

## 最近の周産期医療の発達と脳障害

鮫島 浩、川越靖之、池ノ上 克

### 新生児の脳障害発生の現状

最近、周産期管理の著しい進歩に伴い周産期死亡率は大幅に減少したが、脳障害の発生は改善されたとは言い難い。脳障害は現在でも 1000 出産に 2~3 人の割合で発症しており、過去 20~30 年間、その率は低下していない<sup>1)</sup>。脳障害の原因の約 80%は胎児期に、約 10%が分娩時の低酸素血症、約 10%が新生児期の管理が原因と言われている。

### 脳障害と分娩時の胎児心拍数モニタリング

脳障害に特異的な胎児心拍数パターンは今のところ解っていない。

表 1 を参照すると、脳障害は 1000 分娩に 2.5 人で、分娩時の障害によるものはその 10%の 0.25 人/ 1000 分娩となる。臍帯動脈血 pH が 7.0 未満の代謝性アシドーシスは 3~4/1000 分娩にみられ、新生児の痙攣は 3.1/1000 に認められる。痙攣やアシドーシスの頻度と分娩時の脳障害の頻度を比べると、痙攣やアシドーシスの認められた児の約 90%以上はその後正常に発育していることになる。次に分娩時の胎児心拍数モニタリングの異常頻度をみると 300 例/ 1000 分娩であり、胎児心拍数モニタリングでは”over prediction”がさらに顕著になる。分娩中の胎児心拍数モニタリング異常は重度なアシドーシスの 100 倍多く、分娩中の低酸素が原因である脳障害の 1000 倍多く認められる<sup>2)</sup>。

このように、胎児心拍数モニタリングの異常と脳障害との関連性は薄い。例えば、Rosen らは中枢神経系の後遺症のため医療訴訟となった 55 症例を用いて分娩中の胎児心拍数パターンを分析したが、後遺症と関連する胎児心拍数パターンは認められなかった。一方、Shields らは、基線細変動の消失と変動一過性徐脈(over-shoot pattern を伴う)が中枢神経後障害と関連したと報告している。Nelson らは 155,636 例を対象に少なくとも 3 年以上生存した 2500g 以上の単胎で中等度~高度の脳障害となった 78 例の報告を行った。21 例(27%)に遅発性一過性徐脈の頻発と基線細変動の減少がみとめられたが、コントロール群でも 9.8%に同様の所見があり偽陽性所見は 99.8%と高率であった。また茨らは在胎週数 26~33 週の未熟児を対象に検討し、脳室周囲白質軟化症(PVL)は高度変動

一過性徐脈を認めた群に有意に多く発症すると報告した 3)。

このように新生児の神経学的後遺症と関連する特定の胎児心拍数パターンは得られていない。それでは、分娩時の胎児心拍数モニタリングは不要か、と問われると、実際の臨床の場では心拍数パターンをリアルタイムに解読していくことの有用性をしばしば実感する。実際の感覚と現在得られているエビデンスとの差は何に基づくものか？ ひとつは症例の個別化であり、ローリスク妊娠とハイリスク妊娠に分け、それぞれの病態ごとに胎児心拍数モニタリングの有効性を再検討する必要があると考えられる。また、周産期管理の統一も重要であり、スタンダードな産科医療と整った新生児医療を基にした胎児心拍数モニタリングの再評価が必要である。

### ローリスク妊娠とハイリスク妊娠

表 2 に主なハイリスク妊娠を示す。ハイリスク妊娠は 2 次もしくは 3 次施設で管理するのが望ましい。初診の段階での問診で既往歴、家族歴、経産婦であれば前回の妊娠分娩歴、児の出生体重、分娩経過を細かく聞きハイリスク妊娠のスクリーニングを行う。

また妊娠初期にローリスク妊娠として管理していても妊娠経過中に IUGR、妊娠中毒症、妊娠糖尿病等を合併することもあり、妊婦検診で注意深い観察が必要である。さらに分娩が開始するとさまざまなリスクが出現する。Hobel は妊娠中にローリスク妊娠として管理されていた症例でも、実際に分娩が始まると約 17%に何らかのハイリスク要因が出現したと述べている 4)。

### 分娩管理から新生児管理にかけてのスタンダード化

すべての症例で陣痛発来もしくは前期破水後には、直ちに胎児心拍数モニタリングを開始し児娩出まで連続して監視するように我々の施設では努めている。陣痛発来時のモニタリングが正常であっても、経時的に悪化したり、さまざまな要因で突然悪化したりすることもあるので、連続して観察する必要がある。そのために医師、あるいはモニタリングの解読が可能な医療スタッフが常時、胎児の心拍数パターンをチェックし評価する。

分娩が進行し子宮頸管が開大したら必要に応じて児頭電極と子宮内圧カテーテルを装着する。

緊急の帝王切開術は決定後、約 30 分以内に児を娩出できるような体制をと

れるように、麻酔科、手術室との連携が大切である。

分娩時には新生児蘇生に精通した医師が必ず立ち会い、必要な蘇生術を行う。帝王切開時も同様である。早産児、新生児仮死症例、あるいはハイリスク新生児は NICU に入院し、厳格な管理を行う。

### 胎児心拍数モニタリングの有用性の検討

われわれと同様の分娩管理を行っている関連 6 施設で 1995 年～2000 年に分娩した 10030 症例を対象にし、ローリスク妊娠、ハイリスク妊娠について臍帯血レベルの酸素化と脳障害の頻度を比較し胎児心拍数モニタリングの有用性を検討した 5)。脳障害は専門の小児科医が生後 1 年以上経過した後に判定した。

### ローリスク妊娠と新生児予後

切迫早産以外に特に合併症を持たない妊娠 32 週以降の単胎妊娠をローリスク妊娠として検討した。

ローリスク妊娠 5522 例のモニタリング所見と頻度、また臍帯血ガスの分析値を示す(表 3)。5) 全体の約 80%は分娩時にモニタリング異常を示さないか、あるいは軽度の変動一過性徐脈の出現のみであった。緊急を要する可能性のある non-reassuring FHR pattern は、重度の変動一過性徐脈が約 2%、遷延性の一過性徐脈(prolonged deceleration)が約 5%、50%以上の頻度で出現する遅発一過性徐脈が約 2%であった。全体として pH < 7.0 の頻度は約 3/1000 であり、前述の表 1 と同様であった。基線細変動減少の低下( $\leq 5\text{bpm}$ )は約 1%であった。

ローリスク妊娠 5522 例のうち 6 例(0.11%)に脳障害を認めた。そのうち軽度の脳室拡大の 2 例と孔脳症の 1 例は出生前に既に診断されており、CMV 感染症の 2 例も子宮内で診断されていた。従ってこの 5 例は分娩時以前に脳障害の原因があると予測された。残りの 1 例は羊水塞栓症により母体の呼吸循環障害が原因で遷延性の一過性徐脈(prolonged deceleration)を起こした症例であった。従ってローリスク妊娠を FHR モニタリングで厳格に管理し新生児期までの周産期管理を厳格に行うと、分娩時の脳障害の頻度は約 5500 分娩に 1 例であり、しかもそれは予測困難な、避けられない症例であった。

このように妊娠中に特に異常を認めないローリスク妊娠では、分娩中の胎児心拍数モニタリングで厳格な管理を行うと脳障害の起こる可能性は極めて少なく、突発性の低酸素症に限られると言える。すなわちローリスク妊娠では胎児

心拍数モニタリングを行うことで分娩中の胎児管理は可能であると考えられる。

図 1 に示すように、妊娠中の評価でローリスク妊娠と評価していても、陣痛発来で来院したときに既に異常な心拍数パターンを示す症例がある。このような症例は胎児心拍数モニタリングを開始する以前に既に異常を呈しており、分娩時のモニタリングの有効性を評価する際には別個に取り扱う必要がある。今回、24 例に遷延性の一過性徐脈か遅発一過性徐脈が頻発し、基線細変動も減少していた。24 例中 2 例は新生児期から乳幼児期に死亡し、6 例は脳障害であった。このように非常に高率に脳障害を発症した。

### ハイリスク妊娠と新生児予後

本研究での脳障害は 97 例認め全分娩あたり 0.97%(97/10030)であった。28 週前後で脳障害の頻度を比較すると（表 4）28 週未満が約 20 倍と高頻度であった。妊娠 28 週以降で単胎妊娠のハイリスク妊娠での脳障害の発生数の多い疾患は、子宮内感染症、IUGR、常位胎盤早期剥離の順であった。また多胎妊娠では一絨毛膜性双胎に起因するものであった。またこのうち子宮内感染症に占める脳障害の割合は 239 例中 28 例(11.7%)、IUGR は 557 例中 11 例(2.0%)でありローリスク妊娠と比較するとそれぞれ約 100 倍、約 20 倍と高率であった。この様に妊娠中のハイリスク因子の中では IUGR が、分娩中のハイリスク因子の中では子宮内感染症が脳障害との大きな関連を認めた。

### 子宮内細菌感染症

28 週以降の子宮内感染症 142 例を対象に分娩時の胎児心拍数モニタリング所見、臍帯血ガス、脳障害の発生の関連をみた。まず臍帯血ガス分析値をみると、一過性徐脈が出現する pH 値はローリスク群と同様であった。しかし子宮内感染症では胎児心拍数モニタリング異常をおこす  $PO_2$  値がローリスク妊娠より約 5bpm 高く、ローリスク群とは異なったセットポイントでモニタリング異常が起こると推測される。

モニタリング所見と脳障害の関連をみると、中等度～重度の変動一過性徐脈を認めた群で脳障害の頻度が約 32%(6/19)と他の心拍パターン(約 9%)と比べて有意に高率であった。また妊娠 41 週で脳障害となった症例を除くと脳障害の発生はほとんど(14/15)が妊娠 33 週以前であり、早産児に有意に高率にみられ

た。

多変量解析では、脳障害の発生は胎児頻脈(>160bpm)を伴うと約 11 倍に増えることが判明した。

### 子宮内胎児発育遅延(IUGR)

次に 28 週以降の IUGR 383 例についても同様に検討した。IUGR に特徴的な臍帯血ガス所見は PO<sub>2</sub> 値の低下が微少であっても遷延性の一過性徐脈や遅発一過性徐脈を起こし、また一過性徐脈に伴う pH 値がローリスク群より大きく低下した。

脳障害との関連では胎児心拍数パターンの異常の認められなかった群では発生頻度は約 0.5%(1/214)であったのに対し、遷延性の一過性徐脈で約 4%、50% 以上に出現する遅発一過性徐脈で約 4%と有意に高率となった。脳障害を発症した 8 例中 6 例は妊娠 33 週以前の IUGR であり、早産の IUGR に脳障害の頻度が高率であった。

今回われわれは、スタンダードな周産期医療体制のもとで、モニタリングの解読を統一し、ローリスク妊娠とハイリスク妊娠とにわけて、胎児心拍数モニタリングの有用性を検討した。妊娠から分娩に至るリスク因子と脳障害の頻度を図 1 にまとめた。妊娠中も分娩中もローリスク妊娠であれば分娩時の脳障害は 5500 分娩に 1 例未満しか起こらず、その 1 例も羊水塞栓症が原因であり、避けることのできない突発的な低酸素症であった。このような突発的な病態以外はモニタリングで管理可能であり、その有効性は高いと考えられる。一方、妊娠中の評価はローリスク妊娠であっても、分娩中に子宮内の細菌感染症を合併すると脳障害の頻度は約 10%となった。子宮内感染症に対する分娩中の管理指針の確立が早急の課題である。また、妊娠中のハイリスク妊娠の典型である IUGR でも脳障害の頻度は高く約 2%であった。IUGR では分娩時のモニタリングが正常であっても脳障害がおきていることから、妊娠中に既に脳障害が起きている可能性が高い。

### おわりに

これからの周産期管理にはまずローリスク妊娠とハイリスク妊娠に分けるこ

とが重要である。ローリスク妊娠であっても、妊娠中の評価と分娩中の評価は異なることを念頭に入れ、陣痛開始後には直ちに胎児心拍数モニタリングを行い、既存の心拍数パターンの異常の有無を確認する。妊娠中から分娩開始時まで問題がなくとも、子宮内感染症や突発的な低酸素症(常位胎盤早期剥離、子宮破裂、臍帯脱出、羊水塞栓など)はいつでも起こり得るため、母体の全身状態の観察と胎児心拍数モニタリングの観察は連続して行う必要がある。

このような管理を行うと、分娩の大部分を占めるローリスク妊娠では、胎児心拍数モニタリングで分娩時の低酸素による脳障害を 1/5000 以下に予防できると考えられる。一方ハイリスク妊娠のうち IUGR、子宮内感染では同じ胎児心拍数パターンの異常を来しても脳障害の起こる頻度に差があり、ハイリスク因子により脳障害の起こる低酸素の閾値は異なると考えられる。将来的にハイリスク妊娠ではその因子別に分娩中の胎児の評価基準を確立する必要があると思われる。

## 文献

1. Rosen M et al: The incidence of cerebral palsy. Am J Obstet Gynecol 167:417-23,1992
2. Parer JT: Asphyxia and Brain Damage In: Handbook of fetal heart rate monitoring. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders company, 1997:47
3. 茨聡、他：未熟児における脳室周囲白室軟化症(PVL)発症の周産期危険因子の検討.日本産婦人科学会誌 Vol.47, No. 11, 1243-1247, 1995
4. Hobel C et al.:Prenatal and intrapartum high risk screening. I. Prediction of the high-risk neonate. Am J Obstet Gynecol 117:1-9, 1973
5. 鮫島浩：胎児の病態生理学的変化に基づく分娩時心拍数モニタリングの再評価.日本産婦人科学会誌 Vol.54, No. 8, 1103-1115, 2002

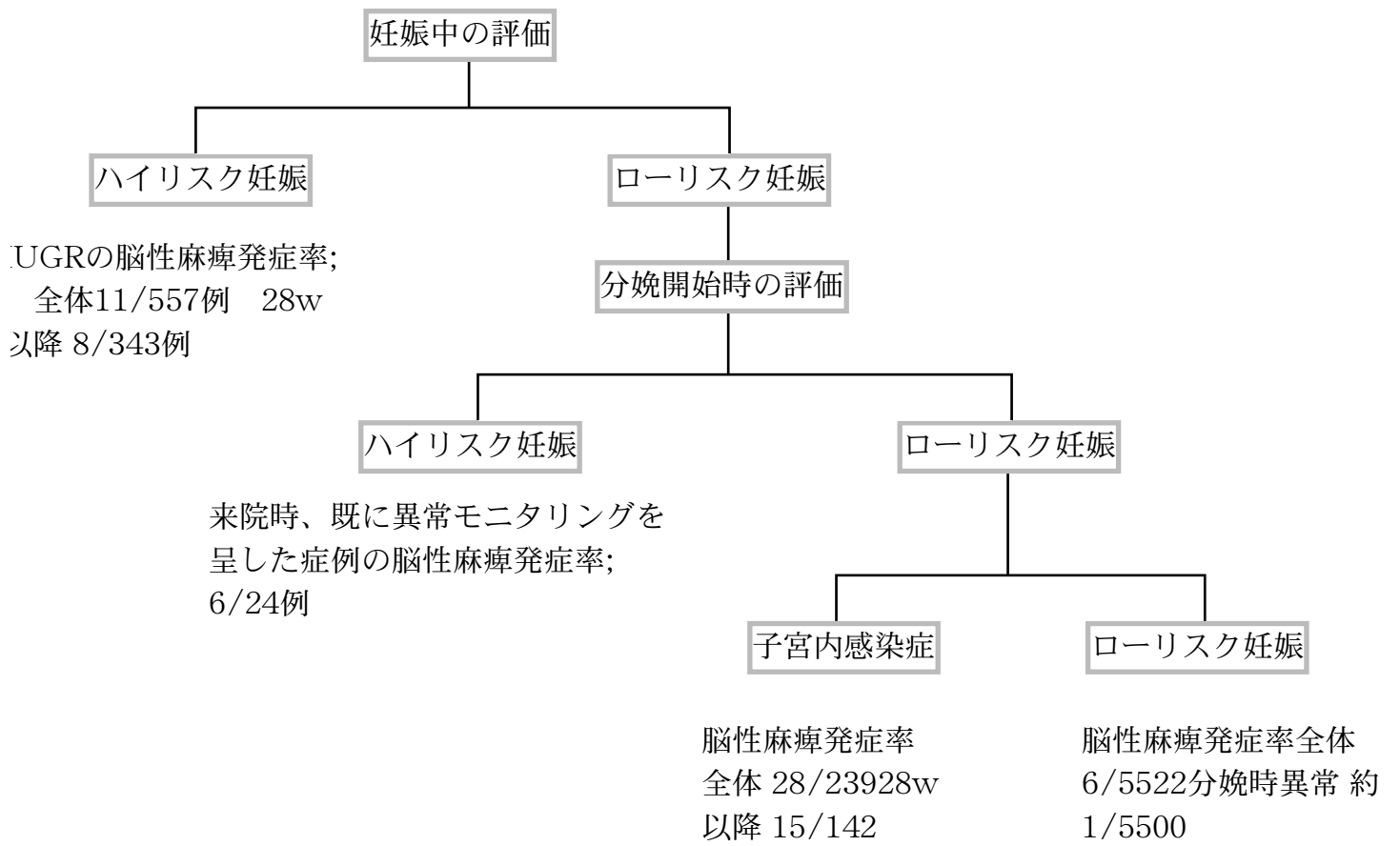


図1 妊娠中と分娩時のハイリスク因子と脳性麻痺の発症頻度

表1 胎児心拍数モニタリングと新生児異常

---

中長期予後	脳障害	2.5/1000
	分娩時の異常に伴う脳性麻痺	0,25/1000
短期予後	臍帯動脈血pH < 7.0	3.4/1000
	けいれん	3.1/1000
分娩時モニタリング	異常パターン	300/1000
	基線細変動減少を伴う異常パターン	30/1000

---



表2. 妊娠中のハイリスク因子.

---

早産 < 32 weeks

多胎

高血圧性疾患

    妊娠中毒症

    慢性高血圧

膠原病

内分泌疾患

    糖尿病、妊娠糖尿病

    甲状腺疾患、その他

循環、呼吸、尿路系疾患

けいれん

前置胎盤

凝固異常関連

子宮内感染

子宮内胎児発育遅延

児の先天異常

    奇形

    胎児水腫

    代謝障害

    奇形症候群、その他

---

表3 ローリスク妊娠における一過性徐脈の頻度、血液ガス所見、基線細変動低下の頻度.

	n	(%)	平均pH	pH < 7.0	pH < 7.1	BE > -12	基線細変動減少 (< 5bpm)
no change (予定帝切)	954	17.3	7.292*	4	14	7	0
no change (経膣分娩)	1445	26.2	7.310	0	0	3	10
mild VD	2110	38.2	7.292*	1	4	8	9
moderate VD	268	4.9	7.273*	0	1	9	3
severe VD	99	1.8	7.255*	0	1	4	3
PD	246	4.4	7.225*	6	27	14	12
occasional LD	301	5.4	7.293*	0	3	4	5
recurrent LD	99	1.8	7.232*	3	12	9	20
合計	5522	100		14	62	58	62

VD; variable deceleration, PD; prolonged deceleration, and LD; late deceleration.

平均±SD. 星印は no-change (経膣分娩)群との比較で有意差あり.

表4 脳障害の発生数とハイリスク因子

			在胎週数	
			< 28週	≥ 28週
単胎	妊娠中	IUGR	3	8
		DM	0	2
		サイトメガロ感染	0	2
		胎児水腫	0	2
	分娩時	子宮内感染	13	15
		早剥	2	7
		前置胎盤	0	3
		羊水塞栓	0	1
	不明		8	5
	双胎	一絨毛膜性	9	14
		二絨毛膜性	0	1
	合計		35	60