

4. 異常内分泌環境下卵による心身障害発生の疫学的研究

① 排卵誘発剤と先天異常

東北大学医学部産科婦人科学教室

鈴木雅洲 五十嵐 彰

阿保秀夫 赤間 正弘

公立岩瀬病院産婦人科

永井生司

研究目的

今日、先天異常発現の原因として、多くの因子があげられている。それらの中には、風疹、サリドマイドのように、きわめて因果関係がはっきりしている因子もあるが、そのほとんどは未だ明確にされていない。先天異常の多くの成因のうち、近年、排卵誘発剤と先天異常の関連性が指摘されている。しかしこの因果関係の存否を立証するのは容易なことではない。人間に於いては、当然のことながら人体実験は困難なことであり、また動物実験を行なったとしても *in vivo* に於ける多くの関与因子を考えれば、短期間の研究でその因果関係の存否を証明することはきわめて困難であると思われる。従って現時点では、排卵誘発剤によって妊娠した症例につきその経過及び分娩に至った例については、その児の予後を follow up し、そのような case をつみ重ね、これと併行して動物を使用した基礎実験を試みつつ、この因果関係の存否を解明して行くのが最も有効な研究方法であると思われる。このような観点から、排卵誘発剤により、妊娠・分娩した児の予後について、特に先天異常発現の有無を調べる目的で以下の調査を試みた。

研究対象並びに方法

調査対象として1968年1月より1974年9月までの約7年間に、不妊を主訴として東北大学医学部附属病院産婦人科を訪れた患者のうち、排卵障害による不妊と診断された例を調査した。外来での諸検査により男性不妊、子宮性不妊、卵管性不妊は除外した。尚これら排卵障害に起因すると

思われた症例は基礎体温測定、頸管粘液検査、子宮内膜組織診さらにクーパーマン方式によるホルモン負荷などにより各々臨床的に散発無排卵周期症、持続無排卵周期症、第1度無月経および第2度無月経と診断されている。これらの症例のうち、クロミフェン、PMS-HCG、HMG-HCG療法で排卵誘発を行ない、免疫学的妊娠診断法で妊娠と診断されたものの中から病歴記載が完全であった症例だけを調査対象とした。これらの対症例の中には治療経過中、単独療法のみならず、重複する療法をうけた例も含まれており、また排卵、妊娠がきわめて困難とされている第2度無月経の症例が2例含まれている。残りは無排卵周期症と第1度無月経であり、治療内容はクロミフェン単独療法によるものが大部分であった。調査資料は病歴調査と郵送によるアンケート調査によった。

アンケートの内容は妊娠前の治療経過、その後の妊娠、分娩、産褥及びその経過中の児の状況、その後の児の発育経過などに関するものである。今回の調査目的である先天異常研究の立場から、特に児の予後については入念に調査した。このため、2ヶ月児、5ヶ月児などの定期乳児検診、1才児、3才児検診その他予防接種時などに際しての小児科及び内科受診時における医師の所見を記載してもらった。今回の調査で医師を受診できなかった例については、以前に受診した際の母子健康手帳に記入してある児の栄養状態、精神運動発達状況の欄の記載事項を参考にして、母親に記載してもらった。対象が広く各地に散在しているため、このような調査方法によらざるを得なかった。しかし調査対象の乳児検診率は97.6%と きわめ

て高率であり、また調査対象のうち42例が当科周産母子部で分娩しており、産褥退院時までの当科病歴所見とアンケートの解答が42例とも完全に一致していた。

研究結果

調査対象85例中16例(うち1例胎状奇胎)(18.8%)に流産をみており、残りの69例中5例(7.2%)が妊娠35週から37週までに早産で、1例は双胎であり、これらを含めて70名の生児を得ている。この70名のうち調査時点において2例が死亡していた。死亡例2例のうち1例は妊娠37週の早産で当科で足位牽出術により娩出し、生下時アプガールスコア8点であったが、24時間後から呼吸困難がみられ、生後7日目に死亡した。この症例は剖検の結果、内臓奇形も認められず、臨床診断と一致した自然気胸であった。もう1例は某病院でアプガールスコア2点の仮死Ⅱ度で出生し、生後1カ月後より四肢痙攣が著明になり、某小児科に入院、生後9ヶ月目に中枢性呼吸麻痺にて死亡した。この剖検結果は明らかではないが、2例とも外表奇形はなかった。残り68名には斜頸1例、先天性股関節脱臼が1例含まれていたが、68名すべて今尚健在であり、栄養状態精神運動発達状況などには特記すべき異常はみられていない。また外表奇形もみとめられていない。

16例の流産例を検討すると、続発不妊は12例あり、うち2例(16.7%)に流産がみられた。原発不妊例では73例中14例(19.2%)に流産がみられ、続発不妊例より、やや高率であった。治療期間別に見ると、排卵誘発剤による治療が1年以上であったものが23例あり、うち6例(26.1%)が流産していた。1年未満のものでは62例のうち10例(16.1%)に流産が見られた。このことから治療期間の長いもの、すなわち治療に反応しにくいものに流産が高いように思われた。

調査対象の母体平均年齢は27.8才であり、児の平均生下時体重は3154gであった。また帝王切開術は5例(7.3%)に施行されていた。性比については70名の出生児中、男児42名女児が28名と男児が多いという結果が得られたが、症

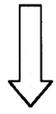
例数が少ないため、排卵誘発剤と性比との関係を断定することはできないと思われる。今回の調査対象における流産率は本邦における流産率の報告と比較してやや高率であった。

考 察

1968年Macgregor, Johnsonらはクロミフェンによる妊娠例2196例中流産例407例、流産率18.5%と報告しており、我々の調査結果とほぼ一致している。また彼らは1744名の拳児のうち、5例のDown症候群を含む38例に欠陥児を認めたとBirth defectには一定の傾向がみられなかったと述べている。クロミフェン療法による妊娠分娩例で、奇形などの先天異常児出生を報告している例はいくつかあるが、今回の調査対象例では68名がクロミフェン療法により妊娠し、分娩したが、幸い1例もbirth defectはみられておらず、2例の死亡例を除き、全例が現在健康に発育している。クロミフェンの作用機序は明らかにはされていないが、その作用部位は中枢神経系と考えられている。これにより視床下部よりLH-RHの内分泌が促進され、その結果として下垂体前葉よりLHの分泌が起こり、この天然のLHが次の段階に卵胞に作用して排卵惹起するものと予想される。この点はHMG-HCG療法の如き外因性の性腺刺激ホルモンによる排卵とは、甚だ異なると思われる。したがって、若し排卵誘発が何らかの胎児異常の成因となると仮定したときには、性腺刺激ホルモンによる人工排卵に、より以上の問題があると考えられる。今回の調査では、対象例も少なく、このデータをもって、排卵誘発剤と奇形発生その他の先天異常発生との因果関係を論ずることには問題があるが、今後さらに症例を重ね検討を続けたいと考えている。

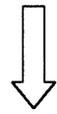
〔おわりに〕

本調査にあたり、住所の移転も多かったが郵送した対象はすべて解答を返送しており、回収率は100%であった。また対象例のうちの7名が排卵誘発剤により妊娠し分娩した児の異常発現を懸念しており、今後の児の発育について深い関心を示していた。



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



研究目的

今日,先天異常発現の原因として,多くの因子があげられている。それらの中には,風疹,サリドマイドのように,きわめて因果関係がはっきりしている因子もあるが,そのほとんどは未だ明確にされていない。先天異常の多くの成因のうち,近年,排卵誘発剤と先天異常の関連性が指摘されている。しかしこの因果関係の存否を立証するのは容易なことではない。人間に於いては,当然のことながら人体実験は困難なことであり,また動物実験を行なったとしても *in vivo* に於ける多くの関与因子を考えれば,短期間の研究でその因果関係の存否を証明することはきわめて困難であると思われる。