

D. 胎盤機能・児発育成熟の判定に関する研究

一条元彦 (奈良医科大学産婦人科)
望月真人 (神戸大学医学部産婦人科)
桑原慶紀 (東京大学医学部産婦人科)
日高敦夫 (大阪市立大学
医学部産婦人科)

1. 尿中E₃値と胎児管理

胎児胎盤機能検査法として母体尿中E₃測定の意味はすでに広く認められている。桑原らは尿中E₃値による胎児管理の一試として、妊娠38週1日以後の分娩について、分娩前一週間以内にE₃キット法で測定した尿中E₃値と fetal distress (F.D) および新生児 Apgar score との関係を検討し、F.D出現率はE₃20mg/day以下で、新生児仮死率は10mg/day以下で有意の増加を認めなかった(表1)。

2. 血中E₃値と胎児管理

尿中E₃値は代謝速度、腎機能、尿量などに依存度が高いから、そのような影響を出来るだけ除外する必要性を考慮して母体血中E₃値の測定に期待が持たれる。血中E₃値測定にはRIAが用いられ、比較的血液中レベルが高いので、特異性の優れた抗体を使用すればクロマトグラフィなどの前処理過程を必要とせず、かなり迅速に結果が得られる。しかし放射性同位元素を使用するため、それなりの設備を要することが難点であろう。母体血中E₃も非抱合型を測定するか、抱合型あるいは総エストリオールを測定するかが問題となるが、胎児胎盤系のE₃産生を最も速やかに反映するのは非抱合型である(図1)。したがって、胎児の急変が予測される妊娠中毒症妊娠などの管理では、母体血中非抱合型E₃の測定が大いに望まれる。今後は次第に母体血中E₃測定が尿中E₃測定にかわって検査の主流となっていくものと予想される。

3. 尿中E₃、血中hPLの組み合わせ測定による胎児管理

内分泌学的胎児胎盤機能検査法として、尿中E₃と血中hPLを組み合わせて測定することは、胎児機能・胎盤機能の比較的分離の点で有用な試み

である。さらに多項目を組み合わせて信頼度を高める努力も常に進められている。望月らは妊婦尿中E₃を24時間蓄尿の一部を用い、E₃ H A I R kit (ESTROTEC)により半定量した。陽性を呈した最高希釈倍数に尿量を乗じて1日尿中E₃量とした。血中hPLは、hPL L A R test kit (ゲステフォロー)で半定量した。

妊娠28週における正常妊婦の尿中E₃濃度は $1.30 \pm 6\text{mg/day}$ であり、以後妊娠末期に至るまで次第に増加し、妊娠36-40週にはプラトーとなり、ピーク値は $22 \pm 8.8\text{mg/day}$ であった。

また、血中hPL値は妊娠28週では $2.8 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$ となり以後漸増し、妊娠40週では $6.6 \pm 1.3 \mu\text{g/ml}$ となった。

正常妊娠時の尿中E₃値と血清中hPL値はともに妊娠初期より末期に向って漸増するパターンであり、一般に前者は胎児～胎盤ユニットの、後者は胎盤自体の機能状態をよく反映している。そこで、x軸にhPL値、y軸にE₃値をとった二次元座標をつくり、その平面をhPL $4 \mu\text{g/ml}$ 、E₃ $8 \sim 10\text{mg/day}$ という妊娠末期での両ホルモンの正常下限界値により分画し、モニタリングテーブルを作成した。両ホルモンがともに正常である部分をnormal zone、hPL値のみが低値の部分をlow hPL zone、E₃が低値の部分をlow estriol zone、両ホルモンがともに低値の部分をabsolutely abnormal zoneとして表現した(図2)。このようにすると胎児側異常と胎盤側異常についての、或る程度の判別が可能である。

軽症妊娠中毒症では、尿中E₃および血中hPL値は正常値から正常下限界をやや下廻る値までの間に分布する(図3)。

重症妊娠中毒症例では測定値のほとんどがabsolutely abnormal zoneへ入り、そして予後もIUGR、子宮内胎児死亡(IUFD)を

きたして不良であった(図4)。

これらのことから尿中 E_3 と血中hPL値を同時に測定し、二次元モニタリングテーブルで座標上のポイントの推移を観察すればその妊娠の予後を予想することが可能と思われ、適切な治療と分娩方式の決定のために有用な検査法と考えられた。

4. 血中 15α -hydroxy estriol 値と胎児管理

15α -hydroxy estriol (estetrol, E_4) は E_3 の 15α の位置にさらに水酸基が付いているもので、 15α -hydroxy lation が主に胎児肝で行なわれるため E_3 よりもさらに密接に胎児機能を反映すると期待された。尿中と血中RIAにより測定されるが、必ずしも E_3 より以上の胎児情報は得られず、逆にIUFD例でも正常値を示す例があり、 E_4 測定の意義はいまだ確立されていない。

5. 血中 β_1 -sp $_1$ -glycoprotein 値と胎児管理

β_1 -sp $_1$ -glycoproteinは、胎盤で合成され、胎盤重量や出生時体重との相関が密であるところから、胎盤機能検査としての意義に期待が持たれている。特に重症妊娠中毒症例では、低値を示し、児の予後判定に有用であると考えられる。

6. 血中11-deoxycortisol 値と胎児・胎盤機能

桑原らは、母体血中の11-deoxycortisolの大部分が胎児由来であることを見出し、胎児副腎皮質のコルチコステロイド産生能の指標として用いようか否かを検討している(図5)。

7. OSST, NST, 尿中 E_3 , 血中hPL, 血中CAPなどの組み合わせ測定による胎児管理

日高らは、胎児、胎盤機能検査法として、OSST(oxytocin, step stress test: NST(non stress test)), 尿中 E_3 , 血中hPL, 及びCAPを実施し、妊娠35週以後~分娩1週間以内に2種類以上の検査を実施をした564例につき以下の検討を行った。

分娩時胎児仮死(type II dipsの発症3回以上)発症の頻度は、OSST 0.05単位UPI群では65%に認められ、次いでACC(-)群と尿中 E_3 10

mg/day以下の群に多発した。SFD(small for date)の発症は尿中 E_3 が10mg/day以下の群に46%と、最も高い関連が指摘された(表2)。

さらに各種胎盤機能のCombinationによる検討を行うと(表3), type II dipsの発症は0.05単位UPIとNST時LTV<10bpmの組合せでは89%と高率であり、SFDの発症は、0.05単位UPIと尿中 E_3 10mg/day以下との組合せで67%のごとく、単独データによるよりさらによく予知しうることが認められた。

妊娠中毒症妊婦につき検討するとOSST 0.05単位UPIやNST non-reactiveの発症は高血圧群にやや多い傾向にあった。さらに分娩時type II dipsの発症及びlow Apgar score児やSFD児の出生に関しても、高血圧群に有意に高い傾向があり、これらは尿中 E_3 も低値を示した(表4)。

高血圧が3週間以上持続した症例では正常群や3週間以内の群に比しNST non-reactiveな症例が明らかに多く、OSSTにおいても0.05単位UPIの症例が多く、胎児胎盤系機能の予備能の低下がうかがわれた(表5)。

重症妊娠中毒症ではNST non-reactiveが82%と高率に認められた。0.05単位UPIの症例も多く、尿中 E_3 値も低値であった(表6)。

つぎにOSSTと尿中 E_3 の両検査について、中毒症と胎児発育状態につき検討した。児の体重/身長比は尿中 E_3 値が高いほど大きく、児が太っていることを物語っているが、OSST 0.05単位UPI群において、 E_3 10mg/day以下の群では妊娠中毒症例が多く、やせ型のasymmetricなSFD児が多数認められた(表7)。

胎盤/胎児重量比を検討してみると、OSST normalを示す症例では E_3 の値にかかわらず比較的胎盤重量が重いことが認められ、胎児胎盤系がよく保たれているようであった。一方、 E_3 20mg/day以上で0.05単位UPIの症例では、normal patternに比し胎盤重量はやや低値を示し、feto-placental-disproportionの可能性が示唆された。しかし尿中 E_3 が10mg/day以下でOSSTが0.05単位UPI群では逆にこの比が最も高く、このことは胎盤の変性などが原

因であると考えられた(表8)。

8. DHAS 負荷試験

望月らは母体にDHAS 50mgを静注し、投与前ならびに投与後15分、30分、60分、120分、180分および240分後の血中estradiol-17 β (E₂)をCISRIA KITで測定した。DHASのestradiol 17- β への総転換率を次式により算出した。

$$E_2 \text{ CR}(\%) = \frac{\Delta e \times \text{総血清量}}{\text{DHAS}} \times 100$$

$$De(\text{ng/ml}) = \sum_{t=0}^{t=1} f(x)$$

$$x(\text{分}) = 15, 30, 60, 120$$

総血清量はHytténの成績より4000mlとした。

正常妊娠各時期の妊婦にDHAS 50mgを静注したあとの血中E₂レベルの動態は図6のごとくである。濃度は平均値 \pm SDで表現してあるが、妊娠20週から40週の各時期では、E₂レベルは投与後15分で急増し、30分でピーク(妊娠36~40週で約220%増)になり以後漸減した。

図7は妊娠36週から40週における妊娠中毒症例のDHAS投与後血中E₂レベルである。

軽症と重症ではそのパターンが相違し、軽症例でのパターンは正常妊娠のそれと変わらないが、重症例になるとピーク時間はDHAS投与後60分あるいは120分へと遅延し、さらに血中E₂濃度も低下した。即ち、血中E₂レベルのパターンは妊娠中毒症の病態によって異ったパターンをとるが、重症になればなるほどピーク時間の遅延とE₂濃度の低下が著明となった。モデル化すると図8のごとくで、aとbは軽症、cとdは重症中毒症によくみられるパターンであった。

DHAS投与後の経時的なE₂蓄積転換率(E₂CR%)をy軸に、E₂への転換におけるピークの出現時間をx軸にとり、両者の相関関係から妊娠中毒症の病態を分析した。

正常妊娠28週から40週における30分、60分、120分のE₂CR(m \pm SD)は妊娠28週~34週では3.0 \pm 1.0, 7.0 \pm 2.8, 14.0 \pm 5.5であり、妊娠36週~40週では3.3 \pm 1.4, 7.5 \pm 3.0, 15.0 \pm 6.5であった。上述の30分および120分までのE₂CRをy軸に、ピーク出現時間をx軸

に、妊娠28週~34週での妊娠中毒症例の成績を図9に示した。

高血圧主徴型妊娠中毒症では、その病態が重症であればあるほど、ピーク出現時間の遅延と120分E₂CRの低下が認められた。特に妊娠34週で子宮内胎児死亡をきたしたケースでは、この傾向が著明であった。妊娠36週~40週での妊娠中毒症の成績を表現したのが図10である。軽症例では約30%にピーク出現時間が正常妊娠に比し遅延していたものの、30分E₂CRは正常範囲にあった。重症例ではピーク出現時間は60分に全症例の50%が、正常妊娠に比べ遅延し、30分までのE₂CRは正常妊娠の値よりあきらかに低下していた。120分までのE₂CRの増加を追跡すると、ピーク出現の遅延した重症例でも正常妊娠のE₂CRに近づく傾向をみせたが、子宮内胎児死亡例や高血圧主徴型重症例ではいぜんとして正常妊娠の120分E₂CRの範囲から逸脱した。これらの症例では低体重児出産が目立った。

つまり、このような図表系を利用すると妊娠中毒症は軽症型と重症型に明らかに区別されるし、DHAS投与後のE₂ピーク出現時間の遅延とともに120分E₂CRから逸脱するケースはより重症であって、潜在的な胎盤機能不全の存在が強うたがわれることになる。

9. 血中HSAP, CAP, LAP値と胎児管理

CAP, LAP, HSAPなどはいずれも胎盤絨毛細胞より産生放出される酵素で、その母体血中濃度は胎盤機能を良く反映する。

一條らは、CAP, LAP, HSAPなどを妊娠期間中の一回測定値に依り評価するよりは、数日ないし数週間隔で得た多数回測定値をpattern化して評価する方法が著しく優ることを報告してきた。またpattern化については独特の予想値曲線を提示して、これに従うのが有用であることを述べてきた。

HSAP値が予想値曲線の \pm 15%の帯域からはみ出る現象は何らか胎盤機能に変動が起っていることを推測させる。たとえば図11のpattern aは正常なHSAP値推移すなわち正常な胎盤発育・胎盤機能の発現を推測させるpatternであるが、pattern Cは胎盤機能の低下を、pattern

eはさらに重篤な低下を推測させる。pattern dは一過性の機能低下の後回復を示すものであろう。

したがってHSAP patternは胎児発育と良く関連する。pattern a, bではSFDの発生頻度は6%程度と少なく、これに比してpattern eはSFDの発生頻度が60%と、10倍の高率を示した。これらのHSAPの成績はCAP, LAP

でも同様に成り立つが、ここでは省略する。

以上のごとく胎児胎盤機能検査はデータの読みがかなり適確化した。しかしながら更に詳細にわたって読み得るべきであり、測定法の開発や、組み合わせの多様化などにより一層の進歩を求めて行きたい。

表1. 母体尿中E₃値と胎児の予後
(S46~50年, 満期産, E₃分娩前1週間以内)

母体尿中E ₃ mg/day	症例数	fetal distress(+)		Apgar 7以下	
25~	162	26	16.0%	18	11.1%
20~25	34	5	14.7	0	0
15~20	30	10	33.3	6	20.0
10~15	8	4	50.0	0	0
~10	8	5	62.5	4	50.0
計	242	50	20.7	28	11.6%

表2. 各種胎児・胎盤機能検査と分娩時Type II dips及び児の予後

	Type II dips % (n)	SFD % (n)	Apgar score (mean)
OSST. O.05 IU UPI 12% (65/564)	65 (42)	25 (16)	8.2
NST. LTV < 10 bpm 12% (50/415)	38 (19)	24 (12)	8.7
NST. ACC(—) 16% (68/415)	43 (29)	28 (19)	8.7
Urinary E ₃ < 10 mg/D 8% (46/564)	43 (20)	46 (21)	8.4
HPL < 5 18% (41/233)	37 (15)	29 (12)	8.9
CAP < 150 29% (26/89)	27 (7)	19 (5)	9.1

ACC=Acceleration

(Within 7 days before delivery, 35GW ≤)

表 3. 各種胎児・胎盤機能検査の組合せによる Type II dips と SFD 発症の予知

SFD	Type II dips	Incidence of Type II dips						SFD
		OSST 0.05IUUPI % (n)	NST LTV<10 % (n)	NST ACC(-) % (n)	Urinary E _s <10 % (n)	HPL<5 % (n)	CAP<150 % (n)	
	OSST.0.05IUUPI 65/564 12%		89 (8/9)	69 (9/13)	67 (10/15)	71 (5/7)	50 (1/2)	0.05UPI
	NST.LTV<10bpm 50/415 12%	56 (5/9)		69 (11/16)	64 (7/11)	56 (5/9)	0 (0/2)	LTV<10
	NST.ACC(-) 68/415 16%	62 (8/13)	63 (10/16)		64 (9/14)	58 (7/12)	0 (0/2)	ACC(-)
	UrinaryE _s <10mg/D 46/564 8%	67 (10/15)	64 (7/11)	64 (9/14)		29 (2/7)	25 (1/4)	E _s <10
	HPL<5 μg/ml 41/233 17%	43 (3/7)	56 (5/9)	50 (6/12)	29 (2/7)		0 (0/4)	HPL<5
	CAP<150 mU/ml 26/89 29%	50 (1/2)	0 (0/2)	0 (0/2)	25 (1/4)	0 (0/4)		CAP<150
Incidence of SFD								

ACC=Acceleration (Within 7 days before delivery, 35GW ≤)

表 4. 妊娠中毒症例の胎盤機能と児の予後

	OSST 0.05IUUPI % (n)	N S T		尿中E _s mg/day (n)	Type II dips in labor % (n)	Apgar score ≤ 7 % (n)	SFD % (n)
		LTV<10 % (n)	ACC(-) % (n)				
対照群	10 (25/252)	13 (19/151)	11 (16/151)	24±9* (158)	12** (282/2263)	3.7* (85/2300)	4.4** (108/2427)
蛋白尿・浮腫群	12 (22/177)	21 (20/97)	20 (19/97)	21±9 (108)	17 (200/1167)	4.4 (51/1169)	3.1 (38/1240)
高血圧群	13 (14/107)	30 (18/61)	36 (22/61)	19±7* (61)	18** (78/424)	7.5* (32/428)	10.9** (50/457)

S.48~S.56

(Within 7 days before delivery, 35GW ≤)

** : Sig(+) P<0.01

* : Sig(+) P<0.05

表 5. 妊娠中毒症の高血圧の持続期間と各種胎児・胎盤機能および児の予後

	NST		OSST		mean Urinary E ₃ mg/day	Type II dips % (n)	SFD % (n)	LFD % (n)	mean Apgar score	Toxemia severe % (n)
	LTV (10 % (n))	ACC(-) % (n)	0.05UPI % (n)	APA (50 % (n))						
Normal pregnancy n=30	7 (2)	10 (3)	7 (2)	11 (5)	22±5	13 (4)	0	7 (2)	9.2	/
Hypertension < 3W n=45	20 (9)	27 (12)	9 (4)	22 (5)	24±7	22 (10)	4 (2)	20 (9)	9.0	4 (2)
Hypertension ≥ 3W n=16	56 (9)	63 (10)	25 (4)	40 (5)	17±9	31 (5)	44 (7)	6 (1)	8.7	56 (9)

ACC = Acceleration

(Within 7 days before delivery, 35 GW ≤)

表 6. 妊娠中毒症(高血圧)と各種胎児, 胎盤機能および児の予後

	N S T		OSST		Urinary E ₃ (mean)	Type II dips % (n)	SFD % (n)	LFD % (n)	Apgar score (mean)	Hyper- tension ≥ 3W % (n)
	LTV < 10 % (n)	ACC(-) % (n)	0.05UPI % (n)	APA < 50 % (n)						
Normal pregnancy n=30	7 (2)	10 (3)	7 (2)	11 (1/9)	22±5	13 (4)	0	7 (2)	9.2	/
Toxemia mild n=50	18 (9)	26 (13)	8 (4)	22 (2/9)	23±8	20 (10)	6 (3)	20 (10)	9.0	14 (7)
Toxemia severe n=11	82 (9)	82 (9)	36 (4)	40 (2/5)	16±9	44 (5)	55 (6)	0	8.7	82 (9)
High risk pregnancy Hypertension (-) n=218	17 (37)	15 (32)	6 (13)	12 (9/73)	21±6	18 (40)	6 (14)	10 (21)	9.1	/

ACC=Acceleration

(within 7 days before delivery, 35GW ≤)

表 7. 母体尿中 E_3 , OSST成績と新生児体重/身長比

OSST Urinary Estriol mg day	Normal (n)	0.05UPI (n)	0.1, 0.25UPI (n)	UPI total (n)
$E_3 \geq 20$	68.2 ± 5.6 (86)	63.0 ± 8.4 (8)	65.7 ± 4.4 (35)	64.9 ± 7.8 (43)
$20 > E_3 \geq 10$	64.7 ± 5.8 (76)	62.3 ± 5.9 (22)	62.4 ± 9.4 (50)	62.4 ± 9.3 (72)
$10 > E_3$	55.0 ± 10.0 (5)	45.3 ± 5.4 (7)	60.1 ± 8.9 (5)	51.8 ± 8.1 (12)

(within 7 days before delivery, 35 G.W. \leq)

表 8. 母体尿中 E_3 , OSST成績と胎盤重量/新生児体重比

OSST Urinary Estriol mg day	Normal (n)	0.05UPI (n)	0.1, 0.25UPI (n)	UPI total (n)
$E_3 \geq 20$	0.183 ± 0.021 (86)	0.177 ± 0.019 (8)	0.183 ± 0.022 (35)	0.180 ± 0.022 (129)
$20 > E_3 \geq 10$	0.184 ± 0.017 (76)	0.175 ± 0.024 (22)	0.173 ± 0.022 (50)	0.174 ± 0.024 (148)
$10 > E_3$	0.186 ± 0.022 (5)	0.198 ± 0.022 (7)	0.179 ± 0.015 (5)	0.190 ± 0.020 (12)

(within 7 days before delivery, 35 G.W. \leq)

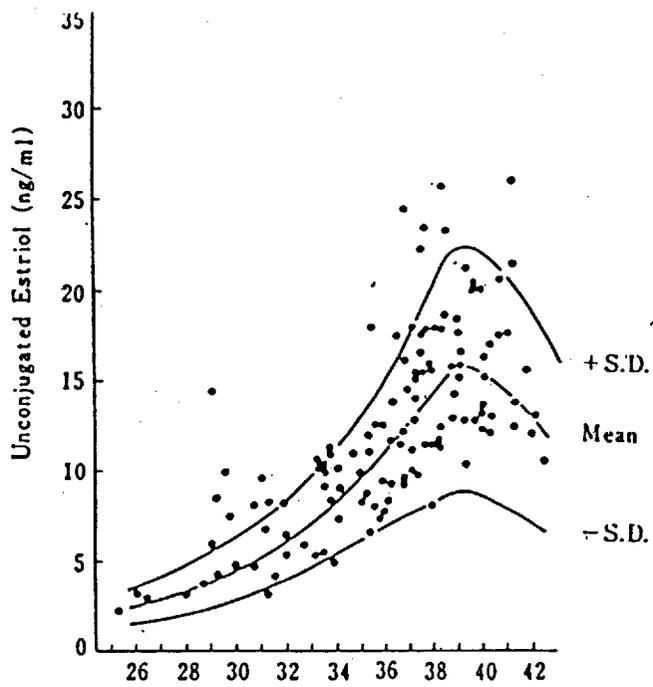


图 1. 正常妊婦血中非抱合型 E₃ 值

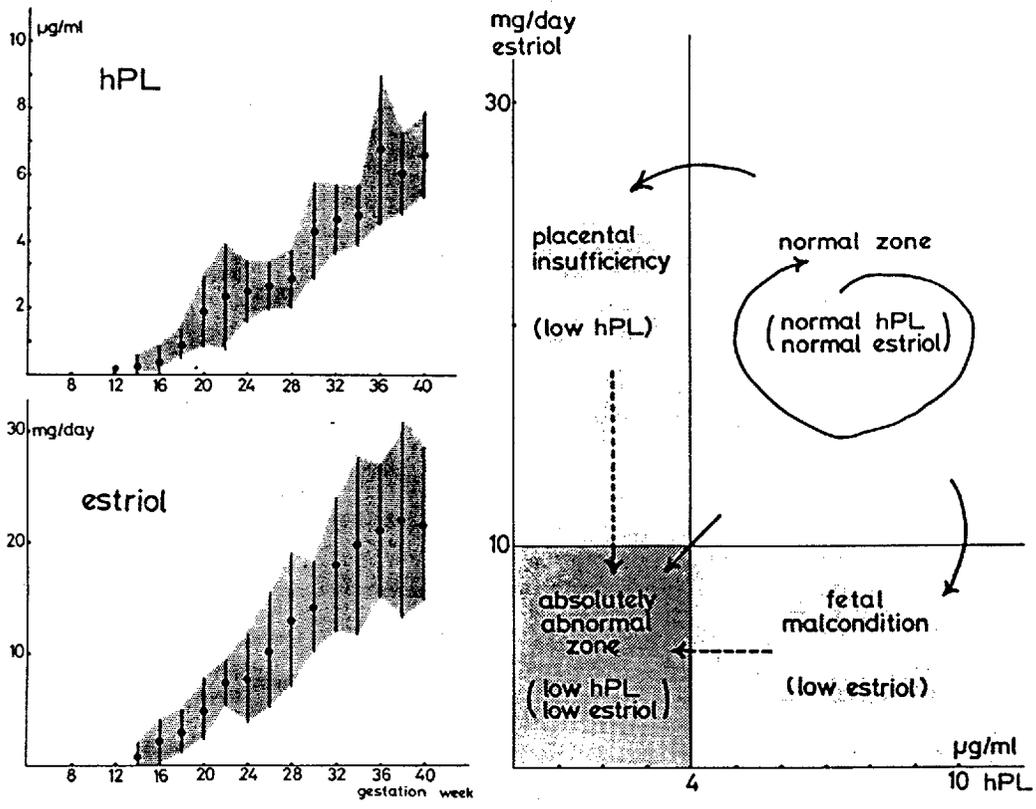


図2. 正常妊娠末期における血清hPLと尿中E₃による胎児胎盤機能のモニタリングテーブル

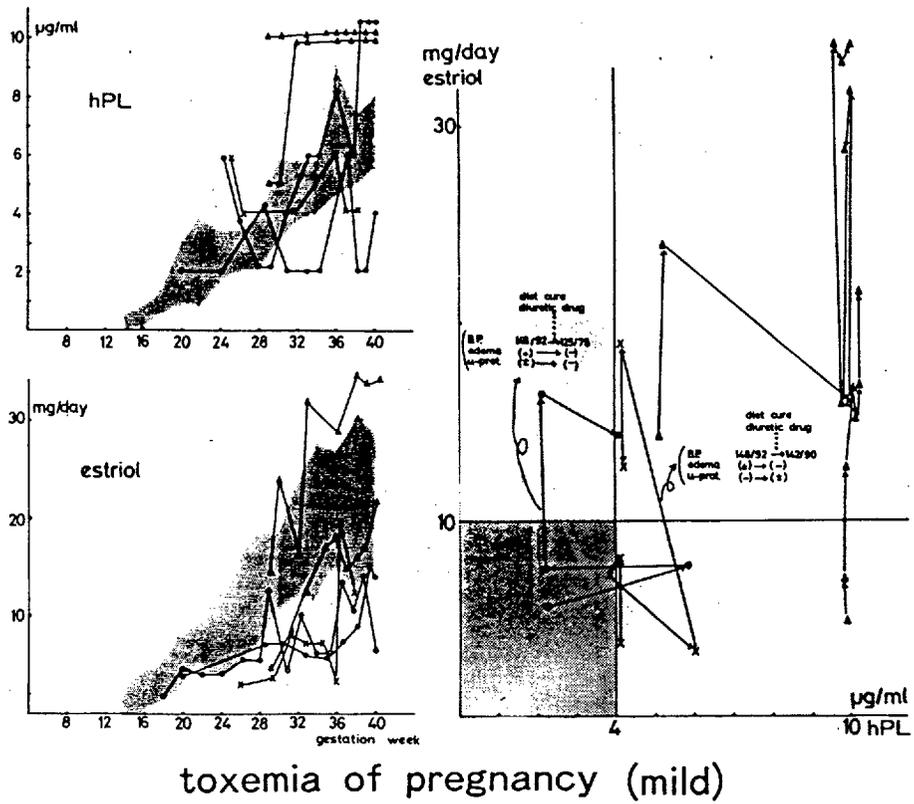
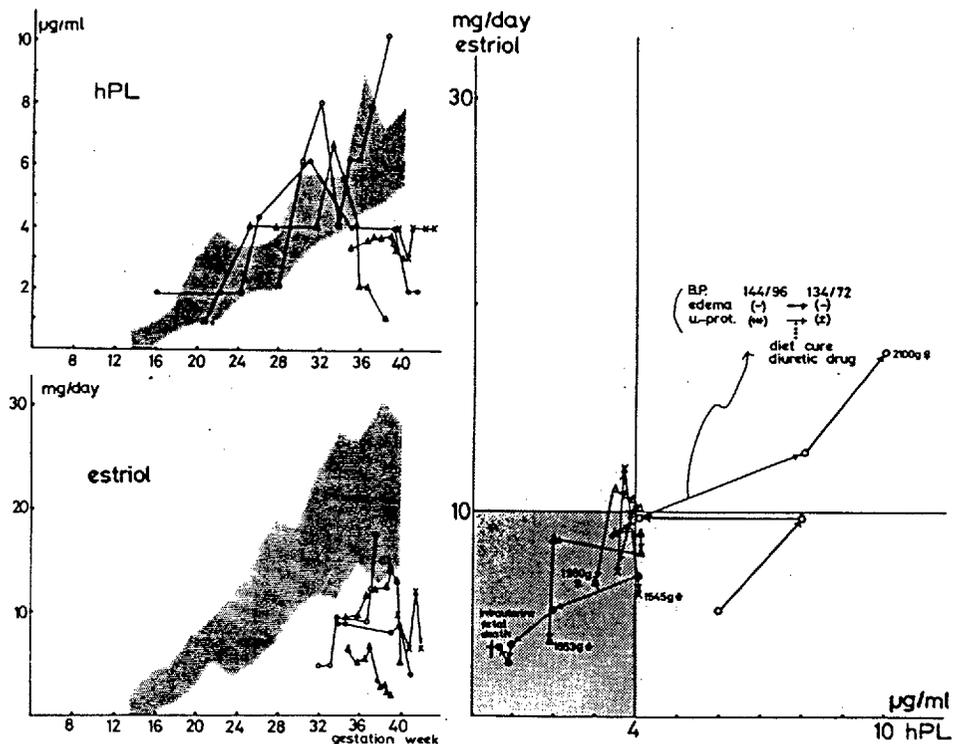


図3. 妊娠中毒症妊婦における血清hPLと尿中E₃値の推移(妊娠中毒症軽症)



toxemia of pregnancy (severe)

図4. 妊娠中毒症妊婦における血清hPLと尿中E₃値の推移(妊娠中毒症重症)

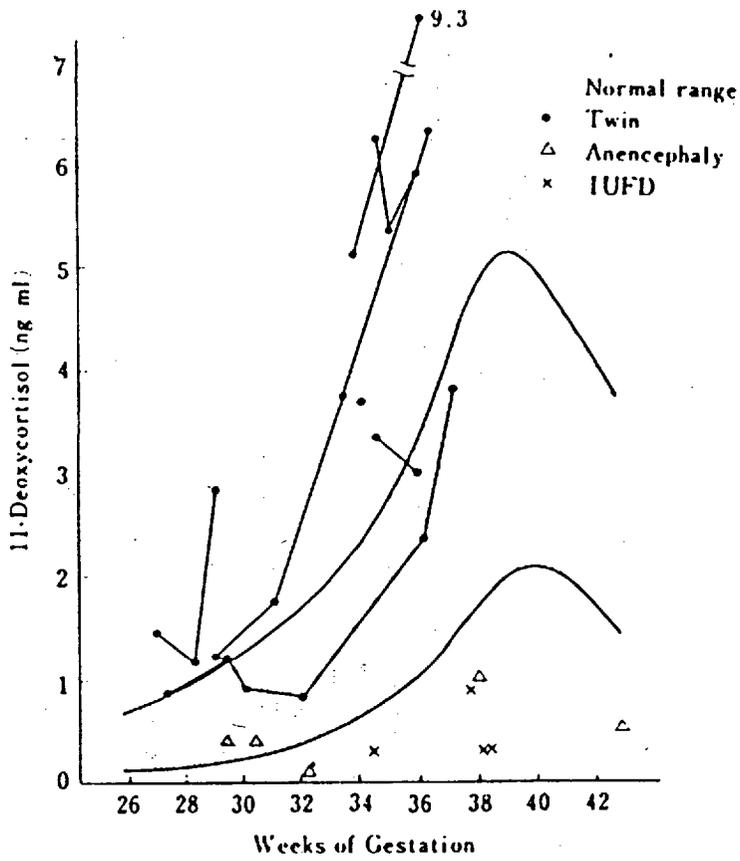


图 5. 母体血中 11-Deoxycortisol 值

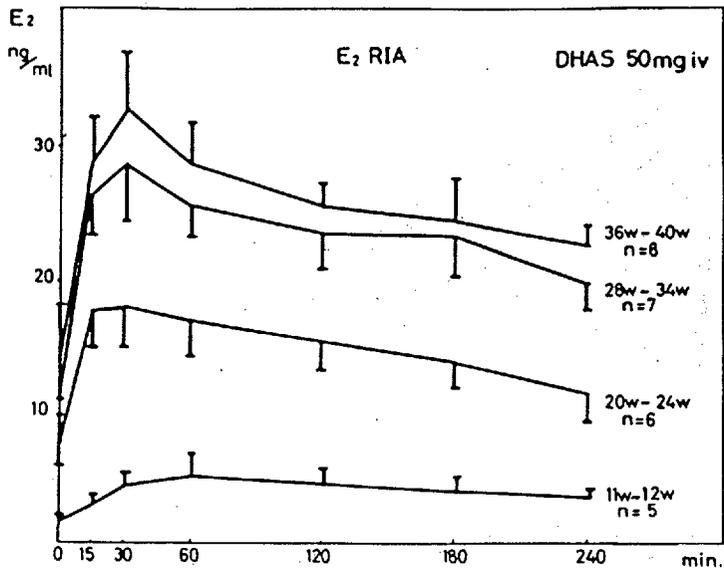


図6. 正常妊娠各時期におけるDHA-S投与と血清E₂の推移

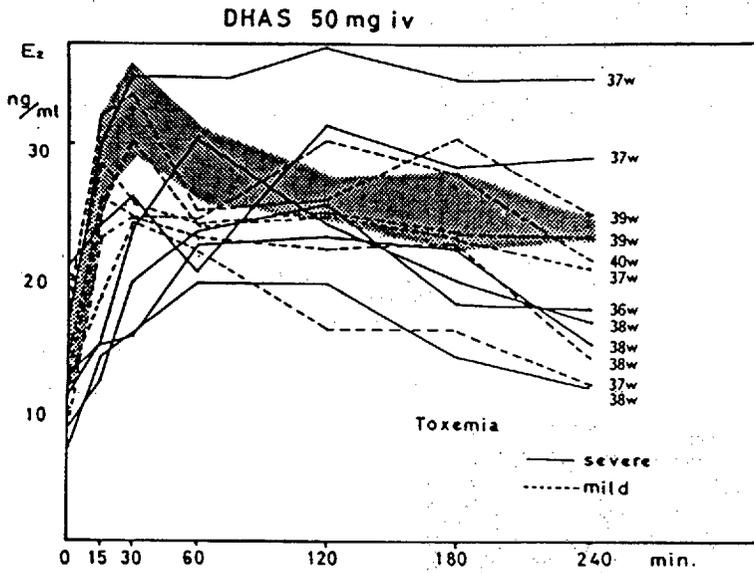


図7. 妊娠中毒症妊婦におけるDHA-S投与と血清E₂値の推移

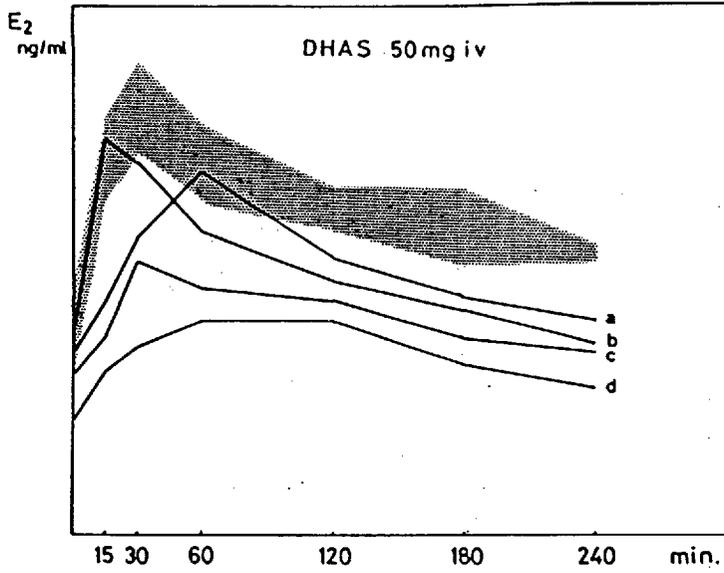


図 8. 妊娠中毒症妊婦にDHA-Sを投与した場合の血清E₂値推移のパターン分析

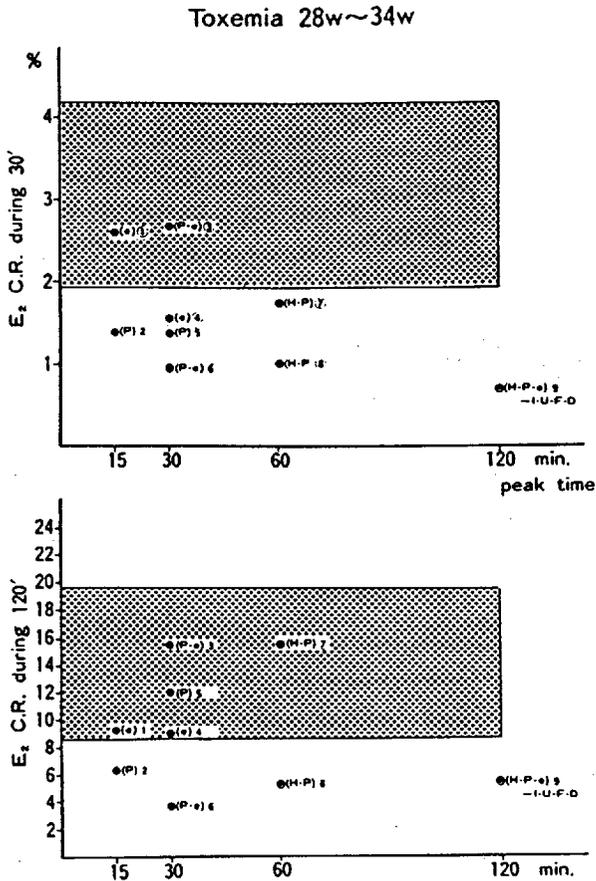


図 9. 妊娠 28 ~ 34 週の妊娠中毒症妊婦にDHA-S 50mg を投与した場合の血清E₂ピーク出現時間とE₂CR

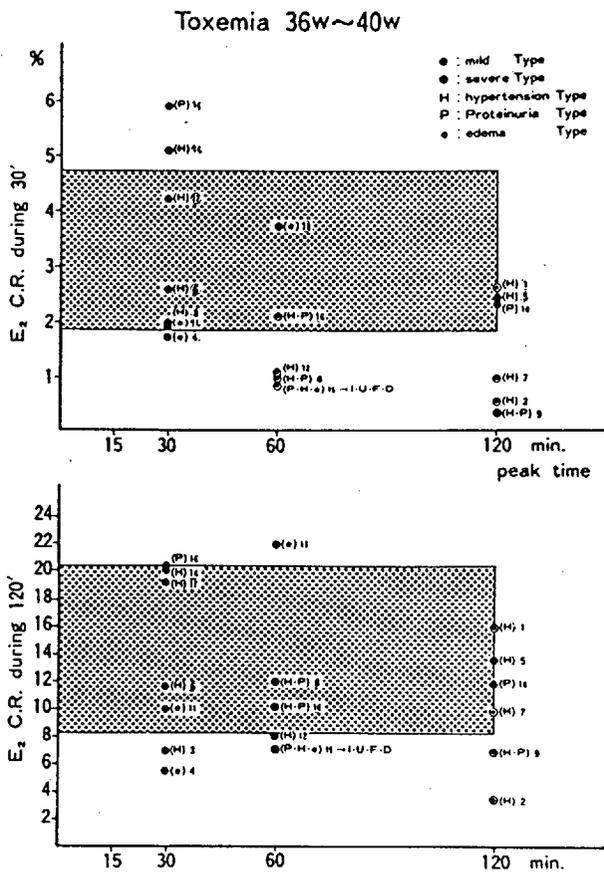
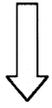


図 10. 妊娠 36 ~ 40 週の妊娠中毒症妊婦に DHA-S 50mg を投与した場合の血清 E₂ ピーク出現時間と E₂ CR

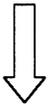
HSAP pattern	Schema	comment	SFD	AFD	LFD	total
pattern-a		正伸び率	43 (6.6%)	523 (80.7%)	82 (12.7%)	648
pattern-b		高伸び率	2 (6.3%)	28 (87.5%)	2 (6.3%)	32
pattern-c		低伸び率	16 (15.4%)	77 (74.0%)	11 (10.65%)	104
pattern-d		一過性 低伸び率	4 (17.4%)	18 (78.3%)	1 (4.3%)	23
pattern-e		負伸び率	9 (60.0%)	4 (26.7%)	2 (13.3%)	15

図 11. HSAP-pattern と胎児体重



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



1. 尿中 E3 値と胎児管理

胎児胎盤機能検査法として母体尿中 E3 測定の意義はすでに広く認められている。桑原らは尿中 E3 値による胎児管理の一試として、妊娠 38 週 1 日以後の分娩について、分娩前一週間以内に E3 一キット法で測定した尿中 E3 値と fetal distress (F.D) および新生児 Apgar score との関係を検討し、F.D 出現率は E3 20mg/day 以下で、新生児仮死率は 10mg/day 以下で有意の増加を認めた(表 1)。