

I. 早産の成因と対策に関する研究

九州大学医学部
滝 一郎

1. 研究目的

早産により出生した極小未熟児は周産期死亡や周産期罹病の重要な原因であり、また、生命を保ちえても心身障害発生の主因の1つをなすものである。したがって、その防止は心身障害発生防止の第一歩をなすものであるが、早産の成因が複雑多岐にわたるため頸管不全症を含む子宮の形態異常など一部の原因因子を除いては今日までほとんど明らかでなく、その対策も確実なものに乏しい現状である。早産の成因と対策分科会においては、この問題に対して昭和52年度から、①疫学、②病理、③内分泌・生化学、④子宮収縮の4領域から検討を行ってきた。すなわち①に関しては確実な資料を基礎とした疫学調査により早産の実態を把握し、生活様式、社会的背景をも考慮した早産に関与する因子を明らかにすることを目的とした。②については、胎盤を含めた多数の早産死についてその原因を病理学的に検討することとし、③は妊娠維持機構の破綻を早産時のホルモン動態、胎盤機能等の関連性から検討し、その対策に関する示唆をえようとするものであり、④は最も単的には早産は子宮収縮の早期発来によるものであるところから、子宮収縮の早期発来について、陣痛曲線外測法の定量化、子宮収縮物質の検討を行い、臨床的に早産の予知ならびに早期発見の方法を開発してその対策を立てることを目的とし、本年度も前年度に引きつづいて研究を行った。

2. 研究成績

(1) 子宮収縮

子宮収縮機序に関する基礎的検討として、昨年度妊娠ラット縦走筋には β -receptorのみが存在し、輪走筋には α と β -receptorが存在することを明らかにしたが、本年度はラットを用いた *in vitro* および *in vivo* の実験から微弱陣痛に応用される β 遮断薬の分娩促進作用の機序を明らかにしようとした。すなわちprogesteron, estrogenの種々な投与下で、子宮筋運動の調節に関与しているcatecholamine (CA)の作用の変化を検討した。その結果、輪走筋では正常でも α 優位であるが、縦走筋では β 遮断薬で前処置することにより α 作用(子宮興奮作用)が発現することが明らかとなり、 β 遮断薬は子宮筋自体のCAが α 、 β -receptorのbalanceに変化を与え、また、副腎髄質から放出されたCAが子宮収縮作用を増強すると考えられた。

ヒト妊娠分娩時におけるprostaglandin (PG)の生理的意義を明らかにし、PG産生組織におけるmain productを明らかにする目的で羊膜から産生されるPGの種類とそのmain productについて検討した。その結果、ヒト羊膜のmain productは $PG E_2$ であり、他に TXB_2 , $PGF_2\alpha$, 15 keto $PG E_2$, monohydroxy fatty acidsの産生が明らかになった。また、早産例における子宮収縮抑制にPG合成阻害剤であるindomethacinを投与して、臨床効果が顕著であることを明らかにした。

$PGF_2\alpha$ の尿中代謝産物である $PGF_2\alpha$ MUMを測定し、子宮収縮の早期発来予知の可能性を検討した。分娩周辺期では、分娩発来の4日前にMUM値は有意に高値を示したが、切迫早産ではMUM値は子宮収縮と比較的よく相関するものの、早期収縮活動を予知することは困難であった。しかし、MUM値は予後判定の指標となりうる可能性が認められた。また、子宮収縮曲線のパラメーターでは振幅値が

予後判定に有用であると考えられた。

(2) 病理学的検討

早産の原因を病理学的に解明する目的で昨年度に引き続き解析可能な 5,973 例の剖検材料をもとに胎生病理学的な見地から検討を行い、母体側の異常所見としては妊娠中毒症、感染、羊水過多が早産死産に共通してみられる大原因であるが、早産例ではとくに妊娠中毒症と感染が高頻度であった。児の組織学的所見としては肺の発育遅延、腎の nephrogenic zone の遺残、副腎皮質胎生改造層の退縮不全を認め、これら一連の関連臓器の発育遅延が早産の一因をなす可能性があると考えられた。次に、早産胎盤の病理学的所見は児の病変だけでなく母体疾患の影響を受けることも多く、早産の原因解明上重要であるから、昨年度に引き続いて早産胎盤について検討し、また、ネパール国カトマンズの児および胎盤についても検討した。その結果、早産胎盤では辺縁出血、卵膜後出血など繰り返し起り易い軽度の出血が高頻度にみられ、子宮胎盤結合部付近の出血は、子宮の収縮をもたらすことがあると考えられた。児の血流障害を起し易いと考えられる各種の臍帯異常も早産で高頻度であった。ネパール人胎盤の組織学的所見はジンチチウム結節の異常増殖や末端絨毛の密集および線維化などが著明で、このような絨毛間腔の狭小化や血流の緩徐化をきたすと考えられる所見は早産胎盤や低出生児胎盤にもみられるものであった。

(3) 内分泌・生化学

陣痛発来的主要因素 oxytocin について、その標的臓器である子宮筋での動態と作用機構を解明する目的で oxytocin receptor について kinetic な分析を行い、同時に関連して作動する E_2 、progesteron についても receptor level で検討を行った。その結果、oxytocin receptor の親和性は妊娠経過あるいは陣痛発来の有無によっても有意の変動がなく、その結合部位数のみが妊娠末期に約 4 倍に増加し、陣痛発来例では $1/4$ に減少することを明らかにした。一方、妊娠初期では progesteron が結合親和性、部位数ともに E_2 を上まわすが、妊娠末期とくに陣痛発来例では E_2 優位となることを明らかにした。

次に早産妊婦に妊娠中毒症が多いことから、中毒症発症に関連するとされる mineral corticoids (McDs) の動態を renin-angiotensin を含めて母児双方から検討した。高血圧型妊娠中毒症では正常分娩例に比し plasma renin activity, corticosterone, 18-OH-B-aldosterone が低下し、蛋白尿型では変動が認められないなどの知見がえられたが、これら一連の Mcds の変化は胎盤血流量の低下に対応して子宮胎盤由来の activated renine-angiotensin の産生分泌が母体と胎児それぞれへ指向して影響を及ぼし、また、母体の体液・電解質の平衡がくずれた際には子宮胎盤胎児を一体とした調節機構が作動してバランス維持を行うものと考えられた。

胎盤機能と早産との関係を検討する目的で胎児・胎盤系ユニットの dynamic test として、DHAS 投与後の血中胎盤性蛋白ホルモンやステロイドホルモンの変化から検討を行った。DHAS 投与量は 200 mg では陣痛が誘発されることがあるので 50 mg が適当と考えられた。正常妊婦においては DHAS 投与後 E_2 は 15 分後から急増し、30 分でピークに達しその後漸減するパターンをとるが、各種異常妊娠の検討から DHAS 投与後 E_2 パターンは 4 型に分類され、さらに胎盤の循環障害、酵素活性障害の程度によって種々の亜型が生じると考えられた。

妊婦血清蛋白と早産では通常用いられる泳動法では特徴はみいだせなかったが、胎盤機能と関連ある SP-1 値は同じ早産でも児体重の大きいものでは高値であった。分子量によって易動度の異なる sodium dodecyl sulfate (SDS) polyacryl amid 電気泳動法による検討では妊娠中に増加を示すのは 10, 11 分画のみであり、この増加部分は分子量から SP-1, transferrin が考えられるがその他の現在まで不明な妊娠に特異的蛋白が含まれていると推測され、今後の検討が必要と考えられた。

(4) 疫学部門

早産の原因を知り、それを予知する可能性について周産期異常スクリーニング指数を用いて推計学的検討を行った。

妊娠前の危険因子として早産、死産、新生児死亡、未熟児出産の既往、異常妊娠歴、子宮筋腫、子宮奇形、結婚既往歴異常、結婚前の体重60kg以上などが関係し、妊娠時の危険因子として切迫流早産の徴候、重症妊娠中毒症、胎児・胎盤系の異常として胎児位置異常、臍帯異常、胎盤異常（前置胎盤など）前期破水などがあった。周産期異常スクリーニング指数を用いた早産の予測可能性は、妊娠前の検討から58.9%、妊娠時の項目を加えて69.1%、さらに胎児・胎盤系を加えると79.5%が予測可能であった。

疫学調査として昨年に引き続き大阪地区数病院における15,718例の分娩を対象とした調査と周産期管理研究班に属する全国24機関からの15,827例の分娩調査をもとに検討を行った。その結果、早産の背景には母体の年齢、既往歴、妊娠異常の他、母の教養、摂生、タバコなど社会医学的な因子も関与することが明らかとなり、早産防止には医学的な面のみならず、多角的に研究されるべきであると考えられた。



1. 研究目的

早産により出生した極小未熟児は周産期死亡や周産期罹病の重要な原因であり、また、生命を保ちえても心身障害発生の主因の1つをなすものである。したがって、その防止は心身障害発生防止の第一歩をなすものであるが、早産の成因が複雑多岐にわたるため頸管不全症を含む子宮の形態異常など一部の原因因子を除いては今日までほとんど明らかでなく、その対策も確実なものに乏しい現状である。早産の成因と対策分科会においては、この問題に対して昭和52年度から、疫学、病理、内分泌・生化学、子宮収縮の4領域から検討を行ってきた。すなわち に関しては確実な資料を基礎とした疫学調査により早産の実態を把握し、生活様式、社会的背景をも考慮した早産に関与する因子を明らかにすることを目的とした。 については、胎盤を含めた多数の早産死についてその原因を病理学的に検討することとし、 は妊娠維持機構の破綻を早産時のホルモン動態、胎盤機能等の関連性から検討し、その対策に関する示唆をえようとするものであり、 は最も単的には早産は子宮収縮の早期発来によるものであるところから、子宮収縮の早期発来について、陣痛曲線外測法の定量化、子宮収縮物質の検討を行い、臨床的に早産の予知ならびに早期発見の方法を開発してその対策を立てることを目的とし、本年度も前年度に引きつづいて研究を行った。