

381 **Acknowledgment**

382 We wish to thank Mr. Norio Sugimoto for statistical help.

383 **References**

- 384 Basso, O., Olsen, J., 2001. Sex ratio and twinning in women with hyper-
385 emesis or preeclampsia. *Epidemiology* 12, 747–749.
- 386 Christiansen, O.B., Steffensen, R., Nielsen, H.S., 2010. The impact of anti-
387 HY, responses on outcome in current and subsequent pregnancies
388 of patients with recurrent pregnancy losses. *J. Reprod. Immunol.* 85,
389 9–14.
- 390 Dekker, G., 2002. The partner's role in the etiology of preeclampsia. *J.*
391 *Reprod. Immunol.* 57, 203–215.
- 392 Einarsson, J.L., Sangi-Haghpeykar, H., Gardner, M.O., 2003. Sperm expo-
393 sure and development of preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynaecol.* 188,
394 1241–1243.
- 395 Hiby, S.E., Walker, J.J., O'Shaughnessy, K.M., Redman, C.W., Carrington, M.,
396 Trowsdale, J., Moffet, A., 2004. Combinations of maternal KIR and
397 fetal HLA-C genes influence the risk of preeclampsia and reproductive
398 success. *J. Exp. Med.* 200, 957–965.
- 399 Hsu, D.-D., Johnson, T.R.B., Witter, F.R., 1994. Fetal gender effect on
400 preeclampsia: a retrospective study of Baltimore area in the United
401 States of America. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 45, 160–161.
- 402 Makhseed, M., Musini, V.M., Ahmed, M.A., 1998. Association of fetal gen-
403 der with pregnancy-induced hypertension and preeclampsia. *Int. J.*
404 *Gynaecol. Obstet.* 63, 55–56.
- 405 Matsuda, Y., Hayashi, K., Shiozaki, A., Kawamichi, Y., Satoh, S., Saito, S.
406 Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa,
Q1 case-cohort study. *J. Obstet. Gynaecol. Res.*, in press.

- Nielsen, H.S., Steffensen, R., Varming, K., Van Halteren, A.G., Spierings, E.,
407 Ryder, L.P., Goulmy, E., Christiansen, O.B., 2009. Association of HY-
408 restricting HLA class II alleles with pregnancy outcome in patients
409 with recurrent miscarriage subsequent to a first-born boy. *Hum. Mol.*
410 *Genet.* 18, 1684–1691.
- Nielsen, H.S., Steffensen, R., Lund, M., Egestad, L., Mortensen, L.H.,
411 Andersen, A.M., Lidgaard, Ø., Christiansen, O.B., 2010. Frequency
412 and impact of obstetric complications prior and subsequent to
413 unexplained secondary recurrent miscarriage. *Hum. Reprod.* 25,
414 1543–1552.
- Robillard, P.Y., Hulsey, T.C., Dekker, G.A., Chaouat, G., 2003. Preeclampsia
415 and human reproduction. An essay of a long term reflection. *J. Reprod.*
416 *Immunol.* 59, 93–100.
- Saito, S., Shiozaki, A., Nakashima, A., Sakai, M., Sasaki, Y., 2007. The
417 role of the immune system in preeclampsia. *Mol. Aspects Med.* 28,
418 192–209.
- Sepulveda, W., Sebire, N.J., Souka, A., Nicholaides, K.H., 1996. The lambda
419 sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin
420 pregnancies. *Ultrasound Obstet. Gynaecol.* 7, 421–423.
- Stevenson, A.C., Davison, B.C.C., Say, B., Ustouplu, S., Liya, D., Abul-Einen,
421 M., Topozada, H.K., 1971. Contribution of fetal/maternal incompat-
422 ibility to aetiology of preeclamptic toxemia. *Lancet* ii, 1286–1289.
- Tilburgs, T., Scherjon, S.A., van der Mast, B.J., Haasnoot, G.W., Voort-
423 Maarschalk, Versteeg-V.D., Roelen, M., van Rood, D.L., Claas, J.J.F.H.,
424 2009. Fetal-maternal HLA-C mismatch is associated with decidual T
425 cell activation and induction of functional T regulatory cells. *J. Reprod.*
426 *Immunol.* 82, 148–157.
- Toivanen, P., Hirvonen, T., 1970. Sex ratio of newborns: preponderance of
427 males in toxemia of pregnancy. *Science* 170, 187–188.
- Trupin, L.S., Simon, L.P., Eskenazi, B., 1996. Change in paternity: a risk
428 factor for preeclampsia. *Epidemiology* 7, 240–244.
- 429
430
431
432
433
434
435
436
437

日本産婦人科学会データベースを用いた出生時の 体重分布に関する基礎的検討

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：胎児発育の異常に関する臨床的問題として胎児発育不全 (Fetal Growth Restriction: FGR) がある。とくに早産に至るような症例では、その臨床的取り扱いも重要な研究課題である。日本産婦人科学会データベース(日産婦 DB)を用いた FGR のリスク分析を行うにあたり、まず基本的事項として現状における臨床実態(医療介入)の状況をあきらかにする必要があると考え、帝王切開の施行率をその指標として現在の周産期医療の実態を解析した。時代背景の相違を分析するために同レベルのデータ項目をもつ、東京都母子保健サービスセンター(現在部局廃止)のデータベースの解析により公表されたデータと比較した。2005 年では 1989 年当時より、早産領域での帝王切開率は著明に上昇し、積極的な医療介入が行われていた。妊娠 37-38 週では帝王切開のうち予定帝王切開による出生の頻度が約 8 割であった。早産児で帝王切開分娩例は平均的に体重の偏差値が低く、 $-2SD$ 以下の FGR 症例では非常に高い帝王切開率であった。このような現在の臨床の実態を踏まえ、今後 FGR の背景を分析する必要性が示された。

A. 研究目的

前年度の報告において超音波計測による推定時体重 (EFW) の基準曲線を“子宮内胎児発育曲線”として用いることの妥当性に関する報告を行った。臨床において胎児発育の異常として重要視されるのは胎児発育不全 (FGR: fetal growth restriction) であり、その診断や背景、治療方針に関するまで非常に多くの議論がある。FGR は 概念としては理解できても、“子宮内”での診断は決して容易とはいえず、多くの臨床研究が出生時の体重が基準値を下回るものを FGR として検討する retrospective な研究として行われてきた。しかし、実際の周産期臨床には prospective な見地での FGR の診断が重要である。従来は 超音波計測値や EFW より FGR の判断をおこなってきたが、その診断基準は必ずしも明確に定義されているわけではない。FGR の背景因子など、

データベースの解析結果を議論するにあたり、まず現時点での臨床における出生時の体重や出生週数の分布、治療的医療介入の実態を明らかにしておく必要がある。そこで、今回は、日本産科婦人科学会周産期委員会において集積されている周産期データベース(日産婦 DB)のデータを用いて、胎児発育という観点から、現在の臨床における出生体重と妊娠週数の関連に関して分析を行い、同データベースを用いた FGR の解析を行うための基礎的データを得ることを目的とした。

B. 研究方法

[研究に用いたデータリソース]

a) 日本産科婦人科学会周産期委員会登録データベース(日産婦 DB : 2001-2005 : 登録数約 24 万症例) b) 大規模周産期データベースの比較データとして使用しうるリソースとして東京都母子保健サービス

センター^{1,2)} (1987-1999; 現在は部局・機能は廃止) で東京都の高度母子医療施設 (現在の総合・地域周産期センターに相当) を中心に集積され、東京都母子医療統計として公表されたデータ³⁾。

[研究方法]

1) 現在の周産期医療における出生時の新生児の体重を上記の a)b) のデータを比較し、帝王切開術の施行率から、現時点での医療介入の実態を検討した。

2) 子宮内発育曲線 (EFW) と日産婦 DB から作成した出生時の新生児体重曲線を比較し、作成し、現在の出生時の週数別体重分布について検討した。出生時体重を偏差値で基準化し分娩様式 (経膈分娩・帝王切開) で比較検討した。

3) 早産 FGR に関して医療介入の指標として帝王切開率を用い分析した。FGR の特徴を抽出するため FGR の定義は EFW 基準値の -2.0SD 以下 (2.3 パーセントイル以下) とした。

データの統計解析には JMP 7.01 (SAS inc) を用いた。

C. 結果

1) 2005 年の日産婦 DB と東京都母子サービスセンターにより公表された母子医療統計 1989 年版³⁾ のデータを比較した。単胎で登録された症例は日産婦 DB 50205 例、母子医療統計 11032 例で、早産率はそれぞれ 8.75% と 13.75% であった。分娩週数別の出生分布 (%) を図 1 に示す。注目すべきは早産の増加と 37 週以降の出生数の分布の左方 (妊娠週数の早い方向) への移動である。とくに妊娠 37 週での出生割合は 1989 年 7.0%、2005 年 11.8% と 1.7 倍になっていた。各妊娠時期の帝王切開率を予定帝王切開と緊急帝王切開にわけて分析した比較グラフが図 2 である。1989 年当時と 2005 年の帝王切開率を比

較するとその相違は歴然としていた。その特徴は、早産児の半数以上 (妊娠 24 週から 31 週では、約 70%) の出生に帝王切開が選択されていること、妊娠 37-38 週は帝王切開のうち予定帝王切開の頻度が 8 割であることであった。この結果は、近年の治療的医療介入による帝王切開による早期産による出生が積極的に行われるようになった周産期医療の実態を裏付けるものと考えられた。

2) 日産婦 DB の単胎データを用いて、出生時の基準曲線を作成し、EFW 曲線を比較したのが図 3 である。24 週から 37 週まで、日産婦 DB による出生体重曲線の明らかな下方への変位が認められた。これは早産児の多くが理想的な子宮内環境と考えられる状況にいたと仮定した場合に比べ発育が小さい (体重が軽い) ことを表している。早産と帝切率の増加がこの出生体重の下方への変移に関与しているか否かを明らかにするために分娩様式別 (帝王切開と経膈分娩) にその中央値を比較プロットしたのが図 4 である。帝王切開を選択されている児のほうが妊娠 37 週以前では出生体重が軽いことが示された。この事実をより客観的に表すために、出生体重を子宮内発育曲線 (EFW 基準値) より偏差値 (SD) で基準化して妊娠週数別に客観的に評価した (表 1)。妊娠 37 週以下は帝王切開例の SD 値が小さく、妊娠 40 週以降は帝王切開例の SD が大きいことが示された。すなわち、早産症例と正期産の帝王切開症例では、新生児の体重分布に相違があり、帝王切開になった背景が異なる可能性が示唆された。

3) 妊娠 36 週以下の早産児で出生時体重が $\pm 1.5SD$ 以内 (86.6%) 児をコントロール、 $-2.0SD$ 以下 (2.3%) の児を FGR として帝王切開率を比較した (表 2)。FGR では有意に帝王切開分娩が多く、早産と FGR

には高い関連性があり、その背景因子の解析の重要性が示唆された。日産婦 DB に集積されたデータの-2.0SD 以下の FGR の妊娠週数別の割合を図 6 に示した。妊娠 26 週から 35 週までは FGR の頻度が 15% を超えていた。また、妊娠 26 週から 32 週までの症例の帝王切開率は 90% を超えていた。このような結果になった理由として、日産婦 DB が主に 2 次から 3 次施設、公的病院や大学病院、いわゆる地域・総合周産期センターとして機能している施設に由来する登録データが主であること、全分娩数の半数以上が実際に行われている診療所や 1 次施設からの登録データがほとんど含まれていないことから、このデータベースを構成する症例が、いわゆる populational data とは言いにくいとがあげられる。すなわち後者の施設では主に結果的に正常、正規産であった症例がほとんどであり、結果的に早産に至った症例、異常の疑われる症例は前者の施設への搬送が行われており、結果的に日産婦 DB のデータは早産に至るような何らかの背景をもったが集積されていることを考慮する必要があると考えられた。

D. 考察

胎児発育に関連する臨床的な課題として胎児発育不全の問題がある。超音波計測による推定児体重を用いた子宮内発育曲線を FGR 判断の基準に用いるに際して、まず日産婦 DB で集積したデータをもとにして、現時点での医療介入の状況を帝王切開の施行率をその指標として検討した。早い医療介入の結果が早産、FGR になっているのか、合併症その他が主たる要因で FGR が多く集積された結果であるのか、その両者が混在しているのか等の FGR に伴う背景因子の分析がどこまで可能であるかが今後の検討課題である。日産婦 DB は

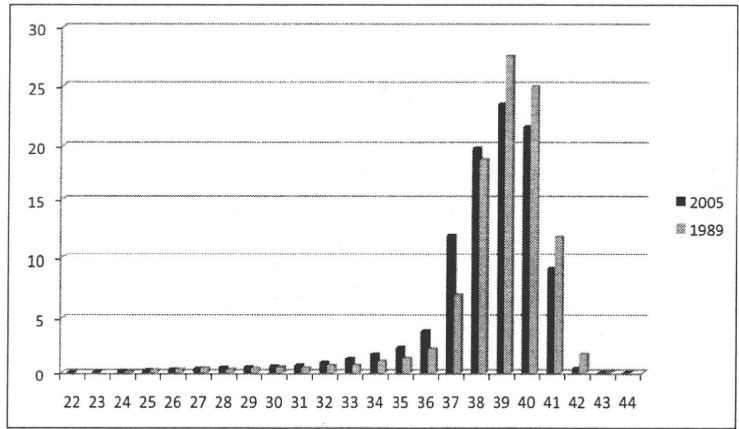
2001 年からであり、それ以前のデータはない。本邦における周産期の大規模データベースとしては東京都母子保健サービスセンター (1987-1999) において都内の高次周産期施設のネットワークを構築し、現在の日産婦 DB の元になった”カルテサマリー”と呼ばれたデータを大型コンピュータに蓄積したものが存在した^{1,2)}。このデータの解析結果は都の母子医療統計として公表されており、今回はこのデータを日産婦 DB と比較して検討したところ、近年の医療介入による周産期医療の実態の一部が明らかになった。日産婦 DB はその性格より、早産領域ではハイリスクデータが集積された (病的胎児が集約された形) のデータベースと考えられる。したがって早産、FGR の背景因子の解析は、populational なリスクというより、ハイリスクグループでの解析という位置付けになるものと考えられる。本邦において正常例は診療所とハイリスク症例は周産期センターというような集約化が進みつつあり、分娩全体のデータを代表するような populational なデータベースが存在しない。新生児領域においても、低体重出生時のデータベースは存在するが、い正常児を含む populational データベースがないのが現状である。このようなデータベースのバイアスを考慮したうでの解析が重要と考えられる。本邦における大規模データベースの解析による FGR の解析は上記の東京都のデータを用いた報告⁴⁾ぐらいであるが、この報告の時点ではあまり早産と FGR とのその背景の関連において詳しい分析はなされていない。FGR の帝王切開という医療介入が必然の結果なのか、その背景にある種々の要因を分析するのは容易ではない。そこで、今後の FGR の背景因子の解析には前述のようなデータベースのバイアス等も考慮し、

早産 AFD のコントロールと、部分コーホートを用いた比較の両者を用いて分析・検討を行う予定である。

文献

- 1) 篠塚憲男、倉橋俊至、吉村公一、中村敬、沼田正廣、平山宗宏、東京都母子保健サービスセンターにおける医療ネットワークの構築. 日産婦東京地方部会誌 37, (31), 333-338. 1988
- 2) 篠塚憲男、中村敬、吉村公一、倉橋俊至、升田春夫、平山宗宏、SASによる周産期医療情報解析システム. SUG I-J'89 論文集 (日本SASユーザー会論文集), 39-48. 1989
- 3) 東京都母子保健サービスセンター 母子医療・保険統計 1989年版 東京都母子保健サービスセンター編
- 4) 升田春夫、篠塚憲男、中村敬、武谷雄二、IUGRの背景因子に関する統計学的解析. 新生児学会雑誌, 31, (3), 519-526. 1995

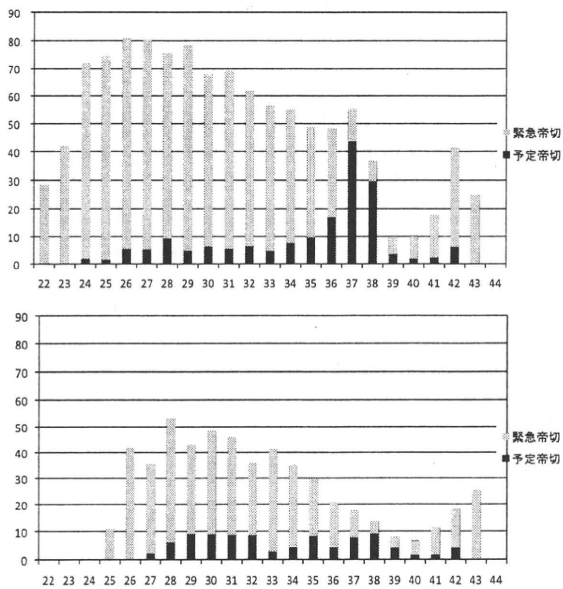
分娩週数 分布 (%)



2005年 分娩登録数 50205 早産率 13.75% ----- 日産婦登録データベース
 1989年 分娩登録数 11032 早産率 8.52% ----- 東京都母子保健サービスセンター
 母子医療・保険統計 1989年版

図1

妊娠週数別の帝王切開率



2005年
 分娩登録数 50205
 早産率 13.75%

日産婦登録データベース

1989年
 分娩登録数 11032
 早産率 8.52%

東京都母子保健サービスセンター
 母子医療・保険統計 1989年版

単胎症例

図2

日産婦DBのデータによる発育曲線

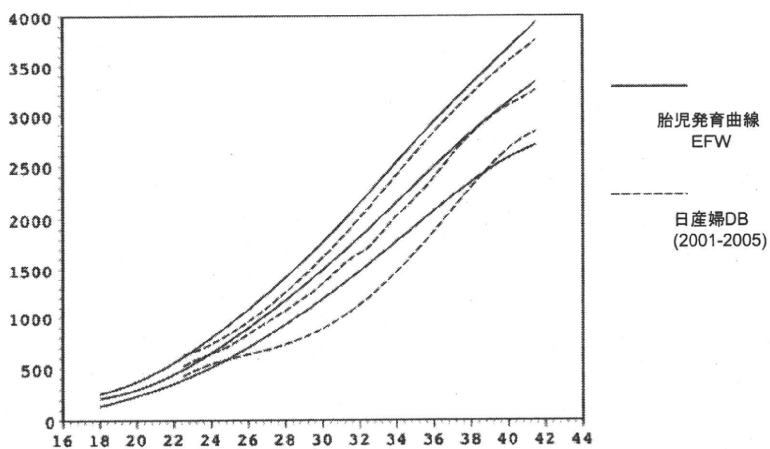


図3

分娩様式による出生時体重の相違

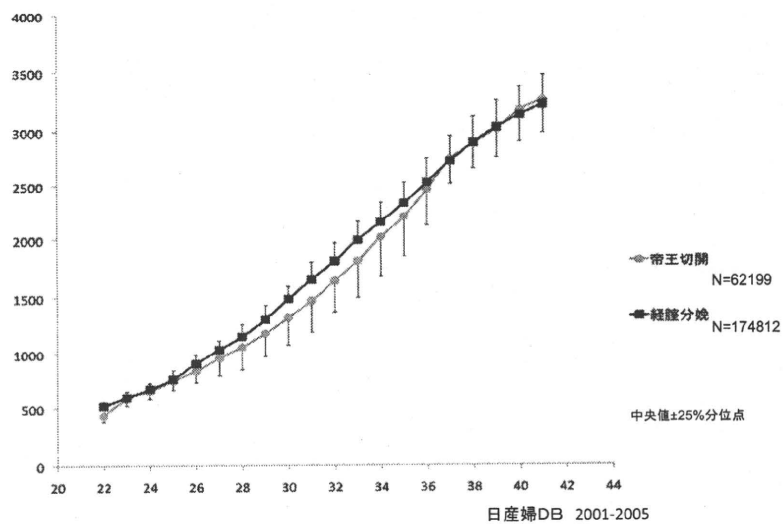


図4

分娩様式と出生時体重の偏差値

妊娠週数	経膣分娩		帝王切開		P
	体重偏差	(SD)	体重偏差	(SD)	
22	-0.05 ±	0.11	-0.71 ±	0.25	<0.05
23	-0.14 ±	0.84	-0.32 ±	0.96	ns
24	-0.32 ±	0.81	-0.61 ±	1.02	<0.005
25	-0.36 ±	1.04	-0.75 ±	1.17	<0.05
26	-0.40 ±	1.02	-0.94 ±	1.38	<0.001
27	-0.34 ±	1.02	-1.12 ±	1.37	<0.001
28	-0.32 ±	0.99	-1.21 ±	1.50	<0.001
29	-0.34 ±	1.07	-1.26 ±	1.49	<0.001
30	-0.27 ±	1.12	-1.25 ±	1.63	<0.001
31	-0.20 ±	1.31	-1.27 ±	1.63	<0.001
32	-0.23 ±	1.10	-1.16 ±	1.56	<0.001
33	-0.23 ±	1.17	-1.10 ±	1.63	<0.001
34	-0.29 ±	1.17	-0.93 ±	1.67	<0.001
35	-0.29 ±	1.23	-0.82 ±	1.63	<0.001
36	-0.21 ±	1.20	-0.54 ±	1.52	<0.001
37	-0.08 ±	1.14	-0.03 ±	1.24	<0.001
38	-0.01 ±	1.03	0.00 ±	1.16	<0.01
39	-0.03 ±	0.95	-0.05 ±	1.23	ns
40	-0.05 ±	0.92	0.01 ±	1.15	<0.001
41	-0.09 ±	0.91	0.00 ±	1.07	<0.001
42	-0.17 ±	0.96	-0.01 ±	1.00	<0.001

表1

36週以下のFGRと正常発育児の分娩様式の分析

体重偏差	経膣分娩	帝王切開	計
±1.5SD (CONTROL)	11906 (51.6)	11148 (48.4)	23054 (100%)
<=2.0SD (FGR)	825 (15.7)	4419 (84.3)	5244 (100%)
	12731 (45.0)	15567 (55.0)	28298 (100%)

P<0.0001

表2

早産におけるFGR(-2.0SD以下)の割合

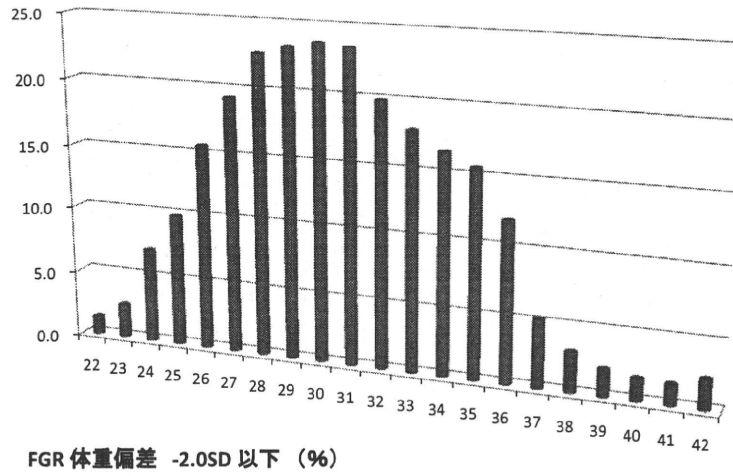


図5

早産FGRの帝王切開率

妊娠週数	-2SD以下の 帝王切開率 (%)
22	100.0
23	42.9
24	82.9
25	87.8
26	91.9
27	96.7
28	97.6
29	95.3
30	96.1
31	93.0
32	91.5
33	87.7
34	83.4
35	77.2
36	69.1

N=32322

表3

周産期データベースの解析からみたFGRのリスク因子

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 瀬戸病院

研究要旨; SGA (small for gestational age) は出生時点の発育により評価されるもので、とくに早産領域においては医療介入の結果であるものも含まれることになる。したがって、理想的環境にいる胎児発育を想定した推定体重 (EFW) による Fetal Growth Restriction (FGR) とは同義ではない。臨床においては EFW や他の状況評価により医学的介入がなされているため、population base FGR の背景因子を解析するのは現実的には難しい。関連する背景因子のバイアスを考えケースコーホートの手法を用いて FGR のリスク因子の分析をおこなった。FGR の定義は EFW 基準値の -2SD 以下とした。妊娠 22-24 週以降 2 週ごとに喫煙、飲酒、妊娠合併症、母体基礎疾患、身長、BMI 等の因子と FGR の関与について分析した。喫煙は妊娠 37-38 週 (Risk Ratio 1.5)、41-42 週 (2.5) で、飲酒 35-6 週 (3.6)、肝疾患 35-6 週にリスク因子として抽出された。妊娠高血圧症候群は妊娠 29 週以降は高リスク因子であり、特に高血圧は 29-30 週に高いリスク比 (6.8) を示し、この時期の早産 FGR の重要な因子であることが示された。また羊水過少 (2.2-8.5)、胎児仮死の発症 (2.0-4.4) も FGR との高い関連を示した。母体身長、BMI 低値は妊娠 37 週以降、BMI 高値は妊娠 29-32 週のリスク因子として抽出された。FGR の背景は発育の時期により、異なる要因が関与していることが推察された。日産婦 DB は分娩結果、カテゴリカルデータからなるインデクスデータに過ぎないこと、登録機関が主に 2 次 3 次機関であること、などのデータの偏りの問題はあがるが、ケースコーホートの手法により、その背景リスクを抽出できた。より詳細な解析、DOHaD 理論に関連する FGR, SGA などリスク分析、医療評価には、妊娠-出生-新生児-成人とリンクした population base の Database の構築と解析が必要と考えられる。

A. 研究目的

日産婦データベースを用い、FGR の背景因子のリスクについて明らかにすることを目的とした。

B. 研究の背景

DOHaD 理論を支持する多くの基礎研究¹⁻³⁾により、胎児発育・発達の異常に関する臨床的問題への関心が高まっている。近年の産科臨床では医療介入の状況変化等の要因により従来低出生体重児・早産が

増加しているとされる^{4,5)}。SGA は出生時点の発育により評価されてきたが、とくに早産領域においては医療介入の結果であるものが多く含まれている。早産児の体重から作成された基準値は、理想的環境にある胎児の体重を必ずしも表してはいない可能性があり、産科領域では理想的環境にいる胎児発育を想定した推定体重 (EFW) の基準値を子宮内発育曲線として胎児管理の指標としてきた⁶⁻⁸⁾。したがって FGA (fetal growth restriction) ≠

>SGA であり、子宮内発育障害の背景を解析するには FGA の基準をもって解析するのが臨床的に妥当であると考えられる⁹⁾。

C. 対象と方法

日本産科婦人科学会周産期委員会登録データベース(日産婦 DB : 2001-2005 : 登録数約 24 万症例) を用いた。FGR の定義は出生時体重が EFW 基準値の -2.0SD 以下 (2.8%tile) とした。

リスク因子の解析は通常の +1.0SD 以内の出生児をコントロールとしたものと部分コホート群をコントロールとしたケースコホート解析を用いた方法で行った。

FGR を生ずる産科合併症やリスク因子は単一ではなく種々の因子が関与していると考えられる。したがってリスクを論ずる際のコントロールの抽出がケースバイアスの関わりで難しいことや、リスクごとにコントロール抽出が必要となる。これに対して基盤コホート内に共通のコントロール群を設定し、多数の事象を同時に解析するハイブリッド型研究デザインであるケースコホートの手法 (図 1) が多因子の絡み合い、種々のバイアスが想定される要因分析の手法として注目されている。この手法は、後ろ向きの手法であるが、ケースの発生とコントロールは独立に共通のコントロールでリスク比を直接推定できる特徴がある¹⁰⁻¹³⁾。リスク分析は多重ロジスティックモデルを用い、解析には JMP7.02 (SAS inc. Cary, NC, USA) を使用した。

解析データの抽出 (表 1)

日産婦データベース (2001~2005) より妊娠週数・出生時体重、予後を分析、統計学的に明らかな外れ値 (入力ミス) と思われるデータを除外 奇形除外した単胎症例を抽出した結果、N=238911 となっ

た。

このうち EFW 基準値より出生体重が -2.0SD 以下の症例を抽出。N=10578 正常発育 コントロール として +1.0SD 以内の症例 161980 例から出生の週数分布が同等となるような random sampling をおこない N=11000 を抽出した。ケースコホート症例も出生週数分布が同等となるような random sampling で N=11000 を抽出した。

リスク因子の分析としては母体の喫煙・飲酒、母体合併症・妊娠合併症の有無などのカテゴリカルデータと身長、体重、体重増加、BMI の数値データの項目を用いた。リスク比の計算は妊娠 22-24 週以降 2 週ごとの群ごとに行なった。

D. 結果

正常コントロール群とケースコホート群では妊娠週数ごとのリスクに相違がみられた。ケースコホート群では隠れていた飲酒のリスクや妊娠 29-30 週の妊娠高血圧のリスク、BMI 増加のリスクなどが抽出されてきており、より妊娠週数に関連した個別のリスクの関与が明瞭になった。ケースコホート解析では喫煙は妊娠 37-38 週 (Risk Ratio 1.5)、41-42 週 (2.5) で、飲酒 35-6 週 (3.6)、肝疾患 35-6 週にリスク因子として抽出された。妊娠高血圧症候群は妊娠 29 週以降では FGR 高リスク因子であり、特に高血圧は 29-30 週に高いリスク比 (6.8) を示し、この時期の早産 FGR の重要な因子であることが示された。また羊水過少 (2.2-8.5)、胎児仮死 (データベースの項目 : 現在の胎児機能不全) の発症 (2.0-4.4) も FGR との高い関連を示した。母体身長、BMI 低値は妊娠 37 週以降、BMI 高値は妊娠 29-32 週のリスク因子として抽出された。FGR の背景は発育の時期により、異なる要因が関与しているこ

とが推察された (表 2, 3)。

D. まとめ ケースコホートデザインによる FGR 背景因子の解析により妊娠高血圧症候群・喫煙、飲酒、母体身長、BMI 等のリスクと妊娠週数ごとの特徴が明らかになった。

E. 日本の産科医療の特徴として妊娠週数が正確なこと、超音波検査による発育評価や頻回の規則的な妊婦健診等、様々な要因により高い臨床成績を達成していることがあげられる。しかし、この事実を客観的に示すための統計データや疫学研究を行うための基盤データベースに関してはいまだ未完成といわざるをえない。日産婦データベースは分娩結果、カテゴリカルデータからなるインデクスデータに過ぎないこと、登録機関が主に 2 次 3 次機関であること、データの質などの問題もあり、統計学的テクニックを用いても、データ解析には限界がある。より詳細な要因解析、DOHaD 理論に関連する FGR, SGA などのリスク分析や医療評価・問題点の抽出には、妊娠-出生-新生児-成人とリンクし、連続したデータを解析可能な population base のデータベースを構築することが急務と考えられる。

文献

- 1) Baker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. Br Med J, 311: 171-174. 1995
- 2) Baker R DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in later life. Br Med Bull, 53:96-108. 1997
- 3) Gruckman P and Hanson M, The fetal matrix. Evolution, Development and Disease. Cambridge University Press, 2005
- 4) 松田義雄. 早産の疫学 : 早産 最新 の知見と取り扱い, 佐藤和雄 編. 東京: MEDICAL VIEW, p. 2-10. 2009
- 5) Selling KE, Carstensen J, Finnstrom O, Sydsjo G. Intergenerational effects of preterm birth and reduced intrauterine growth: a population -based study of Swedish mother -offspring pairs. BJOG. 113 (4) :430-40. 2006
- 6) 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, 2003
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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 p 114-124. 2009
- 10) Matsuda Y, Hayashi K, Shiozaki A, Kawamichi Y, Satoh S, Saito S. Comparison of risk factors for placental abruption and placenta previa : case-cohort study. J Obstet Gynaecol Res. in press
- 11) Wacholder S. Practical considerations in choosing between the case-cohort and nested case-control design. Epidemiology 2(2): 155-8. 1995
- 12) Rothman KJ, Greenland S. Modern epidemiology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, p.108-14 1998.
- 13) Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S. Smoking During Pregnancy Increases Risks of Various

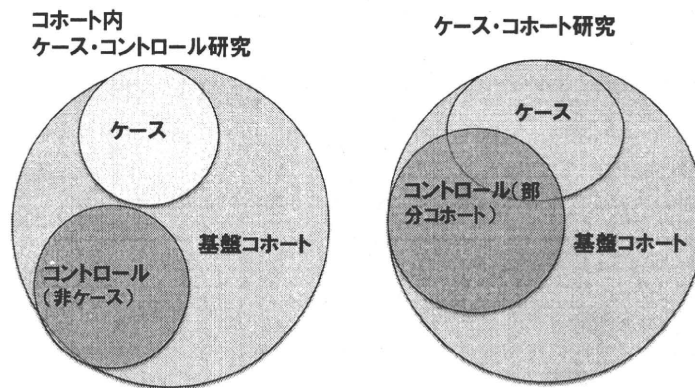
Obstetric Complications: A Case-Cohort
Study of the Japan Perinatal Registry
Network Database. J Epidemiology 21
(1) .61-66,2011

表1

FGRの背景リスクの解析

- 日産婦データベース(2001~2005)
妊娠週数・出生時体重、予後を分析、統計学的に明らかな外れ値
(入力ミス)と思われるデータを除外 奇形除外 単胎症例
N=238911
 - EFW基準値より-2.0SD以下の症例抽出
N=10578
 - 正常発育 コントロール
+/-1.0SD 以内の症例 161980 例から
(週数分布を同等とした) random sampling N=11000
 - ケースコーホート症例
(週数分布を同等とした) random sampling N=11000
random sampling N=11000
- 統計解析 random sampling は JMP7.02 (SAS inc) を使用

FGRの背景リスクの分析のためのデザイン ケースコーホート



コントロール抽出のバイアス
疾病ごとに、コントロール群の抽出が必要

コントロール:ケース発生とは独立
共通のコントロール群

図2

Control +-1SD	22-24	25-26	27-28	29-30	31-32	33-34	35-36	37-38	39-40	41-42
妊娠中喫煙								1.70	2.02	2.30
妊娠中飲酒										
母体基礎疾患-肝疾患										
母体基礎疾患-腎疾患						3.75				
母体基礎疾患-自己免疫疾患								2.04		
妊娠合併症-切迫流産	15.2	1.25								
妊娠合併症-頸管無力症										
妊娠合併症-妊娠中毒症			10.17	2.55	7.60	6.95	3.42	3.08	2.61	
妊娠合併症-妊娠中毒症軽症h						2.57	2.18	2.43		
妊娠合併症-妊娠中毒症軽症p										
妊娠合併症-妊娠中毒症重症H								2.96		
妊娠合併症-妊娠中毒症重症P							2.84	2.32		
妊娠合併症-羊水過少	15.60	15.87	27.50	24.31	9.88	6.08	18.34	9.60	7.17	
妊娠合併症-胎児仮死	22.10	4.65	7.07	3.88	4.83	5.15	3.97	3.116	3.02	
妊娠合併症-その他			2.59	2.84	2.95	4.06	3.97	4.30	3.50	
母身長				0.90				0.94	0.94	0.92
体重増加								0.95		
BMI								0.94	0.85	0.85

case cohort	22-24	25-26	27-28	29-30	31-32	33-34	35-36	37-38	39-40	41-42
妊娠中喫煙								1.53	2.55	
妊娠中飲酒							3.62			
母体基礎疾患-肝疾患							10.7			
母体基礎疾患-腎疾患						5.13				
母体基礎疾患-自己免疫疾患								1.53		
妊娠合併症-切迫流産	5.04									
妊娠合併症-頸管無力症										
妊娠合併症-妊娠中毒症				2.55	3.26	2.29	2.83	2.55	2.37	
妊娠合併症-妊娠中毒症軽症h						2.57	2.18	2.43		
妊娠合併症-妊娠中毒症軽症p										
妊娠合併症-妊娠中毒症重症H				6.87			2.59	2.14	3.1	
妊娠合併症-妊娠中毒症重症P								1.42		
妊娠合併症-羊水過少		4.56	2.16	5.58	3.08	2.65	6.32	8.48	8.06	
妊娠合併症-胎児仮死				2.47	1.96	2.64	4.36	3.73	2.27	
妊娠合併症-その他				1.75	1.99	2.3	3.59	3.84	2.89	
母身長								0.96	0.93	0.92
体重増加								0.94		
BMI				1.24	1.23			0.93	0.89	0.85

妊婦が自己評価する妊娠リスクスコアを母子手帳に掲載するための研究

研究分担者：久保隆彦 国立成育医療研究センター 周産期診療部 産科医長

研究要旨

産科医の激減、看護師内診問題などで分娩施設は減少し、特に一次施設の分娩管理能力の低下は二次、三次施設の分娩の集中を招き、三次施設の母体搬送受け入れ能力は著しく低下した。周産期医療が円滑に実施されるためには、ローリスク妊娠は一次施設で、ハイリスク妊娠は二次、三次施設で管理させることが望ましい。「妊娠リスクスコア」を利用し、ローリスク妊婦は一次施設に、ハイリスク妊婦は二次、三次施設への妊婦の分散と集約による周産期医療体制の再構築を実証した。そこで、地域の三次施設であるトヨタ記念病院では「妊娠リスクスコア」を利用し、3点以下で医師が大丈夫と判断した妊婦は一次施設に紹介を行い周産期医療体制の再構築を試みた。その結果、妊婦全体の約2割、対象ローリスク妊婦の約6割が一次施設での分娩となった。その効果として、トヨタ記念病院の母体搬送受け入れは2.5倍と増加し、ハイリスク妊婦が早期から集中したために、逆に当直帯の勤務が緩和された。トヨタ記念病院の分娩数は6割に減少したが産婦人科の収入は保たれた。

以前より、妊婦が自分のリスクを知ることによって不安になり、少子化が加速するのではないかとの懸念があった。しかし、妊婦の約9割は自分の妊娠リスクを知りたいことを希望し、リスクチェックにより健康への意識が高まるなどの好意的意見が多く、怖くなったなどのネガティブな意見は8%にすぎなかった。また、母子手帳への記載も7割以上が賛成し、反対は3%にすぎなかった。3年間の検討から妊娠リスクスコアを利用して妊婦のリスクに応じた分散と集約が可能で、産科医の労働緩和、産科施設の経営支援、妊婦のニーズも判明したことから、妊娠リスクスコアを母子手帳に記載し、周産期医療体制の再構築に使用できる可能性が示唆された。

A. 研究の目的

当直、夜間救急などのハードワークでQOLの悪い産科領域には新規参入医が減り、女性医師の増加、がん専門医、生殖内分泌医、高齢産婦人科医の分娩からの撤退は分娩を取り扱う産婦人科医を激減させた。また、看護師内診問題などで分娩施設、特に一次施設は減少した。こ

の一次施設の分娩管理能力の低下は二次、三次施設への分娩の集中を招き、三次施設の母体搬送受け入れ能力は著しく低下した。トヨタ記念病院は人口46万人、年間分娩数約5000例の愛知県西三河河北部医療圏の三次周産期施設として稼働していた。正当な理由がなければ母体搬送を拒否しない姿勢であったが、三次施設

への妊婦の増加により、母体搬送の多く
周産期医療が円滑に実施されるためには、ローリスク妊娠は一次施設で、ハイリスク妊娠は二次、三次施設で管理させ、周産期医療のピラミッドを形成することが望ましい。分担研究者は以前中林班で妊婦の母子の予後を判別する「妊娠リスクスコア」を作成し、全国に展開してきた。このスコアはローリスクとハイリスクをある程度判別することができるが、ロースコアの妊娠でも約 3%には母子に異常が発生することを検証している。現在、日本の分娩施設の約 1/3 で利用されている。

現在は妊婦が自分の希望で分娩施設を決定するため、三次施設にローリスク妊娠が集中し、本来の機能を阻害している。そこで、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昨年度検証した。この妊娠リスクスコアの地域における有用性を昨年度明らかにした。

しかし、以前から妊娠リスクスコアで妊婦が自己評価することは妊婦に過度の不安を与え、少子化に繋がるのではないかと危惧されていた。

周産期医療が円滑に実施されるためには、周産期医療ピラミッドの構築、すなわちローリスク妊娠は一次施設で、ハイリスク妊娠は二次、三次施設で管理させることが必要となる。現在は妊婦が自分の希望で分娩施設を決定するため、三次施設にローリスク妊娠が集中し、本来の機能を阻害している。そこで、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、

を断らざるを得なくなった。

妊娠・分娩の分散と集約が可能か否かを検証すること。周産期医療再構築のツールである妊娠リスクスコアに対する妊産褥婦の評価と使用することのニーズの有無を調査し、妊娠リスクスコアの有用性を明らかにし、母子手帳にこの妊娠リスクスコアを掲載し、母子の予後を改善することにある。

B. 研究方法

①妊娠リスクスコアを利用した妊婦の分散と集約に関する研究

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。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、分娩数、緊急帝王切開数、経膈分娩数、当直帯分娩数の推移、緊急母体搬送の受け入れ数、当直帯緊急母体搬送受け入れ数の推移、産婦人科収入の推移を調査した。

②妊娠リスクスコアに対する妊婦の評価

妊娠・出産・育児情報の我が国最大の携帯モバイルサイト「ママニティ」を利用してアンケート調査を行った。ママニティ (<http://www.mamanity.net/>) は妊娠・出産・育児の携帯情報サイトであり、10代から40代の女性を中心（妊娠前：3割、妊娠中：3割、子育て中：

4割)である会員数:約10万人、月間アクセス数:約130万件、医療系の妊娠情報の日本最大級掲示板、情報交換サイトである。分担研究者が作成した「妊娠リスクスコア」(図1,2)を自己採点し、その後アンケートに協力を同意した女性を対象に調査を行った。2010年4月20日から2010年4月26日までの七日間を研究期間とした。妊娠の状態、分娩場所あるいは出産予定場所、自分の妊娠のリスクスコアの点数、自分の妊娠・出産のリスクを知りたいか否か、妊娠リスクスコアは分娩施設選びに参考になるか、妊娠リスクチェックしてみてどう感じたか、妊娠リスクスコアが母子手帳に掲載されることについてどう思うかを調査した。

C. 研究結果

①妊娠リスクスコアを利用した妊婦の分散と集約に関する研究

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たが、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。

トライアル前年(2005年度)に823分娩が、732分娩、604分娩、504分娩と年ごとに減少し、61%となった。しかし、西三河北部医療圏における分娩は4067

分娩から4465分娩へとむしろ増加した。ローリスク妊婦が地域に分散したと推定される。

3年間での妊娠リスクスコアの分布はハイリスク妊婦が極めて多く、4点以上が53%、超ハイリスク群の7点以上が23%であった。年次別推移をみると、2006年度を100とすると、4点以上は157%に、7点以上は207%にも増加し、ハイリスク妊婦が集約化されていた。

当直時間帯の分娩数、経膈分娩数、緊急帝王切開数はいずれもトライアル前年度より減少し、約半減した。分娩数はそれぞれの年度、435分娩、351分娩、280分娩、223分娩に、経膈分娩は、383分娩、316分娩、242分娩、190分娩に、緊急帝王切開は、52、35、38、33であった。

2005年度に54件の緊急母体搬送受け入れであったが、108件、103件、138件と256%に倍増した。しかし、当直帯だけに限定すると、44件が49件、34件、46件とほぼ変化なかった。逆にいえば、このトライアル前は当直帯の緊急母体搬送が8割以上であったが、約1/3に減少したと考えられる。

分娩数の減少とともに妊娠を周産期祖とする初診患者数も1/3に減少した。分娩数、初診数の減少にもかかわらず産婦人科収入はほぼ増減がなく年間10-11億円であった。これは分娩から得られる収入は減少したが、ハイリスク加算による増収、ローリスク分娩の負担が減少したことで、婦人科手術、内視鏡手術、不妊治療への診療が可能になった増収でカバーできた。

②妊娠リスクスコアに対する妊婦の評価
産後が519人、妊娠中が233人、未妊婦が4人であった。2/3が妊娠、分娩が

終了しており、1/3 が妊娠中の女性が回答者であった。妊娠リスクスコアは妊娠初期と中・後期の2回チェックし、初期に中・後期の点数を加点する。したがって、妊娠中の女性を含んでいるために初期が多くなった。初期での妊娠リスクスコアは0点から14点まで広く分布し、0-3点のローリスク妊娠が79.5%、4-6点のハイリスク妊娠が12.6%、7点以上の超ハイリスク妊娠が7.9%であった。中期・後期での妊娠リスクスコアは0点から21点までに分布は広がり、0-3点のローリスク妊娠が67.9%、4-6点のハイリスク妊娠が19%、7点以上の超ハイリスク妊娠が13.1%とハイリスク妊娠の割合が増加していた。

出産予定あるいは出産施設は診療所が一番多く57.6%、総合病院25.8%、周産期センター14.2%、助産所も2.5%認められた。

自分の妊娠リスクを知りたいか？知りたい：89.3%、どちらともいえない：10.1%、知りたくない：0.6%であった。9割の女性が自分の妊娠リスクを知りたがり、知りたくない女性は極めて少数であった。

妊娠リスクスコアは分娩場所探しに役立ったか？参考になった：66.8%、どちらともいえない：20.3%、参考にならなかった：12.9%であった。2/3の女性はリスクに応じた分娩場所選びに役立ったとこたえたが、残りの1/3は有用性を認めなかった。

妊娠リスクチェックをした感想は？最多であったのが「健康への意識が上がった」が57%、次いで「妊娠中に無理をしないようにしようと思った」が48%、「医師からさらなる説明を希望」が27%であ

り、ポジティブな感想であった。ネガティブな感想は、「妊娠・出産が怖くなった」は8%、「内容が難しく理解できない」は4%と少なかった。

妊娠リスクスコアが母子手帳に記載されることへの意見は？「賛成」が71.9%と圧倒的多数を占め、「どちらともいえない」が24.8%、「反対」はわずか3.3%に過ぎなかった。

D. 考察

現在、日本の分娩は半分が一次施設で行われている。このことは、通常8割が想定されるローリスク妊娠も二次、三次施設で分娩をしていることが推測される。二次、三次にローリスクが集中すると、予測不可能な分娩時の母児緊急に二次、三次施設が対応できずに「妊婦のたらい回し」という悲惨な状況が発生してしまう。地方でこの周産期医療ピラミッドのバランスが良い地域での母児の成績は良好であり、これは長年の地方での経験と大切な医療資源を活用しようとする生活の知恵かもしれない。日本産科婦人科学会周産期委員会の調査では、妊娠のリスク評価を行っている施設の35%がこの「妊娠リスクスコア」を使用していた。

そこで、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昨年検討し、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。また、行政の協力も得て、地域として妊婦への周知のための説明文書の作成と配布がなされ、妊婦にも地域の状況とこのトライアルの重要性が周知され、多くの妊婦の賛同を得たことで医療の提供側と享受側の不利益が全くなかった。この三次施設へのハイリスクの集約化の最大の効果は地域における緊急母体搬送受け入れ能力の向上であり、2.5倍にも改善された。妊婦のたらい回しが問題視されているが、このトライアルはこの問題解決策の有力なツールといえる。

最も心配されたのは、ローリスクとして一次施設に紹介した妊婦から異常が発生した場合の対応であった。352例中16例(4.5%)にすぎず、三次施設は搬送体制が向上したため速やかに対応可能であった。しかも5例は治療後に再度一次施設に逆搬送可能であった。

ローリスク妊娠を一次施設へ分散した三次施設では分娩数は減少したが、ハイリスク妊娠は増えた。このため、当直帯での分娩、帝王切開、搬送が減少したため、医師のQOLが向上した。患者にとってのメリットだけではなく三次施設の医師にとっても大きな福音となった。

産科を有する病院では経営のためにローリスク妊娠・分娩を取り込もうとする経営者が多くみられる。しかし、これだけ正常分娩を減少させても経営は健全であったことは特筆される。本来、三次施設はハイリスクを中心に医療を展開することが義務といえるが、経営収支もこの

トライアルは維持したことから他の医療圏でも展開できる検証を成功させたといえる。

以前から妊婦にリスクを知らせることについて批判的な意見があった。その一つの理由として、妊婦に自分のリスクを知らせると不安となる、妊娠以前にリスクが見つかり妊娠を回避し、少子化となるなどがあげられていた。そこで、妊娠中あるいは産後の女性に妊娠リスクスコアを採点して頂き、分娩場所選び、妊娠への考え方、自己評価の感想、母子手帳掲載への意見をアンケート調査した。この調査に使用したインターネットサイトは妊娠可能な10代から40代の女性、妊婦が最も集まる医療系の日本最大のサイトで会員数約10万人、月間アクセス数約130万件である。

このアンケートに回答頂いた女性の妊娠リスクで、ローリスクは初期8割、後期2/3と日本の平均とほぼ同じ集団であった。以外なことに9割の女性が自分のリスクを知りたいと答え、これは我々の予想を裏切る驚くべき結果であった。女性は自分のリスクを知ろうとしていた。

分娩場所の選択に役立つとは言わなかった1/3は約2/3の対象が産後であったためだと考えられた。自由記載で答えた回答で圧倒的に多かったのは産後のためと田舎であり選択する施設が制限されているために役立たなかったと回答した。現在の産科医療崩壊の煽りを受けたためと思われる。

リスクチェックした感想も圧倒的に賛成の意見が多かった。しかし、8%の妊娠が恐くなった、4%の内容が難しいとの否定的な意見も尊重する必要がある。確かに、自分のリスクがあることに驚いた女