

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題： 妊娠中の栄養摂取状況に関する研究

研究分担者： 金山 尚裕 浜松医科大学産婦人科
研究協力者： 久保田君枝 浜松医科大学看護学科

研究要旨

妊娠中のやせは低体重児出産の重要なリスクファクターであることが知られている。合併症のない妊婦 441 人の栄養調査を行った。BMI25 以上の肥満は 26 人 (6%)、25～18.5 以上標準は 320 人 (72%)、18.5 未満のやせは 95 人 (22%) であった。全体の妊婦の栄養状況は高脂質・高食塩の傾向が顕著であり、総エネルギー量、Fe、レチノール、VC、葉酸などは低い傾向がみられた。朝食の欠食は 432 人中 178 人 (41.2%) であり、うち 42 人 (23.6%) がやせであった。ダイエット経験者は 435 人中 242 人 (56%) で、うち 32 人 (13.2%) がやせであった。昨今の妊婦の栄養のアンバランスが示唆された。やせの妊婦にダイエット経験、朝食の欠食が多いことが判明した。

A. 研究目的

わが国の平均出生体重は 1990 年を境に暫時低下傾向がみられ、2000 年以降も 2500g 以下の低出生体重児の出産の割合が増加の傾向を示している。特に近年若い女性のダイエット志向による BMI 値 18.5 以下のやせ妊婦と低出生体重児の出産が問題となっている。さらに「低体重児は、成人になると生活習慣病特に心血管障害のリスクが高くなる」という Barker 仮説なども含め、出生体重 2500g 未満の低出生体重児出産の増加現象に警鐘が鳴らされている。

そこで本研究では、妊娠期の前期・中期・末期の三期、各期間の妊婦の食事を調査することを目的とした。また可能な症例では各時期の胎児の推定体重を測定し、妊娠期間中の食事のバランスの良否がどのように胎児の成長に影響するのか検討した。

B. 研究方法

対象妊婦：多胎妊娠、在胎週数 37 週未満の早産、内科的（現病歴に内分泌疾患など）妊娠に伴う合併症（妊娠性糖尿病、妊娠高血圧症候群、重度の妊娠性貧血など）に該当しない健常妊婦で浜松市内の 3 つの産科施設に受診している妊婦

441 人とした。アンケート調査は初回妊婦健診時および妊娠中期に行った。調査内容は 1) アンケート調査、2) 実際の食事を写真撮影し栄養計算をする 2 つの方法で行った。アンケート内容は妊娠中の栄養管理に関する事、胎児推定体重妊婦の体重、妊娠中の食事摂取内容、食習慣、嗜好品の有無、外食頻度等について聴取した。

栄養計算は対象週数の各期間に妊婦に 3 日間の食事摂取内容をデジタルカメラにて撮影し栄養計算ソフト『ヘルシーメーカー413』（マッシュルームソフト）使用し栄養素別摂取量と栄養素別エネルギー比率を算出した。

（倫理面への配慮）

浜松医科大学医の倫理委員会（平成19年9月）の承認を得て実施した。

C. 研究結果

対象妊婦の BMI による分布は 25 以上の肥満は 26 人 (6%)、25～18.5 以上標準は 320 人 (72%)、18.5 未満のやせは 95 人 (22%) であった。2006 年の国民栄養調査 21.4% と比較すると若干やせの妊婦が多かった。朝食を欠食する妊婦は 432 人中 178 人 (41.2%) にのぼり、うち 42 人 (23.6%) がやせであった。ダイエット経験の有無との

関係において有意差を認めた($P < 0.01$)。外食を利用する妊婦は、436人中341人(78%)で、人のために料理を作るのは面倒と回答した妊婦は、265人(60.8%)であった。

図1は妊娠中の栄養のバランスの悪かったIUGR児の推定体重曲線である。妊娠各期の三日分の食事の栄養バランス(写真から換算)を図2に示した。総じて高脂質・高食塩の傾向が顕著であり、総エネルギー量、Fe、レチノール、VC、葉酸などは低い傾向がみられた。

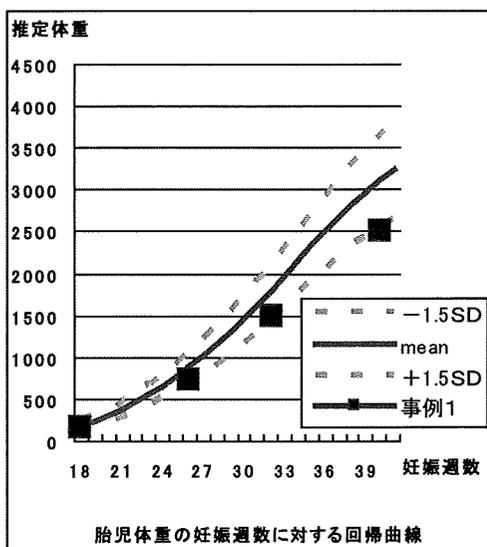


図 1

D. 考察

やせ妊婦は22%で2006年の国民栄養調査21.4%と比較すると若干やせの妊婦が多い結果となった。また朝食を欠食する妊婦はやせで23.6%であり、ダイエット経験者にやせが多く存在した。外食を利用する妊婦が予想よりも多くあり現在の妊婦のライフスタイルを反映していることが予想された。また人のために料理を作るのは面倒と思っている妊婦は、60.8%にのぼり、自ら調理するという意識が薄れていることが判明した。食事の内容は質・量ともに歪んだ傾向が確認された(現在症例集積中)。総じて高脂質・高食塩の傾向が顕著であり、総エネルギー量、Fe、レチノール、VC、葉酸などは低い傾向がみられた。今回は胎児の推定体重と栄養の具体的関係についてまだ1部の症例しか検討しなかった

たが、栄養のアンバランスの妊婦に胎児発育が低下している症例が存在した。標準胎児発育曲線から逸脱している事例が如何なる栄養摂取状況であるか今後症例を増やして検討していく予定である。

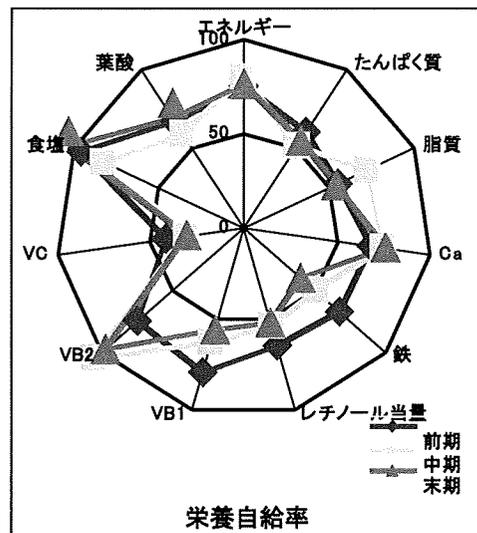


図 2

E. 結論

合併症のない妊婦の栄養調査を行ったところ栄養のアンバランスが多く妊婦に認められた。栄養のアンバランスの妊婦に胎児発育が低下している症例が存在した。妊婦の栄養アンバランスと胎児発育の関連について詳細な検討が今後必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告 3

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題： 福岡都市圏における母体搬送受け入れ断念の要因に関する研究

研究分担者： 小川 昌宣 国立病院機構九州医療センター

研究要旨

母体搬送の依頼とその受け入れには、施設の特徴と地域周産期医療の変化が反映されている。当院では NICU 増床を行った結果、NICU 要因による搬送受け入れ断念は減少したが、産科要因による受け入れ断念が増える傾向にある。

A. 研究目的

母体搬送依頼があった症例を後方視的に検討し、受け入れが困難であった要因を抽出し、当院並びに福岡都市圏の周産期救急と、その周辺領域の問題点を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

2008年1月1日より8月31日までに当院産婦人科に母体搬送の依頼があった症例について、依頼日、搬送依頼元（搬送依頼の連絡をしてきた施設）、搬送元（症例が搬送されてきた施設）、妊娠週数、搬送理由、受け入れの有無、受け入れ困難の場合の理由、を記録、集計した。またそのデータを、2005年1月より収集している同様のデータと比較検討した。

（倫理面への配慮）

当該研究では、症例の搬送に伴う事務的な情報を取り扱うのみで、倫理的な問題を生じない。

C. 研究結果

母体搬送依頼件数は、2008年の1-8月で98件に達していた。これは、2005年、2006年の一年間の件数（それぞれ88件、102件）に相当し、年間件数では2007年の144件に並ぶことが予想された。

搬送依頼元は一次医療機関（診療所など）、三次医療機関からの依頼がそれぞれ約40%であった（過去三年間ではそれぞれ50-55%、30-35%）。

搬送元は一次医療機関からの搬送が80%近くを占めており、年次による大きな変化は見られなかった。

妊娠週数別の受け入れ率は、25週未満で40%、25-35週で60-65%、36週以降で80%

であった。年次による大きな変化は見られなかった。

搬送受け入れを断念した理由は NICU 要因が 25%、産科要因が 31%、両方の要因が 6%、マンパワー不足 32%であった。2006年、2007年では NICU 要因は 45-50%、産科要因は 20-25%であった。

D. 考察

母体搬送症例は年々増加しており、その要因として、分娩取り扱い施設の減少と軽症例の高次施設への集中が考えられた。

三次医療施設を介した母体搬送依頼が増加していたが、これは新たに総合周産期母子医療センターに指定された九州大学病院からの依頼の増加によるもので、福岡市東部の症例をトリアージする機能を発揮し始めたものと考えられた。

当院の NICU は規模が小さく、長期入院が予想される超未熟児は大学病院での受け入れを打診している。週数が若い症例の搬送受け入れ率が低くなっているのは、これを反映しており、この傾向には変化は見られなかった。

当院では 2007 年に NICU 認可ベッドが 3 から 6 に増床され、夜勤看護師が増員された（2 から 3 名）。NICU 要因による搬送受け入れ断念が減少しているのは、これにより診療能力が増したためと考えられた。一方で、産科満床による受け入れ断念が増加してきていたが、これは相対的な現象と言うよりは、正常分娩の増加に伴い、病床稼働率が上がり、母体用ベッドの余裕がなくなってきたためと考えられた。

E. 結論

分娩取り扱い施設が減少する中で、周産期センターが十分に機能するためには、地域内での他施設との連携と役割分担が重要と考えられる。また、現存する周産期センターの機能を強化するためには、ハードウェアの充実や医師の増員もさることながら、看護スタッフの増員も有用であることがわかった。病院経営者には周産期領域での診療報酬加算を必要とされる施策に正しく配分する良識が求められているといえよう。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2008年9月26日福岡周産期懇話会
(福岡市)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分担研究報告 4

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題： 広島県および当院における早産・低出生体重児の発生状況の検討

研究分担者： 水之江 知哉 国立病院機構呉医療センター

研究要旨

全国的に早産、低出生体重児が増加するなかで、これら早産・低出生体重児の増加は産科・小児科の医療資源を多大に要し、超低出生体重児にいたっては NICU のベッドを占有することになり、産科緊急患者の搬送を受けることができない大きな原因の1つとなっている。広島県における平成11年から平成19年までの早産・低出生体重児発生状況ならびに当院における早産・低出生体重児発生状況を調査検討した。広島県の早産率は1999年は5.1%、2007年は5.8%で、低出生体重児の発生率もそれぞれ8.3%、9.5%であり、全国と同様に増加傾向を示していた。一方、当院では早産取り扱い数が減少したため、早産率が2003年まで一旦低下傾向を示すが、産科、新生児医療体制の変更後は全国と同様に増加傾向を示している。

近年の広島県、当院とも早産・低出生体重児の発生率は全国平均と同様に増加していることが判明した。今後は早産・低出生体重児の発生予知法を確立し、予防を行うことによって早産・低出生体重児発生率の低下を目指す必要があると考えられた。

A. 研究目的

わが国における早産率は1980年には4.1%であったものが2006年には5.7%と約1.4倍に増加し、低出生体重児の出生割合も1980年5.2%であったものが2006年には9.6%に著増している。近年、産科病床、NICU ベッド不足のため産科救急の受け入れが困難になる状況が発生しており、地方においても重要な問題となっている。産科、NICU ベッドの不足原因の1つである早産・低出生体重児の発生について、広島県でも同様な傾向があるか否かを検討した。

B. 研究方法

1999年から2007年の広島県における早産率、低出生体重児の出生割合と同期間の当院の早産率、低出生体重児の出生割合を調査した。広島県のデータは広島県健康福祉局より提供された。

（倫理面への配慮）

本研究は国立病院機構呉医療センター倫理委員会の承認を得て実施された。

C. 研究結果

広島県における早産率は1999年に5.1%であったものが2007年には5.8%に増加していた（図1）。また低出生体重児の発生割合も1999年8.3%であったものが2007年には9.5%に増加している（図2）。これは全国的な早産・低出生体重児の増加と同様な傾向を示していた。一方、当院における早産率は1999年に10.2%であったが、2003年には一旦4.4%に減少した後上昇傾向に転じ2007年には7.7%となっている（図1）。また、低出生体重児の発生割合も1999年の14.2%から2003年の9.7%に一旦減少し、2007年には12%に増加していた（図4）。

D. 考察

わが国における早産率は1980年には4.1%であったものが2006年には5.7%と約1.4倍に増加し、低出生体重児の出生割合も1980年5.2%であったものが2006年には9.6%に著増している。広島県においては周産期ネットワークの整備により、母体搬送、新生児搬送などが他県と比較して比較的スムーズに行われていたが、近年、切迫早産例による産科ベッドの圧迫や低出生体重児によるNICU ベッドの占有のため、母体搬送・新生児搬送に支障が生じている。今回、

広島県および当院の早産・低出生体重児発生の状況を調査したところ、広島県においても全国と同様に早産率と低出生体重児の発生割合が増加していた。一方、当院の早産率・低出生体重児の割合が広島県、全国よりやや高めであるのは、当院が地域周産期母子医療センターであるためと考えられた。また、当院では平成 11 年の早産率が 10.2%であったものが、平成 15 年には 4.4%に低下しているが、これは平成 14 年に当院の NICU の受け入れ状況が変わったため、妊娠 30 週以前の分娩数が減少したためと考えられた。その後は早産・低出生体重児の発生率は増加に転じており、広島県南部地域にある当院でも増加傾向は全国と同様であると考えられた。

早産・低出生体重児にかかる医療資源は多大であり、広島県における早産・低出生体重児の増加は地域の周産期医療を圧迫する大きな原因の 1 つである。広島県においては、最近、総合周産期母子医療センターの NICU ベッドの増床を行ったが、このまま原因となる早産が増加し続けた場合、増床を繰り返さなければならず人的資源にも限界がある。早産・低出生体重児の発生に対する予知・予防法を早急に開発し、臨床現場で早産を予防することが緊急の課題であると考えられた。

E. 結論

広島県・広島県南部地域における早産・低出生体重児の発生率は全国と同様に増加しているため早産の予知・予防法を早急に開発し発生率を減少させる必要がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 佐村修、水之江知哉、江川美砂、花岡美生、熊谷正俊：当院における産科出血の要因とその対応に関する検討。周産期新生児。2008, 44(4) : 995-998.
- 2) 熊谷正俊、水之江知哉、秋本由美子、江川美砂、花岡美生、佐村 修：妊娠中期に脳内出血を発症した 1 例。周産期新生児。2008, 44(4) : 1227-1232.

2. 学会発表

- 1) 佐村修、水之江知哉、江川美砂、花岡美生、川上洋介、熊谷正俊、竹原和宏、佐治文隆：産科的出血の要因とその対応に関する検討。第 60 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会：横浜。4. 12-15
- 2) 熊谷正俊、江川美砂、花岡美生、川上洋介、佐村修、竹原和宏、水之江知哉、佐治文隆：妊娠中に脳内出血を発症した 1 例。第 60 回日本産科婦人科学会総会・学術講演会：横浜。4. 12-15
- 3) 佐村修、水之江知哉、江川美砂、花岡美生、熊谷正俊：当科における産科出血の要因とその対応に関する検討。第 44 回日本周産期・新生児学会：横浜。7. 13-15
- 4) 江川美砂、佐村修、花岡美生、熊谷正俊、水之江知哉：周産期の大量出血によって子宮摘出を施行した 8 症例の臨床的検討。第 44 回日本周産期・新生児学会：横浜。7. 13-15
- 5) 水之江知哉、江川美砂、花岡美生、佐村修、熊谷正俊：広島県南部地域における産婦人科集約化による当院の現状と今後の検討。第 44 回日本周産期・新生児学会：横浜。7. 13-15.
- 6) 沖田佳奈美、江川美砂、川上洋介、佐村修、熊谷正俊、竹原和宏、佐治文隆：子宮内胎児死亡（IUFD）となり、分娩直後にショックをきたした重複子宮合併妊娠の 1 例。第 62 回国立病院総合医学会：東京。11. 21-22.
- 7) 江川真希子、佐村修、中村紘子、川上洋介、熊谷正俊、竹原和宏、水之江知哉、佐治文隆：臨床的脳死状態に陥った脳腫瘍合併妊娠の 1 例。第 46 回広島新生児研究会：広島。11. 29.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

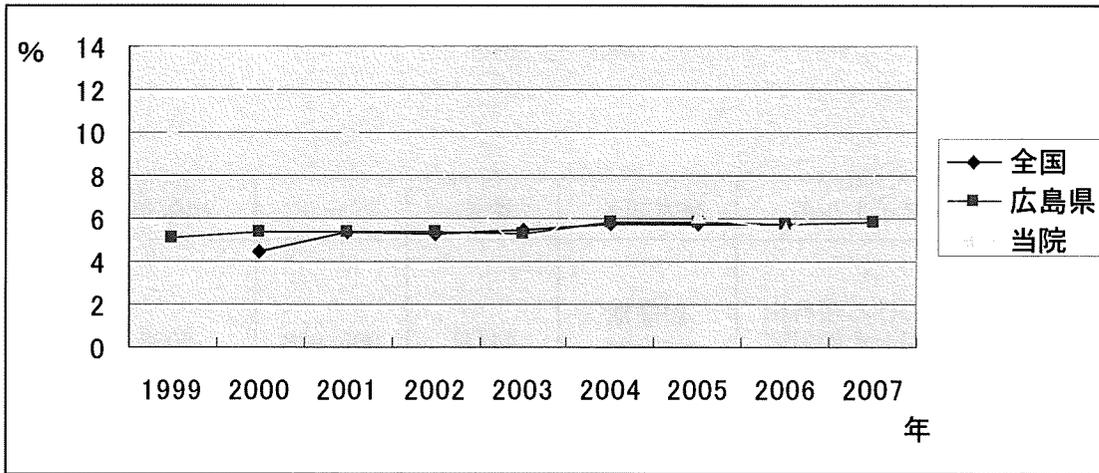


図1 全国、広島県、当院の早産率 (%) の年次推移

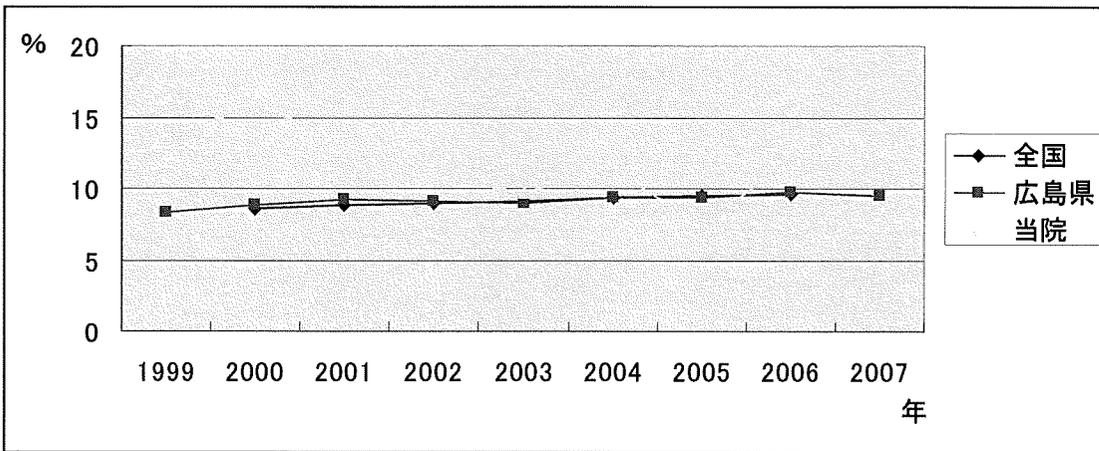


図2 全国、広島県、当院の低出生体重児の発生割合の年次推移

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
佐村修、 水之江知哉、 江川美砂、 花岡美生、 熊谷正俊	当院における産科出血の要因とその対応に関する検討.	周産期 新生児	44(4)	995-998	2008

分担研究報告 5

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題： 国立病院機構仙台医療センターで分娩した症例の妊娠リスクスコア

研究分担者： 明城 光三 国立病院機構仙台医療センター

研究要旨

当院で平成20年11月より平成21年1月までに出生した例に厚生労働科学研究「産科領域における安全対策に関する研究」で考案された妊娠リスクスコアを用いて妊娠リスクスコアと周産期予後との関連を検討した。その結果ハイリスクとされるスコア4点以上では、帝王切開率、早産率、分娩時大量出血率の全ての項目でリスクスコア0～1点の低リスク群に対し高率であることが示された。

A. 研究目的

近年、児の予後を不良にする早産・低出生体重児が増加しており、その要因の分析と対策の構築が目的である。細菌性膣症・頸管炎等の「感染症要因」、喫煙・ダイエット等の「ストレス要因」、不妊治療等の「医原性要因」について全国規模の調査を行って、データベースを構築し、前方視的に早産・低出生体重児のリスク因子を抽出した後に、早産・低出生体重児発生の予知・予防対策の立案を最終目的としており、そのために妊娠12週6日までに受診し、子宮内妊娠が確認された妊産婦で、本試験の参加にあたり詳細な説明を受けた後、その主旨を十分に理解し、本人の自由意思による文書同意が得られた妊産婦の症例登録を開始している状況である。症例を登録するに当たり、当院で出産する妊産婦の状況と、対象となった妊産婦の状況を把握することが重要と考えるが、そのための方策としてまず妊娠リスクスコアを利用することとした。

B. 研究方法

妊娠・出産時の母児の安全性を高めるため、厚生労働科学研究「産科領域における安全対策に関する研究」（主任研究者：中林正雄）の研究班は、周産期医療に関する問題点を解析し、問題解決のための提言を發表し、その中で妊娠リスク自己管理表を用いて妊娠のリスク評価を行いリスクに応じた妊娠分娩管理を提案している。

妊娠リスク自己管理表は、医療施設の機能分担・連携を図るために妊娠初期のチェ

ック項目18（年齢、身長、体重などの基本情報と既往歴など）と妊娠後半期のチェック項目11の合計29項目について重み付けを点数で示し妊娠リスクを評価するものである。0～1点は「大きな問題はありません」、2～3点は「周産期センターと連携している施設での妊婦健診、分娩」、4点以上は「ハイリスク妊娠に対応可能な病院での管理」をすすめるものである。当院で平成20年11月より平成21年1月までに出生した例における妊娠リスク自己評価表による妊娠リスクスコアを検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は国立病院機構仙台医療センターの倫理委員会の承認を得て実施している。

C. 研究結果

平成20年11月より平成21年1月までの当院での分娩数は217例であった。妊娠初期と妊娠後期スコアを加えた妊娠リスクスコアは0～17点に分布し、0～1点の低リスク妊娠は89例（41.0%）、2～3点の中等度リスク妊娠、4点以上のハイリスク妊娠はそれぞれ64例（29.5%）であった。周産期予後として、早産率、帝王切開率、分娩時大量出血率、輸血率を求めた。分娩時大量出血は1000g以上の出血とした。結果を表1に示すが、0～1点の低リスク妊娠では早産、大量出血、輸血例はなく帝王切開率は10.1%であるのに対し、2～3点の中等度リスク妊娠では早産率6.3%、大量出血率7.8%、帝王切開率は26.6%であった。さらに4点以上のハイリスク妊娠では早産率29.7%、大量出血率20.3%、帝王切開率は

50.0%、輸血率3.1%であった。

D. 考察

厚生労働科学研究「産科領域における安全対策に関する研究」によれば、妊娠初期と妊娠後期スコアを加えた妊娠リスクスコアは0~20点に分布し、0~1点の低リスク妊娠は30.5%、2~3点の中等度リスク妊娠は40.0%、4点以上のハイリスク妊娠は29.5%であった。当院の結果と比較するとハイリスク妊娠の割合は同様であるが、当院では低リスク妊娠がやや多く、中等度リスク妊娠がやや少ない結果となった。

帝王切開率、分娩時大量出血率、輸血率、早産率、低出生体重児率、新生児仮死率、NICU入院率などについての検討では、低リスク群はいずれの異常も発生率は低率(0~4%)だが、高リスク群は低リスク群の5~10倍の高率を示し、両者は有意の差($P<0.01$ または $P<0.001$)を示した。中等度リスク群はその中間値を示し、低リスク群の2~3倍の高値であったと報告されており、この成績から、妊娠リスクスコアは母児の周産期予後と密接な関係があり、低リスク妊娠とハイリスク妊娠の判別に有用なことが示されたとしている。

当院での周産期予後の検討でもほぼ同様の傾向が見られたが、低リスク妊娠での帝王切開率がやや多い傾向があった。リスクスコア0点の例は26例と比較的少なく、帝王切開は常位胎盤早期剥離の1例(3.8%)のみであったが、1点の例が63例で帝王切開が8例(12.7%)であったので、低リスク妊娠でも0点と1点では相当状況が異なるものと考えられた。

E. 結論

このように妊娠リスクスコアは産科診療に有用であることが分かった。同時に妊娠リスクスコアにより周産期予後が全く異なるため、今回の研究対象者の妊娠リスクスコアも把握しておく必要があるものと考えられた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

明城光三：第1章周産期(母体・胎児)医療概論と基本技術 b. 妊婦検診. MFICUマニュアル6-15. MCメディカ出版2008

2. 学会発表

Akagi K., Shima T., Ishigaki N., Oota S., Hayasaka A., Fujita N., Asano K., Wada Y., Suzuki H., Tezuka F., Pooh R.: A case of fetal brain tumor detected early in pregnancy. 35th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society. 2008.6 Maastricht, Netherlands

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1

合計 リスクスコア	例数	早産率	帝切率	分娩時大量 出血率 (>1000g)	輸血率
0～1点	89	0%	10.1%	0%	0%
2～3点	64	6.3%	26.6%	7.8%	0%
4点以上	64	29.7%	50.0%	20.3%	3.1%

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
明城光三	第1章周産期 (母体・胎児) 医療概論と基本 技術 b. 妊婦検診.	末原則幸、 松田義雄、 村越 毅	MFICU マニュアル	MC メデイカ 出版	大阪	2008	6-15

分担研究報告 6

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題： 早産・低出生体重児増加要因の分析とその結果に基づく予知・予防対策
に関する研究

研究分担者： 伊東 宏晃 浜松医科大学附属病院周産母子センター講師

研究要旨

早産・低出生体重の原因として細菌性膣症・頸管炎等の「感染症要因」、「ストレス要因」、「医原性要因」について全国規模の調査を行って、前方視的に早産・低出生体重児のリスク因子を抽出した後に、早産・低出生体重児発生の予知・予防対策の確立を目的とする。

A. 研究目的

低出生体重児合併のリスク因子として母体の低摂取カロリーが関与していることを想定してマウス動物モデルを作成して解析する。

B. 研究方法

C57/BL6 マウスに70%の摂餌制限を行う。
(倫理面への配慮)
浜松医科大学倫理委員会の了承を得た
(H20-014)。

C. 研究結果

現在、摂餌制限を行うマウス飼育条件に関する基礎検討を行っているが、妊娠・分娩環境が安定せず実験系を確立するにいたっていない。

D. 考察

実験系を現在調整中であるため考察を行うに足る研究結果を得ていない。

E. 結論

実験系を現在調整中であるため、結論を得るに足るデータが出ていない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

分担研究報告 7

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

分担課題： 早産発症の主たる原因である細菌性膣症(BV)・
頸管炎診断に係る統一基準の作成：主に試料採取部位と固定法についての検討

研究分担者： 荻野 満春 国立国際医療センター・戸山病院産科婦人科
研究指導者： 箕浦 茂樹 国立国際医療センター・戸山病院産科婦人科

研究要旨

本研究では、「日本早産予防研究会（岡井・斎藤合同班）」の分担研究課題「早産・低出生体重児増加要因の分析とその結果に基づく予知・予防対策に関する研究（斎藤班）」の臨床研究で、主たる分析項目である細菌性膣症(BV)・頸管炎に起因する早産発症予知指標としての Nugent score (NS)と新規カテゴリー（modified criteria: MC）評価に係わる統一基準作成を目的とした。その結果(1) 採取試料については子宮頸管膣分泌物(CVS)を、また(2) 標本の固定には 95%エタノールを用いることとした。

A. 研究目的

1990年頃より早産及び早産前期破水の背景として感染症の関与が指摘されてきた (Kurki T et al, 1992, Meis PJ et al, 1995, Ogino M et al, 1999, Usui R et al, 2002)。その発症機転として、細菌性膣症(BV)に始まり頸管炎を経て絨毛膜羊膜炎に至る連続した上行性感染症の過程が考えられている(Sakai M et al, 2004)。こうした一連の過程の起点である BV は早産発症において重要な要因とされており(Thorsen P et al, 1998)、BV 診断の gold standard として Nugent score (NS)が提唱された(Nugent RP et al, 1991)。NS は 3 種類の細菌の同定という簡便性があるものの、炎症に関わる細菌の多様性を反映できないなどの難点があり、これまで NS の早産発症予知能について問題も指摘されている。2007 年 Verstraelen らは、彼らが提唱する新規カテゴリー（modified criteria: MC）が早産発症のリスク予知に関して優れた指標となることを指摘した(Verstraelen H et al, 2007)。その中で、MC 評価による早産リスクについて正常膣内細菌叢(Grade I)に比し BV-like では 2.7 倍、Grade I-PMN では 6.8 倍、また Grade I-like では 7 倍であったと報告している。

以上のことより、「斎藤班」では関連要因解析で主たる検討項目として NS とあわせて MC を採用することとした。本研究では、

その評価をより適確なものとするため、研究開始に先立ち参加各施設から集められる試料の取扱いに係る以下の項目についての統一基準作成を目的とした：(1) 採取試料として子宮頸管膣分泌物(CVS)と膣腔内貯留分泌物(pool sample; PS)のいずれが評価に適しているのか、(2) Gram 染色に供する試料の固定法として無水メタノール（原著による）と汎用されている 95%エタノールの両者間に優劣があるのか、以上 2 点について検討した。

B. 研究方法

対象は妊娠 12~20 週までの妊産婦 25 例で、試料採取及び個人医療情報の利用にあたり附則に記した「臨床研究に関する倫理指針」を遵守した。

(1) 試料採取部位について（事前対象として 5 症例）

同一妊産婦において膣内帯下を除去後、CVS 及び PS を滅菌綿棒で別途採取し、スライドグラスに直径 3mm 程度のスポット・スメアを作成して無水メタノールで固定後（最低 30 分以上）Gram 染色に供した。

(2) 固定法について（主たる対象として 20 症例）

(1)と同様にスポット・スメアを作成後、20 例中 10 例は 95%エタノールで、残る 10 例は無水メタノールで固定して（最低 30 分以上）Gram 染色に供した。

あわせて、少数例ではあるが、主たる対象 20 例について NS 評価を行い MC (表 1) について Verstraelen らの成績と比較検討した。

(附則)「説明と同意」の細目については「臨床研究に関する倫理指針 (平成 16 年厚生労働省告示第 459 号)」に依った。

C. 研究結果

(1) 試料採取部位

BV-like 評価については CVS と PS の両者間で差異は認められなかったが、CVS は PS と比べて以下の点で優れていた (写真 1) :

1. 試料採取時の量的安定性があり、CVS 中の蛋白解析に有利である。
2. スポット・スメア作成による細胞の重層が少なく評価がし易い。
3. PS では認められないが CVS で好中球浸潤を認める症例があり、早産のハイリス 所見である Grade I-PMN 診断について CVS の方がより適確な所見が得られた。

(2) 固定法

1. 95%エタノール固定と無水メタノール固定の両者間で NS と MC の評価をする上で明らかな優劣がなく (写真 2)、また産業廃棄物処理の観点及び 95%エタノールの方が一般臨床で汎用であることなどから現実的な選択と言える。
2. NS と MC 評価 : NS で BV と判断されたのは 3 例 (15%) であった。他方、MC では Grade I は 7 例 (35%), Grade I-like は 1 例 (5%), Grade I-PMN は 6 例 (30%), BV-like は 6 例 (30%) であった (表 2)。今回の成績を Verstraelen 等の成績と比較すると、本邦では Grade I-like が低い傾向にある一方、Grade I-PMN と BV-like が高率であった (表 3)。

D. 考察

本邦では少子化が加速する一方、早産及び低出生体重児の増加が医療・行政・社会経済等多方面に係る喫緊の問題となっている。それにもまして、「児の個としての QOL」が脅かされている現状の改善は遥かに遠いと言わざるを得ない。その背景として以下のような現実がある。「母子保健の主なる統計」によると、早産発症は 1980 年から約 4 半世紀の間に 1.4 倍に、また 2,500gr 未満の低出生体重児も 1.8 倍と顕著に増加している。低出生体重児の中でもとりわけ早産による 1000gr 未満の超低出生体重児は 2 倍以上に増加している。超低出生体重児は出世後そのおよそ 1/4 が脳性麻痺や知的発達障害などの後遺症で苦しんでいる事実は、周産期医療の現場に暗い影を落としている。周産期における新生児医療が画期的に向上した事実は異論のないところではあるが、何らかの障害を有しながら生存することを余儀なくされる児が毎年およそ 700~800 例生まれているのが現状である。他方、周産期医療施策における現下の問題として以下のことも指摘されている。すなわち、産科医減少を背景としたハイリスク妊産婦管理を担うべき施設の絶対的不足ならびに医療機関における相互連携機能の脆弱性、更に新生児科の医師不足による新生児集中治療施設の機能不全などが挙げられる。しかしながら、これらの問題は一朝一夕に解決することは困難であって、そのことが“周産期医療崩壊”などと揶揄される背景となっているものと思われる。

これまでも早産発症の予知法及び予防対策の確立に向けて精力的に努力が傾注されてきたが、早産及び低出生体重児の発生が下降傾向には至っていない。こうした事実は、これまでの研究成果が未だ臨床の場に役立てる段階には至っていないことを物語っている。こうした現状を改善すべく「日本早産予防研究会 (岡井・斎藤合同班)」が立ち上げられ、これまで将来改善を展望できるような様々な成果も得られてきたが、有効な対策が確立されるには至っていない。早産発症の主たる要因が感染症であることは既に述べたが、その発症起点となる BV については全国規模での調査がなされていないのが現実である。そこで「日本早産予防研究会 (岡井・斎藤合同班)」の分担研究課題として「早産・低出生体重児増加要因の分析とその結果に基づく予知・予防対策に関する研究 (斎藤班)」を提起し、