

I. U. G. R. (子宮内胎児発育障害)

診断基準の検討

研究第1部 穂垣正暢・可児和美・千賀悠子
岡井 崇・三上 醇(愛育病院)
研究協力者 久保武士・原 量宏・箕浦茂樹

I はじめに

いわゆる「胎児の発育」が正常であるかどうかを判定するには、決して容易ではない。それは、胎児の体重、身長等の身体的成長とともに、胎児の臓器の機能的成熟や胎盤機能についても考慮する必要があるからである。また一方で、最近の測定技術、検査法の進歩にともない胎児、胎盤機能を含めたより高度の内分泌学的、生化学的アプローチを駆使して総合的に診断することが期待されるようになった。

また一方で胎児の「身体的な発育」についても、従来の子宮底のみならず、超音波断層による児頭大横径の測定など、新しい超音波技術の導入が企てられ胎児診断に

新しい視点がひらけつつある。

しかし、これらの技術によって得られる多面的でしかもそれぞれが独立した情報を、どのように総合的に関連づけ評価するかについては必ずしも十分ではない。その意味で今回は、多面的な情報処理技術を導入して、子宮内発育障害(IUGR)の事例診断を試みたので報告する。

さらに愛育病院産婦人科では実際の妊婦外来で、そのシステムを利用して積極的にIUGR(Intra Uterine Growth Retardation)の診断を行なっているのので、ここに紹介する。

II 実験方法

1) IUGR事前診断のための児体重推定方法

児体重を推定する方法は種々考案されており、従来から用いられていたのは下記の3つの方法に分かれる。

- ① 子宮底長による方法
- ② X線を利用する方法
- ③ 超音波断層法を利用する方法

これらの方法はいずれも独立して、児体重推定に用いられていたが、それぞれが独立した情報を与えるのみであった。しかも得られた測定値の精度が必ずしも充分ではないところに本質的な問題が残されている。その意味で各症例の統計処理によって得られたデータにもとづいて基準値を算出し、より精度を高めるとともに個々の症例ごとの情報を勘案して推定値を求めることが必要である。たとえば、妊娠中毒症、あるいは糖尿病妊娠などの症例については、母体の生化学データその他を考慮した上で児体重の推定を行うことが望ましいといえよう。

その意味で今回我々は、多変量解析にもとづく児体重の推定を行うこととした。

2) 多変量解析による児体重の推定、診断法

児体重を推定するために、その指標となる基本的な情報は沢山あるが、一つの情報のみから推定する方法には限界がある。例えば子宮底長はかなりよく児体重と相関する。我々の今回の統計では、正常症例では相関係数、0.519、IUGR疑診例では0.262となり、子宮底長単独で児体重を推定しても一定の誤差は避けられず、特にIUGR疑診例では、誤差範囲はさらに広がる。またBPD単独でも同様である。そこで、この様な児体重と相関する諸因子を総合的に評価して児体重を推定する方法が考えられる。しかし多くの情報の関連性を定量的に評価するのは非常に複雑である。さらに、それをもとに至適な児体重推定式を作る事は人間の計算能力では不可能に等しいのでこの計算をコンピューターに実行させる

のである。一旦計算式ができれば、後は諸計測値を式に代入するだけで推定児体重が得られる訳で、これは手計算でも、可能ではある。つまり我々のコンピューターによる診断とは、多くの情報を数的に分析する事によって単一の情報によるよりも正確に児体重を推定しようとする多変量解析の一方法であり、その計算にコンピューターを利用するのである。

3) IUGR事例診断システム

従来までの児体重推定の回帰式は、正常症例を中心に計算されたものが大多数である。SFD児の様な異常児の場合、推定値と実際の児体重との誤差が大きくなるのは当然の事である。また超音波断層法による児頭大横径測定も、SFD児は、いわゆる「頭でっかち」である場合が多い事を考えれば、異常児の体重推定には、おのずと限界のある事がわかる。

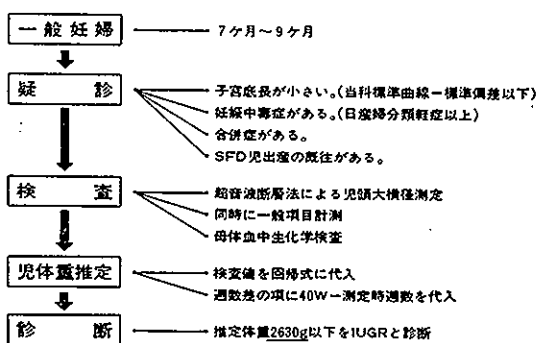
我々は、SFD児や、その境界領域の胎児の体重をより正確に推定する事を目的とし、そのために、臨床的に胎児の発育障害が疑われる症例のみを集め、それらについて検討を加えた。いわば、異常群についての統計であり、異常児の児体重推定である。

次に、児体重推定式を作成するに至った過程並びに、当科の妊婦外来で実施しているIUGRの診断システムを順に説明する。

① 疑診例抽出の基準

まず臨床的に胎児の発育障害を疑うことから始める。これは個々の医師の主観によるものではなく一定の基準によるものでなければ意味がない。さらにSFD児を見落さないためにも基準の枠を適当に広くしておく必要がある。過去のデータを検討した結果、SFD児は妊娠中に次の4つの基準のいずれかにあてはまる事が判明したので、それを疑診例抽出の基準と定めた。(第1図)

第1図 愛育病院産婦人科における診断基準



- i) 子宮底長が小さい(当科標準曲線マイナス標準偏差値以下)
- ii) 妊娠中毒症がある(日産婦分類軽症以上)
- iii) 全身的合併症がある
(肝・腎疾患, 代謝・内分泌疾患, 膠原病, アレルギー疾患, 心・血管・血液疾患, 悪性腫瘍, 感冒を除く感染症, 精神神経疾患)
- iv) SFD児出生の既往がある

通院中の7~9カ月の妊婦を対象に上記基準のいずれかが認められる妊婦をIUGR疑診例として抽出した。

② 検査項目

疑診妊婦については、妊婦診察の一般検査項目に加えて、下記の諸検査を行ない、実際に児体重とどのような相関があるかを検討した。諸検査項目としては超音波断層法により児頭大横径、母体血中生化学、糖負荷テスト血中プロゲステロン、尿中エストリオールを選んだ。その理由は、胎児の発育に影響を与えるか、もしくは胎児の発育度を知る指示となり得る検査の内で、外来通院にて簡便に実施できるものが適当であり、特殊な検査は、実際の臨床診断に直ちに利用できないからである。

III 実験成績

1) 各種の諸検査値と児体重の相関

前述した検査を施行した疑診妊婦の出産を待ち、出生児体重と、諸検査値との相関を検討した。

① 児体重と一般所見との相関

第1表が疑診例97例(昭和50年1月~12月)の一般所見と出生時児体重との相関係数である。アンダーリスクは5%の危険率で有意であることを示す。合併症の有無、切迫流早産の有無、胎盤付着部位の異常の各項目は異常ナシを0、異常アリを1としてscoringした。胎盤付着部位は、超音波断層法の所見により判定した。

第1表 児体重と一般所見との相関係数

分娩週数	0.49365 *
分娩時子宮底長	0.68270 *
分娩時腹囲	0.44470 *
母体身長	0.20308 *
分娩時母体体重	0.29470 *
経産回数	0.21730 *
前回児体重	0.59833 *
合併症の有無	-0.13956
切迫流早産の有無	-0.34082 *
胎盤付着部位の異常	0.02498

* 印は、5%の危険率で有意の相関あり

②児体重と生化学検査との相関

生化学検査の内、腎機能に関する血中尿素窒素、(BUN)クレアチニン、尿酸各値と出生時児体重との相関係数を第2表に示す。34週以降は一貫して逆相関が認められ、また相互の相関係数も高いので腎機能と児体重は相関があると考えられる。その他、肝機能検査や、脂質代謝、電解質等と出生時児体重とは一貫した傾向が認められず、同一項目においても、週数によるバラツキが多く有意な相関は見いだせなかった。

第2表～a

児体重と腎機能との相関係数

BUN	(30W)	0.03567	
	(34W)	-0.58399	*
	(38W)	-0.43626	*
	(分娩時)	-0.35217	△
Creatinine	(30W)	0.09792	
	(34W)	-0.38577	*
	(38W)	-0.28012	
	(分娩時)	-0.11776	
Uric Acid	(30W)	0.15559	
	(34W)	-0.48064	*
	(38W)	-0.32082	△
	(分娩時)	-0.35685	△

*印は、5%の危険率で有意の相関あり
△印は、10%の危険率で有意の相関あり

第2表～b

児体重と肝機能との相関係数

GOT	(30W)	0.05471		ZTT	(30W)	0.10050	
	(34W)	-0.10538			(34W)	-0.04543	
	(38W)	-0.33004	△		(38W)	-0.17888	
	(分娩時)	-0.05374			(分娩時)	-0.02179	
GPT	(30W)	-0.09619		Al-P	(30W)	0.11732	
	(34W)	-0.19414			(34W)	-0.34358	△
	(38W)	-0.24082			(38W)	-0.28645	
	(分娩時)	-0.10093			(分娩時)	0.04677	
T.P	(30W)	0.18163		LAP	(30W)	0.11543	
	(34W)	-0.05555			(34W)	-0.09545	
	(38W)	-0.15487			(38W)	0.02869	
	(分娩時)	-0.59512	*		(分娩時)	0.33430	△
Alb.	(30W)	-0.21122		LDH	(30W)	0.13407	
	(34W)	0.23725			(34W)	-0.13297	
	(38W)	0.02042			(38W)	-0.11711	
	(分娩時)	-0.48169	*		(分娩時)	-0.05461	

*印は5%の危険率で有意の相関あり
△印は10%の危険率で有意の相関あり

③児体重と糖負荷テスト値との相関

糖負荷テスト(50g静脈血)による血糖値と出生時児体重の相関係数を第3表に示す。60分値に有意の相関が

認められる。下の項は空腹時血糖を妊娠週数別に検討したものであるが、児体重と順相関の傾向が認められるものの5%の危険率で有意とはいえない。

第3表 児体重と血糖値との相関係数

GTT.	(vor)	0.07982	
	(30分)	0.46512	△
	(60分)	0.69146	*
	(120分)	-0.03313	
VOR.	(30W)	0.23219	
	(34W)	0.17663	
	(38W)	0.01729	
	(分娩時)	0.16022	

*印は、5%の危険率で有意の相関あり
△印は、10%の危険率で有意の相関あり

④児体重と妊娠中毒症との相関

第4表の上段は、妊娠中毒症(-)を0、軽症を1、重症を2とscoringした場合の出生時体重との相関係数であり5%の危険率では有意とはいえない。そこで妊娠中毒症の重症度をより細かく分類するためにGestosis Indexのscoringに従って定量化した。下段にその相関係数を示す。第4表にみるように34週及び38週に有意な逆相関が認められる。その他の検査値と出生時児体重との相関は推定式に利用できる程の有意なもの認められなかった。

第4表 児体重と妊娠中毒症との相関係数

妊娠中毒症の有無	-0.18295
Gestosis Index (30W)	-0.06273
(34W)	-0.24003 *
(38W)	-0.27874 *
(分娩時)	0.04383

*印は、5%の危険率で有意の相関あり

2) 児体重推定の重回帰式

以上の成績をもとにして、相関係数が高いものを選び臨床的意味づけを考慮して、重回帰分析を行った。説明変数の選択には多くの問題を含むが、紙面の関係上詳細は省略する。第5表に出生時児体重及び説明変数相互の相関行列の一部を示す。

児頭大横径を測定した妊娠週数が症例により異なるため、分娩週数と測定週数の差を変数の一つとして加えた。これによっていつ大横径を測定しても任意の週数の児体重を推定できることになる。第6,7表に現在当科で

第5表 児体重と説明変数の相関行列

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
1. 児体重	1.0000	0.00254	-0.05056	0.19881	0.22049	<u>0.36036</u>	0.28222	0.10678	<u>0.33278</u>	-0.11954	-0.56590	-0.55695	<u>0.68103</u>			
2. 年令		1.0000	0.30139	-0.23372	0.27806	0.23252	0.30565	<u>0.53942</u>	-0.05987	0.32299	0.02202	0.18337	0.06550			
3. 経産回数			1.0000	0.00836	0.03343	0.09174	0.00193	0.17696	0.06744	0.10921	-0.00256	<u>0.38707</u>	0.09463			
4. 週数差				1.0000	-0.81947	-0.56722	-0.60043	-0.04990	0.06946	-0.19149	-0.09479	-0.18122	<u>0.49565</u>			
5. 測定時週数					1.0000	0.71989	<u>0.72459</u>	0.19653	0.16361	0.24152	-0.21455	-0.18251	0.07870			
6. 大横径						1.0000	<u>0.74501</u>	0.26680	0.25711	0.15083	-0.30614	-0.24383	0.09984			
7. 子宮底								1.0000	<u>0.39296</u>	0.15873	0.31922	-0.09341	-0.10223	0.03205		
8. 腹囲									1.0000	0.11040	<u>0.55005</u>	0.08253	-0.05106	0.27780		
9. 身長										1.0000	<u>0.54813</u>	-0.13514	-0.23466	<u>0.35439</u>		
10. 体重												1.0000	0.16548	0.06226	0.08551	
11. BUN 34W													1.0000	<u>0.50751</u>	-0.39267	
12. Tox. 34W															1.0000	-0.61282
13. 分娩週数																1.0000

アンダーラインは5%の危険率で有意の相関あり

第6表 児体重推定の重回帰式 (1)

$$y = \hat{\beta}_0 + \sum_{i=1}^n \hat{\beta}_i X_i$$

	変数	係数	平均	標準偏差
X ₁	年令	5.16060	28.26471	4.15830
X ₂	経産回数	-65.46156	0.50000	0.61546
X ₃	週数差	110.36072	3.50000	2.94649
X ₄	測定時週数	92.02370	35.77059	2.65130
X ₅	大横径	39.23140	8.45294	0.53668
X ₆	子宮底	43.08434	30.18235	2.55728
X ₇	腹囲	8.33957	87.55882	5.56472
X ₈	身長	24.29487	157.22059	5.29321
X ₉	体重	-19.20158	56.87059	2.65130
X ₁₀	BUN 34W	-24.84793	11.72059	4.80402
	常数項	-5812.88133		
\bar{y}	児体重		2776.88235	424.02714

重回帰係数 0.82983
標準誤差 283.42523

第7表 児体重推定の重回帰式 (2)

$$y = \hat{\beta}_0 + \sum_{i=1}^n \hat{\beta}_i X_i$$

	変数	係数	平均	標準偏差
X ₁	年令	8.87789	28.26471	4.15830
X ₂	経産回数	-28.09112	0.50000	0.61546
X ₃	週数差	115.51447	3.50000	2.94649
X ₄	測定時週数	98.17947	35.77059	2.65130
X ₅	大横径	90.58531	8.45294	0.53668
X ₆	子宮底	39.22982	30.18235	2.55728
X ₇	腹囲	3.97839	87.55882	5.56472
X ₈	身長	24.49961	157.22059	5.29321
X ₉	体重	-20.74107	56.87059	2.65130
X ₁₀	Tox 34W	-34.85141	1.14706	1.84444
	常数項	-6306.65461		
\bar{y}	児体重		2776.88235	424.02714

重回帰係数 0.80153
標準誤差 303.70378

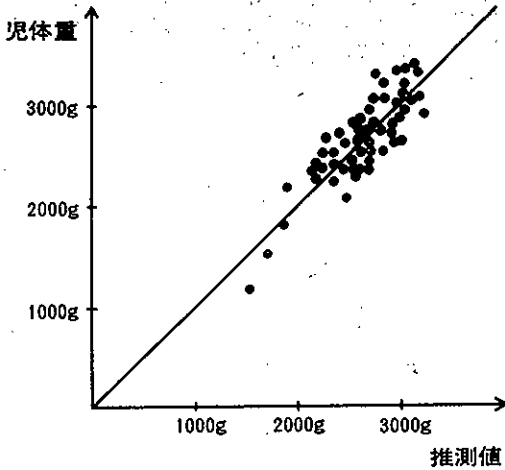
使用している重回帰式を示す。説明変数を変えてさらに標準誤差の少ない式を使用することも可能ではあるが、前述したように日常臨床に使用するために、特殊検査を省き、できるだけ一般的なものを組合せて作成した。

第2,3図は、重回帰式による推定体重をX軸に、出生児体重をY軸にとりプロットしたものである。

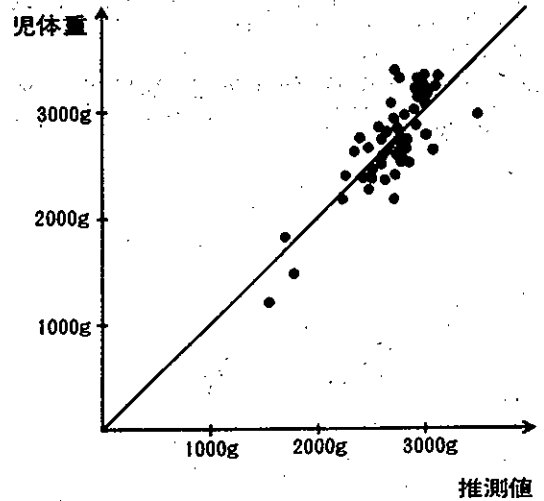
3) 愛育病院産婦人科のIUGR診断基準

第1図に当科のIUGR診断基準を示したが、まづ4つの基準のいづれかにあてはまるものを疑診例とし、諸検査を行ない、データを回帰式に入れる。この際、週数差の項には40週より児頭大横径測定時週数を引いた値を入れることによって、その妊婦が40週0日に出産したと仮定した場合の推定児体重が算出される。この値が2630g以下をIUGRと診断する。

第2図 児体重と推測値の比較 (1)



第3図 児体重と推測値の比較 (2)



IV 考 按

分娩前に児体重を予測することは周産期の管理上極めて重要である。児体重推定の方法は種々考えられるが、単一の情報に基づく方法には限界があり、特に発育障害が疑われる場合にはなおのこと予測が困難である。当科ではコンピューターを利用して多くの情報を定量的に評価し、児体重をより正確に推定するシステムを開発した。ポイントをSFD児の予測に置き、その境界領域の児体重推定を主眼とした。一年間のProspectiveな研究の結果えられた情報をもとに試作した診断基準はInternal checkで、73%の正診率が認められたので、現在それを妊婦外来で適用している。基本的には、多変量解析による児体重推定は、症例数を増し、独立した因子数を出来るだけ多くとり入れることによって誤差を減少させることが可能である。したがって、今後は内分泌学的諸検査を含めた多数のパラメーターの測定とともに、妊娠期間による各因子の変動などについて基本的な情報処理を行なうことによって、児体重推定をより正確に行なうことが望まれる。

その意味で、この報告は新しく多変量解析にもとづく計算機診断を、子宮内胎児発育障害児(IUGR児)の早期発見に適用した最初の試みであり、今後はさらに基本的なパラメーターを増加させて、正診率を向上させることが期待できるといえる。

参 考 文 献

1) 岡井崇, 穂垣正暢, 可児和美, 三上醇, 千賀悠子: IUGR(子宮内胎児発育障害)診断基準, 28回日産婦総会抄録集, P80, 1976

2) 丸山正次, 上原一浩, 矢内原巧, 中山徹也, 三上醇, 穂垣正暢: SFDにおける妊婦血中ホルモン値について, 52回日産婦関連地会抄録, P45, 1976
 3) 本多洋, 千賀悠子: 妊婦の体重増加とその妊婦分娩胎児発育への影響について, 産婦治療, 31(6)46, 1975
 4) 天野和彦他: 肥満と妊婦・分娩, 日産婦誌, 27(3); 181, 1975
 5) 我妻発他: 妊婦の体重変動について, 産と婦, 44(3); 351, 1969
 6) 船川幡夫: 低体重児についての統計的観察および在胎週数別体重および身長基準について, 児科臨床, 17(7); 872, 1963
 7) Brent, R.L. and Jensch, R.P. (1967). Intrauterine growth retardation. *Advan. Teratol.*, 2, 140
 8) Gruenwald, P. (1966). Growth of the human fetus. I. Normal growth and its variation. *Amer. J. Obst. Gynec.*, 94, 1112
 9) Gruenwald, P. (1967). Growth of the human fetus. *Apvan. Reprod. Physiol.*, 2, 279
 Dunn, P.M. and Butler, N.R. (1971). Intrauterine growth. A discussion of some of the problems besetting its measurement. In: *Biological Aspects of Demography*. Symposia of the Society for the Study of Human Biology, Vol. 10, p. 147. (W. Brass, editor) (London: Taylor and Francis)
 10) Gruenwald, P. (1971). Fetal deprivation and placental insufficiency. *Obst. Gynec.*, 37, 906
 11) McKeown, T. and Record, R.G. (1953). The influence of placental size on foetal growth in man, with special reference to multiple pregnancy. *J. Endocrinol.*, 9, 418

- 12) Second European Congress of Perinatal Medicine (1970). Working party to discuss nomenclature based on gestational age and birth weight. *Arch. Dis. Childn.*, 45, 730
- 13) World Health Organization (1950). Final report expert group on prematurity. *Wld. Hlth. Org. Tech. Rep. Series 27*

- 14) World Health Organization (1961). Expert Committee on Maternal and Child Health: Public health aspects of low birth weight. *Wld. Hlth. Org. Tech. Rep. Series, 217*