

## 日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた 早産、妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延児の要因の分析

担当責任者 齋藤 滋 富山大学大学院医学薬学研究部産科婦人科 教授  
研究協力者 塩崎 有宏 富山大学附属病院産科婦人科 講師

研究要旨：2001年～2010年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いて、正期産児（症例数：581,952）の出生体重の変化を経年的に評価したところ、正期産児の体重のピークが38～39週と、やや早くなっており、単胎妊娠における平均出生体重はこの10年間で約30グラム減少していた。2001年～2011年の日本産科婦人科学会周産期登録データベース（症例数：680,777）を用いて検討したところ、分娩時母体年齢は30～34歳が最も多かった。また児の出生体重は30～34歳がピークであり、年齢が若くても高齢化しても児の出生体重は低下していた。妊娠高血圧（gestational hypertension）のリスク因子は、初産、糖尿病であり、妊娠高血圧腎症（pre-eclampsia）のリスク因子は、初産、腎疾患であった。-1.5SD（標準偏差）未満の胎児発育不全児は11年間で平均5.9%、-2.0SD未満の胎児発育不全児は平均3.1%出生していたことが明らかとなった。

### A．研究目的

- 1) 2001年～2010年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いて、正期産児（症例数：581,952）の出生体重の変化を経年的に評価することを目的とした（日本産科婦人科学会周産期委員会 中井章人先生との共同研究）。
- 2) 2001年～2011年の日本産科婦人科学会周産期登録データベース（症例数：680,777）を用いて、母体分娩時年齢が児の出生体重に及ぼす影響を評価すること、ならびに、母体年齢別の妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症の発症リスク因子を評価することを目的とした。

### B．研究方法

- 1) 2001年～2010年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを入手し、単胎妊娠のみを抽出した。分娩時妊娠週数の年次推移、単胎妊娠における平均出生体重の年次推移、出生日別の出生児体重の推移を評価した。
- 2) 2001年～2011年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを入手し、単胎妊娠における分娩時母体年齢と出生児数との関連性、単胎妊娠における分娩時母体年齢と児出生体重との関連性を評価し、母体年齢別妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症の発症リスク因子を抽出した。  
（倫理面への配慮）  
日本産科婦人科学会周産期登録データベースは連結不可能匿名化されているので、個人情報情報の漏出にはつながらないが、その使用に当たっては、個人情報取り扱いに十分注意

した。

### C．研究結果

- 1) 2010年における正期産児の体重のピークが38～39週と、2001年の39～40週に比してやや早くなっていた。単胎妊娠における平均出生体重は2001年～2010年の10年間で約30グラム減少していた。
- 2) 分娩時母体年齢のピークは30～34歳であった（図1）。児の出生体重がピークとなる年齢も30～34歳で、30歳未満でも35歳以降でも出生体重が減少していた（図2）。妊娠高血圧のリスク因子は、初産、糖尿病であり、妊娠高血圧腎症のリスク因子は、初産、腎疾患であった（表1）。男児妊娠に比べ、女児妊娠で妊娠高血圧腎症の発症数が多かった。母体分娩時年齢が高いほど（図3）母体非妊時BMIが高いほど（図4）、母体分娩時BMIが高いほど（図5）、妊娠高血圧腎症の発症数が多かった。  
母体年齢別の妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症の発症リスク因子を評価するために、2001年～2011年の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いて、分娩時週数、胎児性別、経産回数、出生体重の情報を得て、胎児発育不全の程度を標準偏差で算出した。1例1例の手作業の入力のため、ここまでかなりの時間を要し、次年度には胎児発育不全（-1.5SD（標準偏差）未満、ならびに、-2.0SD未満）に関連する諸因子を同定できる見込みである。

図1 分娩時年齢と児数

日本産科婦人科学会 周産期登録データベース(2001~2011年)  
単胎のみ、680,777症例

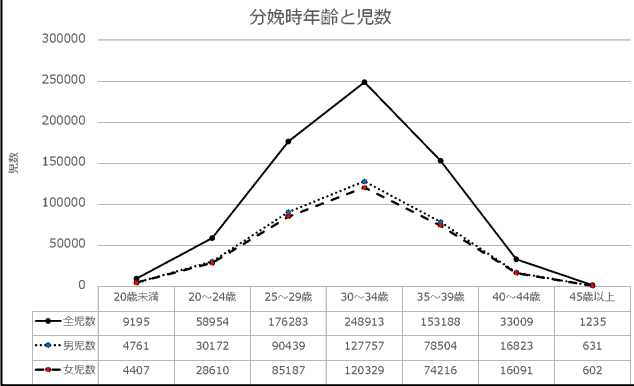


図4 非妊時BMIとPE発症率

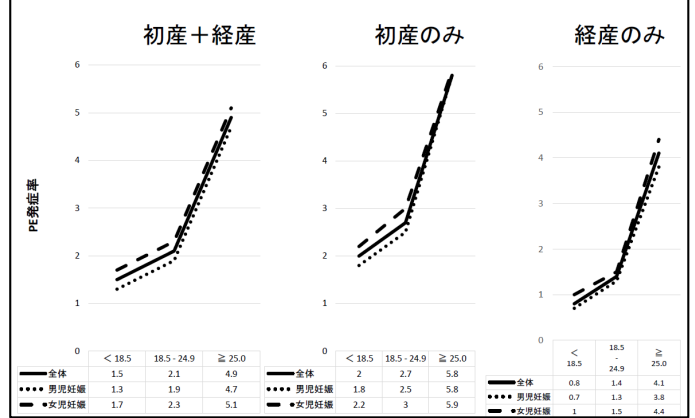


図2 分娩時年齢と児出生体重

日本産科婦人科学会周産期登録データベース(2001~2011年)  
単胎のみ、680,777症例

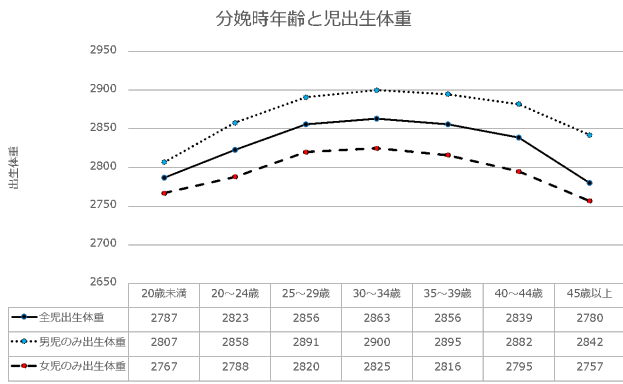


図5 分娩時BMIとPE発症率

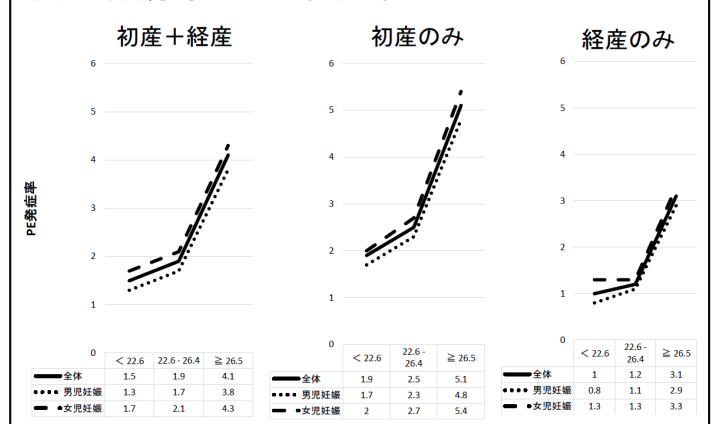


表1 分娩時年齢別 妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症の発症リスク因子

対象： 日産婦周産期データベース(2001~2011年)  
単胎妊娠のみ、本態性高血圧症例を除外

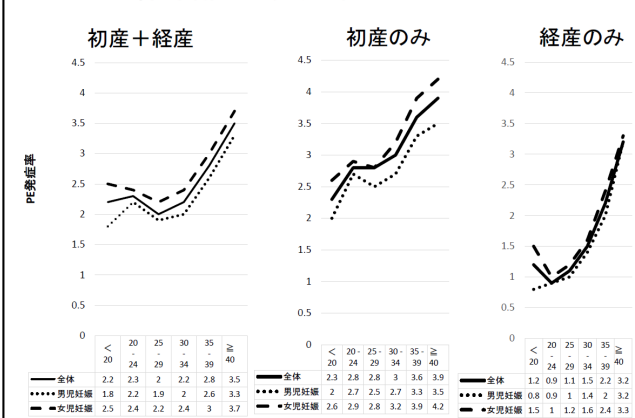
目的変数： 妊娠高血圧(GH)、妊娠高血圧腎症(PE)

説明変数： これまでに報告されているリスク因子のうち検討できるもの：  
分娩回数、妊娠中喫煙、非妊時体重、非妊時BMI、  
分娩時体重、分娩時BMI、腎疾患、糖尿病、甲状腺疾患

GHとPEに対するリスク因子の影響を母体分娩時年齢別に層別解析(ロジスティック回帰分析)(N = 324 626)

母体分娩時年齢	20歳未満	20~24歳	25~29歳	30~34歳	35~39歳	40歳以上
症例数	4,072	26,746	79,121	117,788	78,741	18,158
妊娠高血圧(GH)	なし	初産	初産	初産 DM	初産 妊娠時喫煙	初産
妊娠高血圧腎症(PE)	腎疾患	初産 腎疾患	初産 腎疾患	初産 腎疾患	初産 腎疾患	初産 腎疾患

図3 母体年齢とPE発症率



D. 考察

新生児予後を不良にする因子として、早産と子宮内胎児発育不全(fetal growth restriction:FGR)がある。FGRの中でも、妊娠高血圧症候群(pregnancy induced hypertension:PIH)(妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症)の合併は予後不良因子であることは周知の事実である。

今回の解析から、妊娠高血圧のリスク因子は初産と糖尿病、妊娠高血圧腎症のリスク因子は、初産と腎疾患であることが判明したが、従来から報告されているリスク因子と一致していた。また妊娠高血圧腎症が女児妊娠に多いことは、我々のこれまでの報告(2011年、2013年)と同じ結果であった。

今回1年間という短い期間のため、1.5SD(標準偏差)未満、ならびに、-2.0SD未満の胎児発育不全児の抽出にかなりの時間を費やしてしまった。この理由として、標準偏差の計算には分娩時週数、出生児体重、胎児性別、経産回数を手入力しないと算出されないことがあけられた。現時点で約68万例の症例における手入力が終了しており、1.5SD(標準偏差)未満の胎児発育不全児は11年間で平均5.9%、-2.0SD未満の胎児発育不全児は平均3.1%出現していることが明らかとなっている。

今後、1.5SD(標準偏差)未満、ならびに、-2.

OSD未満の胎児発育不全児における母体リスク因子についても検討していく必要がある。

## E . 結論

2001年～2010年の10年間の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた検討では、この10年間で正期産児の体重のピークはやや早まり、分娩時母体年齢が30～34歳のときに児の出生体重が最大となり、それより年齢が若くても高齢化しても出生体重が減少していたことが明らかとなった。

また2001年～2011年の11年間の日本産科婦人科学会周産期登録データベースを用いた検討では、妊娠高血圧のリスク因子は、初産、糖尿病であり、妊娠高血圧腎症のリスク因子は、初産、腎疾患であった。男児妊娠に比べ、女児妊娠で妊娠高血圧腎症の発症数が多かった。-1.5SD(標準偏差)未満の胎児発育不全児は11年間で平均5.9%、-2.0SD未満の胎児発育不全児は平均3.1%出生していたことが明らかとなった。

## F . 健康危険情報 なし

## G . 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoneda S, Shiozaki A, Ito M, Yoneda N, Inada K, Yonezawa R, Kigawa M, Saito S. Accurate prediction for the stage of histological chorioamnionitis before delivery by amniotic fluid IL-8 level. *Am J Reprod Immunol*. (in press)
- 2) Inada K, Shima T, Ito M, Ushijima A, Saito S. Helios-positive functional regulatory T cells are decreased in decidua of miscarriage cases with normal fetal chromosomal content. *J Reprod Immunol*.107:10-19, 2015.
- 3) Kambe S, Yoshitake H, Yuge K, Ishida Y, Md. Moksed Ali, Takizawa T, Kuwata T, Ohkuchi A, Matsubara S, Suzuki M, Takeshita T, Saito S, Takizawa T. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells. *Biol Reprod* 91:129, 2014.
- 4) Shiozaki A, Yoneda S, Yoneda N, Yonezawa R, Matsubayashi T, Seo G, Saito S. Intestinal microbiota is different in women with preterm birth: results from terminal restriction fragment length

polymorphism analysis. *PLoS ONE*. 9:e111374, 2014.

- 5) Yoshida T, Takasaki I, Kanegane H, Inomata S, Ito Y, Tamura K, Makimoto M, Saito S, Yoshimoto Y, Miyawaki T. Intrauterine growth restriction modifies gene expression profiling in cord blood. *Pediatr Int*. 56:559-565, 2014.
- 6) Hayakawa M, Ito Y, Saito S, Mitsuda N, Hosono S, Yoda H, Cho K, Otsuki K, Ibara S, Terui K, Masumoto K, Murakoshi T, Nakai A, Tanaka M, Nakamura T. Executive Committee, Symposium on Japan Society of Perinatal and Neonatal Medicine. Incidence and prediction of outcome in hypoxic-ischemic encephalopathy in Japan. *Pediatr Int*. 56:215-221, 2014.
- 7) Saito S, Nakashima A. A review of the mechanism for poor placentation in early-onset preeclampsia; the role of autophagy in trophoblast invasion and vascular remodeling. *J Reprod Immunol* 101-102: 80-88, 2014.
- 8) Tsurusaki Y, Yonezawa R, Furuya M, Nishimura G, Pooh RK, Nakashima M, Saito H, Miyake N, Saito S, Matsumoto N. Whole exome sequencing revealed biallelic IFT122 mutations in a family with CED1 and recurrent pregnancy loss. *Clin Genet* 85:592-4, 2014.
- 9) Shiozaki, A., Yoneda S., Nakabayashi M., Takeda Y., Takeda S., Sugimura M., Yoshida K., Tajima A., Manabe M., Akagi K., Nakagawa S., Tada K., Imafuku N., Ogawa M., Mizunoe T., Kanayama N., Itoh H., Minoura S., Ogino M., Saito S. Multiple pregnancy, short cervix, part-time worker, steroid use, low educational level, and male fetus are risk factors for preterm birth in Japan: A multicenter, prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 40: 53-61, 2014.

## 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