

初期切迫流産患者の予後判定に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8932

初期切迫流産患者の予後判定に関する研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任: 岡田 晃教授)

国立金沢病院産婦人科 (指導: 高邑昌輔博士)

松 山 毅

(昭和56年7月24日受付)

本論文の要旨は、昭和54年9月20日第24回日本不妊学会総会、昭和55年5月11日第33回日本産婦人科学会総会にて発表した。

Key words threatened abortion, ultrasound scanning, prognostic index

初期切迫流産患者の予後判定は臨床医にとって重要かつ難かしい問題の一つと言え母子の健康を保全する為にも予防対策上欠く事ができない。的確な予後判定を行なうことができれば患者の負担になる無用な長期加療をさけることが可能になり、産婦人科医にとっても非常に有意義なものとなる。従来初期切迫流産患者の予後判定は内分泌学的検査により行われてきたが近年超音波断層装置 (特に電子スキャン法) の著るしい発達、普及によってこの方面からも切迫流産患者の予後判定が試みられる様になってきた。特に電子スキャン方式の導入はより正確な初期切迫流産患者の予後判定を可能にした。従来切迫流産の診断基準としては一般に子宮出血、下腹痛及び腰痛が重要視されているが実際これらの症状が流産に起因しているか否かの判定は困難な事が多い。電子スキャン法の導入以来定義に従い胎児が生存し、しかも流産が切迫している症例を真の切迫流産として取り扱う意見もあるが本研究では電子スキャン法による検査も予後判定の手段として考え切迫流産の診断基準は子宮出血、下腹痛及び腰痛とした。これ迄初期切迫流産患者の予後判定について数多くの報告があるがその判定基準は余りに大雑把なものや逆に細かすぎるものが多く実地臨床では満足すべきものとは言えない場合が多かった。そこで本研究では初期切迫流産患者の予後を内分泌学的な面及び電子スキャン方式超音波診断法の面から検索し且つかかる検査を施行すれば初期切迫流産患者の予後を正確、

迅速に行う事が可能かについて検討を加えた。

対象及び方法

1973年1月より1980年12月迄の8年間に国立金沢病院産婦人科に切迫流産の診断で入院した妊娠4週+0日から妊娠15週+6日迄の妊婦510名を対象とした。月経周期が著しく不順なものや特別な疾患を有するものは調査の対象から除外した。

測定方法は尿中HCG (人絨毛性ゴナドトロピン) 半定量はOrganon社のPregnosticonを用いて早朝尿の 5×10^3 IU/L, 10×10^3 IU/L, 30×10^3 IU/Lについて測定した。serum HCG β -subunit, serum progesterone, serum estrogenの3分画, human placental lactogen (HPL), α -fetoprotein (α -FP) は早朝安静時、肘静脈より採血しRIAにて測定、urinary estrogenの3分画は一日尿をRIAにて測定した。urinary HCG β -subunit は早朝尿をRIAにて測定した。urinary pregnanediol は一日尿をgas liquid chromatographyにて測定した。HCG β -subunitの測定にはCIS社のHCG β -RIA Kit, HPLの測定にはRadiochemical CentreのHPL Immunoassay Kit, α -EPの測定にはダイナボットRI研究所の α -FETO-RIA KITを使用した。腔スミアは腔側壁の上1/3の部位から採取しPapanicolaou染色を行い細胞200個中のcornified cellを算出した。また早朝尿を用いての尿沈渣スミアも腔スミアと同様の染色及び算出を施行した。超音波断層装置は東芝電機

Prognosis in Early Threatened Abortion. Tsuyoshi Matsuyama, Department of Public Health (Director: Prof. A. Okada), School of Medicine, Kanazawa University, Department of Obstetrics and Gynecology (Chief: Dr. S. Takamura), Kanazawa National Hospital.

SONOLAYER-L MODEL SAL-20A を使用しホルモン検査の際、同時に施行した。検査は最低週一回は行なうこととし治療は安静のみを原則とし、診察所見、症状等も参考にし流産例は全て病理学的検索を行なった。

成 績

1) 尿中 HCG 半定量

尿中 HCG 半定量を施行した患者は 446 名で妊娠 5 週以前では 5×10^3 IU/L が陰性でも妊娠継続例が多くみられた。妊娠 6 週～7 週では 5×10^3 IU/L が陽性を示せば 93% (217/234) は妊娠継続が可能であり妊娠 8 週以後では 30×10^3 IU/L が陽性を示せば 95% (118/124) が妊娠継続が可能であった (表 1)。

2) serum HCG β -subunit

serum HCG β -subunit を測定した患者は 119 名で妊娠 6 週以前では 30 ng/ml 以上を示せば 95% (39/41) が妊娠継続可能、妊娠 7 週で 60 ng/ml 以上を示せば 92% (22/25) が妊娠継続可能、妊娠 8 週で 200 ng/ml 以上を示せば 100% (15/15) が妊娠継続可能、又妊娠 9 週以後では 140 ng/ml 以上を示せば 100% (21/21) が妊娠継続が可能であった (図 1)。

3) urinary HCG β -subunit

urinary HCG β -subunit を測定した患者は 106 名で妊娠 6 週以前では 30 ng/ml 以上を示せば 92% (36/39)

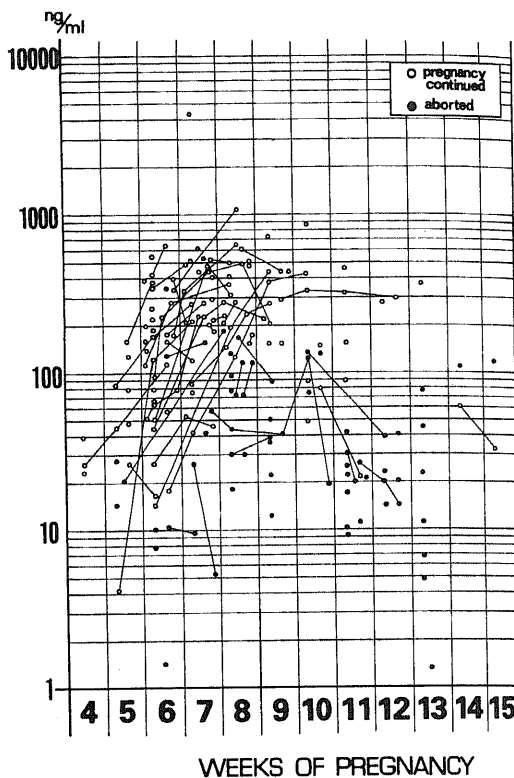


Fig. 1. Serum HCG β -subunit levels

Table 1. the pregnancy test in graduated dilutions of morning urine

HCG	WEEK	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
30000% \oplus	PC		1	33	37	47	30	19	11	8	2	1	
	A			1	2	3			1		2		
30000% \oplus	PC		2	6	4	3	4	3	1				
	A				1	4	1	1	4		1		
10000% \oplus	PC		20	54	64	51	34	32	14	11	6	4	3
	A		1	3	4	14	15	11	8	7	2		
10000% \oplus	PC		3	6	5	1	1					2	
	A		1	1		2	6	4	3	7			
5000% \oplus	PC		8	5	3	3							1
	A		2	3	2	2	5	8	5	6		2	2
5000% \oplus	PC	1	3	3	1								
	A			1	1	1		2	4	4	1		
5000% \ominus	PC	4	3	1	1	1							
	A		1	3	8	4	3	2	7	15	8	1	2

A = No. of patients who aborted PC = No. of patients who continued to term

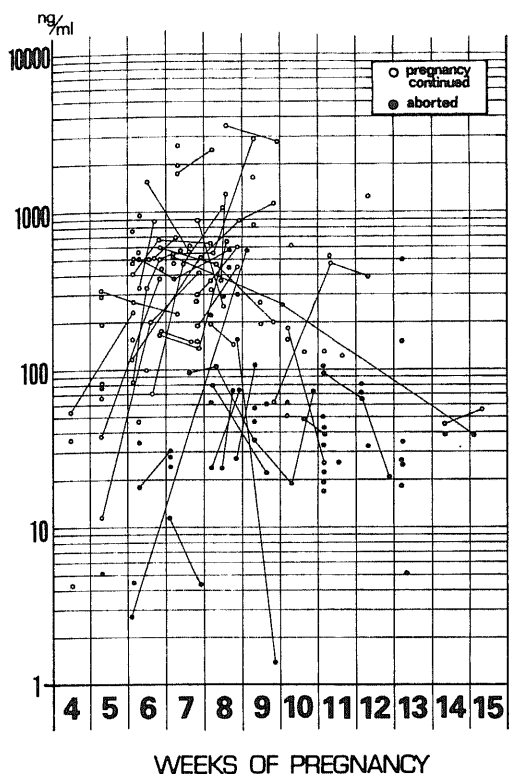


Fig. 2. Urinary HCG β -subunit levels

が妊娠継続可能、妊娠7週で100 ng/ml以上を示せば91% (30/32) が妊娠継続可能、妊娠8週で300 ng/ml以上を示せば88% (14/16) が妊娠継続可能、又妊娠9週以後では120 ng/ml以上を示せば82% (18/22) が妊娠継続可能であった (図2)。

4) urinary pregnanediol

urinary pregnanediolを測定した患者は105名で妊娠15週以前に2mg/24hr以上を示せば98% (62/63) が妊娠継続可能であった (図3)。

5) serum progesterone

serum progesteroneを測定した患者は85名で妊娠7週以前では低値でも妊娠継続例が多く見られ、妊娠8週以後に20 ng/ml以上を示せば98% (43/44) が妊娠継続可能であった。しかし20 ng/ml以下を示すものが79%もみられこれらの値は黄体期のlevelと差がない (図4)。

6) α -fetoprotein (α -FP)

α -FPを測定した患者は145名で妊娠週数に関係なく30 ng/ml以上を示せば概ね予後が良好と言えるが妊娠初期には20 ng/ml以下を示すものが87%もみられ非妊婦との差がみられないものが多かった (図5)。

7) human placental lactogen (HPL)

HPLを測定した患者は126名で妊娠11週以後で0.2 μ g/ml以上を示せば概ね予後が良好と言えるが表

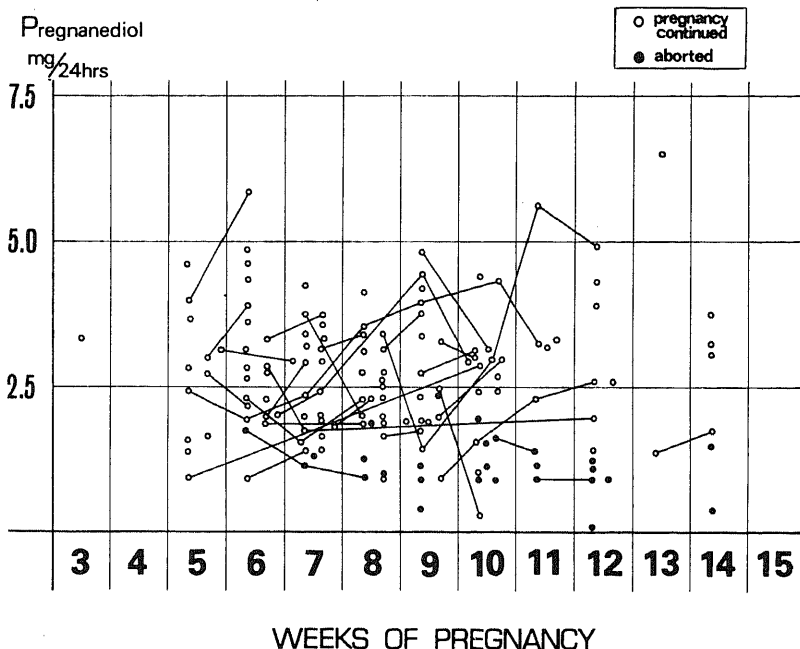


Fig. 3. Urinary pregnanediol levels

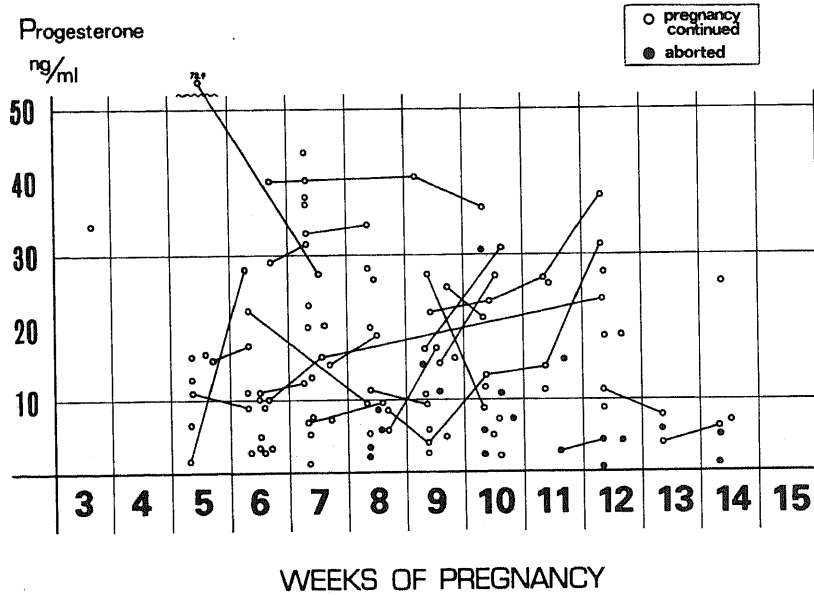


Fig. 4. Serum progesterone levels

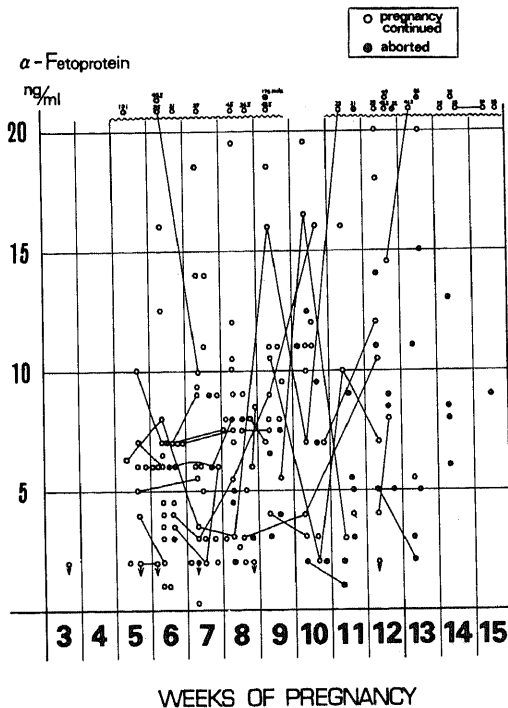


Fig. 5. Serum α -fetoprotein levels

Table 2. Gestational age at hospitalization for threatened abortion

Weeks of gestation	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Number of patients	4	51	89	86	75	51	51	52	46	29	14	12

2の如く初期切迫流産患者が多くみられる妊娠6週～9週では0.06 μ g/ml以下を示すものが多く妊娠継続群と流産群に差を認めなかった(図6).

8) serum estrone (S-E₁)

S-E₁を測定した患者は40名で妊娠週数に関係なく0.2 ng/ml以上を示せば90% (19/21)が妊娠継続可能であった。しかし0.2 ng/ml以下でも47% (9/19)に妊娠継続例が見られた。又妊娠10週以後に0.2 ng/ml以下を示せば87% (7/8)が流産した(図7)。

9) serum estradiol (S-E₂)

S-E₂を測定した患者は41名で妊娠週数に関係なく0.2 ng/ml以上を示せば全例(26/26)妊娠継続可能であった。逆に0.2 ng/ml以下を示せば80% (12/15)が流産した(図8)。

10) serum estriol (S-E₃)

S-E₃を測定した患者は44名で図9の如く20 pg/ml以下を示すものが57%もみられ妊娠継続群と流産群に差を認めなかった(図9)。

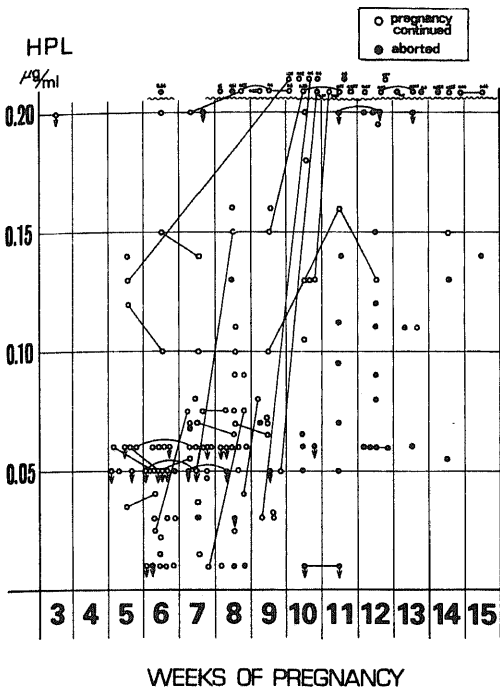


Fig. 6. Serum HPL levels

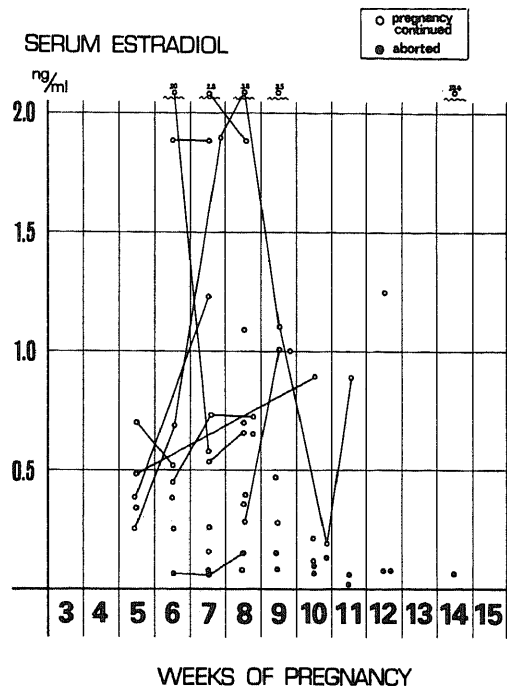


Fig. 8. Serum estradiol levels

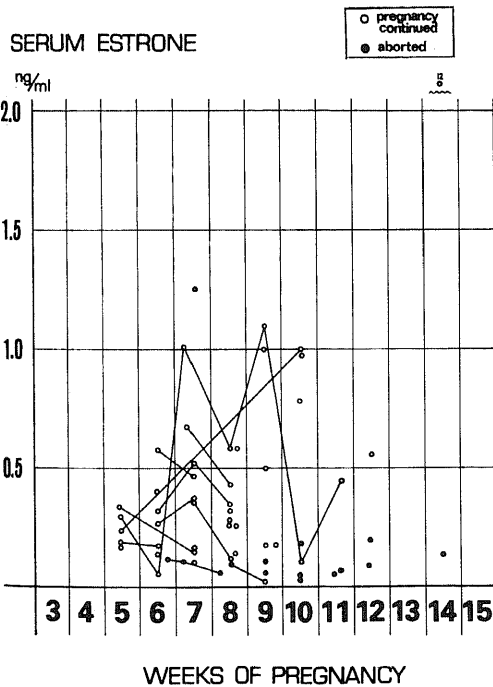


Fig. 7. Serum estrone levels

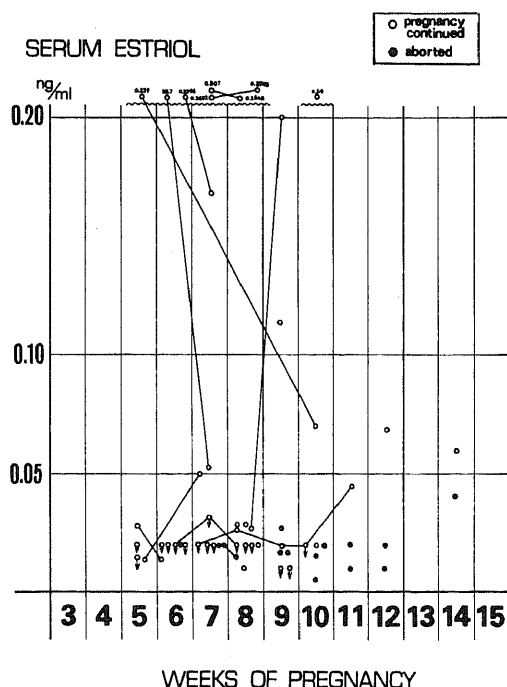


Fig. 9. Serum estriol levels

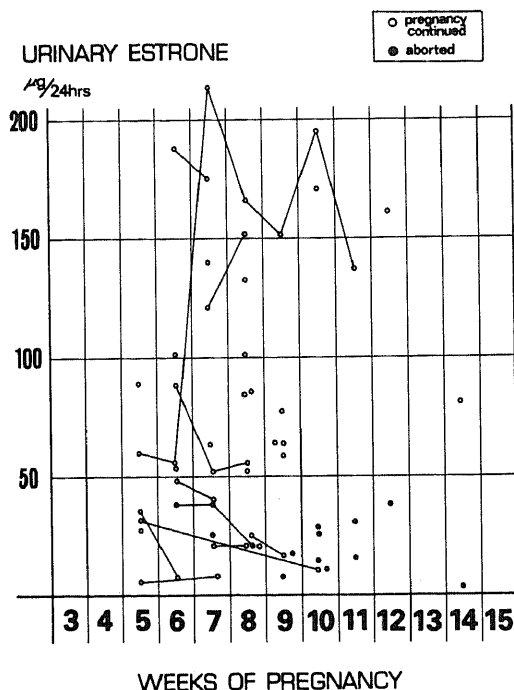


Fig. 10. Urinary estrone levels

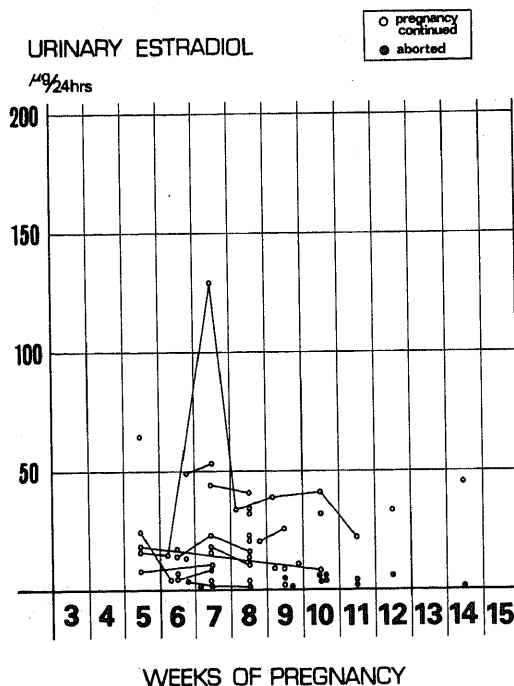


Fig. 11. Urinary estradiol levels

11) urinary estrone (U-E₁)

U-E₁を測定した患者は41名で妊娠6週以後で40 μg/24 hr以上を示せば全例(21/21)妊娠継続可能であった。しかし40 μg/24 hr以下でも37% (7/19)に妊娠継続例がみられた。又妊娠9週以後に40 μg/24 hr以下を示せば83% (10/12)が流産した(図10)。

12) urinary estradiol (U-E₂)

U-E₂を測定した患者は41名で妊娠週数に関係なく10 μg/24 hr以上を示せば全例(22/22)妊娠継続可能であった。しかし10 μg/24 hr以下でも45% (10/22)に妊娠継続例がみられた。又妊娠10週以後に10 μg/24 hr以下を示せば89% (8/9)が流産した(図11)。

13) urinary estriol (U-E₃)

U-E₃を測定した患者は41名で妊娠6週以後で30 μg/24 hr以上を示せば93% (25/27)が妊娠継続可能であった。しかし30 μg/24 hr以下でも33% (5/15)に妊娠継続例がみられた。又妊娠9週以後に30 μg/24 hr以下を示せば80% (8/10)が流産した(図12)。

14) vaginal cytology

初期切迫流産患者228名のうち30名は炎症が強いので除外した。Cornification Indexが2~12%内にあった122名のうち15% (18/122)は流産した。また12%

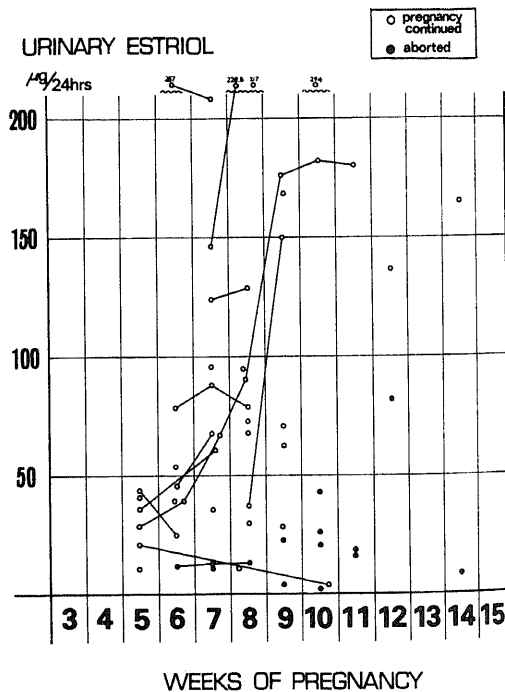


Fig. 12. Urinary estriol levels

以上を示した 76 名のうち 49% (37/76) は妊娠が継続した (表 3)。

15) urinary cytology

初期切迫流産患者 106 名のうち 26 名は細胞崩壊が強く判定不能であった。Cornification Index が 2~12% 内にあった 70 名のうち 37% (26/70) は流産した。また 12% 以上を示した 10 名のうち 40% (4/10)

Table 3. Vaginal cytology in threatened abortion

No. of patients	Suitable smear				Inflammatory smear
	Normal cornification index 2-12 per cent		Abnormal cornification index above 12 per cent		
	Pregnancy continued	Aborted	Pregnancy continued	Aborted	
	104	18	37	39	30

Table 4. Urinary cytology in threatened abortion

No. of patients	Suitable smear				Unsuitable smear
	Normal cornification index 2-12 per cent		Abnormal cornification index above 12 per cent		
	Pregnancy continued	Aborted	Pregnancy continued	Aborted	
	44	26	4	6	26

Table 6. Discriminatory analysis

1) FHB+s-HCGβ-subunit

discr. value / observ.	preg.c. group	ab. group
preg.c. group	37	6
ab. group	1	12

Mahalanobis' distance 50627
sensitivity 923% specificity 86.0%

3) FHB+HCG+u-HCGβ-subunit

discr. value / observ.	preg.c. group	ab. group
preg.c. group	40	3
ab. group	2	11

Mahalanobis' distance 50.699
sensitivity 84.6% specificity 93.0%

は妊娠が継続した (表 4)。

16) 電子スキャン方式超音波断層法 (real time ultrasound scanning)

127 名の患者を full bladder technique で検査を施行した。gestational sac (GS) は妊娠 5 週から認められ fetal heart beat (FHB) は一部妊娠 6 週より検出可能であった。FHB 陽性群 36 名のうち流産例は妊娠 7 週, 8 週, 11 週にそれぞれ 1 名づつ認められた。FHB 不明群 91 名のうち流産例は 65% (59/91) であった。しかし妊娠 9 週以後で不明なら流産率は 96% (44/46) に上昇した (表 5)。

17) 妊娠 8 週以前において real time ultrasound

Table 5. Comparison between fetal gestational age and ultrasound scanning in patients admitted with threatened abortion

Weeks of gestation	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
FHB positive	Pregnancy continued	5	7	6	5	1	2	2	3	1	1
	Aborted		1	1			1				
FHB negative	Pregnancy continued	4	13	8	5	1	1				
	Aborted	2	4	9	4	12	11	8	6	1	2

FHB = Fetal heart beat
Pregnancy continued = No. of patients who continued to term
Aborted = No. of patients who aborted

2) FHB+u-HCGβ-subunit

discr. value / observ.	preg.c. group	ab. group
preg.c. group	40	3
ab. group	2	11

Mahalanobis' distance 50627
sensitivity 84.6% specificity 93.0%

4) FHB+HCG+s-HCGβ-subunit+u-HCGβ-subunit

discr. value / observ.	preg.c. group	ab. group
preg.c. group	38	5
ab. group	1	12

Mahalanobis' distance 77.361
sensitivity 92.3% specificity 88.4%

FHB=fetal heart beat ; HCG=human chorionic gonadotropin ; discr.value=discriminant value .

preg.c.group=pregnancy continued group ; ab. group=aborted group ; observ=observation .

scanning による胎児心拍の有無, 尿中 HCG 半定量, 血中及び尿中 HCG β -subunit について統計学的処理を行ったが胎児心拍が陽性及び陰性の群についてそれぞれ妊娠継続群と流産群に分類すると sensitivity は 88.2%, specificity は 37.5% であった. 更に 4 つの検査データのそろっている 56 例について複数の parameter を用いた場合に sensitivity, specificity をより上げることができるかを判別関数法を用いて検討した (表 6).

- (1) fetal heart beat (FHB) + serum HCG β -subunit (S- β -HCG)

Mahalanobis' distance	50.627
sensitivity 92.3%	specificity 86.0%
- (2) FHB + urinary HCG β -subunit (U- β -HCG)

Mahalanobis' distance	50.627
sensitivity 84.6%	specificity 93.0%
- (3) FHB + HCG + U- β -HCG

Mahalanobis' distance	50.699
sensitivity 84.6%	specificity 93.0%
- (4) FHB + HCG + S- β -HCG + U- β -HCG

Mahalanobis' distance	77.361
sensitivity 92.3%	specificity 88.4%

以上の如く妊娠 8 週以前においては胎児心拍の有無だけから予後判定を行なうより尿中 HCG 半定量, 血中及び尿中 HCG β -subunit などを併用すれば specificity を上げる事が可能になる. 更に 4 つを同時に使用すれば Mahalanobis' distance を上げる事が可能で予後判定がより正確に行なうことができると考えられる.

考 察

尿中 HCG 半定量に関しては 1960 年 Wide ら¹⁾により免疫学的測定法が導入され種々の特色を持った方法が開発され, 又 Kit 化されてきた. 今回使用した Pregnosticon は血球凝集反応 (HAIR) を利用したもので測定感度は 1.000 IU/L に調整されている. 妊娠初期の尿中 HCG の動態は谷沢ら²⁾によれば妊娠 8 週~13 週にかけて最高値を示し $40 \times 10^3 \sim 64 \times 10^4$ IU/L 程度といひ, Gemzell ら³⁾は妊娠初期から中期に於いては $2 \times 10^4 \sim 10 \times 10^4$ IU/L と報告している. 更に切迫流産の予後判定を尿中 HCG 半定量によって行う際, その基準をどこに置いているかを諸家の報告からみると磯島⁴⁾は 5×10^3 IU/L 以下は快復の見込みがうすく $5 \times 10^3 \sim 10 \times 10^3$ IU/L は治療により満期分娩に至る可能性が高いと言っており, 関塚ら⁵⁾は 5×10^3 IU/L 以下を示した群の 97% が流産に終わり 40×10^3 IU/L 以上を示したものは 81% が正常分娩に至っているが妊娠 8 週~15 週においては $10 \times 10^3 \sim 20 \times 10^3$ IU/L を示す群は予後不良に傾

く率が高く嚴重な follow up が必要であり経日的な変化をみる事が必要であると報告している. 又 Strecker ら⁶⁾の様に尿の段階階積による方法では切迫流産の予後判定は不可能と報告している文献もある. 本研究成績からは妊娠 5 週以前では 5×10^3 IU/L が陰性であっても妊娠継続例が多く見られ妊娠 6~7 週では 5×10^3 IU/L が陽性であれば 93% が妊娠継続可能であり妊娠 8 週以後では 3×10^4 IU/L が陽性であれば 95% が妊娠継続可能であった. この様に妊娠初期の判定基準は HCG の動態が妊娠 8 週~13 週に peak をもつ事から考えると妊娠週数に応じて変更する必要がある事は関塚ら⁵⁾や狐塚⁷⁾の意見とほぼ一致する. 又尿の濃度によって HCG 値に変化を及ぼすとの報告もあるが本研究では支障をきたさなかった. 時に HCG 値が高値を示すにもかかわらず流産に陥る症例に遭遇する事があるが最近では real time ultrasound scanning との併用によりかなり明確な予後判定が可能になってきた.

serum HCG β -subunit と urinary HCG β -subunit については HCG が α と β の 2 種類の subunit から構成される糖蛋白ホルモンであり β -subunit に生物活性と免疫活性の特異性が存在すると言われ Vaitukaitis ら⁸⁾によって β -subunit に対する抗血清を用いて HCG にかなり特異的な Radioimmunoassay (RIA) が開発された. HCG β -subunit による切迫流産の予後判定に関する文献として血中に関係する報告は最近散見されるが, 尿中に関係する報告は皆無であるといえる. 鈴木ら⁹⁾は正常妊娠例で serum HCG β -subunit の動態は妊娠 6 週~12 週までは 121.5~324.0 ng/ml で妊娠 10 週で peak が見られ切迫流産例では妊娠 6 週~12 週までは 103.0~87.5 ng/ml と正常例に比べ低値を示すと報告している. 又岩永ら¹⁰⁾は正常妊娠例で妊娠 3 ヶ月で $40 \times 10^3 \sim 50 \times 10^3$ mIU/ml と最高値を示し, 妊娠 4 ヶ月で約 20×10^3 mIU/ml と著明に下降すると報告している. これらの報告から解る様に HCG β -subunit も HCG 同様, 妊娠初期に peak が存在する事が示唆され本研究からも血中及び尿中両者共に妊娠 8 週の判定基準が最も高値となっている. この事から判定基準を設定するには尿中 HCG 半定量と同様, 週数に応じた基準を設定する必要があると考えられる. 本研究からは血中に於いては妊娠 6 週以前では 30 ng/ml 以上, 妊娠 7 週では 60 ng/ml 以上, 妊娠 8 週では 200 ng/ml 以上, 妊娠 9 週以後では 140 ng/ml 以上なら予後は概ね良好であった. 又尿中においては妊娠 6 週以前では 30 ng/ml 以上, 妊娠 7 週では 100 ng/ml 以上, 妊娠 8 週では 300 ng/ml 以上, 妊娠 9 週以後では 120 ng/ml 以上の場合予後は概ね良好であった.

図 13 は血中及び尿中 HCG β -subunit の関係を図示

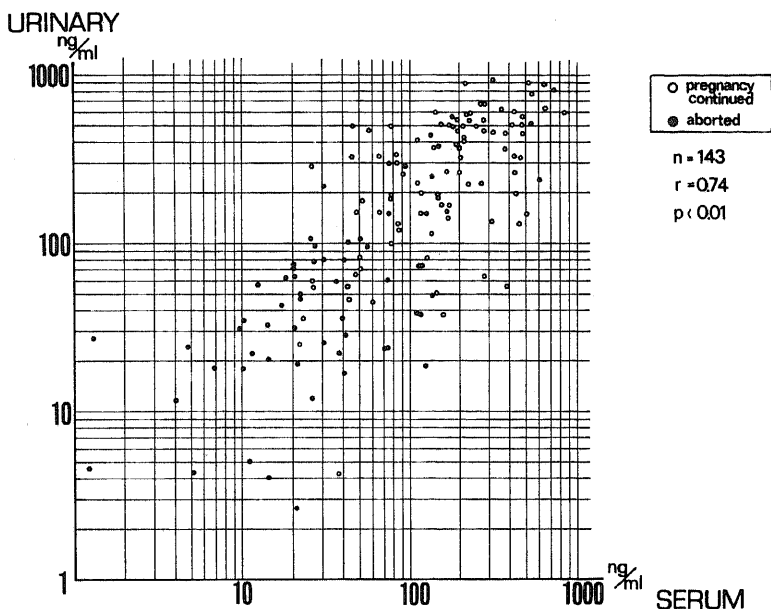


Fig. 13. The correlation of urinary and serum HCG β -subunit value

したが明らかに有意な相関関係がみられた ($r=0.740$ $p<0.01$, $y=0.77x+0.58$). ただし HCG β -subunit の測定は数値が clear out で便利であるが測定の為の設備が必要で測定の簡易さと迅速性に欠けるという欠点があるといえた。

urinary pregnanediol 値は妊娠黄体及び胎盤機能を反映する指標と考えられ placental viability の prognostic sign として有用である事は古くから言われている。高木¹⁰⁾は妊娠 15 週以前の切迫流産患者では 3mg/24hr 以上の場合にはその妊娠の予後は良好と報告している。本研究でも妊娠 15 週以前で 2mg/24hr 以上の場合 98% が妊娠継続可能であった。又妊娠 10 週以後で 2mg/24hr 以下の場合 74% (14/19) が流産した。しかし妊娠 9 週以前では 2mg/24hr 以下の黄体期の level と差のないものが切迫流産患者の 47% (36/76) にみられその 78% (28/36) に妊娠継続例がみられた。この様な事から妊娠 9 週以前で 2mg/24hr 以下を示す場合には他の parameter を併用する必要があるが予後判定にはかなり有用と思われる。

serum progesterone の生成は妊娠 9 週を境として妊娠黄体から胎盤に移行すると考えられている。Johansson¹¹⁾は少数例ではあるが妊娠 8 週~12 週迄の間に自然流産に終わった 9 例中 5 例に流産前 1 週間以内の測定値が 2.2~8.0 ng/ml と低値を示したと報告して

いる。本研究では妊娠 15 週以前で 20 ng/ml 以上の場合は 98% が妊娠継続可能であった。又妊娠 8 週以後で 20 ng/ml 以下では 39% (17/44) が流産した。しかし 20 ng/ml 以下の黄体期の level と差のないものが切迫流産患者の 79% (67/85) も見られこれにより予後判定することは困難と思われる。

α -fetoprotein は 1956 年 Bergstrand¹²⁾によりヒト胎児血清中に胎児性蛋白の一種として発見され従来の測定法では妊婦には認められないという報告が多数を占めていたが RIA が開発され微量測定が可能になった結果、妊婦の血中にもその存在が証明される様になりこれを介して胎児情報を得る事が可能になった。小西ら¹³⁾は正常妊婦に於いては妊娠 3 ヶ月末より出現しその後は急速に増加し 8~9 ヶ月に peak を示し臨月では減少すると報告している。又水野ら¹⁴⁾も妊娠 10 週以後に測定可能になり妊娠 12 週以後は全例測定可能と報告している。本研究では妊娠週数に関係なく 30 ng/ml 以上であれば概ね予後が良好と言えるが妊娠初期には図 5 の如く非妊婦の正常 level と差のないものが大半である事から予後判定には不適である。

human placental lactogen (HPL) は syncytial trophoblast より分泌される妊娠特有の蛋白ホルモンであり half life は 20~30 分と短時間であり絨毛の機能を推察する指標の一つと考えられている。HPL は諸

家^{15)~17)}の報告をみても妊娠8週~9週頃より全例測定可能となるがそれ以前では妊娠継続群及び流産群共に測定可能域(0.01 µg/ml)以下のものが多く必ずしも両者に差を認めていない。本研究においては妊娠4週~10週では0.07 µg/ml以上を示す場合90%(36/40)、妊娠11週以後で0.2 µg/ml以上を示す場合75%(9/12)が予後良好であった。しかし切迫流産の患者が多くみられる妊娠6週~9週にかけては0.06 µg/ml以下を示すものが多く見られ妊娠継続群及び流産群が混在する。従ってHPLの感度の信頼度の点から予後判定を行うには困難を感じた。

妊娠初期のserum estrogen分画についての報告は少なく、又それらの見解も一致していない。Streckerら⁹⁾は妊娠初期の正常妊婦より得られたE₁, E₂の値は正常月経周期において得られる値とそれ程明確な差を示さずE₃の値についても明らかな上昇が見られるのは妊娠10週~11週になってからと報告している。本研究においてはE₁, E₂共に妊娠週数に関係なく黄体期のlevelを離れること、0.2 ng/ml以上では妊娠継続例が各々90%及び100%であったが0.2 ng/ml以下でも各々45%及び20%に妊娠継続例がみられた。E₃については図9の如く妊娠継続例と流産例が混在し一定の傾向は認められなかった。E₁, E₂についてはfalse negativeもみられるが黄体期のlevel以上に達したものは概ね予後が良好でStreckerら⁹⁾の意見に反して予後判定とはかなり有用と思われた。

urinary E₁, E₂, E₃については妊娠初期には妊婦尿中のestrogen分画の割合が妊娠後期に比してE₃に偏っていない為¹⁸⁾、これらの測定が胎児胎盤系の機能と知る上で必要となる。これらは妊娠7週迄は比較的一定しておりこの時期までは著増はみられない¹⁹⁾。本研究においてはE₁, E₃については妊娠8週以前では黄体期のlevel以上に達すれば各々91%, 100%予後が良好であった。妊娠9週以後では症例数は少ないが、E₁については黄体期のlevel以上になっているにもかかわらず流産例がかなり認められE₁の産生が増加していると推測される。E₃については妊娠9週以後黄体期のlevel内にとどまるものは予後が不良といえる。E₂についてもE₃と同様の事がいえる。Brown¹⁹⁾の報告と週数に多少のずれは在るが妊娠9週前後よりestrogenの著増が本研究においても推測される。

vaginal cytologyによる切迫流産の予後判定はGaufrey²⁰⁾, Meenselら²¹⁾が妊娠時の膣スメアにEosinophilic Index, Karyopyknotic Index, を導入してから外国及び国内において数々の文献が発表されているがその成績は必ずしも一致していない。本研究においては母体血中のprogesteroneの状態を知る為に

vaginal cytologyでその検索を試みた。方法はMaraghyら²²⁾が行なった方法、即ちCornification Indexで予後判定を行なった。彼らはCornification Indexが12%を境にして切迫流産の予後を決定しているが本研究ではfalse optimisticが15%(18/122), false pessimisticが49%(37/76)、強度の炎症による不適なスメアが13%(30/228)であった。この結果からCornification Indexによって予後を判定することは困難に思われた。

1959年にVinczeら²³⁾がvaginal smearとurinary sediment smearが平行する事を報告した。また佐藤ら²⁴⁾はurinary sediment smearによって初潮の予知について報告しているが、urinary sediment smearによって切迫流産の予後判定を行った文献はみられない。本研究はurinary sediment smearでvaginal cytologyと同様にCornification Indexを用いて切迫流産の予後判定を行ってみたがfalse optimisticが37%(26/70), false pessimisticが40%(4/10)、細胞崩壊が強く判定不能のsmearが25%(26/106)であった。この結果からurinary sediment smearによる予後判定も困難に思われた。

超音波診断装置の最近の進歩はめざましいものがあり特に1976年以降電子スキャン方式の超音波診断法が手技も簡単に臨床で多用される様になってきた。切迫流産患者においても胎嚢(GS)の位置、数、大きさ、形態、胎児心拍等を参考にして予後判定が行われる様になってきた²⁵⁾²⁶⁾。流産の診断には胎児心拍の有無が重要な意味を有し胎児心拍確認後の流産はきわめて少ない事が報告されている。又胎児心拍の検出は竹内²⁵⁾は妊娠5週、鈴木ら²⁷⁾は妊娠6週より可能になると報告しており全例陽性となるのは報告者によって多少の相違はあるが一般的には妊娠8週~9週を挙げている文献が多い^{25)26), 28)~32)}。本研究においても胎児心拍は妊娠6週より認められ胎児心拍確認後の流産は8%(3/36)であった。又妊娠9週以後で胎児心拍が陰性で妊娠が継続した患者は4%であった。これらの事から妊娠週数に関係なく胎児心拍を一度確認したものは予後が良好であり、妊娠9週以後で胎児心拍が陰性である場合の予後は不良と言える。この様な見解は各報告者の意見とほぼ一致する^{25)~32)}。real time ultrasound scanningは操作が簡単に予後判定には有用と思われた。しかし妊娠8週以前で胎児心拍が陰性の場合、その予後判定に胎嚢の位置、大きさ、形態等を参考にした場合には客観性に欠ける傾向がある様に思えた。又極く初期には子宮の位置により胎嚢の確認にも困難を感じた症例に遭遇した。

以上各々の検査について考察してきたがこれらの検

査は緊急を要しなければいずれも single determination で判定すべきでなく可能な限り serial determinations を行うべきである。しかし実地臨床では成績の迅速性が要求されるのでこの点を加味して管理方法を述べると real time ultrasound scanning にて胎児心拍の有無を確認する。いずれの時期でも一度胎児心拍が確認されればまずその妊娠の予後は良好と言える。妊娠 9 週以後で胎児心拍が陰性ならばほぼ妊娠の継続は不可能である。切迫流産患者が最も多くみられるのは妊娠 6 週～8 週であり(表 2)、特に妊娠 8 週以前では胎児心拍が確認できなくても妊娠継続例が多く見られる事から妊娠 8 週以前で胎児心拍が確認できない場合は尿中 HCG 半定量にて予後判定を行なう事が必要である。即ち妊娠 5 週以前では 5×10^3 IU/L が陰性であっても経過を観察する。妊娠 6 週～7 週では 5×10^3 IU/L が陽性ならばその予後は概ね良好であり、妊娠 8 週では 30×10^3 IU/L が陽性であればその予後は概ね良好と言える。診察所見及び臨床症状なども参考にすることは言う迄もない。又妊娠 9 週以後 real time ultrasound scanning で胎児心拍が陰性の場合には流産率は 96% と高率であったが妊娠 8 週以前では胎児心拍が陰性であっても流産率は 33% と妊娠 9 週以後に比して低くなるのでこの時期にはより慎重な取扱いが必要となるので、できればかなり正確なパラメータを追加する事が望ましいと考えられる。この様に切迫流産の予後判定に関しては電子スキャンの登場により妊娠 9 週以後はこれによってほとんど判定可能であるが問題は妊娠 4 週～8 週の予後判定であり、電子スキャンに何を追加すればよいか課題となる。本研究の成績から診断の迅速性という観点からは早朝尿の HCG 半定量と電子スキャンによる検査の組み合わせが最も優れた組み合わせであった。また測定に 24 時間かかり設備も必要ではあるが精度の面からいえば数字が clear out にできる血中及び尿中の HCG β -subunit との組み合わせが挙げられる。即ち血中においては妊娠 6 週以前では 30 ng/ml 以上、妊娠 7 週では 60 ng/ml 以上、妊娠 8 週では 200 ng/ml 以上の場合には予後は概ね良好であった。また尿中においては妊娠 6 週以前では 30 ng/ml 以上、妊娠 7 週では 100 ng/ml 以上、妊娠 8 週では 300 ng/ml 以上の場合に予後は概ね良好といえる。これらの方法を組み合わせることによって切迫流産の予後をどの程度に判定することが可能かを判別関数法を応用して統計学的に検討したが、成績でも述べた様に胎児心拍の有無と血中 HCG β -subunit の組み合わせ、胎児心拍の有無と尿中 HCG β -subunit の組み合わせ、及び胎児心拍の有無と尿中 HCG 半定量それに尿中 HCG β -subunit との組み合わせなど、それぞれの場合の Mahalanobis の距離は

50.627～50.699 とほぼ同じ精度であり、その際の sensitivity, specificity も要望される水準に達していたといえる。いわばこれらのどの組み合わせでも同じ程度に予後を判断することができるわけで胎児心拍の有無を確認、それに血中または尿中 HCG β -subunit を観察すれば十分ということもできた。更に前記の四つの方法を組み合わせると Mahalanobis の距離は 77.361 となり十分高い精度で判断することができた。

本研究では初期切迫流産と鑑別すべき主な疾患である子宮外妊娠及び胎状奇胎についての成績は除外したが今日では電子スキャン方式の超音波断層装置の使用によりかなり早期に切迫流産患者とこれらの疾患との鑑別が可能になった。子宮外妊娠については HCG が陽性で妊娠が疑われるにもかかわらず子宮内に胎嚢や胎児を確認できない事が重要な所見とみなされる。特に妊娠 7 週以後には超音波断層法を施行する事によって子宮内の妊娠を区別する事が常に可能となり妊娠 9 週以後には blighted ovum との鑑別も常に可能になると Jouppila ら³⁰⁾が報告している様に、本研究においても real time ultrasound scanning を施行した成績からほぼ同一の事が示唆される。この事は子宮内膜搔爬及び腹腔鏡等の検査をより積極的に施行し易くなり早期発見が可能となる。胎状奇胎については HCG 値は高値であったり低値であったり様々であるが子宮内に胎児心拍及び胎児を確認できず、時には snow storm pattern が子宮内をび慢性に満たした特有の像が観察され正常の胎嚢とは明らかに鑑別可能なものもみられた。子宮内に定型的な像をみない場合でも妊娠 9 週以後に胎児心拍が確認できなければ積極的に内膜搔爬を施行し早期発見が可能になった。

結 論

初期切迫流産患者の予後を内分泌学的、電子スキャン方式超音波診断法などの各側面から追求する為、判定の方法として尿中 HCG 半定量、血中及び尿中 HCG β -subunit、尿中 pregnanediol、血中 progesterone、 α -FP、HPL、血中及び尿中 estrogen の 3 分画、陰細胞診、尿沈渣細胞診、real time ultrasound scanning などについて検討した。

1) real time ultrasound scanning により一度でも胎児心拍を確認した場合の流産率は 8% で妊娠 9 週以後に胎児心拍が陰性の場合の流産率は 96% であった。

2) 早朝尿による尿中 HCG 半定量では妊娠 5 週以前では 5×10^3 IU/L が陰性でも妊娠継続例が多くみられるが妊娠 6 週～7 週では 5×10^3 IU/L、妊娠 8 週以後では 30×10^3 IU/L が陽性であればそれぞれ 93%、95% 妊娠の継続が可能であった。

3) 血中 HCG β -subunit は妊娠 6 週以前では 30 ng/ml 以上, 妊娠 7 週では 60 ng/ml 以上, 妊娠 8 週では 200 ng/ml 以上, 妊娠 9 週以後では 140 ng/ml 以上であれば予後は概ね良好であった。

4) 尿中 HCG β -subunit は妊娠 6 週以前では 30 ng/ml 以上, 妊娠 7 週では 100 ng/ml 以上, 妊娠 8 週では 300 ng/ml 以上, 妊娠 9 週以後では 120 ng/ml 以上であれば予後は概ね良好であった。

5) 尿中 pregnanediol では 2 mg/24hr 以上であれば 98% 妊娠継続が可能であり, 妊娠 10 週以後で 2 mg/24hr 以下では 74% が流産した。しかし妊娠 9 週以前では黄体期の正常範囲内にあるものが 47% にみられた。

6) 血中 estrone では妊娠週数に関係なく 0.2 ng/ml 以上を示せば 90% 妊娠継続が可能であった。しかし 0.2 ng/ml 以下でも 47% に妊娠継続例がみられた。又妊娠 10 週以後に 0.2 ng/ml 以下を示せば 87% が流産した。

7) 血中 estradiol では妊娠週数に関係なく 0.2 ng/ml 以上を示せば 100% 妊娠継続が可能であった。逆に 0.2 ng/ml 以下では 80% が流産した。

8) 尿中 estrone では妊娠 6 週以後で 40 μ g/24hr 以上を示せば 100% 妊娠継続が可能であったが 40 μ g/24hr 以下でも 37% に妊娠継続例がみられた。また妊娠 9 週以後に 40 μ g/24hr 以下の場合には 83% が流産した。

9) 尿中 estradiol では妊娠週数に関係なく 10 μ g/24hr 以上を示せば 100% 妊娠継続が可能であったが, 10 μ g/24hr 以下でも 45% に妊娠継続例がみられた。また妊娠 10 週以後に 10 μ g/24hr 以下の場合には 89% が流産した。

10) 尿中 estriol では妊娠 6 週以後で 30 μ g/24hr 以上を示せば 93% 妊娠継続が可能であったが 30 μ g/24hr 以下でも 33% に妊娠継続例がみられた。また妊娠 9 週以後に 30 μ g/24hr 以下の場合には 80% が流産した。

以上の検査により, 種々な精度で予後を判定することができたが, 特に妊娠 4 週～8 週では診断の迅速性の点から早朝尿の HCG 半定量と real time ultrasound scanning の組み合わせがよい方法であった。一方精度の点からこれらの検査を組み合わせた場合, 最も良い判定法となる組み合わせは何であるかを判別関数法を用いて検討した結果, real time ultrasound scanning, 早朝尿の HCG 半定量, 血中及び尿中 HCG β -subunit, これら四つの方法の併用により初期切迫流産患者の予後が約 90% 予測可能であった。

稿を終るに臨み, 終始, 御懇篤なる御指導, 御校閲を賜った恩師, 岡田晃教授に謹んで感謝の意を捧げると共に御懇篤なる御指導, 御校閲を賜った国立金沢病院産婦人科部長高邑昌輔博士に心から感謝の意を表します。

また御助力頂きました国立金沢病院の関係者各位に深く感謝致します。

文 献

- 1) Wide, L. & Gemzell, C. A.: An immunological pregnancy test. *Acta endocrinol.*, 35, 261-267 (1960).
- 2) 谷沢 修・久 靖男・山地健二・衣笠隆之・倉知敬一: HCG 測定による切迫流産の診断。産と婦, 43, 1233-1238 (1976).
- 3) 磯島晋三: 産科データブック (坂元・古谷編), 第 1 版, 32-34 頁, 東京, 医学の世界社, 1972.
- 4) 関塚正昭・高橋隆一・徳永昭輝・田中昭子: 流産前後における尿中 HCG 値について—特に切迫流産の予後判定について—。産と婦, 41, 593-598 (1974).
- 5) Strecker, J. R., Negulescu, R., Dahlen, H. & Musch, K.: Diagnostik und Überwachung der gestörten Frühschwangerschaft mit Bestimmung von Östron, Östradiol-17 β , Östriol, Progesteron und HPL im Plasma und dem gestuften Schwangerschaftstest im Urin. *Geburtsh. Frauenheilk.*, 37, 509-515 (1977).
- 6) 狐塚重治: HCG 定性試薬を利用した切迫流産の予後判定法。産と婦, 43, 633-640 (1976).
- 7) Vaitukaitis, J. L., Braunstein, G. D. & Ross, G. T.: A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 113, 751-758 (1972).
- 8) 鈴木 明・亀井昭子・下地祥隆・熊坂高弘・斉藤幹: 正常妊娠初期および切迫流産婦人の血中 HCG- α , HCG- β の動態。産婦の世界, 30, 179-185 (1978).
- 9) 岩永圭一・川島 実・杉田長敏・三宅 侃・山地健二・谷沢 修: HCG β -radioimmunoassay による妊婦血清中 HCG の測定に関する研究。産婦の世界, 31, 1247-1250 (1979).
- 10) 高木繁夫: 母児相関より見たホルモン生成代謝とその臨床的意義に関する研究。日産婦誌, 23, 750-758 (1971).
- 11) Johansson, E. D. B.: Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive protein binding technique. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 25, 472-474 (1970).
- 12) Bergstrand, C. G. & Czar, B.: Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. *Scand. J. Lab. Invest.*, 8, 174 (1956).
- 13) 小西奎子・岡本 弘: 日常検査における α -

fetoprotein 定量法の検討. 臨床病理, 21, 205-209 (1973).

14) 水野金一郎・柵木昌劭・花田征治・真野哲郎・万歳 稔: 妊娠初期における妊婦血清中の HCS および α -fetoprotein 測定の臨床的意義. 臨産, 31, 75-78 (1977).

15) 鍛 司・兼子昭彦・堀切 浩: 妊娠早期血清 HPL 値の臨床的意義—HPL HAR TEST KIT 使用による—. 産婦の世界, 28, 359-363 (1976).

16) 本多俱彦・森川 肇・川口恵子・出口正喜・丸尾 猛・望月真人・清重欽二・北垣壮之助・大津俊介・坂井孝至: 切迫流産例における血中胎盤ラクトゲン測定の臨床的意義—特に高感度 HPL-HAR TEST KIT の応用—. 産婦の世界, 27, 1183-1188 (1975).

17) Gartside, M. W. & Tindall, V. R.: The prognostic value of human placental lactogen (HPL) levels in threatened abortion. Br. J. Obstet. Gynecol., 82, 303-309 (1975).

18) 鎌田昌平・高嶋千穂・猪原淳夫: 胎児—胎盤系および母体—胎盤系の Estrogen 合成と妊婦尿中 Estrogen の簡易測定について. 産婦治療, 21, 563-568 (1970).

19) Brown, J. B.: Urinary excretion of oestrogens during pregnancy, lactation, and the re-establishment of menstruation. Lancet, 2, 704-707 (1956).

20) Gaudefroy, M.: Vaginal cytology as prognostic method in pregnancy disorders. Acta Cytol., 3, 228-231 (1959).

21) Pundel, J. P., Van Meensel, F. & Jaworski, Z.: Gestation et Cytologie Vaginale, p 155, Masson & Cie, Paris, 1951.

22) El Maraghy, M. A., Lamki, H. & Pinkerton, J. H. M.: The prognostic value in threatened abortion of plasma progesterone values and the cornification index of vaginal smears. Br. J.

Obstet. Gynecol., 85, 533-535 (1978).

23) Vincze, L. O., Taft, P. D. & McArthur, J. W.: A study of cornification in vaginal, buccal and urinary sediment smears. J. Clin. Endocrinol., 19, 281-288 (1959).

24) 佐藤恒治・塙 博・松本清一: 尿沈渣スメアによる初潮予知法. 産婦の世界, 23, 1323-1327 (1971).

25) 竹内久彌: 流産の超音波診断とその予後判定. 産と婦, 48, 149-157 (1980).

26) 岡井 崇・合阪幸三・森 宏之・原 量宏・箕浦茂樹・坂元正一: 電子スキャンによる“いわゆる切迫流産”の予後判定の病態に関する検討. 産婦の世界, 32, 593-599 (1980).

27) 鈴木健治・栗原武久・甘 彰華・雨宮 清・古市 正和: 電子スキャン方式超音波診断法による切迫流産の予後診断・産婦実際, 28, 611-615 (1979).

28) Jouppila, P., Huhtaniemi, I. & Tapanainen, J.: Early pregnancy failure: study by ultrasonic and hormonal methods. Obstet. Gynecol., 55, 42-47 (1980).

29) Eriksen, P. S. & Philipsen, T.: Prognosis in threatened abortion evaluated by hormone assays and ultrasound scanning. Obstet. Gynecol., 55, 435-438 (1980).

30) Jouppila, P., Huhtaniemi, I. & Tapanainen, J.: Plasma HCG and ultrasound in suspected ectopic pregnancy. Europ. J. Obstet. Reprod. Biol., 10, 3-12 (1980).

31) Anderson, S. G.: Management of threatened abortion with real-time sonography. Obstet. Gynecol., 55, 259-262 (1980).

32) Terinde, R., Herberger, J. & Wilke, J.: Ultraschalldiagnostik in der Frühschwangerschaft. Dtsch. Med. Wschr., 104, 804-806 (1979).

Prognosis in Early Threatened Abortion Tsuyoshi Matsuyama, Department of Public Health (Director: Prof. A. Okada), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920
*Department of Obstetrics and Gynecology (Chief: Dr. S. Takamura), Kanazawa National Hospital, Kanazawa, 920 — J. Juzen Med. Soc., 90, 651—664 (1981)

Key words: threatened abortion, ultrasound scanning, prognostic index

Abstract

The present study was designed to estimate the prognosis for patients admitted with early threatened abortion on the basis of assays of various hormones, the values of the cornification index in vaginal and urinary smears, and the finding of fetal heart beats by ultrasound scanning.

The results obtained were as follows:

1) The reliable parameters to evaluate the prognosis of early threatened abortion were values of estrone, estradiol and β -subunit of human chorionic gonadotropin (HCG β -subunit) in serum, those of estrone, estradiol, estriol, pregnanediol and HCG β -subunit in urine, human chorionic gonadotropin (HCG) values of morning urine and the finding of fetal heart beats by ultrasound scanning.

2) When fetal heart beats were detectable, successful outcome was achieved in 92 per cent of the cases. Absence of fetal heart beat after 9 weeks of gestation resulted in fetal death in 96 per cent of the cases. Diagnostic difficulty was observed in many cases of 4 to 8 weeks of gestation by ultrasound scanning, and consequently the morning urine analysis of HCG was thought to be of value; the values more than 5×10^3 IU/L and 30×10^3 IU/L in 6 to 7 and 8 weeks of gestation, respectively, were one of the criterion for successful outcome. In respect of practical simplicity, the combination of morning urine analysis of HCG and the finding by ultrasound scanning was of use.

3) It was claimed, according to discriminatory analysis, that the finding by ultrasound scanning, HCG values of morning urine and values of urinary and serum HCG β -subunit were the most reliable parameters. When reading by ultrasound scanning and HCG values of morning urine and estimations of urinary and serum HCG β -subunit were performed together, the prognosis of early threatened abortion was predictable in 90 per cent of the cases.

* Present address