

# 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およ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の診断法などについて基礎・臨床両面からの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つの主題について研究を行うものとする。

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. 母体ウイ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

##### (1) 病理部門：

死産の原因としては母体因子28.4%、臍帯胎盤因子19.6% および胎児因子11.2% であり、胎児因子による死産例の25.4% に奇型が認められた。今年度は両側性多発性嚢胞腎が多く、この場合肺重量が小さく、かつ他の奇型が合併しやすいことが明かとなった。流早死産胎盤の病理変化と fetal distress の関係も検討された。

##### (3) 内分泌部門：

初期切迫流産の予后判定について内分泌所見、超音波断層所見に基づきスコア化が試みられた。

(3) 免疫部門：

妊娠蛋白の1つであるSP<sub>1</sub>は不全流産および予後不良の切迫流産では低下していた。組織適合抗原の確立した近交系マウスによる実験で組織適合抗原の差によって免疫学的に起った流早死産は主として感作リンパ球，なかでもT細胞が関与していることが明かとなった。

(4) 血液，血清学部門：

coil plannet centrifuge system により臍帯血中の感作赤血球が検討され，ABO適合妊娠群と不適合妊娠群の間に差が証明された。また羊水中LDH isozyme や妊婦赤血球内2, 3-DPG と流早産との関係が追究された。

(5) 疫学部門：

大阪産婦人科医会会員のアンケート調査の結果によると，全妊娠に対する切迫流産率は8.8%で，妊娠第3カ月に最も多く，早期診断入院治療例の予後は良好であった。

昭和50年に堺市金岡保健所に届出された死産届，出生票，指導票カードを情報源とした調査によると，早産は妊娠月数とともに増加し（9カ月早産75.3%），死産は7カ月に最も多かった（62.2%）。したがって早産と死産への対策は別個に立てられるべきであることが示唆された。

## 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

### (1) 経口避妊薬

ハムスター，ラット，家兎においてピルと先天異常発生との相関を示唆する成績は得られなかった。また昭和50，51年度に調査した出産児数25,128例中の奇形184例の追調査においてもピルと奇形との相関は認められなかった。

### (2) 排卵誘発剤

ラットにおけるPMS-HCG 排卵実験においてPMSとはHCGの投与間隔が延びると異常卵が有意に増加し，卵の異常と卵胞内過熟の相関が示唆された。

### (3) 高年令妊娠

老令マウスでは奇形仔の発生率は増加し，また胞胚の分析では多精子侵入卵の多発と多倍体の出現が認められた。高令妊婦の早期中絶胎児の染色体分析では年令35~39才群に42例中0，40~44才群65例中2例，45~49才群9例中2例に染色体異常（21-，18-trisomy）が認められた。加齢による卵子染色体の不分離が示唆された。

### (4) 疫学的調査

経口避妊薬内服後婦人およびクロミフェン排卵婦人の出産児において有意の奇形頻度の増加は認められたかった。

高年令妊産婦からは有意の流早産率および奇形率の増加を認めた。

高年令産婦において染色体異常児出産の頻度が有意に高かった。

胎状奇胎の発現頻度は高年令婦人において有意に高かった。

薬物による誘発排卵妊娠において流産ならびに多胎妊娠の頻度が明かに高かった。

流産胎児には高頻度に染色体異常が認められた。出産時にはみとめられないtetraploidy が

認められた。

低体重児は排卵誘発後妊娠において上昇した。

### 3. 心身障害防止のための胎児発育遅延に関する研究

#### (1) 母体環境とSFD

SFDの母体尿中 $E_3$ 値はAFDに比べて有意に低い、血中 $E_3$ 値には有意差が認められなかった。血中progesteroneもSFDにおいて有意に低かった。

SFDの母体血中hCSはAFDに比し有意の低値を示した。

妊娠蛋白の1つである $SP_1$ と児体重の相関はそれ程高くなかった。

妊娠中毒症ではSED発生頻度は高いが、母体のPSP試験、腎クリアランス試験、尿素窒素の成績からSFD発生を予測することは困難であった。

#### (2) 胎児環境とSFD

SFDの診断に母体年令、経産回数、身長、妊娠週数、子宮底長、腹囲および体重、さらにBPDを説明変数とした重回帰式による児体重推定が有用である。

母体血中HSAPは各個人特有の予想曲線に従って増加するが、異常妊娠例は予想曲線をはずれることが多いので、SFDの診断に有用であることが示された。

#### (3) SFDの原因ならびに予后

動物実験によりhCS分泌低下による母体脂質代謝の低下、糖代謝の亢進、その結果としての胎児へのブドウ糖供給の減少がSFD発生の一つの原因であることが明かにされた。

満期産SFDの大部分において身長/頭囲比、体重/頭囲比は正常群と同様の推移を示した。

小人症の治療は原因により異なること、治療は思春期前に行うことなどの治療基準が示された。

### 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

#### (1) 染色体、細胞増殖率に及ぼす影響

培養細胞の染色体や増殖率に及ぼす超音波の影響は今年度も引き続き検討され、超音波強度 $1W/cm^2$ 以下では染色体や増殖率は有意の影響をうけないことが再確認された。

また動物胎仔奇形発生実験においても超音波強度 $1W/cm^2$ 以下の照射では脱脳、腹壁破裂、脊椎破裂などの外表奇形の有意の発現は認められなかった。

臨床用パルス診断装置によりマウス受精卵に12時間照射しても細胞分裂や移植経過に影響はみられなかった。

#### (2) 疫学的調査

全国大学付属病院および主要産科施設計118施設におけるドップラ胎児心拍動計とパルス診断装置の普及率はそれぞれ100%と74%であった。

ドブラ法の採用前後において奇形児の発生率は差がなかった。また奇形発生とパルス法施行時期、施行回数との関連も認められなかった。

### (3) 装置の開発・改良

ドプラ胎児心拍数計については出力を  $0.4 \text{ mW/cm}^2$  (従来の  $1/10$ ) に低下させても使用に耐えることが確認され、さらに長時間使用を考慮して音響レンズ付加による広指向性探触子が開発された。

超音波断層法では発信パルス波出力の低減、パルス繰返し周波数の減少を図ってもスキャンコンバータの導入により効率的な映像が表示されることが証明され、かかる低出力化装置による同時感度断層機による診断成績は従来型装置によるものと差がないことが確認された。

## 5. 心身障害予防のための分娩時胎児管理に関する研究

### (1) latent fetal distress

最近10年間の前期と後期の統計成績の比較によると仮死率(1分後アプガー指数7以上)は9.23%から5.89%で、28週以後の先天異常を除く児死亡率(出生1,000対)は13.3から8.8と著明に減少した。

児死亡の原因の31.2%は重症奇形、26.7%が胎児環境の悪化、9.6%が難産であり、安全分娩管理の重要性が示された。

10%マルトース、還元グルタチオン、ビタミンCの点滴静注をうけた母体からの児の仮死率は低下し(軽症仮死2.9%, 第2度仮死0.73%), 胎児仮死管理における本療法の意義が示唆された。

### (2) 分娩時の胎児管理

分娩監視装置使用群と非使用群の比較において、前者に周産期死亡率の低下が認められた。

胎児心拍数図の自動解析や胎児仮死の自動診断を可能にし、さらに心拍数、心電、心音図、ドプラ信号、脳波など多くの信号を同時に取扱い、かつ電気的安全性が確保された分娩監視システムを開発した。

骨盤腔の超音波断層図が骨盤腔測定法として応用できることが示唆された。

ラットにおける実験から低酸素状態の脳への影響は仮死持続時間よりも胎仔の未熟性や低栄養と関係が深いことが示された。

### (3) fetal distressの対策

低酸素症に対する胎児の耐性低下の1因としての糖代謝系の重要性が指摘され、マルトースがfetal distressの治療剤として有用であることが示された。

陣痛抑制剤として利用されているインドメサシンが胎児の肺高血圧症を惹起する危険性のあることが示された。

## 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

### (1) ヘルペスウイルス

妊婦の70%が2型ヘルペス初感染の危険にさらされていること、妊娠中の初感染の経過は長く直接出産児に産道感染を起こす危険が大きいことが示唆された。

ヘルペスの簡便迅速な診断法としてマイクロトレー中和法が樹立され、さらにトレー内吸収を行

い2型特異抗体微量検出を簡便に行う方法が検討された。

(2) 肝炎ウイルス

B型肝炎ウイルス持続感染母体から生れた児が持続感染を起こす割合は30%であること、および母体が抗e抗体を有する場合には児への感染がないことが明かにされた。

B型肝炎に陽転した小児には眼球日没現象などの出現がみられるが、予後については長期観察が必要である。

(3) 風疹ウイルス

本年度の前半に関東地方を中心とする風疹の大流行があった。この実態調査が行われたが、妊婦への罹患、児における先天性風疹症候群発生状況の検索などは来年度の調査によらねばならない。

(4) トキソプラズマ

新生児での感染の実態を把握するための手段としてIgM抗体測定手段の改良が行われた。今後この方法を用いて胎児感染の実態や生後の生長に及ぼす影響が追求されなければならない。

↓ **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およ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。