

胎児発育と母体環境に関する研究 (I)

母体環境と先天異常児出生について

—症例並びに総説—

研究第1部 本 多 洋
可 児 和 美
太 田 克 行
S. M. ウスマン
千 賀 悠 子
呉 金 山

<協 力 者>

東京大学医科研 青 山 友 三

左胸部上腹体の1例

〔症例〕

左胸部上腹体の1例

太 田 克 行 本 多 洋
呉 金 山 可 児 和 美
青 山 友 三

重複奇形は先天性奇形の中でも非常に稀なものでありこのうち寄生的2重体の報告は数例をみとめるにすぎない。われわれは最近、上腹体に水頭症を合併した症例を経験した。

〔症例〕 母親は30歳1回経産で既往歴、家族歴および妊娠歴に異常なく、今回妊娠2か月はじめに感冒薬内服、5か月に膀胱炎でピクシリンを服用した。7か月末、子宮底36cmで腹部単純X-p撮影、水頭症、羊水過多をみとめ、他の奇形のあることも予測された。8か月半に自然陣痛が発来したが分娩進行せず、穿頭術で娩出させた。児は男児双胎（上腹体）死産、体重1,550g、身長41cm、胎盤は440gで異常なく、臍帯長さ30cmで両児共通して1本であった。外表より autosite は著明な水頭症、



parasite は autosite の胸部および上腹部と癒合し、頭部、頸部をみとめない。

〔感染症検査〕 1) Virus isolation : HEL・culture 陰性。FAT (HS group, Measles, Rubella, Infuenza A & B) all 陰性。2) Toxoplasma : FAT 陰性。3) W 氏反応 : 陰性、であった。

〔病理学的所見〕 左胸部上腹部

1) Autosite : 大脳は著明なる水頭症、肺臓は右葉不完全3葉、左葉1葉、心臓は1心房1心室、他に小眼症、単鼻腔、左胸廓欠損をみとめた。

2) Parasite : 大脳、小脳、脊髄欠損、肺臓は右葉は1葉、左葉は不完全2葉、心臓欠損、甲状腺欠損、脾臓は粟粒大4個、腎臓は馬蹄腎、副腎は1個である。他に鎖肛、腕足関節拘縮、右拇指欠損、胃、十二指腸、空腸欠損の無頭蓋、無脳、無脊椎、無心体であった。

〔総括〕 本症例は Schwarbe の分類を改めた緒方らの形態学的分類によると非対称性二重体の中の上腹部

(イ)無頭無心体、(ロ)無胴無心体の(イ)に属すると思われる。

参 考 文 献

- 1) Potter, E.L. Pathology of the fetus and the newborn
The New York Publishers in Chicago 1952
- 3) 森山 豊 産婦世界 16 : 139, 1964
- 3) 三谷 茂 日本産婦人科全書 27巻 I, 215, 1963
- 4) 原・兼森 産と婦 18, 154, 1951
- 5) 木村 産婦世界 17 : 1113, 1965
- 7) 緒田他 産と婦 24 : 1115, 1957
- 8) 樋口他 臨産 22 : 207, 1967
- 8) 岩藤 東女医大誌 24 : 33, 1954
- 9) 石井 産と婦 21 : 501, 1954
- 10) 鈴木 北海道医誌 28 : 344, 1953
- 11) 寺田 産婦世界 4 : 460, 1952

〔総説〕

母体環境と先天異常児出生

本 多 洋

I はじめに

“よい子を生む”ということが、母子保健の究極の目標であることはいうまでもない。よい子どもとは、消極的な意味では先天的な異常をとまわらない、積極的な意味ではすぐれた健康を有する子どもを指すわけである。

この先天異常を避け、すぐれた健康をそなえた子どもをうるために環境要因が重要であることは言をまたない。発育途上の胎児にとっての環境とは何かといえ、直接的には、母体そのものが環境であり、さらに母体をかこむ外界もまた胎児にとっての環境といえる。いわゆるハイリスクの妊娠として、この数多の環境条件の中の不良なものを選択的にとりあげて論ずる風潮もこの辺の事情を物語っている。しかし、環境要因と胎児発育の関係は未だ不明の点が多く、今後の多くの研究の集積をまたなくては解明しえないことのみといつてよい。以下に過去の文献的展望を踏まえた先天異常予防対策およびハイリスク妊娠の対策について述べることにする。

環境要因による先天異常で、妊娠中に外因が加わって起こるものの数は決して多くはない。“妊娠中の”と限定した場合、受精より出生までの間の物理的・化学的ま

たは生物学的な侵襲を問題とすべきであり、侵襲をうける側よりすれば、妊娠の初期 first trimester に相当する“胎芽病” embryopathia および、それ以後の“胎児病” fetopathia を対象として論じなければならないが、このうち多くのものは、胎芽もしくは胎児にとって致命的であるためにしばしば流産という結果に至ってしまう。そのうち、たまたま外因の微弱であったもののみが生存し、明らかな先天異常として生まれてくるのである。しかし、現在とこのころ、妊娠中の外因と先天異常の関係は未だ厚いヴェールの彼方に隠されており、明確なものは数少ない。とはいえ実験奇形学上では多くの催奇形物質が証明されている。これらの事実よりすれば、数少ない既知の先天異常は、たんに氷山の一角を示すものかも知れないのである。したがって、妊娠中にこれら催奇形要因から身を守ることは、母子保健上きわめて重要といえるわけで、環境汚染・破壊が問題視される今日、先天異常の防止は妊産婦管理上の主要な目標のひとつでもあり、母の側からみれば、自らの身を守り、胎児の安全をはかる意味で“胎教”に通ずるものがある。

II 感 染 症

1 風疹 rubella について

1941年にオーストラリアの眼科医 Gregg により、妊娠中の風疹感染が白内障その他の先天異常を起こすことが報告されて以来、風疹ウイルスの催奇形性は注目を浴びてきた。そして、1964年のアメリカでの大流行（ニューヨークでは全妊婦の1%が風疹に罹患したといわれる）ののちに、約20,000人の風疹による先天異常児が出生したという事実があり、わが国でも沖縄において1964年の流行ののち、およそ350人にもものぼる種々の欠陥をもった児が生まれて、社会問題化したのは記憶に新しいところである。風疹ウイルスによる先天異常の表現型は、おもに眼や内耳の中樞神経系障害、心血管奇形、精神発達遅滞などであり、視力、聴力障害が前面に出るが、他に腎、尿路奇形、骨格異常なども報告されている。

妊娠の初期（4ヶ月迄）に母体が風疹に感染したとき、異常児を生む率は、かつて75%にもものぼるとされたが、最近の調査²¹⁾では、生産児で典型的な風疹症候群といえるものは約15%で、妊娠月数別にみると最初の4週間までの罹患では61%、5～8週の罹患では26%、9～12週の罹患で8%であるという。結局当初8週までに母体が罹患した場合、正常児を生む率は36%ということになる。しかし本症罹患のために胎芽の死亡を来した流産に終わるものも16～18%²²⁾におよぶと考えられているので、本症の胎児に与える障害は非常に大きいものがあるといわねばならない。

予防対策

風疹に罹患しないように努めることが第一であるが、妊娠の初期ということを実感すること自体が必ずしも容易でない。しかし少なくとも妊娠と判明したら人混みの中へ出て感染の機会を多くすることは心掛けとして避けるべきであろう。積極的に免疫をつけることが最も有効である。日本本土の場合、大部分の婦人が幼時に罹患の経験をもっているため妊婦の罹患が少ないので被害が起きにくいと考えられているが、婦人の風疹抗体価を測定してみると意外に低いものが多い²³⁾。近い将来において風疹ワクチンによる初回あるいは追加免疫を適齢期の女子に行なうことが必要となるであろう。風疹ワクチンはすでに完成し、実用化の段階にある。

2 その他のウイルス

a 巨細胞封入体症 (Cytomegalic Inclusion Disease

=CID) ウイルス

かつて小児の唾液腺から発見されたため“唾液腺ウイルス”といわれたこのウイルスは、風疹と並ぶ催奇形の明かなウイルスのひとつである。

このウイルスの感染または急な繁殖による Viremia が妊娠の後半期に起こると胎児に種々の障害を起こすことがある。いわゆる先天性CID症候群では、肝脾腫大、黄疸、血小板減少性紫斑、子宮内発育遅延、貧血、小頭症、精神発達遅滞、間質性肺炎など多様の症状が報告されている。

本症は、出生後も進行することが多く、先天性CID症候群の児の予後は不良である。

先天性CID症候群は幸いに極めて稀で、母体の感染（その尿中からウイルスが検出される）があっても、児に異常をきたす例はきわめて少ない。Feldman²⁴⁾の報告によると185人のうち妊娠中期に尿中に本症ウイルスを検出した妊婦が3%にみられ、その妊娠は全部正常満期分娩し、児は生後6ヶ月たっても神経学的な欠陥をみとめられなかったという。しかし、本症は副腎皮質ホルモン投与が有効とされているが、治療に困難な疾患であり、予防対策も樹てにくい。妊娠以前の若年期の女子に、故意に感染せしめる方が、妊娠中の感染の脅威を考えれば望ましいと述べているものさえある。

b ヘルペスウイルス

最近の報告²⁵⁾によると、外陰・膣のヘルペス感染の母体から、CIDウイルス感染に似た先天異常児がみられたという。小頭症や頭蓋内石灰沈着、小眼球症、水晶体混濁、網膜欠損などがその児にみとめられているが、このヘルペスウイルスは Type 2 のもので、性器癌との関連も疑われている。このウイルスの胎児への感染は経胎盤的に妊娠の比較的早期に起こるといふ。

c コクサッキーウイルスのB型 (Coxsackie B)

Brown and Evans²⁶⁾によって、妊娠初期の感染例に先天性心疾患の児出生が対照に比し多かったという報告がなされているが、これも今後の検討にまたねばならない。

d その他に水痘ウイルスや、痘瘡ウイルス、インフルエンザウイルス、ポリオウイルス、ムンプスウイルス、麻疹ウイルスなどの比較的毒力の強いウイルスについて、催奇性を疑わせる例の報告が散見されるが、Warkany²⁷⁾らにより、すべて確実なものでないと否定されている。とくにインフルエンザについては、Coffey and Jessop²⁸⁾がアジアインフルエンザで対照例に比して神経

系の先天異常が2.4倍に達したと報告しているが、これも他の多くの学者により疫学的な信頼性は薄いとされている。

いずれにしても、母体に高熱を起こさせるような毒力の強いウイルスは、発達初期の胎児にとってほとんど致命的であって、流産や子宮内死亡は起こっても、催奇性はかえってなくなるというのが定説であるが、胎児感染はしばしばみとめられ、子宮内発育遅延で低体重出生は少なからずあるので、発達の観点からすれば、妊娠のいかなる時期でも、これらウイルスの感染を避けねばならないことはいうまでもあるまい。

3 トキソプラズマ症 Toxoplasmosis

この原虫症による障害の報告は、1939年に先天性脳脊髄膜炎で死亡した児から虫体を分離した Wolf⁹⁾ らに始まっている。トキソプラズマの胎児感染は、神経系に多く障害をもたらす、その著明な表現形は水頭症または小頭症である。従来、報告された先天性トキソプラズマ症の過半はこの形式を示す。病理学的には脳内の石灰沈着と眼の脈絡膜炎とが特異である。Thalhammer¹⁰⁾ によると、先天性トキソプラズマ症は、その病型により、汎発急性型・脳炎型・慢性型の3型にわけ、その発現頻度は1:10:100であるという。もし急性型であれば、新生児には、チアノーゼ・呼吸障害・肺炎・肝脾腫大・黄疸

・出血性紫斑・浮腫などの全身症状が著明である。

慢性型の場合は、児は脳炎後遺症の状態で生まれ、水頭症・小頭症・痙攣・精神や運動の発達遅滞などが表われる。本症は通常、妊娠の中期以後に妊婦が初感染を起こした場合のみ発現すると考えられている。妊娠の初め3ヶ月迄に初感染をしたときは胎芽は死亡し、流産に終わるので先天異常児出産にはいたらない。したがって、妊娠前から感染している場合は先天性トキソプラズマ症の出生はきわめて稀である。同様に連続した本症児の出生も、きわめて例外的なものと考えられている。

予防及び治療

上述の理由から、妊娠前に本症の血清学的診断(抗体価測定)によって陽性と判定された場合は、胎児はかえって安全であり、妊娠中の初感染の際に、約半数の胎児が感染をうけ、さらにその半数くらいが明白な先天性トキソプラズマ症児として生まれる。したがって、妊娠中に血清抗体価が陰性から陽性に転じたり、急上昇したりするときは、胎児感染を防ぐためには Pyrimethamine や Sulfadiazine の投与による虫体増殖防止が必要となる。この場合、妊娠中期から末期にかけて Pyrimethamine 50mg宛と Sulfadiazine 1~2g 2週間(あるいはスピラマイシン2g)母体に投与する。時期的に適切な投与を行えば、先天性トキソプラズマ症発現は確実に防止することができる。

III 放射線

大量の放射線被曝によって、先天異常児が生まれうることは、長崎・広島での原子爆弾投下時に妊娠していた母体から、かなりの数の小頭症児、精神発達遅滞児が生まれたという事実からも明白である。Wood¹¹⁾ によれば広島での小頭症児の出生と、被曝当時妊婦の居住していた地域と爆心地との距離および妊娠月数との間に明瞭な相関関係がみられたという。

このような、妊娠中の環境要因として有害であるのみならず、放射線被曝は直接遺伝子に変化を与え、突然変異としての型態異常、機能異常を発生せしめる可能性をもつので、妊娠中だけでなく、生殖年代にあるものは男女

とも、無用の爆射を避けねばならないのは当然である。

診断用の放射線が胎芽・胎児に及ぼす影響にも注目されているが、確実に先天異常児出生の原因となったという報告は未だない。

しかし、低い線量のものであっても胎生初期の胎芽に発育上の影響を及ぼす可能性は否定できないので、妊娠初期には必要のない限り放射線検査は避けるべきであるし、成熟女性の場合、受胎の可能性のない月経周期の前半(卵胞期)をえらんで検査をすることが勧められている。

IV 薬 剤

妊婦に用いた薬物が、胎児に有害であったことを証明することはきわめて困難といってよい。とくに催奇性については、それが自然条件のもとでも常に発現しうるものであるから、特定の原因となる薬物を固定することに

はよほど慎重でなくてはならない。

一応、次にあげる項目に該当することが多い程、その薬物の催奇性はより確かであるとされている¹²⁾。

(1) 対照例をもった統計的調査が有意であること。

もしそうでなく症例報告である場合には、同様な例がすでにくり返し報告されていること。

(2) 薬物の用量と障害効果との間に正の相関が認められること。

(3) 当該奇形はありふれた型(例・兎唇とか内反足とか)でなく、甚だ稀なものであること。

(4) 薬物の胎児に及んだ時期が、奇形の起こされた器官の発生時期、すなわち臨界期に当ること。

(5) 薬物の投与を必要とした母の病や変調(例えば糖尿病とか性器出血)と奇形発現の関連性が否定できること。

(6) 薬物の投与と奇形の発現との間の因果関係を支持する動物実験のあること。

以下に若干の催奇性について、確かめられたといえる薬物とその影響を述べてみる。

1 サリドマイド Thalidomide

西独で、1956年に登場し、初め抗インフルエンザ剤として、のちにそのすぐれた鎮静作用のために、催眠剤として、とくに妊婦にはつわりに有効として頻用されたこの薬剤は、 α -phthalimdoglutarimide であるが、数年を経ずして、西独の Lenz とオーストラリアの McBride とにより、頻発した四肢奇形(海豹肢症 Phocomelia)との因果関係が警告され、1961年来に欧州市場よりすべて回収されるとともに、四肢奇形の発生も終熄したという、きわめて印象的な事件をひき起こしたのである。

この当時、サリドマイドの市販された地域にほとんど限局して約7,000名の特徴的な四肢奇形児が生まれているが、わが国でもイソミン、その他の商品名で輸入発売され約1,000人の異常児がそのため生まれたと推定されている。

本剤の悲劇は、まさに大規模なヒトの催奇形実験といえるもので、その集計はさまざまな貴重な知見をもたらしてくれた。疫学的因果関係の探索理論もそのひとつであるがこの奇形発生と母親のサリドマイド内服時の妊娠週日との関係も、器官発生とその臨界期という面で重要なもののひとつである。

Nowak¹³⁾によれば、妊娠中であっても短期間の内服であれば、最終月経開始日より35~50日までの間を除いては奇形発生をみなかったという。つまり少量の薬剤でも鋭敏に反応する時期は妊娠の5~7週ということになる。

サリドマイドによる先天異常の表現型は複雑多様である。そのもっとも特徴的なものは、四肢(おもに上肢)の欠損(amelia)ないし短縮(Phocomelia)であるが、

多指症も稀でない。外表では他に耳殻奇形、血管腫などの合併が多い。内臓奇形としては、さまざまな心大血管奇形のほかに、腎奇形、性器奇形の報告もある。消化管では食道閉鎖の例が多く、しばしば食道-気管瘻が合併している。染色体異常はほとんどなく、知能・神経にも異常をみとめないのがむしろ通例である。

2 その他の薬剤・化学物質

a アミノプテリン (aminopterin)

4-aminopteroylglutamic acid で、葉酸拮抗剤であるが、一部で流産を催起させるために用いられ、失敗して満期出産した例に、水頭症・無脳児・脳脊髄脱出その他の頭蓋奇形、口蓋裂、子宮内発育遅延児などの出生が数例報告されている。

b メソトレキセイト (methotrexate)

この薬物はアミノプテリンの誘導体なので、同様に前頭骨の欠損や指趾欠損を伴った奇形出生例がある。

c サイクロフォスファミド (cyclophosphamide) マイレラン (myleran)

ナイトロジェン・マスタード群の一つであるサイクロフォスファミドやマイレランなどの抗癌剤にも奇形児出生の症例報告はあるが数少なく、確実なものとはいえない。

d キニーネ (quinine)

キニーネが人工流産を意図して用いられたとき、先天嚙が生まれるといわれたが、これも確証はない。症例報告としては、他に食道気管支瘻、先天性心奇形、仮性半陰陽児の出産例などが散見される。

e 抗けいれん剤

Meadow¹⁴⁾は1968年に、妊娠中てんかんの治療を受けた例から6人の口蓋裂児の出生をみ、そのうち4例は心奇形や、他の骨格・頭蓋異常をも伴っていたと報告した。これは、diphenylhydantoinを代表とする抗けいれん剤の多くが葉酸拮抗作用をもつため代謝阻害を起こす¹⁵⁾と考えられた。しかし、これに対しても、てんかんの治療を受けた母から生まれた児に先天異常児の出生が決して多くはないという疫学的知見に基づく反論も多い。

f メクリジン (meclizine)

抗ヒスタミン剤でサリドマイドと同様につわりに対して用いられたが、Keudrick¹⁶⁾が、動物でその仔に口蓋裂を多発させると報告して以来、要注意薬物とされて、用いられなくなった。しかし、ヒトにおいて口蓋裂などの奇形がこの薬物によって誘起されるという確証はまだなされていない。

g 抗結核剤

ストレプトマイシンを妊娠4か月までに結核治療の目的で投与された母から、聴力障害の児が生まれたという報告があるが、一般に抗結核剤には催奇性はないというのが通説である。

h 合成黄体ホルモン

このうちのある種のもは男性ホルモン作用が強く、流産防止のために用いられると、ときに女性胎児の男性化、すなわちクリトリス肥大、陰裂癒合などが起こりうる。Wilkins¹⁷⁾ は1960年に70例の男性化女児を集めて報告した。女胎児男性化作用を有する合成黄体ホルモン剤には次のものがある。

- ethinyltestosterone (エチステロン)
- dimethylethisterone (セクロスステロン)
- norethindrone acetate (ノアルテンA・プリモルト)

S)

- methylestrenolone (ルテニン)
- norethynodrel (ユナビット)
- medroxyprogesterone acetate (プロベラ)
- i コーチゾン (cortisone)

動物実験的に、ある種のハツカネズミに100%口蓋裂を起こさせることができるが、ヒトで、これの妊娠中の使用のために口蓋裂その他の奇形がとくにふえたことと確実に証明するものはない。

上記のごとく、妊娠中の投薬で、ヒトに催奇形性のあるものは極めて僅かであるが、臨床家として、疑わしい薬物の投与には慎重であることが当然とされるし、催奇形性の疑わしい薬物の投与中には妊娠を避けるような配慮もまた無用の悲劇を防ぐために重要である。

V 母体疾患

1 地方性甲状腺腫 endemic goiter

ヨード不足の地域に多発するこの疾患は、母体の栄養的環境による先天異常発現のひとつの好例である。この疾患の母体からは往々クレチニズム cretinism とよばれる侏儒症を代表とした奇形が生まれる。この疾患の原因は未だ確実ではなく、水、カルシウム、その他の金属元素なども考慮されているが、ヨードが大きな原因であることはまちがいない。クレチニズムの児は、身体・知能の発育ともに遅れ、歯牙の発育も遅い。甲状腺の発育不全や腺腫があることが多く、化骨の遅れが目立つ。骨格・関節の異常が著明で皮膚は乾燥している。脳性麻痺様の神経症状を示すこともあり、聾を伴うことも稀でない。

予防対策

甲状腺腫をもつ母体にヨード・塩投与が地域で組織的に行なわれ効果をおさめている。

2 糖尿病

母体に糖尿病があると、児の周産期死亡率が高いほかに、多くの障害を惹起しやすいことが知られている。例えば巨大児が多く、呼吸障害や低血糖を起こしやすいことなどである。糖尿病母体から先天異常児が生まれやすいというのも通説となっている。

Pederson¹⁸⁾ によれば、糖尿病母体843例から6.4%の奇形児が生まれ、対照非糖尿病からは2.1%に過ぎなかったという。重大な奇形についての差は5.2%対1.2%で重複奇形についての差は1.6%対0.2%。糖尿病が重症

で血管障害を伴っているときは14%にも達するという。多くみられる奇形のタイプはいわゆる Caudal dysplasia と称せられるもので仙骨の形成不全、下肢骨の欠損が主で、他に口蓋裂や Pierre Robin 症候群、先天性心疾患、腎や脳の異常、合指症・多指症などを伴うものである。糖尿病のこのような催奇原因はどこにあるか未だ明らかではないが、Warkany⁶⁾ は、糖尿病治療薬としてのインシュリンやトルブタマイドの作用をもう一度再検討してみなければならぬと述べている。Comess¹⁹⁾ らによると、25歳以前に発病した糖尿病では先天異常児出産の率が高く、Prediabetes や25歳以後の発病例では先天異常児出産が少ないとし、さらに血糖を低下させる薬剤による治療を行なったもので、行なわなかったものに比して、より高率の先天異常児がみられたという。

予防対策

Caudal dysplasiaのような重篤な奇形は幸いにして極めて稀であるが、一般論的に、糖尿病に罹患したら徹底的に食餌治療を行ない重症化させないこと、妊娠中はインシュリンなどの使用を最少限にひかえ、適切な時期に分娩誘導をして子宮内死亡を避けることなどがあげられよう。

3 Vitamin A 欠乏

インドで重症の Vitamin A 欠乏の母体から小頭症・小眼球症あるいは無眼球症の児が産出したという報告がみられる。

4 低酸素症 (hypoxia)

Alzamora²⁰⁾らは南米の高地における出産例に、動脈管閉存を始めとする先天性心疾患児が多いという有名な報告がある。動物実験的に胎生初期の低酸素が奇形を発生せしめることは事実であるが、ヒトでは未だ確められていない。

5 一酸化炭素中毒

事故や自殺の目的で妊娠中に重症の一酸化炭素中毒に陥った例で、いくつか中枢神経系の異常や小頭症・水頭症、知能発達障害の児が生まれたという報告がある。

6 鉛中毒

母体の鉛中毒で児に脳性マヒ様症状の発現した例がみつって報告されている。

7 水俣病

日本の水俣湾で有機水銀に汚染された魚類を食べることから起こった水俣病による胎児障害は、胎児状水俣病と呼ばれ、少なくとも22例以上みられている。その表現

型としては、spastic, atactic, athetotic とすべてのタイプを示す diplegia, tetraplegia を伴う脳性マヒ症状である。

8 油症

昭和43年に福岡県を中心にして起こった座瘡様皮疹を主訴とする疾患で、原因はライスオイルに塩化ビフェニールが混入したためであった。妊婦で油症に罹患した例が9名あり、死産2名、早産2名、正産5名で、一般には皮膚の黒色着色、眼瞼浮腫、眼脂の増加、歯根の着色、生下時体重の減少がみられた。

以上のような中毒症疾患は環境汚染の甚だしい現在、これを完全に予防することは困難であるといわざるをえない。国家的・社会的な視点での対策によらなければ今後も胎児に不祥な偶発事件が頻発する可能性があろう。もちろん、不注意による汚染環境の形成、そこへの立ち入りは妊婦個人としても避けねばならないのは当然であるが、その意味での母性の衛生教育の充実が必要とされるし、有害と思われる業務への成熟期女性の就業制限など産業衛生の面から母性保護への配慮がなされねばならない。

VI high-risk Pregnancy とその管理

1 序論

妊婦管理の最大の目標は、妊娠・出産を通じて母児の安全を図ることにあるのはいうまでもないが、その成果を評価する為には、妊産婦死亡と周産期死亡の減少を指標とする方法がとられる。これらの妊娠・分娩時の母児死亡は、妊娠中からすでに異常の徴候を呈しているものに多く起こりうるものであるから、このような危険を招きやすい妊娠を前もってチェックできるならば、それに対して重点的に care を施行することによって、母児死亡というような悲劇を避けることは決して不可能でない。こうした観点から、いわゆる high-risk pregnancy の概念が生まれてきた。本来、high-risk pregnancy とは、「胎児が、出産前後に死亡、もしくは欠陥をもって生まれてくる可能性が高いもの」を指すので、母親の危険のうちおもに胎児・新生児についての概念であるが、もちろん母体自身の risk についても、これを予知して起こさないようにすることは、先進諸国に比してなお数倍の高率を示すわが国の妊産婦死亡を減少させるために必要であって、妊産婦死亡を目途しての high-risk の criteria を設定することが要求されるゆえんでもあ

る。まず、通常いわれる high-risk pregnancy の要因について簡単に触れてみたい。

2 high-risk の要因

周産期死亡に及ぼす、直接的な産科要因に関しては、英国の国家的な周産期死亡の集計が貴重な資料を提供してくれる。たとえば Butler²¹⁾らは、1958年の調査結果より、第1表のごとき成績を示し、周産期死亡率の高いものから、子癇、羊水過多症、常位胎盤早期剝離、臍帯脱出、子癇前症、前置胎盤、骨盤位、母体糖尿病、双胎分娩、高血圧および蛋白尿、腎盂炎などの産科病名もしくは合併症名をあげている。この他に、血液型不適合妊娠や予定日超過妊娠は、産科的な意味で high-risk に当然属させてよい。しかし、high-risk pregnancy とは、より広い意義で、妊娠母体のあらゆる環境条件を含めて、胎児の正常な発達を阻害する可能性のある factor のすべてをいうものである。

このような直接産科的なものを除いた他の要因に関して Babson and Benson の著書²²⁾によれば、次のようなものがあげられている。

a 社会・文化および経済的要因

第1表 High-risk pregnancies and mortality rate according to diagnosis*

Diagnosis	Incidence/1,000 total births	Mortality		
		Stillbirths (%)	Live births (%)	Totals (%)
Eclampsia	0.8	28.0	12.0	40.0
Hydramnios	4.7	17.2	22.1	39.3
Premature separation	12.6	21.2	12.7	33.9
Prolapsed cord	4.8	19.7	6.1	25.8
Preeclampsia (grade 2)	6.2	14.7	6.8	21.5
Placenta previa	5.7	7.5	13.8	21.3
Breech (single)	36.5	9.2	8.5	17.7
Diabetes mellitus	6.0	6.0	9.2	15.2
Twin birth	22.7	4.3	6.3	10.6
Hypertension and proteinuria	13.9	5.4	0.7	6.1
Preeclampsia (grade 1)	34.8	4.2	1.5	5.7
Pyelitis	32.7	2.1	2.1	4.2
All hospitalized patients	30,765	1.6	1.5	3.1

* From Butler, N. R., and Bonham, D. G.: British perinatal mortality survey, 1958, perinatal mortality report of the survey under auspices of the National Birthday Trust Fund, vol. 1, Edinburgh, 1963, E. & S. Livingstone, Ltd.

第2表 Births and infant deaths as recorded on birth and death certificates, classified by occupation of father and ranked by premature birth rate, Oregon, 1966*

	Number	Percent of total	Premature infants †		Infant death rate for state
			Birth rate ‡	Death rate	
Farmer	946	2.7	33.8	4.2	8.5
Professional	4,423	12.6	49.1	9.5	15.6
Clerical	1,414	4.0	55.3	9.2	17.7
Sales	2,208	6.3	60.2	8.6	14.0
Managers	2,730	7.8	60.4	11.4	17.6
Craftsmen	4,740	13.5	61.2	12.9	22.2
Operatives	4,972	14.2	66.6	12.7	22.1
Other	1,509	4.3	67.6	13.3	21.2
Laborers	8,647	24.7	71.8	12.0	23.1
Service workers	1,154	3.3	78.3	15.6	27.7
Farm laborers	590	1.7	88.1	25.4	37.3
Illegitimate births §	1,720	4.9	93.6	19.2	33.7
State total and rates	35,053	100.0	64.8	12.1	21.1

* From Kernek, C., Osterud, H., and Anderson, B.: Patterns of prematurity in Oregon, Northwest Med. 65:639, 1966.

† In this table premature infants include all births under 5 pounds 8 ounces.

‡ All birth and death rates are based on 1,000 live births.

§ Illegitimate births are included for completeness.

① 偶発的な妊娠（親としての責任をとれない状態の妊娠）

この種のもは多く未成年者の正当な婚姻外の妊娠で、男女双方に拒否的に扱われるのみならず、死産を願うことさえ少なくない。もちろん、適切な prenatal careを受けることはほとんど考えられない。

② 情緒的ストレス

情緒的なストレスが長く続いて重いときは胎児-胎盤系にホルモンのバランスを失なわせうし、望まざる妊娠であった場合は、栄養のかたより、喫煙、精神安定剤の使用などの面からの悪影響も起こりうる。

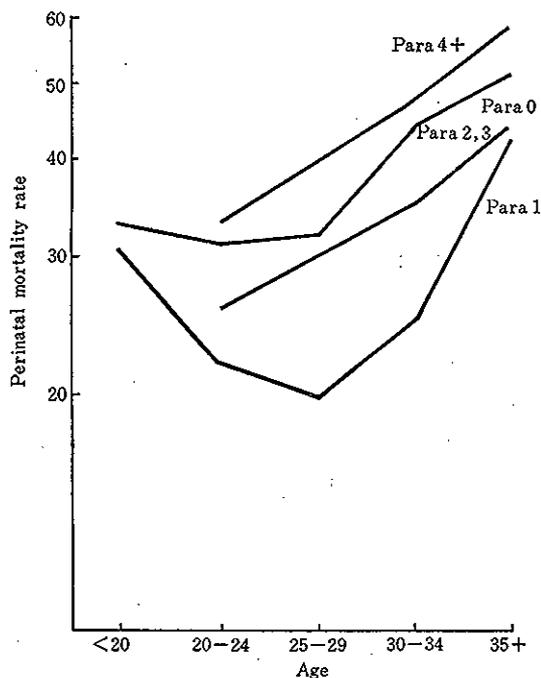
③ 十歳代または未婚者の妊娠

若年者の妊娠の場合、相手の男性もまた未熟で、経済力のないもののが多く、未熟児出生率、周産期死亡率ともに、成熟した男女の正当な婚姻の場合に比して、それぞれ約2倍に達することが知られている。

④ 社会階層（職業の種類や教育程度）

社会的に低い職種のものに未熟児出生率が高く²³⁾（第2表）公費患者は私費患者にくらべて、低体重児出生が50%増であるのに対し、学歴では、カレッジ卒の婦人は、普通教育のみの婦人に比して低体重児出生は半減するという。

第1図 Perinatal death rates by maternal parity and age.



⑤ 経済的条件

低収入は、妊娠中の検診はもちろん、栄養摂取、休息などを不可能とさせる最大の原因である。

b 生物学的要因

① 人種

米国では、黒人女性の生む子どもの平均体重は白人女性のそれに比べて約100g少ないが、同じ社会階層のものを比べるとその差は減少する。しかし、黒人の場合、白人より平均一週間早く出産する。日本人の場合も生下時体重は小さいが Gruenwald や船川²⁴⁾によると第二次大戦後急速に白人のそれに迫ってきていることが知られた。

② 母体の年齢・経産回数

英国の周産期死亡調査からみると（第1図）経産回数では0回産よりも1~3回経産の方が死亡率が低く、年齢では30歳を過ぎると経産回数では4回経産以上になると周産期死亡率が急増する。

③ 母体の身長

母体の身長が5フィート（152cm）より低いと低体重児出生率が高いといわれる。これは遺伝的なものと、母体の栄養その他の生育環境によるものであろう。事実、英国の周産期死亡例の調査でも、一般に低社会階層の婦人に短軀のもの割合が多くみられている。

④ 不良な産科既往歴

既往の不妊歴、流産歴、未熟児出生歴、死産歴、生後死亡の経験など、いわゆる“reproductive wastage”と称せられる範ちゅうに属するものは今回の妊娠・出産についても危険を示唆するものと考えられる。

c 栄養と食生活（妊娠中の体重増加）

栄養、とくにビタミンや鉄分の不足は、貧血、感染症、そして妊娠中毒症にもおそらく、発病因子として影響し、また分娩時出血の多寡にも関係する。低栄養は未熟児出生の最大の要因であることはいうまでもない。

妊娠中の体重の増加がないか、10ポンド以下のときは未熟児出生の可能性が高い。しかし、一方過度の体重増加は、巨大児出生を招き、難産、胎児・新生児仮死が増える可能性もある。

d 母体の喫煙

妊婦がヘビー・スモーカーである場合、未熟児出生が多いことが知られているが、英国の周産期死亡調査によると、生下時体重において非喫煙者群より200g少ないとされている。また子宮内胎児死亡例も多い。

e 父性因子

父親の因子がどのように影響するかは、まだ確かではないが、次のようなことがいわれている。父親の年齢が

高いと、胎児死亡、先天異常出現率が高まるが、これは、平行して高まる母体年齢によるものごとくである。

父親のRh陽性は、母親がRh陰性のとき免疫学的に影響する。また、アルコール中毒者や糖尿病患者であると胎児に悪い影響をもつことがある。

f その他の因子

高地での妊娠は small-for-date の児を生みやすくする。ホルモン分泌不足や、麻薬中毒などは生殖能そのものに悪影響をもつ。

その他遺伝的条件が胎児発達を左右する例は数多く知られている。

VIII おわりに

よい子を生むことの重要性は、人類の進歩発展のため、ますますたかまってゆくに違いない。すなわち次代になら子どもにすぐれた健康をあたえることは、全人類共通の義務であり、明日への希望を象徴するものである。先天異常は、この希望を打ち消す重大な障害であり、先天異常に通ずるハイリスクを最大の努力をもって

回避することは、われわれ産婦人科医および母子保健にたずさわるものにとっての重大な責務といえよう。

ここに、ささやかな文献的展望を通じて、先天異常の予防対策とハイリスク妊娠の防止に關しての管理対策に触れてみた。

文 献

- 1) Sallomi S. J.
Rubella in Pregnancy. A Review of prospective studies from the literature.
Obst & Gynec 27 : 252, 1966
- 2) Siegel, M., Fuerst, H.T. and Peress, N. S.
Fetal mortality in maternal rubella. Results of a prospective study from 1957 to 1964
Am. J. Obst & Gynec 92 : 247, 1966
- 3) 本多洋, 宮原忍, 高山忠夫
「母体感染症と検査」
産婦治療 21(5) 522, 1970
- 4) Feldman R. A.
Cytomegalovirus infection during pregnancy. A prospective study and report of six cases.
Am J. Dis. Child 117. 517. 1969.
- 5) South, M. A. Tompkins, W.A.F, Morris, C. R. and Rawls, W.E.
Congenital malformations of the caudal nervous system associated with genital type (type 2) herpesvirus.
J. Pediat 75 : 13. 1969
- 6) Warkany, J.
Congenital malformations.
Year book medical publisher 1971
- 7) Coffey, V. and Jessop, W.J.E.
Maternal influenza and Congenital deformities
Lancet 2 : 935, 1959
- 8) Brown, G.C. and Evans T.N.
Serologic evidence of Coxsackie virus etiology of congenital heart disease,
J.A.M.A. 199. 183. 1967.
- 9) Wolf, A. Cowen, D and Paige, B.H.
Toxoplasmic encephalomyelitis, new case of granule matous encephalomyelitis due to proto zoon
Am. J. Path. 15 : 657. 1939
- 10) Thalhawmer, O.
Pränatale Erkrankungen des Menschen
Stuttgart Georg Thieme 1967
- 11) Wood, J.W., Johnson, K.G., and Omori, Y.
In utero exposure to the Hiroshima atomic bomb. An evaluation of head size and mental retardation; twenty years later.
Pediatrics 39 : 385. 1967
- 12) 日本母性保護医協会編
妊婦と薬 —その影響と注意—
南山堂 1972
- 13) Nowack, E.,
Die sensible a phase beider Thalidomid-Embryopathic
Humangenetik 1 : 516, 1965
- 14) Meadow, S.R.
Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities
Lancet 2 : 1296. 1968
- 15) Elshove, J,

- Cleft palate in the offspring of female mice treated with phenytoin
Lancet 2 : 1074. 1969
- 16) Kendrick, F. J. and King. C. T. G.
Oral anomalies induced in the rat by meclizine hydrochloride
Oral Surg 18 : 690 1964
- 17) Wilkins, L.
Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins.
J.A.M.A. 172 : 1028., 1960
- 18) Pederson, J.
The pregnant diabetic and her newborn
Baltimore The Williams and Wilkins Co.
1967
- 19) Comess, L. J., Bennet, P.H., Man. M.B. Burch. T.A. and Miller, M.
Congenital anomalies and diabetes in the Pima Indians of Arizona
Diabetes 18 : 471, 1969
- 20) Alzamora, A. Rotta, A. Battilana, G. Abugattas, R. Rubio, C. Bouroncle, J. Zapata, C. Sauta-Maria, E. Binder, T. Subira, R. Parades. D. Pando. B. & Graham G.G. On the possible influence of great altitudes on the determination of certain cardiovascular anomalies
Pediatrics 12 : 259 1953
- 21) Butler N.R. & Bonham D.G.
British perinatal mortality survey.
1958 vol. 1. E.S. Livingstone, Edinburgh (1963)
- 22) Babson S.G. & Benson R.G.
Management of high-risk pregnancy and intensive care of the neonate.
2nd Ed C.V. Mosby St. Louis (1971)
- 23) Kernek C, Ostrud, H & Anderson, B.
Patterns of prematurity in Oregon
North-West Med. 65, 639 (1966)
- 24) Gruenwald, P. Funaka H. Mitani, S. Nishimura, T. & Takeuchi, S.
Influence of environmental factors on foetal growth in man.
Lancet 2 : 1029 (1967)