

# 総括研究報告

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2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）

妊産婦死亡の防止対策を確立する目的で、以下の方法により検討を行なった。すなわち、1) 実際に母体死亡に至った症例の背景を日本母性保護医協会に登録された妊産婦死亡例より検討するとともに、2) 母体死亡原因の中で重要な地位を占める大量出血例、輸血例をハイリスク群として抽出し、それらの背景について研究協力者の所属する9施設において前方視的調査を行なうこととした。

### 1) 妊産婦死亡における偶発一般合併症の関与についての分析

日本母性保護医協会において1980年から1991年までに登録された分析の終了した380例の妊産婦死亡例のうち、死亡に直接影響したと思われる合併症を有したと判断されたものは77例(20.2%)であった。これら77例の合併症を通覧すると、最も多い合併症は心疾患で、以下、脳動脈奇形にもとづく脳出血、糖尿病を基盤にした合併症、腎疾患とそれらに併発することの多い敗血症、肝疾患、精神病、その他、気管支喘息、膠原病、膵炎などが認められた。

### 2) 母体死亡ニアミス例の前方視的調査

1990年1月より12月までの1年間、参加施設における総分娩数4008例中、分娩時の出血多量例(1500ml以上の出血)ならびに輸血例は40例(1.0%)に認められた。ハイリスク因子として、1) 母体年齢35才以上、2) 帝王切開例、特に前置胎盤、常位胎盤早期剥離などの胎盤異常を有するもの、3) 母体搬送例、4) 内科合併症、が抽出された。今後、以上の結果を踏まえて妊婦検診の再検討を行なう予定である。

## 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、2) 産科管理、3) 地域助産婦活動の3項について前年度の文献研究等から、産科管理全般の向上には産科管理にあたる医師のみでなく助産婦等の教育の質的向上や職能を明確にする必要があると思われた。そこで本年度には産科管理における医師・助産婦等の役割についてのアンケート調査を企画実施した。アンケートは産科管理における医師・助産婦等の役割に関する研究班が共同で実施した。

アンケートは全国レベルで行った。すなわち全国988カ所の施設(公的病院226、私的病院233、診療所529)にアンケートを送付した。アンケートの回収は614施設で回収率は62.1%であった。これら施設の医師助産婦の数はそれぞれ1434人と2615人であった。なお解答施設における平成元年度分娩数の合計は約24万件で当該年度の全国分娩数の約20%に相当するものである。また開業助産婦については別個のアンケート調査を実施した。

現在アンケートの集計中であるが妊婦管理に関しては妊婦健診において助産婦等が果たす役割が明らかになった。即ち妊婦外来では主として医師が診察をおこなうが血圧測定着帯指導胸膝位指導等は過半数の施設で助産婦等が実施しており、腹囲子宮底の測定児心音聴取も30%以上が助産婦に任せていることが解った。一部では助産婦外来を実施しているところもあった。保健指導においても助産婦は医師と共同または分担し実施していた。妊婦の集団教育プログラムいわゆる母親学級は約80%の施設において実施され、助産婦と医師がその中心であった。

産科管理では、分娩時の産科管理に直接あたるものは助産婦が中心であることが確認された。分娩監視装置は調査した大多数の施設で全例に装着使用するが、装着からその判定まで助産婦が携わるのが実情であった。分娩時の業務も医師と助産婦が共同または分担して実施していた。なお、症例検討会や院内外での研修会等への参加も活発であることがわかった。

地域助産婦活動に関しては地域における母親学級への協力等は一部に行われるが母児の家庭訪問等はあまり行われぬのが実情であった。開業助産婦に関するアンケートは、助産所で分娩した1221人の97%はその出産体験に満足し今後も存続を希望するという結果が得られた。その理由は自然分娩を患者の主体性を尊重し熟練したケアででき安心して出産できたというものが大方であった。

本アンケート調査により産科管理における助産婦等の果たす役割の実態、問題点が明らかになりつつある。これにより妊娠分娩管理における助産婦等の役割に改善の必要があるか。地域助産婦活動に改善の必要があるか。産科管理における医師・助産婦の役割分担に改善の必要があるか等の研究目的に具体的解答が得られる予定である。その成果に基づき助産婦等の教育および再教育に大幅な改善を加えれば産科管理はもとより母子保健の向上をも期待できると考えている。

### 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

平成2年度は、所属2機関から提出された先天異常の出生前診断に関する資料につき検討を加えた。

九州大学において、1970年1月から1988年12月に至る19年間に経験した形態異常児は、497例、奇形数にしてのべ750個であった。問診・家族歴・妊婦健診時の理学所見などから形態異常をうたがひ超音波画像診断を実施した1970年から1982年までの成績と、妊婦検診毎に、全妊婦つき、スクリーニング的に超音波診断を行った1983年から1988年までの成績を比較した結果、

①いづれの時でも診断可能であった形態異常は22種で、そのうち75%以上の正診率を示した疾患は、臍帯ヘルニア、胎児水腫、水腎症、無脳症、全前脳胞症、水頭症、嚢胞性リンパ管腫、十二指腸閉鎖、小腸閉鎖、多嚢胞腎、陰嚢水腫などで、異常部位に液体貯留を随伴しているものが多かった。

②妊娠健診や問診では発見のいとぐちがなく、超音波画像診断によるスクリーニング検査によってはじめて診断可能であった形態異常は44種類にのぼり、そのうち75%以上の正診率をしめした疾患は7種類(全前脳胞症、嚢胞性リンパ管腫、両大血管右室起始症、多嚢胞腎、小腸閉鎖症、四肢の拘縮、陰嚢水腫)であった。

③診断不能であった先天性形態異常疾患は、99種類中約3分の1の33種類であった(鎖肛、合指症、ヒルシュスプリング病、尿道下裂など)。

一方、香川医科大学において過去7年間に取り扱った胎児異常は61例で、初診から継続観察していた症例20例と何らかの異常がうたがわれて紹介された症例41例とに分けられる。これらにつき、胎児異常の疾患別診断時期、胎児、新生児治療の有無とその予後につき検討を加えた。その結果、

④先天異常は、出生前診断が100%可能なもの、見過ごされることもあり得るが可能なもの、出生前診断不可能例、出生前診断の意義の少ないもの、の4つに分類されること、

⑤早期診断可能で早ければ早いほどよいもの（無脳児、水頭症など）、症状発現の遅れるもの、胎児治療・分娩方式が問題になるもの、早期診断の必要はないが、出生後の治療の関係から出生前診断が望ましいもの、など、胎児・新生児管理の上から、いくつかのパターンに分けて検討した方が良いことが判明した。

今後、それぞれの類型の中で、胎児異常の管理指針を示す必要があることが示された。

## 2) 胎児異常の診断技術の向上に関する研究

前年度は、出生前診断の診断技術について、画像診断から染色体検査、生化学的検査、遺伝子検査まで、各種の方法の概要と問題点を報告した。今年度は、羊水穿刺・胎児採血（臍帯穿刺・胎児穿刺）・絨毛採取に関する所属機関内の実施状況について調査し、わが国における現状把握を行った。

①1988から1990年の3年間、本研究班に所属する9施設で行われた出生前診断は、羊水穿刺3,483件、臍帯穿刺436件、絨毛採取97件であった。

②採取方法・器具については、それぞれの機関でまちまちで、手慣れた方法によっており、この方法を統一すべきか否かについては、賛否両論であった。

③施設間で適応や症例数の内訳にばらつきがある。検索技術の専門性からみてやむを得ないと考えられる。普及よりは、センター化による正診率の向上や合併症発生防止に重点をおくべきであろう。

④臍帯穿刺や絨毛採取の合併症の有無・妊娠の転帰については、わが国においてこれまでこのような調査がなく、今後引き続き検討を重ねる必要性が指摘された。

## 3) 胎児異常の疾患別管理指針の作成

本研究グループのテーマを完成するためには、各疾患の登録・集計が必要である。昨年に引き続き、所属9施設において1987年より1990年の4年間に経験した胎児疾患について、診断時妊娠週数、分娩時妊娠週数、胎児新生児治療の有無・児の予後について登録・調査を行った。

①対象疾患数は90疾患、症例数は550であった。頻度の多い疾患として、胎児水腫97例（胎児胸腹水23例を含めると120例）、染色体異常53例、泌尿器系の異常68例（但し、重症のもののみ）、横隔膜ヘルニア16例、臍帯ヘルニア18例、消化管閉鎖（下部を除く）21例、無脳児38例、水頭症40例等があげられる

②出生前診断は、20週から30週前半にかけて集中しているが、今後疾患別に診断指針を作成する必要がある。

③胎児水腫について、胎児治療が種々試みられている。羊水穿刺除去術22例20.4%、胎児胸・腹水除去術41例38%、アルブミン注入18例16.7%、ジギタリス投与18例16.7%、胎児輸血5例4.6%、ラシックス投与4例3.7%である。予後の良好な症例は49例45.4%と予想を上回る結果が得られた。胎児治療の必要性、効果判定は、胎児水腫の類型を検討して行うべきであると考えられる。胎児疾患登録と個票調査という、わが国でははじめての試みにより、疾患別の治療指針作製をめざしていきたいと考える。

## 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 八神真昭）

流産、死産の原因は多岐にわたり、原因不明なものが多い。又、妊娠初期には臨床的に明確になる以前に流産となるものが多いことが知られる様になったが、その頻度は明らかでなく原因も不明のままである。

特に流産、死産を反復する場合には従来迄の検査法で原因を把握し得るのは約半数にすぎなく、その原

因不明と考えられていたものの中には免疫不全の関与が考えられ、免疫療法が行われる様になり良好な治療成績がみられる様になって来ているが、その対象の設定、安全性の確立等の問題を残している。

加うるに反復流産、死産の原因として自己免疫異常によると考えられるものが存在することが判明して来ているのでこれらの点を明確にすべく、前年度に引続き調査、検討を行った。

### 1) 流産の疫学的研究

昨年度のパイロットスタディに引続き今年度は出来るだけ正確な流産率を求めることを主眼として調査を行った。その結果、自然妊娠症例における流産率は10.0%であり、初妊娠症例では12.2%であることが判明した。また今回の調査で反復流産症例の次回妊娠の流産率は少数例ではあるが、従来の報告と異なり高率ではなかった。流産の時期では妊娠9週間前後が高頻度であった。

流産・死産の原因調査では染色体異常によるものが目立ったが、いずれも少数例のため適格な結論が導き出せず、引き続き多くの施設における多数例の調査をする予定である。

### 2) 反復流産に対する治療法の確立に関する研究

近年、反復流産患者に対する免疫療法が開発され、その有効性に関する検討がなされる様になりかなりの支持を受けるに至っている。

しかし、本治療法のメカニズムが解明されていない現在においてはその解明が必要であり、安全性についても出生児に対する長期 follow up 調査が必要である。

今年度は昨年に引続き現在迄に免疫療法によって出生した児の3歳時迄の長期予後調査を行ったが特記すべき異常は認められなかった。今後も症例を増し検討する予定である。

尚、本年度は本治療法のメカニズムを解明する一端として免疫療法による生児獲得後の次回妊娠の帰結についても調査したが、再度免疫療法施行例および無治療での生児獲得率は、それぞれ82%、71%であり、無治療例では次回妊娠迄の期間が長くなると生児獲得率が低下する傾向を示した。

この結果は本治療法の機序解明のための基礎的試料となり得るもので今後詳細な検討を行う必要があると考える。

### 3) 反復死産の原因とその治療に関する研究

自己免疫疾患では婦人の妊孕力に対してのみならず、胎児・新生児にも大きな影響を及ぼしていることが判明してきている。

今年度においては自己免疫疾患を個別細分化し、その妊孕動態について検討を行ったところ、特にSLEにおいては61.8%が初期流産、14.5%が死産となり、自己免疫疾患における流産率が高いことが判明したが、その治療法は未だ確立されたものとは言えず、今後の検討が俟たれる。また、妊娠初期のスクリーニングとしての抗核抗体検査は妊娠の予後を予知する上で有用であることを知り得たので今後この点についての検討も行う予定である。

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

産婦人科における合併症のなかで血栓症やDICは妊娠、産褥時や悪性腫瘍、感染症など種々の病態時に発生するがその原因や背景は多種でありなお十分明らかにされていない。

本研究ではさまざまな血栓症について血栓発生の血液、血管因子の解析、背景因子の解析、血栓症症例の解析検討をおこない妊娠異常の発現予知と対策に資する診断対策法を作成するのを目的とする。

### 1) 血栓の血液、血管因子

妊娠、分娩時における凝固、と線溶のマーカ―についてみると妊娠時は凝固系があきらかに優位になっており、制御に働く線溶はそれに追いついていない。そして分娩時には微小な血管内凝固も起こっていると考えられる。中毒症や感染、手術などこのような凝固と線溶のアンバランスに悪影響を及ぼす因子が血栓症、DICの発生を起こす原因となると考えられる。

卵巣過剰刺激症候群も血栓をおこしやすい疾患であるが本疾患では透過性の亢進とともに血液の濃縮が見られ、それにともない凝固性の亢進がみられる。その原因についてはなお不明であるが、ヘマトクリットの上昇に留意することは予防上有用である。

白血球のレオロジーについての検討では、血栓好発状態時には白血球の変形態が低下していることが分娩時、卵巣癌やPIDなどでみられた。血栓形成に際してはこの変形態の低下が重要と考えられるがこのような白血球が血管内を閉塞し、活性化された白血球から産生される活性酸素やプロテアーゼが血管内皮を傷害し血栓形成に働くものと考えられる。

## 2) 血栓の背景因子

血栓症症例についての背景因子からの検討では手術侵襲、特に腹部手術に際しての血栓の発生や下肢や脳に多いことなどが明らかにされた。

血栓形成の重要な因子として血管に対する傷害因子が考えられるが中毒症モデルラットを用いた検討で中毒症時の血管の攣縮の存在が示され、血栓形成との関係が示唆されるとともに抗カルシウム剤の予防効果が報告された。

活性化されると活性酸素やプロテアーゼなどを産生し血管内皮を傷害する可能性のある好中球については感染症時などだけでなく中毒症時にすでに活性化が起きていることが示されたが、このことから好中球の活性化の抑制も場合によっては必要なことが示唆されるとともに、そのためにDHEAが有用である可能性が示された。

## 3) 血栓の診断と対策

血栓やDICについての原因機序について検討するため実態調査を産科、婦人科について行なった。初年度に作成した調査用紙の解析を行なったが、産科領域では白血球数、血小板、フィブリノーゲン、AT-Ⅲ、赤沈値に有意な変化がみられた。婦人科領域では慢性的に経過するものが多いためか産科領域のような急激な発症経過するものが少なく産科のようなマーカ―の有意な変化は見られなかった。

## <まとめ>

血栓の発生には多くの因子が関与しておりその予知、早期診断は困難なおおいが、中毒症、手術、感染など互いに合併しやすい血液因子と血管因子双方に影響を及ぼす共通因子の存在が重要であると考えられ、それらに対する対策の面からの予防法などについて今後検討する予定である。



## 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2年度の研究成果の概要を示す。