

ヒト胎児における神経管奇形の成因に関する疫学的研究

(分担研究：先天異常のモニタリングと対策に関する研究)

塩田 浩平

要約：ヒト胎児集団を対象とした疫学的研究の結果、母の高齢ならびに妊娠初期の高熱疾患と神経管奇形との間に有意の相関が認められた。このことから、高齢妊娠と発熱の原因となる妊娠初期の感染などを可及的に避けることが神経管奇形の発症を予防するために重要であろうと考えられる。また、神経管奇形をもつ胎児の母においては、臨床的に検知される流産と検知されない流産が共に多く発生していると考えられることから、遺伝相談においては過去の妊娠歴を詳しく調べることが望まれる。初期流産の既応を有する婦人や、過去の妊娠回数が異常に少ない婦人は奇形児出産のハイリスクグループと考えられるので、遺伝相談や出生前診断を特に入念に行うことにより、異常児の出生を未然に予防することが、ある程度可能になると考えられる。

見出し語：神経管奇形、ヒト胎児

研究目的：発生異常の成因を同定するためには、ヒト集団を対象とした疫学的研究が最も重要であるが、奇形胎児・胎児のほとんどが器官形成期以降出生までの間に子宮内で死亡し、出生に至るものはそのごく一部にすぎない。したがって、初期子宮内人口であるヒト胎児集団では異常の頻度が新生児集団に比べて著しく高いので、効率的な疫学的研究が可能である。また、妊娠成立から流産までの期間が比較的短いので、妊娠中の出来事に関する母親の記憶が新しいという利点もある。

本研究では、神経管奇形（NTD）をもつ胎児を対象として、その成因に関する疫学的分析を行った。

研究方法：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131例の神経管奇形（外脳症および二分脊椎）胎児を対象とした。

疫学的解析に際しては、次の3通りの正常胎

児群を比較に用いた。

- (1) 約3,400例の正常胎児（父・母年齢の比較）
- (2) 母年齢と妊娠の年をマッチさせた正常胎児（妊娠順位の比較）
- (3) 母年齢、妊娠順位（除人工流産）、妊娠の年をマッチさせた正常胎児（1、2以外の事項の比較）

なお、(2)、(3)は、各奇形胎児ごとに1例ずつの対照をとった。異常群と正常対照群の比較に際しては、平均値についてはt検定、頻度の比較には χ^2 検定またはFisherの直接確率法を用いた。

結果と考察：NTD胎児のうち、42%が外脳症を、72%が二分脊椎をもち、うち14%は両者を合併していた（表1）。また、全体の30%が何らかの他の外発異常を合併していた（表2）。

NTDと有意の相関が認められた要因は、母年齢、低い妊娠順位、過去の流産歴、異常性器出血、切迫流産、妊娠初期の熱性疾患であった。このうち、性器出血と切迫流産は異常胎児の流産の徴候であり、異常の原因ではないと考

えられる。

NTD胚子の母は全体として対照群よりも高い年齢に分布しており ($X^2=12.1$, $P<0.02$)、40歳以上の母の割合は期待値の約1.5倍多かった(表3)。このことは、母の高齢、または母年齢と共に発生率の増すトリソミー型染色体異常が、NTDの原因の一つであることを示唆している。

NTD胚子の母の14%が妊娠初期に高熱疾患に罹患しており、これは対照群の3.7~7.4%に比べて高かった。特に、外脳症との間に有意の相関が認められた(表4)。高温の催奇形性については、他の疫学的研究や動物実験によっても、これを裏付けるデータが報告されている。¹⁾

NTD胚子の母においては、母年齢と妊娠回数をマッチさせた正常対照群に比べて、過去の自然流産の頻度が有意に高かった(表5)。また、年齢をマッチさせた正常対照群の母に比べて有意に平均妊娠順位が低かった(表6)。なお、初妊の母の割合が正常対照群に比べて2倍以上多かった。NTD児が第1子に多いことは新生児集団においても知られており²⁾、これは今回の我々の結果と一致する。

NTD群と対照群は母年齢をマッチしてあるので、妊娠のチャンスには大きな差がないと考えると、奇形胎芽の母においては過去の妊娠回数がunderestimateされている可能性が高い。いいかえれば、これらの婦人においては、臨床的に検知できないごく初期の流産が多く発生しているため、妊娠回数が実際よりも少なく見つけられているのではないかと推定される。すなわち、NTD奇形胚子の母では、臨床的に検知される流産と検知されない流産がいずれも正常対照群に比べて多く発生している可能性が高い。自然流産胎児の約半数が形態や染色体の異常を伴っている³⁾ことを考えると、NTD胚子の母の一部は異常胚子を繰り返し妊娠し、その大部

分が早期に自然流産として淘汰されている可能性が高い。したがって、過去において自然流産が多いかまたは妊娠回数が異常に少ない婦人には、異常児出産のハイリスクグループが含まれている可能性があるので、遺伝相談や出生前診断を特に入念に行うことが望まれる。

なお、単独奇形としてNTD奇形をもつ群と複合奇形の群を比べると、後者の母において既応の流死産回数が有意に多かった(表7)。

このことは、流産歴の多い母からの胚子に染色体異常などによる奇形症候群の例が多く含まれていることを示唆すると共に、NTDの発生が、奇形発生と胎内死亡の2つの値をもつ multifactorial two-threshold model⁴⁾に従うことを間接的に示唆するものである。

なお、父年齢、妊娠間隔、母親の月経周期の規則性、母親の職業、妊娠の季節、避妊、熱性疾患以外の妊娠中の疾病、薬剤、放射線、母親の喫煙と飲酒とNTDの間に有意の相関は見られなかった。

文 献

- 1) 塩田浩平(1989): 妊娠中の発熱・高温環境と先天異常、小児内科20: 1437-1440.
- 2) Elwood, J.M. and Elwood, J.H.: "Epidemiology of Anencephalus and Spina Bifida." Oxford University Press, Oxford, 1980.
- 3) Shiota, K.: Spontaneous abortion: a screening device for abnormal conceptuses. In "Spontaneous Abortion" (E.S.E. Hafez, ed.), pp.173-181. MTP Press, Lancaster, 1984.
- 4) Niswander, J.D., MacLean, C.J., Chung, C.S. and Dronamraju, K.: Sex ratio and cleft lip with or without cleft palate. Lancet ii: 858-860, 1983.

表1. Neural Tube Defects in Human Embryos

Type	Number of cases		
	Isolated	Multiple	Total*
Exencephaly with myeloschisis	12	5	17 (13.6%)
Exencephaly without myeloschisis	27	8	35 (28.0%)
Myeloschisis	49	24	73 (58.4%)
Total	88	37	125(100.0%)

*Excluding seriously damaged cases.

表2. Associated External Anomalies in NTD Embryos

Associated anomaly	Number of cases			
	Ex+My	Ex	My	Total (%)*
Holoprosencephaly	2	3	16	21 (16.8)
Cleft lip	4	1	5	10 (8.0)
Polydactyly		1	2	3 (2.4)
Limb reductions	1	1	3	5 (4.0)
Gastroschisis			1	1 (0.8)
Eye anomaly	1			1 (0.8)
Low set ear			1	1 (0.8)
Total	5	8	24	37 (29.6)

*Among 125 well-preserved cases.

表3. Distribution of Maternal Age for Human Embryos with Neural Tube Defects and for the General Embryo Population Corrected for Parity

Maternal age	No. of cases, (): %	Expected number	2	Relative incidence
- 19	4 (3.3)	6.4		
20 - 24	23 (18.9)	35.5	5.30	0.64
25 - 29	41 (33.6)	31.4	2.94	1.31
30 - 34	31 (25.4)	24.7	1.61	1.26
35 - 39	14 (11.5)	17.9	0.85	0.78
40 - 44	7 (5.7)	5.7	1.38	1.48
45 -	2 (1.6)	0.4		
Total	122(100.0)	122.0	12.1*	
Mean	29.88	28.84		
Variance	38.72	31.75		

*P < 0.02.

t=1.37, 0.1 < P < 0.2.

表 4. Frequency of Maternal Febrile Illnesses in NTD and Control Groups

Group	Total number of cases	Number of cases with febrile illness, (): %
Neural tube defects	113	16 (14.2)
Exencephaly (+/- myeloschisis)	50	9 (18.0)*
Myeloschisis	63	7 (11.1)
Controls		
Gravidity-matched(normal)	113	7 (6.2))
Holoprosencephaly	107	4 (3.7)
Polydactyly	121	9 (7.4)

*Significantly different from controls ($P < 0.05$).

表 5. Proportion of Prior Pregnancies Which Ended in Spontaneous Abortion in Mothers of NTD and Normal Embryos

Anomaly in index case	No. of mothers	Total no. of previous pregnancies	Previous spontaneous abortion	
			Number	%
Neural tube defects	72	101	25	24.8
Normal*	72	101	13	12.9

$X^2 = 5.10, P < 0.05$.

*Matched for gravidity and maternal age.

表 6. Previous Recognized Pregnancies in Mothers of NTD and Normal Embryos

Anomaly in index case	No. of mothers	Number of previous recognized pregnancies (%)							
		0	1	2	3	4	5+	Mean	Variance
Neural tube defects	72	19 (26.4)	23 (31.9)	8 (11.1)	7 (9.7)	3 (4.2)	12 (16.7)	1.94	4.02
Normal*	72	8 (11.1)	12 (16.7)	18 (25.0)	114 (19.4)	11 (15.3)	9 (12.5)	2.58	3.01

$P < 0.05$.

*Matched for maternal age.

表 7. Proportion of primigravidas and Prior Reproductive Loss in Mothers of NTD Embryos With and Without Associated Anomalies

Type of anomaly	No. of cases	Average maternal age	No. of primigravidas (%)	Abortion / previous pregnancies (%)
Isolated NTD	54	29.5	13 (24.1)	14 / 77 (18.2)
NTD with associated anomalies	18	28.4	6 (33.3)	11 / 24 (45.8)*

* $P < 0.02$.



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



要約:ヒト胚子集団を対象とした疫学的研究の結果、母の高齢ならびに妊娠初期の高熱疾患と神経管奇形との間に有意の相関が認められた。このことから、高齢妊娠と発熱の原因となる妊娠初期の感染などを可及的に避けることが神経管奇形の発症を予防するために重要であろうと考えられる。また、神経管奇形をもつ胚子の母においては、臨床的に検知される流産と検知されない流産が共に多く発生していると考えられることから、遺伝相談においては過去の妊娠歴を詳しく調べることを望まれる。初期流産の既応を有する婦人や、過去の妊娠回数が異常に少ない婦人は奇形児出産のハイリスクグループと考えられるので、遺伝相談や出生前診断を特に入念に行うことにより、異常児の出生を未然に予防することが、ある程度可能になると考えられる。