

D. 胎盤機能・児発育成熟の判定に関する研究

一 条 元 彦 (奈良県立医科大学産婦人科)
桑 原 慶 紀 (東京大学医学部産婦人科)
望 月 真 人 (神戸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)
関 場 香 (岡山大学医学部産婦人科)
福 田 透 (信州大学医学部産婦人科)
高 木 繁 夫 (日本大学医学部産婦人科)

I. 胎盤機能・胎児成熟の判定に関する諸種検査法の比較評価

妊娠中毒症例 40 例 (軽症 28 例, 重症 12 例) を対象に, 母体尿中・血中 E_3 , CAP, HSAP, hPL, β_1 -SP₁-glycoprotein, 11-deoxycortisol を測定し, さらに NST を施行した。40 例中, fetal distress は 9 例に認められ, F.D. の予知にそれぞれの検査がどの程度意義があるか, predictive value, sensitivity, specificity を算出した (表 1)。

成績を要約すると内分泌生化学的検査の中では母体血中 E_3 , hPL, CAP に有用性が認められ, 分娩の 5 日以上前に施行した NST では F.D. の予知は困難であるが, 4 日以内の NST は F.D. 予知に極めて良い指標となることが判明した。

妊娠中毒症例における, hPL, CAP は, 類似の動態を示し, 慢性的な胎盤機能不全の指標となったが, スクリーニングとしては若干 CAP の方が hPL よりすぐれていた。また, 母体血中 E_3 は, 胎盤機能の変化に応じて変動するため, 頻回に測定すれば, さらに有用性が高まると期待された。NST の結果は, 症例管理の最終的な判断を下す際には, 一番信頼できる指標となるが, 少なくとも週 2 回の検査が必要であった。(桑原)

II. DHAS 負荷試験とその判定

DHAS 負荷試験は新しい胎児・胎盤機能の判定法であるがその評価については見解が一致しない。そこで本法を詳細に検討することが望まれている。

1. DHAS 負荷により惹起される steroids 群の変動を知るには高速液体クロマトグラフ (H

PLC) を使用して同時多 steroids 測定法を新しく開発導入するのが良いと考え, 種々検討の結果以下の方式を創案した。

被検者より採血した血清 1 ml を, unconjugated steroids と conjugated steroids とに分離する。conjugated steroids は solvolysis により硫酸基をはずし, 酢酸エチルにて抽出する。各々分画に, ダンシルヒドラジン溶液を加え, HPLC 装置に inject する。なお溶媒は, A 液が, MeOH-H₂O で B 液が, MeOH-EtOH-THF (テトラヒドロフラン) で, gradient をかけて試料の分離を行った。測定に要する時間は前処理に要する時間が, unconjugated steroids で 20 分, conjugated steroids で 200 分, HPLC による分離に要する時間は 35 分であった。DHAS, DHA, progesterone, androstendione, testosterone について RIA との相関は, いずれの steroid についても, 0.89 以上が得られ, また, 0.1 ng/ml にて S/N 比が約 10 であった。(一条)

2. DHAS 負荷後, 尿中 E_3 の増加パターンをもって胎盤予備能の判定を検討した。ここで使用した尿中 E_3 定量法は latex 凝集法を応用した photometric assay 法 (LA 法) である。検査要領は正午に DHA-S 50 mg を静脈内に投与し, 投与前 6 時間, 投与後 0~6, 6~12, 12~18 および 18~24 時間の尿を全量分割採取して, 各サンプル中の E_3 を LA 法により測定するものである。また同時に投与前ならびに投与後 15, 60, 120 分に採血し, 血中の E_2 を RIA 法により測定した (図 1)。

①正常妊娠末期妊婦 8 例では尿中 E_3 排泄量

は負荷前6時間が $11.2 \pm 3.2 \text{ mg}$ (mean \pm SD), 負荷後0~6時間が 10.6 ± 1.5 , 6~12時間が 14.4 ± 6.3 , 12~18時間が 18.8 ± 9.2 とピークを作り, 18~24時間後には逆に $6.5 \pm 3.5 \text{ mg}$ と減少した。

②軽症妊娠中毒症6例では E_2 排泄量は負荷前6時間が $8.5 \pm 2.2 \text{ mg}$, 負荷後0~6時間が 13.9 ± 6.3 , 6~12時間が 11.4 ± 6.6 , 12~18時間が 19.7 ± 7.5 とピークを作り, 18~24時間には $7.8 \pm 4.6 \text{ mg}$ となった。

③重症妊娠中毒症5例に計8回同様の検討を行ってみると, E_3 排泄量は負荷前6時間が $5.5 \pm 4.6 \text{ mg}$, 負荷後0~6時間が 5.5 ± 3.4 , 6~12時間が 4.8 ± 3.4 , 12~18時間が 6.0 ± 5.2 , 18~24時間が $5.5 \pm 5.2 \text{ mg}$ となり, この場合は明瞭なピークが認められなかった。

④なおDHAS負荷後血中 E_2 値の推移を検討すると, 軽症妊娠中毒症例では正常妊娠例とほぼ同様に約30分間に著増するパターンを示したが, 重症妊娠中毒症例では明らかに低値の推移を示した。

以上のごとく本法は有意義な検査法と思われる。なお重症妊娠中毒症例の腎機能はPSP, クレアチニンクリアランス, BUN測定等で検討したが, 特に大きく障害されている症例はなかったことを付記する。

3. 重症妊娠中毒症例におけるDHAS負荷後30分の E_2 転換率(E_2 CR)と出生児のrelative birth weight (RBW=生下時体重/生下時週数における児の標準体重 $\times 100\%$)との相関は $r = 0.68$ であった(図2)。なおhPL値とRBWの相関は $r = 0.65$ であった(望月)。

III. NST, OSSTとその判定

1. 高血圧の持続期間と胎児胎盤機能との関連: 高血圧の持続が胎児胎盤機能におよぼす影響を検索すべく, 高血圧の持続期間が3週間以内と3週間以上の場合に分け, 正常群と比較したところ, 3週間以上高血圧が持続した症例においては, non-reactive NSTやOSST 0.05単位UPI patternの発現頻度は明らかに高く, 児の予後においても予後不良例が高率に認められた(表2)。

2. 高血圧の重症度と胎児胎盤機能との関連: 高血圧の重症度別に胎児胎盤機能を評価してみたところ, 正常群や軽症高血圧症例に比し重症高血圧症例においては, non-reactive NSTの発現頻度は82%であり, OSST 0.05単位UPI patternの発現率も36%と高率であった。そして分娩時胎児仮死やSFDの発症率も高い傾向が認められた(表3)。

なお重症例においては, 高血圧の持続が3週間以上の症例が82%に認められ, 重症度と持続期間との間に密接な関係が窺われた。(日高)

IV. 妊娠中毒症胎盤の形態学的判定

重症妊娠中毒症(中毒症)64例を症状別〔主として高血圧(H)および蛋白尿(P)〕に分類し, その娩出胎盤につき組織学のおよび形態計測学的〔Point Count(PC)法および自動画像解析法〕に検索を行い, 以下の結果を得た。

1. 組織学的には, 終末絨毛の萎縮, Tenny Change(TC)の増加, 絨毛表面などへのフィブリン沈着(FD), 絨毛上皮の変性・萎縮や毛細血管基底板の肥厚, さらには絨毛間質の線維化などが特徴的であった。

2. 形態計測学的には, ①絨毛間腔容積では, 中毒症群は対照群に比し, またsmall for date infant(SFD)群はappropriate for date infant(AFD)群に比し, ともに有意に低値であった。タイプ別検討では, 対照群に比し, AFD群はH, P, PHタイプの順に, またSFD群はH, PHタイプの順に低値を示し, PHタイプの子宮内胎児死亡(intrauterine fetal death, IUFD)群では最も低値を示した。②終末絨毛容積については, 対照群と中毒症群および中毒症群のAFD群とSFD群の対比ではともに有意差は認められなかった。しかし中毒症群のAFD群は対照群に比し有意に高値を, また中毒症群のSFD群は有意に低値を示した。タイプ別検討では, 絨毛間腔容積の場合とほぼ同様の成績を得た。③自動画像解析法による終末絨毛断面積毛細血管内腔面積, 毛細血管数などはいずれも中毒症群は対照群に比し, またSFD群はAFD群に比し有意に低値を示した。タイプ別検討ではPHタイプが最も高度な障害(とくにIUFD群)を

示したが、HとPタイプ間に著差はみられなかった。以上より胎盤の形態学的障害度は中毒症の重症度と深い関連性を有し、これらの変化は胎児の子宮内胎児発育遅延 (intrauterine growth retardation, IUGR), さらにIUFDの発生原因の重要な一因となることが示唆された (福田)。

以上の成績をまとめて表4に示した。

V. 超音波断層法による placental aging の判定

妊娠13週以降の妊婦計254名に関して、365

回の超音波検査を Aloka SSD 220型, 240型 リニア電子走査型超音波断層装置 (周波数 3.5 MHz) を用いて実施した。胎盤所見は絨毛膜板 (chorionic plate, 以下CPと略す), 胎盤実質部 (placental internal texture, 以下ITと略す), 胎盤基底部 (placental basal layer, 以下BLと略す) の各3部分の echo pattern に関して, 0点から3点までの score を設定して表現した。それぞれの score と妊娠週数とは関連が認められ, placental aging の指標として用いる可能性が示唆された (関場)。

表1. 妊娠中毒症における胎児胎盤機能検査

検査項目	Sensitivity	Specificity	Predictive value
UE ₃	60.0%	85.7%	60.0%
hPL	50.0	93.5	71.4
CAP	60.0	87.1	60.0
β_1 SP ₁	70.0	79.3	53.8
NST-1*	25.0%	87.5%	50.0%
NST-2**	80.0	95.5	80.0

* 検査から分娩まで 5~7日
 ** // 4日以内

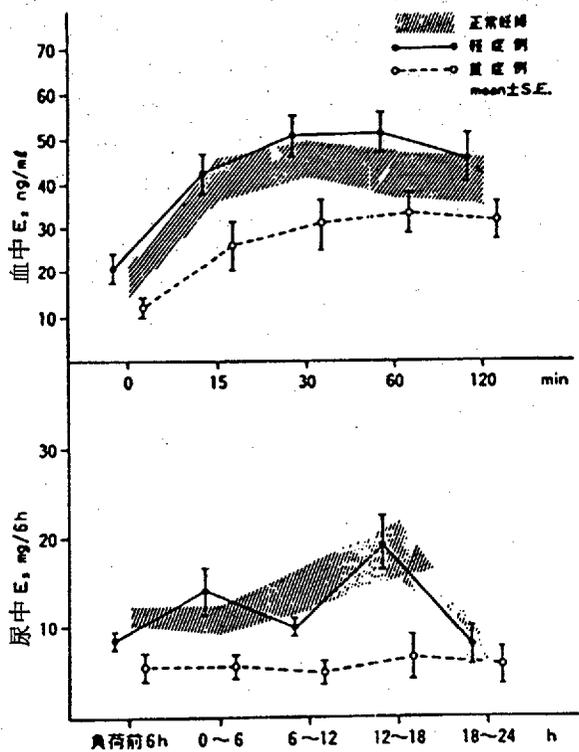


図1. DHAS 負荷後の血中 E_1 と尿中 E_1

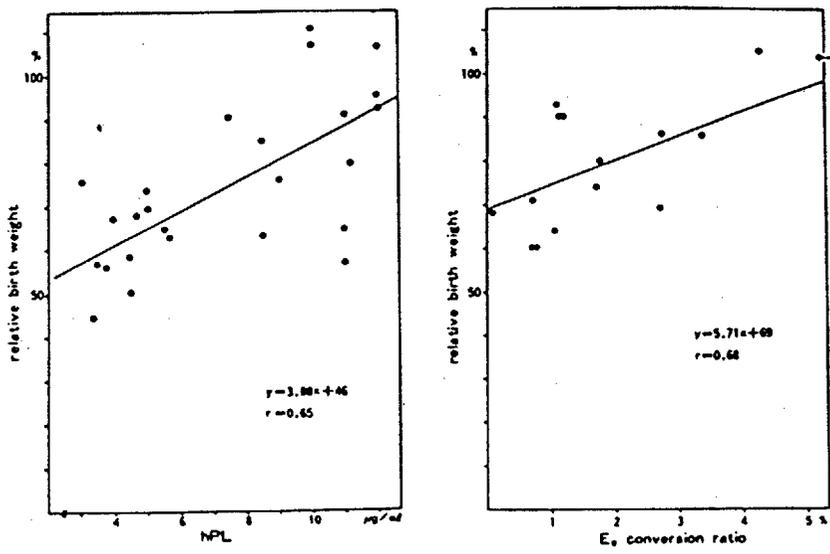


図2. hPLや E_2 CRとrelative birth weightの相関

表2.

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 (%)	22±5	13 (4)	0	7 (2)	9.2	/
Hypertension < 3W n=45	20 (9)	27 (12)	9 (4)	22 (%)	24±7	22 (10)	4 (2)	20 (9)	9.0	4 (2)
Hypertension ≥ 3W n=16	56 (9)	63 (10)	25 (4)	40 (%)	17±9	31 (5)	44 (7)	6 (1)	8.7	56 (9)

ACC = Acceleration

(Within 7 days before delivery, 35 GW ≤)

表3.

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		O S S T		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 Hyper tension (-) 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 4.

妊娠中毒症胎盤の形態計測学的検討成績

方法	検討対象 検討項目	対 照			中 毒 症			中毒症タイプ別検討											
		total	AFD	SFD	total	AFD	SFD	H			P		PH						
								total	AFD	SFD	total	AFD	total	AFD	SFD	IUFD			
P C 法	絨毛間腔容積	→	→	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	終末絨毛容積	→	→	↘	→	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
自 動 画 像 解 析 法	終末絨毛断面積(A)	→	→	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	毛細血管内腔面積(B)	→	→	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	毛細血管数	→	→	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	B/A比	→	→	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘
	絨毛上皮・毛細血管距離	↘	→	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘	↘

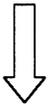
↘ 傾向のみ
→ 有意差あり





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



妊娠中毒症例 40 例(軽症 28 例,重症 12 例)を対象に,母体尿中・血中 E3,CAP,HSAP,hPL,1-SP1-glycoprotein,11-deoxycortisol を測定し,さらに NST を施行した。40 例中,fetal distress は 9 例に認められ,F.D.の予知にそれぞれの検査がどの程度意義があるか,predictive value,sensitivity,specificity を算出した(表 1)。

成績を要約すると内分泌生化学的検査の中では母体血中 E3,hPL,CAP に有用性が認められ,分娩の 5 日以上前に施行した NST では F.D.の予知は困難であるが,4 日以内の NST は F.D.予知に極めて良い指標となることが判明した。

妊娠中毒症例における,hPL,CAP は,類似の動態を示し,慢性的な胎盤機能不全の指標となったが,スクリーニングとしては若干 CAPの方が hPL よりすぐれていた。また,母体血中 E3 は,胎盤機能の変化に応じて変動するため,頻回に測定すれば,さらに有用性が高まると期待された。NST の結果は,症例管理の最終的な判断を下す際には,一番信頼できる指標となるが,少なくとも週 2 回の検査が必要であった。(桑原)