

# 周産期低酸素症における胎児・新生児カテコラミン系物質の動態，とくに新生児尿中カテコラミンについて

岡山大学医学部産科婦人科学教室

工藤尚文

岸本廉夫，満谷寛

## 研究目的

胎児は胎盤を介して母体と有機的に結合しているものの，その発育・成長の過程で自律能と適応能を獲得し，自己の内的恒常性を保ち，かつ，ストレスに対しては独自の防禦機構を發動し適応してゆく。一般に成人ではストレスに対する反応性は交感神経・副腎髓質系の反応様式によって評価されることが多いが，我々は胎児においても交感神経・副腎髓質系が防禦機構の主役を演じているのではないかと考え，分娩時の胎児ストレス，とくに低酸素症と catecholamine (CA) の関連を胎児血中，羊水中 CA の変化を追求することにより検討し報告してきた。

このような分娩ストレスを経て出生した児は，出生直後より新たな環境に適応しながら自己の生命を維持して行かねばならないが，この過程は分娩過程に優るとも劣らず，児にとっては stressful なものであろう。そこで今年度は出生早期の新生児尿中 CA を測定し，新生児適応過程における CA 動態とその意義を検討した。

## 研究方法

妊娠合併症のない陣痛発来前の選択的帝王切開例を対象として娩出時の羊水を採取し，ついで，出生直後の新生児に採尿 bag を装着し，出生24時間後まで経時的に採尿した。一部の児については生後4日～7日目の随時尿をも採取した。なお，児はすべて正期産A F D児であり，正常経過を辿ったものを対象とした。また，胎児仮死例，新生児呼吸障害例についても随時尿を採取した。

採取した羊水および新生児尿について，L-dopa，dopamine (DA)，norepinephrine (NE)，epinephrine (E)，3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) を高速液体クロマトグラフィーと電気化

学検出機を組合わせたシステムを用いて同時測定した。測定結果はすべて mean ± SE で表現した。

## 研究結果

### 1. 羊水および胎児尿中 CA 系物質濃度の比較

出生後5分以内に排泄された尿は児が子宮内存在中に膀胱内に貯留された尿と考えられ，これを胎児尿と表現した。表1に示すごとく CA 系5物質の濃度は羊水に比較しすべて胎児尿が高濃度であった。

各物質について胎児尿中濃度の羊水中濃度に対する比を検討すると，L-dopa  $4.1 \pm 0.4$ ，DA  $11.9 \pm 1.8$ ，NE  $8.7 \pm 1.5$ ，E  $7.3 \pm 1.6$ ，DOPAC  $1.9 \pm 0.2$  であり，各物質の濃度比には差がみられ，とくに DA とその monoamine oxidase による代謝産物である DOPAC の濃度比間には有意差が認められた ( $P < 0.001$ )。

さらに，DOPAC/DA 比は胎児尿では  $0.74 \pm 0.15$  と DOPAC にくらべ DA 優位であったが，羊水では  $4.83 \pm 1.34$  と逆に DOPAC 優位であった。

### 2. 正常新生児における尿中 CA 動態

選択的帝王切開児における出生1日以内の尿中 NE，E，DA 濃度の推移をみると，NE では胎児尿  $5406.3 \pm 1011.1$  pg/ml，2時間尿  $9958.0 \pm 2257.2$  pg/ml，5時間尿  $15708.2 \pm 2962.6$  pg/ml，16時間尿 (8～25時間尿)  $13744.8 \pm 1630.0$  pg/ml であった。E についてはそれぞれ  $1045.1 \pm 225.7$ ， $5549.2 \pm 995.8$ ， $8814.6 \pm 2942.8$ ， $4831.9 \pm 567.8$  pg/ml であり，DA はそれぞれ  $16390.1 \pm 1499.7$ ， $54861.5 \pm 5217.4$ ， $67425.2 \pm 4052.3$ ， $99122.9 \pm 12864.3$  pg/ml であった (図1)。

出生後各時間における CA 濃度を胎児尿に対する増加率で表現すると，図2に示すごとく NE は

5時間尿で2.9倍に増加し、以後16時間尿では漸減した。Eも増加率は著しく、2時間尿5.3倍、5時間尿8.4倍となり、以後NEと同様に減少したが、減少傾向はNEより著明であった。DAについてはNE、Eと同様に出生後に増加し5時間尿で4.1倍となったが、その後NE、Eに認められたような減少傾向はなく16時間尿では6.0倍にも増加した。

3. 胎児仮死、新生児呼吸障害例の尿中CA濃度  
胎児仮死例の生後5時間尿中CAはNE 17715.6 pg/ml, E 16818.6 pg/ml, DA 185096.7 pg/mlと3分画とも著明な高値を示した。

新生児呼吸障害例で検討すると、生後2日目でPaO<sub>2</sub> 50 mmHgの低値例、生後7日目でSaO<sub>2</sub>は92%と良好であったが呼吸数60回/分と多呼吸を認めた例ではEは図3に示すごとく正常例に比較し高値で、それぞれ11630.2 pg/ml, 9484.0 pg/mlであった。この2例は呼吸障害以外には異常所見を認めず、血糖も正常であった。またNE、DAは正常範囲内であった。

なお、図3に正常経産分娩児(NVD)の胎児尿中E値を示したが、選択的帝王切開児に比較し3.1倍の高値であった。NE、DAも同様の傾向を示した。

## 考 案

昭和58、59年度に分娩時の胎児血中CAを検討した結果、正常経産分娩例でも陣痛発来前の選択的帝王切開例に比較しNE、Eは高値であり、胎児仮死例では両者ともさらに有意な高値を示した。これらの胎児血中NE、Eの値は胎児血液pHやPO<sub>2</sub>と有意な負の相関関係にあることにより、胎児は低酸素状態になるとCAを分泌し、胎児hypoxic stressの評価として血中CAの測定は有用であると考えられた。

しかし、臨床的にfetus in uteroの状態での胎児血採取は極めて困難である。そこで、胎児尿がその構成成分の1つである羊水に着目し、羊水中CAを測定したところ、胎児血中NE、E動態は羊水にも反映され、羊水中CA分析による胎児hypoxic stress評価が可能であった。半減期の短かい血中CAはある時点での児の受けているストレスや病態進行度の評価に有用であり、一方、羊

水中CAは胎児ストレス反応の総和を反映していると考えられた。したがって、羊水中CA分析は分娩中のみならず、慢性ストレス下にあるlatent fetal distress児の病態解析や機能評価にその有用性が発揮されると考えられた。

次に、正常分娩の進行にともなう羊水中CAの推移を検討した。生理的hypoxiaの負荷とも言われる正常分娩でも、胎児にCAを分泌させるようなhypoxic stressが加わるのは分娩第1期終り頃以降であることを見出した。分娩時の低酸素症を減少させるためには、この時期における胎児酸素環境をより良好ならしめる必要がある。分娩体位の差による効果を仰臥位分娩と座位分娩で比較すると、座位分娩における胎児hypoxic stressはCA濃度から見ると仰臥位分娩の約40%に軽減していた。出生時の血液pH、PO<sub>2</sub>から見ても座位分娩時は良好であり、臨床的にも胎児仮死発生は有意に減少し、座位分娩は児にとって好ましい分娩法であることが示された。

ところで、既に我々は羊水中CAは胎児尿由来であることを報告しているが、今年度の検討より、羊水中のCA系各物質の組成比は胎児尿中組成比と同一ではないことが示された。すなわち、DA濃度とDOPAC濃度の比較により、胎児尿を介して羊膜腔中に排出された高濃度のDAは羊膜腔中で代謝されDOPACに変換されていると推測された。尿中DOPAC濃度は中枢神経系のdopamine-ergic activityを示すと言われているが、羊膜腔におけるDA代謝能に大きく影響される羊水中DOPAC濃度の評価はさらに慎重な検討の後になされるべきであろう。これらの事実は、羊水中CA系物質測定の意義と重要性をそこなうものではないが、各物質濃度の解釈にあたって羊水と新生児尿では異なる点があることを物語っている。

さて、分娩ストレス負荷の全くない選択的帝王切開児では出生直後よりNE、E、DAとも尿中排泄は著増し、なかでもEの増加は著明であった。また、出生5時間以降にはNE、Eは減少するのに対し、最も多量に存在するDAは増加を続け、出生早期のCA3分画の動態はそれぞれ異なっていた。これらの変化は呼吸、循環、代謝系の急激な変化が要求される母体外環境への適応に際し、各CA分画がそれぞれ何らかの合目的性をもって

分泌された結果であろうがその分泌 trigger や分泌様式は胎児期とは異なっている可能性がある。

また、出生早期の児CAの生理的意義については今後の詳細な検討を待たねばならないが、今回認められた正常経産分婭児と選択的帝王切開児の出生時のCA濃度の差は、選択的帝王切開児に比較的多いとされている一過性軽度呼吸障害や無症候性低血糖の病態を説明するものであるとも思われ興味深い。さらに、軽度呼吸障害以外には特に

異常を認めなかった例では、CA 3分画のうちEのみが異常高値であった。この現象と前述の出生直後のEの特徴的急増より、Eは児の正常呼吸発現、維持のために分泌されているのではないかと推察された。

今後、CA分泌能、特にE分泌能がより未熟である早期産児を含めて、呼吸障害を中心とした各種病態と児CA動態との関連をさらに追求してゆく必要がある。

表1  
Catecholamine Values in Fetal Urine  
and Amniotic Fluid

|                | Fetal urine<br>(pg/ml) | Amniotic fluid<br>(pg/ml) | Fetal/Amniotic<br>urine/ fluid |
|----------------|------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| L-Dopa         | 4985.2 ± 1119.4        | 1296.7 ± 319.3            | 4.1 ± 0.4                      |
| Dopamine       | 16390.1 ± 1499.7       | 1528.8 ± 267.0            | 11.9 ± 1.8                     |
| Norepinephrine | 5406.3 ± 1011.1        | 623.7 ± 38.7              | 8.7 ± 1.5                      |
| Epinephrine    | 1045.1 ± 225.7         | 160.5 ± 39.4              | 7.3 ± 1.6                      |
| DOPAC          | 11433.5 ± 1639.3       | 6026.4 ± 777.5            | 1.9 ± 0.2                      |
| DOPAC/Dopamine | 0.74 ± 0.15            | 4.83 ± 1.34               |                                |

N=5 Mean ± SE

Changes in Urinary Catecholamine Levels during  
Adaptation to Extrauterine Life

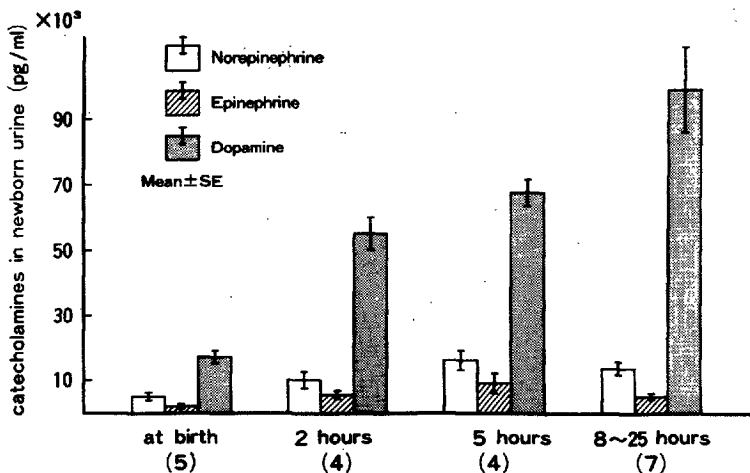


図 1.

### Percent Changes in Urinary Catecholamine Levels during Adaptation to Extrauterine Life

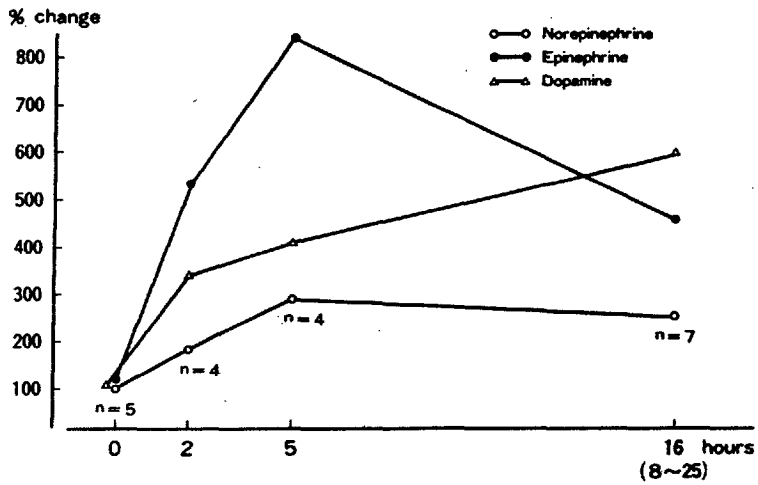


Figure 2.

### Epinephrine Values in Newborn Urine

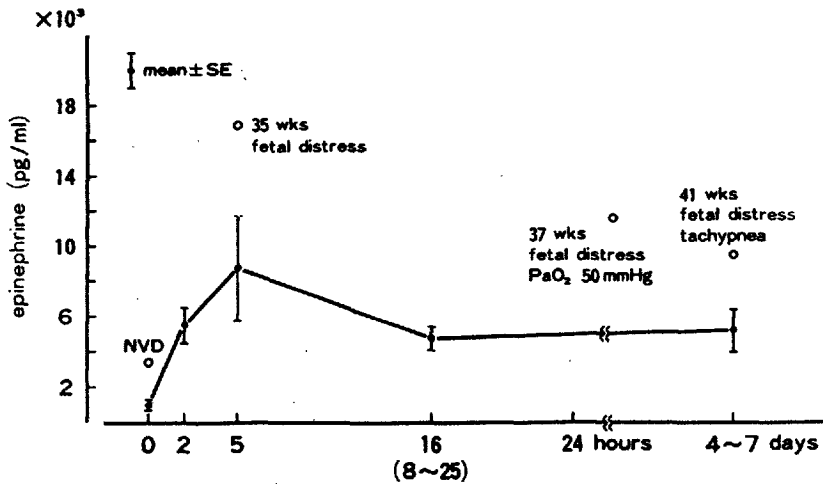


Figure 3.



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



### 研究目的

胎児は胎盤を介して母体と有機的に結合しているものの、その発育・成長の過程で自律能と適応能を獲得し、自己の内的恒常性を保ち、かつ、ストレスに対しては独自の防禦機構を発動し適応してゆく。一般に成人ではストレスに対する反応性は交感神経・副腎髄質系の反応様式によって評価されることが多いが、我々は胎児においても交感神経・副腎髄質系が防禦機構の主役を演じているのではないかと考え、分娩時の胎児ストレス、とくに低酸素症と catecholamine(CA)の関連を胎児血中、羊水中 CA の変化を追求することにより検討し報告してきた。

このような分娩ストレスを経て出生した児は、出生直後より新たな環境に適応しながら自己の生命を維持して行かねばならないが、この過程は分娩過程に優るとも劣らず、児にとっては stress-ful なものである。そこで今年度は出生早期の新生児尿中 CA を測定し、新生児適応過程における CA 動態とその意義を検討した。