

シンポジウム 胎児発育の生理と病理

予定発言

胎児情報の分析による胎児発育に関する研究

九州大学医療技術短期大学部

九州大学医学部産婦人科学教室 (主任: 滝 一郎教授)

久 永 幸 生

共同研究者

植田 浩司 —九州大学医療技術短期大学部

荒川 公秀, 郡 征一郎, 山名 寛孝, 藤田 寿一, 吉田 茂則, 中野 仁雄

小柳 孝司, 坂元 力 —九州大学医学部産婦人科学教室

研究協力者

浜田 悌二, 片瀬 高, 梅津 隆, 神田 修治

宗 隆夫 —九州大学医学部産婦人科学教室

I. はじめに

妊娠中に胎児発育の異常を診断することは、最も一般的にみられるいわゆる“正常胎児”から逸脱した個体を識別することに他ならない。従つて SFD は、体重を基盤としてこの正常から逸脱した胎児を集団 (mass) として捉えた概念ともいえる。

われわれは本研究において若干の統計的観察を試み、胎児発育の異常に対する臨床的意義について検討を行なつた。ついで出生前に胎児の異常を知る数多くの手段の中で、羊水情報が胎児成熟の指標としての多数の parameter を提供しており、かつその多くは胎児臓器の機能的発達を表現するものと解されていることに着目し、これらの parameter について正常との対比から妊娠中の母体および胎児異常の識別能に関する検討を行つた。さらにこれら胎児成熟に関する羊水情報の polyparametric な解析によつて、従来の体重を基盤とする胎児発育の異常を、臓器の機能的発達の異常として捉えようとして若干の考察を試みた。

II. 臨床統計的観察

1. 因子分析法による新生児体重の検討

胎児の1個体は多数の構成要素からなる多次元ベクトルで表現されることから、満期産 AFD, SFD, LFD 各群100例を抽出し、各個体を表現する変量として、日常産科臨床で使用される母体、胎児、胎盤の各 size factor を中心とする37項目の変量 (計測値) をもつて因子

分析モデルとし、主因子法により検討を加えた。

結果: AFD 群, SFD 群では最初の37次元の要素が24次元まで、LFD 群においては23次元までに集約できたので、因子寄与の大きいと思われる方から上位5個の因子軸をそれぞれの群に設定し検討した。その結果 AFD においては児体重は胎盤、児身長、下肢長、子宮底長および児頭の大きさに対して関連を有することが判明した。これに対して SFD 群では母の size factor (第1因子軸) と児体重との間の関連が弱くなつており、かつ児の size factor がより多くの因子軸に分かれていて異質の症例が混在していることが示唆された。

2. SFD 児の体型に関する検討

前述のごとく SFD が多くの因子軸に分れているところから、過去10年間の九大産科の症例について SFD を抽出し、その原因の分類を行い、SFD 児の体型の特徴について検討した。表1は満期産 SFD 児の発生原因もしくは合併症を示したものである。母体因子は低身長、性器異常等母体自体に関連のあるものを (a) とし、他の合併症のあるものを (b) として區別したが、両者を合せて約20%であつた。胎児因子と考えられるものは双胎、奇形が主であり、13.6% (67例) であり、また、胎盤障害から胎児栄養不良 malnutrition をもたらす代表的な原因とされる妊娠中毒症は118例 (23.9%) に達し、SFD 発生の重要因子であることがうかがわれた。これらの SFD のうち母体因子 (a)、双胎、中毒症および

表1 満期産 SFD 児の発生原因, もしくは合併症

分娩週数	29-38	39-42	43-	計
母体因子 (a)				
低身長* (150 cm 未満)	12	59	4	75
子宮筋腫		1		1
双角子宮		2		2
骨盤変形		2		2
母体因子 (b): 合併症				
Rh 感作	4	1		5
心疾患		1	1	2
梅毒		2		2
肝炎	1	1		2
既往結核	1	1		2
トキソプラズマ症		1		1
ITP	1			1
帯状包疹		1		1
レックリング ハウゼン氏病	1			1
膿胞状乾癬		1		1
小計	20	70	5	98 (19.8%)
胎児因子				
双胎	23	28		51
奇形				
無脳児	2	3	2	7
内臓脱		2		2
横隔膜欠損	1			1
指趾異常	2		1	3
尿道下裂		1		1
口蓋裂		1		1
その他(?)				
クロミッド排卵		1		1
小計	28	36	3	67 (13.6%)
胎盤および羊水因子				
前置胎盤	7	2		9
早剥	1			1
羊水過多		1	1	2
小計	8	3	1	12 (2.4%)
妊娠中毒症				
軽症	15	53		68
重症	30	20		50
小計	45	73		118 (23.9%)
不明	36	149	14	199 (40.3%)
計	137	334	23	494 (100.0%)

* 他の原因と重複した例は除く

昭和40~41年に沖縄で発生した風疹による満期産 SFD の4グループについて, 表2に示す体重, 身長, Kaup 指数等9項目について相互間の計測値を比較検討した。

表2 満期産 SFD 児発生因子別にみた
児計測値の比較

	母体因子 (a)	双胎	妊娠 中毒症	風疹*
例数	64	28	69	12
体重 (g)	2493±132	2350±211	2383±226	2256±312
身長 (cm)	46.5±1.5	45.7±1.8	46.1±1.8	46.1±2.9
Kaup 指数	11.5±0.6	11.3±0.9	11.2±0.9	10.6±0.8
頭囲 (cm)	32.0±1.0	32.1±1.3	31.8±1.2	29.5±2.1
胸囲 (cm)	30.0±1.1	29.0±1.1	29.8±1.5	28.5±1.4
体重/頭囲	78.0±4.0	73.1±5.4	75.0±6.8	76.3±7.8
体重/胸囲	82.8±3.7	81.0±5.6	81.0±5.4	79.2±9.6
胎盤 (g)	419±69		429±93	
胎盤/体重	0.16±0.02		0.17±0.03	

* 風疹は沖縄地方 (S. 40-41年) に流行した際の
出生児データ

その結果, 双胎は母体因子群よりも体重, 身長ともに小さい値をとるが, Kaup 指数, 頭囲には殆ど差が認められず, 中毒症では胎盤重量においては母体因子グループと差がないにも拘らず, Kaup 指数, 胸囲で低値を示し, やせ型であつたが, 身長, 頭囲に差は認められなかつた。風疹症候群 SFD は他のグループに比し, 体重, Kaup 指数, 頭囲, 胸囲比の各項目においてすべて最小の値をとり, 明らかに胎児発育不全 hypoplasia の pattern であつた。4グループ間の有意差を検定では風疹で他のグループに比して頭囲が著しく低値であることが特徴的な知見であつた。

3. 風疹による SFD 発生とその後の発育

風疹による SFD が体型において典型的な hypoplasia の pattern をとるところから, 昭和40, 41年に沖縄において多発した先天性風疹症候群のうち, 在胎33週以降に出生した199例を対象とし, 表3に示すごとく白内障, 心疾患, 難聴, 網膜症の合併の有無によつて4グループに分類し, 船川氏の規準により SFD 発生頻度を検討した。風疹症候群の生下時体重は重症なほど平均値で低い傾向がうかがわれ, また, SFD 発生については妊娠2カ月以内に罹患したグループ I, II では50~60%と高率に SFD 発生が認められ, また, 妊娠3カ月以降に罹患したグループ III, IV でも20~30%と SFD 発生頻度の高率なことが明らかとなつた。ついでこれらのグループについてその後の発育を身体各計測値について検討した。身長体重ともに沖縄における正常男児の発育曲線と比較して, 8年後も重症度に従つた成長がみられ長期に至る影響が示唆された。

III. 羊水中各種 parameter の検討

胎児成熟と関連があるとされている羊水情報は, 胎児

表3 Incidence of SFD in congenital rubella syndrome

	No. of Cases			Birthweight (g) mean \pm S.D.			No. of SFD Cases (%)		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
GROUP I	15	5	20	2,290 \pm 556	2,200 \pm 696	2,267 \pm 561	9(60.0)	3(60.0)	12(60.0)
GROUP II	11	12	23	2,630 \pm 537	2,835 \pm 562	2,497 \pm 556	5(45.4)	7(58.3)	12(52.1)
GROUP III	61	56	117	2,732 \pm 479	2,554 \pm 490	2,651 \pm 497	16(26.2)	22(39.2)	38(32.4)
GROUP IV	29	11	39	2,805 \pm 454	2,843 \pm 418	2,789 \pm 446	4(13.7)	4(40.0)	8(20.5)

* GROUP I : Cases of Cataract with Heart Disease and/or Deafness
 GROUP II : Cases of Heart Disease with Retinopathy and/or Deafness
 GROUP III : Cases of Deafness with Retinopathy
 GROUP IV : Cases of Deafness without Retinopathy

** Incidence of SFD in normal pregnancy in okinawa, 1965 : 18/145 = 12.4%

表4 Anti-D titers in the amniotic fluid & ODD

NAME	Anti-D in maternal serum	ODD (wks of G)	Hb (g/dl) (expected)	Anti-D in AF*	Hb (g/dl)	Hb (g/dl)	Agreement	
				(Serratio-T.)	(expected)	(estimated)	Liley	Usategui
F. R.	32	0.120 (30)	8-10.9	16	8-12.9	7.0	no	no
N. H.	256	0.420 (31)	>7.9	64	>8	—	yes	yes
M. T.	4	0.061 (29)	11-13.9	0	<13	15.0	no	yes
S. K.	64	0.218 (29)	8-10.9	32	>8	unknown	—	—
R. K.	64	0.128 (29)	8-10.9	16	8-12.9	7.5	no	no
T. M.	256	0.250 (35)	>7.9	32	>8	5.9	yes	yes
A. S.	16	0.032 (36)	<14	0	<13	18.9	yes	yes
S. F.	32	0.075 (40)	8-10.9	8	8-12.9	12.5	no	yes
H. K.	32	0.018 (39)	<14	2	<13	12.6	no	no
K. O.	4	0.066 (35)	11-13.9	0	<13	16.7	no	yes
M. M.	64	0.082 (34)	8-10.9	1	<13	21.0	no	yes
J. Y.	64	0.030 (38)	11-13.9	8	8-12.9	9.5	no	yes
A. M.	128	0.000 (39)	<14	0	<13	15.0	yes	yes
S. M.	128	0.125 (25)	11-13.9	1	<13	14.9	no	yes
Y. K.	32	0.130 (31)	8-10.9	2	<13	13.5	no	yes

* AF : amniotic fluid

臓器の機能を表わすものと解されているが、その臓器特異性は極めて不完全であり、また、羊水の components の中にはその正常域さえ不明なものもある。そこで、従来から測定されている数種の羊水中成熟指標を測定するとともに新しい parameter の開発についても若干の検討を試みた。

1. 羊水中ビリルビン様物質

a) 羊水中ビリルビン様物質と Rh 不適合

現在の羊水中の各種情報はビリルビン様物質(以下 ODD)による Rh 不適合の診断に端を発しているが、われわれの Rh 不適合における ODD の診断に関する評価を Liley の prediction zone を用いて検討すると、予測 Hb 値と実測 Hb 値は、重症例と軽症例ではよく一致するが(19/20=95%), mid-zone における一致率は

極めて不良である(14/35=40%)。Liley の規準は Hb と ODD とが密接な相関を有することにその基礎をおいていたものであることから、自験例47検体(胎内輸血例を含む)について両者の関係を検討すると、相関係数 -0.65であつて、一致率不良の最大の原因と考えられた。

羊水中の抗 Rh 抗体は胎盤関門を通過して胎児に到達した抗体量を反映するものとして ODD の補助的手段と考えられるが、抗体検出率および羊水中抗体価と重症度の相関については諸家の成績が異なり、必ずしも意見の一致をみていない。われわれは“かいこ”の腸内細菌から抽出された serratiopeptidase が単位時間におけるペプチド結合切断度が他の起源 protease よりも大であることに着目し、本酵素による酵素処理血球法を用いて羊水中抗体検出を行った。本法による抗体検出率は

71.4%であり、その抗体価を Usategui-Gomez らの規準に従い、抗体価でもつて Hb 値を予測し、実測 Hb 値との一致率を比較した。抗体による予測は表 4 に示すごとく、予測 Hb 値の幅が広いこともあつて一致率は 78.6%と Liley の予測 Hb 値の一致率より高率であつて ODD の補助的 parameter としては優れたものであると考えられた。

b) 正常および異常妊娠における ODD

ODD の正常妊娠における変化は、妊娠20~23週に peak をもつ曲線的な pattern をとり、36週以降0.008以下となつて殆ど peak は認められない。この正常経過の平均±S.D. に各種の妊娠中の異常および胎児の異常を plott して検討を行つた。その結果、Rh 不適合は当然のことながら高値を示すものが多く meningocele, omphalocele のような外胚葉性奇形で極めて高値を示す他、大部分の奇形で高値であるが無脳児の一部や teratoma, polycystic kidney は平均±S.D. 内にあり、また中毒症、糖尿病等も高値を示した例はなく、ODD による識別は困難と考えられた。

羊水中ビリルビンは蛋白と結合して溶解しているものであるから、Lowry 法により測定した総蛋白と ODD の関係を見ても $y=146.2x+279.1$, $r=0.799$ と正の相関がえられた。

2. 羊水中蛋白と母体および胎児異常

a) 総蛋白

正常妊娠における羊水中総蛋白量は妊娠22~23週に peak をもち、35週頃までは曲線的に下降しその後は殆ど変化せずむしろ妊娠末期には上昇の傾向が認められた。この平均±S.D. を正常域値として異常例の値を検討してみると、omphalocele, meningocele, Rh 不適合重症例等では高値を示すが Rh の場合では ODD 程異常例の識別能は鋭敏でなく、中毒症では正常、糖尿病では平均値より低値の傾向を示した。

b) 電気泳動による蛋白分画値について

AFD 96例と SFD 20例の臍帯血についてその血清蛋白を Pol-E Film によるアーチ式電気泳動で分画検討すると、A/G 比、albumin では SFD は AFD に対し低値であるが α_2 -globulin では高値であるという結果がえられた。そこで羊水蛋白を polyacrylamide gel を支持体として Disc 電気泳動を行いその分画 pattern について検討した。

A/G 比および albumin : A/G 比は妊娠初期高値 (2.2) であつたものが急激に下降し、2nd trimester で1.25と

なり殆ど変化せず、3rd trimester でやや上昇傾向をもつ pattern となり、正常値と各種異常例の値の比較では、Rh 不適合では低値の傾向をとるが他の異常例では特に一定の傾向はえられなかつた。albumin の正常値は A/G 比と類似の pattern をとり、異常例の対比でも Rh 不適合で低値の傾向を認めるのみであつた。

Prealbumin および transferrin : これに対して prealbumin および transferrin は妊娠中次第に上昇し一時下降ついで末期にやや上昇の傾向を示し、その変動範囲は prealbumin で平均0.4~1.5%、transferrin で12~20%であつて、各種異常例の値はいずれも一定の傾向を認めえず、これのみでは異常識別の parameter とはなりえないと思われた。

c) α_1 -antitrypsin および IgG

α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) は α_1 -globulin の主成分であり、血清中の蛋白分解酵素阻害物質の1つとして、従来新生児血清中の α_1 -AT 低下は RDS や肝疾患との関連で検討されていた。羊水中 α_1 -AT を single radial immunodiffusion (SRI) により測定して検討した。 α_1 -AT は 2nd trimester で上昇し、曲線的に下降し妊娠末期に再び上昇する pattern を示し、RDS を起した中毒症例は正常域にあり、Rh 不適合例でも低値を示したものはなく、omphalocele, polycystic kidney, Noonan 症候群, hydrops (non-HDN) などの異常例では高値を示したが、他の異常では一定の傾向は認めえなかつた。

羊水中の免疫 globulin の中で IgG を SRI により測定してみると、その正常経過は総蛋白と極めて類似した pattern をとり、22~23週で peak (63.6 ± 14.3 mg/d l) をもつ曲線的変化を示した。異常例では Rh 不適合および大部分の奇形例で高値を示すが中毒症や糖尿病では一定の傾向は認められなかつた。

3. Lecithin および creatinine

Bartlett 法により測定した lecithin-p 濃度の妊娠週数に対する変化は諸家の報告と類似の pattern であり、異常例についてみると奇形児の多くは lecithin-p は低値で肺機能も不良なものが多いことが示唆された。また、L/S ratio によるよりも lecithin-p 濃度の方が異常の識別能が優れていることは諸家の成績と同様であつた。RDS を除くと中毒症、糖尿病、Rh 不適合などいずれも正常域にあつた。

羊水中 creatinine は Folin-Wu- 百瀬変法により測定したが、妊娠週数に対する変化は従来の諸家の報告と類似の結果であつた。creatinine 低値を示す異常例は比較

的少なく、異常を識別する parameter としての意義は少ないと考えられたが、反面 creatinine が胎児腎機能を表すとすれば、各種異常においても腎機能は比較的正常に保たれていると考えられた。

4. 羊水中乳酸脱水素酵素 (LDH) isozyme

血清中 LDH isozyme は諸種の疾患において特異な pattern をとることから chemical biopsy とも称され広く臨床に応用されている。J.F.Torrinah (1969) は羊水中 LDH isozyme が重症な Rh 不適合では LDH₅ 100%となりその予後判定に有意義であると報告している。そこで Pol-E Film, アーチ式電気泳動により、正常および各種異常妊娠における羊水中 LDH isozyme を測定して検討を行った。

正常妊婦の血清中 LDH isozyme は妊娠各期において変化は認められず、非妊正常人と同様の pattern を示した。脐帯血清では LDH₅ が成人に比しやや高値であったが pattern としては同様であった。ついで羊水の LDH isozyme 分画値を妊娠週数別に検討した。羊水中 LDH₁₋₅ について妊娠週数との相関係数を求めると、それぞれ -0.78, -0.55, -0.31, 0.26, 0.69 となり、LDH₁ および LDH₅ はそれぞれ $y = -0.57x + 24.78$, $y = 1.02x + 17.78$ となり成熟の parameter となりうると思われた。また LDH₁ および LDH₅ は児頭大横径との間にも相関係数それぞれ -0.75, 0.69 の関係が認められた。

ついで Rh 不適合 5 例について LDH isozyme, ODD および Liley の prediction zone 等につき検討した。5 例中 1 例が LDH₅ 高値 (86.2%) を示し、他は control と比較して正常 pattern と考えられた。従つて予後判断の参考資料とはなるにしても、Torrinah の報告のごとき鋭敏な parameter とは考え難い結果となつた。

その他の妊娠中の異常について羊水中の LDH isozyme 各分画値が mean+S.D. より高値か、mean-S.D. より低値かの規準により分類し検討した (表 5)。各疾患や異常例において特異な pattern は認められなかったが、LDH_{1, 2} では mean+S.D. より高値を示すものが多く、LDH_{3, 5} では余り変化が表れ難く、LDH₄ では mean-S.D. より低値のものが多いという結果がえられ、今後の検討によつて出生前診断の 1 手段となる可能性が示唆された。

5. Amylase 活性および amylase isozyme

A.F. Castro (1973) の羊水中 amylase 活性と成熟に関する報告以来、羊水中 amylase は胎児成熟の parameter の 1 つと考えられているが、その値は極めて S.D. が大であり、臨床的価値はさして高いものとは評価され難い。われわれは chromogenic method により羊水中 amylase 活性を測定して検討したが、平均値では creatinine 同様 35 週以降急激な上昇を示す pattern をとるが異常例は殆ど S.D. 範囲内にあつて胎児異常の識別能は低い parameter と考えられた。amylase が分子

表 5 Amniotic fluid LDH zymograms in abnormal pregnancies

control NAME	LDH 1 3.9±4.2	LDH 2 6.9±5.1	LDH 3 11.8±5.9	LDH 4 21.9±5.4	LDH 5 55.4±13.1	Maternal & Fetal Abnormalities
N. G. (36)	0.0	0.0	0.0	13.6	86.4	Toxemia (severe)
T. F. (36)	4.2	10.9	21.2	30.3	33.4	"
H. I. (33)	6.3	8.2	11.8	24.0	49.7	"
K. S. (36)	7.6	8.0	9.2	28.9	46.3	DM (White D)
K. Y. (38)	12.4	12.3	6.2	12.3	56.5	DM (White B)
K. W. (30)	11.8	16.5	12.2	13.5	54.6	Hydramnios
N. S. (36)	11.0	10.7	10.4	13.4	54.5	"
H. K. (31)	3.9	6.1	11.4	23.2	55.3	"
M. S. (30)	6.5	9.3	9.0	19.5	55.7	Anencephaly, Hydramnios
K. T. (33)	6.8	15.3	16.1	19.3	42.3	"
T. N. (31)	5.1	8.7	12.6	18.9	54.8	Teratoma, Hydramnios
K. S. (29)	8.2	12.9	20.3	24.2	34.3	Polycystic Kidney
M. S. (35)	6.9	5.2	4.3	6.9	76.7	Hydrops (non-HDN)
T. A. (34)	3.8	3.6	5.7	25.2	61.7	Fetal Distress, Apgar 3
M. T. (36)	25.1	12.7	27.2	22.2	12.3	Omphalocele, Hydramnios
M. S. (37)	2.7	2.7	3.0	14.9	76.7	Achondroplasia

(): weeks of G. _____ > mean+S.D. □ < mean-S.D.

量約50,000の蛋白であるところから羊水中蛋白との比をとつて検討したが、その S.D. はかなり大きく、嚥下能が障害されていると考えられる無脳児でも低値をとるものもあるが S.D. 範囲にあるものもあつて必ずしも異常例の識別は満足すべきものではなかつた。そこで最近 amylase, creatinine clearance 比が鋭敏な検査法として使用されていることから、羊水中の amylase/creatinine 比をとつて検討した。その平均値は amylase に類似の pattern をとるが S.D. はやや小さくなり、無脳児をはじめとする一部異常例で低値を示す傾向が認められた。

Amylase isozyme に関して cellogel を支持体とする電気泳動を行うと、妊婦血清では pancreatic (p) type と saliva (s) type に分かれ s-type がやや高値であるが妊娠中に大きな変動は認められない。これに対し羊水では cellogel では p-type は認められず、s-type が大きな main band と僅かな subband に分かれて認められる。羊水中の p-type は Wolf (1973), 萩田 (1976) によつて認められているが否定的見解のものも多く、従つて存在しても僅かな量と考えられる。唾液は唾液より熱に対して急激に amylase 活性が落ちるが、羊水中 amylase は heat stable であつて一般の酵素のように熱に対する変化から両者を分離することは不可能であつた。そこで薄層 polyacrylamide gel による電気泳動を行うと、羊水中に明らかに p-type band が認められ s-type は少なくとも3本の subband に分離される。大槻らの提言に従い陰極側から AF P₁, S₁, S₂, S₃……と命名し、この total S と P との比をとつて検討したが、われわれの成績では妊娠週数に対する相関係数は0.703となつた。S/P 比の妊娠週数に対する正常 pattern は amylase 活性と平均値では類似しているが、S.D. の幅は小さくなり、嚥下能の障害されていると考えられる無脳児や、奇形児の大

図1 Schematic Pattern of Various Parameters in Amniotic fluid Analysis

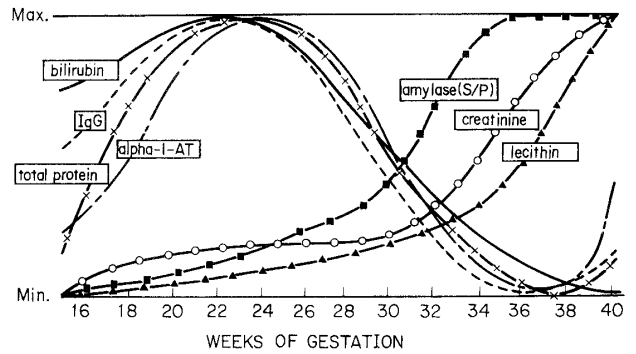
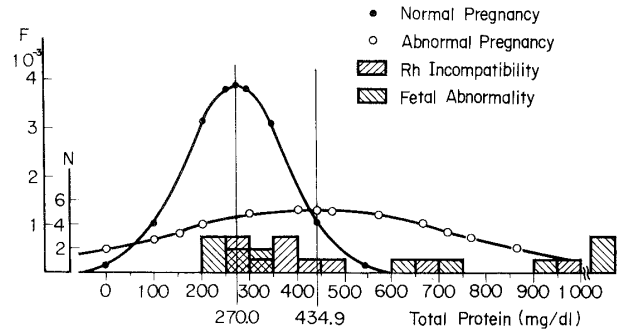


図2 Assessment of fetus by Amniotic fluid Protein



部分、また糖尿病、Rh 不適合なども低値を示す傾向がうかがわれ胎児发育の異常を予知する重要な parameter となりうると考えられた。

IV. 考案

われわれは羊水中の成熟に関する各種 parameter についてその正常 pattern との対比から異常例の識別能について検討したが、各 parameter の正常 pattern をわれわれの成績から最高値と最低値を一致させてシェーマとして表わすと図3のごとくなる。すなわち、蛋白関係

図 3

PARAMETERS	DM	Toxemia	Hydramnios	Omphalocele	Acrania	Polycystic kidney	Achondroplasia	Hydrocephalus	Teratoma	Hydrops (non-HDN)
bilirubin	0	+2	+2	+4	+4	-2	+4	+4	0	0
total protein	-4	0	+1	+4	+4	0	-2	-2	-2	+4
A/G	-2	-2	+4		+4	-2	-2	0	-4	-2
IgG	-4	0	0	+4	+4	+4	0	0	-3	+4
alpha-1-AT	0	+2	+4	+4	+2	+4	+2	0	0	0
creatinine	+4	0	+4	-4	+4	+4	-4	+4	+2	0
lecithin	0	-2	+1	-2	-2	0	-2		+4	0
amylase(S/P)	-4	-4	-3	0	-4	0	-4	+4	0	-4
LDH 1	0	0	+4	+4	0	+4	0	0	-1	0
LDH 2	0	0	0	-4		-4	+4	+2	0	+4

とビリルビン様物質は pattern としてはいずれも23~24週頃を peak に曲線的な経過をとるものであり, creatinine, lecithin, amylase (S/P) 比は妊娠30週以降急激な上昇をとる pattern となつた. 各 parameter はその有する意義はそれぞれ異なつていても pattern としてはおよそ2つに大別される. このような parameter の意義を検討するために羊水中の蛋白を例にとり, 妊娠34週以降の正常妊娠における蛋白濃度の分布をみると, 図4に示すごとき正規分布となつた. そこで同様に妊娠34週以降の異常例も正規分布を示すものとして表すと図のごとく極めて底辺の広い分布曲線となり, その平均値は正常平均値に比して高濃度の方に偏位を示した. このことは正常妊娠では異常に比して蛋白濃度は一定の範囲内に regulate されていることを示唆しているとともに, 両者の peak が離れる程その parameter の正常と異常の識別能が優れていることを意味している. parameter の意義をこのように理解した上で polyparametric な解析を行うため, 図5に示すビリルビン様物質, 蛋白系, 代謝系, 酵素の一連の parameter が測定されている各種の異常症例について, 平均値からのかたよりとその出現頻度により scoring を試みた. この試みはすべての parameter が正規分布をしているという仮定や異常の判定規準を単に平均値から離れている度合によつて表現した点など仮定の域を出ないものであるが, このような poly-

parametric な手法によつても図に示すごとく, omphalocoele, acrania では平均値から離れている parameter が多く, 中毒症では amylase (S/P) 比のみが低値を示すなど特徴的な傾向がうかがわれた. このことは臓器機能と特異性を有する parameter の開発や正常域判定規準の明確化と相まつて, polyparametric な解析から母体ないし胎児異常を予知することが可能なことを意味しており, われわれの今回の試みはその第一段階ともいふべきものと考えらる.

V. おわりに

胎児発育の異常を特に羊水中の各種成熟示標を用いて polyparametric に解析しようと試み, その可能性を示唆する結果をえた. しかし, 現時点ではなお多数の解決されるべき問題があり, 今後のこの方面の研究の進展に期待したい.

謝 辞

本研究を当第29回日本産科婦人科学会宿題シンポジウムの席で発言の機会を与えて頂きました九嶋勝司会長, 岩井正二前会長ならびに司会の労をおとり頂いた室岡一教授に厚く御礼申し上げます. また, 温い御指導を頂きました滝一郎教授, 古賀康八郎前教授ならびに九大産婦人科教室員諸氏に深甚の謝意を表します. (本研究の一部は厚生省心身障害研究補助金によつた)

交 見

座長: 以上で各演者からの御発表が終わりました. いずれも子宮内にある胎児の情報だけに, 実験動物の成績とか, 結論までに到らないものもある訳ですが, 私共臨床家としては, 実地臨床に, どのように演者の成績が結びつくか知り度い所です. しかし決定的なことは仲々言えない段階としますので, どのような方向付けを考えておられるかお一人ずつ伺つてみたいと思います.

まず山口先生に, 胎児発育を阻止する因子, あるいは病態から考えて.

質問 (座長) 室岡 一

1. 子宮胎盤血流を改善する方法は何かあるでしょうか. 安静をとることはよいでしょうか.

2. 2nd trimester の胎盤機能低下には対策がありますか.

3. 予定日超過で胎盤機能が悪いとき分娩誘導をすると思いますが, 胎盤機能検査の中ではどれがよいでしょう

うか.

答弁 (奈良県立医大) 山口 龍二

1. UPBF 改善法にはもちろん安静が大切で, さらに最近の血栓治療剤なども導入されるべきであろう.

2. 現在名案はない. それは DNA の阻害によるもので, かつ回復が容易ではない機能部分もあるからである. しかしマルトース投与などはバランスのとれた栄養法ではないにせよ望みはもてよう.

3. 私は日常法として HSAP を指標とし, 不良パターンが出たら E₃ 羊水などを参照して児の子宮内生活を終らせるべきだと考える.

座長: マルトースの話が出ましたが, これについて, 臨床成績をお持ちの方は?

追加発言 (日本医大第2) 荒木 勤

二糖類であるマルトースの投与は, 比較的全身の組織臓器に均一的に分布され, かつ細胞内のマルターゼ活性によつて代謝が調節されることから作用が long active

である。また、Insulin independent の点からも長期に亘る IUGR の治療効果が期待されるものと考えられる。事実、家兎を用いた動物実験成績でも約130%の体重増加を認め、ヒトにおいても IUGR の約63.6%に改善効果を我々の教室では認めている。

座長：現在マルトースの効果については全国10の大学で臨床成績を集めております。その結果を期待したいと思います。次に高田先生に。

質問

1) 子宮筋腫核出は、胎盤血行の圧迫をとるにはよいが、侵襲が加わる欠点の他、Narbe が残るので、手術実施の可否はどう考えられますか。

2) 子宮と胎盤のアンバランスにホルモン投与を試みてはどうでしょうか。

3) 妊婦で尿糖(+)には O-GTT より IV-GTT を実施すべきでしょうか。

答弁

(順天堂大) 高田 道夫

1) 子宮筋腫が妊娠子宮に合併している場合には、①子宮壁に対する血液分配の異常、②子宮壁血流の障害、③絨毛内腔への血液分配の障害が考えられる。したがって筋腫核をとれば良いように考えがちであるが、核出時の血管構築障害特に coil 動脈の切断、また核出の後の血腫癒着化を考えると、核出はしない方がよいと考える。

2) 胎盤と子宮壁の相互依存性において胎盤からの Estrogen progesteroneが子宮壁の伸展、微細動脈構築の妊娠性変化に影響を与えているのは事実であるからホルモン投与を行なう必要性は充分考えられるが、progesteroneの副作用の問題を度外視しての答であることをご承知願いたい。

3) 空腹時血糖検査、さらに O-GTT を施行し、異常が認められない場合に IV-GTT を行なうのが原則である。但し尿糖(+)と糖尿病との関係はそう密接ではないから、尿糖(-)でも、IV-GTT を必要となる場合は間々ある。特に妊婦の肥満、LFD 推定妊婦の場合には必要である。

質問

(昭和大) 中山 徹也

Progesterone 療法との関連で質問致します。Estrogen 及び Progesterone 単独投与の子宮血行一循環動態一血管系の変化についての御話しがありましたが、Progesterone に Estrogen を併用した場合の効果と、その効果成績と治療法との結びつきについての御意見を戴きたい。

答弁

(順天堂大) 高田 道夫

Progesterone と Estrogen との併用においては、両ホルモン単独の効果が重なった型で出現する。

この変化は子宮外妊娠時の子宮壁血管構築上の変化に類似している。

治療には Estrogen の産生が旺盛と考えられる場合ならば Progesterone 単独でもよいが、Estrogen + Progesterone の必要であると考えられる所見がみられることもある。

座長：この問題は、むしろ中山教授のお考えも伺いたいのですが。

答弁

(昭和大) 中山 徹也

1) 性ステロイドの性器作用にみられる基本的な像として、「Progesterone が作用するためには Estrogen の priming が必要である」ということがありますので、原則としては Progesterone と共に Estrogen の投与が好ましいと思います。但し、妊娠中にはかなりの量の Estrogen が basic steroid として分泌されていますから、Progesterone 単独投与で効果のある例が多いと思います。然し、症例によつては Estrogen の併用が好ましいことがあると考えております。

座長：次に小林先生に。

1. 超音波の障害は今最も危惧されておりますが、どのように考えたらよいでしょうか。

2. 妊娠初期にどんなことが分ると考えてよいでしょうか。

3. 子宮底長を正確に計測してゆけば超音波はなくてもすむでしょうか。

座長に対する追加発言 (防衛医大) 小林 充尚

1. 臨床的には問題ないと思います。妊娠早期検査(Bスコープ)一千数百例の検査で、流産率、奇形率等に異常をみとめておりません。

2. G, S の成長とそれの異常、つまり SFD, 流産予測も90%前後に云えると思います。又 embryonic ないし fetal echoes をしらべることにより直接胎芽ないし胎児の異常も検出可能と思います。

3. 超音波検査が出来れば、子宮底長測定に加えておけば尚よいと思います。

座長：次に荻田先生に。

荻田氏に対する質問

1. 座長：40歳以上の妊婦は羊水検査をすべきでしょうか。

荻田：統計的に Risk が高いので、施行する方が、better と考えます。

2. 座長：妊娠何週に実施しますか。

荻田：安全性、確実性の点から妊娠第16, 17週頃に行っています。

3. 座長：羊水検査の障害は？超音波で胎盤位置が判っていれば危険がないでしょう。

荻田：比較的安全であると考えます。

座長：時間があまりありませんが、フロアから御質問の方は？

山口氏に対する質問 (東京大) 木川 源則

子宮胎盤血液量の減少がなくて、胎盤機能が低下することがあります。妊娠第11日にアクチノマイシン-Dを投与したラットの胎盤の機能が低下することを示されましたが、その場合子宮胎盤血液量の変化はないでしょうか。

答弁 (奈良県立医大) 山口 龍二

UPBF の減少なくして胎盤機能の低下があるかとの御質問ですが、私はその逆に胎盤機能低下がある場合に2次的にUPBFが低下する事がありうると考えます。speculationをいえばUPBFの支配因子の一つとして胎盤機能の何かがあつてもよいのではないかと考えます。

山口氏に対する質問 (鳥取大) 前田 一雄

1. 妊娠中期の動物にアクチノマイシンDを与えて胎盤の変化が発生する場合、胎仔自身にはDNA抑制などの異常は起つていないのか。

2. 上記と同様の実験を、他の制癌剤を用いて行つた場合には、どのような結果がえられるか。

答弁 (奈良県立医大) 山口 龍二

1. もちろん胎仔のDNA抑制は多少なりとも起こりますが、胎盤のそれにくらべれば軽微である。Act.D量を増せば児死亡、さらに母体死亡もおこる。

2. 他の制がん剤ではAct.Dのようにはうまくゆかず胎児死亡を生ずることが多い。これについては現在dosisの検討を行なつている。

山口氏に対する質問 (熊本大) 中山 道男

原因不明のSFDの実験的研究で子宮胎盤血液量が減少するとすれば中毒症の胎盤の組織的变化と何らかの相似性はなかつたでしょうか。

答弁 (奈良県立医大) 山口 龍二

MSP法によるSFDではヒトtoxemiaに似た所見となるがAct.Dではbasal zoneの変化であつてtoxemiaとは全く異なるものである。

高田氏に対する質問 (大阪大) 竹村 晃

胎児の成熟度の概念は大変難しいものですが、例えば具体的には、中毒症の場合に発育障害の程度と、成熟度との相関はいかがでしょうか？各先生方の成熟度に対する考え方を承れば幸いです。

答弁 (順天堂大) 高田 道夫

成熟度とは何かと云う問題が胎児期において未だ充分解析されているとは考えられず。

1つ1つの症例をふまえて今後整理されてゆくことを考えると、質問への答はむずかしい。臓器成績さらに機能との結びつきが検討される必要がある。

小林氏に対する質問 (東京女子医大) 村山啓三郎

先生が行なわれた胎児発育とその色々なindicatorsの中でBPD以外にreliableなものを1つ選ぶとすればどれをお選びになれますか。

村上氏に対する追加発言 (防衛医大) 小林 充尚

先ず、腹部計測abdominometryです。これによりBPD測定が困難な場合とかhydrocephalus, anencephalus等の場合にも、それを応用出来ますしSFDの場合にもHead/abdomen Ratioが極めて役に立ちます。

小林氏に対する質問 (東北大) 安部 徹良

妊娠週数と胎盤変量との相関をみる場合に、妊娠時期をfirst, second, third trimesterに区切つて相関を検定しておられますが、厳密には変量が正規分布することを確かめてから相関を検定する必要があり、妊娠時期を区切つた場合はデータは正規分布するとは考えられず、このままでは相関の検定は不適當と考えられる。これについての先生のお考えを伺いたい。

答弁 (防衛医大) 小林 充尚

妊娠の各時期をtrimester別に分けるに当つて行なつた試みで、厳密には正規分布ではないにしても、正規分布と考へても差支えないと思われること、及び臨床的に合うことから、発表のようにした次第です。

座長：胎児発育の生理と病理を形態学的に、また内分泌、遺伝、生化学的に検討され、超音波診断や羊水情報を交えて現段階の水準を示されました。とくに胎児発育の異常については体質、遺伝、代謝異常、胎盤機能、子宮胎盤血流、超音波断層各内臓面積比、羊水情報など数多くの因子があることを示され、明日への臨床に役立つものであります。各演者の御発表に敬意を表し、発表の機会を与えて頂いた九嶋会長に深謝いたしまして、このシンポジウムを終ることといたします。