

# 臍帯動脈血pH<7.20予測における妊娠37週時の胎児脳胎盤血流比

島岡 竜一 高橋 麗奈 成川 希 脇田 勝次

高山赤十字病院 産婦人科

## 抄 録：

### Introduction

胎児臍帯動脈血流と胎児中大脳動脈血流による脳胎盤血流比 (Cerebroplacental ratio) は、特に胎児発育不全児における子宮内環境および周産期予後予測に有用とされている。一方で胎児発育不全でない胎児における周産期予後予測への脳胎盤血流比の有用性はまだ明らかでない。胎児発育不全のない胎児を対象として脳胎盤血流比の周産期予後予測に対する有用性を検討した。

### Method

2014年11月から2015年6月までの当院における経膈分娩症例が対象。胎児血流計測は各妊婦健診時に単独の産科医が計測。新生児予後評価として臍帯動脈血ガス測定、新生児well beingを診療録、助産録より収集。週数補正した脳胎盤血流比と周産期予後を検討した。

### Result

週数を補正した脳胎盤血流比は、37週の妊婦健診時において出生時の臍帯動脈血pHと有意に相関を示した (Person's相関係数=0.26、95%CI=0.041-0.46、P=0.021)。臍帯動脈血pH<7.20の予測cut-off valueをROC曲線も用いて分析すると1.53 (Area under the curve=0.59、95%CI=0.41-0.78) で感度52%、特異度78%であった。

### Conclusion

出生時臍帯動脈血pH<7.20の予測として、妊婦健診においてルーチンに脳胎盤血流比を計測することは有用ではない。37週の妊婦健診時における脳胎盤血流比1.5未満は潜在的な胎盤機能低下を反映している可能性があるが、周産期予後不良の予測としての精度は低い。

索引用語：Appropriate-for-gestational age、Cerebroplacental ratio、臍帯動脈血pH

## Cerebroplacental ratio at 37 week's gestational age in the prediction for the umbilical artery blood pH under 7.20

Ryuichi Shimaoka Reina Takahashi Nozomi Narikawa Katsuji Wakida

Japanese Red Cross Takayama Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology

### I Introduction

周産期にはすべての症例において予期しない産科合併症が生じる可能性があり、すべての症例について周産期予後予測と出生後評価が必要である。周産期短期的予後評価として臍帯動脈血pHを用いる方法が一般的である。周産期予後予測として胎児発育遅延：fetal growth restriction (FGR) は胎児期・新生児期における周産期罹患や周産期死亡の主因となっている。FGR症例の娩出時期は胎児well beingおよび子宮内環境と、早産によ

る周産期予後悪化とのバランスを考慮して決定する必要があると考えられている<sup>1)</sup>。娩出が遅れると胎児死亡や後遺症を残す可能性が高まるため、胎盤機能不全の発症予測において超音波パルスドプラー法による血流計測の重要性が報告されている<sup>2)</sup>。FGR児においては、臍帯動脈の拡張期血流の途絶または逆流が認められる場合に周産期死亡率が高まることや、中大脳動脈血流の拡張期血流が増加した場合には胎児機能不全の発症頻度が高まる<sup>3)</sup>ことが報告されている。

胎児血流ドプラ評価の中でも、脳胎盤血流比：

Cerebro-placental ratio (CPR) は特に胎児発育不全児における子宮内環境および周産期予後予測に有用とされている。CPRは中大脳動脈と臍帯動脈の血管抵抗値の比をとることで、胎児胎盤機能低下における臍帯動脈血管抵抗の上昇と中大脳動脈血管抵抗の低下を同時に反映することで、より鋭敏に周産期予後を評価することができると考えられている<sup>4)</sup>。最近では臍帯動脈血流に異常がなく、FGRほどの周産期予後不良を認めない症例において、出生体重が-1.5SD未満である症例をsmall-for-gestational age (SGA) と分類し、FGRとは区別して管理する方法が提唱されている。出生体重が-1.5SD以上、+1.5SD未満であるAppropriate-for-gestational age (AGA) と比較してSGAではその周産期予後が悪化する場合があることが報告されており<sup>5) 6)</sup>、その周産期予後不良としてのCPRの有用性も報告が増加している<sup>7) 8)</sup>。

周産期予後不良因子であるFGRやSGAについては多くの報告がなされてきた一方で、AGA児における周産期予後予測の報告はまだ少ない。AGAにおけるCPRの有用性に関する報告も様々で、CPRとpHに相関を認めるとするものからCPRの値で周産期予後に差がないとするものまで一定の見解が得られていない。本研究では当院で妊婦健診施行され妊娠中の胎児血流評価が可能であったAGA児を対象として、CPRの周産期予後予測の有用性を検討した。

## II Method

2014年11月から2015年6月に高山赤十字病院における単胎自然経膣分娩を対象とした。妊娠週数は妊娠初期に超音波による胎児頭殿長計測を施行し、最終月経または胎児計測値から予定日を決定した。各妊婦健診時において経腹超音波による胎児計測および胎児血流ドプラ計測を施行した。検討の対象とした胎児血流ドプラ計測値は単独の産科医師によって施行された超音波計測値を用いた。

新生児の周産期予後に関する情報は分娩記録、助産記録より収集した。臍帯血ガス分析は出生直後に胎盤娩出前に臍帯動脈より血液サンプリング

を施行し、速やかに自動分析装置で解析された。SGAとは出生体重が出生週数の-1.5SD未満の症例と定義し、検討の対象から除外した。また子宮内胎児死亡後の経膣分娩、分娩時の経膣的羊水注入施行例も検討対象から除外した。

胎児血流ドプラ計測にはprosound a6 (日立アロカメディカル) を用いた。胎児血流ドプラ計測はコンベックスプローブを用いて、胎児臍帯動脈拍動指数: Uterine artery pulsatility index (UA-PI) および胎児中大脳動脈拍動指数: Middle cerebral artery pulsatility index (MCA-PI) を計測した。UA-PIは胎児骨盤内臍帯動脈を胎児膀胱の高さで計測した。左右の骨盤内臍帯動脈のドプラ血流からPIを計測し平均値を採用した。MCA-PIは胎位によらずプローブに近い側の中大脳動脈で計測した。計測部位は内頸動脈から中大脳動脈が分岐した直後の高さとし、Angle correctは60度未満で計測した。いずれのドプラ血流もsample volumeは3mmで施行された。脳胎盤血流比: cerebroplacental ratio (CPR) は、MCA-PI / UA-PIで算出した。胎児ドプラ計測値は、計測された時点での妊娠週数で補正され、Fetal Medicine Barcelonaの胎児血流ドプラのnormogram (<http://medicinafetalbarcelona.org/calc>) からパーセントイル数を計測した。

CPRは計測された妊娠週数から(1) 22週から26週、(2) 28週から30週、(3) 34週から36週、(4) 37週時、(5) 分娩から7日以内の5つの計測時期に分類し、それぞれ出生時の臍帯動脈血pHとの相関を検討した。またCPRが10パーセントイル未満をCPR低下群、CPRが10パーセントイル以上をCPR正常群として両群の症例背景、周産期予後を比較した (Table 3)。また周産期予後として臍帯血pH<7.20の予測因子としてのCPRのcut-off値をReceiver Operatorating Characteristic curveを用いて解析した。

統計解析にはRおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアであるEZRを用いた<sup>9)</sup>。すべての解析は両側解析でp<0.05を有意水準とした。正規性分布の解析にShapiro-Wilk test、相関解析にはPearson's correlation test、2群間の解析にはStudent's t testまたはMann-Whitney U testを用いた。

	total (n=162)			p			p
		pH<7.2 (n=10)	pH≥7.2 (n=152)		SGA (n=13)	nonSGA (n=149)	
母体年齢(歳)	31.5±5.4	32.9±6.6	31.5±5.3	N.S.	30.1±4.5	31.7±5.4	N.S.
出生週数(日)	272±12	272±12	272±12	N.S.	274±11	272±12	N.S.
出生体重(g)	2940±372	2914±515	2941±363	N.S.	2350±232	2992±336	<0.01
Apgar score 1分値	8.5±1.2	6.7±2.3	8.6±1.0	<0.01	7.8±2.3	8.5±1.0	<0.05
Apgar score 5分値	9.6±0.7	8.8±1.2	9.6±0.6	<0.01	9.3±1.2	9.6±0.6	N.S.
pH	7.284±0.082	7.095±0.040	7.296±0.067	<0.01	7.257±0.108	7.286±0.079	N.S.
pO <sub>2</sub>	18.2 (10-66)	16.6 (10-43.8)	18.4 (10-66)	N.S.	22.2 (12.4-43.8)	17.9 (10-66)	N.S.
pCO <sub>2</sub>	45.4 (21.8-77.2)	63.5 (44.4-77.2)	44.9 (21.8-64.6)	<0.01	44.4 (32.6-64.6)	45.5 (21.8-77.2)	N.S.
Lac	44.6±17.3	83.5±20.2	41.9±13.4	<0.01	53.2±28.1	43.8±15.8	N.S.
胎盤重量(g)	562±108	563±94	562±109	N.S.	442±43	573±105	<0.01
出血量 (g)	385 (85-1970)	423 (178-1622)	373 (85-1970)	N.S.	360 (90-950)	389 (85-1970)	N.S.
産前Hb (g/dl)	11.3±0.9	11.4±0.9	11.3±0.9	N.S.	11.5±0.8	11.3±0.9	N.S.
産褥Hb (g/dl)	10.8±1.3	10.4±2.1	10.9±1.2	N.S.	11.4±1.5	10.7±1.2	N.S.
分娩第1期(分)	360 (43-3200)	492 (195-1840)	350 (43-3200)	N.S.	340 (170-1840)	360 (43-3200)	N.S.
分娩第2期(分)	26 (0-834)	50.5 (10-179)	24 (0-834)	N.S.	24 (3-179)	27 (0-834)	N.S.
分娩第3期(分)	8 (0-69)	6 (4-22)	8 (0-69)	N.S.	9 (4-17)	8 (0-69)	N.S.

Table 1. 症例背景と周産期予後

臍帯動脈血pH<7.20未満が10例、SGA症例が13例あり、pH<7.20のうち2例がSGA  
pH<7.20では有意にApgar score 1分、5分値が低く、臍帯血pCO<sub>2</sub>、乳酸値が高い  
SGAではApgar 1分値と胎盤重量が有意に低い

### Ⅲ Result

該当期間中の経膈分娩症例166例のうち、子宮内胎児死亡後の経膈分娩3例と経膈的羊水注入施行例1例を除外した162例を対象とした。162例中に臍帯動脈血pH<7.20であったものが10例認められた。また、162例中13例がSGA症例であった。症例全体のうちpH<7.20の症例をpH低下群、pH≥7.20の症例をpH正常群とし、またSGA症例群と非SGA症例群に分類した。症例全体および各群毎の症例背景と周産期予後比較をTable 1に示した。臍帯動脈血pH<7.20症例群とpH≥7.20症例群との比較では、pH<7.20群で有意にApgar score 1分値(6.7 vs 8.6; p=4.41×10<sup>-7</sup>)、5分値(8.8 vs 9.6; p=0.0003)が低かった。また臍帯動脈血pH<7.20症例群では臍帯血pCO<sub>2</sub>(63.5 vs 44.9; p=1.56×10<sup>-5</sup>)、臍帯血Lac(83.5 vs 41.9; p=4.49×10<sup>-16</sup>)が有意に高かった。一方でSGA症例と非SGA症例の比較では、SGA症例でApgar score 1分値が有意に低い(7.8 vs 8.5; p=0.04)がApgar score 5分値(9.3 vs 9.6; p=0.18)は差がなかった。SGA症例と非SGA症例では臍帯動脈血計測値ではいずれも差がなく、SGAでは胎盤重量(442 vs 573; p=1.79×10<sup>-5</sup>)が有意に小さかった。

計測週数毎のCPR、臍帯動脈血pHはいずれ

	Pearson's 相関係数	95%信頼区間	p
22-26週	0.109	-0.317~0.499	N.S.
28-30週	-0.121	-0.446~0.232	N.S.
34-36週	0.0301	-0.223~0.28	N.S.
37週	0.264	0.0409-0.462	<0.05
分娩の7日以内	0.124	-0.0929~0.33	N.S.

Table 2. 各週数におけるCPRと臍帯動脈血pHの相関係数  
37週のCPRのみが臍帯動脈血pHと弱い相関

も正規分布すると考えられた (Figure 1a/1b)。Pearson's correlation testでは、妊娠37週時に計測されたCPRにおいてのみ臍帯動脈血pHと弱い正の相関(相関係数=0.264、95%信頼区間=0.0409-0.462、p=0.02)を認め (Figure 2)、その他の週数におけるCPRの計測値と臍帯動脈血pHとは相関関係を認めなかった (Table 2)。また37週時におけるCPRの10パーセント未満をCPR低下群、CPRが10パーセント以上をCPR正常群と定義し、両群間の症例背景比較をTable 3に示した。CPR低下群で臍帯動脈血pHは有意に低く(7.309 vs 7.265; p=0.02)、Lacは有意に高かった(41.5 vs 50.0; p=0.04)がApgar score 1分値、5分値では差がなかった。

37週時のCPRの臍帯動脈血pH<7.20予測因子としてのcut-off値をROC曲線 (Figure 3) を用いて検討した。CPRのcut-off値は1.53で感度52%、特異度78% (Area under the curve=0.592、95%信頼区間=0.409-0.775)であった (Figure 3)。

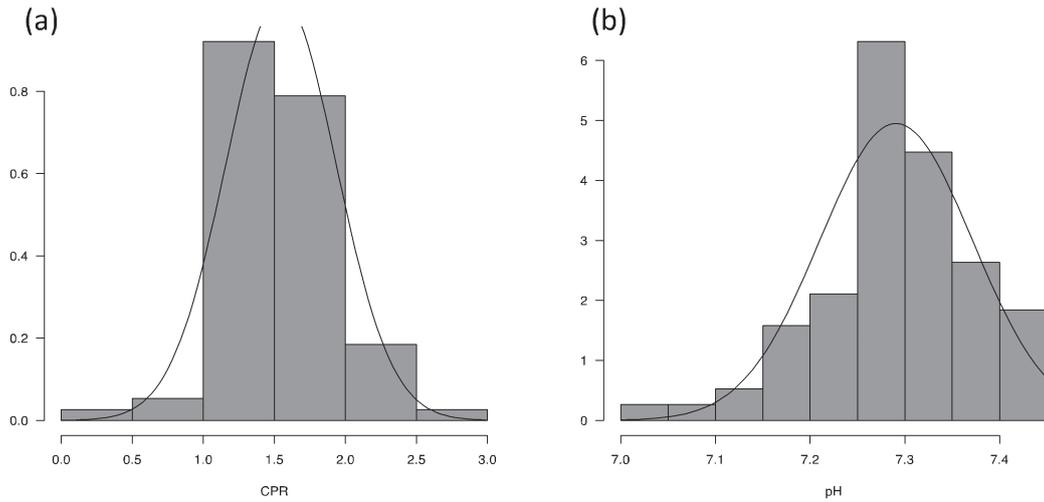
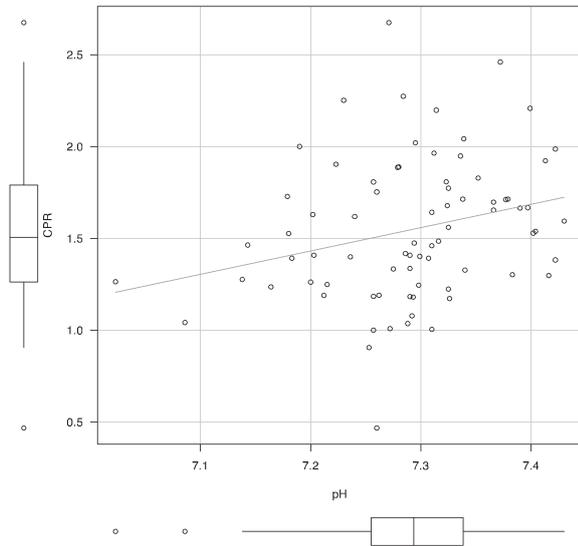
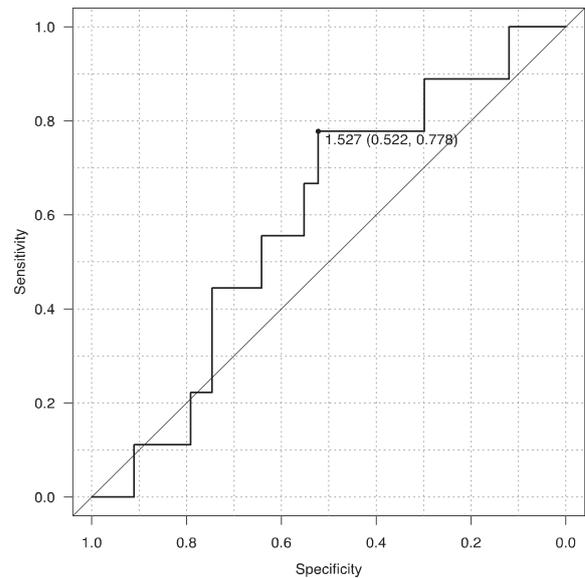


Figure 1. 37週時のCPRおよび臍帯動脈血pHのヒストグラム

(a) 37週時にけるCPR Champiro-Wilk normality test:  $w=0.9837$   $p=0.4396$ (b) 臍帯動脈血pH Champiro-Wilk normality test:  $w=0.9679$   $p=0.051$ Figure 2. 妊娠37週健診時のCPRと臍帯動脈血pHの相関関数  
Pearson's 相関係数0.26(95%信頼区間0.041-0.46、 $p<0.05$ )Figure 3. Receiver Operating Characteristic curve  
臍帯動脈血pH<7.20の予測因子としてのCPRのcut-off値は1.5  
感度52%、特異度78%、曲線下面積0.59(95%信頼区間0.41-0.78)

	CPR正常 (n=50)	CPR低下 (n=31)	p
出生体重	3046±299	3003±318	N.S.
Apgar score 1分値	8.7±0.6	8.5±0.7	N.S.
Apgar score 5分値	9.6±0.5	9.6±0.6	N.S.
pH	7.309±0.074	7.265±0.084	<0.05
pO <sub>2</sub>	18.0 (10-33.2)	17.9 (10-34.9)	N.S.
pCO <sub>2</sub>	45.4 (21.8-63.5)	45.2 (27.4-77.2)	N.S.
Lac	41.5±14.7	50.0±20.0	<0.05
胎盤重量	567±110	567±110	N.S.

Table 3. CPR正常群とCPR低下群の症例背景とドブラ血流  
CPR低下群で臍帯血pHは有意に低く、Lacは高い。  
CPR低下群においてはMCA-PIIは有意に低く、UA-PIIは有意に高い。

#### IV Conclusion

37週の妊婦健診での胎児ドプラ計測によるCPRは、出生時の臍帯動脈血pHと相関を認めたが、臍帯動脈血pH<7.20の予測因子としての精度は低く、出生後の短期的予後予測としてルーチンにCPRを計測することの有用性は低い。

出生直後の短期的予後予測としての臍帯動脈血pHは、分娩時の胎児低酸素血症や胎児胎盤循環不全を反映して胎児アシデミアの程度を客観的に評価する指標となる。本研究においてpH低下群とpH正常群の症例背景の比較では、pH低下群で有意に出生後のApgar score 1分値、5分値ともに低値であり、出生後の新生児well beingが臍帯動脈血pHに反映していると考えられる。加えて臍帯動脈血pCO<sub>2</sub>と臍帯動脈血LacはpH低下群で有意に高値を示した。臍帯動脈血pCO<sub>2</sub>や臍帯動脈血Lacは胎児循環不全が存在する場合に胎児の嫌気性代謝亢進に伴い上昇すると考えられている。胎児循環不全は羊水過少等による胎児臍帯の機械的圧迫や、子宮収縮に伴う胎盤灌流減少が遷延する場合に発生すると考えられ、pH低下群ではこれらの背景が存在していた可能性が示唆される。本研究では出生前または出生後の羊水量や臍帯巻絡の有無など、臍帯機械的圧迫による循環不全を考慮しておらず胎盤機能単独の評価は困難である。しかし胎児血流異常のない症例でも病理学的に胎盤低灌流所見のあるものでは有意に帝王切開率、アシドーシスが多い<sup>10)</sup> という報告があり、SGAのみならずAGAにおいてもpH低下群では潜在的な胎盤機能不全が存在する可能性がある。

CPRと臍帯動脈血pHの相関の検討においては、37週妊婦健診時の計測においてのみ有意に相関関係を認め、CPRの低い症例においては潜在的な胎盤機能不全の存在が示唆される。過去のCPRと周産期予後の相関を検討では、多くが分娩により近い時期の計測値ほどより強く相関関係を認めると報告されており<sup>11) 12)</sup>、本研究でも同様の結果であった。37週の妊婦健診時のCPRにおいて、CPR低下群とCPR正常群との症例背景比較では、CPR低下群で臍帯動脈血pHが有意に低く、臍帯動脈血Lacが有意に高かった。このことはCPR低下群で潜在的な胎盤機能不全が存在する可能性を示唆

するが、一方で出生体重やApgar scoreに差がなく、臨床的に問題となる出生後の短期的予後に差がなかった。過去の報告でも同様にCPRと臍帯動脈血pH低値の相関は認めており、AGAにおけるCPR低値は胎盤機能不全による二次的なpH低下の予測マーカーとなりうると考えられている<sup>13) 14)</sup>。37週妊婦健診時のCPRの臍帯動脈血pH<7.20に対する予測因子としての有用性をROC曲線を用いて検討した結果、CPRのcut-off値としては1.53での曲線下面積は0.59 (95%信頼区間0.41-0.78)であり、CPRによる周産期短期的予後不良の予測精度は低いと考えられた。

ルーチンでのCPR計測は出生後の臍帯動脈血pH<7.20の予測因子としての精度は低い。CPR低値が潜在的胎盤機能不全を反映している可能性が示唆されるが、AGAにおいては潜在的胎盤機能不全が臨床的に周産期短期予後に影響を与えない範囲内にある可能性がある。しかし、母体合併症や経産回数、既往歴、SGAの有無や羊水量など胎児超音波によるドプラ以外のリスク因子を考慮した上でのCPR計測は出生後の短期予後予測に有用である可能性が高い<sup>1) 2) 15)</sup>。いわゆるローリスク妊婦を対象としても妊婦健診における胎児超音波から得られる情報からリスク因子を評価しておくことで、胎児ジストレスや産科合併症の発生時に迅速な介入が可能となり周産期予後を改善することができると考えられる。

#### V References

- 1) O M Turan, S turan, S Gungor, C Berg, D Moyano, U Gemnruch, K H Nicolaides, C R Harman, A A Baschat. : Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32 : 160-167, 2008
- 2) T Ozcan, M Sbracia, R L d' Ancona, J A Copel, G Mari. : Arterial and venous Doppler velocimetry in the severely growth-restricted fetus and associations with adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12 : 39-44, 1998

- 3) F M Severi, C Bocchi, A Visentin, P Falco, L Cobellis, P Florio, S Zagonari, G Pilu. : Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19 : 225-228, 2002
- 4) R Akolekar, L Sarno, A Wright, D Wright, K H Nicolaides. : Fetal middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility index: effect of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 : 402-408, 2015
- 5) F Figueras, S Savchev, S Triunfo, F Crovetto, E Gratacos. : An integrated model with classification criteria to predict small-for-gestational-age fetuses at risk of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 : 279-285, 2015
- 6) G Sylvestre, M Fisher, M Westgren, M Y Divon. : Non-reassuring fetal status in the prolonged pregnancy: the impact of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18 : 244-247, 2001
- 7) D Oros, F Figueras, R Cruz-Martinez, E Meler, M Munmany, E Gratacos. : Longitudinal changes in uterine, umbilical and fetal cerebral Doppler indices in late-onset small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37 : 191-195, 2011
- 8) F M Severi, C Bocchi, A Visentin, P Falco, L Cobellis, P Florio, S Zagonari. : G Pilu, Uterine and fetal cerebral Doppler predict the outcome of third-trimester small-for-gestational age fetuses with normal umbilical artery Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19 : 225-228, 2002
- 9) Y Kanda. : Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 48 (3) : 452-458, 2013
- 10) M Parra-Saavedra, S Simeone, S Triunfo, F Crovetto, F Botet, A Nadal, E Gratacos, F Figueras. : Correlation between histological signs of placental underperfusion and perinatal morbidity in late-onset small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 : 149-155, 2015
- 11) R Akolekar, A Syngelaki, D M Gallo, L C Poon, K H Nicolaides. : Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35-37 week' s gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46 : 82-92, 2015
- 12) S Bakalis, R Akolekar, D M Gallo, L C Poon, K H Nicolaides. : Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 : 409-420, 2015
- 13) J Morales-Rosello, A Khalil, M Morlando, A Bhide, A Papageorghiou, B Thilaganathan. : Poor neonatal acid-base status in term fetuses with low cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 : 156-161, 2015
- 14) J Morales-Rosello, A Khalil, M Morlando, A Papageorghiou, A Bhide, B Thilaganathan. : Changes in fetal Doppler indices as a marker of failure to reach growth potential at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 43 : 303-310, 2014
- 15) T Prior, E Mullins, P Bennett, S Kumar. : Influence of parity on fetal hemodynamics and amniotic fluid at term. *Ultrasound Obstet Gynecol* 44 : 688-692, 2014