

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670724

研究課題名(和文)統一管理方針下・多施設共同前方視研究による反復早産予防と早産病態細分化への挑戦

研究課題名(英文)Prevention and Classification of recurrent preterm birth using a standard protocol: A prospective multicenter study

研究代表者

木村 正(Kimura, Tadashi)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：90240845

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)：多施設での既往早産妊婦の反復早産寄与因子を後方視的検討によって解析した。多施設で標準化したプロトコールで管理できる体制を整備した。多施設間でデータベースの共有化を図るため、最新のEDC(Electronic Data Capture)の研究データ登録システムREDCap(Research Electronic Data Capture)を用いてデータベースを作成した。効率的に対象症例を集めるためにHPを立ち上げた。早産予測の新規バイオマーカーに、血中microRNAの使用は困難であることが示された。

研究成果の概要(英文)：Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth at multicenter were analyzed by retrospective study. We have developed a system that can be managed women with a previous spontaneous preterm birth using a standard protocol at multiple facilities. In order to share the database among multiple facilities, a database was created using the latest EDC (Electronic Data Capture) research data registration system REDCap (Research Electronic Data Capture). We launched HP to efficiently collect target cases. It was shown that it is difficult to use blood microRNA for new biomarkers to predict recurrent preterm birth.

研究分野：産婦人科

キーワード：早産 多施設共同臨床研究グループ バイオマーカー 予防医学 データベース 前向き研究 ホーム
ページ

1. 研究開始当初の背景

早産は周産期死亡や児の神経学的後遺症の要因であり、児の長期的な発達や健康状態にも影響を与えることが明らかにされている。このため早産の予防は周産期医療の大きな課題である。自然早産の既往がある妊婦は早産リスクが高いことが報告されている。自然早産既往妊婦の早産率をどう減少させるかについては多くの研究が行われており、現在までに予防的プロゲステロン補充療法と子宮頸管短縮を伴う症例への子宮頸管縫縮術の有効性が報告されている。しかし、これら予防治療を行っても反復流早産を繰り返す妊婦が存在する。また、産科歴にかかわらず、無症候性細菌尿の治療や細菌性膣症の治療は早産予防効果が期待されている。日本においても早産既往妊婦を対象とした同様の治療が行われているが、治療の効果を明らかにした研究はなく、反復早産率を明らかにした大規模な研究もない。早産率には人種差があることが知られており、反復早産率にも人種が影響する。さらには、体格や尿路感染症、葉酸・DHA の摂取が早産率に影響するとの報告もあり、生活習慣や食習慣など、人種以外の違いも日本と諸外国の反復早産率を変化させている可能性がある。このため、日本における早産既往妊婦の妊娠予後を明らかにし、欧米と同様の早産予防治療の介入が有効であるかを確認する必要がある。さらに、個々の妊婦で早産予防治療の有効性を予測し、病態を細分化することが出来れば、他の予防治療を行うべき対象を明らかにすることができる。しかし、日本では分娩可能施設が多数存在しているため、分娩が分散しており、大規模な産科臨床試験を行うことが困難であった。

2. 研究の目的

- 1、年間約 5000 件の分娩件数を有する多施設共同臨床研究グループで、ホームページなどの広報媒体を用いて更に既往早産妊婦を広く集めて、海外の大規模臨床研究に匹敵する規模の臨床研究を遂行すること。
- 2、日本における早産既往妊婦の妊娠予後を明らかにし、介入により反復早産率を低下させること。
- 3、この解析を通じて早産の病態の細分化のためのバイオマーカーを探索し、早産ハイリスク妊婦に対するオーダーメイド医療を可能とすること。

以上を本研究の目的とし、海外の大規模ハイリスク周産期施設に匹敵する臨床研究成果を日本から発信することを通じて将来の日本の周産期医療の発展につなげることが本研究の最終的な意義と考えた。

3. 研究の方法

我々は、大阪大学産婦人科および4つの関連施設(愛染橋病院、大阪府立母子保健総合医療センター、りんくう総合医療センター、兵

庫県立西宮病院)で年間約 5000 件の分娩件数を有する多施設共同臨床研究グループを立ち上げた。本研究では、グループ内の研究参加者に「科学的根拠に基づいて標準化した早産予防カウンセリング」を行い、実際に行った早産予防治療の内容に関わらず、母体背景・妊娠分娩経過・新生児経過を前方視的に調査する多施設共同非対照単群コホート研究を行う。そして、反復早産率を算出し、多変量解析によって反復早産のリスク因子を明らかにする。また、特に予防的プロゲステロン補充療法を行う前後での、膣内細菌叢・腸内細菌叢・血中マイクロRNA等の母体中のバイオマーカーの変化ならびに、後方視的に有効例と無効例の比較も行い、早産の病態の細分化および反復早産の予測因子の探索を行う

4. 研究成果

本研究に先立ち、過去5年間の既往早産妊婦に関する後方視的検討を行い、単胎分娩26692例中547例(年平均110例)の既往早産妊婦が含まれ、その反復早産寄与因子を解析した。

多施設の大部分の施設において、自然早産既往妊婦を専門的に診察するための専門外来が設置され、統一された方法で管理するシステムが構築され、効率的に前向き研究にリクルートするシステムが構築された。

臨床研究システムネットワークを潤滑に遂行するためのデータベースが不備であることが、研究遂行に伴って明らかになってきた。多医療機関でデータベースの共有化を図るため、最新のEDC(Electronic Data Capture)の研究データ登録システムREDCap(Research Electronic Data Capture)を用いることによって、各医療機関で共有できるデータベースを作成した。今後このデータベースにより、より一層臨床研究を加速できると考える。

多施設中の2施設において、早産専門外来の設置および既往早産の方の早産リスクについての情報を提供できるようになった。また、より効率的な情報発信が出来て、臨床研究に該当する妊婦を集められるようにするための、グループHPを立ち上げた。

母体バイオマーカーの探索に関しては、検体保存のシステム構築が遅延し、試料収集には至らなかった。しかし、母体血清からのmicroRNA抽出を数サンプル用いて解析したところ、安定した採取が困難であることが判明し、膣分泌物中microRNAを解析することとし、少なくとも当院でもサンプリングを進めている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Sasano T, Tomimatsu T, Kanagawa T, Kimura T. Neglected shoulder presentation with foetal death managed by internal podalic version with nitroglycerine and sevoflurane. J Obstet Gynaecol. 2017. Jan;37(1).111-112. doi: 10.1080/01443615.2016.1239068.

Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. Hypertens Res. 2017. Apr;40(4) 305-310. doi: 10.1038/hr.2016.152.

Matsuzaki S, Tanaka M, Kimura T. Response to 'Letter to "Cervical varix complicated by placenta previa: A case report and literature review": A novel simple abdominal traction stitch (Matsubara) to hold the Bakri balloon'. J Obstet Gynaecol Res. 2016. Nov;42(11).1627-1628. doi: 10.1111/jog.13094.

Yamashita M, Hayashi S, Endo M, Okuno K, Fukui O, Mimura K, Tachibana Y, Ishii K, Mitsuda N, Kimura T. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2015 Nov;41(11).1708-14. doi: 10.1111/jog.12786.

〔学会発表〕(計 7 件)

稲富 絢子, 林周作, 川村裕士, 山本亮, 石井桂介, 光田信明. Ultrasound Indicated Cerclage を行った自然早産・中期流産既往妊婦の周産期予後. 第 39 回日本母体胎児医学会 ザ・セレクトン福島 (福島) 2016 年 8 月 27-28 日

稲富 絢子, 林周作, 川村裕士, 山本亮, 石井桂介, 光田信明. Ultrasound-Indicated Cerclage を行った既往自然早産・中期流産妊婦の分娩時期と早産リスク因子の検討 第 134 回近畿産科婦人科学会 メルパルク京都 (京都) 2016 年 6 月 4-5 日

川村裕士, 林周作, 高岡幸, 馬淵亜希, 山本亮, 石井桂介, 光田信明. Physical Examination-indicated Cerclage を施行した単胎妊娠の早産リ

スク因子. 第 68 回日本産科婦人科学会 東京国際フォーラム (東京) 2016 年 4 月 21-24 日

川村裕士, 林周作, 高岡幸, 馬淵亜希, 山本亮, 石井桂介, 光田信明. Physical Examination-indicated Cerclage を施行した単胎妊娠における妊娠 34 週未満の早産リスク因子 第 52 回日本周産期・新生児医学会 富山国際会議場 (富山) 2016 年 7 月 16-18 日

山下 美智子, 林周作, 遠藤 誠之, 福井 温, 奥野 健太郎, 味村 和哉, 橘陽介, 荻田 和秀, 早田 憲司, 信永 敏克, 光田 信明, 木村 正. 日本の自然中期流産・早産既往妊婦における自然流産早産反復率とリスク因子の検討 第 50 回日本周産期・新生児医学会 シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル (東京) 2014 年 7 月 13-15 日

山下 美智子, 林周作, 遠藤 誠之, 福井 温, 奥野 健太郎, 味村 和哉, 増原 完治, 金川 武司, 石井 桂介, 光田 信明, 木村 正. 日本の自然早産既往妊婦における自然早産反復率とリスク因子の検討 第 66 回日本産科婦人科学会、東京国際フォーラム (東京) 2014 年 4 月 18-20 日

福井 温, 荻田 和秀, 林周作, 遠藤 誠之, 山下 美智子, 奥野 健太郎, 味村 和哉, 増原 完治, 金川 武司, 石井 桂介, 光田 信明, 木村 正. 日本の妊娠中期自然流産既往妊婦における妊娠中期自然流産反復率および自然 早産率とリスク因子の検討 第 66 回日本産科婦人科学会、東京国際フォーラム (東京) 2014 年 4 月 18-20 日

〔その他〕

ホームページ等

<https://rdc01.dcc.med.osaka-u.ac.jp/redcap/>

http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/gyne/www/html/info_top2.html

<https://www.mch.pref.osaka.jp/hospital/departement/sanka/sanka01.html#lc05>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

木村 正 (KIMURA, Tadashi)

大阪大学大学院医学系研究科・教授
研究者番号：90240845

(2)研究分担者

富松 拓治 (TOMIMATSU, Takuji)
大阪大学大学院医学系研究科・講師
研究者番号：30346209

金川 武司 (KANAGAWA, Takeshi)
大阪大学大学院医学系研究科・
招へい准教授
研究者番号：30346218

光田 信明 (MITSUDA, Nobuaki)
地方独立行政法人 大阪府立病院機構
大阪母子医療センター・その他
研究者番号：50209805

味村 和哉 (MIMURA, Kazuya)
大阪大学大学院医学系研究科・助教
研究者番号：50437422