

SFD の診断基準に関する研究

胎児-胎盤系ホルモンによる SFD の 診断基準に関する研究

昭和大学医学部産婦人科学教室

中山 徹也 荒木 日出之助
矢内 原 巧 平 戸 久美子
小 島 彬 丸 山 正 次
瀬 尾 文 洋

胎児-胎盤系で生成されるステロイドホルモンが estriol にみられる如く胎児の状態を反映していることから、母体血中ステロイドホルモン測定による胎児発育判定(診断)法を試みた。従来より尿中 estriol, pregnanediol 値がある程度胎児発育の指標となり得ることが認められているが、これらによる SFD の診断には限度があることが判明してきた。また、胎児-胎盤系で産生されるホルモンは estrogen, progesterone 以外多種あるため、我々は多数のステロイドホルモンの測定法を確立し、それぞれのホルモン値と SFD 妊娠の関連を検討して来た。その結果、estradiol, estriol 等の estrogen 値, progesterone, 16α OH-progesterone 等の胎児胎盤系の主生成ステロイド値はいずれも SFD で低値傾向を認め、更に胎児性ステロイドである遊離型 16α OH-DHA が高値傾向であることが判明した。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。そこで今回は多数ステロイドの同時測定値よりコンピューターを用いた SFD の判定法を試みた。

方 法

I) 対象：昭和大学病院産婦人科受診中の妊娠 30 週以後の妊娠 71 例を対象とした。採血時期及び分娩後児が SFD であったものと AFD であったものによって次の如く分類した。

i) 妊娠 30~35 週に採血し分娩後 SFD であったもの(15 例)

ii) 妊娠 30~35 週に採血し分娩後 AFD であったもの(16 例)
iii) 妊娠 36~42 週に採血し分娩後 SFD であったもの(20 例)
iv) 妊娠 36~42 週に採血し分娩後 AFD であったもの(20 例)

II) 血中ステロイド同時測定法

外来受診時に採血した母体末梢血中 20 数種のステロイドを RIA 法により同時測定した。血清はおおよそ 6 部分に分け、遊離ステロイドは回収率補正用 3 H-steroid 添加後エチルエーテルで抽出し sephadex LH-20 column を用いベンゼン・メタノール混合溶液で溶出し、各分画を得た。抱合型ステロイドは、遊離型ステロイド抽出後更に回収率補正用の 3 H-steroid を添加し solvolysis 又は酵素を用いた加水分解法で遊離型ステロイドに変換し、以下遊離型ステロイドと同様に分離した。各分画は一部分をカウントし回収率を求め、残りを表-1 に示した各々のステロイドと特異的に反応する抗体を用い RIA 法で測定した。

III) 多変量解析法

各ステロイド値及び臨床データをコンピューターに導入し、各々の相関、主成分分析、及び判別分析を試みた。使用コンピューターは HITAC-180, プログラムパッケージは BMD である。

結 果

I) 血中ステロイド値

SFD 妊娠での個々のステロイド値を正常のそれと比較すると、平均値としては遊離型及び抱合

型 estrogen 値は低値を示し、又 DHA 16 α -OH-DHA-S, 16 α OH-pregnenolone 等は高値を示した。しかし SFD 例の個々の血中値は正常値の平均土 S.D. の範囲の中に含まれるものが多く単一ステロイドによる判別は不可能であることが判った(図 1. 2. 3)。

II) コンピューターによる主成分分析

同時測定したステロイド値を用い主成分分析を試みた。各々の因子得点 Z_1, Z_2 を各々 x, y 軸上にプロットすると、正常と SFD 群の 2 群に大別する事ができるがなお正常群中に若干の SFD 群が混入する。なお各々の因子に影響を与えている因子は 30~35 週では progesterone estriol 値, 36~42 週では estetrol, 16 α OH-DHA 値等であることから、これらのステロイドが両者の鑑別に何らかの意義を有している事が示唆された(図 4)。

III) コンピューターによる判別分析

次いで同時測定した 19 種のステロイド値を用いて判別分析を行なった結果を示す。判別関数の値を縦軸とし、左右に正常群 SFD 群の各症例をプロットすると識閾値より以下に 20 例中 19 例の SFD が判別でき、同様 20 の正常例中 19 例は識閾値以上の値となった。すなわちその正診率 (correct classification) は 95% であり誤診率は 5% である(図 5)。

同時のプログラムを用い、測定ステロイドの数を estriol から始まり、2 種、3 種と増加させた場合の正診率の変化を図に示した。estriol 1 種だけでは 65% であった診断率はステロイド数の増加に従い上昇し、5 種では 90% 10 種では 95% となった(図 6)。

妊娠 35~42 週の場合と全く同様に 30~35 週における血中 14 種のステロイド値に更に(腹囲)² \times (子宮底)の値を臨床データとして加え判別分析を行った。末期と同様 estriol 値 1 つの場合正診率は 45% にとどまるが steroid 値を増し 6 種のステロイド値を用いることで 93% 上昇し、これに臨床データを添えると正診率は 100% となった(表 2)。

以上の如く、コンピューターを用いた多変量解析により、個々のステロイド値からでは判別でき

ない SFD 妊娠を、30 週以後ではステロイドの同時測定値から極めて高い正診率で診断できることが示された。

考 案

妊娠中著しく増量するステロイドホルモンは estriol の動態にみられる如くその基源が胎児側にありかつ胎児機能に関与していることから胎児胎盤系機能検査としての意義は極めて大きい。しかし妊娠中の母体及び臍帯血の検索によって胎児-胎盤系で生成されるステロイドは多岐にわたることが明らかとなり、またその生成調節機構は複雑である。

母児間の多数のステロイドの相関を検討してもそこに一つの規則性を見出すことは困難である。測定した個々のステロイド値の動向から SFD 妊娠においては estrogen, progesterone 系がいずれも低値傾向を示し、一方 Δ^5 系ステロイドは、それに対応する Δ^4 系ステロイドに比し高値傾向を認めた。このことは胎盤における sulfatase, 3 β HSD 等のステロイド生成酵素活性の低下を示唆している。しかしいかなるステロイド値を用いても、SFD 妊娠の診断には限度があり、ここに多岐のステロイド値による総合判定が必要であることが明らかとなった。そこで今回コンピューターを用いた因子分析を試み SFD 妊娠におけるステロイドホルモン値の特徴を解析した。更に主成分分析法により選別されたステロイドを用い判別分析を試みた結果、複数のステロイド値により、SFD 妊娠が明確に診断できる可能性が示された。このことは複雑なステロイド環境にも一定の規則性のあることが示唆され、さらに、SFD 妊娠特有の steroidal profile が存在することが明らかとなった。複数の測定ステロイド値によって SFD 妊娠を明確に判別し得た今回の実験結果の臨床的価値は極めて大きい。更にこのことは SFD 妊娠における、あるステロイド生成機序の解明のみならず、SFD 成因究明の一助となろう。このことは、たとえば潜在的胎盤機能不全、分娩発来等胎児-胎盤系ステロイド生成に関連する妊娠の生理、病態の解明と診断に今後血中ステロイド値測定が新しい方向づけを有するものと考えらる。

表1 Steroids measured and antibodies used

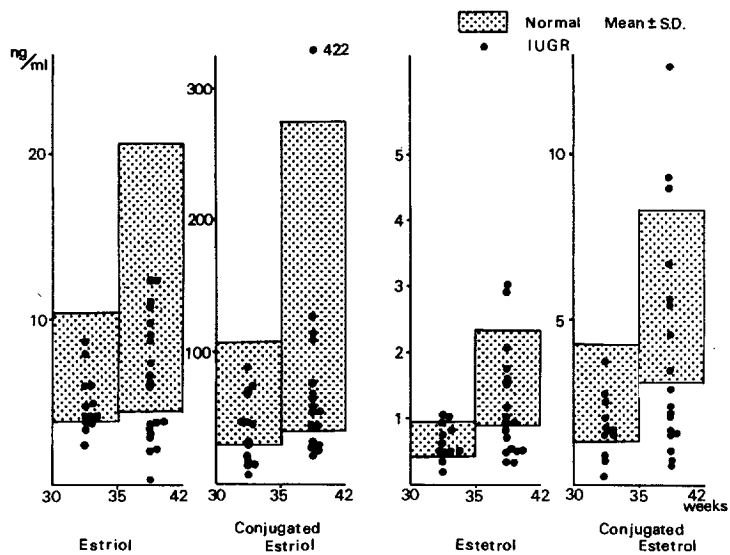
steroids	antiserum against
cortisol	cortisol-21-hemisucc-BSA
cortisone	cortisone-21-hemisucc-BSA
progesterone	progesterone-3-CMO-BSA
16 α OH-progesterone	16 α OH-progesterone-3-CMO-BSA
20 α OH-progesterone	20 α OH-progesterone-3-CMO-BSA
pregnenolone	pregnenolone-3-succ-BSA
16 α OH-pregnenolone	16 α OH-pregnenolone-3-succ-BSA
DHA	DHA-11 α -succ-BSA
16 α OH-DHA	16 α OH-DHA-7-CMO-BSA
16 α OH-androstenedione	16 α OH-DHA-3-succ-BSA
16 α OH-testosterone	16 α OH-testosterone-3-CMO-BSA
androstenediol	5-androstene-3 β ,17 β -diol-11 α -succinoyloxy-BSA
androsterone	} androsterone-17-CMO-BSA
5 α -androstenediol	
estrone	} estriol-16-17-dihemisuccinate-BSA
estradiol	
estriol	
estetrol	estetrol-3-CME-BSA

表2 Reliability of diagnosis for IUGR

variables	normal		IUGR	
	number=16	(%)	number=15	(%)
1 steroid	7	(44.8)	11	(73.3)
2 steroids	11	(68.9)	11	(73.3)
3 steroids	14	(87.5)	12	(80)
4 steroids	14	(87.5)	13	(86.7)
5 steroids	15	(93.8)	14	(93.3)
6 steroids	15	(93.8)	14	(93.3)
6 steroids + C.F.	16	(100)	15	(100)

C.F.: clinical factor = (girth (cm))² x FUt (cm)

☒ 1 Maternal serum Estrogen levels in IUGR pregnancy



☒ 2 Maternal serum C₁₉-Steroid levels in IUGR pregnancy

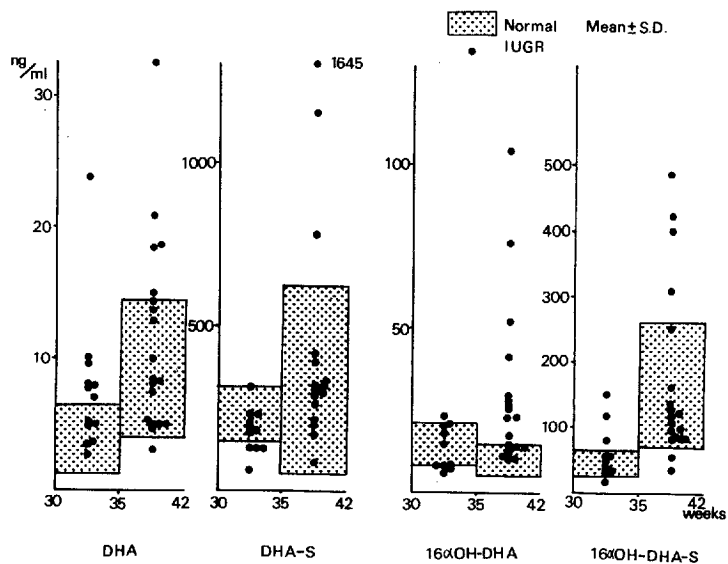


图 3 母体血清 C₂₁-Steroid 水平在 IUGR 妊娠

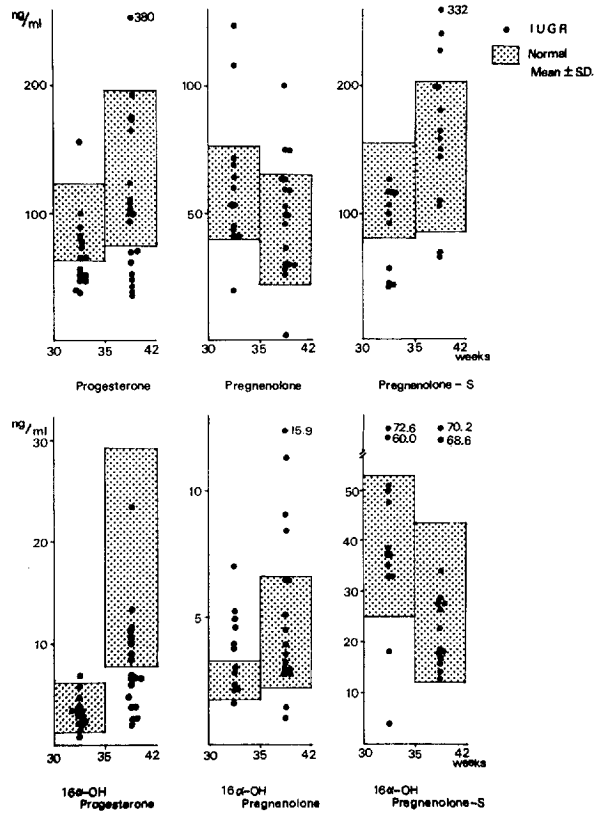
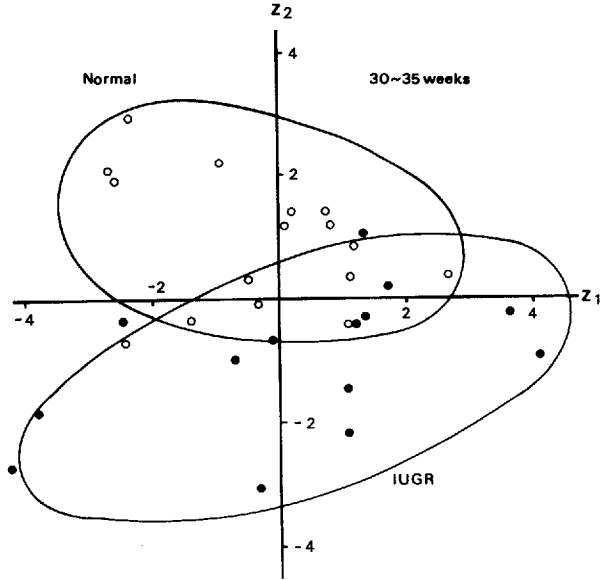


图 4

Diagnosis of IUGR by principal component analysis
using hormone levels



Variables highly correlated with Z_1 and Z_2

Z_1 : Estriol, 16α OH-Progesterone, 16α OH-DHA-S

Z_2 : Progesterone, 16α OH-Pregnenolone-S, 16α OH-DHA

図5 判別分析によるSFD診断

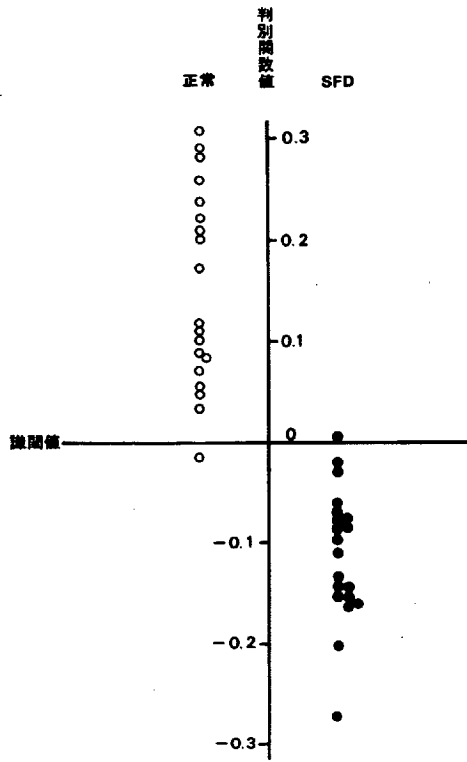
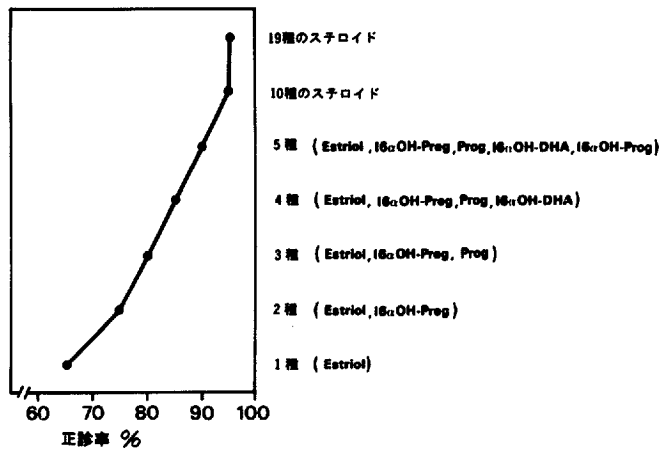
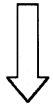


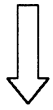
図6 血中ステロイドによるSFDの正診率





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



胎児一胎盤系で生成されるステロイドホルモンが estriol にみられる如く胎児の状態を反映していることから、母体血中ステロイドホルモン測定による胎児発育判定(診断)法を試みた。従来より尿中 estriol, pregnanediol 値がある程度胎児発育の指標となり得ることが認められているが、これらによる SFD の診断には限度があることが判明してきた。また、胎児一胎盤系で産生されるホルモンは estrogen, progesterone 以外多種あるため、我々は多数のステロイドホルモンの測定法を確立し、それぞれのホルモン値と SFD 妊娠の関連を検討して来た。その結果, estradiol, estriol 等の estrogen 値, progesterone, 16 OH-progesterone 等の胎児胎盤系の主生成ステロイド値はいずれも SFD で低値傾向を認め、更に胎児性ステロイドである遊離型 16 OH-DHA が高値傾向であることが判明した。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。そこで今回は多数ステロイドの同時測定値よりコンピューターを用いた SFD の判定法を試みた。