

Ⅱ 胎児発育遅延の成因と対策に関する研究

昭和大学医学部産婦人科学教室

中山 徹也

研究目的

心身障害発生と関連の深い胎児発育遅延の原因はなお不明な点が多く、かつ臨床に直結した早期診断法も十分に確立されていないのが今日の現況である。したがって本研究班の目的は心身障害発生防止策の一端として、胎児発育遅延の発生要因の究明と臨床に則した早期診断基準を確立するとともに、予防対策並びに治療対策を設定することである。

なお、本年度は各種発生要因の分析、早期診断法に役立つ母児資料の検討を行った。

研究成果の概要

I SFDの診断基準に関する研究（分担研究者 中山徹也）

1. 胎盤産生ホルモンによるSFDの診断基準に関する研究（中山徹也）

胎児・胎盤系機能の面からSFDの診断基準を設定する目的で、尿中血中estrogen (E), 尿中pregnanediol (Pd), 血中progesterone (P₄), 血中human placental lactogen (HPL)を測定し、次の成績が得られた。

1) SFDの尿中Eは一般に低値でAFDの下限(M-SD)またはそれ以下にあり、かつその経時的増加曲線もAFDのような増加を示さず平坦なものが多い。血中Eはバラツキが大きく一定の傾向は得られない。しかし、血中estriol (E₃)を遊離型・結合型に分けて測定すると、結合型E₃はAFDよりSFDのほうがやや低値を示す。

2) SFDの尿中PdはAFDより明らかに低値を示し、その差は尿中Eにみられる差よりも大きい。

3) 血中P₄も尿中Pdと同様にSFDでは著明な低値を示す。平均値を比較してもAFDとの間に明らかな有意差を認める。しかもこのことは妊娠37週以後において一層著明である。

4) 血中HPLでもSFDとAFDの間に明らかに差を認め、SFDが低値である。しかもこの傾向は血中P₄同様妊娠37週以後において著しい。

以上、従来から言われている通り、尿中EもSFDの早期診断に役立つ指標であることを確認したがそれよりも尿中Pd, 血中P₄, 血中HPLのほうが診断指標としてすぐれていることが判明した。

2. 子宮底長曲線並びに母体血清蛋白分画によるSFDの予測（荒川公秀）

SFDを予測する目的で子宮底長増加曲線を6型に分類し、これとSFD発生の要因になりうる母体因子、胎盤因子について検討するとともに、胎児発育と母体血清蛋白分画について検討した。

1) 子宮底長増加曲線について：

重症妊娠中毒症では正常曲線を示すものが少なく、妊娠36週頃より平坦な曲線を示すものが83.3%もみられ、これらの中にSFDが高頻度であった。風疹合併妊娠でも同様な傾向がみられた。

2) 母体血清蛋白分画について：

AFDとLFDの間に母体血清総蛋白Albumin α_2 に差を認めるが、SFDとの間では差を認めない。しかし臍帯血ではAl, Al α_2 , Al β , α に差がありSFDでは明らかに低値である。母体血中Sp-1とEstriol, HPLはある程度相関し($r=0.45$, $r=0.74$), SFDではSp-1は一般に低値である。

子宮底長増加曲線の分析はSFD予測に重要な指標となるが、母体血清蛋白分画については今後の検討が必要である。

3. 妊娠血清Enzyme Spectrumよりみた胎盤機能と胎児発育との関係 (鳥越 正)

胎盤機能が胎児の発育にどのように影響するかを検討する目的で、 β -N-Acetyl-glucosaminidase, Cystine-aminopeptidase, heat-stable-alkalinephosphatases, diamine oxidase の4種の酵素活性を測定し、これらの組合によりenzyme spectrumを作成し検討し次の成績が得られた。

1) 臨床的に胎盤機能不全を思わせる症例ではabnormal patternを示すものが明らかに高率(6.3%)である。

2) 胎児発育との関係では、SFDにabnormal patternを示す頻度が最も高い。すなわち、abnormal patternの頻度はSFD8.24%, AFD29.5%, LFD0%であった。このことは新生児の体重、身長、頭囲、肩幅についてみても同様であった。

enzyme spectrumの分析はSFDの有力な診断指標になりうる。

II SFDの要因と対策に関する研究 (分担研究者 木川源則)

1. 母体諸現象と児頭大横径よりみたSFDの予測 (木川源則)

BPDを計測し、重回帰分析によって児体重を予測し、これと母体年齢、経産回数、週数、身長、体重、胸囲、子宮底長、BPDなどの相関を検討し、次の成績が得られた。

1) 子宮底長とBPDが胎児体重予測に重要な指標になりうる事が判明した。

2) 児体重予測式は次の如くである。

$$\text{子宮底長と児体重} \quad Y = 127.6X_1 - 1,199 \quad \dots\dots (1)$$

$$\text{BPDと児体重} \quad Y = 634X_2 - 2,446 \quad \dots\dots (2)$$

(1), (2)式より児体重長期予測式

$$\text{児体重} \quad Y = 86.1X_1 + 351.9X_2 - 2,886$$

が得られた。本式による予測と実際値の相関は $r = 0.879$ であって、全体的には児体重予測の可能であることを示すが、AFDではかなり精度が高いが、SFDでは $r = 0.45$ で十分な予測精度とはいえなかった。

2. 胎盤起原諸物質(HSAP, LAP, CAP, HPL, Sp-1)の個別的予想式による胎盤機能診断 (山口龍二)

胎盤機能の指標になりうるといわれるHSAP, LAP, CAP, HPL, Sp-1を測定し、これらの増加曲線と異常妊娠の関係を検討した。

1) HSAP, LAP, CAP, HPL, Sp-1は妊娠経過とともに上昇し、その後一定の妊娠時期を境にしてゆるやかに下降する。下降の時期(臨界点)はHSAP-38.7週, CAP-37.9週, HPL-34.4週, Sp-1-38.2週である。しかしこれはバラツキが大きくそのままでは正常範囲を設定することが困難である。

2) HSAP, CAP, HPL, Sp-1の「伸び率」および下降部分の計算式を求め、これによって各々の増加予想曲線を作成することができた。これらお曲線は個体特有のものであって、正常妊娠例はほとんどがその曲線上に乗るのに対してSFD, 重症妊娠中毒症などの異常妊娠例はその曲線よりはずれるものが多い。

3. SFDの要因に関する研究 (高田道夫)

SFDの要因追求を目的として、母体環境、胎児発育patternを分析するとともに、SFDの基礎的分析として栄養代謝因子、子宮環境因子、羊水成分の胎児発育に対する影響を検討し、次の成績を得た。

1) 妊婦体格のうち松木分類のE群(るいそう型)および全体重増加が5 Kg以下のものにSFDの頻度が高い。

2) 母体合併症の種類・程度が同じであっても児の発育はさまざまである。

3) 新生児の身長・体重のバランス、BPDからみてもSFDはさまざまであって、SFDには代謝異常型、代謝素因型、遺伝形質型のあることが推測される。

4) 栄養代謝因子の検討では、

SFDでは糖負荷時の母体血糖値が胎児血に反映されないものが多いが、中性脂肪値の増加patternが妊娠30週頃より下降するものが多い。またアラキドン酸、ステアリン酸、パルミチン酸比に異常を認めるものが多い。

5) 子宮環境因子について

子宮壁微小血行の異常は胎盤の発育を障害し、絨毛間腔への血流の障害は胎盤発育を障害する。また胎盤発育障害は胎盤内分泌に影響し、これが子宮支配に影響する悪循環をとる。卵着床部位によっても胎児の発育は左右される。

6) 羊水成分について

羊水糖質、アミノ酸、遊離脂肪酸が胎児発育の栄養源になっているとが示唆された。

以上のことから、SFDの要因として遺伝的素因の介在は否定できないが、母体の代謝異常が胎児に影響するもの、しないもの、母体の代謝異常がなくとも胎児への栄養供給が障害されるもの、胎児への供給は正常でも胎児代謝に異常のあるものなどさまざまな場合のあることが判明した。

4. SFD発生要因としての妊娠中毒症の意義 (堤 紀夫)

1) 妊娠中毒症のSFD発生率は8.9%、非中毒症では5.4%であった。とくに重症例、妊娠34週以前の発症例にSFDの頻度が高い。

2) SFD児の生後障害として切迫仮死、黄疸、哺乳障害が多い。

3) SFD児の短期予後として生後7日目までの行動発育を検討すると、一般に音、光に対する「なれ現象」が悪い。

5. メトヘモグロビン血症による実験的SFD並びにMaltose治療法の臨床的価値の検討(荒木 勤)

2%NaNO₂(亜硝酸ソーダ)による慢性Met Hb血症で発育遅延胎仔(ラット)を作成し、次の検討を行った。

1) NaNO₂投与群の胎仔重量は対照に比べて38%減、胎盤重量は23%減、胎仔/胎盤重量比も明らかに小さい。

2) 対照群のM-2SDを発育遅延とするとNaNO₂群では63.6%、M-3/2SDとすると90.9%の高率に発育遅延を作成することができた。

3) NaNO₂群の胎盤には乏血、fibrinoid変性、絨毛間血栓を認め、電顕的にも各種の異常を認める。

4) ヒトにおける児体重とMet-Hb濃度と間には相関が認められ、1,500g以下の極小未熟児群に最も高い。

5) Maltose投与による家兎の発育では非投与群に比べて平均12.9gの胎仔体重増加を認めた。

6) オートラジオグラムによるMaltoseの家兎胎仔各組織内分布をグルコースと比較すると、

radioactivity はグルコースは120分、Maltose は120～240分で最高に達した。

以上のことより、酸素運搬機能の障害が胎盤とくに母体接触面に影響し、胎盤機能を低下させ、胎児を低酸素環境下におき、胎児発育遅延を誘発させるのではないかということが示唆された。したがって妊娠中はMet-Hbをつくる亜硝酸ソーダを含む食品、薬剤の摂取には慎重を要す。また、Maltose は各組織の吸収も緩徐であると同時に消退も緩徐であり、long activityを示すので、インシュリン依存性のないMaltoseを胎児発育遅延に使用することは価値のあるものと思われた。

総 括

以上の如く、今年度は8研究施設において幾許かのSFD発生要因の解析(重症妊娠中毒症, 早発中毒症, メトヘモグロビン血症, 胎盤機能不全)と早期診断に役立つ資料(Pd, P₄, HPL, 子宮底長増加曲線, BPD, HSAP, LAP, CAP, Sp-1)が得られたと同時に治療面においてもMaltose投与の意義が究明された。

次年度においては行政面に応用できるようこれらの研究をさらに深めるとともに、治療対策面においても研究をすすめる。

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

研究目的

心身障害発生と関連の深い胎児発育遅延の原因はなお不明な点が多く、かつ臨床に直結した早期診断法も十分に確立されていないのが今日の現況である。したがって本研究班の目的は心身障害発生防止策の一端として、胎児発育遅延の発生要因の究明と臨床に則した早期診断基準を確立するとともに、予防対策並びに治療対策を設定することである。

なお、本年度は各種発生要因の分析、早期診断法に役立つ母児資料の検討を行った。