

IUGRにおける血流動態と胎児発育との関連性に関する研究

長崎大学医学部産科婦人科学教室

吉村秀一郎 増崎 英明 後藤 英夫 石丸 忠之

The Relationship between Blood Flow Redistribution in Umbilical Artery and Middle Cerebral Artery and Fetal Growth in Intrauterine Growth Retardation

Shuichiro YOSHIMURA, Hideaki MASUZAKI, Hideo GOTOH and Tadayuki ISHIMARU
Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki

概要 IUGR 105例および正常胎児100例について、臍動脈および中大脳動脈の血流速度波形分析を行い、胎児発育、CTG 所見、分娩時臍帯動脈血ガス所見および NICU 入院との関係について検討し、以下の結果を得た。

1. 臍動脈 PI と出生時体重には有意な負の相関 ($r = -0.43$, $p < 0.0001$)、中大脳動脈 PI と出生時体重には有意な正の相関 ($r = 0.37$, $p < 0.0001$) および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と出生時体重には有意な正の相関 ($r = 0.71$, $p < 0.0001$) が認められた。
2. 中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は胎児プロポーションの指標となる HC/AC 比との相関も認められた ($r = -0.46$, $p < 0.0001$)。
3. 中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は臍動脈 PI および中大脳動脈 PI 単独に比べ、出生時体重、CTG 異常、新生児仮死および NICU 入院とより関係していた。
4. IUGR 予測法として、中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は臍動脈 PI および中大脳動脈 PI 単独に比べ、より優れていた。

以上より、IUGR では臍動脈 PI が上昇し、中大脳動脈 PI が低下していたことから、血流の再配分の存在が示唆された。また中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は臍動脈 PI および中大脳動脈 PI 単独に比べ、胎児発育および周産期予後と関係し、IUGR の管理指標として有用であると考えられた。

Synopsis The aim of this study was to evaluate the usefulness of umbilical artery and middle cerebral artery PI and the ratio of these values as predictors of fetal growth-retardation and adverse perinatal outcome. In 100 normal fetuses and 105 intrauterine growth-retarded fetuses Doppler velocity waveforms were recorded from the umbilical artery and middle cerebral artery, and we calculated the incidence of low birth weight, gestational age at delivery, fetal distress and umbilical artery blood gas. The results were as follows:

1. There were moderate correlations between umbilical PI and birth weight ($r = -0.43$, $p < 0.0001$) and between middle cerebral artery PI and birth weight ($r = 0.37$, $p < 0.0001$) and a close correlation between cerebral-umbilical PI ratio and birth weight ($r = 0.71$, $p < 0.0001$).
2. There was a significant association between the cerebral-umbilical PI ratio and the HC/AC ratio ($r = -0.46$, $p < 0.0001$).
3. The cerebral-umbilical PI ratio was the best predictor of birth weight, fetal distress and neonatal mortality compared with umbilical artery PI and middle cerebral artery PI.

In growth retarded fetuses, high umbilical artery PI and low middle cerebral artery PI, the so called "brain sparing effect" was demonstrated. The cerebral-umbilical PI ratio provided a better predictor of IUGR and adverse perinatal outcome than umbilical artery PI and middle cerebral artery PI alone.

Key words: Doppler ultrasound • IUGR • Brain sparing effect

緒 言

子宮内胎児発育遅延 (IUGR) は全妊娠の 5～10%に生じ、発症原因の一つとして胎盤機能不全による胎児低酸素血症が想定されている。低酸素血症による IUGR では胎児の血流再配分、いわゆる“brain sparing effect”をきたすことが指摘されており、この血流再配分の程度を検討することにより、周産期予後を推定できる可能性がある。

そこで、超音波 pulsed Doppler 法を用いて、正常胎児および IUGR における胎児臍動脈および胎児中大脳動脈の血流速度波形分析を行い、胎児発育、CTG 所見、分娩時の臍帯血ガス所見および NICU 入院との関係について検討した。

対 象

1990年1月から1994年12月までの5年間に於ける当科の総分娩数は1,788例(双胎46例を含む)で、胎児数は1,834例であった。このうち、仁志田らの発育曲線¹⁾をもとに IUGR と判定されたもの (IUGR 群) は186例 (10.1%) で、分娩週数が36週以降であった105例を対象とした。IUGR 群の平均分娩週数は 38.4 ± 1.4 週で、平均出生時体重は $2,212 \pm 306$ g であった。妊娠合併症として、妊娠中毒症21例、妊娠糖尿病4例および甲状腺機能異常3例が認められた。周産期予後として、新生児仮死 (Apgar score < 7) が11例認められ、27例が NICU 入院となった。なお、同時期に正常経産分娩した AGA (appropriate-for-gestational age) 児から100例を抽出して正常群とした。その平均分娩週数は 38.8 ± 1.3 週、平均出生時体重は $3,100 \pm 290$ g であり、妊娠合併症、胎児死亡、新生児仮死

および NICU 入院例はなかった (表1)。

方 法

正常群において、超音波 pulsed Doppler 法を用いて臍動脈における pulsatility index (以下 PI と略す) および中大脳動脈 PI を延べ436回測定した。PI の計測は相似した血流波形が連続して5心拍以上認められた場合のみを対象とし、胎動および呼吸運動がなく、胎児の基準心拍数が normocardia (120～160bpm) の時期に施行した。臍動脈は臍帯が胎児臍部および胎盤付着部以外で、羊膜腔に浮遊している部位で計測した。中大脳動脈の測定は Willis 動脈輪から分岐した直後の部位で行った。以上の方法を用いて、IUGR 群105例と正常群100例において、出生時体重、分娩週数、それぞれの PI 値および分娩時の臍帯動脈血ガス分析の計測を行い、以下の項目について検討した。なお、PI の解析には分娩前1週間以内の計測値を用いた。

1. 臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と出生時体重との相関

臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と胎児発育との関係をみるために、IUGR および正常群における臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と出生時体重との相関を検討した。各検査項目はそれぞれの平均値からの偏位 (Δ SD) で評価した。

2. 臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と頭部および体幹の発育との相関

臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比が胎児の頭部および体幹の発育に及ぼす影響を検討した。頭部の発育指標として頭囲 (HC), 体幹の発育指標として腹囲 (AC) を超音波断層法で計測し、HC と各 PI 値, AC と各 PI 値および HC/AC 比と各 PI 値との関係を検討した。各検査項目はそれぞれの平均値からの偏位 (Δ SD) で評価した。

3. 中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と周産期予後との関係

正常群における臍動脈 PI 値の +1.5SD (1.09) 以上、中大脳動脈 PI 値の -1.5SD (1.16) 以下お

表1 正常群および IUGR 群の概要

	正常群	IUGR 群
分娩数	100	105
出生時体重 (g)	$3,100 \pm 290$	$2,212 \pm 306$
分娩週数 (週)	38.8 ± 1.3	38.4 ± 1.4
帝王切開	—	23 (21.9%)
<妊娠合併症>		
妊娠中毒症	—	21 (20.0%)
妊娠糖尿病	—	4 (3.8%)
甲状腺機能異常	—	3 (2.9%)
新生児仮死 (Ap < 7)	—	11 (10.5%)
NICU 入院	—	27 (25.7%)

表2 正常群および IUGR 群における各計測値の比較

	正常群	IUGR 群	p value
臍動脈 PI	0.89±0.14	1.16±0.21	p<0.01
中大脳動脈 PI	1.64±0.32	1.36±0.35	p<0.01
中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比	1.81±0.36	1.27±0.35	p<0.01
<臍帯動脈血ガス>			
pH	7.305±0.067	7.272±0.073	ns
pCO ₂	43.9±7.5	45.5±9.5	ns
pO ₂	23.4±6.5	16.5±6.8	p<0.01
BE	-5.4±3.2	-6.7±4.5	ns

よび中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比の-1.5SD (1.27)以下を PI 値異常群(それぞれ A1, A2, A3 群)と設定し, PI 値正常群(それぞれ B1, B2, B3群)と周産期予後を比較検討した. 分娩時の CTG 所見の判定は日母の診断基準に従い, non-reactive で loss of variability 又は late deceleration が出現した例を異常例とした.

4. 臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比の IUGR 予測法としての有用性

IUGR 発症予測における判定値を正常例の臍動脈 PI の+1.5SD 以上, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比では-1.5SD 以下と設定し, それぞれの有用性について検討した.

なお, 以上の検討において, 推計学的有意差判定は wilcoxon 検定および χ^2 検定を用いた. また, 超音波診断装置は横河 RT-8000 (3.5MHz) を用い, low cut filter は100Hz に設定した.

成 績

IUGR 群では臍動脈 PI が正常群に比べ有意に高値を示したが, 出生時体重, 中大脳動脈 PI 値および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は有意に低値であった. また, 分娩時の臍帯動脈血ガス所見は IUGR 群では正常群に比べ, pO₂ が有意に低値であった (表2).

1. 臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と出生時体重との相関

臍動脈 PI と出生時体重には有意な負の相関 ($r=-0.43$; 図1), 中大脳動脈 PI と出生時体重には有意な正の相関 ($r=0.37$; 図2) および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と出生時体重との間には有意な正の相関 ($r=0.71$; 図3) が認められた.

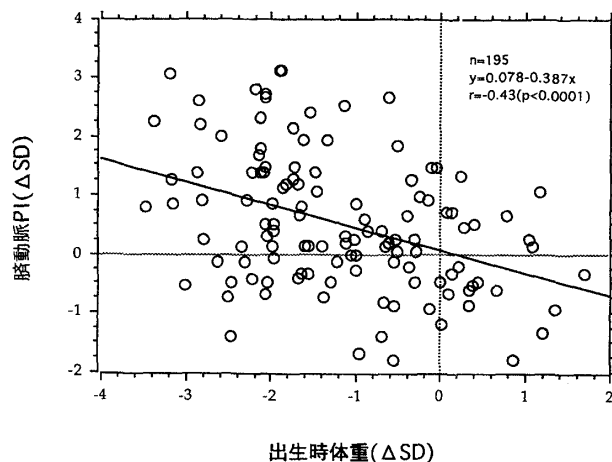


図1 出生時体重と臍動脈 PI との相関

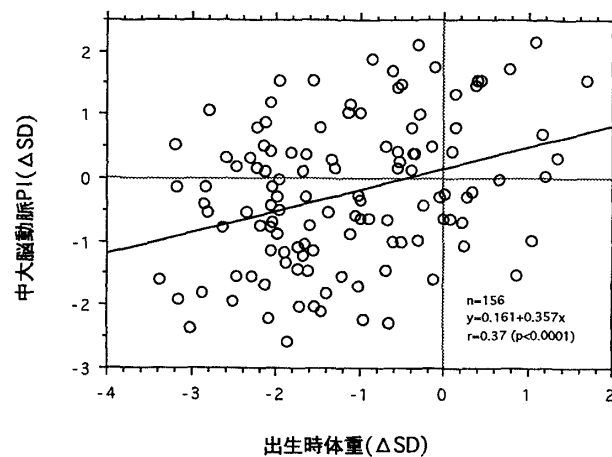


図2 出生時体重と中大脳動脈 PI との相関

とくに, 中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は他の二つの項目に比べ, より強く出生時体重と相関していた.

2. 臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比と頭部および体幹の発育との相関

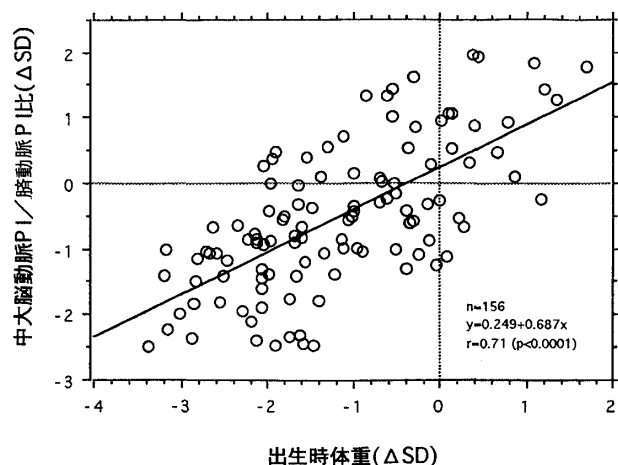


図3 出生時体重と中大脳動脈PI/臍動脈PI比との相関

HC と臍動脈PI, HC と中大脳動脈PI および
HC と中大脳動脈PI/臍動脈PI比との相関係数

は, それぞれ -0.29 , 0.03 および 0.19 であった。
同様に, AC と臍動脈PI, AC と中大脳動脈PI および AC と中大脳動脈PI/臍動脈PI比との相関係数は, それぞれ -0.37 , 0.24 および 0.41 であった。また, HC/AC比と臍動脈PI, HC/AC比と中大脳動脈PI および HC/AC比と中大脳動脈PI/臍動脈PI比との相関係数は, それぞれ 0.28 , -0.28 および -0.46 であった。

3. 中大脳動脈PI/臍動脈PI比と周産期予後との関係

臍動脈PI値および中大脳動脈PI値の異常の有無に関わらず, A1群とA2群およびB1群とB2群では出生時体重, CTG異常, 新生児仮死およびNICU入院に差は認められなかった。しかし, 中大脳動脈PI/臍動脈PI比が異常であったA3群の出生時体重は, 平均 $2,113 \pm 318$ gで, B3群の平均

表3 頭囲, 腹囲および頭囲/腹囲比と臍動脈PI, 中大脳動脈PI および中大脳動脈PI/臍動脈PI比の相関

	例数	相 関 式	相関係数(r)	p value
<頭囲との相関>				
臍動脈PI	156	$y = 0.29 - 0.228x$	-0.29	$p < 0.001$
中大脳動脈PI	156	$y = -0.20 + 0.026x$	0.03	$p = 0.72$
中大脳動脈PI/臍動脈PI比	156	$y = -0.33 + 0.165x$	0.19	$p < 0.036$
<腹囲との相関>				
臍動脈PI	156	$y = 0.018 - 0.267x$	-0.37	$p < 0.0001$
中大脳動脈PI	156	$y = 0.12 + 0.175x$	0.24	$p < 0.01$
中大脳動脈PI/臍動脈PI比	156	$y = 0.134 + 0.329x$	0.41	$p < 0.0001$
<頭囲/腹囲比との相関>				
臍動脈PI	156	$y = 0.273 - 0.21x$	0.28	$p < 0.01$
中大脳動脈PI	156	$y = 0.047 - 0.209x$	-0.28	$p < 0.01$
中大脳動脈PI/臍動脈PI比	156	$y = -0.085 - 0.329x$	-0.46	$p < 0.0001$

表4 IUGR群における中大脳動脈PI/臍動脈PI比と周産期予後との関係

	IUGR(A3群)	IUGR(B3群)	p value
症例数	37	32	
分娩週数(週)	37.9 ± 1.6	38.7 ± 1.1	ns
出生時体重(g)	$2,113 \pm 318$	$2,327 \pm 249$	$p < 0.01$
帝切例	6	4	ns
妊娠合併症			
妊娠中毒症	12	1	$p < 0.01$
妊娠糖尿病	1	3	ns
CTG異常	6	0	$p < 0.05$
新生児仮死($A_p < 7$)	3	0	ns
pO ₂	13.4 ± 5.8	16.4 ± 7.5	ns
NICU入院	12	5	ns

表5 臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比の IUGR 診断率

	臍動脈 PI	中大脳動脈 PI	中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比
Sensitivity (%)	43.5	17.4	53.6
Specificity (%)	88.1	92.1	94.1
Positive predictive value (%)	73.2	60.1	88.1
Negative predictive value (%)	69.3	61.7	74.6
Accuracy (%)	65.8	54.8	73.9

2,327±249g に比べ有意に低値であった。分娩時の CTG 異常例は A3 群で 6 例に認められたが、B3 群では存在しなかった ($p<0.05$)。出生時の新生児仮死 (Apgar score<7) は A3 群で 3 例に認められたが、B3 群では認めなかった。NICU 入院例は A3 群で 12 例であったのに対し、B3 群では 5 例であった。分娩時の臍帯動脈血ガス所見については両群に差を認めなかった (表 4)。

4. 臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比の IUGR 予測法としての有用性

IUGR 予測法としての臍動脈 PI, 中大脳動脈 PI および中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比における sensitivity はそれぞれ 43.5%, 17.4% および 53.6% で, specificity はそれぞれ 88.1%, 92.1% および 94.1%, positive predictive value はそれぞれ 73.2%, 60.1% および 88.1%, negative predictive value はそれぞれ 69.3%, 61.7% および 74.6% であった (表 5)。

考 察

IUGR は symmetrical IUGR (type I) と asymmetrical IUGR (type II) に分類される。Type I は胎児頭部と体幹の均整の保たれた IUGR であり、先天異常、感染、喫煙、飲酒などによるものが多いといわれている。また、type II は胎児頭部と体幹の発育の均整のとれない、いわゆる“痩せた”外観を示す IUGR で、母体疾患、栄養不良、妊娠中毒症、胎盤異常、多胎妊娠など胎児への栄養供給が不足するものにみられる。しかし、これらの中間型があり、両型の病因は必ずしも確定的ではない。この二つの IUGR の違いは、IUGR の原因およびそれに基づく循環動態の相違が原因であろうと想定されている。IUGR の循環動態については、従来より動物実験による研究²⁾³⁾がなさ

れ、Bernham et al.²⁾は胎児が低酸素状態となった場合、末梢血管抵抗が増加し、脳、心臓および副腎などの重要臓器への血流再配分“brain sparing effect”が起こることを指摘している。しかし、末梢血管抵抗の上昇によって、動脈管を介する左心系と右心系での拍出量の差が増大することが原因とする説⁴⁾もあり、IUGR における血流再配分機構の有無については必ずしも明らかではない。

最近、超音波 pulsed Doppler 法を用いて IUGR における末梢循環の出生前評価が可能となってきている。そこで、今回、この方法により、IUGR での血流動態を解析し、新生児予後との関係について検討した。その結果、正常妊娠における臍動脈 PI 値は妊娠経過とともに低下したが、IUGR 例では逆に PI 値は増加した。この IUGR における臍動脈 PI 値の上昇は超音波胎児計測による IUGR の診断に先行して出現するとされている⁵⁾。その原因として、Giles et al.⁶⁾は IUGR 例の胎盤を病理学的に検討し、臍動脈の PI 値が高値を示した例では三次絨毛数が減少していることを報告している。IUGR 例での臍動脈の血管抵抗増大の頻度は報告者により若干異なるが、60～75%であり、これが認められる例では認めない例に比べ胎児予後が不良といわれている。

また、胎児中大脳動脈血管抵抗については、正常妊娠では妊娠経過とともに低下するが、IUGR 児では血流再配分機構により、血管抵抗は正常例に比べてさらに低下するとされている。しかし、この現象は IUGR すべてに起こるものではなく、IUGR の 45% に認められたにすぎないとの報告もある⁷⁾。すなわち、IUGR では臍動脈 PI の上昇および中大脳動脈 PI の低下がみられるが、全例に出現するわけではなく、その出現例には血流再配

分機構の存在が想定されている。Vyas et al.⁸⁾によれば、中大脳動脈 PI の低下や中大脳動脈血流速度の増加は胎児の低酸素血症および臍帯血 pH の低下と相関するという。

血流再配分と胎児発育について、Scherjon et al.⁹⁾は妊娠25～33週の早期産児において、分娩前の臍動脈 PI と中大脳動脈 PI の比が大きくなるにつれ、SFD の程度が増加したとしている。また、田村と伊吹¹⁰⁾も血流再分配指数（中大脳動脈 S/D 比/臍動脈 S/D 比）と胎児発育との間に有意な相関を認めている。また、IUGR 児の胎内治療から胎外治療への切り替え時期について、未熟児の追跡予後調査より、胎児頭部の発育停止がその最も重要な所見であると報告されている¹¹⁾。これらのことから、臍動脈 PI と中大脳動脈 PI の比を経時的に観察することにより、胎内での発育限界の時期を知ることができると思われる。この点に関して前述の田村と伊吹によれば、血流再分配指数が0.8未満では発育限界の状態にあるという。

胎児血流診断と CTG における胎児仮死所見との関係について、Arabin et al.¹²⁾は IUGR の分娩3日以内の血流診断、NST、CTG と分娩時の胎児仮死所見、臍帯血ガス値を比較した。その結果、出生時の児の状態を予測する手段として、内頸動脈血流診断と NST との組み合わせが最も診断価値が高かったという。その他、大動脈平均血流速度と内頸動脈 PI が胎児仮死の最も敏感な指標である¹³⁾。あるいは IUGR における臍動脈 PI と中大脳動脈 PI の比が1.08を境に新生児予後の良否が分かれる¹⁴⁾、などの報告がある。さらに Arduini et al.¹⁵⁾は IUGR 例において中大脳動脈の血流速度は遅発一過性徐脈出現の2週間前に最大に達しており、臍動脈の血管抵抗の明らかな変化は遅発一過性徐脈出現の直前にみられるとしている。

今回の検討では、中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比が臍動脈 PI および中大脳動脈 PI に比べ、より強く出生時体重と相関することが認められた。そして、胎児のプロポーションの指標となる HC/AC 比との相関が認められた。

また、中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比が低下する IUGR では低下しない例より、CTG 異常、新生児

仮死および NICU 入院の頻度が高かった。さらに中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は臍動脈 PI および中大脳動脈 PI に比べ、IUGR 予測法として有用であった。以上より、中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は IUGR 例における管理指標として有用であると考えられた。

結 論

超音波 pulsed Doppler 法を用いて、正常胎児および IUGR における血流動態を検討した。その結果、中大脳動脈 PI/臍動脈 PI 比は、retrospective な検討において、IUGR における胎児発育および周産期予後を推定する手段として有用と考えられた。

文 献

1. 仁志田博司, 坂上正道, 倉智敬一, 浅田昌宏, 久保惣平, 船川幡夫. 日本人の胎児発育曲線 (出生時体格基準曲線). 新生児誌 1984; 20: 90—97
2. Bernham RE, Lees MH, Peterson EN, DeLanoy CW, Seeds AE. Distribution of circulation in the normal and asphyxiated fetal prime. Am J Obstet Gynecol 1970; 108: 956—969
3. Peeters LLH, Sheldon RE, Jones MD, Makowski EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. Am J Obstet Gynecol 1979; 135: 637—646
4. Al-Ghazali W, Chita SK, Chapman MG, Allan LD. Evidence of redistribution of cardiac output in asymmetrical growth retardation. Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 697—704
5. Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S. Fetal blood flow velocity waveforms as predictors of growth retardation. Obstet Gynecol 1987; 70: 7—10
6. Giles WB, Trudinger BJ, Baird PJ. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and the placental vascular bed. Am J Obstet Gynecol 1987; 157: 31—38
7. Wladimiroff JW. Fetal cerebral blood flow. Clin Obstet Gynecol 1989; 97: 710—718
8. Vyas S, Nicolaides KH, Bower S, Campbell S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxaemia. Br J Obstet Gynecol 1990; 97: 797—800
9. Scherjon SA, Smolders-DeHaas H, Kok JH, Zondervan HA. The “brain sparing” effect: Antenatal cerebral doppler findings in relation to neurologic outcome in very preterm infants. Am J Obstet Gynecol 1993; 169: 169—175

10. 田村 仁, 伊吹令人. 超音波 pulsed doppler 法による子宮内胎児発育遅延児の血流再配分と発育予後について. 新生児誌 1994 ; 30 : 426—432
11. 山口規容子, 三石知左子, 原 仁, 星 順, 中林正雄, 武田佳彦, 福山幸雄, 皇 倫子. IUGR の成長と発達. 新生児誌 1990 ; 26 : 857—863
12. *Arabin B, Becker R, Mohnhaupt A, Entezami M, Weitzel HK.* Prediction of fetal distress and poor outcome in intrauterine growth retardation — A comparison of fetal heart rate monitoring combined with stress tests and doppler ultrasound. *Fetal Diagn Ther* 1993 ; 8 : 234—240
13. *Bilardo CM, Nicolaidis KH, Campbell S.* Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations : Relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990 ; 162 : 155—160
14. *Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A.* Cerebral-umbilical doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 416—420
15. *Arduini D, Rizzo G, Romanini C.* Change of pulsatility index from fetal vessels preceding the onset of late decelerations in growth-retarded fetuses. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 605—610

(No. 7677 平7・8・11受付)