

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861509

研究課題名(和文) 妊娠初期の超音波検査と母体血検査を組み合わせた周産期合併症の発症予知の研究

研究課題名(英文) Prediction for perinatal outcomes used combination of ultrasound and maternal blood test in first trimester

研究代表者

仲村 将光 (Nakamura, Masamitsu)

昭和大学・医学部・助教

研究者番号：50465126

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠9週で決定した妊娠週数をもとに妊娠11-13週で胎児頭殿長を測定し、その時点での胎児発育の評価を行ったことにより、自然流産、胎児染色体異常、Small-for-gestational age (SGA)を予知できることを証明した。妊娠初期の胎児頭殿長が10%tile未満であった症例の流産率は7.1%で、10%tile以上の症例のそれが0.9%であったことから、その頻度が有意に高いことが示された。正確に妊娠週数を確定することは月経周期が不規則、または排卵時期が不明である妊婦の胎児発育評価を行う上で有用であり、18トリソミーや妊娠後半に顕著となる胎児発育不良を予知することができる。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that not only spontaneous abortion and chromosomal abnormalities, as well as small-for-gestational age (SGA) with or without chromosomal abnormalities, are frequently observed in cases involving a short CRL 11-13 weeks' gestation based on the expected date of confinement (EDC) determined at 9 weeks' gestation. The frequency of abortion was 7.1% among cases of a short crown-rump length (CRL) at 11-13 weeks' gestation, compared to only 0.9% of fetuses with a normal CRL. The precise gestational age might not be evaluated for the women with irregular menstrual cycle or missing ovulation day. Our methods evaluating fetal growth in first trimester might be thought to fit for those women.

Determining the gestational age according to CRL obtained at 9 weeks' gestation prior to evaluating fetal morphology assessments of the CRL at 11-13 weeks' gestation is useful for predicting the incidence of abortion and trisomy 18, as well as fetal growth restriction later in pregnancy.

研究分野：周産期分野

キーワード：胎児発育 妊娠初期 流産 染色体異常 胎児発育不全 胎児頭殿長

1. 研究開始当初の背景

胎盤機能が障害されることが原因と考えられる胎児発育不全、胎盤早期剥離(早剥)、妊娠高血圧症候群(PIH)は、妊娠後期に顕在化し、児の娩出が必要となることがあり早産児として出生することになる。また、早剥やPIHを発症すると高率に播種性血管内凝固(DIC)を引き起こし、胎児のみならず母体の生命を脅かすこととなる。そのような合併症の病態が妊娠初期に形成されていることは、特にPIHにおいて知られているが、早剥や胎児発育不全で明確にされていない。しかし、これらの病態が発生する可能性のあるハイリスク妊娠を妊娠初期に予測し管理できるようになれば、周産期予後の更なる向上が期待できる。

妊娠第1三半期の胎盤形成期の異常が、その後の妊娠予後に影響するという報告は、超音波検査によるものでは子宮動脈血管抵抗によるものが報告されているが、その検出率は低い。また、母体血中のPlacenta Protein 13 (PP13)やPlacental Growth Factor (PlGF)・Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (FLT-1)などを報告されているが、その成績も妊娠初期には良くない。それらを組み合わせたより最適化した指標の確立が期待されている。

2. 研究の目的

胎児発育不全、胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群(PIH)は胎盤にその病態の原因があると考えられる疾患であり、胎児はもとより、母体にとっても深刻な影響を及ぼす疾患である。しかし、胎盤機能を客観的に評価することは難しいのが現状である。これらの疾患が胎盤形成期の異常に基づいて発症しているとの仮説の下、絨毛(胎盤)の体積や位置、臍帯附着部位や臍帯血流、子宮動脈血流などの超音波マーカーと母体血中RNA定量による胎盤の機能的変化をみるマーカーとの組み合わせで、それらの発症を予測する方法の確立を目標に研究を行う。

3. 研究の方法

胎児発育不全、胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群の発症を予測し得る超音波所見と血清マーカーを見つけるための研究を行う。画像所見については、当院での分娩全症例に対し絨毛胎盤、臍帯、子宮壁、子宮頸管に関する多くのパラメータを測定してデータベース化する。分娩後、それらの異常を合併した症例と正常症例について画像所見の違いを検討し、それらの予測が可能になる超音波所見を明らかにする。次に、前方視的に分娩全症例に対し、血液採取を行い、結果的に胎児発育、胎盤早期剥離、妊娠高血圧症候群のトラブルのあった症例とそうでなかった症例を比較することでその発症マーカーとなる遺伝子の抽出をGeneChipを用いて行い、抽出された遺伝子について多症例でその定量化を行う。遺伝子発現量は、超音波所見と共に、妊娠高血圧症候群や合併したDICの重症

度、分娩時出血量などの臨床データと比較し、それらとの関係を明らかにすることで、その発症予知を試みる

4. 研究成果

1) First trimester に胎児頭殿長(Crown-rump length; CRL)を複数回評価することによる児の周産期予後予測

本邦の妊婦は初診の時期が早いため、多くの妊婦がCRL計測に基づいた分娩予定日決定法の対象になっている。この方法により決定した妊娠週数を基に妊娠11-13週にCRLを測定することによって、その10%tile未満の症例の妊娠転帰の予知について検討した。当院では、分娩予定日の決定は、最終月経、基礎体温や性交日から予測された排卵日、生殖補助医療による移植日より決定している。妊娠日数とCRL測定値に相当する妊娠日数が異なる場合は、CRL測定値によるものを採用し、分娩予定日を決定した。

2011年2月~2012年2月までの13か月間に当院を妊娠9週までに初診した単胎症例のうち、当院で分娩した1256例を対象とした。妊娠11-13週のCRLが10%tile未満をCase、10%tile以上をControlとして予後と比較したところ、Caseにおける(自然または人工)流産7.1%(9例)、染色体異常5.6%(7例)、Trisomy 18 4.8%(6例)、Small-for-date (SGA)児12.8%(15)は、Controlの0.9%(10例)、0.4%(5例)、0.1%(1例)、3.6%(40)に比較して頻度が高いことがわかった。同様に、Caseの出生体重 $2825 \pm 464g$ 、出生体重z-score -0.37 ± 0.96 、胎盤重量 $524 \pm 100g$ 、胎盤重量z-score -0.47 ± 0.72 は、Controlの $2996 \pm 459g$ 、 0.14 ± 0.94 、 $577 \pm 107g$ 、 0.00 ± 0.94 と比較して、有意に軽く、かつ低値であった。

これらの結果より児の予後について求めたROC曲線から得られたCRL z-scoreのCut-off値(検出率、疑陽性率)は、Trisomy 18では-1.64(99.7%、14.3%)、染色体異常では-0.65(85.6%、25.0%)、流産-0.65(85.8%、36.8%)、SGA -0.32(72.3%、58.2%)であった。このことより、妊娠9週までに妊娠週数を決定したうえで妊娠11-13週のCRL計測によるFirst trimesterにおける胎児発育の評価することが染色体異常の中でも特にTrisomy 18や流産を予測するために有用であると考えられた。その一方、分娩時のSGAの予知に関しては、First trimesterのCRL計測による胎児発育評価以外の因子が影響することを示す結果であったと考えられた。

2) 臍帯静脈流量測定による胎盤機能の評価

胎児well-beingを評価するために臍帯静脈流量の多寡の評価が有用かどうか、および発育不全児において、臍帯異常の合併が児の長期神経予後におよぼす影響、について検討することを目的とした。検討項目については以下に示した通りである。

検討1: 妊娠中の臍帯静脈流量の変化

検討 2: 臍帯異常と妊娠後半期の臍帯静脈流量の増加量

検討 3: 臍帯静脈流量と分娩時の胎児機能不全

といった検討により、臍帯静脈流量測定が胎盤機能を近似することができるか検討した。臍帯静脈では母体血により酸素化された動脈血が胎盤から胎児へ向かう方向で流れ、胎児-臍帯-胎盤系の循環血液量のおよそ4分の1が胎盤血管床に存在する1と仮定すると、それを近似して評価するために臍帯静脈流量は有用な指標となりうると考えられた。また、臍帯静脈流量が胎盤血管床の循環血液量を近似することができれば、胎児 well-being の評価法として、臍帯静脈流量は有用であると考えられた。

検討 1 では、出生体重-1.5SD 以上の症例において臍帯静脈流量が妊娠経過とともに増加することが明らかとなった。この結果は過去の報告8と一致しており、妊娠経過とともに胎児のみならず臍帯血管径が发育増大し、胎盤の循環血液量が増加することを示す結果と考えられた。出生体重-1.5SD 未満の症例における臍帯静脈流量の推移をみると、出生体重-1.5以上の50%tile以下の値であることが多いことがわかる。このような現象を捉えているのは、児の体重が軽く臍帯静脈径が細い場合に臍帯静脈流量が減少しているのか、または、胎盤を灌流する胎児血が減少し、胎盤機能の低下を見ているのか、は現時点では定かではない。臍帯静脈流量を妊娠週数で補正した MoM 値を出生体重 SD 値別にみても、出生体重 SD 値が低くなるほど臍帯静脈流量 MoM 値は低値を示し、週数によらず、妊娠経過を通して臍帯静脈流量は低値であるといえる。

児の体重と臍帯血管径は相関関係にあり9、遺伝的に低体重の児では臍帯静脈径が細いことに伴い臍帯静脈流量は減少すると考えられる。一方、本来正常发育しうる児において循環障害をきたした場合、そのこと自体で胎児发育が制限されると考えられるが、血流の鬱滞が起きた場合、臍帯静脈流量は減少し、その上流では微小な血栓症の原因になりうるとの報告が Redline らによって報告された10。胎盤の絨毛内に血栓が生じ、胎盤内の血管床が減少し、胎盤機能が障害され血流鬱滞が起こると臍帯動脈流量が減少し、結果として臍帯静脈流量減少が生じると考えられる。また、Redline らは臍帯附着部異常、臍帯捻転異常、臍帯巻絡、細い臍帯、といった臍帯異常を合併したこのような血流鬱滞をきたしやすく、そのことの裏付けとなる胎盤病理所見として (Fetal thrombotic vasculopathy: FTV) を報告している10。本研究では、LFD 児における臍帯異常の合併の有無による臍帯静脈流量 MoM 値は、臍帯異常を認めた症例で低い傾向を認めたものの、有意な違いを認めなかったため、臍帯静脈流量の多寡と臍帯異常の関係を明らかにすること

はできなかった。Redline らの報告のように臍帯静脈流量の減少が臍帯血流の鬱滞であることを証明するためにはさらなる検討が必要であると考えられる。

臍帯静脈流量は妊娠経過にともない増加するのが生理的であることを先述したが、妊娠中期から後半期にかけて増加量が少ないものでは、周産期予後が悪化するという仮説のもとに検討2を行った。本来増加するはずの臍帯静脈流量の増加が少ない症例は、臍帯異常の中で過捻転の症例の頻度が有意に高かった。過捻転は生理的な捻転の程度を超えて過剰に転々しているため、妊娠中の胎児发育不全、胎児機能不全、および子宮内胎児死亡といった予後が極めて不良であるものから、正常发育で正常分娩となるものまで幅広い予後を呈する。そのため臍帯過捻転は、評価は困難であるが、妊娠経過中の臍帯静脈流量が増加しにくい症例のなかに過捻転の頻度が高いことは、循環障害を容易にきたしうる背景として重要と考えられる。その他の臍帯異常に関しては有意でなかったことも Limitation である。臍帯静脈流量があまり増加しない症例では、過捻転以外にも今回抽出できなかった背景因子が関与し、増加するはずの胎児に流入する血液量が増加しないため、出生体重、および出生体重 SD 値が低く、LFD 児の頻度が高い結果であったと考えられる。また、Apgar score や胎児機能不全の頻度に違いが見られなかったことは、低出生体重あるいは LFD 児というハイリスク症例に対し、適切に医療介入されていたことがその理由である可能性があると思われた。

検討3では、分娩時に測定した臍帯静脈流量について、その10%tile 値未満とそれ以上の群でその予後を比較した。検討2とは異なり、両群の出生体重およびその SD 値に有意差がないものの、臍帯静脈流量の少なかった群で児の Apgar score が有意に低値であり、胎児機能不全の診断やその適応で急速遂娩となった症例の頻度が有意に高かった。このことは、分娩が開始する前後の臍帯静脈流量が、分娩のストレスに耐えうる予備能の評価につながるものである可能性を示唆するものと考えられた。臍帯異常の有無にかかわらず、胎児发育不全と診断されれば、分娩誘発または選択的帝王切開という形で医療介入されるため、検討3の対象とならない症例が多いことが推測されることから、分娩前までリスクが低いと評価されていた児において、分娩予後にかかわる指標として臍帯静脈流量は有用であると考えられた。

検討4では、臍帯附着部異常を認めた症例と認めなかった症例の背景に大きな違いはないものの、脳性麻痺、発達障害、および難聴といった長期神経予後は、正常附着に比較して辺縁附着、さらに卵膜附着と階段状に頻度が有意に高かった。対象すべてが出生体重-1.88SD 未満の LFD 児、かつ95%以上が帝王切開分娩であるという背景で、これだけ頻度

に違いが見られたのは、臍帯附着部異常を合併していた症例は、胎内で何らかの中枢神経系の形成および発達に障害を起こすようなイベントが起きていたと考えられた。この結果から、先述した Redline らの報告 10 にあったような、臍帯異常を背景とした胎児-臍帯-胎盤系の血流鬱滞による血栓性病変が児の中枢神経系に塞栓症を起こす可能性が考えられ、臍帯附着部異常を認めた症例では、出生後の神経発達について長期的なフォローアップが重要であることを示唆するものと考えられた。脳性麻痺や発達障害を Outcome として有意なリスク因子を抽出した検討においても、臍帯の卵膜附着や辺縁附着は脳性麻痺に対して、さらに、卵膜附着は超低出生体重児などのリスク因子の中でも最も発達障害に対して、高い調整オッズ比であったことから、分娩時における臍帯附着部異常と診断された症例のフォローアップは重要であると考えられた。

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 3 件)

- 1) Nakamura M, Hasegawa J, Arakaki T, Takita H, Hamada S, Ichizuka K, Sekizawa A.
Repeated Measurement of Crown-Rump Length at 9 and 11-13 Weeks' Gestation: Association with Adverse Pregnancy Outcome. *Fetal Diagn Ther.* 38(4):262-8. 2015. 査読有.
- 2) Hasegawa J, Nakamura M, Sekizawa A. How do the trends in the prenatal diagnosis of aneuploidy change after a non-invasive prenatal test becomes available? A Japanese single center study. *J Med Ultrason.* 42(2):195-8. 2015. 査読有.
- 3) Hasegawa J, Nakamura M, Hamada S, Sekizawa A, Okai T. Is maternal anemia associated with small placental volume in the first trimester? *Arch Gynecol Obstet.* 289(6):1207-9. 2014. 査読有.

〔学会発表〕(計 3 件)

- 1) Repeated Measurement of Crown-Rump Length at 9 and 11-13 Weeks' Gestation: Association with Adverse Pregnancy Outcome.
Nakamura M. 12th World Congress of Perinatal Medicine Nov. 2015, Madrid.
- 2) 臍帯異常による循環障害と胎児発育不全および
児の予後に関する研究. 仲村将光. 第68回日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム 1「子宮内環境からみた胎児 well-being 評価法の検討」. 2016 年 4 月. 東京.
- 3) 胎児発育不全における胎児発育・機能の

評価とその予後との関係. 仲村将光. 第38回日本母体胎児医学会学術集会 シンポジウム 2. 2015 年 10 月. 別府.

〔図書〕(計 3 件)

- 1) 「難治性の周産期 Common disease への挑戦」2. FGR 胎盤・臍帯異常と FGR. 仲村将光, 長谷川 潤一, 関沢 明彦. 『臨床婦人科産科』70 巻 1 号. 5 ページ. 2016 年 1 月.
- 2) 9. FGR 出生児の神経学的予後 臍帯・胎盤要因: 臍帯異常による FGR の評価. 仲村将光, 大場智洋, 関沢 明彦. 『臨床婦人科産科』70 巻 10 号. 5 ページ. 2016 年 10 月.
- 3) 最新! 妊婦健診と保健指導」妊娠初期(~ 12 未満)絨毛染色体検査. 仲村将光. 『ペリネイタルケア』夏季増刊 5 ページ. 特集 / 「何の検査・指導をいつ行うかがすぐわかる」. 2016 年 6 月.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者
仲村 将光 (Nakamura Masamitsu)
昭和大学 医学部 産婦人科学講座 講師
研究者番号: 50465126

(2) 研究分担者 ()

研究者番号:

(3) 連携研究者 ()

研究者番号: