

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A) (海外学術調査)

研究期間：2015～2019

課題番号：15H02660

研究課題名(和文) ベトナムにおける妊産婦管理および婦人科rare tumorの学際的研究

研究課題名(英文) Interdisciplinary study of obstetric management and gynecological rare tumor in Vietnam

研究代表者

吉川 史隆 (FUMITAKA, KIKKAWA)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号：40224985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,000,000円

研究成果の概要(和文)：ベトナムの産婦人科医療の発展のみならず、わが国へのフィードバック可能な医学的財産の構築および共同研究による世界に通用するエビデンスの創生を目的とし、ベトナムの複数施設における妊産婦管理および婦人科の稀少腫瘍について調査を実施した。血小板減少が問題となるデング熱合併妊娠の管理、帝王切開率の増加に伴う帝王切開部妊娠の管理、胎児発育不全の児の超音波検査による心機能の評価など、母児の予後改善につながる知見を得た。稀少腫瘍として、胞状奇胎後の続発率が高いこと、それを改善するための予防法についての知見を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

デング熱は日本においても散发例が報告されており(妊婦発症は未)、グローバル化が進む現在、これらの知見は将来日本で診療が必要となった際に貴重な情報となる可能性がある。また、日本においては妊婦の重症例に対する集学的医療が進められているが、一方で高コストや侵襲性が高いなどの問題点もある。今回の帝王切開部妊娠の内科的治療の検討は症例によっては考慮されることが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：For the purpose of not only the development of obstetrics and gynecology in Vietnam, but also creation of evidence worldwide and building of medical research resources to Japan, we investigated obstetric management and gynecological rare tumor in Vietnam at several facilities in Vietnam. In the present study, several findings, which are related to improvement of mothers and children's prognosis, were gained. First, Pregnancy with dengue fever causes thrombocytopenia, which is at risk of postpartum hemorrhage. Second, cesarean section scar pregnancy with an increase in cesarean section rate in Vietnam, could be managed by medication for only selected patients. Third, evaluation of cardiac function by ultrasound examination for fetal growth restriction would be beneficial. Lastly, we found that there was a high secondary rate after molar pregnancy in Vietnam and preventive measures might improve it.

研究分野：産婦人科

キーワード：帝王切開 周産期管理 絨毛性疾患 デング熱

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- (1) 我々は、東アジア地域で頻度の高い絨毛性疾患の問題に着目し、1998年よりベトナムにおける「絨毛癌予防プロジェクト」を推進し、絨毛性疾患登録システムを普及させ、死亡率低下に貢献してきた。
- (2) (1)の目的で、毎年訪問してきた Tu Du 病院(ホーチミン市)は、年間約5万分娩数を有し、東南アジア随一の産婦人科病院であり、症例数が豊富であった。
- (3) ベトナムでは周産期死亡率や妊産婦死亡率が向上しているものの、乳児死亡率が出生1000対17(日本2、2011年)、妊産婦死亡率が出生10万対69(本邦6.1、2011年)といずれも我が国の10倍以上であり、周産期医療体制の相違が一因として挙げられる。

2. 研究の目的

本プロジェクトでは以下の2つの柱で研究を推進することとした。また、研究成果がベトナムの産婦人科医療の発展のみならず、わが国へのフィードバック可能な医学的財産の構築および共同研究による世界に通用するエビデンスの創生を目的とした。

- (1) 周産期医療の実態と妊婦健診システムに関し学際的調査を行い、問題点を明らかとし、周産期死亡率と妊産婦死亡率を低下させることを目的とする。またベトナムの施設における多数の症例を解析することにより分娩時(後)出血などの母体死亡に関連する重篤な周産期合併症についての病態の解明を行う。
- (2) 我が国では頻度が低く研究資源に限界がある悪性卵巣胚細胞腫瘍の病態解明を行い、新規治療法の解明を行い、治療成績の向上に貢献することである。従来から推進してきた絨毛性疾患登録システムをベトナム全土へ普及させることである。また、ベトナムにおける管理法について検討することである。

3. 研究の方法

以下の研究を本施設およびベトナムにおける共同研究施設(Tu Du 病院、Vin Long 病院、フエ医科大学)における倫理審査委員会での承認のもと実施した。

- (1) 周産期管理法、重篤な周産期合併症の研究: ベトナムにおける周産期管理の実態、妊婦健診の実態などを明らかとする。ベトナムの周産期医療で問題となっている疾患について、臨床データを集積し、統計学的手法を用いて、重症化に關与する因子を解明する。また、その管理法について、低費用で安全な管理法を検討する。
- (2) 婦人科 rare tumor の研究: 悪性卵巣胚細胞腫瘍の病理標本を用いた解析、絨毛性疾患の臨床データを集積し、管理法による予後解析を行う。

4. 研究成果

- (1) 周産期管理法、重篤な周産期合併症の研究:

周産期管理法: 北部都心の大病院 Tu Du 病院およびメコン川流域地域の中核病院 Vinh Long 病院およびホーチミン市内の一次施設を訪問した。Tu Du 病院における分娩数は年間64237件であり、正常分娩が42.2%、帝王切開術は30.820%であった。子癇60件、産後出血919件であった。ベトナム南部より母体搬送を受けている3次施設となっているが、低出生体重児は10%であった。日本では児の後遺症防止目的である娩出前のステロイド投与はルチンではなかった。また陣痛室には妊産婦が過剰に収容されているものの、適宜分娩監視装置は装着されていた。他方、日本における分娩時(後)異常出血の予防策としての、分娩時の点滴確保は標準的ではなく、輸液ポンプの不足が問題として抽出された。妊産婦健診の項目としては、おおよそ日本における項目と類似しているが、3回程度で日本における平均10回程度に比べ少ないと考えられた。



本研究期間に、さらに共同研究機関を増加させるため、ベトナム中部での調査も行った。フエ医科大学は、産婦人科17名、助産師38名の規模であり、2016年度において、年間入院患者数が9309名、外来患者数が9359名、正常分娩3577件、帝王切開2844件、ハイリスク妊娠717件、胎状奇胎および流産などが611件であった。フエ医科大学を訪問し、共同研究覚書に互いに調印した。妊婦検診で、B群溶連菌スクリーニングが実施されていない問題点が明らかとなり意見交換を行った。分娩後異常出血予防として、日本では使用されない熱に安定した carbetocin が子宮収縮薬として使用されていることが明らかとなった。また、私立病院 Thai Binh Duong 病院を見学し、現地で使用されている母子手帳を入手した(右図)。



分娩時(後)異常出血: 日本における妊産婦死亡の原因1位である分娩時(後)異常出血について調査した。50例のうち、生殖補助医療妊娠症例は0例、治療として子宮腔内バルーン使用10/50例(20%)、子宮摘出術例15/50(30%)日本では実施例の少ない子宮動脈結紮2/50(4%)であった。また期間中に母体死亡1例を認めた。器械分娩による経膈分娩例であり、総出血量2200ml、外科的処置は特に施行されず、輸血療法(RBC: 2450ml, FFP: 600ml)のみであった。凝固能低下を認め、臨床的羊水塞栓症であった可能性も示唆さ

れた。

また、フエ医科大学では、2016年の分娩時(後)異常出血発症は2.13%であり、その約8割が弛緩性出血であった。

デング熱合併妊娠：2015年に東南アジア特有の熱帯病であるデング熱の感染拡大に伴い、妊婦感染がベトナムで重要な課題となったことから、デング熱合併妊娠について、臨床像、管理法などについてTu Du病院との共同研究で調査した。その結果、20%早産、5%死産を認めた。また、30%の症例に血小板輸血を要した。また15%に産後過剰出血を認めたが、これらの症例では血小板減少、肝機能異常所見を伴っていた。これは妊娠高血圧症候群の重症合併症であるHELLP症候群と類似した所見と考えられたが、病態についての詳細は不明な点が多い。肝機能検査と比較し、血液検査は容易であり、こうした症例で分娩前に血小板値を確認することは、分娩時(後)異常出血を予測し管理するのに有用となる可能性があると考えられた。今回検討した症例では死亡例はなかったものの、分娩時(後)異常出血を予測し分娩を管理することは妊産婦死亡減少のためには重要な点となると考えられる。また今後もこうした問題点をさらに調査していく予定である。

帝切創部妊娠の管理：フエ医科大学にて2017年、正常分娩が4,080件、帝王切開術数が2,630件と帝王切開術率は高いことが判明した。胎児の安全性確保から先進国同様に増加しているという。ハイリスク妊娠は771件であった。帝切率の増加に伴い、帝切創部妊娠が問題となっていた。これは、流産処置を実施すると、大量出血となるハイリスクの妊娠のひとつである。日本においては帝王切開術創部妊娠の治療戦略は、Interventional Radiologyを用いた集学的管理が主流となりつつある。しかしながら、医療資源の限られた地域においては、こうした技術およびデバイスの普及はなく、安全性だけでなく、コストの低減も考慮した管理法の確立が必要である。今回フエ医科大学で、これらの症例に対し、絨毛性疾患の治療に用いるメソトレキセートをエコーガイド下に局所投与する治療法を実施し、治療効果のあった群となかった群で、種々の因子を比較検討した。その結果、診断時のHCG値高値や、超音波検査所見で、外方発育型の胎嚢所見などが有意に治療効果不良のリスク因子として同定された。



胎児発育不全の管理(論文投稿中)：胎児発育不全児を管理できる施設はベトナム中部においては限られており、出生前における評価が重要である。本研究では、超音波所見による重症度の評価法の検討である。従来、胎児心機能評価として、MPI(myocardial performance index)の有効性の報告が散見されていたが、NICUなど資源が限定的である地域でも有用かどうかは不明であった。今回の検討により、とくに妊娠後半期に発症する胎児発育不全で心機能低下が認められることがわかり、出生後の管理に有用である可能性が示唆された。



なお、期間中にベトナム施設において日本での周産期管理についての講演の実施や、フエ医科大学の産婦人科医の受入を実施し、共同研究の促進を行った。

- (2) 婦人婦人科 rare tumor の研究：Tu Du病院における婦人科手術は15751件であり、腹腔鏡手術8950件施行されていた。子宮頸がんは626件であり、子宮内膜癌53件、卵巣がんは121件、胞状奇胎は739件、絨毛癌は200件であり、日本に比較し、子宮頸がん、絨毛がんの頻度が高いことが推察された。Tu Du病院で胞状奇胎および続発する絨毛性腫瘍について検討したところ、胞状奇胎の頻度が11.1/1000分娩であり、胞状奇胎後に続発して絨毛性腫瘍を発症する頻度は8.0%であった。多変量解析により、続発の有意なリスク因子として、初回子宮内容除去術時の妊娠週数、初回子宮内容除去術1週後のhCG値、病理学的遺残がある場合であることが明らかとなった。ベトナムにおいては、経過観察中断されている例や胞状奇胎後の続発のリスクも高いことが判明した。このように、我が国の標準的な管理である、胞状奇胎の術後に定期的なhCG測定などの経過観察や適切な治療が難しい状況においては、Tu Du病院で実施されている続発症のリスクの高い胞状奇胎患者に対する予防的な化学療法や子宮全摘術はある程度有効である可能性が示唆される結果であった。今後は、その合併症や長期予後についても調査していく必要性が示唆された。

なお、フエ医科大学で、2017年胞状奇胎は28例、侵入奇胎20例、胞状奇胎からの続発した絨毛性腫瘍は5例であった。Tu Du病院と同様に、管理法として、我が国と同様の管理法に加えて、予防的子宫全摘術が選択肢に挙げられていた。

- (3) その他：ベトナムにおける問題点をより明確化するために、分娩時(後)異常出血や絨毛性疾患などの稀少疾患について、日本における臨床研究も実施し論文報告した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tien Dat T, Kotani T, Yamamoto E, Shibata K, Moriyama Y, Tsuda H, Yamashita M, Kajiyama H, Duc Thien Minh D, Quang Thanh L, Kikkawa F	4. 巻 80
2. 論文標題 Dengue fever during pregnancy	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci	6. 最初と最後の頁 241-247
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18999/nagjms.80.2.241	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 該当する
1. 著者名 Matsukawa S, Sumigama S, Kotani T, Wang J, Miki R, Moriyama Y, Nakano T, Mano Y, Tsuda H, Tamakoshi K, Kikkawa F	4. 巻 84
2. 論文標題 Possible Association between Cathepsin V and the Development of Placenta Accreta Spectrum Disorder	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Gynecol Obstet Invest	6. 最初と最後の頁 396-406
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000496609	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 Imai Kenji, Kotani Tomomi, Nakano Tomoko, Ushida Takafumi, Hirakawa Akihiro, Kikkawa Fumitaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Maternal protein S activity is associated with massive hemorrhage during caesarean section: retrospective case-control study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1~5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2018.1443067	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 Maruta Ei, Wang Jingwen, Kotani Tomomi, Tsuda Hiroyuki, Nakano Tomoko, Imai Kenji, Sumigama Seiji, Niwa Yoshimitsu, Mitsui Takashi, Yoshida Shigeru, Yamashita Mamoru, Nawa Akihiro, Tamakoshi Koji, Kajiyama Hiroaki, Kikkawa Fumitaka	4. 巻 475
2. 論文標題 Association of serum asymmetric dimethylarginine, homocysteine, and l-arginine concentrations during early pregnancy with hypertensive disorders of pregnancy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 70~77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cca.2017.10.007	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 Niimi Kaoru, Yamamoto Eiko, Nishino Kimihiro, Fujiwara Sawako, Ino Kazuhiko, Kikkawa Fumitaka	4. 巻 21
2. 論文標題 Spontaneous regression of gestational trophoblastic neoplasia	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Gynecologic Oncology Reports	6. 最初と最後の頁 98 ~ 100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.gore.2017.07.011	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 Iitani Yukako, Tsuda Hiroyuki, Ito Yumiko, Moriyama Yoshinori, Nakano Tomoko, Imai Kenji, Kotani Tomomi, Kikkawa Fumitaka	4. 巻
2. 論文標題 Simulation training is useful for shortening the decision-to-delivery interval in cases of emergent cesarean section	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2017.1365126	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 Yamamoto Eiko, Niimi Kaoru, Kiyono Tohru, Yamamoto Toshimichi, Nishino Kimihiro, Nakamura Kenichi, Kotani Tomomi, Kajiyama Hiroaki, Shibata Kiyosumi, Kikkawa Fumitaka	4. 巻 40
2. 論文標題 Establishment and characterization of cell lines derived from complete hydatidiform mole	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Medicine	6. 最初と最後の頁 614 ~ 622
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ijmm.2017.3067	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 Yamamoto E, Tien Dat T, Sekiya Y, Tanakoshi K, Xuan Phuoc N, Nishino K, Niimi K, Kotani T, Kajiyama H, Shibata K, Quang Thanh L, Kikkawa F	4. 巻 82
2. 論文標題 The management of hydatidiform mole using prophylactic chemotherapy and hysterectomy for high-risk patients decreased the incidence of gestational trophoblastic neoplasia in Vietnam: a retrospective observational study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 183-191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) not yet	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 Tam LM, Kotani T, Linh TM, Thu PTM, Khanh TV, Anh NTK, Nguyen NTT, Moriyama Y, Yamamoto E, Huy NVQ, Vinh TQ, Thanh CN, Kikkawa F. Outcome of cesarean scar pregnancy treated with local methotrexate injection.	4. 巻 82
2. 論文標題 Outcome of cesarean scar pregnancy treated with local methotrexate injection.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nagoya J Med Sci.	6. 最初と最後の頁 15-23
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18999/nagjms.82.1.15	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 Yamamoto E, Nishino K, Niimi K, Watanabe E, Oda Y, Ino K	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of a routine second curettage for hydatidiform mole: a cohort study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-020-01640-x	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 Sato S, Yamamoto E, Niimi K, Ino K, Nishino K, Suzuki S, Kotani T, Kajiyama H, Kikkawa F	4. 巻 25
2. 論文標題 The efficacy and toxicity of 4-day chemotherapy with methotrexate, etoposide and actinomycin D in patients with choriocarcinoma and high-risk gestational trophoblastic neoplasia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 203-209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-019-01540-9	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 Miura M, Ushida T, Imai K, Wang J, Moriyama Y, Nakano-Kobayashi T, Osuka S, Kikkawa F, Kotani T	4. 巻 19
2. 論文標題 Adverse effects of endometriosis on pregnancy: a case-control study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Pregnancy Childbirth.	6. 最初と最後の頁 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12884-019-2514-1	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小谷友美
2. 発表標題 生涯研修プログラム3：周産期感染症 梅毒，GBS，その他
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村謙一、新美薫、山本英子、佐藤静香、関谷陽子、吉川史隆
2. 発表標題 絨毛癌細胞におけるNK細胞を介した免疫逃避機構に対する糖転移酵素C2GnTの役割
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤静香、新美薫、中村謙一、西野公博、山本英子、吉川史隆
2. 発表標題 絨毛癌に対するModified MEA療法の有用性について
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 野元正崇、小谷友美、森山佳則、飯谷友佳子、三浦麻世、伊藤由美子、平光志麻、澤田雅子、今井健史、中野知子、津田弘之、吉川史隆
2. 発表標題 子宮動脈塞栓術後妊娠における周産期合併症の検討
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 今井健史、小谷友美、野元正崇、飯谷友佳子、三浦麻世、伊藤由美子、森山佳則、平光志麻、澤田雅子、中野知子、津田弘之、吉川史隆
2. 発表標題 造影超音波検査を用いた産後過多出血の新規予測法に関する検討
3. 学会等名 第69回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2017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
研究分担者	梶山 広明 (Kajiyama Hiroaki) (00345886)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	山本 英子 (Eiko Yamamoto) (10432262)	名古屋大学・医学系研究科・准教授 (13901)	
研究分担者	新美 薫 (Kaoru Niimi) (20571334)	名古屋大学・医学部附属病院・病院講師 (13901)	
研究分担者	玉腰 浩司 (Koji Tamakoshi) (30262900)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授 (13901)	
研究分担者	炭竈 誠二 (Seiji Sumigama) (50378121)	名古屋大学・医学系研究科・特任講師 (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小谷 友美 (Tomomi Kotani) (70359751)	名古屋大学・医学部附属病院・准教授 (13901)	
研究分担者	青山 温子 (Atsuko Aoyama) (40184056)	名古屋大学・医学部・非常勤講師 (13901)	
研究分担者	柴田 清住 (Kiyoshimi Shibata) (90335026)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	