

総括研究報告

主任研究者 水野正彦

本研究班は、平成元年より3年間、妊娠、出産における母体及び胎児・新生児の健康を守ることを目的に、妊娠中に発生する合併症の予防とそれへの対策として下記に示す5つの課題を取り上げ研究を行った。ここにその成果の総括を報告する。

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 本多 洋）

分担研究班としてのリサーチ・キューションを次の3項目として、研究を進めてきた。

1. 妊産婦死亡症例の収集とその原因・背景因子の分析
2. 分娩時大量出血症例の調査とその分析
3. 妊婦健康診断時のチェック項目と検査実施の最適時期の設定

1. について、本多の所属する日本母性保護医協会の全国的組織網を通じて、母体死亡例の登録・調査をもとめ、その詳細な死亡時レコードをこの3年間に100例収集することができた。それらについて、研究協力者とともに、死亡例の臨床面および社会的な背景因子の検討・分析を行った。日本母性保護医協会では過去において、すでに309例の同様調査の症例蓄積があるので、今回はそれらを加え、合計409症例の集計・分析を基本として妊産婦死亡防止のための施策等についての具体的提言を行い、研究報告をまとめた。

2. について、分担研究者および全研究協力者の所属する各施設において、妊娠分娩時に大量の出血を来したが救命しえた症例を前方視的に集計して、その原因および臨床経過につき分析を行った。このための症例の蓄積も100例を超えた。それにより、母体死亡の最大原因としての産科出血に対する防止対策とそのための産科管理体制の強化に関する検討を行い、1.に関連して出血による母体死亡の救命はいかにすべきかの課題に応えるための研究報告をまとめた。

3. について、米国NIHより発行された専門家グループのパネル・ディスカッションで提示された資料“Caring for Our Future: The Content of Prenatal Care”をテキストとして研究班員全体で討議し、わが国の妊婦管理・妊婦健康診査システムと対比したうえで、今後のわが国の母子保健向上のための産科管理・妊婦管理システムの改善のために数々の示唆を得ることができたので、これについても提言のかたちで報告書にまとめた。

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

産科管理における医師・助産婦等の役割に関する研究を進めるために現時点における産科管理の実態を把握する必要を認め、全国レベルで産科管理に関するアンケート調査をおこなった。対象は医育機関及び大小規模の分娩を取り扱う施設で、それぞれ79.0% (83/105), 62.1% (614/988)と高い回収率で解答を得ることができた。また助産婦業務に関するアンケートを助産婦学校等の教務主任を対象に実

施した。

妊婦管理に関しては、妊婦健診において助産婦等特に助産婦の果たす役割が大であることが明らかになった。即ち一部では助産婦外来を実施するところもあったが、そうでないところも妊婦指導を含め妊婦外来の相当の部分を助産婦等が実施していた。妊婦外来の質的向上には助産婦等の参加なくしてはならず、助産婦教育のレベルから検討する必要があると結論された。

産科管理に関しては、分娩管理に直接あたる中心は助産婦であることが明らかになった。入院の時期に対する判断等はもちろん、分娩監視装置の装着、得られた情報に対する判断、必要な場合は緊急的処置まで助産婦が携わっていることが多かった。例えば心拍数陣痛図いわゆる分娩モニターの評価は全体では51.8%が医師によってなされ、助産婦等によるところは39.1%であった。医育機関では医師65.1%助産婦33.7で医師によるところが多い傾向が認められたが、相当数助産婦等が担当する場合もあることが明らかになった。さらに心拍数陣痛図の評価に基づき酸素投与、血管確保等の処置も助産婦等が当たることもあることがわかった。産科診療における新しい診断機器の導入や診療技術の向上に伴い、助産婦の新しい業務内容も増加し、再教育や教育プログラムの検討も必要であると考えられた。

地域助産婦活動については地域からの要求はあるものの、それを十分に満たすことができないのが実状であると判断された。今後指導内容の整備を含め、国内に定着を図るべきかと考える。

助産婦業務に関するアンケートでは業務として妊娠の判定(免疫学的、超音波)、妊娠異常の発見(監視装置によるNST含む)、分娩・新生児管理等が挙げられ、より高度の技術をもって業務に当たるべきとの意見が大勢を占めた。これらに対応するには教育はもちろん法整備の必要もあると考える。

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) 胎児異常のうち、先天異常疾患につき、その疾患登録を所属9機関において実施した。

1987年から1991年までの過去5年間における登録症例は、725症例で疾患数は150種類に達した。登録用紙に記載されたデータにもとづき、疾患別の診断時期、診断方法、胎児・新生児治療の有無とその予後に関して、おおまかな分析を行った。その結果以下の結論を得た。

①いづれの時期でも診断可能であった形態異常は22種類で、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、全前嚢胞症、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妊娠検診や問診では発見の糸口がなく、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%以上の正診率を示した疾患は7種類(全前嚢胞症、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)。

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有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。

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に分類される。

以上、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するのが望ましいことが判明した。

2) この登録にもとづいた、主な疾患群につき、前述の項目の他に、当該疾患を疑った週数、その検査方法、確定診断をした週数、その検査方法、胎児異常の既往歴、合併奇形の有無及びその種類、分娩方法、新生児外科治療の有無、転帰などの47項目を加え個票調査を行った。疾患別個票を各研究協力者が分担して分析したデータをもとに、各疾患別の管理指針(案)作成に向けて、その方向づけに関して、徹底討論を行った。疾患登録とそれに基づく個票調査の試みは、本邦でははじめてであり、今後の研究の展開に大きな一歩となるものと考えられる。

3) 胎児異常の診断技術の向上に関する研究に関しては、初年度は、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。次年度は、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。1988年から1990年の3年間、本研究に所属する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。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い。その意味では極めて貴重なデータが得られたものと考ええる。最終年度は、全国医育機関における上記出生前診断について、アンケート調査を行った。対象とした80施設中、回答の得られた68施設における1991年に実施された出生前診断の総数は3,834例で、羊水穿刺3,328例(86.8%)、臍帯穿刺439例(11.5%)・絨毛採取67例(1.7%)である。一方、同期間に当分担研究班に所属する9施設において行われた出生前診断は1,830例で全体の47.7%をカバーしていた。出生前診断に用いられている検査法、出生前診断の予後について現時点における貴重なデータを得ることができた。

Ⅲ. 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)

流産、死産をしばしば繰り返す患者、特に習慣流産患者においては、その挙児希望はすこぶる強く、これらの人々が心身共に健全な児を得る事が出来る様にすることは極めて重要であり価値ある課題である。そのためには先ず現在、我国における、流・死産の実態を把握することが重要であるとともに、これらの調査結果を基盤として、反復流産の原因究明およびその対策を行うことが鑑要と考え、以下の如き調査・研究を行ってきた。

1) 流・死産の疫学的研究

従来迄多くの流産率の報告が見られるが、可能な限り全妊娠症例の帰結を把握することにより正確な流産率を求めた報告は少なくとも現時点では見られない。その上、第2の調査・研究項目での習慣流産に対する免疫療法の有効性の判定の際の対照となる原因不明習慣流産患者の流産率に関しての多施設における調査成績が見られていない。したがって本研究では、これらの点につき調査を行った。その結果、初回妊娠の流産率は11.8%であり、これが現在における無作為の妊娠あたりの流産率であろうと考えられた。

又一回以上の流産歴のある妊婦の流産率は28.1%と高頻度となる事が判明した。

さらに、原因不明で連続2回流産後、連続3回以上流産(習慣流産)後の次回妊娠の流産率はそれぞれ37.0%、40.0%で、その様な症例では高率に流産を起こすことを知り得た。

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長期追跡調査について—

本研究班において免疫療法を行った554例の症例より、439例(79.2%)の生児が得られた。これらの児について3歳児迄の追跡調査を行ったが、出生児の異常反応、その後の精神身体発育においても3歳児迄には一般集団と何ら変わりはなく、正常な発育、発達をなしている事が明らかにされ、安全の面では問題はないと結論された。

尚、本年度は最終年にあたるため、本療法の対象の選択・方法及び有効性についての確認を行った。

対象の選択については現段階では確定的な選択法は得られないが、①従来の一一般的な検査法では原因不明で自己抗体を持たない、原発性の習慣流産患者を対象とすることがよく、②方法としては夫、単核球 1.0×10^8 個程度の皮内接種が適切である。と考えられた。

③原発性習慣流産に対する免疫療法の有効率は79.2%であり、この値は本調査班の中の疫学調査によるものを対照とした場合の流産率40%と比し有意に良好な成績であり、有効性を確認し得たと考える。

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

自己免疫疾患は、女性に多く発症し、妊孕動態に大きな影響を与えることはよく知られている。今回の調査では、バセドウ病、橋本病、SLEなど、自己免疫疾患および自己抗体陽性のみで臨床症状を伴わないsubclinicalな婦人を対象として妊孕動態を調査した。その結果自己免疫疾患合併妊婦では、流産・死産の頻度が高いこと、特にSLEに顕著であることが明らかにされた。さらに妊娠の予後に影響する自己免疫異常を早期に発見するためのスクリーニングとしては血清の抗核抗体検査の有用性が示唆された。なお、これらの自己免疫合併女性の治療方法の確立およびsubclinicalな状態での診断方法およびその対策については、今後に残された重要課題である。

IV. 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. 産婦人科領域における血栓症の背景と頻度に関する検討

研究参加9大学で過去5年間にわたり血栓およびDICの発生についての実態調査を行なったところ、産科154例、婦人科120例の計274例、血栓又はDICと診断された症例があった。

それらの解析から産科領域における血栓及びDICの背景因子としては、胎盤早期剝離、分娩後大出血などがDICの発生に関係が強く、また重症静脈瘤の存在が血栓の発生と関係していた。また帝王切開術、分娩後の歩行開始の遅れ、妊娠中毒症、肥満、貧血、下肢よりの輸液、羊水感染なども背景因子として考えられた。婦人科では悪性種瘍、ことに子宮頸部種瘍がDIC、血栓と関係しているようであった。産婦人科以外の患者も含めた38,784例の患者の解析による血栓症の発生は0.44%(血栓149、塞栓23の計172例)であった。そして男女比は110:62で男性に多いが、平均年齢は61才と56才で有意に女性が若かった。また血栓の部位は下肢および脳が多かった。血栓症の背景となる因子としては高血圧、心疾患、呼吸器疾患が多く、また腹部手術が大きな背景となっていた。

妊娠異常としての血栓の発生率は分娩症例全体からみると0.43%に認められたが、上記のような背景因子があるさいの産科領域での血栓及びDICの発生率はそれぞれ14%および32%であり、発生の見られなかったものは54%であった。また婦人科領域ではそれぞれ17%及び7%の発生しており、発生のなかったものは77%であった。産科領域でDICが婦人科領域より多発するようであったが、これらの発生には年齢、体重、妊娠回数などは関係していないようであった。

血栓、DICの予知に有用な臨床症状としては体温、脈拍の変化や出血症状、臓器症状として頭痛やしびれ感などの脳症状、浮腫や下肢の疼痛発現などが診断に有用であると考えられた。特に産科領域の血栓やDICの症例についての凝血学的検査についてみると、血栓発生例では赤沈が、またDIC症例ではFDP、APTT、AT-III、出血時間、フィブリノーゲン、赤沈が診断時極期に有意の変化を示したがこれらは従来報告されている成績と同様であった。しかし赤沈のみは血栓、DICのいずれにおいても発生前、診断時、極期のいずれにおいても、発症しなかった症例との間に有意の差がみられた。このことはどのような施設においても簡単におこなえる赤沈が血栓及びDICの発症予知に有用な検査として改めて見なおされるべきものであると考えられた。

凝血学的検査のなかで最近注目されている分子マーカーでは、1988年からDICの診断基準にも入れられているSFMC、D-Ddimer、TAT、PICなどがあるが、これらは妊娠、分娩時には正常でも高値となるので注意がいるが、今回のようなretrospectiveな検討では血栓、DICの予知について十分な結果がえられず、今後の研究が望まれる。

2. 黄体ホルモンと血栓の関係についての検討

黄体ホルモンは凝固因子やトロンボキサンを増加させたり、赤血球の変形能を低下させたりする作用があるが、そのため特に大量の黄体ホルモンと血栓との関係は注意を要すると考えられる。今回の検討中に血栓症の発生はなかったが、大量の黄体ホルモン投与時の血栓凝固マーカーの検討では特に感染症発生時および手術後においてTAT、FPP、D-Ddimerなどの血液凝固系の検査に変化がみられ、またそれらの正常値への回復には4ないし6週間が必要であった。従来から言われている手術後とともに悪性腫瘍患者で起こり易い感染症時においても大量のホルモン剤の使用は慎むべきであると考えられた。

以上より、以下の結論が得られた。

妊娠合併症としての血栓症は0.4%に見られ、その背景因子として重要なものは妊娠中毒症、静脈瘤、帝王切開術、歩行開始の遅れ、骨盤内感染症などがあげられる。

発症予知のための検査としては赤沈が最も優れており、分子マーカーは今後さらに検討されるべきであろう。また観察項目としては体温、脈拍の変化、しびれ感、下肢の浮腫や疼痛などが大切であると考えられた。