

# TTTSのリスクを推定する分子診断法の確立を目指して —母体血漿中胎盤由来mRNAを用いた検討—

Cell-free placental mRNA as a predictive marker  
of TTTS later in cases of monochorionic twins

三浦清徳  
Kiyonori MIURA

山崎健太郎  
Kentaro YAMASAKI

三浦生子  
Shoko MIURA

中山大介  
Daisuke NAKAYAMA

増崎英明  
Hideaki MASUZAKI

---

日本産婦人科・新生児血液学会誌

Vol.18, No.2, 2009

# TTTSのリスクを推定する分子診断法の確立を目指して — 母体血漿中胎盤由来mRNAを用いた検討 —

Cell-free placental mRNA as a predictive marker  
of TTTS later in cases of monochorionic twins

三浦清徳  
Kiyonori MIURA

山崎健太郎  
Kentaro YAMASAKI

三浦生子  
Shoko MIURA

中山大介  
Daisuke NAKAYAMA

増崎英明  
Hideaki MASUZAKI

## 要 旨

双胎間輸血症候群 (twin to twin transfusion syndrome: TTTS) は一絨毛膜双胎の15~20%に認められる重篤な産科合併症である。しかし、その発症機序は不明であるため、TTTS発症を事前に推定することは困難とされる。臨床では、既に発症しているTTTSをQuintero分類で評価して、妊娠16週から妊娠26週までの例にレーザー凝固術を行い良好な治療成績を上げている。一方で、胎内手術には母児ともにリスクを伴うため、一絨毛膜双胎におけるTTTS発症を推定し予防管理を行うことの意義は大きい。本総説では、母体血漿中の胎盤特異的cell-free mRNAを用いたTTTS発症リスクの推定について紹介する。

## ABSTRACT

Twin to twin transfusion syndrome (TTTS) is seen in 15-20% of monochorionic diamniotic twins. However, we are not able to predict which cases have TTTS later, because the pathophysiology of TTTS remains unknown.

In clinical, the conditions in cases of TTTS were assessed by the Quintero classification, and the fetoscopic laser photocoagulation (FLP), which is performed in cases of 16-26 weeks of gestation, obtains satisfactory results in Japan. Meanwhile, in utero surgeries such as FLP are invasive approach and always have serious risk of both mother and baby. Therefore, the prediction and the prevention of TTTS later have a great significance in cases of monochorionic twins.

In this review, the possibility of cell-free placental mRNA as molecular predictive marker of TTTS later is mentioned.

*Key words; twin to twin transfusion syndrome (TTTS), cell-free placental mRNA, maternal plasma, microarray, monochorionic twins*

長崎大学医学部産婦人科 : Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

著者連絡先 : 〒852-8501 長崎市坂本1-7-1 長崎大学医学部産婦人科 三浦清徳

TEL: 095-819-7363 FAX: 095-819-7365 e-mail: kiyonori@nagasaki-u.ac.jp

## 1. はじめに

双胎間輸血症候群 (twin to twin transfusion syndrome: TTTS) は一絨毛膜双胎の15~20%に認められる重篤な産科合併症である。しかし、その発症機序は不明であるため、TTTS発症を事前に推定することは困難とされる。臨床では、既に発症しているTTTSをQuintero分類<sup>1)</sup>で評価して、妊娠16週から妊娠26週までの例にレーザー凝固術を行い良好な治療成績を上げている。一方で、胎内手術には母児ともにリスクを伴うため、一絨毛膜双胎におけるTTTS発症を推定し予防管理を行うことの意義は大きい。したがって、TTTS発症のリスクを推定するマーカーの同定が必要とされる。

## 2. 妊娠初期の一絨毛膜双胎に認める双胎間の差

## 2-1. 発育差

Figure 1の症例は妊娠16週にTTTSを発症したが、それ以前の妊娠12週の超音波検査で一児の頭臀長は6.28cm、他児のそれは5.46cmと双胎間に発育差を認めていた。膜性が一絨毛膜であれば一卵性と考え

られ、両児の遺伝的背景は同一である。したがって、一絨毛膜双胎の双胎間に認める発育差は、発生初期の双胎化の際に生じた受精胚の不均等分割に起因しているのかもしれない<sup>2)</sup>。私どもは、TTTSの原因は妊娠初期の時点からすでに存在している可能性があると考えている。

## 2-2. Nuchal translucency (NT) の差

妊娠12週の超音波検査で一児のNTは3.5mmであるのに対して、他児のそれは1.4mmであった (Figure 2)。NTの厚みと胎児染色体異常のリスクとの関連が知られているが、心血管系の循環動態の異常もまたNT肥厚の原因として報告されている。本例はその後TTTSを発症したため、妊娠初期の双胎間に認めたNTの厚みの差は、双胎間に生じた循環動態の異常すなわちTTTSの初期所見だったのかもしれない。一方、Figure 3の症例も同様に妊娠12週の時点で双胎間にNTの厚みの差を認めているが、その後TTTSの発症は認められなかった。

私どもは、双胎間に生じる循環動態の異常は妊娠初期の時点では未だ可逆的な状態にあるのではない



Figure 1. Monochorionic twins discordant for crown-rump length at 12 weeks of gestation (Case 1).

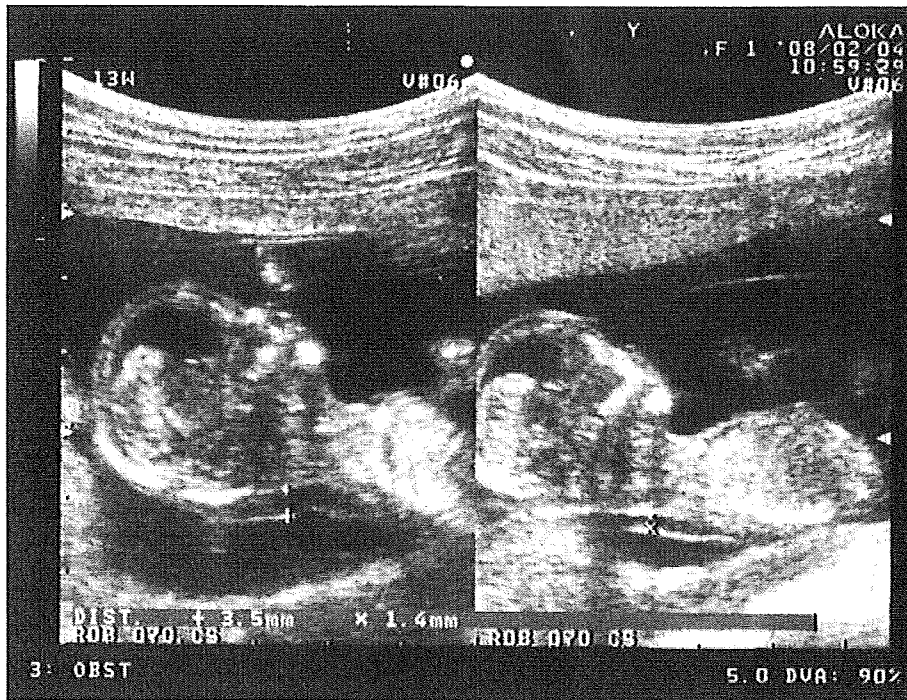


Figure 2. Monozygotic twins discordant for the thickness of nuchal translucency at 12 weeks of gestation (Case 1).

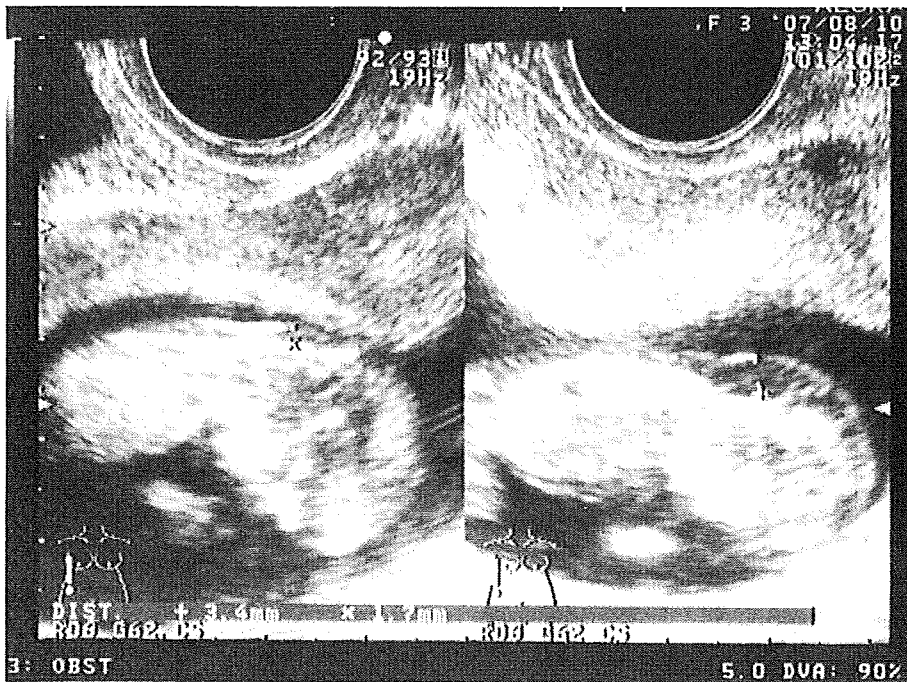


Figure 3. Monozygotic twins discordant for the thickness of nuchal translucency at 12 weeks of gestation (Case 2)

かと考えた。すなわち、妊娠初期の時点で一絨毛膜双胎におけるTTTS発症のリスクを推定できれば、TTTSを予防管理しうる可能性が見出せると期待された<sup>3)</sup>。

以上より、一絨毛膜双胎のなかには、既に妊娠初期の時点で双胎間に差を認めるものが存在しており、それらはTTTSの原因あるいは初期所見かもしれない。つまり、TTTSの病態は、症状が顕在化する以前の妊娠初期から既に存在しているものと予想された。そこで、妊娠初期から母体を通じて得られる胎児・胎盤の情報をモニターすることで、一絨毛膜双胎におけるTTTS発症のリスクを推定できないかと考えた。

### 3. 母体血漿中に流入する

#### 胎盤由来cell-free mRNA

近年、母体血漿中には胎盤由来cell-free mRNA (cell-free fetal/placental mRNA: cff-mRNA) が流入していることが明らかになり、cff-mRNA流入量と妊娠高血圧症候群との関連が報告されている<sup>4)</sup>。すなわち、cff-mRNAは母体を通じて得られる胎児・胎盤の分子情報であり、その定量化は産科合併症における胎児・胎盤機能を推定する分子マーカーとして期待される<sup>5)</sup>。

### 4. TTTS発症の有無と

#### cff-hPL mRNA流入量との関連

そこで、まず倫理委員会の承認を得て、TTTS発症とcff-mRNA流入量との関連について検討した<sup>6)</sup>。胎盤特異的遺伝子としてhuman placental lactogen (hPL) を、全体のmRNA量を定量するためにGAPDHを選択した。一絨毛膜性双胎17例を対象とし、インフォームドコンセントを得て妊娠12~22週に母体血を5mL EDTA採血し、1.6mLの血漿成分からキアゲンRNeasyキットを用いてcell-free mRNAを抽出した。採血時点では、いずれの症例もTTTSを発症していなかった。その後、TTTSを発症した5例をTTTS群と分類し、発症しなかった12例をno-TTTS群として、両群間のcell-free mRNA量を比較検討した。定量解析はABI7900 sequence detection systemを用いたone-stepリアルタイムRT-PCR法で行った。単胎妊娠の各妊娠週数におけるcell-free mRNA流

入量の中央値を基準にして、双胎妊娠の妊婦から採取した各サンプルの定量値をMultiple of Median (MoM) 値として算出した。

TTTS群、no-TTTS群およびコントロール群におけるcff-hPL mRNA量のMoM値 (最小値-最大値) は、それぞれ1.80 (0.89-3.81)、1.14 (0.77-1.35) および1.00 (0.82-2.05) であった (Figure 4)。一方、TTTS群、no-TTTS群およびコントロール群におけるcell-free GAPDH mRNA量のそれは、それぞれ2.20 (1.30-2.68)、1.09 (0.68-3.25) および1.00 (0.50-1.62) であった。TTTS群におけるcff-hPL mRNAおよびcell-free GAPDH mRNAの流入量は、no-TTTS群におけるそれと比較して、いずれもTTTSを発症する以前にすでに有意に増加していた (それぞれ、 $p=0.035$ および $p=0.045$ , Mann-Whitney's U test)。

以上より、TTTSが発症する以前から、のちにTTTSを発症する母体ではcff-mRNA流入量に変化を認めていることが明らかになった。つまり、母体血漿中

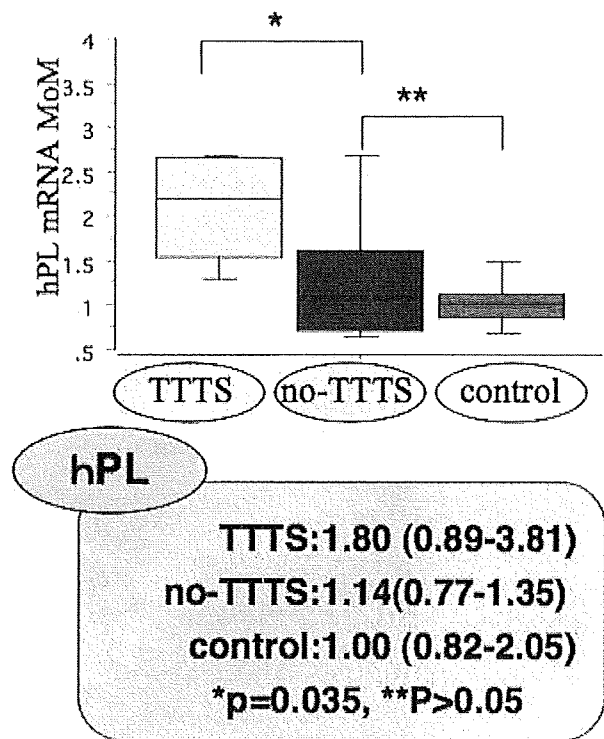


Figure 4. Increased level of cell-free hPL mRNA in maternal plasma from the pregnant women with TTTS.

hPL: human placental lactogen, TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome

へ流入する胎盤由来のcell-free mRNA定量化にはTTTSの発症を推定しうる可能性が示された。

5. 網羅的解析による

cff-mRNAの同定とその応用

次いで、より効率的かつ鋭敏なTTTSのリスク推定のため、複数の胎盤特異的遺伝子を同定した。同意を得て、妊娠中の母体血および胎盤組織を採取し、これらを1組とした。妊娠初期、中期および末期の各時期より2組ずつ、計6組について、Gene Chip Human Genome U133 Plus 2.0 Arrayを用いて約54,000個の遺伝子の発現状態を解析した<sup>7)</sup>。その結果、母体血球における遺伝子発現量に比して胎盤におけるそれが2,500倍以上の遺伝子を50個に絞り込んだ (Figure 5)。そのうち、母体血漿中で定量可能であった遺伝子は9個であった。その内訳は、妊娠性蛋白であるPSG2、PSG3、hPL、CGBおよびCGA、絨毛の進入あるいは母体・胎盤循環の形成

に重要なヒトレトロウイルスであるSyncytinおよびSyncytin-2、そして絨毛間の接着因子の働きをするADAM12および胎盤組織で強発現しているRAI14であった。

● 全体的なcff-mRNA流入量の変化とTTTSの有無との関連

PSG 2 におけるTTTS群およびno-TTTS群のcff-mRNA量は、それぞれ2.70 (1.93-3.02) および1.00 (0.59-2.19) であった。PSG 3 におけるそれらは、9.42 (3.84-16.7) および1.00 (0.50-1.62) であった。PSG2およびPSG3について、TTTS群における流入量はno-TTTS群におけるそれと比較して有意に上昇していた(それぞれ、 $p=0.002$ および $p=0.0016$ )。一方、ヒトレトロウイルスについては、SyncytinにおけるTTTS群およびno-TTTS群のcff-mRNA量は、それぞれ0.22 (0.17-0.25) および1.00 (0.61-1.31) であった。Syncytin-2におけるそれらは、0.57 (0.48-0.76) および1.00 (0.50-4.10)

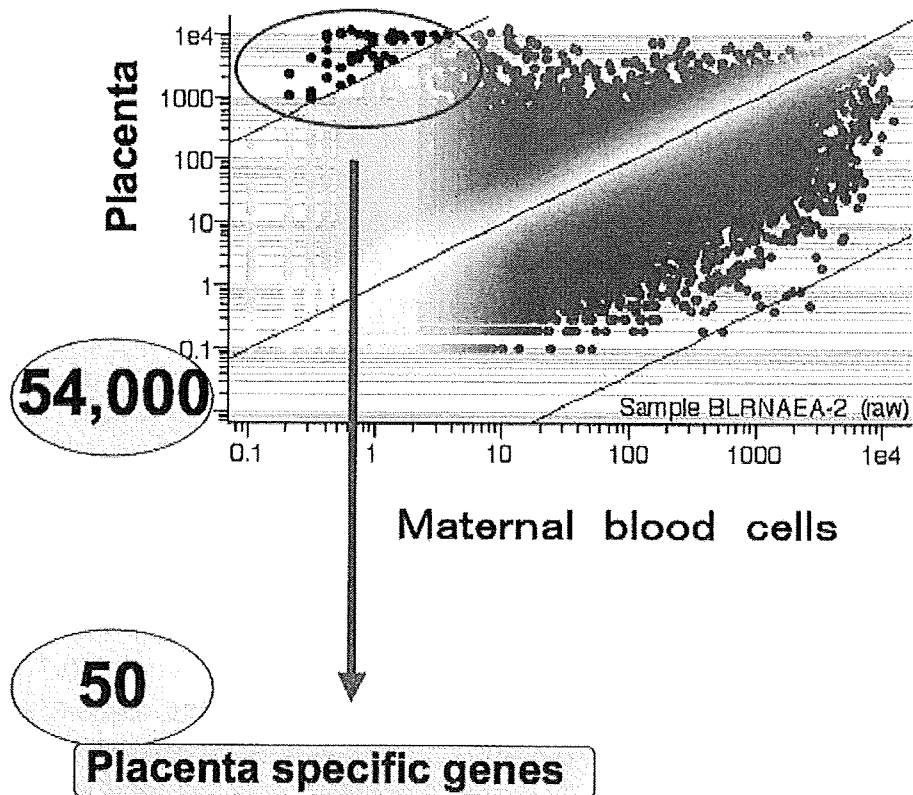


Figure 5. Microarray based screening of placenta specific genes in maternal circulation.

Table 1. Ultrasonographic finding and cell-free placental mRNA in maternal plasma.

Cases	Ultrasonographic findings during early pregnancy		TTTS	Quintero classification	Volume of circulating mRNA	
	Growth Discordancy	NT			hPL	PSG3
1	+	1.0/1.0	TTTS (19w)	III	3.81	3.84
2	+	5.0/2.0	TTTS (16w)	II	1.80	4.58
3	+	5.0/2.0	TTTS (29w)	III atypical	2.49	9.42
4	+	3.5/1.4	TTTS (16w)	III	2.46	2.25
5	+	3.4/0.9	No-TTTS		1.46	0.83
6	-	3.0/0.9	No-TTTS		0.98	1.14
7	-	3.0/1.0	No-TTTS		0.85	0.50
8	+	1.0/1.0	No-TTTS		0.81	1.00
9	+	1.0/1.0	No-TTTS		1.21	0.58

NT: nuchal translucency, TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome, hPL: human placental lactogen, PSG3: pregnancy specific beta-1-glycoprotein 3

であった。SyncytinおよびSyncytin-2について、TTTS群における流入量はno-TTTS群におけるそれと比較して有意に低下していた(それぞれ、 $p=0.0016$ および $p=0.027$ )。ADAM12についても同様に、TTTS群における流入量は0.39 (0.36-0.51)で、no-TTTS群におけるそれは1.00 (0.83-1.24)あり、TTTS群における有意なcff-mRNA流入量の低下を認めた ( $p=0.0018$ )。CGBおよびCGAそれぞれの流入量については、両群間に有意差は認められなかった。

母体血では複数のcff-mRNA流入量に変化を認めたことから、TTTSの発症には様々な要因が関連しているものと推察された。また、遺伝子の種類により母体血漿中へのcff-mRNA流入量が増加するものと低下するものが存在していることから、cff-mRNA定量化は胎児・胎盤機能を反映していると考えられた。

#### ● 双胎間に認めた初期所見、TTTS発症の有無およびcff-mRNA流入量との関連

妊娠初期に双胎間に発育差あるいはNTの厚みに双胎間で30%以上の差を認めた9例についてcff-

hPL mRNAおよびcff-PSG3 mRNA流入量を検討した (Table 1)。その結果、TTTS群におけるhPLのMoM値は1.80-3.81で、no-TTTS群におけるそれは0.81-1.46であった。一方、TTTS群におけるPSG3のMoM値は2.25-9.42で、no-TTTS群におけるそれは0.50-1.14であった。妊娠初期の双胎間に差を認めた9例のうち、TTTS群におけるcff-hPL mRNA流入量およびcff-PSG3 mRNA流入量はno-TTTS群におけるそれらより有意に上昇していた (それぞれ $P<0.02$ , Mann-Whitney's U test)。

以上より、TTTS発症リスクの推定には、まず1) 妊娠初期の超音波検査で膜性診断を行う、次いで一絨毛膜双胎と診断された例に、2) 分子診断として母体血への流入する複数の胎盤特異的cff-mRNAを定量化することが有用と考えられた。

#### 6. おわりに

母体血漿中には複数の胎盤由来cell-free mRNAが流入しており、その流入量を総合的に評価することでTTTS発症のリスクを推定し、病態解明の手がかりを得るものと期待された。TTTS発症の推定は

その早期発見につながる。今後、TTTSの予防法の開発に期待したい。

文 献

- 1) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333-40.
- 2) Masuzaki H, Miura K, Yoshimura S, Yoshiura K, Ishimaru T. A monozygotic twin pregnancy discordant for acardia and X-inactivation pattern. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 17: 102-4.
- 3) Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527-32.
- 4) Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Okazaki S, Nakamura M, Samura O, Fujito N, Okai T. Cell-free mRNA concentrations of CRH, PLAC1, and selectin-P are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Prenat Diagn* 2007; 27: 772-7.
- 5) Lo YM, Chiu RW. Prenatal diagnosis: progress through plasma nucleic acids. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 71-7.
- 6) Miura K, Yamasaki K, Miura S, Yoshiura KI, Shimada T, Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H. Circulating cell-free placental mRNA in the maternal plasma as a predictive marker for twin-twin transfusion syndrome. *Clin Chem* 2007; 53: 1167-8.
- 7) 三浦清徳：双胎形成のメカニズムとその異常に関する分子遺伝学的検討. *日本産科婦人科学会雑誌* 2007; 59(10): 1814-25.



# Nuchal translucency : NT

三浦 清徳・増崎 英明

# Nuchal translucency: NT

長崎大学医学部産婦人科 三浦清徳  
増崎英明

## はじめに

Nuchal translucency (NT) とは、妊娠初期の超音波検査で胎児後頸部に認める低輝度エコー領域のことである(図1 a)。NT そのものはすべての胎児が有する超音波所見であり、必ずしも異常を示すものではない。

90年代前半に胎児のNT肥厚と染色体異常との関連が報告され、欧米では母体年齢および母体血清マーカーに加えてNT計測値を用いたダウン症胎児のスクリーニングシステムが確立している。一方、本邦にはそのようなスクリーニングシステムは存在しない状況でNTが計測され、NT肥厚の説明と解釈をめぐり医療現場で混乱を生じている。

本稿では、本邦におけるNTの現況と問題点、およびNT肥厚を認めたときの対応について述べる。

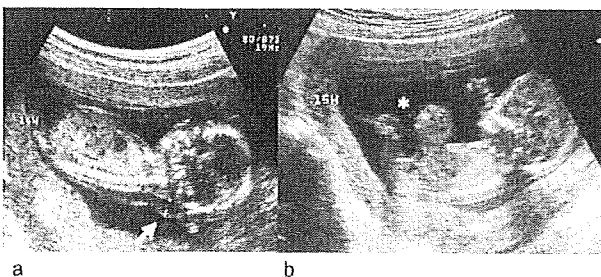


図1. 超音波検査を用いた出生前診断

- a. 妊娠14週の胎児に認めるNT (→): スクリーニング検査  
b. 妊娠15週の胎児に認める臍帯ヘルニア (\*) : 精密検査

## 1. スクリーニング検査と精密検査

出生前診断は、スクリーニング検査と精密検査に大別される(表1)。前者は主に一次施設で施行され、全妊婦を対象にハイリスク群を選別する検査である。超音波検査、母体年齢、母体血清マーカーなど非侵襲的な検査法が選択され、ハイリスクと判定されたものには精密検査を施行できることが必要である。一方、後者は主に高次施設で施行され、超音波検査など非侵襲的なものから羊水検査、絨毛採取など危険を伴う検査法が選択されるため、妊婦が事前に検査の必要性を認識しておく必要がある。

したがって、産婦人科医が行う胎児の超音波検査には、スクリーニング検査であるものと精密検査であるものの両方が存在している。すなわち、超音波所見による対応を誤らないためには、産婦人科医はそれぞれの超音波所見がスクリーニング検査なのか、あるいは精

表1. スクリーニング検査と精密検査

	スクリーニング検査	精密検査
対象	全妊婦	ハイリスク妊婦
目的	ハイリスク群の選別	確定診断
方法	超音波検査、母体年齢 母体血清マーカー	超音波検査、MRI、羊水穿刺 絨毛採取、臍帯穿刺
必要条件	陽性者には精密検査 を施行できること	妊婦が検査の必要性を認識 していること
危険性	ほとんどなし	可能性あり
施行施設	一次病院	高次病院

(増崎 産婦人科治療 2001)

密検査なのか認識して検査を行うことが大切である。例えば、妊娠15週における臍帯ヘルニアの超音波所見は形態異常と確定診断されるため、この超音波検査は精密検査として行われたことになる(図1 b)。一方、NTは厚くなるほど染色体異常のリスクは上昇するが、母体年齢が高齢になるにつれてそのリスクはさらに上昇する。これは、染色体異常のリスクにはNT肥厚以外に母体年齢も関連していることを示しており、NT肥厚は必ず染色体異常を示すわけではないことがわかる。NT肥厚を伴う胎児が染色体異常なのか否かを知るには、超音波検査のみでは判定不能であり、精密検査として染色体検査を受ける必要がある。すなわち、検査を行う産婦人科医も検査を受ける妊婦も、NTはスクリーニング検査であるという認識を共有しておかなければならない。

## 2. 本邦におけるNTの現況と問題点

欧米では、超音波専門医あるいは超音波検査士による胎児の超音波スクリーニング検査は妊娠中1-2回のみ施行され、NTは妊娠初期のスクリーニング項目のひとつに加えられている。そして、ダウン症のスクリーニング検査として、“母体年齢”、“母体血清マーカー”および“NT計測値”それぞれを連続変数としてコンピュータ入力し、ダウン症の

リスクが確率(例えば1/200など)で総合評価される(図2)。その確率をもとに、妊婦は、遺伝カウンセラー、臨床遺伝専門医、あるいは臨床心理士による遺伝カウンセリングを受け、羊水染色体検査を受けるか否かの判断を行う。

一方、本邦では産婦人科一次施設に超音波診断装置が広く普及しているため、一般産科医が妊婦健診の一環として頻回に胎児観察を行っている(図3)。したがって、偶然にNT肥厚を認めてしまう可能性があり、本人が意識せずに出生前診断を行っていたという状況になる。すると、医療者はNTの説明に苦慮し、妊婦はダウン症であると確定診断されたかのように解釈し、人工妊娠中絶を選択しかねない。

以上のように、本邦にはダウン症のスクリーニングシステムは存在しない中で、偶然にNT肥厚を認めてしまう状況にある(一部の施設ではNTの計測を行っていると聞く)。本来、NT計測値はスクリーニング検査として用いられるべきところを、精密検査(確定診断)として取り扱うところに問題が生じていると思われる。

## 3. 本邦におけるNT肥厚への対応

まずNT肥厚例をただちに染色体異常児と解釈し、その結果、人工妊娠中絶に至る危

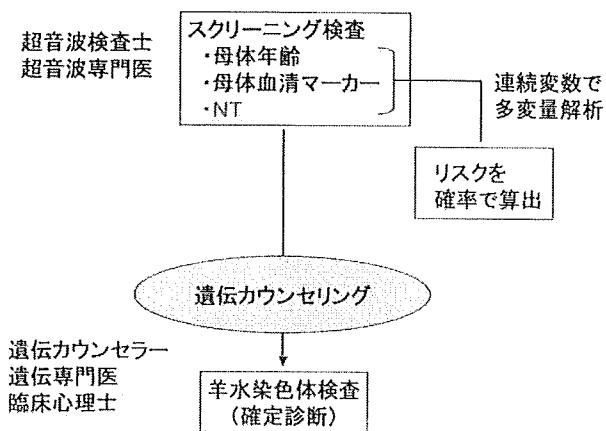


図2. 欧米におけるダウン症の出生前診断

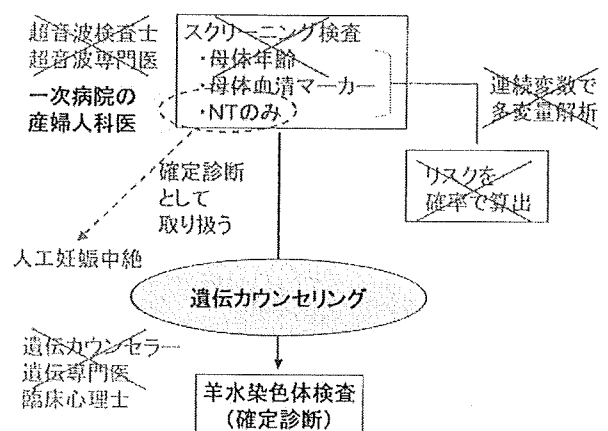


図3. 本邦におけるNTの問題点

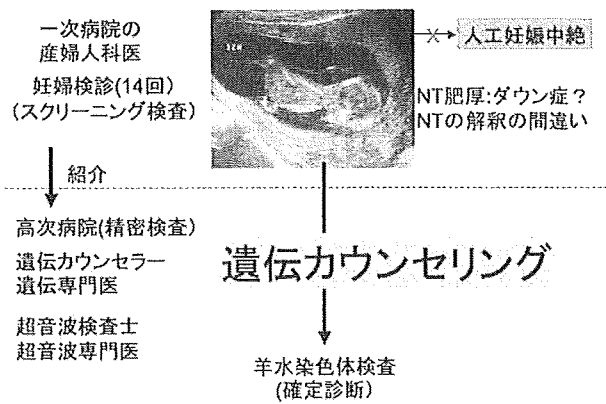


図4. 長崎県におけるNTへの対応(案)

険性を回避しなければならない。そのためには、NT肥厚を認めた場合、臨床遺伝専門医(もしくは遺伝カウンセラー)および超音波専門医のいる高次病院(長崎県では長崎大学病院が該当する)へ紹介するシステムの浸透が重要と思われる(図4)。

### まとめ

本来、NTはスクリーニング検査の一項目であり、NT計測値のみでダウン症のリスクを推定するものではない。また、NT肥厚は必ずしも染色体異常を示す超音波所見ではなく、染色体異常の有無は染色体検査によってのみ確定診断される。出生前診断には多くの法的・倫理的問題が関わるので、慎重な対応が求められているのである。詳しくは文献を参照されたい<sup>1,2)</sup>。

### 参考文献

1. 増崎英明 超音波による出生前診断—Nuchal translucencyに関する考察—産科と婦人科 73:881-888, 2006
2. 増崎英明 NTの正しい計測法と患者への説明 臨床婦人科産科 61:1003-1009, 2007

母体救命搬送

【地域における母体救命搬送体制と問題点 5】

長崎県

中山 大介    三浦 清徳    増崎 英明

臨床婦人科産科

第64巻 第1号 別刷

2010年1月10日 発行

医学書院

【地域における母体救命搬送体制と問題点 5】

## 長崎県

■ 中山 大介\* 三浦 清徳 増崎 英明

### はじめに

長崎県は九州西端部の県で、東に佐賀県と接する以外、周囲は海である(図1)。対馬、壱岐島、五島などをはじめとして島が多く、その数は971で全国一である。人口は約143万で、平成20年は全国の約1.1%に当たる12,409の出生があった。その10%以上(1,263)が離島での出生である。

分娩施設数は62、産婦人科医の数は177名(平成21年)でいずれも減少傾向にある。県内の医学部は長崎大学のみで、公立病院の多くは長崎大学からの医師派遣に依存している。比較的小規模の医療圏であるため県内のほとんどの産婦人科医は互いに面識がある。長崎県における母体救命搬送体制と問題点、およびわれわれの取り組みについて述べる。

### 分娩料適正化の試み

県内には62の分娩施設が分布している(図2)。全体の3/4は長崎市、佐世保市、諫早市および大村市など都市部に集中している。残りの1/4が都市部周辺や離島にある。13市4郡10町のうち7つの市町には分娩施設が1つもない。しかし県全体でみると、人口当たりの分娩施設数は全国トップレベルにあり比較的恵まれた環境といえる(図3)。離島を除くと分娩施設までのアクセスが1時間を

\* なかやま だいすけ、みうら きよのり、ますざき ひであき：長崎大学医学部産婦人科  
(〒852-8501 長崎市坂本1-7-1)

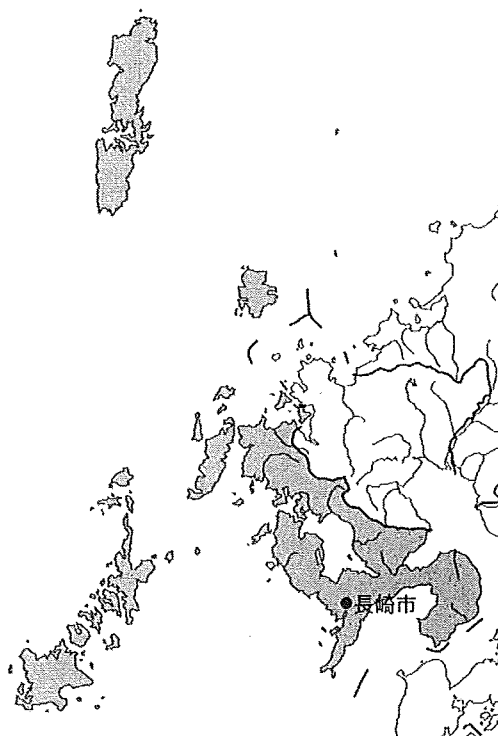


図1 長崎県

超える地域はない。

分娩施設数が多いのは診療所の数が多いため、全体の80%を占める。地域の開業医が頑張ってお産難民の発生を防いでいるといえるが、施設当たりの分娩数は少ない。まだ余力があると同時に経営は楽ではない。

経営難から診療所が閉鎖すると分娩は地域の基幹病院である公立病院に集中する。正常分娩でベッドが埋まってしまうと救急搬送の受け入れ能力

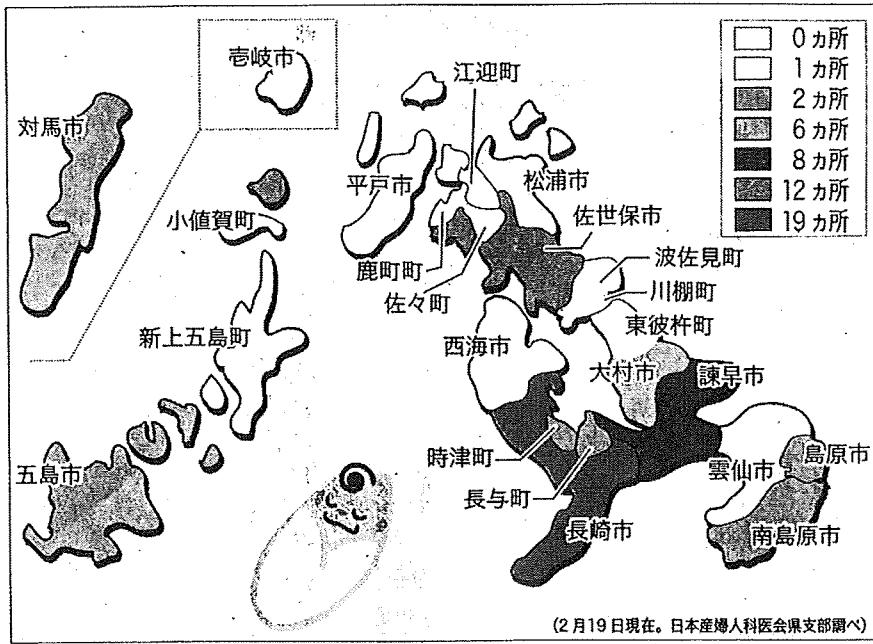


図2 長崎県の分娩施設 (平成19年3月11日長崎新聞)

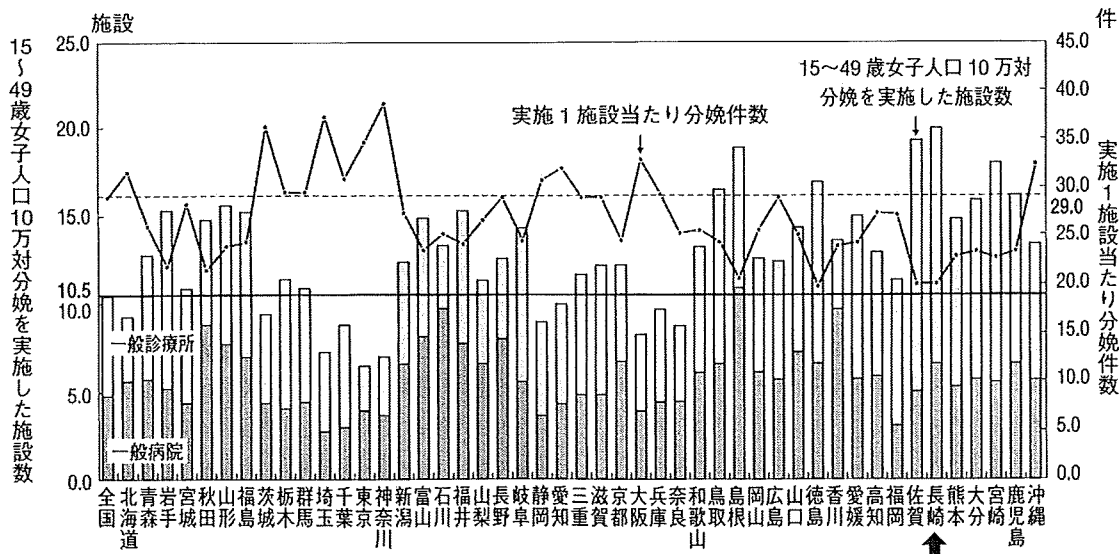


図3 都道府県別にみた分娩を実施した施設の状況  
平成17年9月中 (厚生労働省医療施設調査・病院報告より引用)

は低下する。たとえ正常分娩であっても連日連夜立ち会いが続くと勤務医は疲弊する。公立病院の報酬は固定しているので退職する医師が出てくる。これが産科医療崩壊の1つのパターンなので、これに陥らないようにわれわれは公立病院の分娩

料の適正化に取り組んでいる(図4)。

長崎大学病院の分娩料は平成19年11月にそれまでの12万円から全国の大学病院で最も高額な25万円に値上げした。その結果平成20年には総分娩数が減少すると同時に母体搬送の受け入れ数

1. すべての分娩施設は必要なスタッフを確保し、医療設備の向上に努めていただきたい。
2. 分娩施設の責任者は、勤務している産婦人科医師の過剰勤務を早急に是正すべきであり、それが達成されるまでの過渡期においては、産婦人科医師の過剰な超過勤務・拘束に対して正当に処遇していただきたい。
3. 上記を達成し、地域の周産期医療を崩壊させないためには、分娩料の適正化が必要である。

図4 分娩施設における医療水準の保持・向上のための緊急提言

(平成18年10月27日 日本産科婦人科学会 産婦人科医療提供体制検討委員会)

がおおよそ2倍と飛躍的に増加した(図5)、多くの正常産が診療所に流れ、大学病院勤務医の過剰労働が改善されると同時にハイリスク妊婦の受け入れ能力が高まったためであると考えている。県下の公立病院にも分娩料の適正化を根気強く働きかけている。

### 母体救命搬送施設

長崎県下で母体救命搬送に対応できる施設は以下の4つである。

- ①長崎大学病院(地域周産期母子医療センター)
- ②長崎市立市民病院(地域周産期母子医療センター)
- ③長崎医療センター(総合周産期母子医療センター)
- ④佐世保市立総合病院(地域周産期母子医療センター)

長崎大学病院および長崎市立市民病院は長崎市を中心とする県南部、佐世保市立総合病院は佐世保市を中心とする県北部、長崎医療センターは諫早市、大村市、島原市などを含む県央部をカバーする。同施設はその他、海上自衛隊ヘリ、ドクターヘリ、あるいは県の防災ヘリなどにより離島や僻地からの救急搬送を受け入れている。

長崎大学病院には3次救急医療を担う救急部があり、産婦人科、麻酔科、脳神経外科、内科、心臓血管外科など関係科を結ぶキーステーションの

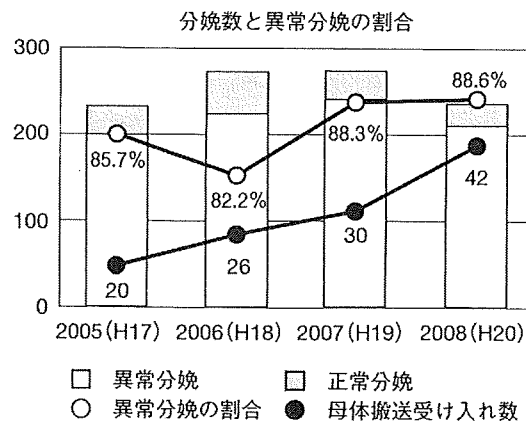


図5 長崎大学の分娩数と母体搬送数

役割を果たしている。長崎医療センターには県内唯一の救命救急センターがある。佐世保市立総合病院は麻酔科、脳神経外科、循環器内科、心臓血管外科を、長崎市立市民病院は麻酔科、循環器内科を有している。

東京や大阪などと比較すると小規模の医療圏であり、「送る側」と「受ける側」、あるいは「受ける側」同士の間には「お互いに顔の見える」関係が築かれている。したがって施設間の相互連携が問題になることは少ない。自施設へ搬送の依頼があったとき、受け入れが困難な場合は直ちに代替りの施設を紹介することが可能である。最終的には長崎大学病院、長崎医療センターのいずれかが必ず受け入れる。

母体救急搬送の受け入れ施設が4つしかなく、各施設の機能は県内の産婦人科医および救急隊員に周知されているので、救急患者の受け入れを円滑にするための搬送基準・受け入れ基準の作成や、搬送コーディネータの設置は現時点では不要のように思われる。どうしても受け入れ先がみつからず長崎県外へ搬送される例は年間5例を超えることはない。

### NICUの確保

一般に母体救命搬送受け入れ困難の第一の理由はNICUの満床である。NICU病床数は長崎大学9床(うち診療報酬届出病床数6床)、長崎市立市民病院15床(同3床)、長崎医療センター20床(同



9床) および佐世保市立総合病院20床(同0床)計64床(同18床, 1.45床/出生1,000)である。出生1,000当たりに必要なNICU病床数は3とされているから大きく不足していることになる(藤村ら, 2007)。GCUなど後方病床の数も不足しておりNICUに長期に入院している重症児に対する支援体制も十分とはいえない。長崎大学では平成22年度にGCUが9床整備される予定であり、長崎医療センターでも計30床への増床が計画されている。

平成20年12月当時長崎大学は「NICUのない国立大学」の1つであったことからNICUの整備がすすめられた。しかしそれに見合う新生児科医の養成・確保が十分とはいえず、小児科施設の集約化や過剰労働がさらに加速するのではないかという危惧がある。

## 離島の問題

長崎県の971の離島のうち約60の島に人が住むが、分娩施設があるのは対馬島、壱岐島、五島列島の中通島および福江島だけである。しかも離島の分娩施設には医師は1人か、多くても2人しかいない。離島の場合は分娩施設の集約化は困難であり、孤島で24時間365日母体救急の発生に備えなければならない。ハイリスクの症例はできる限り早めに本土の病院に移送している。

分娩施設のない小離島の妊婦は妊婦健診のたびに本土に渡る必要があり、分娩が近づくと本土に宿泊する。計画分娩が行われることが多い。交通費や宿泊費の一部については県から助成金が出る。

昭和43年、離島における医療レベルの確保およびその継続的な実現をめざして、長崎県および病院・診療所を運営する関係市町村が負担金を出し合い「長崎県離島医療圏組合」(現在の長崎県病院企業団)が設立された。長崎県では今日まで同組合を中心として離島医療に従事する医師の養成と確保がなされ、大きな成果を上げている。

しかしながら、産婦人科については大学医局からの医師派遣に大きく依存しているのが実情である。対馬島には長崎県病院企業団から派遣されて

いるが、壱岐島は久留米大学、五島列島の中通島および福江島は長崎大学からの派遣である。

離島医療では産婦人科専門医よりもジェネラリストの養成が優先されるであろうし、全国的に産婦人科医が不足している現状では公募しても応じる医師はいない。臨床研修制度が新しくなった平成16年以降大学病院の医局に入局する医師が減少し、大学病院から離島への医師派遣がきわめて困難になった。しかし派遣を打ち切ることもできず、毎年苦しいやりくりが続いている。

もともと離島には最低限必要な医師数しか派遣されていない。また集約化によって医師数の減少を補うこともできない。したがって大学病院の医局員がいかに減少しようと従来どおりの派遣を継続するしかなく、その結果大学病院および関連病院のマンパワー不足は加速せざるを得ない。

## 人的リソースの確保

母体救命搬送体制を維持するためには、麻酔科医や救急専門医に加え、産科医、新生児科医、分娩を取り扱う助産師、新生児医療を担う看護師の確保が重要である。われわれの取り組みの一部を紹介する。

### 1. 産婦人科医師の時間外ワークシェアリング

長崎大学産婦人科関連病院は、大学から派遣される医師が減少して慢性的な医師不足の状態にある。医師2人の病院では2日に1回、3人の病院でも3日に1回は病院に拘束されて分娩に対応しなければならない。拘束日でなくても帝王切開が必要になれば呼び出される。未就学児童を養育中の場合は時間外に呼び出されて病院に直行するのは困難である。このような過酷な状況を少しでも緩和する目的で、時間外に関連病院間で相互に医師の派遣ができるシステムを作った。関連病院の院長は自院の産婦人科医が他院へ派遣されることを許可し、他院の産婦人科医が自院の診療を手伝った場合には報酬を支払う(図6)。報酬額は診療報酬の3割と決めている。

### 2. 育児休業取得の徹底

育児休業は子を養育する労働者が法律に基づいて取得できる休業である。期間は事業所によって

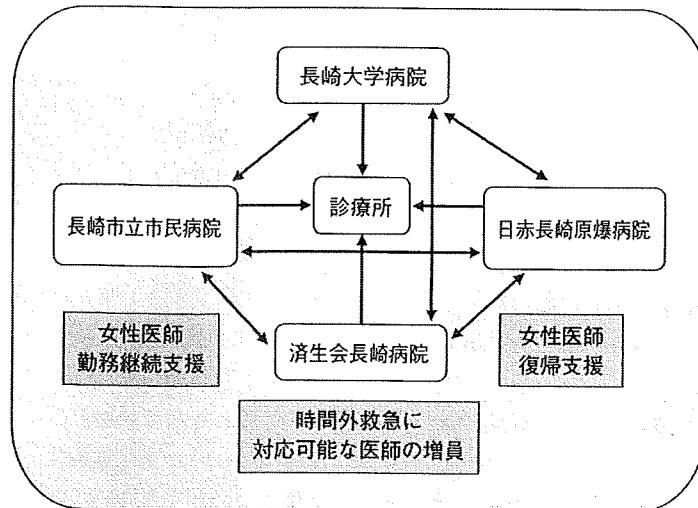


図6 時間外医師ワークシェアリング (長崎市)

子が1～3歳に達するまで、その間給与は減額されるが、代わりに育児休業基本給付金と育児休業者職場復帰給付金の支給を受けることができる。休業中にある程度の収入が保証され、休業期間が明けると同じ事業所に復帰できるというメリットがある。われわれは女性医師が妊娠分娩休業に引き続き育児休業を確実に取得するように、関連病院の院長および事務長と個別に交渉した。それ以降、妊娠・出産を理由に産科医をやめた女性医師は皆無である(図7)。

### 3. 長崎産婦人科人材バンクの設立

産婦人科医が生活との調和を計りながら仕事を続けられることを目的に長崎大学産婦人科に設立された。具体的には出産、育児、介護などのため医療現場を離れた医師の再教育およびフルタイムで働くことが困難な医師のパート勤務を支援する。

### 4. 産科医に対するインセンティブの付与

平成20年度の診療報酬改定では妊産婦緊急入院管理加算・ハイリスク妊娠管理加算の新設、ノンストレステストの対象の拡大、ハイリスク分娩管理加算の対象拡大と評価の引上げなどがなされた。

ハイリスク分娩管理加算の施設基準には産科勤務医の負担軽減体制が含まれており、産科の当直料を値上げした施設がある。長崎大学病院では分娩1例当たり1万円の支給が開始された。

特定の診療科に対するインセンティブは救急医療の崩壊を招くという意見がある。しかし報酬に見合わない過重労働が若い医師を救急医療から遠ざけてしまったことも否定できない。

適正な医師数の確保と労働環境の改善が当期期待できない現状では、報奨金に頼るのもやむを得ないかもしれない。

### 5. 小児科・産科医師確保緊急対策資金

小児科医、産婦人科医の確保を目的として長崎県医療政策課によって設立された。初期・後期臨床研修医が将来長崎県内の小児科あるいは産婦人科での勤務を希望すれば月額20万円の研修資金が貸与される。貸与利率は年14.5%であるが、貸与を受けた期間の1.5倍の期間、県知事の指定する施設で勤務すれば返還は免除される。

### 6. 助産師養成所の設立

長崎大学医学部保健学科が長崎県内で唯一助産師の養成を行ってきたが、診療所での勤務を希望する者が少なかった。診療所で勤務する助産師の確保を目的として、平成20年から2年制の長崎市医師会看護専門学校助産学科(1学年定員20名)が設立された。

## おわりに

長崎県は医療圏としての規模が比較的小さく、県境を接する県が1つしかなく、医療機関の絶対

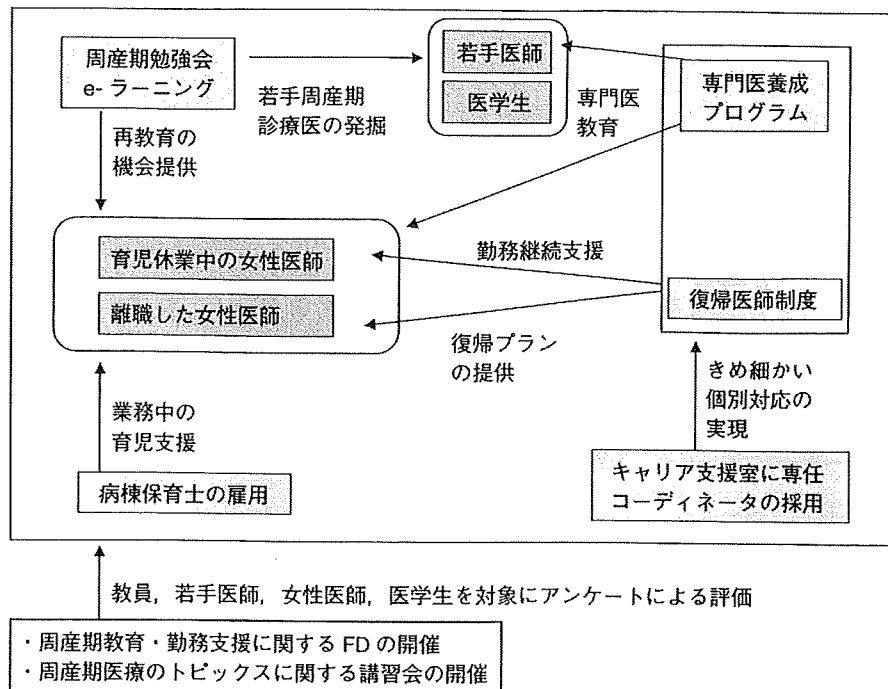


図7 医師の教育・勤務支援体制

数も少ない。母体救命搬送を受け入れる4施設の機能分担ははっきりしている。したがって重症の母体の搬送先がみつからず手遅れになるという事態は発生しにくく、広域搬送や搬送コーディネータの重要性は高くないようである。

全国的に進行する医師不足は長崎県でも深刻である。研修医の充足率は50%に満たない。ワーストランキングの常連である。麻酔科医、救急医、

新生児科医、産科医、いずれもが不足している。母体救命搬送は医師の献身的な過重労働で破綻を免れてきたが、そろそろ限界のように思える。

離島の多い長崎県は、人的リソースのかなりの部分が集約化の困難な離島医療に費やされ、本土のマンパワーが不足する。周産期医療、救急医療に従事する人材を養成、確保することが最大かつ喫緊の課題である。

