

先天奇形の発生に關与する母体要因、特に子宮内の機械的原因について

(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 子宮筋腫を合併した妊娠と子宮外妊娠（主として卵管妊娠）から人工流産によって得られたヒト胚子のそれぞれ6%、12%に外表奇形が見出され、これらは、正常妊娠経過をとった胚子中の奇形頻度3%に比べて高率であった。これら異常妊娠群に見られた奇形は、頭部や外耳の変形、四肢減形成奇形などであった。また、妊娠マウスの子宮に人為的に機械的な圧迫を加えたところ、胎児の死亡と奇形の発生が有意に増加した。これらの疫学的ならびに実験的研究により、子宮内における異常な機械的圧迫が、胎児の deformation や disruption のリスクを高めることが明らかになった。

見出し語：ヒト胚子、deformation、disruption、機械的要因

研究目的：妊娠中の羊水過少症や胎位の異常によって、胎児が圧迫されたり、その運動が制限されたりすると、四肢や顔面などの変形や時には奇形が生じることが経験的に知られている¹⁾。本研究では、胎内における異常な圧迫による発生異常とそのリスクを明らかにするため、ヒト胚子を用いた疫学的研究とマウスモデルを用いた実験的研究を行った。

I. 子宮外妊娠と筋腫妊娠における奇形発生 - 疫学的研究

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ヒト胚子のうちから、母親が妊娠中に子宮筋腫をもっていた症例97例と、子宮外妊娠（主として卵管妊娠）からの胚子43例について、胚子の外表異常の有無を検索し、正常妊娠経過をとった3,474例の胚子（対照群）と比較した。

結果：筋腫妊娠および子宮外妊娠からの胚子のそれぞれ6例（6.2%）、5例（11.6%）が外表奇形を有しており、これらは対照群中の頻度114/3,474（3.3%）に比べて高率であ

った（外妊群で有意、 $P=0.01$ ）（表1）。表2に見出された異常の型を示すが、筋腫群では頭部の変形、外耳奇形、骨盤部形成不全がまた外妊群では四肢減形成奇形（無肢症および欠指症）が、妊娠群に比べて有意に（ $P<0.05$ ）高率に見出された。また、統計学的に有意ではないが、口唇裂が筋腫群に2例（3.4%）、外妊群に1例（4.0%）見られた。なお、両群に見られた顔面、外耳、四肢の異常は、すべて左右非対称性のものであった。

II. マウスを用いた実験的研究

研究方法：子宮内での機械的圧迫が胎児の奇形や奇形の原因になり得るかを検証するためマウスを用いて実験を行った。ICR系妊娠マウスを妊娠10日または11日（膣栓確認日＝妊娠0日）に nembutal 麻酔下で開腹し、片側の子宮角をプラスチック製の筒（内径8mm、長さ約15mm）で囲み、手術糸で軽く結紮した。腹部を縫合して閉じた後、そのまま飼育し、妊娠17日に母動物を殺して胎児を調べた。

結果：計23匹の妊娠マウスについての結果を表3に示す。プラスチック筒で囲んだ子宮角内の130匹の胎児についてのデータを、対側の無処置の子宮角の143匹の胎児（対照群）と比較した。処置群では、84%の胎児が子宮内で死亡し、これは対照群

京都大学医学部 (Faculty of Medicine, Kyoto University)

の胎児死亡率58%に比べて有意に高率であった。また、生存胎児の平均体重は処理群において有意に低下していた。処理群の生存胎児のうち17匹(81%)に奇形が見られ、これは対照群中の頻度5%よりも有意に高かった。対照群で特に多く見られた異常は頭部・顔面の奇形、小頭症、内反足、尾の異常等であり、これらは明らかに子宮内での機械的圧迫によって生じたものと推定された。また、口唇裂と口蓋裂は、対照群には見られなかったが、処理群ではそれぞれ4例、5例に認められた。

考察：今回の研究のうち、ヒト胚子を対象とした疫学的研究により、子宮筋腫をもった妊婦や子宮外妊娠からの胚子に、頭部や外耳の変形、四肢減形成奇形が正常妊娠に比べて高率に発生することが明らかになった。これらの異常妊娠においては、羊膜の損傷や羊水過少症が関与している可能性も否定できないが、筋腫や狭い卵管による機械的圧迫がその原因の一つであろうと推定される。これらはいわゆる fetal constraint defects (圧迫による胎児異常) に属するものである。

また、この仮説を検証する目的で行ったマウスの実験においては、人為的に施した子宮内圧迫によって、胎児死亡と胎児の異常が有

意に増加し、胎児の発育も障害された。このことから、子宮内における機械的圧迫が、種々の異常や胎児死亡の原因になり得ることが実験的にも証明された。

ヒト胚子とマウス胎児に見られた異常の多くは、変形(deformation)または一たん形成された器官が障害されるdisruptionに属するものが多かった。すなわち、子宮内で胎児に異常な圧迫が加わると、いわゆる器官形成期に起こる形成異常とは型を異にする変形などの異常のリスクが高まることが示された。こうした子宮内圧迫を生じる原因の一つは、母体側要因として子宮筋腫、子宮奇形(双角子宮など)、狭骨盤、初妊、子宮外妊娠など、胎児側の要因としては異常胎位、羊水過少症、過大胎児、多胎などが挙げられる。発生異常の原因としての子宮内圧迫についてはこれまで詳しく調べられていないが、それが種々の異常の原因になる可能性が示されたので、そのリスク、予後、予防法などを基礎的ならびに臨床的観点から明らかにするための研究が望まれる。

文 献

- 1) Graham, J.M., Jr. (1988). Smith's Recognizable Patterns of Human Deformation (Second edition). Saunders, Philadelphia. pp. 114-117.

Abstract

Maternal factors associated with major malformations in human embryos with special emphasis on early intrauterine constraint

Kohei Shiota

1. The prevalence of embryos with localized malformations was 11.6% among human embryos recovered from ectopic (mostly tubal) pregnancies and 6.2% among embryos from myomatous pregnancies. These rates of malformed embryos were significantly higher than the corresponding rate (3.3%) for the cases from uncomplicated normal pregnancies. Limb reduction defects (amelia and oligodactyly) and caudal dysplasia increased significantly among the cases from ectopic and myomatous pregnancies, respectively. Embryos with unusual head deformation were encountered in both groups.

2. A plastic tube was aseptically placed around a uterine horn of pregnant mice on day 10 or 11 of pregnancy and their uterine contents were examined on day 17. More than 80% of the fetuses in the treated uterine horn were found dead in utero and 81% of the survived fetuses were malformed and/or deformed. Various malformations and deformations were produced, including head deformations (flat nose, asymmetric face, micrognathia, and long neck), cleft lip, cleft palate, club foot, and kinky tail. The present experimental data indicate that intrauterine mechanical compression or akinesia can be a cause of fetal malformations, deformations, and intrauterine death.

Table 1. Prevalence of malformed human embryos in myomatous and ectopic pregnancies as compared with that in uncomplicated pregnancies

Group	No. of cases examined	No. externally malformed (%)
Pregnancies with uterine myomata	97	6 (6.2%)
Ectopic pregnancies	43	5 (11.6%)
Uncomplicated pregnancies	3,474	114 (3.3%)

Table 2. Malformations in human embryos derived from myomatous and ectopic pregnancies (Kyoto Collection of Human Embryos)

Malformation	Myomatous pregnancies (N = 176)	Ectopic pregnancies (N = 81)
Neural tube defects		1
Holoprosencephaly	2	
Microcephaly		1
Deformed head	2	
Oral clefts	2	3
External ear anomalies	1	
Polydactyly	2	3
Limb reductions		5
Omphalocele	1	
Caudal dysplasia	1	1

Table 3. Effects of Artificial Fetal Constraint on the Development of Mouse Fetuses

	Treated	Controls (Contralateral littermates)
Number of dams		23
Total number of implants	130	143
% Dead in utero	84% *	58%
Average fetal weight (Day 17)		
Male	0.77 g *	1.01 g
Female	0.74 g *	0.95 g
Malformed live fetuses	17 (81%) *	3 (5%)
Neural tube defects	0	1
Microcephaly	1	0
Encephalocele	1	0
Flat nose / asymmetric face	10	0
Micrognathia	2	0
Long neck	3	0
Cleft lip	4	0
Cleft palate	5	1
Club foot	15	1
Kinky tail	3	0

* Significantly different from controls ($p < 0.01$).



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 子宮筋腫を合併した妊娠と子宮外妊娠(主として卵管妊娠)から人工流産によって得られたヒト胚子のそれぞれ 6%、12%に外表奇形が見出され、これらは、正常妊娠経過をとった胚子中の奇形頻度 3%に比べて高率であった。これら異常妊娠群に見られた奇形は、頭部や外耳の変形、四肢減形成奇形などであった。また、妊娠マウスの子宮に人為的に機械的な圧迫を加えたところ、胎児の死亡と奇形の発生が有意に増加した。これらの疫学的ならびに実験的研究により、子宮内における異常な機械的圧迫が、胎児の deformation や disruption のリスクを高めることが明らかになった。