

# I 流早死産の成因と対策に関する研究

九州大学医学部産婦人科学教室  
滝 一郎

流早死産の成因と対策については、従来から内分泌学、細胞遺伝学等多数の分野にわたって多大の努力が重ねられ、一部においてはその原因が判明しているものもあるが、流早死産の成因が極めて複雑多岐であることから、わが国における流早死産はなお高率であってその成因の大部分は不明といわざるをえない。昭和50年度においては前年度の成果を基盤として病理学、内分泌学、免疫学、血液・血清学の各分野においてその成因と対策へのアプローチを試みるとともに、2回の分科会を通じて各研究分野の連携を密にするとともに共通の問題点を明らかにし総合的視野から本問題をとらえようと試みた。

(1) 病理学的研究；昨年までの約8,000体の資料の電算器による検討で死因として感染、奇形、肺機能不全の順に多いことが判ったが、本年は子宮内死亡について病理学的見地から検討し、また周産期死亡胎盤について病理学的観察を行なう。

(2) 免疫学的研究；原因不明流産における移殖免疫学的機序の解明に各種免疫学的方法を用いてアプローチを試みるが、本年度は特に流産における細胞性免疫の関与、母児間接合部（免疫保護物質）、免疫抑制因子、精子免疫について検討する。

(3) 内分泌学的研究；昨年度血中ステロイド測定法を確立したが、本年度はその方法を利用して初期妊娠および初期流産の内分泌動態を明らかにし、また母体の下垂体一卵巣機能よりみた初期流産についての検討を行なった。

## (4) 血液学的・血清学的研究

- ①メトロヘモグロビン (Met Hb) と流早死産
- ②流早死産と血清蛋白
- ③流早産におけるHB抗原の関与について
- ④血液型不適合の診断について

## (1) 病理学的研究

①子宮内死亡の病理学的検討；解析可能な5754体についてみると、死産（浸軟）児は331体（5.8%）であり、流産を妊娠4カ月まで、早産を5～9カ月、死産を10カ月以降としてみると早産は62.5%と最多であり、原因は母体因子が28.4%、臍帯胎盤因子が19.6%、胎児因子が11.2%であった、年次的には最近では死産原因としての梅毒はみられず臍帯狭窄、奇形、溶血が増加している。また、胎児新生児の脳について、その発育異常との関連性を検討したが、頭蓋内出血が自然死産の重要な原因であることが判明した。

②周産期死亡胎盤について病理学的観察を行なった。母体疾患の主なものには妊娠中毒症、羊水過多、胎盤早剥、前置胎盤、リステリア症、頸管無力症等であり、児疾患としては奇形が25.4%に認められた。胎盤の肉眼的所見としてはメコニウム汚染、梗塞、絨毛間血栓、臍帯1動脈欠損等があげられ、走査電顕的観察では不活性絨毛や形成不全、microvilliの欠損等が認められた。

## (2) 免疫学的研究

①流産における細胞性免疫の関与；T cell, B cell の妊娠時の動態と流産時の変化について検討し、移植免疫に主役を演じているT cellが非妊および流産例に比し、正常妊娠時に低下しており、またMIも流産時に低下していることを認めた。また組織適合抗原の確立した近交系マウスを用いて、組織適合抗原の差により免疫学的機序による流早死産のモデル作製に成功したが、この場合流早死産は着床以後に起り、主として細胞性免疫が関与していた。

②母児間接合部；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することを認めた。このことは流産絨毛では、免疫学的均衡の破綻が起っていることを示唆するものである。

③免疫抑制因子；pregnancy zone protein (PZP) 値は正常妊娠においては一般に妊娠月数とともに増加を示したが、流産群では全例低値を示した。このことはPZPの免疫抑制作用を有するという報告との関連において考慮されるべき問題である。

④精子免疫；49年度と異なり受精卵には処置を加えず、移植に用いる動物を予め active に免疫して検討した結果、着床率も悪く発育停止、吸収という現象がみられた。

## (3) 内分泌学的研究

①初期妊娠および初期流産の内分泌動態；初期流産の原因としての内分泌異常を把握すべく非妊時より連続的に血中ホルモンを測定しえた症例を基に初期流産の解明を試みた。すなわち、LH(HCG), FSH, Progesterone (P), Estradiol (E2) について非妊時より妊娠中の動態を観察し、ついで初期流産の内分泌動態を観察した結果次の4つに大別された。

- a) 妊娠黄体の感受性が低下しているもの
- b) 黄体形成が遅延または不全が原因と考えられるもの。
- c) 排卵日のLH peak と頸管粘液状態のずれまたは排卵周辺のLH peak の不定形を示すもの。
- d) 流産直前より E2, P が急激に低下するもの。

これらのタイプに対する治療法について考察した。

②母体の下垂体-卵巣機能よりみた初期流産；妊娠初期の段階では卵巣の黄体機能が関与し、流産予後の良好例ではPならびに17 $\alpha$ -hydroxy progesteroneレベルがいずれも流産切迫の発現する時期で高値を、またその以後も減少することがないこと。予後不良例では症状発現時すでに低値で増加の傾向がないこと。さらにHCG投与によってもそのいずれも反応しないことを認めた。

## (4) 血液学的・血清学的研究

①メトヘモグロビン(Met Hb) と流早死産；正常妊娠、原因不明切迫流産、稽留流産等について、Met Hbを測定すると、正常妊娠においても非妊時より高値を示すが、切迫流産、稽留流産では正常妊娠に比し高値であり、特に稽留流産において高値であった。還元グルタチオンの測定ではMet Hbと逆相関の結果をえた。また早剥等では極めて高値を示し、Met Hbの増量は組織臓器への酸素供給に支障をきたし、組織のhypoxiaが著明となるものと考えられた。

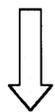
②流早死産と血清蛋白；早産群は満期産群に比し母体血ではprealbuminが有意に高値であった。早産群は満期産群に比し臍帯血では総蛋白、 $\gamma$ -G $\frac{1}{2}$ 分画が有意に低値、逆にprealbuminは有意に高値を示した。早産群はSFD群に比し母体血では差異は認められなかったが、A1分画では有意に高値であった。

③流早産におけるHB抗原の関与；HB抗原陽性妊婦ではtransaminase値が50単位以上を示すものに流早産例のやや多い可能性が示唆された。HB抗原のsubtypeおよびe抗原、抗e抗体と流早産の間には関与が認められなかった。

④血液型不適合の診断；CPC systemを用いてABO不適合をみいだしうる可能性がうかがわれ、ま

た CPC system の血清学的応用としてアルブミンコイル法を考案した。かいこ腸内細菌から分離されたセラチオペプチダーゼを用いた酵素処理血球法は微量抗 D 抗体検出に有用であることが示唆された。また、羊水中 LDH isozyme は重症感作例においては LDH 5 が増加しており、羊水中 LDH pattern は他の chronic fetal distress の診断の parameter になる可能性が考えられた。

以上昭和 50 年度における研究の概要を述べた。近年における未熟児哺育の進歩は在胎 7 カ月児の生存もある程度可能にしたが、このような極小未熟児は身心障害発生の危険を内色するものであり、明年度においてはとくに中期流産～早産の成因と対策に重点をおく予定である。



## 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



流早死産の成因と対策については、従来から内分泌学、細胞遺伝学等多数の分野にわたって多大の努力が重ねられ、一部においてはその原因が判明しているものもあるが、流早死産の成因が極めて複雑多岐であることから、わが国における流早死産はなお高率であってその成因の大部分は不明といわざるをえない。昭和50年度においては前年度の成果を基盤として病理学、内分泌学、免疫学、血液・血清学の各分野においてその成因と対策へのアプローチを試みるとともに、2回の分科会を通じて各研究分野の連けいを密にするとともに共通の問題点を明らかにし総合的視野から本問題をとらえようと試みた。