

母体および胎児に対する外的因子に関する研究

— 総括研究報告書 —

東北大学・医学部

主任研究者 鈴木雅洲

1. 研究目的

先天性心身障害児の出生防止対策を樹立することは、全国民の要望であり、母子保健行政にとっては、重要課題の1つといえる。現在のところ先天異常児の発生因子として確実に因果関係の判明しているものは少なく、環境因子（外的因子）もその1つである。環境因子の種類は夥しい数にのぼるが、本研究では、高年令妊娠・異常産科歴既往婦人妊娠・月経不順婦人妊娠・経口避妊薬服用後妊娠・妊婦および夫の飲酒、喫煙・妊婦のコーヒー飲用・妊婦の心疾患および糖尿病・妊婦の超音波被曝・妊婦の感染症（ヘルペスウィルス・サイトメガロウィルス・トキソプラズマ）・妊娠の貧血・不妊症を母体に対する外的因子とし、疫学調査および実験を行ない、各因子と胎児障害との相関関係を究明し、具体的な胎児障害防止対策基準を定めることを目的とした。

昭和52年度より2年間は以下の1～4の主題について、さらに本年度（昭和54年度）は5の主題も加えて、分科会を構成し研究を行なった。

1. 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。
2. 超音波パルス波の胎児に対する安全性に関する研究。
3. 母体感染による胎児異常発生防止に関する研究
4. 妊娠貧血の胎児におよぼす影響についての臨床的および疫学的研究。
5. 不妊治療の胎児に与える影響に関する研究。

II 研究成績の要約

1. 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

A 疫学的研究

(1) 高年令婦人の妊娠による心身障害児発生の防止と対策に関する研究。

母体の高年令と奇形発生との関連について検討したところ、35才以上の母親からの奇形発生率は、有意に高かった。又、染色体異常のDown症は従来の報告と

一致して増加が明らかになった。

(2) 異常産科歴既往婦人の妊娠による心身障害児発生の防止対策に関する研究

自然流産の影響については、3回以上の既往のものでは習慣性流産傾向、帝切率癒着胎盤の発生頻度が増加し、巨大児の出産頻度も高いことがわかった。次に人工中絶の影響に関しては、3回以上の例で帝切率が有意に高くなることが認められた。しかし、自然流産、人工中絶の既往歴のいずれも、新生児奇形との関連は認められなかった。

(3) 月経周期異常婦人の妊娠による心身障害児発生の防止対策に関する研究

月経周期不順婦人の妊娠・分娩例をagematchedの周期順調例の対照と比較して、奇形発生率、死産率、多胎妊娠率、中毒症発生率、最長月経周期日数と児の奇形発生・最長月経周期日数と最短月経周期日数との差と児の奇形発生、新生児のApgar Score 分娩所要時間について検討した。その結果、それぞれの項目での推計学的差は認められなかった。

(4) 経口避妊薬服用後妊娠による心身障害児発生の防止対策に関する研究

経口避妊薬服用中止後の早期の1～3カ月は、月経不順となり、卵胞期が延長するものが多いことがわかった。また、比較的長期の12カ月以上経口避妊薬を服用した婦人から出生した児に、巨大児が多くなる傾向がみられた。さらに経口避妊薬中止から妊娠成立までが3ヶ月以内では新生児の奇形率が高くなる傾向があった。しかし、それら以外の胎児障害や妊娠維持に対する影響を示唆する成績は得られなかった。

(5) 排卵誘発妊娠による心身障害児発生の防止対策に関する研究

Clomiphene と HCG 併用投与例では死産率はやや高かったが、排卵誘発剤と死産との間に、また流産率についても、直接の因果関係は見られなかった。また、Clomiphene 単独投与例では男児の出生率が多数を占めていた。さらに未熟児出生率は平均してやや高く、とくにClomiphene と HCG の併用投与例では明らかに高い値を示した。

(6) 妊婦および夫の嗜好品による心身障害児発生の防止対策に関する研究

妊婦の喫煙は早産児発症率およびSFD児発症率を上昇させる可能性が示唆されたが、夫の喫煙については、明らかな相関を認めた項目はなかった。

妊婦あるいは夫の飲酒による明らかな影響は認められなかった。妊婦のコーヒー飲用量が多い場合にはSFD児発症率が高くなる可能性が示されたが、さらに今後の検討が必要と考えられる。

(7) 妊娠中の偶発合併症による心身障害児発生の防止対策に関する研究

糖尿病例ではHeavy for dateが有意に多く、吸引、帝切の頻度も高く、新生児においては黄疸、チアノーゼ、痙攣や低血糖、重症黄疸などの異常も多かった。尿糖陽性例でもHeavy for dateが多く、その外表奇形、新生児重症黄疸も多く、一般に指摘されている通り、胎児への影響は糖尿病や尿糖陽性例では大きいことがわかった。甲状腺疾患では母体の異常診断・新生児仮死・痙攣例が多かった。また尿路系疾患と妊娠中毒症・早産・死産、子宮筋腫や子宮奇形と帝切率、肝、胆、脾疾患と妊娠中毒症・早産傾向・児の呼吸異常、HB抗原陽性例と母体異常診断、血液疾患と貧血・児の低体重児・仮死などの関係を疑わせる結果を得た。

B 実験的研究

(1) 経口避妊薬服用後妊娠または月経不順婦人妊娠による心身障害防止対策に関する研究。

経口避妊薬の妊卵の染色体数とその構造に及ぼす影響についての研究：ラットにOvulenを投与した後の未着床後妊卵の染色体数を検査したところ、対照群に比して染色体数の異常が高率に出現することが明らかとなった。

経口避妊薬の催奇形性に関する発生学的・細胞遺伝学的研究：排卵抑制最少量の経口避妊薬が染色体不分離を増加させているとは言い難かった。また、両排卵抑制後第2周期の卵管内卵染色体異常頻度と早期吸収卵率は対照群とほぼ同程度に回復していた。しかし、経口避妊薬中止後の正常周期への回復は生理的排卵抑制後のそれよりも遅れており、経口避妊薬中止後第1周期の妊娠失敗率、流産率増加などを考慮すれば、経口避妊薬は中止後の性機能に何らかの影響を及ぼしているものと考えられる。

Ethinodiol diacetateとmestranol 合剤投与中止後の妊娠と胎児に及ぼす影響：雌ラットにethynodiol diacetateとmestranolの配合比が5対1の合剤を投

与すると体重増加抑制成果が現われた。

ラットの交配実験で0.3mg/Kg以上の投与では、投与中止後10日以内では着床阻止作用があると推定されたが、マウスではどの実験群にも着床阻止作用は見られなかった。胎児に及ぼす影響については外表奇形、性比、生仔数などに対照群との差はなかった。

ラット幼若期におけるAndrogen投与の腔開口日令、性周期、妊孕率及び胎子発育に及ぼす影響：DHA-AC投与により腔開口日令は早くなり、DHA-AC投与0.5mg以上群の性周期は著明に変化し、高率に散発排卵となった。交配率はDHA-AC投与により低率となり、妊孕率はDHA-AC1.0mg投与群で著明な減少を示した。胎仔死亡はDHA-AC投与により高率に認められ、さらに胎仔性比はDHA-AC多量投与群に雄が多い傾向を認めたが、胎仔体重、胎盤重量、胎仔外表奇形ともDHA-ACによる影響は受けなかった。

(2) 排卵誘発妊娠による心身障害児発生の防止対策に関する研究。

ゴナドトロピンにより排卵した卵に関する基礎的研究：ラット、ハムスターを用いたゴナドトロピンによる人工排卵実験では、卵に各種の異常が発生する可能性があることが示唆され、卵にとってほとんどすべてが致死的な異常であった。しかし、ゴナドトロピン療法が奇形児発生を増加させる可能性を示す結果は得られなかった。

性腺刺激ホルモンによる誘発排卵の受精に及ぼす影響：幼若マウス、ラットにPUSGとHCGを投与し、排卵された卵子に対し、体外受精を試みたところ、幼若マウスから得られた卵子の中には成熟分裂が未完成な卵子および雄性前核形成不全の卵子が認められ、またラットの卵子ではPUSG用量の増加に伴い、多精子受精の増加が観察された。

ラット卵細胞成熟分裂に対するエストロゲンの意義：エストロゲンはHCGの成熟分裂再開促進作用に拮抗して、特に中卵胞内の成熟分裂再開に対し、抑制因子の1つとして作用していることが明らかになった。

(3) 高年令婦人の妊娠による心身障害児発生の防止対策に関する研究。

高年令婦人と染色体異常との関連について：人工流産児、自然流産児、Down症候群の染色体分析ならびに母体年令の検討を行ない、35才以上の高年令では高率に染色体異常児を受胎し、そのために自然流産率の上昇をきたしたり、Down症児の出生率が高まってい

るとの結果を得た。

染色体分析法について：直接法である Tapping 法は培養不可能流産例の分析の有効な手段であると思われる。

C. 多胎児の妊娠・分娩・成長・発達・相似性に似性に関する研究

5つ子の骨成熟度は膝部骨年令より手部骨年令の方が成熟が進んでいる。また5児間のバラツキもなくなっており、特に第5子の骨成熟が最も早い追い付きをみている。しかし、歴年令に比較すると5児共に遅れている。骨年令と身長年令の比からは、第一子、第二子、第四子は骨の過剰成熟は起こっていないが、第三子、第五子では身長年令相当の骨成熟があるとし、成人したときの身長がやや小さくなる可能性を推論した。生活歴では、満4才時の身長、体重、頭囲は5児共に年次の標準値への追いつきを示している。しかし、第五子のみが身長の伸びにもかかわらず体重増加が少なく「やせ」の状態にあるとしている。日常生活面では本年度より幼稚園という集団生活に入ったため、当初では集中力の欠如、情緒不安定となったが漸次消失した。精神発達面では山下式テストで極めて優秀と判定された。神経学的発達については、集団場面における行動、動作は他の園児とはほぼ同じ動作をしていた。また自宅における、命令による起立動作、閉眼片足立ち、協調運動などのうち、年令相当のパターンに達してないのは背臥位から起立動作であった。相似性に関する研究では、不一致であった男児のMNSsにつき比較検討されたが、男児は二卵性のふたごと確定された。これで5つ子は5卵性であると決定されたことになる。歯科学的検討では、萌出歯数については一般乳幼児より遅れが目立つが、う歯は現在のところ発生していないとしている。さらに今後永久歯完成までの追跡調査の必要性が考えられた。

2. 超音波パルス波の胎児に対する安全性に関する研究

(1) パルス超音波照射実験

a) 染色体への影響

パルス幅 $3 \mu s$, SATP $38 \sim 76 w/cm^2$, 1時間照射を行なったが、照射・対照各群間に染色体異常の差をみなかった。又、USP-1の最大出力を用いて細胞分裂1時間前にパルス超音波照射を行なったが染色体異常については対照とのあいだに差がなかった。一般に、超音波診断装置超音波により染色体の変化は生じないものとされており、本分科会の実験成績をあわせ

考えると、パルス超音波を発信する診断装置を用いても染色体に影響はないものと考えられる。

b) 培養細胞増殖の抑制

ヒト羊膜起原のJTC-3細胞のbuffered saline solution (PBS)浮遊液をポリスチレン試験管に入れ側面からUSP-1の強力パルス超音波を30分間照射した。その結果、パルス幅 $10 \mu s$, 繰り返し同波数 $1 KHz$ の場合に明瞭な増殖抑制がみられるのはSATP $53 w/cm^2$ であって、全然増殖抑制がみられなかったのはパルス幅 $3 \mu s$, SATP $13 w/cm^2$, SPTA $0.15 w/cm^2$ であった。多数の実験結果から統計学的に検討すると、xを音強度 (SATA, w/cm^2), yを7日後の照射群増殖比率/対照群増殖比率とすると、 $y = 1.23 - 0.01x$ ($R = 0.73, \alpha < 0.05$) となり、SATP $23 w/cm^2$ のとき増殖抑制はみられなくなるが、その際のSPTAは $0.14 w/cm^2$ であって、前記のまったく増殖抑制のみられなかったSPTAに一致した。本実験ではマイクロストリーミングやキャピテーションに超音波作用の主要な機序を求めうるものと考えられる。

c) 着床前胚の発育遅延

マウス着床前胚に強力パルス超音波照射を行なったが、パルス幅 $10 \mu s$, 繰り返し周波数 $1 KHz$, 約 $60 w/cm^2$ (SATP) 12時間照射で着床前胚の発育遅延をみ、同条件の1時間照射では遅延は現われず、むしろ促進の状況がうかがわれた。したがって数十分間照射の場合にはこの値の付近に閾値があるように思われる。

d) 動物胎仔の照射

マウス胎仔をその妊娠初期に強力パルス超音波で照射すると、パルス幅 $150 \mu s$, SPTA $0.2 w/cm^2$, 5分間照射で奇形発生は対照と差がなく、SPTA $24 w/cm^2$ で脱脳や肋骨癒合などの異常発生をみた。SPTAではそれぞれ20及び $88 w/cm^2$ であった。又、パルス幅 $10 \mu s$, SPTA $24 w/cm^2$, SATP約 $60 w/cm^2$, 繰り返し周波数 $1 KHz$ 5分間照射で奇形発生が対照より有意に多かったが、SATP値を $1/2$ にすると発生は差がなくなった。またパルス幅 $5 \mu s$, SPTA $1.2 w/cm^2$, SATP約 $60 w/cm^2$ でも奇形発生をみたが、パルス幅を $3 \mu s$ にすると、ほぼ同じSATPでも異常発生がなくなった。この成績から、マウス胎仔異常発生にはピーク値が重要であるが、パルス幅も関与するものと考えられた。

一方、チャイニーズ・ハムスタ胎仔を種々の妊娠時

期に照射したが、装置の最大出力を用いても奇形発生は対照と差がなかったので、パルス超音波の胎仔への作用には動物の種類によっても差があるものと考えられた。

e) パルス超音波照射実験成績の総括

以上のように、パルス超音波照射による染色体異常発生はみられなかった。培養細胞増殖に対してはパルス幅 $3 \mu\text{s}$, SPTA 約 150 w/cm^2 , SATP 約 13 w/cm^2 ではまったく抑制がみられず、統計学的にはパルス幅 $3 \mu\text{s}$, SPTA 約 140 w/cm^2 SATP 約 23 w/cm^2 に増殖抑制閾値があるものと思われた。マウス胎仔照射で、パルス幅 $3 \mu\text{s}$ では奇形発生閾は SPTA 約 0.8 w/cm^2 , SATP 約 60 w/cm^2 付近にあるものと思われた。着床前胚発育抑制閾値は数十分間照射の場合 SPTA 2 w/cm^2 付近にあるものと考えられた。

(2) 超音波装置の開発

実験用パルス超音波照射装置の仕様をさだめ、超音波強度を十分確認した上で照射実験を行なったのは、これまで度々述べた通りである。診断装置について、探触子の出力試験、電子スキャン装置の音場の広がり、抑制装置試験に用いられる標準モデルの材料について検討し、多くの有用な知見をえた。

また低出力超音波診断装置を開発して超音波照射量を減少させることに成功した。さらに、立体超音波断層法を完成し、1回の超音波照射で立体像をえて各部分の検討を可能にし、反復照射をさけるようにした。

ヒト腹壁から子宮までの超音波伝搬における減衰は 2.25 MHz で $2 \sim 8 \text{ dB}$ という値をえた。

(3) 疫学調査

超音波断層法施行群には、既往の異常や今回妊娠の異常が非施行群よりも多いため、簡単に両群を比較することは困難であり、とりあえず妊娠早期に超音波断層法を行なったものと、その後これを施行したものと、その後これを施行したものと比較してみたが、両群間に先天異常発生率の差はなかった。したがって感受性の高い妊娠早期に超音波断層法を行なっても特に影響のないことが推定された。

3. 母体感染による胎児異常発生予防に関する研究

過去3年間の主なる努力は第1の母母からの調査法に基づき、大多数の妊婦の血清学的検査を目標とした。それにはこの目的に沿うような簡便で正確な血清学的検査法の確立が望まれた。第1年目は殆んどすべての努力がこの点に集中され、その結果サイトメガロウィルス感染に於ける EA 抗体の推移が正確に初感染を裏

付けること、その IgM 抗体の測定には膜抗原 (MA) 抗体で正しく測定しうること、ヘルペスウィルスではマイクロ中和法が最適であること、および新に開発されたトレイ内吸収法で2型ヘルペス抗体が正確に知りうること、トキソプラズマ症では IgM 抗体を測る最良の方法はプロテイン A 吸収后ラテックス凝集反応であることが確認され、その後も引き続いて方法的改良が行なわれ、これらの結果は従来ややあいまいであったこの方面の方法的欠陥を是正し、実際の軌道に乗せることが出来た。

この研究の途次留意したことは、産道で感染を起こすという例のことで、ヘルペス症の場合陰部ヘルペス症の妊婦から出生して全身感染死亡する例の増加しつつある世界的傾向に鑑み、その迅速診断法の確立を心掛けて一応成功に達した。一方サイトメガロウィルスに於いても欧米と異なり全出生児の60%が新生児期に感染すること、その大部分はおそらく産道感染と思われるという実態を知ることが出来た。しかも明らかな証拠によりそのような感染の大部分は不顕性感染であるが、ときには肝炎・肝脾腫大を起こすことも明らかにされた。これらのことから、以上のすべての病原に対するワクチンを作り、妊娠に接種することも将来の1つの課題となってくると思われる。

4. 妊娠貧血の胎児におよぼす影響についての臨床的および疫学的研究

成果を簡条書きにすると

- 妊婦および新生児 ferritin の測定を行ない、血色素量その他の従来のパラメーターではとらえられなかった体内における鉄の動態が、血清 ferritin でかなりの程度に明らかになることを証明しえた。
- 妊娠の葉酸を検索し、その半数に葉酸低下が、11% に葉酸欠乏が認められ、わが国において妊婦貧血治療の上で、葉酸の意義を重視する心要があることを明らかにした。
- 妊婦の貧血の産褥初発排卵に及ぼす影響について、分娩後の追跡を行ない、貧血群に初発排卵時期の遅延することを確認した。
- 貧血妊婦の胎盤について、とくに組織学的研究を重点に検索を行なった。そして対象群に比して線維化を著明に認めた。さらに胎盤重量、胎児体重、 E_3 値などとの関連性についても検討した。
- 特殊血液疾患を有する妊婦について、妊娠、分娩経過や新生児の状態を詳細に観察し、その病態を分析検討した。

- 妊婦の循環血液量、循環血漿量、循環血球量、総血色素量を測定することにより、妊婦貧血と診断する基準の設定を試み、とくに妊娠の時期や分娩時によって基準値に変化があることを提唱した。
- 除鉄ラットについて、各組織に含まれるミトコンドリアや含鉄酵素の活性低下について検索した。さらに妊婦と新生児の血清フェリチンを検索し、その相関性より、妊婦貧血の管理には血清フェリチンをパラメーターとして導入する必要があることを提唱した。
- 分娩時の胎盤血液の胎児への移行について、娩出後の新生児把持の状態によって新生児の血液所見に及ぼす影響を検索し、新生児に血液循環を保護する防御体制のあることを示唆した。
- 疫学調査については、各研究機関において記入した調査票を中央において集計し、コンピューターによる分析を行なった。調査対象は初診が妊娠満11週以前で、分娩まで継続管理しえた症例で、分娩が昭和54年1～9月までに行なわれたものを選び、分析しえた3,441例について検討した。

多数の項目について妊婦貧血との関連性の有無の分析を試みた。その結果、24歳以下の若年初産婦に中等度以上の貧血の占める割合が高いこと、貧血群に胎盤重量の増加が認められること、また貧血群に浮腫の出現頻度が高いことに有意差が認められた。

しかしそれ以外では高血圧、蛋白尿胎児仮死、SFDの出現などには、影響を認めることはできなかった。

5 不妊治療の胎児に与える影響に関する研究

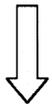
絶対的男性不妊に対する非配偶者間人工授精(AID)は本邦においては、1948年初めて実施され、以来この30年間にその妊娠例は、5,000例を超えている。AIDにより出生した児の臨床的評価を行なう場合、児の長期追跡調査が不可欠である。そこで小学生から中学生の学令期のAID児を対象として身体的発育過程、行動、性格の状況および知的発育として具体的な学業成績状況の広範囲な追跡調査を行なっている。1979年12月現在、回答総数は52例で、男対女の比は30:22であった。1977年度の厚生省統計と比較してAID児の身長、体重、胸囲の発育状況はほぼ同様であり、AID児の身体的発育は自然受精児に決して劣るものではないと思われた。また、AID児の学業成績では、体育を除く、国、数、理、社の各教科で極めて良好であり、知育偏向のきらいはあるにしてもAID児の学業成績は優秀であった。さらに、着床障害が不妊原因に関与

していると思われる症状にプロゲステロン補充療法を行なって妊娠し、その転帰の判明している76例の検討を行なった。76例中児娩出を確認できたものは60例で、うち1例は死産し、結腸狭窄が認められた。出生児体重については対照と差はなかった。諸種排卵誘発剤による排卵周期に妊娠が成立した91例の転帰についても検討を加えたが、流産症例は22例でやや高率であった。しかし誘発妊娠例における児の先天異常率は1.4%であり、必ずしも高いとは言えないと考えられた。

別の研究では不妊治療により出生した児の発達状況を、今回生後11ヶ月より2才8ヶ月までの乳幼児13名に対し、遠城寺式発達テストを施行した。児の性別は男児6例、女児7例であった。13名のうち3段階下回った児は4名あり、基本的習慣、対人関係、発語、言語理解の4項目に、5つの3段階低下を認めたが運動については、1名も低下を認めなかった。言語では女児の方より発達傾向がみられた。

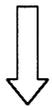
一方、卵管因子による不妊症の治療として最も有望視されているものがtest tube babyであるがその新しい方法として、Diffusion chamberを使用して自家腹腔内で受精卵を培養する試みを行なっている。37個の卵を腹腔内培養し、回収しえた卵は5個で、そのうち2分割のままであったものが3個、4分割卵が1個、分割は進んだが変性したと思われるものが1個であった。さて、男性側不妊因子としての造精能の低下を基礎的に検討したところ、睾丸のcell suspensionでの3H-phenylalamineの取りこみ実験ではglucoseを加えると合成能が上昇するが、温度に対する反応性も増し、加温で直ちに蛋白合成能が低下する。従って睾丸での蛋白合成過程のどこかにglucose要求性の高いsystemがあり、rate limitingなfactorがあるのかも知れない。

最後にProstaglandinについてみると、正常月経周期における血中PGF₂α及び尿中PGF₂α/MUMは、黄体期より月経期に向って急増しており、内因性PG濃度の変化が黄体の形式退縮に関与している事が強く示唆される。黄体機能不全症例では、PG生成過剰が認められ、そのため黄体が早期に退縮してしまうと考えられる。また切迫流産例での検討で、絨毛性などによるHCG濃度の減少、それに伴うPG濃度の増加、すなわち平衡関係の破綻は、続発的に子宮収縮や絨毛血管の変性を惹起し、切迫流産症状がひきおこされる。



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



1. 研究目的

先天性心身障害児の出生防止対策を樹立することは、全国民の要望であり、母子保健行政にとっては、重要課題の1つといえる。現在のところ先天異常児の発生因子として確実に因果関係の判明しているものは少なく、環境因子(外的因子)もその1つである。環境因子の種類は夥しい数にのぼるが、本研究では、高年令妊娠・異常産科歴既往婦人妊娠・月経不順婦人妊娠・経口避妊薬服用後妊娠・妊婦および夫の飲酒、喫煙・妊婦のコーヒー飲用・妊婦の心疾患および糖尿病・妊婦の超音波被曝・妊婦の感染症(ヘルペスウィルス・サイトメガロウィルス・トキソプラズマ)・妊娠の貧血・不妊症を母体に対する外的因子とし、疫学調査および実験を行ない、各因子と胎児障害との相関関係を究明し、具体的な胎児障害防止対策基準を定めることを目的とした。

昭和52年度より2年間は以下の1~4の主題について、さらに本年度(昭和54年度)は5の主題も加えて、分科会を構成し研究を行なった。

1. 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。
2. 超音波パルス波の胎児に対する安全性に関する研究。
3. 母体感染による胎児異常発生防止に関する研究
4. 妊娠貧血の胎児におよぼす影響についての臨床的および疫学的研究。
5. 不妊治療の胎児に与える影響に関する研究。