

子宮動脈血流波形における拡張期切痕(notch)による
妊娠中毒症の発症予知に関する検討
—特に UTAI としての notch の定量化—

秋田大学医学部産科婦人科学教室

佐藤 広和

A Study for Predicting Toxemia of Pregnancy by the Diastolic
Notch in Pulsed Doppler Flow Velocity Waveforms of the
Uterine Arteries —Quantitative Analysis of the
Diastolic Notch as Uterine Arterial Index (UTAI)—

Hirokazu SATO

Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University School of Medicine, Akita

概要 妊娠中毒症（以下、中毒症と略す）症例において、子宮動脈血流速度波形における拡張期切痕(notch)がしばしば観察される。そこで、notchと中毒症の発症との相関を検討し（後方視的検討）、さらに、notchの計測が中毒症の発症予知に対して有用か否かについて検討した（前方視的検討）。血流速度波形の解析は、notchの有無およびnotchを定量的に評価するために独自に導入した子宮動脈指数(UTAI；拡張期最高血流速度/notch部最低血流速度)を用いて行った。さらに、比較のために従来の指数であるresistance index (RI)ならびにpulsatility index (PI)についても検討した。

1. 後方視的検討：1989年から1991年の間のハイリスク妊婦115例を含む妊婦153例を対象として、子宮動脈および胎児の血流速度波形計測を施行した。153例のうち最終的に中毒症と診断されたのは19例であった。妊娠24～27週 (n=20) および妊娠32～35週 (n=48) において、子宮動脈PI値は、中毒症発症群では非発症群に比し有意に高値で($p < 0.05$ および $p < 0.05$)、さらに、notchを認める群では認めない群に比し、有意に高い中毒症発症率を示した($p < 0.005$ および $p < 0.0005$)。胎児の血流速度波形計測では中毒症発症、非発症群間に有意差を認めなかった。

2. 前方視的検討：1991年から1993年の間に当科外来を受診した妊婦387例を対象として、妊娠16～23週におけるUTAIおよび子宮動脈RIとPIの計測を行い、中毒症発症に対する予知について検討した。その結果、胎盤付着側におけるsensitivity (%)とspecificity (%)はUTAI, RI, PIの順にそれぞれ、70.6, 75.0, 81.3および82.0, 67.4, 71.9であり、UTAIはRIおよびPIと同等の成績でいずれも98%以上の高いnegative predictive valueを示した。しかし、positive predictive valueとefficiencyはUTAIが優れていた(17.6%および81.4%)。

子宮動脈の拡張期notchを定量化したUTAIの計測は、妊娠16～23週という早期における中毒症発症予知に対して有用と考えられた。

Synopsis To investigate the ability of measurement of the diastolic notch in Doppler flow velocimetry to predict development of toxemia of pregnancy, analysis of uteroplacental and fetal blood flow waveforms was performed. The waveforms were analyzed by calculating the resistance index (RI) and the pulsatility index (PI) and were investigated whether diastolic notches existed or not. In the prospective study, the uterine arterial index (UTAI; an index introduced to evaluate the degree of diastolic notch quantitatively) was also calculated.

Retrospective study: The waveforms in the uterine arteries, the umbilical artery and the fetal vessels (inferior vena cava, descending aorta and middle cerebral artery) were measured in 153

pregnant women.

Prospective study: Uterine artery velocimetry was performed at 16–23 weeks' gestation in 387 pregnant women.

Result 1: Subjects with a diastolic notch had significantly higher rates of development of toxemia of pregnancy. Indexes of the fetal blood flow waveforms had no significant correlations with the development of toxemia of pregnancy.

Result 2: UTAI showed an equivalently high negative predictive value (98.1%) and higher positive predictive value (17.6%) than RI (98.2%, 10.2% respectively) and PI (98.7%, 12.7% respectively).

Conclusion: UTAI measurement was more useful for predicting toxemia of pregnancy than RI or PI.

Key words: Toxemia of pregnancy • Pulsed Doppler flow velocity waveform • Uterine artery • Diastolic notch • Uterine arterial index

緒 言

妊娠中毒症（以下、中毒症と略す）は発症後の治療・治癒が困難であり、発症の予知と予防が最も重要な疾患の一つと考えられる。中毒症の発症予知法に関しては種々の方法が報告されている^{1)~3)}が、それらの多くは妊娠後期の予知法であり、予防の観点から早い時期での予知が望まれる。一方、中毒症症例の子宮動脈の血流速度波形において拡張期早期の異常切痕 (notch) がしばしば認められることから、notch と中毒症の間に相関がある可能性や、さらに、notch を本症の発症予知の指標として利用できる可能性が考えられる。

ドプラ法による中毒症の発症予知については、主に resistance index (RI) および pulsatility index (PI) を指標として検討されてきたが、その有用性については一定の評価はみられていない。そうした中で、Thaler et al.⁴⁾は1992年に、notch 陽性者では陰性者に対し拡張期血圧が有意に高く新生児予後が不良であったと報告し、notch の重要性を指摘している。一方、中毒症が妊娠16週前後のラセン動脈の生理的変化 (physiologic change) の欠如から始まること明らかになってきており、notch と中毒症に相関があるとすれば妊娠早期から相関が認められる可能性も考えられる。

そこで著者らは、子宮動脈および胎児の血流速度波形の計測ならびに notch の有無の観察を行い、中毒症との相関について検討した（後方視的検討）。また、妊娠早期の notch の計測による、中

毒症の発症予知に対する有用性について検討した（前方視的検討）。

研究方法

1. 後方視的検討

1989年2月から1991年10月の間に当科で管理した、子宮内胎児発育遅延 (IUGR) (67例)、中毒症 (16例)、双胎妊娠 (12例)、その他自己免疫疾患などの合併症を有する妊婦 (20例)、および合併症をもたない妊婦 (38例) の計153例を対象とした。ドプラ法による血流速度波形計測を行い、中毒症発症との関連について後方視的に検討した。計測の時期は、妊娠16~19週 (n=20)、20~23週 (n=28)、24~27週 (n=20)、28~31週 (n=37)、32~35週 (n=48) の時点とした。計測部位は左右子宮動脈 (UtA)、臍帯動脈 (UA)、胎児下行大動脈 (Ao)、胎児中大脳動脈 (MCA)、胎児下大静脈 (IVC) とした。UA, Ao, MCA では RI と PI を (以下 UA-RI, UA-PI などと示す)、UtA ではこれらに notch の有無を加え、また、IVC では reverse index (IVC-R) を指標として検討した。中毒症の診断は日本産科婦人科学会 (1985) の基準に従い、Gestosis Index (GI) 2点以上のものとした。軽症浮腫の症例は検討から除外した。

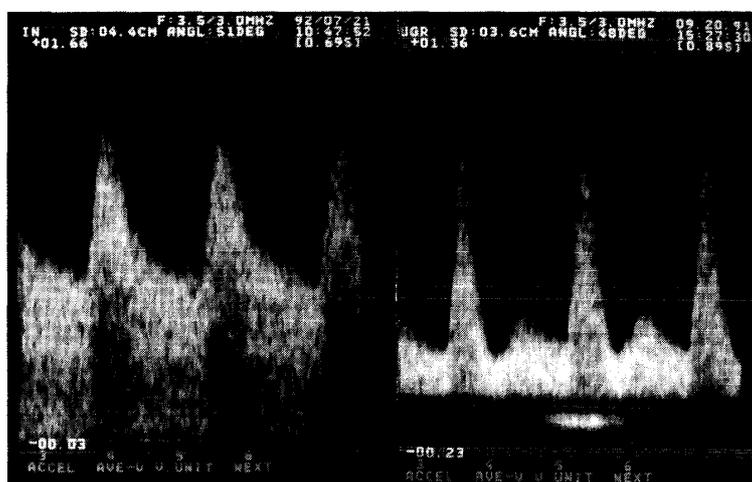
血流速度波形計測には Aloka Color Doppler SSD-870 を使用し、中心周波数3.5MHz の probe を用い、high pass filter を100Hz, sample volume を5mm に設定した。子宮動脈血流に関しては、Color flow mapping によって外腸骨動脈との交叉部近傍の血流を子宮動脈血流として測定した。

図1に示すように、得られた血流速度波形から収縮期最高血流速度(A)、拡張期最低血流速度(B)、平均血流速度(mean)を計測し、RIおよびPIを算出した。測定は子宮収縮および胎動や胎児呼吸様運動がみられない時期に行った。

2. 前方視的検討

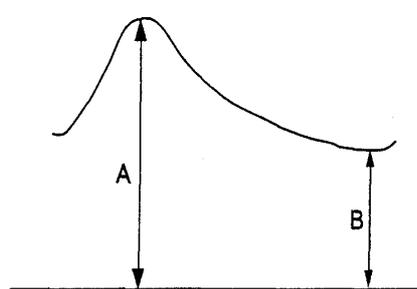
後方視的検討から中毒症発症と子宮動脈血流計測値およびnotchの存在との間に有意の相関があることが示された。そこで、妊娠早期における中毒症発症予知を目的に、ドプラ法による子宮動脈の血流速度波形計測を妊娠16~23週に行い、妊娠の転帰を前方視的に検討した。対象は、1991年

12月から1993年4月の間に当科外来を受診した妊婦387例(初産婦183例、経産婦204例)であり、このうち40例については妊娠期間中、継続して血流速度波形計測を施行し得た。中毒症の定義およびドプラ法の測定条件は後方視的検討と同様とした。また我々は、notchを客観的に評価するために拡張期最高血流速度(C)/notch部最低血流速度(D)を算出して数量化し、これを独自に子宮動脈指数(Uterine Arterial Index, UTAI)と仮称して用いた(図1)。その際、超音波断層法を用い、胎盤付着優位側(以下、胎盤側)が左右どちらであるかを記録した。胎盤が子宮中央部に位置し、



正常妊娠 32w6d
(40w2dでsp-d. 児は3,070g)

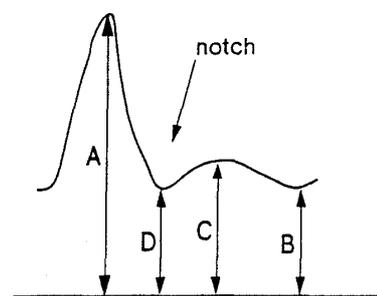
妊娠中毒症 35w0d
(38w3d早剥C/S. 児は2,504g)



子宮動脈 (正常)

$$\frac{A-B}{A} = \text{Resistance Index (RI)}$$

$$\frac{A-B}{\text{mean}} = \text{Pulsatility Index (PI)}$$



子宮動脈 (異常)

$$\frac{C}{D} = \text{Uterine Arterial Index (UTAI)}$$

図1 子宮動脈波形と Index

胎盤側が不明な場合は UTAI 又は RI および PI の小さい方を胎盤側とした。

統計的解析には χ^2 test 又は Fisher's exact probability および Student's t-test を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

研究成績

1. 後方視的検討

妊娠時期別に各 index の値を中毒症の非発症群 (n=134) と発症群 (n=19) とに分けて比較検

討した。妊娠24~27週ならびに妊娠32~35週において UtA-PI 値で両群間に有意差 ($p < 0.05$, Student's t-test) を認めた。一方、胎児の UA, IVC, Ao, MCA は両群間に有意差を認めなかった (表1)。notchの有無と中毒症発症に関する検討では、妊娠24~27週および妊娠32~35週で notch を認めた群では、これを認めない群に比較して有意に高い中毒症発症頻度を示した ($p < 0.005$ および $p < 0.0005$, Fisher's exact probabili-

表1 妊娠中毒症発症の有無と各パラメータの値

| Toxemia | | Rt. UtA- | | Lt. UtA- | | UA- | | IVC-R (%) | Ao- | | MCA- | |
|-------------|----------|----------|------|----------|------|------|------|-----------|------|------|------|------|
| | | RI | PI | RI | PI | RI | PI | | RI | PI | RI | PI |
| 16w0d~19w6d | (-) n=17 | 0.62 | 1.21 | 0.64 | 1.23 | 0.82 | 1.54 | 41.4 | 0.88 | 2.05 | 0.81 | 1.79 |
| | (+) n=3 | 0.65 | 1.34 | 0.67 | 1.33 | 0.80 | 1.54 | 45.5 | 0.88 | 2.09 | 0.79 | 1.74 |
| 20w0d~23w6d | (-) n=21 | 0.56 | 0.98 | 0.61 | 1.07 | 0.76 | 1.32 | 34.0 | 0.88 | 2.12 | 0.82 | 1.84 |
| | (+) n=7 | 0.59 | 1.05 | 0.60 | 1.05 | 0.78 | 1.38 | 34.8 | 0.89 | 2.19 | 0.83 | 1.95 |
| 24w0d~27w6d | (-) n=14 | 0.54 | 0.86 | 0.54 | 0.94 | 0.76 | 1.30 | 27.0 | 0.88 | 2.02 | 0.87 | 2.13 |
| | (+) n=6 | 0.56 | 0.95 | 0.56 | 0.87 | 0.77 | 1.33 | 32.5 | 0.87 | 1.93 | 0.85 | 2.02 |
| 28w0d~31w6d | (-) n=30 | 0.49 | 0.77 | 0.53 | 0.86 | 0.69 | 1.10 | 30.3 | 0.88 | 2.26 | 0.86 | 2.14 |
| | (+) n=7 | 0.50 | 0.79 | 0.54 | 0.89 | 0.70 | 1.16 | 31.6 | 0.87 | 2.24 | 0.83 | 2.15 |
| 32w0d~35w6d | (-) n=39 | 0.48 | 0.76 | 0.52 | 0.83 | 0.66 | 1.02 | 26.9 | 0.88 | 2.24 | 0.86 | 2.11 |
| | (+) n=9 | 0.49 | 0.88 | 0.54 | 0.94 | 0.67 | 1.07 | 27.8 | 0.88 | 2.20 | 0.86 | 2.00 |

Toxemia + (total ; n=19) は後に発症したものを含み、複数回計測された。

* : $p < 0.05$ (Student's t-test)

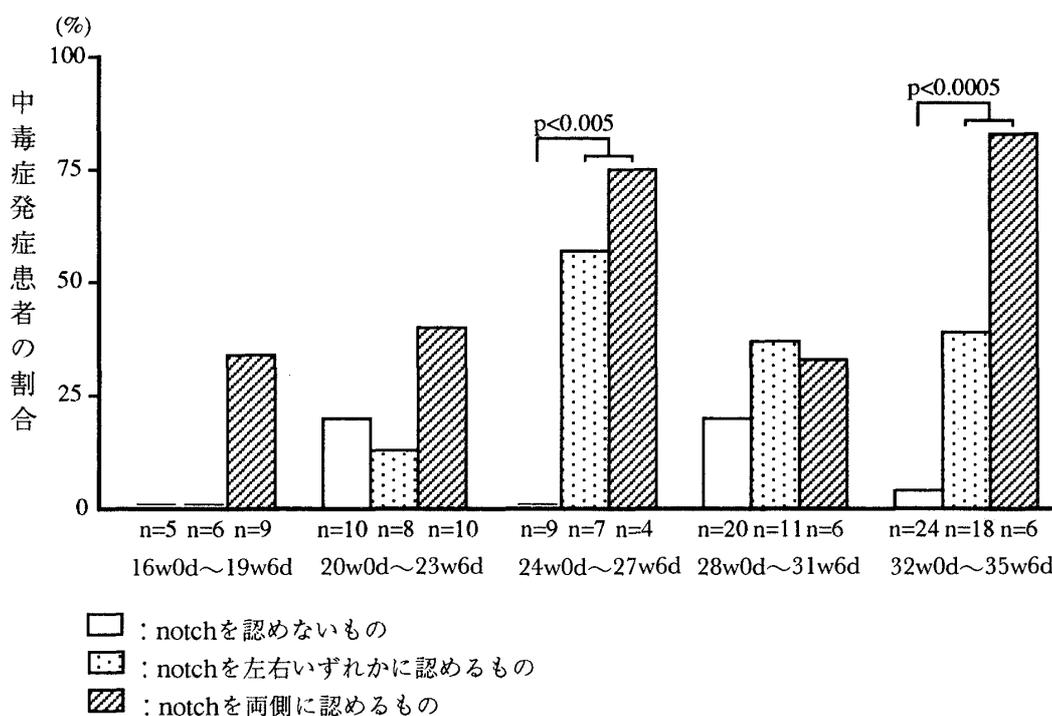


図2 notchの有無と妊娠中毒症発症の関係

ity, 図2).

2. 前方視的検討

妊娠16~23週でドプラ法による子宮動脈血流計測を施行した387例のうち,妊娠の転帰が確認された381例について検討した.中毒症が発症したのは初産婦13例,経産婦4例の計17例(4.5%)であった. GIは初産婦で 3.3 ± 1.9 (mean \pm S.D.) 点,経産婦では 3.2 ± 1.8 点で両者に差はみられなかった.年齢,分娩週数,児の出生体重は,中毒症の発症群でそれぞれ 26.6 ± 3.4 歳, 37.9 ± 2.6 週, $2,752.0 \pm 588.4$ gで,非発症群では同様にそれぞれ 28.7 ± 3.9 歳, 39.3 ± 3.0 週, $3,050.2 \pm 424.3$ gで

あり,両群間には有意差(それぞれ $p < 0.05$, $p < 0.05$, $p < 0.01$)がみられた.胎盤側子宮動脈の各index値について,中毒症発症群と非発症群を比較すると,UtA-RIおよびUtA-PIはそれぞれ 0.67 ± 0.15 , 0.60 ± 0.16 および 1.32 ± 0.41 , 1.07 ± 0.46 と,発症群で有意に($p < 0.05$)高値であった.また,UTAIは非発症群の 1.05 ± 0.12 に対し発症群では 1.14 ± 0.21 と有意に($p < 0.05$)高値を示した(図3).中毒症の重症度に関して,UtA-RIおよびUTAIとGIの間に有意の正の相関が認められた(図4).その結果から,cut off値をUtA-RIで0.60,UtA-PIで1.20,UTAIでは1.10と設定し,胎盤側と対側に分けてindex値と中毒症発症

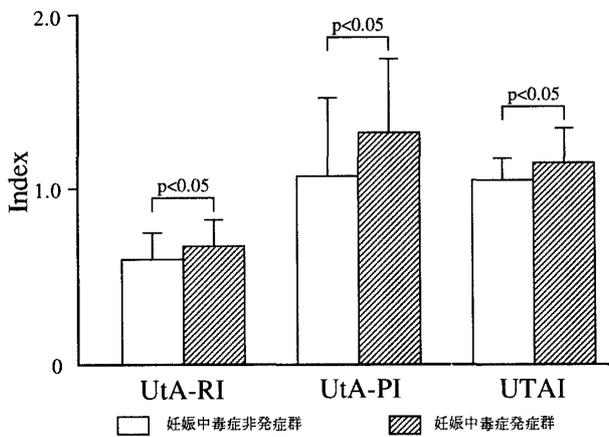


図3 妊娠中期(16~23週)における妊娠中毒症の非発症群と発症群の胎盤側子宮動脈のパラメータ

表2 胎盤付着部位からみたパラメータと妊娠中毒症の発症との関係

| 妊娠中毒症発症症例のパラメータ | | | | |
|-----------------|------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | 計測部位 | UtA-RI (≥ 0.60) | UtA-PI (≥ 1.20) | UTAI (≥ 1.10) |
| 16~23週 | 胎盤側 | $p < 0.05$ | $p < 0.05$ | $p < 0.05$ |
| | 対側 | NS | NS | NS |
| 24~32週 | 胎盤側 | NS | NS | NS |
| | 対側 | NS | NS | NS |
| 33週~ | 胎盤側 | NS | NS | NS |
| | 対側 | NS | $p < 0.05$ | NS |

NS: not significant (Student's t-test)

胎盤側:胎盤側子宮動脈 対側:胎盤対側子宮動脈

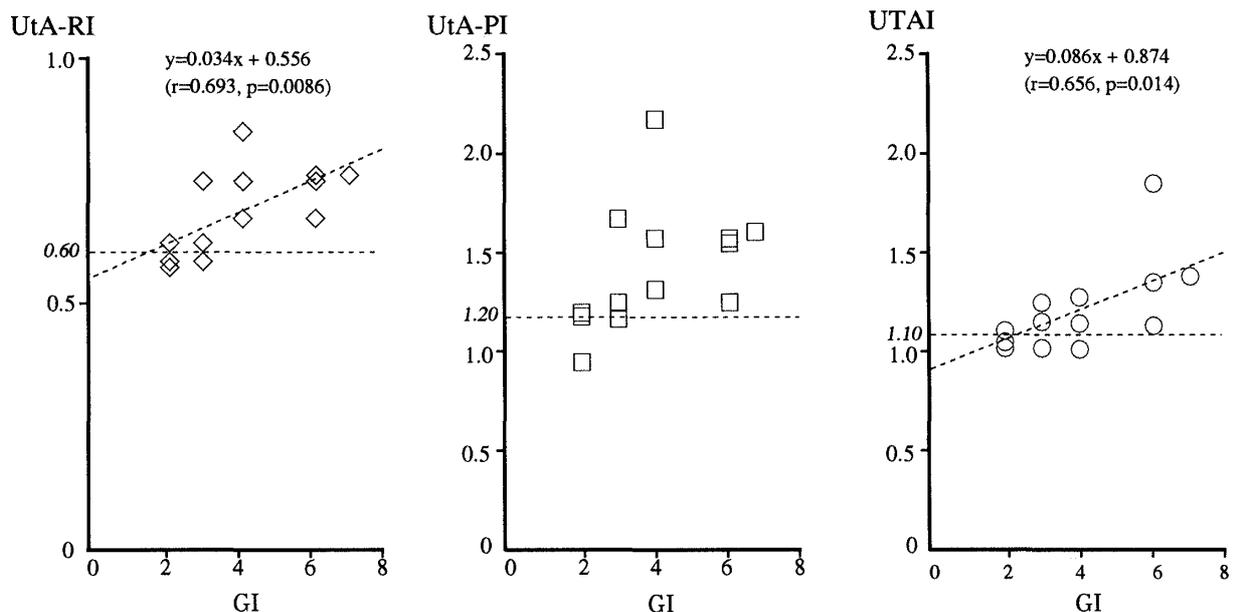


図4 胎盤側子宮動脈の各パラメータと妊娠中毒症の重症度との関係

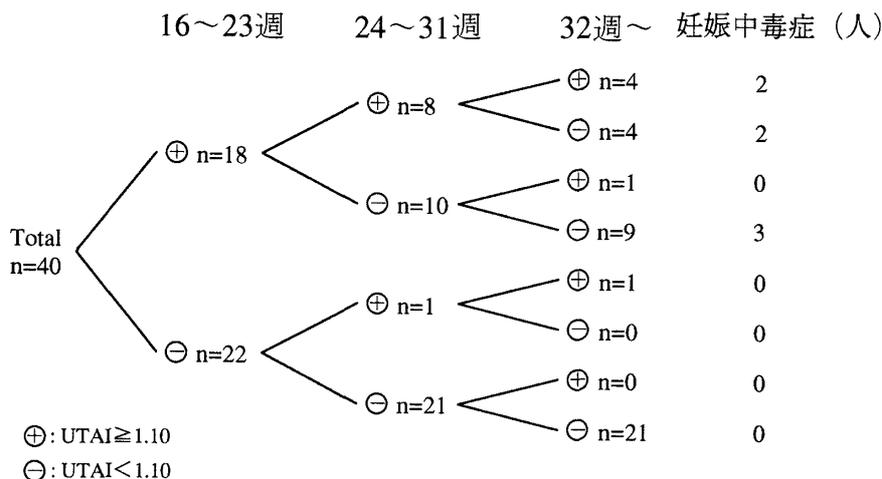


図5 UTAIの推移と妊娠中毒症の発症

表3 妊娠16～23週の子宮動脈血流波形による妊娠中毒症発症予知率

| Index | n | sensitivity (%) | specificity (%) | positive predictive value (%) | negative predictive value (%) | efficiency (%) |
|--------|-----|-----------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|----------------|
| UtA-RI | 341 | 75.0 | 67.4 | 10.2 | 98.2 | 70.7 |
| UtA-PI | 333 | 81.3 | 71.9 | 12.7 | 98.7 | 72.4 |
| UTAI | 328 | 70.6 | 82.0 | 17.6 | 98.1 | 81.4 |

との関係について検討した。その結果、妊娠16～23週の胎盤側の UtA-RI, UtA-PI, UTAI, および妊娠32週以降の対側の UtA-PI で中毒症発症群と非発症群の間に有意差 ($p < 0.05$) が認められた (表2)。次に、ドプラ法を継続して施行した40例について、UTAIの妊娠経過による変動について検討した。中毒症の7例は妊娠16～23週に UTAI \geq 1.10であった18例の中から発症しており、UTAI<1.10であった22例からは中毒症の発症はみられなかった (図5)。

次に、妊娠16～23週における胎盤側の子宮動脈血流 index による中毒症発症予知率について検討した。cut off 値をそれぞれ UtA-RI で0.60, UtA-PI で1.20, UTAI で1.10とした場合、これらは98.1～98.7%の高い negative predictive value を示し、positive predictive value は三者のなかでは UTAI が最も高値 (17.6%) を示した。また、screening test としての効率 (efficiency) でも UTAI は高値であった (表3)。

考 案

中毒症および IUGR の発症予知に対するドプ

ラ法による子宮動脈血流解析の導入は、1983年の Campbell et al.⁵⁾の報告に始まる。彼ら⁶⁾は1986年に、妊娠16～18週における子宮弓状動脈 RI 異常値による中毒症、IUGR、胎児仮死を合わせた異常妊娠の発症予知に関して、sensitivity 68%, specificity 69%, positive predictive value 42%, negative predictive value 87%と報告している。その後、Bewley et al.⁷⁾は左右の平均 RI による中毒症発症予知について、sensitivity 25%, specificity 95%と報告している。Thaler et al.⁴⁾は、notch の解析および中毒症との相関については検討していないが、notch の存在が高血圧、IUGR といった妊娠予後に対して RI 単独よりよい指標となると報告している。今回我々は、notch の程度 (深さ) が症例によってさまざまであり、有無だけによる検討では不十分と考え、初めて notch を UTAI として定量化した。その結果、UTAI と GI の間に相関がみられ、かつ UTAI が中毒症の発症予知に対して RI や PI と同等かそれ以上に有用であることが明らかとなった。

ここで、子宮動脈血流波形の変化を来す要因に

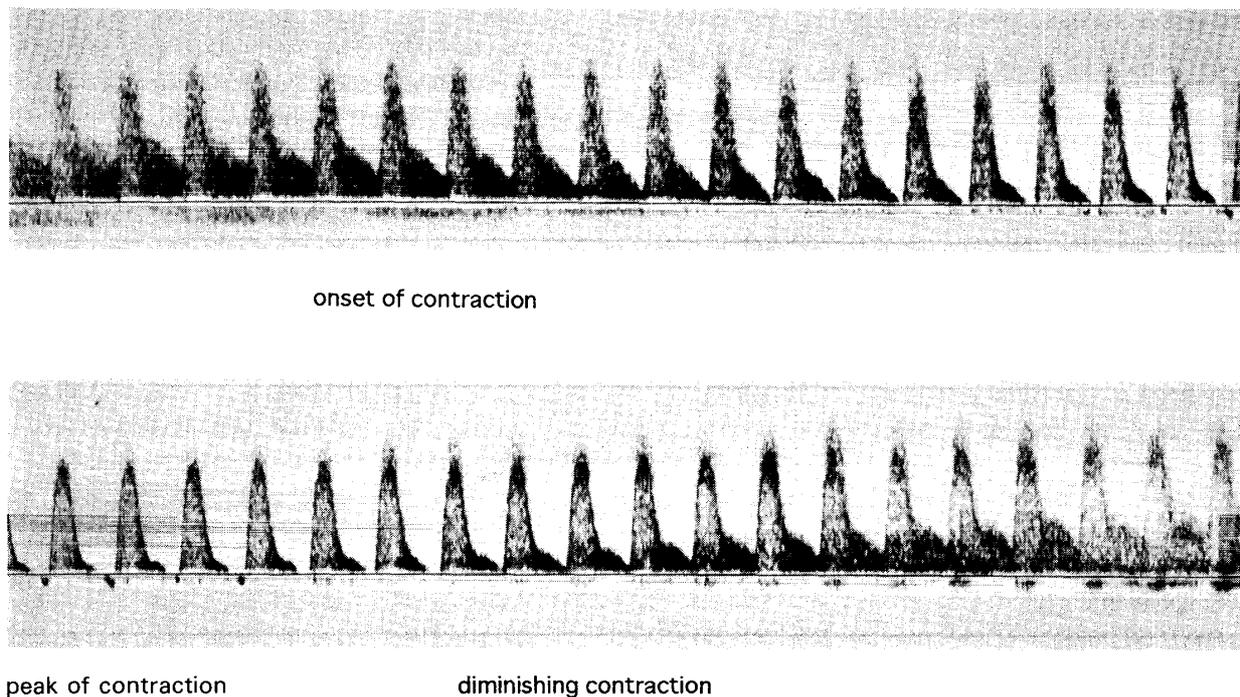


図6 子宮動脈血流波形の子宮収縮による変化

ついて考察する。正常妊娠にみられるラセン動脈の physiologic change⁸⁾が、中毒症や IUGR の症例の一部では認められず⁹⁾、また、そのような症例では子宮動脈の S/D 比（収縮期血流速度/拡張期血流速度の比）が有意に高い¹⁰⁾ことが知られている。したがって RI や PI が高値となる一因として、physiologic change を欠き子宮胎盤循環抵抗が減弱しないことが考えられる¹¹⁾。一方、notch は大動脈弁の閉鎖に一致した時期にみられその発生には大動脈弁が関与すると考えられるが¹²⁾、血管によってその表現はかなり異なっている。すなわち、notch は非妊時の子宮動脈を含め、多くの体動脈において通常認められるが、脳・肝臓・腎臓など血流の豊富な実質臓器では、妊娠時の子宮動脈と類似の notch を欠くか notch の目立たない血流波形を示す。また、悪性卵巣腫瘍では卵巣動脈の notch の消失が高頻度に認められている¹³⁾。他方、増田ら¹⁴⁾は、妊娠時に子宮動脈の内弾性板および中膜の断裂が生じていることを示唆している。したがって、正常妊娠において認められる notch の消失は血管床の増大および循環抵抗の減少に伴う血流の増大、ならびに血管そのものの構築的な変化によると考えられる。一方、我々の分娩時の

子宮動脈血流の観察では、循環抵抗の増大によると考えられる RI や PI の上昇は認めたが、notch の出現は認められなかった(図6)。以上より我々は、notch の消失不全は physiologic change の欠如に伴う循環抵抗の減弱不全のみならず、血管床である胎盤の形成不全および血管の構築変化の障害をも反映しているのではないかと考えており、中毒症における子宮・胎盤循環を最もよく反映しているのではないかと考えている。本法による検討で negative predictive value が極めて高いのに比較して positive predictive value が低いことは、physiologic change や胎盤形成および血管構築変化の遅延している例が存在する可能性や、こういった子宮胎盤循環不全に対して、同時に中毒症の発症を阻止する因子が代償的に働いている可能性があるものと思われる。

今回、我々は後方視的な検討から notch と中毒症発症との間に相関があることを見出した。そこで、notch を UTAI として定量化し、妊娠16~23週で前方視的に検討した。その結果、UTAI の計測は中毒症発症の予知に対して、従来報告されている RI や PI と同等の negative predictive value と、より高い positive predictive value ならびに

予知効率を示した。

notchは視覚的にわかりやすく、その計測(UTAI)に要する時間は一人3分以内と簡便である。以上より、UTAIの計測は中毒症発症予知の非侵襲的なスクリーニング法として有用と考えられ、特に、妊婦の大部分を占める正常例を除外する意味は大きいと思われた。

文 献

1. 日高敦夫, 友田昭二, 川端和女, 中本 収. PIH発症予知としてのHand grip testとROT. 産科と婦人科 1988; 55: 1994—1999
2. Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, MacDonald PC. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1974; 120: 1—7
3. Gant NF, Daley GL, Chand S, Whalley PJ, MacDonald PC. A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. J Clinical Invest 1973; 52: 2682—2689
4. Thaler I, Weiner Z, Itskovitz J. Systolic or diastolic notch in uterine artery blood flow velocity waveforms in hypertensive pregnant patients: relationship to outcome. Obstet Gynecol 1992; 80: 277—282
5. Campbell S, Diaz-Recasens J, Griffin DR, Cohen-Overbeek TE, Pearce JM, Willson K, Teague MJ. New Doppler technique for assessing utero-placental blood flow. Lancet 1983; 26: 675—677
6. Campbell S, Pearce MF, Hackett G, Cohen-Overbeek T, Hernandez C. Qualitative assessment of utero-placental blood flow: Early screening test for high-risk pregnancies. Obstet Gynecol 1986; 68: 649—653
7. Bewley S, Cooper D, Campbell S. Doppler investigation of utero-placental blood flow resistance in the second trimester: a screening study for pre-eclampsia and intra-uterine growth retardation. Br J Obstet Gynecol 1991; 98: 871—879
8. Brosens I, Robertson WB, Dixon HG. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. J Pathol Bacteriol 1967; 93: 569—579
9. Robertson WB, Khong TY, Brosens I, De Wolf F, Sheppard BL, Bonner J. The placental bed biopsy: Review from three European centers. Am J Obstet Gynecol 1986; 155: 401—412
10. 林子耕, 清水郁也, 今井史郎, 澤田雄至, 三木真理子, 下屋浩一郎, 野原 当, 宮西加寿也, 末原則幸, 竹村 喬, 藤田富雄, 中山雅弘. Pulsed Doppler 法による子宮動脈, 臍動脈, 胎児下降動脈の血流波形分析とPlacental bedにおける病理所見との関連性についての検討. 大阪府立母子医療センター雑誌 1989; 5: 85—92
11. Sheppard BL, Bonner J. An ultrastructural study of utero-placental spiral arteries in hypertensive and normotensive pregnancy and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1981; 88: 695—705
12. Tavel ME. Clinical Phonocardiography and External Pulse Recording, Third Edition, 1978
13. Maly Z, Riss P, Deutinger J. Localization of blood vessels and qualitative assessment of blood flow in ovarian tumors. Obstet Gynecol 1995; 85: 33—36
14. 増田弘毅, 川村公一, 杉山達郎, 荘 永杰. 血流負荷による血管反応に対する内皮細胞の役割. 血管と内皮 1994; 4: 39—47

(No. 7649 平7・6・9受付)