

正常及び異常ヒト胚の出生前淘汰

(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 多数例の正常および異常ヒト胚子・胎児のデータを用い、死亡胚子・胎児中の奇形頻度にもとづいて妊娠各時期における奇形胚子（胎児）頻度を推定し、正常及び異常胚子・胎児の胎内における「生命表」を作成した。その結果、受精後5週に子宮内で生存している全胚子の10.3%が奇形となる運命にあると推定された。その後の胎生期に異常胚が選択的に淘汰されることにより、異常胚子（胎児）の頻度は、8週に2.4%、胎生末期に1.0%と低下することが明らかになった。妊娠5週から妊娠末期までの間における異常胚子の淘汰率は93%となり、これは正常胚子の淘汰率18%よりも有意に高率であった。

見出し語：ヒト胚子、ヒト胎児、先天奇形、出生前淘汰、頻度

研究目的 自然流産胎児には高率（40～50%）に奇形や染色体異常が見出されることから^{1, 2)}、異常胚子・胎児の多くは子宮内で選択的に死亡していると推定される。いいかえれば、胎内における奇形胎児の自然淘汰がなければ、先天異常児の出生ははるかに多くなると予想される。子宮内における異常胚子・胎児の life table を作成するため、多数例のヒト胚子・胎児に関するデータを用いて、各妊娠時期の子宮内人口中における異常の頻度と子宮内における異常胚の自然淘汰率を推定した。

研究方法 社会経済的適応にもとづく人工流産によって得られ、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7,358例のヒト胚子及び胎児を対象として解析を行った。

妊娠期間を5つに分け、胚子期はカーネギー発生段階（St.）12～14、15～17、18～20、21～23とし、胎児期は全体を一つの群とした。胚子期の4群は、それぞれ受精後第5、6、7、8週にはほぼ相当する。表1には、各妊

娠期間における死亡例とその中に含まれる外表奇形例の頻度を示している。このデータに基づいて、5週初めに生存していた胚子のうち、どれだけその後の胎生期間に奇形をもって死亡してゆくかを計算したのが表2である。この結果から、全胚子の9.5%が、出生までに奇形胚子または胎児として死亡してゆくと推定される。また、表2のデータから、全胚子の妊娠末期までの生存率が74.7%であり、新生児中の奇形児頻度は多くの文献からおおむね1%と考えられるので、全胚子の0.75%が奇形児として出生してくることになる。したがって、妊娠5週初めの全胚子の10.28% (9.53+0.75)が奇形を有するか、或いはその後の器官形成期に奇形となる運命にあることがわかる。

表1と2のデータにもとづき、子宮内における異常胚子・胎児の「生命表」を以下のようにして作成した。

発生段階12の初めには10.28%が奇形（もしくは奇形になる運命にある）であり、St.12～14に全体の0.83%が奇形をもって死亡する（表2）ので、その期間の終りには初めの全胚子の9.45%が奇形胚子として生存している。この時の奇形胚子頻度は9.7% (9.45/97.4)となる（表3）。

St. 15~17には、更に初めの1.8%が奇形をもって死ぬので、この期間の終りには異常胚子の頻度は8.6%(8.24/95.6)となる。以後の期間についても同様の計算を行えば、最終的な(出生時の)異常頻度は1.0%となる。個々の奇形についても、それぞれ上と同様の計算をすることにより、各妊娠時期における頻度を推定した。

結果と考察：異常胚子・胎児の頻度はSt.12の初めに10.3%であったものが、St.14、17、20、23の終りにそれぞれ9.7%、8.6%、6.9%、2.4%と低下し、出生時には1.0%となる(表3)。各異常について見ると、神経管奇形は2.5%から0.06%に、単一前脳胞症は3.7%から0.01%に減少する。

また、異常及び正常胚子・胎児の累積死亡率を表5に算出してあるが、これによると、異常胚の93%が妊娠中に死亡し、これは正常胚の子宮内淘汰率18%に比べて有意に高率であった。同様の子宮内累積死亡率を各奇形について計算すると、神経管奇形が98.4%、単一前脳胞症が99.7%、唇裂が95.7%、多指が94.7%となる。これらの死亡のほとんどは、受精後8週までの胚子期に起っている。

以上の結果は、異常胚子・胎児の大多数が胎内で死亡し淘汰されていることを示すもので、"teratothanasia"³⁾(奇形による胎児死亡)の概念を数字で実証するものである。

なお、今回対象としなかったSt.11以前に

も異常が高頻度に見出されることから、ヒトにおける異常発生頻度と異常胚の死亡率はこれよりも更に高いと推定される。

胚子集団中には異常の頻度が高いことより、人工または自然流産胚子を対象として用いれば先天異常モニタリングを効率的に行い得るとの意見があるが、上に示したように各妊娠時期における異常の頻度がかなり異なるので、どの時期の胚子を対象として調べるかに留意する必要がある。

なお、先天異常児の多くは、家族歴のない孤発例として出生してくるが、異常胚子・胎児の90%以上が子宮内で死亡しているので、家族内発生がunderestimateされている可能性が強い。遺伝相談に当っては、母親の妊娠歴や過去の流産歴をよく調べることが望まれる。

文 献

- 1) Fantel, A. G. et al. (1980). Embryonic and fetal phenotypes: Prevalence and other associated factors in a large study of spontaneous abortion. In "Human Embryonic and Fetal Death" (I.H. Porter and E.B. Hook, eds.), pp. 71-87. Academic Press, New York.
- 2) Poland, B. J. et al. (1981). Spontaneous abortion. A study of 1,961 women and their conceptuses. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 102 suppl.:1-32.
- 3) Warkany, J. (1978). Teratogenesis. Teratology 17:187-192.

Abstract

Natural prenatal screening of abnormal conceptuses and the prevalence of various malformations during human gestation

Kohei Shiota

Intrauterine life-tables for normal and malformed human conceptuses were constructed based on the data of malformations in embryonic and fetal deaths by gestational stage. It was estimated that 10.3% of all human embryos recognizable at 5 weeks gestation are malformed or shall be malformed during later stages. Because of selective intrauterine death of malformed embryos and fetuses, the proportion of malformed conceptuses drops to 2.4% by age 8 weeks and 1.0% by term. The cumulative intrauterine mortality rate of malformed conceptuses was estimated to be 93%, while the corresponding rate for normal conceptuses was 18%. These data are pertinent to estimation of the intrauterine fate of human conceptuses and to quantitation of teratogenic effects of environmental agents.

TABLE 1 - HUMAN EMBRYOS AND FETUSES STUDIED

Carnegie stage	No. of cases examined	No. of cases dead in utero (%)	No. abnormal in those dead in utero (%)
Stages 12-14	965	25 (2.6%)	8 (32.0%)
Stages 15-17	2712	49 (1.8%)	33 (67.3%)
Stages 18-20	1629	63 (3.9%)	32 (50.8%)
Stages 21-23	906	102 (11.3%)	43 (42.2%)
Fetal period	1146	95 (8.3%)	17 (17.9%)
Total	7358	334 (4.5%)	133 (39.8%)

TABLE 2 - PROPORTION OF RECOGNISED CONCEPTUSES WITH MAJOR MALFORMATIONS BY GESTATIONAL INTERVAL

Developmental stage	(A) Embryos/fetuses lost in interval (%)	(B) Malformed in those lost in interval (%)	Malformed embryos/fetuses lost in interval (A X B) (%)
Stages 12-14	2.6	32.0	0.83
Stages 15-17	1.8	67.3	1.21
Stages 18-20	3.7	50.8	1.88
Stages 21-23	10.4	42.2	4.39
Fetal period	6.8	17.9	1.22
Total	25.3		9.53
Malformed live birth (1%) X proportion of eventual live births among recognised conceptuses (74.7%)			0.75
Total = Estimated proportion of malformed and potentially malformed embryos at start of stage 12			10.28

TABLE 3 - LIFE-TABLE ESTIMATES FOR 10,000 HUMAN EMBRYOS AT CARNEGIE STAGE 12

Gestational interval	No. at start of interval	No. lost in interval	No. remaining at end of interval:	Malformed at start of interval		No. lost with malformation	Malformed embryos/fetuses remaining at end of interval	
	(A)	(B)	interval: (A-B)	No. (C)	%: (C/A)	(D)	No.: (C-D)	%: (C-D)/(A-B)
Stages 12-14	10000	260	9740	1028	10.3%	83	945	9.7%
Stages 15-17	9740	180	9560	945	9.7%	121	824	8.6%
Stages 18-20	9560	370	9190	824	8.6%	188	636	6.9%
Stages 21-23	9190	1040	8150	636	6.9%	439	197	2.4%
Fetal period	8150	680	7470	197	2.4%	122	75	1.0%

Survival rate of malformed embryos (Carnegie stage 12 - term) = 7.3% (75/1028).

TABLE 4 - ESTIMATED PROPORTION OF MALFORMED EMBRYOS/FETUSES AT START OF EACH GESTATIONAL INTERVAL

Gestational interval	Total malformed embryos	Neural tube defects	Holoprosencephaly	Cleft lip	Polydactyly
Stages 12-14	10.3%	2.5%	3.7%	-	-
Stages 15-17	9.7%	2.0%	3.6%	-	-
Stages 18-20	8.6%	1.7%	2.8%	3.1%	1.3%
Stages 21-23	6.9%	1.4%	2.1%	2.0%	0.8%
Fetal period	2.4%	0.2%	0.2%	0.5%	0.4%
Newborns*	1.0%	0.06%	0.01%	0.17%	0.09%

* From various sources.

TABLE 5 - INTRAUTERINE MORTALITY RATES OF NORMAL AND MALFORMED HUMAN EMBRYOS BY GESTATIONAL INTERVAL

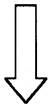
Gestational interval	No. at start of interval (A)	No. malformed at start of interval (B)	No. normal at start of interval (C)	No. malformed lost in interval (D)	No. normal lost in interval (E)	Malformed		Normal	
						Mortality rate in interval (D/B)	Cumulative mortality rate*	Mortality rate in interval (E/C)	Cumulative mortality rate*
Stages 12-14	10000	1028	8972	83	177	8.1%	8.1%	2.0%	2.0%
Stages 15-17	9740	945	8795	121	59	12.8%	19.8%	0.7%	2.6%
Stages 18-20	9560	824	8736	188	182	22.8%	38.1%	2.1%	4.7%
Stages 21-23	9190	636	8554	439	601	69.0%	80.8%	7.0%	11.4%
Fetal period	8150	197	7953	122	558	61.9%	92.7%	7.0%	17.6%
Total†				953	1577				

* Sum of cases lost since stage 12 / number of cases alive at start of stage 12 (1028 for malformed and 8972 for normal groups).

† Out of 10000 conceptuses alive at start of stage 12, 1577 (15.8%) normal and 953 (9.5%) malformed embryos/fetuses die *in utero*.

TABLE 6 - CUMULATIVE INTRAUTERINE MORTALITY RATES OF HUMAN EMBRYOS WITH SELECTED MALFORMATIONS BY GESTATIONAL INTERVAL

Gestational interval	Neural tube defects	Holoprosencephaly	Cleft lip	Polydactyly
Stages 12-14	20.7%	5.4%	-	-
Stages 15-17	36.7%	29.0%	-	-
Stages 18-20	48.2%	49.3%	39.3%	41.7%
Stages 21-23	92.8%	95.7%	86.1%	72.7%
Fetal period	98.4%	99.7%	95.7%	94.7%



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 多数例の正常および異常ヒト胚子・胎児のデータを用い、死亡胚子・胎児中の奇形頻度にもとづいて妊娠各時期における奇形胚子(胎児)頻度を推定し、正常及び異常胚子・胎児の胎内における「生命表」を作成した。その結果、受精後5週に子宮内で生存している全胚子の10.3%が奇形となる運命にあると推定された。その後の胎生期に異常胚が選択的に淘汰されることにより、異常胚子(胎児)の頻度は、8週に2.4%、胎生末期に1.0%と低下することが明かになった。妊娠5週から妊娠末期までの間における異常胚子の淘汰率は93%となり、これは正常胚子の淘汰率18%よりも有意に高率であった。