

原 著

胎児胎盤系機能検査に関する研究

第2編 血中HPL, 血中AFPの推移パターン分析の意義

上 田 典 胤

信州大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 岩井正二教授)

STUDIES ON FETO-PLACENTAL FUNCTION TEST PART 2 SIGNIFICANCE OF SERUM HPL AND AFP PATTERN ANALYSIS

Noritane UEDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Shinshu University
(Director: Prof. Shoji Iwai)

Key words: HPL (Human placental lactogen)
AFP (Alpha fetoprotein)
妊娠中毒症 (Toxemia of pregnancy)
G. I. (Gestosis Index)
胎児管理 (Fetal management)

I 緒 言

近年妊婦管理の一環として、妊娠中期以降に胎児のおかれている内分泌環境の一端をとらえ、その異常をできるだけ的確に把握して、胎児管理を適切におこなわんとする努力が各方面よりなされている^{1)~3)}。

特に胎児胎盤機能に関しては、妊婦尿中エストロール(以下尿中E₃と略)がfeto-placental unitの状況をよく反映しており、著者も第一編で特に尿中E₃の連続追求による推移パターンの有用性につき記述した。

しかし尿中E₃値も1断面をとらえ得るに過ぎず、複雑な胎児胎盤機能の把握には数種の組み合わせによる総合的な判定法の確立が必要である事は言う迄もない。

そこで著者は、尿中E₃と共に今日注目を集めている母体血清中のhuman placental lactogen⁴⁾(以下HPLと略)の推移パターンの意義につき検討すると共に、胎児由来⁵⁾⁶⁾と考えられている母体血清中のalpha fetoprotein⁷⁾⁸⁾(以下AFPと略)の、胎児管理面における意義についても検討したので、以下その成績につき報告する。

II 検討対象並びに検討方法

昭和49年12月より昭和50年8月迄の期間に信大分娩部で管理した妊産婦で、妊娠中期以降分娩周辺迄妊婦血清中HPL, AFPを尿中E₃と共に連続的に追求し得たものを主対象とした。

HPLの測定はPhadebas HCS Test Kit⁹⁾を、又AFPの測定はDinabott AFP RIA Kit¹⁰⁾を使用し、 γ 線の計測にはWell type γ 線用NaI(Tl) Scintillation Detector Aloka NDW 51(日本無線医理学研究所)を用いた。それぞれの測定方法は表1, 2の如くである。なお検体は採血後すみやかに3000回転20分間の遠沈にて血清を分離し、測定迄 -20°C に凍結保存した。又、測定は全てduplicateで行った。

III 検討成績

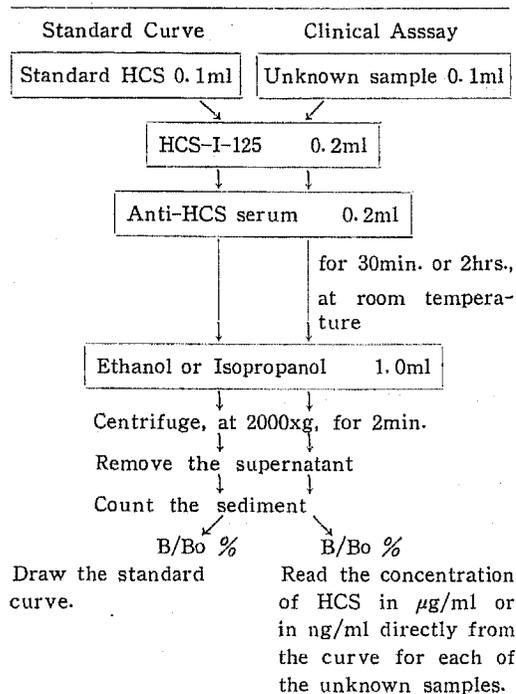
A 正常妊娠例に関する検討

1. 正常妊娠時のHPLについて

a 妊娠経過にともなう分布

まず正常妊婦の妊娠経過にともなう血中HPLの変

表 1 Test procedure for HCS radioimmunoassay



B : Sediment counts for the standard solutions or the unknown samples.
Bo : Sediment counts for the zero of the HCS concentrations.

動を検討した成績は図1の如くで、従来の報告(11)~(16)とほぼ同様の傾向(妊娠28~32週でピークに達し、以後平坦化)が見られたが、測定値は従来の報告に比しやや低値(36週以降の95%信頼限界値は3.3~3.5 $\mu\text{g/ml}$)であった。図2の如く各週別の平均値(normal mean)及び95%信頼限界値(normal range)を算出し、又、従来の報告(11)~(13)(17)~(20)をも参考として、妊

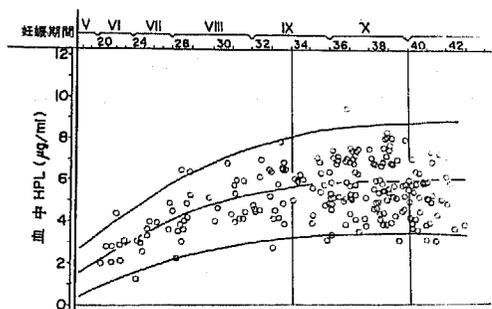
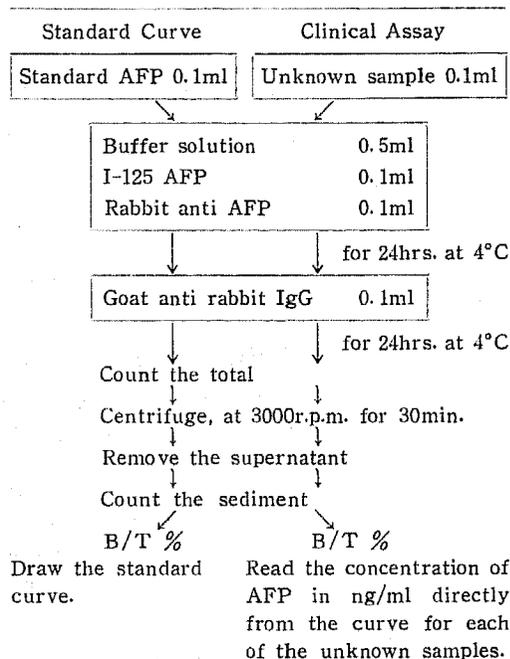


図 1 血中HPLの分布
正常妊娠例(41例 212検体)

表 2 Test procedure for AFP radioimmunoassay



B : Sediment counts for the standard solutions or the unknown samples.
T : Total counts for the standard solutions or the unknown samples.

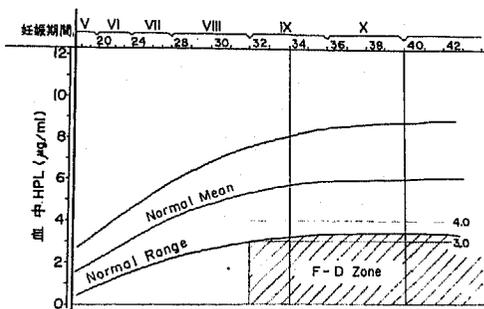


図 2 血中HPLの正常域

娠32週以降に fetal dangerous zone (以下 F-D zone と略)を設定した。

さらに妊娠経過ともなる血中HPLの推移を、妊娠34週以降の推移状況から、図3の如く模式的に5型(M上, M上下, M下, R上下, R下)に大別し、以下のパターン分析を行うこととした。なお胎内発育に関しては、第一編で既述した教室の生下時体重基準と分類²¹⁾(図4)を用いLFD群, AFD群(AL, AM, AS

胎児胎盤系機能検査

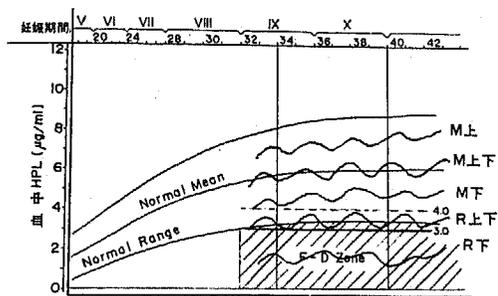


図 3 血中HPLの推移パターン (模式図)

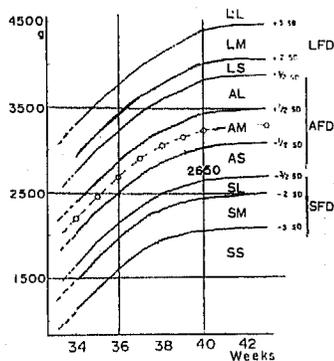


図 4 在胎週別生下時体重基準と分類

の3群に細別), SFD群に大別し, 以下の検討を行った。

b 胎内発育と血中 HPL パターンとの関連

正常妊娠症例41例を対象に生下時体重と HPL パターンとの関連につき検討した。その成績を一括表示すると表3の如くで, 生下時体重の減少ともない, HPL パターンも低値を推移する傾向がみられた。

c 胎盤重量と血中 HPL パターンとの関連

HPL は胎盤の絨毛上皮細胞より分泌される²¹⁾²²⁾ことから, 胎盤重量との関連につき検討してみると, 図5の如く両者間には明らかに関連性がみられた。第一編で報告した尿中 E₃では胎盤重量と関連がみられず, 尿中 E₃がどちらかといえば胎児状況を反映すると考えられるのに対し, HPL は胎盤状況を反映する一指標と考えられた。

なお, 胎盤係数 [placenta weight (g)/birth weight (g)] と血中 HPL には一定の関連性を認めなかった。

2. 正常妊娠時の血中 AFP について

次に, 胎児の成熟や異常などと関連がありとされている⁷⁾⁸⁾血中 AFP の正常妊娠経過ともなり変動を追求した。

その成績は図6, 7の如くで, 従来^{7)23)~26)}と

表 3 血中 HPL のパターン分析 (正常妊娠例)

血 中 HPL パターン	生 下 時 体 重 分 類							計
	LFD	AFD			SFD			
		AL	AM	AS	SL	SM	SS	
M上	⊙ ⊙ ⊙	⊙ ⊙ ⊙		○				8
M上下		⊙ ⊙ ⊙	⊙ ⊙ ⊙ ⊙	⊙ ⊙	⊙ ⊙	○		16
M下	○		⊙ ⊙ ⊙	⊙ ⊙ ⊙ ⊙	○	○	○	13
R上下			⊗	⊗	⊗ ⊗			4
R下								0
計	5	6	10	10	7	2	1	41

⊗: F-D Zone に入った症例

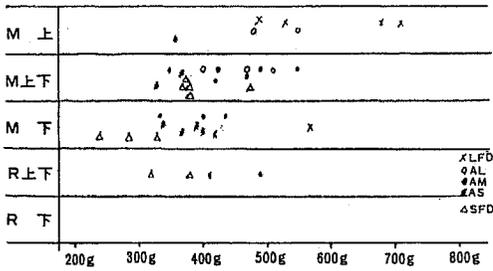


図5 胎盤重量と血中HPLパターン

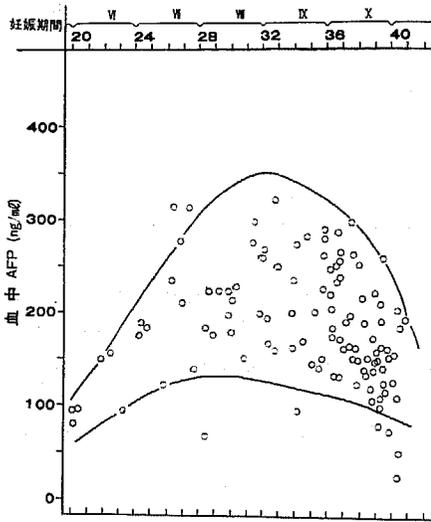


図6 血中AFPの分布
正常妊娠例 (20例 111検体)

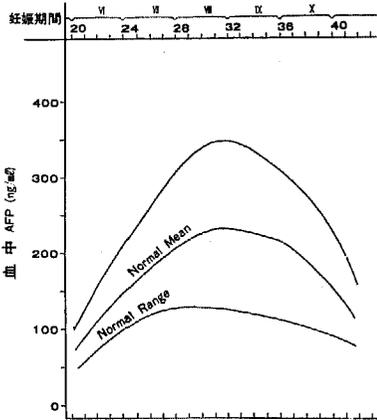


図7 血中AFPの正常域

ほぼ同様の成績であり、各週別の平均値及び標準偏差から正常域を設定し、HPLと同様に胎内発育との関

連につき検討した。

その成績は図8、9にみる如く、HPLとは異なり胎内発育とAFPの間には一定の関連が認められなかった。

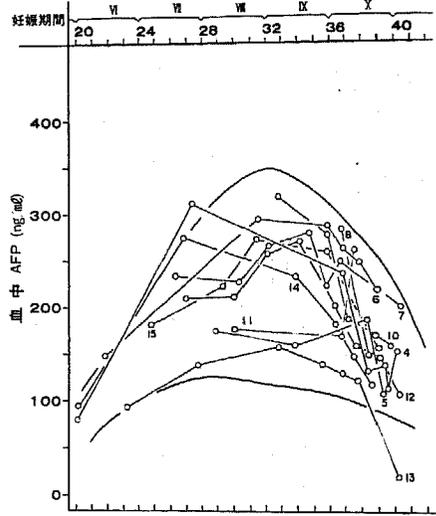


図8 血中AFPの推移パターン
正常妊娠例 [AFD (AM) 11例 60検体]

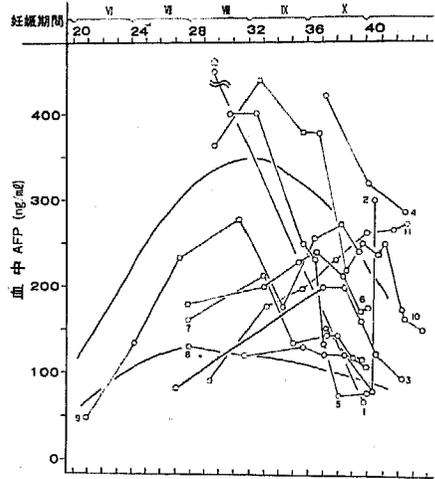


図9 血中AFPの推移パターン
正常妊娠例 (SFD 11例 67検体)

3. 小 括

以上正常妊娠例につき、血中HPL並びにAFPの推移と、胎内発育の関連について小括すると以下のようである。

- ① 生下時体重と血中HPLとは関連を認めたが、

AFP では関連が認められなかった。

② 胎盤重量と血中 HPL の間には、関連が認められた。

③ HPL は今日、生物学的活性では、lactogenic な作用より、むしろ growth hormone 的な意義が重視されていること⁵⁾¹²⁾からも、上記の成績は尿中 E₃ とは又異った面で胎盤機能や胎内発育状況の一面をとらえているものと考えられる。

④ これに対し AFP は胎児由来と考えられている⁵⁾⁶⁾が、今回の成績では生下時体重との間には一定の関連が認められなかった。

B 異常妊娠例に関する検討

次に異常妊娠例、特に中毒症例を主眼に検討を行った。

1. 妊娠中毒症例に関する検討

中毒症は胎児胎盤系の機能低下²⁷⁾²⁸⁾、ひいては胎内発育障害²⁹⁾などをもたらす最大の産科合併症であり、第一編の尿中 E₃ の検討成績もこれを裏付けるものがある。

中毒症の際の HPL^{17)18)30)~32)}や AFP²³⁾²⁶⁾³³⁾の意義についても種々の成績が報告されているが、尿中 E₃ 値に比して今日もなお一定の見解が出されていない。これは測定手技や追求方法などに問題点があると考えられるが、今回著者は妊娠中期以降連続的に追求し得た症例につき、中毒症の重症化の推移などと併せて検討し、胎児管理面への応用価値につき考究した。

なお中毒症の推移は、第 1 編と同様に一部改変した Gestosis Index²⁹⁾³⁴⁾ (以下 G. I. と略、表 4) を用い、重・軽症別の基準は日本産科婦人科学会の中毒症委員会の基準³⁵⁾に従った。

表 4 中毒症の軽・重症と Gestosis Index (一部改変)

症状 \ 点数	0	1	2	3
浮腫	—	Tibia	generalized	
ウリステックス	—	十~廿	卅	
蛋白尿				
エスバツハ %		0.3-	2.0-	3.0- 5.0-
収縮期血圧		140-	160-	170- 180-
拡張期血圧		90-	100-	110-

□ 軽症

■ 重症

a 妊娠中毒症の血中 HPL, AFP の分布概要

まず生児を得た軽症 21 例、重症 23 例の血中 HPL 測定値の分布をみると、図 10, 11 の如くである。

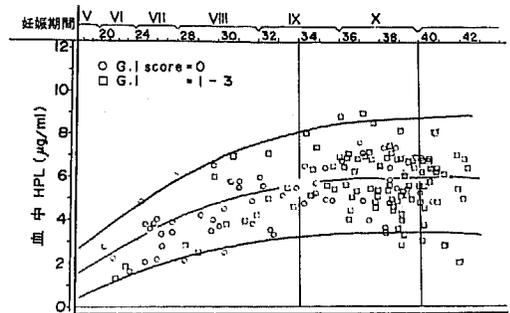


図 10 血中 HPL の分布 軽症例 (21例 153検体)

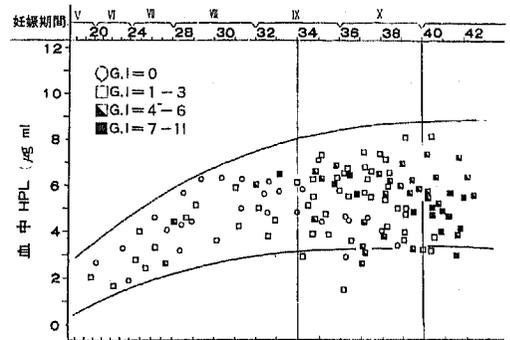


図 11 血中 HPL の分布 重症例 (23例 123検体)

軽症例は正常妊娠例とほぼ同様の分布を示すが、重症例では全体的に低値をとる傾向があり、又、F-D zone に迄入る症例もやや増加の傾向がある。

同様に生児を得た軽症 19 例、重症 21 例の血中 AFP の分布は図 12, 13 の如くで、軽症例では正常例に比しやや高値傾向を示し、又、重症例では高値例と共に低値例の出現も注目される。

以下軽症、重症別に、中毒症の変化を G. I. により表示し、血中 HPL, AFP の推移パターンを検討した。

b 軽症例における血中 HPL, AFP パターンと Gestosis Index の推移

血中 HPL 及び AFP の推移パターンにつき、G. I. により中毒症々状の推移を加味して検討した。

主症状別に大別してみると、HPL, AFP の浮腫症例 (e-type) のパターンは、図 14, 15 の如くほぼ正常

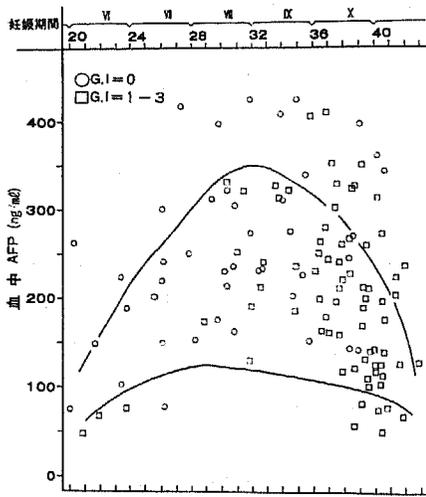


図12 血中AFPの測定値
軽症例 (19例 109検体)

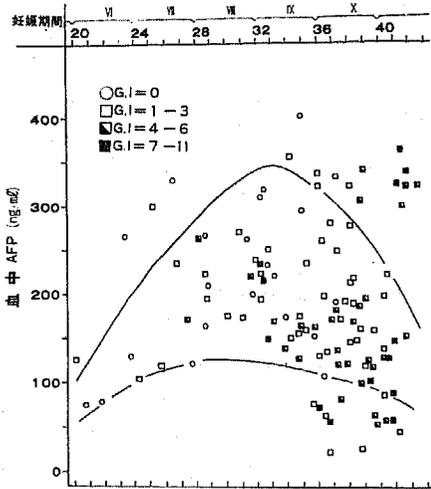


図13 血中AFPの測定値
重症例 (21例 114検体)

範囲内を推移するものが多いが fetal distress をみた症例では、HPL が F-D zone にまで低下するものがみられたが AFP は著変がなかった。胎内発育は LFD 2例, AFD 8例 (AL 2例, AM 6例) と不良化は認められなかった。次に高血圧 (h) 又は蛋白尿 (p) を合併した症例 (h and/or p-type) (図16, 17) についても検討したが、e-type と略々同様の成績で特有のパターンはみられず、fetal distress の発現や胎内発育との関連も認められなかった。

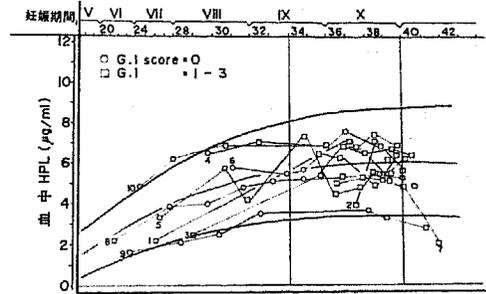


図14 血中HPLの推移
軽症例 (e-type 10例)

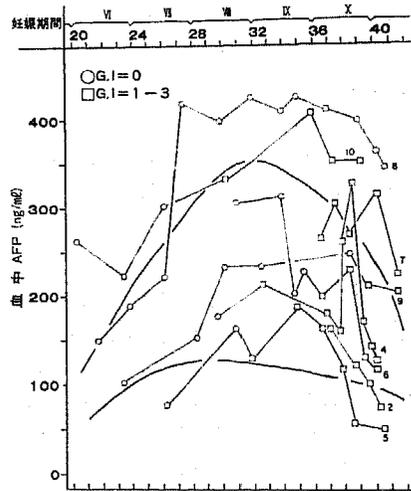


図15 血中AFPの推移
軽症例 (e-type 8症例)

以上、軽症例における血中 HPL パターンと胎内発育、並びに中毒症の症状別について一括表示すると表5の如くである。

即ち、e-type, h and/or p-type と胎内発育は一応良好で、血中 HPL パターンも正常パターンを示すものが多く、軽症例では HPL, AFP の推移は、ほぼ正常例と同様の傾向を示す事を認めた。

c 重症例における血中 HPL, AFP パターンと Gestosis Index の推移

(1) 成績概要

次に重症例 (24例) の HPL, AFP について軽症例と同様に検討した。その内訳は高血圧症例 (H-type) 12例 (図18, 19), 蛋白尿症例 (P-type) 7例 (図20, 21), 両者を合併した PH-type 5例 (図22, 23) である。なお P-type の症例6が早剝のため胎児

死亡をみた以外、他の23例は何れも生児を得ている。少数例の成績ではあるが、24例のHPL及びAFPの推移パターンを主症状別に検討した。

まずHPLについてみると、H-type(図18)ではF-D zoneに迄低下をみた症例7がSFD、症例8が帝切、症例9がfetal distressの出現例であった。又高血圧(H)と共に重症の主症状を形成するP-type 7例(図20)では、早産により胎児死亡を来した症例6がF-D zoneに低下している。PH-type 5例(図22)ではG. I. 4点以上の中毒症々状が長期に及び、症例1, 2, 3, 4は下降傾向を示し、fetal distressの出現、それともなう産科手術(鉗子、吸引分娩)が実施されている。しか

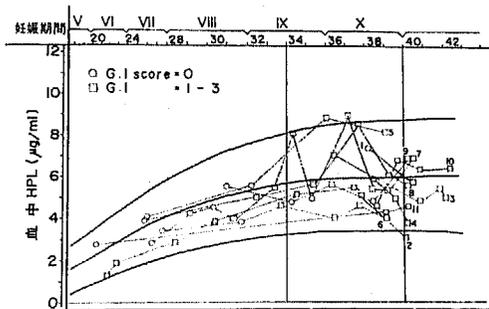


図16 血中HPLの推移
軽症例 (h and/or p-type 11例)

し症例5では胎内発育が不良(SFD症例)であったにもかかわらずHPLは正常パターンを示した。

一方、AFPについてみると、P-type(図21)は一定の傾向を示さないが、H-type(図19)、PH-type(図23)では中毒症々状の重症化(G. I.の高値化)に

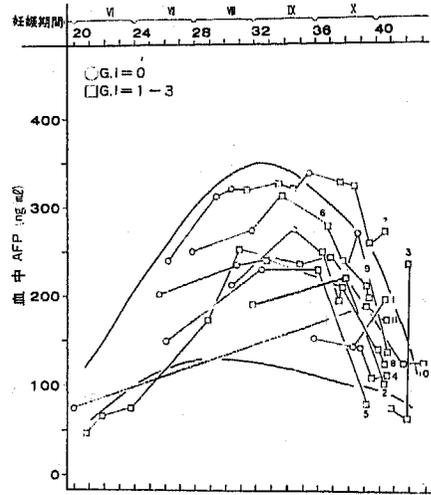


図17 血中AFPの推移
軽症例 (h and/or p-type 11症例)

表5 血中HPLのパターン分析 (軽症例)

血中HPLパターン	生下時体重分類								中毒症タイプ	
	LFD	AFD			SFD			小計	e-type	h and/or p type
		AL	AM	AS	SL	SM	SS			
M上		○	○○ △					4	○○○	△
M上下	○○ △	○	○△ △△	△		△		10	○○○ ○○○	△△△ △△△
M下		△	○△	△				4	○	△△△
R上下		▲	●●					3	●●●	▲
R下								0		
計	3	4	11	2	0	1	0	21	10	11

●, ▲: F-D zoneに入った症例

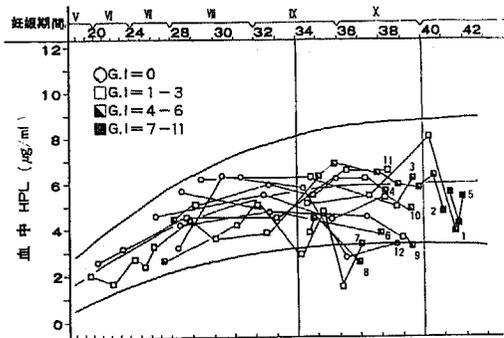


図18 血中HPLの推移
重症例 (H-type 12症例)

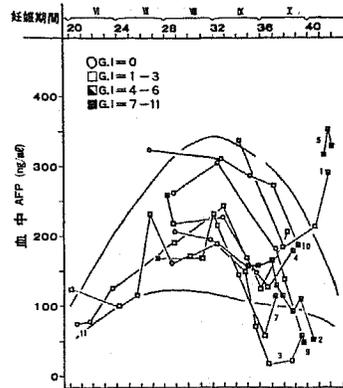


図19 血中AFPの推移
重症例 (H-type 9症例)

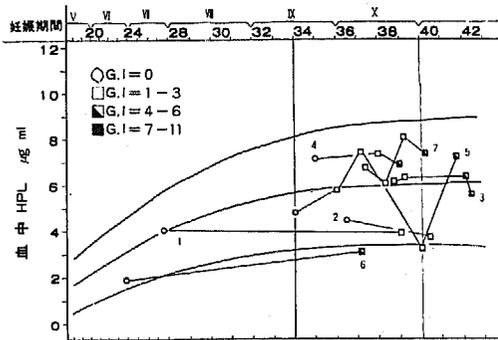


図20 血中HPLの推移
重症例 (P-type 7症例)

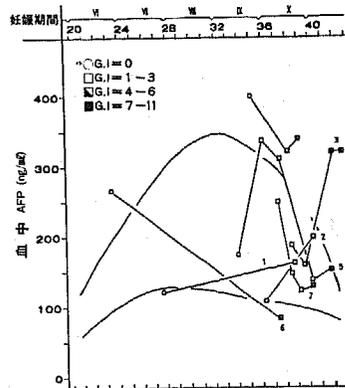


図21 血中AFPの推移
重症例 (P-type 7症例)

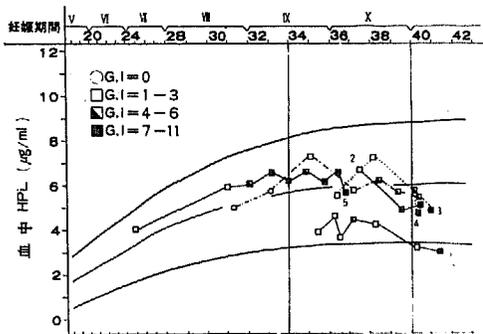


図22 血中HPLの推移
重症例 (PH-type 5症例)

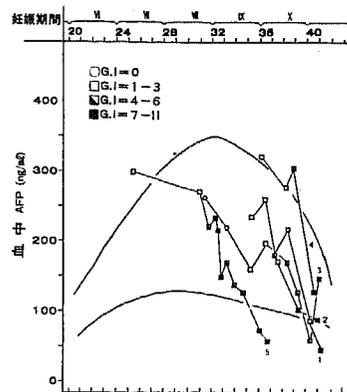


図23 血中AFPの推移
重症例 (PH-type 5症例)

ともない急激な下降傾向を示す症例が多くみられた。

以上、重症例における血中 HPL パターンについて胎内発育並びに中毒症の主症状別に一括表示すると表 6 の如くで、前述の正常妊娠症例に比して胎内発育の不良化 (AS 群, SFD 群) 傾向がみられ、又 HPL の低値推移パターンを示す症例が増加している。しかし

胎内発育の不良な場合でも必ずしも低値パターンを示さない症例もみられた。

表6 血中HPLのパターン分析(重症例)

血中HPLパターン	生下時体重分類							中毒症タイプ			
	LFD	AFD			SFD			小計	H-type	P-type	PH-type
		AL	AM	AS	SL	SM	SS				
M上				○△		△		3	○	△△	
M上下			○○○ △□	△ □		□	○	11	○○○ ○	△△	□□□ □
M下			○○	△△				4	○○	△△	
R上下				○○ □	○			5	○○○		□
R下				▲				1		▲	
	0	0	8	12	1	2	1	24	12	7	5

▲ 常位胎盤早期剝離, 子宮内胎児死亡

(2) 早期妊娠中絶症例の血中HPL, AFPの推移パターン

早期より発症した重症中毒症の中には, 胎児に対する強い影響の結果として妊娠の中断(子宮内胎児死亡など)にいたる症例がみられる。そこで妊娠中期より中毒症の重症化をみ, 妊娠8~9カ月で子宮内胎児死亡にいたった症例について, 血中HPL, AFPの推移をみると図24, 25の如くである。2症例共中毒症の重症化(G.I.の上昇)にともない, HPLは低下傾向を示し, 又AFPでは異常高値を示していることが注目される。

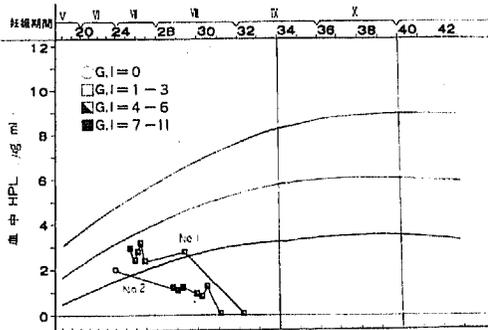


図24 血中HPLの推移
早発重症胎児死亡例

d 中毒症例の胎盤と血中HPLとの関連

軽症例, 重症例における胎盤重量, 胎盤係数とHPLパターンとの関連を検討したが, その成績は正常例と全く同様で, 中毒症例に特有な成績は得られなかった。

e 小括

以上中毒症例のHPL, AFPにつきの推移パターン検討したが, 正常妊娠例を対照として総括的にみると以下の如くである。

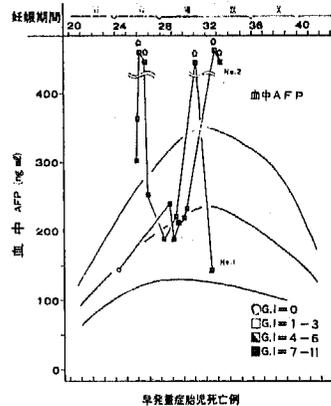


図25 血中AFPの推移
早発重症胎児死亡例

まず HPL パターンについては

① 軽症例と正常例には著差は認めなかったが、重症例では一般に低下傾向を認めた。

② fetal dangerous zone に入った症例 (R 上下及び R 下パターンを示した症例) の頻度をみると、正常例 9.8% (4/41), 軽症例 14.3% (3/21), 重症例 25% (6/24) となり、中毒症の重症化にともない HPL は低値化する傾向がみられた。

又、AFP パターンは

① 軽症例と正常例に著差はなかった。

② 重症例では特に PH-type に中毒症々状の重症化につれ急激な下降傾向を示す症例を認めた。

③ 妊娠中期より中毒症の重症化をみ、子宮内胎児死亡にいたった症例では異常高値を示した。

2. 中毒症以外の異常妊娠時の HPL 並びに

AFP パターンの検討

中毒症以外の異常妊娠例についての HPL, AFP パターンについても検討したが、その成績は以下の如くである。

a Rh 不適合妊娠例

Rh(-) 妊娠例も high risk pregnancy の一つであるが、その HPL パターンは図26の如くで、特に妊娠10カ月に間接クーモスの上昇をみ、帝切となった症例5で、急速な HPL の低下がみられている事が注目される。

AFP は図27の様に2例のみであるが、分娩近くで上昇化をみた症例に fetal distress がみられ、吸引分娩となっている。

b 早産症例

早産例の HPL パターンは図28の如くで、いずれも急激な低下をみた後分娩となっている。

AFP は図29の如くで、症例3は異常高値を示し、Apgar 6点の第1度仮死がみられた。

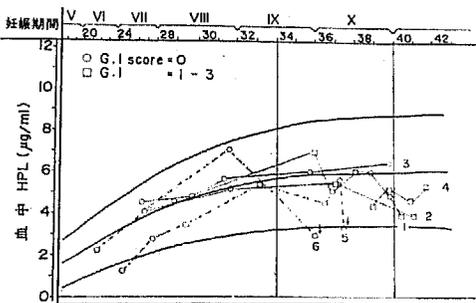


図26 血中HPLの推移
Rh(-) 妊娠例

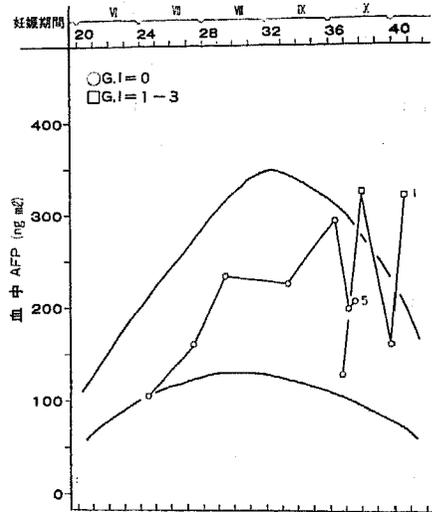


図27 血中AFPの推移
Rh(-) 妊娠例

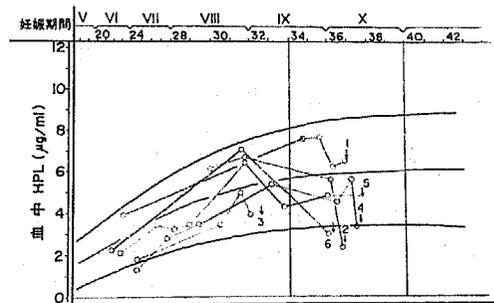


図28 血中HPLの推移
早産症例

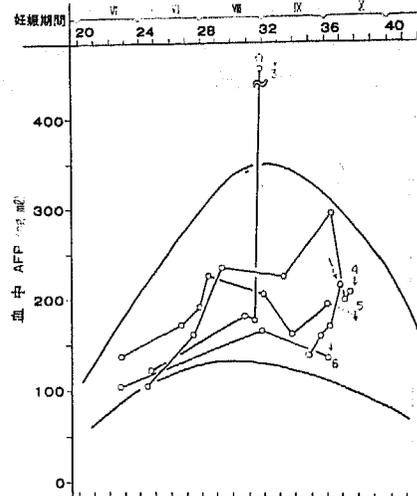


図29 血中AFPの推移
早産症例

c 予定日超過症例

予定日超過症例においては、胎盤の老化による機能不全が招来される可能性が強く²⁸⁾³⁶⁾、第1編の尿中E₃の成績でも、これを裏付けるものがある。

今回の検討では、10例中7例に fetal distress の発現や、吸引、鉗子分娩、帝切等の産科手術がなされているが、うち5例に HPL の低値推移パターン（症例1, 3, 7, 8, 10）をみている（図30）。

一方 AFP では図31の如く、8例中4例（症例1, 4, 7, 8）が分娩近くに AFP 上昇化がみられ、何れも fetal distress の出現や産科手術が実施されている。これに対し、他の4例（症例2, 3, 5, 6）は分娩近くに下降傾向を示し、fetal distress の発現はみられなかった。

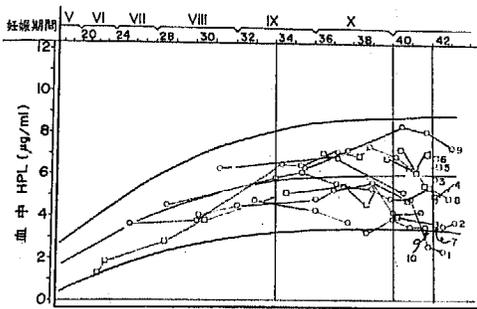


図30 血中HPLの推移
予定日超過例

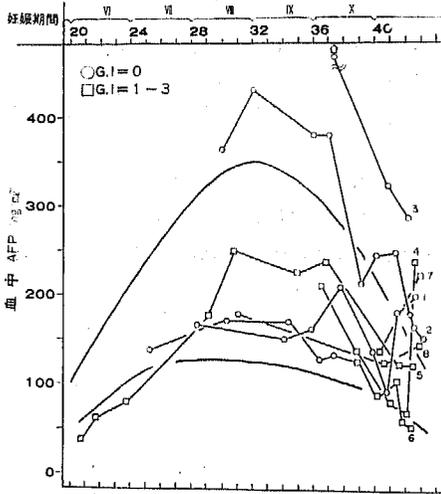


図31 血中AFPの推移
予定日超過例

d 前置胎盤症例

胎盤の形成部位の異常の代表的なものである前置胎盤2症例の HPL パターンは図32の如くで、いずれも低値パターンをとっているが、AFP（図33）では特に異常パターンはみられなかった。

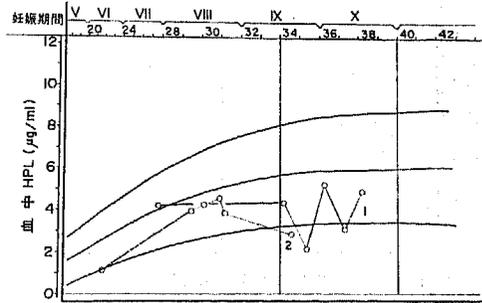


図32 血中HPLの推移
前置胎盤症例

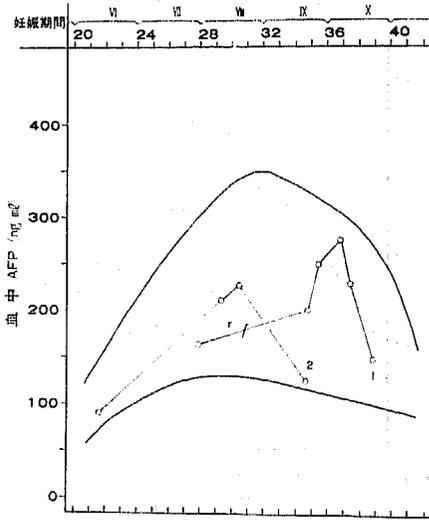


図33 血中AFPの推移
前置胎盤症例

e その他

図34, 35の2例は、ともに fetal distress の発現をみ、鉗子分娩で仮死Ⅱ度であった症例であるが、HPL の急激な低下と AFP の上昇化又は高値推移が注目される。図36の3例は死産となった症例で、症例3は羊水過多症と SFD 合併症例、症例4は臍帯卵膜附着のみられた SFD で分娩時死亡例、症例5は子宮内胎児死亡例で、これらは何れも HPL の急速な低下がみられている。

又、図37, 38は Reticulosarcoma 合併例で、妊娠経過中放射線療法を行ない、母体適応で帝切施行、児は重症仮死で死亡した症例であり、血中 HPL, 尿中

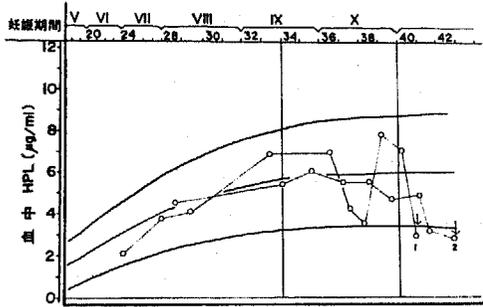


図34 血中HPLの推移
新生児仮死症例

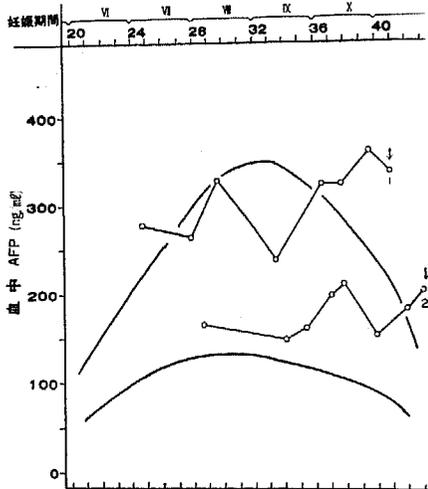


図35 血中AFPの推移
新生児仮死症例

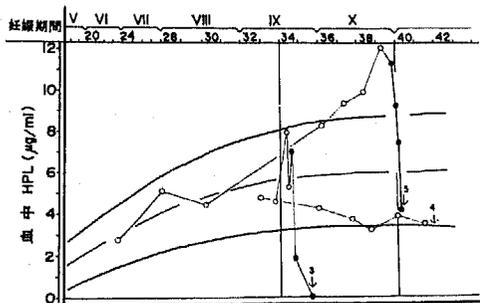


図36 血中HPLの推移
死産症例

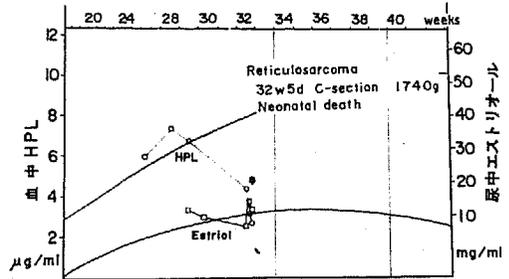


図37 血中HPL, 尿中E₂の推移
Reticulosarcoma

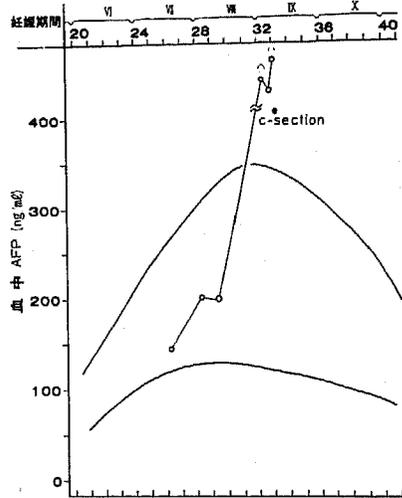


図38 血中AFPの推移
Reticulosarcoma

E₂の低下、血中AFPの異常高値化をみている。

f 小括

以上、中毒症以外の異常妊娠例の成績は以下の如くである。

まず HPL の推移パターンについては

- ① 早産例では分娩前に急激な下降傾向を示す。
- ② 予定日超過症例は、胎盤の老化による胎盤機能不全が推測され、HPL の推移パターンが分娩前に下降傾向を示す症例に fetal distress の出現や吸引分娩等の産科手術の施行例を多く認めた。
- ③ 胎児死亡例では急激な下降傾向を示した。

又、AFP の推移パターンについては

いずれも症例数が少なく、各異常妊娠毎の傾向は把握しがたいが、fetal distress の出現例に高値推移又は分娩周辺での上昇傾向を認め、特に胎児死亡例では異常高値を示した。

C 尿中 E₃, 血中 HPL, 血中 AFP 3者の
総合判定に関する検討

以上 HPL, AFP に関する検討成績にみる如く, 夫々胎児胎盤状況の一断面をとらえているものと考えられるが, 胎児胎盤系機能の多彩性を考える時, 数種の検査法の組み合わせによる, 総合的判定法が必要であることは論を待たない所であり, HPL, AFP もむしろ総合診断法の中の一法として, その成績を評価して行くべきと考えられる。

現在, 尿中 E₃ は, 胎児胎盤機能³⁷⁾を, HPL は胎盤機能⁴⁾¹²⁾そのものを, 又 AFP は fetal distress⁷⁾³⁸⁾や胎児奇形⁹⁾などの警報的な意味を有すると夫々考えられている。東條¹⁾も尿中 E₃ と血中 HPL の両者の同時測定による胎児管理形式が, 実際臨床面で有意義であると報じている³⁹⁾, 著者は, 尿中 E₃, 血中 HPL 及び AFP の3者同時追求の意義と, その表現法につき考究した。

表現法は図39の如く, 最も信頼性の高い尿中 E₃ を支柱として, 右に HPL, 左に AFP をとり, 中央の両隅 (低尿中 E₃, 低 HPL, 高 AFP zone) が dangerous zone になる様に配慮した。

本法により3者同時追求を行った症例の成績は以下のようなものである。

まず正常例として, 合併症のみられなかった満期産 AFD の3例についてみると図40の如く, normal zone 内を推移している。これに対し, 胎盤機能障害の強い中毒症重症例 (PH-type) では, 図41のように low estriol zone への移行を認めた。又, 早期に発症した重症例で胎児死亡を来した症例では, 図42の如く low HPL zone もしくは high AFP zone を推移し, 急速に dangerous zone へ移行し, 胎児死亡

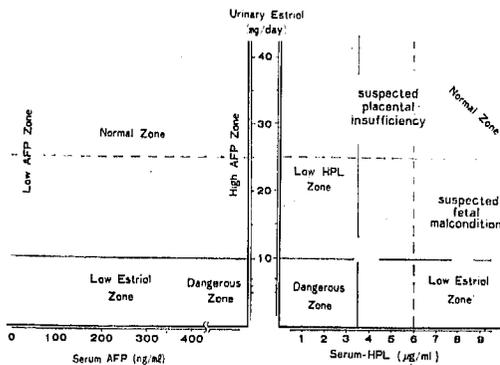


図39 尿中 E₃, 血中 HPL, 血中 AFP による胎児管理図

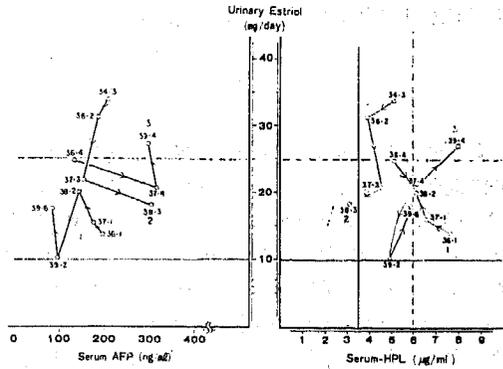


図40 尿中 E₃, 血中 HPL, 血中 AFP による胎児管理図 正常例

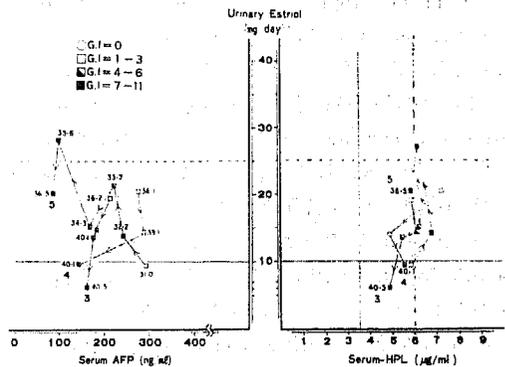


図41 尿中 E₃, 血中 HPL, 血中 AFP による胎児管理図 中毒症重症例 (PH-Type)

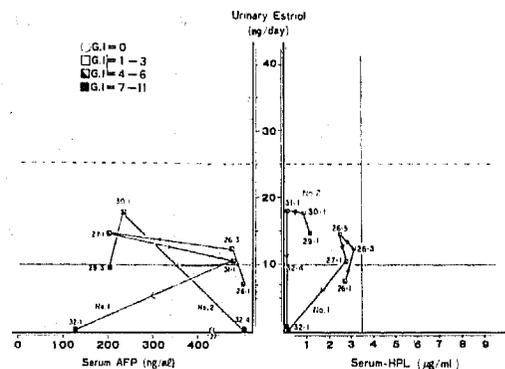


図42 尿中 E₃, 血中 HPL, 血中 AFP による胎児管理図 中毒症重症例 (死産)

となっている事が注目される。

この様に三者を一括表示してその推移を追求する事により, 胎児胎盤状況の総合的な把握が可能となり, high risk pregnancy においては, かかる方式によ

る管理を適宜実施すべきであると考えられる。

IV 考 案

妊娠時の生物学的諸現象は、胎盤を接点とした母児間の変化の表現であり、「胎児・胎盤・母体系」における動的状態の表れであると考えられるが、実際臨床面においてその変化の実態をつかむことはなかなか困難なことが多い。近年 estriol の研究の進展にともない、胎児・胎盤をめぐる内分泌系の動態の一端が明らかとなり、さらにこれをふまえて胎児胎盤系の系統的な関連づけの確立が目ざされている。

その一つとして、HPL (別名 human chorionic somatomammotropin = HCS) は human chorionic gonadotropin に次ぐ第2の蛋白ホルモンとして近年注目され、各方面より検討がすすめられている。

HPL の生物学的性格には lactogenic activity と growth promoting activity の二つの面があり、望月⁴⁾、東條ら⁴⁰⁾は図43⁴⁰⁾の如く、特に母体側での脂肪分解 (lypolysis) を特異的に促進する作用に注目している。即ち HPL の作用により、母体の組織中並びに血中に free fatty acid (FFA) が増加し、母体自体のエネルギー源は、もっぱら FFA に依存することにより、結果的に母体の glyconeogenesis を抑え、母体血中の糖質過剰の状態を招来し、その glucose が恒常的に胎児に輸送されて、胎児のエネルギー源や発育

の資材となると述べている。要するに HPL は母体の代謝を介し、胎児の発育に関与する重要な“代謝調節因子”であるとの見解である。かかる面から、尿中 E₃ が fetoplacental unit の概念で扱えられるのに対し、現在 HPL も又 fetoplacental 又は placental-maternal unit の概念で扱えられてきている。

HPL は今日、syncytiotrophoblast で分泌される事が確認されており²²⁾、妊娠経過にともない漸増する動態を示す所から、実際臨床では、尿中 E₃ と共に胎盤機能の一つの表現としてとらえられ、Spellacy⁴¹⁾ (1967) の報告以来、妊娠後半期の妊産婦管理面へ応用されてきている。

しかし本邦に於る今日迄の報告の多くは、連続追求の必要性を論じながらも、one point check による成績の報告が多く、一部の特殊例を除き連続追求によるパターン分析を実施している報告は極めて少ない。しかも HPL の分泌調節は、生体の軽度のメタボリズムの変化では直接影響されることが少なく、大巾な reserve がある事⁴⁾、又計測値の巾が狭い事なども関連して、特に異常症例における成績についても、必ずしも見解の一致がみられていない。

かかる面より、今回著者は、妊娠32週以降の各種症例、特に妊娠中毒症例を主眼に、HPL のパターン分析の意義につき検討した。

その成績では、HPL は代謝調節因子として、大きな意味で胎内発育にも関与する事を確認し、各種異常

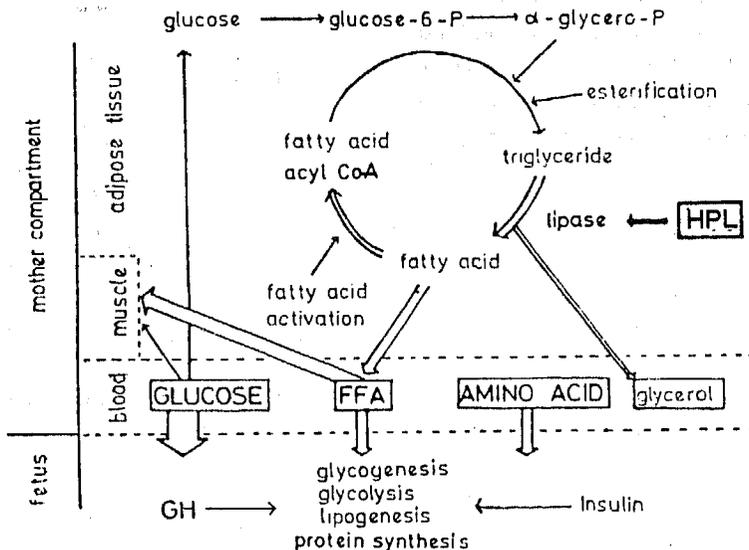


図43 糖-脂肪酸サイクルとHPLの関係

症例の胎児管理の一翼として尿中 E_3 と共に応用しうる価値のある事を認めた。とりわけ今回の検討で主眼とした中毒症に於る検討では、殊に重症例において明らかに胎内発育不良例にと HPL パターンの低値化傾向がみられ、また中毒症の重症化につれ F-D zone へ推移するパターンを示す症例の増加を認め、中毒症の重症化にともなう胎盤機能低下の一面を、良く反映する事を確認した。

一方 AFP については、Pederson の仔牛血清中における発見⁴²⁾以来、臨床面では原発性肝癌の診断への応用が試みられ、主に内科領域での研究の進展がみられてきた⁴³⁾。測定法の進歩にともない、Seppälä 等²³⁾により妊婦血清中においても確認され、以来産科領域でも種々の報告がみられる。妊婦血中 AFP は胎児由来と考えられ⁵⁶⁾、妊娠月数にともない妊娠中期迄漸増し以後漸減する点などから、胎児状況を知る一指標として応用し得るものと考えられている。

今日迄の成績では、もっぱら高値例に注目が集められ、胎児に重大な危険の迫った時の警報的な意味で重視されている。AFP は胎児成長、代謝過程等に何らかの役割を果たしていると推測されるが、未だその本態は不明である。従って著者は今回特に AFP のパターンと中毒症との関連につき、検討を行った。

その成績から、高値例が要注意例である事を再確認すると共に、重症例では中毒症の重症化にともない早期より低値化をとる傾向のある事を認めた。近年免疫学的見地から AFP は胎盤の抗原性を masking する substance の一つである事が認められており⁴⁴⁾、中毒症を一つの免疫学的平衡状態の崩壊としてとらえた場合に、この低値化傾向は真に興味ある所見と考えられ、今後かかる点に関しアプローチすべき重要な課題の一つと思われる。

しかし今回の成績にみる如く、HPL、AFP 共にその推移パターン分析は胎児胎盤状況の一断面をとらえ、臨床的に資するものがあると考えられるが、胎児胎盤機能の複雑性は周知の如くであり単一検査法による適確な診断には限界がある。従って現段階では幾つかの検査法による総合的な判定が必要と考える。

今日、胎盤から分泌されるホルモンは steroid hormone と蛋白ホルモンの2つに大別され、その検査法として、前者では、尿中 E_3 、後者では HPL の測定法がそれぞれ行われている。尿中 E_3 は胎児胎盤系を反映するのに対し、HPL はどちらかといえば母体の糖質代謝に重要な役割を演じて間接的に胎内発育に関

与する重要因子の一つとされている。従って臨床的には、両者を経時的に同時追求することは、胎児環境をより正確に知る指標として有意義である事は当然である。

著者は、尿中 E_3 、血中 HPL の両者追求と共に、さらに胎児の警報的な意義を有する血中 AFP を加えた管理形式を考究し、実際臨床面にも資する所大である事を確認した。

しかし臨床へのフィードバックの面では、RIA 法は測定手技、測定時間等難点があるため、より実際的となるためには HAIR 法等の簡易法の導入が必要と考えられ、さらに上記の3者以外の他の胎盤の特異的酵素²⁸⁾などの測定との組み合わせについても、今後更に検討を進め、より適切な胎児管理の確立に努力すべきと考えられる。

V 結 語

以上著者は RIA 法により、妊婦血中 HPL、AFP について、特に重症中毒症例における経時的な連続追求を主眼に、そのパターン分析の意義につき検討し以下の如き成績を得た。

HPL については、

1. 正常妊娠症例における検討で、胎内発育及び胎盤重量との相関を認めた。
2. 妊娠中毒症例の検討では、
 - ① 軽症例と正常例に著差は認められないが、重症例に低値化推移の傾向をみ、fetal dangerous zone にはいる症例の増加を認めた。
 - ② 中毒症の主症別では、高血圧 (H)、蛋白尿 (P) の合併例に低値推移パターンが増加し、临床上最も注意が必要と考えた。
3. 中毒症以外の異常妊娠例については、予定日超過例では予定日以降急速な下降傾向を認め、胎盤の老化による機能不全状況を反映すると考えられた。又胎児死亡例では急激な下降を示した。

AFP に関しては、

1. 今回の成績では、胎内発育とは一定の関連は認められなかった。
2. 妊娠中毒症軽症例では、正常例におけるパターンと著差を認めなかった。
3. 中毒症重症例の、特に子宮内胎児死亡や fetal distress を来した症例では、異常高値を認め、胎児緊急状態切迫の一指標として重視すべき事を確認した。

4. さらに中毒症状の重症化にともない、早期より急速に著明な下降傾向を示す症例があり、今後免疫などとの関連を検討すべき興味ある問題点と考えられた。

5. しかし特に中毒症そのものによる特有のパターンの変化は認められなかった。

以上 HPL, AFP の個々の成績は胎児胎盤状況をみる指標としてそれぞれ有意義ではあるが、さらに胎児胎盤系機能の多彩性を考える時、数種の検査法の組み合わせによる、より実際の胎児胎盤系機能判定法の確立が必要である。かかる面より著者は尿中 E₃ を主柱に、血中 HPL 及び血中 AFP の 3 者による総合判定法につき考究し、本法により一段と胎児胎盤機能状況の把握が容易となることを認め、実際臨床における胎児管理に極めて有意義であることを確認した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をたまわった恩師岩井正二教授に深い感謝の意を表すると共に、たえず御教示いただいた福田透助教授、堀口隆彦学士、ならびに教室員各位に感謝いたします。

本論文の要旨の一部は昭和51年5月、第28回日産婦総会において発表した。

文 献

- 1) 山口龍二, 今西哲人, 坪本 哲: 胎盤機能検査の実際. 産婦治療, 29: 176-183, 1974
- 2) 塚田一郎: 現代産科婦人科学大系 15-A, pp. 457-485, 中山書店, 東京, 1972
- 3) 野嶽幸正: 胎盤機能不全. 産婦の世界, 27: 235-241, 1975
- 4) 望月真人: 胎盤ラクトローゲン (hPL) と胎盤機能検査. 日産婦誌, 25: 1343-1350, 1973
- 5) Gitlin, D. and Perricelli, A.: Synthesis of serum albumin, prealbumin, α -fetoprotein, α_1 -antitrypsin and transferrin by the human yolk sac. Nature, 228: 995-997, 1970
- 6) 和田武雄, 安齋哲郎, 谷内 昭, 高橋 陽, 坂本真一, 池辺満夫, 小原田信: 癌の免疫学的診断法に関する研究 (続報). 第30回日本癌学会記事, 200, 1971
- 7) 佐藤芳昭, 広井正彦, 竹内正七: 産婦人科領域における α -Fetoprotein 測定の意義について. 産と婦, 40: 1333-1340, 1973
- 8) 福田 透, 上田典胤: 産婦人科領域における α -fetoprotein の研究. 信州医誌, 24: 83-90,

1976

- 9) 東條伸平, 望月真人, 森川 肇, 平井 至: Phadebas hCS Test Kit の検討. ホと臨床, 21: 79-85, 1973
- 10) 福島 務, 佐藤次子, 斉藤 勝, 浅野喜代子: Radioimmunoassay による α -fetoprotein 測定法の改良. 日産婦誌, 26: 527-528, 1974
- 11) Teoh, E. S., Spellacy, W. N. and Buhi, W. C.: Human chorionic somatomammotropin (HCS): A new index of placental function. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwllth., 78: 673-685, 1971
- 12) 東條伸平, 望月真人: あすへの産婦人科展望 '72-'73, pp. 257-278, 金原出版, 東京, 1973
- 13) 浜田梯二, 入江洋子, 滝一 郎: HCS Kit Dai-ichi に関する基礎的臨床的検討. 産婦の世界, 25: 781-787, 1973
- 14) 菅田吉郎, 宇田川芳男, 井上好雄, 岩崎寛和: 血清 HPL の臨床応用価値. 産婦の世界, 26: 193-197, 1974
- 15) 見常多喜子, 鈴木健治, 野嶽幸雄: HCS Kit "第一" の基礎的検討とその臨床応用. 基礎と臨床, 8: 266-275, 1974
- 16) 蛭川映己, 鈴木正英, 伊藤暁二: 胎盤機能検査法としての human placental lactogen の radioimmunoassay. 臨婦産, 29: 709-714, 1975
- 17) Spellacy, W. N., Teoh, E. S., Buhi, W. C., Birk, S. A. and McCreary, S. A.: Value of human chorionic somatomammotropin in managing high-risk pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynec., 109: 588-598, 1971
- 18) Spellacy, W. N., Buhi, W. C., Birk, S. A. and McCreary, B. S.: Distribution of human placental lactogen in the last half of normal and complicated pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynec., 120: 215-223, 1974
- 19) 宮川勇生, 松尾 勇, 森 憲正, 前山昌男: 血中 human chorionic somatomammotropin 測定法とその臨床応用. 産と婦, 41: 777-786, 1974
- 20) 矢追良正, 熊坂高弘, 西 望, 加藤広英, 小山嵩夫, 大蔵健義, 古屋徳夫, 斉藤 幹: 血中 HPL と胎盤機能. 日産婦誌, 26: 314-320, 1974
- 21) 堀口隆彦, 福田 透, 上田典胤: 胎内発育に関する基礎的検討 (第1報). 新生児誌, 11: 86, 1975

- 22) Sciarr, J. J., Kaplan, S. L. and Grumbach, M. M. : Localization of anti human growth hormone serum within the human placenta: Evidence for a human chorionic 'growth hormone-prolactin'. *Nature*, 199 : 1005, 1963
- 23) Seppälä, M. and Ruoslahti, E. : Radioimmunoassay of maternal serum alpha fetoprotein during pregnancy and delivery. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 112 : 208-212, 1972
- 24) Ishiguro, T. and Nishimura, T. : Radioimmunoassay of maternal serum α -fetoprotein associated with pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 116 : 27-33, 1973
- 25) 水谷栄彦, 足立昌彦, 近藤泰三, 鈴置洋三, 今泉静夫 : 産科領域における α -フェトプロテイン測定の意義. *ホと臨床*, 21 : 1293-1299, 1973
- 26) 友田 明, 杉浦幸一, 桑原惣隆 : Radioimmunoassay による α -Fetoprotein および HCS の臨床的意義. *産婦治療*, 31 : 96-100, 1975
- 27) 山口龍二 : 妊娠中毒症と胎盤機能. *産婦の世界*, 23 : 1031-1039, 1971
- 28) 山口龍二, 野田起一郎, 平野睦男, 青葉久夫, 吉田 威, 畠山義徳 : High risk pregnancy と胎盤機能不全. *新生児誌*, 7 : 287-295, 1971
- 29) 堀口隆彦 : 晩期妊娠中毒症の母児管理に関する研究. *信州医誌*, 24 : 353-361, 1976
- 30) Samaan, N. A., Bradbury, J. T. and Goplerud, C. P. : Serial hormonal studies in normal and abnormal pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 104 : 781-794, 1969
- 31) Josimovich, J. B., Kosor, B., Boccella, L., Mintz, D. H. and Hutchinson, D. L. : Placental lactogen in maternal serum as an index of fetal health. *Obstet. & Gynec.*, 36 : 244-250, 1970
- 32) Singer, W., Desjardins, P. and Friesen, H. G. : Human placental lactogen. *Obstet. & Gynec.*, 36 : 222-232, 1970
- 33) 八木剛志 : 妊婦血, 臍帯血, 新生児血および羊水中 α -fetoprotein に関する研究. *日産婦誌*, 26 : 191-200, 1974
- 34) 小林 隆 : 妊婦中毒症の Scoring 及び EPH-Gestosis の用語をめぐって. *産と婦*, 39 : 223-268, 1972
- 35) 九嶋勝司 : 現代産科婦人科学大系 17-B. pp. 347-352, 中山書店, 東京, 1973
- 36) 中山徹也 : 現代産科婦人科学大系 4-D. pp. 239-245, 中山書店. 東京, 1971
- 37) 中山徹也 : あすへの産婦人科展望 '72-'73. pp. 88-127, 金原出版, 東京, 1974
- 38) Seppälä, M. and Ruoslahti, E. : Alpha fetoprotein in maternal serum : A new marker for detection of fetal distress and intrauterine death. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 115 : 48-52, 1973
- 39) 東条伸平, 望月真人, 森川 肇, 平井 至 : HPL 測定と DHA-S 負荷試験による胎盤機能の研究. *日産婦誌*, 25 : 371-379, 1973
- 40) 東條伸平, 望月真人, 森川 肇 : HPL (HCS). *ホと臨床*, 23, 増刊号 : 179-189, 1975
- 41) Spellacy, W. N., Cohen, W. D. and Carlson, K. L. : Human Placental Lactogen levels as a measure of placental function. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 97 : 560-561, 1967
- 42) Pederson, K. O. : Fetuin, a new globulin isolated from serum. *Nature*, 154 : 575, 1944
- 43) 石井 勝, 戸沢辰雄, 井上英士, 池原英夫 : α -fetoprotein. *日本臨牀*, 31 : 651-659, 1973
- 44) 石黒達也, 後藤 寛, 榎木 勇 : α -フェトプロテイン (AFP) の臨床. *産婦治療*, 31 : 421-428, 1975

(51. 9. 30 受稿)