

心身障害発生防止に関する胎児環境的研究

総括報告書

東京大学医学部

坂元正一

研究の目的

先天的に心身障害児の発生に関与する因子としては遺伝的因子及び環境因子があげられる。胎児は独特な環境のなかで発育、成長するから、環境の変化が胎児に大きな影響を与えることはいうまでもない。胎児環境は、胎児の力のみで作られるのではなく、母児両者の相関によって作られる。この相関は妊娠成立の時点から始まるのではなく、既に受精前から、すなわち卵子として卵胞内に存在する時点から始まっていると考えられる。したがって心身障害発生予防の対策をたてるためには排卵、受精、妊娠、分娩の全経過を通じて、胎児環境に影響を及ぼす因子、環境の変化が胎児に与える影響、それに対する胎児の反応、さらには結果としての胎児異常、異常の診断法などについての基礎・臨床両面から総合的研究が必要である。得られた知見は統合されて、日常の臨床に応用されると共に行政面にも反映されることが心身障害発生予防にとり急務である。本研究班は以下の6つの主題について分析検討を行った。

1. 流早死産の成因と対策に関する研究
2. 異常内分泌環境下卵による心身障害発生の対策に関する研究
3. 心身障害防止のための胎児発育遅延に関する研究
4. 心身障害予防のための超音波胎児診断装置の安全基準に関する研究
5. 心身障害予防のための分娩時胎児管理に関する研究
6. 母体ウィルス感染による胎児異常発生予防に関する研究

研究成績の概要

1. 流早死産の成因と対策に関する研究

死産児331体のうち、62.5%は早産によるもので、病理学的検索によると原因としては母体因子28.4%、臍帯胎盤因子が19.6%、胎児因子が11.2%であった。

周産期児死亡胎盤にはメコニウム汚染、梗塞、絨毛間血栓、臍帯1動脈欠損などが認められ、また走査電顕観察では不活性絨毛や形成不全、microvilliの欠損などが認められた。

移植免疫に主役を演ずるT・cellが非妊及び流産例に比し、正常妊娠例に低下していた。またMIも流産時に低下していた。

組織適合抗原の確立した近交系マウスでは流早死産に細胞性免疫が関与していることが認められた。

免疫保護物質と考えられる酸性ムコ多糖体が正常妊娠の初期絨毛面には密に存在するが、流産絨毛には減少ないし消失していた。

流産予後の良好例では血中Pならびに 17α -hydroxyprogesterone レベルが減少傾向を示さず、予後不良例では流産徴候発現時すでに低値で増加の傾向を示さなかった。

切迫流産・稽留流産では正常妊娠に比し血中メトヘモグロン値が高値を示した。

羊水中LDH isozyme について血液型不適合妊娠重症感作例のLDH 5が増加していた。

2. 異常内分布環境下卵による心身障害発生の対策に関する研究

ICR-JCL 系マウスに於てゴナドトロピンによる排卵誘発動物では無処置対照群に比し、交配率、妊娠率、生存平均体重が低く、一方平均着床数、死亡胚胎仔率、平均胎仔数、外表奇形出現率が高かった。

高年令婦人の人工妊娠中絶資料の染色体分析により、染色体異常発現頻度は40~44才で4.5%、45~49才では20%で、21-、18- trisomy が出現することが示され、加齢による卵染色体不分離の可能性が強く示唆された。また40才以上になると奇胎の発生が急激に増加することがわかった。

1,447名の先天奇形児の母親の調査により、母親の高令化に伴ってgametopathy と呼ばれる染色体異常及びembryopathy と考えられる先天奇形の発生が増加することが示唆された。

C57BL/6J 系マウスにおいて生殖機能が急激に衰退する400日令以後奇形仔の出生率が増加した。

排卵障害による不妊と診断され、排卵誘発法(主としてクロミフェン療法)により妊娠し、分娩した85例の児の先天異常を調査したが、相関は認められなかった。

妊娠初期に黄体ホルモン剤を投与された母親から出産された児の調査、および大血管転位症や心室中隔欠損症の小児のretrospective な調査から、少なくとも現時点では黄体ホルモン剤使用と胎児の血管、心奇形発生に因果関係があるとは考えられない。

3. 心身障害防止のための胎児発育遅延に関する研究

SFDの統計調査により、母体側因子としては妊娠中毒症、心疾患、Asthma、甲状腺機能亢進症、collagen disease、胎児側因子としては奇形、染色体異常、梅毒感染、胎盤因子としては胎盤機能不全、臍帯付着異常などがSFD発生に関係することが明かとなった。

SFD妊娠母体の血中progesterone、estrogen は低値を示し、また胎盤のaromatization 能の指標と考えられるE/17KS、E/DHA-S比も低値を示した。SFD発生と胎盤機能低下の間には深い関係があることが示唆される。

SFD娩出母体のcardiac output 成熟児娩出母体のそれより低い傾向を示した。

SFDとAFDの母児血清蛋白分画の測定により、SFDの母体血では総蛋白濃度の低下、臍帯血ではA β 濃度の低下と α_1 、 α_2 、 β -G β 分画およびtransferrin 濃度の高値が認められた。

妊婦の尿中、血中 estrogen, progesterone 測定および血中 hCS 測定は SFD 診断法として有用であることが示された。また血中 HSA P の連続測定成績から妊娠中の経時的伸び率を計算し、妊婦個人の子想曲線を作成することにより SFD の早期発見が可能であることが明かにされた。

SFD 出生歴を有する小人症の治療には GH 療法が有効であった。

4. 心身障害予防のための超音波胎児診断装置の安全基準に関する研究

ヒト胎児臍帯血リンパ球および皮膚 fibroblast への $1W/cm^2 \times 120$ 分の超音波照射は染色体異常の発生、および増殖率に影響を及ぼさなかった。しかし照射量をあげると ($5W/cm^2 \times 30$ 分) Raji 細胞の増殖曲線を抑制した。

dd 系マウス、C₃H/He マウスでは器管形成期の (妊娠7日まで) 大量照射により、胞胞奇形、腹壁破裂、脊椎破裂、臍ヘルニア、下顎短小などの発生が認められた。

超音波強度を定量的に測定するための、電子天秤を用いた超音波放射圧測定装置が設計製作された。

胎児の超音波被曝量を軽減し、しかも臨床的に使用し得る超音波診断装置を開発する目的で、ドブラ診断装置の探触子効率と受信率を向上させ、超音波出力を $10mW/cm^2$ 以下に低減せしめた。パルス波による超音波断層法についてもスキャンコンバーターの導入により送信繰返し周波数の減少、出力の低減を行ないながら諧調性と分解能とを向上させた。

5. 心身障害予防のための分娩時胎児管理に関する研究

胎児の成熟度の有力な示標である副腎皮質の機能を母体血中ホルモン値から推定する目的で、母体血中 $11-desofycortisol$ を測定し、その値は児の予後とよく相関することが示された。

母体血中 $2 \cdot 3DPG$ および ATP が低値のものは latent fetal distress が疑われ、予防として甲状腺ホルモン、hydrocortisone、inosine、グルコースなどの投与が有効であった。

10% マルトースの母体投与により Apgar score 7 以下の新生児仮死の発生は 2.4% にまで減少した。

分娩監視装置の安全対策としては、EPR 化、アースの完備、児頭電極では 1 級 CF とすることが必要で、また分娩監視装置の使用により fetal distress の発見は 1.3% から 6.1% に上昇、仮死は 6.5% から 4.1% に減少、周産期死亡率も 19.3% から 8.6% に低下した。

分娩時胎児仮死による脳障害発生には m-RNA 生成変化が主役をなすことが動物実験で示された。

心身障害の予後判定に有効な評価法として Brazelton の Neonatal behavioral assessment scale が信頼度が高く、しかも簡単に実施できることが判った。

子宮動脈結紮ラットの胎内発育障害仔の低酸素下からの自然蘇生率は対照に比し低下していた。

6. 母体ウイルス感染による胎児異常発生予防に関する研究

モルモットに対する抗体惹起力をマーカーとして諸ワクチン株ウイルスの再分離株につき親返

変異のないことが証明された。

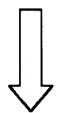
ヘルペス症の診断法が改良され、ほぼ100%近い診断率をあげることが可能となった。

IgM 抗体測定法の改良が行われた。

低出生体重児と死産児から高率にサイトメガロウイルスが分離され、生後3カ月以内の先天奇形とサイトメガロウイルス感染には大きな相関が認められた。

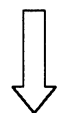
HB抗原陽性妊婦から出生した児の抗原陽転率は生後6カ月で70%に達し、明らかに胎内感染が有りうると判断された。またHB陽性者からの出生児は、追跡調査により見かけ上はあまり通常と変りないが、肝機能に異常が認められた。

本年度研究結果の概要は以上の通りである。多くの研究協力者の努力により複雑多岐にわたる胎児環境と心身障害発生の関係について臨床的ならびに基礎的知見が一段と積み重ねられ、いくつかの点では心身障害発症予防の対策もたてられた。母子の福祉に貢献するものと思われる。しかし尙残された多くの問題があり、今後の広汎な研究にまたねばならない。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究の目的

先天的に心身障害児の発生に關与する因子としては遺傳的因子及び環境因子があげられる。胎児は独特な環境のなかで発育,成長するから,環境の変化が胎児に大きな影響を与えることはいうまでもない。胎児環境は,胎児の力のみで作られるのではなく,母児両者の相関によって作られる。この相関は妊娠成立の時点から始まるのではなく,既に受精前から,すなわち卵子として卵胞内に存在する時点から始まっていると考えられる。したがって心身障害発生予防の対策をたてるためには排卵,受精,妊娠,分娩の全経過を通じて,胎児環境に影響を及ぼす因子,環境の変化が胎児に与える影響,それに対する胎児の反応さらには結果としての胎児異常,異常の診断法などについての基礎・臨床両面から総合的研究が必要である。得られた知見は統合されて,日常の臨床に応用されると共に行政面にも反映されることが心身障害発生予防にとり急務である。本研究班は以下の6つの主題について分析検討を行った。