

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 3日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591820

研究課題名（和文） 近赤外線分光法による胎盤酸素化動態に胎児循環がおよぼす影響についての基礎的検討

研究課題名（英文） A basic study on the effects of fetal circulation have on the placenta oxygenation dynamics by near-infrared spectroscopy

研究代表者

鈴木 一有（SUZUKI KAZUNAO）

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50456571

研究成果の概要（和文）：

研究代表者の鈴木一有らは、近赤外線分光法によるこれまで臨床症例において胎盤酸素濃度の測定を行い、胎盤酸素濃度が高かった

症例の胎盤病理を詳細に検討した。その結果、chorangiosis（胎盤血管腫症）という胎盤の病態が、胎盤酸素濃度（TOI）の上昇と深く関連していることが判明した。つまり、chorangiosisのある胎盤 TOI は 75.3%であり、それがない胎盤 TOI の 68.6%よりも有意に高値であった。（Suzuki K et al, Chorangiosis and placental oxygenation, Congenit Anom. 49:71, 2009）またこれに引き続き、chorangiosis（胎盤血管腫症）という胎盤病理組織所見が臨床的には FGR ならびに臍帯卵膜付着などの臍帯異常と関連があることが判明したため、平成 24 年度の動物実験による研究をすすめた。

その結果、胎盤 TOI 上昇が、臍帯の血流不全と大きな関連があることが明らかになった。具体的には、妊娠中に臍帯血流を全圧迫遮断することにより胎盤 TOI が上昇する病態を作成することに成功した。また、同時に測定した胎仔の TOI は低下することも確認された。

（Suzuki K et al, Transient ligation of umbilical vessels elevates placental tissue oxygen index(TOI) values measure by near-infrared spectroscopy(NIRS) in clawn miniature pig animal model, Clin.Exp.Obstet.& Gyn.39:293,2012）

この結果は、胎児の臍帯血流が、胎盤酸素濃度を規定する大きな因子である可能性があるという新しい発見である。

研究成果の概要（英文）：

We recently found a significant elevation in placental tissue oxygen index (TOI) values in cases of fetal growth restriction using near-infrared spectroscopy (NIRS), indicating high oxygenation in the placental tissue. We hypothesized that insufficient fetoumbilical blood flow is causatively associated with high oxygenation levels in placental tissue. We transiently (for 15 sec) ligated the whole umbilicus, umbilical arteries, or veins of pregnant Clawn miniature pigs (102-113 days of gestation) and assessed the changes in TOI values of the placenta and fetus. The ligation significantly increased placental TOI values ($p < 0.01$, respectively), but concomitantly decreased fetal TOI values ($p < 0.01$, respectively), suggesting a decline in oxygen inflow from the maternal to fetal circulation in the placental tissue to be causative of the elevated placental TOI values. These observations suggest the promising clinical use of placental TOI values measured noninvasively by the transabdominal application of NIRS to assess the fetoplacental circulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000

2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：産科学

1. 研究開始当初の背景

我が国の周産期死亡率は1979年20.2であったが、その後急速に下降し1990年11.1となり、2000年には5.5まで低下した。この低下は、産科管理・新生児管理の向上によるところが大きい。しかしながら、その後周産期死亡率は、2004年には5.0と下げ止まっている。周産期死亡の体重分布をみると、その80%が2500g未満の低出生体重児であり、またその半分は1000g未満の超低出生体重児である。今後周産期死亡率の更なる改善のためには、この低出生体重児への対応が重要となってくるであろう。子宮内胎児発育不全(Fetal growth restriction, FGR)は、何らかの原因により子宮内で胎児の発育が障害された状態である。このFGRは低出生体重児の原因となるが、その病態は十分に解明されていない。このため、FGRの病態を解明することは、低出生体重児の予後改善、そして今後の周産期死亡率の更なる低下を達成することに寄与すると考えられる。FGRの病態を解明するために最も重要なことは胎盤機能を評価することが重要である。胎盤は胎児発育のすべてを担う臓器であり、その主な機能は母体から胎児への酸素の運搬であり、それが損なわれた状態が胎盤機能不全である。

2. 研究の目的

これまでの臨床検討により胎盤機能不全とそれに関連するchorangiosis(胎盤血管腫症)において、胎盤の酸素濃度が上昇していることが明らかになった。本研究では、動物実験を行うことにより、そのメカニズムおよびその病態の意義を明らかにする。

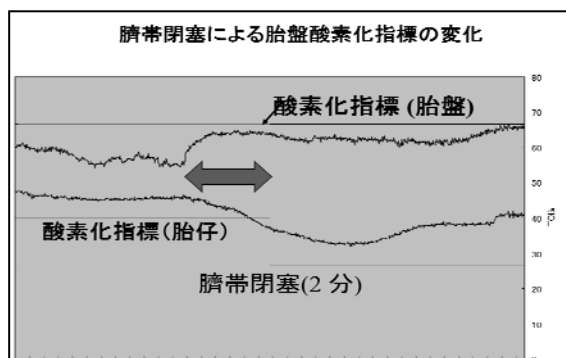
3. 研究の方法

胎盤機能不全による胎盤酸素濃度上昇の病態を実証・解明するために、妊娠ミニブタによる動物実験を行った。

ミニブタは、ヒトと類似した胎盤構造をしており、この実験にふさわしいモデルであると考えた。妊娠ミニブタの下腹部を切開し子宮表面に到達する。子宮表面から胎盤を確認後近赤外線プローベを胎盤直下に装着する。ついで、子宮筋層を一部切開し胎児に到達しその背部にもプローベを装着する。そこ

で胎児血流すなわち臍帯血流を変化させることによる胎盤・胎児の酸素状態の変化を検討した。

酸素状態は、近赤外線分光法を使用して測定した。近赤外線とは、波長700~950nm領域の光であり、生体での透過性が良い特徴がある。また、近赤外線に対するヘモグロビンの吸光度は、その酸素化状態により変化する特徴がある。その特徴を生かして生体内の総ヘモグロビンに対する酸素化ヘモグロビンの割合を算出することができ、組織酸素化指標(tissue oxygenation index:TOI)を把握できる。



実験① 臍帯循環途絶による検討

臍帯を臍帯全体を圧迫することにより循環障害を起こし、胎盤および胎児の酸素濃度を測定する。また、同時に胎心拍についても記録し、その変化を検討する。胎盤から胎児への酸素供給が停止するので、母体から胎盤への酸素供給が保たれているとすると胎盤酸素濃度は上昇すると考えられる。また、胎児の酸素濃度は逆に低下すると考えられる。臨床的には、胎内にて臍帯圧迫が起こった場合、胎児には変動一過性徐脈が出現することが知られている。このような変化が胎児においても出現するか検討する。

実験② 臍帯静脈のみ途絶による検討

臍帯静脈のみを圧迫することによる胎盤および胎児の酸素濃度を測定する。臍帯静脈は胎盤から胎児へ酸素を供給する血管であるため、その胎盤および胎児への影響はすみやかにかつ強く出現すると予想される。臨床におけるFGR児の観察においても、臍帯静

脈の血流異常は、臍帯動脈のそれよりもFGR児の予後悪化と強い相関があることが知られている。

実験③ 臍帯動脈のみ途絶による検討

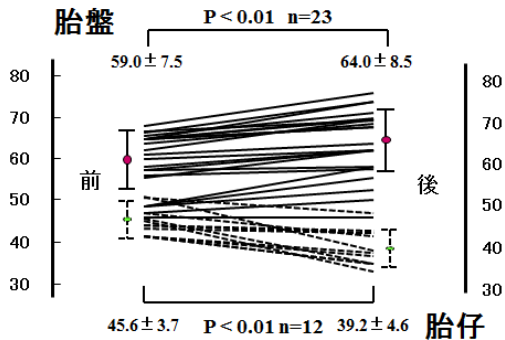
臍帯動脈のみを途絶させた場合、臍帯静脈の血流はすぐには停止しないため、胎盤および胎児への酸素運搬はある程度保たれると考えられる。そのため胎盤および胎児への影響は臍帯静脈よりも小さい可能性がある。この変化を検討する。

4. 研究成果

実験①

胎盤 TOI 値は、臍帯全圧迫前に $59.0 \pm 7.5\%$ であったのに対し、圧迫後は $64.0 \pm 8.5\%$ まで有意に上昇した。また、胎児 TOI は、圧迫前 $45.6 \pm 3.7\%$ であったのに対し、圧迫後は $39.2 \pm 4.6\%$ まで有意に低下した。

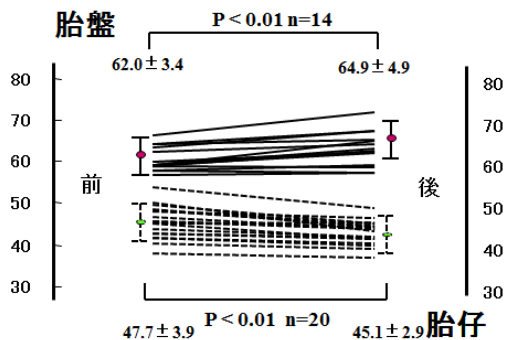
臍帯全圧迫による胎盤・胎児TOIの変化



実験②

臍帯動脈のみの圧迫の場合には、胎盤 TOI 値は、圧迫前に $62.0 \pm 3.4\%$ であったのに対し、圧迫後は $64.9 \pm 4.9\%$ まで有意に上昇した。また、胎児 TOI は、圧迫前 $47.7 \pm 3.9\%$ であったのに対し、圧迫後は $45.1 \pm 2.9\%$ まで有意に低下した。

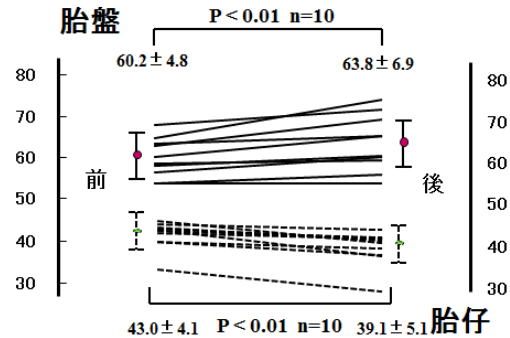
臍帯動脈圧迫による胎盤・胎児TOIの変化



実験③

臍帯静脈のみの圧迫の場合には、胎盤 TOI 値は、圧迫前に $60.2 \pm 4.8\%$ であったのに対し、圧迫後は $63.8 \pm 6.9\%$ まで有意に上昇した。また、胎児 TOI は、圧迫前 $43.0 \pm 4.1\%$ であったのに対し、圧迫後は $39.1 \pm 5.1\%$ まで有意に低下した。

臍帯静脈圧迫による胎盤・胎児TOIの変化



実験①～③により、臍帯の全圧迫、臍帯動脈のみ圧迫、臍帯静脈のみ圧迫のいずれでも胎盤 TOI 上昇ならびに胎児 TOI の低下が確認された。

胎盤においては、臍帯動脈の圧迫により、胎児から胎盤への還流するデオキシ Hb 量が減少するため胎盤酸素濃度は上昇する。また、臍帯静脈の圧迫では、胎盤から胎児へのオキシ Hb の供給が低下し、胎盤に残存するオキシ Hb 量が増加して、胎盤酸素濃度は上昇する。臍帯全圧迫の場合には、動脈閉塞と静脈閉塞が相乗的に作用して、変化が強くみられたと考えている。

胎児においては、臍帯動脈の圧迫により、デオキシ Hb の胎盤への還流が制限され、胎児の TOI は減少する。臍帯静脈の圧迫では、胎盤から胎児へ供給されるオキシ Hb 量が低下するため、胎児 TOI は低下する。全圧迫の場合には、胎盤と同様に相乗的に作用すると考えられる。

これらの実験結果から、母獣側から胎児側への酸素拡散には円滑な臍帯血流が重要であり、その障害はただちに胎盤 TOI 値上昇を引き起こすと同時に胎児 TOI 値の低下を引き起こす。

我々は、臨床にて胎盤機能不全や子宮内胎児発育不全などの病態が胎盤 TOI の上昇と関連があることを経験してきている。このことと今回の動物実験結果を総合的に考えると、それらの病態が、胎児の循環障害と関連していることが強く示唆される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 11 件)

(1) Transient ligation of umbilical vessels elevates placental tissue oxygen index (TOI) values measured by near-infrared spectroscopy (NIRS) in clawn miniature pig animal model.

Suzuki K, Itoh H, Muramatsu K, Yamazaki K, Nagahashi K, Furuta N, Tamura N, Uchida T, Sugihara K, Sumimoto K, Kanayama N. Clin Exp Obstet Gynecol. 2012;39(3):293-8.

(2) Cerebral oxygen saturation evaluated by near-infrared time-resolved spectroscopy (TRS) in pregnant women during caesarean section - a promising new method of maternal monitoring.

Yamazaki K, Suzuki K, Itoh H, Muramatsu K, Nagahashi K, Tamura N, Uchida T, Sugihara K, Maeda H, Kanayama N. Clin Physiol Funct Imaging. 2013 Mar;33(2):109-16

(3) Association Between Body Weight at Weaning and Remodeling in the Subcutaneous Adipose Tissue of Obese Adult Mice With Undernourishment In Utero.

Kohmura YK, Kanayama N, Muramatsu K, Tamura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Aoe S, Sasaki T, Suganami T, Ogawa Y, Itoh H. Reprod Sci. 2013 Jan7

(4) Successful living donor liver transplantation for fulminant hepatic failure that manifested immediately after cesarean delivery.

Horikoshi Y, Itoh H, Kikuchi S, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N, Mori A, Uemoto S.

ASAIO J. 2012 Mar-Apr;58(2):174-6

(5) Nakaya Y, Itoh H, Muramatsu K, Otome M, Kobayashi Y, Hirai K, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N. A case of spontaneous rupture of a uterine superficial varicose vein in midgestation. J Obstet Gynaecol Res. 2011 Aug;37(8):1149-53.

(6) Hirai K, Sugimura M, Ohashi R, Suzuki K, Itoh H, Sugihara K, Kanayama N. A rapid activated protein C sensitivity test as a diagnostic marker for a suspected venous thromboembolism in pregnancy and puerperium. Gynecol Obstet Invest. 2011;72(1):55-62.

(7) Kato M, Itoh H, Nagahashi K, Izima M, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kanayama N. Reduction in maternal complement levels during delivery by cesarean section.

J Obstet Gynaecol Res. 2012 Jan;38(1):165-71.

(8) Furuta N, Yaguchi C, Itoh H, Morishima Y, Tamura N, Kato M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Kawabata Y, Suzuki N, Sasaki T, Horiuchi K, Kanayama N. Immunohistochemical detection of meconium in the fetal membrane, placenta and umbilical cord. Placenta. 2012 Jan;33(1):24-30. 3)

(9) 母獣低換気による高二酸化炭素血症は臍帯血流遮断時の胎仔に保護的に作用する近赤外線分光法を用いた動物実験による検討

鈴木一有, 下山華, 村松慧子, 山崎香織, 長橋ことみ, 幸村友季子, 柴田俊章, 内田季之, 杉原一廣, 伊東宏晃, 住本和博, 金山尚裕

日本産科婦人科学会雑誌(0300-9165)64巻2号 Page564 2012年

(10) 近赤外線時間分解分光法を用いた新しい妊婦脳循環モニタリング

鈴木一有, 山崎香織, 加茂亜希, 平井久也, 加藤誠, 内田季之, 伊東宏晃, 金山尚裕, 住本和博 近赤外線時間分解分光法を用いた新しい妊婦脳循環モニタリング

日本周産期・新生児医学会雑誌

(1348-964X)47巻2号 Page388 2011年

(11) 帝王切開中の新しい術中脳酸素モニタリング法

山崎香織, 鈴木一有, 村松慧子, 長橋ことみ, 伊東宏晃, 住本和博, 金山尚裕

日本周産期・新生児医学会雑誌

(1348-964X)48巻2号 Page579 2012年

〔学会発表〕(計 5 件)

(1) 臍帯血流の胎盤組織酸素化指標への影響 妊娠ミニ豚による基礎的検討

日本産科婦人科学会総会 学術講演会

平成 22 年 4 月

東京都

(2) 胎盤酸素濃度に対する臍帯血流の影響 近赤外線分光法による基礎的検討

日本周産期・新生児医学会総会学術講演会

平成 22 年 7 月

名古屋市

(3) 新しい非侵襲的かつ持続的な妊婦脳循環モニタリング法

第 33 回日本母体胎児医学会

平成 22 年 8 月

東京都

(4) 第 36 回日本産科婦人科栄養・代謝研究会 シンポジウム発表胎児の発育異常の取り扱い」近赤外線分光法による FGR 合併妊婦の胎盤評価 2012.8 月(鹿児島県鹿児島市)

(5) 第 33 回日本妊娠高血圧学会 シンポジウム発表妊娠高血圧症候群と母体画像所見」

近赤外線分光法を用いた妊婦脳循環モニタ
リ 2012 年 9 月（長崎県長崎市）

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木一有 (SUZUKI KAZUNAO)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：504565711

(2) 研究分担者

金山尚裕 (KANAYAMA NAOHIRO)

浜松医科大学・医学部・教授

研究者番号：70204550

(3) 研究分担者

伊東宏晃 (ITOH HIROAKI)

浜松医科大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：70263085