

母体外因による異常児発生の疫学的研究 (分科会合同調査)

東北大学医学部産科学婦人科学教室

鈴木雅洲

研究計画

胎児障害に關与する母体環境因子としては、これまで実験奇形学や統計的調査によって、多くの要因が指摘されている。しかし、人体でその因果関係の確認されているものは極めて少ない。従って、ヒト胎児障害発生防止の具体的対策の根拠となるものは現在のところ、はなはだ得がたい。このような状況から、今回具体的な母性対策を確立する目的で、本研究が行なわれることになった。特に本研究では、本邦で殆ど行なわれていない疫学的研究に重点をおき、昭和52年度より、3年間の計画で広範な疫学調査を計画した。

研究経過

疫学調査によって信頼できる推論を下し、具体的対策に役立てるには、胎児障害に關与する因子が極めて多いため、膨大な症例数を検討しなければならない。従って、疫学調査では多数の症例を困難なく収集できるプロトコールが重要である。このような観点から、本調査においては全調査協力機関で充分協議し、本疫学調査のプロトコールを作成した。(細部にわたる複雑すぎる調査内容のプロトコールでは、多数の症例収集が困難なばかりでなく、記載不備を招き易く信憑性のある調査成績を得難い。)また、主な調査機関である大学病院ではハイリスク妊婦の集中傾向がみられ、調査因子によってはそのコントロールは注意して選ばなければならないことが前回の調査で明らかになった。このため、今回の調査では関連病医院にも調査の協力を依頼し、調査対象を広く求めた。更にこの種の調査をすすめる上で重要な点は、全調査機関の調査に対する熱意と主体性である。この意味で、

各調査因子ごとに、その集計担当機関を設け、すべての調査協力機関が集計にあたるよう配慮した。

現在、統一プロトコール(図1)を用いて、10大学病院とその関連病医院で前方視的に調査をすすめている。なお、本疫学調査の調査因子、および調査協力機関と各因子ごとの集計担当機関を表1に示す。

以下、これまで得られた調査成績の概要について報告する。

研究結果

I 調査方法；前述のように人体では胎児障害に關与する因子が多く、母体の異常環境と胎児障害との因果関係を立証することは必ずしも容易なことではない。当然のことながら、人体実験は不可能であり、現時点ではこの解明手段として広範な疫学調査が最も有効であると思われる。母体にある要因が負荷された特殊母体環境下では、これが直接あるいは間接の原因となって胎児障害を惹起する可能性がある。従って、本調査では胎児障害の結果として現われる臨床像、すなわち流早死産・SFD児・奇形・新生児異常をチェックし、これらの発生頻度を因子負荷群と非負荷群とで比較検討することにした。

II 調査成績

1. 高年令婦人の妊娠に関する疫学調査

(1) 母体の加齢に伴う奇形発生率

今回の統一プロトコールを用いた前方視的な調査では、35才以上の母親からの奇形発生は17.0%であった。これに対し、35才未満のコントロールでは0.78%であり、高年令産婦に奇形発生率が高い傾向を示した。しかし、症例数が未だ不

充分で、信頼できる成績は今後の調査に待たねばならない。ちなみに、本調査と並行して行なった後方視的な調査では奇形児5411例の母親の資料が得られた。これによると、35才以上の母親で明らかなダウン症の増加傾向がみられ、更に染色体とは無関係の心房中隔欠損、合多指(趾)症の奇形も増加していた。この他、母体の加齢に伴い増加傾向のみられる奇形としては、唇口蓋裂、幽門狭窄、水頭症、脊椎破裂、多発奇形などがあげられた。

(2) 高令母体における妊娠と分娩の異常

流早産、SFD児、妊娠中毒症の発生率は35才未満のコントロールに比し、35才以上の高年令妊婦で有意に高かった。(P<0.001)

2. 月経周期不順婦人の妊娠に関する疫学調査

月経不順婦人では、卵巣発育不全に伴う内分泌環境の変化と、卵胞期の延長による異常卵の発生が考えられ、月経不順婦人が妊娠した場合、これらに起因する胎児障害が推測される。事実、前回の調査では月経不順婦人に流産が多かった。しかし、今回収集された681例の症例では、奇形発生率、流早産率などいずれも月経不順との相関はみられなかった。特に本要因と奇形発生の因果関係を論ずるには現在よりはるかに多くの症例を収集しなければならぬ。

3. ビル服用中止後の妊娠に関する疫学調査

経口避妊薬は、長期間投与されることが多く、内分泌環境に何らかの変化をもたらす可能性がある。また、長期にわたり排卵を抑制するため、遅延排卵による卵の器質の変性も考えられる。このことは動物実験で確認されており今回臨床的な立場から究明しようとした。しかし、本邦ではビルの使用は一般化されておらず、現在のところ44例を集めたに過ぎない。従って、集計の域には到底達せず、今後一般病医院に依頼し症例を増やしてゆく予定である。なお、44例からは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

排卵誘発後の妊娠例で、奇形発生の報告は多い。しかし、これらは排卵誘発剤そのものによるか、排卵誘発の適応となる婦人の異常内分泌環境に起因するものなのか不明である。いずれにせよ胎児

障害との関連性が強く推測されていることから、今回の調査にとり上げた。以下、現在まで収集された妊娠・分娩例112例とその拳児113例についての調査成績を要約する。

1)クロミフェン-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。

2)多胎妊娠(凡て双胎)は8例(6.6%)に認められ高率である。

3)クロミフェン療法92例の新生児の性比は、女兒100に対し、男児197と男児出生率が2倍であった。この他生下時体重、アプガー・スコア、胎盤重量などについてはコントロールと全く差異は認められなかった。

4)発生頻度の少ない奇形については、この症例数をもって論ずることはできないが、113例の新生児中、内反足・多指症、心奇形の各1例が認められた。

特に催奇形との関連性を問題にするには今後、多数の症例を集める必要がある。

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

異常妊娠歴および偶発合併症はハイリスク妊娠の主なる要因であり、心身障害児防止の立場から是非、検討されねばならない要因でもある。今回の調査は発足後間もないため、本要因の児に及ぼす影響を推測する意味で、同時に行なった後方視的な調査の成績について要約する。調査対象は、1973年より1976年までの4年間に、東京大学附属病院で扱った妊娠・分娩例3444例である。なお、既往妊娠歴と産科異常及び新生児異常との関連性については、コンピューター(TOSHIBA ACOS-6)を用いて分析した。

1)既往合併症に妊娠中毒症のあった群では、既往正常群に比し、早産、未熟児、新生児仮死の発生率が有意に高かった。糖尿病群では早産、心血管系疾患群では、新生児死亡、精神神経系疾患群では、子宮内胎児死亡がそれぞれ正常群に比し有意に増加していた。

2)異常抗体出現率は3回以上の経産に増加傾向がみられ、これらには新生児仮死が増加する傾向が窺えた。

3)妊婦の貧血は特に問題はなかったが既往に自然流産回数が多い例では、早産が増加する傾向がみられた。

4)先天異常については、既往の自然流産歴との関係は明らかではなかったが、新生児異常(morbidity)及び死亡(mortality)は、既往の自然流産回数あるいは、母体年齢の上昇とともに増加する傾向を示した。

6. 妊婦および夫の嗜好品(飲酒・喫煙・コーヒー)に関する疫学調査

妊婦の喫煙についての報告は、本邦でもいくつかみられる。しかしいずれも特定施設や地域の調査であり、またこれらの因子については社会一般の関心が高く今回広範な疫学調査を計画した。

1)夫の飲酒

現在まで収集された夫の飲酒例691例について、胎児障害関与の面から分散分析法を用いて検討した。その結果、1回飲酒量が多い程早産率が高くなる傾向を示した。

2)妊婦の飲酒

未だ例数が少なく、集計の域に達しない。

3)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、喫煙量の多少と早産率との関係を検討したが推計学的に有意ではなかった。しかし、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%と量の多い群が有意に高かった。(P<0.01)

4)妊婦のコーヒー

未だ例数が少なく何等の解析を行なうに至っていない。

以上これまで得られた調査成績について述べたが、本疫学調査のプロトコールによる前方視的な調査期間は、未だ正味僅か数ヶ月に過ぎない。従って、すべての調査因子において症例数が不十分であり、今後さらに充分な症例数について検討する予定である。

表 1. 調査因子と協力機関

調査因子 協力機関 (研究協力者)	高年令 妊 娠	月経周期 異 常	ピル服用 中止後妊娠	排卵誘発 妊 娠	異 常 産科歴	今回妊娠 嗜 好 品	今 回 妊 娠 産科異常症	今回妊娠 偶発合併症
北 大 (一戸喜兵衛)	◎	○	(○)	○	(○)	○	○	○
東北大 (鈴木 雅洲)	○	○	○	○	○	◎	○	○
山形大 (広井 正彦)	○	◎	○	(○)	○	○	○	○
福島医大 (福島 務)	○		(○)	○	○	○	○	◎
東 大 (水野 正彦)	○	○	○	○	◎	○	○	○
慶応大 (鈴木 秋悦)	(○)	○				(○)	○	○
金沢大 (西田 悦郎)	○	○	○	○	○	○	○	○
京 大 (森 崇英)	(○)	○		◎		○	○	○
京府医大 (岡田 弘二)		○	◎	○	(○)	○	○	○
広 大 (藤原 篤)	(○)	○	○	○	○	○	○	○

注：◎は調査因子の集計を担当する代表機関

図1. プロトコール

整理係	研究施設名	病室番号	整番号
妊婦氏名	① 妊婦 年令: 満 才 身長 <input type="text"/> cm, 体重 <input type="text"/> kg	夫の年令: 満 才	
② 既往産科歴	既往産回数 () 妊 () 産 (内訳は右表へ)	流産 人工 <input type="checkbox"/> 回数 後期死産 <input type="checkbox"/> 回数	胎27週迄 自然 <input type="checkbox"/> 回数 早産 <input type="checkbox"/> 回数
③ 月経周期	妊婦成立以前6ヶ月間の 最長周期日数 () 日 最短周期日数 () 日	子宮外妊娠 <input type="checkbox"/> 回数 正期産 <input type="checkbox"/> 回数	胎状奇胎 <input type="checkbox"/> 回数 過期産 <input type="checkbox"/> 回数
④ 経口避妊歴	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (今回低濃度の避妊薬服用期間 () 年 () ヶ月)	服用中止後 () ヶ月 服用薬剤名 ()	
⑤ 排卵誘発妊娠	今回妊娠するまでの治療周期数 (合計) () 周期 今回使用した誘発剤 (2つ以上可) <input type="checkbox"/> クロミッド, <input type="checkbox"/> セクソビド, <input type="checkbox"/> HMG, <input type="checkbox"/> その他 ()	診断 <input type="checkbox"/> 第1度 無月経, <input type="checkbox"/> 第2度 無月経	<input type="checkbox"/> 散発 無排卵周期症, <input type="checkbox"/> 持続 無排卵周期症
⑥ 妊婦の飲酒 (今回の妊娠中)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	妊婦中の飲酒 月平均飲酒回数 1回平均飲酒量	飲酒量はすべて右の基準で日本酒に換算して記入する。
⑦ 夫の飲酒 (妊娠成立の頃)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	妊婦 妊婦満11週まで 1ヶ月約 () 回 1回平均約 () 合 妊婦 妊婦満12週以後 1ヶ月約 () 回 1回平均約 () 合 夫 妊娠成立の頃 1ヶ月約 () 回 1回平均約 () 合	日本酒 1合 ビール(大) 1本 ウイスキーダブル (60ml) 1杯
⑧ 妊婦の喫煙	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	妊婦中の喫煙・コーヒー 喫煙量(1日の平均本数) コーヒー嗜好の程度(1日平均)	
⑨ 夫の喫煙	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	妊婦 妊婦満11週まで 1日平均約 () 本 1日平均約 () 杯 妊婦 妊婦満12週以後 1日平均約 () 本 1日平均約 () 杯 夫の喫煙 1日平均約 () 本	
⑩ 妊婦のコーヒー	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有		
⑪ 偶発合併症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 心疾患【NYHA機能分類 () 度】、 <input type="checkbox"/> 糖尿病、 <input type="checkbox"/> 尿酸陽性、 <input type="checkbox"/> TPHA陽性、 <input type="checkbox"/> Rb感作、 <input type="checkbox"/> その他【疾患名: _____ 発症: 妊娠前()週】	
産科異常症	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 奇胎(全・部分)、 <input type="checkbox"/> 産道閉鎖、 <input type="checkbox"/> 子宮外妊娠、 <input type="checkbox"/> 切迫流産、 <input type="checkbox"/> 切迫早産、 <input type="checkbox"/> 妊娠貧血(Hb値10.0g/dl以下): 最低Hb値()g/dl、 <input type="checkbox"/> 妊娠中毒症【血圧(/), 尿蛋白(+#+), 浮腫(+#+)】、 <input type="checkbox"/> 中毒症は最も重症を示した日の三徴を記入する。(但し、重症度は高血圧、尿蛋白、浮腫の順とする)	
妊娠期間の異常	<input type="checkbox"/> 無(正期産) <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 流産(自然・人工)、 <input type="checkbox"/> 早産、 <input type="checkbox"/> 過期産	在胎週数: 満()週
分娩予定日	昭和 年 月 日	出産年月日	昭和 年 月 日
分娩所要時間	約 時間 <input type="checkbox"/> 不明	分娩総出血量	約 g (Ⅲ期出血含む) <input type="checkbox"/> 不明
分娩様式	<input type="checkbox"/> 自然、 <input type="checkbox"/> 吸引、 <input type="checkbox"/> 鉗子、 <input type="checkbox"/> 骨盤位 牽引術、 <input type="checkbox"/> 帝王切開 (選定: _____)		
児の生死	<input type="checkbox"/> 生産・ <input type="checkbox"/> 死産(分娩開始前・分娩中)	性別・胎児数	<input type="checkbox"/> 男児・ <input type="checkbox"/> 女児、 <input type="checkbox"/> 単胎・ <input type="checkbox"/> 多胎(胎)
新生児仮死	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 仮死Ⅰ度・ <input type="checkbox"/> 仮死Ⅱ度	アプガースコア	点(1分後)
児計測値(出生直後)	体重 <input type="text"/> g、身長 <input type="text"/> cm	胎盤重量	g (胎膜・臍帯の一部を含む) <input type="checkbox"/> 不明
分娩損傷	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 (種類 _____)	附属物の見	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有: <input type="checkbox"/> 単一臍動脈、 <input type="checkbox"/> 分裂胎盤、 <input type="checkbox"/> 前置胎盤、 <input type="checkbox"/> 胎盤早剥
母体の異常診断(分娩時)	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 前期破水、 <input type="checkbox"/> 強硬出血、 <input type="checkbox"/> 頸管裂傷(その他の: _____)、 <input type="checkbox"/> 前置胎盤、 <input type="checkbox"/> 癒着胎盤、 <input type="checkbox"/> 胎盤早剥(診断 _____)	
新生児の所見及び経過 (産後例を除く)	先天異常	奇形の種類または具体的な説明: _____	
	奇形	外 表 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	内 臓 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 有
	その他の異常	<input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 疑、 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 染色体異常(核型: _____)、 <input type="checkbox"/> 遺伝疾患(種: _____)、 <input type="checkbox"/> 代謝異常(類: _____)
	異常徴候の出現	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 異常黄疸【最高総ビリルビン() μ mol/L・生後()日目】、 <input type="checkbox"/> 呼吸異常、 <input type="checkbox"/> 出血、 <input type="checkbox"/> 反射異常、 <input type="checkbox"/> チアノーゼ、 <input type="checkbox"/> ケイレン、 <input type="checkbox"/> 異常嘔吐、 <input type="checkbox"/> 心拍異常、 <input type="checkbox"/> 瞳孔力不足、 <input type="checkbox"/> 発熱、 <input type="checkbox"/> 低体温、 <input type="checkbox"/> その他(異常徴候: _____)
新生児異常診断	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	<input type="checkbox"/> 新生児黄疸症候群、 <input type="checkbox"/> 羊水過剰症候群/診断、 <input type="checkbox"/> 呼吸窘迫症候群、 <input type="checkbox"/> 低血糖症、 <input type="checkbox"/> その他 _____	
転 帰	<input type="checkbox"/> 生存 <input type="checkbox"/> 死亡	生後24時間以内死亡 <input type="checkbox"/> 創後 <input type="checkbox"/> 無・ <input type="checkbox"/> 有(所見: _____)	生後()日目死亡 <input type="checkbox"/> 創後 <input type="checkbox"/> 無・ <input type="checkbox"/> 有(所見: _____)
児の予後追跡	<input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有	検診時 生後満()年()ヶ月	異常所見 <input type="checkbox"/> 無・ <input type="checkbox"/> 有()
備考:			

↓
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
↓

研究計画

胎児障害に關与する母体環境因子としては、これまで実験奇形学や統計的調査によって、多くの要因が指摘されている。しかし、人体でその因果関係の確認されているものは極めて少ない。従って、ヒト胎児障害発生防止の具体的対策の根拠となるものは現在のところ、はなはだ得がたい。このような状況から、今回具体的な母性対策を確立する目的で、本研究が行なわれることになった。特に本研究では、本邦で殆ど行なわれていない疫学的研究に重点をおき、昭和 52 年度より、3 年間の計画で広範な疫学調査を計画した。