

胎児ストレス環境における胎児血流変化と羊水 カテコラミン濃度の関連について

昭和大学医学部産科婦人科学教室

関沢 明彦 石川 広巳 坂間 千佳 盛本 太郎
鈴木 明 斎藤 裕 矢内原 巧

Relationship between Catecholamine Levels in Amniotic Fluid and Fetal Blood Flow in Fetal Distress

Akihiko SEKIZAWA, Hiromi ISHIKAWA, Chika SAKAMA, Taro MORIMOTO,
Akira SUZUKI, Hiroshi SAITO and Takumi YANAIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University, School of Medicine, Tokyo

概要 陣痛発来前に胎児仮死の適応にて帝王切開術(帝切)を行った18症例(妊娠28~40週)を対象とし、帝切直前に超音波カラードップラ法による胎児血流波形分析「胎児中大脳動脈(MCA)、臍帯動脈(UA)」を行った。また帝切時に採取したUA-pH値及び羊水カテコラミン濃度を測定し、胎児ストレス環境下での胎児及び臍帯血流の変化と羊水カテコラミン濃度との関連性について検討した。なおコントロールには陣痛のない選択帝切例(16例, 妊娠37~40週)を用いた。

胎児仮死例の羊水ノルエピネフリン(NE)、エピネフリン(E)濃度は各々 1.92 ± 0.54 , 1.48 ± 0.28 ng/mlであり、選択帝切例の 0.50 ± 0.09 , 0.38 ± 0.05 ng/mlに比し有意に高値を示した。また、羊水NE, E濃度はUA-pH値と有意な負の相関を示した。

MCA及びUAのResistance Index(RI)を対応する妊娠週数における正常値よりの偏差 Δ SDで表したところ、胎児仮死例の Δ SD(MCA)は -4.21 ± 0.94 , Δ SD(UA)は 1.31 ± 0.48 であり Δ SD(MCA)の方が正常値よりの差異が大きかった。帝切直前のRIと帝切時のUA-pH値の関係を検討してみると、pH値は Δ SD(UA)との間には負の、 Δ SD(MCA)との間には正の有意な相関($p < 0.001$)を示した。また、MCA-RI/UA-RI比はUA-pH値との間により良好な正の相関($r = 0.772$, $p < 0.001$)を示した。さらに、MCA-RI/UA-RI比が羊水NE, E濃度との間においても有意な負の相関($p < 0.05$)を示した。これらのことより、胎児仮死におけるヒト胎児血流再分配到にNE, Eが関与していることを初めて示した。さらに、MCA-RI/UA-RI比は胎児well-beingの評価に非侵襲的で非常に有用な指標となると考えられた。

Synopsis Eighteen cases of complicated pregnancy with fetal distress and/or pregnancy toxemia who underwent Cesarean section (CS) before onset of labor were studied. The resistance indexes (RI) of the umbilical artery (UA) and fetal middle cerebral artery (MCA) were measured by Doppler echography prior to CS. UA blood and amniotic fluid (AF) were obtained during CS and the pH value for the UA and the concentrations of norepinephrine (NE) and epinephrine (E) in AF were measured. A significant correlation between the pH value, MCA-RI/UA-RI ratio and the levels of NE and E in amniotic fluid was obtained.

NE and E concentrations in AF obtained from the patients with fetal distress before the onset of labor were 1.92 ± 0.54 and 1.48 ± 0.28 ng/ml and these concentrations were significantly higher than those from elective CS. The deviations (Δ SD) of RI from the normal mean for corresponding gestational age in fetal distress were -4.21 ± 0.94 in MCA and 1.31 ± 0.48 in UA. A negative correlation between the pH value and Δ SD (UA) was observed but the pH value correlated positively with Δ SD (MCA). Furthermore, the MCA-RI/UA-RI ratio showed a significant negative correlation with the NE and E levels in AF. These results suggest that fetal catecholamine affects

fetal blood flow in fetal distress.

Key words: Blood flow redistribution・Amniotic fluid・Fetal distress・Norepinephrine・Epinephrine

緒 言

ハイリスク妊娠の管理においては、妊娠中毒症や糖尿病などの母体合併症の改善を計ると同時に、胎児がいかなる環境にあるかを的確に評価することが重要である。すなわち児の intact survival を考えるとき、子宮内環境と胎外環境のどちらがそれぞれの週数の胎児にとってより有利か、正確な評価が必要となる。

子宮内での胎児環境の評価法としては non stress test (NST), biophysical profile scoring test (BPS), 超音波カラードップラを用いた胎児血流計測法, 臍帯穿刺による臍帯動静脈血液ガス分析などが行われている^{1)~4)}。さらにこれらは単独の検査結果で判断するのではなく、検査法をいくつかの組み合わせ、また経過を追って繰り返すことにより総合的に行うことが肝要とされている。しかし、胎児 acidemia, hypoxemia の診断には胎児血液ガス分析が必要となるが、臍帯穿刺は侵襲的検査であり日常的に繰り返し行い得ないのが現状である。

従来より、胎盤循環での血管抵抗の上昇などによる胎児低酸素環境では末梢循環血流量の減少、脳血流量の増加といういわゆる血流再分配が起こるとされている^{5)~7)}。この血流再分配“brain sparing effect”現象は胎児の hypoxemia, acidemia に対する化学受容体、圧受容体を介する自律神経系の反射、反応によるものとされ、ノルエピネフリン (NE), エピネフリン (E) などの交感神経系ストレス反応物質が関与している⁸⁾。

近年、超音波カラードップラにより無侵襲的に胎児血流計測を行う方法が開発され臨床応用されている⁴⁾⁵⁾⁹⁾¹⁰⁾。今回、我々は胎児仮死の診断で帝王切開術 (帝切) を行った症例について、帝切前 2 時間以内に超音波カラードップラにより胎児中大脳動脈 (MCA) と臍帯動脈 (UA) の血流計測を行い、さらに帝切時に得られた羊水 NE, E 濃度及び UA-pH 値を測定した。これらの結果より、胎児ストレス環境下での胎児循環動態と羊水カテコラ

ミン濃度との関連について検討した。

研究対象及び方法

1. 対象

1992年3月より1993年12月の間に昭和大学病院において陣痛発来前に帝切を行った34例を対象とした。その内訳は胎児仮死の診断で帝切となった18例 (妊娠28~40週, 平均; 妊娠34.5±4.4週, 妊娠中毒症 (PIH) 合併7例, 子宮内胎児発育不全 (IUGR) 合併8例, 両者合併例3例) と選択帝切例16例 (妊娠37~40週, 平均; 妊娠38.1±1.2週) である。今回検討した陣痛未発来の胎児仮死例は症例数が少なく、対象は妊娠28~40週と選択帝切例に比し有意に早い週数であった。

妊娠中毒症, IUGR 合併などハイリスク妊娠の管理中に、NST で late deceleration や variable deceleration が高度もしくは頻回に出現したものの、もしくはいくつかの異常所見の組合せにより胎児仮死を診断した。なお、帝切症例のうち胎児奇形を伴ったものは今回の検討より除外した。

統計学的処理については Student's t test 及び χ^2 -test を用いた。

2. 羊水カテコラミン測定

羊水は帝切時の人工破膜の際に採取し、ただちに過塩素酸を最終濃度0.4M となるように加えて除蛋白及び酸性化 (pH 1.0) した後、-80°Cにて測定まで冷凍保存した。羊水 NE 及び E 濃度は Anton and Sayre¹¹⁾の方法を一部改変し、高速液体クロマトグラフィ (HPLC) と電気化学検出器 (ECD) にて測定した。すなわち1ml の羊水中に 1ng の 3,4-Dihydroxybenzylamine (DHBA) を内部標準物質として添加した後、1.5M Tris buffer (pH 8.7) を加えてアルカリ化し、カテコラミンを acid washed aluminium oxide に吸着させた。精製水にて aluminium oxide を洗浄後、再び 2% 酢酸 150ul を加え酸性化し、カテコラミンを抽出した。さらに、HPLC (日立 655 Liquid chromatography) にて分離、電気化学検出器 (EICOM ECD-100) にて測定した。カラムは ¹⁸C 逆相系カラム

(CA カラム, EICOM 社製)を用い, 移動相は20% Methanol, EDTA 2Na (30mg/l), Octanesulfonic acid sodium salt (600mg/l) を加えた0.05M PBS (pH 6.0) とし, 流速は1ml/minとした. 電気化学検出器の加電圧は+450mV とした.

羊水中カテコラミン濃度は妊娠32週以降増加するとされているが, 今回, カテコラミン濃度の妊娠週数補正は行っていない. また児娩出後ただちにクランプした臍帯より UA 血をヘパリン加で採取し, 血液ガス分析(日立 Blood gas electrolyte analyzer 8800) を行った.

3. 超音波血流計測

帝切前 2 時間以内に超音波カラードップラ法(東芝270A カラードプラ装置, 3.5MHz コンベックス型トランスデューサー)にて MCA, UA の血流波形計測を行い, 連続した 3 波形の平均値をもって Resistance Index (RI) を算出した⁹⁾. さらに, 各 RI は妊娠週数における影響を除外するため当院における合併症のない正常妊婦 (158例) より算出した当該週数の平均値 (M) と標準偏差 (SD)⁹⁾をもとに, 計算式: (実測 RI-M)/SD より Δ SD を求めた.

なお超音波検査は semi Fowler 体位で15分以内に行い, 検査時, 母体血圧, 脈拍数に変動はなかった.

研究結果

1. 羊水カテコラミン測定

内部標準物質, DHBA を用いて羊水 NE, E 濃

度を HPLC-ECD 法で測定した. 本法の精度は intra 及び inter-assay の CV 値でそれぞれ NE 6.7%, 7.1%, E 7.8%, 9.3%と満足すべきものであった.

胎児仮死例の羊水 NE と E 濃度は各々 1.92 ± 0.54 , 1.48 ± 0.28 ng/ml (M \pm S.E.) で, 選択帝切例の 0.50 ± 0.09 , 0.38 ± 0.05 ng/ml に比して, 胎児仮死例の平均妊娠週数が早いにもかかわらず NE, E 共に有意な高値 (NE: p<0.01, E: p<0.001) を示した (図1). なお胎児仮死例のうち, IUGR 合併もしくは妊娠中毒症の有無でカテコラミン濃度に差を認めなかった. また, UA-pH 値と羊水 NE, E 濃度との関係を見ると NE, E 共に pH 値と有意な負の相関 (p<0.05) を示した (図

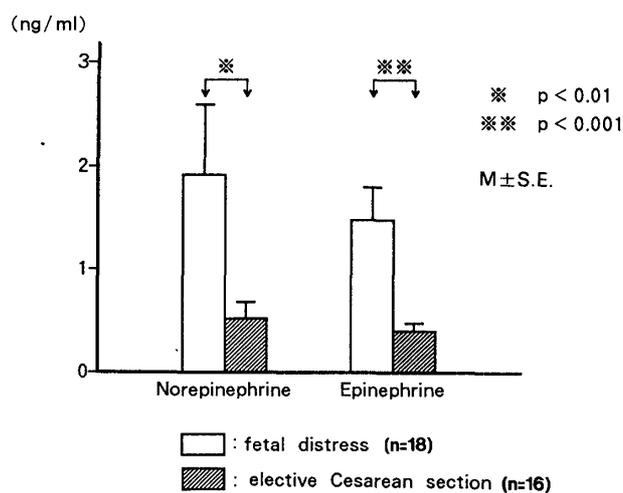


図1 胎児仮死例の羊水カテコラミン濃度

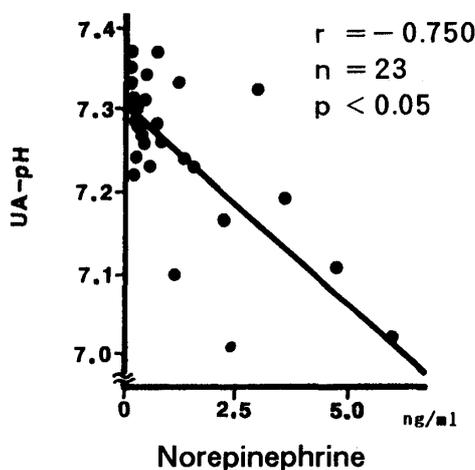
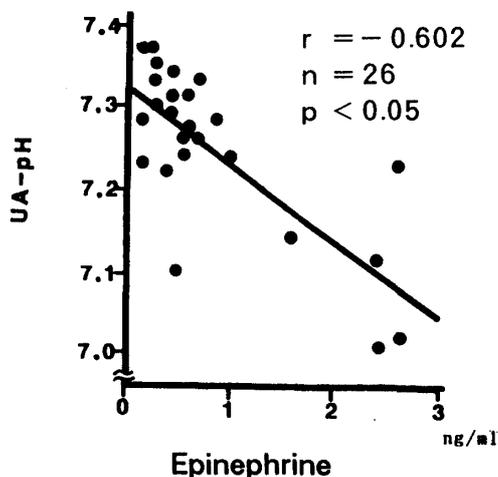


図2 臍帯動脈 pH 値と羊水ノルエピネフリン, エピネフリン濃度との関係



2).

2. 超音波血流計測

帝切直前に測定した胎児仮死例18例の RI の対応週数における正常値よりの偏差 Δ SD (UA) は 1.31 ± 0.48 (M \pm S.E.) と高値を示す一方, Δ SD (MCA) は -4.21 ± 0.94 と著明な低値を示した(図3). また胎児仮死例と選択帝切例34例について Δ SD (UA), Δ SD (MCA) と UA-pH 値の関係を検討してみると, pH 値と Δ SD (UA) には有意な負の相関($r = -0.747$, $n = 29$, $p < 0.001$)を, Δ SD (MCA) には正の相関 ($r = 0.660$, $n = 26$, $p <$

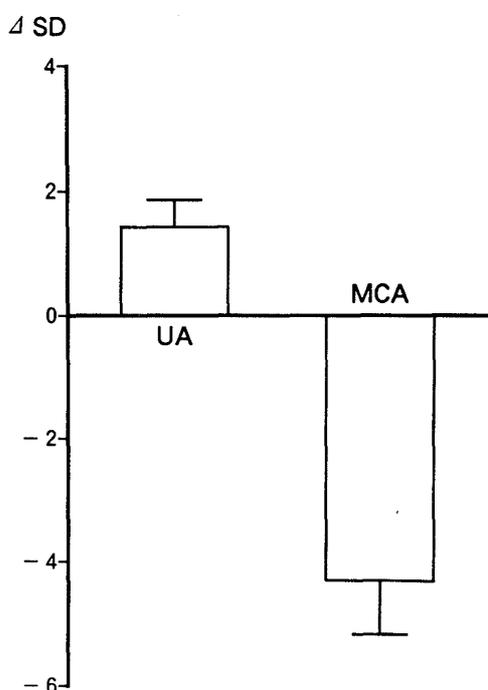


図3 胎児仮死例の Δ SD(UA), Δ SD(MCA)

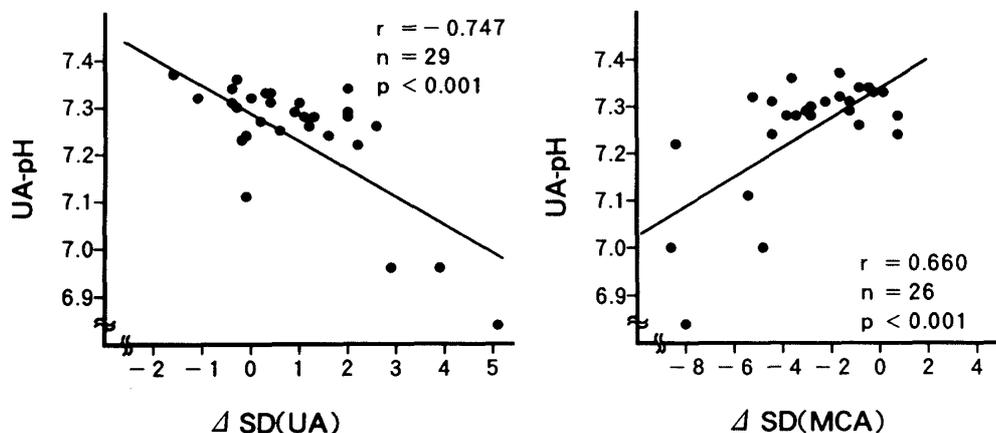


図4 臍帯動脈 pH 値と血流計測値との関係

0.001) を認めた(図4). つぎに MCA-RI/UA-RI 比を求めて UA-pH 値と比較してみたところ, $r = 0.772$ とさらに良好な正の相関 ($p < 0.001$) を認めた(図5). さらに, 同比は羊水 NE, E 濃度との間にも負の相関 (NE; $r = -0.481$, $n = 29$, $p < 0.05$, E; $r = -0.450$, $n = 32$, $p < 0.01$) を示した(図6).

考 察

胎児血流波形分析により子宮内胎児環境を評価する試みは1986年 Soothill et al.⁴⁾が報告して以来, MCA, UA の血流計測値と臍帯血ガス値との関連について多くの報告がある^{4)~7)9)12)}. 一方, 羊胎子を用いた検討で UA 血流は低酸素負荷によりほとんど影響されなかったなど, UA 血流が胎児 acidemia の診断にあまり有用でないとする報告もある⁷⁾⁹⁾. しかし, 妊娠中毒症や IUGR などハイリスク妊娠における胎児低酸素血症は胎盤内血管抵抗の増加を伴った胎盤循環不全に起因するものとされ, UA-RI の上昇はこのような病態を反映しているものと考えられる.

他方, UA 及び MCA の RI は妊娠経過と共に低下する¹³⁾が, 関塚ら¹⁴⁾は両者の比をとることで妊娠週数の影響を除外することが可能であること, 及び MCA-RI/UA-RI 比が胎児低酸素下で起こる脳血流の相対的増加, いわゆる血流再分配の程度を示す指標として有用であることを報告している.

今回, 胎児仮死で帝切を行った症例に超音波カラードップラ法にて MCA 及び UA の RI を測定

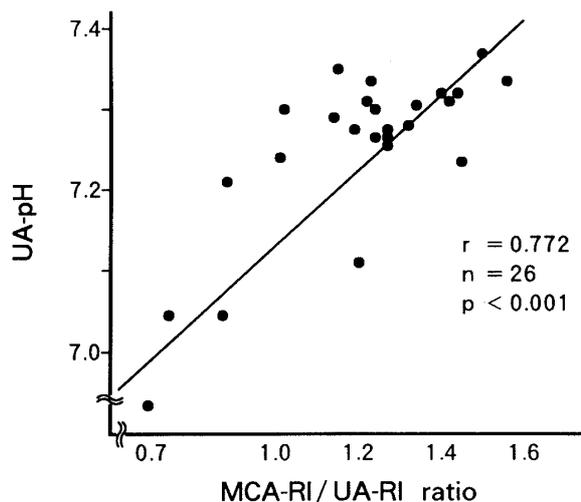


図5 臍帯動脈 pH 値と MCA-RI/UA-RI 比との関係

し、UA-pH 値、羊水カテコラミン濃度と比較した。測定した各 RI の当該週数の平均値よりの偏差を Δ SD (MCA), Δ SD (UA) として表したところ、pH 値との間で Δ SD (MCA) は負の、 Δ SD (UA) は正の相関を示した。さらに MCA-RI/UA-RI 比についても同様に pH 値との関係を検討したところ、 $r=0.772$ ($p<0.01$) とさらに良好な正の相関を示し、MCA-RI/UA-RI 比は NST では判定の困難な妊娠28週頃よりの胎児 well-being の非侵襲的評価法として有用であると考えられた。

羊水中カテコラミンについては1970年に Zuspan and Abbott がその存在を初めて報告して以来多くの報告がある^{15)~18)}。羊水 NE, E 濃度は

胎児の自律神経系の機能的成熟に伴って妊娠32週以降に増加するが、IUGR, 重症妊娠中毒症などの合併でさらに高値を示す¹⁶⁾¹⁷⁾。また、カテコラミン代謝産物である 3-methoxy-4-hydroxy-phenylethylene glycol (MHPG) の羊水中濃度は、胎児 hypoxia で上昇するとされている¹⁷⁾。また、羊水 NE 及び E 濃度は胎児血中濃度を良く反映するとされている¹⁸⁾。さらに、羊水 NE, E 濃度は胎児娩出に際しての一過性の胎児ストレスに影響を受けにくく、検体採取も容易なことから今回、羊水中濃度で検討した。

羊水カテコラミンは卵膜に存在する Monoamine oxidase (MAO) や phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) などによって代謝されることを我々はすでに報告した¹⁹⁾²⁰⁾。Phillippe et al.²¹⁾は羊水中ドーパミンの半減期は29分と短いと報告しており、羊水カテコラミン濃度の変化は subacute な胎児環境の変化を反映していると考えられる。従来より、胎児環境の評価には胎児血液ガス分析が有用とされているがその侵襲性のため全例に又は頻回に行うことは困難とされている。そこで比較的侵襲が少なく検体採取の可能な羊水カテコラミン濃度より胎児カテコラミン動態をみたところ、羊水 NE, E 濃度と UA-pH 値との間に有意な負の相関を認めた。これは羊水 NE, E 濃度が胎児 acidemia の指標になり得ることを示唆している。

さらに、Jensen et al.⁸⁾は羊胎仔の UA を間歇的

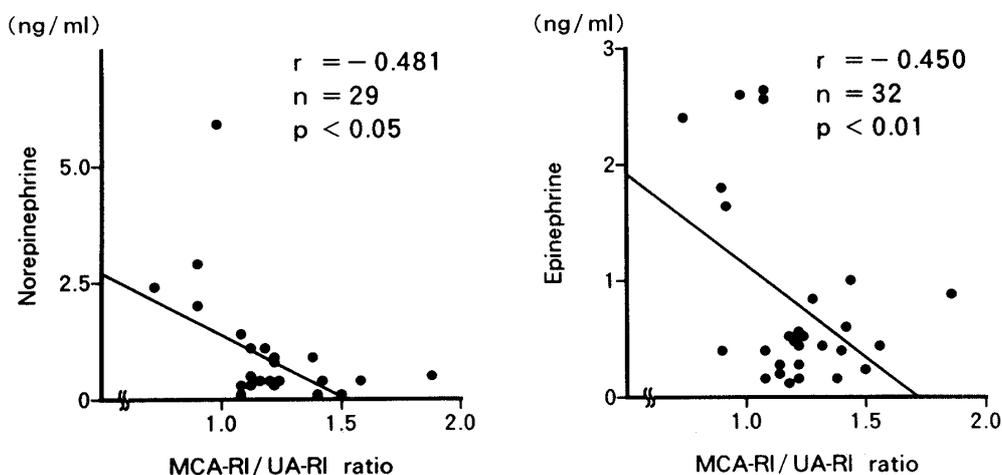


図6 MCA-RI/UA-RI 比と羊水ノルエピネフリン、エピネフリン濃度との関係

に閉塞させ低酸素負荷し、臓器血流量と胎仔血中 NE, E 濃度との関係を検討したところ、脳、副腎の血流量と胎仔血中 NE, E 濃度との間には正の相関を、逆に腎臓、脾臓、皮膚、小腸の血流との間には負の相関を示したとし、血流再分配に NE, E が強く関与すると報告している。今回、超音波カラードップラ法で測定した MCA-RI/UA-RI 比が NE, E と有意な負の相関を示した。このことは、胎児 acidemia 環境下で起こる血流再分配に NE, E が関与していることをヒト胎児で初めて示す結果である。

なお、本研究の一部は文部省科学研究費補助金、奨励 A 05771282 によった。

文 献

1. Kubli FW, Edward HH, Khazin AF, Takamura H. Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 1190—1206
2. Manning FA, Morrison I, Lange IR, Harman HR, Chamberlain PF. Fetal assessment based on fetal biophysical scoring: Experience in 12640 referred high risk pregnancy and etiology. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 343—350
3. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. *Perinatal Diagnosis* 1983; 3: 271—277
4. Soothill PW, Nicolaidis KH, Bilardo K, Hackett GA, Campbell S. Uteroplacental blood velocity resistance index and umbilical venous pO₂, pCO₂, pH, lactate and erythroblast count in growth-retarded fetuses. *Fetal Ther* 1986; 1: 176—179
5. 関沢明彦, 斎藤 裕, 矢内原巧. 胎児における神経内分泌機構とその異常. 加藤順三, 水口弘司 編 生殖と神経内分泌 東京: メジカルビュー社, 1995; 154—165
6. Wladimiroff JW, van den Wijngaad JAGW, Degani S, Noordam MJ, van Eyck J, Tonge HM. Cerebral and umbilical arterial blood flow velocity waveforms in normal and growth-retarded pregnancies. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 705—709
7. Jensen A, Kunzel W, Kastendieck E. Repetitive reduction of uterine blood flow and its influence on fetal transcutaneous pO₂ and cardiovascular variables. *J Dev Physiol* 1985; 7: 75—87
8. Jensen A, Hohmann M, Kunzel W. Redistribution of fetal circulation during repeated asphyxia in sheep: effects on skin blood flow, transcutaneous PO₂, and plasma catecholamines. *J Develop Physiology* 1987; 9: 41—55
9. 陳 威伸, 許 俊銳, 石田珠明, 斎藤 裕, 尾本良三, 元山 猛, 腰塚 浩, 矢内原巧, 中山徹也. ドップラ断層による陣痛時の臍帯動脈血流動態の評価. *超音波医学* 1987; 14: 584—589
10. Vintzileos AM, Campbell WA, Rodis JF, McLean DA, Fleming AD, Scorza WE. The relationship between fetal biophysical assessment, umbilical artery velocimetry and fetal acidosis. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 622—626
11. Anton AH, Sayre DF. A study of the factors affecting the aluminum oxide-trihydroxyindole procedure for the analysis of catecholamines. *J Pharmacol Exp Ther* 1962; 138: 360—375
12. Weiner CP. The relation between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1198—1202
13. Arstrom K, Eliasson A, Hareide JH, Marsal K. Fetal blood velocity waveforms in normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol* 1989; 68: 171—178
14. 関塚直人, 村越 毅, 吉沢浩志, 田中憲一, 花岡仁一, 竹内 裕, 徳永昭輝. 臍帯動脈および胎児中大脳動脈血流速度波形と臍帯血ガス値の相関に関する検討. *日産婦誌* 1993; 45: 1030—1034
15. Zuspan FP, Abbott M. Identification of a pressor substance in amniotic fluid I. Role of epinephrine and norepinephrine. *Am J Obstet Gynecol* 1970; 107: 664—672
16. Phillippe M, Ryan KJ. Catecholamines in human amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 204—208
17. Lagercrantz H, Sjoquist B, Bremme K, Lunell N, Somell C. Catecholamine metabolites in amniotic fluid as indicators of intrauterine stress. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 1067—1070
18. Mitsutani H, Kudo T, Kishimoto Y. Catecholamine concentrations of fetal blood and amniotic fluid during labor. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1987; 13: 249—255
19. Sekizawa A, Morimoto T, Ishikawa H, Hirose K, Suzuki A, Saito H, Yanaihara T. The physiological role of monoamine oxidase in fetal membranes at delivery. The first congress on labor and delivery. *Israel* 1994; 273—278
20. Morimoto T, Sekizawa A, Hirose K, Suzuki A, Saito H, Yanaihara T. Effect of labor and prostaglandins on phenyletanolamine N-methyltransferase in human fetal membranes. *Endocrine J* 1993; 40: 179—183
21. Phillippe M, Haas S, Evans S, Sehgal P. Clearance of ³H-dopamine from the amniotic fluid in the rhesus monkey. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 601—602

(No. 7653 平7・7・10受付)