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
分科会長　鈴　木　雅　洲

1. 研究目的および方法

先天異常の発生原因の1つとして，外的異常環境を取りあげ，母体が異常環境におかれた場合，先天心身障害児の発生の有無，発生するならばその発生機序を明らかにし，心身障害児出生の防止対策を確立することを目的とした。その目的を達成するために，以下の項目について昭和52年から54年までの3年間，統一プロトコールを用いて，全国の大学病院および関連病医院において前方視的に調査した。また，異常環境下における異常卵発生について基礎的な実験的研究も並行して行なった。

2. 研究成績の要約

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，34才以下に比べ有意に高かった。特に高率に発生したものは，ASDと多合指症であるが，その他，幽門狭窄，水頭症，脊椎破裂，多発奇形があり，水頭症，多発奇形に関しては母令依存性がかなり明瞭になった。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

自然流産ならびに人工中絶の既往歴を有する婦人について，それらの既往が今回の妊娠に及ぼす影響を検討した。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があり，3回以上の例では帝切率が高くなった。又，3回以上の群では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。その他弛緩出血は，経産回数が4回以上のもので極めて頻度が高く，早剥は35才以上の高年初産婦に集中し，妊娠中毒症合併例であった。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age－matched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。しかしこのことから月経不順のままでよいということとは必ずしも意味が同じということではなく，症例数を増やして，さらに各個人の内容も詳細に検討してみる必要があろう。

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，経口避任薬中止後に妊娠し，分娩に至った281例と年齢ならびに経産回数をマッチさせた同数の対照について，胎児障害の関連に関して分析を行なった。その結果 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カ月以内では，新生児の奇形率が高くなったが，対照群の奇形率の低いこと，期間不鮮明群が多かったことから，経口避妊薬服用群に奇形発生率が高いと結論を下すことは出来なかった。それら以外の胎児障害や妊娠維持に対しての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

排卵誘発例が482例収集され，それらを検討した。妊娠経過では平均流早死産率は高いとはいえず，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。新生児体重，身長および胎盤重量はいずれも正常範囲であったが，clomiphene 単独投与例では男児の出生率が多数を占めていた。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が，単胎未熟児出生率は対照群と差のないことから，その原因として，多胎妊娠発生率が高いことが考えられた。

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生率およびSFD児発生率を上昇させる可能性が示唆された。しかし妊婦の年令，性格，職業などの社会的因子の関与も否定できない。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が，これは日本人の飲酒量が欧米に比して，一般に少ないことによるものかもしれない。妊婦のコーヒー飲用量が多い場合にはSFD児発生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。心疾患合併例については，吸引分娩例が多かった以外には特に明らかな差は認められなかった。甲状腺疾患では母体の異常診断，新生児仮死，けいれん例が多かった。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，膵疾患と妊娠中毒症，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が，より長期間で全国的な調査が必要と考えられた。

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児発生の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索したところ，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。早期妊卵の死滅の原因の1つとして，染色体異常の有無に注目してよいと考えられた。

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── チャイニーズハムスターに生理的排卵抑制および最少排卵抑制量の経口避妊薬を投与し，中止後第1周期を検索した。その結果，未受精卵管内卵の染色体異常頻度が増加し，その原因として fragment を有する卵の増加があった。このことより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。さらに両排卵抑制後第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る。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。また，経口避妊薬投与中および投与後の卵巣の組織学的検討から，投与中に中等度に成熟した卵胞が存続することが判明し，中止後に排卵されず成熟卵胞内に残存する卵を証明することができた。

Ethynodiol diacetate と mestranol 合剤投与中止後の妊娠と胎仔に及ぼす影響──，ラットとマウスを用いて検討したところ，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が，マウスでは全くなかった。

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。胎仔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 投与の膣開口日令性周期，妊孕率及び胎仔発育に及ぼす影響 ── DHA－AC投与により膣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。高配率は DHA－AC投与により低率となり，妊孕率はDHA

-AC 1.0 mg 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 法を用いて，培養法では分析不可能であった33例中18例の分析が可能であった。その中で3例が染色体異常であった。今後，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た。

4. 多胎児の妊娠・分娩・成長・発達・相似性に関する研究

5つ子の手部骨および膝部骨のX-Pについて骨年令，骨の長さ，太さについて計測したところ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。又前年度と比べ5児間のバラツキがなくなっており，特に第5児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，満四才時の身長，体重，頭囲は5児共に年次的に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は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いないのは背臥位からの起立動作であった。相似性に関する研究では，不一致であった男児の MNs 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，歯の萌芽時期，萌出歯数，う歯羅患状態を一般乳幼児と比較している。萌芽時期や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。

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.研究目的および方法

先天異常の発生原因の1つとして,外的異常環境を取りあげ,母体が異常環境におかれた場合,先天心身障害児の発生の有無,発生するならばその発生機序を明らかにし,心身障害児出生の防止対策を確立することを目的とした。その目的を達成するために,以下の項目について昭和52年から54年までの3年間,統一プロトコールを用いて,全国の大学病院および関連病医院において前方視的に調査した。また,異常環境下における異常卵発生について基礎的な実験的研究も並行して行なった。