

### 3-3. 非免疫性胎児水腫の子宮内治療に関する検討

小柳 孝司\*1 佐藤 昌司\*1 中野 仁雄\*2

#### 目 的

非免疫性胎児水腫(NIHF)の病態分類に基づいた治療プロトコルを作成し、その治療成績から本症の病態生理を明らかにすることを目的とした。

#### 対象・方法

対象は、1983年から1992年までに九州大学医学部附属病院周産母子センターで胎児治療を行ったNIHF 29例である。治療仮説としてこれらの症例を、

(1) 胎児心不全を基礎とした毛細管静水圧の上

昇をきたす群—心拡大および心収縮率(FS値)の低下(FS値<20%)を認める群

(2) 低蛋白血症に起因する血漿膠質浸透圧の低下をきたす群—臍帯穿刺により低蛋白血症を認める群

(3) リンパ管還流障害を示す群

の三群に分類し、治療のプロトコルを作成した(図1)<sup>1)</sup>。

#### I) アルブミン・濃厚赤血球の腹腔内投与

超音波断層法によって胎盤および胎児諸臓器の解剖学的な位置関係を確認したのち、超音波ガイド下に21ゲージのPTC針を用いて腹腔穿刺を行い、腹水除去、次いで加温したアルブミン・

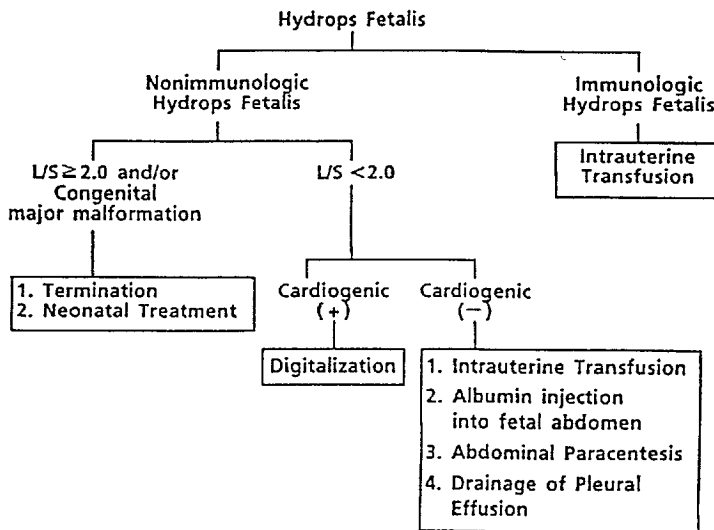


図1 非免疫性胎児水腫(NIHF)に対する胎児治療のプロトコル

\*1九州大学医学部附属病院周産母子センター

\*2九州大学医学部婦人科学産科学教室

濃厚赤血球を約1 ml/分の割合で注入した。アルブミンの投与量は除去した胎児腹水中の蛋白総量の測定値に2～4 gを付加した量とし、濃厚赤血球の投与量はBowmanの方法<sup>2)</sup>に準じて決定した。

### II) 経胎盤的ジゴタリス投与

投与方法は、母体に経口でジゴキシン0.25mgを8時間毎に3回与えて飽和量としたのち、維持量として0.25mg/日を投与した。

### III) 胎児治療効果の評価法

子宮内における胎児の治療効果の判定には、超音波断層法によって観察される胎児の浮腫の程度ならびに腹水および胸水貯留量の経時的な推移を週1回観察した。また、治療前と治療後24時間目における尿産生率の変化、超音波Mモード法を用いて、少なくとも1日1回FS値を計測した。子宮内治療にも関わらず、浮腫や腔水貯留の増悪が認められた症例ならびに胎児心拍数陣痛図で胎児仮死の所見が出現した症例では急速遂娩を図り、新生児期の治療に切り換えた。

## 成 績

### 1) アルブミン・濃厚赤血球の胎児腹腔内投与 (図2)

NIHF 21例に対して、本法を用いた子宮内治療を行った。その中で7例が腹水を、14例が腹水と胸水貯留を随伴していた(表1)。アルブミン・濃厚赤血球の投与回数は1例で4回、4例で3回、8例で1回であった。複数回の治療施行例における投与の間隔は10～14日であった。濃厚赤血球が投与された例は4例で、個々の症例において1回づつ施行された。

胎児尿産生率は3例(症例15, 18, 19)で増加した。残りの18例においても産生率が減少した例は認められなかった。NIHFの症候は4例(症例15, 17, 18, 19)で完全に消失した。また、浮腫のみが改善した症例が1例(症例21)認められた。他の16例ではNIHFの症候は変化しないか増悪する傾向を示した。胸水をともなった症例では症候の改善は全く認められなかった。生存例は21例のうち6例に認められた。新生児死亡は11例に認められた。そのなかで胸水貯留を

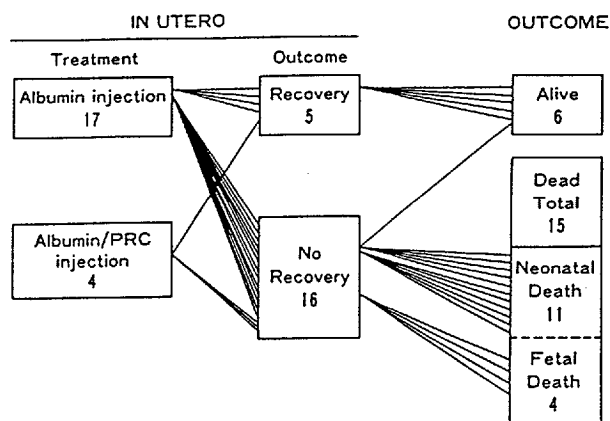


図2 アルブミン・濃厚赤血球の胎児腹腔内投与を施行した21例の臨床経過と転帰

表1 アルブミン・濃厚赤血球の胎児腹腔内投与を施行した21例の臨床像

Case No.	Time of diagnosis weeks	Time of initial therapy weeks	Initial signs			Effects of treatment					Time of delivery weeks	Mode of delivery	Birth weight g	Apgar score (1min)	UA pH	Outcome of death	Cause of death	Final diagnosis
			Ed	As	PE	Ed	As	PE	FUPR	CTG								
With pleural effusion																		
1	31	32	+	+	-	-	-	-	-	NC	35	C/S	2,948	5	7.211	ND	RF	coarctation of the aorta
2	30	32	+	+	-	-	-	-	-	NC	33	C/S	3,255	2	7.191	ND	RF	endocardial fibroelastosis
3	30	31	+	+	-	-	-	-	-	NC	37	C/S	3,620	8	7.211	alive		chylithorax
4	28	31	+	+	-	-	-	-	-	NC	36	C/S	1,820	1	7.294	ND	RF	cystic adenomatoid malformation of the lung/one of the twins
5	21	22	+	+	-	-	-	-	-	NC	25	V	695			stillbirth	HPV B-15infection	
6	28	31	+	+	-	-	-	-	-	NC	32	V	2,650			stillbirth	trisomy 21	
7	29	31	+	+	-	-	-	-	-	NC	32	V	2,070	1	7.217	ND	RF	diaphragmatic hernia
8	25	31	+	+	-	-	-	-	-	NC	32	C/S	1,955	2	7.004	ND	RF	trisomy 21
9	23	25	+	+	-	-	-	-	-	NC	26	V	1,829			stillbirth		
10	26	27	+	+	-	-	-	-	-	NC	33	C/S	2,700	1	7.256	ND	RF	idiopathic
11	29	31	+	+	-	-	-	-	-	NC	34	C/S	2,800	4	7.142	ND	RF	idiopathic
12	27	28	+	+	-	-	-	-	-	NC	34	V	3,170	2	6.852	ND	RF	idiopathic
13	28	30	+	+	-	-	-	-	-	NC	34	C/S	4,250	3	7.162	ND	RF	idiopathic
14	32	33	+	+	-	-	-	-	-	NC	36	C/S	3,650	3	7.146	ND	RF	idiopathic
Without pleural effusion																		
15	29	30	+	+	-	+	+	+	+	NC	34	C/S	2,850	8	7.292	alive		chylascites
16	28	29	+	+	-	-	-	-	-	NC	32	V	2,600			stillbirth		cystic adenomatoid malformation of the lung
17	28	28	+	+	-	+	+	+	+	NC	34	C/S	2,770	7	7.025	alive		meconium peritonitis
18	22	24	+	+	-	+	+	+	+	NC	37	C/S	2,285	2	7.228	alive		idiopathic/tracheal obstruction
19	27	31	+	+	-	-	-	-	-	NC	40	V	3,180	9		alive		idiopathic
20	30	31	+	+	-	-	-	-	-	NC	33	C/S	3,790	3	7.219	ND		sepsis
21	30	30	+	+	-	+	-	-	-	NC	34	C/S	3,370	7	7.226	alive		idiopathic

Ed=Edema; As=ascites; PE=pleural effusion; FUPR=fetal urine production rate; CTG=cardiotogram; UA=umbilical artery; NC=no change; C/S=cesarean section; V=vaginal delivery; ND=neonatal death; RF=respiratory failure. Regarding the effects of treatment, +=the disappearance of NIHF and improvement in FUPR; and -=no change or deterioration

随伴していた10例は全例呼吸不全のため24時間以内に死亡した。また、1例(症例20)は胸水の貯留は認められなかったものの、敗血症のため出生後5日目に死亡した。

2) 経胎盤内ジギタリス投与(図3)

8例において本治療を行った。このなかの5例において皮下浮腫、腹水および胸水貯留が認められた。また、2例(症例6, 8)が皮下浮腫と腹水を、1例(症例7)が腹水のみを伴っていた。ジギタリスの投与期間は2~54日(平均19.8日)であった。子宮内における効果は2例(症例

6, 7)において認められ、尿産生率とFS値の双方が改善すると同時に、浮腫および腹水が完全に消失した。残りの6例では、尿産生率およびFS値はともに変化を示さず、むしろ増悪する傾向が認められた。生存は1例、死産は3例であった。早期新生児死亡が4例に認められたが、死因は3例が心不全、1例が呼吸不全であった(表2)。

考 察

NIHFに対して、今回、われわれが行った胎

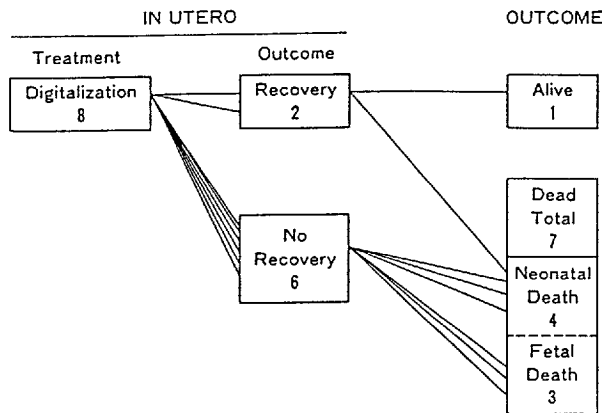


図3 経胎盤的ジギタリス投与を施行した8例の臨床経過と転帰

表2 経胎盤的ジギタリス投与を施行した8例の臨床像

Case No.	Time of diagnosis weeks	Time of initial therapy weeks	Initial signs			Effects of treatment					Time of delivery weeks	Mode of delivery	Birth weight g	Apgar score (1-5)	UA pH	Outcome	Cause of death	Final diagnosis	
			Ed	As	PE	Ed	As	PE	FS	FUPR									CTG
With pleural effusion																			
1	29	23	+	+	+	-	-	-	-	-	NC	31	C/S	2,070	1	7.159	ND	RF	pulmonary A-V fistula
2	22	23	+	+	+	-	-	-	-	-	NC	24	V	830			stillbirth	RF	premature closure of foramen ovale
3	29	29	+	+	+	-	-	-	-	-	NC	30	V	1,820			stillbirth	CF	hypertrophy of bilateral ventricles
4	25	29	+	+	+	-	-	-	-	-	NC	30	V	1,910			stillbirth	CF	hypoplastic right ventricle
5	24	26	+	+	+	-	-	-	-	-	NC	35	C/S	2,650	2	6.912	ND	CF	Ebstein's anomaly
Without pleural effusion																			
6	25	27	+	+	-	-	+	+	+	+	NC	38	V	3,050	5	7.158	ND	CF	double outlet of right ventricle
7	30	31	-	+	-	+	+	+	+	+	NC	37	V	1,960	6	7.156	alive	CF	decreased FS of both ventricles
8	25	26	+	+	-	-	-	-	-	-	NC	29	V	1,320	2	7.162	ND	CF	PS+ASD trisomy 21

Regarding the effects of treatment, + = the disappearance of signs of NHF and improvement in FS and FUPR, and - = no change or deterioration, CF = Cardiac failure.

児治療は二つの目的からなる。第一は浮腫および腔水症の原因に対処する治療である。これに含まれるもののなかには、心収縮能の低下に対する経胎盤的ジギタリス投与と、血漿膠質浸透圧の改善を目的とした胎児腹腔内へのアルブミン投与がある。いまひとつは、腔水症による臓器の発育や成熟障害の可能性を取り除くことを目的とした胸水および腹水の除去である。

アルブミン・濃厚赤血球の胎児腹腔内投与による治療の効果、すなわち胎児水腫の症候の改善率は23.8%(5/21)であった。このなかには症候が完全に消失した4例と、症候の一部が消失した1例が含まれていた。これらの症例の特徴は、どの例にも胸水貯留が随伴していないことであった。一方、胸水をともなった症例14例のなかで症候の改善を示した症例は皆無であった。また、死産4例の中で、3例に胸水が認められた。このように、胸水貯留と治療効果との間に顕著な負の相関が認められる事実は、胎児水腫の背景をなす病態が胸水の有無によって、生物学的な意義を異にする二群に分けられることを示唆している。周産期死亡率の視点からいえば、胸水をともなわない例では7例のうち5例が生存した(71.4%)。加えて、子宮内で治療に反応した5例はすべて生存した。他方、胸水を随伴する例では生存した症例は14例のうち1例(7.1%)のみであった。また、新生児期に死亡した10

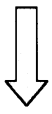
例の死因はすべて呼吸不全であった。このような成績から、アルブミン・濃厚赤血球投与は、胸水を伴わない胎児では、胎児が発育していくうえで子宮内環境の改善と維持に有効な治療法であると考えている。しかしながら、胸水の存在は胎児肺低形成の一因と推察されるので、今後、胸水貯留に対する新たな子宮内胎児管理の確立を考える必要がある。

経胎盤的ジギタリス投与による治療に関しては、本治療法を用いれば、確かに一面では心機能の向上を介して組織還流の改善をもたらす例も存在するが、その効果は一部の症例に留まるため、さらに個別化された選択性の高い治療法の確立が必要であることを意味している。これを律する要因は、胎児水腫例では胎盤を介したジゴキシンの胎児への移行が障害されている可能性、また、Parkら<sup>3)</sup>が報告しているように胎児ではジギタリスのクリアランスが高いこと、さらに胎児心筋はジギタリスに対する感受性が低いことによると考えられる。したがって子宮内で治療に有効な血中濃度を維持するためには、ジゴキシンの大量投与を検討することが必要である。しかしながら、母体に対する安全性を考慮すれば、胎児血中の治療に有効なジギタリス濃度を確保することには限界がある。このように、ジギタリスをはじめとした薬物をいかにして直接胎児に投与するか、その方法を確立する

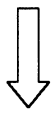
ことが今後に残された課題である。

#### 参考文献

- 1) Maeda H, Shimokawa H and Nakano H: Effects of intrauterine treatment on nonimmunologic hydrops fetalis. *Fetal Ther.*, **3**: 198,
- 2) Bowman JM: The management of Rh-immunization. *Obstet. Gynecol.*, **52**: 1, 1978.
- 3) Park MK: Use of digoxin in infants and children, with specific emphasis on dosage. *J. Pediatr.*, **108**: 871, 1986.



**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



#### 目的

非免疫性胎児水腫(NIHF)の病態分類に基づいた治療プロトコルを作成し,その治療成績から本症の病態生理を明らかにすることを目的とした。