

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

流早死産は胎児が成熟以前に何らかの原因により妊娠が中絶される状態を意味しており、胎児の成熟は母体、胎盤、胎児の密接な相関のもとで複雑な代謝機構を通じて行なわれるものであるから、その成因も多岐であり、従来から多数の原因因子があげられ成因と対策に重要な貢献をなす研究も数多く発表されてきたが、これらの努力にも拘らず大部分の原因は不明であるといわざるをえない現状である。本分科会においてはその成因の多様性から①病理学、②内分泌学、③免疫学、④血液・血清学の4部門に分けて本問題の解明にあたってきたが、流早死産は一面において社会的背景すなわち勤労婦人の増加、高学歴化に伴う結婚年齢の高令化、住宅環境、環境汚染問題等とも関連し、その実態は時代変化に影響されるものであるところから、本年度はさらに免疫学部門を加えて本問題の解明を行った。

研究結果

(1) 病理部門

病理学的研究は8,000体の流早死産屍の病理学的解析のため電算器のinputから研究が開始され、死因として感染、奇形、肺機能不全の順に多いことを明らかにした。子宮内胎児死亡の検討では妊娠5～9カ月に死亡する場合が62.5%と過半数を占め、また、原因としては母体因子28.4%、臍帯胎盤因子19.6%、胎児因子11.2%で、死因としては近年臍帯狭窄、奇形、溶血が増加している傾向にあった。ま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、頸管無力症等であり、児疾患として奇形が25.4%に認められた。胎盤の肉眼的所見ではメコニウム汚染、梗塞、絨毛間血栓、臍帯動脈欠損等があげられ、走査電顕的観察で不活性絨毛や形成不全、microvilliの欠損等を認めた。このような成績の上に立って本年度は、肺発育異状が胎生期における腎機能異状と関連性があることに着目して詳細に検討し、多発性嚢胞腎が自然流早死産に多く、とくに両側性ものは自然死産に多くみられること、多発性嚢胞腎では肺重量が小さくかつ他の奇形が合併し易いことを明らかにした。また、流早死産胎盤について昨年度に引続き走査電顕的観察を行うとともに卵膜の病理学的変化についてさらに蛍光抗体法を用いてIgG、IgA、抗Fibrinogenを認め母児間物質移行についての問題を提起した。臨床応用としてCardiotocography(CTG)パターンと胎盤の変化について検討し、CTGパターンの上で重症の胎児仮死が認められる場合には胎盤に5～10%以上の梗塞あるいは10～20%以上の圧痕が認められる頻度が高く、またIUGRの頻度も高いという結果をえた。

(2) 内分泌部門

従来から内分泌学的変化が流産に関して重要な役割を占めていることは推論されていても、原因的意義は必ずしも充分明解ではなかった。本研究においてはRIAによるhCG-beta-subunitの測定法の確立をはじめ、FSH、LH、E₁、E₂、progesterone等の測定によって正常妊娠における内分泌動態のパターンを作製し、ついで非妊時より連続的に血中ホルモンを測定し、作製しえた初期流産のホルモン動態を4つのパターンに分類することに成功し、合理的治療法確立への端緒をえた。また、下垂体-卵巣機能の初期流産への関与はについて検討し、流産の予後とホルモン動態についての知見をえている。今年度は初期切迫流産の予後判定について内分泌動態の変化のみならず超音波断層法、病理学的検索等を基盤にしてスコア化を試みた。この方法によると、HCG; 6,400 iu/1以下、胎嚢増加率の停滞等は予後不良であ

る。一方、胎児-胎盤系の機能を反映する尿中 E_3 に対して血中 E_3 さらに $esterol (E_4)$ についてのRIAによる測定法を確立し、臨床的意義について検討した。とくに胎児・胎盤予備能としてDHEA-S loading testにおける尿中 E_3 の代りに、血中 E_3 、 E_4 を測定してその臨床的価値が高いと考えられる結果をえている。

(3) 免疫部門

原因不明流産に対して移植免疫学的立場から検討を加え、従来までに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、この際の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ることを明らかにした。一方、免疫保護物質と考えられる酸性ムコ多糖体が流産絨毛に消失していることから、流産絨毛では免疫学的均衡の破綻が起っている所見をえ、ついで免疫抑制因子としてpregnancy zone proteinの SP_3 について流産時における意義を明らかにした。また、着床について抗精子抗体の影響を検討し、抗精子抗体は着床には影響を及ぼさないうが着床後の胎児発育に対して障害を及ぼすことを種々の実験から明らかにした。本年度はまず流産物質排出機転の免疫学的機序の関与について検討を加えた。すなわち胎仔除去後の胎盤が流産を起すか否か検討し、流産を起さないという結果をえたが、これはヒト流産と移植免疫との関係を否定するものではないと考えられた。ついで妊娠蛋白 SP_1 について検討し、 SP_1 は胎盤のsyncytium細胞に局在し、不全流産では殆どの例で SP_1 が低下し、切迫流産で SP_1 が低下しているものは予後不良であった。これらの知見から SP_1 は免疫抑制作用を示す SP_3 と同様移植免疫に重要な役割を果していることが示唆された。また、マウスにおいて妊娠継続が障害されるとされるneuramidaseの作用機序について検討し、妊娠初期の投与により着床の阻害をきたし、それは免疫保護物質であるtrophoblast細胞表面のムコ多糖類およびdeciduaに対して強く作用していると考えられる結果をえた。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、なかでも感作T細胞が関与していることが明らかであった。また、抗精子抗体保有動質より生れた新生仔および自己組織核蛋白に対する抗体によって障害を受ける自己免疫疾患の場合、外見および組織学的異常の有無について検討した。その結果精子および核蛋白免疫群では正常分娩率は低下するが外見、解剖、組織学所見では異常は認められなかった。

(4) 血液・血清学部門

血液型不適合による新生児溶血性疾患、とくにRH不適合については診断、治療、予防法ともほぼ確立されたと考えられるが、ABO不適合については診断、自然淘汰の問題等未解決の点も含まれている。従来まで、血液型不適合による早死産の実態、抗体検出法の改善、RH感作予防効果の検討、coil-planner centrifuge system (CPC)による赤血球膜抵抗の診断への応用、また羊水中LDH Isozymeの診断的意義等について検討がなされた。また、流早死産と血清蛋白について母体血では早産群では満期産群に比しprealbuminが有意に高値、臍帯血では早産群では総蛋白、 γ -globulin分画が低く、逆にprealbuminが高値であるという知見がえられた。HB抗原と流早産では、transaminase 50単位以上およびHB抗原のsubunitであるe抗原、抗e抗体との間に流産との関連性が示唆された。メトヘモグロビン(Met Hb)と原因不明流早死産の関係を検討し、流産ではMet Hb高値、還元グルタチオンは低値であって臓器組織のhypoxiaを表しているものと推論された。本年度はCPCでは、濃度勾配をつけないPVP-coil, PVP-glycerin coilを作製して感作赤血球の検出を行なうとともに、ABO適合群と不適合群の間に差があること、赤血球膜上の血液型抗原を半定量的に測定することから、RHについて同型接合と異型接合を本法を利用して知ることができた。羊水中LDH Isozymeでは症例を加えて検討し、ビリルビン様物質と対比して補助手段としての有用性を確認するとともに、各種異常妊娠におけるLDH Isozyme patternを検討し、ある種のfetal distressではRH不適合同様LDH₅がdominantであるもの、また、ある種の奇形においては反対にLDH₅低値で他分画が高値であり、成人血同様生化学的biopsyとしての意義が示唆された。

ついで妊娠特異蛋白SP₁と胎盤機能について検討し、血中HCSとは $r=0.74$ 、尿中E₃とは $r=0.45$ であり、胎内死亡、妊娠中毒症重症では明らかに低値を示した。また原因不明流産を組織呼吸面からとりあげ、赤血球内解糖系中間代謝産物である。2,3-DPGについて検討し、切迫流産予後不良例では2,3-DPGが低値、同様、原因不明の分娩前ないし分娩中死亡例でも著減していることを認め、流産の予防ないし治療として2,3-DPGの増量にも意を用いるべきであると考えられた。

(5) 疫学部門

疫学部門は最初に述べた理由により、本年度から研究を開始したものである。

流産については最近4年間の大阪通信病院における切迫流産について検討し、また、大阪産婦人科医学会員に対してアンケート調査を行なった。全妊娠に対する切迫流産率8.8%で、妊娠第3カ月に最も多く早期診断入院治療したものは予後が良かったが、アンケート調査では外来治療が平均的パターンで、医師の年齢により治療法等に考え方の違いがあった。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て、早産についての調査を行なった。最も著明なことは早産は妊娠月数とともに増加し(9カ月早産75.3%)、死産は対随的に7カ月が最も多く(62.2%)、従って早産と死産は別個に対策が立てられるべきものと考えられた。さらに職業別、生活環境、生下時体重と児の生死、妊娠分娩経過についても検討がなされた。また、大阪地区における未熟児、死産についても調査が行なわれた。

↓ 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

流早死産は胎児が成熟以前に何らかの原因により妊娠が中絶される状態を意味しており、胎児の成熟は母体、胎盤、胎児の密接な相関のもとで複雑な代謝機構を通じて行なわれるものであるから、その成因も多岐であり、従来から多数の原因因子があげられ成因と対策に重要な貢献をなす研究も数多く発表されてきたが、これらの努力にも拘らず大部分の原因は不明であるといわざるをえない現状である。