

た日産婦 DB のうち、2001 年～2005 年の 5 年間分を用いた。この日産婦 DB の登録には全国の主要な周産期医療施設（周産期医療センター、大学病院、地域の中核病院など）が参加した。2001 年から 2005 年の 5 年間で、約 280,000 例の症例が含まれており、ここから不十分なデータや多胎を除外した 180,855 例を用いて解析を行った。

サブコホート群の設定：

約 24 万例の解析ではその処理が煩雑となるため、また、すべての疾患に対する対照群となりうるものとして無作為に約 4,000 例を抽出し、サブコホート群（3,749 例、これは 180,855 症例の 2.1%を占める）を作成した。

ケース群（産科合併症妊娠）群の設定：

ケース群の内訳は、①妊娠高血圧症候群（PIH）7,371 例、②子癇 143 例、③頸管無力症 2,943 例、④絨毛膜羊膜炎（CAM）2,508 例、⑤37 週未満の前期破水（pPROM）6,902 例、⑥常位胎盤早期剥離（早剥）1,770 例、⑦37 週未満の切迫早産（PROM、前置胎盤、羊水過多などの合併を除くが、CAM は含む）5,681 例であった。研究要旨では 5 疾患になっていますが？

これら 7 つのケース群とサブコホート群との間でケース・コホート研究を行なった。両群間で母体背景因子ならびに偶発合併症の発症頻度の比較を χ^2 検定で行い、単変量解析で有意となった項目につき多変量解析を追加した。ケース群とサブコホート群との統計学的差をリスク比（RR）で示した。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。

（倫理面での配慮）

倫理面の配慮に関して、日産婦 DB 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。

C. 研究結果

7 つの産科合併症の海外ならびに今回明らかとなった海外におけるリスク因子と日本におけるリスク因子の比較を表 1 に示す（全体の結果は松田報告書表 3 を参照のこと）。これらの結果から以下のことが明らかとなった。

(1) PIH のリスク因子

PIH は 35-39 歳（RR 1.66、95%CI 1.49-1.85）、40 歳以上（RR 2.55、95%CI 2.04-3.18）、初産婦（RR 1.78、95%CI 1.58-2.01）、喫煙をしている妊婦（RR 1.19、95%CI 1.00-1.43）で、腎疾患（RR 2.78、95%CI 1.96-3.95）、甲状腺疾患（RR 1.52、95%CI 1.11-2.09）、本態性高血圧（RR 8.96、95%CI 5.96-13.70）、糖尿病（RR 1.97、95%CI 1.52-2.54）を合併している妊婦に多かった。これらのデータは海外での疫学的データに一致するものであった。一方海外では喫煙が PIH を減らす（オッズ比 0.51、95%CI 0.37-0.63）という結果（文献 2）が出ているが、今回の日本の場合では逆にリスク因子となっていた（文献 3）。

(2) 子癇のリスク因子

子癇は 20 歳未満（RR 6.03、95%CI 1.72-21.09）、初産（RR 2.01、95%CI 1.19-3.37）に多かった。これらのリスク因子は海外におけるリスク因子の一部と一致していた。

(3) 頸管無力症のリスク因子

頸管無力症は妊娠既往のある妊婦（RR 2.86、95%CI 2.38-3.33）、経産婦（RR 1.32、95%CI 1.14-1.52）、喫煙（RR 1.60、95%CI 1.31-1.97）をしている場合や体外受精（RR 1.53、95%CI 1.06-2.21）により妊娠した場合、また子宮疾患（RR 1.93、95%CI 1.58-2.37）を合併している妊婦に多かった。一方、海外ではミューラー管奇形、

妊娠中における DES (diethylstilbestrol、ジエチルスティルベストロール、合成非ステロイド性エストロゲン) 暴露、頸管裂傷がリスク因子として報告されており、子宮因子が共通したリスク因子であった。

(4) CAM のリスク因子

絨毛膜羊膜炎 (CAM) は妊娠既往のある妊婦 (RR 1.30、95%CI 1.11-1.49)、初産 (RR 1.91、95%CI 1.65-2.21) で、喫煙 (RR 1.73、95%CI 1.41-2.13) している妊婦に多かった。海外でのリスク因子として喫煙、経産婦が報告されており、やはりリスク因子の一部が一致していた。

(5) pPROM のリスク因子

37 週未満の前期破水 (pPROM) は妊娠既往のある妊婦 (RR 1.20、95%CI 1.06-1.37)、喫煙妊婦 (RR 1.71、95%CI 1.44-2.02) に多く見られ、海外での報告 (喫煙、pPROM 既往、生殖器感染症、妊娠中の不正出血) の一部と一致していた。

(6) 早剥のリスク因子

早剥は 35~39 歳 (RR 1.18、95%CI 1.01-1.37)、40 歳以上 (RR 1.50、95%CI 1.09-2.07)、喫煙 (RR 1.36、95%CI 1.07-1.73) をしている場合、本態性高血圧 (RR 2.31、95%CI 1.29-4.11) を合併している場合に多く見られ、海外でのリスク因子 (40 歳以上、喫煙、早剥既往、経産婦) の一部と一致していた。

(7) 37 週未満の切迫早産のリスク因子

37 週未満の切迫早産は 20 歳未満 (RR 1.78、95%CI 1.32-2.38)、経産婦 (RR 1.23、95%CI 1.08-1.39)、喫煙 (RR 1.37、95%CI 1.14-1.64) している妊婦で、消化器疾患 (RR 1.88、95%CI 1.22-2.69)、子宮疾患 (RR 1.23、95%CI 1.02-1.48) のある妊婦に多かった。海外のリスク因子として、18 歳未満、40 歳以上、喫煙、子

宮疾患 (奇形、筋腫)、尿路感染症、生殖器感染症、歯周病、早産既往があるが、その一部と一致していた。

D. 考察

新生児予後を悪くする原因として、早産と子宮内発育遅延 (IUGR、FGR) がある。早産で出生した場合には新生児予後が悪くなり、その原因として、37 週未満に生じる頸管無力症、前期破水がある。また、子宮内発育遅延の原因として、PIH の合併が知られている。今回明らかとなったわが国における 7 つの妊娠合併症のリスク因子をまとめると表 2 のようになる。これらのリスク因子のうち、約半数のリスク因子が海外で報告されているリスク因子と一致していた。

今回用いた日産婦 DB では PIH をさらに妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型妊娠高血圧腎症に亜分類できないために、詳細な検討ができなかった。今後の日産婦 DB の改訂時に考慮すべき課題であると思われる。また同様に今回の DB では 7 つの産科合併症の既往歴に関する項目が含まれていないため、早産既往などのリスク因子を評価できなかった。DB の次回改訂の際には既往の有無に関する項目を追加することにより海外との比較がより明確にできることが期待される。

E. 結論

これまでリスク因子と言われていたのは、海外におけるデータであり、日本におけるリスク因子のデータは存在しなかった。日本産科婦人科学会の周産期 DB を用いて、日本における 7 つの産科合併症のリスク因子を今回初めて解析し、その特徴が明らかとなった。産婦人科診療ガイドライン産科編 2008 において示されているリスク因子の一部が、今回の研究においても明らかとなった。今後さらなる解析を続けることで、妊娠合併症発症に注意すべき妊娠週数ならびに合併症特有のリスク因子が明らかとなり、妊娠合併症の発症を

予知・予防できる可能性があることが示された。これらの情報を医療関係者のみならず、妊娠女性が自ら知ることにより疾患の予防や早期発見につながると思われ、その意義は大きいと考える。

参考文献

- 1) 松田義雄：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；斎藤 滋、塩崎有宏：主な産科合併症におけるリスク因子の検討「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）」、平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）報告書 p.27-113, 2009.
- 2) Castle A, Adams EK, Melvin CL, et al.: Effect of smoking during pregnancy. Five meta-analysis. Am J Prev Med 1999; 16:208.
- 3) Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S: Smoking during pregnancy increases risks of obstetric complications: A case-cohort study of the

Japan Perinatal Registry database（投稿中）

G. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 塩崎有宏、斎藤 滋、松田義雄：産科合併症の特性に関する研究. ワークショップ「新たな妊婦健診体制の構築に向けて母子手帳を考えるー必要な母体・胎児情報は何か（松田義雄 研究班）」第 45 回日本周産期・新生児医学会学術集会（名古屋），2009 年 7 月 12 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 海外ならびに日本におけるリスク因子の比較

産科合併症	海外	日本	リスク比	95%CI
PIH	40歳以上	35-39歳	1.66	1.49-1.85
	初妊婦	◎ 40歳以上	2.55	2.04-3.18
		初産婦	1.78	1.58-2.01
	DM	◎ DM	1.19	1.00-1.43
	慢性高血圧	◎ 本態性高血圧	1.97	1.52-2.54
	慢性腎疾患	◎ 腎疾患	8.96	5.96-13.70
		◎ 甲状腺疾患	2.78	1.96-3.95
	1.52	1.11-2.09		
	歯周病、多胎、PIH既往、 前の妊娠から10年以上、 BMI \geq 35、尿路感染症			
	注) 喫煙は海外では抑制因子			
子癇	20歳未満	◎ 20歳未満	6.03	1.72-21.09
	初妊	初産婦	2.01	1.19-3.37
	尿路感染症、DM、肥満、黒人			
頸管無力症	ミューラー管奇形	◎ 子宮疾患	1.93	1.58-2.37
	DES暴露	経妊婦	2.86	2.38-3.33
	頸部手術(円錐切除)	経産婦	1.32	1.14-1.52
	頸管裂傷	喫煙	1.6	1.31-1.97
	多胎	体外受精	1.53	1.06-2.21
CAM	喫煙	◎ 喫煙	1.73	1.41-2.13
	経産婦	経妊婦	1.3	1.11-1.49
		初産婦	1.91	1.65-2.21
pPROM	喫煙	◎ 喫煙	1.71	1.44-2.02
	pPROM既往	経妊婦	1.3	1.11-1.49
	生殖器感染症	初産婦	1.91	1.65-2.21
	妊娠中の不正性器出血			
早剥	喫煙	◎ 喫煙	1.36	1.07-2.07
	\geq 40歳	35~39歳	1.18	1.01-1.37
	早剥既往	◎ 40歳以上	1.5	1.09-2.07
	経産婦	本態性高血圧	2.31	1.19-4.11
37週未満の 切迫早産	18歳未満	◎ 20歳未満	1.78	1.32-2.38
	喫煙	◎ 喫煙	1.37	1.14-1.64
	子宮疾患(奇形、筋腫)	◎ 子宮疾患	1.23	1.02-1.48
	尿路感染症、生殖器感染症	消化器疾患	1.88	1.22-2.69
	歯周病、早産既往	経産婦	1.23	1.08-1.39

◎ 海外と一致しているリスク因子

表2 我が国における7つの妊娠合併症のリスク因子

	PIH	子癩	頸管無力症	CAM	pPROM	早剥	37週未満の 切迫早産
20歳未満		6.03 (1.72-21.09)					1.78 (1.32-2.38)
35～39歳	1.66 (1.49-1.85)					1.18 (1.01-1.37)	
40歳以上	2.55 (2.04-3.18)					1.5 (1.09-2.07)	
初妊							
初産	1.78 (1.58-2.01)	2.01 (1.19-3.37)		1.91 (1.65-2.21)			
経妊			2.86 (2.38-3.33)	1.3 (1.11-1.49)	1.2 (1.06-1.37)		
経産							1.23 (1.08-1.39)
体外受精			1.53 (1.06-2.21)				
喫煙	1.19 (1.00-1.43)		1.6 (1.31-1.97)	1.73 (1.41-2.13)	1.71 (1.44-2.02)	1.36 (1.07-1.73)	1.37 (1.14-1.64)
消化器疾患							1.88 (1.22-2.69)
腎疾患	2.78 (1.96-3.95)						
甲状腺疾患	1.52 (1.96-3.95)						
子宮疾患			1.93 (1.58-2.37)				1.23 (1.02-1.48)
附属器疾患							
本態性高血圧	8.96 (5.96-13.70)					2.31 (1.29-4.11)	
糖尿病	1.97 (1.52-2.54)						

Ⅱ. ケース・コホート研究によるわが国の自然早産（37 週未満の切迫早産、37 週未満の前期破水、頸管無力症）の発症に関するリスク因子の検討

研究要旨

これまで日本における産科合併症のリスク因子は存在していなかった。今回日産婦周産期データベース（2001 年～2005 年、約 28 万例）から、欠損や不完全データ、多胎を除いた単胎症例（約 24 万例）のデータベースを用いて、日本における自然早産（37 週未満の頸管無力症、37 週未満の前期破水、37 週未満の切迫早産）のリスク因子の検討を行った。その結果、37 週未満の頸管無力症のリスク因子は妊娠中喫煙、排卵誘発剤妊娠、体外受精妊娠、子宮疾患であること、37 週未満の前期破水のリスク因子は妊娠中喫煙、体外受精妊娠であること、37 週未満の切迫早産のリスク因子は 20 歳未満、妊娠中喫煙、消化器疾患、子宮疾患であることが判明した。

A. 研究目的

産科合併症のリスク因子は国や民族、生活習慣によって異なり、同一地域でも環境因子の変化に伴い刻々変化していくと言われている。しかしながら、今まで諸家より報告されているリスク因子は海外において報告されたデータから引用したものであり、日本独自のリスク因子の研究は今まで報告されていなかった。そこで日本産科婦人科学会周産期登録データベース（以下、日産婦 DB）を用いて可能な限り各疾患のリスク因子を解析し、日本人における妊娠合併症のリスク因子を同定することにより、母子手帳にリスク因子の情報を反映できるであろうと思われる。また妊娠女性が母子手帳を見て、産科合併症のリスク因子を自ら知ることにより、妊娠合併症の予防や早期発見につながるとと思われる。そこで日本人における自然早産（37 週未満の頸管無力症、37 週未満の前期破水、37 週未満の切迫早産）の特性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

日本産科婦人科学会周産期委員会で作成された日産婦 DB のうち、2001 年～2005 年の 5 年間分で、日産婦 DB の登録に賛同が得られた全国の主要な周産期医療施設（周産期医療センター、大学病院、地域の中核病院など）が登録に参加した。2001 年から 2005 年の 5 年間で、約 280,000 例の症例があり、ここから不十分なデータや多胎を除外した単胎症例 180,855 例から、無作為に 3,749 例を抽出し、サブコホート群とした。今回検討した自然早産の内訳は、頸管無力症 1,809 例、37 週未満の前期破水 6,902 例、37 週未満の切迫早産 5,681 例であり、これら（ケース群）とサブコホート群との間でケース・コホート研究を行なった。ケース群とサブコホート群との間で、母体背景因子ならびに偶発合併症の発症頻度の比較を χ^2 検定で行い、単変量解析で有意となった項目につき、多変量解析を追加した。ケース群とサブコホート群との間に統計学的有意差があるかどうかを相対リスク（RR）ならびに

95%信頼限界 (CI) で示した。

(倫理面での配慮)

倫理面の配慮に関して、日産婦 DB 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。

C. 研究結果

(1) 頸管無力症のリスク因子

妊娠の既往 (RR 2.86、95%CI 2.38-3.33)、経産婦 (RR 1.32、95%CI 1.14-1.52)、喫煙 (RR 1.60、95%CI 1.31-1.97)、体外受精 (RR 1.53、95%CI 1.06-2.21) がリスク因子であった。これに対し海外ではミユラー管奇形、妊娠中における DES (diethylstilbestrol、ジエチルスティルベストロール、合成非ステロイド性エストロゲン) 暴露、頸管裂傷がリスク因子として報告されているが、経産婦、喫煙、体外受精による妊娠はリスク因子とされていない点が日本とは異なる。

(2) 37 週未満の前期破水のリスク因子

リスク因子として、妊娠の既往 (RR 1.20、95%CI 1.06-1.37)、喫煙 (RR : 1.71、95%CI 1.44-2.02) が抽出された。一方海外では喫煙、前期破水既往、生殖器感染症、妊娠中の性器出血がリスク因子と報告されており、喫煙が共通したリスク因子であった。

(3) 37 週未満の切迫早産のリスク因子

リスク因子として、20 歳未満 (RR 1.78、95%CI 1.32-2.38)、経産婦 (RR 1.23、95%CI 1.08-1.39)、喫煙 (RR 1.37、95%CI 1.14-1.64) が見出された。一方海外におけるリスク因子は 18 歳未満、40 歳以上、喫煙、子宮疾患 (奇形、筋腫)、尿路感染症、生殖器感染症、歯周病、早産既往とほうこくされており、やはり若年妊娠と喫煙が共通していた。

D. 考察

新生児予後を悪くする原因のひとつとして、早産がある。早産で出生した場合には新生児予後が悪くなり、その原因として、37 週未満に生じる切迫早産、頸管無力症、前期破水がある。今年度の 2 つ目の解析として、日本人における人工早産を除いた、37 週未満の自然早産症例における解析を行った。その結果、自然早産のリスク因子として、喫煙が 3 つの疾患の共通したリスク因子であった。この事実から、喫煙は早産のリスク因子として極めて重要であることを改めて認識しなくてはならないと思われる。現在厚生労働省の要望でたばこの増税論議が盛んとなっているが、今回のリスク因子の研究結果から、やはり若者、特に妊婦の喫煙をいかに減らすかが、今後の早産予防の要になるのではないかと思われる。

また体外受精が頸管無力症のリスク因子であったことは意外であった。どのような機序で早産が誘導されるのかは今後の課題である。

E. 結論

日産婦 DB を用いて、日本人の単胎妊婦における自然早産（頸管無力症、37 週未満の前期破水、37 週未満の切迫早産）のリスク因子につき解析した。前期破水、切迫早産、頸管無力症の共通したリスク因子として喫煙が重要であることが初めて判明した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

平成 22 年 4 月東京国際フォーラムにおいて開催される、第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会において発表（口演）する予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

ワークショップ2「新たな妊婦健診体制の構築に向けて母子手帳を考える～必要な母体・胎児情報は何か?～」

産科合併症の特性に関する研究

富山大学医学部産科婦人科¹⁾，東京女子医科大学母子総合医療センター産科²⁾，大分県立病院総合周産期母子医療センター³⁾

塩崎 有宏¹⁾ 齋藤 滋¹⁾ 松田 義雄²⁾ 佐藤 昌司

日本周産期・新生児医学会雑誌 第45巻 第4号 別刷

ワークショップ2「新たな妊婦健診体制の構築に向けて母子手帳を考える～必要な母体・胎児情報は何か?～」

産科合併症の特性に関する研究

富山大学医学部産科婦人科¹⁾, 東京女子医科大学母子総合医療センター産科²⁾, 大分県立病院総合周産期母子医療センター³⁾塩崎 有宏¹⁾ 齋藤 滋¹⁾ 松田 義雄²⁾ 佐藤 昌司

Key words

case-cohort study

risk factor

obstetrical complication

PIH

はじめに

現行の母子手帳の問題点として、①必ずしも妊婦参加型ではないこと、②妊娠中に発症する合併症に関与するリスク因子に関する記載がないこと、③合併症が生じやすい週数が明示されておらず、早期発見が遅れる可能性があること、などがあげられている。例えば、常位胎盤早期剥離や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症の発症により、母児の予後が不良となるが、それらの情報が記載されていない。

産科合併症のリスク因子は国や民族、生活習慣によって異なり、同一地域でも環境因子の変化に伴い刻々変化していく。しかしながら、今まで報告されているリスク因子は海外でのデータであり、日本独自のリスク因子の研究は今まで報告されていなかった。そこで日本産科婦人科学会周産期登録データベース（日産婦DB）を用いて可能な限り各疾患のリスク因子を解析し、日本人における妊娠合併症の特性分析を行い、母子手帳にリスク因子の情報を反映できるようにすることを目的とし解析を行った。

方法

使用したデータベースは、日本産科婦人科学会周産期委員会で作成された日産婦DBのうち2001年～2005年の5年間分、DBの登録に賛同が得られた全国の主要な周産期医療施設（周産期医療センター、大学病院、地域の中核病院など）が登録に参加した。

2001年から2005年の5年間で、約280,000例の症例があり、ここから不十分なデータや多胎を除外した242,715例から、無作為に5,036例を抽出し、部分コホート群とした。今回用いたDBの全国の周産期医療施設における症例であるため、分娩週数の早い重症例が

多い。そのため、部分コホート群が本当に日本全体を代表しているのか、という疑問が生じた。そこで、部分コホート群と同様に無作為抽出し、分娩時期の比率を2006年の全国集計（1,092,674例）と一致するように調節した対照群を新たに調整し、全国集計と比較した。その結果、部分コホート群と全国集計における新生児の性別・出生時体重・母親の年齢はほぼ同じであった。このことから、部分コホート群は全くではないが、限りなくわが国の集団を代表していることが裏付けられた。

ケース（産科合併症妊娠）群の抽出は以下に示す。7つの産科合併症妊娠群の内訳として、①妊娠高血圧症候群（PIH）9,875例、②子癇196例、③頸管無力症3,920例、④絨毛膜羊膜炎（CAM）3,419例、⑤37週未満の前期破水（pPROM）9,394例、⑥常位胎盤早期剥離（早剥）2,461例、⑦37週未満の切迫早産（PROM、前置胎盤、羊水過多などの合併を除くが、CAMは含む）24,935例であった。

今回、部分コホート群と7つのケース群との間でケース・コホート研究を行った。ケース（7つの産科合併症妊娠）群と部分コホート群との間で、母体背景因子ならびに偶発合併症の発症頻度の比較を χ^2 検定で行い、単変量解析で有意となった項目につき、多変量解析を追加した。ケース群と部分コホート群との統計学的差を相対リスク（RR）、95%信頼限界（CI）で示した。

結果

7つの産科合併症の海外ならびに今回明らかとなった日本におけるリスク因子と抑制因子の比較を表1に示す。これらの結果から以下のことが明らかとなった。①PIHは35歳以上（RR 1.77）、初産婦（RR 1.80）で、

表 1 海外ならびに日本におけるリスク因子と抑制因子の比較

産科合併症	リスク因子/抑制因子	海外	日本		
PIH	リスク因子	初妊	◎ 初妊* 1.35 (1.26-1.45)		
		初産	◎ 初産 1.80 (1.68-1.93)		
		≥ 40 歳	◎ ≥ 35 歳 1.77 (1.68-1.94)		
		DM	◎ DM 1.99 (1.60-2.49)		
		慢性高血圧	◎ 本態性高血圧 10.11 (6.98-14.64)		
		慢性腎疾患	◎ 腎疾患 2.66 (1.97-3.58)		
		歯周病, 多胎, 前回妊娠 PIH			
		前妊娠から 10 年以上, BMI ≥ 35, 尿路感染症			
		抑制因子	×	喫煙 1.04 (0.85-1.29)	
		子癇	リスク因子	健診回数 ≤ 2 回	◎ 中枢神経系疾患 3.21 (1.36-7.60)
尿路感染症					
初妊	◎ 初妊* 1.88 (1.41-2.50)				
初産	◎ 初産 2.46 (1.68-1.93)				
< 20 歳	◎ < 20 歳 2.91 (1.44-5.88)				
DM 歴	× DM 0.73 (0.23-2.32)				
肥満	× 本態性高血圧 1.72 (0.41-7.25)				
黒人					
頸管無力症	リスク因子			ミューラー管奇形	◎ 子宮疾患 1.99 (1.68-2.36)
				DES 暴露	◎ 喫煙 1.62 (1.27-2.07)
		頸部手術 (円錐切除)	◎ 体外受精妊娠 1.59 (1.16-2.19)		
		頸管裂傷	◎ 排卵誘発剤 1.40 (1.05-1.88)		
		多胎			
		抑制因子			
		初妊	◎ 初妊 0.36 (0.31-0.41)		
		初産	◎ 初産 0.76 (0.67-0.85)		
		血液疾患	◎ 血液疾患 0.36 (0.18-0.69)		
		付属器疾患	◎ 付属器疾患 0.70 (0.49-0.997)		
自己免疫疾患	◎ 自己免疫疾患 0.42 (0.26-0.68)				
CAM	リスク因子	喫煙	◎ 喫煙 1.48 (1.16-1.89)		
		経産	◎ 初産 1.88 (1.66-2.13)		
		< 20 歳*	◎ < 20 歳* 1.52 (1.12-2.07)		
		体外受精*	◎ 体外受精* 1.54 (1.13-2.10)		
		呼吸器疾患*	◎ 呼吸器疾患* 1.29 (1.02-1.65)		
		抑制因子			
		初産	◎ 初産 1.21 (1.04-1.42)		
		pPROM 歴	× pPROM 歴 1.32 (0.83-2.08)		
		生殖器感染症			
		妊娠中の不正出血			
37 週未満の前期破水	リスク因子	本態性高血圧	◎ 本態性高血圧 0.29 (0.15-0.57)		
		抑制因子			
		≥ 40 歳 (1.1-1.3)	◎ ≥ 35 歳 1.19 (1.05-1.36)		
		喫煙 (1.1-1.6)	◎ 喫煙 1.58 (1.17-2.13)		
		前回早剥 (8.0-12.0)			
		経産 (1.4-2.5)			
		抑制因子			
		◎ 初産 0.85 (0.73-0.99)			
		37 週未満の切迫早産	リスク因子	< 18 歳	◎ 単変量解析では有意差なし 2.15 (0.80-5.84)
				≥ 40 歳	× < 20 歳 0.95 (0.46-1.95)
喫煙	× ≥ 40 歳 0.68 (0.39-1.21)				
子宮疾患 (奇形, 筋腫)	× 喫煙 1.27 (0.75-2.14)				
尿路感染症	× 子宮疾患				
生殖器感染症					
歯周病					
早産既往					
抑制因子					
◎ 本態性高血圧 0.15 (0.07-0.34)					

◎ 海外と一致している因子
 × 海外で有意差あるが、日本では有意差なし
 * 単変量解析のみ有意差あり

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
に関する提言

分担研究者 篠塚 憲男 胎児医学研究所 代表
研究協力者 田口 彰則 帝京大学産婦人科 助教

研究要旨：妊婦健診時に行うべき血液検査や感染症のスクリーニング等に関しては、ガイドラインの刊行後、一定のコンセンサスが得られつつある。妊婦健診で行われる血圧・尿糖・蛋白の検査、子宮底長の測定、胎児心拍の確認等の基本的事項はおおむね諸外国で行われている事項と同等と思われる。本邦の妊婦健診における特異な点は超音波検査の施行回数であろうと思われる。欧米においては妊婦健診における超音波検査の有効性はみとめるものの、ルーチン検査として必ずしも必須とされていない。妊娠中の超音波に関してはその適応や、検査技能に関して、欧米ではいくつかのガイドラインがでており、適正な超音波検査を、適正な技術レベルで行うことが求められている。本邦においては、ほぼ毎回のよう超音波検査が行われ、超音波なくしては妊婦健診も成り立たないような状況になっている。本研究では胎児発育曲線の母子手帳へ掲載しむけ、妊婦健診における超音波検査の回数についての科学的根拠に基づいた最低限の必要回数についての提言を行うことが求められた。超音波検査の主目的は、胎児の発育評価にあるため、効率良く発育の異常を発見することを主眼におき、発育曲線を数学的に解析してその特徴を分析した。妊娠初期の妊娠の確認、妊娠週数の妥当性の確認も含め、頭臀長、児頭大横径の計測精度からみて2点（妊娠9週、12-3週）、妊娠中期以降は発育の変曲点から以下の3点（20週、28週、34週）の計5点の時期が抽出された。胎児の発育という観点から見た場合、超音波検査を最低限度行うべき重点時期として、この5点の妊娠時期を設定することには科学的に妥当性があると考えられた。

A. 研究目的

本邦における現状の妊婦健診は、特にリスクのないと考えられる妊婦の健診回数についてはガイドライン上では、妊娠11週末までに3回程度、23週末まで4週ごと、35週末までは2回、それ以降は週1回の健診が推奨されている^{1,2)}。また、現在は暫定措置ではあるが、計14回の健診の公費負担・補助が行われている³⁾。妊婦健診時に行うべき血液検査や感染症のスクリーニング等に関しては、日本産婦人科学会・日本産婦人科医会のガイド

ラインの発刊後、一般の実地臨床においても、一定のコンセンサスが得られつつある²⁾。妊婦健診で行われる血圧・尿糖・蛋白の検査や、子宮底長の測定、胎児心拍の確認等の基本的な検査事項は諸外国で行われているものとおおむね変わりないものと思われる。本邦の妊婦健診において諸外国と異なる特異な点は超音波検査の施行回数であることが以前より指摘されている。欧米においては、主に検査にかかるコストの問題が大きいと思われるが、妊婦健診における超音波検査の

有効性はみとめるものの、必ずしもルーチン検査として必須とされていないのが実情である。米国では妊娠中の超音波に関してはその適応や、検査技能に関して、AIUM（米国超音波医学会）⁴⁾、ACR（米国放射線学会）⁵⁾、ACOG（米国産婦人科学会）⁶⁾等から似たようなガイドラインがでており、適正な超音波検査を、適正な技術レベルで行うことが求められている。しかるに本邦においては、ほぼ毎回のよう超音波検査が行われ、超音波なくしては妊婦健診も成り立たないような状況になっている。現行の健診体制と頻回の超音波検査が、本邦の周産期の成績の向上に貢献している可能性は否定しないが、超音波検査が効率よく、かつ効果的に妊婦健診に用いられているかということに関しては疑問を呈さざるをえない。また、ガイドラインに基づき、体系的、あるいは一定の基準・技術で行われているわけでもないため、頻回の超音波検査の医学的意義は明らかではなく、その有効性に関する実証的研究もほとんどないのが実情である。本邦では母子健康手帳を用いる妊婦健診というすばらしいシステムが確立しており、これに胎児発育曲線を掲載し、体系的な超音波検査を行えば、さらなる周産期医療の向上をはかることが可能だと思われる。胎児発育曲線として、推定児体重値（EFW）の基準値を用いることの科学的妥当性に関しては、すでに検証をおこない報告した⁷⁾。この曲線と体重の基準値を母子手帳に掲載することは、毎回の胎児計測や、EFWの算出を求めるものではなく、母子手帳を通じて胎児の発育の情報を医療従事者と母親とのあいだで共有することに主たる意味がある。前述のように超音波検査を毎回健診時に漫然と行うよりは、超音波検査技術の精度を高めて、一定の時期に、一定のレベル

で検査を行うほうが、より効果が高いであろうことは、想像に難くない。今回の分担研究において、妊婦健診における超音波検査の回数についての科学的根拠に基づいた最低限の必要回数に関する分析と提言を行うことが課題として与えられた。そこで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。

B. 方法

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^{8,9)}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（図1）。

上記のデータ解析には JMP 7.01 (SAS inc) を用いた。

C. 結果

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 (図 3)。以上より、BPD 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 (図 4)。

D. 考察

[妊娠初期]

妊婦健診における発育評価の前提条件として、分娩予定日 (妊娠週数) の正確性の確認がある。妊娠週数が不明確であれば以降の胎児発育評価は意味をなさないことになる。分娩予定日は最終月経から算出するのが基本である。ART 等による妊娠で排卵日・受精のタイミングが明らかかな場合は、受精のタイミングを 2 週 0 日とする。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¹⁰⁾、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⁹⁾。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。諸外国では妊娠初期に医師の診察を受けない・受けられない、あるいは超音波を行わないことも多いため、妊娠の週数の診断精度自体が本邦とは異なり、妊娠全期を通じての超音波検査の役割として、必ず妊娠週数の確認という項目があげられている⁴⁻⁶⁾。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。すなわち、欧米のサイトの Q&A にあるような “Q:最終月経換算と超音波による胎齢 (AUA ; average ultrasound age) とどちらが正確でしょうか? A:もし妊娠 12 週以前に超音波をやっていたら、超音波の推定のほうが正確でしょう” 等の事象が起こりにくい医療環境が本邦にあることは確かであり、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。本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⁾ 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。また、妊娠初期に他に表 1 に示すような項目が超音波検査の目的として挙げられている^{11,12)}。本研究では議論しないが、また妊娠初期における“出生前診断・胎児スクリーニング検査”が臨床において問題となりつつある。妊娠初期の各時期に図 5 に示すような超音波診断が行われており^{11,12)}。この時期に確認できる他の観察項目、今後の議論の対象となる初期のスクリーニング項目も、超音波観察時期決定の背景因子として考慮すると、上記 9 週、12 週の 2 つの時期に集約的に超音波検査を行うことは臨床的にも妥当性があると考えられた(図 6)。

[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²⁾。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。

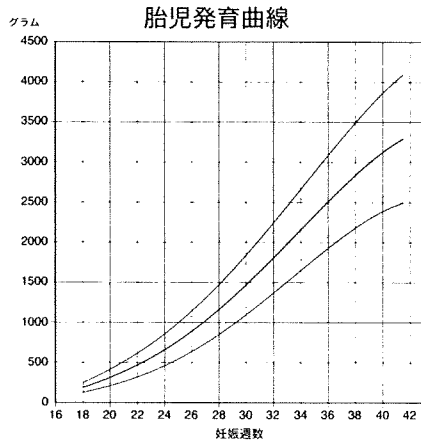
前述の妊娠初期の 9 週前後の CRL 計測、および妊娠 12 週頃の BPD 計測、週数と胎児の形態確認の 2 回を含めて計 5 回の超音波検査が現在の医療レベルを維持するうえで最低限度必須なものと考えられた(図 7)。妊娠 34 週以降の超音波検査が必須か否かについては様々な議論があると思われる。妊娠 34 週、平均体重 2000g というレベルをクリアできれば、その後の管理では胎児の well-being を知るこのほうが重要視される。このような観点から考えると、これ以降の時期は超音波胎児計測よりは胎児心拍モニタリングを行うことのほうが臨床的優先順位が高いのではないかと考えた。もちろん羊水量の把握という意味では妊娠後期の超音波検査は重要と考えられ、不必要とはいえないが、“発育評価”という意味からは今回の minimal requirement の回数には入れていない。

【結論と提言】子宮内胎児発育曲線として EFW の基準値を母子手帳に掲載し、妊婦健診時の胎児発育の評価として活用することが望ましい。検診ごとの毎回の超音波検査は必要というわけではなく、発育のチェックという観点から科学的に検討すると妊娠初期2回(妊娠9週前後、妊娠12-13週)および妊娠中期以降3回(妊娠20週、28週、34週前後)の計の5回が minimal requirement として推奨される。この提言の超音波検査では、施行時期以外の詳しい内容、すなわち医学的に必要とされる胎児の形態、機能異常などのスクリーニング項目などは検討していないが、詳細な内容については、今後、超音波検査のガイドライン等を作成して議論していく必要があると思われる。ここで提言する超音波検査は現在の医療レベルを維持し、かつ向上させていくために、胎児超音波に習熟した医師・超音波医学会認定超音波検査士等の一定の診断技術をもつ検者が、しかるべき観察時間と検査費用をかけて均一なレベルで行うことが望ましい検査であるということは言うまでもない(図7)。

文献

- 1) 妊婦の定期検診 EBM を考えた産婦人科ガイドライン Update 改訂第2版 武谷雄二編 メジカルビュー社、東京、pp69-70、2006
- 2) CQ 001 特にリスクのない単胎妊婦の定期健康診査は？ 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2008 日本産婦人科医学会、, pp 1-5 東京 2008
- 3) http://www.mhlw.go.jp/topics/2009/02/tp0226-1/dl_10koyou/10koyoua_0073.pdf
- 4) AIUM Practice Guidelines for the Performance of Obstetric Ultrasound Examinations. October 1, 2007
- 5) ACR Practice Guideline for the Performance of Obstetrical Ultrasound. October 1, 2007.
- 6) ACOG Committee Opinion. Number 297, August 2004. Nonmedical use of obstetric ultrasonography. Obstet Gynecol; 104:42 p3. 2004
- 7) 篠塚憲男, 田口彰則 妊婦検診に用いる胎児発育曲線の妥当性に関する検証. わが国におけるあたらしい妊婦検診体制構築のための研究. 厚生労働科学研究補助金平成20年度総括・分担研究報告書, (主任研究者 松田義雄), p114-124, 2009
- 8) 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
- 9) 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 (学会会告): 超音波医学;30(3) J415-438, 2003
- 10) Robinson HP, Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. Br J Obstet Gynaecol, 82:702-10. 1975
- 11) 篠塚憲男. 妊婦検診における超音波スクリーニング検査 産と婦;74, 1265-1270. 2007
- 12) 秦利之 研修医のための必修知識 B. 産婦人科検査法 11. 妊娠初期の超音波診断 日産婦誌53, 7, N-122-129, 2001

胎児発育速に関する分析



発育曲線: 妊娠日数の関数

$$EFW = f(day)$$

発育速度: 体重増加率 Gain

$$Gain(g/day) = f(day)'$$

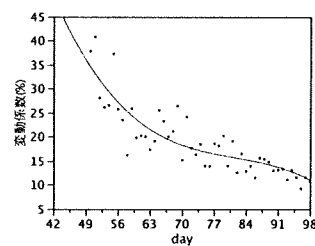
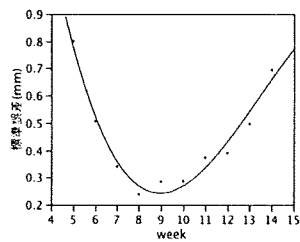
発育負荷: Load

$$Load(\%/day) = Gain / weight \times 100$$

図1

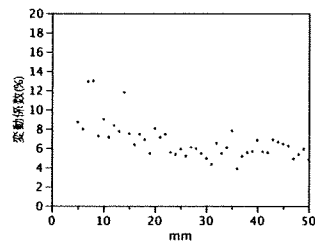
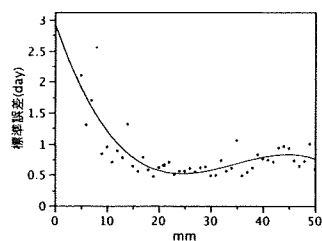
CRL値の精度解析

妊娠週日 に対する CRL値 標準誤差 と変動係数



CRL値からの妊娠日数推定

標準誤差 変動係数



N=2381

図2

BPD値の精度解析

妊娠週日 に対する BPD値 標準誤差 と変動係数

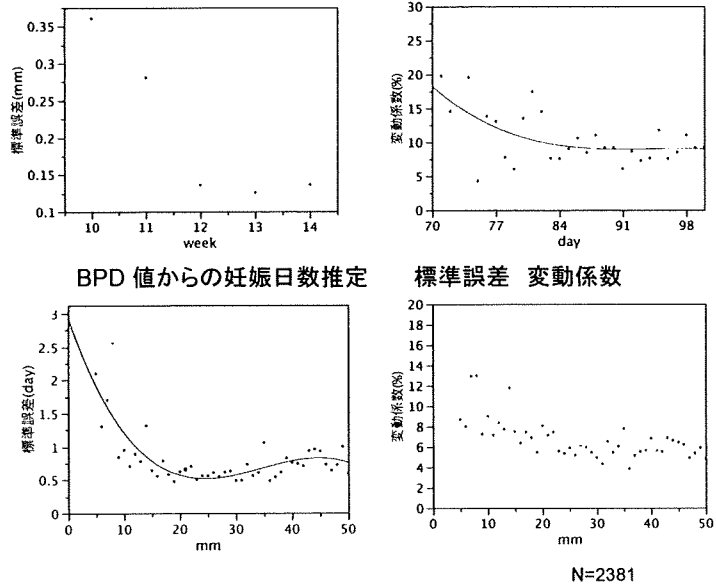


図3

发育速度の変曲点

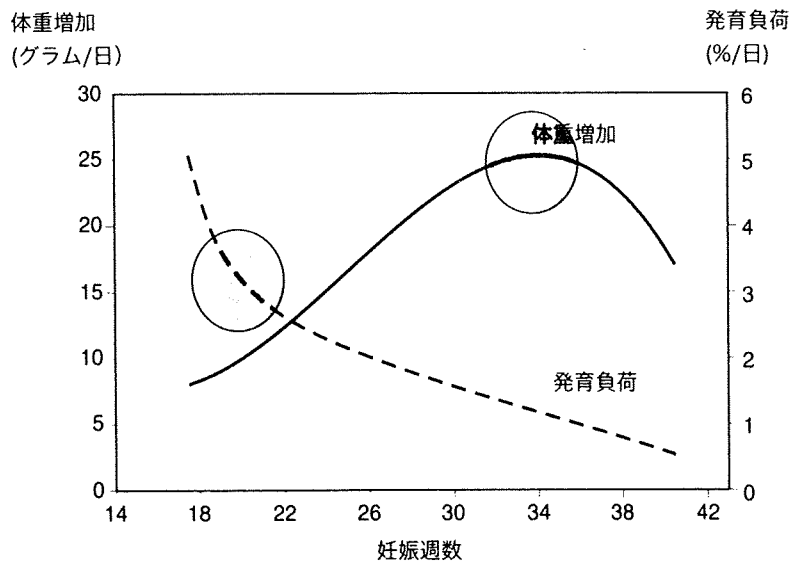


図4

表1

[妊娠初期] 超音波診断の目的

1. 妊娠の確定診断
2. 妊娠週数・分娩予定日の診断
3. 異常妊娠の診断 多胎妊娠の診断
4. 胎児異常の診断
5. 子宮および付属器の異常の診断

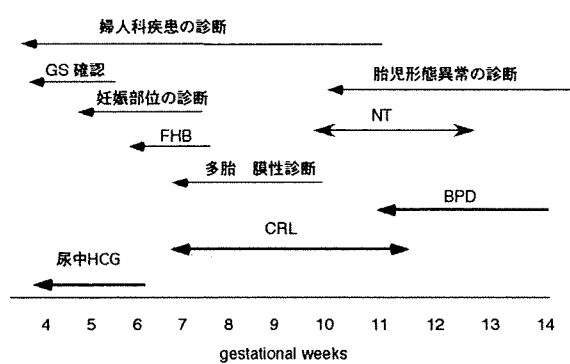
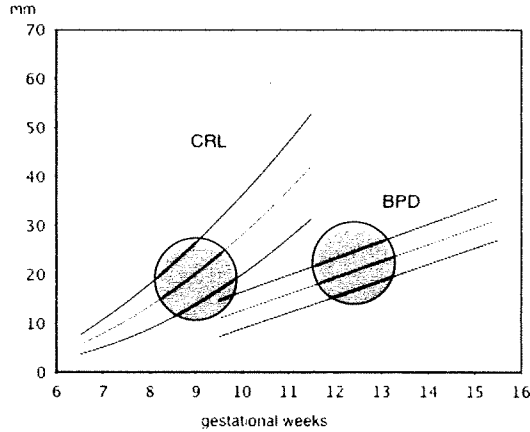


図5

妊娠初期超音波検査の至適時期



妊娠9週

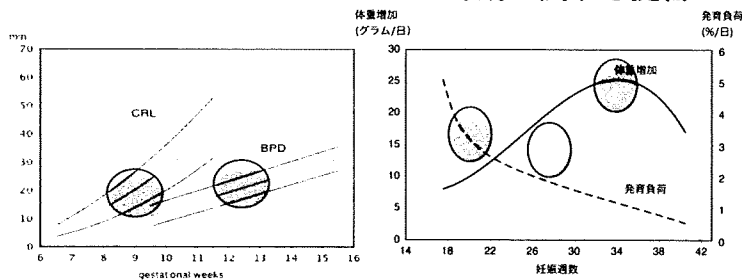
子宮内妊娠、心拍、週数の確認、
CRL の計測精度

妊娠12—13週

BPDの計測、週数の確認、
頭部・四肢の確認(胎児の形態)

図6

胎児発育チェックのポイントの時期に関する提言



- 1 妊娠9週 子宮内妊娠、心拍、週数の確認、CRL の計測精度
- 2 妊娠12—13週 週数の確認、頭部・四肢の確認(胎児の形態)
- 3 妊娠20週前後 発育の変曲点 発育負担の低減
- 4 妊娠28週前後 発育・直線的 羊水量最大 妊娠・母体合併症の発症
- 5 妊娠34週前後 体重増加率がピーク

妊娠期間中5回の超音波による胎児発育チェックが最低限度必要
(超音波検査に習熟した医師、検査士によるチェック)
超音波医学会 専門医・認定超音波検査士

図7