

原 著

胎児低酸素症に占めるエンドセリンの役割に関する研究

東京女子医科大学 産科婦人科学教室 (主任: 武田佳彦教授)

ハシグチ カズナリ
橋 口 和 生

(受付 平成7年4月20日)

The Role of Endothelin-1 in Fetal Hypoxia**Kazunari HASHIGUCHI**Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Yoshihiko TAKEDA)
Tokyo Women's Medical College

The role of endothelin-1 (ET-1), a potent vasoconstrictor peptide secreted by endothelial cells, in fetoplacental circulation was investigated in relation to fetal hypoxia.

Umbilical venous blood was obtained from 56 subjects, who delivered between 37 and 41 weeks of gestation. In all cases, blood gas of umbilical venous blood was measured immediately before the delivery of placenta. ET-1 was extracted from the umbilical venous plasma by an Amprep C₂ column and determined by a specific radiimmunoassay. Immunoreactive ET-1 (IR-ET-1) levels in the umbilical cord plasma (pg/ml, mean±SE) from subjects with acute hypoxia (n=11) were 14.7±1.4, significantly higher than those without acute hypoxia (7.9±0.8, n=35). A similar tendency was observed in the IR-ET-1 levels with and without IUGR (chronic hypoxia). This revealed significant correlations between IR-ET-1 levels and blood gas (pH: r=-0.66 at p<0.01, PO₂: r=-0.28 at p<0.05, PCO₂: r=0.53 at p<0.01, base excess: r=-0.43 at p<0.01).

In 15 cases of the 56 originally examined (including 4 cases with newborn polycythemia), hematocrit (Ht) levels of umbilical venous blood (%) and fetal/placental weight ratio were measured at the delivery. IR-ET-1 levels from these subjects with polycythemia (n=4) were 11.7±2.2, significantly higher than those without polycythemia (6.5±0.5, n=11). This revealed significant correlations between Ht levels and pH levels or fetal/placental weight ratio (pH: r=-0.74 at p<0.05, fetal/placental weight ratio: r=0.57 at p<0.05). A significant correlation between IR-ET-1 levels and Ht levels or fetal/placental weight ratio (Ht: r=0.72 at p<0.05, fetal/placental weight ratio: r=0.63 at p<0.05) was demonstrated.

The ET-1 concentrations of rat's placenta (pg/g wet tissue, mean ± SE) was measured after hypoxia loading for 30 minutes. IR-ET-1 concentrations from rats with hypoxia loading (n=16) were 28.0±2.0, significantly higher than those without hypoxia loading (20.8±1.3, n=16).

These results indicate that ET-1 in the fetoplacental circulation may be involved in the regulation of the circulation in relation to fetal hypoxia.

緒 言

1980年, Furchgott らによって血管内皮由来血管弛緩物質 (EDRF) の存在が提唱されて以来¹⁾, 血管内皮細胞には多くの生理活性物質の産生分泌があり, これらの物質は血管の緊張性, 透過性,

血管新生, 血管平滑筋肥厚などに関与するだけでなく, 血液凝固線溶系の調節にも関わっていることが明らかとなってきた。血管内皮細胞より分泌され, 強力な平滑筋収縮作用をもつ21個のアミノ酸からなるポリペプチドのエンドセリン (endoth-

elin: ET)は血管収縮作用のみならず、脳下垂体、副腎に対する内分泌作用^{2)~4)}、平滑筋細胞に対する増殖因子としての作用⁵⁾、腎尿細管において水分代謝に関与する⁶⁾ことが報告されている。本ペプチドはその産生部位と結合部位とが隣接していることから、paracrineあるいはautocrine的な細胞機能の調節因子としての役割を担うと考えられている⁷⁾⁸⁾。

産科領域では、ETの isopeptide の一つである ET-1が、母体循環に比し胎児循環、ならびに羊水中で高値をとることが報告されている⁹⁾。また、低酸素環境下における産生増加が明らかとされている ET-1に関して、酸素分圧の低い胎児循環における調節因子としての役割が期待されている¹⁰⁾。本研究では胎児低酸素症に占める ET-1の役割を明らかとするために以下の検討を行った。すなわち、胎児低酸素症モデルとして分娩時の臍帯血中の ET-1値と血液ガス分析値との相関、臍帯血中の ET-1値とヘマトクリット値との相関、ならびに in vivo で低酸素負荷を与えたラット胎盤の ET-1含量を検討した。

対象および方法

1. 対象

1) 臨床例における検討

急性低酸素症を原因とする分娩時胎児仮死、胎盤の物質交換不全に基づく慢性低酸素症を伴う胎内発育障害、すなわち子宮内胎児発育遅延（以下 IUGR）、新生児早期の末梢循環不全に基づく呼吸確立不全を生じ易い新生児多血症を対象とした。

胎児仮死児は分娩時 cardiotocogram 上、胎児仮死と診断された妊娠中毒症母体より出生した2例を含んだ11例で、IUGR 症例は除いた。また、

IUGR 症例は慢性胎児低酸素症の表現型と考えられ、妊娠37週以降で出生時体重が正常の1.5SD以下の10症例を対象とした。この中には、妊娠中毒症2例、糖尿病合併+妊娠中毒症2例が含まれていた。胎児仮死を認めず、かつ妊娠中毒症、糖尿病、心疾患等の合併症妊娠、IUGRなどを認めなかった正常妊娠分娩例35例を対照群として、ET-1値を比較検討した。臨床的背景では、母体年齢、在胎週数で3群間に差は認められなかった。対照群と胎児仮死例の間で出生時体重に差は認められなかった(表1)。また、全症例について、ET-1値と血液ガス分析値について相関を検討した。

新生児多血症例は正常新生児の末梢静脈血の平均ヘマトクリット値の2SD以上に相当する65%以上を新生児多血症と定義した。分娩時、臍帯静脈血よりヘマトクリット値を測定し得た、新生児多血症と診断された4例を含む15例について、新生児多血症(+)群と新生児多血症(-)群でET-1値を比較検討した。また、同時に測定した血液ガス値、胎児胎盤重量比(出生時体重/胎盤重量)との相関を検討した。新生児多血症(+)の4例の臨床的背景では、全例に母体の妊娠中毒症と、新生児早期に呼吸確立の遅延が認められた。2例に分娩時 cardiotocogram 上の胎児仮死を認めた。また、IUGR 例が2例に認められた。なお、新生児多血症(-)の11例はすべて正常妊娠、正常分娩例であった(表2)。

2) 急性低酸素負荷時の胎盤、胎仔 ET-1含量の実験的検討

ラット胎盤では急性低酸素負荷時の ET-1値の変動を解析した。直径3cmの側口をもつ、8Lの容積のデシケーター内に、95%N₂、5%O₂の混合ガ

表1 胎児仮死、IUGR 例の臨床的背景

	正常妊娠、分娩例 (n=35)	胎児仮死例 (n=11)	IUGR 例 (n=10)
母体年齢 (歳)	31.0±0.7	31.5±1.7	31.1±1.6
在胎週数 (週)	39.1±0.2	39.3±0.3	38.4±0.3
出生時体重 (g)	3,095±65	3,082±137	2,086±127*
分娩様式	経産: 25 帝王切: 10	経産: 4 帝王切: 7	経産: 4 帝王切: 6

帝王切: 帝王切開, mean±SE, *p<0.001.

表2 新生児多血症例の臨床的背景

	新生児多血症 (-)例 (n=11)	新生児多血症 (+)例 (n=4)
母体年齢 (歳)	31.3±1.0	31.8±2.9
在胎週数 (週)	39.2±0.4	38.0±0.4
出生時体重 (g)	2,997±102	2,945±348
妊娠合併症 分娩時異常 新生児合併症		妊娠中毒症：4 IUGR：2 分娩時胎児仮死：2 新生児一過性多呼吸：4

mean±SE

スを10L/minで注入，妊娠18日齢のWistar系SPF/VAFラットを30分間デシケーター内に置き，低酸素負荷とした．低酸素負荷後，ただちに子宮摘出を行い，氷冷リン酸緩衝液中で切開を加え胎盤を胎仔とともに en bloc に摘出した．胎盤は臍帯を胎盤附着部で切断し，肝臓を胎仔より摘出し，それぞれ，氷冷生理食塩水中で洗浄し，血液を除去した後に，直ちにドライアイス上で凍結し，分析までの期間-80°Cの deep freezer に保存した．

2. 方法

1) 臍帯血採血法と血液ガス測定

採血は，児娩出直後，胎盤娩出前，第一啼泣前に臍帯を約20cmの長さで胎児側，胎盤側の二箇所をコッヘル鉗子にて挟鉗し，その間で臍帯静脈より採血し，ET-1の測定ならびに血液ガス分析を行った．

臍帯血のガス分析は，Corning社製170PH Blood Gas Analyzer を使用した．

臍帯血のヘマトクリット値測定は，KOKUSAN製 H-1500F 遠心機を使用し，11,000回転で5分間遠心して測定した．

2) ET-1測定法

(1) ET-1抽出法¹¹⁾

血液試料は4mM Na-EDTA 入り試験管に採取し，4°Cにて遠心分離後，血漿を-80°Cにて保存した．血漿1mlを等量の5%-酢酸と混和，酸性化後，Amrep C₂カラム (Amersham社製) に添加した．カラムを5%-酢酸，次いで70%-メタノールと5%-酢酸の混合液にて洗浄後，2mlの70%-ア

セトニトリルと0.1%-TFA (pH 2.0) の混合液にて溶出した．溶出液を遠心性エバポレーター (大和科学：RD-41) にて蒸発，さらに凍結乾燥後，後述するアッセイバッファーに溶解し，ラジオイムノアッセイに供した．

ラットの胎盤，胎仔肝の組織中 ET-1含量の測定では各臓器の湿重量を測定後，湿重量の5～10倍量の沸騰させた1N 酢酸 20mM 塩酸中で10分間煮沸することによりプロテアーゼを不活化後，4°C下でホモゲナイズし，30,000×g 30分の遠心分離により得られた上清をさらに凍結乾燥後，アッセイバッファーに溶解し，ラジオイムノアッセイに供した．

(2) ET-1のラジオイムノアッセイ¹¹⁾

抗血清は成瀬光栄博士 (東京女子医科大学第二内科学) より供与されたものを用い，アッセイバッファーは，0.3%-BSA，0.1%-Tween 20含有0.1M-Tris HCl (pH 8.2) を使用した．ラジオイムノアッセイは，100μlの標準 ET-1あるいは血漿抽出液に，アッセイバッファーにて希釈した100μlの抗 ET 抗血清，200μlのアッセイバッファーを加え，4°Cにて24時間反応させた後，¹²⁵I-ET-1 (Amersham社製：約8,000cpm/100μl) を加えた．さらに4°Cにて24時間反応後，ヤギ抗家兎 IgG 血清 (1：20，マーセラ10：大日本化学) 100μl を加え，結合型と遊離型の分離を行った．

抗血清は，最終希釈1：150,000にて使用可能で，¹²⁵I-ET-1に対する最大結合率は約35%であった．本抗血清は，ET-2，E-3，Big ET と各々227%，0.1%以下，80%の交差反応性を示した．ラジオイムノアッセイの最小検出感度は0.5pg/tube で，IC₅₀は5.5pg/tube であった．測定内および測定間誤差は各々7.2%，9.4%であった．また，Amrep C₂カラムを用いた血漿からの ET の回収率は，約90%であった．

3. 統計学的解析

結果は，mean±SE および mean±SD にて表現し，グループ間の統計学的有意差は，Student's t-test を用いて検討すると共に各パラメーター間の相関は，直線回帰分析，χ²解析にて行った．p<0.05を有意水準とした．

表3 胎児仮死, IUGR の ET-1値および, 血液ガス値

	正常妊娠, 分娩例 (n=35)	胎児仮死例 (n=11)	IUGR 例 (n=10)
ET-1値 (pg/ml)	7.9±0.8	14.7±1.4***	11.0±1.4*
pH	7.35±0.01	7.27±0.02***	7.29±0.02**
PO ₂ (mmHg)	27.8±1.0	25.2±2.1	24.0±1.9*
PCO ₂ (mmHg)	36.2±0.8	44.5±1.5***	38.1±1.8
base excess	-4.6±0.5	-5.7±0.9	-7.4±1.3**

mean±SE, *p<0.1, **p<0.05, ***p<0.001.

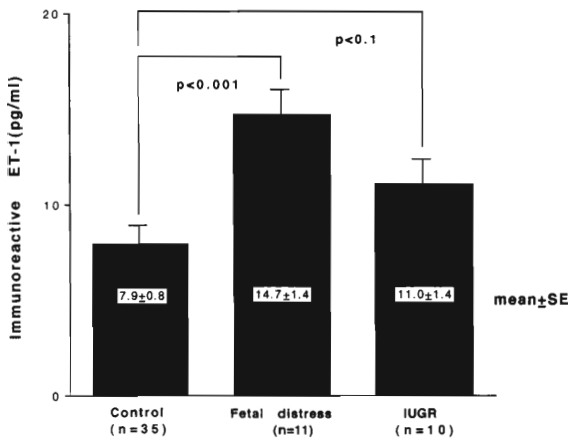


図1 胎児仮死および子宮内胎児発育遅延の臍帯静脈血 ET-1濃度

結 果

1. 臨床における検討

胎児仮死および IUGR 例の臍帯血ガス値と ET-1濃度の検討では, 臍帯静脈血 ET-1値 (pg/ml: mean±SE) は対照群7.9±0.8 (n=35) に比べ胎児仮死 (+) 群では14.7±1.4 (n=11) であり有意に高値を示した (p<0.001). また, IUGR 例で静脈血 ET-1値は11.0±1.4 (n=10) で対照群に比べ高値となる傾向を示した (p<0.1) (表3, 図1). 同時に測定した血液ガス値では, 胎児仮死例で, pH は対照群に比べ有意に低値を示した (p<0.001). また PCO₂ でも, 対照群に比べ, 胎児仮死 (+) 群で有意に高値を示した (p<0.001). IUGR 例では, pH は対照群に比べ有意に低値を示し (p<0.05), また, base excess においても, 対照群に比べて有意に低値を示した (p<0.05) (表3).

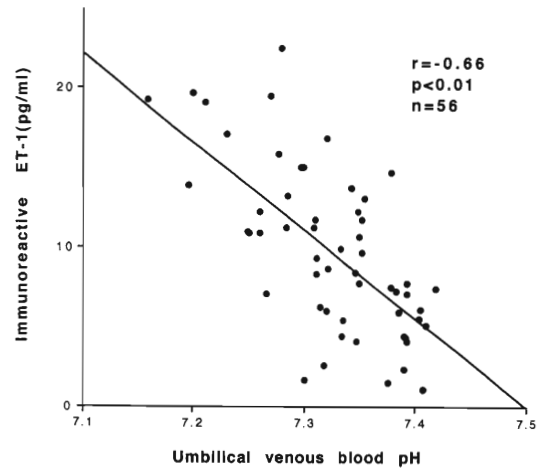


図2 臍帯静脈血 pH 値と ET-1濃度との相関

表4 ET-1値と血液ガスの相関

		r	p
全症例 (n=56)	pH	r = -0.657	p = 0.001***
	PO ₂	r = -0.276	p = 0.040**
	PCO ₂	r = 0.530	p = 0.001***
	base excess	r = -0.429	p = 0.001***
胎児仮死例 (n=11)	pH	r = -0.576	p = 0.064*
	PO ₂	r = -0.343	p = 0.301
	PCO ₂	r = 0.131	p = 0.700
IUGR 例 (n=10)	base excess	r = -0.512	p = 0.107
	pH	r = -0.638	p = 0.047**
	PO ₂	r = -0.255	p = 0.477
	PCO ₂	r = 0.174	p = 0.631
	base excess	r = -0.539	p = 0.108

*p<0.1, **p<0.05, ***p<0.01.

さらにこれらの症例において ET-1値と血液ガス分析値との相関を検討すると, 臍帯静脈血 ET-1値とその pH 値との間に有意な負の一次相関が認められた (n=56, r = -0.66, p<0.01) (図2). 同様に ET-1値とそれぞれの PO₂, PCO₂, base excess との間には, 有意な一次相関が認められた (表4).

なお, 胎児仮死例11例, IUGR 例10例の臍帯静脈血 ET-1濃度と pH 値の相関を検討すると, 胎児仮死例で r = -0.58, p<0.1で pH が低値の場合, ET-1濃度が高値を示す傾向が認められた. また,

表5 新生児多血症例の臍帯静脈血 ET-1濃度, Ht 濃度, 血液ガス, 胎児胎盤重量比

	新生児多血症(-)群 (n=11)	新生児多血症(+) 群 (n=4)
ET-1(pg/ml)	6.5±0.5	11.7±2.2*
Ht 値(%)	51.5±1.0	67.5±0.9**
pH	7.37±0.01	7.29±0.01**
PO ₂ (mmHg)	27.8±1.2	25.7±2.7
PCO ₂ (mmHg)	37.2±1.2	42.6±0.9*
base excess	-2.6±0.6	-6.2±0.8*
胎児胎盤重量比	5.1±0.1	5.8±0.2*

mean±SE, *p<0.05, **p<0.001.

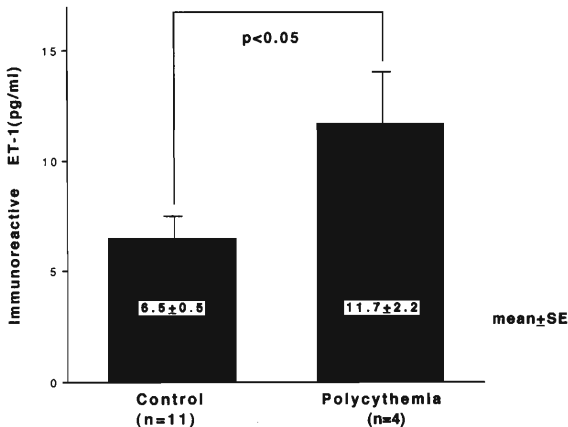


図3 新生児多血症例の臍帯静脈血 ET-1濃度

IUGR 症例では ET-1濃度と pH 値の間に $r = -0.64$, $p < 0.05$ で有意な負の一次相関が認められた (表 4)。

新生児多血症例の検討では, 新生児多血症 (+) 群の臍帯静脈血 ET-1濃度 (pg/ml: mean±SE) は, 新生児多血症 (-) 群 6.5 ± 0.5 (n=11) に対し 11.7 ± 2.2 (n=4) と有意 ($p < 0.05$) に高値を示した (表 5, 図 3)。また同時に測定した血液ガス分析値では pH で対照群に比べ新生児多血症 (+) 群で有意に低値を示した ($p < 0.001$)。また, PCO₂ も対照群に比べ新生児多血症 (+) 群で有意に高値を示し ($p < 0.05$)。base excess についても対照群に比べ新生児多血症 (+) 群で有意に低値を示した。同時に計測した胎児胎盤重量比も対照群に比べ, 新生児多血症 (+) 群で有意に高値を示した (表 5)。

これらの15症例で臍帯静脈血ヘマトクリット値と pH 値の相関を検討すると有意な負の一次相関が認められた (n=15, $r = -0.74$, $p < 0.05$)。また, ヘマトクリット値と胎児胎盤重量比にも有意な正の一次相関が認められた (n=15, $r = 0.57$, $p < 0.05$) (図 4)。

一方, ET-1値とヘマトクリット値の相関を検討すると有意な正の一次相関が認められ (n=15, $r = 0.72$, $p < 0.05$)。ET-1値と胎児胎盤重量比でも有意な正の一次相関が認められた (n=15, $r = 0.63$,

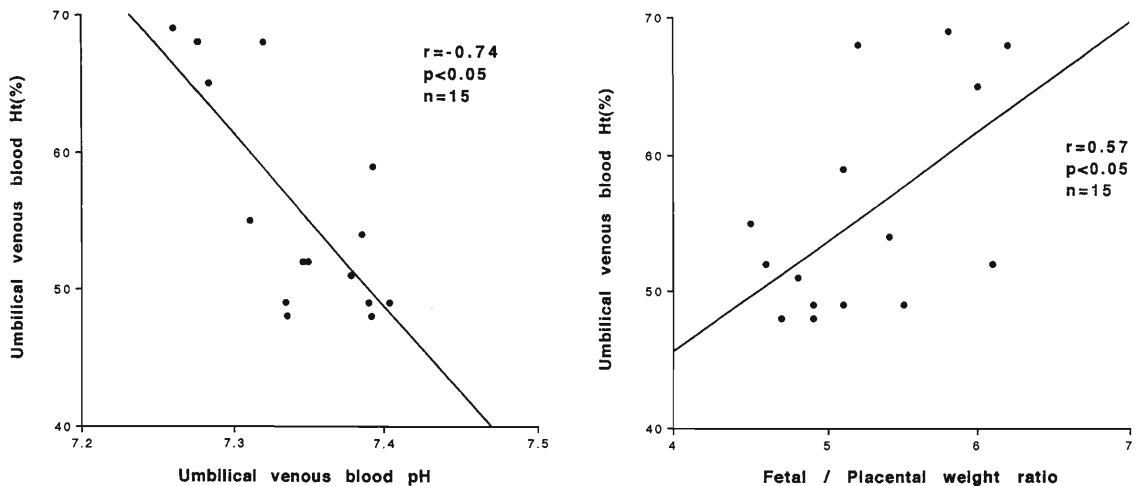


図4 臍帯静脈血 Ht 値と pH 値および, 胎児胎盤重量比との相関

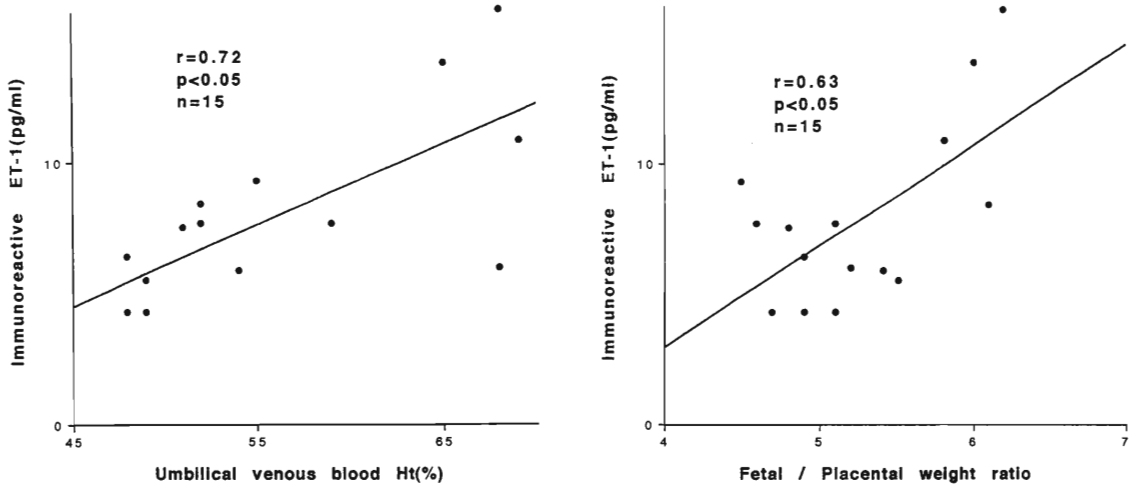


図5 臍帯静脈血 ET-1濃度と Ht 値および、胎児胎盤重量比との相関

$p < 0.05$) (図5)。

2. 急性低酸素負荷時の胎盤、胎児 ET-1含量に関する実験的検討

急性低酸素負荷時のラットの胎盤 ET-1含量の検討では、妊娠ラットを上記の低酸素混合ガス、30分負荷の曝露により、母獣の動脈血 PO_2 (mmHg: mean \pm SE) は対照群 80.5 ± 10.6 ($n=4$) に対し、 30.0 ± 8.7 ($n=4$) と有意 ($p < 0.05$) に低下した。pH (mean \pm SE) では対照群 7.21 ± 0.04 ($n=4$) に対し、低酸素負荷群 7.12 ± 0.02 ($n=4$) で低値傾向を示した ($p < 0.1$)。また、低酸素負荷群では PCO_2 高値, base excess 低値となった (表6)。

以上の結果は母獣血のアシドーシス状態を示していた。

表6 低酸素負荷における胎盤、胎児肝 ET-1含量と母獣血液ガス値

	低酸素負荷(-)	低酸素負荷(+)
胎盤 ET-1 (pg/g wet tissue)	20.8 ± 1.3 ($n=16$)	28.0 ± 2.0 ($n=16$)**
胎児肝臓 ET-1 (pg/g wet tissue)	41.7 ± 7.6 ($n=5$)	38.8 ± 6.3 ($n=5$)
pH	7.21 ± 0.04 ($n=4$)	7.12 ± 0.02 ($n=4$)*
PO_2 (mmHg)	80.5 ± 10.6 ($n=4$)	30.0 ± 8.7 ($n=4$)**
PCO_2 (mmHg)	39.4 ± 4.5 ($n=4$)	44.4 ± 2.8 ($n=4$)
base excess	-11.7 ± 2.1 ($n=4$)	-14.3 ± 2.8 ($n=4$)

mean \pm SE, * $p < 0.1$, ** $p < 0.05$.

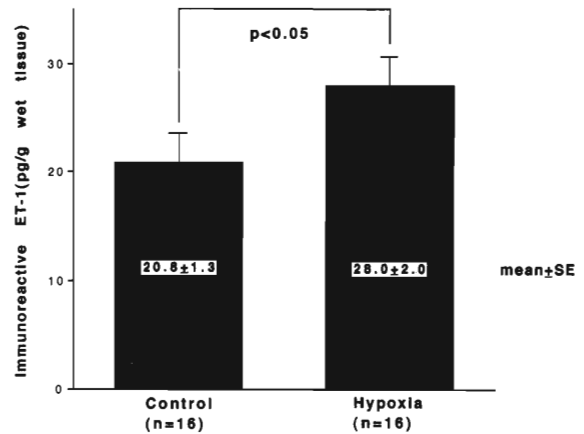


図6 低酸素負荷時の胎盤 ET-1含量の変化

胎盤 ET-1 含量 (pg/g wet tissue: mean \pm SE) は対照群 20.8 ± 1.3 ($n=16$) に対し、低酸素負荷群 28.0 ± 2.0 ($n=16$) と有意 ($p < 0.05$) の増加を示した。一方、胎児肝の ET-1 含量は対照群 41.7 ± 7.6 ($n=5$) に比べ低酸素負荷群 38.8 ± 6.3 ($n=5$) と変化は認められなかった (表6, 図6)。

考 察

胎児仮死は胎児胎盤系の呼吸循環不全を主徴とする症候群であり、その本質は胎児低酸素症である。胎児、胎盤はこの酸素供給不足に対応すべく種々の反応があり、圧、化学受容器を介した反射や自律神経系の変化、さらには, catecholamine,

renin-angiotensin, arginine, vasopressin, ACTH, cortisol 等の内分泌動態を介して胎児循環動態に種々の変化を来してくる^{12)~16)}。これによる胎児の循環動態の変化の主なものには血圧上昇, 心拍数減少, 胎児臓器への血流再分配, すなわち直接生命維持に関係のない臓器の血流を低下させ, 心臓, 脳, 副腎への血流を増加させる機構の発現である¹⁷⁾。このような循環適応は胎児—胎盤系を含めて作動しており, 胎盤血のリザーバーとしての意義が大きく¹⁸⁾, その調節に ET が関与する可能性が示唆される。

今回の検討では臨牀的に, 分娩時に cardiotocogram 上, 胎児仮死と診断された例で, 胎児血 ET-1 値が有意に高値を示した。また, 出生前の胎児仮死すなわち急性の胎児低酸素症を反映するものとして, これまで胎児血の pH が最も信頼性が高いことが知られており¹⁹⁾, その pH の変化は嫌氣的解糖系亢進の結果生じる乳酸蓄積に起因する乳酸アシドーシスによるものである²⁰⁾。臨牀の場合においても胎児仮死の診断の重要項目であり, 今回の検討から臍帯静脈血の pH 値とそれぞれの ET-1 値との間に相関が認められたことは急性の胎児低酸素症において, 胎児循環系の調節における ET-1 の関与の可能性を示唆するものである。胎児低酸素症の病態は急性, 慢性を問わず本質的に差はないが, 胎児仮死は分娩の進行に伴う数時間の経過であるのに対して, IUGR の原因である慢性胎児低酸素症は主として胎盤での物質交換障害に伴う低酸素症で, 代償機構の発動により長時間の正常とは異なる平衡状態が維持されるのが特徴である。長期の低酸素症に対応して生命維持に関わる主要臓器への血流を確保するために血流再分布が生じ, その結果臓器発育にも差が生じ, 脳発育は比較的維持されるのに対して, 消化器系は抑制されて非対称性の発育障害を呈する²⁰⁾。ラットの実験で ET-1 投与により脳および心の血流量が他臓器に比べ有意に増加したという報告もあり²¹⁾, ET-1 が慢性の低酸素状態下の胎児臓器の血流再分布に関与することも示唆されている。IUGR 例で, 対照群に比べ臍帯血 ET-1 値が高値となる傾向を示し, 慢性胎児仮死, すなわち, 慢性の胎児

低酸素症にも ET-1 が関与していることが示唆される。しかし, IUGR 例で同時に測定した臍帯静脈血 pH 値が低値の場合に ET-1 値が高値を示す傾向があったことは, 出生時の急性低酸素状態の影響が大きい可能性がある。つまり, IUGR 例は予備能の低下により, わずかな負荷によっても代償不全に陥り易く, 急性胎児仮死が発症するからである²⁰⁾。

胎児低酸素症の合併症として新生児多血症(過粘度症候群)の発生率は正常新生児に比べ高率であることが知られている²²⁾。分娩時に, 急性の低酸素症に陥った場合には, 胎盤より胎児に急激な blood shift が起こると考えられている。chorionic preparation を施したヒツジ胎仔に炭酸ガスによる低酸素負荷を加え, 胎仔の循環血液量と胎盤血液量を検討したところ, 胎盤血液量の減少に見合った胎仔循環血液量の増加が起こるとする報告から, 胎児低酸素症において生ずる一過性の血圧上昇とそれに続く徐脈の発生機序に, 胎盤から胎児に移行することにより生ずる胎児の hypervolemia が関係することが示唆されている¹⁸⁾。また, 仮死児で residual placental volume の減少を認め, 急性の低酸素状態により出生前に placental transfusion が生じていることが推測されている²³⁾。今回のラット母獣の急性低酸素負荷実験で胎仔の ET-1 含量は肝では対照と変わらず, 胎盤 ET-1 含量が有意に増加したことは ET-1 が低酸素症により局所的に発現し, 血管収縮による胎盤血の系統循環系への駆出をうながしたと見ることができる。

臍帯静脈血 ET-1 値が, 新生児多血症 (+) 例では, 新生児多血症 (-) 例に比べ有意に高値を示したこと, 特に今回の新生児多血症 (+) 例 4 例は血液ガス値の状況から出生時に急性低酸素状態にあったことがうかがわれ, また同時に測定した胎児胎盤重量比が新生児多血症 (+) 例で有意に高値を示したことは, 胎盤から胎児への急激な blood shift による重量比の変化と考えられ, これに ET-1 の関与が示唆される。

臍帯静脈血ヘマトクリット値と pH 値および胎児胎盤重量比に有意な一次相関を示したことは,

急性低酸素状態における胎児側への blood shift を示唆するものであり、ET-1値とヘマトクリット値および、胎児胎盤重量比の間にも有意な正の一次相関を認めたことは、ET-1は、新生児多血症を含め胎児の系統循環系における血流量の増減に関与することが示唆される。

胎盤は胎児にとって、ガス交換の意味ではまさに肺と同等の機能を担っており、解剖学的にも血管内皮細胞に富むこと、さらに胎盤絨毛細胞そのものが血管内皮細胞様の機能を有することからもそれらの類似性がうかがわれる。ラットで急性の alveolar hypoxia に際し血中ならびに肺組織中の ET-1が増加し、肺高血圧を呈することが明らかとされている²⁴⁾。さらにヒト胎盤の灌流実験において、ET-1添加により、胎盤血管抵抗が上昇するという報告²⁵⁾、また胎児低酸素状態下では胎児の脳、心への血流が約50%増加するにもかかわらず、胎盤血流量は低下することを考慮すると²⁶⁾、胎盤組織においても ET-1が胎児胎盤循環において胎児と胎盤の血流分布の調節因子であることを示唆する傍証として重要な意味を持つと考えられる。今回の検討で低酸素状態下でのヒト臍帯血中 ET-1が高値を示すこと、ラットの実験で母獣への低酸素負荷により胎仔肝臓の ET-1含量に変化がなく、胎盤の ET-1含量が有意に増加したことは胎盤由来の ET-1が胎盤循環血液量の変動に関与し、特に急性の低酸素状態、すなわち、胎児仮死時に合目的な役割を演じていることが示唆される。

以上のように著者の成績は胎児低酸素症状態において ET-1が胎児胎盤循環の調節に関与する可能性を示唆するものである。

結 語

ET-1と胎児低酸素症との関連について、RIA 法による血漿 ET-1濃度の測定により以下の結果を得た。

1) 胎児仮死および IUGR 例の臍帯血ガス値と ET-1濃度の検討では、臍帯静脈血 ET-1値は対照群に比べ胎児仮死 (+) 群で、有意に高値を示した ($p < 0.001$)。また、IUGR 例で臍帯静脈血 ET-1値は対照群に比べ高値となる傾向を示した ($p <$

0.1)。さらにこれら、すべての症例において ET-1値と血液ガス分析値との相関を検討すると、臍帯静脈血 ET-1値とそれぞれの pH 値、 PO_2 値、 PCO_2 値、base excess との間にも有意な一次相関が認められた。以上より、ET-1は胎児低酸素症の病態に関連することが示唆された。

2) 新生児多血症例の検討では、新生児多血症 (+) 群の臍帯静脈血 ET-1濃度は、新生児多血症 (-) 群に比べ有意 ($p < 0.05$) に高値を示した。また、臍帯静脈血ヘマトクリット値と pH 値および、胎児胎盤重量比で有意な一次相関が認められたこと、ET-1値とヘマトクリット値および、胎児胎盤重量比にも有意な一次相関が認められたことより、ET-1は、新生児多血症を含め胎児の系統循環系における血流量の増減に関与することが示唆された。

3) 急性低酸素負荷時のラットの胎盤 ET-1含量の検討では、胎盤 ET-1含量は低酸素負荷 (-) 群に対し、低酸素負荷 (+) 群で有意 ($p < 0.05$) に増加を示した。一方、胎仔肝の ET-1含量は低酸素負荷 (-) 群と低酸素負荷 (+) 群で変化は認められなかった。以上より、ET-1が低酸素症において胎盤局所に発現し、血管収縮による胎盤血の系統循環系への駆出をうながした可能性が示唆された。

稿を終えるに当たり、御指導、御校閲を賜りました産科婦人科学教室武田佳彦教授に深謝申し上げます。また、御指導、御助言頂いた小林正雄教授、高木耕一郎助教授、第二内科学成瀬光栄講師、成瀬清子先生に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376, 1980
- 2) Wall KM, Ferguson AU: Endothelin acts at the subfornical organ to influence the activity of putative vasopressin and oxytocin-secreting neurons. *Brain Res* 586: 111-116, 1992
- 3) Kanyicska B, Burris TP, Freeman MC: The effects of endothelins on the secretion of prolactin, luteinizing hormone, and follicle-

- stimulating hormone are mediated by different guanine nucleotide-binding protein. *Endocrinology* 129 : 2607-2613, 1991
- 4) **Miller WL, Redfield MM, Burnett JC et al** : Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. *J Clin Invest* 83 : 317-320, 1989
 - 5) **Bobik A, Grooms A, Millar JA et al** : Growth factor activity of endothelin on vascular smooth muscle. *Am J Physiol* 258 : C408-C415, 1990
 - 6) **Rakugi H, Nakamura M, Saito H et al** : Endothelin inhibits renin release from isolated rat glomeruli. *Biochem Biophys Res Commun* 155 : 1244-1247, 1988
 - 7) **Inoue A, Yanagisawa M, Takuwa Y et al** : The human preproendothelin-1 gene : Complete nucleotide sequence and regulation of expression. *J Biol Chem* 264 : 14954-14959, 1989
 - 8) **Sakurai T, Yanagisawa M, Masaki T** : Molecular characterization of endothelin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 13 : 103-108, 1992
 - 9) **Nisell H, Hemsén A, Lunell NO et al** : Maternal and fetal levels of a novel peptide, endothelin : Evidence for release during pregnancy and delivery. *Gynecol Obstet Invest* 30 : 129-132, 1990
 - 10) **Hashiguchi K, Takagi K, Takeda Y et al** : Relationship between fetal hypoxia and endothelin-1 in fetal circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 17 : S509-S510, 1991
 - 11) **Naruse M, Naruse K, Demura H et al** : Radioimmunoassay for endothelin and immunoreactive endothelin in culture medium of bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 160 : 662-668, 1989
 - 12) **Brace RA, Cheung CY** : Role of catecholamines in mediating fetal blood volume decrease during acute hypoxia. *Am J Physiol* 253 : H927-H932, 1987
 - 13) **Piacquadio KM, Brace RA, Cheung CY** : Role of vasopressin in mediation of fetal cardiovascular responses to acute hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 163 : 1294-1300, 1990
 - 14) **Cohen WR, Piasecki GJ, Cohn HE et al** : Plasma catecholamines in the hypoxemic fetal rhesus monkey. *J Dev Physiol* 9 : 507-515, 1987
 - 15) **Bocking AD, McMillen IC, Harding R et al** : Effect of reduced uterine blood flow on fetal and maternal cortisol. *J Dev Physiol* 8 : 237-245, 1986
 - 16) **Mary EW, John RGC, Bryan R et al** : The effect of hypoxemia with progressive acidemia on fetal renal function in sheep. *J Dev Physiol* 12 : 323-328, 1989
 - 17) **Jensen A, Hohmann M, Kunzel W** : Redistribution of fetal circulation during repeated asphyxia in sheep : Effect on skin blood flow, transcutaneous PO₂, and plasmacatecholamines. *J Dev Physiol* 9 : 41-55, 1987
 - 18) **Oh W, Omori K, Emmanouilides G et al** : Placenta to lamb fetus transfusion in utero during acute hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 122 : 316-322, 1975
 - 19) **Gilstrap LC, Hauth JC, Hankins GDV et al** : Second stage fetal heart rate abnormalities and type of neonatal acidemia. *Obstet Gynecol* 70(2) : 191-195, 1987
 - 20) **武田佳彦** : 胎児・新生児仮死の病態。「胎児・新生児仮死」pp1-5, 金原出版, 東京 (1993)
 - 21) **MacLean MR, Randall MD, Hiley CR** : Effects of moderate hypoxia, hypercapnia and acidosis on haemodynamic changes induced by endothelin-1 in the pithed rat. *Br J Pharmacol* 98 : 1055-1065, 1989
 - 22) **武田佳彦, 老川忠雄, 奥山和男ほか** : 胎児・新生児仮死。「新小児医学大系(8A)新生児学 I」pp130, 中山書店, 東京 (1984)
 - 23) **Philip AGS, Yee AB, Rosy M et al** : Placental transfusion as an intrauterine phenomenon in deliveries complicated by fetal distress. *Br Med J* 2 : 11, 1969
 - 24) **Shirakami G, Nakao K, Saito Y et al** : Acute pulmonary alveolar hypoxia increases lung and plasma endothelin-1 levels in conscious rats. *Life Sci* 48 : 969-976, 1991
 - 25) **Myatt L, Langdon G, Brewer AS et al** : Endothelin-1-induced vasoconstriction is not mediated by thromboxane release and action in the human fetal placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 165 : 1717-1722, 1991
 - 26) **Brace RA** : Fetal blood volume responses to acute fetal hypoxia. *Am J Obstet Gynecol* 155 : 889-893, 1986