総 括 研 究 報 告 書

主任研究者 水　野　正　彦

産科管理における究極の目標は妊娠・分娩を通じた母児ないしはその延長としての新生児の健康と安全を保証することにある。母児の健康を危うくする原因として母児そのものを含めた内的外的環境の劣悪化に因る所が大きい。そこで本研究では母児を取り巻く内外の環境を多くの視点より多面的に検討した。具体的には母児垂直感染，薬剤や喫煙の児への影響，反復流産の実状調査とその治療法の有用性の評価，胎児治療の開発，母乳分泌に影響する産科学的，内分泌学的，新生児あるいは母児相互作用など諸因子の検索，妊産婦死亡例の分析など広範にわたる課題に３年間アプローチを行った。いずれにおいても意義深い新知見が提出され，産科管理の臨床指針を作成するために寄与する所が極めて大きいものであった。

Ⅰ　諸因子の胎児に及ぼす影響に関する研究

児に好ましからざる影響を与える因子として周産期感染症，母体に投与された薬剤，および母体の嗜好品（特に喫煙）に注目して実状調査や児への影響についての考察を加え，更にその予防対策なども論究した。

A. 周産期感染症に関する研究

(1)　新生児の感染対策－免疫賦活，免疫補充療法－

早産未熟児の管理上感染症対策は重大な懸案として残されている，未熟児では好中球貪食能，殺菌能，補体価などいくつかの免疫能を示す指標が低下していた。しかし抗原刺激に対する補体系別経路の反応は発達しているなど一律に免疫能が低下している訳ではない。従って個別的に免疫能の特徴を充分に把握した上で感染症対策を講ずる必要性を認めた。

(2)　新生児ヘルペス感染対策

新生児ヘルペスの予後は極めて不良であり死亡例36％，重篤な後遺症17％であった。妊婦はヘルペス感染を自覚していない例も多く，血清 IgA ヘルペス特異抗体の検出が診断に有力であることが確認された。

(3)　周産期感染症起因微生物について

Ｂ群レンサ球菌（GBS）は新生児の重症感染症の起炎菌として近年注目されているが，妊婦の8.3％に認められることが明らかとなった。GBS の菌型は大部分GBSⅢ型であり今後妊婦におけるGBS の検出はルーチン化されるべきと考える。

(4)　周産期のクラミジア感染症

クラミジア感染症は増加傾向にあり，特に流産や子宮内胎児死亡を経験した婦人で9.1％に認められ対照の４～５％と比較し，さらに高率に存在していた。児への影響は20％に封入体結膜炎が発症した。本疾患の診断には IgA 抗体検出の有用性が高いことが判明した。

(5)　前期破水による周産期感染症対策

pre－term PROM は子宮内感染や早産の原因となるが，感染，羊水流出を防ぐ目的で頸管留置カテーテル（プロムフェンス）を考案した。これを通じて抗生剤の注入や羊水量の確保が可能となり，在胎期間

の延長と感染防止に対してある程度の有効性が認められた。

B. 各種薬剤の児に及ぼす影響に関する研究

(1) 妊娠・分娩・産褥期における母体への薬剤投与の実態調査

2,231例の妊産婦に換与された薬剤を調査したところ，頻度の高いものは鉄剤，子宮収縮抑制剤，緩下剤などであり，使用されるには正当な理由が認められた。また奇形児発生は53例であったが使用薬剤との因果関係は否定的であった。

(2) 糖尿病妊婦の薬物療法に関して

106,517例の分娩中糖尿病合併は749例であり，0.7％の頻度であった。このうち30例（4.0％）が先天異常児出産であり，糖尿病非合併群に比して高率であった。注目すべきこととして異常児出産例は血糖コントロールの不良例であり，特に妊娠11週未満のHbA_1値は11％以上，HbA_{1c}値は6％以上であった。以上より異常児出産を防ぐには特に妊娠初期または妊娠前からの糖尿病の管理の重要性が認識された。

(3) 妊娠中毒症の薬物療法に関して

妊娠中毒症に対する主な使用薬剤はヒドララジン，α－交感神経作働阻止薬，抗Ca剤などが主なものであった。また将来の治療剤として抗セロトニン療法，低用量アスピリン療法，Ca療法などが試みられており今後の検討が望まれる。

(4) 麻酔分娩用薬剤に関して

無痛分娩に用いる主な麻酔剤としてはマーカイン，カルボカイン，キシロカイン，ジアゼパム，ペチロルファンなどがあげられた。さらに各種麻酔剤の児に及ぼす影響をアプガースコアー，血液ガス，Neurologic and Adaptive Capacity などで評価し，安全性について検討を加えた。

C. 嗜好品などの児に及ぼす影響に関する研究

尿中の nicotine 及びこの代謝産物である cotinineの測定は喫煙の影響をみるよい指標となる。尿中の cotinine 濃度は妊婦が喫煙者の場合 228.4±214.6 ng／ml，受動喫煙者は，135.6＋173.9 ng／ml，喫煙の影響を受けない妊婦は4.0±3.2 ng／mlであり，受動喫煙でも喫煙者の60％のcotinineが検出された。また尿中cotinine 濃度と児の relative birth weight との間に有意な相関を認めたことより喫煙の児に対する影響をみる上で妊婦の尿中cotinine 濃度の測定が有用であると結論された。

II ハイリスク胎児の産科管理に関する研究

今回の研究は主に2つの課題にアプローチしており，一つは反復流産の疫学的調査と，原因不明の反復流産に対する免疫療法の有用性の検証である。二番目としては胎児治療に関する基礎的，理論的裏付け及びその臨床への応用の礎石となるべき現状調査や新しい試みを施行した。

A. 反復流産の免疫学的調査

反復流産の免疫療法の有用性を論ずるにあたりその実状調査は不可欠なことである。そこで2回，3回，4回と反復して流産を経験した婦人の次回流産率は各々20.1％，21.2％，35.9％と既往流産回数の増加につれて流産率が高くなるという結果を得た。

B. 反復流産の治療に関する研究

原因不明の反復流産に対して夫リンパ球による免疫療法の有用性を4施設にて検索した。これによると455例に施行され生児獲得率は全体で78.8%であり，特に連続3回以上流産を反復した原発性習慣流産例においても，78.6%と高率であり，本療法の有用性が確認された。また母体に対する副作用，あるいは児に対する影響についても特に本療法に起因すると判断されたものは認めなかった。

C. ハイリスク胎児の治療法開発に関する研究

胎児の異常の検査法や診断の実際を調査しこれらを通じてどのような胎児異常が胎児治療の適応となるかを講究した。

胎児治療の具体的な試みとして今回は胎児水腫に対して最新の治療を試み，今後の救命率の改善に役立つ結果が得られた。

Ⅲ 乳汁分泌確立に及ぼす母体環境因子の影響に関する研究

母乳の分泌にはさまざまな要因が関連している。すなわち，母体の疾患，産科学的な状況，児の状態，母児の相互作用さらには乳腺の局所の状態など複合因子が母乳分泌に影響を及ぼしていると考えられる。本研究では，これら乳汁分泌に関わる諸因子を異った視点より解析した。

A. 産科的諸因子と母乳分泌に関する研究

乳汁分泌を低下させる産科的因子として，高齢出産，帝王切開，肥満，妊娠中毒症，及び乳頭の異常などが指摘された。なお初産婦は産褥4日目までは乳管の開口が不充分で乳汁量は経産婦よりは低下していたが，産褥5日目には両者での差は消失した。

母乳の組成については乳糖，脂質，蛋白質，無機物，電解質などの濃度を測定し，経日的変化や日内変動を明らかにした。乳糖の個体間や日内の変動は極めて小さく，母乳中の乳糖濃度の調節は精妙になされていると考えられる。蛋白質や無機物も比較的日内変動は乏しかったが，脂質濃度は食事の影響を受け易く個体間や日内での大きな変動を示した。無機物としてカルシウム，マグネシウム，リンなどの濃度を測定したがこの3者は相互に関連し合って変化する傾向がみられ，児にとって何らかの意義をもつものと考えられる。

B. 内分泌疾患と母乳の関連に関する研究

乳汁分泌は内分泌学的制御を受けており，各種内分泌疾患での乳汁分泌の状態を知ることは乳汁分泌の調節系を推知する上でも貴重な資料となる。母乳分泌と最も関連の深いprolactinomaでは手術療法のみで妊娠した場合は薬物による妊娠例より乳汁量が低下していたが，これは妊娠・産褥期の血中PRL値が低値であったことに起因すると考えられた。授乳様式は血中PRL値や月経再開，あるいは腫瘍径などに影響を与えないと結論された。

糖尿病合併妊娠例では産褥初期及び1か月の時点で乳汁分泌が不良であった。しかし重症度やインスリン使用の有無などとの関連は明確にすることはできなかった。その他甲状腺機能異常や排卵障害例での乳汁分泌を検討したが明らかな異常は見い出せなかった。

C. 新生児因子と母乳分泌の関連に関する研究

児の出生時体重は母乳量と正の相関性を示したが，児のアプガースコアー，高ビリルビン血症の有無などは母乳量と一定の関連を示さなかった。

坐位分娩では仰臥位分娩に比較し母乳量が有意に増加していた。この解釈としては分娩時のstressの軽減化なども考えられるが，母親の母乳哺育に対する意欲なども坐位分娩の選択と関連している可能性もあり，今後さらに詳しい分析が必要である。

母児の相互作用が母乳に影響する証左として終日母児同室群で良好な母乳分泌が得られたことは特筆すべき知見であった。

Ⅳ　妊産婦死亡防止対策樹立に関する研究

妊産婦死亡例309症例を集計し，死亡例には相対的に高年が多く，全体の75％が分娩終了後の死亡例であり，特に自宅での死亡も13例あり，妊婦検診が励行されていなかったことなどが問題点として指摘された。さらに妊娠中毒症合併が40％近くみられ，それ以外にも過去の産科歴の異常や合併疾患の存在もハイリスクな因子となっていた。

死亡原因としては羊水塞栓によるものが多くを占めていたが診断の正確性については多少の疑義が残された。

今回の研究の成果をふまえ，一般社会における母性保健に関する意識の一層の向上，ハイリスク妊娠に対する認識の徹底化，妊娠定期健康診査の内容の充実，母体の救急システムの整備など多くの貴重な提言が導かれた。

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

産科管理における究極の目標は妊娠・分娩を通じた母児ないしはその延長としての新生児の健康と安全を保証することにある。母児の健康を危うくする原因として母児そのものを含めた内的外的環境の劣悪化に因る所が大きい。そこで本研究では母児を取り巻く内外の環境を多くの視点より多面的に検討した。具体的には母児垂直感染,薬剤や喫煙の児への影響,反復流産の実状調査とその治療法の有用性の評価胎児治療の開発,母乳分泌に影響する産科学的,内分泌学的,新生児あるいは母児相互作用など諸因子の検索,妊産婦死亡例の分析など広範にわたる課題に3年間アプローチを行った。いずれにおいても意義深い新知見が提出され,産科管理の臨床指針を作成するために寄与する所が極めて大きいものであった。