

原 著

胎児胎盤系機能検査に関する研究

第1編 尿中エストリオール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 1 SIGNIFICANCE OF URINARY ESTRIOL PATTERN ANALYSIS

Noritane UEDA

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

Key words: 胎児胎盤系機能検査 (Feto-placental function test)
尿中エストリオール (Urinary estriol)
妊娠中毒症 (Toxemia of pregnancy)
G. I. (Gestosis Index)
胎内発育 (Intrauterine growth)

I 緒 言

近年、妊産婦管理の目的は、母体の健康管理と共に、如何に児の成育状態を正確に把握するかに焦点が向けられつつある。ことに妊娠中期から後期にかけての妊婦管理に占める胎児管理の意義は、一段と重要な位置を占めるようになり、子宮内での胎児の状態を、よりの確に把握せんとする種々の方法や管理方式が検討されてきている。

母体の尿中エストリオール (以下尿中 E_3 と略) の測定は、その最も代表的なものの一つで、胎児胎盤系の機能を表わす指標として、今日既に汎用されつつある。しかしその多くは一時点における所謂 one point check であり、妊娠状況が日々推移していく事を考えると、できるだけ遂時的に追求し、監視していくことがより適切である事はいうまでもない。さらに実際臨床面への応用には、検査法の簡易化、迅速化も重要であり、赤血球凝集阻止反応 (以下 HAIR 法と略) による検査が開発され、臨床応用への検討が進められている。

今回著者は、連続的に追求した尿中 E_3 の推移をパターンとしてとらえ、①正常妊娠例の尿中 E_3 パターンと胎内発育との関連、②晚期妊娠中毒症 (以下中毒症と略) を主体とした異常妊娠時の尿中 E_3 パターンの意義などにつき考究し、実際臨床面での胎児管理への応用について検討したのでその成績を報告する。

II 検討対象ならびに検討方法

対象は、昭和49年12月から50年7月迄に信大分娩部で管理した妊産婦で、分娩周辺迄連続的に尿中 E_3 を追求し得たものを中心とした。

尿中 E_3 の測定は、回収率、再現性などが優れているとされている表1のAmberlite XAD-2法¹²⁾ (E_3 キット法—測定はEstrogen meter M-707、柳本製作所を使用)を用いた。

一般に尿中 E_3 値は個人差を始め、日差変動、薬剤投与による変動などバラツキが大きく、特に尿量による影響は大きいとされ、24時間全尿による測定が原則となっている¹³⁾⁻¹⁴⁾。今回著者は入院症例を対象とし、図1の如く24時間全尿と早朝尿 (24時間尿量で算

表 1 E₃ キ ャ ッ ト 法

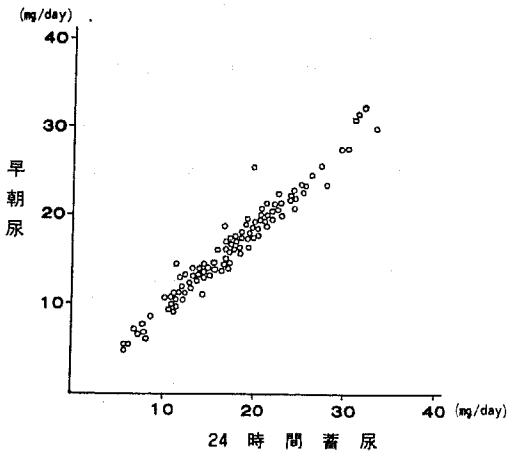
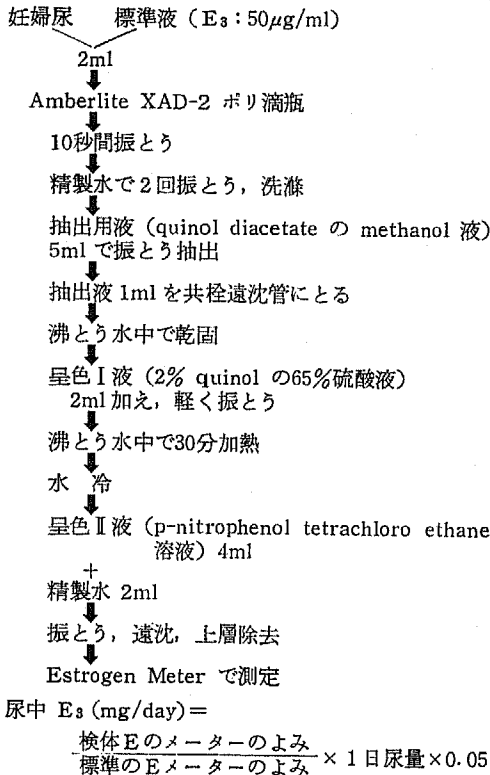


図 1 24時間蓄尿と早朝尿における尿中エストロール値の相関

出)での尿中 E₃ を検討し, 両者がよく相関していることを確認し, 入院例では24時間全尿を, 外来通院例については自宅で24時間尿量を測定記入させた上, 持参させた早朝尿を検体として, 24時間換算値を算出

し, 尿中 E₃ 値とした。

Ⅲ 検討成績

A 正常妊娠例に関する成績

1. 尿中 E₃ 値の分布 (特に下限値) について

正常妊娠例を対象として, 妊娠経過ともなり尿中 E₃ 値の変化を検討した。即ち, 正常妊娠経過をとり満期に正常成熟児を得, かつ連続追求し得た56症例307検体の尿中 E₃ 値の分布概要は図2の如くで, 従来の報告⁷⁾⁸⁾¹⁵⁾⁻¹⁸⁾とほぼ同様の分布である。図3の如く, 各週別平均値 (normal mean) 及び95%信頼限界値 (normal range) をもとめ, 従来の報告⁶⁾⁸⁾⁻¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁰⁾をも参考として妊娠32週以後に alarm zone (斜線部) と dangerous zone (点線部) を設定した。

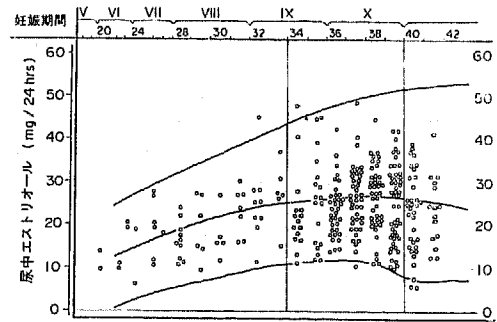


図 2 正常妊娠例の尿中エストロール分布 (56例, 307検体)

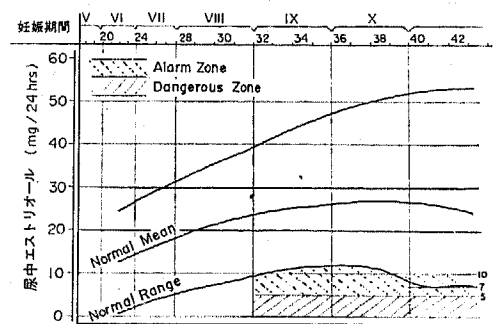


図 3 尿中エストロールの正常域

さらに妊娠経過ともなり尿中 E₃ の推移を, 妊娠34週~40週での推移状況から, 図4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, 以下の検討に用いた。なお胎内発育に関しては, 図5の教室の生下時体重基準と分類を用いた²¹⁾。

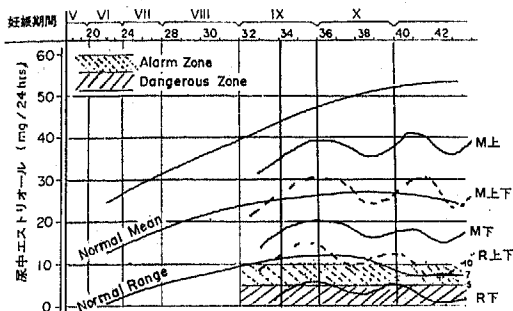


図4 尿中エストリオールの推移パターン (模式図)

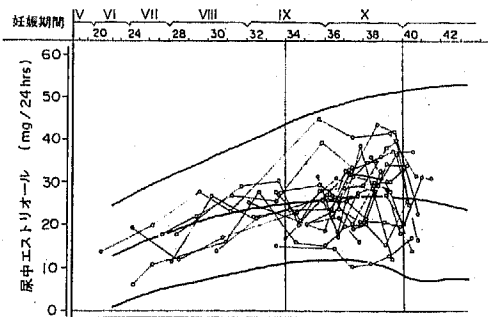


図6 尿中エストリオールの推移パターン 正常例 (21例 119検体) AFD (AM, AL)

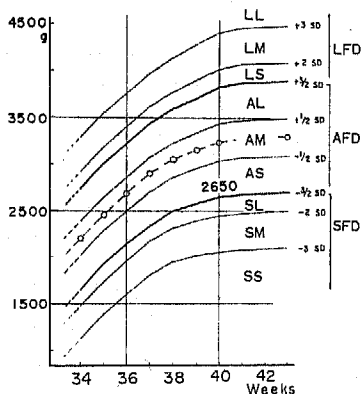


図5 在胎週別生下時体重基準と分類

2. 生下時体重と尿中 E_3 の推移パターンとの関連
 まず生下時体重別に図5の基準により AFD 群, SFD 群に分け、各症例毎の尿中 E_3 の推移をみると図6、図7の如くなる。これを前述の5型の尿中 E_3 パターンに分け検討すると表2の如くで、AFD 症例に比し胎内発育の不良な SFD 症例の方が低値を推移するパターンを示す症例が多くみられ、胎内での発育状況と尿中 E_3 の推移パターンとは関連が認められた。

3. 胎盤と尿中 E_3 の推移パターン

胎盤が尿中 E_3 の代謝と密接に関連している事はよく知られている事実である。そこで胎盤所見との関連につき検討した。その結果、胎盤重量と生下時体重との間には密接な関連性が認められたが、尿中 E_3 の推移パターンと胎盤重量や胎盤係数 [placenta weight (g) / birth weight (g)] との間には、一定の関連性はみられなかった。この事は、胎児自体の状態が胎盤より強く尿中 E_3 値に反映している事と共に、胎盤の予備能の大きさ、並びに機能の複雑性を物語るものと考え

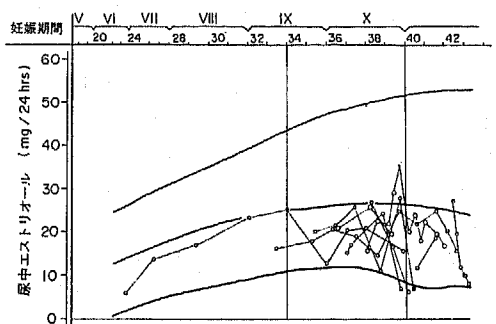


図7 尿中エストリオールの推移パターン 正常例 (10例 69検体) SFD

表2 尿中エストリオールのパターン分析 (正常例)

	LFD	AFD			SFD			計
		AL	AM	AS	SL	SM	SS	
M上		○	○○	○				8
M上下		○○	○○○	○○○	○○	○○		20
M下		○	○○	○○	○○	○	○	13
R上下								0
R下								0
計	0	5	16	10	6	3	1	41

えられた。

4. 小括

以上正常例についての成績を小括すると以下のようである。

① 胎内での発育状況と尿中 E_3 の推移パターンは関連性が認められた。

② しかし、胎盤重量や胎盤係数との間には、一定の関連性は認められなかった。

即ち、尿中 E_3 は fetoplacental unit の状況を反映し、胎内での発育状態の一端を推測させるものがあり、他の胎盤機能検査との総合的な検討に際し一支柱とし得るものである事を確認した。

これらの成績を基本として、さらに各種の異常妊娠例における尿中 E_3 の推移パターンの意義につき検討した。

B 異常妊娠例に関する検討

1. 中毒症例に関する検討

従来より中毒症(特に重症例)は、胎児・胎盤系の機能に悪影響をもたらす最大の産科合併症として注目されている²²⁾²³⁾。そこでまず、中毒症例の尿中 E_3 の推移パターンにつき分析を試みた。

今日迄中毒症例については、各種の胎盤機能検査が実施され、尿中 E_3 についても多くの報告がみられる^{8)15)18)19)24)~27)}がその多くは所謂 one point check であり、連続追求からみた成績は未だに少ない。

著者は中毒症症状の重症度を点数化して表現し得る Organisation Gestosis の Gestosis Index²⁸⁾²⁹⁾(一部改変、以下 G.I. と略、表3)を応用し、中毒症症状の推移と尿中 E_3 の推移を関連させ検討した。なお G.I. は1~3点を mild, 4~6点を moderate, 7点以上を severe の3段階に大別して実際運用を行い、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³⁰⁾に従った。

表3 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		-	+~#	#	
蛋白尿			0.3-	2.0-	3.0-5.0-
エスバハ ‰			140-	160-	170-180-
収縮期血圧			90-	100-	110-
拡張期血圧					

◻ 軽症 ◼ 重症

a 中毒症例における尿中 E_3 値の分布状況

まず生児を得た軽症18例、重症25例の尿中 E_3 値の分布状況をみると図8、9の如くである。正常妊娠例に比し全体的に平均曲線をやや下回るものが多く、又

軽症例よりは重症例に alarm zone 及び dangerous zone への低下を示す場合の多い傾向がみられた。そこでさらに重軽症別に尿中 E_3 の推移パターンを分析した。

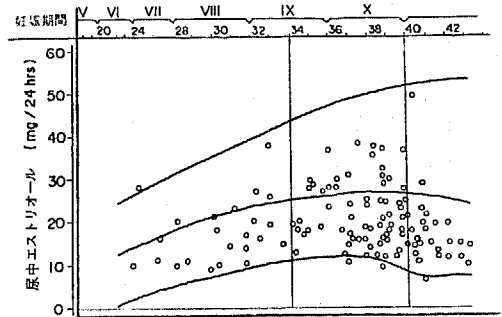


図8 中毒症例の尿中エストリオールの分布
軽症例(18例 114検体)

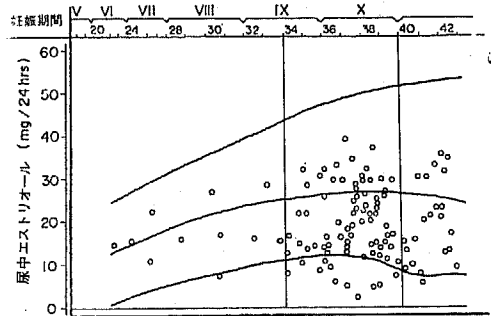


図9 中毒症例の尿中エストリオールの分布
重症例(25例 111検体)

b 軽症例における尿中 E_3 の推移パターンの分析

まず母児に対する影響が軽度である軽症例の尿中 E_3 の推移を主症状別にみると図10、11(G.I.が0点のものを○印、1~3点のものを□印で示す)の如くである。

即ち、浮腫症例(e-type)10例(図10)は殆んどが正常範囲内にあり、正常妊娠経過をとったSFD症例と類似のパターンが認められた。又、生下時体重別にみると、AFD3例、SFD7例であった。

これに対し、図11は高血圧(h)、蛋白尿(p)の症状がみられた症例(h and/or p-type)8例の尿中 E_3 の推移パターンである。胎内発育の面ではLFD1例、AFD6例、SFD1例であり尿中 E_3 の推移パターン

は平均曲線よりはやや低値推移例が多い。しかし e-type との間に著差は認められなかった。

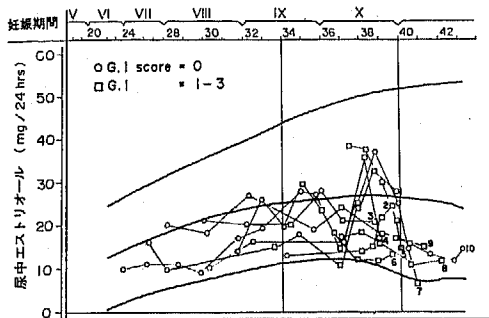


図10 中毒症例の尿中エストロールの推移パターン 軽症例 (e-type 10例)

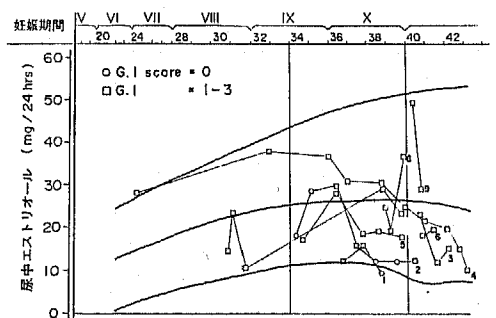


図11 中毒症例の尿中エストロールの推移パターン 軽症例 (h and/or p-type 8例)

以上軽症例における尿中 E₃ の推移パターンを、前述の5型に大別して、胎内発育及び中毒症タイプとの関連につき検討を行うと表4の如くである。即ち、軽

表4 尿中エストロールのパターン分析 (軽症例)

胎児胎盤系機能検査	LFD	AFD			SFD	計	主症状別			計
		AL	AM	AS			e	h and/or p		
M上		○				1		○		1
M上下	○	○	○		○	6	○	○	○	6
M下	○	○	○	○		10	○	○	○	10
R上下		○				1		○		1
R下						0				0
計	4	12	1	1		18	10	8		18

○ : e-type ● : h-type
 ⊗ : alarme zone に入った症例

症例においては正常例とほぼ同様の成績で、症状別に検討しても一定の傾向は認められなかった。

c 重症例における尿中 E₃ の推移パターンの分析

次に、最も注目すべき重症例の尿中 E₃ の推移パターンにつき、生産例と死産例に大別し検討した。特に生産例では、①中毒症の主症状別、②胎内発育障害著明と考えられる SFD 症例に特異な変化がみられるか否かに焦点を合わせて分析した。

(1) 生産例に関する検討

(a) 中毒症の主症状別検討

分娩1週間迄追求し得た25症例の内訳は、11例が高血圧 (H-type)、4例が蛋白尿 (P-type) を主症状とし、残り10例が両者を合併した PH-type で、各々の尿中 E₃ の推移パターン及び G. I. の推移は、図12~14、表5~7の如くである。一般的にみると胎内発育や尿中 E₃ の推移パターンにおいて興味ある推移が認められた。

即ち、2~3週以上にわたり G. I. が4点以上持続する症例では下降傾向が顕著化し、殊に H-type においては11例中3例が alarm zone に、1例が dangerous zone に迄低下し、又 PH-type でも10例中3例が alarm zone、2例が dangerous zone へ下降を示している。さらにこれらの症例では所謂 fetal distress の発現も増加し、ひいては産科手術の実施率の増加傾向がみられ、尿中 E₃ の推移パターンの低下傾向と関連がみられた。

他方、胎内発育の面からは、H-type では AFD 9例 (AL 1例, AM 6例, AS 2例), SFD 2例, PH-type では AFD 7例 (AL 1例, AM 1例, AS 5例), SFD 3例と、正常例及び軽症例に比し胎内発育が不良

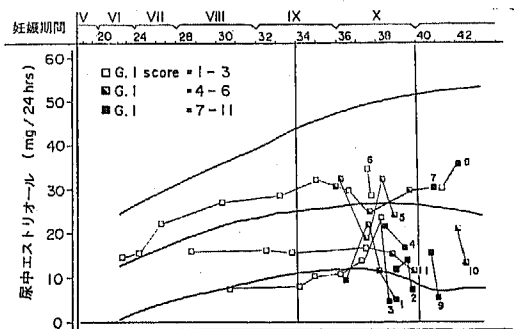


図12 中毒症例の尿中エストロールの推移パターン 重症例 (H-type 11例)

化の傾向を示すものが多く、又症状別では、HよりはP、PよりはPH-typeがより不良化傾向を示し、教室の胎盤の組織学的な検討成績²¹⁾ともよく一致する事を認めた。

(b) 重症例におけるSFD症例の検討

次に別の見地から、最も強く胎内発育への障害を受けたと考えられるSFD 7症例につき尿中E₃の推移

パターン(図15, 表8)を分析した。

全症例ともG.I.が高く、かつその持続の長い事がまず注目され、尿中E₃の推移パターンでもnormal meanを下まわり、7例中3例がdangerous zone, 1例がalarm zoneに迄低下している。さらに表8の右側の如く、fetal distressの発現, Apgar scoreの低値を示す症例の多い事は、SFDにおける

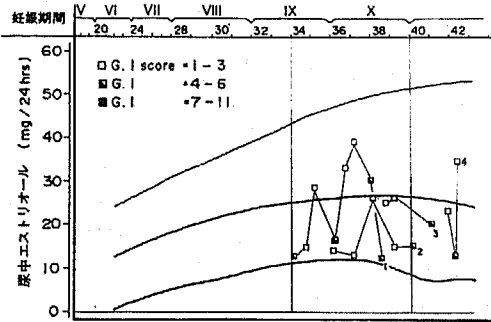


図13 中毒症例の尿中エストリオールの推移パターン
重症例 (P-type 4例)

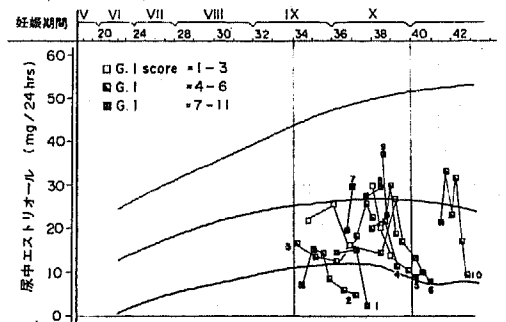


図14 中毒症例の尿中エストリオールの推移パターン
重症例 (PH-type 10例)

表5 中毒症重症例の症例概要 (H-Type)

症例番号	在胎週数	生下時		分娩様式	fetal distress	Apgar score (1分/5分)	Gestosis Index と中毒症々状
		体重 (g)	分類				
1	39週0日	2020	SFD (SM)	自然分娩	(+)	5/10	7-Hp
2	39週5日	2000	SFD (SS)	"	(-)	10/10	6-Hp
3	38週3日	2990	AFD (AM)	"	(-)	10/10	6-Hpe
4	39週6日	3340	AFD (AM)	"	(-)	9/10	6-HpE
5	39週3日	2800	AFD (AS)	吸引分娩	(+)	5/10	6-He
6	39週5日	3340	AFD (AM)	自然分娩	(+)	9/10	6-He
7	40週6日	3190	AFD (AM)	"	(-)	10/10	7-Hp
8	43週1日	3400	AFD (AM)	"	(-)	10/10	6-He
9	41週0日	3470	AFD (AM)	吸引分娩	(+)	9/10	8-HPE
10	42週4日	3610	AFD (AL)	"	(+)	10/10	5-H
11	39週4日	2920	AFD (AS)	自然分娩	(-)	9/10	5-He

表6 中毒症重症例の症例概要 (P-Type)

症例番号	在胎週数	生下時		分娩様式	fetal distress	Apgar score (1分/5分)	Gestosis Index と中毒症々状
		体重 (g)	分類				
1	38週6日	2890	AFD (AM)	吸引分娩	(+)	9/10	6-Ph
2	41週0日	2410	SFD (SM)	自然分娩	(-)	10/10	5-Phe
3	41週1日	2500	SFD (SL)	"	(+)	1/5**	5-PhE
4	42週3日	3230	AFD (AM)	"	(-)	10/10	5-Phe

** : 脊椎破裂

表 7 中毒症重症例の症例概要 (PH-Type)

症例 番号	在胎週数	生 下 時		分娩様式	fetal distress	Apgar score (1分/5分)	Gestosis Index と中毒症々状
		体重 (g)	分 類				
1	37週5日	2000	SFD (SM)	吸引分娩	(+)	3/7	9-PH
2	37週2日	1720	SFD (SS)	自然分娩	(-)	10/10	7-PHe
3	38週2日	2160	SFD (SM)	〃	(-)	10/10	7-PHe
4	39週5日	2910	AFD (AS)	吸引分娩	(+)	6/9	6-PH
5	40週2日	2900	AFD (AS)	〃	(+)	9/10	7-PH
6	40週5日	2970	AFD (AS)	自然分娩	(-)	10/10	9-PH
7	36週6日	2270	AFD (AS)	〃	(+)	7/10	9-PHe
8	40週6日	3490	AFD (AL)	〃	(+)	9/10	7-PHe
9	39週4日	2600	AFD (AS)	〃	(-)	8/10	8-PHe
10	43週0日	3310	AFD (AM)	鉗子分娩	(+)	9/10	8-PHe

feto-placental unit の機能悪化を十分に推察させるものがあり、分娩周辺期の管理には一段と注意が必要であることを裏書きしている。

以上中毒症例(特に重症例)では、G. I. 点数の上昇と尿中 E₃ の推移パターンの変動とはよく相関し、中毒症の管理、特に胎児管理の面で極めて有意義であ

ることを認めた。

(2) 重症例における死産例に関する検討

重症中毒症では極度の胎盤機能の障害から子宮内胎児死亡に至る場合があることから、死産であった8症例における尿中 E₃ の推移パターンを検討した。その成績は図16、表9の如くである。

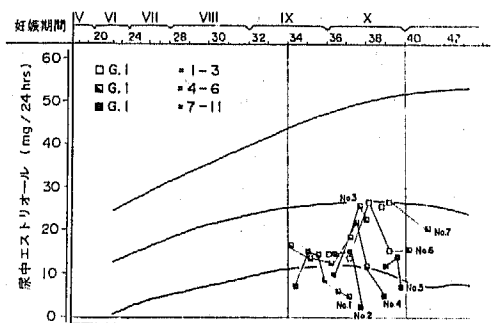


図15 中毒症例の尿中エストリオールの推移パターン
重症例 (SFD)

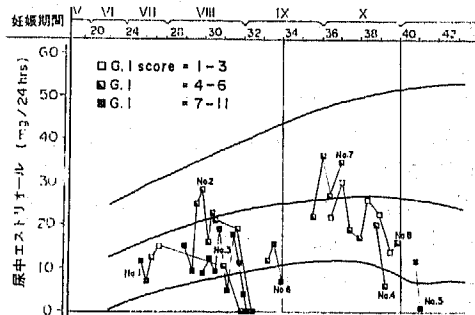


図16 中毒症例の尿中エストリオールの推移パターン
重症例(死産例)

表 8 中毒症重症例の症例概要 (SFD)

症例 番号	在胎週数	生 下 時		分娩様式	fetal distress	Apgar score (1分/5分)	Gestosis Index と中毒症々状
		体重 (g)	分 類				
1	37週2日	1720	SFD (SS)	自然分娩	(-)	10/10	7-PHe
2	37週5日	2000	SFD (SM)	吸引分娩	(+)	3/7	9-PH
3	38週2日	2160	SFD (SM)	自然分娩	(-)	10/10	7-PHe
4	39週0日	2020	SFD (SM)	〃	(+)	5/10	7-Hp
5	39週5日	2000	SFD (SS)	〃	(-)	10/10	6-Hp
6	41週0日	2410	SFD (SM)	〃	(-)	10/10	5-Phe
7	41週1日	2500	SFD (SL)	〃	(+)	1/5**	5-PHe

** 脊椎破裂

表 9 中毒症重症例の症例概要 (死産例)

症例 番号	在胎週数	生 下 時		診 断	Gestosis Index と中毒症々状
		体重 (g)	分 類		
1	32週 1日	1730	A F D (AM)	子宮内胎児死亡	9-PHe
2	33週 0日	970	S F D (SM)	〃	8-PHe
3	31週 5日	1210	A F D (AS)	分娩時胎児死亡	9-P H
4	39週 1日	2050	S F D (SM)	〃	6-Hp
5	41週 0日	1900	S F D (SS)	〃 **	7-HpE
6	34週 0日	1500	S F D (SM)	常位胎盤早期剝離	9-PHe
7	37週 1日	2100	S F D (SM)	〃	6-Hp
8	40週 0日	2400	S F D (SM)	〃	6-H

** : 臍帯異常

臨床経過は各症例により多少異なるが3つのグループに大別すると、まず症例1, 2, 3はいずれも PH-type の早発重症々例で、全く同様の尿中 E₃ の推移パターンを示した。即ち早期より normal mean 以下を推移し急激な下降傾向を示し、妊娠9カ月半ばで子宮内胎児死亡又は分娩時胎児死亡をきたしている。

症例4, 5は満期分娩症例で、共に尿中 E₃ 値は alarm zone 及び dangerous zone に急速に低下し、分娩時に死亡した SFD 症例である。

症例6, 7, 8は早剝による胎児死亡例で、前の2グループに比しやや特殊なパターンをとっている。即ち症例7, 8にみる如く、尿中 E₃ 値は早剝発症迄は比較的良好な値を保っているにもかかわらず、結果的には胎児死亡となっている。かかる点で早剝例に関しては、発症の突発性という事もあり、同じ死産であっても他の場合と異なり、発症迄は比較的良好なパターンをとる場合の多い事に留意すべきである。

いずれにせよ、中毒症状の増悪又は持続と共に、尿中 E₃ 値は明らかに低値化傾向を示し、又胎内発育の面からみても、8例中6例が SFD であったことは注目すべき事実である。

さらに在胎36週以前の4症例では、全て蛋白尿(P)及び高血圧(H)を合併した PH-type であり、この事より PH-type では特に早期より強い影響を及ぼし、尿中 E₃ の推移パターンにも著変のみられる可能性のあることを示唆するものといえる。

d 尿中 E₃ の推移パターンと胎内発育並びに中毒症の主症状別の総括的検討

まず中毒症重症例中の生産及び死産例の中から在胎36週以後の分娩症例29例につき尿中 E₃ の推移パター

ンを5型に大別し、生下時体重並びに中毒症の主症状別について総合的に検討した成績は表10の如くである。

即ち、胎内発育との関連では SFD 症例に、又主症状別では H-type, PH-type に尿中 E₃ の推移パターンの低いものが多くみられる。

特に H-type では尿中 E₃ の推移パターンが正常域内の症例中から、2例の早剝症例が出現し、児の予後を不良としていることは、中毒症の複雑性の一端を示すもので、尿中 E₃ の推移パターン以外の症状面をも、管理に際しては充分配慮していく必要性のある事を物語るものといえよう。

表10 尿中エストリオールのパターン分析 (重症例)

生下時 体重 シカク	LFD	AFD		SFD	計	主症状別			計
		AL	AM			AS	H	P	
M上		○	○		4	○	○	○	4
M上下		○	⊗	○	7	○	○	○	7
M下		○	○	○	10	○	○	○	10
R上下		⊗	⊗	⊗	8	⊗	⊗	⊗	8
R下					0				0
計	0	11	7	11	29	15	4	10	29

- ⊗ : alarm zone に入った症例
- ⊗ : dangerous zone に入った症例
- : 分娩時胎児死亡例
- ▲ : 常位胎盤早期剝離

e その他

中毒症の胎盤では、特異的な質的变化はみられないが、正常例に比し各種の機能的変化が強いことが知ら

れている²²⁾²³⁾。そこで胎盤重量を指標として、①胎盤重量と胎児発育、②胎盤重量と尿中 E₃ の推移パターン、③胎盤係数と尿中 E₃ の推移パターン等につき分析した。

その成績では、①同一程度の胎盤重量の症例であっても、重症例では尿中 E₃ の推移パターンが低値を示す症例がみられる。②重症例では胎盤係数の大きいもの(胎盤重量に比し、児の体重が小さいもの)に尿中 E₃ の推移パターンも低値を示すものが多い傾向などを認めた。

これらの成績は、尿中 E₃ 値には胎児側因子が大きく影響することと共に、中毒症例における胎盤の機能面での障害の一端を示唆するものがある。

f 小 括

以上、少数例ではあるが中毒症例の尿中 E₃ の推移パターンの分析から次のような成績を得た。

(1) 尿中 E₃ の推移パターンは表11の如く、正常例、軽症例、重症例の順に低値推移パターンをとる症例の増加を認めた。

(2) alarm zone, dangerous zone に至る症例の頻度をみると表12の如く、中毒症の重篤化につれ高率となり、重症例ではそのうち13.8% (4/29) の胎児死亡をみている。

表11 尿中エストリオールの推移パターン分析

パターン	正常	軽症	重症
M上	○○○○ ○○○○	○	○ ○ ○ ○
M上下	○○○○○ ○○○○○ ○○○○○ ○○○○○	○○○ ○	○○○ ○
M下	○○○○○ ○○○○○ ○○○○○	○○○○○ ○○○○○	○○○○○ ○○○○○ ○○○○○
R上下		○	○○○○ ○○○○
R下			
計	41	18	29

表12 尿中エストリオール低値化症例の頻度

	正 常 例	軽 症 例	重 症 例
alarm zone	5/41例 = 12.2%	3/18例 = 16.7例	6/29例 = 20.7%
dangerous zone	0/41例 = 0	0/18例 = 0	5/29例 = 17.2%

(3) 尿中 E₃ の推移パターンの低下傾向は、胎内発育の不良化, fetal distress や胎児死亡の発現とよく一致した動きを示し, fetoplacental unit の機能悪化をよく反映していると考えられた。

(4) しかし早産による胎児死亡では尿中 E₃ は良好な値を示すことがある。

(5) 胎盤重量, 胎盤係数の検討で尿中 E₃ 値には胎児側因子が大きく反映していると考えられた。

以上の如く、中毒症の胎児管理において尿中 E₃ を連続的に監視していくことは臨床上非常に有意義であることを認めた。

2. 中毒症以外の異常妊娠例の検討

次に中毒症以外の各種異常妊娠時の尿中 E₃ の推移パターンについても分析したが、その概要は以下の如くである。

a 子宮内胎児死亡と無脳児妊娠症例

3例の子宮内胎児死亡例(以下IUFDと略)と、3例の無脳児の尿中 E₃ の推移パターンは図17の如くであり、無脳児(△印)は3例共異常に低いパターンを示し、胎児の内分泌代謝異常の存在を物語っている。

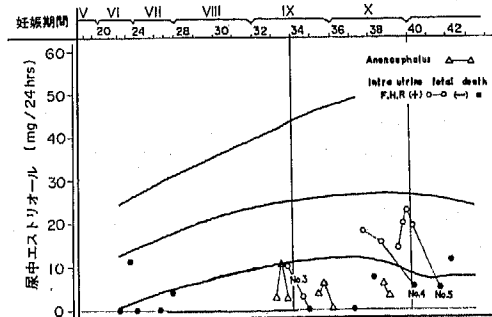


図17 尿中エストリオールの推移パターン
子宮内胎児死亡及び無脳児妊娠例

一方、IUFDでは、No. 3~5の如くそのパターンは胎児生存中から既にやや低値を持続し、胎児の死亡と共に急速に異常低値を示すようになり、連続監視による異常低値の推移は、極めて要注意であるといえる。

b 切迫早産例

IUFD では、死亡前より正常範囲でも低値を示す症例の多い事から、さらに切迫早産例について予後良好（満期分娩）例と、不良（早産）例に分け検討した。

(1) 予後良好例（満期産例）

予後良好例の尿中 E₃ の推移パターンは図18のようで、入院加療などで症状の寛解がみられると共に、全体的に尿中 E₃ 値の上昇を示し、無事満期分娩に至っているものが多い。

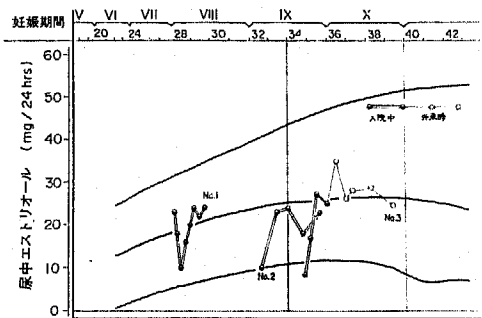


図18 尿中エストリオールの推移パターン 切迫早産例（予後良好例）

(2) 予後不良例（早産例）

これに対し、治療にもかかわらず早産に終わった症例（8例中6例が所謂中毒症以外の high risk pregnancy に属する症例）のパターンは図19の如くでどれも比較的低値を示し、症例4, 7, 8は特に分娩前に急激な低下をみている。

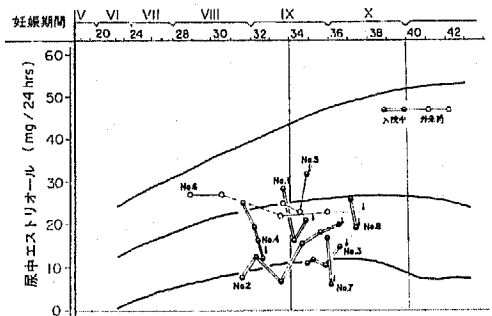


図19 尿中エストリオールの推移パターン 早産例

以上、切迫早産症例でも、尿中 E₃ の推移パターンは実際臨床上の経過とよく一致する動きが認められ

る。

c 予定日超過例

従来、予定日超過例では、胎盤機能不全が惹起され易いことが指摘されている²³⁾³²⁾。今回は、最終月経、基礎体温表、胎動初覚等を勘案し、明らかに予定日超過（42週以上）と認定した8例につき検討した（図20）。何れの症例も予定日以降より尿中 E₃ 値は下降パターンを示し、殊に42週以後は急激な低下がみられている。

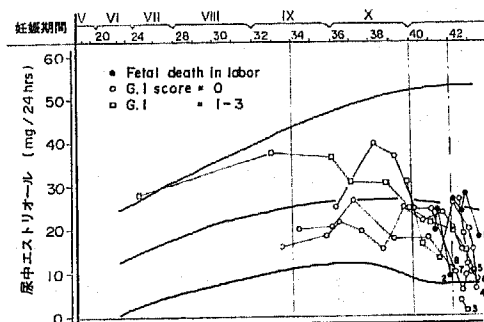


図20 尿中エストリオールの推移パターン 予定日超過（8例）

症例毎にみると、症例1, 2は分娩誘発時に胎児死亡をみ、又症例3は2回の検査共に dangerous zone であり、分娩遅延もあったが fetal distress の為鉗子分娩となり、Apgar Score も1分後3点と不良であった症例である。

このように予定日超過例では尿中 E₃ 値が急激に低下する症例がみられ、胎児の要求に胎盤が十分応ぜられぬ不安定状態 (feto-placental disproportion) が、速かに進行する場合のある事を示唆するものである。従って予定日超過例ではきめ細かな追求の必要性があると共に、この様な尿中 E₃ の推移パターンを示す症例では、分娩誘発の実施などに際しひとつの重要な指標とし得るものであり、胎児耐容性検査等の他の検査成績とも併せて、分娩誘発時期を慎重に決定してゆく配慮が大切である。

d 前置胎盤症例

正常妊娠例に比し、前置胎盤症例では胎盤の形成機序や形成部位の異常等から、子宮・胎盤系の循環並びに機能の障害による胎内発育の不良化が推測される。

今回の3症例の尿中 E₃ の推移パターン（図21）でも、低値を推移する傾向がうかがわれ、特に症例3では急激に dangerous zone に低下し、胎児死亡を来

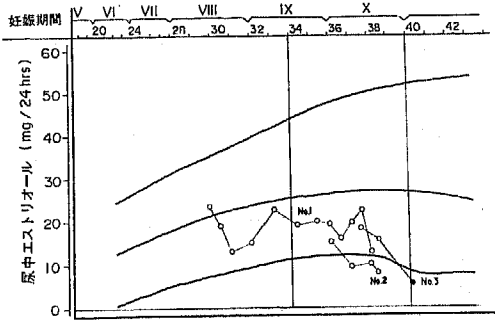


図21 尿中エストリオールの推移パターン
前置胎盤

している事は注目すべきである。

e 小 括

以上異常妊娠例の尿中 E₃ の推移パターンの分析では、各異常によりそれぞれ特色のある推移がみられ、何れも胎児管理の一助とし得ることを確認した。即ち、

- (1) 無脳児妊娠例では尿中 E₃ 値は異常な低値を示し、胎児の内分泌代謝異常をよく反映している。
- (2) 子宮内胎児死亡例は、胎児生存中から既に低値傾向を示し、胎児死亡と共に急速に低値となる。
- (3) 切迫早産例では、尿中 E₃ の推移パターンは臨床経過と一致した推移をとる傾向があり、予後の診断の一助となる。
- (4) 予定日超過例では妊娠42週以後、尿中 E₃ の推移パターンは急激な下降傾向を示し、feto-placental disproportion の存在を示唆するものがある。
- (5) 前置胎盤症例では尿中 E₃ は低値を推移する傾向を認めた。

IV 考 案

妊産婦管理の最大の目的は、妊娠・出産を通じて母児の安全を図る事にある事はいふ迄もない。母体の健康管理の面では、妊婦検診の普及にともない妊娠中毒症を中心とした保健管理の徹底化が推進され、妊産婦死亡自体は年々減少の傾向にある³⁵⁾。

しかし胎児は所謂 closed system の中にあり、直接的に正確な情報を把握し難い事から、その管理は今日なお極めて不十分な状態と言わざるを得ない。

しかも、胎児・母体の接点に位置する胎盤の機能に関しても、未だに限定された情報しか得られず、一層胎児管理を難しくしている。

近年胎盤そのものの機能と共に、胎児・胎盤系、あ

るいは母体・胎盤系の概念にたつての各種のアプローチが試みられているが、胎児にとっては前者は直接的な、後者は間接的な面で何れも極めて密接な関連がある。

一般的に胎盤機能不全とは“母体側あるいは胎児側の原因により胎児の子宮内環境の不良化をもたらす胎盤の機能的器質的異常状態”又は“胎児の発育要求に対し胎盤が余力、均衡を失った状態”(山口²⁸⁾³⁴⁾などと解釈されている。今日、胎児胎盤系機能検査法には表13³⁵⁾に示す如く、極めて多くの方法が発表されているが、しかし胎内発育状況の適確な指標という点では何れも単一法のみでは問題点が多く、更にその総合的判定法の組み立てについてもなお問題のある所である。

表13 胎盤機能検査法

- A. 主に胎盤自体の検査法
 - 1) 尿中 pregnanediol 値
 - 2) 尿中、血中 HCG 値
 - 3) 血中 progesterone 値
 - 4) 母体血中酵素活性
 - (a) heat stable alkaline phosphatase (HSAP)
 - (b) oxytocinase または l-cystine aminopeptidase (CAP)
 - (c) leucine aminopeptidase (LAP)
 - 5) dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) 負荷試験
 - 6) 尿中 estrogen/17 KS 比
 - 7) 子宮胎盤血流検査 (²⁴Na)
- B. 主に胎児胎盤系の検査法
 - 1) 尿中 estrogen (E 値) … 大部分 estriol (E₃)
 - 2) 薬剤の胎盤通過性検査
 - (a) 硫酸 atropin 試験
 - (b) P S P 胎児負荷試験
 - 3) 羊水の性状検査
 - 4) 子宮底長からみた胎児発育曲線
 - 5) 腔細胞診
 - 6) MEによる胎児心機能検査
 - 7) X線および超音波による児頭計測

これらの方法の中でも、妊娠時におけるステロイドホルモン(特にエストロゲン)の代謝は、近年 Diczfalusy³⁶⁾³⁷⁾、中山³⁸⁾により詳細な検討がなされ、いわゆる feto-placental unit の最も有力な指標となり得る事が確認され、現在、第一線臨床にも汎用されつつある。今日一般に認められている尿中 E₃ の生成

過程としては、主として胎児副腎で産生される androgen を前駆物質として、胎児・胎盤に存在する特有の酵素である 16 α -hydroxylase 及び aromatizing enzyme system の作用をうけ、E₃ に転換され母体尿中に排泄されると解釈されている³⁹⁾⁴⁰⁾。

従って尿中 E₃ の値は、胎児機能 (E₃ 前駆物質産生能=胎児副腎の機能) と、胎盤の機能 (ステロイドの芳香化の指標) の両者に関連する事が知られている³⁹⁾⁴⁰⁾⁴¹⁾。

かかる面から尿中 E₃ 値は胎児機能の一端を反映し、実際臨床面でも十分応用価値のある事は明らかであり、要は如何に本検査を実施し、臨床にフィードバックするかということである。

妊娠時の母児環境は時々刻々変動するものであり、従って尿中 E₃ を始め各種検査は、当然反復経時的な追求が必要であることが強調されているが、煩雑性などの点から今日迄遂時的追求に関する報告は何れの検査成績についても意外に少ない。

従って著者は今回、Amberlite XAD-2 法による E₃ キットを用い、特に遂時的追求という点に主眼を置き検討を行った。

本検査法の問題点として、従来から次の様な事が指摘されている。即ち ① 個人的なバラツキが大であること。② 日差変動、とりわけ母体の肝腎の影響。③ 尿量、尿比重 (特に利尿剤使用時)、濃縮尿等の問題。④ 検体は24時間蓄尿の一部を原則とすること。⑤ 測定法が煩雑で簡易或いは迅速性の面で問題のある事等の点である。

そのひとつの改善策として、短時間で成績の得られる HAIR 法⁴²⁾⁴³⁾ によるスクリーニングについての臨床面での確立が急がれている。当科における E₃ キット法と HAIR 法の相関は図22の如くで、スクリーニングとして有用である事を確認している。従って今後は HAIR 法とキット法の適切な組み合わせにより、より系統的遂時的な管理が可能となる事が期待される。

今回の検討では、特に中毒症例において明らかな胎児胎盤系機能の低下が認められ、尿中 E₃ 値は中毒症の重症度や児の予後とも良く相関することを始め、他の異常妊娠例でも妊婦管理の一助とし得る成績を認めた。

他方、今日迄中毒症以外の異常妊娠例の尿中 E₃ に関しては、中山¹⁸⁾、野嶽³⁵⁾、鎌田¹⁰⁾を始め多数の報告がみられる。最近の井上⁴⁴⁾らの報告でも、中毒症にお

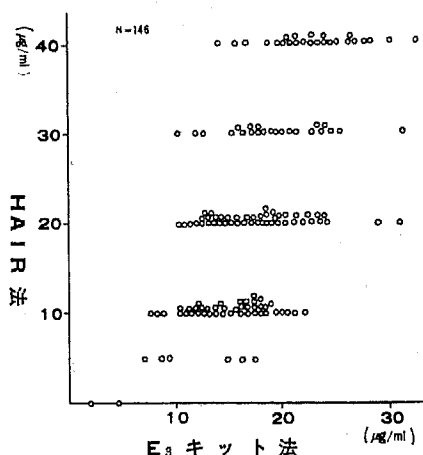


図22 E₃ キット法と HAIR 法の尿中 E₃ 値の相関

ける意義と共に、前置胎盤、high risk pregnancy (糖尿病合併例等) について述べているが、前置胎盤症例では尿中 E₃ 値は正常例とはほぼ同様の値を示す事や、胎盤係数0.16以下の症例では低値を示す等の成績は、今回の成績とはやや異なるものである。しかし、胎児・胎盤系、子宮・胎盤系については現在もお未解明な点が多く、今後一段と各方面よりの検討が必要であると考えられる。

V 結 語

著者は今回、種々の異常妊娠例 (特に中毒症例を主体) につき、尿中 E₃ を E₃ キット法により系統的かつ遂時的に追求し、特にその推移パターン分析の意義につき考究し、以下の如き結論を得た。

① 妊娠中期以後における尿中 E₃ の連続追求によるパターン分析は、治療等に関する具体的な指標とし得る可能性が十分ある。

② 本法は胎児・胎盤並びに子宮・胎盤系の状況をよく反映し、ひいては胎内発育の推測にも資し得る。

③ HAIR 法の開発により、尿中 E₃ の推移パターン分析は今後一段と臨床へのフィードバックが迅速になり、経時的追求の容易化が期待される。

以上の如く尿中 E₃ の連続追求は、異常妊娠症例の管理に際し、必須検査のひとつとして位置づけられることを確認した。しかし本法はあく迄複雑多岐な胎児胎盤系機能の一端を示すにすぎず、おのずとひとつの限界点がある。しかし現時点では各種胎児胎盤系機

能検査の支柱としうるものであり、これを中心に他の検査法との組み合わせによる総合的な検査法の確立に努力がはられるべきと考えられる。

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) 鎌田昌平, 高嶋千穂, 猪原淳夫: 胎児-胎盤系の estrogen 合成と妊婦尿中 estrogen の簡易測定法について. 産婦治療, 21: 563-568, 1970
- 2) 神戸川明: 妊婦尿中 Estriol の簡易測定法 - E₃ キット法 -. ホと臨床, 19: 355-368, 1971
- 3) 太田正博, 金山 洋, 蛭川映己: 妊婦尿中ホルモン測定と胎児管理. ホと臨床, 19: 347-354, 1971
- 4) 平野陸男, 高橋克幸, 青葉久夫, 吉田 威, 畠山義徳, 池田美子, 山口龍二: Amberlite XAD-2 法による妊婦尿中 estriol 動態の検討. 産婦産, 25: 861-868, 1971
- 5) 仁科甫啓, 伊藤寿美子, 金沢京子, 北村元住, 堀口雅子, 福島安義, 織田明: Amberlite XAD-2 法による妊娠尿中エストロゲン測定法の基礎的検討. 産婦の世界, 24: 243-248, 1972
- 6) 蛭川映己, 菅 整一: 尿中エストリオール測定法の基礎的検討とその胎児管理への応用. 産婦の世界, 24: 281-286, 1972
- 7) 中山道男, 東 政弘: 尿中エストリオール簡易測定法の検討とその臨床応用. 産婦の世界, 24: 295-301, 1972
- 8) 本多 啓, 阿部 稔, 白井照恵: 胎児管理のためのスクリーニングテスト. 産婦の世界, 24: 263-272, 1972
- 9) 本多 啓, 阿部 稔, 笹川重男, 鈴木正彦, 藤井久四郎: 尿比重による尿中エストリオール濃度補正法の臨床応用. 昭和47年臨床大会講演要旨, 653-654, 1973
- 10) 鎌田昌平: 尿中エストリオール簡易迅速測定法とその臨床的意義. 産と婦, 43: 619-623, 1976
- 11) Timonen, S., Hirvonen, E. and Sokkanen, R.: Urinary volume and excretion of oestrogens in late pregnancy. Acta. endocrin., 49: 393-402, 1965
- 12) Aoba, H.: Urinary estriol as an index of placental function. Tohoku J. Exp. Med., 89: 121-130, 1966
- 13) 中山道男: 子宮内胎児健否の診断と遂娩時期, 方法. 産婦産, 23: 40-49, 1969
- 14) 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
- 15) 兼子和彦, 竹石芳光, 中田 徹, 梁瀬 誠, 季藏一: Amberlite XAD-2 (E₃ キット) 法による妊婦尿中 Estriol の臨床検討. 産婦の世界, 23: 1343-1347, 1971
- 16) 雨森良彦: 胎児胎盤機能判定のための尿中エストリオール測定の意義. 産婦の世界, 24: 257-262, 1972
- 17) 岩崎寛和: エストリオール. 産婦の世界, 23 (産科データブック): 332-333, 1972
- 18) 中山徹也: あすへの産婦人科展望 '71-'72, pp. 88-127, 金原出版, 東京, 1974
- 19) 宮川勇生, 税田武三, 市丸俊三, 森 憲正, 前山昌男: Amberlite XAD-2 による妊婦尿中 Estriol 測定法に関する検討. 産婦の世界, 23: 1073-1079, 1971
- 20) 岩崎寛和: Amberlite XAD-2 を用いた新しい簡易尿中 estriol 測定法 - その胎児管理への応用 -. 産婦の世界, 23: 160-164, 1971
- 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) 山口龍二: 妊娠中毒症と胎盤機能. 産婦の世界, 23: 1031-1039, 1971
- 23) 山口龍二, 野田起一郎, 平野陸男, 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
- 24) Michie, E. A.: Urinary oestriol excretion in pregnancies complicated by suspected retarded intrauterine growth, toxæmia or essential hypertension. J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 74: 896-901, 1967
- 25) Beischer, N. A., Bhargava, V. L. and Brown, J. B.: The incidence of low oestriol excretion in an obstetric population. J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 75: 1024-1033,

- 1968
- 26) 曾 敏明：妊娠末期胎児胎盤系機能検索に関する研究 —とくに尿中 Estriol を中心として—。ホと臨床, 16: 447-453, 1968
- 27) Michael, W. Y., Leon, S. and Peter, R.: Child development after pregnancies complicated by low urinary estriol excretion and pre-eclampsia. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 8: 1069-1077, 1972
- 28) 小林 隆：妊娠中毒症の Scoring 及び EPH-Gestosis の用語をめぐって。産と婦, 39: 223-268, 1972
- 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) 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
- 31) 中村正雄, 横西清次, 塚原嘉治, 福田 透：妊娠中毒症重症胎盤における病理組織学的研究。第53回日産婦関東連合地方部会講演抄録集, 59, 1976
- 32) 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
- 33) 厚生省児童家庭局母子衛生課監修：母子衛生の主なる統計 (昭和48年度), pp. 31-41, 東京, 1975
- 34) 山口龍二：胎盤機能不全。産婦治療, 24: 287-295, 1972
- 35) 野嶽幸正：胎盤機能不全。産婦の世界, 27: 235-241, 1975
- 36) Diczfalusy, E.: Endocrine function of the human fetoplacental unit. *Federation Proceedings*, 23: 791-798, 1964
- 37) Diczfalusy, E. and Mancuso, S.: Oestrogen metabolism in pregnancy. pp. 191-248, Blackwell Scientific Publication, Oxford, Edinburgh, 1969
- 38) 中山徹也：産婦人科領域における Estrogen 代謝の意義に関する研究。日産婦誌, 17: 713-722.
- 39) 中山徹也：現代産科婦人科学大系 4-D, pp. 229-235, 中山書店, 東京, 1971
- 40) 坂本正一, 小林 登：胎児医学, pp. 208-210, 同文書院, 東京, 1974
- 41) 岡田弘二, 奥村次郎：妊娠と尿中 E₃。産と婦, 43: 437-523, 1976
- 42) 鎌田昌平, 相良祐輔, 秋本晁久, 西脇新五, 井上久：基礎的検討とその価値。産婦の世界, 27: 328-331, 1975
- 43) 矢内原巧, 岩原 梢, 岡野秀子, 沖永壯一, 荒井清：測定法の検討。産婦の世界, 27: 331-337, 1975
- 44) 井上 久, 山中 恵, 鎌田昌平, 関場 香：異常妊娠・分娩と妊娠末期尿中 Estriol 値の関係。産婦の世界, 27: 1111-1117, 1975

(51. 9. 30 受稿)