

D. 産科疾患の診断・治療・管理

Diagnosis, Therapy and Management of Obstetrics Disease

2. 胎児の生理

Fetal Physiology

胎児は一つの個体として生存するための多岐にわたる能力を備えており、その生理について網羅的に述べることは紙面の都合上困難である。また、研究上の制約から未知の部分が多いことも事実である。本章では、産科の臨床研修に重要と考えられる胎児の生理学的特徴を3点にまとめ、それを中心に解説しながら、その中でできるだけ各論に触れることとした。

(1) きわめて早い速度で発育・発達しているということ

精密にプログラムされた一連の遺伝子群の発現と母体を中心とする環境からの種々の因子の影響を受けつつ、妊娠の時期によりそれぞれ異なった様式で、胎児は発育・発達を続けている。「発育・発達」は胎児生理の最も重要なキーワードであり、その生理学的基礎知識は胎児形態異常・発育異常の診断、予防、管理を考える場合に必要となる。

(2) 胎盤循環に強く依存していること

胎児への酸素や栄養の供給は胎盤・臍帯を経由して行われ、それを可能とする心・血管系の機能が胎児の生命維持には最も重要である。環境の変化に伴い、胎児の循環系は種々の適応現象を示し生命を維持するが、状況が悪化し代償機構が破綻すると臓器障害が出現し、ついには死亡に至る。胎児の健康状態の異常を疑う場合には、胎盤・臍帯を含めた循環系機能の状態について検討することが重要である。

(3) 母体子宮内・羊水中に存在するということ

胎児は母体子宮内に存在し、外界の刺激から保護されている。血液や物理的刺激を介して母体の影響は強く受けるが、羊膜・羊水により母体との直接的接触からも保護されている。羊水腔の存在は胎児の各種運動を容易にし、それに関わる器官系の発達を促進する。外界からは保護されているが、母体・羊膜・羊水の異常は胎児の発育および健康状態に強い影響を及ぼす可能性がある。

1. 胎児の発育・発達

胎芽期(妊娠10週まで)は細胞増殖の繰り返しによる臓器の形態形成の時期である。受精卵内に存在する内細胞塊は、着床後まもなく胚盤葉上層と下層の2種類の細胞に分化し、上層は胎芽、下層は卵黄嚢となる。円盤状の構造である胚盤葉上層(外胚葉)には、原始線条・原始結節の形成が起こり、そこから細胞が陥入していき中胚葉、内胚葉が形成される。この陥入の過程に伴って、前後軸、背腹軸、左右軸の決定が行われ、それに続いて、各部に体節が形成されてくる。さらに、外胚葉からは羊膜・神経系が、中胚葉、内胚葉から各内臓が、複雑であるが秩序正しい経過を経て形成される。この時期における急速な細胞分裂とダイナミックな組織の移動は、糖尿病などの母体内環境の異常や薬剤、ウイルス感染などの外的因子に対する胎芽期の脆弱性を示している。

胎児期になると細胞分裂は徐々に低下する傾向にあるのに対し、細胞の肥大が進行し、両者が同時に進行する時期が続く。最終的には細胞の肥大が優位となる。Winickは胎児期を、20週頃までの細胞増殖期、28~32週頃までの混在期、それ以降の細胞肥大型と3期に分類し、胎児発育遅延のパターンがこれらの時期により異なることを報告している。

(Winck M : Cellular changes during placental and fetal growth. Am J Obstet Gynecol 1971 ; 109 : 166—176). この3期間における体重増加速度は、妊娠15週では5g/day, 妊娠24週では15~20g/day, 妊娠34週では30~35g/dayとされている。

胎児の外見的な変化については、妊娠第2月では2頭身、第4月では3頭身、第10月では4頭身となる。第3月には上下眼瞼の癒合、鼻孔の閉鎖、生理的臍帯ヘルニアの消失が起こる。第4月には口蓋の閉鎖、外性器の発達、第5月には全身にうぶ毛が生じ、第6月には鼻孔が再開し、手指につめが出現する。第7月にはしわが多く老人様顔貌を示し、眼瞼・外耳道が開通する。第8月以降は皮下脂肪が増え丸みを帯びるようになり、うぶ毛は減少し、つめが伸びる。

胎児発育には多くの因子が影響を及ぼすが、その影響度は母体の体格や胎児の染色体異常などの遺伝的要因が3分の1、母体の異常や栄養状態など母体の環境が3分の1、胎盤・臍帯など子宮内環境が3分の1であるといわれている。胎児発育に影響を与える生体内因子としては、エネルギー源としてのグルコース、それに反応するインスリン、各種成長因子、その中でもIGF-1の関与が知られている。グルコースは胎盤において母体から胎児へと促進拡散され、胎児血糖値は母体に比べ約20mg/dl低い値で維持されている。糖尿病合併妊娠における母体の高血糖、あるいは治療に伴う低血糖は、そのまま胎児に高血糖あるいは低血糖をもたらすと考える必要がある。胎児の血糖値の調節は主として胎児由来のインスリンにより行われる。インスリンの成長促進作用は胎児の発育に重要な役割を果たしている。IGF-1とその結合蛋白であるIGF BP-1は、母児ともにその血中濃度が胎児重量と相関を有しており、IGF-1は胎児発育に促進的に、IGF BP-1は抑制的に作用している。母体IGF-1は胎盤ホルモンの制御を受け、妊娠後半期に増加し、胎盤の物質輸送系を活性化し、胎児のIGF-1は母体からの物質輸送を反映して変化し、IGF-1とBP-1のバランスにより胎児発育がコントロールされる。甲状腺組織は妊娠7週頃から認められ、妊娠11週頃にはサイロキシンが胎児血中に証明される。妊娠20週頃より増加傾向を示し、その多くは胎児由来であるが、母体由来のものも含まれることが知られている。母体の甲状腺機能低下症が胎児の脳の発達に影響を及ぼすことが報告されている。胎児期の特徴は、サイロキシンが末梢代謝により T_3 に転換されることは少なく、多くは rT_3 になることである。 rT_3 の作用は明らかではないが、この両者の関係は出生直後に急速に逆転する。

種々の臓器の機能的成熟にはグルココルチコイドが関与している。胎児の副腎は、妊娠前半期には、体重比にすると成人の約20倍の大きさに達するほどの急速な発育を示し、その大部分は副腎皮質の胎児層が占めている。妊娠後半期になると、胎児層の退縮が始まり、その傾向は出生後急速に進行し、生後1歳頃までには消失する。胎児層では、 3β -hydroxysteroid dehydrogenaseの活性が低く、コルチゾールの産生能は低く、dehydroepiandrosterone sulfate(DHEA-S)が多量に産生される。これは胎盤によりエストリオールに転換される。妊娠末期には成人層の発育に伴い、コルチゾール産生が認められる。コルチゾールなどのグルココルチコイドは肺をはじめとする胎児臓器の成熟に広範な促進作用を有しており、切迫早産時に母体投与されることがある。

2. 胎児循環

胎児循環の特徴は、胎盤循環が存在すること、肺血流量が少ないこと、静脈管、卵円孔、動脈管におけるシャントが存在すること、であり、これらは胎児が酸素を母体血から得る必要があること、脳の発達を保護する機構の存在することと関連付けて考えることができる。胎盤で酸素化された臍帯静脈血は大部分が静脈管を経由して下大静脈に流入する。一部は門脈に合流し肝内を還流し、肝静脈を経て下大静脈に至る。心腔内では、下大静脈が

らの血液は右心房内の分割瓣によって、大部分が卵円孔を通過して左房に流入する。この血液は左室から上行大動脈に駆出され、心臓と脳は酸素飽和度の高い血液で還流される。上大静脈からの酸素飽和度の低い血液は右房、右室から肺動脈、動脈管を經由して大動脈弓に達する。心拍出量(両心室)の40~50%が下行大動脈から臍動脈を経て胎盤に流入する。胎児循環にとって動脈管の存在は不可欠であり、プロスタグランジン合成阻害剤の母体投与により胎児動脈管が狭窄を起こすと胎児の状態の悪化を招く。

通常、心拍出量は右室優位であるが、低酸素状態やアシドーシスでは左心系の血流量が増加する。心臓・脳・副腎への血流量は増加し、それ以外への血流は減少する。この血流の再分配は brain sparing effect と呼ばれ、胎児発育障害のパターン別評価や低酸素時における中大脳動脈血流診断と関連がある。胎児は血液ガス分圧上では低酸素状態に置かれているが、豊富な血流量と高濃度の胎児ヘモグロビンの存在およびその高い酸素結合能により、生命維持と発育・発達のために必要な酸素が供給されている。胎児の造血は卵黄嚢、AGM(大動脈・精腺・中腎)領域、肝臓、骨髓で行われ、妊娠初期は主として前者で形成されるが、妊娠20週頃には肝臓が中心となる。さらに妊娠8カ月頃になると骨髓が造血の中心となる。

心拍数は胎児の健康状態を知るための指標として最も重要である。心拍数は刺激伝導系と副交感、交感神経系の活動により決定される。刺激伝導系の発達は比較的緩徐で妊娠18週頃に完成する。副交感神経系は胎生早期より組織学的な発生が認められ、妊娠17週頃には副交感神経支配が機能的に明らかとなり、その後も発達を続ける。副交感神経系に比し交感神経系の発達遅く、妊娠中期に組織学的発生が認められるも、胎児期においては平常時の心拍数への影響は小さいと考えられている。しかしながら、交感神経系は低酸素時には胎児の生命維持に重要な役割を果たしていることが動物実験により明らかにされている。

3. 羊水・羊膜

羊水は妊娠早期より存在し、10週では約30mL、20週では約350mLで、妊娠の進行とともに増加し、妊娠32前後で700~800mLと最大量に達する。その後は減少傾向を示し、予定日を過ぎるとその傾向は顕著となる。妊娠前半期では羊水は母体血漿の浸出液からなると考えられているが、妊娠後半期では胎児の尿が主成分となる。胎児の腎臓は妊娠7週頃に出現する後腎に由来し、糸球体系と集合管系の両者が相互誘導的に形成される。糸球体の新生は妊娠36週頃までに終了する。胎児では尿の濃縮能が低く、糸球体でろ過された水分の約20%は尿となり排泄される。妊娠末期のヒツジ胎仔では、羊水腔への流入として胎児尿(800~1,200mL)と胎児肺胞液(170mL)、羊水腔からの流出として胎児の嚥下(500~1,000mL)と羊膜を介した吸収経路(200~500mL)とがあり、この両者のバランスにより羊水量は決定されている。神経筋疾患による嚥下障害や食道閉鎖、十二指腸閉鎖などの消化管通過障害は羊水過多を引き起こす。気管閉塞では肺胞分泌物の貯留により肺の過膨張をきたすことが知られている。

羊水過少が胎児に及ぼす影響をみることにより羊水の役割を類推することができる。児の生命予後にかかわるものとしては、羊水過少による肺の低形成がある。肺の形成は、妊娠6週までは胎芽期、妊娠17週頃までは偽腺管期と呼ばれ、分泌腺様の構造を示す。その後妊娠26週頃までは細管期と呼ばれ、肺胞上皮の分化が起こり、ガス交換のための薄い細胞質を有するⅠ型とサーファクタントを分泌するⅡ型に分化する。その後妊娠末期までは嚢胞期と呼ばれ、ガス交換により有利な構造へと変化する。サーファクタントの存在は気体液体の境界面における表面張力を弱め、肺胞の虚脱を防ぐための機構として出生後の肺呼吸においては重要である。羊水中に肺胞液とともに分泌されるため、肺成熟の指標

として、羊水内のサーファクタント測定が参考となる。羊水過少においては、肺胞液の流出が促進され、肺胞腔が縮小するとともに呼吸様運動が抑制され、それにより肺低形成が生じると考えられている。また、肺低形成を予防するために、尿道閉鎖による羊水過少に対して羊水腔—膀胱シャント形成術を行う場合には偽腺管期のうちに行われることが望ましい。

重大な形態異常を伴うことの多い羊膜索症候群では、妊娠早期の羊膜破綻が発生機序として重要であると考えられている。破綻部位では胎児が直接母体組織に接触することになり、その部位の形態形成が阻害されるということから、羊膜は母体から胎児を保護する役割を果たしていると考えられる。筋骨格系の発達には胎児期の運動が重要であり、羊水腔内の低重力状態は胎児の各種運動を容易にさせていると考えられる。羊水過少が長期持続する場合には呼吸運動やその他の体動は抑制され、肺をはじめとする臓器発達の障害や関節の拘縮などの運動系の障害をもたらすことが知られている。

〈上妻 志郎*〉

*Shiro KOZUMA

**Department of Obstetrics and Gynecology, University of Tokyo, Tokyo*

Key words : Fetus · Physiology

索引語 : 生理, 発育, 胎児循環, 羊水, 羊膜