

妊婦管理の改善による胎児障害防止 に関する研究

—— 総括研究報告書 ——

東北大学医学部産科学婦人科学教室

主任研究者 鈴木 雅 洲

A 研究目的

先天性心身障害児の出生を防止し、国民の健康を増進することは、全国民の等しく要望するところであり、母子衛生行政の最も重要な部分である。既に先天性障害児として生まれた国民の対策も必要であるが、出生前に先天性障害児が発生しない対策は、更に意義が深い。本研究班は、妊産婦および胎児の健康管理を十分に行ない、母体の保健はもとより健康胎児の妊娠を成立させ、健康児の出生する方法を研究し、かつこの研究成果を母子衛生行政に直接に、しかも具体的に応用・実用化することを目的として企画されたものである。このため、母体死亡・母体罹患・胎児死亡・胎児罹患は減少し、さらに乳幼児死亡・乳幼児罹患をへらし、わが国民の福祉と繁栄とにつながることを希望する。

昭和55年4月1日より、約3年間の計画で本研究は開始された。この研究報告書は、最終年度の研究成果および3年間の総括を掲載している。この研究班は、下記の5つの分科会から成っている。

1. 現代生活、現代社会構造、現代医療内容の妊娠、分娩、胎児に与える影響。
2. 我が国における妊娠の実態調査と保健指導
3. 多胎妊娠
4. 母体感染症の胎児に与える影響とその対策、および臨床検査法の開発
5. 不妊症治療に関する諸問題

B 研究成績の要約

I. 現代生活、現代社会構造、現代医療内容の妊娠、分娩、胎児に与える影響

1. 肥 満

約11,700例の妊産婦について、検討した結果、肥満度が高い妊婦では、妊娠中毒症と糖尿病と過期産の発生率、および帝王切開率が高く、またLGAの頻度も高かった。一方、るいそう妊婦では、切迫流産の頻度とSGAの発生率が高い傾向にあった。分娩時出血量は、肥満産婦、るいそう産婦ともに増加する傾向にあった。

2. 核家族

11,642例について検討した。職業なしの場合には、夫の両親との同居でつわりの発生頻度がやや高く、36週以前の早産が少ない傾向がみられた。また、新生児ApgarScore ≤ 7 の頻度が低い傾向が見られた。

3. 勤労婦人

有職婦人妊婦3,689人、家庭婦人妊婦8,345人の計12,034人について検討した。妊娠前の月経不順は有職婦人が家庭婦人より有意に多かった。流・早産は有職婦人で有意に多かった。

有職婦人では家庭婦人に比しSGAが多く、LGAが少なかったが、特にSGAは8時間以下の就労有職者で特に顕著であった。有職婦人に新生児仮死(Apgar7点以下)がやや多かったが、重症黄疸、呼吸障害、嘔吐、先天奇形は有意差がなかった。

4. 旅 行

12,477例について検討した。妊娠中の旅行は37.2%で、里帰り分娩は8.5%にみられた。旅行群で切迫流産、自然流産が有意に低く($P < 0.01$)、切迫早産も低率で有意差を認めた($P < 0.05$)。里帰り分娩群でも切迫流産、切迫早産が有意に低かった($P < 0.01$)。

旅行群・里帰り分娩群ともに死産が低率であった。奇形は、対照群に比べ旅行群で有意に高かった($P < 0.01$)。

5. カフェイン

コーヒー並びに抹茶飲用妊婦15,142例及び対照群5,336例について分析した。低体重児出生の発生頻度にはコーヒー1日5杯以上の妊婦と1日4杯以下+抹茶7杯1週以上の妊婦に、対照群に比して有意($P < 0.0001$)に高く認められた。流産率もコーヒー飲用妊婦とコーヒー、抹茶飲用妊婦に有意に($P < 0.0001$)高く認められた。奇形児の発生頻度は有意差が認められなかった。

6. 冷房

11,964例について検討し、平均冷房時間は1日3~4時間が最も多かった。流早産の頻度、妊娠中毒症の発症率、早産率、周産期死亡率、アプガールスコア、2,500g以下の低出生体重児の発症率などにおいて、冷房使用群が非使用群に比して有意に低かった。

7. 交通機関

交通機関を利用した妊婦は、8,899例中、4,162例であった。交通機関利用妊婦に流産、妊娠中毒症、低出生体重児及び骨盤位産出術の頻度が高かった。

8. 居住条件

11,777例の妊婦中、ビル居住は4,688例あった。妊娠中毒症と貧血が、1階居住者に比べビル5階に居住しエレベーターを使用していないものに多かった。一般にビル4,5階に居住しエレベーターを使用していないところに切迫流産、自然流産、前期破水がやや高い値を示した。

9. 輸血

A. 輸血の影響

80,267例について、抗赤血球不規則同種抗体のスクリーニングおよび、同定を施行した。抗体保有産婦では、抗-Dが最もその頻度が高く、重篤であって、抗-Eがこれに次ぐ。抗-Lewis抗体はその数は多いが、新生児溶血性疾患をおこすことはない。

B. 交換輸血・輸血を受けた児の長期予後

比較的長期間後の副作用は77例でHB抗原陽性24例、その他の肝障害20例、サイトメガロウイルス感染14例、不規則抗体陽性10例、などであった。輸血(交換輸血を除く)の供血源としては家族、親戚の占める比率が高かった。

10. 妊娠期の栄養の実態と保健指導

正常妊婦150例、貧血妊婦45例、中毒症妊婦15例について、栄養実態調査を行なった。妊娠後半期では正常・貧血・中毒症の妊婦でCa、Feは不足しており、充足率はCaが約80%、Feが約60%であった。また、妊娠後半期の妊婦約20例につき、亜鉛および銅の摂取量を概算した。亜鉛摂取量は約28mg/日であるが、その約半量は緑茶に由来し、緑茶を全く摂取しない妊婦では亜鉛摂取不足になる可能性が示唆された。銅の摂取量は約1.7mg/日であった。また、分娩時の母体血中亜鉛および銅はSFD児分娩群ではAFD児群に比べ、いずれも有意($P < 0.02$)の低値を示した。

11. 乳児に見られるビタミンK欠乏性出血性素因に関する研究

1,918例の児を対象としてビタミンK₂シロップ予防投与法を検討した。VK₂シロップ投与法のいかに拘わらず、母乳栄養児、混合、人工栄養児のHpt値には各投与群の間に有意差は見られなかった。Hpt値40%未満の症例は、有意に減少した。また20%未満の危険域にある症例は、1例も見られなかった。

12. 妊娠週数ならびに出生体重からみた早期新生児死亡率・新生児死亡率・乳児死亡率ならびにその対策に関する研究

今回、最新の61,662例の多数例について胎児發育曲線を作成した。早期新生児死亡数は390例(6.3:死亡率)、新生児死亡数447(7.2:死亡率)、乳児死亡率564(9.1:死亡率)で、各々の死亡率曲線を作成した。これらの曲線により、出生体重、妊娠週数から、その児の予後が推測できることから、この曲線は、過去の何の曲線よりも実用的であり、我国の母子衛生における重要な基本的資料となるであろう。

13. 21世紀において予測される家庭像と、それに影響を与えると考えられる諸要因についての研究

わが国では、最近、全世帯の60数%までがいわゆる核家族となった。世帯構成人数は、今後更に減少していく

と予測されている。また最近では、離婚数が著しく増加し、母子世帯や父子世帯のような不完全型の核家族が問題となって来ている。一方、社会全体では、都市化、情報化、高令化、高学歴化などの勢いが、いよいよ促進すると思われ、この傾向は個人個人の意識を一層個人主義化させる要因である。

14. 思春期保健衛生

A. 思春期医学ならびに保健のカバーすべき領域の設定に関する研究

小・中学校での性的発育、内分泌的变化の調査研究と、いのちの電話などでの行動学的調査を行った。行動・心理学的問題と身体的問題とが表裏一体の密接な関係にあること、家庭に問題の多いことなどが顕著である。

B. 10代婦人の妊娠

20才未満の分娩2,323例について検討した。年令別、結婚状態別にみた妊婦検診回数および初回受診時期は、年令が若いほど、また結婚していない群ほど不良であった。妊娠中毒症、低出生体重児の率も、若年、未婚群に多かった。児の養育状態は、若年ほど施設に預けるものが多く、高令ほど結婚して育てるものが多いが、自分で育てるものがこれに次ぐ。

II. 我が国における妊娠の実態調査と保健指導

母児の危険の原因となる母体感染のうち、妊産婦死亡・周産期死亡のうえで最も高い頻度を示す「妊娠中毒症」と、生物にとって最も重要である糖代謝異常である「糖尿病」、また近年、治療によって正常に生育し、生産年令に入ってくるアミノ酸を中心とする「先天性代謝異常を持つ婦人の妊娠」について、その実態と現在の問題点、これに対する保健指導法の確立が本研究の課題である。

1. 妊娠中毒症

④ 食塩負荷と妊娠高血圧に関する実験的研究

妊娠中の食塩負荷が、母体、胎児に及ぼす影響を調べるために、高血圧自然発症ラット(以下SHR)を用いて実験的研究を行った。その結果、妊娠中のSHRに対する食塩負荷による血圧の変動は、昇圧系の末梢血管に対する感受性の亢進による可能性が強く、腎の降圧系が補助的に作動していると考えられた。

⑤ アンケート調査

昭和53～56年の4年間に、母体死亡例の経験があるか否かにつき、全国110余施設にアンケート調査を行い、死亡例のあった40施設に詳細な症例カードを送付し、その成績につき分析を行った。91例につき回答を得た。年令は、26～35才に68例(75%)と集中傾向がみられ、経産別では初産婦が40例(44%)を占めている。また、死亡時期では76例(84%)が産褥期間中であった。

死亡原因では、DICが41例(45%)と第一位を占め、次いで脳出血19例(21%)、心不全11例(12%)、羊水栓塞7例(8%)などであった。妊娠中毒症が関与していたのは27例30%であり、今日でも本症の意義が重大であることを認めた。

2. 妊婦の代謝異常

③ 糖尿病

平均血糖値を反映するglycosylated protein(以下GPと略す)を妊娠各期、臍帯血について行い、これらと年令、肥満度、経産、児体重など特に耐糖能異常症との関係について検索した。同様に血糖値を反映するHemoglobinA₁値(HbA₁と略す)との相関は、他疾患の際のそれと同じく正常域では殆んど相関性がなかった。

妊娠初期にGPを測定しDM、GDMをスクリーニングする試みはHbA₁によるよりは利点も多いが、単独の値では、false positiveが多く、妊婦のHbA₁値上限を6.5%程度に求め、これをこえた者についてGP値を測定することによってより正しい結果を得る可能性がある。現在のGP測定法は更に簡素化される必要も認められた。

⑥ 妊婦の先天性代謝異常および内分泌異常

PKUの母親の子においては、高頻度に心奇形、小頭症、精神運動発達遅延などをきたすが、その成因は明かでない。妊娠動物に大量のフェニールアラニンを投与すると共に、放射性同位元素で標識したアミノ酸を投与し、胎児の心臓や脳組織へのアミノ酸のとり込みが低下していることを証明した。ヒスチジン血症の母親11

例の子19例を調査し、低出生体重児2例(10.5%)を除くとすべて正常で、奇形を合併したものはなく、精神運動発達も正常であった。内分泌・代謝異常の母親の子の二次調査を行い、155例の実態を明らかにした。その結果によると、甲状腺機能亢進症の母親の子8.8%に一過性甲状腺機能亢進症状を認め、3.3%に流死産を、17%に低出生体重児を認め、慢性甲状腺炎や甲状腺機能低下症の母親の子には、約20%の頻度に甲状腺機能低下症を認めた。褐色細胞腫の母親には流死産が多く、先天性副腎皮質過形成の母親の分娩では帝王切が多かった。母体の甲状腺疾患スクリーニングを16,708人の妊婦について実施し、37例の甲状腺疾患を発見し、その有効性を証明した。

Ⅲ. 多胎妊娠

1. 疫学的研究

各種薬剤による誘発排卵妊娠と自然排卵妊娠の転帰を比較した。その結果、自然流産率はHMG—HCG妊娠で22.0%と有意に高かったが、clomiphene妊娠、bromocriptine妊娠における流産率は自然排卵妊娠のそれと有意差はなかった。HMG—HCG妊娠では品胎以上に特に流産率の高い傾向が見られた。また、HMG—HCG妊娠においては正期産に至る率が低かった。各種治療法別の多胎率はHMG—HCGにおいて20.5%と高く、clomiphene妊娠では40%、bromocriptine妊娠では0%であった。各種誘発排卵における奇形の頻度は自然排卵妊娠と有意差はなかった。

2. HMG療法における多胎妊娠予防の試み

多胎妊娠の成因として、①estrogen欠乏状態が持続しているためにホルモンに対する感受性が低下していること、②HMGの必要以上の過剰投与、③HMG中のFSH/LH比が脳下垂体から卵胞期に生理的に分泌されているFSH、LHと異なることの3つが最も重要と考え、①に対する対策としてはestradiolbenzoate 1mg2日間の前処置が適当であり、②に対してはHMG投与前、estradiolbenz注射後、HMG投与中の子宮頸管粘液を正確に連日測定することにより過剰投与を予防し、③に対しては市販のHMGをDEAE—SephroseCL6Bカラムクロマトグラフィを用いて精製し、市販のHMGのFSH/LH比1:1を1.9:1に変えたHMG(pphと仮称)を用いることにより、多胎妊娠予防が可能であることが示唆された。

また、排卵誘発時増量する尿中E3を、これまで発表してきた簡易迅速定量法で50mg/mlレベルに達した時、HMG投与を24時間休止し再びHMGを開始尿中E3レベルが60~90mg/mlでHCGに切替える方法を検討した。

3. 多胎児の発育・成長に関する研究

鹿儿島で誕生した5つ子につき、本年度は多胎児の発育・成長に関する臨床的検討を加えるとともに、本年度まで行ってきた一般身体計測、生活歴、骨成熟度、精神運動発達、神経機能の発達、歯科学的検討につき経時的に検討した。

さらに、徳之島および日赤医療センターにおける「5つ子」に関して妊娠成立から分娩後に至るまでの報告がなされた。

Ⅳ 母体感染症の胎児に与える影響とその対策、および臨床検査法の開発

今日、世界的に最も重要な病原体としてトキソプラズマ・風疹ウイルス・サイトメガロウイルス・ヘルペスウイルスの4つがあげられているが、すでにワクチンの実用化に到達した風疹を除くと、まだ研究は進んでいない。そこで、本分科会においてはトキソプラズマ・サイトメガロウイルス・ヘルペスウイルス感染の正確な検査法を確立し、新たに確立された検査法によって、わが国における感染の実態を解明しようとするものである。

1. ヘルペスウイルス

妊娠中に性器ヘルペス症を合併した30例について臨床的、ウイルス学的、血清学的検討を行ない、妊婦管理方法の樹立を計った。30例中11例は1型、19例が2型感染で、そのうち初感染は12例、誘発再発型は18例であった。初感染時は分娩1ヶ月前、再発例では同一週以内の場合原則として帝王切開を指示すべきであるという方針が確立された。

妊婦に対するワクチン使用については、このウイルスによる発癌の可能性を考慮して、タンパクのみのスプリットワクチンの開発が行われた。その結果、モルモットに対してアジュバント無しで皮内に与えた場合、著しい

IgG 抗体上昇が見られたので、スプリットワクチンは接種法の工夫で充分実用的目的を果しうることが判り、人体への応用の道が開かれることになった。

2. サイトメガロウイルス

妊婦の CMV 抗体陽性率は過去10年間まったく変わらず95%陽性であった。また、妊娠初期、中期、満期のシリーズ血清3,198例について検査した。初期陰性128例のうち中期または満期に CF 抗体の上昇したものの8例(6.3%)、このうち3例は IgM 抗体陽性であった。すなわち、初感染は全体の0.3%に認められた。初期陽性で中期または満期に更に上昇したものの(再活性化)は3,070例中18例(0.6%)であった。さらに生後数日以内の新生児尿から CMV が0.5%分離された。すなわち、わが国では CMV の子宮内感染が0.5%の頻度で起っていると推察された。次に子宮内感染児の予後を見ると、札幌の17例中1例は巨細胞封入体症で死亡したが、16例は正常であり、仙台の7例は全て正常であった。ただし札幌で2-5年追跡した8例中1例に知能低下(IQ:70)を認めた。

3. トキソプラズマ

3年間に得た3,371検体について IHA法(トキソHA-KW・協和)にてTp抗体価を測定し、主に1,280倍以上の高い抗体価を示した189検体について Protein-A (イブゾーブG・化血研)処理後、IHA法にて特異 IgM の検出を行い、本法にて陽性となった11検体については、蔗糖密度勾配法にて13分画に分け、各分画中の Tp 抗体価を IHA法にて、IgG・IgM 量を Hyland の Lezer-nephro-metor 法にて測定した。3,371検体中1例も特異 IgM 抗体が検出されず、上記の測定方法が特異 IgM の検出法として不相当であるとも考えられる。この点に関しては、ラテックス凝集反応、酵素抗体法を用いて、さらに研究を行った。

V. 不妊症治療に関する研究

1. 異常卵管の形成術に関する研究

従来の肉眼手術に比して、端々吻合術(Conual anastomosisを含む)においてマクロサージェリーの成績は向上している。現時点では以下の所見を有する卵管通過障害は手術の適応として(全く予後不良であり)除外すべきであろう。i)卵管結核 ii)膨大部を越え子宮卵管角部まで波及した卵管溜水腫 iii)子宮卵管角部および子宮内腔に癒着が存在する卵管閉鎖例。卵管機能はその通過性の診断以外不明な点が多い。従来の診断法に対し、注入圧、注入量描写式の HSG で造影図以上の診断的価値を確認した。一方術前検査として腹腔鏡の併用(HSGで読影不明の例)も強調したい。

2. 人精子に関する研究

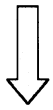
停留睾丸では、睾丸体積の減少のために網状構造が急速に押し縮められる結果、その密度の急上昇が進行し、かつ毛細血管の細管化現象もあわせて進行するため、造精過程が過酸化状態のもとで行なわれることが考えられた。また、ヒト精子と透明帯除去ハムスター卵との *in vitro* 受精実験系を用いて実験を行ったが、カリクレインの生体反応促進効果を認めることができた。

3. 生殖細胞の抗原性に関する研究

コントロールと比べて PHAR 受身感作赤血球凝集反応陽性例では精子の貫入が阻止されるものが多く、その方法の有用性が立証された。このようにヒト血中に検出される抗透明帯自己抗体は極めて低力価ではあるが、確かに精子の貫入を阻止し得ることを *in vitro* の実験系で初めて明らかにした。

4. 人工授精治療後の妊娠

最近、人工授精を行ない妊娠した症例で妊娠時年齢が35才以上の症例37例、延39妊娠を検討し、その妊娠経過および出生児の解析を行なった。授精別では AID 33例、AIH 6例で、妊娠までの平均授精回数はおおの7.5回、3.8回であった。妊娠および分娩経過は流産7例、早産1例、満期正常分娩17例(うち吸引分娩3例)、帝王切開7例、経過不明7例であり、流産例および帝王切開例が多いのが特徴的で、この傾向は40才以上でより顕著であった。児の平均生下時体重は男3,470g、女3,120gであった。奇形例は Down 症候群1例(AIH, 41才, 35週早産)存在した。



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



A 研究目的

先天性心身障害児の出生を防止し、国民の健康を増進することは、全国民の等しく要望するところであり、母子衛生行政の最も重要な部分である。既に先天性障害児として生まれた国民の対策も必要であるが、出生前に先天性障害児が発生しない対策は、更に意義が深い。本研究班は、妊産婦および胎児の健康管理を十分に行ない、母体の保健はもとより健康胎児の妊娠を成立させ、健康児の出生する方法を研究し、かつこの研究成果を母子衛生行政に直接に、しかも具体的に応用・実用化することを目的として企画されたものである。このため、母体死亡・母体罹患・胎児死亡・胎児罹患は減少し、さらに乳幼児死亡・乳幼児罹患をへらし、わが国民の福祉と繁栄とにつながることを希望する。

昭和55年4月1日より、約3年間の計画で本研究は開始された。この研究報告書は、最終年度の研究成果および3年間の総括を掲載している。この研究班は、下記の5つの分科会から成っている。

1. 現代生活、現代社会構造、現代医療内容の妊娠、分娩、胎児に与える影響。
2. 我が国における妊娠の実態調査と保健指導
3. 多胎妊娠
4. 母体感染症の胎児に与える影響とその対策、および臨床検査法の開発
5. 不妊症治療に関する諸問題