細分課題 12

先天異常の成因に関する遺伝疫学的研究

12・1　切迫流産時の卵巣ホルモン剤適用と奇形胎児との因果関係に関する疫学的研究

国立遺伝学研究所
松　永　　英
塩　田　浩　平

ま　え　が　き

先天異常の発生を予防するためには，原因となる要因を具体的に同定することが必要な第一条件である。それには，（モニタリング制度を含めて）いくつかの疫学的アプローチがあるが，人工流産によって得られる胎芽を用いる方法は，新生児を対象とする調査に比べて，２つの大きな利点を具えている。すなわち，関係者（医師と母親）の新鮮な記憶に基づいて，きわめて信頼性の高い情報が得られることと，胎芽ではある種の奇形が生下時に比べてはるかに高率に出現していることである。問題は，優生保護医の協力を得て多数の胎芽を無作為に収集し，同時に，詳細な産科学的情報を得ることであるが，幸い京都大学医学部付属人胚センターには，西村秀雄教授（前任）と協力者の長年の努力によって，完備した資料が保存されている。本研究は，これを利用してなされた。

研　究　目　的

高度の異常をもった胎芽が自然流産しやすいことは疑いないが，わが国では切迫流産の徴候があると，（その効果はとも角として），しばしば卵巣ホルモン剤が適用されている。近年，卵巣ホルモン剤の催奇形作用の有無が問題になっているので，１）同剤と奇形胎芽の発生率との間には相関があるか否か，２）もしあるとすれば，両者の因果関係はどうかを検討した。

研　究　方　法

京大人胚センターに保存されている胎芽標本は約３６,０００に上るが，その大部分は手術時に部分的な損傷を蒙っており，全く無傷のもの，すなわち外表奇形の存否を確認できるものは約１０％に過ぎない。しかし各例ごとに，一定用式に従って協力医が記入した詳しい産科学的情報が得られている。疫学方法論的に重要なことは，協力医は摘出した胎芽をその生死・異常に関係なく人胚センターに提供していることで，したがって本資料はほぼ無作為標本とみなしてよい。各標本についての詳しい外表検査は，センター所属の奇形学の専門家が行なった。

無傷の胎芽標本のなかから，母親が妊娠初期に性器出血の徴候を訴えていたものが６６７例あった。胎芽の発生段階は，Carnegie 段階の１１～２３に相当している。これをホルモン剤適用群と非適用群の２群に分けて，奇形の発生率と胎芽の死亡率を比較した。また，適用群については，ホルモン剤の適用された時期が奇形の臨界期の中に入っているか，それとも臨界期の後になっているかを調べた。

なお使用されたホルモン剤はすべて卵巣ホルモン剤（progesterone, hydroxyprogesterone, medroxyprogesterone, ethisterone, その他の製剤）で，注射または経口的に１～２回投与，１日量は１５～１２５㎎である。

研　究　成　果

第１表に示すように，母に性器出血歴のあるもの６６７例のうち，卵巣ホルモン剤の適用例は１３０例（このうち５０例は子宮内死亡），非適用例は537例（５１例は子宮内死亡）であった。小異常（後頭部膨張・鰓弓異常・体表面の小結節など）をもった胎芽の頻度は，適用群で3.8％，非適用群で5.4％で有意差はないが，大奇形の頻度はそれぞれ１8.5％と 8.8％で，適用群に有意に高い（Ｐ＜0.01）。

そこで奇形の型別に頻度を比較すると（第２表），適用群で有意に増加している奇形は中枢神経系異常（とくに他奇形と合併した単前脳症），兎唇および他奇形と合併した多指症の３種類で，いずれもほとんど全例が子宮内で死亡して

いた。これらのうち，薬剤適用の時期を記載した１４例を精査すると，すべて胎齢で推定した該当奇形の臨界期以後になっていた。したがって卵巣ホルモン剤の適用は，奇形の原因ではなく，その結果であると考えられる。なお，多指症（単独）および四肢減形成の頻度には，両群の間で差がみられなかった。

つぎに胎芽の子宮内死亡率との関係をみると（第３表），非適用群における死亡率は，母の性器出血の徴候の程度とよく相関している。また，ホルモン剤適用群では，外表正常な胎芽も奇形を有する胎芽も，非適用群に比べて死亡率が高くなっている。このことは，もともと胎芽に異常があってそのために自然流産しかけている場合に卵巣ホルモン剤が適用されていて，その結果，適用群ではある種の奇形の頻度が二次的にふえているが，しかしホルモン剤の効果が実際にはほとんどないことを示唆している。

なお，小異常をもった胎芽は両群合計して３４例あったが，子宮内で死亡していたものは１例もなかった。

考　　察

本研究は，胎芽期に発現する顕著な外表奇形の発生率と卵巣ホルモン剤の適用との因果関係を追求したものであるから，心奇形のような内部奇形や胎児期になって初めて発現する奇形に関しては，卵巣ホルモン剤との因果関係を推論することはできない。また，卵巣ホルモン剤の適用が有効に働いて自然流産の危険を脱し，満期出産したかも知れない症例については調べていないので，この点も不明である。しかし，ホルモン剤の適用時期がこれらの奇形の臨界期の後になっている事実は，両者の間の因果関係同定の決め手になる所見であるといってよい。

要　　約

妊娠初期に母体の性器出血を伴っていた人工流産胎芽６６７例について，外部奇形と卵巣ホルモン剤適用との間の因果関係を，奇形の臨界期との関連において分析した。ある種の奇形（単前脳症，兎唇，合併多指症など）の頻度は適用群で有意に高かったが，いずれも臨界期の後にホルモン剤が適用されており，しかも胎芽のほとんどが子宮内で死亡していた。したがって，これら奇形に関

する限りホルモン剤は原因ではなく，また流産防止の効果もないものと考えられる。多指症（単独）と四肢減形成の頻度は，適用群と非適用群との間で差がなかった。

文　　献

1. Matsunaga, E. and Shiota, K. : Threatened abortion, hormone therapy and malformed embryos. Teratology 20 : 469−480, 1979.
2. Matsunaga, E. and Shiota, K. : A response to Doctor D. T. Janerich's letter to the editor. Teratology 20 : 485−486, 1979.

本研究の遂行に当たり，西村秀雄博士並びに京大医学部人胚センターのスタッフの方々から多大の便宜を受けたことを感謝します。

第1表　母の出血歴のあった667例における異常胎芽の分布

性器出血の程度	卵巣ホルモン(+)			卵巣ホルモン(−)		
	胎芽の例数	奇形(%)	小異常(%)	胎芽の例数	奇形(%)	小異常(%)
非切迫流産				57	5(8.8)	5(8.8)
切迫流産？	16	1(6.3)	0 (0.0)	226	9(4.0)	13(5.8)
切迫流産	114	23(20.2)	5 (4.4)	254	33(13.0)	11(4.3)
計	130	24(18.5)*	5 (3.8)	537	47(8.8)	29(5.4)

＊：非投与群との差は有意　（$x_1^2 = 9.97$，$P < 0.01$）

第2表　母の出血歴のあった667例の胎芽における大奇形の型別の頻度

奇形の型	卵巣ホルモン(+)		卵巣ホルモン(−)	
	数	%	数	%
中枢神経系異常	14	10.8*	26	4.8
単前脳症	10	7.7*	17	3.2
単独	4	3.1	12	2.2
複合	6	4.6*	5	0.9
脳露出土脊髄裂	4	3.1	8	1.5
単独	3	2.3	3	0.6
複合	1	0.8	5	0.9
脊髄中心水腫	0	0.0	1	0.2
兎唇	6	4.6*	9	1.7
単独	4	3.1	4	0.7
複合	2	1.5	5	0.9
多指	7	5.4	15	2.8
単独	2	1.5	11	2.0
複合	5	3.8*	4	0.7
四肢減形成	1	0.8	3	0.6
小耳症	0	0.0	1	0.2
小下顎症	2	1.5	0	0.0
モンスター	1	0.8	0	0.0
検査された胎芽の総数	130		537	

＊非適用群に比べて有意に増加（$P < 0.05$）

第3表　母の出血歴のあった667例の胎芽における子宮内死亡率

性器出血の程度	卵巣ホルモン（＋）						卵巣ホルモン（－）					
	正常胎芽		大奇形		小異常		正常胎芽		大奇形		小異常	
	計	死亡例(%)	計	死亡例(%)	計	死亡例(%)	計	死亡例(%)	計	死亡例(%)	計	死亡例(%)
非切迫流産							47	1(2.1)	5	0(0.0)	5	0(0.0)
切迫流産？	15	(0.0)	1	1(100.0)	0	0(0.0)	204	1(0.5)	9	4(44.4)	13	0(0.0)
切迫流産*	86	28(32.6)	23	21(91.3)	5	0(0.0)	210	23(11.0)	33	22(66.7)	11	0(0.0)
計	101	28(27.7)	24	22(91.7)	5	0(0.0)	461	25(5.4)	47	26(55.3)	29	0(0.0)

＊ 切迫流産の徴候を伴っていたもの。

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

要約

妊娠初期に母体の性器出血を伴っていた人工流産胎芽 667 例について,外部奇形と卵巣ホルモン剤適用との間の因果関係を,奇形の臨界期との関連において分析した。ある種の奇形(単前脳症,兎唇,合併多指症など)の頻度は適用群で有意に高かったが,いずれも臨界期の後にホルモン剤が適用されており,しかも胎芽のほとんどが子宮内で死亡していた。したがって,これら奇形に関する限りホルモン剤は原因ではなく,また流産防止の効果もないものと考えられる。多指症(単独)と四肢減形成の頻度は,適用群と非適用群との間で差がなかった。