

# I. 早産の成因と対策に関する研究

九州大学医学部  
滝 一郎

## 1. 研究目的

児の未熟性は心身障害発生の重要な因子であるから、未熟児発生の最大原因である早産の成因を明らかにし、確実なその対策を見出すことは心身障害予防の基本となすものと考えられる。しかし、早産の成因はその複雑多様性から、一部の原因因子を除いて殆んど不明であり、従って確実な対策にも乏しいといえる。本分科会においては、昭和52年以来①疫学部門、②病理部門、③内分泌・生化学部門、④子宮収縮部門と4つの領域からその成因を明らかにするとともに、早産の予知、早期発見、子宮収縮抑制法の検討など早産防止の有効な対策を立てることを目的として研究を行ってきた。

## 2. 研究成績

### (1) 子宮収縮早期発来とその防止対策

早産の成因が複雑であっても、臨床的には子宮収縮の早期発来として発症するものであるから、子宮収縮早期発来機序の解明は最も基本的問題である。そこで、昨年度に引き続き基礎的研究として子宮収縮の薬理学的検討と子宮収縮物質の発生機序について研究を行い、一方、早産患者の子宮収縮に関する管理上重要な外測陣痛計の定量化と早産陣痛の解析、および各種薬剤の収縮抑制効果について検討した。

#### a) 胎盤付着部平滑筋の収縮：

妊娠中子宮筋の活動性はホルモンの影響により支配され、胎盤付着部では progesterone が優位に働き、胎盤付着部では非付着部に比して明らかに収縮が遅れている。このことは妊娠の維持に胎盤付着部平滑筋の収縮が関与していることを意味しているので、その性格を明らかにする目的で付着部平滑筋の膜性質を電気生理学的に検討した。その結果、胎盤付着部の働きは主に縦走筋により支配され、膜電位は常に非付着部より大であり、妊娠中期の付着部縦走筋の自発活動は少く、収縮も小さく、刺戟伝達速度も遅かった。

#### b) 陣痛発来前後のヒト羊膜の子宮収縮物質：

分娩時子宮収縮物質産生機序解明のため、羊膜を用いて  $^{14}\text{C}$ -arachidonic acid より転換される PG の種類と陣痛発来前後における PG 動態を検討した。その結果、羊膜アラキドン酸から  $\text{PGE}_2$ , thromboxan  $\text{B}_2$ ,  $\text{PGF}_2\alpha$ , 15-keto  $\text{PGE}_2$ , monohydroxy fatty acid への転換が確認され、陣痛発来前後に  $\text{PGE}_2$  産生が増加することが明らかとなった。

#### c) 外測子宮収縮の定量化とその臨床応用：

妊娠中の子宮収縮曲線を手解析し、tonus を含む妊娠中に出現する子宮収縮波形について検討し、その結果得られた理論的内圧値変換式を組み込んだ外測法による子宮収縮曲線の自動解析用プログラムを製し、臨床応用を行った。切迫早産例ではコンピューターによる自動解析の成績とよく一致し、予後良好群と不良群では振幅値などに有意の差がみられた。

#### d) 子宮収縮抑制効果の検討：

動物実験では Ca-blocker,  $\beta_2$ -stimulants, dibutyryl c-AMP が強力であり、PG antagonist や antiinflammatory drugs の作用は弱いという結果がえられた。臨床的に切迫早産患者の各種薬剤効果の検討では  $\beta_2$ -stimulant の収縮抑制効果が優れており、特に active

phase での効果は高かった。

## (2) 胎児病理学的検討

昨年までの検討で副腎、胸腺の重量の変化が早産児にみられることが明らかとなったので、この点について詳細な検討を行った。その結果、副腎および胸腺の重量減少は死産より早産に多くみられるが、両者の関係は、①胸腺重量増加+副腎重量減少例(早産9, 死産1), ②胸腺重量増加+副腎重量増加例(早産25, 死産8), ③胸腺重量減少+副腎重量減少例(早産23, 死産3), ④胸腺重量減少+副腎重量増加(早産14, 死産2)となった。組織学的には副腎重量の増加および減少は、主に胎生改造層増加あるいは減少と永久層の発育の不規則性に起因し、娩出後暫時生存しえた早産例でも副腎胎生改造層の生理的退縮の不全な例、あるいは亢進例がみられた。胸腺重量増加は主に皮質の細胞増加によるが、減少は皮質細胞の減少を示すもの、あるいは生理的退縮の非定型的なもの等がみられた。これらの所見から胎生期内分泌環境の検討の必要性が示唆された。

早産胎盤の病理学的検討を5020例の胎盤を対象として(早産胎盤は306例)行った。その結果辺縁出血、胎盤後血腫、卵膜後出血など子宮胎盤接合部出血や、絨毛膜板の出血である絨毛膜外性胎盤が高率に認められた。組織学的所見では、villi では fibrinoid necrosis や fibrotic stroma を示す hypoplastic な villi が多く、出血や血栓とともに炎症性変化が比較的多く観察され、一方、代償的に syncytial knots や bridges の proliferation が著明で、また拡張した豊富な胎児血管にみられた villi も屢々見出された。このことは妊娠中毒症などの異常により絨毛の循環障害を生じ、児は低酸素状態となり、これを代償するために syncytial proliferation や engorgement of villi が起るがさらに hypoxic な状態が続いて遂に代償不能に陥入り、絨毛の fibrinoid necrosis や sclerotic change を引き起し、胎内死亡や子宮収縮をきたすものと考えられた。

## (3) 内分泌・生化学

昨年に引き続き oxytocin receptor に関する研究を  $^3\text{H}$ -oxytocin を用い、特に妊娠進行に伴う変化、陣痛の有無による差異について検討した結果、oxytocin receptor は膜、おそらく plasma membrane にあると思われ、その親和性・結合部位数は妊娠進行に伴って増大し、陣痛の有無によって結合親和性に変動はなく、結合部位数は約50%に減少することを明らかにした。また、oxytocin は子宮筋 guanylate cyclase を活性化させ、それは妊娠初期より末期にかけて亢進するなどの成績をえた。従って、妊娠進行に伴う子宮筋の oxytocin 感受性の亢進は、その receptor の結合能のそれに由来し、また guanylate cyclase がその catalytic component となる可能性が示唆された。

次に、早産妊婦に多い妊娠中毒症の発症に関連する mineral corticoids, renin angiotensin 動態と体液電解質動態を検討した。その結果、中毒症では胎盤を介した renin-angiotensin と電解質が母児双方に各々異った指向性をもって作動し、そのうえで胎児にある程度まで母体の影響を回避してそれ自身の防禦機構を発揮していることを示唆する成績がえられた。

胎児・胎盤系機能と早産との関係を検討する目的で、DHA-S 負荷後の estradiol-17 $\beta$  転換率 ( $\text{E}_2\text{CR}$ ) を Y 軸に、ピーク時間を X 軸にとり、胎盤機能を検討した結果、Y 軸に 30 分  $\text{E}_2\text{CR}$  をとった場合が異常判定に優れており、この二次元座標で point が右下方を指向する場合に胎盤機能が低下している可能性が高いと考えられた。また、早産の 30% が中毒症を合併しており、高血圧主徴型の症例にその頻度が高いが、この際 aldosterone のレベルが低い場合に早産の危険性が高いことが明らかとなった。

Rh 不適合妊婦に早産例が多いことから、その診断として CPC による溶血 pattern と 12% PVP 充填 coil による感作血球の検出能について検討した。赤血球の動的浸透圧抵抗の変化では Rh 不適

合に特異な pattern は見出せなかったが、PVPによる抗体検出法ではクームス法に比して4倍鋭敏であると考えられた。また、SDS-PAGEによる妊婦血清蛋白の検討では、帯10-11および19は妊娠経過とともに変化し、未知の妊娠特蛋白を含んでいる可能性があるが、早産例に特異な変化は認められなかった。

#### (4) 疫学的研究

妊娠31週までの早産例を対象とした疫学調査では、31週までの早産は2.5%に相当し、死産はこのうち61.9%を占めていた。産科的背景には高年齢、既往歴、合併症、産科異常が大きな役割を果しており、極小未熟児の防止には28週以上の在胎期間が望ましいという成績がえられた。

次に、high risk pregnancyのスクリーニングによる早産の予測をSimons, Manitoba, Goodwinの各法で行ったが、スクリーニングの方法によって異なる値がえられ、いずれの方法でも早産未熟児出生の可能性はうかがえるが正確な予測は困難であり、改良が必要と考えられた。早産因子としては既往歴、産科異常、合併症の他、体格、社会的経済的因子が重要な役割を果していると考えられた。

さらに、早産の予測を正確に行うため、周産期異常スクリーニング指数(竹村)を用い、早産例と対照例を採点評価し、ミニコンピュータに登録して多変量解析により検討した。出産週数別のクラスター分析を行うと、妊娠35週を境界として区別可能であった。主成分分析の結果、早産と正期産が成因的に識別可能と考えられたので、両者の識別を判別方程式により行った。妊娠前にえられる事項からの正診率58.9%、判別効率0.17%、これに妊娠時の母体症状を加味すると、正診率69.7%、判別効率0.92%、さらに胎児胎盤系の項目を加えると正診率は79.5%、判別効率2.11%と改善された。判別式のexternal checkでは全体の19.6%が要注意例となり、これに早産の72.2%が含まれ、早産スクリーニング法としての有用性が示された。

### 3. 3年間の研究成績

#### (1) 病理部門

解析可能な5,973例の剖検材料と5,020例の胎盤を対象として、母体および早産児側からの解析を行った。母体側の異常として早産に頻度が高かったのは心不全、腎炎、性器出血および転倒であった。児の死因としては未熟、感染、分娩外傷、奇形、低酸素症がみられたが、早産後暫時生存した例では感染が高頻度であった。特に注目されることは胸腺と副腎の胎生期における発育の不均衡が早産のある例では原因としての役割を演じているのではないかと推測しうる結果をえたことである。

早産胎盤については、肉眼的組織学的病理所見、合併症、ネパール人胎盤との比較などの検討を行ったが、早産胎盤にみられる病理学的特徴としては、子宮胎盤接合部付近にみられる軽度の出血で、しかも、くり返し起り易い所見が高頻度にみられ、このことはしばしば子宮の収縮をもたらすものと考えられる。また、種々の母体合併症、胎盤付着異常、あるいは臍帯異常などから、母児間の血流障害をひき起し、児の低酸素状態を招来し、早産や未熟児出産の誘因となると考えられた。

#### (2) 疫学的研究

確実な資料を基礎とした疫学調査により、早産の実態を把握し、社会的背景や生活様式をも考慮した早産原因因子を明らかにし、これらを基礎として早産 high risk 妊婦を早期に予知し対策を立てることを目的として研究を行った。

全国26機関に依頼した調査では分娩数15,827例中35週までの早産は647例、4.1%であった(大阪地区数病院を対象とした15,718例では3.2%)。早産の背景には母体の年齢、既往歴、妊娠異常の他、母の教養、摂生、タバコなど社会医学的因子も関与することが明らかにされるとともに、極小未熟児防止のためには28週以上の在胎期間が必要と考えられた。早産予測の可能性は簡易法では

改良の要があり、ミニコンピューターによる多変量解析によると早産の予測が妊娠前に約6割の正診率で可能であり、スクリーニング法として有用であった。

### (3) 内分泌・生化学部門

ヒト子宮筋での estradiol, progesterone, oxytocin の receptor を分離し、その結合親和性、結合部位数を測定し、子宮筋中のこれらの receptor は、妊娠分娩の経過において変動し、それぞれのホルモン作用発現機構に関与していることを明らかにした。また、妊娠中毒症における mineral corticoids の動態を検討し、その変動は母児双方の適応現象と解され、中毒症発症には子宮・胎盤系での renin-angiotensin 系さらには kinin-kallikrein 系の関与が推測された。

胎児胎盤機能検査法としての estetrol の検討では抱合型 estetrol が良く児の予後と一致した。子宮頸管因子と estrogen の関係を知るために、DHA-S を妊婦に投与して検討した結果、最も増加するのは estradiol-17 ( $E_2$ ) であり、その増加につれて progesteron は低下し、コラゲナーゼ活性は亢進して頸管の軟化が認められた。また、 $E_2$  転換率から胎盤機能を判定する方法を開発した。高血圧主徴型妊娠中毒症で aldosteron 値が低い場合に早産の危険性が高かった。Rh 不適合の際に早産が多いことを明らかにし、その診断法として羊水中の各種 parameter を検討した結果、ODD、羊水中拮体価、amylase S/P 比等が優れていた。また、CPC による 12% PVP 充填 coil 内の感作血球移動距離により、敏感に抗体を測定できた。血清蛋白の分析では SP-1 は早産児の体重と関連し、2,500 g 以上では 15 mg/dl 以下は認められなかった。

### (4) 子宮収縮部門

子宮収縮機序に関する基礎的検討としては、妊娠ラット縦走筋には  $\beta$ -receptor のみが存在し、輪走筋には  $\alpha$  と  $\beta$ -receptor が存在することを明らかにし、ついで各種ホルモン投与下における  $\beta$  遮断薬の分娩促進作用を catecholamine (CA) の変化から検討し、遮断薬は子宮筋自体の CA が、 $\beta$ -receptor の balance に変化を与え、また、副腎髄質から放出された CA が子宮収縮作用を増強すると考えられた。

PGF<sub>2</sub> の尿中代謝産物である PGF<sub>2</sub> MUM を測定し、子宮収縮早期発来予知の可能性を検討し、予後判定の資料となることを明らかにした。妊娠、分娩時における PG の生理的意義、羊膜における産生機序について検討し、main product が PGE<sub>2</sub> であり、他に TXB<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$ , 15-keto PGE<sub>2</sub>, monohydroxy fatty acid の産生を明らかにし、これらの物質の arachidonic acid からの転換を確認し、また陣痛発来前後に PGE<sub>2</sub> 産生が著明に変化することを明らかにした。

早産時子宮収縮抑制剤についての検討では、2-stimulant の抑制効果が active phase で優れており、PG antagonist や antiinflammatory drugs の作用は弱く slow であった。



## 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

児の未熟性は心身障害発生の重要な因子であるから、未熟児発生の最大原因である早産の成因を明らかにし、確実なその対策を見出すことは心身障害予防の基本となすものと考えられる。しかし、早産の成因はその複雑多様性から、一部の原因因子を除いて殆んど不明であり、従って確実な対策にも乏しいといえる。本分科会においては、昭和52年以来 疫学部門、病理部門、内分泌・生化学部門、子宮収縮部門と4つの領域からその成因を明らかにするとともに、早産の予知、早期発見、子宮収縮抑制法の検討など早産防止の有効な対策を立てることを目的として研究を行ってきた。