

る意見が複数認められていた。

D. 考察

妊婦健診の重要性や必要性は岐阜県でも栃木県でも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額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。さらにこの自治体ごとに補助内容が異なる制度により、受診券の記載内容も当然異なることになり、外来診療現場での混乱や負担が増加していることも懸念される場所である。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、過去の慣習を漫然と踏襲している可能性も考えられることから、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。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、健診だけを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。しかし、一方では感染症などの情報が子どもの発育過程で幼稚園などの合否判定に流用されるという問題も発生しており、慎重な対応が必要と考えられる。

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であり、診療に必要な情報を盛り込むとともに母子の個人情報を守りながら副読本を整理して母

子手帳一冊で事足りる状況が望ましいのではないかと考える。

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。行政を介して保険師に回答を求めたことにより、数多くの回答を集めることができた。その結果医師だけではなく、助産師と保険師の間での意識の乖離があることが明らかとなった。

岐阜県は地理的な問題があり、飛騨地区などでは広いエリアに少数の人口が分散している。また自治体の対応の善し悪しなどの問題から、保健師の数は偏在している傾向にあり、母子保健に対するモチベーションにも偏りが見られていた。自由記載の中にも、もっと関わりたいが業務が多すぎて対応しきれないという保健師の意見もあった。

アンケート集計の結果、医師助産師と保健師の間で最も意見が分かれたのは胎児発育曲線を母子手帳に掲載して妊婦自身が胎児の発育を評価するという項目であった。近年は助産師が超音波で胎児を評価する機会も増えているため、医師と助産師の意識はかなり接近して来ていると考えられる。一方保健師はそのような機会には恵まれておらず、母子保健以外の業務にも忙殺されるなど、胎児発育評価に対しては関心が低いことが想像される。しかし中には医療機関で指摘された胎児の推定体重が、不正確であると指摘する意見もあった。

一方で保健師からは保健指導の充実を望む声が多かったものの、現状の保健指導内容と研究班の作成した母子手帳の望ましい姿との重複に対する抵抗もかなり認められた。母子保健には産科医師、助産師と保健師の協調が本来重要であり、大勢の妊婦健診に翻弄される医師と、母子保健に関わりきれない保健師との意識の根底は共有できていても、現実の問題としてはまだかなり距離があると考えざるをえない。

E. 結論

地域の妊婦健診の様子、母子手帳の実態について検討した。健診はおおむね問題なく行われているが、妊婦の漠然とした不安やちょっとした異変などに対応するいわゆる保健指導的な部分が必ずしも十分とは言えず、妊婦は自身のマイナートラブルの対応に戸惑っている。このような状況すべてに産科医師が対応しているというのが岐阜県の実情と考えられる。この状況に対して、助産師外来のような産科医師以外の医療者が対応することが提案されている。今回のアンケート解析では医師と助産師の間の意識はかなり共有されていると

考えられたが、妊婦健診の際の保健指導の充実という点においては、多くの妊婦を健診しなければならない産科医と助産師の間でまだすりあわせなければならない問題点があると考えられた。

望ましい母子手帳のあり方について研究班で検討を行って来たが、既述したように医師助産師と保険師との間で評価がかなり分かれる結果となった。これは栃木県の結果とは必ずしも一致しておらず、地域で解決可能な部分も多々あると考えられる。そもそも母子手帳の交付の際には本来保険師が大きく関わることになる。今後は保健師を含めた妊婦健診体制の検討が必要になると考えられる。アンケートの自由記載には、妊婦自身が記入していくという方向性に対し、本当に記載してくれる妊婦がどれくらいあるのかという疑問が多数あった。妊婦の母子手帳に対する意識を向上させるためには交付時の保健師の対応は重要な要素となる。

世界で最も低い新生児死亡率を誇る我が国の周産期医療体制は、先人たちの努力によって成り立って来た。産科医や分娩取り扱い施設が減少し続けている中でこの高い安全性を維持するためには、産科医、助産師、保健師が一体となって行政とともに効率的で質の高い妊婦健診を維持しなければならない。そして母子手帳の内容を充実させ、妊婦やその家族もわれわれ医療者とともに周産期医療のさらなる充実に努める必要性があると考えられた。

G. 研究発表

講演

第40回阪神周産期勉強会 西宮市 4.15

講演 守りましょう子どもの安全

妊婦健診からチャイルドシートまで

崇福寺市民公開講座 岐阜市 5.18

講演 胎児は人です

妊婦健診から妊婦シートベルトまで

瑞穂市両親学級 瑞穂市 7.2

講演 子どもの安全を守ろう

妊婦健診からチャイルドシートまで

第9回岩手女性診療科研究会 盛岡市 10.16

講演 今子どもたちにできること

妊婦健診からチャイルドシートまで

下呂市親学び講座 下呂市 10.30

講演 今子どもたちのためにできること

妊婦健診からチャイルドシートまで

H. 知的財産権の出願・登録状況

予定なし

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

「わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究」

妊婦健康診査未受診妊婦への対応策
総括報告書

主任研究者 松田 義雄
研究協力者 水主川 純

東京女子医科大学産婦人科教授
国立国際医療研究センター産婦人科医師

研究要旨

【目的】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。未受診妊婦の背景には、10代妊婦、多産婦、未婚、経済的困窮などの問題が挙げられており、医療機関と行政機関の連携が重要である。本研究は、医療機関と行政機関の連携による未受診妊婦への対応策について検討することを目的とした。

【方法】国立国際医療研究センターにおいて診療した未受診妊婦、婦人保護施設に入所した妊婦、10代妊婦を対象とし、現状と問題点について診療録から後方視的に検討した。その結果に基づき、新宿区保健所の担当者と検討会議を開催し、医療機関と行政機関の連携による未受診妊婦への対応策について検証した。新宿区保健所が作成した情報提供用紙の活用状況について検討した。

【成績】社会的・経済的背景が妊婦健診受診の主な阻害因子であり、社会保障制度を利用した支援が妊婦健診受診を促すために重要であると考えられた。新宿区保健所と開催した未受診妊婦への対応に関する検討会議にて、新宿区では福祉事務所を窓口とした医療機関との連携が重要であることを確認した。できるだけ妊娠早期に福祉事務所への相談を促すための情報提供用紙を考案した。この情報提供用紙により、医療関係者は社会的・経済的問題に関する相談先を具体的に提示することが可能になった。情報提供用紙の配布開始後に当院で診療した未受診妊婦4例中、新宿区在住者は1例のみであったが、この情報提供用紙を介して、domestic violence 被害から救済された妊婦や警察から福祉事務所への相談を促された妊婦が存在した。

【結論】未受診妊婦の対応策として、社会的・経済的問題、社会的孤立により妊婦健診受診を躊躇する妊婦のために、各自治体および全国レベルでの相談窓口の体制を整備することが望まれる。未受診妊婦への対応策は、安全な妊娠・出産のためでなく、次世代の養育環境の確保および子ども虐待予防の観点からも重要であり、医療機関と行政機関の連携だけでなく、家庭、教育機関、地域社会が連携した取り組みが必要である。

A. 研究目的

わが国ではほとんどの妊婦が母子健康手帳を取得し、定期的な妊婦健康診査（以下、妊婦健診）を受診し、分娩に至る。しかし、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る。未受診妊婦では、早産、妊娠高血圧症候群などの産科異常や合併症、施設外分娩、低出生体重児、NICU 入院の頻度が高いとされており、児の養育困難、医療費未払いなどの問題も生じている(1-4)。その背景には、未婚、若年、多産、経済的困窮、妊娠や出産に対する意識不足など様々な問題が挙げられ、医療機関と行政機関が連携した対応が重要であると考えられる。そこで、医療機関と行政機関の連携による未受診妊婦への対応策について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 国立国際医療研究センター（以下、当院）において 2007 年 1 月から 2008 年 8 月の期間に診療した未受診妊婦 23 例（4）、2007 年 1 月から 2008 年 12 月の期間に診療した経済的困窮などの理由で妊娠中に婦人保護施設に入所した妊婦 63 例（以下、施設入所妊婦）と 10 代妊婦 33 例を対象とし、その社会的背景、母児の周産期事象、問題点について診療録から後方視的に検討した(5-6)。

2. 当院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(4-6)に基づき、新宿区保健所の担当者との検討会議を 2 回開催した。医療機関と行政機関の連携による未受診妊婦への対応策について検

証した。

3. 新宿区保健所が作成し、2010 年 6 月から配布を開始した情報提供用紙に関し、当院における活用状況について検討した。

4. 北海道札幌市における未受診妊婦防止解消啓発事業を視察し、札幌市保健所担当者との地域における未受診妊婦への対応策について協議した。

尚、個人情報の取扱いに十分注意を払い、プライバシーが侵害されないように配慮した。

C. 結果

【1】当院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

未受診妊婦 23 例の母体平均年齢は 26.7 歳、初産婦 11 例、未入籍症例 19 例であり、11 例が妊娠相手と音信不通であった。未受診の理由は経済的理由が 17 例(73.9%)と最多であった。主な合併症は精神神経疾患 6 例、既往帝王切開 3 例であり、3 例が緊急帝王切開分娩した。11 例が小児科入院を要し、10 例が乳児院に保護された。医療費を自ら完納した者は 5 例のみであった(4)。

施設入所妊婦 63 例の母体平均年齢は 26.5 歳、初産婦 37 例、未入籍症例 56 例であった。施設入所の理由は経済的困窮が 50 例(79.3%)と最多であり、配偶者からの暴力(domestic violence: DV)被害者 10 例、性的暴行による妊娠 3 例であった。当科初診時平均妊娠週数は 29.8 週であり、17 例は当科初診日が今回の妊娠に関する初めての産科受診であった。主な合併症は精神神経疾患 27 例、クラミジア感染症 15 例、双胎妊娠 2 例であり、8 例が帝王切開分娩となった。出生児 65 例のう

ち 28 例が小児科入院を要し、20 例は養育困難のため乳児院保護となった。55 例が入院助産制度を利用した (5)。

10 代妊婦 33 例のうち初産婦 31 例、未入籍症例 10 例であり、12 例は婦人保護施設に入所し、2 例が未受診妊婦として救急搬送された。16 例(48.4%)は妊娠判明後の産科初診時妊娠週数が妊娠 22 週以降であった。主な合併症は貧血 15 例、精神神経疾患 9 例、クラミジア感染症 5 例であり、4 例が帝王切開分娩となった。家族と連絡が可能であり、出生児を養育した入籍症例は 7 例のみであった。家族・妊娠相手ともに音信不通であった未入籍症例 6 例に関し、4 例は婦人保護施設に入所し、2 例は未受診妊婦であった(6)。

【2】未受診妊婦への対応策に関する新宿区保健所との検討会議

妊婦健診受診の主な阻害因子として、社会的・経済的背景が挙げられる。そのため、社会保障制度を利用した支援が妊婦健診受診を促すために重要であると考えられた。新宿区では福祉事務所を窓口とした医療機関との連携が重要であることを確認した。

新宿区保健所では母子健康手帳交付時に提出する妊娠届を利用し、支援が必要な妊婦を把握し、支援や保健指導をおこなっている。しかし、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。未受診妊婦が分娩した後、医療機関と福祉事務所が連携することは根本的な問題解決にならないため、できるだけ妊娠早期に福祉事務所への相談を促し、妊婦健診受診へ繋げることが重要であると考えられた。

新宿区における対応策として、経済的・社会的問題を抱えた女性に対し、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、妊娠と診断した時点で妊婦に配布する情報提供用紙を作成し、経済的・社会的問題を抱える場合に福祉事務所での相談が可能であることを記載し、福祉事務所の具体的な連絡方法と相談内容は厳守されることを明記した(図1)。

配布対象はすべての妊婦とし、2010年6月から新宿区内の産婦人科医療機関 38 施設で配布を開始した。配布医療機関では妊娠を確認した後、できるだけ妊娠早期に情報提供用紙を配布している。配布開始にあたり、地域担当保健師が情報提供用紙を配布する各医療機関へ訪問し、情報提供用紙の作成経緯と目的を説明した。その際、社会的・経済的問題のために妊婦健診受診を躊躇している女性に対し、相談窓口が存在することを確実に伝えるために、配布様式は自由取得方式ではなく、すべての妊婦へ手渡しすることを依頼した。

【3】当院における情報提供用紙の活用状況

当院において、情報提供用紙の配布開始後、2010年6月1日から2010年12月31日の期間に出産した未受診妊婦 4 例中、新宿区在住者は 1 例のみであった。市販妊娠検査薬で妊娠を確認した後、通常の外来を受診することなく、腹痛、出血、DV被害、警察への拘留など様々な理由で夜間休日の救急外来を初診する妊婦が存在する。当院では夜間休日の救急外来を受診し、妊娠を確認した妊婦へも配布した。

医療関係者は、この情報提供用紙により社会的・経済的問題に関する相談先を具体的に提示することが可能になった。そのため、DV被害のために妊婦健診受診が阻害されて

いた妊婦が情報提供用紙を介し、保護された事例を認めた。また、拘留前診察に同伴した警察関係者が情報提供用紙の存在を知る契機となった。妊婦が社会的・経済的問題をまず警察へ相談した後、警察関係者から福祉事務所への相談を促され、妊婦健診受診へ繋がった事例を認めた。

【4】北海道札幌市における未受診妊婦防止解消啓発事業の視察

北海道札幌市では未受診妊婦防止解消啓発事業として、「赤ちゃんのキモチで考えよう！」をキャッチコピーとし、交通広告、テレビ、映画館、薬局と連携したキャンペーンが展開されている。そのキャッチコピーが記載された広告が各所に掲示されていた。また、「未受診妊婦の飛び込み出産は、母子ともに大変キケンです。定期健診で安全な出産を。」というメッセージが入った広告も掲示されており、妊婦本人だけでなく、家族や地域の一般市民に飛び込み出産の危険性を広く訴えている。

札幌市保健所担当者との協議において、札幌市における策は、未受診妊婦の飛び込み出産は危険であることを周知し、受診を促す策であり、新宿区における策は受診を躊躇している妊婦をまずは福祉事務所への相談を促す策であることが確認された。

D. 考察

当院で診療した未受診妊婦、施設入所妊婦および10代妊婦の検討により、その背景や問題点は未婚、経済的困窮、居住地不定、児の養育困難など多岐に渡っていた。10代妊婦の一部や施設入所妊婦は、妊娠中から社会保障制度による支援を受けていたが、経済的困窮、未婚、DVなど周囲から疎外されやすい環境に置かれているため、社会保障制度へのア

クセスまでは困難な状況であったと思われた。未受診妊婦も社会から孤立しやすい環境に置かれており、相談できる場所に関する情報を提供することは有用であると考えられた。

新宿区保健所と開催した2回の検討会議により、保健所で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ことが確認され、当院における未受診妊婦の現状と問題点を共通認識することができた。その結果、新宿区では福祉事務所を窓口とした医療機関との連携が重要であることを確認され、妊娠中に行政機関の支援を受け、未受診のまま分娩へ至ることを回避するために情報提供用紙が作成された。都心では家出、インターネットカフェを生活拠点とする妊婦、飲食業に従事する妊婦など多様な生活形態が存在する。妊婦を取り巻く生活環境は地域に応じて異なるため、地域の特性に応じた対応策を講じていくことが重要であると考えられた。そのために、各地域で医療機関と行政機関が連携し、地域の妊婦が抱える問題点を把握することが必要であると考えられた。

今回の情報提供用紙による対応策は、新宿区内の医療機関へ少なくとも1回受診した妊婦へ相談場所に関する情報を提供する対応策である。医療機関を受診しなかった妊婦には、相談窓口に関する情報提供は困難である。また、情報提供用紙の配布開始後に当院で診療した未受診妊婦4例中、3例は新宿区外に居住しており、新宿区のみでの対応策では不十分であると考えられた。したがって、市販妊娠検査薬にて妊娠を確認した後、医療機関へ受診していない女性が相談できる各自自治体での相談窓口の確認と対応策や全国共通の相談窓口の体制整備が望まれる。できるだけ妊

娠早期に支援に関する情報を提供するためには、市販妊娠検査薬、インターネット、携帯電話などを通じた情報提供も有用であろう。

情報提供用紙の作成により、医療機関においても、連携機関である福祉事務所とその具体的な連絡先が確認され、妊婦へ確実に情報提供することが可能になった。また、情報提供用紙の存在を知った警察関係者が妊婦に福祉事務所への相談を促したことは、情報提供用紙の波及効果であったと考えられた。未受診妊婦への対応策には、医療機関と行政機関の連携だけでなく、地域社会が連携して取り組むことが重要であると考えられた。

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の解決は困難であると思われる。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、育児支援、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。

社会保障審議会児童部会児童虐待など要保護事例の検証に関する専門委員会の報告では、子ども虐待による死亡事例の実母の妊娠期・周産期の主な問題点として、望まない妊娠、妊婦健診未受診が挙げられている(7)。経済的・社会的問題のために支援を必要とする女性に対し、機を逸することなく、必要な情報提供や支援をおこなうことが未受診妊婦およびそれに関連して発生する子ども虐待予防に重要であると考えられ

た。未受診妊婦への対応策は、安全な妊娠・出産のためでなく、次世代の養育環境の確保および子ども虐待予防の観点からも、医療機関と行政機関の連携だけでなく、家庭、教育機関、地域社会が連携し、積極的に取り組むべきである。

E. 結論

妊婦健診未受診の背景には多様な社会的・経済的背景が挙げられ、社会保障制度を利用した支援が妊婦健診受診を促すために重要であると考えられた。未受診妊婦の対応策として、社会的・経済的問題、社会的孤立のために妊婦健診受診を躊躇する妊婦が容易、かつ確実に相談窓口へアクセスできる情報提供が望まれる。新宿区においては、福祉事務所が相談窓口であることが確認され、情報提供用紙を作成した。各自治体だけでなく、全国レベルでの相談窓口の体制を整備することが望まれる。さらに、様々な理由で妊婦健診受診が困難であると想定される女性に積極的に働きかけ、妊婦健診未受診を予防する方策が必要である。医療機関と行政機関の連携だけでなく、家庭、教育機関、地域社会が連携した取り組みが、未受診妊婦およびそれに関連して発生する子ども虐待予防のために重要である。

F. 文献

1. 山田俊、長和俊、遠藤俊明、花谷馨、水上尚典. 北海道における未受診妊婦の実態. 日周産期・新生児会誌. 2009 ; 45 : 1448-55.
2. 中井章人、林昌子、奥田直貴. 妊婦健康診査の意義と未受診妊婦のリスク. 周産期医学. 2009 ; 39 : 175-79.

3. 佐世正勝、伊藤悦子、藤野俊夫、伊東武久、中野早紀子、小野みさ江、高橋雅文、高城亮. 山口県における飛び込み分娩の現状. 周産期医学. 2009; 39: 259-62.
4. 水主川純、定月みゆき、箕浦茂樹、松下竹次. 当科における妊婦健康診査未受診妊婦の検討. 日周産期・新生児会誌. 2009; 45: 32-36.
5. 水主川純、定月みゆき、箕浦茂樹、松下竹次. 当科における婦人保護施設入所中妊婦の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 45: 759-762.2009
6. 水主川純、定月みゆき、箕浦茂樹、松下竹次. 当科における 10 代分娩症例に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 45: 794-798.2009
7. 社会保障審議会児童部会児童虐待など要保護事例の検証に関する専門委員会. 子ども虐待による死亡事例等の検証結果等について第 6 次報告. 2010;2-6

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 水主川純、定月みゆき、箕浦茂樹、松下竹次. 当科における妊婦健康診査未受診妊婦の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 45: 32-36.2009
2. 水主川純、定月みゆき、五味淵秀人、箕浦茂樹、松下竹次、木村昭夫. 母体救急搬送の「社会的側面」を考える 当院へ直接搬送された妊産婦の実像. 臨床婦人科産科. 64: 98-102. 2010
3. 水主川純、榎谷法生、定月みゆき、五味淵秀人、箕浦茂樹. 当院の母体搬送症例の特徴と地域における母体搬送問題の検討. 日本産科婦人科学会関東連合地方部会会誌. 46: 327-333. 2009
4. 水主川純、定月みゆき、箕浦茂樹、松下竹次. 当科における婦人保護施設入所中妊婦の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 45: 759-762.2009
5. 水主川純、定月みゆき、箕浦茂樹、松下竹次. 当科における 10 代分娩症例に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 45: 794-798.2009
6. 水主川純、定月みゆき、五味淵秀人、箕浦茂樹、細川真一、松下竹次. 妊婦健康診査未受診妊婦の実像から対応策について考える. 臨床婦人科産科 2010;64:1148-1152.
7. 水主川純、定月みゆき、中西美紗緒、兼重昌夫、細川真一、赤平百絵、松下竹次、箕浦茂樹. 妊娠中に支援機関に保護された Domestic violence 被害妊婦 14 例に関する検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2010;46:54-57.
8. 水主川純、定月みゆき、中西美佐緒、兼重昌夫、細川真一、赤平百絵、松下竹次、箕浦茂樹. 未治療の梅毒妊婦から出生した先天梅毒児の 1 例. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2010;46:106-109
9. 水主川純、箕浦茂樹. 妊産婦救急疾患自殺外傷. 周産期医学. 2010;40:827-829
10. 水主川純、箕浦茂樹. 未受診妊婦への対応. エマージェンシー・ケア. 2011;24:60-64.

2. 学会発表

1. 水主川純、定月みゆき、中西美紗緒、箕浦茂樹、兼重昌夫、細川真一、赤平百絵、松下竹次. 妊婦健康診査未受診妊婦に関する問題点とその対応策. 第 46 回日本周産期・新生児医学会総会ワークショップ 3「妊婦健診体制を再考する」. 2010

年 7 月。

2. 水主川純，定月みゆき，中西美紗緒，箕浦茂樹，兼重昌雄，細川真一，赤平百絵，松下竹次。経済的・社会的問題を抱えた妊婦の周産期予後と支援の現状に関する検討。第 46 回日本周産期・新生児医学会総会シンポジウム 9「社会的リスクと周産期医療」。2010 年 7 月。
3. 水主川純。新宿区における妊婦健康診査未受診妊婦への対応策。第 51 回日本母性衛生学会総会シンポジウム 5「これからの妊婦健診体制を考える」。2010 年 11 月。
4. 兼重昌夫，松下竹次，横堀雄太，水主川純，定月みゆき，箕浦茂樹。当院における乳児院症例の検討。第 45 回日本周産期・新生児医学会総会。2009 年 7 月 14 日。名古屋。

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

図1 新宿区保健部が作成した情報提供用紙

大切なあなたのために



新宿区

妊娠がわかって、うれしい人、まだ実感のわからない人、出産するかどうかを迷っている人もいるかもしれません。大切なあなた自身の体のために、これからの生活がとて大切でです。

★出産に向けて★

お住まいの市区町村に「母子健康手帳」と「妊婦健康診査券」をもらいにいき、出産までの健康管理に気をつけましょう。(妊娠に関する相談は、病院の他、お住まいの地域の保健センターなどへ)

新宿区にお住まいの方は、下記保健センターの「保健師」へご相談を。

牛込保健センター (3260) 6231 (代)
四谷保健センター (3351) 5161 (代)
西新宿保健センター (3369) 7118 (代)
落合保健センター (3952) 7161 (代)

★出産を迷っている方★

(相談できる相手がいない方・お金のことなどで困っている方など)

お住まいの市区町村の女性相談員(「福祉事務所」というところにいます)に相談しましょう。

生活のこと、お産の費用のこと、妊娠中をすごす家のことなど、ご家族に相談できないことでも、今あなたが困っていることを一緒に考えて、解決するお手伝いをします。

新宿区内で暮らしている方は、下記へご相談ください。

新宿区役所代表電話 3209-1111

「女性相談員をお願いします」といってください。

あなたの秘密は、必ず守ります。

未受診妊婦 3年間の総括

平成 20 年度は、未受診妊婦の現状を明らかにするために、4 つの研究協力施設で診療した未受診妊婦 209 例を対象として、後方視的に調査した。国内の統計解析と比較し、未受診妊婦では分娩時年齢は 15 歳から 24 歳の低年齢層、分娩歴は第 3 子以上の多産婦が多かった。社会背景として、未婚、経済的困窮、無職などが挙げられた。妊娠高血圧症候群(7.6%)、妊娠糖尿病(4.3%)、前置胎盤(2.9%)、常位胎盤早期剥離(1.9%)などの合併症を認め、自宅や車中などでの施設外分娩の頻度は 12%であった。新生児に関し、未受診妊婦では低出生体重児の割合が高率であり、国内統計と比較し、2,500g 未満の低出生体重児は 3.7 倍、1,500g 未満の極低出生体重児は 22 倍であり、周産期死亡率は 8.5 倍であった。

平成 21 年度は、前年度に明らかにされた未受診妊婦の現状と問題点に基づき、東京都新宿区保健所の担当者と検討会議を開催し、未受診妊婦への対応策を検証した。新宿区では、母子健康手帳交付時に面接をおこない、支援が必要であると考えられた妊婦に対しては、妊娠中からリスクに応じた支援をおこなっている。しかし、母子健康手帳の交付を受けていない者に関し、支援のみならず、実態の把握が困難であることが指摘された。妊婦健診受診を促すために、医療機関と行政機関が連携し、妊娠や出産に関する社会保障制度に関する情報を提供することが重要であると考えられた。新宿区においては医療機関との連携窓口は福祉事務所であり、相談や支援を要する妊婦にプライバシーが守られた状態で相談できる窓口が存在することを周知する情報提供用紙を考案した。

平成 22 年度は、新宿区保健所が作成し、平成 22 年 6 月から新宿区内の産婦人科医療機関で配布した情報提供用紙の活用状況と地域における未受診妊婦への対応策の現状と問題点を検証した。情報提供用紙により、医療関係者は妊婦へ社会的・経済的問題に関する相談先を具体的に提示することが可能になった。しかし、各自治体における具体的な相談窓口について、医療関係者は明確に把握していないことが明らかになった。未受診妊婦の対応策として、社会的・経済的問題により妊婦健診受診を躊躇する妊婦のために、各自治体および全国レベルでの相談窓口の体制を整備することが望まれる。さらに、社会的に孤立しやすい状況に置かれた妊婦が容易、かつ確実に相談窓口へアクセスできる情報提供策を講じる必要があると考えられた。従来のあるゆる妊婦に対し、妊婦健診受診を促す啓蒙活動だけでなく、妊婦健診受診が困難であると想定される女性に積極的に働きかけ、妊婦健診未受診を予防する方策が必要であると考えられた。

Ⅱ．分担研究報告書

妊娠初期のハイリスク妊婦の抽出法の検討：
ハイリスク妊婦発症予知マーカーの開発

わが国における新しい妊婦健診体制構築のための研究

**妊婦健診体制の整備：妊娠初期のハイリスク妊婦の
抽出法の検討**

研究分担者：関沢明彦 昭和大学医学部 産婦人科学教室 准教授

研究要旨

妊娠高血圧症候群の病態形成には、妊娠初期における絨毛細胞の母体脱落膜への侵入障害及び母体のラセン動脈の血管内皮の置換不全と関連していることが明らかになっている。この絨毛侵入障害の結果、絨毛間腔は低酸素となり、その環境に曝された絨毛細胞は、抗血管増殖因子である *fms-like tyrosine kinase 1 (FLT1)* や *endoglin (ENG)* などを多量に産生し、それらの因子が、母体血中に流入、循環することで母体の血管内皮障害を惹起し、蛋白尿・高血圧などの臨床症状を顕性化させると考えられている。

今回の研究で、我々は、①将来妊娠高血圧症候群を発症する妊娠初期の絨毛の病態変化に、抗血管増殖因子の産生増加、抗酸化ストレス因子の産生低下が関与していることを明らかにした。さらに、②その変化を母体血 *cell-free RNA* や細胞成分由来 *RNA* を用いて評価可能かを検討したところ、妊娠 10-14 週の妊娠初期の母体血でも絨毛変化をモニターできることを発見するとともに、これらが妊娠高血圧症候群の発症予知に利用可能なことを示した。さらに、この病態変化に絨毛の酸化ストレスが関与しているとの仮説の下に、③抗酸化剤の投与による妊娠高血圧症候群発症予防効果と絨毛遺伝子発現に与える影響について検討したが、抗酸化剤投与でその発症が抑制できることを示すとともに、抗酸化剤投与中に母体血でモニターした抗酸化因子の発現は上昇し、抗血管増殖因子 (*ENG*) の発現が低下した。これらのことから、妊娠高血圧症候群のハイリスク妊婦の抽出が可能で、抽出した妊婦に抗酸化剤を妊娠初期から投与することで発症予防もできることを確認した。

A. 目的及び背景

妊娠高血圧症候群(PIH)の病態形成には胎盤循環不全による絨毛の低酸素、酸化ストレスが関与する。低酸素環境や酸化ストレスにより、絨毛は *VEGF receptor 1(FLT1)* や *endoglin(ENG)* などの抗血管増

殖因子を多量に産生し、それが母体血中を高濃度で循環することで血管内皮障害を惹き起こし、高血圧・蛋白尿の臨床症状につながると思われる。

そこで、①将来妊娠高血圧症候群を発症する妊娠初期の絨毛の病態変化を明らかに

すると共に、②その変化を母体血を用いてモニター可能か、さらに、この病態変化に絨毛の酸化ストレスが関与しているとの仮説の下に、③抗酸化剤の投与による妊娠高血圧症候群発症予防効果と絨毛遺伝子発現に与える影響について検討することで、発症メカニズムの解明を行うことが本研究の目的である。

B. 対象・方法とその結果

研究1：絨毛検体を用いた絨毛機能の検討：a1. 方法：妊娠11週に胎児染色体検査の目的で絨毛採取(CVS)を行った。絨毛は染色体検査に用いた後に余剰となった絨毛を採取し、冷凍保存した。90例の妊婦にCVSを行い、検体を保存した。その中で、その後の妊娠経過中に、5例が妊娠高血圧症候群(PE群)を発症した。そこで、その5例と1:5マッチで25例の正常に妊娠経過した絨毛(CTR群)を用いて、VEGF、FLT1、ENG、placental growth factor (PlGF)、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)などの血管増殖関連遺伝子や heme oxygenase-1 (HO-1)や superoxide dismutase (SOD)の遺伝子発現を定量し、PE群とCTR群で発現量を比較した。なお、この研究は、イタリア、ボローニヤ大学で倫理委員会承認の下、患者から同意を得て組織を採取した。抽出したRNA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。

a1. 結果：PE群ではCTR群に比較し、VEGF、FLT1、ENG、TGF β 1遺伝子の発現が有意に高値を示した($p < 0.05$)。また、PlGF、及び抗酸化因子であるHO-1、SODの遺伝子発現は有意な低値を示した($p <$

0.05)。この結果は、妊娠11週の絨毛において抗酸化作用を持つHO-1やSOD発現が既に低下していること、及びVEGFやそれらに拮抗するFLT1やENG発現が上昇していることを示しており、妊娠高血圧症候群の病態形成に妊娠初期の酸化ストレスや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ことを *in vivo* に初めて示すものである(1, 2)。

研究2：母体血 cell-free RNA を用いた妊娠高血圧症候群の発症予知：

我々のグループは、hPLとhCG- β の遺伝子発現を血漿中で定量し、妊娠経過に伴う変化及びそれらの血漿中蛋白濃度との相関を検討した。その結果、hPLは妊娠経過と共に漸増する傾向を、また、hCG- β は、妊娠10週頃にピークを形成し、以降漸減する傾向を認めた。さらに、両者ともそれぞれの血漿中の蛋白濃度と相関することを確認し、cell-free RNAが胎盤機能評価に利用可能であることを報告している(3)。

b1. 方法：このことを踏まえ、妊娠高血圧症候群において蛋白レベルで母体血中に増加し、また、その主な産生源が胎盤であると報告されている plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)、tissue-type plasminogen activator (tPA)、corticotropin releasing hormone (CRH)、selectin P、placenta-specific 1 (Plac 1)、VEGF、FLT 1、ENGの遺伝子発現について母体血漿中RNAを用いて定量し、妊娠高血圧症候群での変化を検討した。

b1. 結果：妊娠高血圧症候群でこれら8種類の全ての遺伝子発現が上昇していること

が分った。さらに、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 症候群ではさらに全ての遺伝子が高発現であった。また、蛋白尿、高血圧などの個々の重症度との相関を検討したところ、それらの重症化に伴い、有意に全ての遺伝子発現量が増加することが分った。さらに、多変量解析の結果、これら遺伝子の中で PAI-1、tPA と蛋白尿の程度の間特に強い相関が確認され、PAI-1、tPA と妊娠高血圧症候群の発症に強い関連があると推察された(4-6)。

b2. 方法:妊娠 15-20 週の臨床症状のない妊婦 683 人から採血し、妊娠高血圧症候群で遺伝子発現が増強していた前述の 8 種類の遺伝子のうち、発現量が妊娠中期に低かった CRH を除く 7 種類について、血漿中の cell-free RNA からそれぞれの遺伝子発現量を測定した。

b2. 結果:683 例中 62 例がその後に妊娠高血圧症候群を発症し、その症例では、発症しなかった症例に比較し、全ての遺伝子発現が統計学的に有意に高値を示した。また、ROC curve を用いた解析で、7 種類の遺伝子の中で、FLT 1 が、次いで、ENG 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、個々の遺伝子による予知精度に比較し、7 種類全てを組み合わせることで、その精度が最大限に高まることが分かり、その組み合わせで妊娠高血圧症候群の 84%が、疑陽性率 5%で予知できることが分かった(7)。この診断感度は、従来、妊娠高血圧症候群の予知に用いられている子宮動脈の血流計測評価、FLT 1 や ENG の蛋白濃度測定などの生化学的

的な評価などの報告に比較して明らかに優れていると考えられた。

このように、母体血漿中 cell-free 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 にモニターできるようになり、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にも利用可能である。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た。

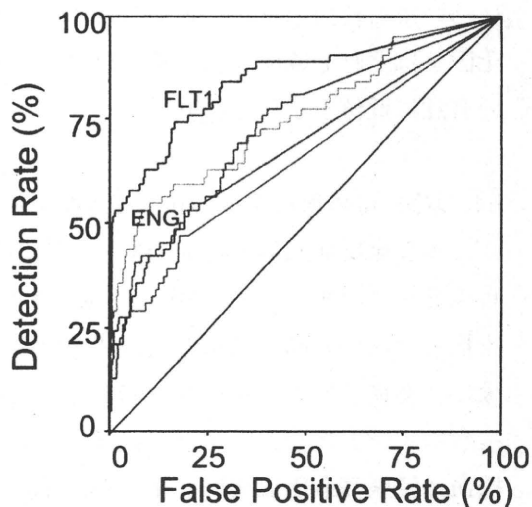


図1 妊娠 15-20 週の母体血 cell-free RNA による妊娠高血圧症候群発症予知の ROC カーブ

②-2. 母体血細胞成分由来 RNA を用いた妊娠高血圧症候群の発症予知:

母体の血液中には、絨毛細胞やその断片が循環している。我々は、母体血中に循環する絨毛細胞の遺伝子発現を定量することで胎盤の機能的変化を評価する方法を開発してきた(3, 8)。

b3. 方法:その上で、妊娠高血圧症候群を発症している妊婦と、正常に経過している妊婦で血管増殖関連遺伝子や酸化ストレス関連因子の遺伝子発現量の変化を比較した。

妊娠高血圧症候群を発症した妊婦と正常に経過した妊婦で細胞成分由来の血管増殖因子関連遺伝子の発現がどのように変化しているかを検討した。

b3. 結果: FLT1、ENG の抗血管増殖因子と TGF- β 1 の遺伝子発現は高値を示し、VEGF、PlGF の遺伝子発現は低値を示した。これらの遺伝子発現量は、臨床症状の重症化とも相関する変化を示した(9)。さらに、抗酸化ストレス関連遺伝子である HO-1、HO-2、SOD、Catalase などの遺伝子発現についても検討したところ、これらの抗酸化因子はどれも臨床症状の重症化にもない有意に低値を示した(10)。

b4. 方法: 母体血細胞成分由来 RNA を用いた妊娠高血圧症候群の発症予知への応用の可能性を検討するため、妊娠 15-20 週の臨床症状のない妊婦の末梢血 (683 例) を対象に、発症予知の可能性を検討した。この検討はインドネシア大学との共同で行い、採血は妊娠高血圧症候群の発症率が 13% のインドネシアで行った。

b4. 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、PlGF 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、PlGF 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% 水準で予知可能であることがわかった(11)。

このように、母体血細胞成分中 RNA を分析することで、cell-free RNA 同様、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。

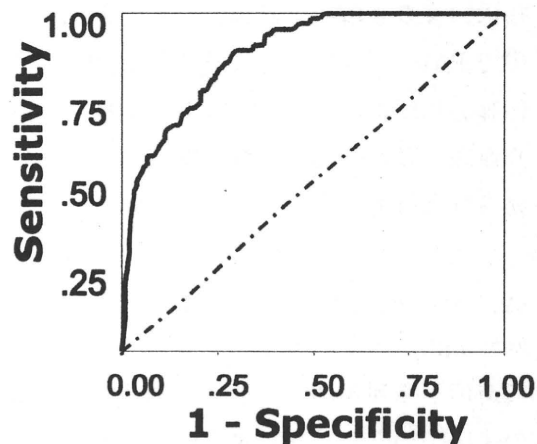


図2. 母体血細胞成分由来 RNA 解析による妊娠高血圧症候群発症予知の ROC カーブ

b5. 方法: しかしながら、a1 で検討したように、妊娠初期の絨毛の遺伝子発現の変化をモニターできるかについては明らかではない。また、妊娠高血圧症候群発症率が 13% と高い国での検討であるため、この結果が我が国に適用できるとは限らない。そこで、妊娠 10-14 週のより早い時期の妊婦で、母体血細胞成分由来の RNA 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検討した。さらに、採血は先進国であるイタリアで行うこととした。イタリアは妊娠高血圧症候群発症率が 3% と低く、我が国と同様な背景と考える。CVS を用いた検討では、前述のように将来的に妊娠高血圧症候群になる症例で既に抗血管増殖因子や抗酸化因子の遺伝子発現に変化が認めら

れており、その確認ができるかどうかを検討した。

臨床症状のない妊娠10-14週(中央値12週3日)の妊婦を対象に採血を行った。後にPIHを発症したPIH群11例と1:8マッチで正常に経過したコントロール88例について、母体血細胞成分からRNAを抽出し、抗酸化因子、抗血管増殖因子などの遺伝子発現を定量した。各遺伝子の定量はApplied Biosystemsの蛍光標識primer/Probeを用いたTaqMan PCR法で行った。

この研究は、イタリア、ボローニヤ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。

b5. 結果:PIH群の各遺伝子発現量のMoM値(SD)は、FLT1:2.18(0.36)、ENG:3.26(1.16)、TGF- β 1:1.82(0.48)とコントロールと比較し、有意に高値を、また、PIGF:0.64(1.04)、PP13:0.70(1.02)は有意な低値を示した。

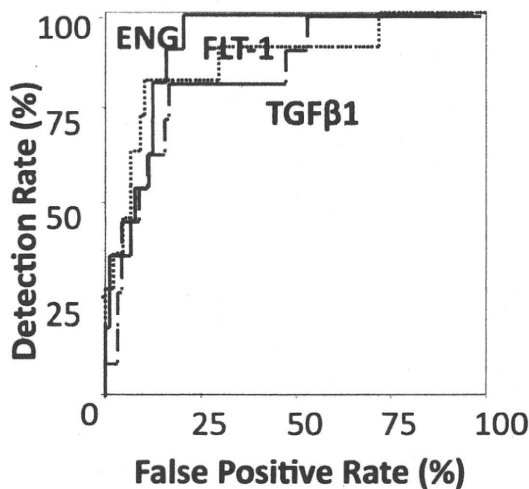


図3. 妊娠10-14週の母体血細胞成分由来RNA解析による妊娠高血圧症候群発症予知のROCカーブ

PIH発症予知についてROC curveを描いて検討した結果、AUC(SD)は、FLT1で0.872(0.064)、ENGで0.966(0.019)と抗血管増殖因子が優れた発症予知マーカーであることが分かった。さらに、それらの組み合わせで、5%疑陽性率水準で72.3%のPIH発症予知が可能であった(12)。

c. 妊娠高血圧症候群の発症予防についての検討

妊娠高血圧症候群の病態に、抗血管増殖因子や抗酸化関連遺伝子発現が重要な役割を果たしていることがわかった。そこで、そのことを発症予防につなげるため、抗酸化剤を用いた妊娠高血圧症候群の発症予防についての検討を行った。

c1. 方法:妊娠8~12週の妊婦血でSOD酵素活性を測定し、低活性値で酸化ストレスがあると考えられる妊婦を対象に、抗酸化剤であるVitamin C 1g/Vitamin E 400IUを投与するV群(n=160)とプラセボを投与するP群(n=169)に無作為振分けを行い、妊娠12週から陣痛発来まで該当薬剤を連日投与してその分娩予後を比較した。さらに、妊娠16週に採血し、細胞成分由来RNAを用いて、酸化ストレス及び血管増殖因子関連の遺伝子の発現を定量した。尚、本研究は両大学倫理委員会承認のもと、患者の同意を得て行った。

c1. 結果:母体年齢、妊娠初期のSOD値、分娩週数、出生児体重に両群間に差は認めなかった。しかし、分娩前の収縮期血圧は126±24、131±26mmHgとV群で有意に低

値を示し ($p=0.007$)、新生児の1分後 Apgar Score も 8.6 ± 0.8 、 7.8 ± 1.4 と V 群で高値を示した ($p=0.001$)。P 群に比較した V 群での軽症妊娠高血圧症候群の発症の Odd 比は $0.372 (0.178-0.775)$ であった ($p=0.008$)。さらに、妊娠 16 週の母体血での SOD、HO-1 遺伝子発現は V 群で有意に高値を、ENG 発現は有意に低値を示した ($p<0.05$)。

(倫理的な配慮)

一連の研究は、昭和大学とボローニヤ大学またはインドネシア大学との共同研究であり、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。

B. 研究結果

妊娠高血圧症候群の病態形成には抗血管増殖因子や酸化ストレス関連因子が重要な役割を果たしていることを妊娠 11 週の絨毛細胞の分析で解明した。さらに、その変化が、妊娠初期の同時期の母体血中細胞成分 mRNA の分析で、その後の妊娠高血圧症候群の発症予知が可能であることを示した。母体血漿中 cell-free RNA の解析では妊娠 15 週以降で予測可能なことを示した。さらに、酸化ストレスのある妊娠高血圧症候群のハイリスク妊婦への妊娠 12 週からの抗酸化剤投与に、妊娠高血圧症候群発症予防効果のあることが分かった。さらに、抗酸化剤投与によって HO-1 や SOD 遺伝子発現が高値を示したことは、抗酸化剤の直接的な影響であり、その結果として ENG 発現も抑制され、妊娠高血圧症候群の発症率の低下に繋がったと推察される。このように妊娠高血圧症候群の病態に酸化ストレスが重要

な役割を果たしており、その軽減でその発症が予防できることが示された。

C. 考察及び結論

我々がこれまでに検討してきた母体血漿中 cell-free RNA を用いた胎盤機能評価と同様、母体血細胞成分中 RNA を分析することで、いままで“Black Box”であった胎盤の機能的な変化が real-time にモニターできることが確認された。この方法により、妊娠高血圧症候群の発症予知は高精度で可能であり、ハイリスク妊婦の抽出が可能になる。

今後、この研究を発展させ、より多くの症例での検討を通じて、妊娠初期にハイリスクのスクリーニング精度を高め、スクリーニング法を確立することで、妊娠初期にローリスク妊婦とハイリスク妊婦の区別を行うことが可能になる。このことは、より効率的な妊婦健診を行うことに繋がり、助産師活用を含めた周産期医療の効率化に寄与すると考えられた。

E. 研究発表

1. 論文発表 1. Farina A, Morano D, Arcelli D, De Sanctis P, Sekizawa A, Purwosunu Y, et al. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop preeclampsia later in pregnancy: implications for screening. *Prenatal diagnosis* 2009;29:1038-44.
2. Farina A, Sekizawa A, De Sanctis P, Purwosunu Y, Okai T, Cha DH, et al. Gene expression in chorionic villous

- samples at 11 weeks' gestation from women destined to develop preeclampsia. *Prenatal diagnosis* 2008;28:956-61.
3. Okazaki S, Sekizawa A, Purwosunu Y, Iwasaki M, Farina A, Okai T. Measurement of mRNA of trophoblast-specific genes in cellular and plasma components of maternal blood. *J Med Genet* 2006;43:e47.
 4. Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Koide K, Okazaki S, et al. Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell-free messenger ribonucleic acid concentrations of angiogenic factors. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:124 e1-7.
 5. Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Okazaki S, Nakamura M, et al. Cell-free mRNA concentrations of CRH, PLAC1, and selectin-P are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Prenatal diagnosis* 2007;27:772-7.
 6. Purwosunu Y, Sekizawa A, Koide K, Farina A, Wibowo N, Wiknjastro GH, et al. Cell-free mRNA concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Clinical chemistry* 2007;53:399-404.
 7. Purwosunu Y, Sekizawa A, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, et al. Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:386.e1-e7.
 8. Okazaki S, Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Wibowo N, Okai T. Placenta-derived, cellular messenger RNA expression in the maternal blood of preeclamptic women. *Obstet Gynecol* 2007;110:1130-6.
 9. Purwosunu Y, Sekizawa A, Yoshimura S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, et al. Expression of Angiogenesis-Related Genes in the Cellular Component of the Blood of Preeclamptic Women. *Reprod Sci* 2009;16:857-64.
 10. Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, et al. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. *Prenatal diagnosis* 2009;29:691-9.
 11. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura H, Wibowo N, et al. Prediction of preeclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation. *British journal of obstetrics and gynaecology* 2010;117:557-64.

12. Farina A, Zucchini C, Sekizawa A, Purwosunu Y, de Sanctis P, Santarsiero G, et al. Performance of messenger RNAs circulating in maternal blood in the prediction of preeclampsia at 10-14 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:575 e1-7.

2. 学会発表

- (1) 第60日本産科婦人科学会学術集会 横浜 20080413 母体血中 cell-free RNA を用いた妊娠高血圧症候群の発症予知 関沢明彦、Yuditiya Purwosunu、千葉博、岡崎志帆、仲村将光、清水華子、岡井崇
- (2) 第60日本産科婦人科学会学術集会 横浜 20080413 妊娠高血圧症候群における母体血細胞成分中の胎盤由来遺伝子の発現についての検討 岡崎志帆、関沢明彦、Yuditiya Purwosunu、千葉博、仲村将光、清水華子、岡井崇
- (3) 15th Congress of Federation of Asia-Oceania Perinatal Societies, Nagoya, 20080520-24 (Symposium: Preeclampsia) Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Wibowo N, Nakamura M, Saito H, Okai T
- (4) 15th Congress of Federation of Asia-Oceania Perinatal Societies, Nagoya, 20080520-24. The mRNA expressions of anti-angiogenic factors and anti-oxidant enzymes in the cellular component of the blood from preeclamptic women. Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Shimizu H, Chiba H, Okai T
- (5) 14th International conference on Prenatal diagnosis and Therapy, June 1-4, 2008, Vancouver. Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free mRNA in maternal plasma. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Saito H, Okai T
- (6) 14th International conference on Prenatal diagnosis and Therapy, June 1-4, 2008, Vancouver. Cellular mRNA expression at 15-20 weeks in women who will develop preeclampsia vs. controls. Farina Antonio, Sekizawa A, Purwosunu Y, Arcelli D, Okai T, Marano D, Farina Astrid, Rizzo N.
- (7) 第29回日本妊娠高血圧学会 20081012 福島. シンポジウム「妊娠高血圧症候群の病態に迫る」:「母体血漿中遺伝子を用いた妊娠高血圧症候群の予知」関沢明彦、岡崎志帆、千葉博、岡井崇
- (8) 第270回東京産婦人科医会学術集会 20081115 東京 「妊娠高血圧症候群の病態と新知見」関沢明彦
- (9) 第12回 胎児遺伝子診断研究会 20090214 兵庫. 妊娠高血圧症候群における母体血細胞成分中の抗酸化遺伝子発現についての検討. 仲村将光、関沢明彦、Yuditiya Purwosunu、岡崎志帆、千葉博、清水華子、齋藤裕、岡井崇
- (10) 第12回 胎児遺伝子診断研究会 20090214 兵庫. Placental protein 13 遺伝子発現と妊娠高血圧症候群発症との関連. 清水華子、関沢明彦、仲村将光、岡崎志帆、千葉博、齋藤裕、岡井崇
- (11) 昭和大学共同研究発表会 東京 200903. 妊娠初期絨毛での酸化ストレス・血管増殖因子関連遺伝子の発現と妊娠高血圧症候群発症の関連について. 清水華子、関沢明彦、仲村将光、岡崎志帆、千葉博、岡井崇
- (12) 第61日本産科婦人科学会学術集会 京都 20090405. 妊娠初期絨毛での酸化ストレス・血管増殖因子関連遺伝子の発現と妊娠高血圧症候群発症の関連について. 関沢明彦、清水華子、仲村将光、岡崎志帆、千葉博、岡