

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：

眞鍋 周太郎

専攻分野：外科学

コース：小児外科

指導教授：北川 博昭

主論文の題目：

The Effects of Anesthesia and Fetal Surgery on The Early Ovine Fetus
(羊胎仔を用いた麻酔や胎児手術の胎児への影響)

共著者：

Hiroaki Kitagawa, Kei Ooyama, Yasuji Seki, Hideki Nagae, Masayuki Takagi, Junki Koike, Jane Zuccollo, Kevin C Pringle

緒言

胎児診断の発達により、胎児も患者として考えられるようになった。1980年代に Harrison らが動物モデルで胎児手術を行い、その後臨床において、直視下の胎児手術を行った。内視鏡手術も開発されたが、まだ直視下手術が必要な領域である。また、多くの胎児治療には母体の全身麻酔を必要とし、これらが妊娠中の胎児に与える影響は分かっていない。特に胎児直視下手術は、母体、胎児への侵襲が大きく、その有効性に議論の余地がある。我々の過去の実験から、胎児手術後の腎臓に正常では認めない変化をとらえたので、母体に対する麻酔や胎児手術の影響について羊胎仔を用いて検討した。

方法・対象

胎生 60 日（羊の満期は 140～145 日）の羊胎仔を実験用農場に依頼した。手術前に超音波検査を行い妊娠の有無を確認し不必要な手術を回避

した。胎仔の存在を確認後、内頸静脈から静脈内麻酔(チオペンタール 20 mg/kg)で鎮静させた後に気管内挿管し、酸素(30%)、笑気(70%)、1%イソフルランを用いた吸入麻酔により全身管理を行った。過去におこなった胎仔手術のデータからA群は、母羊に1時間麻酔のみをかけた。B群は、母羊に帝王切開を行い、子宮を体外に30分間露出させ、その後腹腔内に子宮を還納し閉腹した。C群は、B群と同様に帝王切開を行い、さらに胎仔を12分間子宮外に露出させた。その後、胎仔を還納し、子宮壁を縫合、閉腹した。これらの時間は、我々が行った過去の胎仔実験で実際に要した時間と同様の条件で行われた。最初の手技から48~72時間で、再度帝王切開で胎仔を娩出させ、臍帯からバルビタールを注入し安楽死させ、胎仔の心臓、腸管、肝臓、腎臓を摘出した。肝臓の一部にバルビタール注入による変化が認められたため、臍帯を切断し安楽死させる群も作成し、組織学的変化を比較検討した。

なお本研究は、ニュージーランドにあるオタゴ大学との国際共同研究であり、The Wellington School of Medicine and Health Sciences Animal Ethics Committeeの許可を得て行った。

結果

胎生60日の妊娠羊21匹から双胎羊がいるために27匹の胎仔が得られた。A群は11匹、B群は10匹、C群は6匹であった。それぞれ、体重、身長を計測し、各群で体格に有意差はなかった。心臓、腸管では明らかな組織学的変化は確認できなかったが安楽死にバルビタールを投与した群の肝臓にcentral liver necrosisの変化を認めた。その後安楽死を臍帯切断する方法に変更しこの変化は消失した。唯一変化を認めた腎臓は、近位尿細管に空胞性変化を認めた。空胞性変化には、個体間で変化の程度が異なっていたため、これを程度によりスコア化した。明らかな変化がなかったのをスコア0、皮質と髄質の境界に局限した変化を認めた場合はスコア1、皮質から髄質の広範囲に変化がみられた場合をスコア2とした。A群では1匹に局限した組織学的変化(スコア1)がみられ、その他は正常であった(スコア0)。B群は、すべての症例で組織学的変化がみられなかった(スコア0)。C群はすべてに組織学的変化がみられ、うち半数で比較的強い変化(スコア2)がみられた。

考察

我々は過去17年間、発生頻度の高い閉塞性尿路疾患に対する胎児手術の適応や手術至適時期について、羊胎仔の尿路閉塞モデルを確立させ、直視下手術で検討してきた。過去の実験から、尿路閉塞モデル作製から48時間後には急性尿細管壊死(acute tubular necrosis: ATN)様の所見がみられることが分かった。尿路閉塞に伴う機械的な影響以外に、全身

麻酔や、胎仔手術自体の侵襲による影響も考えられるため、これらの点について検討する必要がでてきた。

今回の実験で、全例に一定条件の全身麻酔を施行したにも関わらず、A群では腎臓の91%に変化を認めず、B群では、その後30分間子宮を体外に出して様子を見たにもかかわらず全例変化を認めなかった。このため、腎の組織学的変化は、麻酔ではなく、胎児を子宮外に露出したことに関係していると考えられた。さらに、近位尿細管の空胞性変化は、主に皮質と髓質の境界部の、虚血性変化に最も敏感なセグメント3と呼ばれる部位に認められた。この部位は、血流の末梢に位置することから、今回の組織学的変化が虚血性の変化であることが示唆された。一般的に、腎臓における虚血性変化は、まず近位尿細管に変化が生じると言われ、今回の変化が虚血であったことを支持している。

結論

脳を除く各臓器において、胎仔手術における麻酔が、胎仔に影響を与える事実は確認されなかった。しかし、胎仔を子宮から外気に露出することは、胎仔に虚血性の変化を与えた可能性が腎組織の変化から示唆された。今後の胎児手術において、将来の腎への影響が懸念される。