

子宮内胎児発育障害の出生前診断と治療について

福岡大学医学部産婦人科学教室 (主任: 白川光一教授)

金岡 毅 清水 博 松岡 功

田口 星 白川 光一

Prenatal Diagnosis and Treatments of Intrauterine Growth Retardation

Tsuyoshi KANEOKA, Hiroshi SHIMIZU, Isao MATSUOKA,

Sei TAGUCHI and Koichi SHIRAKAWA

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

(Director: Prof. Koichi Shirakawa)

概要 妊娠初期に胎児頭殿長または大横径の超音波計測によつて在胎週数が確認されており、妊娠末期に胎児腹囲および大横径の超音波計測を行つて Warsof et al.²⁴⁾の方法で算出した推定胎児体重が、仁志田³⁾の日本人における胎内発育曲線で10 percentile 以下であつた子宮内胎児発育障害の22例について、母体の安静、高蛋白食、allylestrenol 1日30mg 投与からなる出生前治療を行い、胎児推定体重、腹囲、大横径、母体血漿エストリオール、血漿ヒト胎盤ラクトゲン、血漿プロゲステロン、血清耐熱性アルカリフォスファターゼおよびロイシンアミノペプチターゼの治療前後の変化を観察した。その結果、

(1) 平均発見週数 33.8 ± 2.1 週で平均 1431 ± 284 gであつた胎児推定体重は、治療の結果最終在胎週数 39.5 ± 1.8 週で平均 2612 ± 451 gと増加し、1週あたり平均 212 ± 67 gの体重増加を示した。これは仁志田³⁾の胎内発育曲線の1週あたり平均体重増加 162 ± 43 gと比較して有意に高い増加率であつた。しかしながら出生体重においては仁志田³⁾の基準で22例中11例(50%)がなお10 percentile 以下であつた、

(2) 推定胎児体重の最終計測値と出生体重との間には相関係数0.82, $Y = 1.01X + 17.5$ の相関があり、Warsof et al.²⁴⁾の推定胎児体重測定法が子宮内胎児発育障害の出生前診断に極めて有用であることが判明した。

(3) 母体生化学値のうち、血漿エストリオール値が最も子宮内胎児発育障害の診断に有用であることが見出された。出生前治療によつて、血漿エストリオールは平均 2.1 ± 1.5 から2週後には 4.1 ± 3.6 ng/mlに、尿中エストリオールは平均 14.0 ± 6.9 から2週後には 23.7 ± 11.2 mg/dayに、血漿プロゲステロンは平均 110 ± 14 から2週後には 133 ± 31 ng/mlに、それぞれ推計学上有意に増加した。これらのステロイド値増加は、少なくともその一部は allylestrenol の胎盤賦活作用によるものと推定された。

Synopsis Prenatal management consisting of bed rest, high protein diet and oral administration of allylestrenol was assessed in prospective studies of 22 IUGR pregnancies, in which ultrasonographically determined fetal body weight was less than 10th percentile of Japanese population. In these cases, the gestational age was ascertained and corrected in the first trimester of pregnancy by the routine sonar measurements of CRL and BPD. Early in the third trimester, the fetal body weight was estimated by BPD and AC using the method of Warsof et al.²⁴⁾. Following the prenatal treatment, sonar measurements and biochemical determinations of maternal plasma and urinary E_3 , plasma HPL and progesterone, and serum HSAP and LAP were made biweekly.

As results: (1) The fetal estimated body weight, averaging initially 1431 ± 284 g at 33.8 ± 2.1 weeks of gestation, increased finally up to 2612 ± 451 g at 39.5 ± 1.8 weeks. (2) Average Δ /week weight gain, being 212 ± 67 g in these cases, exceeded significantly that, being 162 ± 43 g, of normal 50th percentile level. (3) Fifty percent of the newborn was larger than 10th percentile of normal population, at the delivery. (4) Neonatal birth weight correlated significantly with finally estimated fetal body weight ($r = 0.82$, $Y = 1.01X + 17.5$). (5) Maternal plasma E_3 , which was initially low in 20 out of 22 cases (91%), being 2.1 ± 1.5 ng/ml, elevated to 4.1 ± 3.6 ng/ml following 2 weeks treatment. Urinary E_3 increased significantly from 14.0 ± 6.9 mg/day to 23.7 ± 11.2 mg/day. Plasma progesterone raised significantly from 110 ± 14 ng/ml to 133 ± 31 ng/ml. Those results suggested that maternal increases in steroid levels were at least partly due to

a stimulation of placental function by allylestrenol.

Key words: Allylestrenol • Estriol • Fetal growth • Prenatal management • Ultrasonography

緒 言

子宮内胎児発育障害 intrauterine fetal growth retardation (以下 IUGR と略す) は周産期死亡をはじめ、不顕性および顕性胎児仮死、新生児仮死、無酸素性脳症、胎便吸引症候群、赤血球過多症、過粘度症候群、低体温、寒冷傷害、低血糖、低 Ca 血症、肺出血、出血性疾患、高ビリルビン血症、奇形、精神運動発達障害、微細脳損傷症候群などを主とする周産期罹患を合併しやすく、周産期医療上最も重要な胎児疾患のひとつである。従来その出生前診断は困難であり、レオポルド触診法において胎児を小さく感じたり、子宮底長発育曲線が増加不良を示すとき、はじめてその存在が疑われ、出生後の新生児計測によつて最終的にその診断が下されていたにすぎなかつた。

しかしながら、最近の超音波胎児計測の進歩に伴つて、その出生前診断がようやく可能となつて来た。超音波学的に胎児体重を推定するにあつて、はじめは胎児大横径 biparietal diameter (以下 BPD) がその指標として用いられていたが、胎児頭部は卵円孔を経由する臍帯静脈血を主とする血流によつて灌流されており、IUGR の影響をうけ難く、IUGR の良き指標とは考え難い。そのため Gohari et al.¹³⁾によつて全子宮内容積 total intrauterine volume (以下 TIUV) を測定することによつて IUGR の出生前診断を行うことが提唱された。われわれ²⁾は1980年超音波 B モードによつて TIUV を計測し、IUGR が疑われた40例について、安静、高蛋白食、マルトース輸液が TIUV や母体生化学値をどのように変化させるかについて報告した。

ところが Warsof et al.²⁴⁾は胎児 BPD と腹囲 abdominal circumference (以下 AC) とから、電算機を用いて胎児推定体重を算出すると、出生時の新生児体重との線型回帰の標準偏差が106gであることを報告した。そこで今回は超音波リアルタイム電子スキャンによつて胎児 BPD および AC を計測し、Warsof et al.²⁴⁾の方法で推定胎児

体重によつて IUGR の出生前診断を行い、安静、高蛋白食、allylestrenol 投与からなる出生前治療が、超音波胎児計測値および母体生化学値にどのような影響があるかを追及した。

研究方法

(1) 在胎週数の確認：1979年9月からリアルタイム電子スキャン(横河 RT-100型)を用いて、産科外来を訪れる妊婦については可及的に妊娠6～15週では胎児頭殿長 crown-rump length (以下 CRL)、妊娠16～23週では BPD を計測して、CRL は Robinson¹⁵⁾、BPD は Sabbagha et al.¹⁶⁾の基準によつて在胎週数の確認・修正を行つている。今回の研究対象はすべてこの方法により妊娠初期に在胎週数の確認・修正を行つた。

(2) IUGR の診断：その後の妊婦検診において、レオポルド触診法、子宮底長発育曲線、妊娠後期超音波 IUGR screening などによつて IUGR の存在が疑われた症例について、図1の如く BPD と AC を計測した。BPD は胎児頭蓋が橢円形となり、明瞭な midline structure と側脳室とが観察される断面で写真撮影を行い、頭蓋前面外縁から後面内縁までの距離を計測して、Sabbagha et al.¹⁶⁾の基準値で評価した。AC は胎児長軸(脊椎または大動脈)に直角にスキャンして、胎児臍帯静脈が丸い腹部横断面に明瞭に観察される位置で写真撮影し、curvimeter によつて AC を計測して、Tamura et al.²⁰⁾の基準値で評価した。さらに BPD と AC から Warsof et al.²⁴⁾の方法によつて胎児推定体重を算出し、それが仁志田³⁾の日本人における胎内発育曲線で10 percentile 以下であれば IUGR と判定した。このようにして22例が IUGR と診断されたが、これらはいずれも超音波胎児映像診断などによつて、胎児増殖不全 fetal hypoplasia¹¹⁾を可及的に除外診されたものであつた。これらについては、その後2週毎に BPD と AC の計測を行い、さらに分娩直前にも同様の計測をして推定体重と出生体重との相関を追求した。

図1 Fetal bi-parietal diameter and abdominal circumference

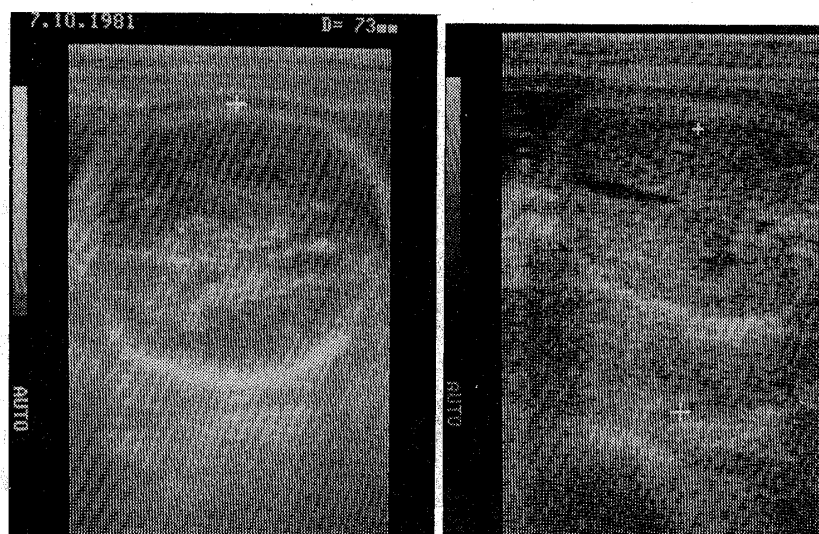


表1 Estimated fetal body weight before and after the prenatal treatments of 22 pregnancies, in which the initial fetal body weight was estimated to be less than 10th percentile of the intrauterine growth chart for Japanese population³⁾.

Case No.	Initial Gestational Weeks (Wks+Days)	Initial Estimated Weight (g)	Final Gestational Weeks (Wks+Days)	Final Estimated Weight (g)	Average Weekly Weight Gain (A) (g)	Standard Weekly Weight Gain (B) (g)	A/B ratio
1.	35+2	1857*	39+5	3633	386	130	2.96
2.	34+1	1481*	37+2	2439	309	217	1.42
3.	36+4	1632*	39+6	2515*	268	135	2.18
4.	36+2	1679*	42+6	3419	263	83	3.18
5.	35+4	1925*	39+0	2757	252	155	1.63
6.	34+4	1438*	38+5	2468*	251	193	1.30
7. (PP)	34+4	1330*	39+3	2475*	234	168	1.31
8.	35+3	1438*	44+0	3444	233	101	2.30
9.	34+2	1515*	38+5	2515*	227	194	1.17
10.	35+4	1740*	41+0	2910	217	136	1.36
11.	31+4	1106*	39+2	2749	213	164	1.30
12.	28+6	751*	39+3	2984	211	177	1.19
13.	31+4	1233*	37+3	2420	201	187	1.07
14.	33+4	1241*	39+4	2420*	197	178	1.10
15.	31+0	1184*	37+3	2428	194	218	0.89
16.	32+3	1140*	39+5	2511*	188	181	1.04
17.	33+5	1497*	40+3	2657*	173	156	1.11
18.	33+5	1535*	36+5	2052*	172	220	0.78
19. (RA)	30+4	1127*	39+6	2400*	137	171	0.80
20.	36+0	1648*	41+6	2475*	140	78	1.79
21. (HD)	32+2	1271*	37+0	1857*	125	215	0.58
22.	36+4	1723*	40+0	1937*	63	108	0.58
Mean	33.8 wks	1431 g	39.5 wks.	2612 g	212 g	162 g	1.41
S.D.	2.1	284	1.8	451	67	43	0.69

Note) *: less than 10th %-tile³⁾, PP: placenta previa, RA: sjögren syndrome, HD: atrial septal defect with gestational hypertension.

(3) 生化学的測定：IUGR と判定された22例について以下の母体生化学値を測定した。血漿エストリオール（以下 E_3 ）値は CEA-IRE-Sorin の¹²⁵I Radioimmunoassay（以下 RIA）Kit で測定し、Tulchinsky et al.²²⁾の基準で評価した。尿中 E_3 値は夜間8時間尿を蓄尿させて、これを24時間値に換算して、Beischer et al.⁹⁾の基準で評価した。血漿ヒト胎盤ラクトゲン（以下 HPL）値は Pharmacia の¹²⁵I Phadebas® hPL RIA Kit で測定し、Varma et al.²³⁾の基準で評価した。血漿プロゲステロン値は第1アイソトープの¹²⁵I Progesterone RIA Kit で測定し、Keller¹⁴⁾の基準で評価した。血清耐熱性アルカリフォスファターゼ（以下 HSAP）は山口ら⁶⁾の方法で測定し、血清ロイシンアミノペプチターゼ（以下 LAP）は従来の Green-Goldbarg 法によつて測定した。これら生化学値は2週毎に測定を繰り返した。

(4) 出生前治療：これら22例の妊婦に対して、bed rest と1日100g以上の高蛋白食（必要に応じて Sustagen®）摂取を指示し、同時に allylestrenol (Gestanon®—日本オルガノン) 1日30mg（3回分服）を分娩まで、または胎児計測値が著明に改善されるまで、少なくとも4週間以上投与した。これら22例中1例が前置胎盤（症例⑦）、1例が Sjögren 症候群（症例⑨、妊娠初期より Inteban SP® 75mg 服用）、1例が心房中隔欠損と妊娠性高血圧との合併があつた以外、他の19例では重大な妊娠合併症を認めなかつた。なお、推計学的検討には Student の t test を用いた。

成 績

これら IUGR と推測された22例の出生前治療前後の諸計測値は以下のようであつた。

(1) 推定胎児体重：これら22例の推定胎児体重の推移を、各症例の体重増加量/week の良好なも

表2 Estimated fetal body weight, actual birth weight, placental weight, fetal body weight/placental weight ratio, and Apgar score.

Case No.	Gestational Weeks (Wks+Days)	Final Estimated Weight (g)	Actual Birth Weight (g)	Placental Weight (g)	Fetal Weight /Placental weight ratio	One-minute Apgar Score
1.	39+6	3633	3645	754	4.83	10
2.	37+2	2439	2463	495	4.98	10
3.	39+6	2515*	3320	610	5.44	9
4.	42+6	3419	3269	512	6.38	8
5.	42+6	2757	3269	500	5.79	9
6.	38+5	2468*	2290*	460	4.98	8
7. (PP)	39+3	2475*	2446*	590	4.15	8
8.	44+0	3444	3216	560	5.74	9
9.	38+5	2515*	2520*	500	5.74	9
10.	41+0	2910	3207	540	5.94	10
11.	39+2	2749	2930	630	4.65	10
12.	39+6	2984	2911	502	5.80	10
13.	37+6	2420	2407*	366	6.58	9
14.	38+5	2420*	2379*	430	5.53	9
15.	37+3	2428	2833	497	5.70	10
16.	40+0	2511*	2545*	380	6.70	9
17.	40+3	2657*	2635*	446	5.91	8
18.	37+2	2052*	1945*	370	5.26	10
19. (RA)	39+6	2400*	2447*	538	4.55	9
20.	41+6	2475*	2895	655	4.56	9
21. (HD)	37+2	1857*	1651*	280	5.90	10
22.	40+0	1937*	1860*	370	5.03	9
Mean	39.6 wks	2612 g	2668 g	499 g	5.43	9.2
S.D.	1.8	451	501	111	0.69	0.7

Note) *: less than 10th %-tile³⁾.

の順に並べたのが表1である。すなわち IUGR と判定された在胎週数は平均 $33.8 \pm S.D. 2.1$ 週で、そのときの平均推定体重は $1,431 \pm 284g$ であったが、最終計測の平均週数 39.5 ± 1.8 週では、推定胎児体重は平均 $2,612 \pm 451g$ に増加しており、推定体重増加量/week は平均 $212 \pm 67g$ であった。これを各症例毎に、測定開始の在胎週数から最終計測の在胎週数に相当する、仁志田³⁾の胎内発育曲線の50 percentile level の体重増加量/week の基準と比較すると、仁志田³⁾の基準の1.5倍以上であったもの6例(27.3%)、1倍以上であったもの17例(77.3%)であった。さらに22例の平均推定体重増加量/week $212 \pm 67g$ は、仁志田³⁾の50 percentile の平均体重増加量/week $162 \pm 43g$ と比較して推計学上有意に($p < 0.01$)大きく、出生

前治療が有効であったと判定された。

(2) 推定体重と出生体重：これらの児は表2に示すように平均在胎週数 39.6 ± 1.8 週で娩出されたが、平均週数 39.5 ± 1.8 週で計測した胎児推定体重の平均が $2,612 \pm 451g$ であるのに対して、出生体重は $2,668 \pm 501g$ であり、推定胎児体重と出生体重との間に相関係数 $r = 0.815$ 、1次回帰式 $Y = 1.01X + 17.5$ をもつて推計学上有意($p < 0.01$)の相関が観察され、IUGR の出生前診断に Warsof et al.²⁴⁾の推定胎児体重算出法を用いることが有用であると判定された。なお推定胎児体重が仁志田³⁾の基準で10 percentile 以下であったものは22例中12例(54.5%)であったが、出生体重においては11例(50.0%)であった。なお、これらの症例の平均胎盤重量は $499 \pm 111g$ であり、在胎40週

表3 Fetal abdominal circumference (AC) and bi-parietal diameter (BPD) before and after the prenatal treatments in 22 pregnancies, in which the initial fetal body weight was estimated to be less than 10th percentile. Standard values were obtained from data of Tamura et al.²⁰⁾ and Sabbagha et al.¹⁶⁾.

Case No.	Initial Gestat. Weeks (Wks+Days)	Initial A.C. (cm)	Initial B.P.D. (mm)	Final Gestat. Weeks (Wks+Days)	Final A.C. (cm)	Final B.P.D. (mm)	Weekly A.C. Increase		Weekly B.P.D. Increase	
							Actual (cm)	(Standard) ²⁰⁾ (cm)	Actual (mm)	(Standard) ¹⁶⁾ (mm)
1.	35+2	28*	82*	39+6	36	95	1.8	(0.9)	28	(15)
2.	34+1	24*	82	37+2	30*	96	1.9	(1.4)	44	(17)
3.	36+4	27*	80*	39+6	32*	86*	1.5	(0.9)	33	(13)
4.	36+2	27*	80*	42+6	33*	88*	0.9	(0.8)	12	(12)
5.	35+4	27.5*	85*	39+0	33*	88*	1.7	(0.9)	9**	(15)
6.	34+4	25*	78*	38+4	32*	85*	1.8	(1.4)	18	(15)
7. (PP)	34+4	25*	75*	39+3	31*	88*	1.2	(1.2)	27	(14)
8.	35+3	25.5*	77*	44+0	35*	95	1.1	(0.8)	21	(17)
9.	34+2	26*	66*	38+5	32*	86*	1.4	(1.4)	43	(15)
10.	35+4	28*	79*	41+0	34*	88*	1.2	(0.8)	13	(13)
11.	31+4	23.5*	71*	39+2	32*	88*	1.1**	(1.1)	22	(18)
12.	28+6	21*	62*	39+3	34.5	87*	1.3	(1.0)	24	(20)
13.	31+4	24.5*	73*	37+3	32*	84*	1.3	(1.1)	19**	(20)
14.	33+4	25*	73*	39+4	32*	84*	1.8	(1.2)	18	(15)
15.	31+0	32*	75	37+3	31*	87*	1.1**	(1.3)	18**	(20)
16.	32+3	24*	71*	39+5	33*	83*	1.2	(1.0)	16	(16)
17.	33+5	25*	80*	40+3	33*	86*	1.2	(1.0)	9**	(10)
18.	33+5	27*	76*	36+5	30*	85*	1.0**	(1.4)	30	(17)
19. (RA)	30+4	23*	73	39+6	31*	85*	0.9**	(1.0)	13**	(18)
20.	36+0	25.5*	83*	41+6	31*	88*	0.9	(0.8)	8**	(11)
21. (HD)	32+2	24.5*	73*	37+0	28*	82*	0.8**	(1.1)	20	(18)
22.	36+4	25.5*	85*	40+0	28*	87*	0.7**	(0.7)	6**	(13)
Mean S.D.	33.8 wks 2.1	25.2 cm 1.8	76 mm 6	39.5 wks 1.8	32.0 cm 2.0	87 mm 4	1.3 cm 0.4	(1.1 cm) 0.2	21 mm 11	(16 mm) 3

Note) *: less than 10th %-tile³⁾, **: less than standard value¹⁶⁾²⁰⁾.

の平常胎盤重量 $488 \pm 88\text{g}^{7)}$ と比較して有意差はなく、ただ胎児/胎盤重量比が平均 5.4 ± 0.7 で、正常胎児/胎盤重量比 $5.9 \sim 6.3^{7)}$ よりも低値であった。また、5例(22.7%)の胎盤重量が400g以下であった。これら22例は分娩中に fetal distress を示したものはなく、出生後1分の Apgar score は平均 9.2 ± 0.7 点であった。

(3) 胎児の AC と BPD : 表3は IUGR と判定された 33.8 ± 2.1 週と最終計測した 39.5 ± 1.8 週における AC と BPD を示したもので、AC は平均 $25.2 \pm 1.8\text{cm}$ から $32.0 \pm 2.0\text{cm}$ に、BPD は平均 $76 \pm 6\text{mm}$ から $87 \pm 4\text{mm}$ にそれぞれ増加した。Tamura et al.²⁰⁾の基準によつて、AC が10 percentile 以下であったものは、最初の計測値で22例(100%)、最終計測値で20例(91.0%)であった。同じく Sabbagha et al.¹⁶⁾の基準によつて

BPD が10 percentile 以下であったものは、最初の計測値で19例(86.4%)、最終計測値で同じく19例(86.4%)であった。これらの22例の AC 平均増加量/week は $1.3 \pm 0.4\text{cm}$ で、Tamura et al.²⁰⁾の50 percentile level の AC 平均増加量/week $1.1 \pm 0.2\text{cm}$ と比較して、推計学上有意($p < 0.05$)の増加といえる。さらに BPD 平均増加量/week は $21 \pm 11\text{mm}$ で、Sabbagha et al.¹⁶⁾の50 percentile level の BPD 平均増加量/week $16 \pm 3\text{mm}$ と比較して、推計学上有意($p < 0.05$)の増加といえる。また AC 増加量/week が Tamura et al.²⁰⁾の50 percentile のそれを上回つたものは16例(72.7%)で、BPD 増加量/week が Sabbagha et al.¹⁶⁾の50 percentile のそれを上回つたものは15例(68.2%)であった。

(4) 血漿 E_3 と尿中 E_3 : 表4はこれら22例の平

表4 Plasma and urinary estriol (E_3) and plasma human placental lactogen (HPL) changes following allylestrenol administration in 22 pregnancies, in which the fetal body weight was estimated less than 10th percentile of the intrauterine growth chart for Japanese population³⁾.

Case No.	Initial Gestat. Weeks (Wks+Days)	Plasma Estriol (ng/ml)			Urinary Estriol (mg/day)			Plasma H.P.L. ($\mu\text{g/ml}$)		
		0 Wk.	+2 Wks.	Δ	0 Wk.	+2 Wks.	Δ	0 Wks.	+2 Wks.	Δ
1.	35+2	6.8	15.2	8.4	29.1	50.9	21.8	6.9	7.6	0.7
2.	34+1	1.8*	4.8	3.0	8.0*	36.2	28.2	8.0	6.0	-2.0
3.	36+4	1.3*	3.5	2.2	15.4	26.4	11.0	7.0	5.6	-1.4
4.	36+2	3.5*	4.2	0.7	15.4	33.2	17.8	5.5	5.4	-0.1
5.	35+4	3.0*	4.0*	1.0	22.0	27.1	5.1	3.6*	4.5	0.9
6.	34+4	1.6*	3.6*	2.0	7.8*	39.3	31.5	5.2	4.7	-0.5
7. (PP)	34+4	1.2*	4.2	3.0	7.4*	23.0	15.6	4.6	4.8	0.2
8.	35+3	1.4*	1.5*	0.1	4.3*	14.7*	10.4	4.1	5.4	1.3
9.	34+2	2.1*	2.4*	0.3	16.9	23.6	6.7	4.1	6.8	2.7
10.	35+4	2.1*	12.5	10.4	10.5*	38.9	28.4	6.6	6.0	-0.6
11.	31+4	1.8*	2.4*	0.6	12.1	8.1*	-4.0	6.4	7.6	1.2
12.	28+6	1.4*	2.1	0.7	15.2	15.1	-0.1	3.7	4.4	0.7
13.	31+4	0.9*	1.7*	0.8	8.9*	23.2	14.3	5.6	5.8	0.2
14.	33+4	1.7*	5.7	4.0	25.9	25.5	-0.4	4.9	7.1	2.7
15.	31+0	1.2*	1.2*	0.	9.1*	16.5	7.4	4.1	5.0	0.9
16.	32+3	1.7*	5.7	4.0	25.9	25.5	-0.4	4.9	7.1	2.7
17.	33+5	1.5*	1.4*	-0.1	14.7	12.7*	-2.0	4.5	7.8	2.3
18.	33+5	4.7	6.6	1.9	15.7	20.1	4.4	5.2	5.4	0.2
19. (RA)	30+4	1.2*	1.2*	0.	9.1*	16.5	7.4	4.1	5.0	0.9
20.	36+0	0.6*	2.2*	1.8	18.6	27.7	9.1	5.5	8.8	3.3
21. (HD)	32+2	0.5*	1.2*	0.7	7.3*	6.3*	-1.0	5.6	3.7*	-1.9
22.	36+4	3.4*	3.4*	0.	8.5*	10.4*	1.9	3.2	2.6*	-0.5
Mean	33.8	2.1	4.1	2.1	14.0	23.7	9.7	5.2	5.8	0.6
S.D.	2.1	1.5	3.6	2.7	6.9	11.2	10.5	1.2	1.5	1.5

Note) *: abnormal value (Plasma E_3 : Tulchinsky et al.²²⁾, Urinary E_3 : Beischer et al.⁹⁾, Plasma HPL: Varma et al.²³⁾)

均在胎週数 33.8 ± 2.1 週における母体血漿 E_3 , 尿中 E_3 および血漿 HPL の測定値と, 出生前治療後2週の同様の測定値とを比較したものである。血漿 E_3 は最初の測定値で平均 2.1 ± 1.5 ng/ml と, 20例 (91.0%) が Tulchinsky et al.²²⁾ の基準で異常低値を示したが, 治療後2週では平均 4.1 ± 3.6 ng/ml と, 推計学上有意 ($p < 0.05$) の増加を示したにもかかわらず, なお12例 (54.5%) が異常低値であつた。尿中 E_3 値は同じく最初の測定で平均 14.0 ± 6.9 mg/day と10例 (45.5%) が Beischer et al.⁹⁾ の基準で異常低値を示したが, 治療後2週では平均 23.7 ± 11.2 mg/day と推計学上有意 ($p < 0.05$) の増加を示したにもかかわらず, なお5例 (22.7%) が異常低値であつた。

(5) 血漿 HPL: 血漿 HPL に初回平均 5.2 ± 1.2 μ g/ml と, Varma et al.²³⁾ の基準によつて1例

(4.5%) が異常低値を示したのにすぎず, 治療後2週では平均 5.8 ± 1.5 μ g/ml とほとんど増加せず, 異常低値を示すものは2例 (9.0%) となつた。

(6) 血漿プロゲステロン: 表5は血漿プロゲステロン, 血清 HSAP および LAP の変化を示したものである。血漿プロゲステロンは初回 110 ± 14 ng/ml であつたが, 治療後2週では 133 ± 31 ng/ml と推計学上有意 ($p < 0.05$) に増加した。

(7) 血清 HSAP と LAP: 血清 HSAP は初回 10.5 ± 7.3 KAU であつたが, 2週後に 12.3 ± 7.8 KAU に, 血清 LAP に初回 443 ± 214 mU/ml であつたが, 2週後に 495 ± 199 mU/ml に, それぞれ増加したが, 治療前後に有意差は認められなかつた。

考 案

IUGR 診断に重要なことは在胎週数の確認であり, 妊娠初期の胎児発育は all or none の法則に従

表5 Plasma progesterone, serum heat-stable alkaline phosphatase (HSAP) and serum leucine aminopeptidase (LAP) changes following allylestrenol administration in 22 pregnancies, in which the fetal weight was estimated to be less than 10th percentile of the intrauterine growth chart for Japanese population³⁾.

Case No.	Initial Gestat. Weeks (Wks+Days)	Plasma Progesterone (ng/ml)			Serum H.S.A.P. (KAU)			Serum L.A.P. (mU/ml)		
		0 Wk.	+2 Wks.	Δ	0 Wk.	+2 Wks.	Δ	0 Wk.	+2 Wks.	Δ
1.	35+2	116	174	58	4.8	6.2	1.4	448	661	213
2.	34+1	115	121	6	34.0	41.0	7.0	394	598	204
3.	36+4	128	119	-9	10.8	12.2	1.4	361	529	168
4.	36+2	95	121	26	10.1	10.6	0.5	884	1024	140
5.	35+4	124	175	51	8.6	9.9	1.3	766	801	35
6.	34+4	110	95	-15	6.8	9.8	3.0	277	332	55
7. (PP)	34+4	121	157	36	12.4	13.7	1.3	380	354	-26
8.	35+3	116	126	10	6.3	7.0	0.7	277	298	21
9.	34+2	110	115	5	8.6	10.6	2.0	580	692	112
10.	35+4	102	172	70	5.0	8.2	3.2	355	478	126
11.	31+4	118	119	1	7.1	12.0	4.9	461	582	121
12.	28+6	113	118	5	5.1	5.9	0.8	182	183	1
13.	31+4	96	128	32	6.7	10.1	3.4	308	347	39
14.	33+4	117	118	1	7.5	7.9	0.4	351	339	-12
15.	31+0	116	110	-6	2.9	2.7	-0.2	201	215	14
16.	32+3	99	102	3	9.2	11.3	2.1	271	402	131
17.	33+5	116	166	50	5.1	10.2	5.1	578	441	-137
18.	33+5	63	83	20	21.8	17.5	-4.3	421	403	-18
19. (RA)	30+4	116	121	5	12.1	15.2	3.1	529	697	168
20.	36+0	105	174	69	13.3	14.3	1.0	415	443	28
21. (HD)	32+2	110	116	6	10.1	11.1	1.0	286	518	232
22.	36+4	121	201	80	23.1	24.2	1.1	1020	548	-472
Mean	33.8	110	133	23	10.5	12.3	1.8	443	495	52
S.D.	2.1	14	31	28	7.3	7.8	2.2	214	199	149

つて一定の発育を示すので¹¹⁾、妊娠6～15週はCRLによつて、10～23週はBPDによつて、可及的すべての妊娠について在胎週数の確認を行つておく必要があるものと考えられる。これに対して、基礎体温、免疫学的妊娠反応、ドップラー胎児心信号などは在胎週数の確定にCRLやBPDほどの信頼性はなく、最終月経や子宮底長発育曲線などは参考となるにすぎない。つぎにIUGRを出生前診断する場合も、超音波計測によつて胎児容量、TIUV、BPD(または頭囲)とAC(または胸囲)などから診断する方法が、子宮底長発育曲線、羊水分析値(ODD₄₅₀など)、X線化骨核診断、母体生化学値などから診断する方法に比較してはるかに信頼性があるものと考えられる。事実Tejani et al.²¹⁾は子宮底長によるIUGRの診断は約30%の信頼性があるにすぎないと述べている。

したがつて本研究では妊娠初期に在胎週数の確認・修正がなされ、妊娠末期にACとBPDとから推定体重を算出し、それが日本人における胎内発育曲線で10 percentile 値以下のものを対象とした。IUGRにおいては細胞数減少、換言すれば組織全DNA量が減少する胎児増殖不全 fetal hypoplasia と、細胞容量減少、換言すれば組織蛋白/DNA比または組織重量/DNA比の減少する胎児肥大不全 fetal malnutrition とがあるが¹¹⁾、前者は出生前治療が困難であるので、これらに含まれる胎児奇形、染色体異常、子宮内感染、遺伝病、配偶子病、胎芽病などは、超音波胎児映像診断、TORCH 検査などによつて病因追及を行い、これを対象から除外した。胎児肥大不全についても母体因子(初産、低身長、栄養障害、母体疾患、薬物、高地など)によるものか、胎盤因子(EPH 妊娠症、高血圧、腎疾患、糖尿病、胎盤の機能不全・形態異常・炎症・血栓、臍帯異常など)によるものかを追及した。しかしながら症例⑦の前置胎盤、症例⑨の Sjögren 症候群におけるインドメサシン、症例⑪の母体心室中隔欠損と妊娠高血圧合併、症例⑬、⑭、⑯、⑰および⑱の小さい胎盤、計8例(36.4%)以外は原因は不明であつた。

IUGRの出生前治療では、病因が判明すればこれを除去し、栄養供給系障害、すなわち酸素と基

質の供給障害に対しては bed rest (側臥位)によつて子宮胎盤血流量の増加を計り、さらに胎盤通過性、胎児利用率を考慮しながら基質供給、すなわち高蛋白食、マルトース輸液、アミノ酸輸液などが行われている。胎児発育を促進する成長ホルモンとして胎児インシュリンがあるが¹²⁾、胎児インシュリンによつてもたらされた胎児肥大は、糖尿病の母からの児の如く、臨床上種々の handicap を有している。すなわち胎盤機能を考慮することなしに児を増大させることは、胎児/胎盤重量比、換言すれば胎児重量/酸素供給量比を増大させ、児に不利である。したがつて胎児健康と子宮内環境との評価を行いつつ、子宮内胎児死亡と医原性未熟性とを予防しながら娩出時期を決定し、十分な周産期管理を行うことがIUGRの出生前治療に最も重要であろうと考えられる。

allylestrenol の投与に関しては、allylestrenol が妊婦尿中 HCG, pregnandiol, E₃などを増加させ (Szontágh et al.¹⁹⁾高橋ら⁴⁵⁾、秋山ら¹⁾、妊婦血漿 HPL レベルを増加 (Spona et al.¹⁸⁾させ、胎盤賦活効果があり、一方、妊娠維持作用と胎児体重増加があること (Sas et al.¹⁷⁾、また他の gestagen に存在する性ホルモン作用、蛋白同化作用、副腎・性腺抑制作用などがほとんどない (Aydar et al.⁸⁾、Borglin.¹⁰⁾、Wu²⁵⁾) ため、IUGR の治療に有効であると考えられる。事実本研究において allylestrenol 投与後、血漿 HPL の増加は著明ではなかつたが、血漿 E₃、尿中 E₃、血漿プロゲステロンは投与後有意の上昇がみられた。また治療後胎盤重量/胎児比は平均0.19と、正常妊娠の0.16～0.17⁷⁾と比較して大であり、allylestrenol 投与による胎盤賦活効果が見出された。

このような出生前治療を行つたわれわれの22例では、平均体重増加量/week は212±67g で、仁志田³⁾の50 percentile のその162±43g に比較して有意に大であり、その増加量が仁志田³⁾の基準量の1.5倍であつた著効例が27.3%、1倍以上であつた有効例が77.3%であつた。胎児 AC においては AC 平均増加量1.3±0.3cm で、Tamura et al.²⁰⁾のその1.1±0.2cm と比較して有意に増加し、胎児 BPD においても BPD 平均増加量21±11

mm は, Sabbagha et al.¹⁶⁾のその16±3 mm と比較して有意に大であった。なお BPD と AC とから胎児体重を推定するという Warsof et al.²⁴⁾の方法は, 本研究において相関係数0.82, 回帰式 $Y=1.01X+17.5$ と極めて高い相関がみられ, IUGR の出生前診断において極めて良い診断法と考えられた。また母体生化学値においては, 血漿 E_3 値が IUGR と診断された時点で平均 2.1 ± 1.5 ng/ml と Tulchinsky et al.²²⁾の基準で91%が異常低値を示し, IUGR の存在を示唆する母体生化学値として最も信頼性が高いことが見出された。

本研究は厚生省周産期母児管理班助成金, 日母おぎゃあ一献金助成金, 文部省科学研究費補助金 (56440070) によつて補助を受けた。

文 献

1. 秋山修爾, 森塚威次郎, 門間俊彦, 池田忠輝, 高田道也, 菅原政男: 胎盤機能不全症に対する Gestanon の長期連続使用経験. ホルモンと臨床, 20: 747, 1962.
2. 金岡 毅, 麻生 誠, 昇 幹夫, 青沼匡紀, 清水博, 白川光一: 子宮内胎児発育障害の超音波ならびに生化学的診断とその出生前治療について. 日産婦誌, 32: 103, 1980.
3. 仁志田博司: 日本人における胎内発育曲線, 第一編, 胎内発育曲線の作製. 新生児誌, 14: 557, 1978.
4. 高橋克幸, 中川公夫, 齊藤昌治, 池田美子: allylestrenol (Gestanon) の胎盤機能賦活化作用 (第1報). 臨産, 25: 759, 1971.
5. 高橋克幸, 畠山義徳, 中川公夫, 山口竜二, 秋山修爾: allylestrenol (Gestanon) の胎盤機能賦活化作用 (第2報). 臨産, 25: 1083, 1971.
6. 山口竜二, 吉田 威, 天崎士郎: 妊娠血清耐熱性アルカリフォスファターゼによる胎盤機能検査法について. 日産婦誌, 20: 567, 1968.
7. 山口竜二: 胎盤に関する器質的, 機能的数値. 産婦世界, 23号増刊号, 産科データブック, 304, 1971.
8. Aydar, C.K. and Gereenblatt, R.B.: Clinical observations on a new progestational agent "Allylestrenol". Acta Endocr., 38: 419, 1961.
9. Beischer, N.A., Brown, J.B., Smith, M.A. and Townsend, L.: Studies in prolonged pregnancy. II. Clinical results and urinary estriol excretion in prolonged pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynecol., 103: 483, 1969.
10. Borglin, N.E.: Clinical evaluation of the progestational effect of allylestrenol. Acta Endocr., 51: 929, 1960.
11. Cheek, D.B.: Fetal and Postnatal Cellular Growth, Hormones and Nutrition. John Wiley & Sons, New York, 1976.
12. Cheek, D.B., Graystone, J.E. and Niall, M.: Factors controlling fetal growth. Clin. Obstet. Gynecol., 20: 925, 1977.
13. Gohari, P., Berkowitz, R.L. and Hobbins, J.C.: Prediction of intrauterine growth retardation by determination of total intrauterine volume. Amer. J. Obstet. Gynecol., 127: 255, 1977.
14. Keller, P.J.: Progesterone and pregnandiol. Contrib. Gynecol. Obstet., 2: 75, 1976.
15. Robinson, H.P.: Sonar measurement of fetal crown-rump length as means of assessing maturity in first trimester of pregnancy. Brit. Med.J., 4: 28, 1973.
16. Sabbagha, R.E., Barton, F.B. and Barton, B.A.: Sonar bi-parietal diameter. I. Analysis of percentile growth differences in two normal populations using same methodology. Amer. J. Obstet. Gynecol., 126: 479, 1976.
17. Sas, M., Rapcsák, V. und Orojan, I.: Untersuchungen über die Wirksamkeit des Allylöstrenol in der Behandlung wiederholter Abortus. Zentralbl. Gynäk., 87: 1544, 1965.
18. Spona, J., Müller-Tyl, E. und Leodolter, S.: Einfluss von Allylöstrenol auf HPL-Serumspiegel bei Risikoschwangerschaften. Z. Geburtsh. Perinat., 180: 356, 1976.
19. Szontágh, F.E., Sas, M., Traub, A., Kovács, L., Bardóczy, Á. and Szereday, Z.: The influence of different norsteroids on the hormone excretion and on the histomorphologic pattern in the trophoblast in early pregnancy. Gynaecologia, 156: 369, 1963.
20. Tamura, R.K. and Sabbagha, R.E.: Percentile ranks of sonar fetal abdominal circumference measurements. Amer. J. Obstet. Gynecol., 138: 475, 1980.
21. Tejani, N., Mann, L.I. and Weiss, R.R.: Antenatal diagnosis and management of the small-for-gestational age fetus. Obstet. Gynecol., 47: 1, 1976.
22. Tulchinsky, D. and Okada, D.M.: Hormones in human pregnancy. IV. Plasma progesterone. Amer. J. Obstet. Gynecol., 121: 293, 1975.
23. Varma, K., Driscoll, S.G., Emerson, K., Jr. and Sclenkow, H.A.: Clinical and pathologic evaluation of serum immunoreactive human placental lactogen (IR-HPL) in abnormal pregnancy. Obstet. Gynecol., 38: 487, 1971.
24. Warsof, S.L., Gohari, P., Berkowitz, R.L. and Hobbins, J.C.: The estimation of fetal weight

by computer-assisted analysis. Amer. J. Obstet. Gynecol., 128 : 881, 1977.

Endocrinol. Japon., 9 : 187, 1962.

25. *Wu, D.H.* : Gestational effect of allylestrenol.

(特別掲載 No. 4997 昭56・11・9 受付)