

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

中山 徹也

胎児発育遅延は心身障害発生ときわめて関連が深い、なおその発生原因については不明な点が多い。しかもそればかりでなく臨床に直結した早期診断法、さらに発生防止対策あるいは治療法についてもなお十分と言えないのが過去数年来の現状であった。本研究班は、心身障害発生防止対策の一環として胎児発育遅延の要因を究明し、早期診断法の基準を設定し、併せて発生防止対策・治療法を確立する目的で過去3年間本研究を行ってきた。

以下、昭和54年度の研究結果を報告するとともに3年間の研究を総括し報告する。

昭和54年度総括報告書

I. SFDの診断基準に関する研究

1) 胎児-胎盤系ホルモンによるSFDの診断基準に関する研究(昭和大・中山)

胎児胎盤系で生成されるステロイドホルモンは多数あるが、これらが estriol に代表されるごとく胎児の状態を反映していることに着目し、過去2年間いずれのホルモンがSFD妊娠と関連深いかを検討した結果、estradiol, estriol, progesterone, 16 α -OH-progesterone が低値傾向、遊離型16 α -OH-DHA が高値傾向にあることを知った。しかし集団としてみた場合、SFD妊娠と正常妊娠との間に有意差があっても、単一ステロイド値による明確なSFDの診断は困難であることが判った。

本年度は妊娠30週以後の妊婦71例を対象とし、同一検体から多数のステロイドホルモンを測定し、それに(腹囲)²×(子宮底)値を臨床データとして加え、コンピューターを導入し、各々の相関、主成分分析および判別分析を試みた。その結果、35~42週においては、1種類(estriol)ではSFD妊娠診断率は65%にすぎないが、種類を増加するにしたがって診断率は上昇し、5種類(estriol, 16 α -OH-progesterone, progesterone, 16 α -OH-DHA, 16 α -OH-pregnenolone)では90%、10種類では95%となる。また30~35週においては1種類の診断率は45%にすぎないが、6種類では93%、それに臨床データを加えると100%の診断率となることを知った。すなわち、単一ステロイド測定ではSFD妊娠の診断には限度があるが、複数ステロイド値よりSFD妊娠が明確に診断できる可能性が示された。

2) 妊婦血清蛋白の変動とSFDの出生前診断に関する研究(浜の町病院, 九大・荒川)

胎児発育遅延の出生前診断について過去数年間母体血清蛋白成分の変動とその臨床的意義を検討してきたが、本年度はさらに新しく開発したSDS-polyacrylamid gelによるdisc泳動(SDS-PAGE)を行い、正常非妊婦、正常妊婦、SFD出生妊婦の血清蛋白分画の変動を検討した。

その結果、正常非妊婦は15分画に泳動されるのに対して、正常妊婦では各分画のうち帯5(α_2 -macroglobulin)、帯10~11(transferrin, hemopexin, heptoglobin)、帯19において週数別変動がみられた。しかしSFD出生妊婦20例の血清では正常妊婦のそれと有意差のある変動を認めなかったが、SFDの発生原因のうちSLEを合併した妊婦血清では帯9(α -lipoprotein)の増加が認められた。SFD妊娠ではグループとしての一定の変化パターンは認められなかったが、いずれにしても妊婦血清に対して本泳動法を用いた分析は皆無にひとしいので早急な結論は控えない。

3) 血清 heat stable β -NAG による胎盤機能判定の試み (山口大・鳥越)

N-acetyl- β -D-glucosaminidase (β -NAG) の血清活性値は胎盤機能検査法の一つとして評価されているが、本年度は total- β -NAG と heat stable β -NAG の比率からより正確な胎盤機能が把握できるか否かを検討した。測定は phenyl-N-acetyl- β -D-glucosaminide を基質とする簡易測定法、isozyme 分類は disc gelelectrofocusing (disc GEF) を用いた。その結果、正常妊婦の血清 β -NAG は妊娠 28 週頃より急激に増加し、40 週にピークを認め以後漸減する。heat-stable β -NAG もほぼ同様である。一方、血清 disc GEF では妊娠経過と共に A・P band は増加するが B band の増加は認めない。(A band は heat labile, P・B band は heat stable)。胎盤機能不全があると思われる重症妊娠中毒症では total β -NAG が増加し、heat stable β -NAG は低下している。disc GEF においても同様であった。total β -NAG と heat stable β -NAG の比率をみることにより、より正確に胎盤の機能を把握できることを知った。

4) SFD の診断に関する母体・胎児情報の検討 (順天堂大・高田)

(1)母体情報として妊娠前体型、妊娠中の体重増加、子宮底長、合併症、血清中性脂肪、(2)胎児機能情報として CAP, LAP, HSAP, E₃, (3)胎児発育情報として児頭大横径、胎児胸郭径/児頭大横径比、non stress test を用い、これらを連続測定して標準曲線を作成し、標準偏差を求め、それぞれを急増型 (α)、正常型 (β)、後期減少型 (γ)、停滞型 (δ) に分類して検討した。その結果、これらのパラメーターを可能なかぎり連続測定することにより、SFD の出生前診断率の向上を図ることが可能であることを知った。

II. SFD の要因と対策に関する研究

1) 児体重と胎児腹部断面積の相関について (東大・木川)

前年度において出生児体重を予測するために妊娠年令、経産回数、身長、妊娠週数、子宮底長、腹囲、体重、児頭大横径を用いた重回帰式を応用した。これによると予測値と実際値の間に $r = 0.917$ 、標準誤差 250 g とかなり良い成績が得られたのに反して、SFD では $r = 0.62$ 、平均 405 g のズレがあり期待するほどの成績でなかった。その原因は SFD 児は児頭の発育に比べて軀幹が細い「やせ型」にあると思われたので、本年度はこの点に着目し、腹部断面積について検討した。

腹部断面積 (ACSA) は EL-scan を用い、臍静脈、肝など一定の構造が描出される断面を撮影し、写真上でプランメーターを用いて断面積を計測した。その結果、妊娠経過に伴う ACSA の変化は、14 週から 26 週までは $y = 2.0338x - 24.36$ ($x =$ 週数, $y =$ ACSA cm^2), $r = 0.9956$, 27 週から 39 週までは $y = 3.0316x - 46.14$, $r = 0.995$ でそれぞれよく近似する。正常範囲を平均値 $\pm \frac{3}{2}$ SD とすると、ACSA の増加は 14 週から 26 週まで週約 2 cm^2 の割で、27 週から 39 週までは週約 3 cm^2 の割で増加する。分娩前 2 週間の ACSA と出生児体重の相関は $r = 0.976$, $y = 51.35x - 561.44$ ($x =$ ACSA cm^2 , $y =$ 体重) である。また AFD の大多数は正常範囲内にあるのに反して SFD では全例が正常範囲以下であった。なお BPD だけについてみると SFD 11 例中 4 例が正常範囲を下回っていたにすぎない。以上のように ACSA の測定は児体重予測とくに SFD の出生前診断に有用であることが判明した。

2) 胎児成長ホルモンの意義 (富山医大・柳沼)

SFD の発生要因を検索する目的で前年度において臍帯血中 HGH と児体重の関係を検討した。その結果、生下時体重と臍帯血中 HGH は有意な負の相関関係にあり、それは胎児の低エネルギーに対する反応の結果ではないかと推論した。本年度はさらにこの推測を裏付けるための研究を行った。臍帯血中 HGH およびブドウ糖を測定したが、HGH と生下時体重は負の相関 ($r = -0.64$) に、HGH とブドウ糖濃度は負の相関 ($r = -0.53$) にあることが判明した。すなわち、ブドウ糖を含むエネルギー供給が減少するときには血中の HGH が増加し、限られた範囲において胎児は大きくなると考えられ、SFD の発生には胎児自身の HGH が関係している場合が多いことが示唆された。

3) 胎児発育遅延に対するマルトース投与ならびに SFD 児の神経学的予後 (国立大蔵・堤)

昨年度報告した SFD 児体重予測式を応用し、IUGR と診断した 23 例に治療の目的で 10% マルトース液を投与した。投与期間は 27 週より 39 週、投与日数は 11 日から 50 日、投与量は 1 日 10% マルトース液 500 ml 連日ブ総投与量 5,500 ml から 25,000 ml である。投与群では 23 例中 6 例 (26.1%) が SFD であり、17 例 (73.9%) が AFD であった。これに反して対照群では 10 例中 6 例 60% が SFD で投与群に比べて有意に高率であった。

昭和 48 年 1 月から 53 年 12 月までに出生した SFD 児 284 名について、その神経学的発達を検索した。その結果、重症な知能障害、脳性麻痺は少なく、MBD 的要素をもった境界児が多数存在した。しかし真の MBD か否かは小学校低学年まで観察が必要なので、今後さらに追求する予定である。

4) IUGR に対するマルトースの出生前輸液療法 (日医大第 2・荒木)

妊娠中胎児発育遅延と診断されたものにインスリンに依存性のない二糖類マルトースを投与し、その効果を検討した。過去 5 年間の SFD 出生率は平均 5.9% であるが、マルトースを使用しない時期では 6.8%、使用後では 4.9% であった。また、妊娠中 IUGR と診断されたものに 10% マルトース 500 ml/日 5 日間投与した。その結果、80 例中 23 例 (28.8%) が SFD であり、57 例 (71.2%) が AFD であった。また、無効例のうち 89.4% が母体に合併症を有していたが、とくに重症妊娠中毒症、骨盤位、臍帯異常、母体低身長では効果が期待できなかった。さらにマルトース投与後の小児追跡調査では、運動機能、精神発達、言語、社会性などについてとくに無投与群と差を認めなかった。

5) SFD の成因と在胎時対策に関する研究 (奈良医大・一条)

実験的 SFD 発生ラットに Theophylline を投与して胎盤の内因性 cyclic AMP を増加させ、胎盤の物質輸送力ひいては母児間の物質通過性を改善し、SFD を治療しようと試みて本研究を行った。実験的 SFD は Actinomycin D 0.07 μ g/g 投与によって作成し、Theophylline は第 16 日～第 20 日まで 1 日 2 回、各 2.5 mg を静注した。その結果、¹⁾胎仔体重は cont 4.42 \pm 0.30 g, AcD 群 4.02 \pm 0.40 g, AcD+Theophylline 群 4.41 \pm 0.33 g であった。²⁾SFD 発生率は cont 群 5.1%, AcD 群 4.2.1%, AcD+Theophylline 群 5.8% であった。³⁾胎盤重量, cont 群 0.55 \pm 0.086 g, AcD 群 0.54 \pm 0.094 g, AcD+T 群 0.51 \pm 0.077 g,⁴⁾この他、胎仔肝 cyclic AMP 量、胎盤 cyclic AMP 量、胎仔肝における ¹⁴C-leucine 取り込み、胎仔肝における glycogen 量などいずれも AcD 投与により低下したものを Theophylline 投与によって回復せしめ得た。

6) 胎児発育とアミノ酸代謝 (岡山大・江口)

胎児には母体と異なった胎児特有の代謝調節が存在し、この代謝調節の異常が発育障害の原因のひとつであると考え、細胞レベルにおけるアミノ酸代謝について検討した。目的のためにラットについて、グルタミン酸脱水素酵素 (GDH) 活性の測定、GDH の activator の検討、GOT の測定、肝組織アミノ酸 21 種の分析を行った。その結果、成熟ラット肝ではアンモニアは尿素サイクルを経て解毒代謝されるが、胎仔では尿素サイクルは未発達であり、自らの成長、発育に対して合目的にアンモニア

を蛋白合成に利用している。そしてその最初のステップを規制しているのが必須アミノ酸（分岐鎖アミノ酸）であることが判明した。

3年間の研究成果の総括

本研究班の3年間の研究成果を要約すると次の如くである。

1) SFDの成因に関して

梶は極小未熟児の産科的背景を詳細に検討し、特に重症妊娠中毒症が重要であることを認め、柳沼は胎児臍帯血中HGHとブドウ糖濃度を測定し、胎児発育には胎児自身のHGHが強く関与していることを認めた。また江口はラット胎仔のアミノ酸代謝調節は成熟ラットのそれと異なり、胎仔特有なものがあることを認め、この機構を解明することにより胎児発育の病態を明確にし、かつ治療への応用の可能性のあることが示唆されたという。

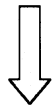
2) 診断基準に関して

中山は胎盤産生ステロイドホルモンを測定し、estradiol, estriol, 16α -OH progesterone, progesterone, 16α -OH-pregnenolone, 16α -OH-DHAなど複数ステロイドと（腹囲）²×（子宮底長）をコンピューター処理し、きわめて高率にIUGRを診断しうることを発表した。鳥越は胎盤産生酵素のうちHSAP, CAP, diaminoxidase (DAD), および total · heat stable- β -NAG (N-acetyl- β -D-glucosaminidase) の測定はSFD診断に有用であることを認め、山口も血清HSAP, CAPの予想曲線を作成し、酵素測定によるSFD診断には欠かさない方法であることを認めた。また荒川は母体血清蛋白分画とSFDの関係を検し、特に β_1 -Sp₁-glycoproteinの診断的意義を認め、さらにSDS-polyacrylamide gel泳動による母体蛋白分画分析の出生前診断の可能性を研究した。高田は多数の母体情報、胎児機能情報、胎児発育情報を用いるSFC診断の可能性を検し、木川も各種臨床パラメーターから出生体重予測の重回帰式を作成し、とくに胎児腹部断面積による診断が有用であることを認めた。

3) 対策・治療に関して

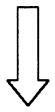
木川は糖尿病合併や重症妊娠中毒症はIUGRのみならずとくに子宮内胎児死亡をおこしやすいので監視が必要であるが、それにはE₃やhPLの測定よりnon stress testによる検索が有効であるという。治療について、荒木および梶はインスリンに依存性のない二糖類マルトースの投与がIUGRに有効であり、本治療によりいずれもSFC児出生率を減少せしめ得たという。また、一条は実験的IUGRにTheophyllineを投与し、ラットSFDの発生を防止できることを認めた。

以上、3年間の研究によって心身障害発生と関連の深いSFDの成因、診断基準、対策・治療の一端を明らかにし得た。



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



胎児発育遅延は心身障害発生ときわめて関連が深いが、なおその発生原因については不明な点が多い。しかもそればかりでなく臨床に直結した早期診断法、さらに発生防止対策あるいは治療法についてもなお十分と言えないのが過去数年来の現状であった。本研究班は、心身障害発生防止対策の一環として胎児発育遅延の要因を究明し、早期診断法の基準を設定し、併せて発生防止対策・治療法を確立する目的で過去3年間本研究を行ってきた。

以下、昭和54年度の研究結果を報告するとともに3年間の研究を総括し報告する。