

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462506

研究課題名(和文)胎児脳循環・胎児脳組織酸素分圧から見た分娩管理 -胎児二酸化炭素分圧の重要性-

研究課題名(英文)The management of labor and fetal cerebral oxygenation: the importance of carbon dioxide

研究代表者

富松 拓治(Tomimatsu, Takuji)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30346209

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：胎児低酸素血症の同定を目的とする胎児心拍数モニタリングを用いた現在の分娩管理によっても脳性麻痺の頻度は減少していない。胎児二酸化炭素分圧は母体の二酸化炭素分圧と強い関連を示す。我々は、胎児脳組織酸素化に影響を与えることが示されている胎児二酸化炭素分圧に着目し、診察指装着型オキシメーターを用いて、胎児脳組織酸素化との関連を検討した。その結果、臍帯静脈血二酸化炭素分圧と胎児脳組織酸素化とで相関傾向が認められた。少数例での検討ではあるが、胎児低二酸化炭素血症を防ぐという新しい観点からの最適な分娩管理方法について一定の意義が見いだせたと考える

研究成果の概要(英文)：Fetal heart rate monitoring, which is supposed to detect the sign of fetal hypoxia, has not significantly reduced cerebral palsy. Maternal carbon dioxide levels show a close relation with fetal carbon dioxide levels. The fetal carbon dioxide level affects fetal cerebral oxygenation by regulating cerebral blood flow and shifting the oxyhemoglobin dissociation curve. Here, we evaluate fetal cerebral oxygenation using newly developed oximeter during labor and analyze its association with fetal carbon dioxide level, and found that umbilical venous blood carbon dioxide level showed significant positive correlations with fetal cerebral oxygenation. Based on the present findings, we would emphasize a possible relationship between maternal hyperventilation and a reduced fetal cerebral oxygenation, which may have been overlooked. In addition to fetal heart rate monitoring, one would be well advised to give increased attention to maternal carbon dioxide levels during labor.

研究分野：産婦人科学

キーワード：胎児脳酸素化 二酸化炭素

1. 研究開始当初の背景

周産期医療の進歩によって低出生体重児や早産児の救命率や予後は飛躍的に改善されているが、その一方で脳性麻痺に代表される胎児・新生児脳障害の頻度はこの数十年減少していない。新生児脳障害は脳性麻痺、精神発達遅延、知能障害、てんかん発作といった障害の主な原因となっていることはよく知られているが、多動、注意散漫、衝動性、情緒不安定、反社会的行動、学習障害、などがみられる注意欠陥・多動症候群、学習障害とも言われている一連の病態も微細脳機能障害症候群として分類されており、何らかの周産期における脳障害との関連が示唆されている。またこれらの微細脳機能障害症候群の有病率については近年明らかな上昇が報告されている。

現在のところ、新生児脳障害の病態についてはほとんどが臨床的な観察に基づくものであり、有効な治療法も予防法も開発されていない。新生児脳障害の最重症に位置づけられる脳性麻痺の原因としても、分娩時の胎児低酸素症が原因のものは15%程度にすぎず、70-80%はそれ以外の原因や分娩前および分娩後に発生するとの認識が一般的となっている。脳性麻痺の原因のほとんどは分娩中の低酸素以外であり、分娩中の胎児心拍数モニタリングのみでは予防が不可能であるという認識になっている。先天異常(奇形)を除く周産期脳障害の原因としては、分娩時の虚血低酸素だけではなく、感染(FIRS: Fetal inflammatory response syndrome)やその他の因子の関与も重要視されており、基礎研究による病態の基礎的メカニズムや虚血低酸素以外の要因の解明が急務である。

実際の臨床の現場では、分娩中の低酸素の推測目的で胎児心拍数モニタリングが主に行われてきたが、前述のように胎児・新生児脳障害を減少させるには至っていない。胎児・新生児脳障害の原因が多岐に亘ることがその原因のひとつであることはもちろんであるが、胎児心拍数モニタリングが、胎児脳循環を必ずしも反映していないことも原因の一つではないかと考えられ、胎児心拍数モニタリングに加えて、胎児脳循環を考慮に入れた分娩管理の重要性が示唆されている。

新生児医学領域では、低酸素以上に、低二酸化炭素血症の予防が新生児脳循環のコントロールに重要との認識で一致している。過度の人工呼吸による新生児の低二酸化炭素血症と脳性麻痺の主要原因である脳室周囲白質軟化症(PVL: Periventricular leukomalacia)の発症との関連は広く知られており、現在までに多くの研究がなされてきた。一方、新生児に比較して、胎児の脳循環に与える胎児二酸化炭素分圧の影響についての研究はほとんどなかったが、我々は妊娠羊

を用いた動物実験で、胎児の二酸化炭素分圧は胎児の脳循環、脳組織酸素分圧に多大な影響を及ぼしていることを示してきた。

我々は、現在までにラット新生児脳障害モデルおよび妊娠羊モデルを用いて、病態の基礎的メカニズムや脳障害の重症度および胎児脳循環に影響を与えるさまざまな要因について検討を加えてきた。

・ラットの新生児低酸素性虚血性脳症モデルを用いた基礎研究において、虚血低酸素に二酸化炭素を負荷すると脳障害が著明に軽減することを示した。これは、二酸化炭素によってラットの脳血流が維持されることによって説明された(Am J Obstet Gynecol 2006;195:535)。

・妊娠羊モデルを用い、胎児脳組織酸素化の制御メカニズムと各種因子の影響について検討を行い以下の結果を得た。1) 母体への酸素(50%)投与は胎児脳組織酸素化を有意に改善した(Am J Obstet Gynecol 2006;195:240)。2) 母体への二酸化炭素投与は胎児脳血流を増加させ、胎児脳組織酸素化を有意に改善した(Pediatr Res 2006;60:711)。3) 胎児低酸素状態(PO2 10mmHg)での脳組織酸素化の変化を明らかにした(J Physiol 2007;578:359)。4) 母体への酸素(50%)および二酸化炭素(6%)同時投与は、胎児脳組織酸素化を大幅に上昇させた(Am J Obstet Gynecol 2007;196:359)。5) 母体へのカフェイン投与(コーヒー約3杯分)は、胎児脳組織酸素消費量を増加させ胎児脳組織酸素化を低下させた(Reprod Sci 2007;14:588)。上記の生理学的・薬理的刺激により羊胎児の脳循環および脳組織酸素化には大きな変化が認められたが、胎児心拍数には変化がなく、胎児心拍数モニタリングの限界が示唆された。また、胎児脳循環および胎児脳組織酸素化における、二酸化炭素分圧の重要性が示された。

・臨床研究として、非妊婦および分娩中の妊婦で、経皮的に二酸化炭素分圧を測定し、臍帯静脈血ガスデータとの相関を検討した上、母体の過換気と胎児脳酸素化との関係を推定した。その結果、非妊婦(37.4 mmHg)に比し、妊婦は経皮二酸化炭素分圧は低値を示し(30.7 mmHg)、分娩直前はさらに低値を示した(20.8 mmHg)(次頁 図 3)。母体の経皮二酸化炭素分圧と臍帯静脈の pCO₂、pO₂、SpO₂ は正の相関を示した(次頁 図 4, 5: Reprod Sci 2012 19(11) 1169, J Obstet Gynaecol Res. 2013;39(1):1-6)。この検討で、母体の低二酸化炭素血症は胎児の臍帯静脈の二酸化炭素分圧と高い相関を示し、母体の低二酸化炭素血症は母体の呼吸性アルカロシスをきたすため、ヘモグロビン酸素乖離曲線の左方移動により胎盤での酸素の放出が障害され、胎児の臍帯静脈の酸素分圧も低下させたと考えられた。この検討により、母体の二酸化炭素分圧をモニターすることの臨床的意義が示唆された。

2. 研究の目的

実際の臨床研究として、「胎児の二酸化炭素分

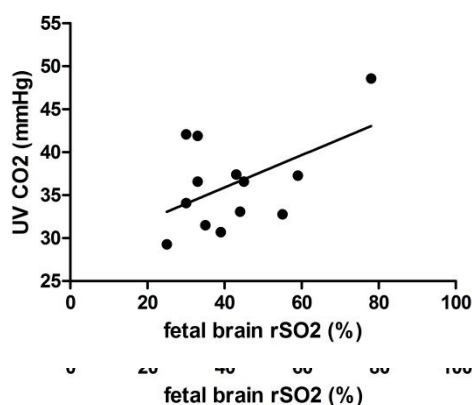
圧が胎児脳循環および脳組織の酸素化にとって重要である」ことを示すことである。また、胎児低二酸化炭素血症の発生と予測を可能にし、胎児低二酸化炭素血症を防ぐという観点から最適な分娩管理方法について考察を加えたい。

3. 研究の方法

出生時に臍帯動静脈の酸素分圧・二酸化炭素分圧・pHなどを測定 ABL 625 (Radiometer, Copenhagen, Denmark) し、静岡大学および浜松医科大学によって開発され第33回周産期学シンポジウム(2015年1月23, 24)にて発表された診察指装着型オキシメータ(医療機器認証番号: 227ADBZX00009000)を用いて、分娩直前の胎児脳血流および脳内酸素飽和度を直接検討し、脳内酸素飽和度と臍帯動静脈の酸素分圧・二酸化炭素分圧・pHの関係についても検討を行った。

4. 研究成果

診察指装着型オキシメータを用いて、胎児脳組織酸素化との関連を検討した。その結果、臍帯動静脈の酸素分圧・二酸化炭素分圧・pHのうち、臍帯静脈血二酸化炭素分圧と胎児脳組織酸素化との間に相関傾向が認められた。少数例での検討ではあるが、母体の過度の過換気に対してはペーパーバックなどによる再呼吸などによって介入するという分娩管理方法の妥当性について胎児低二酸化炭素血症を防ぐという新しい観点からの最適な分娩管理方法について一定の意義が見いだせたと考える。



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 10件)

Sasano T, Tomimatsu T, Nishimura J, Matsumura I, Kanakura Y, Kimura T. Two consecutive pregnancies in a patient with paroxysmal nocturnal

haemoglobinuria treated with anticoagulant therapy at different doses. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2016. 27(1).109-12. doi: 10.1097/MBC.0000000000000386.

Fujita S, Kashiwagi H, Tomimatsu T, Ito S, Mimura K, Kanagawa T, Endo M, Miyoshi T, Okamura Y, Tani Y, Tomiyama Y, Kimura T. Expression levels of ABCG2 on cord red blood cells and study of fetal anemia associated with anti-Jr(a). *Transfusion*. 2016.56(5).1171-81. doi: 10.1111/trf.13515.

Tomimatsu T, Sugihara M, Nagai T, Sunada Y, Kimura T, Shimoya K. Guillain-Barré syndrome after trivalent influenza vaccination during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016. 201.225-6. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.03.031.

Mabuchi S, Yokoi E, Owa T, Kozasa K, Yamashita M, Kobayashi E, Tomimatsu T, Yoki T, Tsutui T, Kimura T. Phase I Clinical Study of Irinotecan Plus S-1 in Patients With Advanced or Recurrent Cervical Cancer Previously Treated With Platinum-Based Chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2016.26(7).1281-7. doi: 10.1097/IGC.0000000000000769.

Tomimatsu T, Fukuda Y, Mimura K, Yoshino K, Kato H, Tsuboyama T, Hori Y, Kimura T. Intense fluorodeoxyglucose uptake by a benign sclerosing stromal tumor of the ovary. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016. 55(6). 893-894. doi: 10.1016/j.tjog.2016.03.005.

Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res*. 2017.40(4).305-310. doi: 10.1038/hr.2016.152.

Tomimatsu T, Sugihara M, Nakamura T, Kashiwara N, Shimoya K. Massive cystic degeneration of a uterine leiomyoma in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Gynecol Obstet Invest*. 2015.79(3). 168-71. doi: 10.1159/000369996.

Nishikawa A, Mimura K, Kanagawa T,

Maeda T, Tomimatsu T, Kimura T.
Thrombocytopenia associated with
Mycoplasma pneumonia during
pregnancy: case presentation and
approach for differential diagnosis.
J Obstet Gynaecol Res. 2015.
41(8):1273-7. doi: 10.1111/jog.12713.

Kakigano A, Tomimatsu T, Mimura K,
Kanayama T, Fujita S, Minato K,
Kumasawa K, Taniguchi Y, Kanagawa
T, Endo M, Ishihara T, Namba T,
Mizushima T, Kimura T.
Drug Repositioning for Preeclampsia
Therapeutics by In Vitro Screening:
Phosphodiesterase-5 Inhibitor
Vardenafil Restores Endothelial
Dysfunction via Induction of Placental
Growth Factor. Reprod Sci. 2015.
22(10):1272-80.
doi: 10.1177/1933719115574340.

Tomimatsu T, Fujime M, Kanayama T,
Mimura K, Koyama S, Kanagawa T,
Endo M, Shimoya K, Kimura T.
Abnormal pressure-wave reflection in
pregnant women with chronic
hypertension: association with
maternal and fetal outcomes.
Hypertens Res. 2014. 37(11):989-92.
doi: 10.1038/hr.2014.109.

〔学会発表〕(計 3件)

Endo M, Takahashi K, Ito Y,
Kanagawa T, Fukui O, Mimura,
Kakigano A, Shimazu Y, Kajimoto E,
Itou U, Tomimatsu T, Kimura T.
第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会
東京国際フォーラム(東京).
2016 年 4 月 21-24 日.

Owa T, Mimura K, Kakigano A,
Matsumoto Y, Takata T, Matsuzaki S,
Kumasawa K, Endo M, Tomimatsu T,
Kimura T. Comparative analysis if
15-years ago and the current cesarean
delivery rates using 10-group
classification.
第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会
東京国際フォーラム.(東京)
2016 年 4 月 21-24 日.

富松拓治.
分娩時の母体における不感蒸泄量に関
する検討. 第 38 回日本産科婦人科栄
養・代謝研究会 広島大学(広島)
2014 年 8 月 21-22 日

6. 研究組織

(1)研究代表者

富松 拓治 (TOMIMATSU, Takuji)
大阪大学大学院・医学系研究科・講師
研究者番号: 30346209

(2)研究分担者

中村 隆文 (NAKAMURA, Takafumi)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20303969

村田 卓也 (MURATA, Takuya)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号: 20714207

下屋 浩一郎 (SHIMOYA, Kouitirou)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号: 40291950

中井 祐一郎 (NAKAI, Yuitirou)
川崎医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 50271193