

D. 胎児機能, 児発育成熟の判定に関する研究

一條元彦
関場香
望月真人
福田透
日高敦夫
桑原慶紀

妊娠中毒症においては胎児機能検査・胎盤機能検査とその判定が極めて重要な意義を有するものである。また如何なる検査法を選択し, あるいは開発するかを考察することは本疾患対策の重要なキーとなるところであって, われわれは諸検討のち以下に示す結果を得た。

1. Unconjugated E₃, hPL, CAP, HSAP, β₁SP₁, NST測定

まず, 妊娠中毒症49例を対象として, 母体血中Unconjugated E₃ (UE₃), 11-deoxycortisol, hPL, CAP, HSAP, β₁SP₁, を測定し, またNSTを施行した場合, 各検査法が, fetal distressの予知にどの程度有意義かを検討した。その結果, 各検査法の sensitivity, specificity, predictive value, relative risk ratioなどは表1のごとくであったが, ここに relative risk ratio とは, 異常と判定された場合の異常発生率が, 正常と判定された場合の異常発生率より何倍高いかを示したもので, これに基づくとhPLはUE₃, CAP, β₁SP₁などより優れ, またNSTでは分娩前5~7日に測定したNSTは有用性が低く, 分娩前4日以内に測定したNSTが優れていることを認めた。すなわちNSTは少なくとも週2回の測定が必要であると考えられた。

2. steroids profile

steroids profile による情報の検討も新しい有用性の高い試みである。妊娠時に胎児・胎盤・母体系で産生, 代謝されるsteroidsは多種且つ極めて大量であって, 特にDHA(S), 16αOH·DHA(S), estrone, estradiol, es-

triol, cortisol などの変動は胎児発育, 妊娠維持機構との関連で重視すべきものと思われる。われわれはヒト子宮筋の in vitro 収縮に関してDHA(S)が子宮体筋の収縮を促進し, 子宮頸筋の収縮を抑制すること, 高濃度(10⁻⁶~10⁻⁵M)のestrone, estradiol, estriol, progesterone, 16α-OH·DHA(S)が子宮体筋の収縮を抑制すること, またprogesterone, cortisone が, 子宮体筋収縮に無影響であることを明らかにしたが, 妊娠時大量に存在するsteroidsの意義を解く一端として注目に値しよう。このようなsteroids profileは高速液体クロマトグラフィ(HPLC)により検索するのが良法であり, その開発を試みているが, HPLC技術の現況ではestrone, DHA, testosterone, pregnenolone, androstendione, progesteroneなど6種(図1)の測定が可能であるに過ぎず, 将来の進展により更に多種目のsteroids測定を加える必要がある。

3. LA-systemによる血中hPL測定

最近開発された latex agglutination nephelometric immunoassay (LA-system)によるhPL測定は胎児管理に有用であった。すなわちLA-systemで測定した正常妊婦血中のhPLレベルは妊娠初期より30週頃まで直線的に上昇し, 32週以後はほぼプラトーに達する(36~39週で6.99±1.20 μg/ml, n=43)が, 高血圧型妊娠中毒症例の血中hPL値は明らかに低下傾向を示し, かつ, そのレベルは胎児発育度(relative birth weight = 生下時体重×100/該当週数での児の標準体重)との間で強い相関を示した(r=0.702, p<0.001)。

4. LA-systemによる尿中E₃測定

高血圧型妊娠中毒症例の一日尿中E₃排泄量をLA-systemで測定し、relative birth weightとの相関を検討してみると、両者間には強い相関が存在した($r=0.704, p<0.001$)。

5. LA-systemによるDHAS負荷試験

胎盤機能の予備能検査としては、DHAS負荷後の血中E₃レベルを検討する方法が多用されているが、われわれはLA-systemを用いてDHAS 50 mg負荷後の尿中E₃排泄量を測定した。正常妊婦および軽症妊娠中毒症(h型)妊婦ではDHAS負荷後12~18時間にピークを有するE₃の増加を示したが、重症妊娠中毒症妊婦のそれは全般に著しく低値でピークも明瞭であつた(図2)。

以上の成績は、妊娠中毒症重症例では胎盤機能の予備能が極度に低下していることを示すもので、迅速測定の一歩を満たすLA-systemの活用は将来有用な展望と考える。

6. relative birth weight

relative birth weight (RBW)は図3のごとくRBW値が60%以下では100%、RBW値が60~69%では92%の例で胎児仮死所見と関連を示した。RBW値が100%近くなるにつれて胎児発育は良好となり胎児仮死率も減少する。そこで、妊娠中に胎児の推定体重を超音波診断法で求め、推定体重よりestimated relative fetal body weight (ERFBW=推定体重×100/該当週数での児の標準体重)を算出して、その値から胎児仮死の予知を行つてみたところ、妊娠中毒症妊婦でERFBWが80%未満の異常低値をとる者は90%において胎児仮死を発生することが知られ、有用な試みと考えられた(図4)。

7. 胎盤画像

妊娠中毒症の病態生理は未だ解明されておらないものの、重症例ではほとんど常に胎盤機能が悪化し、絨毛形態に変化をもたらすことが知られている。したがって胎盤画像について解説を試みることは有用である。

まず、基礎的研究として蛋白尿型(P type) 8例、高血圧型(H type) 6例、両者合併(PH

type) 8例、胎児死亡(IUFD)をとともうもの7例の、何れも重症かつ有症期間2週間以上、IUGRを呈する症例を選択し、その胎盤を光顕・電顕的に検索した。中毒症胎盤の絨毛の発育は著しく不良で特に重症化にともない終末絨毛の減少が目立った。計量組織学的方法で算出した絨毛数の比較でも(図5)、蛋白尿高度例にその傾向が強く認められた。一方終末絨毛の減少と対称的に絨毛芽の増加が目立ち、これは胎児側の母体環境悪化に伴う対応所見の一つとも考えられた。絨毛の細胞表面(シンチチアルトロホプラスト)の微絨毛の変凸では、高血圧例では滑生化の著明化と微絨毛の細小化が観察された。これに対し蛋白尿例では微絨毛はむしろ長くなる傾向を示し、所々で微絨毛同士の癒合像がみられた。また計量組織学的に各タイプの終末絨毛の断面の径を計り走査所見と比較検討すると(図6)、正常例の24.9μに対して、PH、IUFD例はその2分の1以下の径を示すにとどまり、高血圧合併例では蛋白尿例より高度に絨毛の細小化が観察された。透過電顕による観察では、絨毛表面に母体血液成分の付着をみる事もあり、また走査電顕所見と同様に微絨毛の変性像がしばしば観察された。絨毛の細成細胞であるシンチチアルトロホプラスト(S細胞)とサイトトロホプラスト(C細胞)の変化では妊娠末期にはほとんど観察されないC細胞の増加が特に蛋白尿例にみられ、また移行型細胞もこれと平行した観察される傾向があつた。胎盤の最も胎児側の部位として絨毛血管の鑄型作成による検討所見としては、どのタイプでも重症例は機能絨毛の著しい減少が認められた。計量組織学的には一絨毛あたりの血管数の差(図7)は各タイプ間には有意差を認めないが、機能血管数のある程度示すと考えられる。鑄型観察においては明らかに蛋白尿例の加管数の減少と高血圧例における血管の細小化が認められた。透過電顕によるこれら絨毛血管の観察では、まず蛋白尿例では血管変性が著明であり、内皮細胞の腫大が著しく血管内腔に突出し、その狭小化あるいは血管機能の廃絶につながる可能性が示唆される所見であつた。また内皮細胞自身にマイクロフィラメント様の増生が多く観察された。一方高血圧例では内皮細胞の増加、血管の狭小化は観察されるも内皮の変生は

蛋白尿ほど高度には見られなかった。

胎盤の超音波断層画像が妊娠中毒症例でどのように変化するかを知るため、胎盤像中央1/3の部における観察結果を図8の基準に従いスコア化して検討した。

まず正常妊娠症例の total score の妊娠週別分布を図9に示すと、28週以降では2-5点のものが中心となり、36週以降は4-9点のものが、40週以降は6点以上が中心となっていた。分葉構造をうかがわせる6点以上の胎盤は主に36週以降に出現し、28-35週では全症例の13%にみられるのみであった。

次に妊娠中毒症例32例の total score の妊娠週数別分布を示すと、図10のごとく35週以前に total score 6, 7点を示すものがやや多く見られる以外には、ほとんどの症例が正常範囲内(斜線)に分布した。一方、最近経験された28週で6点以上を示した3症例に注目して観察したところ、いずれも32週までに score 9 に至ったが、38週以降まで妊娠が継続し、中毒症は見られなかった。すなわち、早熟型の症例が必ずしも妊娠中毒症や胎盤機能低下を示すとは限らず、また、重症妊娠中毒症が早期に high score を示すとは限らないこと、正常症例のスコア分布そのものかなりの幅が見られ、しかも症例ごとにスコアの推移に差異が大きいことなどが知られ、胎盤像の臨床的評価には慎重でなければならないと思われた。

一方、胎盤超音波断層像を Grannum らの分類に基づき、homogeneous な placental substance を示すものを grade 0, echogenic な placental substance を示すものを grade 1,

basal layer の出現するものを grade II, septa の出現するものを grade III として分類し検討すると、一般に、妊娠週数とともに胎盤 grade は進行するが、その度合は高血圧症例においては比較的早期に進行し、妊娠34-35週より grade III が出現した。他方、蛋白尿、浮腫群では、正常妊娠経過群のそれと著差が認められなかった。なお高血圧症状のあるものでは、grade II から grade III へ進行するまで、 3.2 ± 2.8 週間を要し、正常妊娠群の 4.8 ± 2.9 週に比し短縮していた。また、浮腫群、蛋白尿群、高血圧群の各群間でも、胎盤機能の推移は、胎盤の grading と相関することが認められた。胎盤 grade が、36以前より grade III を示した症例では、grade II を呈した症例よりも早期産、SFD、分娩時 type II dips の出現が、より高頻度であった。また、37週以後に grade III を示した症例と、なお grade II にとどまった例については、SFD、type II dips などの出現は、grade III の症例でやや高頻度にみられる傾向があるものの、36週以前での検討に比べれば両者に有意の差は見られなかった(表2)。

胎盤 grade III の症例では、フィブリン沈着が著明で、かつ絨毛間腔の狭小化が認められ、Hb、Ht は増加傾向を示し、血小板は減少し、FDP については $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ 以上を示す例が増加することが認められた(図11)。

以上を総括すると、超音波学的に胎盤所見が早期に grade III へ進行することは、図12のプロセスを招来していると推測され、妊娠中毒症の管理に厳重な注意をはらう必要があるものと考えられる。

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	Relative risk ratio
UE ₃	56%	84%	50%	3.8
hPL	67	88	60	6.2
CAP	56	88	56	4.7
β_1 SP ₁	56	88	56	4.6
NST-1*	75	97	86	13.7
NST-2*	40	94	67	4.2

* 検査から分娩まで 4日以内

** 検査から分娩まで 5～7日

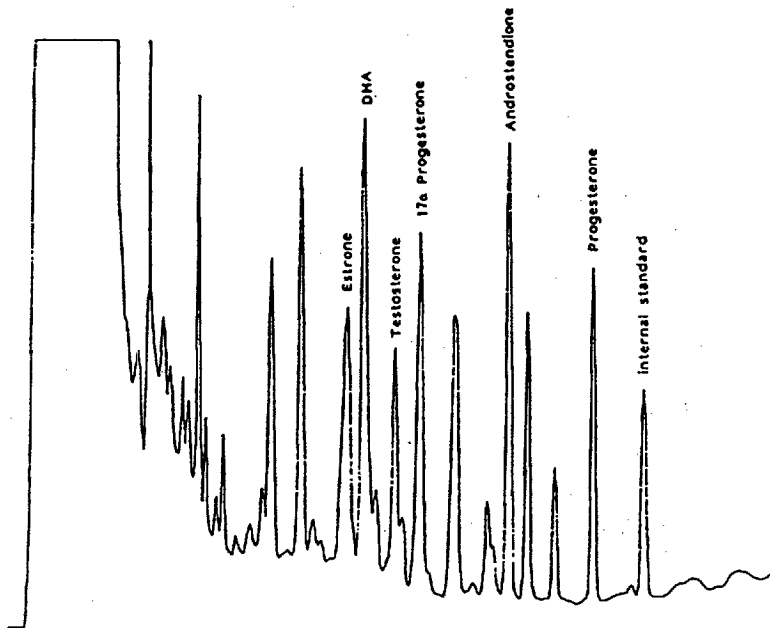


図1. HPLCによるステロイドプロファイル検査

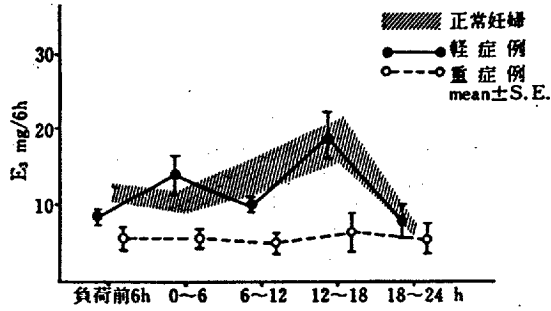


図2. 高血圧型妊娠中毒症(34~40週)におけるDHA-S 50mg 負荷後の尿中E₃排泄量の推移

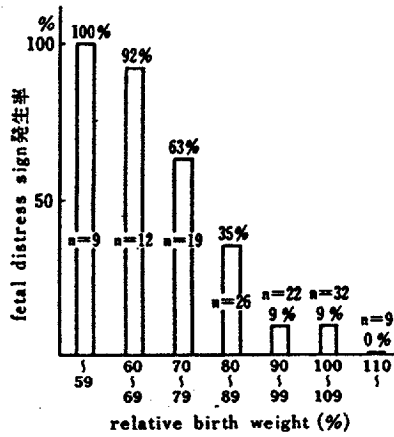


図3. 高血圧型妊娠中毒症例における胎児発育と胎児仮死

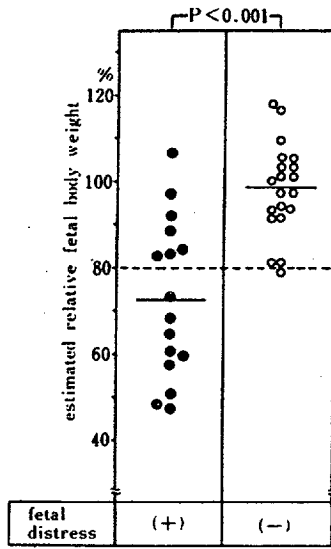


図 4. 高血圧型妊娠中毒症における推定児体重を用いた胎児仮死の予知

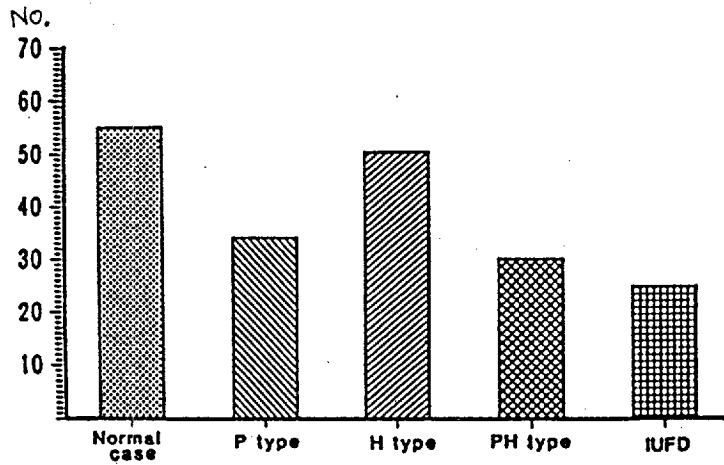
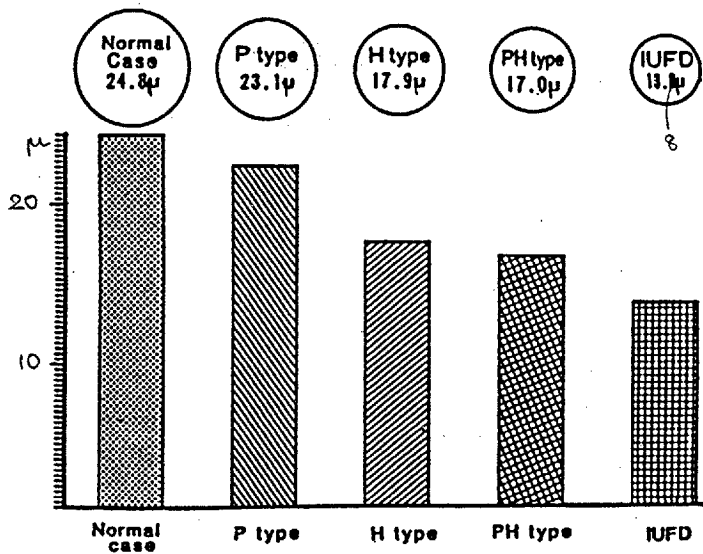
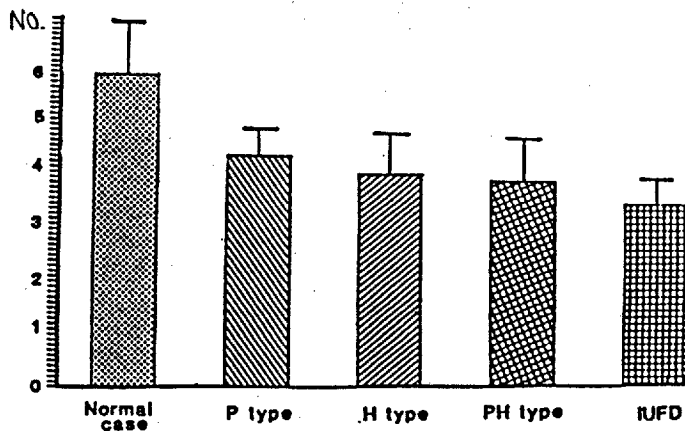


図 5. Number of Villous Branch



⊠ 6. Average Diameter of Terminal IX



⊠ 7. NUMBER OF CAPILLARIES PER VILLUS.




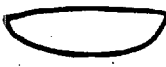
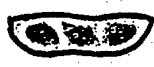



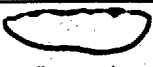



Score	Chorionic Plate	Internal Texture	Basal Layer
0	 not apparent	 diffuse homogenous	 no echogenic substance
1	 well-defined, smooth	 almost diffuse slight segmentation	 basal stippling
2	 undulation, separation	 fine echogenic sub,	 confluent echogenic densities
3	 indentation, echogenic deposit	 coarse echogenic sub, (central sonolucency)	 indentation of echogenic substance into placenta

図 8. Schematic Diagram of Scoring in Placental Echograms

Total Placental Score	8・9				●●●●●	●●●
	6・7				●●●●	●●●
	4・5		●●●		●●●●●	●●●●
	2・3	●●●	●●●		●●●●●	●●●
	-1	●●●●●	●	●●		
妊娠週数	-15	16-27	28-35	36-39	40-	
症例数	30	19	122	132	28	

(● : 5例, ○ : 1例)

図 9. Total Score の妊娠週数別分布

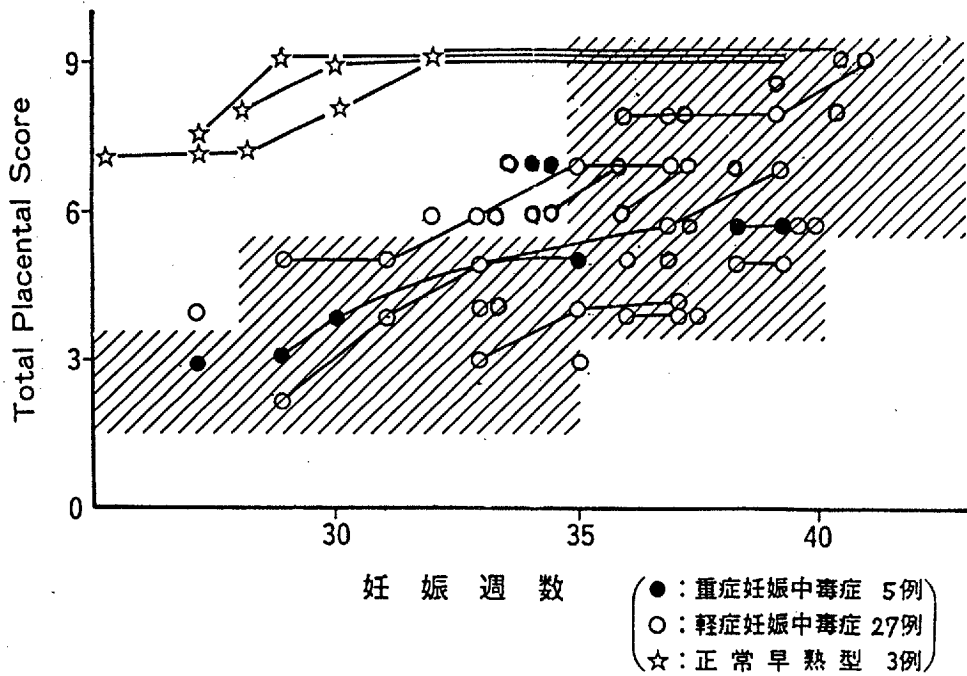


図10 妊娠中毒症例の胎盤スコア

表2 Correlation between Fetal Outcome and the Placental Grade

Gestational Week	Grade	Preterm Delivery (%(n))	SFD % (n)	Type II Dips during labour % (n)	Apgar Score 7 ≥ % (n)	
36GW ≥	II	H	0(0/6)	0(0/6)	0(0/6)	17(1/6)
		P	0(0/12)	0(0/12)	8(1/12)	0(0/12)
		E	0(0/8)	12(1/8)	0(0/8)	0(0/8)
		C	0(0/26)	4(1/26)	8(2/26)	0(0/26)
	III	H	25(1/4)	0(0/4)	25(1/4)	25(1/4)
		P	0(0/1)	0(0/1)	0(0/1)	100(1/1)
		E	33(1/3)	33(11/3)	33(1/3)	0(0/3)
		C	46(6/13)	46(6/13)	31(4/13)	15(2/13)
37GW ≤	II	H	/	0(0/7)	0(0/7)	0(0/7)
		P	/	0(0/14)	0(0/14)	0(0/14)
		E	/	0(0/16)	0(0/16)	0(0/16)
		C	/	0(0/38)	8(3/38)	0(0/38)
	III	H	/	9(2/18)	17(3/18)	0(0/18)
		P	/	8(1/13)	23(3/13)	0(0/13)
		E	/	0(0/7)	0(0/7)	0(0/7)
		C	/	0(0/26)	23(6/26)	0(0/26)

H: hypertension, P: proteinuria, E: edema, C: control

	Grade	C (n)	H (n)	P (n)	E (n)	H+P+H+E+P+E (n)
Hb % increasing rate compared with BGM	II	+3 (40)	+2 (8)	-3 (9)	-1 (10)	-2 (4)
	III	+7 (23)	+6 (9)	+9 (11)	+3 (7)	+31 (4)
Ht % increasing rate compared with BGM	II	0 (40)	+1 (8)	+4 (9)	+2 (10)	-1 (4)
	III	+9 (23)	+6 (9)	+9 (11)	+3 (7)	+12 (4)
Platelet /mm ³	II	24.3 (40)	24.4 (8)	26.6 (9)	-23.7 (10)	30.0 (4)
	III	21.2 (23)	17.6 (7)	20.0 (7)	20.1 (7)	18.6 (4)
Fibrinogen mg/dl	II	493 (38)	378 (8)	449 (9)	373 (7)	451 (4)
	III	368 (23)	402 (7)	420 (7)	389 (7)	403 (4)
FDP % of $\geq 10\mu\text{g/ml}$	II	0 (9%)	0 (9%)	11 (16%)	11 (16%)	0 (9%)
	III	4 (12%)	43 (34%)	43 (34%)	29 (34%)	25 (14%)

C: control, H: hypertension, P: proteinuria, E: edema

图 11 Hematologic Changes in the Placental Grade II and III

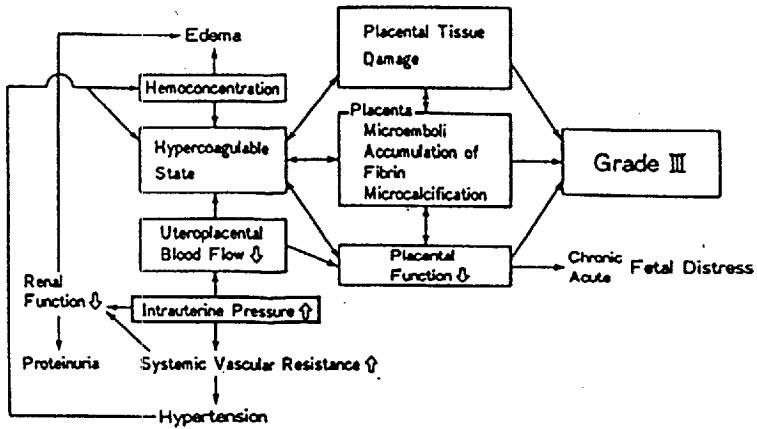


图 12 Mechanism of the Placental Senescence

↓ **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

妊娠中毒症においては胎児機能検査・胎盤機能検査とその判定が極めて重要な意義を有するものである。また如何なる検査法を選択し、あるいは開発するかを考察することは本疾患対策の重要なキーとなるところであって、われわれは諸検討ののち以下に示す結果を得た。