黄体ホルモンによる循環器奇形発生に関する研究

東芝中央病院　森山　豊

東京大学附属病院分院産婦人科
助教授　小林拓郎
東京大学医学部産科婦人科学教室
教授　坂元正一
東京女子大学心臓血圧研究所
教授　高尾篤良
国立小児病院　松尾準雄
自治医科大学産科婦人科学教室
教授　松本清一
聖路加国際病院小児科
山本高次郎
京都大学医学部解剖学教室
教授　西村秀雄

はじめに

近年妊娠初期における黄体ホルモン剤の投与によって胎児に大血管転位症等の循環器奇形が発生するという報告が散見され，そのため欧米諸国の一部では妊婦に対する黄体ホルモン剤の使用規制も実施されている。わが国では黄体ホルモン剤は流産防止剤として妊娠中にかなり広く用いられているため，循環器奇形発生との間に因果関係があることが事実とすれば，小児保健上憂慮すべき問題となる。

そこでこの問題について早急に事実を明かにし，その対策を検討するために，この方面の専門家8名の協力を得て，種々の角度から問題への接近を試み，次の成績を得た。

協力者は次の通りである。

慶応大学医学部産婦人科学教室
教授　飯塚理八

1. 黄体ホルモン剤に催心奇形作用があるか否かに関する臨床病理学的研究

東京大学医学部産科婦人科学教室
坂元正一　水野正彦
是沢光彦

方法

産科において，児を取り扱うのは，新生児期の始めの7日足らずの短時間にすぎず，この間に，先天性心奇形の発見される場合は，必ずしも多くない。

そこでわれわれは，昭和36年より昭和49年まで14年間に，当科で取り扱った分娩13.762例のうち，死産又は，新生児死亡で，剖検に処せられた児157例の病理所見を調べ，心奇形の有無を調査した。心奇形の存在する児に関して，その母体の妊娠中のホルモン剤使用歴の有無，及びその量，使用した妊娠週数，種類を調べた。

対照には以下の2つをとった。

対照1は，心奇形を有する剖検例の次に出産した児に関して，児の異常，母体の妊娠中の黄体ホルモン剤使用歴，およびその量，使用した妊娠週数，種類を調べた。

対照2は，心奇形を有する剖検例の次に剖検に

処せられた児について，同様の項目について調べた。

また，当科における妊娠初期の黄体ホルモンの使用頻度を知るため，昭和46年度に分娩した950例に関して，妊娠3ケ月迄の切迫流産率，およびその治療状況を調査した。

なお，母体に関する資料はすべて当科保管の病歴であり，児の病理所見は，東京大学病理学教室の剖検記録によった。

結　　果

14年間に剖検された157例のうち心奇形を有するものは，26例であった。この26例は表1に示したが，心奇形の種類は，大部分がVSD. ASD, PDA であった。大血管転位症は65-584と74-401の2例に見られた。心奇形児を出産した母親には，先天性心奇形の合併はなかった。

この26例中2例は，妊娠中の管理を他院に受けており，その間の薬剤使用について資料を得られなかった。そこで，この2例を除いた24例のうち，切迫流産の既応があったものは，4例（16.7%）であり，また黄体ホルモンの使用は，妊娠10週以内が3例（12.5%），妊娠18週が1例，妊娠28週が1例あった。妊娠10週以内に投与された黄体ホルモンは，いずれもprogesteroneであった。

対照においては，対照1で妊娠12週以前に黄体ホルモンを投与されたものは，24例のうち3例（12.5%），対照2では，妊娠12週以前に黄体ホルモンを投与されたのは24例のうち4例（16.7%）であった。

なお，対照1，および2では，いずれも児および母親に心奇形はなかった。

以上をまとめると表2の如くになり，心奇形群と対照群1および2との間には，妊娠初期の黄体ホルモン使用頻度に有意差は認められなかった。

また，大血管転位症の2例には，黄体ホルモンの使用歴はなかった。

昭和46年度における分娩例における，切迫流産および黄体ホルモンの使用を併う治療の頻度は表3に示したが，切迫流産率は，14.7%であり黄体ホルモンを使用したのは全体の6.4%であった。

考　　察

黄体ホルモンの使用と心奇形の発生に関しては，E, P, Levyが大血管転位症と関連を指摘し，James, J, Noraが，3種類の調査を行い，関連性があると発表しているが，これらの諸研究は，いずれも母親の面接調査によるものであり，各研究者とも，その方法に問題がある事，及び更に今後研究を重ねる必要がある事を指摘している。又これらの研究では，黄体ホルモン剤の種類については記載がない。

我々の今回の調査では，母体の妊娠中のホルモン使用に関して，母親の記憶にたよらず当科の病歴を用い，また児の心奇形に関して正確を期するため，病理所見を用いた。そのため例数は24例で，決して充分な数ではないが，これらの症例のなかで心奇形の発生する妊娠3ケ月までに使用されたホルモンは，はからずも天然黄体ホルモンのみであり，この場合心奇形の発生に関しては，対照群と有意の差のない事がわかった。

われわれと同様の方法を用いた研究としては，西村等が，人工流産胎児の外表奇形と，母体の黄体ホルモン使用との関連を調べ，有意の差なしとの結論を得ている。

また彼は，2例の大血管転位症の胎児を見いだし，この2例に関して母体の黄体ホルモン使用歴はなかったと報告している。

しかし，先天性心疾患の病因論によれば，多因子遺伝が大部分であり，この場合，薬剤も環境因子の1つとして重要な働きをする可能性があるとされている。

今回の我々の調査では，心奇形と天然黄体ホルモンとには関連が認められなかったが，合成黄体ホルモンに関しては，結論が出なかった。これについては更に研究を行うことが必要である。

結　　論

われわれはの研究では，少くとも天然の黄体ホルモン剤に関しては，催心奇形作用はない事が示唆された。天然の黄体ホルモンは，生理時に妊娠時著増し，妊娠維持に重要な働きをするホルモンであるから，これに催心奇形作用のないことは，

当然とも考えられる。

合成黄体ホルモン剤については，更に検討する必要がある。

文　　献

1. EdithP.Leuy ; Lancet 611 17th March '73
2. James J.Nora ; Medical Tribune 16th Janu '75
3. 西村ら ; Personal communication

表 1　心奇形児と使用黄体ホルモン一覧

cases	w-d	weight	sex		pathological diag.	drug
61-182	31-1	1700g	F	3days	ASD PDA	(-)
61-20	39-3	3750g	M	2y 3m	VSD	(-)
61-679	33-2	850g	F	IUFD	ASD VSD PDA	unknown
62-17	38-3	3110g	M	3days	ASD PDA	luteum depot (18w)
62-248	41-5	2915g	F	5days	VSD	progesterone inj(10w)
62-532	36-3	3444g	M	2days	ASD Oesophageal defect	progesterone inj(7w)
62-904	40-6	3600g	M	42days	VSD PDA right aortic arch	(-)
62-852	36-5	1105g	M	IUFD	ASD VSD PDA	(-)
62-1048	42-5	2350g	F	1day	ASD VSD PDA	progesterone inj(8w)
63-205	41-0	2930g	M	3hrs	ASD PDA	
63-1110	33-6	1300g	F	8hrs	ASD VSD Bicupsid pulm valve	(-)
64-960	38-5	3000g	F	5days	PS	(-)
65-584	41-3	2870g	M	20days	ASD VSD d-TGA	(-)
65-756	42-5	2640g	F	IUFD	Aortic coactation	Vitamin B &C
65-342	39-5	3580g	M	42days	VSD PDA right aortic arch	WR(+)
68-868	43-4	2930g	F	1day	ASD PDA	(-)
69-197	41-4	2850g	M	14hrs	ASD PDA	(-)
69-303	35-5	2500g	M	3days	VSD	(-)
69-352	35-1	925g	F	IUFD	VSD	(-)
69-441	40-4	2940g	M	2days	VSD PDA Aortic coact.	(-)
70-10	42-6	1360g	M	17hrs	ASD PDA Hernia	lutum 25mg(28w)
70-44	35-4	1360g	M	2hrs	VSD Multiple malform.	(-)
70-367	39-5	3065g	M	2days	ASD PDA	(-)
72-124	42-0	3540g	M	IUFD	VSD PDA Aortic coact	(-)
74-401	38-6	3280g	F	2days	VSD TGV Monoatrium	(-)
74-707	37-2	1350g	M	IUFD	VSD PS	unknown

表　2　　心奇形群と対照群との黄体ホルモン使用頻度

RESULT

	gestagen(+)	gestagen(-)	totals
Cases with CHD	3	21	24
Control 1	3	21	24
Control 2	4	20	24

表　3　　昭和46年度における切迫流産率とその治療頻度

Frequencies of threatened abortions in the first trimester and their Hormone therapy in 1971

1) Total delivery number	950	
2) Threatened abortion	140	14.7%
3) Hormone therapy in the 1st. trimester	61	6.4%
with only injection	40	4.2%
with drug per os	21	2.2%

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

方法

産科において,児を取り扱うのは,新生児期の始めの 7 日足らずの短時間にすぎず,この間に,先天性心奇形の発見される場合は,必ずしも多くない。

そこでわれわれは,昭和 36 年より昭和 49 年まで 14 年間に,当科で取り扱った分娩 13.762 例のうち,死産又は,新生児死亡で,剖検に処せられた児 157 例の病理所見を調べ,心奇形の有無を調査した。心奇形の存在する児に関して,その母体の妊娠中のホルモン剤使用歴の有無,及びその量,使用した妊娠週数,種類を調べた。