

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462546

研究課題名(和文) 異常胎児心拍パターンと胎児 - 母体輸血症候群の関係

研究課題名(英文) Abnormal fetal heart rate pattern and fetomaternal hemorrhage

研究代表者

水上 尚典 (Minakami, Hisanori)

北海道大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：40102256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧腎症などの合併症妊婦はplacental permeability dysfunction (PPD)を持ちやすいのでoccult fetomaternal transfusion (FMH)が起こりやすい可能性がある。PPDが想定される11名妊婦(5名の妊娠高血圧腎症、3名の前置胎盤、2名の常位胎盤早期剥離、1名のPMD)ならびに対照妊婦35名の計46名妊婦から分娩前の41血液検体ならびに分娩後の39血液検体を得た。FMHはPPD群で対照群に比し有意に高かった(36% [4/11] vs. 2.9% [1/35])。

研究成果の概要(英文)：Women with preeclampsia, placenta previa (PP), placental abruption (PA), and placental mesenchymal dysplasia (PMD) were suggested to have placental permeability dysfunction. This study aimed to determine whether occult fetomaternal hemorrhage (FMH) is common in women with such complications. 41 antenatal and 39 postnatal blood samples were obtained from 46 women consisting of 11 with placental permeability dysfunction (5, 3, 2, and 1 with preeclampsia, PP, PA, and PMD, respectively) and 35 controls without such complications. FMH was identified in five women, including one each with preeclampsia, PA, PP, PMD, and no complications. Thus, the prevalence rate of FMH was significantly higher in women with complications than in controls (36% [4/11] vs. 2.9% [1/35]). The risk of fetal RBC trafficking into the maternal circulation may be increased in women complicated with preeclampsia, PA, PP, and PMD.

研究分野：周産期医学

キーワード： フェトプロテイン fetomaternal hemorrhage 前置胎盤 常位胎盤早期剥離 妊娠高血圧腎症

## 1. 研究開始当初の背景

胎児-母体間輸血症候群 (fetomaternal hemorrhage、以下 FMH) は、妊婦 3000~10000 名に 1 名の割合で起こる。それら妊婦では胎児貧血のため、胎児心拍パターンで異常を認めることが多い。より少ない血液移動量 (FMH 量) 30mL 以上、80mL 以上は、およそ 1000 名当たりそれぞれ 3 名、1 名程度起こり、それら妊婦の大部分は無症状である。それらより少ない FMH 量は、より高頻度で起こっていると想像されるが、その頻度は明らかでない。胎盤は児と母体の境界となっているが、妊娠高血圧腎症 (preeclampsia、以下 PE)、前置胎盤 (placenta previa、以下 PP)、常位胎盤早期剥離 (placental abruption、以下 PA) ならびに placental mesenchymal dysplasia (PMD) では、胎盤のこの境界としての機能不全が示唆されている。これら合併症では、胎児側成分が高濃度に母体血中に確認されるためである。そのため、これらを合併した妊婦では occult FMH (臨床的に問題が少ない) が高頻度で起こっている可能性がある。しかし、この問題については研究報告がない。この理由として従来の方法 (Kleihauer-Betk test) は、検出感度が低いこと (少量胎児赤血球を検出できない) が考えられる。

## 2. 研究の目的

今回の研究は、以下を検証するために、少量胎児赤血球を検出可能な flow cytometry 法を用いて実施した。PE、PP、PA、PMD を合併した妊婦では FMH 頻度が高いか？

## 3. 研究の方法

北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得た後に実施した。研究参加妊婦全員より、書面によるインフォームドコンセントを得た。研究期間 (2014 年 6 月~2015 年 2 月) に計 46 名の妊婦が本研究に参加した。これらの妊婦全員が北海道大学病院で単胎児を分娩した。また、これら妊婦の 41 名から分娩前 25 日以内の血液提供を、39 名からは分娩後 3 日以内の血液提供を受けた。これら妊婦は PE、PP、PA、ならびに PMD の有無により、placental permeability dysfunction (PPD) 群と対照群の 2 群に分けた。研究期間中に 20 名の PE、5 名の PP、3 名の PA、1 名の PMD 合併妊婦が北海道大学病院で分娩した。

胎児赤血球検出のための母体血検体の処理と方法は以下のとおりである。血液は formaldehyde を含む PBS で 3 回洗浄し、その後 sodium dodecyl sulfate で 3 分間室温で permeabilization を行った。Flow cytometry には 2 種の systems を使用した。1 つは FCC kit (IQ Products BV)、この FCC system では hemoglobin F に対する抗体と carbonic

anhydrase に抗体を含んでいる。もう 1 つの system は、今回の研究のために開発したもので、hemoglobin と hemo-globin に対する抗体を含んでいる。

FMH は以下のように定義した。FCC system では hemoglobin F のみ発現している isolated cell population 分画が 0.02% を超えること、system では hemoglobin のみ発現している isolated cell 分画が 0.02% を超えることとした。

## 4. 研究成果

46 名中、5 名が PE を、3 名が PP を、2 名が PA を、1 名が PMD を合併したので、PPD 群は計 11 名であった。FMH と診断されたのは PPD 群 4 名 (36%) であり、対照群 1 名に比して有意 ( $P=0.009$ ) に高頻度であった。FMH と診断された 5 名の内訳は以下のとおりである。2 名は PE を合併 (うち 1 例は PA を発症)、1 名は PP、1 名は PMD、残り 1 名は対照群からであった。臨床的 FMH (症状があり、臨床的に問題であったこと) は 2 例に認められた。これら 2 名の臍帯血ヘモグロビン値は 8.3g/dL と 3.4 g/dL であった。

46 名中、13 名が胎児心拍数図上、胎児機能不全疑いありとされた。これら 13 名中、FMH と診断されたのは 1 例 (7.7%) であり、胎児機能不全疑いなしとされた 33 名中の FMH 頻度 12% (4/33) と差異は認められなかった。これらの結果は以下を支持した。胎児血が母体血に流入する危険は、妊娠高血圧腎症、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、あるいは PMD を合併しているとこれら非合併妊婦に比して高い。

## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 17 件)

- Umazume T, Yamada T, Morikawa M, Ishikawa S, Kojima T, Cho K, Masauzi H, Minakami H. Occult fetomaternal hemorrhage in women with pathological placenta with respect to permeability. J Obstet Gynaecol Res. 査読有. 巻号ページ未定. 2016. doi: 10.1111/jog.12959.
- Kadooka M, Kato H, Kato A, Ibara S, Minakami H, Maruyama Y. Effect of hemoglobin concentration on long-term outcome of infants affected by fetomaternal hemorrhage. Early Hum Dev.

査読有. 90(9):431-4. 2014 Sep. doi:  
10.1016/j.earlhumdev.2014.05.010.  
Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T,  
Sato S, Minakami H. Do uterotonic drugs  
increase risk of abruptio placentae  
and eclampsia? Arch Gynecol Obstet. 査  
読有. 289(5):987-91. 2014 May. doi:  
10.1007/s00404-013-3101-8.  
Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho  
K, Sato S, Minakami H. Seasonal  
variation in the prevalence of  
pregnancy-induced hypertension in  
Japanese women. J Obstet Gynaecol Res.  
査読有. 40(4):926-31. 2014 Apr.  
doi:10.1111/jog.12304.  
Yamada T, Kubo T, Mochizuki J,  
Hashimoto E, Ohkuchi A, Ito M, Hanaoka  
M, Nakai A, Saito S, Unno N, Matsubara  
S, Minakami H. Immune status among  
Japanese during nationwide rubella  
outbreak in Japan 2012-2013. J Infect.  
査読有. 68(3):300-2. 2014 Mar. doi:  
10.1016/j.jinf.2013.11.008.  
Minakami H, Morikawa M, Yamada T,  
Yamada T, Akaishi R, Nishida R.  
Differentiation of acute fatty liver  
of pregnancy from syndrome of  
hemolysis, elevated liver enzymes and  
low platelet counts. J Obstet Gynaecol  
Res. 査読有. 40(3):641-9. 2014 Mar.  
doi: 10.1111/jog.12282.  
Umazume T, Yamada T, Akaishi R, Araki  
N, Nishida R, Morikawa M, Minakami H.  
Essential thrombocythemia as a risk  
factor for stillbirth. Thromb Res. 査  
読有. 133(2):158-61. 2014 Feb. doi:  
10.1016/j.thromres.2013.11.004.  
Abe K, Hamada H, Yamada T,  
Obata-Yasuoka M, Minakami H, Yoshikawa  
H. Impact of planning of pregnancy in  
women with epilepsy on seizure control  
during pregnancy and on maternal and

neonatal outcomes. Seizure. 査読有.  
23(2):112-6. 2014 Feb. doi:  
10.1016/j.seizure.2013.10.003.  
Morikawa M, Endo D, Yamada T, Cho K,  
Yamada T, Minakami H. Electronic fetal  
heart rate monitoring in five fetuses  
with Ebstein's anomaly. J Obstet  
Gynaecol Res. 査読有. 40(2):424-8.  
2014 Feb. doi: 10.1111/jog.12190.  
Morikawa M, Yamada T, Cho K, Yamada T,  
Sato S, Minakami H. Prospective risk of  
abruption placentae. J Obstet Gynaecol  
Res. 査読有. 40(2):369-74. 2014 Feb.  
doi:10.1111/jog.12175.  
Yamada T, Kojima T, Akaishi R, Ishikawa  
S, Takeda M, Kawaguchi S, Nishida R,  
Morikawa M, Yamada T, Minakami H.  
Problems in methods for the detection  
of significant proteinuria in  
pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 査  
読有. 40(1):161-6. 2014 Jan. doi:  
10.1111/jog.12148.  
Minakami H, Kubo T, Unno N. Causes of  
a nationwide rubella outbreak in Japan,  
2012-2013. J Infect. 査読有.  
68(1):99-101. 2014 Jan. doi:  
10.1016/j.jinf.2013.09.002.  
Yamada T, Cho K, Morikawa M, Yamada T,  
Akaishi R, Ishikawa S, Minakami H.  
Number of women requiring care at a  
tertiary hospital equipped with a  
neonatal intensive care unit at night  
in an area with a population of 2  
million. J Obstet Gynaecol Res. 査読  
有. 39(12):1592-5. 2013 Dec. doi:  
10.1111/jog.12113.  
Kojima T, Yamada T, Yamada T, Morikawa  
M, Cho K, Minakami H. Unusual clinical  
course of preeclampsia heralded by  
generalized edema. J Obstet Gynaecol

Res. 査読有. 39(11):1538-40. 2013 Nov.  
doi: 10.1111/jog.12080.

Nishida R, Yamada T, Yamada T, Morikawa M, Kawaguchi S, Minakami H. Viable Delivery After Conservative Management of a Cesarean Scar Pregnancy. J Ultrasound Med. 査読有. 32(9):1682-4. 2013 Sep. doi: 10.7863/ultra.32.9.1682.

Suzuki M, Terada H, Unno N, Yamaguchi I, Kunugita N, Minakami H. Radioactive cesium (<sup>134</sup>Cs and <sup>137</sup>Cs) content in human placenta after the Fukushima nuclear power plant accident. J Obstet Gynaecol Res. 査読有. 39(9):1406-10. 2013 Sep. doi: 10.1111/jog.12071.

Yamada T, Ishikawa S, Kataoka S, Uda T, Iinuma Y, Hattori R, Yamada T, Morikawa M, Kaneuchi M, Minakami H. Coagulation/Fibrinolysis and laboratory characteristics of pregnant women with severely depressed antithrombin activity. Hypertens Preg. 査読有. 32(3):235-44. 2013 Jun. doi: 10.3109/10641955.2013.792346.

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

水上 尚典 (Minakami, Hisanori)  
北海道大学・大学院医学研究科・特任教授  
研究者番号：4 0 1 0 2 2 5 6

### (2)研究分担者

森川 守 (Morikawa, Mamoru)  
北海道大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号：0 0 3 7 4 3 8 0

山田 崇弘 (Yamada, Takahiro)  
北海道大学・大学院医学研究科・特任講師  
研究者番号：2 0 4 1 9 9 4 8