Japan Society of Obstetrics and Gynecology

日本産科婦人科学会雑誌　28巻9号　943～951頁　1976年（昭51）9月

シンポジウム　胎児安全限界判定へのアプローチ—分娩周辺期を中心として—

胎児安全限界判定へのアプローチ

東京大学医学部産科婦人科学教室
神保　利春

共同研究者

木川　源則，水口　弘司，佐藤　和雄，久保　武士，中井　利昭，桑原　慶紀
森　宏之，原　量宏，鈴木　孝男，佐藤　孝道，千国　宏文，新居　隆
是沢　光彦，佐野　亨，箕浦　茂樹

はじめに

近年の胎児管理を中心とした産科学の進歩は著しく，妊婦管理の進歩とも相俟つて，児の予後は急速に改善されてきた．

当教室では，尿中 estriol の臨床的意義については，小林・中山等の，また，分娩監視装置や，児頭採血による fetal monitoring については，小林・坂元等の業績があり，これらの基礎的，臨床的検討は，早くからはじめられていたが，臨床面で routine に行われようになつたのは，それぞれ数年を要している．

教室の過去10年間の産科統計をふり返つてみると，胎児管理の面からみて，おおよそ，3つの時期にわけることができる．主として母体尿中 estriol（以下 E_3 と略）測定が行われた時期（昭和41～43年），分娩監視装置や児頭採血による分娩管理が routine に行われるようになつた時期（昭和44～46年），更に，超音波診断や羊水診断が加わつた時期（昭和47～50年）である．この間，児死亡や先天異常，心身障害児などの出産の既往のある妊婦，既往帝切，今回妊娠中，胎盤早期剝離，前置胎盤，臍帯下垂・脱出，妊娠中毒症，子宮筋腫や子宮奇形を合併したもの，内科的・外科的合併症を有したもの，および骨盤位分娩等を，いわゆる high risk のカテゴリーに入れると，high risk の妊婦の頻度は，28週以後の分娩8,880例中，3,797例，42.8%を占める．このような背景のもとで，各時期の児の予後を，1分後の apgar score 7以下の仮死率と，28週以後，生後28日目までの児死亡率（出生1000対）とでみると，表1の如く，正常群では，仮死率，児死亡率ともその低下は著しく，分娩管理の進歩によるものと考えられる．しかし，high risk 群では，児死亡率の点で，ほとんど改善がみられず，ここに今後の胎児管理を研究する上で，重要な問題点が潜んでいることを示していると考えられる．

そこで，high risk の要因別に，児の予後を検討してみると，表2の如く，当教室では，羊水過多症での児死亡率が27.8%で最も高く，胎盤早期剝離の23.1%がこれに次ぎ，糖尿病合併妊娠や，SLE などステロイド服用中の膠原病合併妊娠の児の予後は，臍帯下垂・脱出などの救急性の高い症例と並んで，ほぼ10%の死亡率を示しているのが注目される．

表1　胎児管理の進歩と児の予後
—教室の産科統計から（S41～S50年）

	仮死率（%）			*児死亡率（出生1000対）		
	正常群	ハイリスク群	全体	正常群	ハイリスク群	全体
I	5.53	14.06	9.23	7.8 (3.6)	30.6 (25.9)	17.7 (13.3)
II	5.48	12.10	8.40	8.5 (4.1)	24.2 (15.6)	12.2 (9.1)
III	3.20	9.60	5.89	1.5 (0.5)	26.3 (20.5)	11.8 (8.8)

* 児死亡率　28週以降～生後28日目の死亡をすべて含む
（　）内は先天異常を除く

表2　胎児管理の進歩と児の予後
—教室の産科統計から
ハイリスク妊娠と児死亡率（%），仮死率（%）

ハイリスク因子		児死亡		仮死	
羊水過多症	36	10	27.8%	6	16.7
胎盤早剝	13	3	23.1	2	15.4
糖尿病合併	53	6	11.3	6	11.3
膠原病合併	28	3	10.7	3	10.7
臍帯下垂・脱出	28	3	10.7	13	46.4
既往児死亡	342	20	5.8	18	5.3
血液疾患合併	43	2	4.7	3	7.0
骨盤位	475	22	4.6	143	30.1
前置胎盤	48	2	4.2	13	27.1
既往帝切	272	10	3.7	29	10.7
前回児奇型	88	3	3.4	0	0
妊娠中毒症	638	21	3.3	79	12.4

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表3 胎児管理の進歩と児の予後 —教室の産科統計から
児死亡の主な原因

妊娠期間			28－1～32－0			32－1～36－0			36－1～			計
死亡時期			分娩前	分娩中	分娩後	分娩前	分娩中	分娩後	分娩前	分娩中	分娩後	
主な原因	(1) 臍脱・骨盤位・CPD・子宮破裂など難産因子によるもの				1			1		4	9	15
	(2) 胎児環境の悪化を主因とするもの	中毒症・羊水過多症など	6		2	7			9	1	3	28
		予定日超過							5	2	1	8
		母体疾患の悪化			1	3				2		6
	(3) RDSなど児の未熟性によるもの			4	14			2			4	24
	(4) 児の重症疾患によるもの	Rh不適合				1		2				3
		重症奇型	1	2		2	2	2	3	13	24	49
	(5) 原因不明のもの		6		1	5			9		3	24

更に，28週以後の児死亡157例について，主な死亡原因を死亡時期で検討すると，表3の結果をみた．すなわち，臍帯下垂・脱出や，骨盤位分娩，CPD，子宮破裂など，難産因子によるものは，10.6%で，分娩中又は分娩後の死亡であるのは当然ともいえるが，中毒症，羊水過多症，予定日超過，母体疾患の悪化など，胎児環境の悪化を主因とするものは，37.9%と，児死亡に占める割合も高く，そのうちの71.4%は，子宮内胎児死亡となつている．また，RDS など，児の未熟性による死亡も，24例，14.3%と多い．

従つて，児の予後を更に向上させるには，潜在的仮死 latent fetal distress の早期発見と，RDS など児の未熟性による児死亡の予防が，今後の胎児管理の目指す方向といえる．

ここで，胎児の安全をおびやかす因子を整理してみると，表4に示した如く，① 子宮内生活における安全をおびやかす因子，② 分娩というストレスの大きさ，③ 胎児成熟度を含めた，体外生活への適応力などが問題点として浮び上つてくる．したがつて，胎児の安全限界をさぐるには，これら各因子についての情報を集めることが第一であり，それらの情報の総合的判定により，児の適切な娩出時期，誘発の方法，経腟分娩か帝王切開分娩かが決定されることになる．

表4 胎児の安全をおびやかす因子

I．子宮内生活における安全をおびやかすもの
- 母体の疾患の重症度
- 胎盤機能不全および胎盤の病変
- 臍帯など胎児附属物の異常
- 胎児の病変とその重症度

II．分娩自体の問題
- ストレスの大きさ……収縮力，分娩時間，分娩のルート，産道
- hypoxia をきたしやすい因子……母体疾患，胎児附属物の異常など
- ストレスに対する児の耐久力……防禦機構の成熟

III．体外生活可能の限界（子宮外生活適応力）
- ストレスに対する予備力
- 胎児の成熟度
- 胎児疾患の重症度

本研究では，胎児安全限界判定へのアプローチとして，まず latent fetal distress 発見のための胎児胎盤機能検査法と，児の未熟性防止のための胎児成熟度判定の問題をとり上げ，ついで，胎児のストレスに対する内分的防禦機構の成熟について，主として胎児副腎皮質を中心に検討を試みた．

I. 胎児胎盤機能検査法について

胎児胎盤機能の検査としては従来，母体尿中 estriol（E_3 と略）測定をはじめ，母体血中の胎盤産生酵素，蛋白ホルモン等の測定など，多数の検査法が報告され，また dehydro-epiandrosterone-sulfate 負荷試験などが試みられているが，なかでも，尿中 E_3 測定，血中 human chorionic somatomammotropin（hCS と略）測定の信頼性が評価されている．われわれは，尿中 E_3 値，血中 hCS 値の検討に加えて，母体血中各種ステロイドホルモン及び羊水中 E_3，羊水中 cortisol を radioimmunoassay により測定し，児の予後との比較から，これら検査法の意義について若干の検討をおこなつた．

また，近年，オキシトシン負荷による子宮収縮時の胎児心拍数の変化から，胎児胎盤機能の reserve を推定しようとする試みがあり，oxytocin challenge test（以下 OCT と略）あるいは stress test と呼ばれているが，この方法や判定基準は極めて多様であり，その評価も定まつていない．われわれは，過去4年間の当科のオキシトシンによる陣痛誘発例について，投与開始から，最初の1時間までの児心拍数図を詳細に検討し，児の予後との関連を調査し，OCT 法について考察を加えた．

(1) 尿中 E_3 測定と児の予後

昭和46年から昭和50年までの5年間の分娩例中，38週

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

表5　母体尿中エストリオール値(E_3-kit)と児の予後
（S46～50年，満期産，E_3 分娩前1週間以内）

母体尿中 E_3mg/day	症例数	Fetal Distress (+)		Apgar 7 以下	
25～	162	26	16.0%	18	11.6%
20～25	34	5	14.7%	0	0
15～20	30	10	33.3%	6	20.0%
10～15	8	4	50.0%	0	0
～10	8	5	62.6%	4	50.0%
計	242	50	20.6%	28	11.6%

1日以後の分娩で，分娩前1週間以内に E_3-kit 法で測定した尿中 E_3 値（24時間尿）と，分娩監視装置による hypoxic pattern (late decerelation, 坂元分類V，VI型，以下本論文では，これを fetal distress とした)出現頻度および仮死率との関係をみると，（表5），fetal distress の出現は尿中 E_3 値1日排泄量20mg以下で，また，仮死率は，10mg以下で，5％の危険率で統計的に有意な増加を認めた．

尿中 E_3 値1日20mg以下，10mg以下は，それぞれ警戒域，危険域と考えられ，すでに日産婦胎児臨床委員会でまとめられた成績と良く一致する．

なお，尿中 E_3 値と児体重の関係をみると，small for dates (SFD) 児では，尿中 E_3 値20.3±13.6mg，appropriate for dates (AFD) 児では，38.5±15.2mg，large for dates (LFD) 児では，58.1±12.5mgで，統計的にも5％の危険率で有意であつた．

(2)　母体血中ステロイド測定と児の予後

母体血中 estradiol (E_2), E_3, progesterone (P), cortisol, 11-desoxycortisol を radioimmunoassay により，それぞれ測定し，正常群における妊娠後半期の推移と，fetal distress 発症群における推移とを比較検討した．

（i）血中 estadiol および progesterone 測定では，この両群間に差がみられず，fetal distress 発生予測の意義は認められなかつた（図表略）．

（ii）血中 estriol については，妊娠週数による推移（図1），および分娩に至るまでの週数でみた推移（図2）のいずれをとつてみても，fetal distress 発症群は，正常群の平均値以下であり，この両群間の差は，統計的にも，5％の危険率で有意であつた．特に陣痛開始直前の値でみると，この両群の差は，1％の危険率で有意となる．

すなわち，血中 E_3 値は児の予後をよく反映し，尿中 E_3 値とならんで児の予後予測が可能であるといえる．

（iii）母体血中 cortisol は，妊娠後半期，特に9カ月に入ると，ほぼ一定の値となり，分娩開始とともに上昇する傾向がみられる（図3）．

母体血中 cortisol レベルを左右する因子は，主として母体側の要因である関係上，fetal distress 発生群と正常群とに差はみられなかつた．

（iv）母体血中11-desoxycortisol は，比較的予後との関連がみられ，低値のものでは，fetal distress 発生頻度が高い傾向がみられる（図4）．

11-desoxycortisol は，cortisol の前駆物質であり，母体でも胎児でも産生されるが，母体では，11-β-hydroxylase 活性が高く，cortisol への転換が速いのに対し，胎児副腎では，本酵素活性が弱く，従つて，11-desoxycortisol は，臍帯血中では高い．若し，母体血中 11-desoxycortisol が胎児由来のものであるとすると，この結果は興味深く，胎児副腎の成熟との関連が示唆されるが，この動態や意義については，不明の点が多く，今後検討を重ねる予定である．

(3)　羊水中ステロイドと児の予後

羊水中 estriol もまた，児の予後と関連があるとの報告が多い．

経腹壁羊水穿刺による陣痛開始前の羊水について，E_3 および cortisolを RIA で測定した（図5，図6）.正

図1　妊婦血中エストリオール値と Fetal Distress

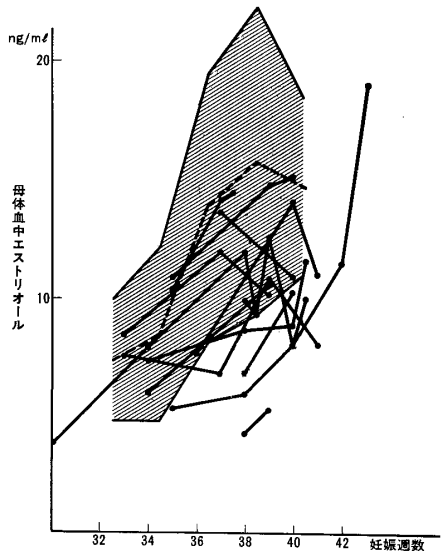
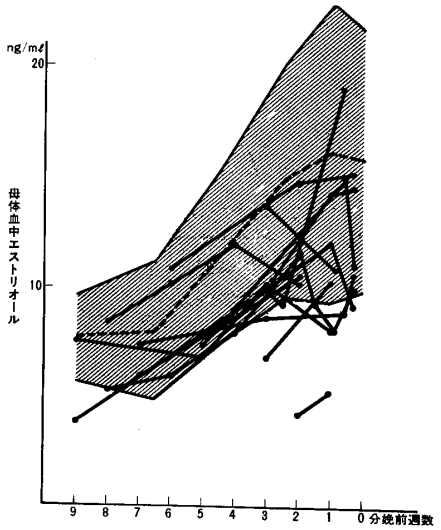


図2　妊婦血中エストリオール値と Fetal Distress



NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図3 母体血中コーチゾールと Fetal Distress

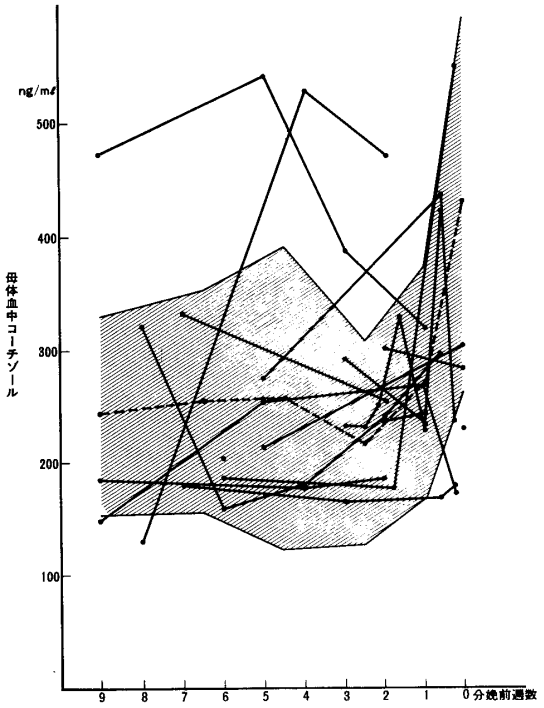
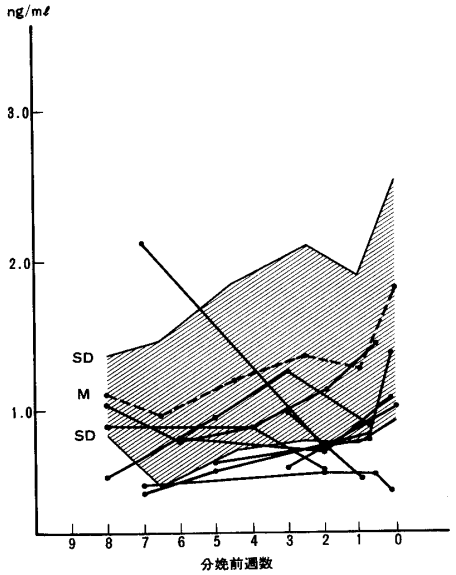


図4 母体血中 11-desoxycortisol と Fetal Distress



常妊娠例は，羊水穿刺の適応がないため，結果的に症例が極めて少なく，穿刺例の大部分は，合併症妊娠例であり，従つて，両者ともバラツキが大きく，測定意義を検討しえなかつた．

羊水中 cortisol は，妊娠後半期で増加し，分娩中に経腟的に採取した羊水では，5～10倍の高値を示し，ストレスとの関連が示唆された．

(4) 血中 hCS と児の予後

図5 羊水中エストリオール（経腹壁羊水穿刺）

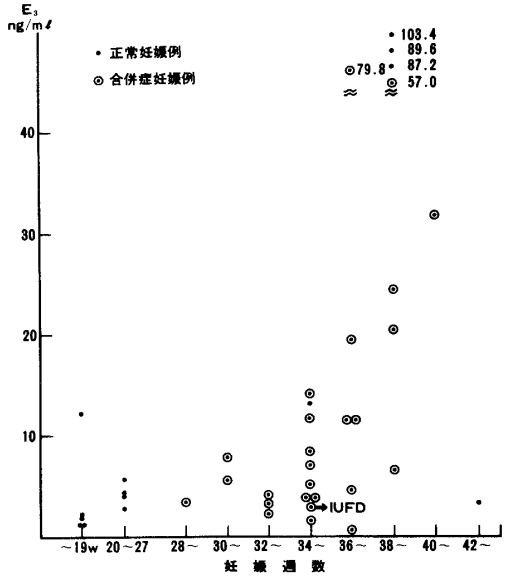
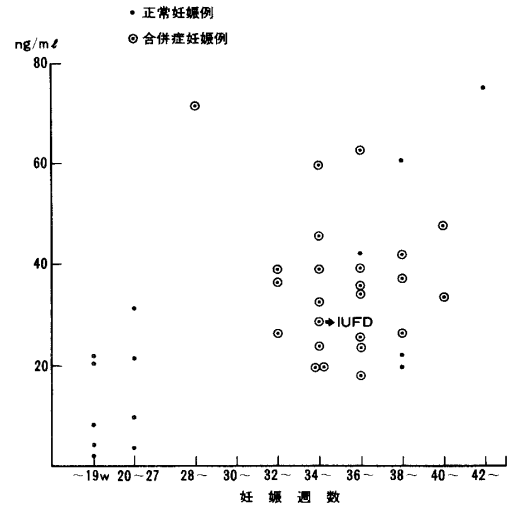


図6 羊水中コーチゾール（経腹壁羊水穿刺）



妊娠後半期（32週以後）の妊婦250名，のべ600検体につき，Amarsham の HPL-RIA キットを用いて，血中 hCS を測定し，その意義について検討した．

（i）正常群と fetal distress 発症群（但し，分娩遷延など産科的因子によるものを除く）とにつき，妊娠週数別に平均値と標準偏差をとり比較してみると（図7），両群間には全く差を認めなかつた．なお，陣痛開始直前の hCS 値についても，比較してみると，正常群では，7.64±2.64μg/ml（症例数145例）であるのに対し，fetal distress 発症群では，8.26±1.37μg/ml（症例数12例）で統計的に有意差はない．

(ii) 血中 hCS と胎盤重量との間には，$Y=0.0127X+2.4033$ の近似式が得られ，相関係数0.429（n=222）と高い相関が得られた．

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図7　妊婦血中 hCS と Fetal Distress

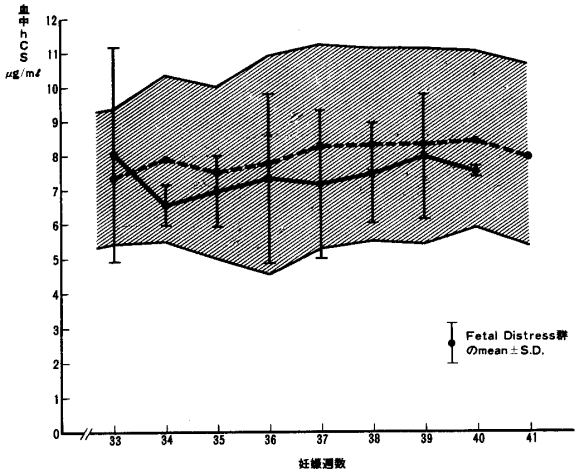
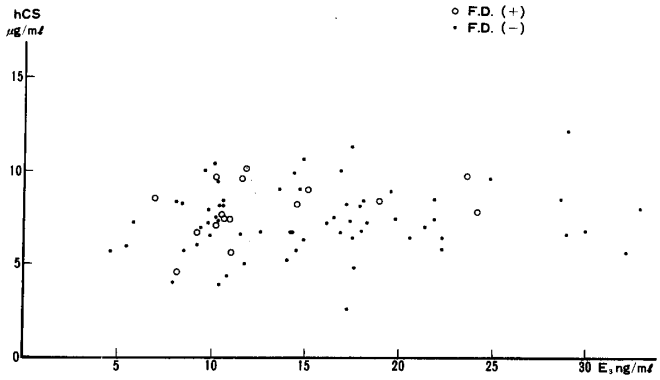


図8　血中 Estriol と血中 hCS（分娩前1週間以内）



(iii) 血中 hCS と児体重との関係を検討した結果，相関係数0.265 (n=187)と，有意の相関が得られた．

したがつて，血中 hCS を測定した場合，児体重や，胎盤重量などの因子も入つていることになると考えられる．

(iv) 胎盤重量と児体重間にも，相関係数0.575という高い相関がみられる．そこで，胎盤重量 370～530gr，児体重2,700～3,600gr であつた症例だけを抽出し，この群について，正常群と，産科的因子によらない fetal distress 発症群について，同一サンプルで測定した，血中 E_3 値と hCS 値との関連を検討してみた（図8）．

Fetal distress の発生は，血中 E_3 12～13ng/ml 以下に集まつているのに対し，血中 hCS は，すべて4～11 μg/ml の正常範囲に含まれ，血中 hCS 測定の fetal distress 発症予測という目的での検査の意義は少ないと考えられた．

(v) しかしながら，尿中 E_3 値低値を示した，ステロイド服用妊婦で，血中 hCS 3 μg/ml 以下だつた2例で fetal distress を発生しており，このような特殊な症例では，hCS 低値は，fetal distress 発生予測可能といえる．逆に，E_3 値が高くて，hCS が低い例は，今回の sample 中には1例もなかつた．

(5) オキシトシン負荷テストの臨床的意義について

当科では，分娩誘発の際のオキシトシン投与は，1.5 mU/min という低単位から開始することを原則とし，陣痛発来の如何を問わず最初の1時間は，この量で心拍数の変化を監視している．心拍数図で170/min 以上の持続頻脈か，hypoxic pattern を示したものは，21例あり，このうち13例，61.9% は，分娩経過中に fetal distress となつた．一方，心拍数図でこのような変動を認めなかつた176例では，fetal distress 発症率は11.4% にとどまり，1%の危険率で統計的に有意であつた．なお尿中 E_3 値との関連は，症例が少なく，統計的処理をするには至らなかつた（表6）．

重症妊娠中毒症，糖尿病合併妊娠などの high risk の症例では，オキシトシン負荷を行わなくとも，妊娠経過中，一時的に児心音が悪化する例があり，特に，外

表6　オキシトシンによる陣痛誘発初期における心拍数の変化と Fetal Distress —E_3 との関連

	オキシトシンによる陣痛誘発						自然心拍数変動あり		
	心拍数不変			持続頻脈又は徐脈					
	症例数	FD(+)	%	症例数	FD(+)	%	症例	FD(+)	結果
E_3 測定せず	97	7	7.2	12	8	66.7	5	5	IUFD 1 鉗子 2 仮死 2
30mg以上	53	7	13.2	7	4	57.1	4	2	帝切 3
20～30	18	4	22.2	1	0		4	3	帝切 3 IUFD 1
10～20	7	1	14.3	1	1		1	1	鉗子 1
10mg以下	1	1		0	0		5	5	帝切 3 IUFD 2
計	176	20	11.4	21	13	61.9	19	16	84.2

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

診による軽度の腹緊だけでも hypoxic pattern を示す例が，臨床上経験される．このような例について児の予後をみると（表6），fetal distress の発生は，84.2%に達し，そのうち子宮内胎児死亡に至つたものは4例みられた．

他の子宮内胎児死亡例と合せて検討すると，このような児心音の一時的悪化のエピソードがあると，約8割は，4日～14日後に子宮内胎児死亡に至つており，極めて risk の高い妊婦では，E_3 値の測定をはじめとする臨床検査とともに，臨床的観察が，児の娩出時期，方法の決定に極めて重要であると考えられた．

II. 胎児成熟度判定について

妊娠週数や予定日不明妊娠については，胎齢の判定が問題となることがあり，このため，理学的所見のほかに，近年では，羊水中に含まれる諸物質からの胎齢推定がおこなわれるようになつた．また，SFD 児の予後の悪いことから，体重の推定も同様な方法により試みられている．更に，児の早期娩出が必要となる合併症妊娠では，児の機能的成熟度の判定を行い，体外生活可能か否かを決定しなければならない．この点，Gluck らによる phospholipids 中の surfactant lecithin による肺成熟度判定は，RDS との関連から注目されている．

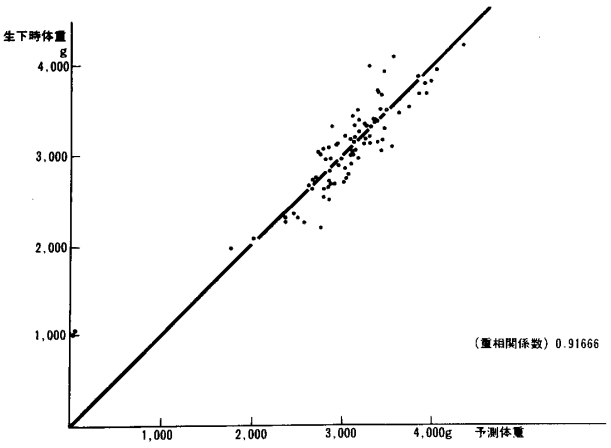
われわれは，胎齢判定，体重予測に用いられる羊水中クレアチニンをはじめとする各種の指標，および，computer による児体重予測とその意義について検討を行つた．また，肺成熟における corticosteroids の意義についても，ラットを中心に実験を行い検討を加えた．

（1） 重回帰式による児体重の予測

Compoundscope による児頭大横径測定値は，妊娠週数との間に，$Y=-0.00037X^3+0.02746X^2-0.40109X+4.59117$ の近似式が得られ，児頭大横径と児体重との相関は，相関係数0.757であり，8.5cm以上あれば，体重2,500gr 以上としてよいと考えられた．

母親の年齢，経産回数，身長，体重，測定時妊娠週数，子宮底長，腹囲などの臨床情報と児体重との相関を検討すると，生下児体重と最も相関の高いものは子宮底長で，相関係数は0.803を示した．

図9 生下時体重と予測体重（14変数）



これらの臨床情報の他に，子宮底長，腹囲，大横径の2乗，3乗の項を加えた14の説明変数 independent variables による重回帰式による児体重予測を行うと，重相関係は0.917と高まり（図9），標準誤差は250gr また，external check でも r=0.839であり，日常臨床においても非常に有効と思われた．

（2） 羊水中諸物質測定による胎齢判定

（i）羊水中のクレアチニン，尿酸，Urea-N，脂肪細胞，総蛋白，ビリルビン様物質の吸光度測定によるいわゆる ΔOD_{450} 値等を測定し，妊娠週数による推移を検討してみると，いずれも妊娠がすすむにつれ，一定の変動を示した．この中でバラツキが最も少なく，変動の大きいものとしては，羊水中クレアチニン測定と，ΔOD_{450} 値測定であつた．

羊水中クレアチニン値は33週以降急激に上昇し，38週以降で 2.0mg/dl以上となる（図10）．

また，ΔOD 値は，37週以降で0.04以下となり，一応0.04以下となれば，35週以降と推定可能であつた（図

図10 羊水中クレアチニンの妊娠週数による推移

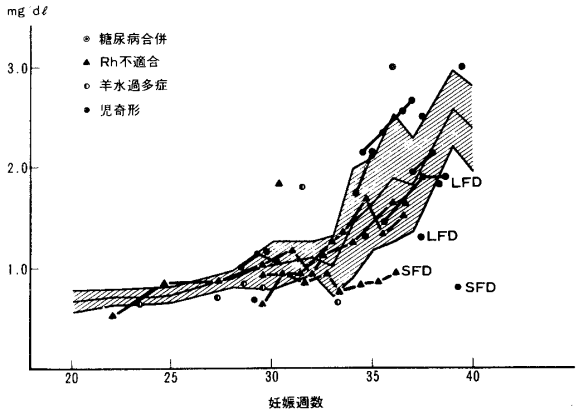
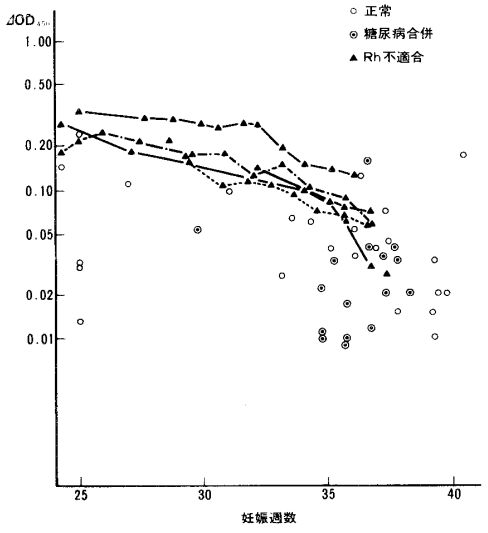


図11 ΔOD_{450} の妊娠週数による推移



NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

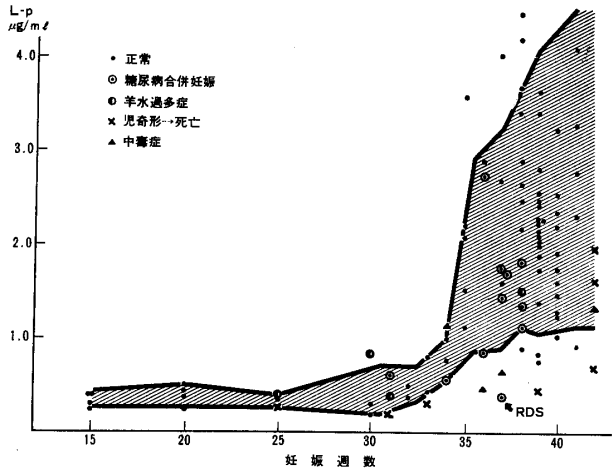
11).しかし，両者とも，児体重の推定に関しては，症例が少なく，判定不能であつた．

（ii）羊水中の Na, Cl は，妊娠経過とともに減少するが，成熟度の指標としては使えなかつた．しかし，急性羊水過多症で，児死亡となつた6症例の，死亡前の羊水中 Na, Cl の平均値は，それぞれ，140±1.58mEq/L, 111.9±3.98mEq/L であり，正常妊娠群の Na, Cl がそれぞれ，127±4.79mEq/L, 103.2±4.54mEq/L であつたのと比較すると，Na は $p<0.01$, Cl は $p<0.05$で明らかに有意に高く，児の予後判定に利用できるものと推測された．

（3） 肺成熟における corticosteroids の意義

羊水中の lecithin を，lecithin に含まれる燐の量を Bartlet 法で測定してみると（以下 lecithin-P と略），妊娠34週以降急激に増加する（図12）．RDS の症例は，わずか1例しかなかつたため，危険域を設定できなかつたが，P＜1 μg/ml が妥当と考えられた．Bartlet 法による lecithin-P と Clements の bubble test はよく相関し，臨床的には，Clements test で充分と考えられる．

図12　羊水中レシチン濃度

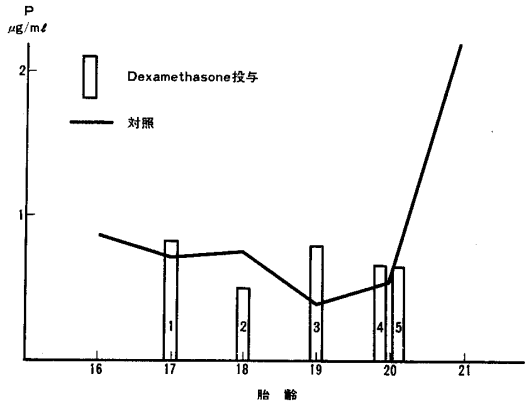


羊水中 lecithin と cortisol は，相関係数0.597で，5％の危険率で相関が認められる．また，Wistar 系ラットを用い，胎仔血中 corticosterone を測定すると，胎齢19日19.2±4.73μg/dl，20日，30.7±4.13μg/dl，21日，19.9±3.28μg/dl，22日，19.7±7.28μg/dl と，胎齢20日目に有意の上昇がみられる．一方，羊水中 lecithin-P は，20日目までは1 μg/ml 以下であるが，分娩前日の21日目に2.17μg/ml と急激に上昇する．以上の成績から，肺成熟に corticosteroids が何らかの形で関与しているように推測される．

また，Liggins の報告以来，corticosteroids 投与による肺成熟促進について多数の知見がみられるが，臨床的に母体に投与した効果については賛否両論がある．そこで，ラットを用いて，この点につき，若干検討を行つた．

（i）Dexamethasone 1日0.05mgを，妊娠14日目，15日目，16日目，17日目より各3日間母体に筋注し，投与終了の翌日，開腹し羊水を採取，また，14日目より3日間投与20日目羊水採取し，これら5群における羊水中 lecithin-P を測定してみると（図13），対照との間に差を認めず，肺成熟促進効果は認められなかつた．

図13　ラット羊水中レシチン濃度
—デキサメサゾン母体投与の効果—



（ii）妊娠12日目より6日間，1日0.5mg母体筋注し，18日目に開腹して羊水を採取し，羊水中 lecithin-P を測定すると，対照に比し，0.5％の危険率で有意に上昇する．すなわち，長期大量投与では，肺成熟促進効果がみとめられる（図14）．しかし，このような大量投与を行うと，表7に示すように，胎仔体重，胎盤重量などが有意に減少するなど，副作用も大きく，ヒトにおける臨床応用には，まだ，問題の多いことを示唆していると考えられた．

（iii）妊娠18日目に開腹し，妊娠子宮の片側の胎仔については，dexamethasone 6.6μg/2 μl 腹腔内注入を行い，反対側胎仔には，生食2 μl 腹腔内投与を行つた．両側とも，生食同量投与を行つたものを対照とし，20日目に再開腹，胎仔肺をとり出し，胎仔肺に含まれる lecithin-P を測定してみると，対照に比し，dexamethasone 投与群，対側生食処理群とも，1％の危険率で，有意な上昇がみられた（図15）．

すなわち，corticosteroids の胎仔投与によりラットにおいても，肺成熟は促進された．しかし，対側生食処理群でも，肺成熟促進効果が認められたことは，この作用が，何らかの間接的機序を介しての作用であると推察される．

なお，投与時期を，胎齢18日と19日で比較すると，5％の危険率で，18日目投与の効果が大きく（図略），効果発現までの時間，又は，投与時期により，作用効果の異なることが推測された．

以上，ラットにおける corticosteroids 投与の肺成熟におよぼす影響をみた成績から，ラットにおいては，母体投与では，短期間の少量投与では，効果がなく，長期大量投与では効果がみられるものの副作用も大きいこと，また，胎仔に直接投与すると効果のあることが明らかと

NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

図14 dexamethasone 長期大量投与の羊水中 lecithin-P に対する効果

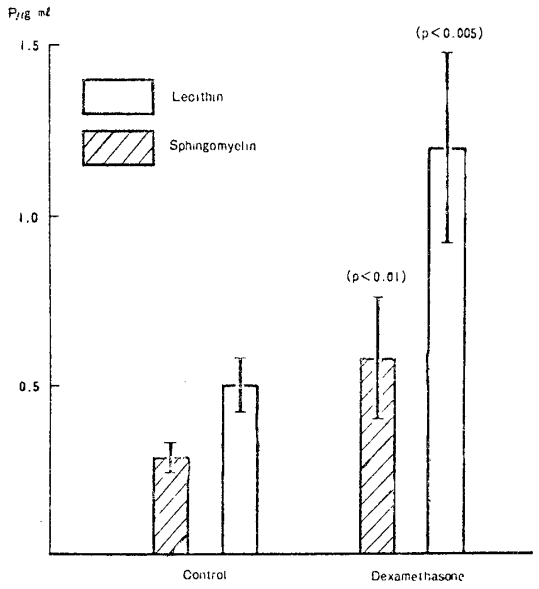


表7 ラット胎仔に対する Dexamethasone の影響 —母体大量6日間投与

	対照	投与群
胎仔数	13.0±1.4*	11.8±1.3*
胎仔重量（g）	0.97±0.06	0.79±0.02
胎盤重量（g）	0.28±0.03	0.22±0.05
羊水量（ml）	0.25±0.04	0.14±0.01
Lecithin (Pμg/ml)	0.50±0.08	1.20±0.28
Sphingomyelin (Pμg/ml)	0.28±0.05	0.58±0.18

* Mean±S.D.

なつた．

ヒトに於て，実際に臨床的に使えるか否かについては，これだけの実験だけからは判断することは出来ない．しかしながら，母体投与に関する臨床成績における議論の不一致を理解するには充分役立つものと考える．

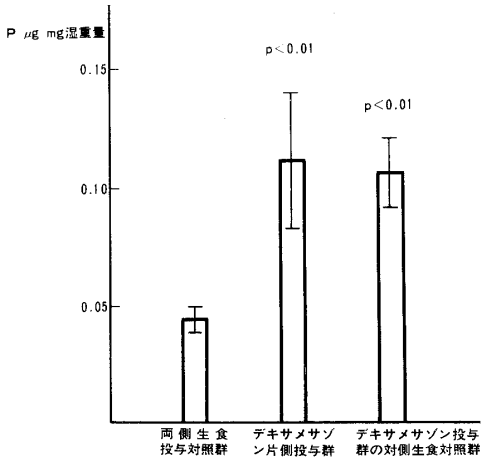
III. 胎児のストレスに対する内分泌的防禦機構の存在について

胎児が分娩というストレスに耐え，体外生活に適応していくためには，このようなストレスに対する反応力が充分に整つていることが必要となる．当教室では，すでに，カテコラミン分泌について検討し，仮死群では，正常群に比し，臍帯血中濃度が有意に高いことを報告した．本項では，ストレスに対する胎児の反応を，その背景となる胎児内分泌の面から，とくに副腎皮質を中心に検討した．

（1） 分娩ストレスと胎児副腎

臍帯動脈血中 cortisol は，陣痛発来前の帝王切開群で最も低く，7.0±2.3μg/dl であるが，鉗子又は吸引分娩例では最も高く，19.2±9.3μg/dl の値を示した．また，fetal distress の指標としての臍帯動脈血pHとの関連をみると，pHの低下にともない，cortisol は高くなる傾向がみられた．すなわち，胎児も，成人と同様に反応し，cortisol 分泌が増加し，防禦機構が働くと考えられた．

図15 デキサメサゾン胎仔投与と胎仔肺 lecithin-P

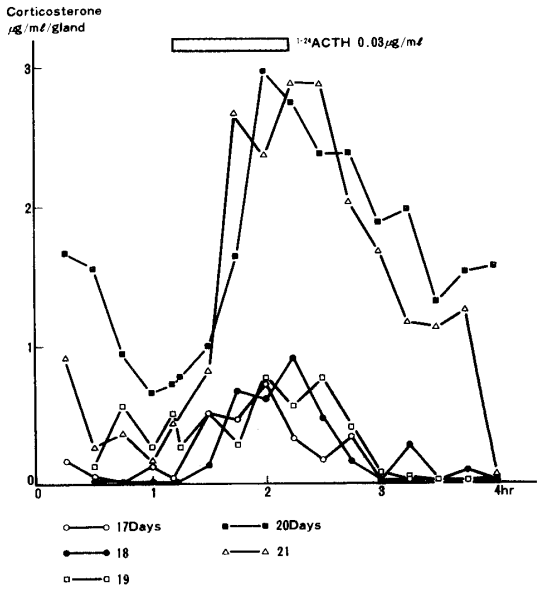


しかし，何ら原因のみあたらない重症仮死例のなかに，臍帯動脈血中 cortisol が極めて低値であつた症例があり，原因不明の児死亡のなかには，防禦機構不全あるいは，適応不全といつた症例のある可能性が示唆された．

（2） ラットにおける胎仔副腎の機能的成熟について

胎齢17日から21日までラット胎仔をとり出し，直ちに副腎剔出，perifusion を行つた．perifusion 開始後1時間から，60分間にわたり，medium 中に ACTH 0.03μg/ml となるように加え，刺激実験を行い，medium 中の corticosterone を，radioimmunoassay により測定した．図16に示した如く，胎齢20日および21日の胎仔副腎は，

図16 Perifusion of fetal rat ardenal gland — effect of ACTH —



NII-Electronic Library Service

Japan Society of Obstetrics and Gynecology

ACTH に対し著明な反応を示し，ラットにおいては，胎齢20日に至つてようやく，ACTH に対する反応がみられることがわかつた．

(3)　ヒト胎児副腎の機能的成熟について

人工妊娠中絶の適応ある妊娠5ヵ月の人工妊娠中絶胎児，および，26週5日と39週で，産科異常および先天異常のため分娩時死亡した児の副腎で，perifusion を行つた．妊娠5ヵ月齢の胎児副腎では，ACTH 刺激に対し，cortisol 産生反応がみられなかつたのに対し，妊娠7ヵ月及び10ヵ月の胎児では，図17，図18にそれぞれ示すごとく，ACTH 刺激に対し，著明な cortisol 産生の増加を認めた．この成績からみると，ヒト胎児副腎の ACTH 刺激に対する反応性は，すでに妊娠7ヵ月でみられるといえる．

図17　ヒト胎児副腎（妊娠26週5日）Perifusion
Cortisol 産生

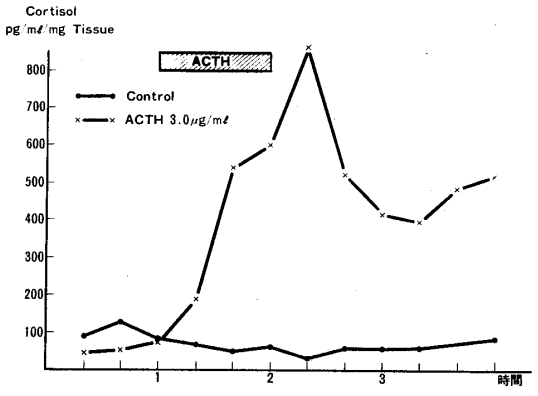
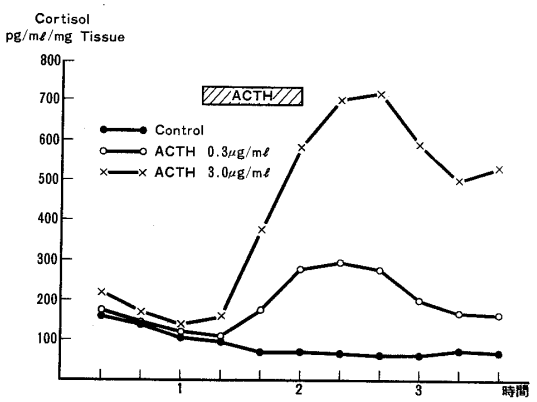


図18　ヒト胎児副腎（妊娠39週0日）Perifusion
＝ Cortisol 産生 ＝



この事実は，妊娠7ヵ月で出産した児の中に生存するものがあるという臨床的事実とよく一致する一方，個体によつては，副腎の機能的成熟が遅れると予後の悪くなる可能性も高いことを示していると考えられ，今後，胎児副腎の成熟度判定の必要性を示唆しているとも考えられる．

また，すでにのべた，胎児肺成熟促進のための corticosteroids 療法の問題とともに，胎児副腎成熟促進のための ACTH 療法への可能性も秘めているとも考えられ，今後更に検討を重ねる予定である．

まとめ

胎児安全限界判定へのアプローチの第一歩として，過去10年間の東大産婦人科に於ける臨床統計成績を検討した結果，今後最も検討すべき問題として，① high risk 妊娠における，主として潜在的仮死 latent fetal distress の早期発見による子宮内胎児死亡の予防，② 合併症妊娠における早期娩出にともなう未熟性による児死亡の予防，③ 分娩というストレスに対する児の防禦機構の機能的成熟等が浮び上つた．

そこで，本研究では，latent fetal distress 発見のための胎児胎盤機能検査，胎児成熟度判定，胎児肺成熟におよぼす corticosteroids の意義，胎児副腎の機能的成熟等に焦点を向け，検討を試みた．

この結果，潜在的仮死の早期発見，又は，fetal distress 発生の予測には，① 尿中 E_3 測定の信頼性が高い，② 血中 E_3 測定でも予測可能，③ 極めて少量のオキシトシン負荷による児心拍数の変動でも予測に役立つ，④ 子宮内胎児死亡の予測には，臨床所見も極めて重要，⑤ 血中 hCS 値では，必ずしも，distress を予測できない，等の点が明らかとなつた．

また，胎児の成熟度判定については，① 子宮底長，児頭大横径などのパラメーターを主とした computer による児体重推定，② 羊水中クレアチニン値や ΔOD_{450} による胎齢判定，③ 羊水中 lecithin 測定による胎児肺成熟度判定が，臨床的に役立つことが明らかとなつた．

更に，胎児肺成熟における corticosteroids の意義と，胎児副腎の機能的成熟の検討から，防禦機構の機能的成熟度判定の必要性と，胎児治療への道の拓ける可能性のあることが示唆された．

しかし，特に後者の問題については，いずれも未解決の問題は多く，今後更に検討を重ねる予定である．

本研究発表の機会を与えられた西村前会長，岩井会長，ならびに会員に謝意を表します．御指導，御鞭撻を賜つた坂元正一教授，小林隆名誉教授に深く感謝致します．

教室の内外より寄せられた御協力と，実験助手の方々の献身的努力に感謝いたします．

本研究の一部は，厚生省心身障害研究補助金および，文部省“低酸素症の予防・治療に関する研究”研究助成金による．

NII-Electronic Library Service