I　母体外因による異常胎児発生の疫学的・臨床医学的・保健医学的研究
（分科会総括研究報告書）

東北大学医学部産科学婦人科学教室

鈴　木　雅　洲

研　究　目　的

先天異常の発生原因としては多くの因子が挙げられているが，確実な発生原因として証明されているものはごく少数にすぎない。母体の外的ならびに内的異常環境もその発生原因の１つと考えられており，母体がこのような異常環境下におかれた場合，異常卵が発生するか否か，もし発生した場合，それが原因となって，先天心身障害児が発生するか否か，もし発生するならば，如何なる発生機序によるかを明らかにし，更にそれを用いて心身障害児出生の防止対策を確立することを目的として以下の研究を行なった。

研　究　方　法

母体が異常環境下におかれたために，異常卵が発生すれば，その異常卵が原因となって心身障害児が発生する可能性が考えられる。母体の異常環境としては多くの場合が想定されるが，以下の３つの異常環境下における異常卵発生について実験的ならびに疫学的研究を行なった。

特に疫学的研究においては，多数の症例を困難なく収集できるプロトコールの作成が重要であるとの観点より，全調査協力機関で充分協議し，本調査のプロトコールを作成した。以後統一プロトコールを用いて１０大学病院およびその関連病医院において，前方視的に調査している。また調査集計担当機関および集計担当責任者を設けて，その集計に当てることとした。

研　究　結　果

I　経口避妊薬服用後妊娠，又は月経不順婦人妊娠による心身障害発生の防止対策に関する研究。

(1)　Chinese hamster で卵管内卵子の染色体異常出現を観察した。その結果，生理的抑制群と，避妊薬抑制群では，染色体異常と初期受精卵異常が増加し，その異常のタイプも類似していることから，経口避妊薬の直接関係よりも，排卵抑制そのものが異常発生に関与していると思われる。

(2)　妊娠前および妊娠初期に，dehydroepiandrosterone acetate, norcthisterone, ethynodiol diacetate, dydrogesterone, を投与し，胎仔の奇形の有無および男性化徴候の程度などを検討した。ともに妊孕性に低下がみられたが奇形例はみられず肛門性器間距離の延長がみられた。

II　排卵誘発妊娠による心身障害発生の防止対策に関する研究。

(1)　Gonadotropin による過排卵誘発の第一減数分裂に及ぼす影響。

Chinese hamster を用い，PMS－hCG の投与間隔を４８時間として，遅延排卵現象をおこさずに，過排卵をおこさせた。回収した卵について，第２減数分裂中期の標本を作製して染色体を観察した結果，第１減数分裂は過排卵による影響は受けないものと思われる。しかし，過排卵群では染色体分析可能な卵の比率（分析率６６.７％）は自然排卵群（同８８.２％）より低く，この点過排卵によって卵細胞に何らかの変化がおきている可能性が否定できない。

(2) Gonadotropin による排卵誘発がその後の妊娠および胎仔におよぼす影響。

PMS-hCG により誘発排卵妊娠を成熟マウス（ICR-JCL, ICR-CD1）に惹起させ，胎仔の骨格異常を観察したが，自然妊娠との間に差はなかった。

(3) Gonadotropin による誘発排卵の受精におよぼす影響。

ICR-JCL 系成熟マウスを用い，PMS-hCG による誘発排卵卵子を体外受精させて，異常受精の出現頻度をみると，最も高率であったのは，PMS-hCG 投与間隔が36時間ではPMS が10iu，48時間では15iu，60時間では20iuであった。これはPMSが過剰で排卵数の低下がおき始める点であることがわかった。

(4) hMG の卵胞スラロイド生合成におよぼす影響。

hMG 投与例では，LHsurge 後併存卵胞でもestradiol-17βを主に生成している。これに反し，無処置例の併存卵胞では閉鎖徴候を示して，androstenedionを主に生成している。

Ⅲ 高年令婦人の妊娠による心身障害発生の防止対策に関する研究。

(1) 高年令妊娠では染色体異常（trisomy）が有意に多く，ことにDown 症候群の著増がみられた。

(2) 胞状奇胎妊娠は年令の増加と共に急上昇する。また奇胎の発生は雄性発生（Androgenesis）によるもので，受精卵の雌性前核が除去されるか不活性化して，雄性前核のみで発生が進行する現象であることが明らかにされた。

(3) 高年令婦人の妊娠では，奇形とりわけASD，合指症，多指症などが多い。

Ⅳ 母体外因による異常胎児発生の疫学的研究

(1) 高年令婦人の加令（35才以上）に伴なう奇形発生率は，1.7%で，35才未満の0.78%に比し，高率であった。その他流早死産，SFD 児出産，妊娠中毒症の発生率はコントロールに比し，有意に高かった。

(2) 月経周期不順婦人の妊娠に関する疫学調査681症例の集計では，奇形発生率，流早死産率などと月経不順との相関はみられなかった。

(3) ピル服用中止後の妊娠に関する疫学調査

本邦ではピルの使用は一般化されておらず，現在44例を集めたに過ぎないが，胎児障害を示唆する結果は得られなかった。

(4) 排卵誘発妊娠に関する疫学調査

排卵誘発後の妊娠については，奇形発生を危惧する報告が多い。妊娠，分娩例112例と，その挙児113例について調査した。クロミッド投与例が最も多く92例，クロミッド＋hCG 17例，次にhMG+hCG，hCG 単独，その他の順であった。全誘発法を通じて，流早産率については有意差は認められなかったが，クロミッド＋hCG療法では，流産率24.0%，早産率23.0%，死産率11.8%，未熟児出生率24.0%と高率であった。多胎妊娠（すべて双胎）は8例（6.6%）で，自然発生率に比し，高率であった。また性比は，クロミッド療法では男児出生率が女児に比べ約2倍であった。しかし，未熟児出生率，奇形児などについては，症例数が少なく，明確な結論は得られなかった。

(5) 妊婦の異常妊娠歴（特に頻回妊娠中絶既往歴）に関する疫学調査

東大附属病院における3444例を調査対象として後方視的な調査を行なった。既往の合併症の妊

娠中毒症群では早産・未熟児・新生児仮死の発生率が有意に高く，糖尿病群では早産，心血管系疾患群では新生児仮死，精神神経疾患群では子宮内胎児死亡が正常群に比し，有意に増加していた。異常抗体出現率は3回経産以上に増加する傾向がみられ，既往に自然流早産回数が多い例では，流産の増加傾向がみられた。また，新生児異常（morbidity）および死亡（mortality）は既往の自然流産回数および母体年令の上昇とともに増加する傾向がみられた。

(6) 妊婦および夫の嗜好品（喫煙，飲酒，コーヒー）

㋑ 妊婦の喫煙

妊娠全期間を通じて喫煙していた１２４例の妊婦について検討を加えた。SFD児出生率は１日１１本以上群で２５.７％，１日１０本以下群では6.７％で量の多い群が有意に高かった。

㋺ 妊婦の飲酒

未だ例数が少なく集計の域に達しなかった。

㋩ 夫の飲酒

集計した６９１例について検討したところ，１回飲酒量の多い程，早産が多くなる傾向がみられたが，今後更に検討を続けたい。

㋥ 妊婦のコーヒー

未だ例数が少なく集計の域に達しなかった。

おわりに

以上に記した疫学調査は，正味数ヶ月と短期間であったため，すべての調査因子において，症例数が少なく，更に今後の検討が必要である。

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

研究目的

先天異常の発生原因としては多くの因子が挙げられているが,確実な発生原因として証明されているものはごく少数にすぎない。母体の外的ならびに内的異常環境もその発生原因の 1 つと考えられており,母体がこのような異常環境下におかれた場合,異常卵が発生するか否か,もし発生した場合,それが原因となって,先天心身障害児が発生するか否か,もし発生するならば,如何なる発生機序によるかを明らかにし,更にそれを用いて心身障害児出生の防止対策を確立することを目的として以下の研究を行なった。