

シンポジウム1 子宮内環境からみた胎児 well-being 評価法の検討

3) 臍帯血流動態の胎児 well-being および神経学的予後に与える影響

昭和大学 仲村将光

【目的】

胎児機能および well-being は、主に、胎児心拍陣痛図 (CTG) 波形や超音波検査による Biophysical profile score, パルスドプラ波形計測, およびこれらの組み合わせにより評価されている。CTG 所見からみた胎児機能不全, および超音波検査で診断される羊水過少などの胎児胎盤循環不全によって出現する兆候を、より早期に、かつ高精度に予測する指標として胎盤から胎児に流入する臍帯静脈血流に着目した。

胎児の well-being は胎盤-臍帯-胎児の循環によって維持されており、そこに急性あるいは慢性の循環障害が生じることで胎児機能不全や胎児発育不全が起きると考えられる。この臍帯血流動態の変化は臍帯の構造的な異常を背景として起こることが多く、その結果として臍帯静脈血流に変化が現れると考えられる。本研究では、児の短期的および長期的な予後を改善するために、臍帯の構造的異常や血液循環動態の変化に注目し、新たな胎児 well-being の評価法の確立を目的に以下の検討を行った。

1. 重症胎児発育不全症例における児の長期神経学的予後に及ぼす臍帯付着部異常の影響
2. 分娩時の臍帯静脈血流量の分娩予後に及ぼす影響
3. 臍帯過捻転が原因と考えられる胎児発育不全 (FGR) および正常発育児における臍帯静脈流量の推移の違い

【方法】

1. 2005~2011年に分娩となった単胎症例で、在胎期間別出生時体格標準値より出生体重の z-score が -1.88 (3%tile) 未満の Light-for-date (LFD) 児を対象に、多施設共同研究による後方視的研究を行った。対象期間中の臍帯付着部異常を

認めなかった症例 (NCI) と臍帯卵膜付着 (VCI), 臍帯辺縁付着 (MCI) の3群について、背景、3歳までに脳性麻痺および発達障害と診断された児の頻度を比較した。さらに、脳性麻痺および発達障害に対するリスク因子を多変量解析した。児の染色体異常や明らかな外表奇形は対象から除外した。

2. 2015年4月から11月までの期間に分娩目的で入院した産婦を対象に、入院時に臍帯静脈の流速と流量を評価した。臍帯静脈径は、超音波ビームが臍帯静脈壁に垂直に当たるように描出したうえで計測カーソルが on-to-on で計測した。また、臍帯静脈流速は臍帯静脈の中心でサンプルボリューム幅を 2 mm とし、流れに対して 30 度以内で計測した。臍帯静脈径および流速より求めた臍帯静脈流量は、 $\text{臍帯静脈流量 (ml/s)} = [\text{臍帯静脈径 (cm)} / 2]^2 * 3.14 * \text{臍帯静脈流速 (cm/s)}$ から求め、理論値とした。臨床診断として、胎児発育不全 (FGR), 胎児機能不全 (NRFS), 臍帯異常, 羊水過少を呈した症例とそれ以外で臍帯静脈流量の違いを検討した。

3. 2013年4月から2015年6月に、当院で妊娠中期以降の妊婦健診を施行し、その後当院で分娩した症例を対象とした。妊娠中期より FGR と診断され、臍帯過捻転が原因と考えられた症例を Case とし、FGR および臍帯異常を認めず、妊娠 20 週以降に臍帯静脈血流量を測定することができた妊娠 36 週以降の症例を Control として、妊娠経過中の臍帯静脈流量の変化を比較した。

【結果】

1. 対象は 365 例あり、卵膜付着 14 例 (3.8%), 辺縁付着 57 例 (15.6%), Control 270 例を解析した。各群の在胎週数 (平均 ± 標準偏差) は、卵膜付着 31 ± 0 週, 辺縁付着 30 ± 3 週, Control 30 ± 3

週, 出生体重(平均±標準偏差)(SD値)は, それぞれ, $939 \pm 227\text{g}$ (-2.8 ± 0.7), $897 \pm 299\text{g}$ (-2.8 ± 0.6), $873 \pm 297\text{g}$ (-2.9 ± 0.7) とその分布に差はなかった. 卵膜付着, 辺縁付着, Controlにおける脳性麻痺の頻度(症例数)は28.6% (4) *, 15.8% (9) *, 4.4% (12) (* $p < 0.05$; vs Control), 発達障害の頻度は28.6% (4) *, 14.0% (8) *, 6.7% (18) であった. 3歳時の脳性麻痺発症に対する Adjust odds ratio(95% CI)は卵膜付着 8.60(2.35~31.43), 辺縁付着 4.03(1.61~10.09)であった. 発達障害に対しては, 卵膜付着 6.17(1.69~22.51), 辺縁付着 2.81(1.12~7.06)であり, Apgar score 5分値(1点ごと)では0.75(0.62~0.91)であった.

2. 対象の152例中にFGRは4例, NRFSは11例, 臍帯異常は21例, 羊水過少は9例あり, それらを認めないControlは111例であった. 臍帯静脈径(cm)は, FGR 0.7 ± 0.1 , NRFS 0.8 ± 0.2 , 臍帯異常 0.7 ± 0.2 , 羊水過少 0.7 ± 2.0 , Control 0.8 ± 0.2 であった(すべてNS). 臍帯静脈流速(cm/s)は, FGR 16.5 ± 2.3 , NRFS 18.3 ± 9.5 , 臍帯異常 15.3 ± 4.2 , 羊水過少 14.2 ± 5.4 , Control 15.6 ± 4.6 であった(すべてNS). 臍帯静脈流量(ml/s)は, FGR 6.1 ± 2.3 , NRFS 8.6 ± 6.1 , 臍帯異常 6.8 ± 4.4 , 羊水過少* 5.1 ± 2.6 であり, 羊水過少ではControl (7.5 ± 4.1)に比し有意な低値を示した(*; $p < 0.05$).

3. 対象期間中に臍帯過捻転が原因と考えられたFGRは6例あり, FGRおよび臍帯異常を認めなかったControlの97例と比較した. 妊娠20週時の臍帯静脈流量(ml/s)は, Case 3.3 ± 1.3 とControl 2.5 ± 1.6 ($p=0.13$)で有意差を認めなかったが, 妊娠36週時には, Case 3.8 ± 1.2 , Control 8.1 ± 1.8 であり, FGRのあるCaseで有意な低値を示した

($p=0.015$). Case 6例の分娩週数[中央値(範囲)]は, 37(35~38)週で, 出生体重(平均±標準偏差)は $2,005 \pm 316\text{g}$, 出生体重SD値は -2.2 ± 0.8 , 胎盤重量は $441 \pm 74.6\text{g}$, 胎盤重量SD値は -1.1 ± 0.6 であった. Caseの4例では分娩前に臍帯静脈流量が減少していた. また, それらはCTGでNRFSの所見を呈しており, 全例が緊急帝王切開で分娩となっていた.

【考察】

重症FGR(3%tile未満)の中で, 臍帯付着部異常を合併する例で, 児の長期神経学的予後が不良であった. 多施設共同研究であるため施設ごとに多少の管理指針が異なる可能性もあるものの, 娩出した児の予後が臍帯付着部異常の有無によって異なった理由として, 臍帯血流, 特に胎児に流入する臍帯静脈血流の鬱滞に起因する循環不全が考えられる. 妊娠35週以降の比較的low riskの産婦において羊水過少を呈する症例の臍帯静脈流量が有意に少なかったこと, 胎児発育不全の原因として臍帯過捻転がある場合に, 分娩前に臍帯静脈流量が減少していたこともその病態の存在を支持する. また, FGRおよび臍帯異常を認めない症例では, 妊娠20週から妊娠末期までの間に臍帯静脈流量は平均で3倍以上増加するのに対し, 臍帯過捻転例では約10%の増加にとどまっていたことは, 臍帯静脈流量の経時的変化の評価によって, 胎児胎盤循環不全の早期の兆候をとらえることができる可能を示唆している. 胎児well-beingは, CTG, 臍帯動脈および静脈, 静脈管, 中大脳動脈の血流ドプラ所見によって主に評価されているが, それらに加えて臍帯静脈流量の評価が有用であることが示された.