

B. 胎内発育障害の管理に関する研究

武 田 佳 彦
小 林 英 郎
下 川 浩
荒 木 勤
森 山 郁 子
桑 原 慶 紀
柴 田 隆

胎内発育障害の診断基準の作成，これを基にした IUGR の安全分娩限界の設定と児の管理指針を作成することを目的とした。

本年度，本研究の最終年度にあたるため，診断基準をめぐる問題点やその産科的背景となる因子を明らかにするため，各班員施設からの基礎データを幅広く集積し，総合的な検討を行った。

また，IUGR の安全分娩限界の設定と管理についてのアンケート調査を行ない，これらの個々の調査結果をもとに種々検討し，IUGR の管理指針の作成を試みた。

1. 診断基準の設定について

胎児の発育度，成熟度を示す診断法には，(1)胎児の大きさを測定する本法，(2)胎児胎盤系機能を測定する方法，さらには(3)胎児諸臓器の機能（たとえば心拍出量，尿排出量など）を測定する方法などがあるが，IUGR の診断の基準とされるのは，現時点では胎児の大きさの測定が最も有用とされている。

そこで胎児の大きさの測定に用いられる計測項目や成長に影響を与える母体因子などについて検討してみた。

1) 現在使用されている胎児発育曲線

ほとんどの施設で，わが国で報告された胎児発育曲線（船川，仁志田など）が最も繁用されているが，1983年厚生省心身障害研究，ハイリスク母児管理班において発表された，仁志田の胎児発育曲線の $-3/2$ S. D. 値以下をと発育障害としている施設が多い。

2) 妊娠週数の確認・修正の方法

IUGR を適確に診断するためには，まず真の妊娠週数を決定することが最も重要である。月経周期不順症例においては妊娠週数を最終月経から起算する施設はほとんどなく，妊娠初期に超音波計測を行ない修正する方法が広く行なわれている。このことは妊娠週数を正確に把握することによって真の IUGR が見出せるので重要なポイントである。

用いられる計測は胎囊 (GS)，頭腎長 (CRL)，児頭大横径 (BPD) が一般的であり，

(1) 妊娠 7 週までは GS

(2) 妊娠 8 週～12 週までは CRL

(3) 妊娠 13 週～20 週までは BPD

の測定が，妊娠週数の修正に用いられている (図 1)。

また IUGR と関連が深い多胎妊娠を早期からスクリーニングする意味でも，妊娠初期 (すくなくとも妊娠 16 週以前) にすくなくとも 1 回は超音波診断を施行することが望ましい。

3) 診断基準の設定に対し影響を及ぼす母体因子

SFD と AFD とを区別するために児体重別ならびに妊娠週数別の判別分析を行った。

判別に寄与する F 値で項目別に検討すると，2500 g 未満の低出生体重児では切迫早産，妊娠中毒症，胎児仮死，母体年齢 (35 才以上) などに強い関連性が認められた。

また，妊娠週数別による検討 (表 1) でも，妊娠 37 未満の pre-term においては，妊娠中毒症因子，切迫早産因子に関連性が強いことが明らかにされた。full-term では妊娠前及び妊娠中

の母体重に最も強い関連性を示し、つぎに妊娠中毒症、子宮低長、多胎、骨盤位などの順であった。post-termにおいてはCPD、重症妊娠中毒症などに強く関連することが認められた。特に妊娠37週以降では妊婦の身長、体重にまず影響されやすく、それに妊娠中毒症とくに拡張期血圧との関連性が強いことが示された。以上の結果から、胎内発育障害は妊娠中毒症に伴う子宮胎盤循環不全に大きく基因するものであることが示唆された。

4) 胎内発育障害の診断法

現時点では子宮底長の測定と超音波計測法が実地臨床において広く用いられ、有用とされている。

(1) 子宮底長の測定

測定に高価な機器や侵襲を要しない子宮底長の測定は胎内発育障害の診断に大きな意義をもつ。妊娠28週以降から、子宮底長曲線の $-3/2S.D.$ 以下に逸脱してくるものはIUGRのことが多いので注意を要する。子宮底長の測定は子宮前壁の最長(長軸の最長径は必ずしも臍上を通る必要はない)を測定する安藤の方法で行う。

なお、子宮底長測定によるIUGRの診断的比率は約40%であった。

(2) 超音波計測法

一般に胎内発育障害の診断に広く用いられている胎児部分は、

- 1 大横径(BPD)
- 2 頭囲(HC)
- 3 腹囲(TC)
- 4 頭囲/腹囲比(HC/TC ratio)
- 5 腹部縦径(APTD)
- 6 腹部横径(TTD)
- 7 腹部断面積(FTA)(ACSA)
- 8 大腿骨長(FL)

などであり、その計測が胎児発育を推測するうえで有力な手段となる。

なお、BPD、FLは妊娠週数と、APTD、FTAは胎児体重との関連が深いことが認められた。森山によるとIUGRの比率は子宮底長で約40%、BPDで約60%、胎児腹囲曲線で約70%という。また、頭囲/腹囲比(HC/TC ratio)は胎児栄養失調型(asymmetrical IUGR)の診断に最も有効であった(図2,3)。

5) 胎内発育障害診断の手順

一般的には超音波による胎児部分の計測から胎児の推定体重の算定を行ない、胎児発育曲線(主に仁志田の曲線)から評価している施設が多いが、個々のparameterを測定して総合評価するところもあり、統一的な結論を得るに至っていない。しかしいずれにおいても1~2週間間隔で測定した2回以上の計測値の推移で診断が行なわれることが望ましい。

2. 安全分 限界の設定と児の管理について

IUGRはハイリスク状態であるがゆえに、その管理中やむなく妊娠継続を中止し、分娩に至らしめなければならない場合もある。したがって、妊娠中にIUGRが確認されたらその成因及び病態像そして胎児の状態をできるかぎり正確に把握して、それぞれに対応した臨床的管理を行ってゆることが重要である。とくに胎児の子宮外環境に対する適応能力を事前に知ることが重要であり、安全分娩限界の正しい判断が望まれる。

1) IUGRの管理のあり方

IUGRの成因には多くの因子が考えられ、その病態像は複雑である。一般に、(1)胎児発育不全型(fetal hypoplasia, symmetrical type)と(2)胎児栄養失調型(fetal malnutrition, asymmetrical type)とに分けられているが管理上は両者を区別しない。しかし、胎内発育障害へと導く産科的背景を分析することは大変重要なことである。

(1) 遺伝的背景の分析

40才以上の高齢妊婦、前回奇形、染色体異常児出産の既往、夫婦のいずれかが染色体異常の保因者、その他遺伝的疾患が血縁に認められる者などについては、妊娠18週未満に羊水穿刺を施行し染色体検査を行うことが望ましい。

(2) 薬剤、タバコ、アルコールなどの摂取

IUGRの原因となりうることもあるので、多量の摂取、過飲は控える。

(3) 母体合併症

母体合併症(妊娠中毒症、糖尿病、甲状腺機能異常、心疾患、貧血、感染症など)を認めるときは合併症の治療をまず優先させる。

一般的にはIUGRのみで入院させるということは少なく、母体合併症がありその管理治療での

入院が多い。しかしCTG上胎児心拍パターンが胎児仮死を考えさせる場合は必ず入院したうえでの連続監視が望ましい。

2) 胎児に対する検査

(1)胎児胎盤機能検査

母体尿中E₃, 母体血中hPLの2つの検査がとくに重要なものとして挙げられる。

これらの検査は正常妊娠経過中でも2週間に1度行ない、異常妊娠例では少なくとも1週間に2度行う。できれば連続的に測定することが望ましい。

(2)CTGによる管理

IUGRということ的前提にするとNSTは2週間に1度施行する。

胎児仮死が疑われる場合は入院して1日2回施行する。

(3)胎児の機能的成熟の判定

子宮外環境に対する適応能力のうちで最も重要なものは肺の成熟である。したがって肺機能の成熟を示す羊水中肺surfactantの測定は極めて重要である。

羊水穿刺によって得られた羊水については以下の2つの検査がとくに重要である。

1 Lecithin/Sphingomyelin ratio (L/S比)

2 Phosphatidyl glycerol (PG)

実際の臨床においては以下の簡便法を応用する。

L/S比に対しては:

- Shake test
- Lumadex-FSI (Beckman-住友)が実地臨床で使用される。

PGに対しては:

- Amnio STAT-FLM (Hanabiologics-富士レビオ)のキットが用いられる。

L/S ratio が2.0以上あってもShake test (-)ならば1/3以上にRDSの発症をみるに至るので注意が必要である(表2)。また, PG(+)ではRDSの発症をみないが, L/S ratio が2.0以上あってもPG(-)ならば半数以上にRDSの発症をみる(表3)。またPG単独測定でもPG(+)の症例からのRDSの発症は認められない(表4)。

したがって, 胎児の肺成熟度を知るうえで, 従

来からL/S比の算出, Shake testの実施に加えてPGの測定の重要性が明らかにされた。

3) IUGRの治療

(1)母体合併症がある場合は, まずその治療を優先的に行う。

(2)子宮胎盤血流量の改善を促すため, 安静 (Bed rest)をとらせる。Bed restの母体の体位は仰臥位をさけた自由な体位でよい。

(3)輸液療法

母体に対する糖類(5%ブドウ糖, 10%マルトース)は有効なことがある。

(4)薬物療法

現在, ヘパリン, ソルコセリル, テオフィリン, エストロジエンゲスターゲン, ビタミンEなどの薬物療法へのアプローチがなされているが, 未だ研究段階にあるのが現状である。

4) 安全分娩限界の設定

母体および胎児の状態によってはいずれの時期にあらうと妊娠の継続を中止して児の娩出を計らなければならないことがある。そこで, 安全分娩の限界を知ることは必要であるが, それを明確に設定することは, 非常に困難と言わざるを得ない。

しかし, 本研究班の一応の見解としては妊娠30週以後, 児体重1250g以上ならば第三次救急施設(NICUをもつ施設)では生育の成功が高いことを認めた。

すなわち, 表5から判るように, 妊娠30週以後, 児体重1250g以上の例では, 特殊例のみが死亡しているのみであった。

また, 妊娠30週未満, 児体重1250g未満の検討成績では, 妊娠28週から30週の群でも, Anomalyの1例と品胎で2胎が胎内死亡した2例のみの死亡で他は生存したという結果も得ている(図4)。

また, 妊娠26週~28週では死亡比27%, 妊娠24週~26週では死亡比42%であった。

妊娠24週未満は特殊例を除き救命するには至らなかった。

胎位, 分娩様式と児の予後の検討では, 骨盤位分娩は児の予後にとって必ずしも悪いという結果は認めなかった。また, とくに帝王切開分娩が良好と言う結果でもなかった(図5)。

しかし, これらのことはさらに症例を増やして

検討する必要があると考えられる。

以上の成績から、むしろ安全性の高いのは妊娠30週以後であるが妊娠28に達するものでは第三次救急施設(NICU)に収容されればまずまずの生育成績が挙げられるのが現状である。

なお、現在の新生児救急車、新生児センターの活用においては、妊娠26週以後では3/4、妊娠24、25週では1/2の救命率が期待される。

また、静岡県伊豆半島という一地域での検討でも、出生体重2000g未満の例では順次出生前の新生児センターへの連絡が多くなって来ており、とくに問題となる妊娠30週、児体重1250g未満の新生児センター依頼の連絡は81.3%(昭和60年度)と高くなってきており、新生児センターと地域医療機関とのつながりがより一層確立されてきたことが示唆された。

ま と め

以上の報告内容や班員相互間の討論・検討からまとめてみると以下ようになった。

1. 現時点では、胎内発育障害の統一的な診断基準を設定する必要はない。各々の施設で日常の臨床に応用している基準に従って診断してよい。しかし、診断にあたっては正確な妊娠週数の算定や修正が最も重要であり、これには超音波診断法(GS, CRL, BPD)が最も有用される。
2. 胎内発育障害の産科的背景となるリスク因子は多種あるが、そのなかでも妊娠37週未満の早期産においては切迫早産因子、子宮底長が、妊娠37週以降の正期産では妊娠中毒症因子が強い関連性をもって存在していることがわかった。
3. 胎児胎盤機能の評価においてはE₃, hPLが有用な手段となることが判った。
4. 胎内発育障害児を安全に分娩させるには肺の成熟が十分に認められることが最も重要である。このための肺サーファクタントの検査では、従来から用いられているL/S ratio, Shake testの検査法に加えて、Phosphatidyl glycerol(PG)の検査もRDS発症を予測するうえで重要であることも明らかにされた。
5. 胎内発育障害の管理・治療においては、原因となる疾患またはリスク因子の排除がまず優先される。薬物療法に関しては、未だ研究段階の過程にある。将来において、母児にとって安全な薬物療法の開発が待たれるところである。
6. 妊娠30週を越え、児体重1250g以上ならば胎児を娩出させても安全性が高い。妊娠の継続が中心せざるを得ないとき、第三次新生児医療施設のもとでは妊娠26週以後では3/4、妊娠24、25週では1/2の救命率が予想される。

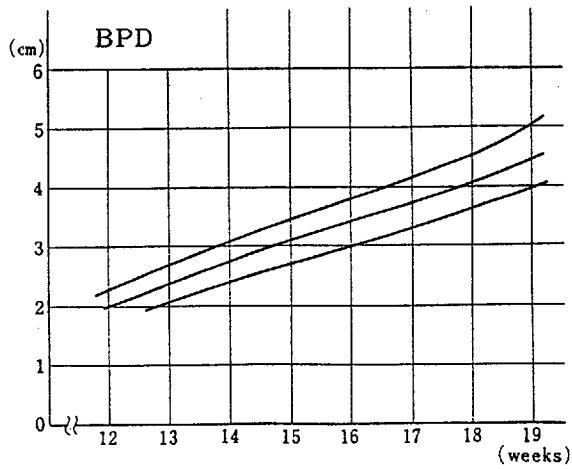
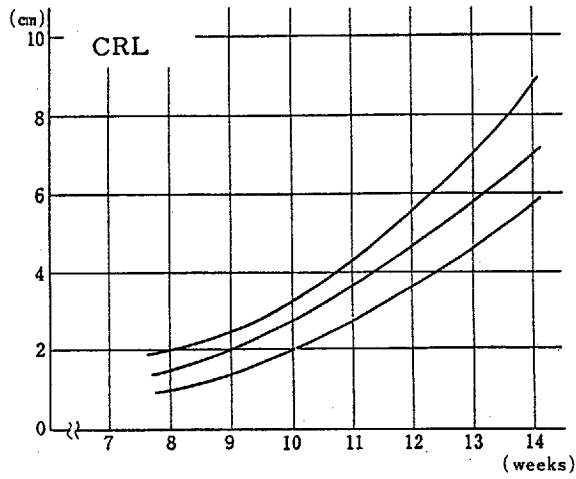
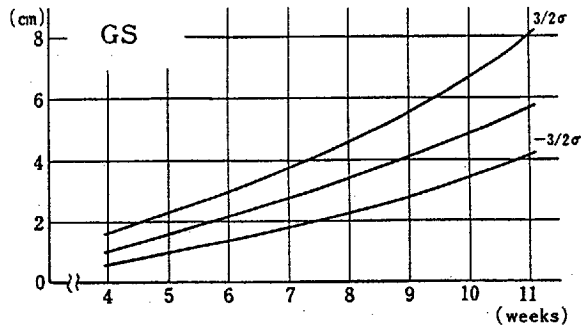


図1. GS, CRL, BPDの増加曲線 (東京大学)

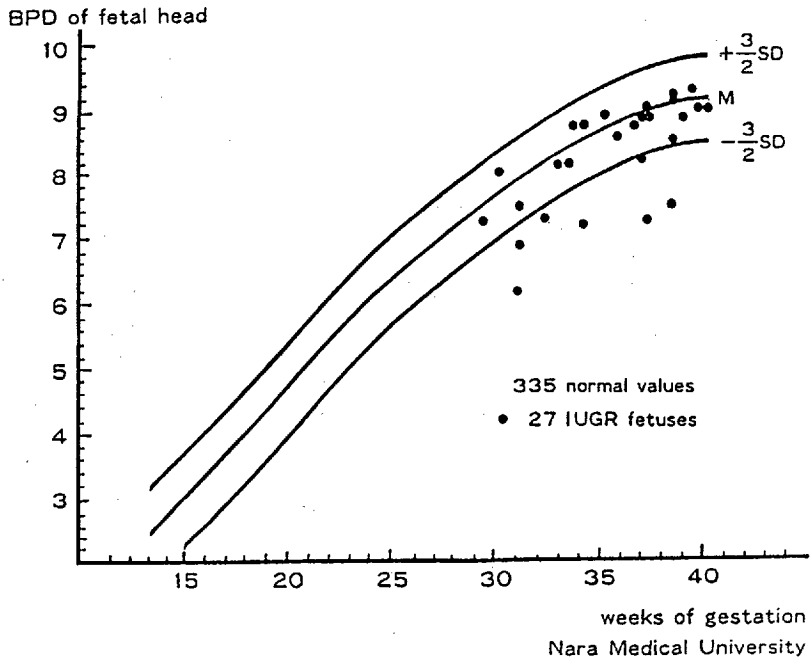


図2. BPDと妊娠週数によるIUGRの診断(森山)

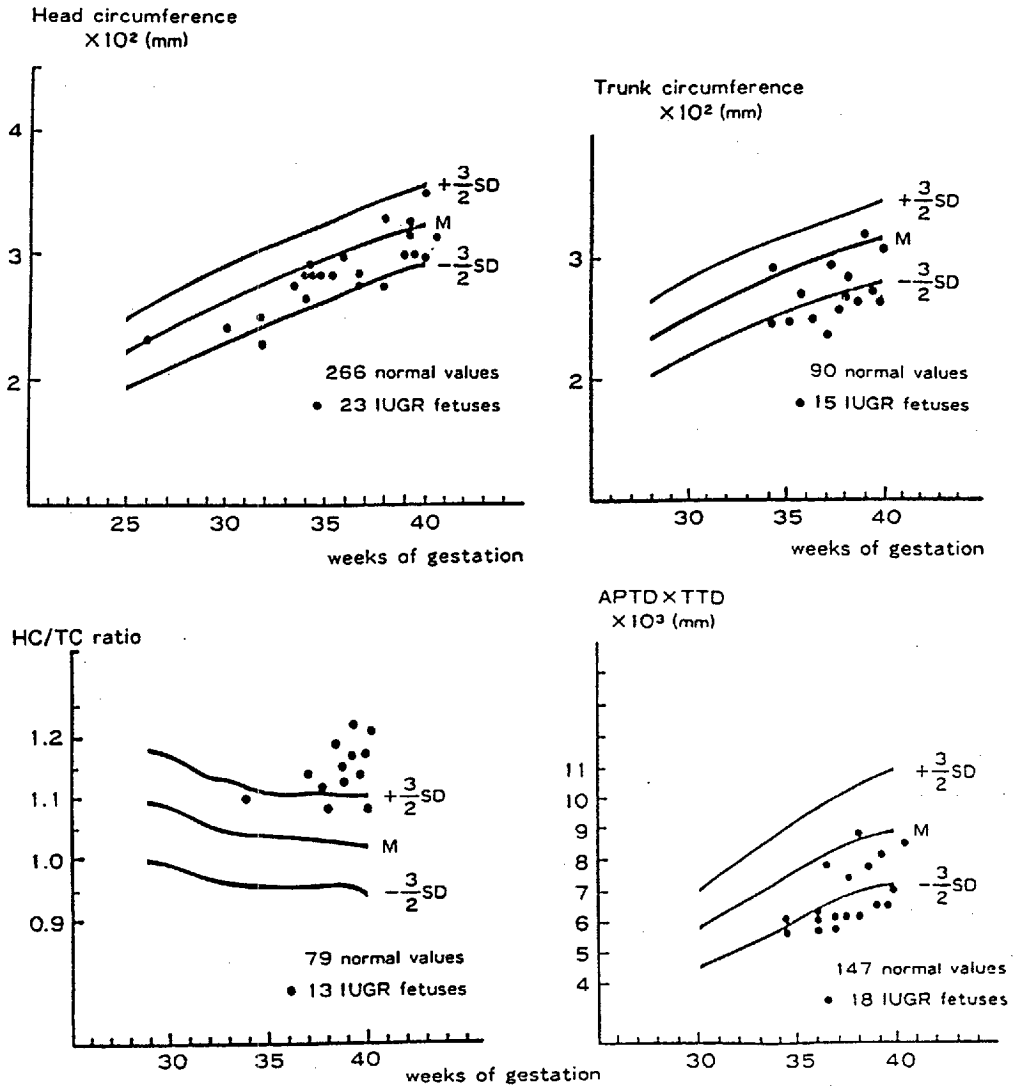


図3. 超音波計測による IUGR の診断 (森山)

図4. 胎内発育・主疾患と予後 (昭57～昭60)

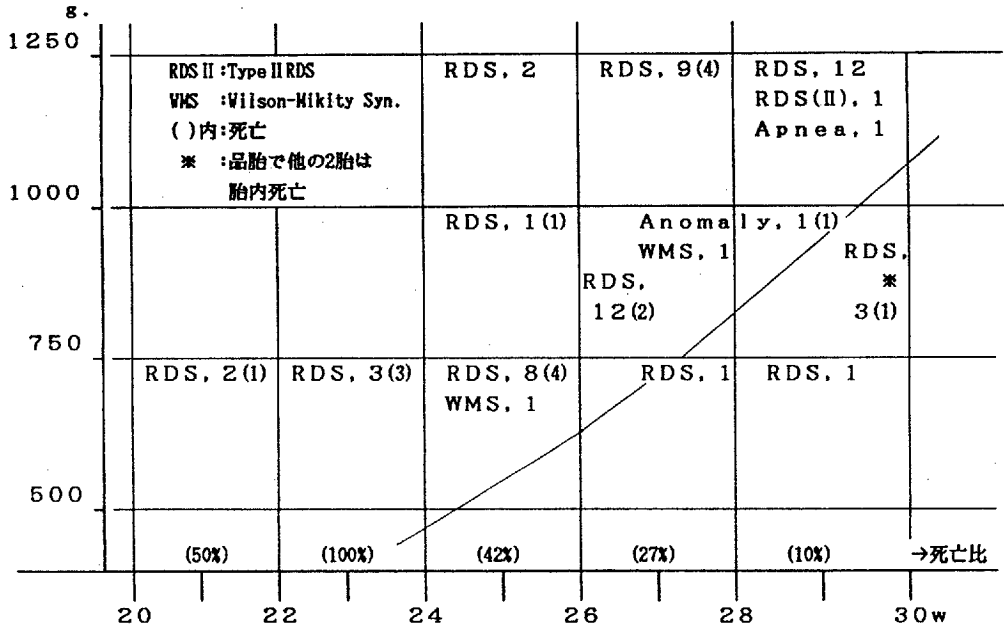


図5. 胎内発育・分娩様式と予後 (昭57～昭60)

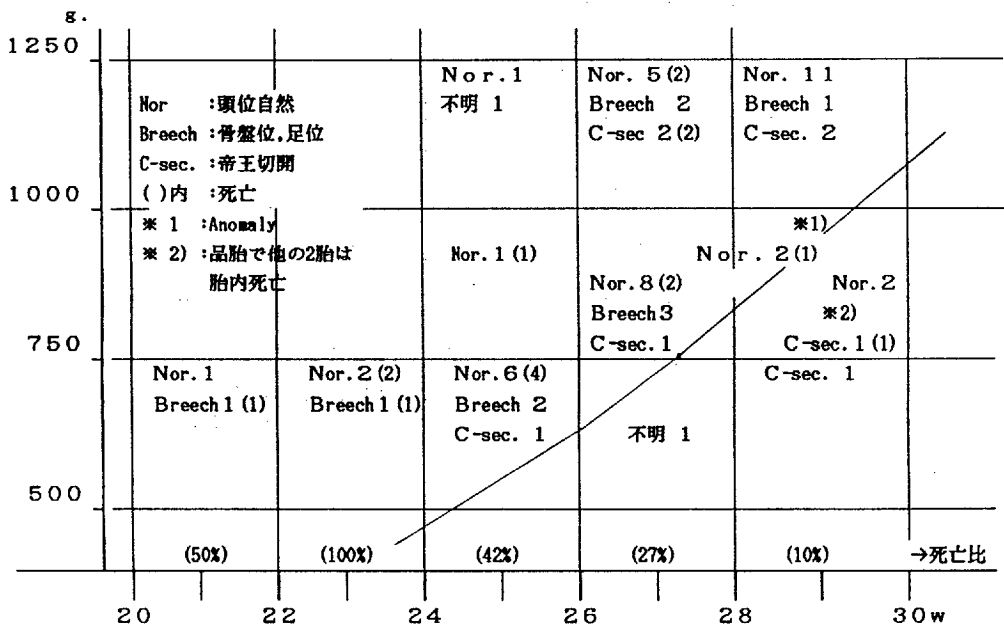


表1 週数別判別

	28W未満		28~36W		37~41W		42W以上	
	F 値		F 値		F 値		F 値	
1 骨盤位	12.14	Gestosis Index	30.54	体重(妊娠前、妊娠中)	32.46	CPD	10.05	
2 切迫流早産	5.49	PROM	21.07	Gestosis Index	26.29	重症妊娠中毒症	9.42	
3 拡張期血圧	3.26	子宮底	17.48	子宮底	22.88	拡張期血圧	8.88	
4 年齢	2.75	多胎	16.07	多胎	19.40	切迫流早産	8.39	
5 収縮期血圧	2.69	日数	14.09	骨盤位	16.69	身長	8.03	
6 子宮底	2.54	切迫流早産	12.19	拡張期血圧	14.77	前期破水	4.88	
7		年齢	10.83	Prolonged pregnancy	13.20	子宮底	4.54	
8		重症妊娠中毒症	9.78	日数	11.97			
9		前置胎盤	8.95	CPD	10.97			
10		収縮期血圧	8.19	Eclampsia	10.14			
11		拡張期血圧	7.61	前置胎盤	9.46			

表2 L/S ratio と Shake test との相関

	Cases	RDS発症例	Died
L/S ratio \geq 2.0			
shake test(+)	6	1	0
shake test(-)	9	3	1
L/S ratio < 2.0			
shake test(+)	0	0	0
shake test(-)	9	6	3*

*このうち2例の死因はRDSではない
(日本医大)

表3 L/S ratioと
Phosphatidyl glycerol (PG)との相関

	Cases	RDS発症例	Died
L/S ratio \geq 2.0			
PG (+)	8	0	0
PG (-)	7	4	1
L/S ratio < 2.0			
PG (+)	0	0	0
PG (-)	9	6	3*

*このうち2例の死因はRDSではない
(日本医大)

表4 Phosphatidyl glycerol と RDS との相関

	Cases	RDS発症例	Died
PG (+)	8	0	0
PG (-)	16	10	4*

*このうち2例の死因はRDSではない

PG (+) の症例にはRDSの発症を1例も認めていない。

(日本医大)

表5 胎内発育と予後 (昭57~昭60)

GA(w) BW(g)	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	不明	合計 死亡比	
	-22	-24	-26	-28	-30	-32	-34	-36	-38	~			
1750 ~ 1999					3	12	*1) 21(1)	29	27	21	1	114(1)	1%
1500 ~ 1749					1	*2) 30(2)	17	17	9	6		80(2)	3%
1250 ~ 1499				3	14	*3) 16(1)	5	5	5	*4) 5(1)	1	54(2)	4%
1000 ~ 1249			2	9(4)	14	*5) 10(1)	4				1	40(5)	13%
750 ~ 999			1(1)	13(2)	5(2)	1(2)						20(5)	25%
500 ~ 749	2(1)	3(3)	9(4)	1	1	*6) 1(1)						17(9)	53%
~ 499	3(3)											3(3)	100%
計	5(4)	3(3)	12(5)	26(6)	38(2)	70(5)	47(1)	51(0)	41(0)	32(1)	3	328(27)	
死亡比	80%	100%	42%	23%	5%	7%	2%	0%	0%	3%			8%

() 内: 死亡

*1): 出血素因

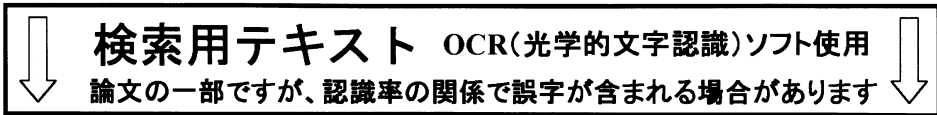
*3): CHD

*5): 腎不全

*2): CHD と びこみ分娩

*4): MAS

*6): 重症仮死



まとめ

以上の報告内容や班員相互間の討論・検討からまとめてみると以下ようになった。

1. 現時点では、胎内発育障害の統一した診断基準を設定する必要はない。各々の施設で日常の臨床に応用している基準に従って診断してよい。しかし、診断にあたっては正確な妊娠週数の算定や修正が最も重要であり、これには超音波診断法(GS, CRL, BPD)が最も有用される。
2. 胎内発育障害の産科的背景となるリスク因子は多種あるが、そのなかでも妊娠 37 週未満の早期産においては切迫早産因子、子宮底長が、妊娠 37 週以降の正期産では妊娠中毒症因子が強い関連性をもって存在していることがわかった。
3. 胎児胎盤機能の評価においては E3, hPL が有用な手段となることが判った。
4. 胎内発育障害児を安全に分娩させるには肺の成熟が十分に認められることが最も重要である。このための肺サーファクタントの検査では、従来から用いられている L/Sratio, Shaketest の検査法に加えて、Phosphatidylglycerol(PG)の検査も RDS 発症を予知するうえで重要であることも明らかにされた。
5. 胎内発育障害の管理・治療においては、原因となる疾患またはリスク因子の排除がまず優先される。
薬物療法に関しては、未だ研究段階の過程にある。将来において、母児にとって安全な薬物療法の開発が待たれるところである。
6. 妊娠 30 週を越え、児体重 1250g 以上ならば胎児を娩出させても安全性が高い。妊娠の継続が中心せざるを得ないとき、第三次新生児医療施設のもとでは妊娠 26 週以後では 3/4、妊娠 24, 25 週では 1/2 の救命率が予想される。