

平成 21年 3月 31日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18390445

研究課題名 母体腹壁からの非侵襲的胎児酸素モニタリングの開発

研究課題名（英文） Development of non-invasive transabdominal monitoring of fetal oxygen status

研究代表者 金山 尚裕 (KANAYAMA NAOHIRO)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号 70204550

研究成果の概要：胎児の酸素動態を非侵襲的に測定するため、近赤外線分光法による経母体腹壁からの測定システムの開発を行った。センサー、近赤外光分光器、解析ソフトの開発を行い母体腹壁から4cmまでの深度の酸素飽和度の測定が可能になった。ヒトの予備的実験及びミニブタを用いた動物実験では、母体腹壁から胎児の酸素飽和度を精度よく測定することが難しいことが困難であった。しかし、胎児の酸素動態を反映する胎盤の酸素飽和度は我々の方法で測定可能であることを発見した。予備実験を踏まえて臨床的検討を行った。正常妊娠では胎盤の酸素飽和度が70%前後であるのに対して、胎児低酸素状態、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群では78%前後と上昇していることが明らかになった。分娩後の検索では、胎盤の酸素飽和度が高い症例では臍帯異常やchorangiosisなどの胎盤の異常が見られた。近赤外線を用い非侵襲的に胎盤の酸素動態を測定することが可能になった。本法が新しい胎盤機能検査、胎児機能検査になることが判明した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2007年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2008年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
年度			
年度			
総計	1,540,000	4,620,000	20,020,000

研究分野：外科

科研費の分科・細目：産婦人科

キーワード：近赤外線 酸素動態 胎児 胎盤

1. 研究開始当初の背景

(1) 周産期死亡率は1979年21.6であったが、その後急速に下降し95年7.0となり、2001年に

は5.5、2004年は5.3と下げ止まっている。周産期死亡を起こす疾患の内訳をみると奇形を除外すると約45%は早産、妊娠中毒症などの母体

側の合併症、20%が胎盤早期剥離や臍帯異常となっている。胎盤早期剥離や早産などから発生する周産期死亡は現在横ばいで推移している。日本の周産期死亡率をさらに低下させるためにはこれらの疾患に対する新たな管理法が必要である。

(2) 周産期の母児管理はスクリーニング的要素が強いため安全かつ簡便なことが必須である。その結果現在もっとも普及しているものは胎児心拍監視装置と超音波断層法である。これらは生理的情報や形態をみるもので胎児の **well-being** を直接測定するものではない。胎児の **well-being** の把握には胎児の酸素濃度を知ることがもっとも重要である。現在広く普及している胎児心拍監視装置は、胎児の酸素動態の間接情報でしかない。したがって **false positive** が多い。周産期死亡率のさらなる改善のためには従来のモニタリング法では限界があり、児の酸素動態を測定する方法の開発が求められていた。

2. 研究の目的

(1) 児の酸素動態を非侵襲的に安全に測定することは周産期死亡率を低下させるためには必須である。現在、胎児の酸素動態を検出する手法には臍帯穿刺などの観血的方法に頼らざるを得ない。これらはリスクが伴うため普及はしていない。胎児の酸素情報が安全かつ簡便にとらえることができれば脳性麻痺などの重篤な後遺症を減少させることができ、周産期管理に多いに貢献すると考えられる。母体腹壁から侵襲なく胎児の酸素動態を測定する装置を開発することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

現在まで胎児の酸素動態を測定することは破水後に近赤外光のプロベを子宮腔内に挿入する方法しか存在しなかった。胎児の酸素濃度を母体腹壁から測定するためには送光部と受光部のセンサーの感度を鋭敏にす

ること、そして胎児、胎盤まで光を到達させるための条件設定が重要である。

(1) センサーおよび至適測定装置の検討
従来型のプロベを腹部に装着すると子宮収縮などの動きにより光軸がぶれてしまい安定したデータが得られない。適切な硬度と装着性、遮光性を実現することが課題となる。プロベの形態や精度よく測定する条件設定を行った。また市販されている近赤外分光装置のどの機種が測定に適切であるかを検討した。

(2) 開発した測定装置が胎盤、胎児の酸素動態を精度よく捉えているかについて動物実験を行った。妊娠ミニブタ2頭の9ブタ胎児を全身麻酔下に開腹し、胎盤直上の子宮および胎児にセンサーを装着し、胎盤、胎児の組織酸素飽和度 (TOI) を測定した。臍帯閉塞、臍帯血の脱血を行い胎盤の TOI を測定した。

(3) 浜松医科大学の倫理委員会の承認を得て開発した測定器でヒト胎児、胎盤の酸素動態の測定を行った。

結果

(1) 空間分解法を用いた近赤外線分光器で測定を行った。赤外線分光装置は浜松ホトニクス社製 NIRO 100 及び NIRO120 が散乱光を感度よく捕らえることがわかった。またセンサー部は、浜松ホトニクス社製の送光と受光を 4 cm に設定すると母体腹壁から胎盤、胎児の情報が得られることが判明した。

(2) 臍帯閉塞前の胎盤 TOI の平均値は $56.3 \pm 7.6\%$ であったが、臍帯閉塞により $60.9 \pm 8.1\%$ まで速やかに上昇した (図1)。また臍帯血の脱血でも速やかに胎盤 TOI は上昇した。胎児 TOI は臍帯閉塞及び臍帯血の脱血で速やかに低下した。

(3) 妊婦の測定では、超音波断層法を事前に行い、胎盤、胎児、羊水の関係を確認した。胎児の酸素飽和度は羊水量や、位置、胎動、陣痛などの影響があり安定した結果は得られなかった。一方、胎盤については後壁付着以外では安定したデータが得られた。正常妊娠では胎盤の酸素飽和度が 70% 前後であるのに対して、胎児発育不全、妊娠高血圧症候群では 78% 前後と上昇していることが明らかになった (図2)。胎盤の酸素飽和度が高い症例では臍帯異常や chorangiosis などの胎盤の異常が見

られた (図3)。

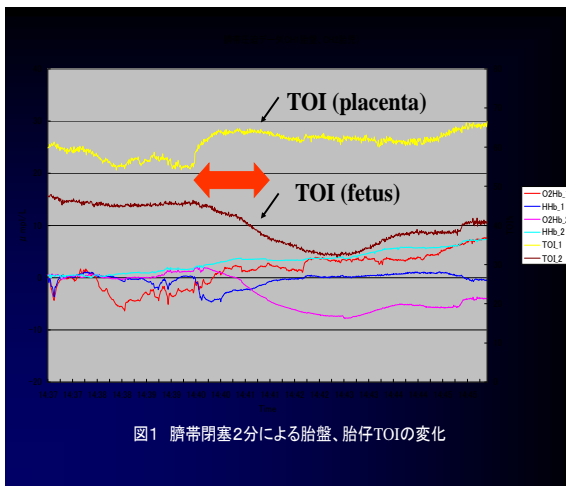


図1 臍帯閉塞2分による胎盤、胎児TOIの変化

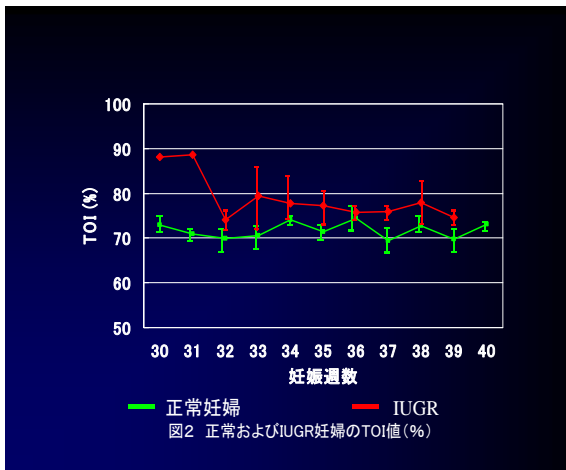


図2 正常およびIUGR妊婦のTOI値 (%)

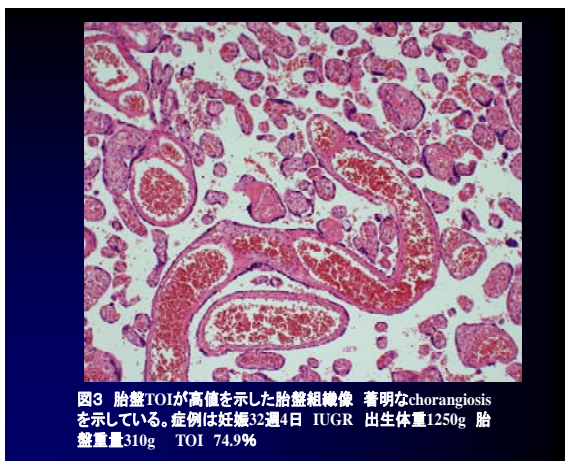


図3 胎盤TOIが高値を示した胎盤組織像 著明なchorangiosisを示している。症例は妊娠32週4日 IUGR 出生体重1250g 胎盤重量310g TOI 74.9%

(4) まとめとして、胎盤のTOIが母体腹壁から測定できることが明らかとなった。胎児

循環不全が発生するとただちに胎盤のTOIが上昇することは新しい知見である。臨床例の集積を進めて非侵襲的胎児胎盤機能検査になるべく、今後検討を続ける予定である。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

① Kawamura T, Kakogawa J, Takeuchi Y, Takani S, Kimura S, Nishiguchi T, Sugimura M, Sumimoto K, Kanayama N: Measurement of placental oxygenation by transabdominal near-infrared spectroscopy. *Am J Perinatol* 24(3): 161-166, 2007.

② Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Katayama T, Kanayama N, Congenital blood coagulation factor XIII deficiency and successful deliveries: A review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 62(4): 255-260, 2007.

③ Tamura N, Ohno Kanayama N, Sato K. The PDZ-LIM protein CLP36 is required for actin stress fiber formation and focal adhesion assembly in BeWo cells. *Biochem Biophys Res Comm* 364:589-594, 2007.

④ Fukuda Y, Sugimura M, Suzuki K, Kanayama N: Prostaglandin E2 receptor EP4-selective antagonist inhibits lipopolysaccharide-induced cervical ripening in rabbits. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 86(11):1297-1302, 2007.

⑤ Itakura S, Ohno K, Ueki T, Sato K, Kanayama N: Expression of golf in the rat placenta: possible implication in olfactory receptor transduction. *Placenta*(27): 103-108, 2006.

⑥ Kaseba-Sata C, Kasolo F, Ichiyama K, Mitarai S, Nishiyama A, Kanayama N, Wakasugi N: Increased risk of

intrauterine transmission of HIV-1 associated with granulocyte elastase in endocervical mucus. J Acquir Immune Defic Syndr 41: 249-251, 2006.

⑦鈴木一有、金山尚裕. 胎盤機能異常からみた子宮内発育遅延. 産科と婦人科 75(8):984-989, 2008.

[学会発表] (計 5 件)

- ① Kanayama N: A new Monitoring Method of IUGR Fetus. X V III FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, November 2006, Kuala Lumpur, Malaysia.
- ② Kawamura T Kanayama N: Transabdominal measurement of oxygenation status of the intrauterine growth retardation placenta by near-infrared spectroscopy, The 12th International Federation of Placenta Associations Meeting, September 2006, Kobe, Japan.
- ③ Kanayama N, Suzuki K, Hirai K, Sugimura M: Urinary trypsin inhibitor: A new treatment for preterm labor. The XXth Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology, September 2007, Tokyo (Japan), 2007.
- ④ Kakogawa J, Kawamura T, Kano T, Inamoto Y, Sumimoto K, Kanayama N: A Non-invasive method for monitoring oxygenation status of uterus. X V III FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics, November 2006, Kuala Lumpur, Malaysia.
- ⑤ Kanayama N: Deficiency in p57^{Kip2} expression induces placentomegaly and preeclampsia-like symptoms in mice,

The 12th International Federation of Placenta Associations Meeting, September 2006, Kobe, Japan.

[図書] (計 4 件)

- ①金山尚裕: 常位胎盤早期剥離、今日の治療方針 医学書院:954,2008.
- ②金山尚裕: 常位胎盤早期剥離 新撰産婦人科診療: 247-249, 永井書店, 2006.
- ③金山尚裕: 分娩発来機序と早産 早産—最新の知見と取り扱い—: 11-18, メジカルビュー社, 2007.
- ④金山尚裕: 病気が見える Vol.10 産科 メディックメディア, 2007. (監修)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

下記特許を 2003 年に出願した。本研究期間、特許取得に向けて種々のクレイムに対して対応した。

Kanayama N, Sumimoto K. Instrument for measuring intrauterine oxygen metabolism using optical technique. International application number: PCT/JP2002/011677, international publication number: WO 2003/039374(15.05.2003 Gazette 2003/20)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金山 尚裕 (KANAYAMA NAOHIRO)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号: 70204550

(2) 研究分担者

杉村 基 (SUGIMURA MOTOI) 浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号: 30273189

西口 富三 (NISHIGUCHI TOMIZOU) (平成 19 年まで) 浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号: 30198452

河村 隆一 (KAWAMURA TAKAKAZU) (平成 19 年まで) 浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90397421

住本 和博 (SUMIMOTO KAZUHIRO) (平成 19
年まで) 川崎市立看護短期大学・看護学科・
教授

研究者番号：30126817

(3)連携研究者

住本 和博 (SUMIMOTO KAZUHIRO)
川崎市立看護短期大学・看護学科・教授

研究者番号：30126817