

研修医のための必修知識

B. 産婦人科検査法

Obstetrical and Gynecological Docimasia

16. 胎児-胎盤機能検査

Feto-placental function

1. 意義

胎児-胎盤機能検査法は胎児の well-being を診断する検査法であり、これらの検査法のうち胎児心拍モニタリングを利用したノンストレステストを代表とする生理学的検査法は、主に胎児側の情報を得る方法である。これに対して、生化学的検査法は胎盤で生成され、あるいは胎児で代謝された後、母体血中あるいは尿中に分泌されるホルモン、酵素を定量または半定量し、胎児-胎盤機能を評価するものである。この中で E_3 (estriol), hPL (human placental lactogen) は代表的なものであり、それぞれ簡易測定キットが市販され広く臨床応用されている。本稿では E_3 , hPL についてその生理的意義と臨床応用について解説する。

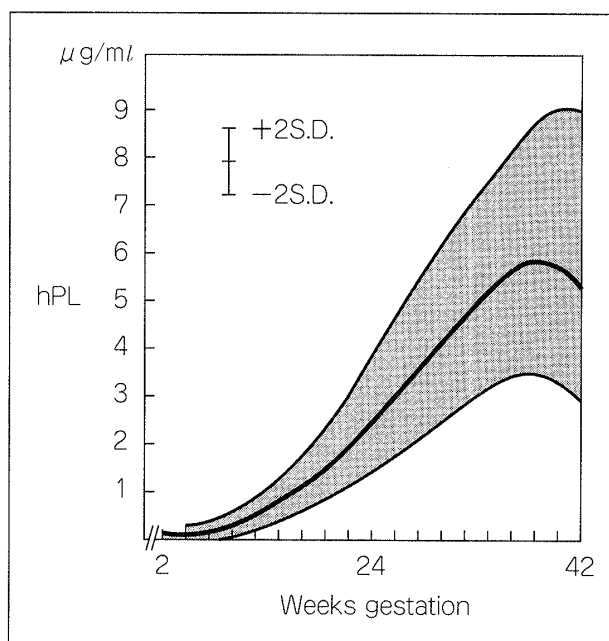
2. hPL

1) 合成・分泌と生理的意義

hPL は、Erhard(1936)により初めてヒト胎盤中にプロラクチン様作用を示す物質として見出された。hPL はヒト胎盤シンシチウム細胞にて産生分泌される分子量22,279の単純蛋白質で191個のアミノ酸残基からなり、2個のS-S結合を有する蛋白ホルモンである。抗インスリン作用を有することが知られており、耐糖能が妊娠中には低下する主たる原因のひとつがこのホルモンの存在である。hPL は成長ホルモンやプロラクチンとともに成長ホルモンファミリーを構成し、糖成分を含まない単純蛋白で、ヘリックスも少ないので不安定であり、主として腎臓で分解される。糖尿病合併妊娠で分娩直後に低血糖が起こりやすいのは、内因性のインスリン分泌が亢進しているのみならず、このホルモンの血中半減期が約15分と短いためであると考えられている。またこのホルモンはほとんど胎児側へは移行せず、母体尿中にも排出されない。したがって、母体血中でこれらの胎盤蛋白を測定すれば、胎盤の物質産生の面から胎盤機能の判定が可能と考えられるため、母体血中hPL値は胎盤機能を迅速に反映している。血中hPLは妊娠6週ごろから検出可能で以降漸増し妊娠末期にピークを形成し¹⁾、分娩後急速に減少して3時間後には検出不可能となる(図1)。妊婦血中hPL値は胎盤重量とほぼ相関しており、その分泌調節に胎児自身の関与が少なく、胎盤シンシチウム細胞あたりの産生量はほとんど変化しないため、胎盤の発育機能の指標とされている。

2) hPL の検査方法

測定法にはラジオイムノアッセイ(RIA)、酵素免疫測定法、ラテックス凝集反応による簡易測定キットが用いられる。hPLの血中レベルは日内変動を示さない。生体内半減期は10~30分であり、産生分泌の低下と血中レベルとの間に時間差が少ないのが特徴であ



(図1) 正常妊娠例の血中 hPL 値¹⁾

る。ただし上述のごとく、血中では不安定なので、測定まで保存する場合、血清を -20°C で凍結する。血中 hPL 値は個体差が大きく連続測定による評価が必要であり、NST および E_3 値等を併用して総合的に判断すべきである。

3) hPL の正常値

図1にRIAで測定したhPLの正常妊婦血中値の動態を示す。正常下限値は妊娠中期($2.0\mu\text{g/ml}$)、妊娠末期($4\sim 5\mu\text{g/ml}$)である。また妊娠6~8週での下限は($0.01\sim 0.06\mu\text{g/ml}$)、10~12週($0.16\mu\text{g/ml}$)、14~17週($0.64\mu\text{g/ml}$)とされている。

4) hPL の異常値と臨床的意義

上述のごとく hPL は胎盤の発育機能の指標とされ、以下のようなハイリスク妊娠の病勢の評価にも役立つ(図2)²⁾。

①切迫流産

hPL レベルが妊娠8~10週で下降あるいは一定値のままで漸増傾向を示さないものは予後不良である。

②子宮内胎児発育遅延

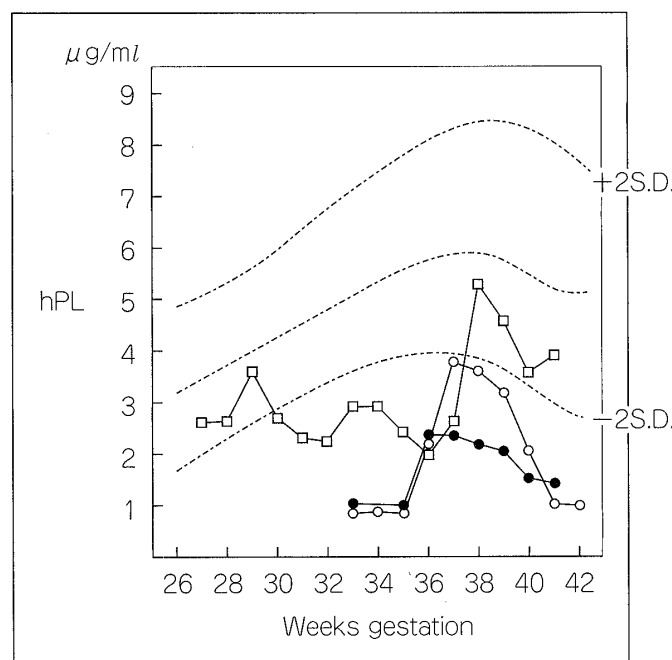
一般に妊娠28週頃より値の増加がみられず、低値のまま推移する。

③妊娠中毒症

Ronin-Walknowska et al.によると重症例では妊娠28週までは正常下限域にあるが、それ以降では下限値より低下し、38週前後では逆に増加傾向を示すという。

④糖尿病合併妊娠

血糖管理が行われた場合にはほとんど正常域内で推移するが、胎盤の発育によって、異常値を示す。



(図2) ハイリスク妊娠例の血中 hPL 値
 正常妊娠の平均 $\pm$ 2S.D.とハイリスク妊娠の比較：(●—●)IUGR,
 7症例15検体, (○—○)軽症妊娠中毒症(GI1-4), 8症例20検体,
 (□—□)軽症および重症妊娠中毒症(GI5-11)18症例47検体²⁾

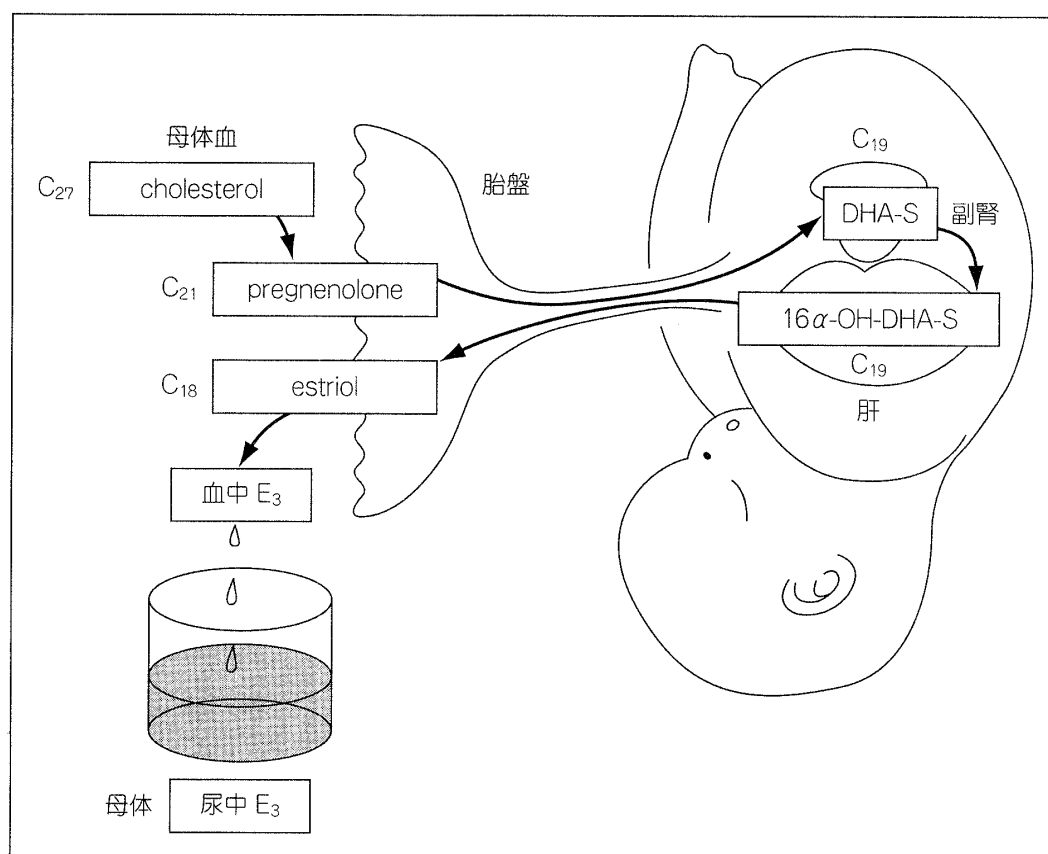
3. E_3 (estriol)

1) E_3 の生合成

妊娠中増加した母体血中 cholesterol(C_{27})から胎盤では, pregnenolone(C_{21})が生合成され, 胎児副腎で DHA-S(C_{19})に変換され, 更に胎児肝臓にて 16α -OH-DHA-S(C_{19})となったあとに再び胎盤で E_3 (C_{18})に変化し母体尿中に排泄される. したがって胎児の副腎, 肝臓あるいは胎盤の機能低下があると E_3 値も低下し, 妊婦の E_3 を経日的に測定することにより胎児-胎盤機能を把握できる. この場合 16α -hydroxylase は胎盤ではなく胎児側に存在し, sulfatase, aromatase は逆に胎児になく胎盤側に存在する. このように胎児と胎盤の機能統合により多数のホルモン作用をもつステロイドホルモンが生合成, 分泌されており, 1964年に Diczfalusy はこの事実に基づいて胎児胎盤系という概念を提唱した.

2) E_3 の検査方法

測定方法には定量法として RIA 法や科学的比色法, 半定量法として estriol-16-glucuronide-BSA (E_3 -HAIRkit) や estriol-16, 17-dihemisuccinyl-BSA (Esterotec) を抗原とする免疫学的測定が用いられている. 胎盤における E_3 の産生は母体血中 cortisol とは逆に夕方から深夜にかけてピークをもつ日内変動を示し(図3)³⁾, 母体尿中への E_3 分泌は母体飲水量や腎機能など諸因子に影響されるので正確を期するためには24時間蓄尿で一日あたりの E_3 尿中排泄量を測定する必要があるが, 臨床現場では母体随時尿中 E_3 濃度半定量も行われている. 血中 E_3 は母体尿量の影響を受けないため正確に胎児-胎盤機能を



(図3) 胎児-胎盤系における estriol(E_3)の生合成経路³⁾

評価できるが、従来はRIA法のみにより結果が出るまで2~3日要したが、最近HPLC法により短時間で結果を得ることができ臨床応用が可能となった。

3) E_3 の正常値

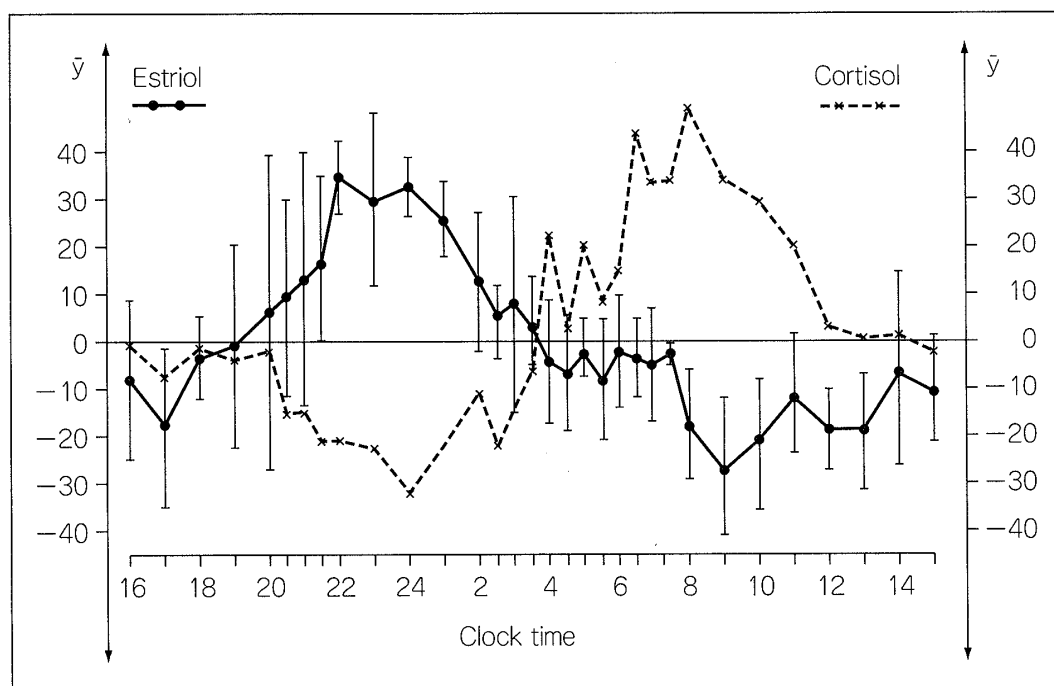
尿 E_3 -Kit(帝国臓器)で測定した24時間尿中 E_3 濃度を図4に示す。妊娠32~36週では15mg/day以下、10mg/day以下、妊娠37~38週では20mg/day以下、15mg/day以下、妊娠39~41週では25mg/day以下、15mg/day以下を各々警戒域、危険域とする。母体随時尿中 E_3 濃度半定量に関しては妊娠32~36週で $5\mu\text{g/ml}$ 以下、妊娠37~41週 $10\mu\text{g/ml}$ 以下を異常値とする。

4) E_3 の異常値と臨床的意義

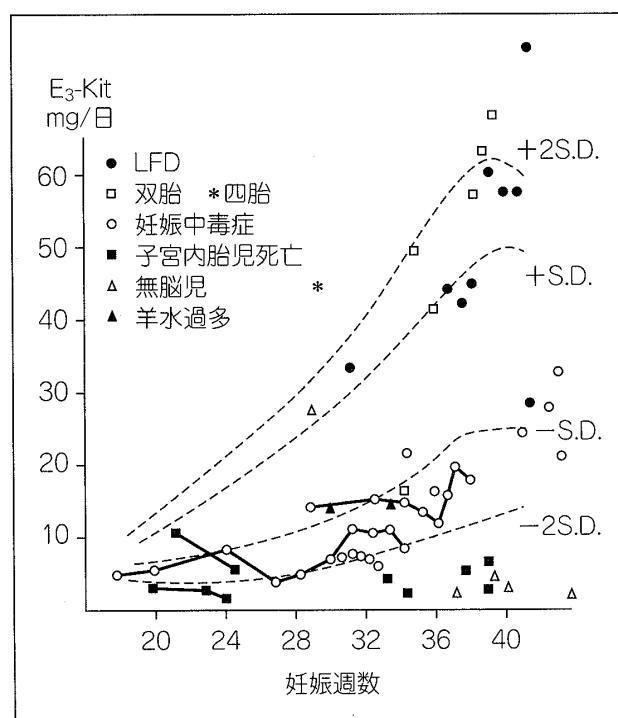
上述のごとく E_3 は胎児-胎盤機能を反映していることより、そのいずれかに障害が起これば尿中 E_3 は低値となる(図5)⁵⁾。

- ①重症妊娠中毒症,
- ②子宮内胎児発育遅延,
- ③胎盤機能不全,
- ④子宮内胎児死亡で E_3 は低くなる。
- ⑤無脳児

胎児副腎皮質の胎児層が欠如するため胎盤での E_3 産生が極端に低下する。この場合の



(図4) Estriolとcortisolの妊娠38～41週における日内変動(縦軸はパーセント値)⁴⁾



(図5) E₃-Kit(帝国臓器)法による尿中E₃値の推移と異常妊娠での測定値⁵⁾

尿中 E_3 は母体からの DHA-S を利用して作られたものである。

- ⑥胎盤 sulfatase 欠損症,
- ⑦胎盤 aromatase 欠損症では胎児の状態にかかわらず尿中 E_3 は極端に低下する.
- ⑧母胎腎機能障害,
- ⑨糖尿病でも E_3 は低くなる.
- ⑩多胎妊娠,
- ⑪エストロゲン産生卵巢腫瘍では逆に E_3 は高くなる.
- ⑫母体への各種薬剤投与の影響

抗甲状腺剤, デキサメサゾンやベータメサゾン, ABPC, アスピリン, フェノバルビタールの投与中は低値を, オキシトシン点滴投与中は高値を示す.

《文 献》

- 1) Lindberg BS, Nilsson BA. Variation in maternal plasma levels of human placental lactogen in normal pregnancy and labour. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1973 ; 80 : 619—626
- 2) Ronin-Walknowska E. Placental alkaline phosphatase compared with human placental lactogen and oestriol in high-risk pregnancies. Gynecol Obstet Inves 1984 ; 18 : 206—211
- 3) 金岡 毅. 胎児胎盤機能検査法. 周産期医学 1996 ; 26 : 81—83
- 4) Breckwoldt M, Reck G. Untersuchungen der foetoplazentaren Einheit als geburtshilfliche Entscheidungshilfe. Gynakologe 1983 ; 16 : 124—131
- 5) 矢内原巧. 胎盤機能検査- E_3 . 周産期医学 1988 ; 18臨時増刊 : 141—142

〈*水谷栄彦〉

*Shigehiko MIZUTANI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya University School of Medicine, Nagoya

Key words : hPL · E_3 · IUGR · Preeclampsia · Feto-placental function