

厚生労働科学研究費補助金
(子ども家庭総合研究事業)

『わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究』

平成20年度

総括・分担研究報告書

平成21年(2009年)3月

主任研究者 松田義雄

(東京女子医科大学医学部 産婦人科教授)

厚生労働科学研究費補助金
(子ども家庭総合研究事業)

『わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究』

平成20年度
総括・分担研究報告書

平成21年(2009年)3月

主任研究者 松 田 義 雄

(東京女子医科大学医学部 産婦人科教授)

目 次

I. 総括研究報告	
わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究	1
松田義雄	
(資料) 妊産婦健診の目的と意義	
II. 分担研究報告	
母子手帳の充実	
1. 周産期登録データベースを利用した リスク因子探索のための疫学研究デザイン	19
林 邦彦	
2. 母子手帳の改訂に向けた、産科合併症の特性に関する研究	27
松田義雄	
資料1: データ精製過程	
資料2: 多変量解析の実際	
3. 主な産科合併症におけるリスク因子の検討	111
斎藤 滋	
4. 妊婦健診に用いる胎児発育曲線の妥当性に関する検証	114
篠塚憲男	
5. 「妊婦自身によるリスク評価の現状と問題点」	125
久保隆彦	
妊婦健診体制の検証	
1. わが国の産科医療の現状 トレンドの分析	139
海野信也	
2. 未受診妊婦の現状と問題点	144
中井章人	
資料: 水主川 純 他「婦人保護施設と周産期医療」 「未受診妊婦の実態」	
3. 地域(栃木県)における妊婦健診体制の現状、および妊婦健診に 際して問題となり得る産科病態に関する検討	168
松原茂樹	
4. 岐阜県における妊婦健診の現状と問題点	194
川鱒市郎	
5. 妊婦健診体制の整備(助産師の立場から見た健診体制の問題点)	197
齋藤益子	
産科合併症発症予知マーカーの開発	
1. 母体血漿遺伝子を用いた妊娠高血圧症候群の予知	213
関沢明彦	
2. 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形計測と血清 sFlt1:PIGF 比及び sEng 反復測定による早産妊娠高血圧腎症発症予知法の開発	261
大口昭英	

研究者一覧

主任研究者

松田 義雄 東京女子医科大学医学部産婦人科 教授

分担研究者

林 邦彦 群馬大学医学部保健学科医療基礎学講座 教授
斎藤 滋 富山大学医学部産婦人科 教授
篠塚 憲男 胎児医学研究所 代表
久保 隆彦 国立成育医療センター産婦人科 医長
海野 信也 北里大学医学部産婦人科 教授
中井 章人 日本医科大学産婦人科 教授
川鱒 市郎 国立長良医療センター産婦人科 医長
松原 茂樹 自治医科大学産婦人科 教授
齋藤 益子 東邦大学医学部看護学科 教授
関沢 明彦 昭和大学医学部産婦人科 准教授

研究協力者

塩崎 有宏 富山大学附属病院周産母子センター 講師
田口 彰則 帝京大学医学部産婦人科 助教
林 昌子 日本医科大学多摩永山病院女性診療科・産科 助教
水主川 純 国立国際医療センター産婦人科 医員
山崎 圭子 東邦大学医学部看護学科 講師
遠藤 俊子 山梨大学医学工学総合研究科 教授
石川 紀子 恩賜財団母子愛育会愛育病院産科 師長
米山万里枝 東京女子医科大学周産期センター 師長
大口 昭英 自治医科大学産婦人科 准教授
杉本 典夫 杉本解析サービス 代表

I. 総括研究報告書

総括研究報告書
わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究

主任研究者：松田義雄（東京女子医科大学産婦人科教授）

研究要旨

本研究の目的は、多施設による周産期のデータベースを可能な限り解析することで、妊娠高血圧症候群（PIH）や常位胎盤早期剥離（早剥）などの産科合併症の発症に関与するリスク因子と重要な週数を抽出し、さらに胎児発育などの情報も含んだ情報の一元化を試みて、母子手帳の母体—胎児情報を充実させることである。加えて、妊婦自身による「妊娠のリスク評価」と本人が医療関係者と narrative に語れて記入できる項目を母子手帳に盛り込む。これらの改良により、救急発生時には救急隊員などの第三者にも客観的な情報にもなることが期待される。また、未受診妊婦の背景や要因を分析し、妊婦健診体制の充実を図ることで妊婦の安全性を担保し、全ての地域で実施可能な妊婦診療体制を構築することを目的とする。そして、モデル地区を設定して新たな健診体制を実践しその前後の変化を検証する。同時に、妊娠合併症の発症予知に関し、精度が高く簡便で感度の高い、母体血による早期診断システムの有用性を検討することである。

以下に初年度における課題別研究成果の概要を示す。

研究1 母子手帳の充実

現行の母子手帳に重要な妊娠週数を明記するために、産科合併症の特性を明らかにすることを試みた。日本産科婦人科学会周産期委員会の周産期登録データベースを利用し、わが国の周産期主要疾患のリスク因子を探索するにあたり、妥当で効率的な疫学研究デザインを検討した。コントロール抽出におけるバイアス混入の少なさ、条件設定や抽出作業の容易さ、またコントロール群を多数の疾病事象で共通に利用できる点、リスクやリスク比を直接推定できる点、全国出生統計と比較し代表性を検討できる点など、ケース・コホート研究を応用する大きな利点があると考えられ、最も妥当で効率的な分析となると考えられた。

わが国における5年間の精製されたデータベース242,715例を基に、このケース・コホート研究で解析を開始した結果、分娩週数では貧血、重症妊娠悪阻以外の全ての産科合併症は明らかに早産となっていることが示された。また、早剥において発症に関与するリスク因子を検討したところ、分娩時年齢35歳以上、初産、喫煙、糖尿病、PIH、切迫早産の6因子が特長付けられた。さらに、妊娠高血圧症候群（PIH）、子癇、前期破水、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎（CAM）におけるリスク因子の検討を行なった。その結果、PIHでは母体高年齢（35歳以上）、初産がリスク因子であり、母体偶発合併症では腎疾患、甲状腺疾患、本態性高血圧、糖尿病がPIHと関連していた。子癇では初産と中枢神経系の合併症が、前期破水では初産が、頸管無力症では経産婦、喫煙、排卵誘発剤の投与、体外受精、子宮疾患が、そしてCAMのリスク因子は初産と喫煙であった。この手法を他の産科合併症の解析に拡げることにより、重要な妊娠週数と発症に関与するリスク因子が明らかにされ、各疾患の特性が顕在化するものと思われた。

胎児情報の中心となる胎児発育曲線に関し、現在児体重評価のgold standardとなっている出生児の分布から作成された曲線である小川（仁志田）曲線と、全く正常に発育して生まれた子の推定体重より作成された日本超音波学会作成による胎児発育曲線（篠塚曲線）を比較検討した。出生前の胎児管理においては、理想的な環境にいた胎児の発育を基準にしてその発育を評価すべきで、後者を用いるべきとの結論に至った。

妊娠のリスクレベルを妊婦自らが自己評価する「妊娠リスクスコア」によって、分娩の集約・分散を行う可能性を検討した。実地臨床で検証し、その有用性を明らかとした。今後、母子手帳への記載を含めた全国への普及が望まれる。

研究2 妊婦健診体制の検証

わが国の産科医療体制の現状とそのトレンドを分析すると、分娩施設の減少に伴う妊産婦の側の「集約化」が進行している。医師の構造変化（女性医師の著増と逆比例する男性医師の減少）が、病院で「分娩取扱からの撤退」という形で顕在化し、相対的に診療所の重要性が高まっている。医師も診療所へ勤務場所を移す傾向が強まっており、病院の診療能力の脆弱化をさらに進行させている。分娩施設の集約化に対応して医療資源を充実させていく際には、このようなトレンドを十分に考慮し、分娩施設における病院と診療所の利点を拡大し欠点を補うための、施策を検討する必要がある。

妊婦および新生児の健康を管理する上で、妊婦健康診査（妊婦健診）は重要な役割を果たしているが、近年増加している未受診妊婦の問題点を検討した。その結果、未受診妊婦の背景には経済的理由、妊娠前教育の不足、妊娠・出産に対する意識不足の各因子が挙げられた。また未受診分娩は週数不明、合併症不明を初めとする様々な高いリスクをはらみ、その結果が高い児の周産期死亡率として現れていた。さらに出産費用不払いの問題や行政の連携が不十分なことも明らかとなった。

妊婦健診時に施行すべき項目の施行頻度を、「産婦人科診療ガイドライン産科編 2008」（ガイドライン）に記載されている項目を参考に栃木県で調査した。その結果、発刊前にも関わらず高率に施行されているものとほとんど施行されていないものとが混在していることが判明した。診療の画一化を図るためにも、発刊後の施行率変化に関して、今後、追跡調査が必要と思われた。

地方における妊婦健診の実態を把握し、有効かつ効率の良い妊婦健診のありかたを構築することを目的に、岐阜県における妊婦健診の現状や今後考えるべき問題点について検討した。都市部と山間部との間には妊婦健診を受ける際の妊婦の負担には大きな差があることが明らかで、効率の良い妊婦健診受診のためにはこのような医療過疎といわれる地域でこそ、医師以外の医療者による妊婦に対するサポート体制の構築が必要となると考えられた。母子手帳交付の際に手渡される数多くの副読本や資料が、ほとんどの妊婦がこれらに目を通すことなく出産となっていた実態も明らかにされた。

助産師より、妊婦健診体制の問題点を検討した。「お任せ」で出産を迎える者も少なくない現状を鑑みて、妊婦の主体性を引き出すために「健康を高める自覚を高める」ことが目的の一つである母子健康手帳を見直した。さらに、出産後の母親に対する調査と助産師に対するデルファイ法による調査を行った結果、母親も助産師も母子手帳への自己記載に対しては賛同するものが多かった。但し、現在の妊娠週数の記載は、母親・助産師の双方とも自己記載することに賛同せず、医療者からの記載を希望していた。

研究3 産科合併症発症予知マーカーの開発

PIHの発症に、妊娠初期の絨毛の病態生理学的な変化が関与していることを直接確認した。さらに、母体血漿中 cell-free RNA を用いて胎盤における遺伝子発現のモニターが可能であること、妊娠 15-20 週の妊婦血漿中の抗血管増殖因子である soluble fms-like tyrosine kinase 1 (FLT-1) や Endoglin の遺伝子発現の測定で、PIH の発症予知が高い精度で可能なことを示した。

一方、妊娠中期の子宮動脈血流速度波形異常を示す症例を一次スクリーニングとして、これらの症例に対して血清 soluble fms-like tyrosine kinase 1: placental growth factor 比 (sFlt1:PIGF 比) 及び soluble endoglin (sEng) 反復測定を行うことで、早産となる PE (preterm PE) 発症予知に有用か否かを検討する目的で、これらの血清マーカーの在胎週数別正常値を決定した。

上述のような方法で妊婦健診体制を新たに構築することにより、産科合併症の予防あるいは早期治療が可能となり、ひいては母体死亡の数を減少させるだけでなく、周産期救急医療体制を補完することにもつながる。それらを通して国民医療費の削減にもおおいに貢献することが期待される。

A. 研究目的

妊産婦死亡の低下は、母子保健活動による住民啓蒙の成果と産科医療の普及などにより、産科管理を受けずに分娩に至る例が減少した結果と考えら

れるが、平成 17 年には全国で 62 名の妊産婦死亡がみられている。1) その原因としては分娩後出血 (6 例) や産科的塞栓 (12 例) 以外にも、妊娠高血圧症候群 (以下 PIH) (5 例) や前置胎盤あるいは胎盤早期剥離 (以下早剥) (8 例) があり、特

に後者のような妊娠合併症について、簡便で感度の高い早期診断システムがあれば発症の予知に有用であるが、その検証は十分されていない。例えば、PIHの病因としての胎盤形成不全、胎盤血流の減少、内皮細胞の活性化などの変化を反映したマーカーによる予知法は十分ではなく、感度、陽性予知率いずれも低い。2-9) 一方、母体血漿中には胎盤の絨毛細胞に由来する遺伝子が循環していることをふまえ、母体血漿中 RNA を用いて妊娠合併症の予知を行う可能性が考えられている。10,11)

母子手帳はわが国で開始された妊娠—分娩—育児記録であるが、必ずしも妊婦自身の積極参加型とはいえず、合併症発症に関与する症状や特徴的な妊娠週数の存在などは明らかにされていない。しかも、現在の周産期医療で重要視されている胎児情報を含む必要な情報が全て網羅されていない。

本研究は、PIH や早剥などの妊娠合併症の発症に関与するリスク因子を抽出するために、多施設による周産期のデータベースを可能な限り解析することにより、リスク因子を抽出して、それを母子手帳に反映させるために、多施設による周産期のデータベースを可能な限り解析することを目的とした。今年度は、産科合併症別の分娩週数と、早剥をモデルとして発症のリスク因子を明らかにした。そのためには、どのような疫学的研究デザインを採用すべきかを検討した。

さらに胎児情報も含んだ情報の一元化を試みて、母子手帳の母体—胎児情報を充実させるため、胎児発育の評価を、出生時基準曲線(12,13)と超音波計測値による推定児体重(Estimated Fetal Weight :EFW)の基準値(14-16)で行なうことの妥当性について、検討することを目的とした。加えて、妊婦自身のリスク評価を母子手帳に取り入れる有用性を検討するために、その有用性と問題点を検証した。

さて、わが国の産科周産期医療体制は、分娩取扱機関の減少、産科医、新生児科、助産師の不足等の種々の要因で危機的状況にあり、これを安定した状態に導いていくことが強く求められている。しかし、出生数、出産する母体のリスクの変化等により、必要な医療資源の量は今後さらに変化することが予測され、将来にわたって安定的な医療提供体制をこの分野で確保するためには、産科・周産期の医療提供体制が全体としてどのような方向に向かっているか、その原因はなにか、という観点で現状を分析する必要がある。諸統計情報から、わが国の産科・周産期医療の方向性を探り、今後も安定的なものとするために必要な方策について検討することを目的とした。

一方、妊婦健診体制も必ずしも万全ではなく、

それが母体死亡の激減に繋がらないことにも関連している。未受診妊婦の存在も、母児の安全性を脅かす問題として浮かび上がってきた。具体的なリスクや問題点に関しては、これまで各施設における散発的な調査に留まっていたので、今回は未受診妊婦の現状を調査し、その問題点について検討した。

妊婦健診体制を整備していく上でその問題点を検討することにより、妊婦のより一層の安全性が担保される。本研究では、全ての地域で実施可能な妊婦診療体制を構築することを目的としており、モデル地区(栃木県と岐阜県)を設定して新たな体制施行前後の状況を検証する。初年度は両県の現状を明らかにした。

さらに、助産師の立場から、現在の母子健康手帳の問題点を検討し、主体的にかかわりができるような妊娠経過記録を作成し、その内容を助産師と出産後の母親に対して感想を求めた。

同時に、妊娠合併症の発症予知に関し、母体血による早期診断システムを開発する。具体的には、妊娠初期に母体血漿中に循環するcell-free RNAを用いて、前方視的に経過を観察し、その後に発症する妊娠合併症の発症と遺伝子マーカーの発現量を比較することで発症予知マーカーとしての可能性を検討する。

B. 研究方法

研究1：母子手帳の充実

■ 産科合併症の特性に関する研究(担当：松田 義雄、林 邦彦、斎藤 滋)

わが国の主要周産期医療施設におけるデータベースを活用し、リスク因子の抽出と疾病の発症予測にあたって重要となる症状と妊娠週数の特定を行なった。データ解析の基になるデータベースは、日本産婦人科学会周産期委員会で作成されたもの(以下日産婦DB)で年間約55,000例の登録がある。

大規模な基盤コホート(base cohort)を基にしている疫学研究デザインの中で、当研究課題において適切な応用と考えられる①コホート内ケース・コントロール研究(nested case-control study)と、②ケース・コホート研究(case-cohort study)の2つの疫学研究デザインについて、文献から理論的な特徴の違いをみた。次いで、母子保健の領域でのケース・コホート研究の適用事例をレビューし、本課題への適応可能性を検討した。

今回の研究では、2001-2005年の5年間における総計約28万例のデータベースを活用し、産科合併症におけるリスク因子の抽出を行い、それらの疾病の発症予測にあたって重要となる妊娠週数の特定などを試みた。主な産科合併症として、PIH、

早剥、前期破水、前置胎盤などを対象とした。

次いで、産科合併症の特性を明らかにするために、正常群とコホート群（全ての疾患に対する対照群になりうるものとして、約5,000例を無作為に抽出し、コホート群(5,036例, 2.1%)）を設定し、早剥、PIH、子癇、前期破水(pPROM)、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎(CAM)のリスク因子を抽出した。分娩週数の比較には、生命表解析(life table analysis)を用いた。ケース・コホート研究では、母体背景因子と偶発合併症の発症頻度の比較をカイ二乗検定で行い、単変量解析で有意となった項目について、多変量解析を追加した。コホートとの統計学的差を相対リスク(relative risk, RR)、95%信頼限界(confidence interval, CI)で表した。p<0.05で統計学的に有意差ありとした。

■ 妊婦健診に用いる胎児発育曲線の妥当性に関する検証（担当：篠塚憲男）

日産婦DBを用いて、出生時体重基準曲線の作成を試み、小川らの基準値と比較検討した。また、小川らの基準値を上記データベースより得られた症例に適用し、出生時体重基準曲線の臨床的意義について検討を加えた。推定児体重・基準値の妥当性については、出生前3日以内に超音波胎児計測をおこなった1209例（帝京大学 他）の超音波データベースの計測値を用いて検討を行った。両者の基準曲線の差異とその臨床的意義についても検討した。データ解析にはJMP 7.01(SAS inc)を用いた。

■ 妊婦自身によるリスク評価の現状と問題点（担当：久保 隆彦）

これまでに国内外で発表された11種類の妊娠リスクスコアを文献検索し、パラメータを24分類53項目に絞り、そのパラメータの重み付け（1点、2点、5点の3段階）をさらに検討して、妊婦が自己評価できる簡単なリスクスコアを作成した。この妊娠リスクスコアで、低リスク群(L群)を0-1点、中等度リスク群(M群)を2-3点、ハイリスク群(H群)を4点以上と設定し、周産期センターで分娩した2804例を対象に周産期予後について検討した。また、一般病院で分娩した2808例での検証も行った。

研究2：妊婦健診体制の検証

■ わが国の産科医療の現状 トレンドの分析（担当：海野信也）

厚生労働省による医師歯科医師薬剤師調査、医療施設調査、人口動態統計等の統計資料、日本産科

婦人科学会、日本産婦人科医会による産婦人科医および産婦人科医療機関の実態調査をもとに、わが国の産科医療提供体制の現状とその向かいつつある方向—トレンド—を検討した。

■ 未受診妊婦の現状と問題点（担当：中井章人）

対象は、研究協力施設でまとめた1997年から2008年の期間に経験した症例である。いずれの医療機関においても妊婦健診をほとんど受診することなく分娩に至った妊婦健康診査未受診の症例で、症例数は209、双胎一件を含むため、児の人数は210であった。これらの症例に対して、その社会的背景、分娩時状況、母児の周産期予後などについて診療録よりretrospectiveに検討した。

■ モデル地域における妊婦健診の現状と問題点

◆ 栃木県：ガイドライン諸項目の浸透度に関する検討（担当：松原茂樹）

2007年11月に、栃木県内の産婦人科外来診療施行96施設にアンケート調査(30項目)を施行した。この時点においては、ガイドラインは正式に発刊されておらず、その仮案が産婦人科ホームページ上にアップされていた。NICUの有無及び対応能力に応じて一次(39)、二次(7)、三次施設(2)に分類し、以下の項目の実施率を調査した：(1)経膈分娩予定の全妊婦に対するB群溶血性レンサ球菌(GBS)培養検査、(2)骨盤位分娩、(3)骨盤位分娩実施時の文書による同意取得、(4)既往帝王切開妊婦の経膈分娩(VBAC)、(5)VBAC実施時の文書による同意取得、(6)IUGR診断における胎児体重基準値の使用、(7)未分画へパリン投与後5-7日に血小板数測定(へパリン副作用の早期検出)、(8)薬剤による陣痛促進時のインフォームドコンセント取得、(9)鉗子分娩。

◆ 岐阜県の現状（担当：川崎市郎）

岐阜県の医療施設や妊婦の意見を収集して、実態を把握する。医療行政と協力して県内の妊婦健診の実態と改善策について検討を行う。妊婦健診に対する公的補助の実態、つまり妊婦健診補助券の交付状況や使用状況についての現状を把握し、妊婦が受診しやすい状況が保たれているのかを検証する。

特に、母子手帳が妊婦自身にとって有用性の高いものであるのか、妊婦が望む母子手帳とは果たしてどのようなものなのか、また現状を改善する必要があるならばどのような方策が必要なのか

検証する。

■ 助産師からみた妊婦健診体制の現状と問題点
(担当：斎藤益子)

調査期間は、平成20年9月から平成21年1月までの5か月間で、調査対象者は都内の研究者らの所属する病院に勤務する助産師15名と、便宜的に抽出した育児期の母親19名である。

母子健康手帳に関するアンケート調査および妊娠・産褥・育児期の不安と子育て支援のニーズに関する調査等の検索を行い現在の母子健康手帳の問題を検討した。

母子健康手帳の妊娠経過記録の検討は、研究協力者間で検討し、妊娠期・産後(退院後)から1か月までの経過記録の課題を明確にした。それに基づいて「妊娠期および出産後から産後1か月までの経過記録の作成」を行った。作成した「経過記録」を助産師と育児期の母親で調査を実施した。

研究3：ハイリスク妊娠発症予知マーカーの開発

■ 母体血漿遺伝子を用いたPIHの予知(担当：関沢明彦)

研究A：

妊娠15週から20週の臨床症状がない時期に妊婦末梢血を採取し(n=683)、その後PIHを発症した症例としなかった症例で、上記の遺伝子発現量を定量し、発症予知の可能性を検討した。この研究は、インドネシア大学で倫理委員会承認の下、患者から同意を得て血液を採取した。血液から血漿成分を分離後、凍結保存し、日本に輸送後、昭和大学でヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA解析を行った。

研究B：

母体の年齢が35歳以上であることを理由に、絨毛採取を行った妊婦を対象に、余剰絨毛を凍結保存した(n=90)。この研究のサンプルは、ポーロニヤ大学病院で倫理委員会承諾の下、患者の同意を得て採取した。サンプルからRNAを抽出後、日本に凍結下で輸送し、昭和大学倫理委員会の承諾の下、遺伝子発現解析を行った。標的とした遺伝子は、血管増殖因子関連遺伝子である VEGF, FLT-1, PIGF, transforming growth factor- β (TGF- β 1), ENG と、抗酸化因子である heme oxygenase-1 (HO-1), superoxide dismutase (SOD)である。

研究C：

PIHを発症し帝王切開を行った妊娠後期の胎盤

(n=5)と合併症なく選択的に帝王切開を行った症例(n=5)の胎盤の凍結切片から、Laser Microdissection法で絨毛のS細胞とExtravillous trophoblasts (EVT)を500細胞ずつ各症例採取し、PP13遺伝子発現量を比較した。さらに、研究2で用いたCVS組織でもPP13発現量の定量を行った。

■ 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形計測と血清sFlt1:PIGF比及びsEng反復測定による早産妊娠高血圧腎症発症予知法の開発(担当：大口昭英)

【sFlt1/PIGF比の妊娠中の正常域の決定】

2003年～2008年において前方視的に行われた「妊娠中期の子宮動脈血流速度波形異常妊婦における血清sFlt1の経時的変化とpreeclampsia発症に関する追跡研究」および「血清PIGFを含む早発型PE発症に関与するリスク因子の前向き研究」において、妊婦1500名の妊婦血清が保存されている。これらの試料のうち、妊娠20-40週間に3回採血し得た正常妊婦血清300検体のsFlt1, PIGFを測定し、sFlt1/PIGF比のreference rangeを決定する。

(倫理面の配慮)

倫理面の配慮に関して、データベースは連結不可能匿名化されているので、個人情報の漏出にはつながらないが、その使用に当たっては、個人情報の取り扱いには十分注意した。

症例データの収集にあたり、個人が特定されるような情報は全て除外し、プライバシーが侵害される事がないよう配慮した。

研究協力者に対し、研究の目的、デルファイ法の進め方、調査への参加は自由であること、また、調査期間中いずれの時点でも参加の取止めは自由であることを文書にて説明した。さらに、研究協力者の回答は無記名とし、個人が特定されないように統計的処理を行うこととした。

妊娠初期母体血採取は、既に、昭和大学ヒトゲノム倫理委員会の承認を得ている。また、採血後の検体は、連結可能な匿名化を行い、検体の管理を行い、個人情報の漏洩などないような取り組みを行っている。また、採血に際しては、倫理委員会で承諾を得た説明書類に基づき十分な説明を行い、文書による同意を得て採血している。

C. 研究結果

研究1：母子手帳の充実

■ 産科合併症の特性に関する研究

特性を検討する前に、研究方法の文献的検索を試

みた。

ケース・コホート研究は、事象発生に関わらず、ケースと同じ基盤コホート「全体（ケースと非ケースの両方）」からコントロールを抽出する方法であるが、最適例として、周産期死亡に関する研究があるように、本研究にふさわしい研究と思われた。

ケース・コホート研究も、理論的に有用な特徴をもつ研究デザインと考えられるが、応用事例は少なく認知度は低い。研究計画の段階での特徴を比較すると、コホート内ケース・コントロール研究では、非ケースの定義や抽出条件設定が難しくバイアスが入り込む可能性がある。一方、ケース・コホート研究では、バイアスが混入することはなく、基盤コホート全体から抽出した1つの部分コホートを、共通のコントロール群とすれば良い。コホート内ケース・コントロール研究では、直接リスクを推定することができないが、ケース・コホート研究では、直接的にリスク比を推定できる。

本研究課題でのケース・コホート研究の応用可能性をみるため、母子保健領域でのケース・コホート研究の事例を検討したところ、その有用性が報告されていた。

各疾患の分娩週数を検討したところ、貧血(RR 0.82, 95%CI 0.79-0.85)、重症妊娠悪阻(RR 0.83, 95%CI 0.78-0.88)以外のPIHや早剥を始めとする全ての産科合併症はコホートよりも相対リスクは有意に大きく、早産となっていることが統計学的に証明された。

早剥(n=2,461)のリスク因子を抽出する目的で、ケース・コホート(n=5,036)研究を行った。多変量解析では、分娩時年齢35歳以上(RR 1.2, 95%CI 1.05-1.36)、初産(RR 0.85, 95%CI 0.73-0.99)、喫煙(RR 1.58, 95%CI 1.17-2.13)、糖尿病(RR 0.47, 95%CI 0.31-0.73)、PIH(RR 4.0, 95%CI 3.3-4.85)、切迫早産(RR 1.82, 95%CI 1.60-2.08)が有意な因子となった。

PIH(n=9,875)では、分娩時年齢35歳以上(RR 1.77, 95%CI 1.63-1.94)、初産(RR 1.80, 95%CI 1.66-1.93)、腎疾患(RR 2.66, 95%CI 1.97-3.58)、甲状腺疾患(RR 1.58, 95%CI 1.20-2.08)、本態性高血圧(RR 10.11, 95%CI 6.98-14.64)、糖尿病(RR 1.99, 95%CI 1.60-2.49)であった。

子癇(n=196)では、初産(RR 2.46, 95%CI 1.78-3.38)、中枢神経系の合併症(RR 3.15, 95%CI 1.32-7.50)であった。

妊娠37週未満の前期破水(pPROM)(n=9,394)では、初産(RR 1.21, 95%CI 1.04-1.42)が有意なリスク因子であった。一方、本態性高血圧では、RRが0.29, 95%CIが0.15-0.57と、リスクが低下する

ことが明らかとなった。

頸管無力症(n=3,920)例では、初妊娠、初産では頸管無力症の相対リスクが0.36, 0.76と低下していた。つまり頸管無力症は経産婦に多いということになる。その他のリスク因子として喫煙(RR 1.62, 95%CI 1.27-2.07)、排卵誘発剤の使用(RR 1.40, 95%CI 1.05-1.88)、体外受精(RR 1.59, 95%CI 1.16-2.19)が抽出された。偶発合併症では子宮疾患が頸管無力症の9.6%に認められ、RR 1.99, 95%CI 1.68-2.36であった。

絨毛膜羊膜炎(CAM)(n=3,419)では、リスク因子では初産(RR 1.88, 95%CI 1.66-2.13)と喫煙(RR 1.48, 95%CI 1.16-1.89)が抽出された。一方、排卵誘発剤の投与ではRRが0.70, 95%CIが0.51-0.97とCAMの頻度が低下することが明らかとなった。

■ 妊婦健診に用いる胎児発育曲線の妥当性に関する検証

1) 出生時体重基準曲線の検討

日産婦DBから233,099例(37週以下の早産症例31,140例)を用いて、出生時の体重による基準曲線と小川曲線との比較を試みた。90パーセントイルと中央値はほぼ同等であるが、5パーセントイル値は明らかに今回作成した基準値のほうが妊娠26週から37週で下方に変位していることが示された。これは男児経産、女児初産・経産のグループでも同様の結果であった。

2) 超音波計測による推定時体重(EFW)の基準値(発育曲線)についての検討

超音波計測による以下の胎児体重推定式(篠塚曲線)は、

$$EFW=1.07 \times BPD^3 + 3.42 \times APTD \times TTD \times FL$$

$$EFW=1.07 \times BPD^3 + 0.30 \times AC^2 \times FL$$

を用いて、正期産かつ正常発育(AFD: Appropriate for Date)で出生した児の妊娠中の超音波計測データを使い算出されたものである。その推定誤差を検討するために、出生前3日以内に超音波胎児計測をおこなった1,209例で出生時体重(BW)と推定児体重(EFW)の関連を検討した。EFWと出生時体重(BW)の関係がリニアで非常に高い相関を得ていることが証明された。推定式の固有の体重域や妊娠週数などによる偏りも、上記の推定式を用いれば、出生体重別の推定誤差、妊娠週別の推定誤差もほぼ全域で一定とってよいことが示された。全体でEFWの推定誤差は $-0.19 \pm 8.4\%$ であった。

EFWによる基準曲線と小川らの基準曲線(男児初産)を重ね合わせると、実際の出生児のデータで

ある小川曲線が妊娠 27 から 36 週で下方に変移していることが示された。これは早産に至った児は、理想的な発育をとる児に比較すると、やはり全体的に体重が軽い可能性があることを示唆するものと考えられた。

■ 妊婦自身によるリスク評価の現状と問題点

周産期事象（自然経膈分娩以外の介入分娩（吸引分娩、鉗子分娩、帝王切開）、出血、早産率、低出生体重児、新生児仮死の発生率、児死亡）は、スコアの点数が上昇するほど上昇して、その判別は初診時より向上した。

産科診療所での妊婦の妊娠リスクスコアは周産期センターの妊婦より高得点の割合が少なかった。

研究 2：妊婦健診体制の整備

■ わが国の産科医療の現状 トレンドの分析

- 1) 最近の分娩施設：分娩取扱施設数は一貫して減少しているが、診療所に関しては下げ止まった感がある。
- 2) 施設別の出生割合の変化：病院の割合の減少分を診療所が補うという形になっている。
- 3) 施設当たりの出生数の変化：出生数はどの分娩施設類型でも減少しているが病院において著しい。1施設当たり出生数は増加していた。
- 4) 産婦人科医の勤務施設：年齢によりその勤務先を変化させる傾向があり、大学病院→一般病院→診療所という方向で異動することである。
- 5) 産婦人科医の減少：出生数の減少の関係：出生数の減少よりも急速に産婦人科医の減少が進行している。
- 6) 60歳未満の産婦人科医の勤務場所の変化：病院勤務産婦人科医は 11%減少し、診療所勤務医は 14%増加している。
- 7) 男女別の 60歳未満の産婦人科の勤務場所の変化：男性病院勤務医は 16.3%の減少、女性病院勤務医は 27.9%の増加、男性診療所勤務医は 8.3%の増加、女性診療所勤務医は 76.4%増加していた。短期間のうちに医療現場における産婦人科医の構成と働く場所に大きな変化が起きているのが明らかである。
- 8) 産婦人科学会員における性別構成：40歳代から明らかに女性の増加、男性の減少が認められている。
- 9) 産婦人科医の年代別女性率：50歳代では女性の割合は 10%前後であるのに対し 30歳代では 50%、20歳代では 70%に達している。
- 10) 産婦人科医の分娩取扱施設への勤務状況：男

性においては研修開始後 15年間で 80%以上の医師が分娩取扱施設に勤務していた。これに対して女性医師は、経過とともに分娩施設勤務の割合が減少し、11・15年では 50%近くまで低下することが明らかとなった。

- 11) 分娩取扱施設における産婦人科勤務医師数：分娩施設全体の 46%が一人産婦人科医、71%が 1・2人、という実態が示された。

■ 未受診妊婦の現状と問題点

国内の統計解析と比較すると、分娩時年齢は 15歳から 24歳の低年齢層に、分娩歴は第 3子以上の多産婦の割合が高かった。婚姻状況では、未婚・離婚例の数が既婚例を上回っていた。職業をみると、無職の例が最も多かった。未受診の主な理由としては、経済的理由を挙げる例が最も多く、気づかなかったという例や、家庭の事情によるものがこれに続いた。合併症を持つ妊婦が多く、PIHは 7.6%、妊娠糖尿病は 4.3%、既往帝王切開は 7.7%、前置胎盤は 2.9%、早剥 1.9%であった。

未受診妊婦のうち、26例(12%)は自宅や車中、公園などの施設外で分娩していた。中には陣痛が発来しても受診せず、周囲が気づき通報したり、全身状態が悪化して初めて病院を訪れた症例もあった。こうした症例の帝王切開率は 22%で、通常の帝王切開率に留まった。妊産婦死亡は調査症例に認められなかった。

新生児は、未受診妊婦では低出生体重児の割合が明らかに高率で、国内統計と比較すると、2500g未満の低出生体重児は 3.7倍、1500g未満の極低出生体重児は 22倍、超低出生体重児は 12倍であった。児の転帰としては、死産率は 2倍、周産期死亡率は 8.5倍であった。

施設によって差はあるものの、全体で 14%の児は出生後、乳児院で保護された。また、未受診妊婦の中には、複数の児を乳児院へ入所させている者や、入院助産制度を利用し、本人の負担金はなく分娩し、出生児を乳児院保護とし、今まで通りの生活へ戻る者も存在した。

43%もの妊婦に未払い金があり、保険についても、いずれかの健康保険に加入しているのは、126例(60%)に留まり、生活保護の妊婦は 15例(7%)、未保険の妊婦は 48例(23%)に上った。

■ モデル地域における妊婦健診の現状と問題点

◆ 栃木県

一次・二次および三次施設における GBS スクリーニングはすでに広く実施されていた。骨盤位分娩

を行う施設は、極めて少なくなっていた。また、骨盤位分娩実施時の文書による同意取得率は低かった。一次・二次施設では、VBAC 実施率は低かった。また、VBAC 実施時の文書による同意取得率は低かった。IUGR 診断における胎児体重基準値の使用はかなり普及していた。一次・二次施設において、未分画へパリン投与後5-7日での血小板数チェックは50%未満であった。鉗子分娩の実施は、一次施設で最も低く、多くは吸引分娩のみで対応されていた。

◆ 岐阜県

1) 岐阜県の妊婦健診の実態

岐阜県の妊婦健診内容や回数は基本的には各診療施設の裁量に任されているが、大きな差は認められなかった。大部分の妊婦はおおむね健診には積極的であり、十分な管理が行われていると考えられた。

2) 妊婦健診受診券交付状況

妊婦健診の補助として各自治体が受診券を発行している。しかし、この受診券の発行枚数が3枚から12枚まで大きくばらついていて、地域格差を生じていた。受診券の使用法や差額の請求方法も居住地区、医療施設で異なっていた。

3) 母子手帳交付状況

母子手帳交付の際に渡される数多くの資料や副読本を、ほとんどの妊婦がこれらに目を通すことがないことが分かった。また妊婦自身が記載する場所が極めて制限されており、しかもそのページに医療機関が検査結果を記入している場合が数多く認められていた。

4) 行政との協調

望ましい妊娠生活を送るためには地域の保健師の関わりが必要という認識が生じてきた。そこで、保健師に対する講習会の開催が提案され、妊婦健診の有効性と活用法について講演する機会を得て、県内各地で開催された。

■ 助産師からみた妊婦健診体制の現状と問題点

助産師15名、育児中の母親19名より協力が得られた。助産師に対しては1回目の調査結果を集約して、再度同じ内容で調査を依頼した。自由記述された母子健康手帳に関する意見や要望は以下のように要約された。

1) 母親から

カルテに記載された内容(パースプラン、検査結果など)、自由に記入できる覧、貼付するスペース、生後(6歳くらいまで)の記録の予備欄、次の健診までの記録が欲しい、見やすい工夫が必要、全国で手帳のサイズを統一して欲しいなどが必要とされた。子宮底や腹囲の測定は不要との意見がみられた。

産後の記録では、毎日書き込めるスペースや育児に関するコラム(育児上のコツ)、母乳推進だけでなくいろいろな状況にある人の立場を考慮した情報が必要とされた。

2) 助産師から

子宮底他、超音波検査による胎児情報や検査結果の貼付する欄、体重曲線の場所に避妊時の身長、体重、BMIなどの記入、医師・助産師への質問事項、健診の記録欄と関連する保健指導項目が必要とされた。腹囲の測定は母親と同様に不要との意見がみられた。

育児手帳として家族が共有できる体裁がよいとの意見が出された。

研究3: ハイリスク妊娠発症予知マーカーの開発

■ 母体血漿遺伝子を用いたPIHの予知

研究A:

妊娠後期にPIHを発症した症例(n=62)で、7種類の遺伝子で15-20週の時点から既に有意に遺伝子発現量が増加していた。ROC curveを用いて、これらの遺伝子発現量によるPIH発症予知の可能性について検討したところ、単一マーカーとしては、FLT-1が、次いで、ENGが優れたPIHの予知マーカーであることが分かった。さらに、単一の遺伝子による予知精度に比較し、7種類全てを組み合わせることで、その精度が最大限に高まることが分かり、その組み合わせで妊娠高血圧症候群の84%が、疑陽性率5%で予知できることが分かった。

研究B:

絨毛検査で90例の余剰絨毛を採取した。その内、5例がその後にPIHを発症した。5例のうち2例は早発型の重症PIHであり、帝王切開で分娩した。3例は軽症PIHであった。この5例のPIH症例と25例のランダムに選んだ正常コントロールを対象に検討を行った。

その後、VEGF、FLT-1、PlGF、TGF- β 1、ENG、HO-1、SODの遺伝子発現量を同様にreal-time PCRで測定したところ、将来、PIHを発症した症例でVEGF、FLT-1、TGF- β 1、ENGの遺伝子発現が有意に高値を、さらに、PlGF、HO-1、SODの遺伝子発現

は有意に低値を示した [$p < 0.05$, Rank analysis and nonparametric analysis (Mann-Whitney U test)].

研究 C :

PIH 発症後の胎盤の PP13 発現は S 細胞優位であった。また、正常の絨毛 S 細胞と比較し、PIH では、発現が低下していた。次に、CVS で採取した妊娠 11 週の絨毛では、その後に PIH を発症する症例の PP13 発現が、既に低値を示すことがわかった。

- 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形計測と血清 sFlt1:PIGF 比及び sEng 反復測定による早産 妊娠高血圧腎症発症予知法の開発

【sFlt1:PIGF 比の妊娠中の正常域の決定】

sFlt1, PIGF, sFlt1:PIGF 比, および sEng の 4 指標について、正常妊婦 85 例の妊娠 20~39 週でのデータの分布を示した。各々の指標は各週数で対数変換した場合、正規分布を示した。この分布を最も近似する平均値の数式を決定した。sFlt1 と PIGF では在胎週数に関わらずデータの範囲はほぼ一定であったが、sFlt1:PIGF 比と sEng では、在胎週数とともにその分布は幅広くなっていた。さらに、在胎週数と SD の関係を最も近似する数式を求め、最終的に 95% 値および 5% 値を決定した。

D. 考察

研究 1 : 母子手帳の充実

- 産科合併症の特性に関する研究

母子健康手帳に新たな情報を付け加えるという目的のために、本研究を企画した。すなわち、産科合併症の特性を統計学的に明らかにすることにより、妊娠週数の意義付けや危険因子を明らかにした。そして、リスク因子を抽出する目的で、今回はケース・コホート研究で統計解析を行った。

リスクやリスク比を直接推定できる解析での特徴も、本研究班の課題にとって利点となる。特に、基盤コホートである日本産科婦人科学会周産期委員会の周産期登録データベースから抽出したコントロール群（部分コホート）での特徴を、全国出生統計と比較して、その代表性などを検討できることは、ケース・コホート研究を研究デザインとして採用する大きな利点である。加えて、指定した部分コホートを共通のコントロール群として、多くの疾患発生に利用できることは、本研究課題に適したものといえる。

今回の産科合併症 19 疾患において分娩週数を検討したところ、貧血と重症妊娠悪阻以外、全て

早産となった。コホート群と比べて、統計学的に有意な差となった。

海外の疫学研究では、早産の危険因子として、早産の既往 (RR 10-25)、母体の年齢と経産 (RR 1.3-1.5)、喫煙 (RR 1.4-1.9)、多胎妊娠 (RR 1.5-3.0)、高血圧合併妊娠 (RR 1.8-3.0)、妊娠高血圧症候群 (RR 2.1-4.0)、前期破水 (RR 2.4-4.9)、羊水過多症 (RR 1.5-10.0)、血栓性素因 (Thrombophilia) (RR 3.0-7.0) がある。最近の population-based retrospective cohort study の 2 論文で、初回の分娩が帝王切開の場合に常位胎盤早期剥離のリスク因子になることが報告されている。

今回の解析で分析できた項目の中で、再確認できたのは、母体の年齢と経産、喫煙、PIH の 4 項目であった。データベースの中に既往歴が詳しく記載されていなかったこと、多胎妊娠は解析項目から除外されていたことより、これらの因子が我が国においても、危険因子であるかどうかは不明である。一方、今回の検討では、高血圧合併妊娠、前期破水、羊水過多症などの因子は有意な危険因子とはならなかった。逆に、糖尿病は早産を減少させる因子であることが示された。この関連は今までには報告されておらず、確認する必要がある。

同様の検討を、PIH、子癇、前期破水、CAM、頸管無力症について行った。結果で示されたリスク因子には、以前報告された因子（年齢、初産など）に合致するものもあり、新たに示された因子もある。データに関する詳細な検討を今後続けていかなければならない。しかしながら、我が国の疫学ではこれまでされてこなかったケース・コホート研究を用いた新しい手法によって導かれた結果である。

次年度は、残りの産科合併症について、リスク因子の抽出を完了する予定である。また、我が国の現状を反映した新たな対照群を設定して、リスク因子がより鮮明になるように検討していく予定である。

- 妊婦健診に用いる胎児発育曲線の妥当性に関する検証

従来、胎児の発育の指標として、出生時の体重などが用いられてきた。この目的で作られたのが出生時基準曲線で、本邦では小川らの基準が用いられているが、子宮内における胎児の評価を行うにはこのようにして作られた基準値を用いることに問題があることが指摘されてきた。37 週以前の基準値はあくまでも“早産に至った児”の基準値で、基本的に理想的な子宮内環境の正常発育を必ずしも表してはいないと考えられるからである。

産科の臨床においては胎児の発育が正常である

か否かを prospective な観点から判断することが重要であり、超音波計測により算出された推定児体重 (EFW) は EFW で作成された基準値で評価すべきものと考えられる。EFW の精度は妊娠週数・胎児の体重の程度に関わらずほぼ一定で $\pm 10\%$ 以下の推定精度であることが再確認された。したがって、正常新生児であった児の推定体重の値は、理想的環境にある子宮内胎児発育を表す基準値として用いることには妥当性があることが示された。

いずれにしても発育は単一のポイントでなく経時的な EFW の変化、すなわち発育のベクトル・速度をみて総合的に発育は評価すべきであり、この意味からも発育曲線上に EFW をプロットすることは妊娠管理上も、妊婦への情報提供という意味でも重要なことであると考えられる。

■ 妊婦自身によるリスク評価の現状と問題点

周産期センター、一般診療所での妊娠リスクスコアの検討結果が同様であったことは、本スコアが日本全国で使用できることを示している。

現在、インターネットの妊娠サイトでも、簡単に点数が計算できるようになっている。母子手帳にもすでに掲載されている県もあり、一般妊婦が自分のリスクを知ることが可能となったことは極めて有用である。このことから、全国で使用される母子手帳への掲載が強く求められるが、普及にはもう少し簡便で一般妊婦が記入しやすい形態を検討する必要がある。

研究 2：妊婦健診体制の整備

■ わが国の産科医療の現状 トレンドの分析

- 分娩数の減少よりも急速に分娩施設の減少がおきており、結果的に施設当たり分娩数は増加し、分娩取扱における妊産婦の側の「集約化」が進行している。
- 新規産婦人科専攻医における女性の絶対数及び割合が著しく増加しており、それとともに男性の絶対数及び割合が低下している。
- 新規専攻医は病院においてそのキャリアを開始することが多いので、新規専攻医の数や構成の変化の影響はまず病院で「分娩取扱からの撤退」という形で顕在化している。
- 分娩取扱における病院の役割の地盤低下の中で相対的に診療所の重要性が高まっている。
- 産婦人科医において、病院から診療所へ勤務場所を移す傾向が強まっており、病院の診療能力の脆弱化をさらに進行させている可能性

がある。

- 分娩施設の集約化に対応して医療資源を充実させていく際には、妊産婦側の「集約化」および医師の側の病院から診療所へという基本的トレンドを十分に考慮し、分娩施設における病院と診療所の利点を拡大し欠点を補うための、施策を検討する必要がある。

■ 未受診妊婦の現状と問題点

未受診妊婦の背景

経済的理由だけでなく、妊娠そのものに対する不安感といった妊娠前教育の不足、社会的な孤立、未入籍、リピーターの存在、妊娠・出産に対する意識不足（妊婦健診の軽視や、出産に対する緊張感の不足）など様々な要因がある。

未受診妊婦による医療機関および社会の負担

医療側からの問題点が以下に集約される。

- 1) 妊娠週数の判定が困難で、合併症発見の遅延に繋がる。予期せぬ未熟性に遭遇し、新生児に対するリスクが増大する
- 2) 若年妊娠が多いので、育児に伴う経済不安や、健康不安、養育不安が複合的に介在し、社会的孤立により児童虐待などの発生リスクが高くなることが推測される。
- 3) ハイリスク妊娠のため、分娩取り扱い施設が制限され、訴訟リスクの増大が懸念される
- 4) 出産費用不払いに対する懸念が常に存在する

したがって、解決に当たっては、行政との連携が必須の課題となる。しかしながら、各種制度の手続きが煩雑で、しかも窓口が一本化されていないので、限られた時間内での手続きを完了させることが難しい場合もある。思春期からの母子保健対策のさらなる整備が必要と考えられた。

■ モデル地域における妊婦健診の現状と問題点

妊婦健診の重要性や必要性は地域では十分認識されていたと考えられる。

母子手帳・妊婦の情報が詰まったものであるが故に、すべての妊婦の情報がより正しく明確に理解できるような工夫が望まれると考えられた。

一方で母子手帳は医療者にとっての情報源であると同時に、妊婦自身の大切な記録でもある。したがって妊婦自身がさまざまな思いを書き込むスペースをしっかりと確保することも重要と考える。

今回は岐阜県保健医療課との協力体制を構築する中で、地域の保健師を対象とした妊婦管理についての講習会を開催することができた。

産科医以外の医療者である助産師、看護師、そして保健師の果たす役割に期待しなければならないが、進化する妊娠・出産の管理に対応できるように、医師以外の医療者に対する啓発活動が重要と考えられた。

■ 助産師からみた妊婦健診体制の現状と問題点

1) 母子健康手帳の現状

妊婦は、母子健康手帳が交付された時から行政による母子保健サービスが開始され（一部ハイリスク妊婦者を除く）、妊婦健康診査の定期受診勧奨をはじめ妊娠・育児等に関する情報提供や必要時は福祉サービスの支援が提供されている。

出産の安全性に対する妊産婦の期待は高く「無事に生まれて当たり前」と認識されている観がある。医学的管理下で出産する妊婦の中には、現在の週数を把握していない者や、パンフレットを読むように勧めても実践しない妊婦と出会うことも多く、医療従事者に「お任せ」で出産を迎える者が多い。

したがって、医療従事者に「お任せ」の妊婦たちの主体性を引き出すためには、母子健康手帳の目的でもある「健康に対する自覚を高める」ために、手帳の活用を工夫することが必要であると考える。

2) 妊婦のニーズの多様化とその対応

インターネットや商業誌による情報が氾濫し、妊産婦は、妊娠・出産・育児に対して自分流に解釈し、漠然とした不安を抱いている者が少なくない。このような現状においては、できるだけ同じ助産師が関わり、個々の妊婦の成長やニーズを把握しながら主体性を引き出すことが必要である。

さらに、分娩の集約化により特定の医療機関に妊婦が集中することを踏まえると、妊婦の社会的・心理的側面を理解するために必要な情報のあり方、その情報を活用した継続的な関わりができるようなシステムの構築を検討する必要がある。

3) 今回の改定版に対する母親と助産師の反応

改訂版は妊婦が主体的に自分で記入する欄を多くしたものであり、それに対する母親と助産師の意見は、妊娠中のほぼすべての項目で「全くそう思う」「そう思う」が多く、賛成する者が多かった。しかし、妊娠週数のみは、そう思わないという結果であり、現状の妊婦健診で医療者が記載してい

ることに対する信頼感が高く、妊婦の自信のなさを示している。また、育児期に関しても「そう思わない」とそう思うが半々である項目などもみられ、今後のさらなる検討が必要である。

研究3: ハイリスク妊娠発症予知マーカーの開発

■ 母体血漿遺伝子を用いた PIH の予知

妊娠 15-20 週の合併症のない妊婦から血液を採取し、妊娠高血圧症候群をその後に発症する症例で、臨床症状のない妊娠中期にこれらの 7 種類の遺伝子発現に変化がみられるかを検討した結果、この時期に既にすべての遺伝子の発現量が有意に増加していた。このことは、これらの遺伝子が、妊娠高血圧症候群の病態形成に深く関与していることを示すものであり、さらに、これらのマーカーとなる遺伝子の組み合わせで、その後の妊娠高血圧症候群の発症予知が可能であることを示す。ROC curve を用いた検討で、単一マーカーとしては、FLT-1 が、次いで、ENG が優れた妊娠高血圧症候群の予知マーカーであることが分かった。さらに、7 種類全てを組み合わせることで、その精度が最大化できることが分かり、その組み合わせで妊娠高血圧症候群の 84% が、疑陽性率 5% で予知できることが分かった。

このように、母体血漿中 cell-free RNA を分析することで、いままで“Black Box”であった胎盤の機能的な変化が real-time にモニターできる。この方法は、妊娠高血圧症候群の発症予知のみではなく、妊娠高血圧症候群やその他の妊娠合併症の病態形成メカニズムの研究にも利用できると考えられる。さらに、妊娠高血圧症候群などの新しい治療法や予防法の開発にも寄与するものと期待される。

■ 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形計測と血清 sFlt1:PIGF 比及び sEng 反復測定による早産妊娠高血圧腎症発症予知法の開発

sFlt1, PIGF, sFlt1:PIGF 比、および sEng の 4 指標の 95% 値および 5% 値を決定した。これにより、妊娠 16~19 週、20~23 週における子宮動脈血流速度波形の RI あるいは NDI の 90% 値以上を呈する妊婦、妊娠 16~23 週の外来血圧 130/85mmHg 以上を呈する妊婦、及び既往 PIH などの PE ハイリスク妊婦を対象に、妊娠 16 週以降、4 週間毎に sFlt1:PIGF 比、sEng 値を測定し、異常値の出現を追跡していくことが可能となった。

これまでの血管新生関連因子と PE との関連を調べた研究において、血管新生関連因子の変化は、早発型 PE において、遅発型 PE よりもより顕著で

あることが明らかにされた。従って、血管新生関連因子を用いて PE の発症予知を行う場合、その対象を preterm PE に限定することは妥当な選択と考えられる。

このような妊婦健診システムの充実によって、産科合併症の予防あるいは早期治療が可能となり、ひいては母体死亡の数を減少させるだけでなく、周産期救急医療体制を補完することにもつながる。それらを通して国民医療費の削減にもおおいに貢献することが期待される。

E. 結論

1) 本研究班の課題では、ケース・コホート研究のデザインをとることが、最も妥当で効率的な分析を導けると考えられた。大部分が早産に至る産科合併症のリスク因子を明らかにするためには、本法を用いるべきである。

2) 出生前の胎児管理においては、理想的な環境にいた胎児の発育を基準にしてその発育を評価すべきで、この意味では妊娠管理における子宮内発育曲線（基準値）に関しては EFW による発育曲線（基準値）を用いるべきである。EFW による発育曲線を子宮内胎児発育曲線として採用し、母子手帳に胎児発育の情報として記載されることが望まれる。

3) 妊婦自身によるリスク評価はトリアージに有効であり、この評価表を母子手帳に取り入れることを前向きに検討すべきである。

4) 妊婦健診体制の構築を検討する際には、現場の当事者が受入可能でなければ実現は不可能なので、現場の実態とその向かっていく方向性を前提として、現実的な施策を立案する必要がある。

5) 未受診に至る背景に、近年話題となることが多い、経済格差、地域格差などいわゆる格差社会の問題が見受けられた。一方で、妊娠に気づいていたが放置したなどという妊婦に、反復し未受診状態で出産を迎える場合が多く、いわゆる確信犯が存在する。こうした妊産婦へは、いかなる啓発活動や対応も効果が薄く、今後の課題となろう。

6) 本研究において提示される母子健康手帳とガイドラインとの整合性を計り、新母子手帳の有用性を検証していく。

妊婦健診は概ね施行されているが、妊婦は自身のマイナートラブルの対応に戸惑っている。

次年度は、医療機関や妊婦に対する 2 県共通のアンケートなどを作成して、望ましい妊婦健診のありかたや母子手帳のさらなる充実について検討を進めていきたい。

7) 妊婦が妊娠・出産・育児に主体的に向き合えるようなツールとなる、母子健康手帳の改定案を作成することが必要である。

8) 日本人の妊娠初期から中期の血液をサンプリングしており、日本人のサンプルでも同様の結果が導き出せるかを検討していきたい。同時に、母体の細胞成分由来の遺伝子発現 (cellular RNA) でも胎盤の機能変化が評価できることを確認しており、そのサンプルも同時に採取しているの、それを用いた予知の可能性についても検討する予定であり、cell-free RNA と cellular RNA のどちらが優れたマーカーになるかについての比較も行いたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 「主任分」

論文発表

1. Matsushita E, Matsuda Y, Makino Y, Sanaka M, Ohta H (Risk factors associated with preterm delivery in women with pregestational diabetes) JOGR 2008;34(5):851-857

2. 松田義雄 妊産婦健診の目的と意義 母子保健情報 特集 妊産婦健診・乳幼児健診 2008;58:2-5, 2008

(斜体は参考文献)

1. 母子保健の主なる統計—平成 18 年度刊行—2006 母子衛生研究会

2. Miodovnik ML. Prediction of preeclampsia *Semin Perinatol* 1999;23(1):45-57.

3. Friedman SA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. In Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*, 2nd ed. Stanford, CT, Appleton & Lange, 1999, p201

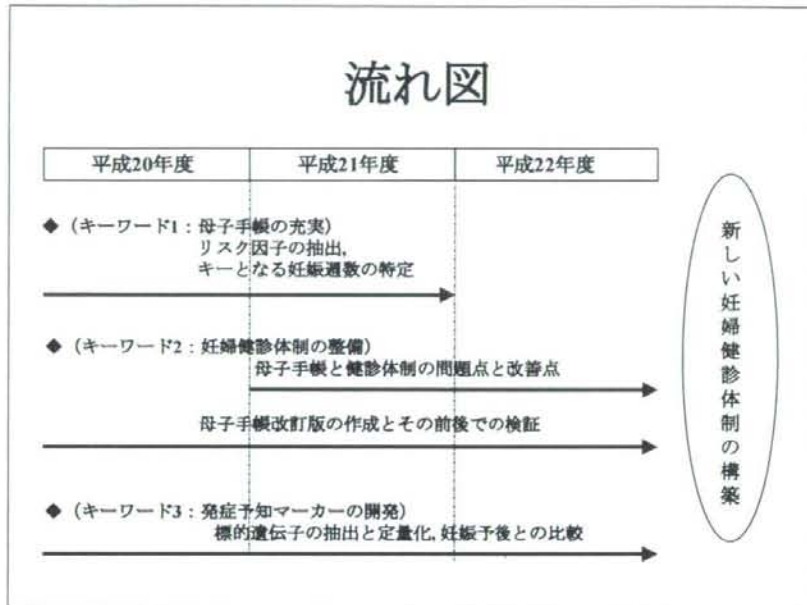
4. Jacobson SL, Imhof R, Manning N et al. The value of Doppler assessment of the uteroplacental circulation in predicting preeclampsia or intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1999;162:110-118.

5. Charvarria ME, Lara-Gonzalez L, Gonzalez-Gleason A et al. Maternal plasma cellular fibronectin concentration in normal and preeclamptic pregnancies: A longitudinal study for early prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1212

6. Zeeman GG, Alexander JM, Milntire DD et al. Homocysteine plasma concentration levels for the prediction of preeclampsia in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:574

7. Takacs P, Green KL, Nikaeo A et al. Increased vascular endothelial cell production of interleukin-6 in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:740.
 - Livingston JC, Haddad B, Gorski LA et al. Placental growth factor is not an early marker for the development of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1218.
 8. Levine RJ, Qian C, LeShane ES, et al. Two-stage elevation of cell-free fetal DNA in maternal sera before onset of preeclampsia *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:707
 9. Bower S, Bewley S, Cambell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. *Obstet Gynecol* 1993;82:78.
 10. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Okai T, Takabayashi H, Kita M, Yura H, Kitagawa M. Development of noninvasive fetal DNA diagnosis from nucleated erythrocytes circulating in maternal blood. *Prenatal Diagnosis*. 2007 Sep;27(9):846-8
 11. Shiho Okazaki, Akihiko Sekizawa, Yuditiya Purwosunu, Antonio Farina, Noroyono Wibowo, Takashi Okai. Placenta-derived cellular messenger RNA expression in the maternal blood of pre-eclamptic women. *Obstet Gynecol* 2007, 110: 1130-1136
 12. 仁志田博司, 坂上正道, 倉智敬一 他. 日本人の胎児発育曲線 (出生時体格基準曲線). *新生児学会雑誌* 20(1):90-97, 1984
 13. 小川雄之亮, 岩村透, 栗谷典量 他 日本人の在胎週数別出生時体格基準値 *新生児誌* 34:624-632. 1998
 14. 超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値の公示について : *超音波医学*;30 (3) J415-438, 2003Shinozuka N, et al. Formulas for Fetal Weight Estimation by Ultrasound Measurements Based on Neonatal Specific Gravities and Volumes. *Am J Obstet Gynecol* 157(5):1140-1145, 1987
 15. 篠塚憲男 他 超音波胎児計測における基準値の作成. *超音波医学* 23(12): 879-888, 1996
 16. Shinozuka N et al. Ellipse Tracing Fetal Growth Assessment Using Abdominal Circumference : JSUM Standardization Committee for Fetal Measurements. *J Med Ultrasound* 8(2) :87-94,2000
- H. 知的財産権の出願・登録状況
- なし

流れ図



I 妊産婦健診

妊産婦健診の目的と意義

東京女子医科大学産婦人科・母子総合医療センター教授 まつ 松田 よし 義雄

キーワード 周産期死亡、妊産婦死亡、母子健康手帳、妊産婦健診、保健指導

はじめに

終戦後から約半世紀をかけて、わが国の母子保健は世界のトップクラスにかけ上ってきた。しかしながら、ここにきて、産科医療を取り巻く環境の劣悪化により、地域によってはこれまでのような産科医療提供体制の確保が難しくなっており、大きな社会問題となっている。体制の再構築は急務の課題であるが、一朝一夕で解決できるものではない。そのため、少なくとも今の母子保健レベルを低下させないために、何をすべきなのか？

妊産婦健診の意義と目的を、これまでの歴史を振り返りながら、改めて考えてみたい。

1. 周産期医療の特殊性

産科医療・周産期医療には、母と子の二つの命を同時に扱うという他の科には見られない特殊性がある。その他、以下にあげるような特徴がみられる¹⁾。

- **連続性**：妊娠・分娩・産褥・胎児・新生児の臨床経過は連続したもので、これらを切り離すことはできない。
- **緊急性**：状態が急変しやすく、一旦異常になると、急に症状が悪化し、死亡や後遺症に繋がりがやすい。
- **社会性**：母体救急の宿命があり、かつ救急性の故に医事紛争に繋がりがやすい。一方、妊産婦の日常生活は家庭を含めた社会と切り離せない。

- **人間ドック的性格**：高齢化、不妊治療の進歩あるいは内科外科的合併疾患管理の向上などが、ハイリスク妊娠の増加をもたらしている。異常分娩・産褥やハイリスク新生児の増加に繋がっていかないように、これらハイリスク妊娠を的確にピックアップできるようなスクリーニングが必要であるので、診察は人間ドック的な予防医学の性格を有しているといえる。

2. 妊婦健診の変遷

したがって、妊婦の診察は、特定の病気かどうかの「検診」ではなく、総合的に健康診断を行なう「健診」となる。

妊婦健診を充実させることで、母体死亡や周産期死亡の減少につながる実例は、過去の歴史が証明している。例えば、1909年にロンドンのQueen Charlotte Hospitalにpremature clinicが創設され、蛋白尿、胎位異常、狭骨盤などの今日でのハイリスク妊娠を取り扱うようになったのを発端とし、それが普及した結果、子癩患者が激減したことが認められ、prenatal careの重要性が認識された。アメリカでもこれよりやや遅れ、Zuspan FPらが、1920年以降、prenatal careの普及と子癩による母体死亡の減少とが歩調をそろえていることを発表している²⁾。

わが国においても、かつては妊娠・出産で医者が関与するのはきわめて例外的であって、昭和の初期まで、一般の正常経過と思われる妊婦が、妊娠中に医療機関でチェックを受ける健診システムはなかった。現在でも、世界の多くの地域では妊