Ⅱ　児発育遅延の成因と対策に関する研究

昭和大学医学部
中　山　徹　也

研　究　の　目　的

胎児発育遅延は心身障害発生ときわめて関連が深いが，なおその原因は不明な点が多い。しかも臨床に直結した早期診断法とくにその基準設定は現在なお不十分である。したがって心身障害発生防止対策の一環としてＳＦＤの要因を究明し，早期診断法の基準を確立し，併せて発生防止対策あるいは治療法の確立を目的として本研究を行った。その目的達成のために次の２小班に分れて研究を行った。

1. ＳＦＤの診断基準に関する研究
　　分担研究者　　中山徹也
　　研究協力者　　荒川公秀，鳥越　正
2. ＳＦＤの要因と対策に関する研究
　　分担研究者　　木川源則
　　研究協力者　　柳沼　忞，高田道夫

成　　績

1. ＳＦＤの診断基準に関する研究（中山）

1) 胎盤産生ステロイドホルモンによるＳＦＤ診断基準に関する研究（昭和大・中山）

前年度までの研究で，ＳＦＤは尿中E_3低値を示すものが多いが，絶対的でなく平均値の標準偏差以下（Ｍ－ＳＤ以下）を示すものはＳＦＤの４３％にすぎず，これだけでは明確な早期診断は困難であること，しかるにＳＦＤは尿中 pregnanediol，妊娠３７週以後の血中 progesterone 低値が著明であり，加えて *h*PL低値であることを知り，診断情報として有力であることが判明した。

以上の成績をふまえて本年度は(1)胎児胎盤系ホルモンのうち２２種類の血中ステロイドホルモンを測定した結果，ＳＦＤでは progesterone の低値，estradiol，estriol の低値のみならず，遊離型１６α－OH-DHA－Ｓ の高値であることが判明した。このことより，(2) ＳＦＤでは胎盤におけるＤＨＡ－Ｓ →Estrogen 転換酵素が欠けているのではないかと考え，妊娠末期妊婦にＤＨＡ－Ｓ１００㎎を負荷し，その後の血中ステロイドホルモンの変動を検した。その結果，ＳＦＤは正常例に比べて遊離型ＤＨＡの上昇度が低くかつ遅く，遊離型 estradiol，結合型 estradiol，結合型 estetrol の上昇度も低いことが判明した。以上のことよりＳＦＤでは胎盤における salfatase 活性の低下，ＤＨＡ→Ｅ転換機能の低下が示唆され，ＳＦＤ診断に対する血中ステロイドホルモン測定の意義が認められた。

2) 妊婦血清蛋白の変動とＳＦＤの出生前診断に関する研究（九大・荒川）

前年度は母体血清蛋白のうちSp_1（pregnancy specific β globulin ps βＧ）の意義について検討したが，本年度はさらに症例を増すとともにＨＳＡＰも測定し，Sp_1とＨＳＡＰの相関をも検した。また新しい血清蛋白分画法としてＳＤＳ polyacrylamid gel による disc 泳動を行い，妊娠時期による pattern と児の生下時体重との相関を検した。

その結果，(1)Sp_1が妊娠末期に１０㎎／*dℓ*以下となれば異常低値として処理してよく，胎盤機能不全の多くはこの範囲に入ることが予想され，Sp_1は胎盤機能検査法としての可能性が十分に示唆された。(2)一方，児体重との相関をみると，たしかにＡＦＤに比較してＳＦＤにSp_1低値を示すものが多

いが，児体重との相関は少なく（r＝0.245），SFD児が必ずしも低値域に入るとは限らない。すなわち，他の機能検査法と同様，SP_1 測定においても胎盤機能不全と胎児発育不良とのgapが示唆される。(3) Sp_1／HSAP 比をみると，AFDではほぼ同じ傾向の変化を示すのに対し，少数ながらSFD中に不規則な pattern を示すものがあった。(4) SDS－PAGE による妊婦血清の蛋白分画では frac №9～13 附近に妊娠週数による一定の変化が認められる。しかしSFD出生前診断法の意義に関しては不明であり，今後の検討が必要である。

3) CAPテストパック簡易測定法による胎盤機能判定の試み（山口大・鳥越）

酵素学的胎盤機能検査によりSFDを診断する目的で L－cystine aminopeptidase（CAP）をテストパック法によって測定した。その結果，テストパック法と従来の和田法の相関は r＝0.93 で本法が臨床に十分使用しうることが判明した。(1)正常妊娠におけるCAP活性値は16週ころより増加し，30週ころより急増し，妊娠40週で最高値に達し，以後減少する。(2)重症妊娠中毒症，SFD児分娩母体の血清CAP値はともに正常例より著しい低値を示す。以上のことからCAP測定によりSFDをある程度予知することが可能であり，子宮底長，BPDなどと総合判断することにより，より正確に診断できるものと考える。

2. SFDの要因と対策に関する研究（木川）

1) 胎児成長ホルモンの意義（富山医薬大・柳沼）

胎児の発育に関与すると思われる胎児HGHと胎児および胎盤の成長，発育との関係を明らかにする目的で臍帯血中HGHをRI法で測定した。

その結果，(1)臍帯静脈血中HGHは平均 17.6 ± 1.3 ng/mℓ であって，胎盤重量との間には負の相関（r＝－0.35）が，生下時体重との間にも負の相関（r＝－0.27）が，児体重／胎盤体重比の間には正の相関（r＝0.40）が認められた。すなわち，胎盤が小さいときには胎児HGHが高い傾向にあり，その結果，胎児がより大きくなりうることが示唆され，(2)SFDは胎児がHGHに反応しえない場合に出現するという仮説が成立するように思われる。その不反応性の機構は現在まったく不明であり，今後の研究問題である。

2) SFDの母体側要因と対策（順天堂大・高田）

各種の胎盤機能検査がどの程度に胎児発育の状況を反映するのか，またSFDの臨床指標となしうるのかを研究の目的とした。胎盤機能検査法としてCAP，hPL，HSAP，尿中E_3 の4種をとりあげ，その増減の pattern から急増型（α），正常型（β），後期減少型（γ），停滞型（δ）の4型に分類し，児の体重，身長，Kaup 指数との関係を検した。

その結果，(1)4種の検査データの型別不一致頻度はAFDよりもSFDに高い。(2)また，不一致の要因としてhPLのみが停滞型，後期減少型を示す症例が多かった。すなわち，連続測定曲線を型別することにより，SFDをある程度推定することが可能である。

3) SFD児体重予測式ならびにSFD児の行動と予後に関する研究（国立大蔵・堤）

児頭大横径（BPD），子宮底長（FH），母身長（BH），母体重（BW）の4変数から重回帰分析法により児体重予測式を作り，実測値との誤差ならびに相関から予測式の実用性について検した。

(1)前年度の本研究において設定した予測式

$$Y=(161.4X_1)+(75.9X_2)+(9.58X_3)+(8.2X_4)-2824$$

Y：予測児体重，X_1：BPD，X_2：FH，X_3：BH，X_4：BW

ではSFDの平均誤差は472.0 g で実用には至らなかった。本年度はSFDの症例を増し，さらにSFDをA群（FH＜在胎期間に対応した平均FH－ISD），B群（FH≧在胎期間に対応した平均FH－ISD）の2群に分け，予測式を次の如く修正した。

ＳＦＤ－Ａ　　$Y = 26.1X_1 + 62.7X_2 + 3.64X_3 + 1.75X_4 - 341$

ＳＦＤ－Ｂ　　$Y = 181X_1 + 33.1X_2 + 3.1X_3 + 4.06X_4 - 30.3$

本式による平均誤差，標準偏差，相関係数はいずれも前年度の式に比べて信頼性が高かった。(2)満期産ＳＦＤ７９名の神経学的検査と行動発達を３年間にわたって検討した。ＳＦＤを非栄養障害型（71例）と栄養障害型（８例）に分けると，非栄養障害型により多数の異常が見い出された。

4) ＩＵＧＲに対するマルトース輸液療法ならびに母体血中ＣＡＰ，ＨＳＡＰ測定におけるＩＵＧＲの診断的価値（日医大第２・荒木）

(1)胎内発育遅延（ＩＵＧＲ）の治療対策として insulin independent な二糖類マルトースを用いた。１０％マルトース ５００mℓ/日，５日間投与を１ kur とした。臨床的にＩＵＧＲと診断された４１例に本治療を試みたところ，出生児はＳＦＤ ２6.8％，ＡＦＤ ７3.2％であって本治療法の有効性が示唆された。なお投与時期では妊娠３２～３７週の間の治療が最も有効であった。また１kurはほとんど無効であるが，２kur 施行は４1.4％，３kur は６5.7％の有効率であった。重症中毒症は無効例が多い。(2)母体血中ＣＡＰ，ＬＡＰ，ＨＳＡＰの実測値と予測値から活性指数を考案し，その pattern を分析した。ＳＦＤの指数下降はＣＡＰ ５8.3％，ＬＡＰ ３8.3％，ＨＳＡＰ ３3.3％，またいずれか一つ以上の異常を示したものは８０％であった。以上の３酵素測定はＩＵＧＲの早期発見に有用である。

5) 合併症妊娠ＳＦＤの管理について（東大・木川）

糖尿病や妊娠中毒症などの合併するいわゆる high risk 妊娠ではＳＦＤの発生が高く，しかも子宮内胎児死亡の率が高いのが問題である。これを未然に予知するためには母親を早期に入院させ毎日数時間以上にわたる胎児心拍数変動パターンを監視することが必要であり，hypoxic パターンが出現した場合には児の早期娩出をはからなければならない。

hypoxic pattern と娩出時期の関係および娩出方法についての結論は今後の基礎的ならびに臨床的検討が必要である。

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

研究の目的

胎児発育遅延は心身障害発生ときわめて関連が深いが,なおその原因は不明な点が多い。しかも臨床に直結した早期診断法とくにその基準設定は現在なお不十分である。したがって心身障害発生防止対策の一環として SFD の要因を究明し,早期診断法の基準を確立し,併せて発生防止対策あるいは治療法の確立を目的として本研究を行った。その目的達成のために次の 2 小班に分れて研究を行った。