

特別講演

胎内発育障害の臨床

東京女子医科大学 産婦人科学

タケダ ヨシヒコ
武 田 佳 彦

(受付 平成10年1月5日)

**Pathophysiology and Clinical Management of Fetus with
Intrauterine Growth Retardation****Yoshihiko TAKEDA**

Department of Gynecology, Tokyo Women's Medical College

Intrauterine growth retardation (IUGR) and chronic hypoxia are two major clinical features of IUGR. Uteroplacental insufficiency causes impairment of placental nutritional transport that results in fetal growth retardation. On the other hand, uteroplacental insufficiency also develops chronic hypoxia that associates with a series of hemodynamic changes and finally fetal distress is manifested. We have established new principle in management by response of fetal head growth. When head growth stop more than 1~2 weeks, delivery of the baby should be indicated, even if abnormal cardio-tocogram may not appeared. The infusion of heparin and antithrombin III (ATIII) for growth retardation and intermittent oxygen inhalation (FiO₂ 0.4) for chronic hypoxia were effective as intrauterine treatment.

はじめに

我が国の周産期死亡の減少の経過はきわめて顕著で世界に類をみず、出生体重1,000g以上では周産期死亡死亡率で0.5/1,000を切る世界最高水準にあり、500g以上でも9.75/1,000に達し、なお減少傾向が続いている。周産期死亡の内訳も治療内容の向上により大きく変化しており、かつては20%前後であった奇形の比率が40%に増加し分娩障害は激減し、母体管理の向上は、妊娠中毒症その他の母体要因の低下として明確に認める。一方、常位胎盤早期剝離で代表される胎盤異常、頻度は少ないが感染症などは減少傾向がみられず、低出生体重児の呼吸障害と共に今後の重点課題として残されている。

近年、子宮内発育遅延児 intrauterine growth retardation (IUGR) の生存率が向上しているが、このような児の発育障害、脳障害が目立ってきている。そのため、IUGR のハイリスク群を早期に診

断し、その病態に応じた intensive care を行う必要がある。

IUGR は単一の疾患ではなく、種々の発症要因から生じる様々な病態が重なりあった一つの症候群である。その発症病態は、完全には解明されていないため、いまだ確立した有効な治療法がなく周産期医療における最も重大な問題の一つとなっている。

IUGR は妊娠中に胎児仮死に陥る頻度が高く、出生前管理の良否が、出生児の短期的、長期的予後を左右する。そのため、胎児の機能的評価を十分に行いつつ、適切な時期に娩出を考慮しなければならない¹⁾。特に、妊娠早期発症の IUGR の重症化は、子宮内環境の悪化に起因することが多いため、その妊娠継続は極めて困難で、重篤な胎児障害にいたる前に、新生児期への適応が得られた胎児は、できるだけ早く娩出させることが必要となり、強力な NICU 管理を前提とした早期の急速遂

娩が試みられ、良好な成績が得られている。このような管理方針にそった、東京女子医科大学母子センターの IUGR 診療の実際を、その病態を加味しまとめた。

1. IUGR の原因

IUGR は、そのプロポーションの相違から、一般に頭部および躯幹の発育がともに障害される symmetrical IUGR と、頭部の発育が保たれ、躯幹の発育が抑制される asymmetrical IUGR に分類され、臨床的頻度としては後者が80%前後を占める。IUGR の発症要因は様々であるが、胎児低形成 symmetrical IUGR は、染色体異常、胎内感染、薬物服用などにより妊娠早期から胎児発育障害を呈し、細胞分裂の過程に何らかの障害を受けた結果、頭部および躯幹の発育がともに障害されるタイプである。また、asymmetrical IUGR は、胎盤、臍帯の異常、妊娠中期発症の妊娠中毒症や母体の呼吸器疾患、腎疾患、心疾患、内分泌疾患などの合併症妊娠に高頻度にみられ、胎盤の物質交換障害つまり栄養障害を伴い少なからず慢性低酸素症を合併している (表)。

2. IUGR の病態

1) Insulin-like growth factor との関連

分子生物学的研究からの insulin-like growth factor-I (IGF-I) は胎児発育に密接に関与している²⁾³⁾。体液中の IGF はその大部分が特異的結合蛋白 binding protein (IGFBP) と結合した状態で存在し、IGFBP は IGF と結合することによりその作用を抑制または促進し、IGF の機能調節因子として重要な役目を担っている。IGFBP は現在 BP-1 から BP-7 までの7つが同定されている。妊娠中の母体血中の IGF-I の濃度は、総 IGF-I 量も BP に結合していない遊離の IGF-I も妊娠中期以降に増加 (図1上) し、母体血中 IGF-I と出生時児体重では正の直線相関がみられ、母体の IGF-I が胎児発育に関与している (図1下)。

妊娠マウスの実験から、母体に Day 14 から17まで抗 IGF-1 抗体を投与し、母体の IGF-I を中和し、Day 18 に³H-AIB を投与し、胎児への AIB の輸送を検討すると、抗体投与により Day 18 の胎児重量はコントロールより15%ほど減少し、抗体投与群

表 IUGR の原因

[A] 胎児低形成 (symmetrical IUGR)	[B] 胎児低栄養 (asymmetrical IUGR)
1. 子宮内感染 (TORCH)	1. 胎盤・臍帯の異常 胎盤機能不全, 周郭胎盤, 臍帯付着異常など
2. 染色体異常	2. 母体合併疾患 妊娠中毒症, 糖尿病
3. 奇形症候群	心疾患, 重症貧血など
4. 母体薬物摂取	3. 多胎
5. 遺伝的要因 (normal small)	
[C] 原因不明	

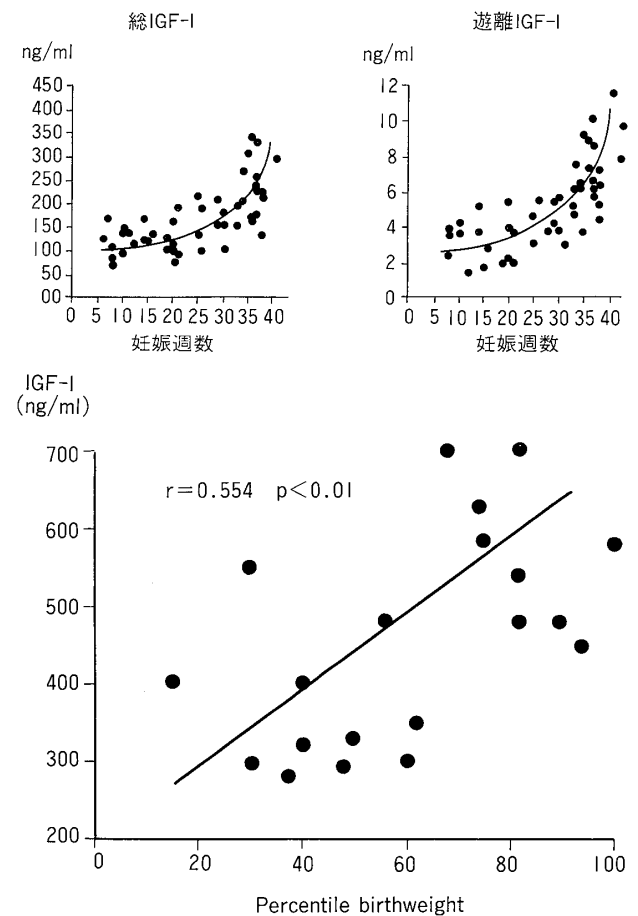


図1 上: 母体血中および遊離 IGF-1 の動態, 下: 母体血中 IGF-1 と出生時児体重の相関

ではコントロール群に比べ、AIB の胎児への移行が抑制される。母体の IGF-I は胎盤の物質輸送系を活性化することにより母体から胎児への栄養輸送に促進的に働き、その結果胎児発育が促進されると考えられる。

妊婦血中の各 BP の動態を Western ligand blot で解析すると、糖鎖の違いにより BP-3 のほかに BP-2, -1, -4 が確認される。BP-3, -2, -4 は妊

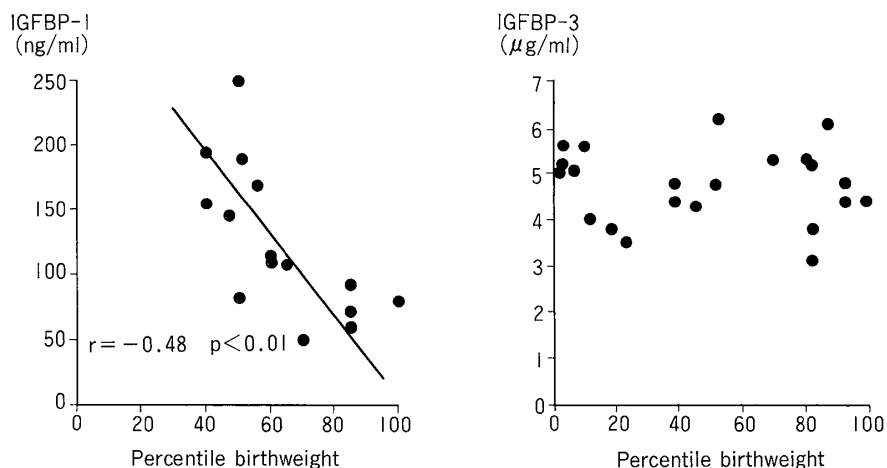


図2 母体血中IGFBP-1, IGFBP-3と出生時児体重の相関

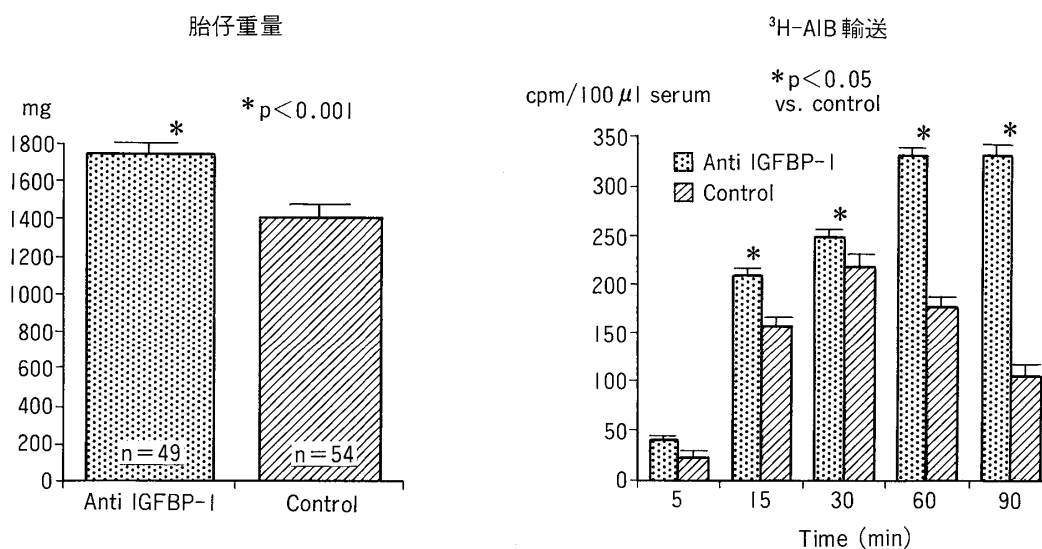


図3 IGFBP-1中和時のマウス胎仔重量と胎仔への $^3\text{H-AIB}$ の移行

娠初期より IGF に対する結合活性が減少し、産褥 1 日目まで回復する。逆に BP-1 は妊娠中に漸増する。このような BP の結合活性の減少は妊婦血中に増加したプロテアーゼが BP を不活性化するためと考えられる。妊娠 24~36 週の母体血中 BP-1, BP-3 と出生時児体重との関連を検討すると、BP-1 と児体重には負の相関が認められ、BP-1 は胎児発育に抑制的に作用し、一方、BP-3 と出生時児体重には相関はみられなかった (図 2)。

妊娠マウスに Day 14, 17 に抗 BP-1 抗体を投与し、BP-1 を中和した後、Day 18 に母体に $^3\text{H-AIB}$ を投与して胎児への輸送を検討すると、抗体投与により Day 18 の胎仔重量はコントロールより

25% ほど増加し、胎児への AIB の移行も抗体を投与したマウスの方がコントロールより明らかに促進された (図 3)。また、 $^{125}\text{I-IGF-I}$ の胎盤 IGF-I レセプターへの結合に及ぼす BP-1 の影響をみると BP-1 は用量依存性に IGF-I のレセプターへの結合を抑制する。IGF-I による $^3\text{H-glycine}$ の絨毛細胞への取り込みに及ぼす BP-1 の影響を検討すると、IGF-I と同時に BP-1 を添加した場合、用量依存性に IGF-I のグリシン取り込みが抑制される。すなわち、母体の BP-1 は IGF-I が胎盤のレセプターへ結合するのを抑制することにより IGF-I の作用を阻害し、胎児発育に抑制的に作用すると考えられた。

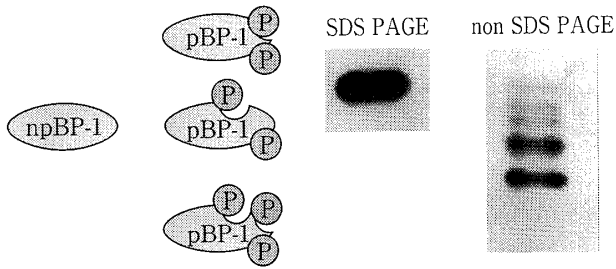


図4 IGF-BP-1磷酸化異性体

妊娠28~34週の母体血と臍帯血のIGF-IとBP-1値を計測すると、胎児のIGF-Iは母体よりはるかに低値で、反対にBP-1は高値であり、この時期の胎児の発育スピードを考慮すると、IGF-IとBP-1による胎児発育調節機序は、母体とは異なるメカニズムが介在することが示唆された。

近年、BP-1には磷酸化異性体が存在し、さらにBP-1はIGF-Iの作用を抑制するだけでなく、細胞表面でのIGF-Iの作用を促進する可能性が示唆されている。そこで、胎児における磷酸化BP-1の意義を検討すると、磷酸化の程度と部位により一つの非磷酸化BP-1と4~5つの磷酸化BP-1が区別される。

図4は、羊水のBP-1のimmunoblotを示す。磷酸化BP-1はアミノ酸配列および分子量が非磷酸化BP-1と同じであるため通常のSDSポリアクリラマイド電気泳動では分離されないが、磷酸化されることにより分子の荷電が増加するため、nonSDSポリアクリラマイド電気泳動では非磷酸化BP-1と4つの磷酸化BP-1が分離される。妊娠28~34週の早産例の母体血と臍帯血のBP-1の量を比較すると臍帯血中のBP-1総量は母体血より圧倒的に多く、臍帯血での非磷酸化BP-1の比率が母体血より多い。満期産のAFD児とSFD児の臍帯血中BP-1を測定すると、SFD児ではAFD児よりBP-1総量が多いだけでなく磷酸化BP-1の比率も多く、胎児発育異常においても、BP-1の磷酸化異性体の動態が異なっていた。

磷酸化の有無によるBP-1のIGF-Iに対する細胞内代謝機構への関与について、胎児由来線維芽細胞を用い、磷酸化・非磷酸化BP-1のIGF-Iによる³H-AIB取り込みに及ぼす影響を調べると、

IGF-Iはコントロールの3倍に³H-AIBの取り込みを増加させるが、等量の磷酸化BP-1をIGF-Iと同時に添加すると取り込みは抑制され、逆に非磷酸化BP-1を添加すると促進される。胎児においてこの非磷酸化BP-1の割合が母体血より多いことは、胎児の驚異的な発育速度を説明すると考えられる。

IGF-IとBP-1の胎児成熟における意義を検討すると、妊娠マウス母体に抗BP-1抗体を投与し、BP-1を中和したときのDay 17の胎仔肺の組織学的検討から、L肺胞II型細胞の層状封入体が抗体投与により増加して、肺の成熟が進んでいるのがわかる。抗IGF-I抗体と抗BP-1抗体を投与したときの胎仔肺の成熟をポイントカウンティング法で検討すると、抗IGF-I抗体を投与したときのDay 18の胎仔肺では、成熟の指標となるgas exchange air spaceはコントロールより減少しており、反対にsurrounding tissuesは増加する。一方、抗BP-1抗体を投与したDay 17の胎仔肺ではgas exchange air spaceはコントロールより増加しており、成熟は促進されていると考えられる。このようにIGF-IとBP-1は胎仔発育だけでなく成熟にも関与していると考えられた⁴⁾。

2) エンドセリンとの関連

Hypoxiaによる血管収縮性の亢進にエンドセリンが胎盤機能不全によるIUGRに関与するかどうかを検討すると、妊娠ラットを用いてヒトの妊娠後期に相当する妊娠18日に片側の子宮動脈を結紮すると胎児に慢性低酸素負荷を加えることができる。妊娠末期に相当する妊娠21日に胎仔胎盤を取り出して、体重、身長を測定すると、結紮したラットでは、結紮しないラットに比し有意に体重、身長が小さくなる(図5)。

子宮動脈結紮モデルでは、ヒトの妊娠中毒症にみられるIUGRと同様に、肝臓、腎臓などの内臓の発育障害が強いにもかかわらず、脳の発育は障害を受けずasymmetricな胎児発育障害をきたす。ラット胎仔諸臓器では、臓器重量の変化と対称的に、発育障害のみられた肝臓、腎臓では約2倍にエンドセリン遺伝子発現は亢進する。一方、発育障害のみられなかった脳では、その変化がみ

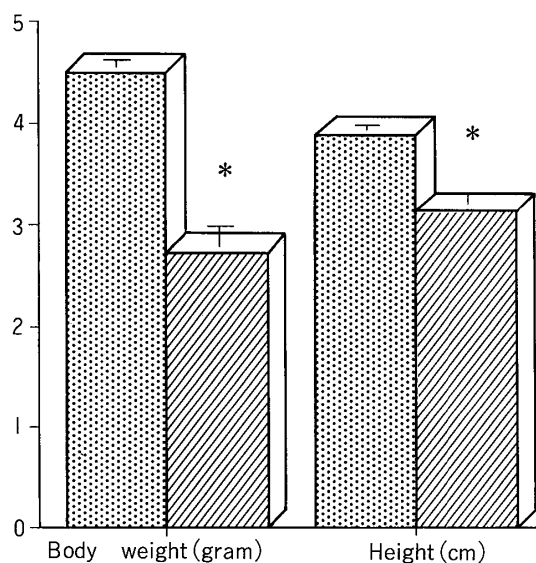


図5 子宮動脈結紮ラット胎仔の体重, 身長
 ■: CTR (n=9), ▨: ligation (n=6), mean ± SE,
 *: p < 0.01.

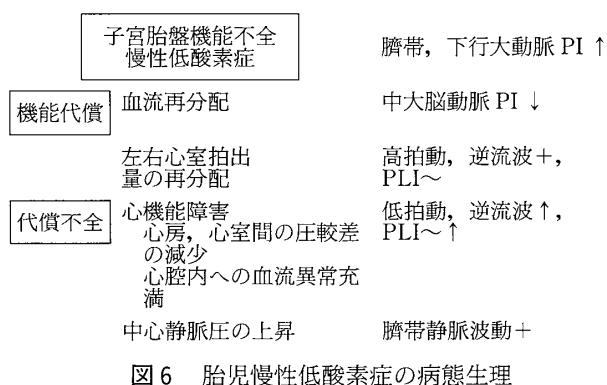


図6 胎児慢性低酸素症の病態生理

られず, エンドセリンは低酸素負荷に対して, 臓器局所の血流を調節し臓器障害に影響することが考えられた⁵⁾.

3) 慢性低酸素症との関連

IUGR 児は慢性の低酸素状態にあることが知られているが, この低酸素症に対する胎児の反応は, 図6に示すようにその低酸素症の程度により3つのstageに分けられる。

正常代償期では, 躯幹の発育のみが障害され, この過程は胎児自身の自己制御として捕えられる。さらに, 低酸素症の進行により, 脳などへの重要臓器への血流を保持する脳保持機構を呈する病的代償期から, ついには, 代償不全に至る。IUGRの心機能評価では, 胎児下大静脈拍動波形からの中心静脈圧波形から, 心収縮, 拡張に伴う

圧較差の変動が明らかとなり, 心負荷に対する代償期は高拍動として, 代償不全期つまり心不全では, 低拍動として捕えられる。非代償期に至った胎児は顕性の胎児仮死となり, 出生後も様々な新生児期合併症を起こしやすく, さらに神経学的後障害を残す危険性も高くなるので, IUGR管理のポイントはこの代償不全期に至る前を捕え適切な時期に, 適切な方法で分娩させるために, 胎児の病態変化を正確に評価することにある。

3. IUGR 診断

1) 超音波による胎児計測

IUGRは, 超音波胎児計測により診断されるが, 重要なことは, 妊娠初期に正しい週数評価がなされているかどうかという点にある。基礎体温から排卵日が確認できる症例を除く症例に対して妊娠15週までに, 2から3回の超音波胎児計測を行い1週以上のズレがあれば妊娠週数, 分娩予定日の補正を行う。計測値2cmが胎嚢 (gestational sack) なら6週, 頭殿長 (crown rump length) なら9週, 児頭大横径 (biparietal diameter) なら12週に一致する。

IUGR胎児の予後を規定する重要な因子として, 頭部発育の良否がある。asymmetrical, IUGR症例でも, 胎児の状態が悪化すると, 頭部発育も不良となり, あたかも symmetrical IUGRであるかのようなプロポーションを示すものがある。頭部発育が停止した胎児は, 出生後も神経運動発達障害を起こすリスクが高いので, 超音波推定体重の推移とともに, 頭囲計測値の推移を約1週間ごとに計測する⁶⁾。

2) 超音波血流計測

超音波ドプラー血流診断の臨床応用, 妊娠中毒症の発症予知, IUGR児における血流再分配の評価, 胎児 well-being 評価, 胎児仮死の予見性, あるいは胎児心機能評価など, 様々な領域における診断手段の1つとして広く臨床応用されている。血流速度波形は, 心臓からの入射波と末梢からの反射波とが合成され形成される。末梢抵抗が増加すると反射波が強くなり拡張期血流が減少し, さらに途絶, 逆流となる。産科領域では, 主に, pulsatility index (PI), resistance index (RI)

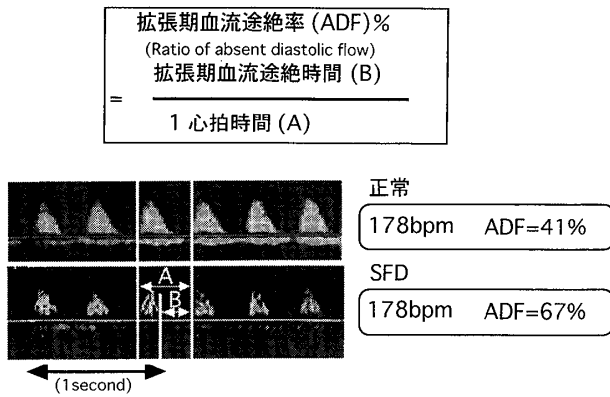


図7 臍帯動脈拡張期血流途絶率

の式が用いられる。

胎盤形成期における血流計測では、経膈超音波ドプラー法を使用し妊娠初期（7～15週頃）の臍帯動脈血流計測が可能である。胎盤形成期の子宮胎盤循環では、母体側からは子宮動脈からの穿通枝さらに末梢の螺旋動脈が、胎児側は臍帯内の臍帯動脈を經由して胎盤に入り、主幹絨毛に流入する。さらに絨毛内の毛細血管網に入り、臍静脈を通過して胎児に還流する。15週までに絨毛間血流が観察され拡張期血流が出現する。この臍帯動脈拡張期血流が出現するため妊娠15週までにPIが大きく低下し、胎児胎盤循環が確立すると考えられる。

胎盤循環の確立評価のため、臍帯動脈で、心拍数で補正できる指標として1心拍(A)における拡張期血流途絶時間(B)の割合をB/A比(%)で算出し検討すると、正常では、妊娠12週頃で途絶率は50%以下で、15週で拡張期血流が出現するため0%となり胎児循環が確立する。

図7の血流速度波形は、妊娠11週における2例の臍帯動脈血流波形を示している。この2例の心拍数は178bpmで同じであるが、上は正常発育胎児、下がIUGRを呈した例である。下の波形が、1心拍に占める途絶時間の割合が大きいため、途絶率は67%と大きくなる。この途絶率を使用し妊娠初期から胎児の予後を検討すると、70%以上に増加した例は子宮内胎児死亡に、40～70%で増加した症例では、胎盤循環の確立遅延に起因し、胎盤形成不全によるIUGRに関連していた。

3) 血管径拍動波形計測

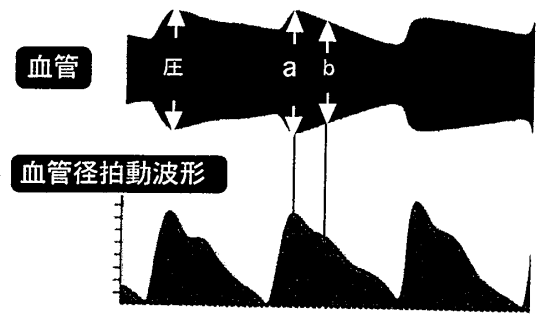


図8 血管径拍動波形計測

循環動態を正確に評価するには血圧変動の評価も重要であり、母体腹壁を通し胎児の深部領域の血管径拍動波形を測定できる方法を開発した。本法は、血管壁の動きの変化が心拍・血圧変動によるものであることに着目し、その壁の動きをエコートラッキング法により図8に示すように、動脈血管においては、a点での血管径をプロットし、次にb点での血管径をプロットし、1秒間に約3,000回もの血管径の変動を連続的に計測し波形を記録する。

図9は、正常発育胎児30週での下行大動脈血管拍動波形、微分波形を示す。拍動波形の最高最低値は、微分波形で0点を通るので計測誤差を少なくするために微分波形を求める。収縮期血管径(systolic diameter; Sd)、拡張期血管径(diastolic diameter; Dd)、収縮期径(最大血管径)、拡張期径(最小血管径)の差が心収縮期での径拍動である。この拍動波形は直接内波形と一致した波形を呈し、径拍動は、脈圧変動に対応する。

胎児の体血圧変動については、推定体重が大きいlarge-for-date (LFD) 児と小さいsmall-for-date (SFD) 児との比較では、LFD、SFDともに拡張期径は週相当の太さで、体重当たりによればSFDでは拡張期径が大きくなり、拡張期圧増加を、さらに、脈圧に対応する径拍動ではLFDは大きく、逆にSFDでは小さく、LFDは脈圧増加が、SFDでは脈圧低下が考えられた⁷⁾。

胎児下大静脈でも拍動波形を計測することが可能である。下大静脈拍動波形は中心静脈圧波形に一致し、右心機能評価に有用であり、心収縮、拡張期の圧較差の評価にA点からX点まで、V点からY点までの下降をそれぞれX, Y, descentと

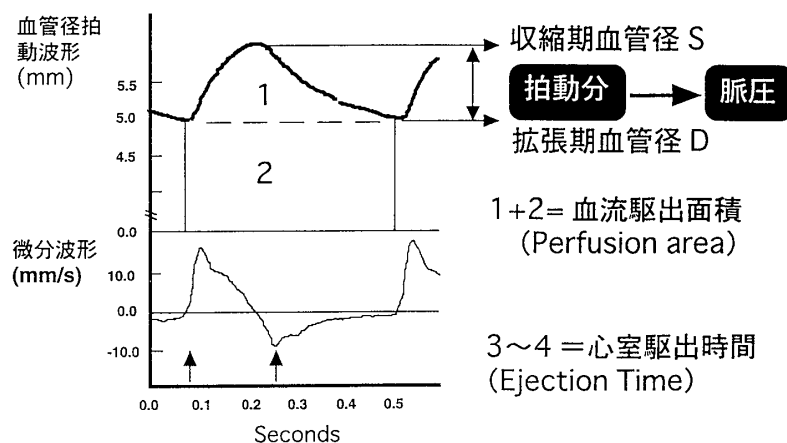


図9 正常発育胎児妊娠30週の下行大動脈血管径拍動波形

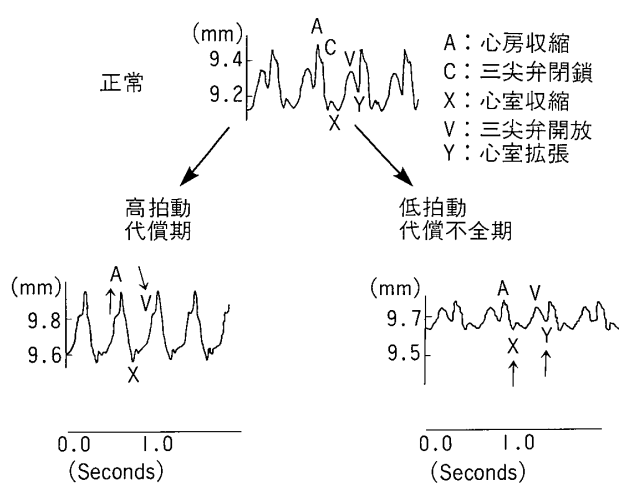


図10 下大静脈血管径拍動波形

し、心駆出率、心充満率が評価可能である。心収縮、拡張にともなう圧較差の変動が明らかとなり、心後負荷増加に対する代償期は高拍動として、代償不全期つまり心不全では、低拍動として捕えられる(図10)⁸⁾。

4) NST：中央監視システム

IUGR 胎児の子宮内での変化、特に胎児仮死の徴候が現れていないかどうかをリアルタイムに知りうる一つの検査法として、Non-Stress Test (NST) は今日でも十分有用な検査法であり広く日常臨床で使用されている。

種々のハイリスク妊娠を取り扱っている当母子センターでは、毎日多数例の NST を行い、各症例の日々の変化を的確に評価する必要がある。これを管理する方法として、ナースステーションでの集中監視システムを用い、特にハイリスク症例に

ついては光ディスクによる患者個別の NST データ管理を導入している。個々の NST 判定は、日母 ME 委員会の基準に準じるが、この際 false negative を減らす工夫として、胎動モードの活用や音響刺激によるテストを併用しさらに胎児仮死が疑われる症例では、NST 所見に加えて、超音波検査による、呼吸様運動、躯幹の運動、四肢の筋緊張、羊水量の 5 項目について、異常の有無を判定する biophysical profile scoring (BPS) により、胎児の健全性を評価する。

5) 胎児採血

超音波診断装置とその技術の発達により、胎児あるいは胎児付属物の詳細が観察可能となり母体腹壁から直接胎児の臍帯静脈から採血が可能となった。早期に発症した重症 IUGR、特に symmetrical IUGR 症例に対する染色体異常や胎児子宮内感染の有無のチェック、NST、BPS、等で胎児仮死が疑われ、確定に至らない症例における真の低酸素症、アシドーシスの有無のチェック、あるいは様々な母体や胎児に対する胎内治療の治療効果の評価に有効である。

4. IUGR の管理

IUGR 管理のポイントは、胎外生活が可能と判断されるまでその胎児に不可逆的な異常を起こさせないように胎内環境の調整、改善を計りつつ、新生児管理にゆだねる最も適切なタイミングを計ることにある。具体的には、まず IUGR の原因・タイプを診断し、治療の適応であるか否かを検討する。比較的妊娠早期発症の symmetrical IUGR、

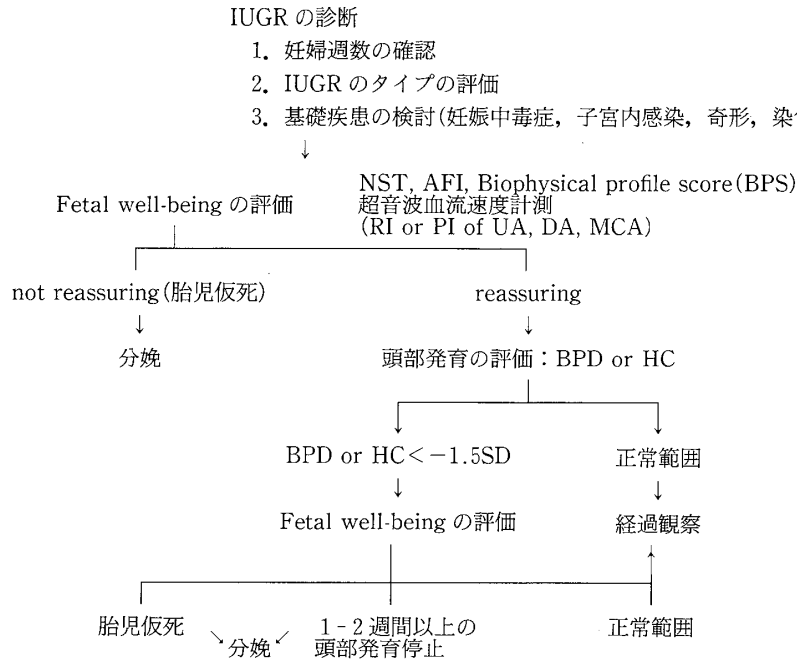


図11 IUGR の管理

心奇形ほかの奇形を有する IUGR など, 染色体異常が疑われる症例であれば, 臍帯穿刺等による染色体分析も考慮する. その他の症例に対しては, 経時的な NST, BPS, 超音波血流診断等により, 胎児仮死徴候の有無を検討するが, この際, 児の出生後予後にかかわる重要なチェックポイントが頭部発育の評価で, asymmetrical IUGR 症例でありながら, 頭部発育が正常範囲から逸脱してくるものの予後は不良となるリスクが高いため, このような場合は, 早期に分娩を考慮する (図11).

临床上 IUGR が最も高頻度に認められる妊娠中毒症, 特に児の予後が不良となりやすい早期発症型, 重症例における出生児の予後を, 当母子センターでの頭部発育評価による出生前管理基準の変化から, 1984年から1987年までの前期と1988年から1994年までの後期に分け比較すると, 2週以上の頭部発育抑制がない症例では, 神経学的後障害, 新生児死亡も少なく, intact survival は95%以上であり, 正確な個別的胎児評価に基づいた適切な出生前管理を行えば, 児の予後は改善できると考えられる.

5. IUGR の胎内治療

臨床的に胎内治療の対象と考えられるのは, 主として低栄養タイプの asymmetrical IUGR で,

明らかな胎児仮死徴候のない症例で, 发育障害例に認められる母体の凝固亢進状態・血流障害の改善を目的としたヘパリン・AT 療法と, 胎児の慢性低酸素状態に対する母体酸素投与療法である.

1) ヘパリン・AT III 療法

ヘパリン・AT III 療法は, 妊娠とその進行に伴い, 血液凝固系が線溶系に比べ, より有意に亢進していることは, 分娩時の止血に対する合目的な変化と考えられる. その一方で, 子宮・胎盤血流を維持するために, 胎盤局所では AT III などの凝固抑制系が機能的代償を行っていることや, 胎盤局所でのより強い線溶の活性化, プロスタサイクリン等の血小板凝集抑制物質の存在なども知られるようになり, さらに, これら凝固線溶系バランスの破綻が, 妊娠中毒症の発症や, IUGR 発症に関与していると考えられる. 母体 AT III が低下している例では, ヘパリンと AT III を組み合わせ投与すると, 超音波による計測データからその治療効果が, より高く評価された (図12).

2) 間歇的母体酸素投与療法

慢性低酸素状態にある IUGR 児に対する間歇的母体酸素投与療法の方法・効果については, 母体酸素投与時の効果を直接胎児採血データから証明された. さらに, 酸素投与に対する胎児の反応

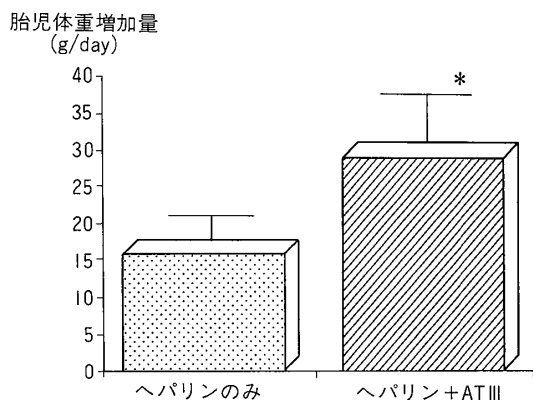


図12 IUGR 胎児の体重増加に対するヘパリン (+AT III) 療法の効果
* $p < 0.1$ vs ヘパリン.

超音波ドプラー法による血流速度の変化からみると、酸素投与に対する血流の改善が認められるのは投与開始から1時間までで、その後は投与前の状態に戻ってしまうことが明らかとなり、間歇的母体酸素投与が有効であると考えられた(図13)。この効果は胎盤のガス交換能が保たれている症例であることが条件で、胎児の予後を胎盤のガス交換能から推定する指標ともなる⁹⁾。

3) 人工羊水注入法

分娩時の急性胎児仮死の多くが、臍帯、胎盤等の圧迫から生じる胎児の低酸素負荷であり、これらの物理的圧迫を軽減することができる人工羊水注入法が、子宮内仮死蘇生法として有用である。羊水過少を伴うことの多いIUGR児の分娩は、胎

児予備能の低下とも相まって急性胎児仮死となるリスクが高いため、この人工羊水注入法が有効である。

4) 体部帝王切開法 (幸帽児帝王切開)

分娩時の低酸素ストレスに対する予備能が低下しているIUGR胎児、特にその児が極低出生体重児であると予想される場合や、羊水過少を伴うIUGRである場合などは、その分娩様式として胎児へのストレスの少ない帝王切開術が選択され、子宮体部縦切開法、あるいは胎児を破膜せず卵膜に包まれたままの状態娩出させる幸帽児帝王切開法を選択する。

5) 低用量アスピリン (low dose aspirin ; LDA) 療法

アスピリンは、トロンボキサンの産生を抑制することにより、血管拡張作用、血小板凝集抑制作用を持つ血管内皮細胞からのプロスタサイクリン産生を優位にすることで、胎盤形成期における絨毛細胞の子宮内膜への侵入機転を保護し、局所の血流を増加させる作用をもつため、これらの機序の障害がその発症にかかわっていると考えられる妊娠中毒症、ひいてはIUGRの発症予防に効果的であることが明らかとなった(図14)。

妊娠早期に発症した重症妊娠中毒症は、次回妊娠で高率に反復するため、その予防を目的として低用量アスピリン療法を行ったところ、投与しなかった症例では約半数に妊娠中毒症が反復してい

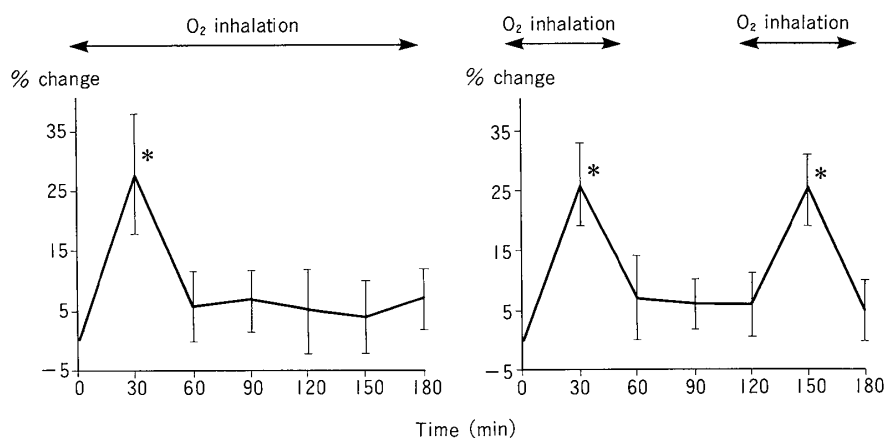


図13 下行大動脈最高血流速度の変化からみた母体酸素投与の効果—持続法と間歇法の比較

* $p < 0.001$ vs 0 time.

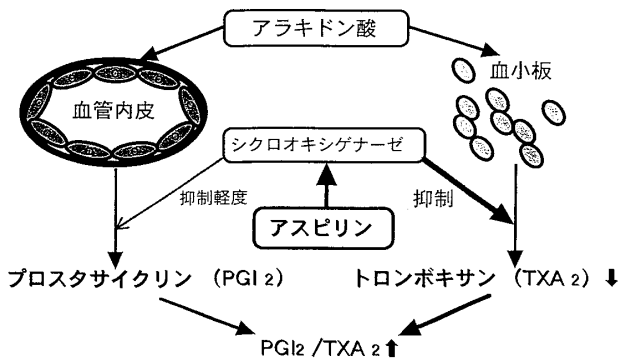


図14 低用量アスピリンの作用機序

母体・胎児	第2回妊娠	中毒症 反復率
(いずれも重症 妊娠中毒症症例)	中毒症発症 25例	←49%
	中毒症なし 26例	
LDA 療法群 11例	LDA (+) 中毒症発症 1例	←9.1%
	LDA (+) 中毒症なし 10例	

図15 LDA 療法の妊娠中毒症反復予防効果

たのに対し、LDA 投与症例では中毒症反復症例はわずかに1例(9.1%)のみで、本療法の有用性が示された(図15)。

おわりに

IUGR の診療は、病態の解明、診断技術の進歩、母児相関に基づく治療法の開発などに支えられて大きく進歩し、当初課題であった成熟児 IUGR の新生児期適応障害は、ほぼ完全に克服された。しかし32週未満の早期の極小あるいは超低体重出生児また、発育抑制のない AFD 児でも、集学的治療によっても後障害を残す危険性が少なくない。このような重症胎児の管理には、母体合併症を含めた産科管理と胎児発育やその機能を詳細に評価・

管理する母体・胎児 ICU, 並びに, maximum care を実施できる新生児 ICU とが一体化した周産期管理体制の確立が急務である。

最近全国の医療圏ごとに、総合周産期センターの設置が行政の施策として推進されており、その成果が期待される。超未熟 IUGR の管理は、臨床胎児学と未熟児診療との接点であり、周産期医療の当面の最大の目標でもある。

文 献

- 1) 森 晃, 武田佳彦: IUGR の管理娩出時期. 日産婦会誌 49: N283-N286, 1997
- 2) Iwashita M, Kobayashi M, Matsuo A et al: Feto-maternal interaction of IGF-1 and its binding proteins in fetal growth. Early Hum Dev 29: 187-191, 1992
- 3) 岩下光利, 武田佳彦: 胎児発育と成長因子. ペリネイタルケア 14: 81-86, 1995
- 4) 岩下光利, 坂元正一, 中山摂子ほか: IGF-1 とその結合蛋白の胎児発育および肺成熟にあたえる影響. 日界面会誌 23: 69-71, 1992
- 5) 高木耕一郎: 胎児胎盤循環とエンドセリン. ペリネイタルケア 15: 869-875, 1996
- 6) 中林正雄, 井槌慎一郎, 村岡光恵ほか: 妊娠中毒症と IUGR. 日新生児会誌 32: 550-556, 1997
- 7) Mori A, Trudinger B, Mori R et al: The fetal aortic pressure pulse waveform in normal and complicated pregnancy. Br J Obstet Gynecol 104: 1255-1261, 1997
- 8) Mori A, Trudinger B, Mori R et al: The fetal central venous pressure waveform in normal pregnancy and in umbilical placental insufficiency. Am J Obstet Gynecol 172: 51-57, 1995
- 9) Mori A, Iwashita M, Nakabayashi M et al: Effect of maternal oxygen inhalation on fetal hemodynamics in chronic hypoxia with IUGR. J Maternal-Fetal Invest 2: 93-96, 1992