

# 総括研究報告書

主任研究者 水野正彦

本研究の目的は、妊娠・出産における母体及び胎児・新生児の健康と安全を守るために、妊娠中に発生する合併症の予防とそれへの対策を検討することである。本研究班では、我が国における周産期医療の現状を踏まえ、下記に示す5つの課題を取り上げ、調査・研究を進めている。以下に平成元年度の研究成果の概要を示す。

## I. 妊婦管理の改善に関する研究—妊産婦死亡防止対策の確立（分担研究者 武田佳彦）

### 1) 妊産婦死亡の原因分析

日本母性保護協会の妊産婦死亡事例（個別登録調査）に登録された症例を検討し、医学的事項並びに医療・社会的環境条件として、以下の点が重要事項として抽出された。

#### ① 医学的事項

- (i) 産科出血の占める割合が多い事
- (ii) 他科疾患の合併例が多い事
- (iii) 塞栓症と思われる突然死が多い事

#### ② 医療・社会的環境条件

- (i) 高次医療施設への搬送が円滑に行えなかった事
- (ii) 妊婦ケアの不備な例が少なくなかった事

### 2) 妊婦健診のあり方に関する研究

本研究協力者の所属する9施設での妊婦健診内容に関する調査を行ない以下の成績を得た。

① 公費健診による検査以外で多くの施設でルーチンに行われている検査としては超音波検査が挙げられる。本検査は、流産、子宮外妊娠、前置胎盤、常位胎盤早期剝離、の早期診断及び妊娠週数の確定による不必要な分娩誘発の減少などに貢献し、必須の検査であると考えられた。

② 母体死亡の重要原因である出血、血栓症への対応及び内科合併症のスクリーニングを考慮し、血液凝固学的検査、胸部X線撮影、血液生化学検査、心電図、血糖検査などを妊婦健診の検査項目に加えている施設が認められ、その有用性の検討が必要と考えられた。

## II. 産科管理における医師・助産婦の役割に関する研究（分担研究者 水野正彦）

### 1) 妊婦管理

① 妊婦管理における助産婦等の役割に関して文献的研究を行い以下の成績を得た。

(i) 現在の母子保健医療は、医療側・妊婦側、また社会全体としてそれぞれ種々の問題を抱えており、その解決のためには、まず、医師・助産婦がお互いにその能力を最大限に生かせる様効率的な役割分担を実現する事が重要と考えられた。

(ii) 特に、助産婦の役割としては、母親学級や個別妊婦の生活指導等の妊婦教育により積極的に取り組む事の必要性、及びそれを可能とする体制・人員の確保が重要と思われた。

② 以上の文献的研究に基づき、妊婦管理の内で医師・助産婦等が果たす役割をより明確なものとする

するために、本邦における現状把握を目的としたアンケート形式の実態調査を企画し調査用紙を作製した（産科管理班と合同で行う）。

## 2) 産科管理

① 産科管理における助産婦等の役割に関して、文献的研究を行い以下の成績を得た。

(i) 母子保健関係の情報は様々なメディアにより提供され、一般向け雑誌に限っても36誌存在し、主要4誌の販売部数は約89万冊に及ぶ事が判った。その内容の検討から、正確な情報提供者として助産婦等が果たす役割の重要性が明らかとなった。

(ii) 助産婦教育の現状としては、平成元年現在教育施設として、大学5校、短大専攻科23校、専修学校等52校、計80校存在するが、体制上の問題点として、専修学校という形態が多い事、専任教官が少ない事、卒後教育の体系がない事等が考えられ、教育制度改訂の必要性も検討事項として挙げられた。また助産婦の業務についても、その役割の強化と、それに対応した助産婦教育のレベル向上が望まれていることが明らかとなった。

② 妊婦管理班と合同で、医師・助産婦等の役割に関する実態調査を企画し、アンケート用紙を作成した。

## 3) 地域助産婦活動

地域で活動している助産婦の実態調査を行い、就業助産婦数やその活動内容等について検討し、以下の成績を得た。

① 1984年の助産婦総数は25,887人で、その内訳は養成所1.0%、保健所0.6%、産院50.9%、診療所16.9%、助産所28.0%、その他2.6%であった。就業助産婦は高齢化の傾向にあり、55歳以上が51.7%であった。地域で活動している助産婦の割合が多い県は、秋田、佐賀、鹿児島であり、北海道、東京、神奈川、岡山、山口、徳島でその割合が低かった。

② 地域助産婦の活動内容は、助産、保健指導、妊婦訪問、沐浴、乳房マッサージ、電話相談、家族計画指導等であった。

③ 地域で活動している助産婦の収入は、助産婦としての仕事から36.1%、その他の仕事から5.7%、その他年金等58.2%で、保健指導や相談が、行政の委託以外では無報酬であることも多く、報酬面での改善の必要性が示唆された。

## Ⅲ. 胎児異常の管理指針に関する研究（分担研究者 神保利春）

### 1) 胎児異常の分類、異常発現予知とスクリーニング方法に関する研究

本年度は、本研究班所属の各機関において過去3年間に経験した胎児疾患に関する調査を3)と合同で行い、以下の成績を得た。

① 全奇形数は397例であり、頻度の高い疾患は、トリソミー(6.0%)、無脳児(7.6%)、VSD(5.0%)、胎児腹水(5.5%)、消化管閉鎖症(6.3%)、胎児水腫(21.0%)等であった。

② 出生前診断のなされた時期は20週台後半から30週台前半に集中していた。

③ 胎児治療を施行した症例は106例であり、その内78.3%は胎児水腫であった。

### 2) 胎児異常の診断技術の向上に関する研究

現在行われている出生前診断の方法・概要及び問題点につき検討した結果、以下の点が示された。

① 出生前診断法の内、形態学的診断法としては、超音波断層法が、非侵襲で簡便かつリアルタイムに胎児の状態を観察できる点で優れている。その他の検査法としては、胎児X線撮影、X線-CT、

MRI-CT などがあるが、超音波断層法によって疑われた異常を確認する目的で実施されることが多い。

② 細胞遺伝学的診断法としては、染色体分析、DNA診断、HLAタイピング、酵素分析などが行われている。染色体分析はほぼ確立されていて、胎児異常が疑われる場合の検査項目として重要であるが、モザイクの場合の診断、培養などによる artifact の出現や、絨毛・胎児間の発生学的相違などの問題点がある。DNA診断では、我が国では主にサザンブロット法、諸外国では PCR 法も応用されている。種々な疾患の出生前診断に有用であり、今後、さらに適応範囲が拡大するものと期待されている。

③ 上記診断のための検体採取法としては、羊水穿刺、絨毛採取、胎児採血がある。羊水穿刺はそれによる胎児・母体への危険率は 1%以下で 胎児細胞のみならず羊水中の種々の物質に関する診断が可能で重要な検査法である。絨毛採取は羊水穿刺より早く妊娠 7～11 週に実施可能で、多く細胞が採取できるなどの利点があり、有用な検査法となりつつある。流産率は実質 1～2%と推定されている。胎児採血は最近急速に応用が進んだ方法であるが、直接胎児血を検査できるので応用範囲が広く、今後の発展が期待されている。fetal loss は 2%以下と報告されている。

### 3) 胎児異常の疾患別管理指針の作成

1)と合同で過去 3 年間の胎児異常症例の検討を行った。(1)の項参照)

## IV. 流産・死産に対する実態調査と対策に関する研究 (分担研究者 八神喜昭)

1) 流・死産の疫学的研究—流・死産、特に反復流・死産におけるその原因と頻度についての調査研究  
妊娠 7 週未満で胎嚢が認められ、本研究班員の施設で妊娠の帰結を確認した症例を対象に流・死産の疫学的調査を行い以下の結果を得た。

① 自然流産率は 12.2%，自然死産率は 0.7%であった。

② 分娩例と流産例の間には年齢、既往流産の頻度、タバコ、アルコール歴を有する頻度等の差は認められなかった。

③ 流産症例の内、胎芽心拍動が検出された後流産した例は 26.7%，心拍動を伴わない胎芽像のみの検出例は 20%，胎嚢のみの検出例は 53.3%であった。

④ 流産した週数は、6 週 20.0%，7 週 13.3%，8 週 26.7%，9 週 20.0%，10 週 13.3%，16 週 6.7%であった。

2) 反復流産に対する治療法の確立に関する研究—習慣性流産患者に対する免疫療法による出生児の長期追跡調査について

① 研究協力者の所属する施設における反復流産患者に対する免疫療法の基礎的実態調査を行い、以下の成績を得た。

(i) 非妊時に免疫療法を施行した 46 例の内妊娠例は 259 例、非妊娠例は 187 例であった。182 例については妊娠初期に免疫療法が施行された。

(ii) 既に分娩を終了した 350 例の分娩様式は、290 例が経膈分娩で、60 例は帝王切開であった。早産は 41 例(12%)、過期産は 4 例(1.1%)であった。

(iii) 出生児に関する特記事項としては、SFD 13 例、双胎児 14 例、その他奇形が 7 例認められた。

② 調査内容として、(i)免疫療法の対象者(適応)、(ii)免疫療法の方法およびその成績、(iii)免疫療法による母児への副作用(特に 3 歳時以降も含めた長期追跡)、(iv)免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結、を折り込んだ調査表の作製を行った。

### 3) 反復死産の原因とその治療に関する研究—自己免疫異常の妊孕動態とその対策に関する研究

妊婦 900 名を対象に自己抗体検査 7 種, (i) 抗サイグロブリン抗体, (ii) 抗甲状腺マイクロゾーム抗体, (iii) 抗核抗体, (iv) 抗 DNA 抗体, (v) RA, (vi) RAHA テスト, (vii) 抗ミトコンドリア抗体, のスクリーニングを行い, 以下の成績を得た。

① 妊婦初期の自己抗体陽性率は, (i)~(vii) でそれぞれ, 5.9%, 15.4%, 17%, 3%, 0.9%, 3.6%, 0.3% であった。

② 最も高い陽性率を示した抗核抗体陽性妊娠の臨床診断名は, バセドウ病 (6 例), SLE (4 例), 慢性関節リウマチ (2 例), 橋本病 (2 例), 重症筋無力症 (2 例) などであり, 病名なしが 38 例存在した。抗甲状腺マイクロゾーム抗体陽性例の臨床診断名はバセドウ病 (44 例), 橋本病 (11 例) などであり, 病名なしが 61 例あった。

③ 自己抗体陽性例では, 流産率が健常妊婦に比して高い傾向がみられたが, 有意差は得られなかった。

④ ループス抗凝集素の陽性率は, 対照の 0.14% に対し, 習慣流産患者では 11.5% と有意の高値を示した。

## V. 産婦人科領域における合併症発現予防に関する研究 (分担研究者 岡田弘二)

### 1) 血栓の血液因子

本年度は主に, 妊娠・分娩時の凝固・線溶・キニン産生系及びプロテン C・S 系の変動についての研究を行い, 以下の成績が得られた。

① 血管内でのトロンピン生成を示す SFMC, FDP, D-dimer, TAT, 血管内での線溶亢進を示す FDP, D-dimer, PAP, キニン産生を示すブラジキニン, 血小板の活性化を示す  $\beta$ -トロンボグロブリンなどは, いずれも妊娠経過と共に増加し, 分娩周辺で最高値を示した。

② (i) プロテイン C は妊娠中に著明な変化は示さなかったが, DIC では低値を示すものが多かった。

(ii) プロテイン S は妊娠中・後期に低下し, 中毒症や DIC でも有意の低下を示した。

(iii) プロテイン C インヒビターは妊娠中期に有意な増加を示すが, 重症中毒症や DIC では低下するものが多かった。

(iv) 活性プロテイン C・ $\alpha_1$  アンチトリプシン複合体は, 妊娠時, 特に重症中毒症や DIC で増加がみられた。

### 2) 血栓の背景因子

① 三重大学に於ける過去 6 年間の血栓症症例について検討した結果, 妊娠・分娩・産褥期のリスクファクターとして, 切迫早産や妊娠中毒症のための長期安静や帝王切開後の歩行開始の遅れ, 妊娠中の静脈瘤などが挙げられた。発生部位はほとんどが下肢で左側に多い傾向があった。

② 血栓症の背景因子としての血管内皮障害と活性酸素に関する基礎的研究を行ない以下の成績を得た。

(i) 正常ヒト血管内皮細胞を培養し, エンドトキシンと接触させるとキサンチンオキシダーゼ活性の上昇と共に細胞障害がみられた。活性化した好中球を接触させたときの細胞障害の程度は, SOD 活性やペルオキシターゼ活性に関係していると考えられた。

(ii) ヒト子宮内膜癌細胞と ADM 単独および, ADM と MPA を同時に接触させて培養し, SOD 活性, ペルオキシターゼ活性の変化を検討した結果より, MPA には SOD やペルオキシダーゼなどの活

性酸素消去酵素の活性増加を抑制する作用のあることが示され、それが血栓形成の一因となっている可能性が示唆された。

### 3) 血栓の診断と対策

血栓及びDICの早期診断法と発症の予防法の指針作成を最終目的とし、本年度は、それらの疾患やそれに対するリスク因子を有する症例の詳細を検討する調査用紙を作製した。調査項目では、病歴並びに背景因子と臨床症状及び検査成績を重視した。臨床症状としては、① vital sign, ② 出血症状, ③ 臓器症状, ④ その他, 検査項目としては① 一般血液検査, ② 尿検査, ③ 凝血学的検査, ④ 血液生化学検査, ⑤ その他画像診断など, と分類し、それぞれ詳細に調査することとした。



## 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



本研究の目的は、妊娠・出産における母体及び胎児・新生児の健康と安全を守るために、妊娠中に発生する合併症の予防とそれへの対策を検討することである。本研究班では、我が国における周産期医療の現状を踏まえ、下記に示す5つの課題を取り上げ、調査・研究を進めている。以下に平成元年度の研究成果の概要を示す。