

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16864

研究課題名（和文）胎児発育不全における胎児肝血流量および軟部組織量を用いた周産期予後の予測

研究課題名（英文）Association of fetal liver blood perfusion and neonatal outcomes in fetal growth restriction

研究代表者

池ノ上 学（Ikenoue, Satoru）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・専任講師

研究者番号：40573259

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、新たな胎児発育不全（FGR）の予後予測因子の解明を目指し、単胎妊婦71例を対象として前方視的検討を行った。超音波断層法を用いて妊娠30週に胎児肝血流量を計測し、胎児脂肪量や脂質代謝と関連する母体血清マーカー（アディポカイン、IGF-1/2、25OHビタミンD）、さらに新生児予後との関連について検討を行った。本研究の結果、胎児肝血流量は妊娠後期の胎児脂肪量と相関し、またFGR児で有意に低下することが明らかとなった。一方で、胎児肝血流量と母体血清マーカーや新生児予後との関連は認めなかった。今後、さらなるFGR症例の集積を行い、新生児予後との関連について検討をすすめていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FGRは様々な周産期合併症のリスク因子である。また、胎児脂肪量は新たな胎児発育の指標として近年注目されている。本研究により、胎児肝血流量は妊娠後期の胎児脂肪量と正の相関を示し、また肝血流量はFGR児で有意に低下することが見出された。一方で、胎児肝血流量と母体血清マーカーや新生児予後との関連は認めなかった。今後、さらなるFGR症例の集積を行い、胎児肝血流量と新生児予後との関連が明らかになれば、胎児心拍モニタリングや超音波ドプラ法に加えて胎児肝血流量が新たな周産期予後予測因子となる可能性があり、FGR児の周産期予後の改善や様々な新生児合併症の病態の解明につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We conducted a prospective cohort study of 71 singleton pregnant women to elucidate new prognostic factors of neonatal outcomes of FGR. Fetal liver blood flow was measured at 30 weeks' gestation using ultrasonography. The association between fetal liver blood flow and fetal adiposity, maternal serum biomarkers (adipokines [leptin, adiponectin, IL-6], IGF-1/2, 25OH vitamin D), and neonatal outcomes were investigated. The present study indicated that fetal liver blood flow was significantly associated with fetal adiposity in late gestation. We also found that fetal liver blood flow was significantly decreased in FGR as compared to non-FGR cases. There was no significant association between fetal liver blood flow and maternal serum biomarkers or neonatal outcomes. Further study with larger number of fetuses should be planned to investigate the relationship between fetal liver blood flow and neonatal outcomes.

研究分野：周産期医学

キーワード：胎児肝血流量 胎児発育不全 新生児予後 胎児脂肪量 アディポカイン

1. 研究開始当初の背景

胎児発育不全 (Fetal growth restriction: FGR) は、さまざまな母体合併症や新生児合併症のリスク因子である。FGR の予後予測は、胎児心拍数モニタリングや、超音波断層法による Biophysical profile score、超音波ドプラ法による胎児血流評価などで行われてきた。実際に臍帯動脈血流の評価により周産期死亡率は 29%減少したものの¹⁾、静脈管の血流計測による周産期予後の改善については一定した見解は得られていない。このような背景から、従来の方法に加えて、新たな FGR の予後予測因子の解明が望まれている。

FGR の主要な原因の一つに子宮胎盤血流不全が挙げられ、特徴的な非対称性の胎児発育をきたす。つまり、脳などの重要臓器の発育は保たれるものの、肝臓などの腹部臓器の発育は妨げられ、結果として腹囲の発育が停滞する。このような胎児発育をきたす機序として、血流の再分配が知られている。胎盤から臍帯静脈を通過して胎児内へ流入した血流は、一部は静脈管を通して心臓・脳へ送られ、残りは肝臓へ還流する。肝血流量は、血管径と血流速度の計測から得られた、臍帯静脈血流量と静脈管血流量の差分として算出される²⁾。FGR では、脳血流保護のため静脈管血流量が増加し、肝血流量が減少することが予測される。胎児肝血流量の減少により、胎盤からの栄養基質の供給量が低下し、肝臓でのグリコーゲン産生量や、脂肪酸・トリグリセリドなど脂質の合成量が低下する。その結果として、肝臓サイズの発育不全に伴う腹囲発育速度の低下や、体脂肪量の減少をきたすと考えられる⁴⁾。

2. 研究の目的

これまでに自験例において、胎児肝血流量が胎児脂肪量の有用な予測因子であること⁵⁾、また胎児肝血流量が、胎盤由来のストレスホルモンである Corticotropin releasing hormone の調節を受けることを明らかにしてきた⁶⁾。一方で、胎児肝血流量と胎児脂肪量や新生児予後との関連についてはこれまで報告が少ない。そこで本研究では、当院で妊娠・分娩管理を行う正常単胎妊娠を対象として胎児肝血流量を測定し、胎児脂肪量や、脂質代謝と関連しうる母体血清マーカー (アディポカイン [レプチン、アディポネクチン、IL-6]、IGF-1/2、25OH ビタミン D) さらに新生児予後との関連について検討を行った。

3. 研究の方法

単胎妊婦 71 例を対象として、妊娠 30 週に胎児肝血流量を計測した。肝血流量は既報に基づき、血管径と血流速度から得られた、臍帯静脈血流量と静脈管血流量の差分として算出した²⁾。また、胎児脂肪量の指標として、既報に基づき、妊娠 30 週および 36 週における胎児上腕脂肪面積率、大腿脂肪面積率、腹壁前面脂肪厚の z score の平均から Estimated Fetal Adiposity (EFA) を算出した^{7,8)}。交絡因子として、母体年齢、経産数、非妊時 BMI、妊娠中の体重増加量、児の性別を考慮し、重回帰分析を用いて胎児肝血流量と胎児脂肪量、母体血清マーカー、さらに新生児合併症との関連について検討を行った。新生児合併症として診療録より、新生児一過性多呼吸、新生児呼吸窮迫症候群、低血糖、低体温、高ビリルビン血症を抽出した。

4. 研究成果

妊娠 30 週における胎児肝血流量は、妊娠 30 週における EFA (胎児脂肪量) とは相関を示さなかったが、妊娠 36 週における EFA と有意に相関した ($r = 0.23$, $p = 0.044$) (図 1)。また、出生体重 10%tile 未満の FGR では、正常発育児と比較し、有意に胎児肝血流量が減少していた (図 2)。一方で、胎児肝血流量は、妊娠初期および 24 週における母体血清アディポカイン (レプチン、アディポネクチン、IL-6)、IGF-1、25OH ビタミン D や新生児合併症との関連は認めなかった。

本研究の結果、胎児肝血流量は FGR 児で有意に低下することが明らかとなった。一方で、胎児肝血流量と母体血清マーカーや新生児予後との関連は認めなかった。今後、さらなる FGR 症例の集積を行い、胎児肝血流量と母体血清マーカーや新生児予後との関連について検討をすすめ、FGR 児の周産期予後に関連する病態の解明を行っていく予定である。

図1. 胎児肝血流量と胎児脂肪量

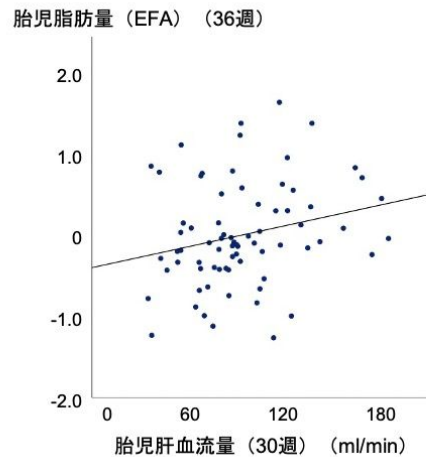
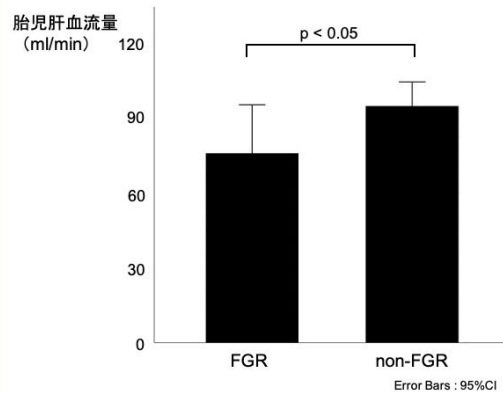


図2. FGRとnon-FGRにおける胎児肝血流量 (30週) の比較



引用文献

1. Alfirevic Z, Stampalija T, Gyte GM. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):Cd007529, 2010.
2. Godfrey KM, Haugen G, Kiserud T, et al. Fetal liver blood flow distribution: role in human developmental strategy to prioritize fat deposition versus brain development. *PLoS One*, 7(8):e41759, 2012.
3. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 21(2):124-127, 2003.
4. Tchirikov M, Kertschanska S, Sturenberg HJ, Schroder HJ. Liver blood perfusion as a possible instrument for fetal growth regulation. *Placenta*, 23 Suppl A:S153-158, 2002.
5. Ikenoue S, Waffarn F, Ohashi M, et al. Prospective association of fetal liver blood flow at 30 weeks gestation with newborn adiposity. *Am J Obstet Gynecol*, 217(2):204 e201-204 e208, 2017.
6. Ikenoue S, Waffarn F, Ohashi M, et al. Placental Corticotrophin-Releasing Hormone is a Modulator of Fetal Liver Blood Perfusion. *J Clin Endocrinol Metab*, 106(3):646-653, 2021.
7. Ikenoue S, Waffarn F, Sumiyoshi K, et al. Association of ultrasound-based measures of fetal body composition with newborn adiposity. *Pediatr Obes*, 12

Suppl 1:86-93, 2017.

8. Ikenoue S, Waffarn F, Sumiyoshi K, et al. Maternal insulin resistance in pregnancy is associated with fetal fat deposition: findings from a longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol*, 228(4):455.e451-455.e458, 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ikenoue Satoru, Akiba Yohei, Ishii Ryota, Otani Toshimitsu, Kasuga Yoshifumi, Tanaka Mamoru	4. 巻 191
2. 論文標題 Association of maternal obesity with growth of fetal fractional limb volume	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Early Human Development	6. 最初と最後の頁 105990 ~ 105990
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.earlhumdev.2024.105990	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Keita, Ikenoue Satoru, Tanaka Yuya, Oishi Maki, Endo Toyohide, Sato Yu, Ishii Ryota, Kasuga Yoshifumi, Ochiai Daigo, Tanaka Mamoru	4. 巻 12
2. 論文標題 Ultrasonographic Prediction of Placental Invasion in Placenta Previa by Placenta Accreta Index	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 1090 ~ 1090
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm12031090	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 6件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Jyunko Tamai, Satoru Ikenoue, Keita Hasegawa, Keisuke Akita, Kunio Tanaka, Yuka Fukuma, Yuya Tanaka, Toshimitsu Otani, Yoshifumi Kasuga, Mamoru Tanaka
2. 発表標題 Association of maternal serum leptin levels in mid gestation with fetal adiposity
3. 学会等名 Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) 2024 Pregnancy Meeting (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Keisuke Akita, Satoru Ikenoue, Jyunko Tamai, Keita Hasegawa, Kunio Tanaka, Yuka Fukuma, Yuya Tanaka, Toshimitsu Otani, Yoshifumi Kasuga, Mamoru Tanaka
2. 発表標題 Association of maternal serum insulin-like growth factor-1 and fetal fractional thigh volume
3. 学会等名 Society of Maternal-Fetal Medicine (SMFM) 2024 Pregnancy Meeting (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 池ノ上 学
2. 発表標題 超音波を用いた新たな胎児発育評価（学術奨励賞受賞講演）
3. 学会等名 第76回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 池ノ上 学
2. 発表標題 Fetal Origins of Obesity: Newer insights into fetal growth and body composition
3. 学会等名 第100回 日本生理学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池ノ上 学
2. 発表標題 Fetal Origins of Obesity：超音波を用いた新たな胎児発育評価
3. 学会等名 第406回東京産科婦人科学会例会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 池ノ上学, 春日義史, 落合大吾, 田中 守
2. 発表標題 妊娠糖尿病における3D超音波を用いた胎児Fractional limb volumeの評価
3. 学会等名 第1回日本産婦人科超音波研究会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池ノ上学
2. 発表標題 予後と関連付けた胎児・胎盤機能の基礎的・臨床的病態解明と治療戦略 - 超音波を用いた新たな胎児発育評価
3. 学会等名 第74回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池ノ上学
2. 発表標題 胎児エコーでつなぐ次世代の健康：Fetal origins of obesity - 胎児肝血流量と体脂肪量の関連
3. 学会等名 第46回日本女性栄養・代謝学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池ノ上学
2. 発表標題 Fetal Origins of Obesity - 超音波を用いた新たな胎児発育評価
3. 学会等名 第9回日本DOHaD学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 池ノ上学
2. 発表標題 最初の1000日：受胎した時から肥満を考える- Newer Insights into fetal growth and body composition
3. 学会等名 第55回日本小児内分泌学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------