

20117013A

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

母子コホート研究による成育疾患等の 病態解明に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤達夫

平成 24 (2012) 年 3 月

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

母子コホート研究による成育疾患等の
病態解明に関する研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 加藤達夫

平成 24 (2012) 年 3 月

目次

I 総括研究報告

- 母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究 1
(独) 国立成育医療研究センター総長・理事長 加藤達夫

II 分担研究報告

1. 母子コホート研究における児の成長成熟予後・代謝栄養調査の確立に関する研究 9
国立成育医療研究センター内分泌代謝科 堀川玲子
2. 妊娠前の子宮卵管造影検査で用いられるヨウ素含有造影剤の妊婦および新生児の甲状腺機能への影響に関する研究 13
国立成育医療研究センター代謝内分泌内科 荒田尚子
3. 参加者の基本属性・中期質問票の集計 17
国立成育医療研究センター研究所成育疫学研究室 坂本なほ子
4. SGAの免疫学的機序に基づく病型分類と、アレルギー疾患の発症に関わる胎内因子の検索 27
国立成育医療研究センター研究所免疫アレルギー研究部 松本健治
5. 母子コホート研究における胎児・新生児期の因子と成長発達に関する研究 30
国立成育医療研究センター周産期センター新生児科 伊藤裕司
6. 母子コホート研究における母体の予後研究、胎児の発育に関する研究 45
国立成育医療研究センター周産期センター産科 渡辺典芳
7. 乳児の発達を睡眠-覚醒リズムからみる 47
国立成育医療研究センター神経内科 久保田雅也
8. 小児応用基本動作スケールの信頼性と妥当性に関する研究 50
国立成育医療研究センターリハビリテーション科 橋本圭司

9.	母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究 国立成育医療研究センター研究所成育社会医学研究部	52 藤原武男
10.	新生児のエピゲノム多様性の解析 国立成育医療研究センター研究所周産期病態研究部	59 秦健一郎
11.	周産期異常症例の大規模検体収集体制の確立 九州大学大学院生殖病態生理学 慶應義塾大学医学部産婦人科	62 和氣徳夫 田中 守
12.	周産期異常の統計解析 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	65 田嶋 敦
13.	周産期異常のコホート研究体制の確立 富山大学大学院医学薬学研究部産婦人科学	67 齊藤 滋
14.	胎児炎症反応症候群の解析 大阪府立母子保健総合医療センター研究所	72 柳原 格
15.	神経芽腫スクリーニングの成果からみた本症の病態解明に関する研究 広島大学自然科学研究支援開発センター	76 檜山英三
16.	マウス肝臓における遺伝子発現と DNA メチル化の網羅的解析 東京医科歯科大学難治疾患研究所分子代謝医学分野	88 小川佳宏
Ⅲ	研究成果の刊行に関する一覧表	91
Ⅳ	研究成果の刊行物・別刷	103
Ⅴ	平成 23 年度研究者名簿	309

母子コホート研究による成育疾患等の
病態解明に関する研究

平成 23 年度

I 総括研究報告書

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)

総括研究報告書

母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究

代表研究者 加藤達夫 (独) 国立成育医療研究センター 総長・理事長

研究要旨 生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている。本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、出生児に占める低出生体重児の割合は、10%と高率である。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝の異常を有する率が高く、さらに前述のように成人期疾患や次世代への影響も懸念される。

本研究では、妊婦とその児を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(質問紙調査・身体測定・面接等)、および早産・SGAやハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を行い、胎生期及び生後の成長に關与する因子を明らかとすることを目的とした。また、検体をバンク化してゲノム・エピゲノム研究に供する体制を確立した。また、動物実感により胎仔期の栄養と肝での代謝の関連を解明した。今年度は、早産・SGA児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホート研究を進め、計測の他臍帯血採取を進めた。さらに、神経学的検討を進め、睡眠リズムの確立と背景の差違による差がないかを検討した。また、運動評価方法を確立した。

神経芽細胞腫については、スクリーニングの有用性を示唆するデータを得た。

分担研究者

堀川玲子 国立成育医療研究センター
久保田雅也 国立成育医療研究センター
渡辺典芳 国立成育医療研究センター
荒田尚子 国立成育医療研究センター
伊藤裕司 国立成育医療研究センター
藤原武男 国立成育医療研究センター
橋本圭司 国立成育医療研究センター
松本健治 国立成育医療研究センター
坂本なほ子 国立成育医療研究センター
秦健一郎 国立成育医療研究センター
田中守 慶応大学
田嶋敦 東海大学
柳原格 大阪府立母子保健総合医療センター
斉藤滋 富山大学
和氣徳夫 九州大学
小川佳宏 東京医科歯科大学
檜山英三 広島大学

本研究は、母と子の両方を対象と両方を対象としたコホート研究により、児の成長成熟予後・代謝予後に関連する因子を胎生期から、また世代間の要素も含め明らかにすることである。

生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている(DOHaD; Developmental Origin of Health and Disease, Gluckmanら)。近年、本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、超低出生体重児の救命率も上昇している。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝、神経運動発達やアレルギー疾患など、様々な異常を有する率が高い。さらに成人期疾患や次世代への影響も懸念される。また、母児間の愛着形成など、心理的要因も成長発達に影響を及ぼすとされている。これら、短期および長期の母児の転帰を明らかにすることは、小児の成長発達障害の成因解明、将来の胎児期からの健全な成育環境の確立のためにも必須である。

また、妊娠を起点とした女性のリプロダクショ

A 研究目的

ン・サイクルの環境と、その後の妊娠中から成人期・老年期の健康問題との関連性を明らかにすることは、女性の健康支援と次世代の健全育成とを効率よく行うために非常に重要である。

B 研究方法

1. 母子コホート研究

国立成育医療研究センターにおける母子コホート研究を、倫理委員会の承認を得て推進した。

1) 母子コホート研究

妊婦を対象として、妊娠期から（胎児期から）の母児の追跡調査（質問紙調査・身体測定・面接等）を実施、リクルートを続行している。

2) 早産・SGA 母児等に関するネステッド・ケースコントロール研究

コホート内で、早産・SGA やハイリスク妊娠等の母と児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を実施、リクルートを続行している。

3) 妊婦とその母親の養育歴・生活習慣・疾病背景等に関する後方視的調査研究

妊婦とその母親の背景調査により胎生環境因子と児の予後のデータを収集。一部関連解析を実施。

4) 環境（胎内・新生児期）による DNA メチル化とエピゲノム因子に関する基礎研究

出生時のエピゲノム異常を解析する基盤を整備し、特異症例のエピゲノム異常検出を行った。胎盤収集と保存の基盤を確立し、胎盤から mRNA 抽出を行った。また、実験動物を用いて肝臓におけるエピゲノム異常との関連性を解明した。

【成育母子コホート研究対象・目標症例数】

国立成育医療研究センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦（年間約 1600 例）に対し、平成 22 年度より 3 年間の計画でリクルートを行った。対象を早産・低出生体重児群（A 群）、ペアドコントロール群（B 群）、ハイリスク妊娠群（基礎疾患、妊娠中薬剤曝露、生殖補助医療妊娠、高齢出産等：C 群）、それ以外の正常コントロール群（D 群）に分類した。

【調査項目】

以下の検討を、研究計画に従って実施した。最も月齢の進んだ症例で、1 歳となった。

児の追跡調査・・・出生時、生後 1, 3, 6, 9 ヶ月、1, 2, 3 歳時に実施。

成長代謝追跡調査【堀川・伊藤】：

身体所見、質問紙調査（栄養）、唾液中ステロイド・IGF-I、血中総蛋白、アルブミン、ヨード、25VD、葉酸、アミノ酸分析、脂質、アディポサイトカイン測定（臍帯血、1, 3 歳時）、生後 5 日目濾紙血甲状腺機能検査

神経生理学的調査【久保田】：

神経学的診察、睡眠覚醒リズムおよびその構造、locomotion・共同注意発達過程

運動・認知発達調査【橋本】：

運動機能評価：粗大運動能力、KIDS 乳幼児発達スケール、基本動作能力

認知機能評価：PC やタッチパネル機による評価

精神発達調査【藤原】：

親子関係および子どもの行動調査

愛着チェックリスト（1, 2, 3 歳時）

M-CHAT（自閉症）（2 歳時）、CBCL（子どもの行動）（3 歳時）、PARS（自閉症）（3 歳時）

アレルギー調査【松本】

アレルギー疾患質問紙調査

アレルギー感作の有無（血中抗原特異的 IgE 抗体価測定）（1, 3 歳時）

母の追跡調査【渡辺、荒田、笠原】

妊娠中の状態、エコーによる胎児臓器発育、妊娠結果、1, 3 年後の計測と母・その母親の健康状態質問紙調査。抑うつや不安についてメンタルヘルス質問紙調査。

長期追跡調査【統括：加藤】

：登録例について、長期追跡調査体制の確立を図る。

児は 3 歳以降 6 歳まで 1 年ごと、その後は 3 年ごとに成人（20～21 歳）まで、母は 3 年ごとの定期調査を設定。

2. 神経芽細胞腫スクリーニング検査

母子コホートに関連する研究として、併せて神経芽腫スクリーニングについて、6 ヶ月スクリーニング休止後の動向の解析と 18 ヶ月スクリーニングの有効性の検証、新たな検査法としてタンデムマスを用いた予後不良例特異的診断法の確立、を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では、すべての研究は機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。コホート参加者には文書同意を得た。詳細な疫学統計上の個人情報の取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は

「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行した。遺伝情報解析については、倫理指針に則り機関内倫理委員会にて審査・承認を得た。

C 研究結果

母子コホート研究 (分担研究者：堀川玲子)

当センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦（年間約 1600 例）に対し、平成 22 年度より 3 年間の計画でリクルートを行った。2010 年 12 月より 2012 年 1 月 31 日までに 1962 名のリクルートを行い、1095 名からコホート参加の文書同意を得た（リクルート率 55.8%）。このうち 706 名が出産し、出産後のコホート研究参加再同意を 679 名から得た（再同意率 96.6%）。

679 名の児の出生時体重は、 2903.9 ± 493.3 g (平均 \pm SD), 出生時身長 48.49 ± 1.94 cm であった。出生時体重は参加者全体としては、臍帯血中 IGF-I ($R^2=0.093$, $P<0.0001$)、インスリン ($R^2=0.023$, $P<0.0001$)、レプチン ($R^2=0.1228$, $P<0.0001$)、アディポネクチン ($R^2=0.08359$, $P<0.0001$) と有意な相関を示した。

満期産で標準体重で出生した児においては、出生時体重は母の妊娠前体重と有意な相関を示したが、母体年齢との相関は認めなかった。一方、SGA 児 ($n=111$) においては、出生時体重は臍帯血中 IGF-I、アディポネクチンと強い正の相関を示し (各々 $R^2=0.249$, $P=0.0041$, $R^2=0.254$, $P=0.0004$)、レプチンとは弱いながらも有意の相関を示したが ($R^2=0.0157$, $P=0.0448$)、インスリンとは有意な相関は認めなかった。臍帯血中 IGF-I、レプチン、アディポネクチンは、AGA (Appropriate for gestational age) において SGA より有意に高値であった ($P<0.0001$)。

SGA 児は AGA 児に比し、生後一ヶ月間の BMI 増加が有意に大きかった。

睡眠・覚醒リズムおよびロコモーション、共同注意の獲得からみる小児期の発達

(分担研究者：久保田雅也)

今年度は家族が記録した生後 1 か月と 3 か月の乳児の連続した 10 日間の睡眠・覚醒リズムを解析した。生後 1 か月と 3 か月の両方の記録が得られた 21 例 (B 群 8 例、C 群 13 例) を対象とした。1 時間をひとつの単位とし 1 時間以下の睡眠でもその時間は眠っていたとして記録した。

生後 1 か月の睡眠は 1-3 時間の分断された睡眠で

フリーランニングを呈し、昼夜の変化は乏しいが、3 か月になると夜間睡眠割合が増加しサーカディアンリズムの基礎が出現する。総睡眠時間は両月齢で有意差はないが 3 か月では昼間の睡眠が減少し、夜間の睡眠が増加した。これに伴って最長睡眠時間が 3 か月で有意に増加した。1 日の睡眠回数は 3 か月では減少した。B 群と C 群による睡眠パラメータの明らかな違いはなかった。

母子コホート研究 (分担研究者 渡辺典芳)

周産期医療における臨床研究においては、妊娠・分娩期の疾患・介入は暴露であり、短期的な転帰としては分娩時の母児転帰である。しかし、長期的な疾患・介入の改善に関しては長期的なコホート研究の継続が必要である。今年度は、合併症として「C9 欠損症合併妊娠」の報告、介入の検討としては「妊娠中の自己血輸血の検討」「超低出生体重児の帝王切開術におけるニトログリセリンの使用について」の報告を行った。

「妊娠前の子宮卵管造影検査で用いられるヨウ素含有造影剤の妊婦および新生児の甲状腺機能への影響に関する研究」 (分担研究者 荒田尚子)

1. 子宮卵管造影後のヨード代謝と甲状腺機能の変動

国立成育医療研究センターにおいて 2010 年から登録を開始されている母子コホート研究対象者のうち、妊娠 20 週未満に初期スクリーニング検査として FT4, TSH 値を測定された母子コホート研究参加の甲状腺疾患の既往のない単胎妊婦 544 例を対象とした。さらに、2011 年 11 月までに出生し、5 日齢での新生児甲状腺機能をチェックされた新生児 394 例を対象とした。産科健診初回時に、子宮卵管造影検査の有無とその施行時期、甲状腺疾患既往を問診票にて聴取した。また、妊娠初期にスクリーニング検査の一環として施行された、FT4, TSH 値を解析に用いた。妊娠中期に自記式問診票により、妊娠中のヨウ素摂取歴（海藻類摂取およびヨウ素含有嗽薬使用の有無に関する問診票）を収集、また、妊娠中期にサイログロブリン抗体および甲状腺ペルオキシターゼ抗体および尿中ヨウ素排泄率 (μ g/g・Cr) を測定した。妊娠前～分娩予定日の 12 カ月前に子宮卵管造影検査歴のある直前 HSG 群、分娩予定日の 12 カ月以前検査歴のある 12 カ月以前 HSG 群、検査既往のない非 HSG 群の 3 群に分けて、上記指標を比較検討した。

妊娠前～分娩予定日の 12 カ月前の妊娠直前にHSGを受けた直前HSG 群妊婦の初期TSH値は非HSG群や分娩予定日の 12 カ月以前にHSGを受けた 12 カ月以前HSG群にうけた女性に比較して有意にTSH値が高かった。一方で、妊娠初期FT4値は 3 群間で差はなかった。妊娠中期尿中ヨウ素濃度は直前HSG群、12 カ月以前HSG群、非HSG群の順に高値を示し有意な差であった。甲状腺自己抗体陽性頻度、問診票から得られたヨウ素摂取は 3 群に差はみとめられず、HSG直前群における高TSH値はHSGによるヨウ素過剰が主要因と考えられた。また、抗甲状腺自己抗体の有無による甲状腺ホルモン値の差はなかった。

出生週数、出生体重、出生身長、アップガールスコア値は、直前HSG群、12 カ月以前HSG群、非HSG群の 3 群間に有意差はなく、5 日齢のFT4、TSH値も同 3 群間で有意な差はみとめられなかった。

母子コホート研究における胎児・新生児期の因子と成長発達に関する研究 (分担研究者 伊藤裕司)

児の 1 ヶ月までのデータを元に試験的データベースを作成した。構成は、母子コホート群分けリスト、電子診療録上の 1 ヶ月健診データ、日齢 5 で施行している濾紙血による TSH, free T4 測定値データに、周産期センターでの成育新生児データベースを統合して、総合データベースとした。このデータベースを用いて、1) 基本的統計指標の解析、2) SGA 群と非 SGA 群との比較解析、3) 日齢 5 での TSH, free T4 測定値の解析を行った。尚、今回は、SGA を light-for-date baby (出生体重が 10 パーセント未満の児)と定義して解析を行った。

1) 基本的統計指標の解析: 母の年齢は平均 36 ± 4 歳で、初産婦が 53%であった。分娩方法は、正常経膈分娩が 60%、吸引分娩が 12%、帝王切開が 28%であった。出生児は、在胎週数 38 ± 2 週、出生体重 2920 ± 464 g、出生時身長 48.5 ± 2.7 cm で、男:女は 51:49 であった。

2) SGA 群と非 SGA 群との比較解析: 母子背景データとして、母年齢、初産か経産か、出生した児の性別を因子として、これらの因子が SGA かそうでないかに関連性があるかどうかを検討した。単変量解析では、母の年齢 (OR: 0.937)、母が初産 (OR: 2.12)、出生した児が女兒 (OR: 2.222)が、SGA であることに有意な関連性を認めた。在胎週数を調整して、こ

れらの 3 因子による多変量解析では、SGA であることに有意な関連性を示したのは、母が初産 (OR: 2.05)、出生した児が女兒 (OR: 2.377)であった。

SGA 群と非 SGA 群での出生時から 1 ヶ月健診までの体重、身長増加量は、両群間に有意差は認められなかった。出生時から 1 ヶ月健診までの Kaup 指数の増加量は、SGA 群で有意に高値であった。 $(2.69 \pm 1.88$ vs. 1.93 ± 1.67 , $p: 0.013)$ であった。

3) 日齢 5 での TSH, free T4 測定値の解析: 日齢 5 に濾紙血で測定した児の free T4 値は、出生体重、出生時身長、在胎週数と有意な正の相関 ($p < 0.0001$) を認めた。TSH 値は、在胎週数と有意な負の相関 ($p = 0.0142$) を認めた。分娩様式との関係では、日齢 5 の児の TSH 値は、帝王切開児が経膈自然分娩児に比して、有意に高値を示した (1.61 ± 1.07 vs. $1.36 \pm 0.96 \mu\text{g/ml}$, $p = 0.039$)。

子どもの健康と発達に関連する養育者の心理社会的要因に関する研究 (分担研究者 藤原武男)

母子コホート研究参加者で、気質・性格に関する質問票(TCI: Temperament & Character Inventory)に回答し、なおかつ分娩に至った単胎症例 (母親 387 名、父親 399 名) を対象とし解析を行った。

母親の性格と出生体重の間には関連を認めなかった。母親の性格と妊娠週数には有意な関連を認め、母親の性格において持続、協調性が高い場合、妊娠週数は有意に短くなる傾向にあった。父親の性格と出生体重、妊娠週数には有意な関連を認め、父親の性格において、持続、協調性、自己超越性が強い場合、出生体重は有意に大きくなる傾向にあった。一方で、損害回避が強いと、出生体重は有意に小さくなる傾向にあった。父親の性格において自己超越性が強いと、妊娠週数は長くなる傾向にあった。

小児応用基本動作スケールの信頼性と妥当性に関する研究 (分担研究者 橋本圭司)

2011 年 3 月から 4 月の 2 か月間に、国立成育医療研究センターリハビリテーション科へ依頼のあった入院患者 49 名 (男児 29 名、女児 20 名。年齢 1 ~ 15.17 歳) を対象に ABMS-C T を 2 名の検者が評価し、WeeFIM も併せて評価した。ABMS-C T の各項目と WeeFIM 運動項、認知項目との相関については、Speaman の順位相関係数を用い、内的整合性の検証には Cronbach の α を、検者間信頼性の検討には κ 値を、それぞれ用いた。

R値=0.753~0.878 (P値=0.0001) で ABMS-CT は、WeeFIM 運動スコア、認知スコアと、それぞれ高い相関関係を示した (表1)。ABMS-CT の各5項目は Crohnbach α 値=0.970 と極めて高い内的整合性を認め、検者間信頼性も k 値=0.854-0.925 とほぼ完ぺきな値を認めた。

SGA の免疫学的機序に基づく病型分類と、アレルギー疾患の発症に関わる胎内因子の検索

(分担研究者 松本健治)

近年、small-for-gestational-age (SGA) 一部に、胎盤に対する母胎の免疫学的な反応の異常が原因と考えられる症例が存在する事が報告され注目されている。また、アレルギー疾患の発症は遺伝的要因と環境要因が複雑に相互作用して制御されていると考えられているが、乳幼児期早期に発症するアレルギー疾患児の子宮内環境や子宮内感作に関しては不明な点が多く残されている。以上から、本研究では①SGA の発症要因としての免疫学的異常の関与の検討、および②子宮内環境が子宮内感作や乳幼児期早期のアレルギー疾患発症に与える影響について検討する。本年度は、胎盤からの検体採取部位の決定と採取方法の確立を行い、免疫染色の予備検討を行った。また、出生コホートに関する倫理申請の承認を得た。

長期コホート研究における疫学調査の継続性と情報提供の在り方についての検討

(分担研究者 坂本なほ子)

2010年12月よりリクルートが開始された母子コホートの参加者について、現時点までに参加登録された母親と父親の基本属性を中間集計した。全国と比べると、非常に高収入な世帯が多く、両親ともに高学歴な集団であることがうかがえる。

新生児のエピゲノム多様性の解析

(分担研究者 秦健一郎)

エピジェネティックな遺伝子発現制御は、ヒトの発生と生存に必須の機構である。その代表例であるDNAメチル化によるエピジェネティックな遺伝子発現制御は、環境によって変化し、細胞分裂を経て安定に長期にわたり遺残する。このような現象は、胎内環境が胎児や出生児に長期にわたり与える影響を説明するモデルとなり得る。本研究では、出生児のエピゲノム異常を解析する基盤を整備し、特異症例

のエピゲノム異常検出を試みる。

本年度 (H23年度) は、正常例 (特に合併症を認めない正常産の臍帯血) を中心に、網羅的なDNAメチル化解析を試験的に行った。特に、ヒトで特殊なDNAメチル化制御を受けている約30領域を、定量的に解析する系を立ち上げた。

周産期異常のコホート研究体制の確立

(分担研究者 齋藤滋)

周産期の疾患は、多彩な病因病態を背景に持ち、疫学的な研究体制による要因の分析と対策の構築は、今後の周産期医療の発展に必要不可欠である。本研究班では、前向きコホート研究デザインにより、妊産婦の細菌性膣症・頸管炎等の「感染性要因」、喫煙・ダイエット等の「ストレス要因」、不妊治療等の「医原性要因」、そして「遺伝的要因」について全国規模の調査を行ってデータベースを構築し、前方視的に周産期における疾患 (早産や低出生体重児等) のリスク因子を抽出した後に、これらの予知・予防対策の立案を最終目的とする。

初年度は、主に検体収集体制の構築を行った。研究協力機関7箇所ですでに本研究を行うための倫理申請承認を終了し、検体の収集が開始されている。また、研究告知の為のパフレット等を作成した。本年度はこれらの体制により検体収集を行い、合計200症例を収集した。

周産期異常症例の大規模検体収集体制の確立

(分担研究者 和氣徳夫)

(分担研究者 田中守)

周産期の異常の多くは、複数の環境要因や遺伝的要因の関与する多因子疾患であり、コホート研究で得られるような詳細で正確な臨床経過情報に基づく大規模疫学調査が、解析に有効である。その一方で、多因子疾患で同定される関連因子の多くは寄与率が低く、関連解析で十分な検出力を期待するには、多数 (多くは千例規模) の疾患集団の解析が必要とされる場合が多いため、コホート研究では十分な症例を得られない場合が多い。そこで本研究計画では、症例対照研究の体制を基軸に、多数かつ多彩な症例を収集する。検体収集に当たっては、正確な臨床情報と共に、将来の遺伝子解析に供する事が可能な倫理的手続きを踏み、様々な疫学解析手法に供する事の出来るよう対応する。このような大規模検体収集体制を確立し、未知の病因病態の解明に資するリソ

ースを整備する事を目的とする。

本年度は、合計約 330 症例（正常対照群 150 例、妊娠糖尿病 80 症例、早産 50 症例、胎児発育不全 50 症例）を収集した。

周産期異常の統計解析

(分担研究者 田嶋敦)

周産期異常を伴う疾患の多くは、その発症に複数の環境要因や遺伝的要因が関わる多因子性を示すことから、その病因病態解明には、詳細で正確な臨床経過情報と、多数の遺伝情報とを同時分析することが可能であるゲノム網羅的アプローチが有効であると考えられる。周産期関連疾患の症例対照研究体制の構築のために、本分担課題では、統計学的観点からの検体収集サポート、ならびに遺伝疫学的解析に必要な統計学的基盤整備を目的としている。本年度は、ゲノム全域 SNP データに基づく症例対照関連分析を行うことにより、周産期疾患のひとつである不育症の遺伝的リスクに関して考察した。

SNP、サンプルに対する品質管理基準をそれぞれ設定し、基準を満たした症例対照サンプル（不育症 78 例、対照 80 例）につき、648,009 SNPs（リスクアレル頻度 5%以上の常染色体および X 染色体 SNPs）の疾患関連を統計学的に評価した。

コクラン・アーミテージ傾向性検定 P 値が 10^{-6} を下回る SNP を認めたものの（最小 P 値 = 4.56×10^{-7} ）、Bonferroni 補正有意水準値 ($0.05/648,009 = 7.72 \times 10^{-8}$) を満たす SNP は観察されず、遺伝的効果の大きな不育症関連 common SNP が存在する可能性は低いことが明らかになった。

胎児炎症反応症候群の解析

(分担研究者 柳原格)

昨年、*Ureaplasma* spp. のリポ蛋白質 (MBA) および合成したリポペプチド (UPM-1) が自然免疫系 (TLR) を介して NF- κ B のシグナルカスケードを活性化し、炎症反応を惹起することを報告した。本年は、合成リポペプチドを投与した妊娠マウス胎盤において誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) が発現上昇することを見出し、胎仔・胎盤循環不全の病態を明らかとした。

日本人習慣流産患者に多く認められるアネキシン A5 遺伝子の SNP5 の G 多型は習慣流産のリスクファクターであったがこれまでのところ、G/G 患者では抗凝固療法に対する反応性は良く全例で生児

を獲得した。本遺伝子多型は、抗凝固療法が必要な症例を個別化できる可能性を示唆した。

マウス新生仔期の肝臓における脂肪合成のエピゲノム制御

(分担研究者 小川佳宏)

肝臓は主要な代謝臓器であり、肝臓の脂肪合成系の破綻はインスリン抵抗性や脂肪肝などの生活習慣病病態を引き起こすことが知られている。本研究では、肝臓の脂肪合成系に着目し、脂肪合成関連遺伝子の DNA メチル化によるエピジェネティクス制御の可能性を検討した。

バイサルファイトシークエンス法により、種々の栄養環境下の雄性 C57BL/6 マウス肝臓における脂肪合成遺伝子の DNA メチル化状態を解析した。また、遺伝子発現をリアルタイム PCR 法により解析した。DNA メチル化の転写活性に与える影響を培養細胞を用いて検討した。

肝臓脂肪合成の律速酵素グリセロール 3 リン酸アシル基転移酵素 (GPAT1) 遺伝子プロモーターにおける DNA メチル化の程度は遺伝子発現と逆相関していた。DNA メチル化の変化は GPAT1 遺伝子プロモーターに特異的であり、他の脂肪合成遺伝子には認められなかった。培養細胞を用いた検討により、DNA メチル化により GPAT1 遺伝子プロモーター転写活性が抑制されることが明らかになった。以上より、DNA メチル化により GPAT1 遺伝子はエピジェネティクス制御を受けることが示唆された。

神経芽腫スクリーニングの成果からみた本症の病態解明に関する研究

(分担研究者 檜山英三)

生後 6 ヶ月児への神経芽腫検査事業の休止後のコホート解析では、1 才未満症例が速やかに減少したのに対し 2 才以降の予後不良例が有意に増加していた。国際神経芽腫リスク分類委員会データと比較すると、検査事業を施行したコホートでは 2 才以上の *MYCN* 増幅例の有意な低下が示され、乳児期腫瘍の一部が予後不良腫瘍に転化していた。また、大阪、京都、札幌での 18 ヶ月スクリーニングを集計すると、受診 180,534 人中 26 例 (6,943 人に 1 例) の発見で、明らかな過剰診断例もなく全例生存であった。また、神経芽腫細胞の培養上清の検討から、予後不良例は Glutamate decarboxylase 活性が低値で、これが悪性度に関連している可能性が見出された。一方、多発神経芽腫症例の全エクソン解析から、共通したミスセンス変異を発見し、本腫瘍の易罹患性に関与した変異として病態解

明に極めて有用な知見を得た。

別紙

D 考察

早産・低出生体重児、およびハイリスク妊娠児を対象とし、幅広くペアドコントロールをとって健常児も含めた母子コホート研究を、国立成育医療研究センターにて開始し、継続してリクルートを行ってきた。母子の血液・尿・唾液検査、臍帯血・胎盤採取とそのバンク化を行い、質問紙や身体検査のデータと生化学データ、ゲノム・エピゲノム解析を総合した研究の基盤整備を行い、推進した。

これまでに収集したデータより、低出生体重児にエピゲノム異常を認める症例を見いだした他、胎児成長と母体体格の関連、成長因子やアディポサイトカインとの関連、父母の心理要因との関連を見いだした。児の神経学的発達予後と子宮内発育状態についても検討が進められている。また、生後早期の成長と甲状腺ホルモンの関連や、母体のヨード曝露の母児への影響にも preliminary なデータを得た。これらのデータの中には、健全な妊娠と出産、児の成長発達障害の予防につながるものがあると考えられる。

我が国は、急激な少子化のなかで、女性の栄養障害、妊婦の高齢化、医療の進歩による合併症妊娠増加、生殖補助医療の発達等からハイリスク妊娠が増加し、早産・胎盤機能不全といった、胎内環境の悪化が原因となる低出生体重児(SGA 児)が増加している。これらの低出生体重児は、成長発達障害や成人期における冠動脈疾患等のハイリスク群となることから、胎内環境改善対策は重要である。

今回の研究では、成人期になるより以前、生後早期から低出生体重の影響も見られると考えられ、さらに詳細な調査が必要と考える。

E 結論

大規模母子コホート研究を、倫理委員会の承認を得て推進した。基礎研究の基盤整備、先行研究に引き続いた研究の進展も見られ、連携が確立した。本研究により、小児生活習慣病や成長・成熟の異常(低身長症や思春期早発など)の、疾患形成メカニズムの解明が進むことが期待される。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

母子コホート研究による成育疾患等の
病態解明に関する研究

平成 23 年度

Ⅱ 分担研究報告書

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

母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究

分担研究課題：母子コホート研究における児の成長成熟予後・代謝栄養調査の確立に関する研究

分担研究者 堀川玲子 (独) 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長

研究要旨 生活習慣病をはじめとする成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されている。本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、出生児に占める低出生体重児の割合は、10%と高率である。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝の異常を有する率が高く、さらに前述のように成人期疾患や次世代への影響も懸念される。

本研究では、国立成育医療研究センターにおいて、妊婦とその児を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(質問紙調査・身体測定・面接等)、および早産・SGAやハイリスク妊娠より出生した児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を行い、胎生期及び生後の成長に関与する因子を明らかとすることを目的とした。

今年度は、早産・SGA児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホート研究を進め、計測の他臍帯血採取を進めた。児の胎児期の成長と、母の妊娠前のBMI、IGF-I、アディポサイトカインの関連が認められ、胎児成長におけるジェネティックな要素の他エピジェネティックな因子の関与、成長因子の重要性、アディポネクチンとの相関が示唆された。

研究協力者

深見真紀 国立成育医療研究センター研究所
内木康博 国立成育医療研究センター
西垣五月 国立成育医療研究センター
野田雅裕 国立成育医療研究センター
水野裕介 国立成育医療研究センター

A 研究目的

本研究の目的は、早産・低出生体重児(SGA)の病因と予後を明らかにすることである。このため、国立成育医療研究センターにおいて、早産・SGA児とその母の両方を対象としたケースコホート研究とそのコントロールとしての健常児コホート研究を行い、SGAや母体ハイリスク妊娠児の成長成熟予後・代謝予後に関連する因子を胎生期から、また世代間の要素も含め明らかにする。

今年度は、児の胎児期および1ヶ月までの成長と、母体年齢・体格、臍帯血中IGF-I、インスリン、アディポネクチン、レプチンとの関連を検討した。

本研究の背景として、生活習慣病をはじめとする

成人期慢性疾患の発症基盤が、受胎時から胎児期、出生後の環境と関連することが疫学研究や動物実験から推測されていることが挙げられる(DOHaD; Developmental Origin of Health and Disease, Gluckmanら)。近年、本邦ではハイリスク・合併症を有する妊娠の増加がみられ、超低出生体重児の救命率も上昇している。このような背景をもった児は、成長障害・性成熟・代謝の異常を有する率が高く、さらに成人期疾患や次世代への影響も懸念される。短期および長期の母児の転帰を明らかにすることは、小児の成長発達障害の成因解明、将来の胎児期からの健全な成育環境の確立のためにも必須である。

B 研究方法

1. 母子コホート研究及び早産・SGA母児等に関するネステッド・ケースコントロール研究

妊婦を対象として、妊娠期から(胎児期から)の母児の追跡調査(質問紙調査・身体測定・面接等)、および早産・SGAやハイリスク妊娠より出生し

た児をケースとしたネステッド・ケースコントロール研究及びケースコホート研究を実施している。

【研究対象】

当センターで妊娠・分娩管理を行う妊婦（年間約1600例）に対し、平成22年度より3年間の計画でリクルートを行った。2010年12月より2012年1月31日までに1962名のリクルートを行い、1095名からコホート参加の文書同意を得た（リクルート率55.8%）。このうち706名が出産し、出産後のコホート研究参加再同意を679名から得た（再同意率96.6%）。対象を早産・低出生体重児群（A群）、ペアドコントロール群（B群）、ハイリスク妊娠群（基礎疾患、妊娠中薬剤曝露、生殖補助医療妊娠、高齢出産等：C群）、それ以外の正常コントロール群（D群）に分類した。

【方法】

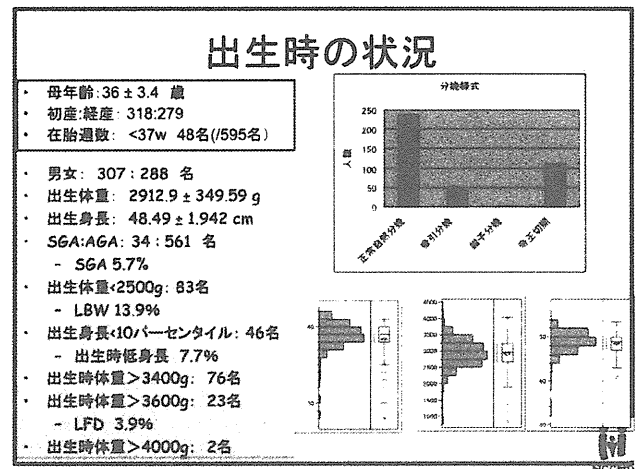
母体の年齢、体格（BMI）と児の出生時体重および1ヶ月時の体重の関連を検討した。また、臍帯血中IGF-I、インスリン、レプチン、アディポネクチンを既報の方法で測定し、同様の検討を行った。

（倫理面への配慮）

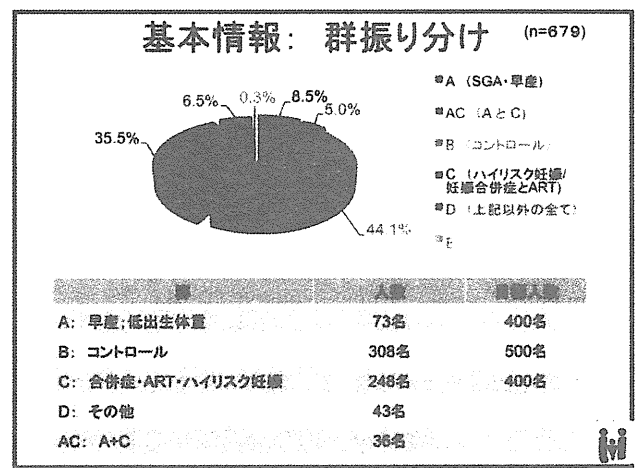
本研究は、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得、母に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行った。詳細な疫学統計上の個人情報取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行した。

C 研究結果

1. コホート参加者背景：本コホートに参加同意を得た参加者の出生時状況を表に示す。（出生595名時におけるまとめ）



群別の各参加者数を以下に示す（出生679名時）。



2. 時の胎生期・生後早期の成長に関する因子の検討

679名の児の出生時体重は、2903.9±493.3g（平均±SD）、出生時身長48.49±1.94cmであった。出生時体重は参加者全体としては、臍帯血中IGF-I ($R^2=0.093$, $P<0.0001$)、インスリン ($R^2=0.023$, $P<0.0001$)、レプチン ($R^2=0.1228$, $P<0.0001$)、アディポネクチン ($R^2=0.08359$, $P<0.0001$) と有意な相関を示した。

満期産で標準体重で出生した児においては、出生時体重は母の妊娠前体重と有意な相関を示したが、母体年齢との相関は認めなかった。一方、SGA児 ($n=111$)においては、出生時体重は臍帯血中IGF-I、アディポネクチンと強い正の相関を示し（各々 $R^2=0.249$, $P=0.0041$ 、 $R^2=0.254$, $P=0.0004$ ）、レプチンとは弱いながら有意の相関を示したが ($R^2=0.0157$, $P=0.0448$)、インスリンとは有意な相関は認めなかった。臍帯血中IGF-I、レプチン、アディポネクチンは、AGA (Appropriate for gestational age) においてSGAより有意に高値で

あった(P<0.0001)。

SGA 児は AGA 児に比し、生後一ヶ月間の BMI 増加が有意に大きかった。

D 考察

本研究では、母児を対象とし、早産・SGA 児を核として、そのペアドコントロールと、母体ハイリスク妊娠児に対するコホート研究を開始し、リクルートを進めてきた。全出生に対する研究参加率は約 56%、追跡率は出産後の段階で 96%である。

今年度、母体の因子、出生時の臍帯血中生化学指標と児の胎児期及び生後早期の成長について検討した。母体の妊娠前の体格 (BMI) が出生体重と有意に相関することは、胎児成長が遺伝的要因で規定されている部分があること、受精時の母体の栄養状況がエピジェネティックな因子として胎児の成長に影響している可能性が示唆された。

臍帯血中 IGF-I は、児の出生時体重に強く相関した。IGF-I が胎児成長の規定因子であることが示された。一方、レプチンやアディポネクチンといった、アディポサイトカインも出生時体重と有意な正の相関を示した。これは、胎児成長の規定因子というよりは、胎児の脂肪組織量を示す結果を見ていると考えられる。

SGA 児では、AGA 児に比して身長増加に対する体重増加の割合が高く、結果として BMI 増加率に有意差が認められた。このような体重の急激な増加が、後に代謝系にどのような影響を及ぼすか、注意深い観察が必要である。

我が国は、急激な少子化のなかで、女性の栄養障害、妊婦の高齢化、医療の進歩による合併症妊娠増加、生殖補助医療の発達等からハイリスク妊娠が増加し、早産・胎盤機能不全といった、胎内環境の悪化が原因となる低出生体重児 (SGA 児) が増加している。これらの低出生体重児は、成長発達障害や成人期における冠動脈疾患等のハイリスク群となると言われており、長期間のコホート調査によって日本人での実態が明らかとなることが重要である。

E 結論

早産・SGA 児を中心とし、コントロール群とハイリスク妊娠児を含めた母子コホートを進めた。

児の胎児期の成長と、母の妊娠前の BMI、IGF-I、アディポサイトカインの関連が認められ、胎児成長におけるジェネティックな要素の他エピジェネテ

ティックな因子の関与、成長因子の重要性、アディポネクチンとの相関が示唆された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 74:223-33, 2011.
2. Fukami M, Muroya K, Miyake T, Iso M, Kato F, Yokoi H, Suzuki Y, Tsubouchi K, Nakagomi Y, Kikuchi N, Horikawa R, Ogata T. GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr J*. 58:117-21, 2011.
3. Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 96:373-8. 2011.
4. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. National wide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth-weight infants in Japan. *Pediatr Int*. Nov 24. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03518.x. [Epub ahead of print], 2011.
5. 堀川玲子 特集 やせとアディポサイエンス 神経性食欲不振症の病態—内分泌障害・骨粗鬆症など アディポサイエンス 7:256-261, 2011
6. 堀川玲子 低身長 (小人症) 臨床婦人科産科 65:338-343, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

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）
母子コホート研究による成育疾患等の病態解明に関する研究
（課題番号 H22-次世代—一般—008）

（分担）研究報告書

妊娠前の子宮卵管造影検査で用いられるヨウ素含有造影剤の妊婦および新生児の甲状腺機能への影響に関する研究

研究分担者 荒田 尚子

独立行政法人国立成育医療研究センター母性医療診療部代謝内分泌内科 医長

研究要旨

油性ヨード含有造影剤による子宮卵管造影 (HSG) が、母体と胎児・新生児のヨード代謝、甲状腺機能に与える影響について母子コホート研究対象妊婦とその児を対象に前方視的に検討した。妊娠前～分娩予定日の 12 カ月前の妊娠直前に HSG を受けた直前 HSG 群の妊婦初期 TSH 値は非 HSG 群や分娩予定日の 12 カ月以前に HSG を受けた 12 カ月以前 HSG 群に比較して有意に TSH 値が高かったが、FT4 値に差はなかった。妊娠中期尿中ヨウ素濃度は直前 HSG 群、12 カ月以前 HSG 群、非 HSG 群の順に高値を示し、HSG 直前群における高 TSH 値は HSG によるヨウ素過剰が主要因と考えられた。一方で、新生児の出生週数、出生体重、出生身長、アップガールスコア値、5 日齢の FT4、TSH 値には HSG の施行の有無で有意差はみとめられなかった。

A. 研究目的

妊婦の甲状腺機能は妊娠転帰に影響し、また妊婦および胎児・新生児の甲状腺機能は児の精神発達に大きく影響する^{1,2}。また、妊娠 20 週ころに胎児の甲状腺の機能はほぼ完成するといわれており、母体のヨード過剰摂取は、母体の甲状腺機能低下のみならず胎盤からのヨードの移行により胎児の甲状腺機能低下も引き起こす可能性があり、児の精神発達を検討する上で重要な問題になり得る。日本での出生率は年々低下を続けるいっぽう、生殖補助医療により誕生した新生児は増加している。不妊治療の過程で子宮卵管造影検査 (Hysterosalpingography, HSG) が行われるが、その妊娠率の改善

のために油性造影剤が使用されることが多い。油性ヨード含有造影剤であるリピオドール[®]は 1 ml あたり 480 mg のヨードを含み、約 5～10 cc すなわちヨード 2.4 g から 4.8 g が一度の検査で使用される。油性造影剤であるためにその一部が骨盤内に長期的にとどまり、検査後 1 年以上にわたって血清非ホルモンヨードが高値を示すといわれている。このために、対象者の甲状腺機能に影響を与えることが報告され、実際に妊娠初期に甲状腺機能低下症を指摘された妊婦のなかに HSG の既往のある症例が多く経験される。一方、胎児甲状腺腫、新生児一過性甲状腺機能低下症をみとめた症例の母体に HSG の既往のある症例報告も散見されている。HSG 時のヨード含有

造影剤使用が妊婦の甲状腺機能、さらには新生児の甲状腺機能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 子宮卵管造影後のヨード代謝と甲状腺機能の変動

1) 対象と方法

国立成育医療研究センターにおいて2010年から登録を開始されている母子コホート研究対象者のうち、妊娠20週未満に初期スクリーニング検査としてFT4、TSH値を測定された母子コホート研究参加の甲状腺疾患の既往のない単胎妊婦544例を対象とした。さらに、2011年11月までに出生し、5日齢での新生児甲状腺機能をチェックされた新生児394例を対象とした。産科健診初回時に、子宮卵管造影検査の有無とその施行時期、甲状腺疾患既往を問診票にて聴取した。また、妊娠初期にスクリーニング検査の一環として施行された、FT4、TSH値を解析に用いた。妊娠中期に自記式問診票により、妊娠中のヨウ素摂取歴（海藻類摂取およびヨウ素含有嗽薬使用の有無に関する問診票）を収集、また、妊娠中期にサイログロブリン抗体および甲状腺ペルオキシターゼ抗体および尿中ヨウ素排泄率（ $\mu\text{g/g}\cdot\text{Cr}$ ）を測定した。

新生児において、5日齢に足踵からの濾紙血を用いてシーメンスキットでFT4、TSH値を測定した。妊娠前～分娩予定日の12カ月前に子宮卵管造影検査歴のある直前HSG群、分娩予定日の12カ月前検査歴のある12カ月前HSG群、検査既往のない非HSG群の3群に分けて、上記指標を比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究で実施するヒトを対象とした研究については国立成育医療研究センター倫理委員会で審査を受けて承認を受けている。

C. 研究結果

1. 妊娠前の子宮卵管造影検査で用いられるヨウ素含有造影剤の妊婦甲状腺機能への影響（表1）

妊娠前～分娩予定日の12カ月前の妊娠直前にHSGを受けた直前HSG群妊婦の初期TSH値は非HSG群や分娩予定日の12カ月前にHSGを受けた12カ月前HSG群にうけた女性に比較して有意にTSH値が高かった。一方で、妊娠初期FT4値は3群間で差はなかった。妊娠中期尿中ヨウ素濃度は直前HSG群、12カ月前HSG群、非HSG群の順に高値を示し有意な差であった。甲状腺自己抗体陽性頻度、問診票から得られたヨウ素摂取は3群に差はみとめられず、HSG直前群における高TSH値はHSGによるヨウ素過剰が主要因と考えられた。また、抗甲状腺自己抗体の有無による甲状腺ホルモン値の差はなかった。

2. 妊娠前の子宮卵管造影検査で用いられるヨウ素含有造影剤の新生児への影響（表2）

出生週数、出生体重、出生身長、アップガールスコア値は、直前HSG群、12カ月前HSG群、非HSG群の3群間に有意差はなく、5日齢のFT4、TSH値も同3群間で有意な差はみとめられなかった。

D. 考察

油性ヨード含有造影剤後の妊娠例では、直前HSG群すなわち、妊娠前から分娩予定日の12カ月前すなわち、妊娠前3か月以

内にHSGを受けた場合には、骨盤内貯留している油性造影剤からの無機ヨウ素放出により、血中ヨウ素濃度高値となり、一過性に甲状腺ホルモン産生を減少させ(Wolff-Chaikoff 効果)た結果、高TSH血症になると考えられた。FT4値には差はみられないことから、TSH増加によってT4産性は代償されているのであろう。それ以前にHSGを施行された場合には、非HSG群と比較して、尿中ヨウ素排泄量は高値であったが、FT4、TSH値とともに非HSG群と差はなく、既にWolff-Chaikoff 現象に伴う甲状腺ホルモン合成抑制はエスケープしていると考えられた。

HSG施行時期によるHSG2群と非HSG群の母体の新生児において、ヨウ素代謝の評価は行っていないが、新生児甲状腺機能にHSG2群と非HSG群の間に差はみとめられなかった。このことは、妊娠前のHSGによい高ヨード環境は、妊娠初期の母体の甲状腺機能に影響は及ぼすが、新生児甲状腺機能低下の主原因となるには至らないのではないかと予想された。ただし、本検討の症例数は限られており、これまでに新生児一過性甲状腺機能低下症の原因として妊娠前の母体に行われたHSGの報告もあることから、この点についてはさらなる症例数を増やした検討が必要と考えられた。

E. 結論

ヨード含有造影剤による子宮卵管造影検査後の妊娠では、HSG直後の妊娠の場合には、母体・胎児共に高濃度ヨード曝露をうける可能性が高い。妊娠初期の母体甲状腺機能はHSG施行後3カ月以内の妊娠では、高TSHになる可能性があり注意が必要と考えられた。新生児甲状腺機能への影響は今回の検討では顕かではなかったが、出生後の児の長期の甲状腺機能や精神発達への長期影響なども含め、さらなる検討が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし