

# 産科と婦人科 別刷

Vol. 80 No. 5 (2013年5月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

---

## 特集

DOHaD アップデートー胎生期から乳児期までの環境と成人期の健康・疾患

## 3. DOHaD と動物モデル

村林奈緒<sup>\*1</sup> 佐川典正<sup>\*2</sup> 池田智明<sup>\*1</sup>

<sup>\*1</sup>三重大学医学部産科婦人科学教室 <sup>\*2</sup>洛和会音羽病院総合女性医学健康センター

## 要旨

疫学調査が生み出した fetal origins of adult disease (FOAD) を起源とする DOHaD の概念は、再現性や機序解明の点から動物モデルによる研究が不可欠である。食餌制限や蛋白制限、脂質負荷などの実際の状況に即した食餌による動物モデルが中心に用いられている。しかし、それぞれのモデルにおける欠点も考慮する必要がある。

KeyWords DOHaD, 動物モデル, 母体栄養

## はじめに

DOHaD は疫学調査によって見出された仮説に基づいて生み出された概念である。すなわち、「胎児期・乳幼児期の低栄養状態は虚血性心疾患のリスク因子である」という Barker 仮説が原点となっている。その後、出生体重の低下に伴い生活習慣病の発症が高率となるという疫学調査結果が報告され、胎児期の低栄養状態は成人病の発症に関与するという説 (fetal origins of adult disease : FOAD) が発表された。一方、母体肥満も児の将来の肥満、2 型糖尿病のリスク因子となることが指摘されている。その後の多くの疫学研究や動物実験から、胎生期の栄養障害だけでなくホルモン負荷やストレスなどの刺激により、仔は成長後に内分泌疾患や精神神経

系の発達障害が発症することが明らかとなり、ほとんどすべての生体機能の発達や調節が胎生期から新生児期の環境に何らかの形で影響を受けていると考えられるようになった。このような知見に基づいて、Gluckman らは developmental origins of health and disease (DOHaD) という概念を提唱するに至った<sup>1)</sup>。

これら疫学調査に基づく仮説を証明するためには、動物モデルを用いた病態メカニズムの解明が欠かせない。本稿では、DOHaD 研究に用いられる動物モデルについて栄養障害モデルを中心に概説する。

## 動物実験モデル

DOHaD 研究に用いられる動物実験モデルとしては、おもに食餌による動物モデルが用いら

れている。また、食餌によるモデル以外に、外科的介入モデルや、母獣にホルモンやストレスを負荷した動物モデルも作製されている。

## 1. 食餌による動物モデル

DOHaD 研究に用いられる食餌による動物モデルとしては、摂餌制限モデル、蛋白制限モデル、鉄分制限モデル、そして脂質負荷モデルが用いられている。モデル動物として、ラットやマウスを用いた報告が多いが、これらの動物とヒトでは異なる点も多いことを考慮しなければならない。すなわち、ラットやマウスは脳神経、内分泌系があまり発達していないことや、離乳期にはすでにかなり性成熟が得られていることなどがあげられる。また、ラットやマウスは多胎となる性質があり、同一母獣の仔においても異なった栄養環境となる可能性がある。

これに対し、ヒツジは通常単胎または双胎であり、人の妊娠に近い環境のモデルを作製することが可能である。しかし、実際に実験を行う場合、設備や費用の面で解決すべき問題が多く、また妊娠期間が長期となることも大きな壁となる。

### 1) 摂餌制限モデル

Barker 仮説が発表される 10 年前の 1976 年、Ravelli らにより発表された Dutch famine の疫学研究の結果は、母体低栄養は将来の児の肥満・高血圧・耐糖能低下に関与し、妊娠中低栄養に曝される時期によって、その影響は異なる可能性を示唆するものであった<sup>2)</sup>。これを受けて、妊娠中～授乳期における様々な時期や期間、摂餌を制限した動物モデルが作製された。摂餌制限の程度も 30% の軽度のものから 70% の高度のものまで様々な程度のモデルが作製された。

げっ歯類モデルにおいて、妊娠中～末期の摂取カロリー制限は出生体重を減少させたが、初期のみのカロリー制限は出生体重に影響を与えなかった。また、妊娠 10 日目から分娩まで 70%

カロリー制限を行ったマウスモデルにおいて、生後 8 週と 16 週の仔は収縮期血圧が有意に高く、16 週時には心拡大、心筋細胞の肥大化が認められた<sup>3)</sup>。一方、同じマウスモデルに対し、高蛋白食や分岐鎖アミノ酸を付加すると、付加しなかった場合に比し出生体重が増加した<sup>4)</sup>。

ヒツジにおいても、妊娠初期のみ 50% の摂取カロリー制限を行った場合は出生体重が変わらず、1 年後の発育も変わらなかった。しかし、妊娠初期～中期にかけて 50% の摂取カロリー制限を行うと、出生体重が低下し、心肥大と肝腫大が認められた<sup>5)</sup>。

### 2) 蛋白制限モデル

妊娠中に蛋白制限を行うと、仔の耐糖能が低下することが報告されている。これは、母獣の蛋白制限により仔の膵島細胞の構造と機能が変化を受けるためとされている。

低蛋白食を与えた母獣の仔に対し、70 日齢で経口糖負荷試験を行うと耐糖能が低下していた<sup>6)</sup>。この耐糖能低下は、インスリン分泌不全によるもので、膵β細胞からのインスリン分泌は年齢とともに悪化していった。また、耐糖能低下の原因は性別によって異なり、雄性ラットではインスリン抵抗性が増大し、雌性ラットではインスリン分泌が減少することが耐糖能低下の原因であったという報告もある<sup>7)</sup>。出生後の食餌の影響についての検討も行われているが、妊娠中のみ低蛋白食のラットモデルと、妊娠中のみでなく出生後も低蛋白食を継続したラットモデルでは同様に耐糖能が低下したという報告<sup>6)</sup>がある一方で、出生後も低蛋白食を継続した場合には、インスリン感受性が改善したという報告<sup>8)</sup>もある。この場合、出生後に高脂肪食を負荷することで耐糖能は悪化し、いわゆる thrifty phenotype 説に一致した結果が得られた。

また、低蛋白食の種類によっても仔への影響が異なる。低蛋白食として用いられる Hope farm diet と Southampton diet は、前者は後者に

比しグルコースを多く含み、脂質は大豆油であるのに対し、後者の脂質はコーン油である。母獣に Hope farm diet を与えた場合、仔の血圧は上昇しなかったが、Southampton diet を与えた場合には仔の血圧が上昇した。この原因の1つとして、脂質成分の違いが考えられ、低蛋白食の影響を検討する際、脂質等他の成分による影響についても考慮する必要がある。

### 3) 脂質負荷モデル

先進国においては、過食、特に脂質摂取過剰による肥満が社会問題となっている。母体肥満は妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、large for gestational age や分娩停止の risk factor であるとともに、児の将来の耐糖能異常等代謝・内分泌系に影響を与える可能性が指摘されている。この機序解明のため動物モデルが作製されている。飽和脂肪酸であるラードを多く含む食餌を妊娠中に与えた母獣ラットから出生した仔は、高血糖および高インスリン血症をきたし、インスリンに対する感受性が低下していた。また、膵β細胞からのインスリン分泌能が低下していることも示された<sup>9)</sup>。しかし、多価不飽和脂肪酸である魚油を多く含む食餌を母獣に与えた場合には、仔の耐糖能は低下しなかった<sup>10)</sup>。また、飽和脂肪酸(ココナツオイル)を母獣に与えたモデルにおいては、仔の血圧が上昇したが、多価不飽和脂肪酸(コーン油)を用いた母獣モデルでは仔の血圧上昇は認められなかった<sup>11)</sup>。

実際の肥満妊娠モデル作成にあたっては問題点もある。自験例であるが、マウスを用いたモデル作成において、非妊娠時の肥満マウスモデル作成に一般的に用いられる、ラードが主成分の高脂肪食(脂質 60 kcal%)を母獣に与えると、母獣は肥満となり耐糖能も低下したが、胎仔体重は増加しなかった。また、原因は不明であるが、仔が出生後生存することが不可能であった。しかし、出生直後に里親に飼育させると発育したことから、この高脂肪食負荷では、母獣

に仔の生存を妨げる何らかの重大な変化をきたしていると考えられるが、解明には至っていない。

### 4) 鉄欠乏食モデル

鉄欠乏性貧血は妊婦で高頻度に認められる状態である。母獣の鉄欠乏状態が仔に与える影響について検討するために、妊娠中鉄欠乏食を与えたラットモデルが作製された。本モデルにおいて、出生体重は雄で減少し、雌では変化を認めなかった。しかし、出生後に普通食を与えた場合、雌雄ともに収縮期血圧が上昇し、これに対し、低蛋白食を与えた場合には血圧上昇は認められなかった<sup>12)</sup>。

## 2. 外科的介入モデル

外科的処置による胎盤機能不全モデルも作製されている。

具体的には、子宮動脈を結紮する方法と、臍帯動脈の塞栓を行う方法が知られている。前者は、妊娠ラットを開腹し、両側子宮動脈を同定して結紮する方法である。この結果、子宮への血流が減少し、胎盤に供給される血流も減少することになる。後者は、単胎妊娠が確認されたヒツジに対し、全身麻酔下に開腹し、子宮切開を加え大腿動脈にカテーテルを挿入する。カテーテル先端を臍帯動脈付近に留置し、塞栓子を注入すると胎仔側胎盤に塞栓が起こることになり、胎盤血管抵抗が上昇する結果、臍帯血流が減少する<sup>13)</sup>。

いずれも、子宮胎盤血流が減少することにより母獣から仔に供給される酸素と栄養が制限されることになる。つまり、低酸素・低栄養の子宮内環境であり、これは胎児発育不全のモデルとして有用である。このモデルは、食餌によるモデルと異なり、母獣の代謝変化を起こさずに子宮胎盤血流を減少させることができ、胎盤機能不全の直接的な影響を検討するのに適している。しかし、低酸素と低栄養のどちらが影響を与えたかについての検討を行うことはできない。

### 3. 栄養障害以外のモデル

#### 1) ホルモン負荷モデル

多嚢胞卵巣症候群(polycystic ovarian syndrome: PCOS)は、インスリン抵抗性の増大や中心性肥満をきたし、メタボリック症候群のリスクファクターとなる。症状発現は成人期であるが、胎内環境がPCOSの原因となっている可能性が指摘されている。ヒツジ母獣にアンドロゲンを過量投与すると、子宮内胎児発育遅延をきたし、雌仔でコルチコステロンに対するGnRH神経内分泌反応が低下し、PCOが認められた。アカゲザル母獣にテストステロンを負荷すると、雄仔でPCOSの症状(インスリン抵抗性、肥満)が認められた<sup>14)</sup>。

#### 2) ストレス負荷モデル

妊娠中の母体ストレスが、児の行動や精神発達に影響を与える可能性が指摘されている。アカゲザルの母獣に騒音刺激を与えると、仔の発達障害が認められた。特に、妊娠初期にストレスを与えた群で発達の遅れが顕著であった<sup>15)</sup>。母獣のストレスにより、仔のコルチコステロン濃度が上昇し、海馬機能が低下することが原因の1つである可能性が考えられている。

#### 3. 妊娠前の母獣への負荷モデル

妊娠前から妊娠早期に低栄養とし、体重減少が認められたヒツジは早産となった<sup>16)</sup>。このモデルは、感染を伴わない早産のモデルである。このモデルにおいては、仔のコルチゾール濃度が上昇し、副腎機能が早期に成熟することが原因である可能性が指摘されている。

#### 4. 雄マウスへの負荷モデル

これまで妊娠母体が低栄養や高脂肪食を負荷された場合にその仔が成長後に肥満や耐糖能低下、高血圧になることはよく知られているが、父親の食事などの環境がその次世代の糖代謝や血圧に影響を及ぼすか否かは明らかでなかった。Ngらは、ラット母獣を普通餌で飼育し父ラットに高脂肪餌(HFD)を負荷した。雌新生仔

に対し、成長後に糖負荷試験をしたところ、HFDの父親から生まれた雌ラットでは有意に耐糖能が低下しインスリン抵抗性を示した。また、これらインスリン抵抗性を示したラット膵臓の遺伝子発現を検討すると、642個の遺伝子発現が有意に変化していたが、その中にはcalcium<sup>-</sup>、MAPK<sup>-</sup>、Wnt-signaling pathwayにかかわる遺伝子が含まれていた。また、642個の遺伝子のうち*Il13ra2*が最も発現が亢進していたが、この*Il13ra2*遺伝子のcytosine-960のメチル化が有意に低下しており、この変化が膵臓機能低下に関与していると報告している<sup>17)</sup>。ヒトにおいても動物においてもこれまで父方の栄養環境を介した次世代のプログラミングに関する報告はなく、この結果が高脂肪食以外にも当てはまるとすれば、DOHaDを考える上で極めて重要な意味がある。今後のさらなる検討が期待される。

### おわりに

DOHaD研究には、動物モデルの存在が欠かせない。しかし、母獣の状態が胎児およびその後の児に与える影響について検討するため、動物モデルの長期の飼育を要する。研究を行う上では施設、費用等の制限にも苦慮することがある。これらの問題点を解決し、より適切な動物モデルによる研究が進められていくことが望まれる。

### ●文献

- 1) Gluckman PD, et al : Living with the past : evolution, development, and patterns of disease. Science 2004 ; 305 : 1733-1736.
- 2) Ravelli GP, et al : Obesity in young men after famine exposure in utero and early infancy. N Engl J Med 1976 ; 295 : 349-353.
- 3) Kawamura M, et al : Undernutrition in utero augments systolic blood pressure and cardiac remodeling in adult mouse offspring : possible involvement of local cardiac angiotensin system in developmental origins of cardiovascular disease. Endocrinology 2007 ; 148 : 1218-1225.
- 4) Mogami H, et al : Isocaloric high-protein diet as well as

- branched-chain amino acids supplemented diet partially alleviates adverse consequences of maternal undernutrition on fetal growth. *Growth Horm IGF Res* 2009 ; 19 : 478-485.
- 5) Vonnahme KA, et al : Maternal undernutrition from early-to-mid-gestation leads to growth retardation, cardiac ventricular hypertrophy, and increased liver weight in the fetal sheep. *Biol Reprod* 2003 ; 69 : 133-140.
  - 6) Dahri S, et al : Islet function in offspring of mothers of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes* 1991 ; 40 : 115-120.
  - 7) Shepherd PR, et al : Altered adipocyte properties in the offspring of protein malnourished rats. *Br J Nutr* 1997 ; 78 : 121-129.
  - 8) Holness MJ, et al : Antecedent protein restriction exacerbates development of impaired insulin action after high-fat feeding. *Am J Physiol* 1999 ; 276 : E85-E93.
  - 9) Talor PD, et al : Impaired glucose homeostasis and mitochondrial abnormalities in offspring of rats fed a fat-rich diet in pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005 ; 288 : R134-139.
  - 10) Siemelink M, et al : Dietary fatty acid composition during pregnancy and lactation in the rat programs growth and glucose metabolism in the offspring. *Diabetologia* 2002 ; 45 : 1397-1403.
  - 11) Langley-Evans SC, et al : Influence of dietary fats upon systolic blood pressure in the rat. *Int J Food Sci Nutr* 1996 ; 47 : 417-425.
  - 12) Gambling L, et al : Iron deficiency during pregnancy affects post-natal blood pressure in the rat. *J Physiol* 2003 ; 552 : 603-610.
  - 13) Gagnon R, et al : Fetal placental embolization in the late-gestation ovine fetus : alterations in umbilical blood flow and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 63-72.
  - 14) Nectaria Xita, et al : Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess : Evidence from Experimental, Clinical, and Genetic Association Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 1660-1666.
  - 15) Schneider ML, et al : Growth and development following prenatal stress exposure in primates : An examination of ontogenetic vulnerability. *Child Development* 1999 ; 70 : 263-274.
  - 16) Bloomfield FH, et al : A periconceptual nutritional origin for noninfectious preterm birth. *Science* 2003 ; 300 : 606.
  - 17) Ng SF, et al : Chronic high-fat diet in fathers programs  $\beta$ -cell dysfunction in female rat offspring. *Nature* 2010 ; 467 : 963-966.

著者連絡先

〒514-8507  
 三重県津市江戸橋2-174  
 三重大学医学部産科婦人科学教室  
 村林奈緒



産婦人科手技シリーズ I 腹腔鏡下手術

医療法人財団順和会山王病院院長 堤 治 著

●B5判・142頁・定価8,925円(本体8,500円)税5% ISBN978-4-7878-1778-5

●技術の習得が求められる産婦人科における腹腔鏡下手術を美しいイラストや写真でわかりやすく解説。手術手技のノウハウを凝縮した産婦人科医の必携の書。



診断と治療社

〒100-0014 東京都千代田区永田町2-14-2山王グランドビル4F  
 電話 03(3580)2770 FAX 03(3580)2776  
<http://www.shindan.co.jp/> E-mail: eigyobu@shindan.co.jp

産婦人科当直医マニュアル—慌てないための虎の巻

Ⅲ 産科編

2 周産期救急の初期対応

## 周産期心筋症

村林 奈緒 池田 智明

臨床婦人科産科

第67巻 第4号 別刷

2013年4月20日 発行

医学書院

# 周産期心筋症

村林 奈緒 / 池田 智明



## 当直医への call

- ◆妊娠末期～産褥早期の呼吸困難が主訴であることが多い。
- ◆息切れ、むくみ、倦怠感など、正常妊婦でもよく聞かれる主訴であることも多い。
- ◆突然発症の重篤な呼吸障害のため、救急搬送が必要となることもある。

## 疾患の概要

周産期心筋症は、心疾患の既往のない女性が、妊娠末期～産褥期に突然心不全を発症する疾患である。原因はいまだ明らかでないが、心筋炎や妊娠による循環器系への過負荷などが考えられてきた。しかし近年、異型プロラクチンによる心筋障害が原因である可能性が指摘され、注目されている。

表 1 ●周産期心筋症に典型的な所見

- ・胸部 X 線：心拡大，肺水腫
- ・心臓超音波：著明な左心機能低下  
左室駆出率 (EF: ejection fraction) <50%  
左室短縮率 (% FS: % fractional shortening) <30%

表 2 ●周産期心筋症の診断基準

- ・妊娠中または妊娠終了後 5 か月以内に新たに心不全の症状が出現，もしくは心エコー上左室機能の低下を認めた症例。
- ・左室駆出率 (EF) <50% もしくは左室短縮率 (% FS) <30% である。
- ・ほかに心不全の原因となるものがない。
- ・心疾患の既往がない。

る。発症頻度は人種や国により異なるが、日本では約 2 万出産に 1 例の確率である。

## ファーストコンタクト時の Check Point

### 問診項目

現病歴，妊娠・分娩経過および既往歴について問診するが，特に下記の事項に留意する。

- ①妊娠週数または分娩日。
- ②心疾患の既往があるか。
- ③周産期心筋症の既往があるか。
- ④高血圧または妊娠高血圧症候群合併であるか。
- ⑤多胎かどうか。
- ⑥子宮収縮抑制薬を使用したか。

③～⑥は周産期心筋症のリスクファクターであるといわれている。

### 身体診察

- ・呼吸状態観察，聴診，血圧・脈拍測定，酸素飽和度測定，浮腫の確認
- ・妊娠中なら胎児心拍確認 (超音波，モニタリング)

## 必要な検査

### 入院時

まずは心臓超音波を行う。次に，血液検査〔血算，生化学 (肝腎機能，心筋逸脱酵素)〕，胸部 X 線，血液ガス分析，尿検査，12 誘導心電図および「ファーストコンタクト時の Check Point」



の項で述べた診察所見から全身状態を把握する。周産期心筋症に典型的な所見を表1に示す。

また、心疾患の程度を示すとされる血中BNP (brain natriuretic peptide) 値については、ほとんどの症例で100 pg/mL以上を示し、1,000 pg/mLとなる症例も少なくない。

周産期心筋症の診断基準を表2に示す。

### ■ 当直時間帯後、必要に応じて考慮する検査

- 心臓カテーテル検査：血行動態の把握
- 心臓生検（慢性期に行う）：心筋炎などの除外

### 鑑別診断、病状の把握

以下の疾患について、鑑別診断を行う。

- 既存の心筋症（特発性拡張型心筋症）：それまでに指摘されていない特発性拡張型心筋症と周産期心筋症の鑑別は困難である。
- 肺塞栓：突然の呼吸苦が主訴である場合もあり、鑑別を要する。
- 子癇：痙攣の有無により鑑別する。
- 肺炎：X線所見、感染徴候により鑑別する。
- 心筋梗塞：心電図、血液検査、心臓超音波所見により鑑別する。
- 心弁膜症：心臓超音波所見により鑑別する。

また、周産期心筋症の重症度は、左心機能低下の程度による。

### 治療の概要

一般的な急性心不全に対する治療を行う。すなわち、心臓の前負荷および後負荷を軽減し、心収縮を改善させる処置を行う。また、妊娠により凝固能が亢進しており、心臓が拡張して乱流が認められるため血栓を形成しやすい状態となっているため、抗凝固療法を行う。抗凝固療法を行う際の注意点として、ワルファリンは胎児出血の危険性があるので、妊娠中であれば抗凝固療法はヘパリンで行う。

重症例に対しては、カテコラミンを投与し、必

要に応じて大動脈バルーンポンプ、経皮的心肺補助装置を使用する。

### 当直で行うべき処置と治療

まず、全身状態把握のため、「必要な検査」の項で述べた検査および心電図・血圧・酸素飽和度の持続モニタリングを行う。呼吸については、酸素投与のみで管理できなければ、挿管し、呼吸器管理を行う。

妊娠中であれば、胎児心拍数モニタリングを行う。

心不全に対しては、ドーパミン、ドブタミンなどを投与する。これは、妊娠中の使用に対する安全性が確立されている。必要に応じて、hANPや利尿薬（ループ利尿薬）の投与も行う。βブロッカーの投与は慎重を要す。ACE阻害薬は催奇形性、胎児の腎障害のリスクがあり、妊娠中の使用は禁忌である。妊娠中の禁忌薬に留意する以外は、一般的な急性心不全への対処と変わりはない。

さらに、前述のように異型プロラクチンが病因である可能性が指摘されており、プロモクリプチン療法が有効であると報告されている。このため、授乳中であれば患者本人の了解を得たうえで、母乳分泌抑制薬であるプロモクリプチンの投与を考慮する。

### Take Home Message

- ◆ 周産期心筋症は母体死亡にもつながる重篤な疾患であることを認識すべきである。
- ◆ 循環器科や救急科と、速やかに適切な連携を行うべきである。
- ◆ 妊娠は循環血漿量の増大、心拍数増加、凝固能亢進など循環器系に多大な影響を及ぼし、正常でも動悸や息切れ、浮腫などを訴えることが多い。これらの訴えは心不全時の訴えと重なることも多く、心不全を見逃さず鑑別する必要がある。

**The Mt. Fuji Workshop on CVD vol. 31**

妊娠分娩と脳卒中 (別刷)

## 1. 妊娠分娩に関する基礎知識

池田 智明

三重大学医学部 産科婦人科

### はじめに

妊産婦死亡の原因のなかで、産科出血などの直接産科的死亡が減少するにつれて、脳血管障害などの間接産科的死亡が相対的に増加している。脳出血を始めとした脳血管障害は、妊産婦死亡全体の14%を占め、産科出血の38%に続いて、2番目に多い死亡原因である<sup>8)</sup>。このように、妊娠、分娩時の脳循環は重要な問題であるにもかかわらず、これまで、ほとんど研究されてこなかった。この原因は、これまでの脳循環測定法が妊婦に対して侵襲的であったためである。われわれは、非侵襲的な超音波ドプラ血流検査法を用い、妊産婦の脳循環を研究したが、本稿ではまずこのデータを紹介し、妊娠高血圧症候群における脳循環を解説し、最後に胎児・新生児医療を概観する。

### 1. 妊娠・分娩と脳循環

正常非妊婦 17 例，正常妊婦 159 例および褥婦 14 例に transcranial Doppler 装置 TC2-64B (EME 社，ドイツ)を用いて，中大脳動脈 M1 部の血流速度を測定した<sup>4)</sup>。Fig. 1 に妊娠中の中大脳動脈平均血流速度の変化を示す。非妊時は  $63.6 \pm 11.9$  cm/sec であり，妊娠 12～15 週で  $71.4 \pm 7.2$  cm/sec (非妊時より 12.3% ( $p < 0.05$ ) 高値) に上昇して頂値を示し，以後予定日に向かって低下し，妊娠 36～40 週では  $53.2 \pm 8.9$  cm/sec となり非妊時に比べて 16.4% ( $p < 0.01$ ) 低下した。

<sup>133</sup>Xe washout 法を使用した脳血流 SPECT によって，妊娠中絶術を行った 10 症例を検討した結果，中大脳動脈血流速度と良好な相関があった<sup>3)</sup>。

したがって，正常妊婦では，脳血流量は，妊娠初期に一過性に増加したのち，term に向かって徐々に低下していき，分娩後 1 週間以内に非妊妊娠時の値に戻るということがわかった。

分娩・陣痛が脳循環におよぼす影響を考察する。脳循環の指標としては，①脳血流量，②脳血液量，③脳血管に対する shear stress (血流速度) の 3 つがある。分娩時に脳血流量(または血流速度)が増加すると考えられる因子は，痛みによる血圧上昇と，子宮収縮に伴って子宮から体循環に絞り出されることによる循環血液量と心拍出量の増加である。逆に脳血流量(または血流速度)低下をきたすと考えられる因子は，陣痛時の過換気による低炭酸ガス血症と，怒責(いきみ)に伴う胸腔内圧増加に伴う脳静脈還流低下である。これに，分娩時体位，分娩時出血などが絡んでくると考えられる。

われわれは，分娩時に中大脳動脈 M1 部位の血流速度を測定した<sup>5)</sup>。Fig. 2 の下段に示すように，中段の陣痛曲線のミラーイメージのように変動していることがわかる。陣痛にあわせて約 25% の中大脳動脈血流速度の減少が起こった。この時，産婦は怒責をしておらず，この脳血流速度の低下は，陣痛時の過換気による低炭酸ガス血症が原因であると考えている。

Fig. 3A は，Fig. 2 と同症例の分娩第 2 期と児娩出直前の中大脳動脈平均血流速度である。児娩出直前においてさらなる低下が起こっている。このことは，児娩出のための怒責によって，脳血流速度が低下したと考えられる。その直後の，血流速度のリバウンドも認められ，このような血流の大きな変動も，脳出血のリスク因子になる可能性が

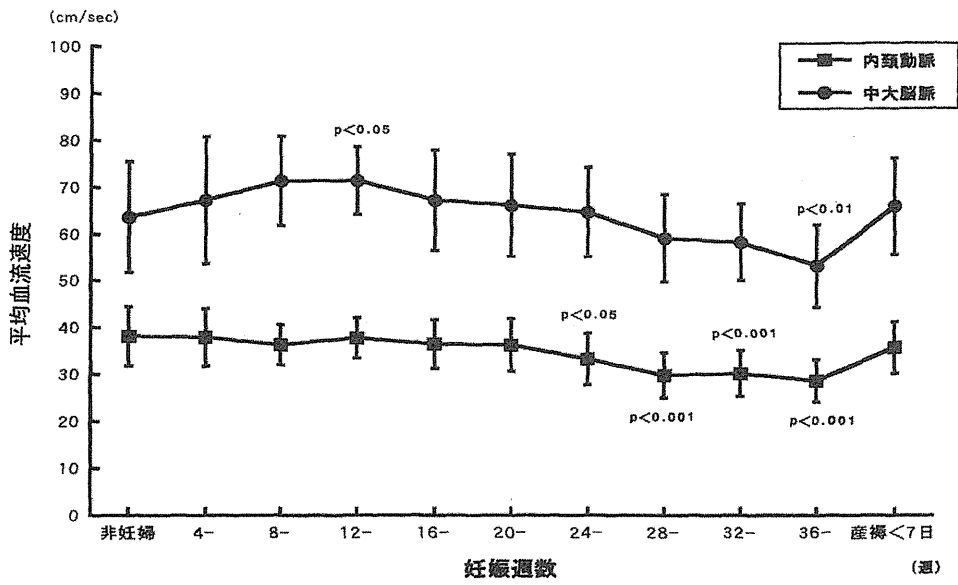


Fig. 1 内頸動脈および中大脳動脈平均血流速度の変化

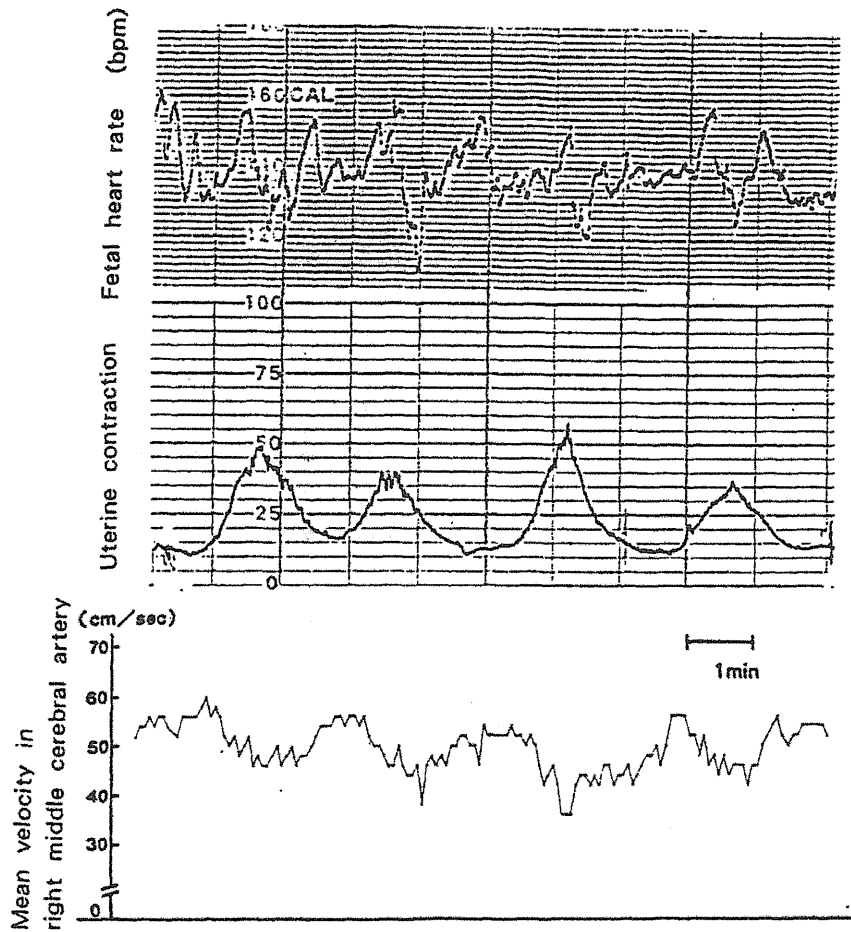


Fig. 2

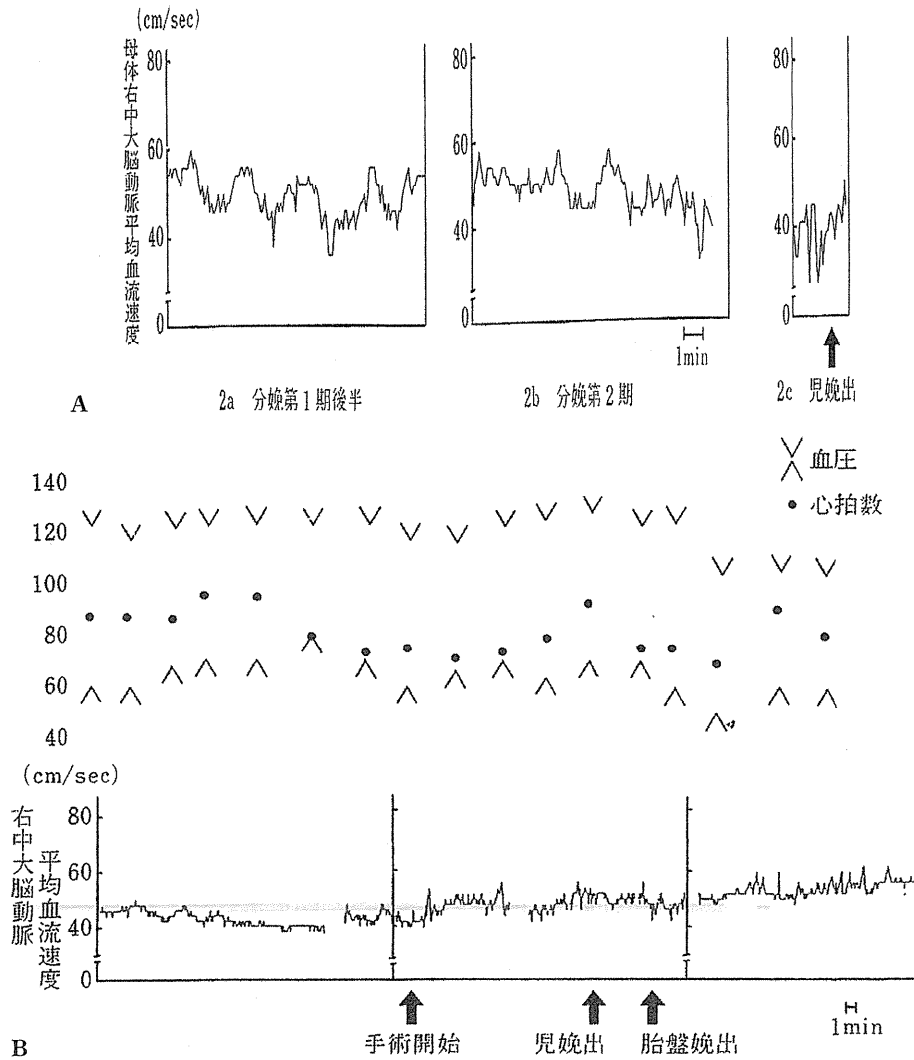


Fig. 3

A: 症例1の分娩時，右中大脳動脈平均血流速度の変化。  
 B: 症例2の帝王切開時の血圧，心拍数と右中大脳動脈平均血流速度の変化。

あることが示唆される。

Fig. 3Bに，硬膜外麻酔によって帝王切開術を行った別の症例の中大脳動脈平均血流速度の変化を示した<sup>6)</sup>。無痛分娩を行わない経膣分娩で認められた，血流速度の変動が認められず，脳循環が安定していることが推定される。経膣分娩時の硬膜外無痛分娩における，脳血流測定は行っていないが，帝王切開時と同様に，麻酔のない自然経膣分娩に比較して，血流速度の変動は少ないものと推定される。

## 2. 妊娠高血圧症候群における脳循環

妊娠高血圧症候群とは，これまでの妊娠中毒症から2005年に変更された用語である。妊娠中毒

症が，浮腫，蛋白尿，高血圧の3徴とされたのに対し，病態の本態は高血圧であるとの考えから，このように変更された。高血圧と蛋白尿が妊娠時に初めて出現した妊娠高血圧腎症(preeclampsia)，高血圧が妊娠時に初めて出現した妊娠高血圧症(gestational hypertension)，妊娠前から高血圧や腎症を合併しており，妊娠時に増悪した加重型妊娠高血圧腎症(superimposed preeclampsia)，および，以上の疾患に痙攣を合併した子癇(eclampsia)に分類される。中心的な病態は全身の血管内皮の異常である。しかし，血管内皮異常は，虚血と出血という一見相反する症状を起こすことに注意せねばならない。脳血管においては，血管のスパスムに

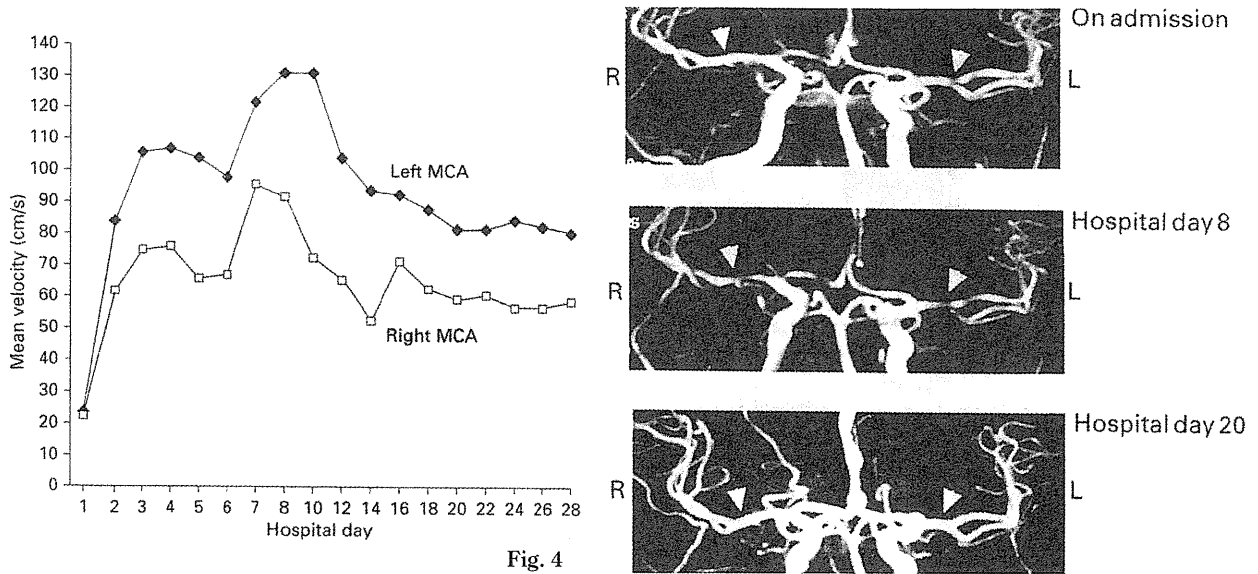


Fig. 4

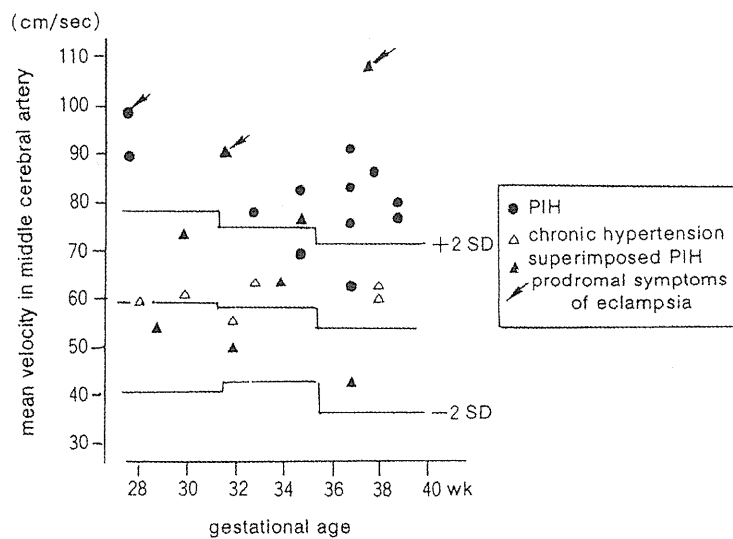


Fig. 5 高血圧妊婦例の中大脳動脈平均血流速度

よる脳虚血と、血漿や血球成分の血管外漏出、すなわち脳浮腫や脳出血が、時間的に複雑に起こる。

たとえば、Fig. 4 は 34 歳経産婦で、分娩後当日に子癇発作を起こした症例の、中大脳動脈平均血流速度の推移と MR angiography (MRA) の所見を表したものである<sup>2)</sup>。図内の網掛けは、産褥期の正常値を示すが、子癇発作直後は、両側とも異常な低値を呈している。子癇発作後の脳代謝率の低下、使用した鎮静剤や抗けいれん剤の影響を表しているものと考えられる。しかし、特に左中大脳動脈において、血流速度が異常な高値をとっている。同時に行った、MRA で証明されるように著明な

血管スパズムが起こっている。

われわれは、妊娠高血圧妊婦や、それにタンパク尿を伴った妊娠高血圧腎症の妊婦、および妊娠以前から高血圧をもつ慢性高血圧症例 (n=6) を含む全 26 例の中大脳動脈平均血流速度を測定した (Fig. 5)。慢性高血圧 6 例を除いた、20 例の妊娠高血圧妊婦中、異常高値 (正常値 +2 標準偏差) を示した例は、65% であり脳血管のスパズムが起こっていることが示唆された。また、頭痛や眼症状など、子癇の前兆を訴えた 3 例は、最も早い血流速度を示しており、スパズムの程度が強いことが疑われた。

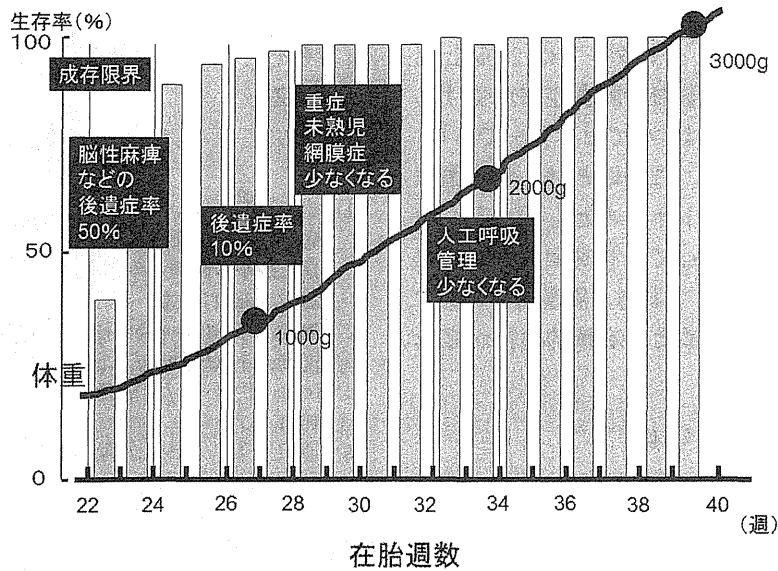


Fig. 6 在胎週数と予後関連事項

妊娠高血圧症候群の主な死因が、脳出血であることを考慮すると、もやもや病と診断されている症例が、妊娠高血圧症候群を併発した場合には、経陰分娩よりも帝王切開を分娩方法として選択するほうがよいのではと考えている。しかし、これも今後のさらなる研究が必要である。

最近、Martin Jr. らは、脳卒中を起こした妊娠高血圧症候群 28 例の解析から、96% の症例が、脳卒中発症直前に収縮期血圧 160 mmHg を超えたのに対して、発症直前に拡張期血圧が 110 mmHg を超えたのは、わずか 13% であったと報告した<sup>7)</sup>。すなわち、脳出血に対しては、拡張期血圧よりも収縮期血圧とより関連があることを示すデータである。これを受けて 2011 年、米国産婦人科学会は、妊娠・分娩時において収縮期血圧が 160 mmHg 以上は、積極的にヒドアラジン、またはラベタノールで低下させるべきことを committee opinion として勧告した。

### 3. 胎児・新生児医療

脳血管障害を合併した妊産婦の治療を行ううえで、新生児医療の現状を把握しておくことはきわめて重要である。母体の治療を優先するのか、児の娩出を先に行うのかの判断として、在胎週数と児の予後の関連を考慮に入れなければならないからである。これは当該施設の新生児医療のレベルにもよるが、一般的なわが国の状態を Fig. 6 に示

す。妊娠 22 週は成育限界といわれているが、脳性麻痺などの後遺症の発生率は妊娠 22、23 週で娩出した場合には、軽症まで含めると約 50% である。しかし、これが妊娠 26、27 週となれば児体重は 1,000 g に近づき、後遺症率は 10% 程度と減少し、全国的に胎児適応の帝王切開術が行われている。妊娠 28 週は、未熟児網膜症に対するレーザー治療がほとんど必要なくなるなど 1 つの目安として重要である。妊娠 34 週は、胎児体重が 2,000 g となるだけでなく、90% 以上の児が人工呼吸器による管理が必要でなくなる週数として覚えておく必要がある。

最後に、わが国の周産期医療システムについて現状を述べたい。平成 18 年に大淀病院で発生した産婦の脳出血の事例が、多くの施設に母体搬送を断られることを受けて、妊婦に起こった一般救急疾患の診療体制の不備が社会的問題となった。それを受けて、われわれ厚生労働省研究班は、平成 18 年 11 月に、妊娠に合併した成人一般救急疾患の診療体制に関するアンケートを全国の大学病院と総合周産期母子医療センター(センター)を対象に行った<sup>1)</sup>。センターでない大学病院(大学病院)、センターである大学病院(大学センター)および大学病院でないセンター(センター)は、当時、それぞれ 51 施設、20 施設、41 施設あり、それぞれ 30、14、32 施設から回答を得た。その結果、

脳外科医を5人以上有する率は、大学87%、大学センター71%に比べて、センターでは25%と極端に少なかった。また、脳血管障害症例が受け入れ不可と解答した9施設はすべてセンターであり、主にこども病院であった。このことは、わが国の周産期医療の整備のピットホールとも呼べるものであり、以後、行政によってより安全な体制が構築されようとしている。すなわち、周産期センターと脳血管障害治療可能施設との有機的連携が完備されようとしている。

#### おわりに

以上、妊娠・分娩と脳循環の基礎データ、妊娠高血圧症候群における脳循環、そして実際の診療を行っていくうえでの胎児・新生児医療について

述べた。今後、脳神経外科医と産婦人科医が協同で診療していくうえでなんらかの助けになれば幸いである。

#### 文 献

- 1) 池田智明, ほか: 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・分担研究報告書, 2007, pp111-138
- 2) Ikeda T *et al*: Gynecologic Obstetric Investigation, 2001
- 3) Ikeda T *et al*: *Am J Obstet Gynecol* **168**: 1303-1308, 1993
- 4) Ikeda T *et al*: *J Cardiovascular Technology* **10**: 55-63, 1991
- 5) 池田智明, ほか: 宮崎県医師会医学雑誌 **14**: 52-56, 1990
- 6) 池田智明, ほか: 産婦人科治療 **60**: 340, 1990
- 7) Martin JN Jr *et al*: *Obstet Gynecol* **105**: 246-254, 2005
- 8) Nagaya K *et al*: *JAMA* **283**: 2061-2067, 2000



**The Mt. Fuji Workshop on CVD vol. 31**

妊娠分娩と脳卒中（別刷）

## 24. 平成 22 年/平成 23 年日本産科婦人科学会による悉皆調査報告

池田 智明

三重大学医学部 産科婦人科

### はじめに

妊娠に関連した脳血管障害は、わが国における妊産婦死亡の原因として重要な疾患である。また、死亡診断書作成時に、妊娠との関連性に気づかれないことも多く、公表された統計値以上に発生している可能性がある。現在、日本産科婦人科学会は、日本脳神経外科学会と協力して平成 22 年、23 年の 2 年間にわが国で起こった妊娠関連脳血管障害の悉皆調査を施行中であるが、第 31 回 The Mt. Fuji Workshop では、産婦人科側の調査が完了していないため、前同行った平成 19 年に行った調査の結果を報告した。

### 背景

われわれ厚生労働省科学研究班は、妊娠関連脳血管障害の実態調査を行った。(1)全国の総合病院、周産期母子医療センター、大学病院を対象に、平成 18 年 1 月から 12 月の 1 年間に行われた治療例をアンケート調査した。調査対象の 1,582 施設中、1,108 施設から回答が得られた(回収率 70%)。登録された 184 例の内訳は、脳出血 39 例、くも膜下出血 18 例、脳梗塞 25 例、脳静脈洞血栓症 6 例、子癇・高血圧性脳症 82 例、その他 11 例であった(Fig. 1)。回収率も考慮して、子癇を除いた脳血管障害合併妊娠の発生は、年間約 120 例と考えられ、これは東京都で月間 1 例発症していることとなる。

#### 1. 妊産婦死亡には出血性脳血管障害が重要

わが国においては、欧米のそれと対照的に、脳出血およびくも膜下出血の出血性疾患が脳梗塞お

よび脳静脈洞血栓症の梗塞性疾患の約 2 倍発生していた。これは、台湾の統計と同じであり、東アジア人の傾向が伺える(Fig. 2)。死亡と、一般的な行動に介助が必要と定義される修正ランキンス

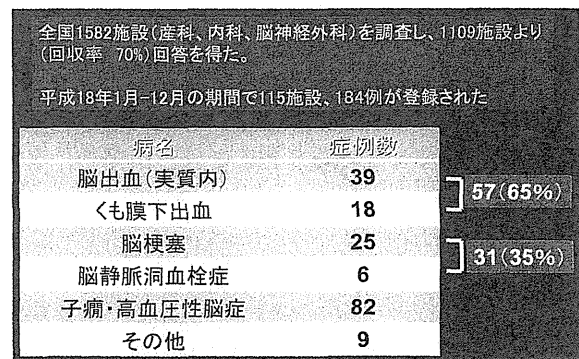


Fig. 1 妊娠関連の脳血管障害の発症に関する研究(厚生労働省科学研究 研究責任者 国立循環器病センター 池田智明, 吉松 淳, 峰松一夫, 成富博章, 宮本 享)平成 19 年 9 月

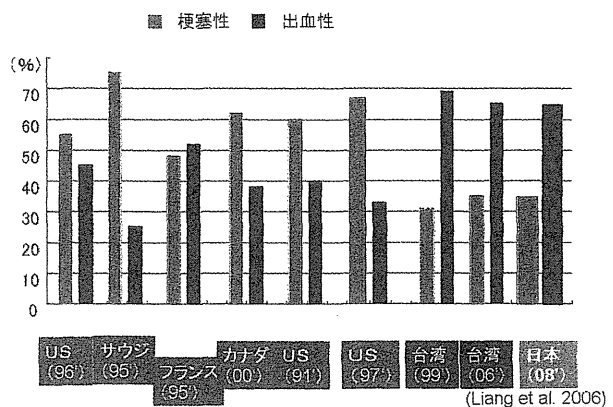


Fig. 2 諸外国における妊娠関連の脳血管障害 出血性と梗塞性の比率

Table 1 死亡率と重度後遺症率

	死亡率	死亡+重度後遺症率 (修正ランキン スコア ≥3 度)
脳出血	7/38(18%)	23/38(61%)
くも膜下出血	0/17(0%)	4/17(24%)
脳梗塞	0/19(0%)	7/19(37%)

コア 3 度以上の重度後遺症の率からみても、脳実質内出血(以下、脳出血と呼ぶ)は、それぞれ約 20% と 40% であり (Table 1), 脳出血対策の重要性が再認識された。

### 2. 妊娠は脳出血を増加させる

本調査から、妊娠関連の脳出血死亡は 7 例であった。平成 18 年の人口動態統計中の脳出血死亡を、25 歳から 40 歳まで 5 歳ごとに妊娠関連と非妊娠関連とに分けて、Fig. 3 に表した。30 代では、約 2 倍妊娠関連の発症率が高いことがわかる。一般に、各疾患についての死亡率について、妊娠と非妊娠関連の統計をとった場合、妊娠関連の方が有意に低率であることが知られており“healthy pregnant effect”と呼ばれている。Fig. 4 はわが国の、各年

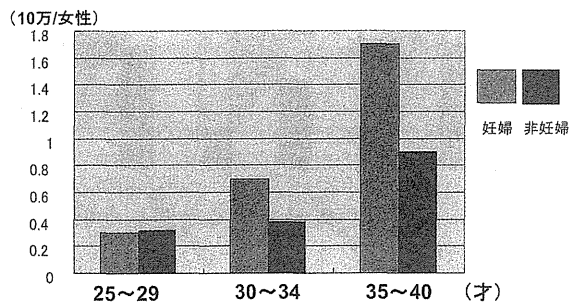


Fig. 3 妊婦と非妊婦の脳出血による死亡率の比較

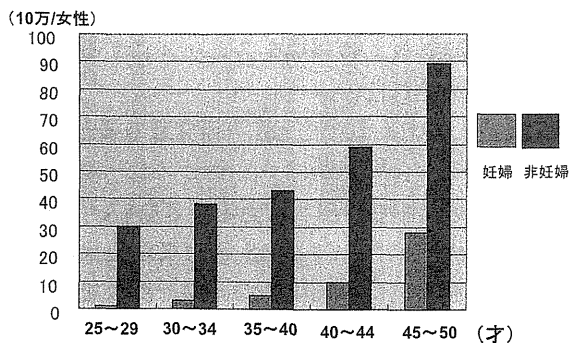


Fig. 4 妊婦と非妊婦の全体の死亡率の比較

代における、妊娠と非妊娠関連の女性死亡率を表したものであるが、妊娠関連の死亡率は、非妊娠関連の約 10 分の 1 である。以上の結果から、妊娠は脳出血を 20 倍 (2×10) 程度、増加させると推定している。

### 3. 妊娠関連脳出血の発症は分娩周辺に注意

Fig. 5 に、発症時期別の脳出血、くも膜下出血、脳梗塞および脳静脈洞血栓症の頻度を示した。梗塞性障害が、分娩時と分娩後 24 時間以内にほとんど起こっていないのに比べて、脳出血は 4 つの異なる時期それぞれ同等に起こっていることがわかる。しかし、分娩時は約 1 日、妊娠中が約 8 カ月、分娩後 24 時間以上が 1 カ月以上であることを考慮すると、いかに分娩周辺期に集中しているかが示唆される。

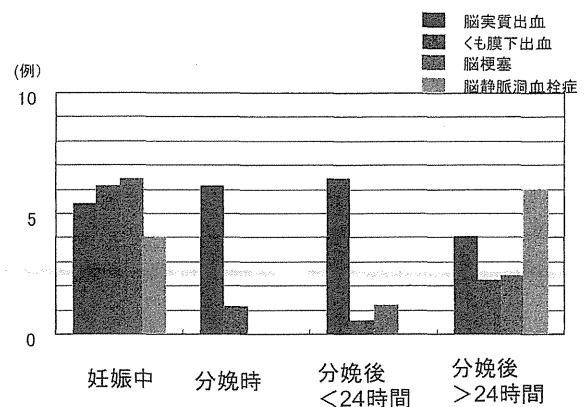


Fig. 5 発症時期

### 4. 妊娠関連脳出血の原因疾患と、それによる予後の差

脳出血の原因は、約 4 分の 1 が HELLP 症候群を含む妊娠高血圧症候群、約 4 分の 1 が脳血管異常であり、これには脳動静脈奇形ともやや病が含まれる。残りのおよそ半数は、原因不明であった (Table 2)。Fig. 6 に原因別の死亡と予後不良の割合を示したが、妊娠高血圧症候群特に HELLP 症候群で脳出血を起こした場合が、他の原因で起こした場合よりも、重篤であることが示された。

### 5. 脳出血を早期に発見することは、死亡減少につながるが、予後の改善には影響しない

Table 3 は、死亡と予後不良に関する項目を、単因子解析したものである。HELLP 症候群は、

Table 2 脳出血の基礎・合併疾患

基礎疾患(合併疾患)	
妊娠高血圧症候群・HELLP 症候群	10 (25.6%)
脳動静脈奇形	7 (17.9%)
もやもや病	4 (10.3%)

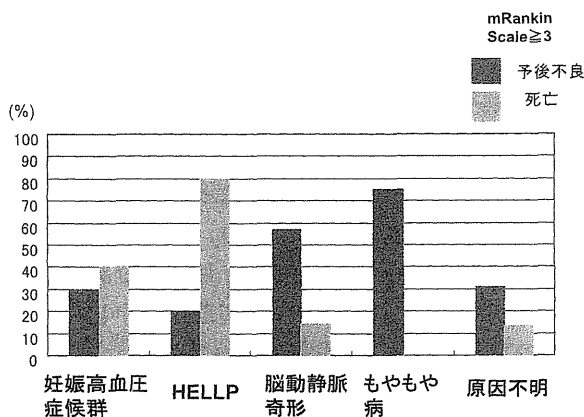


Fig. 6 脳出血の背景因子と予後

死亡に対して約 40 倍、予後不良に対して約 20 倍リスクが増え、妊娠高血圧症候群も死亡に対して約 5 倍リスクが増えることから、これらの疾患対策が必要であることが、再度示された。発症から、CT で脳出血を診断するのに 3 時間以上かかった例では、死亡リスクを 6 倍増加させた。予後不良に関しては増加させなかった。Fig. 7 に図示したが、3 時間以内に診断された例は、死亡は回避される傾向があったが重篤な障害まで回避することはできなかった。これは、意識障害や頭痛といった症状が重篤であった例は、臨床現場において CT 検査の必要性がより大きかったために、結果的に早期診断につながったとみるべきであろう。脳出血は、発症時の出血量と場所で予後が決定され、その後の診断時期の早い遅いは、予後不良の程度と直接関係しないという、臨床的エビデンスに一致するものである。

6. 脳神経外科との連携を図ることが重要である

Fig. 8 に、脳出血、くも膜下出血、および脳梗塞症例が発症した場合の初めに受診した診療科と最終的に受診した診療科を示した。初診は、産婦人科がほとんどであったが、最終的には脳外科で診療することがほとんどであり、特に脳出血では脳外科に約 90% が受診した。したがって、産婦人

Table 3 脳出血の予後因子別の Odds 比

	Odds ratio (95% CI)	
	予後不良	死亡
35 歳以上	0.8 (0.2-3.4)	2.2 (0.4-11.8)
妊娠高血圧症候群	2.0 (0.4-9.5)	<u>5.6 (1.0-31.7)</u>
HELLP 症候群	<u>21.5 (1.1-424.4)</u>	<u>40.0 (3.3-483.7)</u>
発症時中等度以上の意識障害	<u>3.6 (1.7-7.8)</u>	0.8 (0.6-1.1)
診断までの時間、3 時間以上	0.4 (0.1-1.6)	<u>6.1 (1.0-37.5)</u>
手術	0.8 (0.2-3.0)	0.4 (0.1-1.9)

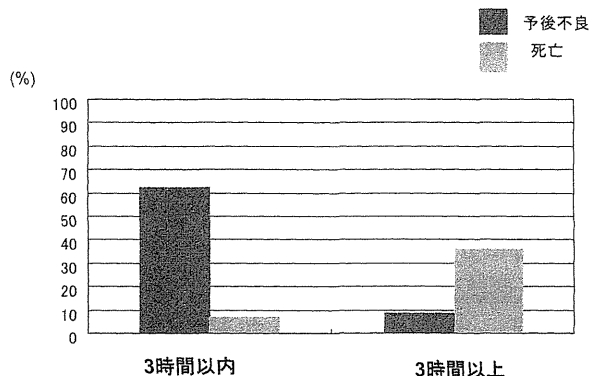


Fig. 7 脳出血の発症から診断(CT)までの時間と予後

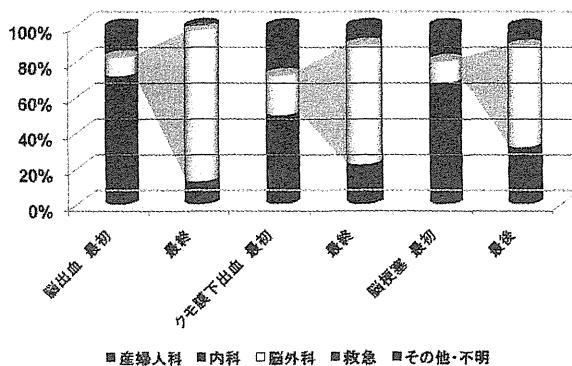


Fig. 8 受診した診療科

科と脳神経外科との連携をスムーズにすることの重要性が示された。

しかし、われわれ厚生労働省研究班の調査によって、全国の総合周産期母子医療センターの約 2 割は、妊産婦の脳血管障害に対応できない。平成 16 年の奈良大淀病院、平成 18 年の東京墨東病院の妊婦脳出血症例は、脳出血などの一般救急を合併した症例に当時の周産期救急体制が、対応できないことで、社会問題まで発展した。