

産科医と麻酔科医のさらなる連携のために：
母体死亡研究班の成果と新しい胎児心拍数パターン評価法

池田 智明

麻 酔
第 58 卷 増 刊 号 別 刷
克 誠 堂 出 版 株 式 会 社

招待講演

産科医と麻酔科医のさらなる連携のために：
母体死亡研究班の成果と新しい胎児心拍数パターン評価法

池田 智明*

キーワード▶ maternal mortality, maternal transfer, critical care, fetal heart rate monitoring, skill mix

■ はじめに——なぜ、いま産科医と
麻酔科医との連携なのか？

2008年(平成20年)11月から、厚生労働省は、舛添要一大臣の主導により“周産期医療と救急医療の確保と連携に関する懇談会”を、周産期救急医療における“安心”と“安全”の確保を目的に、計6回開催した¹⁾。これは、平成20年10月に東京都で起きた脳出血妊婦の事例がきっかけとなったものである。懇談会は、平成21年3月に報告書としてまとめられた。本懇談会の話題は、周産期医療と救急医療の連携が中心であったが、麻酔科医も招聘され、周産期医療にかかわる麻酔科医の現状と役割も議論された。本稿では、周産期医療が再構築されようというこの時期に、さらなる産科医と麻酔科医の連携をどのように図っているかをテーマに、論述してみたい。

まず、現在の周産期医療の問題点として、妊産婦死亡の問題からスタートする。

妊産婦死亡の観点から、脳出血、心臓病、悪性腫瘍などの間接産科的要因の重要性が相対的に高まっている。

妊産婦死亡率(出産10万対)は、戦後劇的に改善した。1955年に161.7であったものが、2007年には3.1まで低下し、日本は現在、国際的にも妊産婦死亡率のもっとも低い国の一つに数えられている。特に、施設分娩の普及や輸血体制の整備などの成果として、通常の産科疾患による死亡は著しく減少している。その結果、一方で、元来頻

度の低い脳血管疾患など、産科だけでは対応困難な間接原因による母体死亡が顕在化してきており、今後、さらに妊産婦死亡を改善するためには、早急に関連診療科(脳神経外科、心臓血管外科、麻酔科、救急科など)との連携など具体的な対策を立てることが必要である。

また、現行の妊産婦死亡統計は、人口動態統計をもとに計算されているが、実数よりも少なく公表されていると考えられる。特に、間接産科的死亡は多くの届出漏れが疑われる。この“過少届出”は、医師が死亡診断書を作成する時点で、妊娠との関連に気づかないことが大きな原因であると思われる。例えば、分娩後42日未満に脳出血を発症し、産婦人科以外の施設で死亡した場合など、脳外科医が分娩後であることを意識しないと、死亡診断書には妊娠との関連性が記載されないことになる。

われわれは、平成17年における10-49歳・女性の16,301件の死亡票と、死亡日からさかのぼって1年間以内の出生票を、女性の生年月日と住所符号でリンクを行った。その結果、妊産婦死亡として数えられるべき症例は、少なくとも17症例の間接産科的死亡と、5症例の直接産科的死亡(すべて肺血栓塞栓症)、計22症例と推定した。平成17年の厚労省発表の妊産婦死亡は62症例であるが、これにこの22症例を追加すると、妊産婦死亡率は35%増加して5.7から7.4となる。また、間接死亡の割合は41%と欧米並みになることが分かった²⁾(表1)。

以上から、わが国の妊産婦死亡率が減少したといっても、産科出血、産科的塞栓症、および妊娠高血圧症候群を3大死因とする直接産科的死亡

* 国立循環器病センター周産期科

表 1 レコードリンケージ法による推定妊産婦死亡数

	人口動態調査	リンケージ法	合計
直接産科的死亡	45	5 (肺塞栓症)	50 (60%)
間接産科的死亡	17	17	34 (40%)
合計	62	22	84 (35%の上昇)

妊産婦死亡率は、5.7 から 7.4 に上昇すると推定される。

が減少したのであって、脳出血、急性心臓病および悪性腫瘍という間接産科的死亡は減少していないのではと推定される。このような疾患に立ち向かっていくには、従来の産婦人科を中心とした診療体制では不十分であり、脳神経外科、心臓血管外科、麻酔科、救命救急科との連携体制を確立することが重要である。

2 平成8年からの周産期医療対策整備事業は、母体安全に対して十分考慮したものではなかった

わが国の周産期医療体制として、1996年(平成8年)から、周産期医療対策整備事業がスタートした。総合周産医療センターを中核、地域周産期センターを補完とし、周産期医療の重点化と集約化をねらったものである。この結果、わが国の周産期死亡率と新生児死亡率は世界的にトップクラスを続けている。総合周産期母子医療センターは、複数の産科医による24時間の診療体制、新生児集中治療室(NICU)が9床以上、および母体・胎児集中治療室(MFICU)が6床以上あることなどが都道府県の指定条件である。

ところが、2006年(平成18年)8月に起こった、奈良県大淀町病院の重症脳出血の産婦救急搬送は、わが国の母体一般救急疾患に対する周産期医療体制に疑問を投げかけた。われわれ厚生労働科学研究班は、2006年(平成18年)11月に、全国61(現在は75施設に増加した)の総合周産期母子医療センター(大学医学部附属病院でないセンター41、大学附属病院を兼ねる施設20)と、57のセンターに指定されていない大学附属病院にアンケートを送付した。調査項目は、敗血症などのICU疾患、成人急性脳疾患、成人急性心疾患、成人外傷に対する診療体制、手術室勤務体制、緊

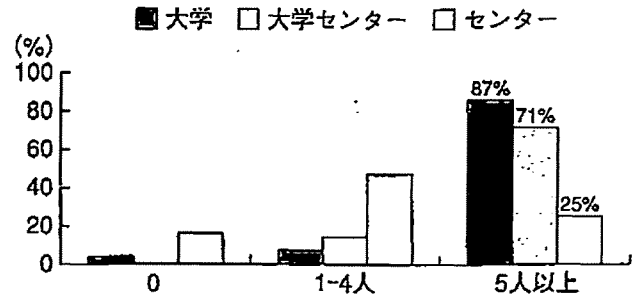


図 1 大学医学部附属病院(大学)、大学医学部附属病院兼総合周産期母子医療センター(大学センター)、総合周産期センター(センター)における脳外科医数

5人以上勤務する割合が、大学病院でない総合周産期センターにおいて、25%と少ない。

急輸血に関する体制である。

回答した46センター(大学病院13、それ以外32)のうち、8-9センター(17-20%)がこれらの疾患について“24時間体制で受け入れは不可能”と答えた(図1)。回答した30の大学病院で不可能との回答はなかった。不可能と回答した施設の多くは、こども関連病院であったが、今後の母体救急症への対応について、自施設内に救命救急センター機能をもつ設備を併設・増設するよりも、むしろ近隣の大学病院や救命救急センターとの連携を取って治療すべきと答えた³⁾。

このアンケート結果は、未熟児・新生児医療を主眼に発展してきたわが国の周産期医療のピットホールと呼ぶべき現象であり、近隣の大学や救命救急センターなどとのネットワークを考慮した、周産期医療の再構築が必要であることを示した。

3 従来の救急医療体制のなかには、産科救急は含まれていなかった

これまで、救急医療には、行政的にも医療現場の感覚からも、産科救急は含まれていなかった。例えば、厚生労働省において、一般救急症は医政局で扱われ、産科救急症は雇用均等・児童家庭局で対策を練られていた。また、救急搬送などの体制は、総務省消防庁の管轄である。各地方自治体においても、同様に産科救急は、一般救急と行政的に別に取り扱われている。この理由は、母体救急がきわめて“特殊な救急症”にとらえられていたからであろう。すなわち、妊産婦とともに、胎児や、まもなく出生する新生児の治療を含んでいることに起因する。胎児の状態が悪化した場合の母体搬送、いわゆる“transfer in utero”は、胎児には緊急性があるものの、一見、母体には、救急隊や他科の医師には緊急状態でない印象を与える場合が多い。母体搬送は、全救急搬送の約1%しか占めないことも相まって、長年にわたって一般救急医療とは一線を画されていた。このことは、野口⁴⁾が指摘するように、一般救急としての補助的助成が、母子救急にはきわめて僅少であることからもうかがえる。

一方、現場の産婦人科医も、救急医療として母子救急症に関して、理解が十分でなかったように見受けられる。最近では、聞かれなくなったが、“自分の診療所から救急車で妊産婦や新生児が搬送されることは、病院の信用を落とすことだ”といった考えも一部にはあり、母子の生命を守るため、救急医療と積極的に協力していこうという機運は少なかったといわざるをえない。

4 救命救急など、周産期以外の診療科と協働で診療すべき症例がどの程度あるか

以上、述べてきたように、脳出血などの間接産科的死亡につながる原因疾患が相対的に重要になったが、これら疾患に対応するための診療体制は不十分であり、救命救急科などと協力体制をとっていく必要がある。それでは、年間に、周産

期以外の診療科と協力すべき疾患は、どの程度あるのでしょうか？

中林ら⁵⁾は、2004年(平成16年)に分娩した妊産婦に重症管理を行った症例の全国調査を、日本産科婦人科学会専門医認定研修病院 834 施設、救命救急センター 164 施設を対象に行った。335 施設(分娩施設 311, 非分娩施設 24)から回答があったが、これら全体で日本の全分娩の約11%を占める症例が集積したこととなる。

重症管理の内訳および原因疾患は、①Japan coma scale (JCS) 100以上の意識障害(30)、②ショック(310)、③2l以上の分娩時大量出血(1370)、④輸血(1280)、⑤母体救命のための子宮摘出あるいは子宮動脈塞栓術(200)、⑥DIC(330)、⑦子癇(110)、⑧常位胎盤早期剥離(880)、⑨HELLP症候群(230)、⑩羊水塞栓・肺塞栓(20)、⑪子宮破裂(40)、⑫心不全・腎不全、肝不全および多臓器不全(50)、⑬脳出血・肺梗塞(30)、⑭敗血症・重症感染症(21)、および⑯その他の重篤な状態の16項目である。いずれも、救命救急医との連携が、妊産婦救命のために必須および有効であると考えられる項目である。上記の項目の後に()で表した数字は、10万分娩に対する発生率であるが、わが国の妊産婦死亡率が3-6であることを考えると、いかに現行の体制で、妊産婦死亡を防いでいるかが見て取れる。実際、中林らの推定では、妊産婦死亡1症例に対して、72症例の重症妊産婦を救命していることとなり、この重症患者は全妊婦の250症例に1症例に相当し、わが国では年間4,000-5,000症例発生していると推定される。

大阪府において、末原ら⁶⁾が行った2007年、2008年の2年間に分娩した症例に関する検討も同様な結果であった。救命救急センターへ搬送された妊産婦は45症例であり、回答があった施設の分娩数71,747症例の0.06%であり、また自施設の集中治療室管理(MFICUは除く)において集中管理を受けたものは84症例(0.12%)であった。以上から556症例に1症例の割合で、実際に、救命救急医をはじめとする他科医師の関与が母体救命のために行われたと考えられた。全国的には、1,800症例である。2つの研究から、4,000-5,000

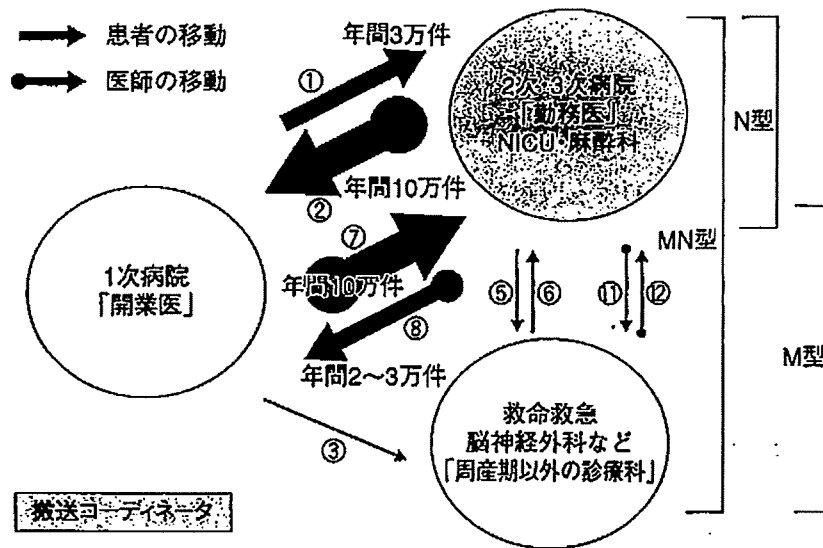


図 2 医師と患者の流れから見た周産期システムの再構築

から 1,800 との差, すなわち年間 2,200-3,200 症例程度が, 今後, 救命救急医など周産期以外の他科医師とともに, 協働管理を行っていくことで, より良い妊産婦予後が期待できるものと推定される。

5 行政組織や医療機関における役割の再構築

さて, 冒頭で述べた“周産期医療と救急医療の確保と連携に関する懇談会”の報告書における提言を概説する¹⁾。基本的方針として, 国, 地域, 医療現場および国民・地域住民の役割, 協力をまず提示した。そのうえで, 救急医療担当と周産期医療担当の連携のさらなる強化のため, 平成 21 年 1 月 1 日から, 救急・周産期医療等対策室を医政局に設置した。併せて, 総務省消防庁との連携についても, 継続的な協力体制を確保するよう努めることとしている。

また, 中長期的視点にたつて周産期母子医療センターの指定基準を見直すことが決定した。例えば, 提供可能な診療機能によって, 以下のような分類案も提出された。

《周産期母子医療センターの分類例》(図 2)

- MN 型総合周産期センター (母体・胎児・新生児型)
産科, MFICU, 小児科 (新生児), NICU (小児

外科, 小児心臓外科), 救命救急センター, 麻酔科, 脳神経外科, 心臓外科など

- N 型総合周産期センター (胎児・新生児型)
産科, MFICU, 小児科 (新生児), NICU (小児外科, 小児心臓外科), 麻酔科
- M 型地域周産期センター (母体型)
産科, 小児科 (新生児), 救命救急センター, 麻酔科, 脳神経外科, 心臓外科など
- N 型地域周産期センター

小児科 (新生児), 関連診療科 (地域における新生児搬送およびそのコントロール機能を有する)

さらに, 救急医療・周産期医療に対する財政支援とドクターフィーの検討, 公務員である医師の兼業規定の運用の周知, 搬送元医療機関などに搬送する体制 (戻り搬送) の促進, NICU の増設, 医師の手当などに対する支援策, 周産期救急情報システムの改良, 搬送コーディネータの配置などが盛り込まれた。

6 現場担当医が直接・面談する重要性 —大府内における協力体制の試み—

以上のように, 周産期救急医療を一般救急医療対策の中に位置づけるように, 医療計画に関する基本方針の改正が行われたことは評価されることであるが, 地域事情を考慮した, 実際の普及に関しては, まだまだ問題が山積している。周産期医

療と救命救急医療は元来、地域医療であるため、地域性を考えた、協力体制を考案することがきわめて肝要である。われわれは、大阪府において“周産期システムと救命救急システムの協力体制に関する研究(主任研究者：末原則幸/大阪府立母子保健総合医療センター副院長)”を2007年(平成19)年10月から開始しており、大阪府における臨床の第一線における指導者を中心に、救命救急専門医5名と周産期専門医8名、計13名でタスクフォースを結成した⁶⁾。毎回、症例検討を行っており、その中で、専門領域間の用語や考え方の違いが浮かび上がってきた。例えば、周産期救急と救命救急とでは、1次、2次、3次のとらえ方が違うことが分かった。この経験をふまえ、行政的な協力体制を確立する前に、お互いの団体が同一症例に対して検討する機会を多く作り、用語や概念を共有することがまず必要であると考え。

**7 周産期センターにおける
麻酔科医常駐の必要性**

母児の手術を要するさまざまな周産期救急の場面で麻酔科医の果たす役割は大きい。われわれ厚生労働科学研究班の中で、埼玉医科大学総合医療センター総合周産期母子医療センターの照井克生准教授を中心として、“周産期医療における麻酔科診療実態に関する研究”を行った。全国の総合周産期および地域周産期母子医療センターに、緊急帝王切開の現状および分娩取り扱い施設における麻酔科診療実態を調査した⁷⁾。その結果、30分以内の緊急帝王切開が“ほぼ不可能”と回答した総合周産期母子医療センターは5.2%、地域周産期母子医療センターは21.7%にも上った。その理由は手術室の空きがないことや麻酔科医の不在が主であった。夜間の当直についても、専属で麻酔科医を置く施設はなく、手術室兼務がそれぞれ68.4%、29.5%、不在オンコール制は26.3%、65.2%であった。

さらに、帝王切開時に麻酔科医が担当している割合は、病院で59.1%、診療所で14.6%、全体で42.1%にとどまった(図3)。平成3年、4年(1991年、1992年)の2年間における厚生省研究班(主

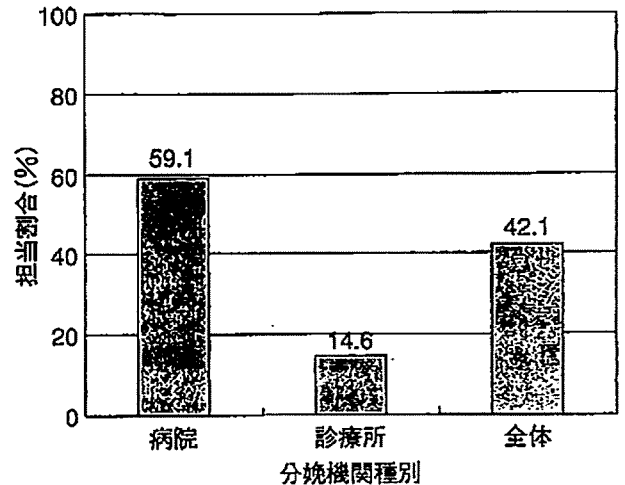


図3 帝王切開の麻酔科医担当割合

任研究者：武田佳彦)の調査によれば、230症例の妊産婦死亡症例のうち72症例(37%)が救命可能と判断されたが、そのうち49症例(68%)で1人の医師が麻酔担当者と産科医を兼務していた。その内訳は、分娩前出血および産褥出血が46症例、麻酔合併症が3症例であった。このことは、麻酔科医の不在が母体死亡率の上昇に大きくかかわっていることを示唆するものである。また、母体が心停止に陥った場合、5分以内に帝王切開がなされれば児の救命率は高まるとの報告もあり、麻酔科医が周産期センターに常駐する米国のシステムを見習って再構築されれば、妊産婦死亡や周産期死亡率のさらなる減少も見込まれるであろう。

さらに、帝王切開施行の迅速化・安全確保のほかに、麻酔専門医が周産期センターに常駐することは、周産期センター内での救急と産科との連携の仲立ちや、子宮左方転位の励行・妊婦の心肺蘇生法の普及、救急隊員への教育支援を通じた搬送中の母体の安定化、救急時の初期治療の向上などが期待できる。帝王切開の麻酔診療報酬の改善などによって、周産期センターにおける産科麻酔専門医の常駐を今後進めていく必要がある。

**8 新しい胎児心拍数パターン評価法と
麻酔科医および周産期スタッフとの連携**

本稿で、これまででは、母体の安全に対して、現

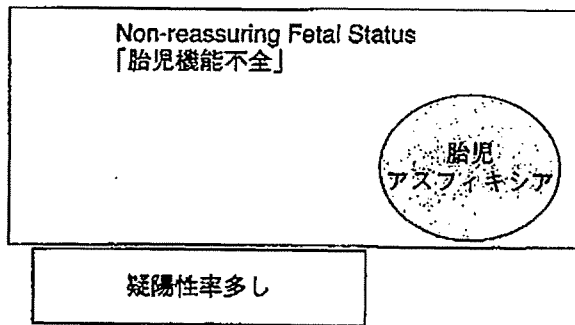


図 4 胎児機能不全（臨床診断名）と胎児アスフィキシア（疾患名）の関係

状の周産期医療システムを一般母体救急症例にも対応できるように再構築する必要性について述べてきた。すなわち、救急医療との連携という、いわゆる“外のインフラ整備”についてである。一方、従来の周産期医療システムの中における“内のインフラ整備”についても、再構築させる必要がある。看護師の内診問題、院内助産院などが話題となっている現在、医師と助産師、看護師の協働（スキルミックス）が、有効に機能するように進めていかなければならない。

われわれ厚生労働省研究班が行っている“分娩時の胎児代謝性アシドーシス発生防止の為に胎児心拍パターンに基づく診療指針作成にむけた医療従事者の合意形成”（主任研究者：岡村州博）では、麻酔科医も含めた医師、助産師、看護師の協働を目指している⁸⁾。時を同じくして、日本産科婦人科学会も 2009 年（平成 21 年）に“胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針”を発表した⁹⁾。この指針は、分娩中の胎児心拍数陣痛図の波形に基づき、その時点での胎児管理として、近年の医学知識から妥当と見なされる対応と処置を提示するものである。

9 分娩時の胎児管理という医療の特殊性

分娩時における胎児管理のポイントは、胎児のアスフィキシアを予見・評価し、重度なアスフィキシアが認められればただちに分娩することである。胎児アスフィキシアとは、①低酸素性または低酸素・虚血性のストレスに対して、②胎児の代償機能が破綻した結果、嫌気性代謝が進み、代謝

性アシドーシス（または混合性アシドーシス）となり、③進行すれば脳障害をはじめとする臓器障害へとつながる可能性のある病態と定義される。

胎児アスフィキシアの臨床診断名が non-reassuring fetal status（日本語病名としては胎児機能不全）である。分娩時における胎児機能不全の診断には、もっぱら胎児心拍数モニタリング〔または胎児心拍数陣痛図（cardiotocogram：CTG）〕を用いて診断されている。胎児機能不全と胎児アスフィキシアとの関係を述べるのが、分娩管理という医療行為を特徴づけているといっても過言ではなく、以下に述べる。

1) 胎児機能不全の診断特異度が低い

胎児機能不全と診断しても、実際に胎児アスフィキシアであることが少ないことが多いことは、しばしば臨床の現場で実感される（図 4）。胎児状態の悪化と診断し、患者と家族に説明し、緊急帝王切開を行ったところ、新生児が元気でアシドーシスもないことは頻りに経験する。胎児機能不全を示す胎児心拍数（fatal heart rate：FHR）パターンは全分娩の 30%に見られるが、臍帯動脈血 pH が 7.10 未満であることはその 10%、7.00 未満であることは 1%、そして分娩時低酸素が原因で脳性麻痺となる率は 0.1%であることが知られている⁹⁾。一方、胎児機能不全がないと診断した場合、実際にアスフィキシアがないことは十分、正確にいうことができる。

2) 胎児機能不全のあるなしが経時的に変化する

遅発一過性徐脈、基線細変動減少などの胎児機能不全パターンと、胎児が健康であることを示すパターンが繰り返し起こることも、実際の分娩ではよく経験される（図 5）。これは、胎児の睡眠・覚醒状態など、胎児の健康度以外の因子が影響することが一因である。

3) 胎児アスフィキシアは突然起こることもある

それまで全く健康な FHR パターンを示していた児が、分娩中に突然高度な徐脈などを示すことも経験されることである。

以上の 3 点を特徴とした分娩時胎児管理に対応するためには、時間的に変化する胎児リスク（警

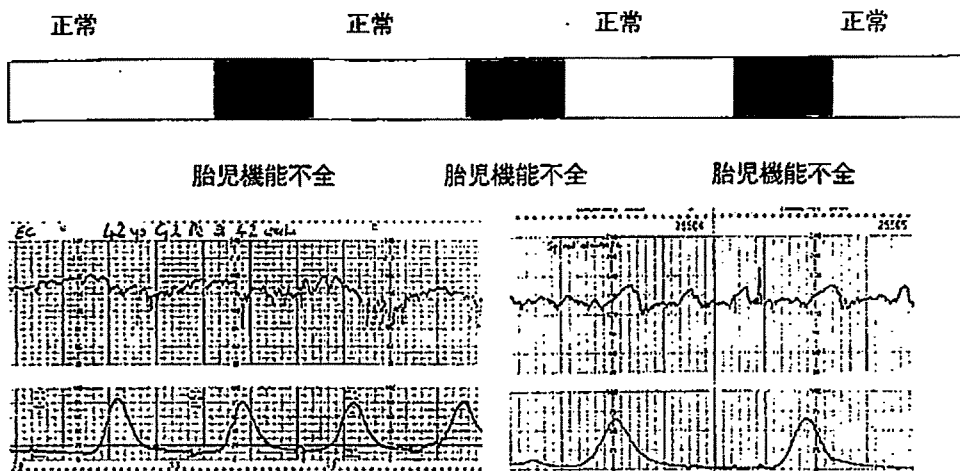


図 5 胎児リスクに対して時間的に変化するトリアージ

分娩時は、経時的に正常と胎児機能不全を示唆するパターンが交互に出現することが多い。したがって、胎児管理とは、胎児リスクに対して時間的に変化するトリアージを行うことといえる。

戒度) に対して、それ相応の処置や、人員・設備配置を行うことが良いと考えられる。すなわち、胎児警戒度に対して時間的に変化するトリアージを行うことである。この考えを反映したものが、今回、新規に作られた日本産科婦人科学会編“胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針”であり、以下に述べる。

10 日本産科婦人科学会編“胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針”

日本産科婦人科学会周産期委員会は、2008年(平成20年)に“胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針(案)”を提案し¹⁰⁾、2009年(平成21年)に一部改訂した⁸⁾。この指針には、基線細変動、心拍数基線、一過性徐脈の組み合わせにより分類された警戒度レベル(1-5、図6)別対応(表2)が示されている。本ガイドラインもこれら周産期委員会の推奨を踏襲している。対応(経過観察、監視の強化、保存的処置、急速遂娩準備、急速遂娩の5種類)に関しては、エビデンスが乏しい中での推奨であることを考慮して幅をもたせてあるのが特徴である。例えば、警戒度レベル3(異常波形レベルI)時の対応は監視強化、保存的処置、あるいは急速遂娩準備のいずれかを行うよう推奨している。しかし、これら三者

から1つの対応を選択する際には、表2-注4にあるように妊婦の背景ならびに施設の諸事情を考慮することを求めている。また表2-注3にある“刺激による一過性頻脈の誘発”¹¹⁾や、児頭採血は胎児心拍数陣痛図のもつ高い偽陽性率(異常パターンが出現しても、実際に胎児は正常に酸素化されている率)を補う際に有用である。

“胎児機能不全”は図7中の警戒度レベル3-5(異常波形レベルI-III)の場合に診断することを勧めている。すなわち“まだ軽症”と考えることができる時点(警戒度レベル3)より、“胎児機能不全”の診断を可能にし、“監視強化”以上の対応を求めている。これは、重症化予測の困難な分娩中胎児状態に即応できるようにとの配慮からである。基線細変動(baseline variability)、心拍数基線(FHR baseline)、および一過性徐脈(deceleration)の定義に関しては、周産期委員会報告(2003年)の“用語と定義”に準拠している(図6、注1-4)¹²⁾。

この対応には、人員配置や設備体勢の準備度も含まれるべきである。図7はその一例であるが、手術室が空いているか、準備ができているか、麻酔科医、新生児蘇生者への連絡、患者を手術室へ搬入するか否かが胎児警戒度レベルによって変化させている。もちろん、この体勢・準備度は、出産施設によって変化させるべきものである¹³⁾。

基線細変動正常

	なし	早発	軽度変動	高度変動	軽度遅発	高度遅発	軽度遷延	高度遷延
正常脈	1	2	2	3	2	3	3	4
頻脈	2	2	3	3	3	4	3	4
軽度徐脈	3	3	4	4	4	4	4	4
高度徐脈	4	4	#	4	4	4	#	#

基線細変動減少

	なし	早発	軽度変動	高度変動	軽度遅発	高度遅発	軽度遷延	高度遷延
正常脈	2	3	3	4	3	4	4	4
頻脈	3	3	4	4	4	4	4	4
軽度徐脈	4	4	4	4	4	4	4	4
高度徐脈	4	4	#	4	4	4	#	#

基線細変動消失	4							
基線細変動増加	2	2	3	3	3	4	3	4
サイナソイダルパターン	3	4	5					

図 6 日本産科婦人科学会編“胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針”における胎児心拍数パターンレベルと胎児警戒レベル

注 1：心拍数基線の細分類

頻脈：161 bpm-，正常脈：110-160 bpm，軽度徐脈：80-110 bpm，高度徐脈：-79 bpm

注 2：基線細変動の分類

細変動増加：26 bpm-，正常細変動：6-25 bpm，細変動減少：-5 bpm，細変動消失：肉眼的に認められない

注 3：一過性徐脈の分類

変動：心拍数減少開始-最下点までの時間 30 秒未満，減少幅 15 bpm 以上，かつ全経過（減少開始-基線まで回復）が 15 秒-2 分未満

早発：心拍数減少開始-最下点までの時間 30 秒以上，かつ最下点と陣痛最強点が一致

遅発：心拍数減少開始-最下点までの時間 30 秒以上，かつ最下点が陣痛最強点に遅れる

遷延：減少幅 15 bpm 以上，かつ全経過（減少開始-基線まで回復）が 2-10 分未満

注 4：一過性徐脈の軽度と高度についての細分類

・早発一過性徐脈には軽度・高度を分類しない。

以下を高度の基準とし，それ以外を軽度とする。

・変動一過性徐脈：最下点 < 70 bpm で持続時間が 30 秒以上，または最下点が 70-79 bpm 未満で持続時間が 60 秒以上

・遅発一過性徐脈：基線から最下点までの心拍数低下が 15 bpm 以上

・遷延一過性徐脈：最下点が 80 bpm 未満

11 日産婦新基準作成までの歴史的背景

2003 年（平成 15 年）に日本産科婦人科学会周

産期委員会が報告した“胎児心拍数図の用語と定義”は，わが国における胎児心拍数パターンの読み方の標準化をねらったものである¹²⁾。この基準は，1997 年に発表された米国 National Institute of

表 2 胎児心拍数図からの警戒レベル 5 分類とそれらに対する推奨される対応

警戒度	対応
1. 正常波形 (normal pattern)	経過観察
2. 亜正常波形 (subnormal pattern)	経過観察, 監視の強化, あるいは保存的処置
3. 異常波形レベル I (abnormal pattern level I)	監視の強化, 保存的処置の施行, あるいは急速遂娩の準備
4. 異常波形レベル II (abnormal pattern level II)	保存的処置の施行, 急速遂娩の準備, あるいは急速遂娩
5. 異常波形レベル III (abnormal pattern level III)	急速遂娩

- 注 1) すべての胎児心拍数図は警戒レベル 1-5 のいずれかに分類される。
 注 2) 対応は経過観察, 監視強化, 保存的処置, 急速遂娩準備, 急速遂娩実行に 5 分類, 警戒レベルに応じてこれらの対応を行う。
 注 3) 保存的処置の内容: 体位変換, 酸素投与, 輸液, 促進剤注入速度の調節・停止, 場合によっては人工羊水注入, 刺激による一過性頻脈の誘発, 子宮収縮抑制剤の投与など
 注 4) 警戒レベルに応じて, 対応を検討する場合, 妊婦の背景 (妊娠週数, 母体合併症, 胎児発育異常, 臍帯・胎盤・羊水の異常など) ならびに施設の事情 (緊急帝王切開準備時間など) を考慮する。

	医師	麻酔科医 手術場ナース	新生児 蘇生者	手術室 手術器械
SEVERE	立ち会い	立ち会い	立ち会い	準備OK
HIGH	立ち会い	情報提供	情報提供	準備
ELEVATED IMMEDIATE RISK OF EMBRYOTIC ATLASIA	立ち会い			使えるかどうか 確認
GUARDED	情報提供			
LOW				

図 7 胎児警戒レベルに添った, 人員配置と設備・機器体勢

Child Health and Human Development (NICHD) のリサーチガイドライン¹⁴⁾に準拠している。これらのガイドラインは, 胎児健康度に関する評価に対して, 2つの極端な例のみしか言及していない。“基線, 基線細変動が正常であり, 一過性頻脈があり, 一過性徐脈がないとき, 胎児は健康である”と“基線細変動の消失を伴った, 繰り返す遅発一過性徐脈や高度変動一過性徐脈, または高度遷延一過性徐脈や高度徐脈が出現するとき, 胎児 well-being は障害されているおそれがあると判断する”の2点である。これらを考慮し, 本ガイドラインでは周産期委員会の提案どおり“基線細変動

の減少を伴った”場合にはそれらが正常である場合より, 図7に示すように警戒度レベルを1段階上昇させている。また, “基線細変動消失”の場合には, それのみで警戒度レベル5 (異常波形レベルIII) としている。基線細変動増加例では一部警戒度レベルが上がっていることにも注意する。

上記の極端な2つの例以外に関しては, 一致した意見を見ていなかった。しかし, 分娩監視装置が広く普及していることを鑑みると, 上記2つの極端例以外のパターンに関しても, 胎児 well-being 評価と臨床的対応の標準化を早急に確立する必要があり, 英国, カナダ, さらに米国におい

て、心拍数パターンを中心とした所見と胎児健康度の解釈および臨床的対応に対してガイドラインが提案された。それぞれ3段階 (3-tier system) に分類されているが、中間分類が広すぎる欠点がある。そこで、わが国においては独自に5段階 (5-tier system) の評価が推奨⁸⁾¹⁰⁾された。

12 日産婦新基準の医学的根拠

8 文献を検討した報告は以下の結論を得ている。① 基線細変動が正常であれば、98% にアシドーシス (pH<7.10) がない。② 基線細変動が減少または消失すれば、その23% にアシドーシスがある。この結論を考慮すると臨床現場においては、基線細変動は胎児 well-being を予測するうえで最重要視すべき項目と考えられる。

また、遅発一過性徐脈 (late deceleration) と変動一過性徐脈 (variable deceleration) は、徐脈の程度や徐脈持続時間に規定される重症度が増すにつれて、有意の胎児血 pH 低下が観察されている¹⁵⁾¹⁶⁾。すなわち、遅発一過性徐脈においては、一過性徐脈の心拍数下降度が 45 bpm 以上、15-45 bpm、15 bpm 未満と軽度になるに従って、胎児血 pH が上昇する。また、変動一過性徐脈においては、高度 (持続時間 60 秒以上、かつ最下点 70 bpm 未満)、中等度 (持続時間 60 秒以上、かつ最下点 70-80 bpm、持続時間 30-60 秒、かつ最下点 70 bpm 未満)、そして軽度 (それ以外の変動一過性徐脈) になるに従って胎児血 pH が上昇する。文献的報告はないが、遷延一過性徐脈 (prolonged deceleration) においても同様であると推定される。

■ おわりに

周産期医療が再構築されようというこの時期に、さらなる産科医と麻酔科医の連携を深めるために、周産期医療から見た“外のインフラ”の話題として妊産婦死亡の問題、“内のインフラ”の話題として分娩時胎児管理の問題を述べ、その中でどのような連携法があるのか可能性を述べた。行った方策が、どのように反映されているのかという、ショートフィードバック体制を確立するこ

ともきわめて重要であることを付記する。

引用文献

- 1) 周産期医療と救急医療の確保と連携に関する懇談会。「周産期医療と救急医療の確保と連携に関する懇談会報告書」～周産期救急医療における「安心」と「安全」の確保に向けて～. 2009年3月4日.
- 2) 池田智明, 袴 純子. 妊産婦死亡リンケージ調査. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告. 2008 ; p.15-35.
- 3) 池田智明, 袴 純子. 妊娠に合併した一般救急疾患受け入れに関する全国アンケート. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成 18 年度総括・分担研究報告. 2007 ; p.111-38.
- 4) 野口圭一. 一般救急医療システムの中の母子救急の位置づけ. 厚生省心身障害研究「周産期医療システムの改善, 評価に関する研究」平成 3 年度研究報告. 1992 ; p.37-41.
- 5) 中林正雄, 朝倉啓文, 久保隆彦, 小林隆夫, 斎藤滋, 佐藤昌司. わが国の周産期センターにおける妊産婦死亡の分析と防止対策. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成 18 年度総括・分担研究報告. 2007 ; p.249-70.
- 6) 末原則幸, 杉本 壽, 中谷壽男, 小倉裕司, 鍛冶有登, 松岡哲也ほか. 周産期医療システムと救命救急システムの協力体制に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告. 2008 ; p.149-54.
- 7) 照井克生, 上山博史, 大西佳彦, 奥富俊之, 小野健二, 川名 信ほか. 周産期センターにおける麻酔科診療実態調査 緊急帝王切開術の対応を中心に. 厚生労働科学研究費補助金, 子ども家庭総合研究事業—乳幼児死亡と妊産婦死亡の分析と提言に関する研究. 平成 20 年度総括・分担研究報

- 告. 2009 ; p.347-61.
- 8) 周産期委員会. 胎児機能不全の診断基準の作成と検証に関する小委員会報告 (委員長: 岡井 崇). 日産婦会誌 2008 ; 60 : 1220-1.
 - 9) Parer JT. Asphyxia and brain damage. Handbook of fetal heart rate monitoring. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders ; 1997. p.197.
 - 10) 周産期委員会. 胎児の総合評価に関する小委員会報告 (委員長: 岡井 崇). 日産婦会誌 2007 ; 59 : 1159-65.
 - 11) Clark SL, Gimovsky ML, Miller FC. The scalp stimulation test : a clinical alternative to fetal scalp blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 148 : 274-7.
 - 12) 日本産科婦人科学会. 胎児心拍数図に関する用語・定義 (改訂案). 日産婦会誌 2002 ; 54 : 4.
 - 13) Parer JT, Ikeda T. A framework for standardized management of intrapartum. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 25e1-6e6.
 - 14) Electronic fetal heart rate monitoring. Research guidelines for interpretation. National Institute of Child Health Planning Workshop. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 1385-90.
 - 15) Paul RH, Suidan AK, Yeh S, Schifrin BS, Hon EH. Clinical fetal monitoring. VII. The evaluation and significance of intrapartum baseline FHR variability. Am J Obstet Gynecol 1975 ; 123 : 206-10.
 - 16) Kubli FW, Hon EH, Khazin AE, Takemura H. Observations on heart rate and pH in the human fetus during labor. Am J Obstet Gynecol 1969 ; 104 : 1190-206.
-



胎児脳障害

上田 恵子 池田 智明

胎児脳障害の発症と分類

受精後第3週ころに、外胚葉より神経管が形成される。これは、さらに頭側から尾側にかけて前脳胞、中脳胞、菱脳胞となり、前脳は終脳と間脳に、後脳は後脳と髄脳を形成する。終脳は脳皮質に、間脳は視床、視床下部、下垂体、松果体等を形成する。後脳は小脳や橋に、髄脳は延髄へと発展する。神経管が閉鎖する時に神経堤細胞が中胚葉側に遊走を開始し神経節の形成に関わる¹⁾。

胎児期に発症する脳障害はこうした脳の発生の過程におこる奇形と、周産期に関連した、虚血、低酸素等でおこる障害(アスフィキシア性脳障害)とに分類される(表1)。

胎児中枢神経系の先天異常は多くは発生過程で生じる異常であり、妊娠20週以前に形成される。代表は胎生期早期(3週まで)に生じる神経管の形成障害による髄膜瘤、脳瘤、Chiari 奇形(図)や、遊走障害による滑脳症等である。原因は不明であることが多いが、遺伝的因子の他に、環境因子(放射線、薬物等)とその障害の強さとタイミングに左右される。最近の話題として、神経管異常と葉酸摂取量の低下との関係が注目されており、少なくとも妊娠1ヵ月前

う え だ け い こ 国立循環器病センター/周産期治療部
い け だ と も あ き 同 部長

表1 胎児脳障害の分類

先天奇形

1. 神経管異常(～3週)：無脳症、脊髄髄膜瘤、脳瘤、Chiari 奇形など
2. 先天奇形(～20週)：終脳形成異常→全前脳症など
遊走障害→滑脳症など
その他→小脳異常など
(Dandy-Walker 症候群など)
- (20週～)：孔脳症、裂脳症、先天性水頭症など
3. 薬物、その他：喫煙、アルコール、麻薬など

周産期に関連した脳障害

アスフィキシア性脳障害(虚血性低酸素性脳症、脳室周囲白質軟化症など)

その他

1. 感染：サイトメガロ、ヘルペス、ハルボ、風疹、HIV、トキソプラズマなど
2. 代謝異常、その他

から1日400μgの葉酸摂取が推奨されている。

これに対し、周産期における低酸素症に関連したアスフィキシア性脳障害も知られている。これらは虚血性低酸素性脳症、脳室周囲白質軟化症に代表され、様々な要因による子宮内低酸素症が関連する。以下にアスフィキシア性脳障害について述べる。

アスフィキシア性脳障害

アスフィキシア性脳障害とは胎児アスフィキシアと関連した脳障害である。「アスフィキシア」とは、胎児の子宮内低酸素症が進行し、嫌気性代謝が亢進する状態である。また、ここでいう「低酸素症(hypoxia)」とは組織中の酸素レベルが低下している状態をいい、原因として血液中の酸素分圧の低下、つまり、低酸素血症(hypoxemia)と虚血(ischemia)がある²⁾。

表2にアスフィキシア性脳障害の原因をあげる。分娩前から分娩中の原因をあわせると、およそ55%が胎児期に由来する。さらに、胎児期に脳障害をきたしたものの新生児期には回復した例を含めると、胎児期に起因するアスフィキシア性脳障害はさらに頻度が高いことが予想される。

種々の動物実験の結果より胎児アスフィキシアによる神経障害のメカニズムが明らかとなってきた。



表2 アスフィキシア性脳障害—脳に障害の及ぶ時期と neonatal encephalopathy (Volpe⁷⁾より改題

時期	分娩前	分娩前から分娩中	分娩中	分娩後
頻度	20%	35%	35%	10%
原因	母体の低血圧 母体の低酸素症 子宮出血(前置胎盤など) 子宮内感染 脳の発生異常 (孔脳症、水無脳症)	糖尿病 妊娠高血圧症候群 子宮内胎児発育不全 Dysmorphic syndrome	常位胎盤早期剥離 子宮破裂 臍帯脱出 臍帯卵膜付着 前置血管 分娩外傷	新生児期の心停止 重症肺炎患

胎児は低酸素症に対して、血流再分配を行うことによって、脳、心、副腎等の生命維持に関わる臓器に循環を維持する。しかし、さらに低酸素ストレスが進行すると代償が破綻し、これらの臓器の障害に至る。また、低酸素症時の臓器障害には胎児の低血圧と脳灌流低下、脳虚血が強く関連する。アスフィキシア中の脳虚血のメカニズムは胎児脳における脳血流の自動調節能の破綻と心筋ポンプ機能の障害であるといわれる。細胞分子レベルにおいては脳に低酸素刺激が加わることによって細胞内好気性代謝が障害され、ATPが減少することで、細胞浮腫と壊死を引き起こすことが知られている。さらにこれらの組織に再還流が発症すると、ハイパーオキシド、H₂O₂、ヒドロキシラジカル等の不対電子をもったフリーラジカルや活性酸素が血管内皮細胞や、神経細胞を障害する。

胎児脳障害は児の成熟度によって影響される。早産児においては脳室周囲白質軟化症に代表される白質障害が主である。これは、早産児においては成熟児に比較し、①脳室周囲白質の血管構築の未熟性、②脳血流自動調節能の未熟性、③神経調節とくにオリゴデンドログリアの脆弱性がみられるためである。これに対し成熟児では、大脳皮質、基底核、脳幹部への灰白質障害が主な病変となる。

脳障害の予防と治療

胎児脳障害のうち、先天異常は永続的な異常をきたすことが多いのに対し、周産期に関連したアスフィキシア性脳障害は、適切な妊娠分娩管理による予防、出生後の対応によって障害を最少限に止めたり、機能回復を図ることができる可能性がある。出生前胎児心拍モニタリングの向上は胎児低酸素の検出を容易にした。出生後の蘇生プログラムの適用、脳低体温療法は出生後の新生児脳障害の予防、軽症化に効果が期待される。

しかし、こうした進歩にも関わらず、いったん障害された脳を治療して再生することは未だ大きな課題である。出生前に起因する障害に対し、障害直後に治療を行うことは困難である。現段階で胎児脳障害に対する直接治療は知ら

れていない。しかし、近年、障害神経組織の再生、あるいは機能回復を目的とした再生医療の領域に新しい知見が得られている³⁾。

神経の再生(neurogenesis)は以前より、胎児新生児脳障害の分野で注目されてきた。この過程は大きく① proliferation, ② migration, ③ differentiationの3段階に分けられる。いくつかの動物実験はHIEモデルにおいて、①、②の増強を確認した。しかし、同動物モデルにおいて、障害部のニューロンの自己再生能には限界があることを示した動物実験もみられる⁴⁾。

一方、HIEラットモデルに multipotent astrocyte stem cell を直接、細胞移植し、障害部位の周囲でニューロンマーカー陽性(beta 3 tubulin, NeuN)の細胞への分化を確認できたという実験⁵⁾や、neural precursor stem cellを同様に移植し、宿主ニューロンと移植細胞由来ニューロンのネットワーク形成に成功したという実験もみられる⁶⁾。しかし、こうした幹細胞の障害部位での再生能力の可能性と脳機能の改善を明確に確認した報告はみられない。こうした再生医療を実際の臨床に応用できるかについては、今後さらなる検討が必要である。

文 献

- 1) England MA. Development of the central nervous system. In: Levene MI, Lilford RJ, editors. Fetal and neonatal neurology and neurosurgery. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 3-44.
- 2) 池田智明. 胎児新生児低酸素性脳障害. 新女性医学大系 第30巻 胎児胎盤機能評価 胎児. 中山書店; 2002. p. 268-87.
- 3) Ikeda T. Stem cell and neonatal brain injury. Cell Tissue Res. 2008; 331: 263-9.
- 4) Ikeda T, Iwai M, et al. Limited differentiation to neurons and astroglia from neural stem cells in the cortex and striatum after ischemia/hypoxia in the neonatal rat brain. Am J Obstetrics Gynecol. 2005; 193: 849-56.
- 5) Laywell ED, Rakic P, Kukekou VG, et al. Identification of a multipotent astrocytic stem cell in the immature and adult mouse brain. Proc Natl Acad Sci USA. 2000; 97: 13883-8.
- 6) Park KL, Teng YD, Snyder EY. The injured brain interacts reciprocally with neural stem cells supported by scaffolds to reconstitute lost tissue. Nat Biotechnol. 2002; 20: 1111-7.
- 7) Volpe JV, editor. Hypoxic-ischemic encephalopathy: clinical aspect. Neurology of the newborn. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 331.



胎児循環から新生児循環を押さえる！隠れた異常を見逃さない！

新生児の適応生理の理解と重要観察ポイント

胎児循環から新生児循環への移行理解と観察ポイント

国立循環器病センター 周産期科

医員 上田恵子

部長 池田智明

胎児から新生児への移行において、人間は生涯で最も劇的な変化を経験します。妊娠期間中を通じて胎児を支え、養ってきた胎盤の役割は失われ、心臓、肺、脳、皮膚、腸管、腎臓など、さまざまな臓器がこの変化への適応を必要とされます。

循環器は呼吸器と共に、生後早期からの大きな変化にさらされる器官の一つです。胎児の循環から新生児の循環への移行は、胎児特有の卵円孔、動脈管といった構造が機能しなくなり、肺動脈圧が低下することで肺循環が確立し、左心室優位の循環に切り替わるダイナミックな変化です。乳児期以降、こうした変化を観察することはなく、特別な理解が必要となります。

本稿では、胎児特有の循環動態について理解を深め、出産後、胎児循環から新生児循環に移行する過程と、その過程において起こり得る異常を中心に説明します。

児に特有な血管、心構造（卵円孔、動脈管、静脈管）があるという2点です。

母体からの血流は胎盤を介して、臍帯静脈から胎児に入ります（**図1**）。臍帯静脈と下大静脈の間には静脈管がバイパスし、胎児循環の中で最も酸素化された血液が、肝臓を通過せずに心臓に直接流入します。この血流は、下大静脈血流と一緒に卵円孔に向かいます。一方、上大静脈から右心房に注ぎ込む血液は、三尖弁方向に向かいます。

心房中隔には、そのほぼ中央、右心房側から左心房側に卵円孔が開いています。前述の酸素化された血液は、この卵円孔を介して右心房から左心房へ向かい、左心室を介して大動脈、特に上肢、頭、心臓に向かいます。これにより、酸素飽和度の高い血液が、これらの臓器に優先されることとなります。また、肺循環から左心房に帰る血流はわずかであるため、左心房発達には卵円孔を介しての右心房からの血流が必要となります。

一方、上大静脈からの血液は右心室から肺動脈に向かいますが、胎児期には肺血管が強く収縮し、肺血管抵抗が高い状態である（肺高血圧）ため、肺にはわずかな血液（肺動脈に入る血液の約10%）しか流れません。よって、右心室からの血液の大部分（肺動脈に入る血液の約90%）は、



胎児循環から新生児循環へ

1) 発達生理

胎児期には、胎盤を通じて母体と交通し、すべての栄養、排泄、ガス交換が行われます。胎児循環が新生児循環と最も大きく異なるのは、①胎盤循環から酸素を摂取し、肺循環が関与しない、②胎

大動脈とほぼ同じ直径を持つ太い動脈管から大動脈に流入します。動脈管からの血液は下行大動脈となり、両腸骨動脈を分岐して、左右の臍帯動脈となって胎盤に戻ります。

胎児期には、自律神経系によって心拍数が決定されています。これは低酸素に影響され、胎児の一過性徐脈となって表れるため、心拍数モニタリングは胎児の低酸素状態の検出に利用されます。胎児の循環は、前述のごとく胎盤循環による物質交換がメインですので、これを担う拍出量が必要となります。しかし、胎児の1回心拍出量はある程度一定であり、これを増加させる予備能はありません。したがって、心拍の増加によってこれを補充します。そのため、胎児の心拍数は140～160回/分前後と、通常新生児より高めに設定されています。

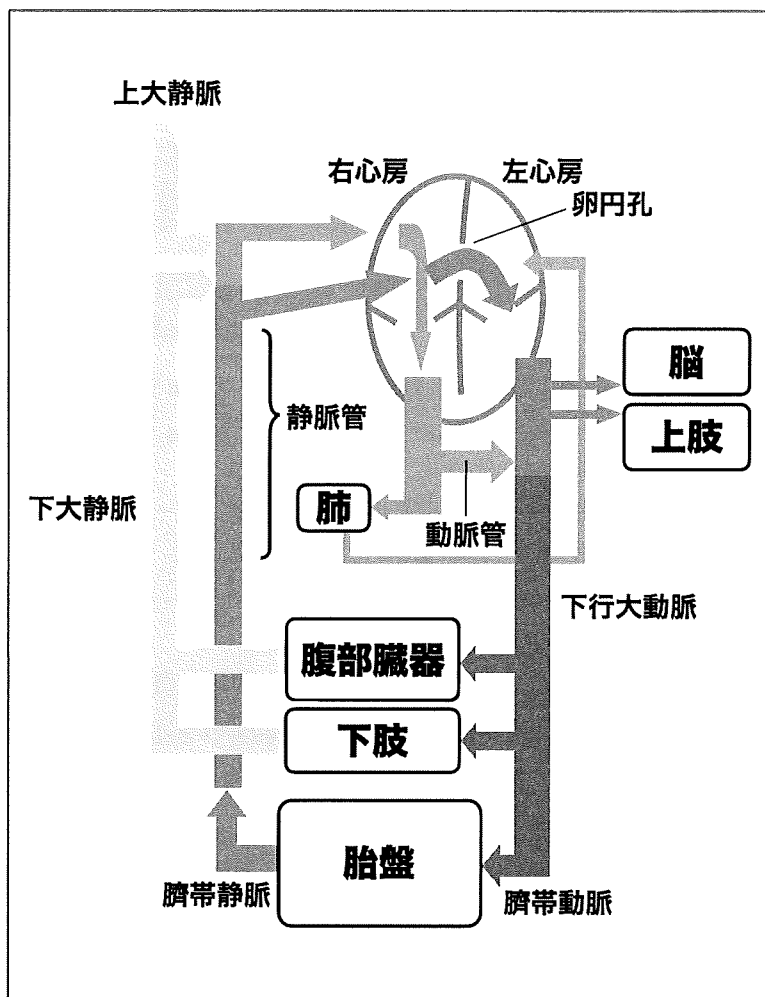


図1 胎児循環

2) 適応生理

出産と同時に胎児は胎盤系と分離され、また、第一啼泣と共に肺でのガス交換が開始します。この変化に伴い、新生児は劇的な循環動態の移行を経験します。その第一歩が、肺循環の確立であると言えます。

胎児期に収縮した肺血管は、出生後に急激に拡張し、肺血管抵抗が約半分に低下します。肺血管抵抗は、生後1週間で急速な低下が続き、その後1カ月くらいで成人レベルに達します。肺血流量は肺血管抵抗の低下に伴い、胎児期の10倍にも増加します。

こうした肺循環の確立は、右心室メインであった胎児の循環から、左心室メインの新生児循環(図2)への切り替わりを意味します。元気に啼泣する新生児では、酸素化が十分なされるため、全身の動脈血酸素飽和度が上がります。また、肺血流量が増

えることによって、左心房への還流も増加します。

動脈管は、動脈管を流れる血流の酸素飽和度の上昇とプロスタグランディンの増加によって、平滑筋を収縮させ閉鎖傾向をつくります。生後3～4時間では、まだ両短絡性の血流を認めますが、次第に連続性の左右両方向血流になります。生後10～15時間で血流が認められなくなります。しかし、完全閉鎖までは時間を要し、3日ほどかかります。

また卵円孔は、肺血流の増加に伴う還流血流により、左心房圧が右心房圧より高くなる過程で、機能的に閉鎖されます。しかし、器質的閉鎖には1カ月ほどを要することが多いと言われます。

このような変化によって、胎児期には並列状態で全身に血液を送っていた右心室・左心室が、完全に独立した直列状態となるため、体循環の酸素飽和度は96%以上に上昇します。

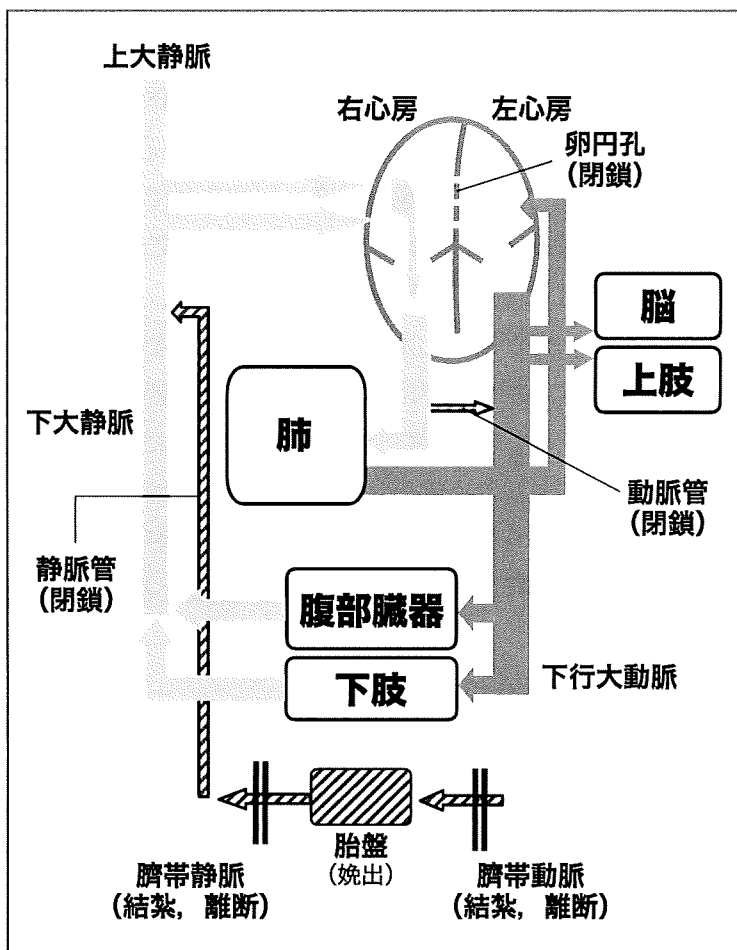


図2 新生児循環

循環に関して新生児を観察する上で観察すべきポイント

新生児に見られる疾患は、胎内環境から胎外環境への変化の過程において、何らかの支障が生じた際に発症することが多いです。

循環器の疾患に限らず新生児の疾患のほとんどは、元気がない、哺乳が悪いなどの非特異的症候で発症します。しかし、こうした非特異的の症状の中に重篤な疾患が隠されていることも多く、さらなる観察によってチアノーゼ、多呼吸、頻脈、心雑音といった所見を発見し、診断の糸口になることがあります。

胎児循環と新生児循環、そしてその移行についての生理学を理解し、一般的な症状に潜む特徴的な病態を考えた観察が重要です。

1) 動脈管開存 (PDA)

胎児期に肺動脈と大動脈を交通していた動脈管は、出生後2、3日以内にほとんど自然閉鎖します。しかし、通常よりも残ることがあります。

新生児期には、肺動脈圧が下がり体血圧が上昇するため、血流は大動脈から肺動脈となることが多く、こうしたシャント血流が増えると、左心室の容量負荷が起こり、肺血流も増加します。これにより、肺に過剰な血流がうっ滞するうっ血性心不全という状態に陥るため、多呼吸、頻脈といった症状が現れます。また、下肢への血流が低下するため、腸管虚血や尿量低下といった症状も現れます。さらに、生後2、3日を超えても、連続性雑音が聴取され、bounding pulse、心尖部拍動なども認められます。血圧の検査では、拡張期血圧の低下が見られます。

動脈管開存は、未熟な早産児において問題となることが多く、特に1,500g以下の未熟児の10～15%に症候性PDAが見られると言われています。超音波法による診断後、水分制限、インドメタシン投与や外科的手術による治療が行われます。

2) 卵円孔開存

前述のように、胎児期に開存し、心房間交通を担っていた卵円孔は、生後自然閉鎖しますが、この閉鎖が遅延する病態が見られます。急激に心不全症状が進むことは少ないですが、心雑音（特に収縮期雑音）で気付くことがあります。

3) 遷延性児循環遺残 (PFC)

胎児に特徴的な循環動態は、生後劇的に変化することで新生児循環が確立します。しかし、この過程において移行がスムーズにいかず、胎児循環が新生児期にも残ってしまうことがあります。この病態を「遷延性児循環遺残 (PFC)」または、「新

生児遷延性肺高血圧症（PPHN）」と呼びます。

これは、何らかの原因で生後の肺動脈圧低下が妨げられるために起こります。多くは胎児仮死、新生児仮死に引き続いて発症しますが、横隔膜ヘルニア、重症胸水、肺低形成など、肺血管床に異常を持つ場合にも発症の危険性があります。

通常、元気に啼泣して酸素化と換気が十分にできている児においては、肺血管抵抗が低下し、肺循環が増加するのでみるみる全身がピンク色になります。しかしPFCの場合、肺血管抵抗が下がらないために、動脈管や卵円孔を介して肺動脈側から大動脈側への右左シャントが残るため、酸素化はさらに悪くなり、全身チアノーゼが出現します。特に、動脈管を通った下肢への血流で酸素飽和度（SpO₂）の低下が著しいため、下肢のSpO₂が上肢よりも5～10%低くなるという特徴があります。

同時に、体血圧の低下、肺の換気不全による高炭酸ガス血症も伴うため、集中的な呼吸管理や循環管理を必要とします。具体的には、高頻度振動換気法（HFO）などを用いた人工換気と、昇圧剤や血漿製剤、輸血などを用いた体血圧上昇のための治療が必要となります。また、肺血管拡張や心機能の改善を目的として、ニトログリセリン（ミリスロール）、PDE阻害剤（アムリノン、ミルリーラ）なども使用されます。ほかにも、積極的に肺血管抵抗を下げるためのNO吸入療法も効果が知られています。

4) 先天性心疾患

生後数日間には、胎児循環から新生児循環への循環動態の変化に伴い、先天性心疾患の症状が顕在化することがあります。先天性心疾患の中でも特に、肺血流または体血流を動脈管に依存する疾患（動脈管依存性先天性心疾患）と、肺動脈、肺静脈の異常を伴う疾患が新生児期に発症します。

それぞれの疾患についての各論は書に譲りますが、動脈管依存性先天性心疾患には肺動脈閉鎖や狭窄を伴い、肺血流を動脈管に依存する疾患群（純

型肺動脈閉鎖、ファローの4徴、肺動脈狭窄、兩大血管右室起始、多脾症候群、無脾症候群など）と、体血流を動脈管に依存する疾患群（左心低形成、大動脈弓離断、大動脈縮窄）が知られています。

肺血流を動脈管に依存する疾患群では、生後1、2日で動脈管が閉鎖すると同時に、高度のチアノーゼが出現します。また、体血流を動脈管に依存する疾患群では、新生児期に動脈管閉鎖と共に心不全を来します。出生前診断の向上により、これらの重篤な心疾患が生後初めて指摘される例は少なくなったものの、こうした知識は生後早期の新生児に起こり得る異常の発見に重要と言えます。

5) その他

新生児、特に未熟児の重篤な合併症として知られる肺出血、脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、壊死性腸炎、腎不全などは、新生児循環の破綻によって起こります。

したがって、循環動態の適応生理を理解することは、これら未熟児の合併症を予防、あるいは軽症化するために役立ちます。



まとめ

新生児の循環、特に胎児循環から新生児循環への移行と適応、またそれに基づいた臨床現場での異常の考え方について解説しました。適切な循環管理は、新生児の胎外生活の確立に非常に重要です。この安全性を高め、異常をいち早く発見するためだけでなく、元気な成長発達の理解のためにも、正確な知識と病態を理解したベッドサイドでの観察が不可欠と言えます。

引用・参考文献

- 1) 門真和夫：胎児期の血行動態とその出生時変化、高尾篤良他編：臨床発達心臓病学、改訂3版、中外医学社、P.59～64、2001。
- 2) 里見元義：臨床胎児心臓病学、高尾篤良他編：臨床発達心臓病学、改訂3版、中外医学社、P.65～75、2001。
- 3) 門真和夫：新生児心臓病学、高尾篤良他編：臨床発達心臓病学、改訂3版、中外医学社、P.76～83、2001。
- 4) Flanagan MF, Yeager SB, Weindling SN [Cardiac Disease] Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. Edt by Avery GB, Fifth edition, Lippincot Williams and Wilkins.

Measurement of internal body time by blood metabolomics

Yoichi Minami^{a,1}, Takeya Kasukawa^{b,1}, Yuji Kakazu^{c,1}, Masayuki Iigo^d, Masahiro Sugimoto^{c,e}, Satsuki Ikeda^c, Akira Yasui^f, Gijsbertus T. J. van der Horst^g, Tomoyoshi Soga^{c,2}, and Hiroki R. Ueda^{a,b,2}

^aLaboratory for Systems Biology, and ^bFunctional Genomics Unit, RIKEN Center for Developmental Biology, 2-2-3 Minatogima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe, Hyogo 650-0047, Japan; ^cInstitute for Advanced Biosciences, Keio University, 246-2 Mizukami Kakuganji, Tsuruoka-shi, Yamagata 997-0052, Japan; ^dDepartment of Applied Biochemistry, Utsunomiya University, 350 Mine-machi, Utsunomiya, Tochigi 321-8505, Japan; ^eDepartment of Bioinformatics, Mitsubishi Space Software Co., Ltd., 5-4-36, Tsukaguchi-Honmachi, Amagasaki, Hyogo 661-0001, Japan; ^fDepartment of Molecular Genetics, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Seiryō-machi 4-1, Aobaku, Sendai, Miyagi 980-8575, Japan; and ^gMGC, Department of Genetics, Erasmus University Medical Center, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, The Netherlands

Edited by Joseph S. Takahashi, Northwestern University, Evanston, IL, and approved April 21, 2009 (received for review January 22, 2009)

Detection of internal body time (BT) via a few-time-point assay has been a longstanding challenge in medicine, because BT information can be exploited to maximize potency and minimize toxicity during drug administration and thus will enable highly optimized medication. To address this challenge, we previously developed the concept, “molecular-timetable method,” which was originally inspired by Linné’s flower clock. In Linné’s flower clock, one can estimate the time of the day by watching the opening and closing pattern of various flowers. Similarly, in the molecular-timetable method, one can measure the BT of the day by profiling the up and down patterns of substances in the molecular timetable. To make this method clinically feasible, we now performed blood metabolome analysis and here report the successful quantification of hundreds of clock-controlled metabolites in mouse plasma. Based on circadian blood metabolomics, we can detect individual BT under various conditions, demonstrating its robustness against genetic background, sex, age, and feeding differences. The power of this method is also demonstrated by the sensitive and accurate detection of circadian rhythm disorder in jet-lagged mice. These results suggest the potential for metabolomics-based detection of BT (“metabolite-timetable method”), which will lead to the realization of chronotherapy and personalized medicine.

chronotherapy | circadian | metabolome | jet-lag | LC-MS

In the 18th century, the Swedish botanist Karl von Linné designed a “flower clock” comprising a series of plant species arranged according to the respective time of the day their flowers open or close. Watching this flower clock, one can estimate the time of the day by noting the pattern of flower opening and closing. Since Linné’s early times, it has been a well known fact that plants have an internal clock and thereby can open or close their flowers at a precise time of the day. Similarly, animals possess an internal molecular mechanism, a “circadian clock,” which underlies endogenous, self-sustained oscillations with a period of ≈ 24 h manifest in diverse physiological and metabolic processes (1). In mammals, several clock genes, including *Clock*, *Bmal1*, *Per1*, *Per2*, *Cry1*, *Cry2*, *RevErbA*, *Rora*, *Csnk1e*, *Csnk1d*, and *Fbxl3*, regulate, at least in part, gene expression in central and/or peripheral clock tissues (2–4). Reflecting the temporal changes in gene expression in central and peripheral clock tissues (5–8), the potency and/or toxicity of administered drugs depend on the individual’s present body time (BT) (9–13). It has been suggested that administering a drug at a specific BT improves the outcome of pharmacotherapy by maximizing its potency and minimizing its toxicity (14). In contrast, administering a drug at an inappropriate BT can result in severe side effects (15). Despite the importance of such BT-dependent therapy (also known as “chronotherapy”) (9–13), its application to clinical practice has been obstructed by a lack of clinically feasible methods for measuring BT.

To overcome this problem, we previously developed the concept of a “molecular-timetable method (16),” which was originally

inspired by Linné’s flower clock. In Linné’s flower clock, one can estimate the time of the day by watching the opening and closing pattern of various flowers. Similarly, in molecular-timetable method, one can measure the BT of the day by profiling the up and down pattern of substances in the molecular timetable. This concept was proven using the expression profile of clock-controlled genes in a target organ (16). However, estimates of BT from the expression profile of oscillating substances within a target organ (in this case, the liver) are hard to apply directly to clinical situations. To make the molecular-timetable method more clinically relevant, we decided to determine BT from blood samples, which are more available in clinical practice.

In the blood of mammals, several small chemical substances such as metabolites and hormones have been reported to exhibit circadian oscillations. For example, the concentration of the steroid hormone, corticosterone, is rhythmically controlled by circadian clock with a peak in the evening (17), and an amine-derived hormone, melatonin, show circadian rhythm with a peak in the early morning in mice (18). In humans, several peptide hormone levels show daily variations; growth hormone increases during sleep (19), leptin increases during the evening (20), and prolactin increases at night (21). Concentrations of amino acids, including tryptophan, tyrosine, phenylalanine (22), methionine (23), cysteine, glutathione (24), and homocysteine (25), also exhibit daily variations in human blood plasma. Despite these findings, comprehensive profiling of circadian dynamics of chemical substances in mammalian blood has not yet been reported, and until now a comprehensive molecular timetable of such chemical substances has not been constructed.

Metabolomics technology aims to comprehensively identify and/or quantify the dynamic chemical substances present in biological samples. It is gaining interest in the fields of drug discovery, disease diagnostics, and treatment (26–28). The present metabolomics technology was developed rapidly by coupling advanced separation technology with highly sensitive and selective mass spectrometry–gas chromatography mass spectrometry (GC/MS) (29–31), liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS) (32–34), and capillary electrophoresis mass spectrometry (CE-MS) (35, 36). To construct the molecular timetable from clinically available samples, we have performed blood metabolome analysis in this study. Using the LC-MS technique, we quantified hundreds of

Author contributions: Y.M., T.K., T.S., and H.R.U. designed research; Y.M., T.K., Y.K., M.I., and S.I. performed research; M.S., A.Y., and G.T.J.v.d.H. contributed new reagents/analytic tools; T.K. analyzed data; and Y.M., T.K., T.S., and H.R.U. wrote the paper.

The authors declare no conflict of interest.

This article is a PNAS Direct Submission.

Freely available online through the PNAS open access option.

¹Y.M., T.K., and Y.K. contributed equally to this work.

²To whom correspondence may be addressed. E-mail: soga@sfc.keio.ac.jp or uedah-tyk@umin.ac.jp.

This article contains supporting information online at www.pnas.org/cgi/content/full/0900617106/DCSupplemental.

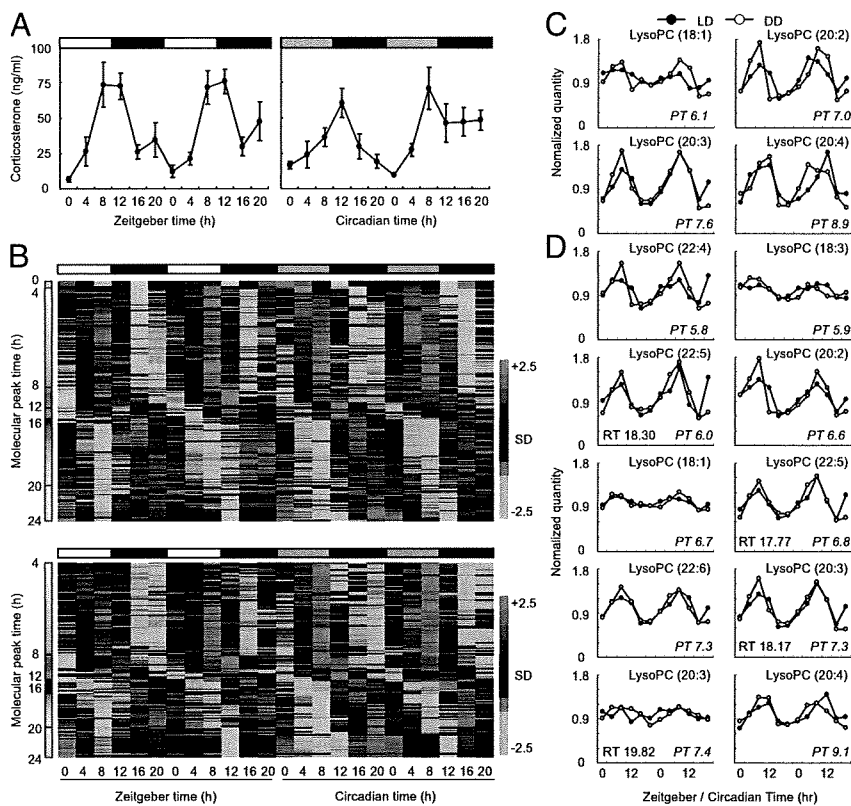


Fig. 1. Circadian patterns of metabolites in mouse plasma. (A) Circadian changes in corticosterone levels in the plasma of CBA/N mice under LD (Left) and DD, Center) conditions. All values are mean \pm SEM. The white bars above the graph indicate day, gray bars indicate subjective day, and black bars indicate night/subjective night. ZT0 is the time of light on, and CT0 is the time the light used to be turned on. (B) Circadian oscillatory metabolites in the plasma of CBA/N mice [negative ions (up); positive ions (down)]. On the heat maps, magenta tiles indicate a high quantity of substances and green tiles indicate a low quantity in plasma. Metabolites are sorted according to their molecular peak time (molecular peak times are indicated as colors). (C and D) Identified oscillatory peaks measured by negative ion mode (C) and positive ion mode (D). Mean value was set to 1.0.

clock-controlled metabolites in mouse plasma and successfully constructed a molecular timetable of blood metabolites. This metabolite timetable allowed us to measure individual BT under various conditions and was robust enough to be used in mice with different genetic backgrounds, sex, age, and feeding conditions. It was also sensitive and accurate enough to detect circadian rhythm disorders in jet-lagged mice. Our preliminary results suggest that other metabolomics techniques such as CE-MS can also be applied to the molecular-timetable method, demonstrated by the quantification of hundreds of clock-controlled metabolites, the identification of substantial portion of these metabolites, and successful measurement of BT from independent blood samples. Thus, metabolomics-based measurement of BT will contribute to the potential areas of chronotherapy and personalized medication regimens.

Results

Construction of the Metabolite Timetable from Blood Plasma by LC-MS. Samples of blood plasma were taken from young male CBA/N mice every 4 hours over 2 days during light–dark (LD) or constant darkness (DD) conditions. Plasma corticosterone was used as a quality control because it exhibits a clear circadian oscillation when quantified by radio immunoassay (Fig. 1A). Small chemical substances in the plasma were quantified by LC-MS analysis to construct the metabolite timetable. LC-MS analysis detected 695 negative ion and 938 positive ion peaks in the plasma. Of these, 176 negative and 142 positive ion peaks exhibited significant circadian oscillations in LD and DD conditions [Fig. 1B; false discovery rate (FDR) < 0.01 ; see also *Materials and Methods*]; these peaks accounted for the $\approx 19.5\%$ of the peaks detected in mouse plasma. These substances served as “time-indicating metabolites,” because they oscillate considerably even under constant environmental conditions (DD). For instance, at zeitgeber time 0 (ZT0; the beginning of day) or circadian time 0 (CT0; the beginning of a subjective day), concentrations of dawn-indicating metabolites, which peak at approximately ZT0 or CT0 (Fig. 1B, green color bars

in the molecular peak time), are high, whereas those of dusk-indicating metabolites, which peak at approximately ZT12 or CT12 (Fig. 1B, red color bars in the molecular peak time), are low. Conversely, at ZT12 or CT12, concentrations of dawn-indicating metabolites are low, whereas those of dusk-indicating metabolites are high; this suggests that time-indicating metabolites can represent BT (BT), the endogenous state of circadian clock. In fact, the oscillations of these time-indicating metabolites are directly or indirectly controlled by circadian clock, because the disruption of functional molecular clock in *Cry1* $^{-/-}$, *Cry2* $^{-/-}$ mice (37) results in the alteration of circadian oscillations of these metabolites (Fig. S1). We used these LC-MS data to construct the molecular timetable of time-indicating metabolites (a “metabolite timetable”) in mouse plasma (Table S1 online). We also note that, among these time-indicating metabolites (i.e., oscillatory peaks detected by LC-MS), 14 oscillatory peaks were identified as various types of lysophosphatidylcholines with different unsaturated fatty acids (Fig. 1C and D).

Measurement of BT from Independent Samples. To verify whether the metabolite timetable was a good indicator of BT, we attempted to estimate the BT from the metabolite profiles of independently sampled mice. We collected fresh blood plasma from individual young male CBA/N mice every 4 h over 24 h under both LD or DD conditions because of the possibility that sampling time and/or light conditions would affect the accuracy of BT estimation. LC-MS analysis was performed to profile the time-indicating metabolites in the plasma samples (Fig. 2A and B). After measured profile of the time-indicating metabolites was normalized by using the metabolite timetable, we filtered out outliers, fitted the normalized profile to cosine curve, and calculated the significance of its fitness (see also *Materials and Methods*). This metabolite-timetable method could successfully detect significant circadian rhythmicity in all metabolite profiles of these samples ($P < 0.01$, Fig. 2A and B). The estimated BT closely matched with the environmental time when sampled (ZT under LD condition or CT under LD condition) with estima-