

C. 産婦人科検査法

Obstetrical and Gynecological Examination

17. 胎児—胎盤機能検査

Feto-placental Function

胎児—胎盤機能検査は、胎児の well-being を診断する検査法であり、表 C-17-1 に示されるように、生理学的検査と生化学的検査がある。本稿では、これらの検査法の原理および臨床的意義について解説する。

1. 生理学的検査

1) 胎児心拍モニタリング

原理：胎児心拍を連続記録し、変動パターンにより胎児の状態を評価する検査法である。妊娠子宮に負荷(子宮収縮)を与えない状態で、胎児の自発運動(胎動)と心拍数の変化の関係をみるのが non-stress test(NST)であり、子宮収縮がある状態で子宮収縮と胎児心拍数変動との関係を評価する方法を contraction stress test(CST)という。

臨床的意義：胎動は胎児が良好な状態であることの指標であるが、NST 上の acceleration は、胎動と相関している。よって、NST で acceleration が認められれば、胎児の well-being が保たれている状態と判断できる。これに対し、CST は胎盤機能を評価する検査である。子宮収縮により子宮内圧が上がり、胎盤への血流が減少する。このため、もし胎盤機能が低下していれば、胎児への酸素供給が一時的に悪化するため、CST にて遅発一過性徐脈が認められる。また、CST にて変動一過性徐脈が認められれば、羊水量の減少による臍帯圧迫の所見と考えられるが、羊水量の減少と胎盤機能低下は相関していることが多い。

2) biophysical profile score(BPS)

BPS は、Manning et al.¹⁾により提唱された方法で、NST、胎児呼吸様運動、胎動、胎児の筋緊張、羊水量の5項目について検査を行う(表 C-17-2)。これらの項目は、胎児の低酸素症に反応して変化する。BPS は、スクリーニング検査としてだけでなく、NST が non-reassuring であった場合の二次検査として用いられる場合も多い。

表 C-17-2 に各観察項目についての判定基準を示した。それぞれ、正常であれば2点、異常であれば0点として、5項目の合計点で評価を行う。ただし、羊水量は独立した有意な項目として扱われ、他のスコアが正常であっても羊水量の減少を認める場合には、より詳細な検査が必要となる。これは、他の4項目が急性反応として起こるのに対し、羊水量の減少は慢性反応として起こっていると考えられるからである。すなわち、胎児低酸素症が慢性に続くと、頭部への血流を増加させるために、血流再配分機構により腎血流量が減少する。その結果、胎児の尿量が減少し、羊水量の減少として捉えられるのである。

BPS に基づく管理方針を表 C-17-3²⁾に示した。BPS は、妊娠25週頃から実施可能とされているが、32週未満の NST については、acceleration が10bpm 以上かつ10秒以上

(表 C-17-1) 胎児胎盤機能検査

- | |
|------------------------------------|
| 1. 生理学的検査 |
| 1) 胎児心拍モニタリング (NST, CST) |
| 2) biophysical profile score (BPS) |
| 3) 超音波 |
| i) 児体重の推定: IUGR の診断 |
| ii) 胎児血流計測 (ドプラ法) |
| 2. 生化学的検査 |
| ホルモン値の測定 |
| 1) 胎盤由来ホルモン |
| 2) 胎児由来ホルモン |

(表 C-17-2) Biophysical Profile Score(BPS)

項目	正常 (2点)	異常 (0点)
ノンストレステスト (non-stress test)	20～40分の観察で、15bpm以上かつ15秒以上の一過性頻脈が2回以上	20～40分の観察で、15bpm以上かつ15秒以上の一過性頻脈が1回、もしくは認められない
胎児呼吸様運動 (fetal breathing movement)	30分間の観察で、30秒以上持続する胎児呼吸様運動が1回以上認められる	30分間の観察で、30秒以上持続する胎児呼吸様運動が認められない
胎動 (gross fetal body movement)	30分間の観察で、胎児体幹や四肢の運動を3回以上認める(連続した運動は1回と数える)	30分間の観察で、胎児体幹や四肢の運動が2回以内
筋緊張 (fetal tone)	30分間の観察で、四肢の伸展とそれに引き続く屈曲運動、もしくは手の開閉運動を1回以上認める	30分間の観察で、四肢の伸展屈曲もしくは手の開閉運動を認めない
羊水量 (amniotic fluid volume)	羊水ポケットが2cmを超える	羊水ポケットが2cm未満

(表 C-17-3) BPSによる管理方針

スコア	判定	管理指針
10	正常	週1回の検査
≥8 (羊水量正常)		high risk (糖尿病や過期妊娠) では週2回の検査
≤8 (羊水量減少)	異常の可能性を考える	分娩を考慮
6	異常の可能性あり	<ul style="list-style-type: none"> * 羊水量減少：娩出 * 羊水量正常および36週以降で頸管熟化していれば分娩 * 再検しても6点以下であれば分娩 * 再検して8点以上ならその管理方針に従う
4	異常の可能性が高い	同日再検、6点以下なら分娩

を正常とする。

臨床的意義：BPSは、5つの項目からなる評価方法である。このため、ひとつの項目からなる評価方法に比べ、胎児の状態をより正確に捉えることが可能で、false positive, false negativeともに低い。

* modified BPS

一般臨床において、BPSをスクリーニングに用いると多くの時間を要するため、簡便かつ効果的な方法としてmodified BPSが提唱された。この検査法は、週2回のNSTと羊水量測定のみを行い、NSTがreassuringで、かつ羊水量がAFI(amniotic fluid index)で5cm以上の場合を正常と判定する。modified BPSで異常を認めた症例のみ本来のBPSを含む精査を行うことで、十分スクリーニングできるとされている。

3) 超音波検査

i) 児体重の推定

超音波による胎児計測で児体重の推定を行う。子宮内胎児発育制限(IUGR)が認められれば、躯幹部の発育のみが障害されている asymmetrical IUGR が、頭部の発育も同程度に障害されている symmetrical IUGR についての診断も行う。

原理：妊娠初期に IUGR の原因があれば、細胞の大きさだけでなく、細胞数も減少するため、symmetrical IUGR となる。原因としては、薬剤やウイルス感染、染色体異常などが考えられる。これに対し、胎盤機能不全等、妊娠中期～末期に原因があれば、主に細胞の大きさが影響を受けることや、先に述べた血流再配分機構により頭部への血流が保持されるため、頭部の発育が比較的保たれた asymmetrical IUGR となる。胎盤機能不全は、胎児への糖の輸送を減少させ、肝臓の貯蔵量も減少させるが、代償機構により頭部の栄養状態は保たれる。胎児の腹囲は、肝臓の大きさを反映しているため、腹囲が小さく、頭部の発育は正常な asymmetrical IUGR を来すこととなる。

臨床的意義：IUGR は、児の罹病率や死亡率が高く注意深い経過観察が必要である。理論的には、原因については原理で述べた通りであるが、染色体異常の児でも asymmetrical type となることもあり慎重を要する。

妊娠34週末満では、児の肺成熟が得られておらず、well-being の評価を行ったうえで、可能な限り妊娠を継続させる。妊娠34週以降は、妊娠終了(termination)を考慮するが、IUGR 児は経膈分娩時の子宮収縮に耐えられない可能性も高く、この場合には帝王切開による分娩を選択する。

ii) 胎児血流計測

超音波ドプラ法は、対象物の動きを、音の周波数の変化として捉える方法である。胎児血流計測は、母体や胎児の血管における血流量や血流速度を超音波ドプラ法により計測し、胎児血流評価を非侵襲的に行う方法として有用である。

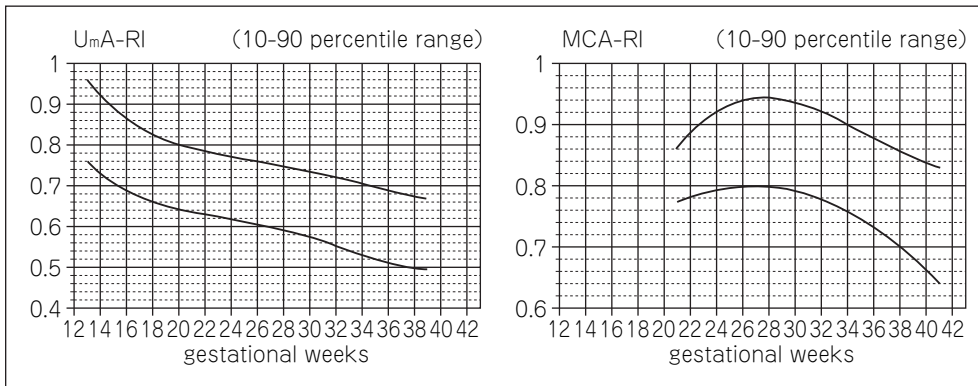
①子宮動脈

原理：母体の子宮動脈の血流中の酸素や栄養素は、胎盤を介して胎児循環に至る。子宮動脈の血流量は、妊娠初期には50ml/分であるが、末期には500～750ml/分に増大する。これは、トロホプラスト細胞が、子宮動脈の末梢血管であるらせん動脈を侵食し、血管壁筋層を破壊するために、らせん動脈が拡張し、末梢血管抵抗が減少することによる。このため、正常妊娠時の子宮動脈血流波形は、拡張末期血流速度が上昇した形を示す。

臨床的意義：正常では、妊娠20週頃には子宮動脈血流波形の拡張末期血流速度が上昇するが、上昇が認められなければ、末梢血管抵抗の増大、子宮胎盤血流の異常が示唆され、胎盤機能不全や、後の妊娠高血圧症候群発症の予知に有用である。この場合、血流波形は、拡張期血流速度の低下や、拡張早期の血流速度の一時的低下(notch)を生じることが多い。

②臍帯動脈

原理：正常妊娠において、臍帯動脈は、妊娠経過とともに血管抵抗の指標である resistance index(RI：(収縮期最高血流速度－拡張末期血流速度)/収縮期最高血流速度)は低下し、拡張末期血流速度が上昇する(図 C-17-1)。しかし、胎児胎盤機能が低下している症例では、拡張期の胎盤方向への血流が減少する。臍帯血流の血管抵抗 (RI) の増大は、胎児発育に伴う心拍出量の増大に比して、相対的に胎盤絨毛の形成不全あるいは絨毛血管の成熟不良となる結果と考えられ、IUGR にみられる代償機構のひとつである血流再配分 (brain sparing effect) が生じる機序となる。血流再配分は、四肢や腹部臓器の血流を低下させ、最重要臓器である脳の血流を増加させる防御的反応である。その結果、臍帯動脈、拡張末期血流速度は低下し、RI は上昇する。さらに状態が悪化すれば、臍帯動脈拡張期血流の途絶や逆流が認められるようになる。



(図 C-17-1) 臍帯動脈(UmA)および胎児中大脳動脈(MCA)の RI 正常曲線⁵⁾

臨床的意義：臍帯動脈の血流異常は、NSTの異常所見に先行するという報告もあるが、false positiveも多く、NSTの方がより正確であるとする意見もある。胎児血流計測はスクリーニングとしては適切でなく、IUGR児における循環動態の変化を、経時的に観察するために適切な検査であると考えられる。IUGR以外のhigh risk妊娠症例(過期産、糖尿病合併妊娠、SLE合併妊娠など)についても有用性は低いとされる。しかし、臍帯動脈の拡張期血流の途絶や逆流が認められた場合の周産期予後は不良であり、Zelop et al.²⁾は途絶が認められた場合の周産期死亡率は約10%であり、逆流が認められた場合には、約33%の死亡率であったと報告している。

③胎児中大脳動脈

原理：胎児中大脳動脈は、胎児の主要脳血管の中で、最も検出しやすい血管であるため、胎児の脳血流評価の指標として用いられる頻度が高い。胎児中大脳動脈は、正常妊娠において、妊娠経過とともに拡張末期血流速度が上昇し、RI値は低下する(図C-17-1)。胎児胎盤機能が低下した場合には、上記の血流再配分により、胎児中大脳動脈のRI値はさらに低下する。

臨床的意義：正常胎児では、臍帯動脈のRI値より胎児中大脳動脈RI値は大きい値を示しているが、臍帯動脈RI値の方が大きい値を示した場合には、胎児のwell-beingが悪化していると考えられる。

④静脈系血流

原理：胎児の静脈系血流の指標には、下大静脈や臍帯静脈が用いられる。胎児静脈血流波形は、大部分が定常流であるが、下大静脈の波形は、右心房付近で測定すると心房収縮期に逆流波を含む3相性を示す。心機能の指標として用いられるpreload index(PLI)は、心房収縮期の逆流速度と心室収縮期の流入速度の比である。胎児機能が低下している場合に、代償機構としてbrain sparing effectが起こっている状態では、胎児の心拍出量は正常範囲に保たれているが、さらに状態が悪化すると、代償機構が破綻し心不全を来す。この結果、心拍出量が低下し、右心房の収縮に伴って下大静脈への逆流波が増大し、PLIが上昇する。さらに、心不全が進行すれば、中心静脈圧も上昇して、臍帯静脈に波動が認められるようになる。

臨床的意義：PLIは、胎児の心機能を反映する。また、臍帯静脈波形において、心拍に同期した脈波が認められれば、胎児が心不全に陥っていることを示す。

2. 生化学的検査

生化学的検査としてはホルモンの測定が行われる。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、母体血中や尿中に分泌されるホルモンを測定するため、胎児胎盤機能を総合的に評価できる検査である。胎児胎盤機能の指標として用いられる主なホルモンは、ヒト胎盤性ラクトゲン(human placental lactogen; hPL)と、エストリオール(estriol; E₃)である。hPLは胎盤由来ホルモン、E₃は胎児由来ホルモンとして扱われる。

1) hPL

原理：胎盤絨毛のシンシチウム細胞(syncytiotrophoblast)から分泌される蛋白ホルモンで、分子量は22,279、191個のアミノ酸残基と2個のS-S結合を有している。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、その遺伝子は17番染色体に位置している。

hPLは、妊娠6週頃から検出され、その後34~36週まで漸増するが、この増加は胎盤重量に相関しているとされている。妊娠末期の血中濃度は5~15 μ g/mlに達するが、これは他のどんな蛋白ホルモンより高い濃度である。また、胎児にはほとんど移行せず、母体尿中にもほとんど排出されない。さらに、血中半減期は10~30分と短く、日内変動もあまり認められない。このため、血中hPL値は、胎盤機能検査のよい指標となっている。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は、分娩後急速に減少して、3時間後には検出されなくなる。

hPLの推定される作用としては、①母体の脂質分解により、血中脂肪酸を増加させ、グリコーゲンを分解し、胎児へのエネルギー供給を増加させることで胎児発育を促進する、

②抗インスリン作用を有し、母体の血中インスリン濃度を増加させる(この作用は、妊娠中に耐糖能が低下する主な原因のひとつとされている。)、③血管新生ホルモンとして胎児の血管新生に関与する、などがある。hPLは母体血中濃度が高く、臍帯血の濃度は非常に低く、胎児にはほとんど移行していないことから、胎児に対する作用は、胎児組織に対する直接作用ではなく、母体への作用を介して間接的に起こると考えられる。ヒトのシンシチウム細胞を用いた実験において、hPLの合成は、インスリンとインスリン様成長因子1(insulin like growth factor-1)により促進され、PGE₂、PGF_{2 α} によって抑制されることが示された。

臨床的意義：血中hPL値は、胎盤重量にほぼ相関しており、その分泌調節に胎児の関与が少ないため、胎盤の発育増大の評価に適している。hPLは妊娠末期には5~15 μ g/mlとなり、hPLが減少傾向を示したり、妊娠末期において4 μ g/ml以下であれば、胎盤機能不全によるIUGRや、子宮内胎児死亡(IUFD)が高率となる。しかし、胎児の状態を直接反映するわけではないので、IUFDを来してもすぐには低下しない。

2) E₃

原理：胎児の副腎は特異な臓器であり、特に妊娠末期には、成人の副腎と変わらない重量となり、100~200mg/日のステロイドを生成する⁴⁾。これが妊娠中に母体血中ステロイドホルモンが著明に増加する主な原因である。

胎児副腎から分泌された dehydroepiandrosterone sulfate(DHEA-S)の一部は、胎児肝臓で16 α -hydroxylaseの作用を受けて16 α -OHDHEA-Sとなり、胎盤に吸収される。16 α -OHDHEA-Sは、胎盤でE₃に変換され、母体血中に分泌され、母体肝臓で抱合された後、母体尿中に排泄される。E₃はほとんどが胎児由来であり、特に妊娠末期には約90%に達する。このため、胎児の副腎や肝臓、胎盤の機能低下があるとE₃が低下し、胎児胎盤機能の指標として用いられる。

臨床的意義：正常妊娠の尿中 E_3 値は妊娠週数がすすむにつれて上昇し、妊娠末期では40 mg/日となる。 E_3 の正常下限は15mg/日であるが、20mg/日以下になった場合は胎児胎盤機能不全に注意を要する。10mg/日以下は危険とされる。

E_3 が低下する主な胎児側の原因は、胎盤機能不全、IUGR、IUFD のほか、無脳児、先天性副腎低形成、21 trisomy (Down syndrome) などがあげられる。無脳児は、視床下部—下垂体機能が欠如しているため、ACTH が分泌されない。このため、胎児副腎皮質の胎児層が欠如し、DHEA-S の分泌が行われず、 E_3 値が低値を示す機序が考えられる。また、ACTH は胎盤を通過せず、母体の ACTH が胎児に移行することはない。21 trisomy の児については、経験的に E_3 値が低値を示すことが知られ、このような trisomy の児において、副腎でのステロイド合成が適正に行われなためと考えられている。事実、21 trisomy の症例では、DHEA-S が羊水中でも母体血中でも低値を示す。

母体に副腎皮質ホルモンを投与している場合や、母体の腎機能が低下している場合にも尿中 E_3 値は低値を示す。母体への副腎皮質ホルモン投与は、母体および胎児の下垂体からの ACTH 分泌を抑制し、副腎からの DHEA-S 分泌を低下させる。このため、胎盤での E_3 合成が低下する。母体の腎機能が低下している場合には、尿中 E_3 値は低値を示すが、血中濃度は正常範囲内である。

原理で述べた産生機序を考慮すると、 E_3 は、胎児と胎盤両者の機能を反映している点が長所であるが、胎児の循環動態を real time に反映していないことから、胎児の急性の機能低下を評価することはできないという短所がある。

3. 臨床的意義

胎児胎盤機能検査は、胎児の well-being を把握する重要な検査である。これまでに述べたいずれかの検査で異常が認められた場合には、他の検査を併用し、総合的に判断する必要がある。最近は、生理学的検査の有用性が高く評価されており、生化学的検査はあまり用いられない傾向にある。理由としては、生理学的検査は real time に胎児の状態を評価できるのに対し、生化学検査は、胎児の状態を real time には捉えられない点があげられる。また、NST や超音波検査は侵襲がない検査であり、必要に応じて、いつでも繰り返し行うことができる点も長所である。生化学的検査は、胎盤で生成され、あるいは胎児で代謝された後のホルモン等の測定であり、胎児胎盤機能を総合的に評価することが可能と考えられるが、感度・特異度が低い。

常に胎児の well-being を把握することが、適切な妊娠管理を行う基本であると考えられる。一般臨床において、胎児胎盤機能のスクリーニング検査は、超音波による胎児計測と NST あるいは BPS (あるいは modified BPS) で行い、IUGR などのハイリスク症例に対しては、BPS、超音波ドプラ法による血流計測を繰り返し行う必要がある。超音波ドプラ法による血流計測は、検査に時間を要するが、経時的に胎児の循環動態を評価することができる方法である。すなわち、胎児循環不全が生じる前に血流再配分を早期に検出できるので、特に IUGR の管理には有用である。ただし、これらの検査は、ストレスのない状態での胎児の well-being を評価する検査であり、分娩など子宮収縮に伴うストレスが存在する場合の胎児の well-being の判定は、CTG (cardiotocogram) による胎児心拍モニタリングが必要である。

《参考文献》

1. Manning FA, Platt LD, Sapos L. Antepartum fetal evaluation : Development of a fetal biophysical profile. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 136 : 787
2. 日本産婦人科医会. 妊娠中・後期の超音波検査. 2006 : 32

3. Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery Doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 434
4. Gary Cunningham F, Kenneth J. Leveno, Steven L. Bloom, John C. Hauth, Larry C. Gilstrap, Katharine D. Wenstrom. *Williams Obstetrics*, 22nd ed. McGRAW-HILL. 2005: 78
5. 篠塚憲男, 升田春夫, 香川秀之, 武谷雄二. 超音波胎児計測における基準値の作成. *超音波医学* 1996; 23: 877—888

〈村林 奈緒* 佐川 典正*〉

*Nao MURABAYASHI and Norimasa SAGAWA

**Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medicine, Mie University, Mie*

Key words : Fetal well-being · Feto-placental function · IUGR

索引語 : 胎児胎盤機能, 胎盤機能不全, 子宮内胎児発育制限, 胎児低酸素症
