

200923010A

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21年度

総括・分担研究報告書

平成22年(2010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21年度

総括・分担研究報告書

平成22年(2010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	-----	1
松田 義雄		
II. 分担研究報告書		
母子健康手帳の充実		
1. 母子健康手帳の改訂に向けた、産科合併症の特性に関する研究	-----	19
松田 義雄		
資料：母子手帳補足版		
2. 妊娠中喫煙の妊娠合併症への影響	-----	46
林 邦彦		
3. 産科合併症の特性に関する研究	-----	54
斎藤 滋		
4. 胎児発育の解析からみた妊婦健診における超音波検査の至適時期と回数に関する検討に基づく超音波検査のminimal requirement	-----	66
篠塚 憲男		
5. 妊娠リスクスコアを利用した妊娠・分娩の分散と集約の試み	-----	96
久保 隆彦		
6. 母子健康手帳の現状と問題点：シンポジウム、アンケート結果から	----	105
松田 義雄		
資料1：公開シンポジウム		
資料2：アンケート結果		
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	-----	189
海野 信也		
2. 妊婦健診体制の問題点：産婦人科一次施設へのアンケート解析結果	----	196
松田 義雄		
3. 妊婦健康診査未受診妊婦に関する問題点の総括と対応策	-----	204
松田 義雄、水主川 純		
4. オープン・セミオープンシステムの現状	-----	217
中井 章人		
5. 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	-----	234
松原 茂樹		
6. 岐阜県における妊婦健診の現状と問題点	-----	246
川鱈 市郎		
7. 助産師からみた妊婦健康診査体制の現状と問題点	-----	249
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	-----	299
関沢 明彦		
2. 母体血による疾患の早期診断確立に向けて	-----	345
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
川籒 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

大口 昭英 自治医科大学産婦人科 准教授
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 京都橘大学看護学部看護学科 母性看護学 教授
米山万里枝 東京医療保健大学医療保健学部看護学科 准教授
石川 紀子 恩賜財団母子愛育会愛育病院産科 師長
杉本 典夫 杉本解析サービス 代表
藤内 修二 大分県健康福祉課 課長

I. 総括研究報告書

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

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、妊娠高血圧症候群や常位胎盤早期剥離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、母子健康手帳の母体―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「妊娠リスク評価」と本人が医療関係者と情報交換できる項目を母子健康手帳に盛り込むことにより主体性を持たせる。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、妊婦健診や未受診妊婦の要因を分析し、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、「リスクの有無」で妊婦をトリアージし、妊婦健診を多職種間で協働管理することを加味した新たな健診体制をモデル地区で実践し、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。

最初の二年間で、母子健康手帳の改訂に必要な情報（産科合併症のリスク因子の表記、胎児発育曲線、妊娠リスク評価、対話欄の追加）を入れた改訂版の作成を完了した。新たな健診体制の構築に当たり、未受診妊婦の問題点、セミオープンシステムの現状、一次施設での健診体制の実態を行なった。ハイリスク妊娠発症予知マーカーとして母体血を用いる方法の正当性が証明され、症例の集積が開始された。

医療体制や社会環境も違う海外からの研究成果は、わが国の実情にそぐわないことが多い。妊婦健診の方法や妊娠管理の方法に若干の相違があるからである。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繋がる。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。

平成 20、21 年度の成果を研究テーマ別に示す。

研究 1：母子健康手帳の充実

わが国における 5 年間約 24 万例のデータベースを基にしたケース・コホート研究で、主要産科合併症の分娩週数と各疾患毎のリスク因子の相違を明らかにして、図表化した。

また、日本超音波学会作成による胎児発育曲線を用いることを決定した上で、超音波検査は発育評価の観点から最低 5 回（妊娠 9、12、20、28、34 週頃）を妥当とした。

これらの情報に、一部改良した妊婦自身による「妊娠リスク評価」と、「健診前のチェック」「妊娠の初めの頃、半ば頃、後半の頃のチェック」「出産にむけた体づくり」「パースプランと母乳育児の準備」の 4 項目からなる「対話欄」を加えた。

母子健康手帳に関するシンポジウムと、一般を対象としたアンケート調査を行った結果、「健診の補助的なもの」と考える医療従事者と「記載が不十分」と考える妊婦間の大きな隔たりが浮き彫りとなった。

研究 2：妊婦健診体制の整備

わが国の周産期救急医療体制の現状を分析した。母体救命救急症例や未受診妊婦対応体制の未整備、母体搬送先決定困難事例の頻発等、わが国の周産期医療システムのほころびが顕在化している。根本的原因是原因は周産

期医療資源の絶対的不足と周辺領域特に救急医療システムとの間の連携の欠如である。医療現場は未整備な制度のもとで、乏しい資源のやりくりで忙殺されている。適切なシステム化と医療連携体制を構築することが、限られた地域の周産期医療資源を有効に活用して、最大限の効果をj得るために必要と考えられた。

健診体制の現状を明らかにする目的で、全国の一次施設にアンケート調査を行った所、ほとんどの医師がエコー検査を含めた健診を毎回行なっていて、助産師外来の導入は10数%に留まっている実態が明らかになった。

未受診分娩の問題は経済的理由以外にも多岐に渡っているため、医療機関と福祉事務所が連携し、妊婦の状況に応じた支援策へ繋げることが重要であると考えられた。その解決策の一助として、福祉事務所へのアクセス方法が検討され、医療機関と行政機関が連携し、妊娠・出産に関する支援の情報を提供するために情報用紙を考案した。今後、情報用紙の配布を予定しており、周知度や有用性に関する検討をおこなう予定である。

オープン・セミオープンシステムは、医師の負担軽減のみならず、周産期救急搬送そのものを減少させる可能性が示唆され、医療の標準化、妊婦トリアージを可能にしてゆくものと推察された。

「産婦人科診療ガイドライン産科編 2008」(ガイドライン)において指示されている妊婦健診時に施行すべき項目について、栃木県内の全産婦人科医療機関を対象に、それら施行頻度を調査した。ガイドライン発刊「前」と発刊「後」の2回調査し、ガイドラインが産科医療に与えた変化を検討した。その結果、ガイドライン発刊「後」には「前」に比して、施行実施率が上昇した項目が5項目認められた。しかし、実施率がまだ不十分な項目も認められた。次に、母子健康手帳に追加記載されるべき項目について他分担者と共に検討し、その冊子作成に協力した。この冊子の有効性と「使い勝手」を検証するためにアンケート調査表を作成し、栃木県内の医療機関と関連部署とへアンケート表と冊子を配布した。岐阜県でも検証が開始された。アンケートの解析作業を進める中で、医師や助産師の意識と母子手帳交付に対応する保健師との間での意識の違いが明らかになりつつある。

研究3：ハイリスク妊娠発症予知マーカーの開発

妊娠高血圧症候群の発症に、妊娠初期の絨毛細胞の酸化ストレス、それによる抗血管増殖因子の産生増加が重要な役割を果たしていると考えられているが、平成20年度は、母体血漿中 cell-free RNA を用いて抗血管増殖因子などの遺伝子発現量を定量することで妊娠高血圧症候群の発症予知が高精度に可能なことを示してきたが、今年度は、母体血細胞成分中の抗血管増殖因子や抗酸化因子の mRNA の発現を評価することで同様に、発症予知が高精度に可能なことを示した。さらに、母体血中には胎盤から剥脱した絨毛細胞が循環していて、母体血を用いて妊娠中の絨毛細胞の病態変化を無侵襲的に評価可能なことが明らかになった。

また、「妊娠高血圧腎症ハイリスク因子及び血管新生関連因子による早発型の高血圧腎症の発症予知」に有用性を明らかにする目的で、臨床例での検討を継続した。

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、妊婦健診体制の普及、周産期医療の進歩などにより、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19年には全国で35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(9例)以外にも、妊娠高血圧症候群(以下PIH)(6例)や前置胎盤及び胎盤早期剥離(3例)があり、特に後者のような産科合併症について、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)

母子健康手帳はわが国で開始された妊娠一分娩一育児記録であるが、必ずしも妊婦自身の積極参加型とはいえず、症状の記載や重要な週数の明記がなく、

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。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。

本研究では、「リスクの有無」で妊婦をトリアージし、妊婦健診を多職種間で協働管理することを目的として、産科合併症のリスク因子、妊婦自身による妊娠リスク評価などの母体情報に、胎児情報と医療者と妊婦自身の対話欄を加えた妊婦積極参加型の母子健康手帳改訂版を作成する。それによって、情報伝達もスムーズとなり医師以外の医療従事者との協働体制が可能となる。このような新たな健診体制をモデル地区で実践し、その前後の変化を検証する。

研究1：母子健康手帳の充実

妊娠・出産での重大イベントを避けるために、妊婦の健診内容や検査時期を推奨するには、まず、妊娠中に発生する主要疾患のリスク因子や好発時期といった特徴を、現在のわが国の妊娠・出産データベースから正確に把握しておくことが重要となる。これらリスク因子の中でも、最も管理可能な因子のひとつに妊娠中喫煙があげられる、そこで、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において、妊娠中喫煙が各種妊娠合併症の発症に与える影響の大きさを検討することを研究の目的とした。

妊娠リスクスコアを利用し、三次施設から一次施設にローリスク妊婦を紹介することで、妊娠・分娩の分散と集約が可能か否かを検証することを目的とした。

本来の健診における超音波検査の主目的である胎児の発育を評価するという基本的な観点から、胎児発育曲線を解析し、妊娠中の超音波検査の最低必要回数と至適時期に関する分析・検討を行った。

妊産婦が自分の心身の状態を認識して妊婦健診を受け、セルフケア能力を高めるために有用な母子健康手帳補足版を作成し、その効果を判定するために、妊娠初期から母子健康手帳補足版を使用することで妊婦のセルフケア能力がどのように変化するかをみるための調査票を作成することを目的とした。

研究 2：妊婦健診体制の整備

産科救急を医療システム全体が抱える問題点の中でとらえなおし、システム整備の方向性を検討する。妊婦健診の現状を一次施設での健診体制と検診内容の分析から明らかにした。

医療機関をほとんど受診することなく分娩に至る妊婦健診未受診妊婦（以下、未受診妊婦）が存在する。未受診妊婦の診療においては、母児の周産期に関する情報が不明確な状況で迅速な対応に迫られ、母児の合併症リスクは高く、児の養育困難、医療費未払いなどの問題が生じている。未受診妊婦などの経済的・社会的問題を抱えた妊婦への支援に関し、医療機関と行政機関の連携のあり方について検討することを目的とした。

医師不足に端を発し、施設の減少、母体搬送受入困難など周産期医療を取り巻く諸問題は、国民生活に不安を招き、少子化対策においても大きな負の要素になっている。医師や施設不足の根本的な改善には長い時間を要する。その間、現場の医師の努力に依存するだけでは、到底この危機を乗り越えることはできず、現存の医療資源を生かす様々な取り組みが試みられている。そこで、新しい妊婦健診体制のひとつとして、オープン・セミオープンシステムに着目し調査を行った。

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。日本産科婦人科学会と日本産科婦人科医会は共同で、2008年4月に「産婦人科診療ガイドライン産科編2008」を発刊した。本ガイドラインでは、妊婦健診において、妊娠週数毎に施行すべき最低項目が提示されている。本ガイドラインの有効活用が母子健康診査を効率化すると期待される。昨年度、分担研究者は、栃木県における妊婦健診での、医療提供者側の種々の問題点を検討した。特に、「産婦人科診療ガイドライン産科編2008」が栃木県においてどの程度浸透していかを経時的に検討するために、ガイドライン発刊「前」の状況を調査した。本年度は昨年調査結果をさらに詳細に解析した。また、発刊「後」のガイドライン諸項目認知度の改善有無を検討した。

産科医師不足、分娩施設の減少などにより、妊婦健診を受けることができる施設もまた減少してきている。岐阜市などの都市部では1次施設が充実しており、出産難民が発生する状況にはないが、山間部では受診するために車で1時間以上かかる地域も出てきている。この現状をふまえて、地方での実情を認識し、妊婦だけではなく医療者にとっても有効かつ効率のよい妊婦健診のあるべき姿を検討することを目的とする。

研究 3：ハイリスク妊娠発症予知マーカーの開発

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：母子健康手帳の充実

■ 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)

データ解析の基になるデータベース(DB)は、日本産科婦人科学会周産期委員会で作成されたものである。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た。一年あたりの分娩数は約5%に相当し、例えば2005年における56,671例は全分娩数1,094,434の5.2%であった。主な産科合併症として、切迫早産、前期破水、妊娠高血圧症候群、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、前置胎盤、胎盤早期剥離、播種性血管内凝固(DIC)、癒着胎盤、子癇、肺水腫の11疾患を対象とした。なお、診断時と分娩時の分娩週数は必ずしも一致しないため、

前期破水と切迫早産は妊娠 37 週未満で分娩となった症例に限定した。さらに、後者においては、絨毛膜羊膜炎以外で切迫早産と関連する前置胎盤、胎盤早期剥離などの産科合併症の合併は除外した。

次いで、産科合併症の特性を明らかにするためにコホート群を以下のごとく設定した。約24万例の解析ではその処理が容易でないため、また、全ての疾患に対する対照群となりうるものとして、約4,000例を無作為に抽出し、サブコホート(3,749例、対象例180,855例の2.1%)とした。解析項目は、妊娠前(母体背景因子)、偶発合併症(基礎疾患)と産科合併症、母児の罹病と死亡などである。ケース・コホート研究では、母体背景因子と基礎疾患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。

妊娠中喫煙の有無による累積発生の年齢調整リスク比 (adjusted risk ratio; aRR) およびその 95%信頼区間を推定した。年齢調整リスク比 aRR は、ロジスティック回帰分析によって推定した。分析は統計パッケージ SAS ver.9.1 にて行い、有意水準は両側 5%とした。

推定した aRR から、全国年間出産数 N_t を 1,094,434 件(2005 年厚生労働省人口動態統計調査)、妊娠中喫煙者割合 f を 5.76% (基盤コホートにおける妊娠中喫煙者割合)、また全国妊婦集団での疾患累積発生割合 I_t 、妊娠中喫煙群の疾病累積発生割合 I_e 、非喫煙群での疾病累積発生割合を、基盤コホート全体における累積発生割合と同じものと仮定して以下の 3つの指標を算出した。

1) 相対過剰発生割合 (relative excess incidence: REI%)、もし妊娠中の喫煙者群が非喫煙者群と同じ発生頻度であったならば、喫煙者群で起こらなかったであろう疾病量の割合、寄与割合 attributable fraction、病因割合 etiologic fraction ともよばれる)

$$REI(\%) = \frac{I_e - I_u}{I_e} \times 100 = \frac{aRR - 1}{aRR} \times 100$$

2) 相対集団過剰発生割合 (relative population excess incidence: RPEI%)、もし妊婦集団全体が非喫煙者と同じ発生頻度であったならば、集団全体で起こらなかったであろう疾病量の割合、集団寄与割合 population attributable fraction ともよばれる)

$$RPEI(\%) = \frac{I_t - I_u}{I_t} \times 100 = \left\{ 1 - \frac{1}{f \cdot aRR + (1 - f)} \right\} \times 100$$

3) わが国の全国集団過剰発生数 (population excess incidence: PEI)、もし全国の妊婦集団全体が非喫煙者と同じ発生頻度であったならば、集団全体で起こらなかったであろう年間疾病量)

(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。東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ている。

■ 妊婦健診に用いる胎児発育曲線の妥当性と胎児発育評価の観点からみた健診回数に関する研究 (担当: 篠塚憲男)

1) 妊娠初期: 妊娠の確認および分娩予定日(妊娠週数)の確認のために臨床で実際に利用されている頭殿長 (CRL: Crown rump length) の計測値と児頭大横径 (BPD: biparietal diameter) 計測値を用いた解析から、超音波計測に適した時期を検討することを目的とした。平成20年度の子宮内胎児発育曲線の妥当性の検討において使用した胎児超音波計測値のデータベース⁷⁾より抽出した、正期産・正常体重 (AFD) で出生した児、2381例の妊娠14週以下の CRL と BPD の超音波計測値を用いた。妊娠週日と計測値の関係を、それぞれに対する標準誤差 (SEM) と変動係数 (CV: 標準偏差を平均で除したものを) を計算し、そのばらつきと精度から、計測に適したポイントについて分析した。

2) 推定時体重 (EFW) の基準曲線 (子宮内発育曲線) の特徴を数学的に解析し、発育の変化をとらえやすい時期の検討を行うことを目的とした。発育の速度に関するパラメータとして基準曲線の回帰式を微分して得られる体重増加率 (Gain: gram/day) と体重の増加率をその時点の体重で除した値を発育負荷 (Load: %/day) と定義して数学的に解析した。上記のデータ解析には 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)

分担研究者が作成した「妊娠リスクスコア」を妊娠初期に行い、3点以下で多胎、前置胎盤、その他の内科合併症、VBAC 希望などを除外し、担当医が地域開業医でも妊娠・分娩管理可能と判断した妊婦へ地域開業医での分娩要請を快諾した妊婦を地域開業医に紹介した。2006年4月1日から2009年3月31日までの3年間で、妊娠リスクスコアの分布とハイリスク群妊婦数の推移、一次施設に紹介可能だった妊婦数、一次施設に紹介後にトヨタ記念病院に再紹介妊婦数とその内訳などを分析した。

■ 母子健康手帳の現状 (担当: 松田 義雄)

2009年10月に母子健康手帳に関する公開シンポジウムを行い、その後にはケータイサイト『ママニティ』と共同して、母子健康手帳の妊娠期に使用するページについてアンケート調査を行った。

母子健康手帳に関する他の研究班（藤内班）の調査結果を検討した。

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)

わが国の産科医療が抱えている問題を、階層的かつ分野別に分析し、その対策を検討した。

■ 妊婦健診の現状 (担当：松田義雄)

日本産婦人科学会周産期委員会で、妊婦健診体制の現状と問題点を明らかにすべく、全国の一次診療施設1,668施設にアンケート調査の依頼を行った。772施設から回答があり、回答率は46%であった。

調査内容としては、自施設で行われている健診内容と、日産婦ガイドラインに記載されている項目を中心とした診療内容の実態調査である。

■ 未受診妊婦の現状と解決策 (担当：松田義雄、水主川純)

当科で診療した未受診妊婦、施設入所妊婦および10代妊婦の現状と問題点に基づき、新宿区保健所の担当者と検討会議を2回開催し、医療機関と行政機関の連携のあり方について検証した。

■ セミオープン・オープンシステムの現状と問題点 (担当：中井章人)

日本産婦人科医会医療対策部 医療対策委員会調査(2008年10月)に基き、後述のようなオープン・セミオープンシステム実施施設にアンケート用紙を送付し調査を行った。

1) セミオープンシステム

地域でハイリスク妊産婦や救急疾患の受け入れを担う基幹施設と、近隣の一次、二次施設(連携施設)がチームを構成し、リスクに応じた診療を行なう。セミオープンシステムでは、基幹施設で分娩を予定する妊婦のうち、ローリスクと判断される妊婦の健診を連携施設に委託する。このことで、基幹施設の勤務医師は、外来勤務が軽減され、重症患者の診療に集中することができ、より多くの母体搬送受入が可能になる。一方、連携施設では基幹病院のローリスク妊婦の健診を行なうことで、経済効果に加え、診療の標準化が図られ、基幹施設との連携が強化され、紹介、搬送が円滑になる。

2) オープンシステム

オープンシステムでは、セミオープン機能に加え、連携施設の医師が基幹病院に出向き、健診を行なったローリスク妊婦の分娩介助を行う。そのため、基幹施設の勤務医師の負担をさらに軽減する。また、連携施設の医師にとっては、自身の施設に分娩設備を置くことなく、基幹施設をオープン施設として利用し、相応の分娩取り扱い費用を得ることができる。

■ モデル地域における妊婦健診の現状と問題点

◆ 栃木県：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

(担当：松原茂樹)

ガイドライン諸項目の浸透度に関する検討

昨年の本報告書に記載したガイドライン「前」の状況について解析を続行した。前年度の結論としては、骨盤位経膈分娩・VBAC実施時の文書による同意取得とヘパリン投与後のHIT早期発見のための血小板チェックはまだ広く行われてはいなかった。そこで今回は2008年10月、ガイドライン発刊6ヶ月後に同様の調査を栃木県内の分娩取り扱い全施設を対象に行い、今年度に解析した。

母子健康手帳への追加項目(冊子)の検証

本報告書の他項目で述べられているように、本研究の全体成果を盛り込んだ「冊子」が作成された(該当別項参照)。栃木県においては、1)妊婦の主体性の低下、特に産科的異常(疾患)に対して妊婦側知識の欠如、2)「妊娠リスク」が把握できていない(自分がローリスクなのかハイリスクなのかがわからない)こと、3)妊娠中の疑問などを整理し、健診時にそれら疑問を医療スタッフと解決していく方策が欠けていること、の3点が話題になってきていた。そこで、別項でも述べられているように、冊子は以下を目的として作成された。分担研究者も作成に協力した。冊子の目的は以下である。1)妊婦が主体的に妊娠分娩に関与できるように、産科疾患に関する情報を与える、2)妊婦が「妊娠リスク」を把握でき、医療施設選択の一助とする、3)妊娠中に妊婦が抱く疑問・不安を医療スタッフが共有できること。

本冊子についての有効性・使い勝手に関して、現場からの意見を集め、それを冊子に反映させる必要があると判断した。そこで、冊子完成後、ただちに、冊子に対するアンケート調査を栃木県と岐阜県において企図した。今年度はアンケートを作成し、その解析方法を準備した。来年度、詳細な調査をする。尚、アンケートは別項に示してある。

◆ 岐阜県の現状
(担当：川鱈市郎)

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。

母子手帳は諸外国も高く評価する妊婦の情報標準化に大きく貢献する制度である。この母子手帳は基本的には各自治体にすべて委ねられている。母子手帳は医療者にとって有用なものであることは疑う余地もないが、果たして妊婦自身にとっても有用性の高いものであるのか、今までに検証されたことはない。妊婦が望む母子手帳、すなわち妊娠出産にあたって役に立つ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。

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)

妊娠高血圧症候群は、妊娠初期の絨毛細胞の母体脱落膜への侵入障害と関連している。正常妊娠では、絨毛が脱落膜のラセン動脈の血管内皮を置換することで血管抵抗が低下し、絨毛間腔に多量の母体血が流入する。しかし、絨毛細胞の侵入障害が起こると絨毛間腔の酸素分圧は十分に上昇せず、また変動も大きい。この環境で絨毛細胞は抗血管増殖因子の産生を増加し、それらが母体血中を循環し血管内皮障害の原因になると考えられる。そこで今回、このような絨毛の病態変化を母体血の細胞成分から抽出した RNA で評価可能なことを確認するため、まず、我々は、妊娠高血圧症候群を発症した症例と妊娠週数が相応し、正常経過を呈した症例で、遺伝子発現の変化を検討した。検討した遺伝子は、血管増殖因子関連遺伝子である vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 (VEGFR1, FLT-1), Endoglin (ENG), placenta growth factor (PlGF), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) と酸化ストレス関連遺伝子である heme oxygenase-1 (HO-1), HO-2, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) である。

母体血から分離した細胞成分から RNA を抽出し、逆転写した後、real-time PCR 法でそれらの遺伝子発現量を定量し、それらの定量値とその患者の臨床

症状を比較した。その結果、妊娠高血圧症候群の患者血中で、測定した全ての遺伝子発現が、正常に妊娠経過している妊婦に比較し、有意な変化を示した。また、妊娠高血圧症候群の重症化に伴いそれぞれの発現量が増強し、HELLP 症候群ではさらに大きな変化を示した。そこで、臨床症状のない妊娠 15-20 週の妊婦でこの変化が同定できるかを検討するため、研究 1 を行った。つぎに、酸化ストレスが妊娠高血圧症候群の病態に重要な役割を果たしているとの仮説から、妊娠初期からの妊婦にビタミン C 及び E の抗酸化剤を投与するランダム化比較試験(RCT)を行い、投与中の細胞成分 RNA 発現量をモニターし、その効果および効果発現のメカニズムの評価を研究 2 で行った。

研究 1：妊娠 15 週から 20 週の臨床症状がない妊婦から末梢血を採取し(n=683)、その後妊娠高血圧症候群を発症した症例(n=62)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。血液は凍結保存し、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 2：インドネシア大学病院を妊娠のため受診した妊婦を対象に、妊娠 10 週以前の段階で末梢血を採取し、SOD 活性を測定した。SOD 活性が基準値より低い症例を酸化ストレスありと考え、研究対象にした。対象となった妊娠高血圧症候群のハイリスク妊婦は、妊娠週数をもとにランダム化し、プラセボ群とビタミン群(ビタミン C 1000mg/day+ビタミン E 400 単位/day)に振り分け、妊娠 12 週から分娩開始まで薬剤投与を継続し、両群の妊娠予後を比較した。また、薬剤投与から 4 週間以上経過した妊娠 16 週頃に採血を行い、遺伝子発現の変化を評価した。

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検討を行った。血液は凍結保存し、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 発現解析を行った。

(倫理的な配慮)

本研究は、昭和大学とインドネシア大学の共同研究であり、両大学の倫理委員会の承諾の下、患者より文書による承諾を得て行っている。また、患者個人を識別できるデータは両大学間で共有されていない。

■ 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形計測と血清 sFlt1:PlGF 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：松原茂樹、大口昭英)

平成20年度～22年度にかけて、以下5つの研究を行う。

研究1. 血清sFlt1:PlGF比、sEngの妊娠20～38週の

正常域の決定。

研究2. 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形で両側notchesがみられる妊婦における、妊娠20～23週、および妊

娠27～30週のsFlt1:PIGF比、sEngによるpreterm PE発症予知精度の検討。

研究3. PEハイリスク妊婦における、sFlt1:PIGF比、sEng反復測定によるpreterm PE早期診断法の開発。

研究4. 子宮動脈血流速度波形mean resistance index (mRI), mean pulsatility index (mPI), mean notch depth index (mNDI)の妊娠16～24週の正常域の設定。

研究5. 妊娠中期の妊婦コホートにおける、妊娠中期の平均血圧 (mean blood pressure, MBP), mNDI,

PIGFを用いたpreterm PEの発症予測式の作成。

(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。

C 研究結果

研究1: 母子健康手帳の充実

■ 産科合併症の特性に関する研究

主な産科合併症を頻度順にみると、妊娠高血圧症候群 (7,371 例, 4.08%), 妊娠 37 週未満の前期破水 (6,902 例, 3.82%), 妊娠 37 週未満の切迫早産 (5,681 例, 3.14%), 頸管無力症 (2,943 例, 1.63%), 絨毛膜羊膜炎 (2,508 例, 1.39%), 前置胎盤 (2,367 例, 1.31%), 胎盤早期剥離 (1,770 例, 0.98%), DIC (343 例, 0.19%), 癒着胎盤 (202 例, 0.11%), 子癩 (143 例, 0.08%), 肺水腫 (76 例, 0.04%) となった。

上述の11疾患について、リスク因子を抽出する目的で、ケース・コホート研究を行った。リスク因子として、「喫煙」が11疾患中6疾患で有意な因子となった。その他、年齢、分娩回数、不妊治療、いくつかの基礎疾

患が有意な因子となったが、疾患によってリスク因子は異なっていた。

年齢と不妊治療と、主要産科合併症との関連を検討したところ、20歳未満がリスク因子となった疾患は切迫早産と子癩であり、35歳以上がリスク因子となった疾患は妊娠高血圧症候群、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、DIC、癒着胎盤、肺水腫の6疾患であった。一方、不妊治療で有意となった疾患はIVF-ETにおいて、頸管無力症、前置胎盤、癒着胎盤となった

海外から報告されているリスク因子と比較したところ、半数以上で一致していた

11疾患のうち、特に発症頻度が多い上位7疾患 (切迫早産、前期破水、妊娠高血圧症候群、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、前置胎盤、胎盤早期剥離) について改訂版に入れ込む事を試みた。すなわち、一般妊婦に理解されやすいと思われる「aという因子があれば、bという産科合併症の発症はc倍になる」という表現を用いて、「産科の病気と発症しやすい要因」を表にした。また、前年度に明らかにされた各疾患の分娩週数を図示し、改訂版に追加した。

妊娠中喫煙の年齢調整リスク比

妊娠中喫煙者の非喫煙者に対する年齢調整リスク比 (95%信頼区間) は、妊娠高血圧症候群で 1.20 (1.01～1.41)、前期破水で 1.67 (1.43～1.96)、切迫早産で 1.38 (1.17～1.63)、頸管無力症 1.63 (1.35～1.96)、絨毛膜羊膜炎 1.65 (1.36～2.00)、前置胎盤 1.07 (0.85～1.34)、胎盤早期剥離 1.37 (1.10～1.72)、播腫性血管内凝固症候群 1.35 (0.88～2.08)、癒着胎盤 1.52 (0.89～2.59)、子癩 0.82 (0.38～1.78)、肺水腫 1.22 (0.49～3.06) であった。

喫煙の影響の大きさ

年齢調整リスク比に有意な増加がみられた妊娠高血圧症候群、前期破水、切迫早産、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、胎盤早期剥離の 6 疾患について算出した相対過剰発生割合、全国集団過剰発生数、相対集団過剰発生割合を示した。

相対過剰発生割合では、前期破水が 40.1%と最も高く、次いで絨毛膜羊膜炎が 39.4%、頸管無力症が 38.7%と高く、切迫早産では 27.5%、胎盤早期剥離では 27.0%、妊娠高血圧症候群では 16.7%であった。妊娠中喫煙者でおきる前期破水、絨毛膜羊膜炎、頸管無力症の発症のうち、1/3 以上は妊娠中非喫煙によって減少する可能性が示された。

また、集団の妊娠中喫煙者割合に大きく依存する相対集団過剰発生割合においても、この3疾患では、前期破水が 3.7%、絨毛膜羊膜炎が 3.6%、頸管無力症が 3.5%と高く、わが国の女性における妊娠中喫煙の影響の大きな疾患といえる。

推定された全国集団過剰発生数では、胎盤早期剥離を除く、前期破水、切迫早産、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、妊娠高血圧症候群の 5 疾患では、妊娠中喫煙のために年間 500 件以上が過剰発生していると推測された。特に、前期破水では年間 1,552 件と大きな値を示し、妊娠中の非喫煙によって最も効果的に発生数が減少する妊娠合併症と考えられた。

■ 発育評価のための基準値・基準曲線と超音波計測の minimal requirement

1) 妊娠週数に対する CRL の SEM は妊娠 8-9 週が

最も小さく、CVの変曲点は妊娠9週(63日)前後に変曲点を認めた。CRLによる妊娠日数推定のSEMは15mm以上でほぼ一定のレベルになり、CVもCRL20mm以上で安定した値を示した(図2)。以上の結果よりCRL値20mm、妊娠9週前後がCRL計測に適しており、その精度が高いことが示された。

2) 妊娠週数に対するBPDのSEMは妊娠12週以降で低値を示し、CVも妊娠12週(84日)前後で一定のレベルになった。BPDによる妊娠日数推定のSEMは20mmから30mmが最も小さく、CVは20mm以上で安定した値を示した。以上より、PD値20-30mm、妊娠12-13週前後のBPDの計測が初期の計測ポイントとして精度が高いことが示された。

3) EFW曲線の微分値である体重増加率Gainは妊娠34週頃がピークで25g/dayで最も高く、その時点での自体重に対する増加率の割合で表した発育負荷(Load)は妊娠20週頃に変曲点を認め、20週以降はほぼ一定の減少率を示した。

■ 妊娠リスクスコアをトリアージとして利用した効果

3年間に受診した妊婦は2156例であり、帰省分娩で分娩希望しなかった138例と緊急母体搬送などで妊娠リスクスコアが評価できなかった125例を除き、1893例がトライアルに参加した。

885例が妊娠リスクスコア3点以下であり、担当医がハイリスクではないと判断した妊婦は541例であった。本人に説明し、一次分娩施設に352例が転院した。この内16例が紹介後に搬送され、5例は治療後に再度一次施設に転院となった。

全管理数の18%が一次施設での分娩となり、ローリスク妊婦の63%が一次施設に分散できた。

■ 母子健康手帳に対する一般からの意見集約

一般妊婦からの意見として、2068名から回答が得られたので、質問事項とそれに対する回答の概要を報告する。

「現在の母子手帳を、どう思いますか？」の質問に対し、「全く満足していない」「あまり満足していない」をあわせると、2割に上った

「妊娠中、母子手帳をどのように利用しましたか？」の質問に対し、「医師、助産師が記入した欄を確認した」のはほとんど、「妊婦が記入する欄(健康状態、職業など)を使用した」のも8割近くあった。

「妊娠中の生活や医療情報についてのページを読んだ」のは5割強

「母子健康手帳に必要なと思うもの」

医師が診療、健診内容を具体的に記入する欄 1831

自分の質問、不安を書き込んで、医師や助産師に見てもらう欄 1335

リスクや病気など最新の医療情報 1320

妊娠中や産後の生活情報の充実 1399

藤内班の研究結果の要約として、これからの母子健康手帳に期待される6つの機能が抽出された。

①妊娠・出産と子どもの成長・発達についての医学的な記録

②妊娠・出産と子どもの成長・発達についての個人的な記録

③母親と保健医療従事者のコミュニケーションツール

④妊娠・出産や子育て支援のための情報提供媒体

⑤父親の育児参加を促すツール

⑥次代の親を育てるツールケース・コホート研究

研究2：妊婦健診体制の整備

■ わが国の産科医療の現状

● わが国の医療が抱えている問題：医療資源の絶対的不足：

● 周産期医療システムとその制度上の限界
問題点1：「周産期医療リソースの絶対的不足」
問題点2：「周産期救急医療システムの機能不全」
(ア)「母体救命救急体制の未整備」
(イ)「救急医療としての迅速性の欠如」
(ウ)「周産期救急情報センター機能不全」

● 産科・周産期救急医療体制が抱える諸問題への対策

問題点1：「周産期医療リソースの絶対的不足」
地域分娩環境の確保
周産期救急医療・人的リソースの確保：過剰勤務対策
問題点2：「周産期救急医療システムの機能不全」

母体救命救急症例対応体制の整備

周産期救急搬送の効率化と最適化

■ 健診体制の現状

ハイリスク症例の選別は8割以上の施設で行われており、その内34.6%が中林・久保による「妊娠リスクの自己評価」が利用されていた。妊婦一人当たりの健診時間は15分以内が約3/4、母子健康手帳の記載を医師が行っているのが67%に上った。医師以外が超音波検査をしている施設は15%程度に留まっている。助産師外来は2割に足らず、今後導入予定を考えている施設も2割に満たなかった。

ガイドラインに記載されている6項目の施行頻度をみても、8割をこえているのが、「12週頃までのCRL計測」、「32週までの前置胎盤の確認」と「35-37週のGBS検査」であり、頸管長測定は6割程度で24-28週の糖尿病スクリーニングに至っては5割以下であった。

妊娠37週以降に毎回胎児心拍モニタリングを施行している施設は、有効回答が得られた中で半数未満、施行の特定週数では40、41週が4割程度で一番多かった。

■ 未受診妊婦の現状と解決策

現状の問題点

未受診妊婦が抱える問題には、未婚、経済的困窮、居住地が不定(友人宅、インターネットカフェなど)、児の養育困難など多岐に渡っており、妊婦の状況や問題に応じた支援が必要である。しかし、生活福祉法による生活保護、児童福祉法による入院助産制度、母子生活支援施設、児の乳児院保護、売春防止法による婦人保護施設など、利用する制度により窓口が異なり、分娩後の限られた時間で対応することは労を要している。

新宿区では、妊婦は保健センター、または区役所・特別出張所に妊娠届を提出し、母子健康手帳を交付される。支援が必要なハイリスク妊婦および家族の把握をおこない、地区担当保健師や栄養士などによる相談や保健指導がおこなわれている。2009年度から妊娠届により医師または助産師の診断を受けていない、40歳以上の高齢妊婦、10代の若年妊婦、妊娠届の時期が遅延している(妊娠22週以降)と判明した者は、支援が必要なハイリスク妊婦とされ、全例、保健センターの保健師が面接をおこない、リスクに応じた支援策を講じている。母子健康手帳の交付を受けていない者に関し、行政機関は実態の把握のみならず、支援へ繋げることが難しい。また、妊婦健康診査受診券は住所地を確認後に交付するため、家出、DV被害などの理由のために住民登録地と居住地が異なる場合、妊婦健康診査受診券が交付できない状況が生じていると報告された。

解決策

福祉事務所は、社会福祉法第14条に規定されており、福祉六法(生活保護法、児童福祉法、母子及び寡婦福祉法、老人福祉法、身体障害者福祉法及び知的障害者福祉法)に定める援護、育成又は更生の措置に関する事務を司る機関である。福祉事務所を通じて、妊婦の状況に応じた支援に繋げることが可能であり、医療機関と福祉事務所の連携が重要で、妊娠・出産に関する支援の情報提供をおこなうことが解決策の一つになる可能性があると考えられた。

対象の特性に応じた情報提供をするために、市販

妊娠検査薬や生理用品を通じた相談窓口や妊娠・出産に関する支援の情報提供、携帯電話サイトなどのwebを利用した相談窓口や妊娠・出産に関する支援の情報提供、妊娠初診時に医療機関における情報提供、インターネットカフェなどの遊興場における情報提供が考えられる。

新宿区における対策として、経済的・社会的問題を抱えた女性に対し、できるだけ妊娠早期に、妊娠を確認する医療機関において支援に関する情報提供をおこなう策を考案することが提案された。具体的には、妊娠と診断された時点で妊婦に配布する情報用紙を作成し、経済的・社会的問題を抱える場合の相談窓口を記載する方針とした。情報用紙の記載項目は、相談場所と連絡先、相談内容のプライバシーは守られることを明記した。また、経済的・社会的問題を抱えていない妊婦が情報用紙を入手した場合、母子健康手帳交付に関する情報を提供できる内容も記載した。新宿区の医療機関において、この情報用紙を配布予定とすることが提案された。

■ オープン・セミオープンシステム

オープン・セミオープンシステムは、ハイリスク妊産婦や救急疾患を取り扱う基幹施設の機能の一部を連携施設で補完し、基幹施設の負担軽減を図るものである。調査結果からこのシステムは、地域医療レベルの向上、医療事故防止、ハイリスク妊娠の集約化、分娩場所の確保に効果があるものと評価されていた。しかし妊娠・分娩に関わる医師の増加や勤務医の業務軽減への効果については、約半数の施設で無しと回答しており、運用面での課題も浮き彫りにされた。

■ 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

回収率は今回も100%であった。その結果、実施率が「前」に比して20%以上向上した項目が5項目認められた。すなわち、(1)妊婦と薬情報センターの存在の認識、(2)HCV-RNA高値群での帝王切開による児感染予防可能性の認識、(3)HIT(heparin-induced thrombocytopenia)の認識、(4)ヘパリン投与時の血小板数チェック、(5)VBAC(vaginal birth after cesarean)時の文書による同意取得の5項目。一方、骨盤位経膈分娩での同意文書取得とGDMスクリーニングは実施率がまだ充分でなかった。このように、ガイドラインは栃木県内産科医療を確実に変化させたが、ガイドライン記述中での実施率にはまだばらつきがあることがわかった。

◆ 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、基本的な差は認められていないようであった。近年問題となってきたいわゆる未受診妊婦は確実に存在しているが、大都市に比べていわゆる核家族化があまり進んでいないこともあって、妊婦は家族の援助を受けやすいことなどの影響があるのか一部に未受診などの問題は認められるものの、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。大きくばらついていた発行状況は国の政策も後押しして、枚数は一律となったものの、補助金の金額には依然としてバラツキが見られ、地域格差を生じていることがわかった。来年度の補助券の内容については今年度の反省を含めて地域による補助金額の差は是正されるようであるが、妊娠証明書を持参することが義務づけられている自治体もあれば、自己申告のみとするところもあり、交付にあたっての自治体の対応はまだ整理されていない状況があった。

分娩施設の減少を受けて、他県での補助券の使用を認める自治体が増加して来ているが、補助券の書式はまったく統一されておらず、担当医の印鑑を求めるものもあれば院長印を求めるものまで様々なため、診療現場では混乱を生じている。また何らかの異常所見を認めた場合には受診券にその内容を記載することが自治体から求められているが、これは個人情報であるにもかかわらず、その取り扱いについて妊婦には十分な説明が行われているとはいえない状態にあり、自治体と医療側での検討が必要と考えられた。

3) 母子健康手帳交付状況

また母子健康手帳交付の際には数多くの資料や副読本が同時に渡されていることがわかった。数多くの資料が同時に渡されるため、ほとんどの妊婦がこれらに目を通すことがないということであった。母子手帳の交付は順調に行われているが、同時に渡される数多くの資料について整理するかどうかについては、各自治体ともに具体的な対応が困難な状態であった。資料は各方面から必要性を指摘されたものであり、取捨選択は困難を極めている。

母子健康手帳の記載内容は県外を含めて大きな違いは認められないが、今年度の研究活動の中で

自治体独自の工夫を凝らした母子健康手帳に遭遇することができたが、残念ながらこのようなケースが多いとはいえない状況にある。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) 望ましい母子手帳についてのアンケート調査

研究班では望ましい母子健康手帳のあり方について検討し、記載されるべき項目を選び出した。これを小冊子にまとめて医療関係者にアンケート調査を行った。産婦人科医療機関は岐阜県産婦人科医会に協力を求めて、県内すべての施設にアンケートを送付できた。また岐阜県庁保健医療課の全面的な協力を得て、県内すべての保健センターにも発送することができた。結果は現在解析中である。

4) 行政との協調

上述したように岐阜県庁保健医療課の協力の下に、母子健康手帳の交付にあたっている保健センターの保健師にアンケートを送付することができた。

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1：

妊娠15-20週の合併症のない683人の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した症例(n=62)と合併症なく正常に妊娠経過した症例のうち、統計学的に1:5マッチでランダムに選んだ310例で遺伝子発現量を定量した。

その結果、FLT1、ENG、P-selectin、PLAC1は妊娠高血圧症候群をその後に発症した群で高値を示し、逆に、PIGFとHO-1は低値を示した。TGF- β 1、VEGF、SODには有意な変化は見られなかった。ROC curveを用いて妊娠高血圧症候群の発症予知の可能性について解析したところ、ENGが、次いで、FLT1が特に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、ENG、FLT1、PIGFと経産か否かの4因子の組み合わせで、妊娠高血圧症候群の66%が、疑陽性率10%で予知可能であることがわかった。

研究2：

インドネシア大学と共同で妊娠10週以前にインドネシア大学を妊娠で初診した妊婦を対象に、妊婦血清中のSOD活性を測定し、その活性が低値で酸化ストレスがあると推定される妊婦324例を対象に、同様にビタミン群とプラセボ群に分けるRCTを行

った。その結果、軽症妊娠高血圧症候群の発症がビタミン群でオッズ比 0.372 と有意に低下することを証明した。また、抗酸化剤投与後 4-8 週経過した時点で測定した母体血液中細胞成分由来 mRNA 発現の検討で、HO-1 及び SOD 発現は上昇し、抗血管増殖因子の ENG 発現は低下していた。

■ 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形計測と血清 sFlt-1:PlGF 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

(研究 2)平成 21 年度は、2003~2008 年に、妊娠中期に子宮動脈血流速度波形を計測し、かつ、妊娠 20~30 週で採血を行った妊婦 1346 例中、妊娠 16~24 週に両側 notches を呈した妊婦 323 例 (24.0%) を対象に、妊娠 20~23 週の血清 322 検体、妊娠 27~30 週の血清 211 検体について、sFlt-1、PlGF、sEng 濃度の測定を開始した。

(研究 4)平成 21 年度は、妊娠高血圧症候群を発症しなかった正常妊婦 1530 例の子宮動脈血流速度波形を用いて、mRI、mPI、および mNDI の 3 指標について、妊娠 16~24 週の 80%値、90%値、95%値および 97.5%値を決定した。mNDI は、mRI、mPI と比較して、すべての PE、早発型 PE のスクリーニング特性がほぼ同様であった。

(研究 5)平成 21 年度は、妊婦コホート 1252 例を対象に、妊娠中期の MBP、mNDI、PlGF と preterm PE 発症との関連を調べた。ROC 曲線解析の結果、MBP、AUC は各々 0.878、0.842、0.686 であった。最適なカットオフ値は、MBP は 98 mmHg、mNDI は 90%値、そして PlGF は 10%値であった。多重ロジスティック分析の結果、この 3 指標は独立して preterm PE の発症に関与していたため、この 3 指標を組み合わせて preterm PE の発症を予知する予測式を構築した。3 指標を用いた予測式とその後の早産となる PE 発症との関連を、ROC 曲線解析したところ、AUC は 0.961 と非常に高くなった。妊娠中期の MBP、mNDI、および PlGF の 3 つを組み合わせた予測式を用いることで、大部分の preterm PE 妊婦 (93%) を、10%の擬陽性率で、妊娠中期に一次スクリーニング可能であった。

D 考察

研究 1: 母子健康手帳の充実

■ 産科合併症の特性に関する研究

今回の解析に使用したデータベースは、日本産婦人科学会周産期委員会が作成した「周産期登録」個票を医療施設で現場入力することにより作成されたものである。結果的には、ハイリスク症例が多く集まる施設からのデータ集積なので、我が国における年間約 100 万分娩中、5~6 万例の集積にとどまっている。

しかも重症例を多く扱う施設からのデータ集積のため、症例の偏りがあることは止むを得ない。しかしながら、このように総計で 20 万例以上の膨大な症例数からなるデータベースは、これまで我が国になく、最大のデータベースであることには間違いない。したがって、このデータベースをより有効に利用するためには、そのままの形で使用するのではなく、データの精製や解析方法の工夫が必要である。

今回は、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示すことにより、主な産科合併症におけるリスク因子を明らかにした。

サブコホートは母集団を代表するものであるが故に、その集団が持つ限界がそのまま欠点となる。つまり、本研究では母集団には重症例が比較的多く含まれているため、我が国全体を反映したものではないということである。今回、サブコホートを用いて、各種産科合併症における RR を比較検討したが、サブコホートがわが国を代表したものかどうかの検証に、母子統計を基に設定した対照群と case-control 研究を行ったところ、RR に大きな違いがなかったため、サブコホートとの比較でリスク因子を検討することで、大きな問題は生じないと思われた。

今回の研究は産科合併症の特徴を明確にし、その発症予測を高めるためのものである。このため多変量解析の説明変数に入れる項目は、妊娠前の背景因子と基礎疾患に限定した。

全症例から頻度が多く重要な順に 11 疾患を選び、背景因子と基礎疾患について、コホートとの統計学的差をリスク比 (risk ratio, RR)、95%信頼限界 (confidence interval, CI) で表した。その結果、喫煙がリスク因子である産科合併症が多くみられたものの、その他の背景因子や基礎疾患が産科合併症毎に、違うことが明らかになった。海外との比較では半数以上が一致していた。

また、これら 11 疾患のうち、特に発症頻度が多い上位 7 疾患 (切迫早産、前期破水、妊娠高血圧症候群、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、前置胎盤、胎盤早期剥離) について、母子健康手帳改訂版に入れ込む事を試みた。すなわち、一般妊婦に理解されやすいと思われる「a という因子があれば、b という産科合併症の発症は c 倍になる」という表現を用いて、「産科の病気と発症しやすい要因」を表にした。

また、前年度に明らかにされた各疾患の分娩週数を図示し、改訂版に追加した。こうすることにより、産科合併症に対する具体的なリスクが明示でき、妊婦自身のより積極的な妊娠への取り組みと、妊婦をリスク別に分けて妊婦健診を効果的に行なおうとするトライアージに使用できる事が期待される。

■ 妊婦健診に用いる胎児発育曲線の妥当性に関する検証

[妊娠初期]

諸家の報告により、妊娠初期の正常胎芽の発育に

は個体差がほとんどないとされるため、妊娠週数を確認する、あるいは修正する目的で初期の超音波胎児計測が行われている。一般には妊娠 8 週から 11 週の CRL 計測値 (10mm~50mm) その指標として用いられている。日本超音波医学会では CRL の精度から妊娠週数の推定には 14mm-41mm の値を用いることを推奨している。10 週以降は BPD の計測が可能であり、両者の複数ポイントでの計測値を用いて妊娠週日の確認をおこない、必要に応じ、分娩予定日の修正が行われている。本邦では妊娠 12 週までには妊娠を主訴として受診する人が多く、また妊娠の診断にはほぼ 100% 超音波が用いられていることが、諸外国と事情が異なる点である。妊娠初期にほとんどの例で超音波検査が行われ、正確な妊娠週数による妊娠管理が始められていることを考えると、その後の健診もふくめ、本邦では欧米に比べてきわめて有利な環境で胎児・周産期管理を行っていることになる。現在のこの医療レベルを維持しつつ、高度の医療の効率化を行うことが重要である。このような妊娠初期の検査・診断の流れを考慮し、超音波計測による妊娠週数の確認がワンポイントの計測では誤差が生じやすいことを含め、あることや、CRL の計測の正確性を保証できる週数を考慮すると妊娠 9 週前後の CRL、妊娠 12 週前後の BPD の 2 点の計測値をもとに妊娠週数を確認するのが最も精度が高いと考えられる。それぞれの計測値に関して日本人の基準値が公表されており 9 週、12 週前後の 2 点、(CRL・BPD とも 20 mm 前後の計測値を示す時期) の超音波検査を必須とすることに科学的妥当性があると考えられた。

[妊娠中期以降]

EFW の評価に用いる基準値は正期産、AFD(appropriate for date) 児であった症例の子宮内での計測データをもとに異常のない理想的子宮内発育を想定し作成されたものである。胎児の発育の異常を効率よく発見するためには発育曲線の特徴を知る必要がある。そこで EFW 曲線より発育の速度に関する 2 つの指標体重増加率 (g/day) と発育負荷(%/day) を計算した。体重増加率は妊娠 34 週前後に、発育負荷は妊娠 20 週前後に変曲点があることが示された。妊娠 20 週前後は胎盤機能の完成とともに、発育に余裕が生じてくる(負荷が軽減する) 時期、34 週前後は平均 2000g の発育に至る時期で、発育/成熟がある一定のレベルに達する時期であるという生理学的背景の現れであることが推察される。この発育の変曲点の時期に超音波計測を行えば効率よく胎児の発育の異常をチェックできる可能性がある。またこの中間の妊娠 28 週前後はほぼ直線的な体重増加を示す時期

である。この時期は、妊娠合併症の発症率が高い時期であることや、羊水量も多くなり、一般的に胎児異常のスクリーニングの時期として至適であると想定される時期でもある。このようなことから、この中間の 1 点を含め、妊娠中期以降は 3 回の超音波検査を必要とし、的確なポイントを押さえた検査を行えば、発育の異常のみならず、相応の胎児の形態異常や機能異常のチェックが可能であろうと考えた。

■ 妊婦自身によるリスク評価によるトリアージの可能性

妊娠リスクスコアによって妊婦のリスクを判別し、ローリスクは一次施設にという分娩の分散を行うことによって、ハイリスク妊娠を三次施設に集約化させることが可能であるか否かについて今回検討し、可能であることが検証された。このトライアルが成功したのには、地域の周産期ピラミッドの各パーツ(分娩施設)がすでに構築されていたこと、妊婦のアンバランスによって三次施設が分娩制限を余儀なくされ、しかも地域内母体搬送が著しく制限されていたために医療圏内の分娩施設、行政に大きな危機感があったこと、このピラミッドの頂点を大切にしようとするニーズとコンセンサスが地域内にあったことが考えられる。

■ 母子健康手帳の調査

母子健康手帳の現状と問題点を、公開シンポジウムと一般人を対象としたアンケート結果から分析した。公開シンポジウムでの医師・助産師以外にシンポジウムの発言要旨とフロアからの意見、この後に行った一般人のアンケートの結果からも、いずれも一般の妊婦の満足度は決して高くないことが示された。それに対して、医療側では、医療記録としてはカルテが中心のため、母子健康手帳への記録が重要視されていない傾向がある。医療従事者側から妊婦側への情報伝達不足を解消すべく、何らかの改訂が必要であることは明らかである。

研究 2 : 妊婦健診体制の整備

■ 妊婦健診体制の現状

わが国の産科一次施設における妊婦健診体制の実態を、アンケート調査の結果から明らかにした。アンケートの回答率は 46% と半数に満たなかったが、それでも 800 弱の施設からの回答は、現状を知るに足るものであった。

調査内容は、自施設で行われている健診内容と、日産婦ガイドラインに記載されている項目を中心とした診療内容の実態調査である。

ローリスクを主として取り扱っている一次施設で、妊婦健診が産科医師に負担を強めているのか否かの観点から、アンケート項目を設定した。

結果を要約すると、ほとんどの医師がエコー検査を含めた健診を毎回行なっていて、助産師外来の導入は10数%に留まっている実態が明らかになった。

更に、産科医師による診療内容の実態を、2008年に刊行された日本産科婦人科学会と日本産婦人科医学会による「産科診療ガイドライン」に記載されている6項目の施行頻度を検討したが、十分浸透していない項目も少なからずみられた。

ガイドラインを効率よく使用することにより、施設間で診療の均一化が計られるだけでなく、簡略化も期待される。胎児心拍モニタリングの対象や施行時期を含め、エビデンスの裏付けがない「なんとなくやっている」という項目を減ずることで、診療内容の質的変換を図ることが可能になることが示唆された。

産科医療、周産期医療の崩壊が進行し、医療提供体制が十分でなくなってしまう状況下で、少なくとも母子保健の現状を維持するためには、新たな健診体制の構築が求められる。

今回は、全症例を一括して検討した結果であるため、施設の規模や地域の特性を考慮したものではない。次年度はこれらの因子を加味した層別解析を加える予定である。

■ 未受診妊婦の問題点と解決策

未受診妊婦、施設入所妊婦および10代妊婦の検討により、未婚、経済的困窮、居住地が不定、児の養育困難など問題点は多岐に渡り、医療機関と福祉事務所が連携することが重要であると考えられた。社会的・経済的問題を抱えている場合でも、母子健康手帳を交付時など何らかの機会に支援が必要であると判断されることにより、状況に応じた支援策へ繋がる。しかし、保健所は母子健康手帳交付を受けていない未受診妊婦の現状を把握することは困難である。今回の研究において、新宿区保健所と2回の検討会議を開催したことにより、当科における未受診妊婦の現状に関する情報を共通認識することができた。

妊娠前・妊娠中に有用な情報を入手することは、安全に妊娠・出産できる環境へ繋がる。医療機関と行政機関が連携し、妊娠・出産に関する支援の情報を提供することは、社会制度へのアクセスの一助となると考えられた。その情報提供策として、情報用紙の作成を考案した。

情報用紙の考案に際し、医療機関としては、妊娠中に行政機関の支援を受けることにより、未受診のまま分娩へ至ることを回避できる可能性があること、行政機関としては、支援制度に関する情報不足、家出やDVなどの理由で関係者に近況を知られたくない事情などで相談できない可能性があることを考慮

した。妊婦自身が相談へ赴く契機となるような情報提供が重要であると考えられた。また、いかなる妊婦も手に取りやすい情報用紙が望まれ、相談や支援を要する場合、プライバシーが守られた状況で相談可能な窓口が存在することを周知できる形式になるように配慮した。今後、情報用紙の配布を予定しており、周知度や有用性に関する検討をおこないたい。

医療機関を受診する前に自分で市販妊娠検査薬を入手し、妊娠の判定をしている女性が多いと思われる。できるだけ妊娠早期に支援の情報を提供するために市販妊娠検査薬を通じた情報提供も有用であると考えられた。また、現代はインターネットを通じて様々な情報を入手できる時代である。未婚、妊娠相手と音信不通などの理由で適切な相談相手を得られない場合、インターネットを通じ、妊娠・出産に関する支援に関する情報を入手することにより行政機関への相談に繋がる可能性があると考えられる。しかし、市販妊娠検査薬やインターネットによる情報提供は地方自治体レベルでの対応は難しいと思われる。今後、このような情報提供による支援の展開が可能であるかについて検討する必要があると考えられた。

医療機関と行政機関の連携のみでは、社会的・経済的問題を抱えた妊婦に関する全ての問題を解決できるわけではない。まずは思春期から性に関する正確な知識の普及や母子保健に関する教育を推進し、妊娠や出産に関して責任ある自己決定ができる環境を整備することが重要である。妊婦自身が出産に向けて生活環境を調整し、妊婦健診の重要性を認識した上で、医療機関と行政機関が連携した支援が重要であると考えられた。分娩後も生活基盤の確保および維持、児の適切な養育環境の確保、今回の妊娠以降の避妊指導を含めた継続的支援が望まれる。

■ オープン・セミオープンシステム

セミオープンシステム利用者は増加し、基幹施設の分娩予約者中約15%程度になっているが、オープンシステム利用者は減少する傾向にある。その理由は明らかにされていないが、連携施設から、分娩時に医師が出向くことが物理的に困難であるか、あるいは十分な経済的還元が得られないことが推察される。

このシステムは、地域医療レベルの向上、医療事故防止、ハイリスク妊娠の集約化については半数近くの施設で効果があるものと評価され、さらに分娩場所の確保に至っては約8割の施設で効果があると評価されている。一方、妊娠分娩に関わる医師の増加や勤務医の業務の軽減への効果については、逆に約半数の施設で効果無しと回答しており、今後の検討課題を残す結果となった。

利用者の意識調査では、約80%の妊婦が本シス

テムを支持していた。本システムを利用する妊婦は、自宅から近いアメニティーの良い有床診療所や個人病院で健診を行なうことができ、緊急時や分娩時には無条件に基幹病院の診療が受けられるメリットがあり、これが高く評価されたと推察された。

■ モデル地域における妊婦健診の現状と問題点

◆ 栃木県においては、GDM スクリーニング普及と骨盤位分娩実施時の文書による同意取得が行われるように啓蒙活動が必要である。今年度中に第3回目のアンケートを実施する予定であり、来年度には3年間にわたる変化を検討する予定である。

母子健康手帳への追加項目（冊子）の検証

本報告書の他項目で述べられているように、本研究の全体成果を盛り込んだ「冊子」が作成された（該当別項参照）。栃木県においては、1) 妊婦の主体性の低下、特に産科的異常（疾患）に対して妊婦側知識の欠如、2) 「妊娠リスク」が把握できていない（自分がローリスクなのかハイリスクなのかかわからない）こと、3) 妊娠中の疑問などを整理し、健診時にそれら疑問を医療スタッフと解決していく方策が欠けていること、の3点が話題になってきていた。そこで、別項でも述べられているように、冊子は以下を目的として作成された。分担研究者も作成に協力した。冊子の目的は以下である。1) 妊婦が主体的に妊娠分娩に関与できるように、産科疾患に関する情報を与える、2) 妊婦が「妊娠リスク」を把握でき、医療施設選択の一助とする、3) 妊娠中に妊婦が抱く疑問・不安を医療スタッフが共有できること。

本冊子についての有効性・使い勝手に関して、現場からの意見を集め、それを冊子に反映させる必要があると判断した。そこで、冊子完成後、ただちに、冊子に対するアンケート調査を栃木県と岐阜県において企図した。今年度はアンケートを作成し、その解析方法を準備した。来年度、詳細な調査をする。尚、アンケートは別項に示してある。

◆ 岐阜県では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。健診補助券の発行枚数は統一されたものの、地域によって補助金学が大きく異なっていた。やはり人口に対する妊婦の割合や自治体の予算面での問題から対応が異なっていることが明らかとなった。この現状をみると、全国で一律に14回の補助が実現できるのか不安があると感じざるを得ない。また補助券には異常なし、要観察、要精密、さらには治療中の病名を記載するように求めた形式になっている。

病名についてはやはり個人情報であり、交付を受けた妊婦がこのような形で病名が行政に公開されることに対する説明と同意が十分行われているのか疑問である。同意書が必要とまでは言えないかもしれないが、医療機関と自治体の間で検討する必要性があるのではないかと考えられた。

母子手帳交付に際して数多くの読まれることのない副読本が配布されているが、決して不要なものということではできないものの、欠かすことのできないものであるかどうかは微妙ではないかと思われる。しかも複数の自治体で副読本の数が増加していた。自治体は出来上がった副読本をなにがしかの組織や個人から推奨されて妊婦に渡しているのが実情のようであり、取捨選択の余地は存在していないようである。しかしほとんどの妊婦が目を通していないという事実を考えると、もう少し整理することが必要と考えられる。

母子手帳は妊婦の情報が詰まったものであり、旅行中の異変などかかりつけではない医療機関を受診しなければならない場合には有用なものである。また近年分娩は扱わないものの、健診だけに行っているという診療所も増加してきている。このような施設で健診を受けている妊婦が夜間や休日に急変のために高次施設を受診する際も、母子手帳の情報がたよりとなる。こういった1次施設は休日夜間には電話が通じないことが珍しくないからである。したがって、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や不安など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。

岐阜県保健医療課との協力体制を構築する中で、地域の保健師をも対象とした望ましい母子手帳のあり方の小冊子を配布した上でのアンケート調査を行うことができた。まだ十分な解析ができてはいないが、医師、助産師の回答内容と、保健師の回答内容に大きな隔たりがあるような印象を受けた。医師、助産師が研究班の小冊子に対して肯定的な意見が多かったのに対し、保健師からは否定的な内容が多かったという印象を受けている。特に妊婦自身によるリスク評価については、妊婦の不安をあおるとする意見が保健師から数多く寄せられていた。分娩施設が減少すると妊婦の集中がおこってしまい、医療機関での保健指導が不十分となる可能性が考えられる。このような状況を考えると、特に岐阜県のような地方では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。保健師は

母子手帳発行の窓口であり、妊娠経過中の保健指導にも本来多いに関わってほしい存在である。同じ妊婦に関わる医療者でありながら、妊娠出産に対する意識に大きな違いを生じるということは、妊婦にとっては困惑する状況を生じかねない。

妊娠出産にあたっては、医師、助産師の存在が注目されているが、看護師、保健師の関わりについても検討を行う必要があると考えられる。次年度は栃木県でのアンケート結果も参考にして、さらに解析を進めた上で、特に保健師へのアプローチについて検討してみたい。

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

母体血漿中 cell-free RNA や母体血細胞成分中 RNA を評価することで、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とが確認された。この方法により、妊娠高血圧症候群の発症予知のみではなく、その他の妊娠合併症の予知も可能と考えられる。さらに、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応用できると考えられる。この方法を用い、胎盤の機能解析の研究が進歩することで、妊娠中の各種合併症の病態が解明され、それらを基にそれらの新しい治療法や予防法の開発が期待される。

次に、妊娠高血圧症候群の発症予防の研究については、酸化ストレスがある妊娠高血圧症候群のハイリスク妊娠において、抗酸化剤が胎盤局所の酸化ストレスを軽減し、その状態が ENG の産生を増加させない方向で働いたことを確認した。

このことは、妊娠高血圧症候群のハイリスク妊娠において抗酸化剤が胎盤局所の酸化ストレスを軽減し、その状態が ENG の産生に抑制的に働いたことを示している。さらに、この結果は妊娠高血圧症候群の病態に酸化ストレスが強く関与し、そのストレスが ENG 産生増加に関与し、それが血管内皮障害の発症につながっていることを直接証明する画期的なものであり、今後、妊娠高血圧症候群の発症予防に道を拓くものと考えられる。

■ 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

平成20年度において、妊娠20～38週における血清 sFlt1, PIGF, sFlt1:PIGF 比、および sEng の4指標の正常域を決定し、本年度は、妊娠16～24週における子宮動脈血流速度波形の RI, PI および NDI の正常域を決定した。これにより、妊娠16～24週の子宮動脈血流速度波形異常で PE ハイリスク妊婦を選別し、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示されてきている。

本年度の研究5において、妊娠中期の MBP, mNDI および PIGF は各々独立して preterm PE の発症に関連していること、そして、これらの3指標を組み合わせた予測式を用いれば、10%の擬陽性率で93%の preterm PE をスクリーニングできることを明らかにした。最近、妊娠初期においても、MBP, mPI および PIGF を組み合わせることで、早発型 PE の発症予知精度を改善できることが報告された。PIH を発症した妊婦209例、正常コントロール408例において、BMI、初産経産の有無、既往 PE の有無、妊娠初期の MBP, mPI, PIGF は早発型 PE の発症に関与し、5%の擬陽性率で93%の早発型 PE の発症を予知した。我々の結果とあわせて考えると、妊娠初期から中期にかけての、MBP、子宮動脈血流速度指標および PIGF 値を組み合わせると、単独の指標を用いた場合と比較して、PE の発症予知精度が改善すると結論できる。そして、妊娠初期から妊娠中期において、重症合併症を併発しやすい早発型 PE あるいは preterm PE のハイリスク妊婦を、高い感度でスクリーニングできると結論できる。

本年度は、研究2、研究3の測定が終了せず、血清 sFlt1/PIGF 比および sEng の反復測定法が preterm PE の早期診断法として有用かどうかまで結論を出すことができなかった。また、研究3はハイリスクの選別が厳しすぎるためか、まだ症例が27例しか集まっていない。少なくとも50例は必要と思われ、症例数の追加が当面の課題である。

E. 結論

- 1) ケース・コホート研究(case-cohort study)を行なった。全症例から頻度が多く重要な順に11疾患を選び、背景因子と基礎疾患について検討した結果、喫煙がリスク因子である産科合併症が多くみられたものの、その他の背景因子や基礎疾患のリスク因子が産科合併症毎に、違うことが明らかになった。海外からの報告と比較したところ、半数以上の症例で一致していた
- 2) 妊娠中喫煙の影響を、ケース・コホート研究で検討した結果、妊娠高血圧症候群、前期破水、切迫早産、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、胎盤早期剥離の6つの疾患で妊娠中喫煙によって統計学的に有意な発症増加がみられた。相対過剰発生割合、相対集団過剰発生割合において、前期破水、絨毛膜羊膜炎、頸管無力症が、特に影響の大きな疾患であった。
- 3) また、これら11疾患のうち、特に発症頻度が多い上位7疾患(切迫早産、前期破水、妊娠高血圧症候群、頸管無力症、絨毛膜羊膜炎、前置胎盤、胎盤早期剥