

胎児脳障害発生因子の検討

日本医科大学
産婦人科教授
荒木 勤

同・助手
米山芳雄

はじめに

周産期医療の進歩により、周産期異常にともなって発生する胎児・新生児脳障害の種類とその頻度は変化してきている。

以前は、分娩にともなう新生児仮死が脳性麻痺などの脳障害の主たる原因と考えられていた。

しかし、最近では、むしろ分娩前の胎児に対する種々のストレスが、その後の脳障害と関与している可能性が示唆されるようになってきている。

したがって、出生後の脳障害を予防するためには、胎児脳障害の発生因子を検討し、胎内において厳重な胎児管理を行い、胎児期における脳障害の発生を予防することが非常に重要になってきている。

胎児期の神経系の発達

胎児期の脳においては、神経細胞、グリア細胞、および血管は妊娠週数の進行とともに独特の発達をしている（表1）。したがって、未熟な胎児脳においては、血管構築の未熟性より大脳深部の白質に、成熟している胎児脳においては、大脳皮質下白質に白質軟化をきたしやすい。

（表1）胎児期の神経系の発達の特徴

1. 神経細胞

- ①妊娠35週にはほぼ成熟する。
- ②運動野と聴覚野の神経細胞は視覚野より早く発達している。

2. 髄鞘の形成とグリア細胞

- ①髄鞘の形成は尾頭方向に発達し、脳の部位さらに同一線維束内でも大きく異なる。
- ②グリア細胞は妊娠20週過ぎに、急激に増加する。

3. 脳血管

- ①動脈系は妊娠4ヵ月で前・中・後大脳動脈がみられ、その中では中大脳動脈の発達が遅い。
- ②静脈系は妊娠4ヵ月で上・中・下大脳静脈、前・後大脳静脈、前・後帯静脈がみられる妊娠週数が進むにつれ、上・下大脳静脈・後大脳静脈が発達する。
- ③動・静脈系いずれも、出生前には成人の脳とほぼ同様の血管分布状態となる。

胎児脳障害発生の周産期因子

胎児脳障害の発生の周産期因子としては、retrospective には胎児仮死、早産などがあげられる（表2）。

（表2）胎児脳障害発生の周産期因子

1. 早産（とくに妊娠28～32週以前）	6. 双胎（双胎間輸血症候群、一児死亡）
2. 胎児仮死（低酸素症・虚血症）	7. 羊水異常
3. 母体出血（前置胎盤）	8. 前期破水（サイトカイン）
4. IUGR	9. その他
5. 子宮内感染（エンドトキシンによる循環不全）	

これらの因子が存在すると、以下に述べるような脳血管構築の特殊性、低酸素症・虚血症および虚血・再灌流障害などの機序により胎児脳障害がおこる可能性がある。

しかし、胎児仮死を含め、これらの因子は日常臨床でも数多くみられるため、現実にはその後の胎児脳障害発生の予知をすることはきわめて困難であるのが現状である。

胎児脳障害の発生因子

胎児脳障害の発生原因は種々考えられている。その中で、胎児仮死にともなう低酸素性虚血性脳症が、臨床上最も重要であると考えられる。低酸素性虚血性脳症の病型は種々であるが（表3）、胎児脳障害の発生因子としては胎児脳循環およびエネルギー代謝の特異性、興奮性アミノ酸、フリーラジカル、サイトカイン、一酸化窒素（NO）などが関与していると考えられている。

（表3）低酸素性虚血性脳障害の病型

1. 脳室周囲白質軟化	6. 大脳皮質層状壊死
2. 皮質下白質軟化	7. 基底核壊死
3. びまん性白質軟化	8. 脳幹壊死
4. 多嚢性脳軟化	9. 橋鉤状回壊死
5. 脳梗塞	

〔I. 胎児脳循環の特異性〕

胎児において胎児仮死がおこると、脳を含む重要臓器への血流の再分配がおこる。しかし、仮死が継続すると脳血流が低下し、脳内でさらに血流の再分配がおこる。したがって相対的に脳幹、灰白質に血流が増加し、発達段階にある胎児脳の髄鞘化に必要な血流が維持できず、とくに未熟脳においては大きな影響を与える。

また、主要脳動脈の境界領域には、いわゆる分水嶺領域が出現し、脳血流が低下するとその領域に虚血領域が出現しやすい。未熟脳における脳質周囲白質軟化（PVL）および成熟脳における皮質下白質軟化も、胎児脳血管の構築の未熟性による分水嶺領域が好発部

位である。さらに、未熟脳はカテコラミンなどの血管作動性物質に対する反応性に乏しいことも、脳障害の発生に関係していると考えられる。

〔Ⅱ．胎児脳エネルギー代謝の特異性〕

低酸素状態において、ATPの欠乏がおこり、これに対し未熟脳は解糖系酵素の発現が早い。また、未熟脳は成熟脳に比較すると、無酸素状態には強いが、糖の低下にきわめて脆弱である。

胎児脳は他臓器と異なり、その部位により成熟度、酸素・エネルギー必要量は異なる。したがって、低酸素虚血状態においては、特異な病変分布を示すことになる。たとえば、脳幹と視床はエネルギー必要量が高いため障害に対する感受性がきわめて高い部位である。

〔Ⅲ．興奮性アミノ酸〕

神経伝達物質としてはグルタミン酸を主とする興奮性アミノ酸は重要な役割を担っている。

しかし、胎児仮死などの状態が継続すると、胎児脳において細胞の膜電位の過剰な脱分極がおこる。その結果、神経終末において過剰の興奮性アミノ酸の遊離がおこり、カルシウム・チャンネルが開き、細胞内カルシウム濃度が上昇し脳細胞に障害をおこすと考えられている。

また、虚血直後ではなく数日後に出現するいわゆる遅発性神経細胞死にも、酵素の活性化とともに関与していると考えられている。

〔Ⅳ．フリーラジカル〕

脳虚血・再灌流における細胞障害にフリーラジカルが関与していると考えられている。

脳虚血・再灌流状態において高エネルギー物質である活性酸素およびフリーラジカルが過剰に生成され、細胞膜の過酸化により障害をおこすと考えられる。

胎児脳は、抗酸化酵素の活性が低く、酸化を受けやすい。したがって、フリーラジカルに対する感受性が高いと考えられている。

〔Ⅴ．サイトカイン〕

脳虚血・再灌流状態においてはサイトカイン（腫瘍壊死因子：TNFなど）が分泌され、髄鞘形成を担うグリア細胞の破壊作用をもつことから、とくに脳室周囲白質軟化の発生に関与していることが示唆されている。

（表4）胎児脳障害に対する治療の可能性

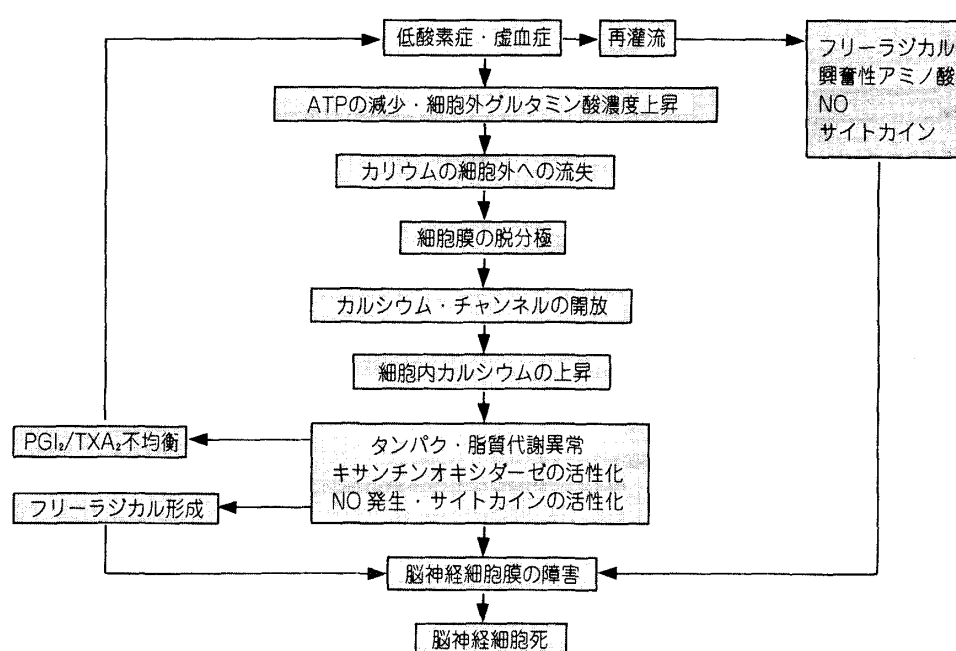
1. 脳の酸素需要抑制
①抗痙攣剤投与（フェノバルビタールなど）
②ステロイド剤投与（デキサメサゾンなど）
2. 脳への糖供給のコントロール
3. フリーラジカルの抑制
①産生抑制：キサンチンオキシダーゼ拮抗剤
②スカンベンジャー：superoxide dismutase（SODなど）
4. 興奮性アミノ酸拮抗剤
MK-801など
5. カルシウム・チャンネルブロッカー
flunarizine, lidoflazine, nifedipine
6. NO合成酵素（NOS）阻害剤
N-nitro-L-arginine（L-NNA）など
7. タンパク分解酵素阻害剤

〔Ⅵ. 一酸化窒素 (NO)〕

虚血・再灌流状態において、グルタミン酸を介して過剰に生成される。そして、フリーラジカルを生成して脳障害の原因となると考えられる。

しかし、NOはその血管拡張作用により、脳微細循環系を制御していると考えられている。したがって、NOは胎児脳細胞にとっての役割は、細胞毒性と保護作用の二面性を持っていると考えられる。

以上述べてきた脳障害発生機序を図1にまとめた。これまで、これらの発生機序に対する治療の可能性を探るため、さまざまな薬剤が動物実験において試みられてきた(図1)。しかし、現在のところ *in vitro* でみられるような著明な効果は *in vivo* では得られていないのが現状である。



(図1) 胎児脳障害の発生機序

まとめ

最近では、胎児行動、胎児血圧測定による胎児脳循環測定、MRIによる脳エネルギー代謝の測定などの検査法により、胎児の脳の状態をより正確に把握することが可能となってきた。もちろん現時点では、胎児脳障害の発生を予想することは不可能である。したがって、発生因子となりうる周産期合併症に遭遇したとき、胎児仮死がなくともその発生の可能性を念頭に置くことが重要である。

そして、これらの合併症に対して適切な周産期管理を行うことが、胎児脳障害の発生に対する最も有効な予防法であることはいうまでもない。また、原因不明な胎児脳障害の発生も多くみられることから、さらなる検討が必要であると考えられる。