

特別講演

2) 胎児低酸素虚血性脳障害の予測から予防・治療へ

—過去の軌跡とこれからの可能性—

大阪大学教授 村 田 雄 二

最近の周産期医療の進歩によってわが国の周産期死亡率は世界最高水準に達し、2002年の周産期死亡率は5.5まで低下してきた。しかしながら児の予後を決定する因子として胎児低酸素虚血性脳症は依然として重要な病態である。その病態を理解し、障害を最小限度にする方法を開発することは現在の周産期医療における重要な命題であり、胎児低酸素状態における生理的な反応および胎児の心拍数に及ぼす影響を理解することが重要である。胎児低酸素状態において胎児アシドーシスが無い場合には子宮収縮に伴って胎児は生理的に化学受容体が刺激され、胎児は高血圧となり圧受容体が刺激され、副交感神経反射により胎児徐脈が生じる。一方、胎児低酸素状態において胎児アシドーシスがある場合には心筋抑制により胎児徐脈が生じる。これらの機序によって胎児低酸素状態において遅発一過性徐脈が発生する。また、遅発一過性徐脈が認められた場合、基線細変動の有無が胎児のアシドーシスと関連する。こうした知見をもとに胎児心拍モニタリングが広く普及し、一定の貢献を示しているが、いくつかの問題を残している。

胎児低酸素状態は胎児・新生児の多臓器に障害をもたらす。特に脳は胎児低酸素状態に対して障害を受けやすい臓器であり、後遺症を含めて胎児低酸素状態による脳障害は周産期医療において最も重要な課題である。脳性麻痺(CP)のほとんどが分娩中に起こると信じられていたが、実際には約20%のみが周産期脳症によるCPである。しかしながら胎児低酸素状態によって発生するCPは予防しうる可能性があり、周産期医療における重要な命題である。1999

年に British Medical Journal に発表された CP の原因が周産期の低酸素症であると診断するための診断基準は①分娩時の臍帯血ガス分析において代謝性アシドーシスを示すこと②34週以降の出生で早期の高度あるいは中等度の新生児脳障害を示すこと③ spastic quadriplegic あるいは dyskinetic 型の脳性麻痺を示すこと④他の要因(外傷、凝固異常、感染、遺伝)を除外しうることで示されている。この診断基準に基づいた胎児低酸素状態による脳障害の病態を把握し、その治療法を模索する作業が続いている。胎児低酸素状態による脳障害を解析するためにラット低酸素性虚血性脳症モデルが用いられる。このモデル解析によって低酸素性虚血性脳症における脳障害がアポトーシスによる細胞死がその原因であることが明らかとなった。そこでこの細胞死を予防できれば低酸素性虚血性脳症による脳障害を軽減しうる可能性がある。低体温療法はその治療効果に期待がもたれているが、低体温療法によって未熟脳においてもアポトーシスが抑制され、長期的なフォローにおいても神経機能が保持されることがラットモデルにおいて明らかとなった。さらにラットモデルによる解析で分娩時の高体温が低酸素性虚血性脳症の病態を増悪させる因子であることが明らかとなった。また、遺伝子発現の解析から炎症・免疫応答に関連する接着因子やサイトカインなどの遺伝子発現の変化が病態に関連していることが明らかとなってきた。胎児低酸素状態の胎児・新生児に及ぼす影響を解明し、予防法、治療法を見出すためには更なる臨床的・基礎的検討が必要である。