

# 先天奇形の発生と母の妊娠・流産歴 との関連について

塩 田 浩 平  
(京都大学医学部附属先天  
異常標本解析センター)

## 緒 言

新生児の約3%に何らかの先天異常が見出されるが、奇形や染色体異常は、初期子宮内人口、特に自然流産胎児において、はるかに高率に見出される。発生の過程で生じた奇形や染色体異常の90%あるいはそれ以上が、自然流産によって失われると推定される<sup>1)</sup>ので、新生児において見出される異常症例は、本来発生した異常のごく一部分にすぎない。したがって、先天異常の調査に際しては、新生児のデータの他に、異常頻度の高い自然流産胎児に関する所見をも、併せてモニターすることが望ましいと考えられる。

そのための基礎データを得るため、母の妊娠・流産歴と先天奇形発生との関連を調べる目的で、多数例のヒト胎芽に関するデータを用いて解析を行った。

## 対象と方法

京都大学医学部附属先天異常標本解析センターに所蔵されるヒト胎芽のうち、母の詳細な妊娠歴が得られている337例の奇形胎芽(神経管奇形〔外脳症・二分脊椎〕、単前脳症、唇裂、多指)、ならびに424例の empty sac (胎芽が初期に死亡吸収されたもの)を用いて、解析を行った。

母の流産歴を解析するためには、各異常症例について、母の既応妊娠回数(除人工流産)、胎芽の発育段階、妊娠の時期をマッチさせた正常胎芽を選び、対照とした。また、母の妊娠回数の解析に際しては、各症例と母年齢、胎芽の発育段階、妊娠の時期をマッチさせた正常胎芽を対照に用いて比較した。

さらに、唇裂胎芽について詳細な解析を行い、奇形の重症度および合併奇形の有無と母の妊娠・流産歴との関連を調べた。

## 結 果

### 1. 異常胎芽の母における自然流産頻度と妊娠回数

異常胎芽の母(除初妊婦)は、過去に平均0.51回の自然流産を経験しており、これは正常対照群の0.24回に比べて2倍以上多い。特に、唇裂および empty sac の母では、対照群に比べて、有意に自然流産の回数が多かった(表1)。

表1 Frequency of Recognized Spontaneous Abortions in Multigravid Mothers of Abnormal Embryos and Normal Controls

Anomaly in index case	No. of multigravid mothers	Mean number of prior abortions <sup>1</sup>		Significance
		Case	Control <sup>2</sup>	
Neural tube defects	53	0.47	0.25	NS
Holoprosencephaly	70	0.46	0.27	NS
Cleft lip	67	0.65	0.28	p<0.05
Polydactyly	70	0.31	0.24	NS
Empty chorionic sac	355	0.54	0.22	p<0.01
Total	615	0.51	0.24	

<sup>1</sup> Excluding index case.

<sup>2</sup> Normal controls matched for gravidity (excluding induced abortions) and gestational age at abortion.

表2 Proportion of Recognized Spontaneous Abortions among Prior Pregnancies

Anomaly in index case	No. of women	No. of prior pregnancies <sup>1</sup>	Spontaneous abortions				Significance
			Cases		Controls <sup>2</sup>		
			No.	%	No.	%	
Neural tube defects	74	101	25	24.8	13	12.9	p<0.05
Holoprosencephaly	89	140	32	22.9	19	13.6	p<0.05
Cleft lip	89	133	45	33.8	19	14.3	p<0.01
Polydactyly	85	127	22	17.3	17	13.4	NS
Empty chorionic sac	424	741	192	25.9	90	12.1	p<0.01
Total	761	1,242	316	25.4	158	12.7	

<sup>1</sup> Excluding induced abortions.

<sup>2</sup> Normal controls matched for gravidity (excluding induced abortions) and gestational age.

また、異常胎芽の母では、過去の全妊娠（除人工流産）の25.4%（316/1,242）が自然流産に終わっており、神経管奇形（NTD）、単前脳症、唇裂、empty sac では、対照群との間に有意差が認められた（表2）。なお、異常胎芽の母の32.5%（200/615）が過去に1回以上の自然流産を経験しているが、対照群の母では17.1%（105/615）にすぎなかった（p<0.001）。

異常胎芽の母は、年齢をマッチさせた正常胎芽の母よりも平均妊娠回数が少く、NTD胎芽について有意差が認められた（表3）。NTD胎芽の母のうち、26.4%（19/72）が初妊婦であり、これは対照群の初妊婦頻度11.1%（8/72）に比べて、有意に高頻度であった。

## 2. 唇裂の型と母の妊娠・流産歴

唇裂胎芽の母における過去の自然流産頻度は、単独奇形群よりも複合奇形群で、また片側唇

表3 Number of Recognized Pregnancies in Mothers of Abnormal Embryos and Normal Controls

Anomaly in index case	No. of women	Mean number of recognized pregnancies <sup>1</sup>		Significance
		Case	Control <sup>2</sup>	
Neural tube defects	74	1.9	2.6	p < 0.05
Holoprosencephaly	89	2.7	2.8	NS
Cleft lip	89	2.4	2.5	NS
Polydactyly	85	2.3	2.8	NS
Empty chorionic sac	424	2.9	3.0	NS
Total	761	2.7	2.8	

<sup>1</sup> Excluding index case.

<sup>2</sup> Normal controls matched for maternal age.

表4 Recognized Abortions in Mothers of CL Embryos by Type of CL

Type of CL	No. of mothers	Total no. of pregnancies <sup>a</sup>	Recognized abortions	
			No.	%
Isolated CL	20	62	10	16.1
Unilateral	14	48	5	10.4
Bilateral	6	14	5	35.7 <sup>b</sup>
CL with associated defects	17	49	12	24.5
Unilateral	13	35	8	22.9
Bilateral	4	14	4	28.6

<sup>a</sup> Excluding induced abortions and index pregnancy.

<sup>b</sup> Significantly different from unilateral CL ( $\chi^2=5.13$ , p < 0.05).

裂よりも両側唇裂群で高かった (表4)。また、単独奇形群の母の35.0% (7/20)、合併奇形をもつ群の41.2% (7/17) が、過去1回以上の自然流産を経験しており、いずれも正常対照群に比べて有意に高頻度であった (表5)。

なお、合併奇形を有する唇裂胎芽の母は、過去の平均妊娠回数が1.88であり、合併奇形のない唇裂群の平均2.57よりも低かった。初妊婦の頻度は前者で36.0% (9/25)、後者で17.4% (4/23) であった (表6)。

## 考 察

異常胎芽の母においては、過去の自然流産頻度が高く、妊娠回数が少なかったが、後者の結

表5 Recognized Abortions in Multigravid Mothers of CL Embryos and Normal Controls by Type of CL

No. of recognized abortions	No. of mothers, ( ) : %			
	Isolated CL		CL with additional defects	
	Case	Control <sup>a</sup>	Case	Control <sup>a</sup>
0	13 (65.0)	37 (92.5)	10 (58.8)	30 (88.2)
1	5	2	4	3
2	1 } (35.0) <sup>b</sup>	0 } (7.5)	1 } (41.2) <sup>c</sup>	1 } (11.8)
3	1	1	2	0
Total	20	40	17	34
Mean	0.50	0.13	0.71	0.15
Variance	0.68	0.27	1.10	0.19

<sup>a</sup> Two normal controls for each CL case, matched for gravidity (excluding induced abortions).

<sup>b</sup>  $p=0.011$  as compared with normal controls.

<sup>c</sup>  $p=0.022$  as compared with normal controls.

表6 Recognized Pregnancies in Mothers of CL Embryos and Normal Controls by Type of CL

No. of recognized pregnancies <sup>a</sup>	No. of mothers, ( ) : %			
	Isolated CL		CL with additional defects	
	Case	Control <sup>b</sup>	Case	Control <sup>b</sup>
0	4 (17.4)	11 (23.9)	9 (36.0)	13 (26.0)
1	5 (21.7)	6 (13.0)	3 (12.0)	6 (12.0)
2	5 (21.7)	9 (19.6)	5 (20.0)	6 (12.0)
3	1 ( 4.3)	5 (10.9)	2 ( 8.0)	9 (18.0)
4	6 (26.1)	4 ( 8.7)	4 (16.0)	8 (16.0)
5 or more	2 ( 8.7)	11 (23.9)	2 ( 8.0)	8 (16.0)
Total	23 (100.0)	46 (100.0)	25 (100.0)	50 (100.0)
Mean	2.57	2.61	1.88	2.44
Variance	5.80	5.49	3.78	4.13

<sup>a</sup> Excluding index pregnancy.

<sup>b</sup> Two normal controls for each CL case, matched for maternal age.

果は、これらの母において、妊娠の極く初期の気づかれない流産 (unrecognized abortion) が増加していることを、間接的に示唆するものである。すなわち、異常胎芽の母は、正常胎芽の

母に比べて、過去に高頻度の自然流産を経験していることが明らかになった。一般に、自然流産胎児の60%前後が、形態または染色体の異常を有していることから、これらの婦人の一部は異常胎芽を反復して妊娠し、それらが自然流産によって淘汰されてきた可能性が強い。こうした例では、特定の原因（環境 and/or 遺伝）が反復して作用したことも疑われ、その原因の追求が望まれる。これらのハイリスク・グループは、環境中の催奇形原、および変異原検出のための、有用な対象となり得ると考えられる。

NTD 胎芽の母では、初妊婦の割合が有意に高かったが、同様の傾向は無脳症について他の報告<sup>2)</sup>でも確認されている。ただし、これらの奇形のリスクが実際に初めての妊娠または出産において高いという可能性の他に、これらの母は妊娠を自覚しないような早期に流産を起し易く、そのために見かけ上妊娠回数が少なくなっていることも考えられる。

唇裂についての分析から、当該胎芽における異常の重症度と母の過去の自然流産頻度との間に、相関が認められた。このことは、染色体異常などによる重篤な奇形が、同じ母に集積して起こり易い傾向を示唆するものであり、また、多因子遺伝による奇形が、低い方の閾値を越えた時に奇形が生じ、高い方の閾値を越えると胎児が死亡するとする“multifactorial/two threshold model”<sup>3)</sup>によく合致するものである。

以上のように、奇形の発生は母の自然流産歴と密接な関連を有するので、先天異常の研究や調査に際しては、奇形と関連のある、または奇形の結果としての流産を、十分考慮に入れるべきであるといえる。モニタリングにおいても、自然流産胎児に関する所見や集団中における自然流産頻度に関する調べが加味されることが望まれる。さらに、遺伝相談の際には、過去の詳細な妊娠歴・流産歴や流産された胎児に関する所見が得られたなら、その後の妊娠の prognosis や出生前診断の必要性についても、よりの確かな予測が可能となるであろう。

## 要 約

奇形胎芽の母においては、他の妊娠時にも高率の自然流産が起こっていることが明らかになった。自然流産胎児の多くが異常を有することから、先天異常が同じ母に集積して起こる傾向があり、またその大部分が自然流産として淘汰されていると推定された。新生児において見出される先天異常は、妊娠初期に発生した異常症例のごく一部にすぎないので、先天異常のモニタリングの感度を高めるためには、新生児データに加えて、自然流産胎児の所見や集団中の自然流産頻度をも、併せてモニターするのが望ましいと考えられる。

## 文 献

- 1) Shiota, K. : Spontaneous abortion : a screening device for abnormal conceptuses. In : “Spontaneous Abortion” (E.S.E. Hafez, ed.), MTP Press, Lancaster, 1984. 印刷中.
- 2) Czeizel, A. and Révész, C. : Major malformations of the central nervous system in Hungary. Brit. J. Prev. Soc. Med., **24** : 205~222, 1970.
- 3) Niswander, J.D., MacLean, C.J., Chung, C.S. and Dronamraju, K. : Sex ratio and cleft lip with or without cleft palate. Lancet, **2** : 858~860, 1972.



## 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



### 緒言

新生児の約 3%に何らかの先天異常が見出されるが、奇形や染色体異常は、初期子宮内人口、特に自然流産胎児において、はるかに高率に見出される。発生の過程で生じた奇形や染色体異常の 90%あるいはそれ以上が、自然流産によって失われると推定されるので、新生児において見出される異常症例は、本来発生した異常のごく一部分にすぎない。したがって、先天異常の調査に際しては、新生児のデータの他に、異常頻度の高い自然流産胎児に関する所見をも、併せてモニターすることが望ましいと考えられる。

そのための基礎データを得るため、母の妊娠・流産歴と先天奇形発生との関連を調べる目的で、多数例のヒト胎芽に関するデータを用いて解析を行った。