

総括研究報告

課題番号：13 - 公2

課題名：疾患をもつ母体から出生した児の予後に関する基礎的および臨床的研究

主任研究者名（所属施設名）： 二瓶健次 国立成育医療センター

（研究成果の要約）

（1）社会との連携：疾患をもち成人した女性と母性内科、育児心理科、専門診療科、福祉専門家と座談会を行ない、現時点での当事者達の問題点を明らかにした。また、インターネットホームページを昨年度から立ち上げて質疑が可能にした。

（2）代表的な疾患における妊娠、児の予後についての検討を行った：腎疾患：腎不全のある患者で腎透析を行っていない例と行っている例に分けて児の予後について検討した。過去5年間で99の妊娠があり、54児が出生した。生まれてくる児は早産による未熟性が大きな問題であった。てんかん：てんかんをもつ女性の妊娠時の薬剤投与、児の予後について全国的アンケートにて検討した。アレルギー性疾患をもつ女性から出生した児についての検討を行った。内分泌疾患：とくに甲状腺疾患についての母体と児のについての内分泌的検討を行った。また、性分化異常症の診療ガイドラインを作成した。自己免疫疾患：とくにSLEについての検討を行った。SLEの女性から出生した児の3.6%にSLEが発症した。先天性心疾患：59例の心疾患の妊娠について検討した。糖尿病：IDM入院数は増加しており、特に母体DR合併例の増加が著しい。合併症発生率が高く5人に1人は1500g未満の出生であるため、嚴重な周産期管理が必要となる。

3）基礎的研究：統合失調症の動物モデルを作成し、統合失調症の母親から出生する時の予後に関する研究の基盤を作成した。不育患者の染色体の検討で、相互転座、ロバートソン転座、逆位など均衡型の異常が2.5%に見られた。

1、研究目的：

小児医療は急速に進歩し、臓器別の専門化も進み数多くの小児難病が治療されるようになってきた。90年代中頃から、このような難病をもって成人年齢に達している患児が、急速に増加してきている。それに伴い、彼らの結婚、妊娠、分娩、子育てなど社会生活に様々な新しい問題が生じ、早急にその対応が迫られるようになってきた。本研究ではとくにこのような疾患を有する母体の妊娠、分娩、出生児などへの対応について、各専門家の協力のもとに最も有用で安

全な方法を確立し、社会的啓蒙も含め成人化する難病児のQOLを高めることを目的とする。

2、研究組織

分担研究者	所属施設
二瓶健次	国立成育医療センター神経内科
大原浩市	神奈川県立精神医療センター
越後茂之	国立循環器病センター小児科
左合治彦	国立成育医療センター胎児診療科
堀川玲子	国立成育医療センター思春

伊藤祐司 期診療科
国立成育医療センター新生
児科

3、研究成果

1) 社会的啓蒙：本研究は医療側だけでなく、疾患をもつ女性を中心に社会的な関心度も高い研究である。そのために、社会的な認知度を高める活動も同時に行ってきた。初年度は、難病の患者（親）の会の協力を得て難病をもつ女性の妊娠、分娩、出生児、育児に関する意識調査ならびに何を望んでいるかについて調査した。2年度は、「疾患をもつ女性の妊娠、分娩、子育て」というテーマで公開シンポジウムを行い、広く社会にアピールをした。今年度は、実際に難病をもち母親になった女性、結婚をしたが病気をもつために子どもを産まない決心をしている女性、病気をもち、これから結婚を考えている女性と医療福祉側の専門家（母性内科、育児心理科、胎児診療科、難病専門診療科、難病支援団体）と座談会を開いた。これらの研究を通じて、疾患をもつ女性が結婚、子どもをもつことを望んでいるが、パートナーとの出会い、結婚へのプロセス、妊娠、分娩、子育てに多くの不安を抱えていることが明らかとなり、医療、福祉の面での支援体制の確立が望まれていることが明らかとなった。（分担研究：二瓶健次、研究協力：小林信秋）

疾患をもつ母体の妊娠・分娩管理には妊娠前の教育や保健指導がきわめて重要であり、疾患をもつ女性に妊娠・出産に関する情報を広く提供するホームページを昨年に引き続き作成している。具体的には疾患をもつ母体の妊娠・分娩例の紹介などである。同一疾患をもつ方のはげみになるとともに、

具体的な注意点などがわかりやすく有益である。その他順次ホームページを充実させていく予定である。（分担研究：左合治彦、研究協力：村島温子）

2) 臨床的研究

小児からの難病の代表的な疾患として、腎疾患、心疾患、てんかん、アレルギー疾患、内分泌疾患、膠原病、糖尿病などについての妊娠、児の予後について検討した。

a 腎疾患（分担研究：二瓶健次、研究協力：田川学）

日本国内における厚生労働省臨床研修指定病院であり、かつ日本透析医学会施設会員である病院、計 348 施設について、腎疾患を有する女性が妊娠した時の問題点、その後の経過、生まれてきた児についてより詳細な検討を行なった。

クレアチニンクリアランス < 50ml/min/1.73m²) の腎不全女性の計 99 の妊娠について、腎透析している例が 75 例 (37 例が生産、3 例が死産、6 例が自然流産、21 例が人工中絶、8 例が不明) であった。37 例の生産児の平均在胎週数は 32.0 週 (30-36 週) 平均出生体重は 1906.3g (1236-2364 g) であった。透析をしている例が 24 例 (17 例が生産、1 例が死産、4 例が自然流産、2 例が不明であった。生産児の平均在胎週数は 29.3 週 (24-36 週) 平均出生体重は 1362.5 (328-2011 g) であった。腎不全女性の問題点としては (1) 人工中絶を選択する症例が多かった (2) しかしその一方で、拳児希望が強く不妊治療を受けて出産した症例もあった。母体の問題としては、(1) 透析導入前腎不全女性の腎機能は妊娠、出産によって悪化した (2) 今回の症例では正期産例がなく、全例早産例であった。(3) 1 例で重篤な合併症によ

り死亡した(4)帝王切開となる症例が多かった。児の問題としては、(1)腎不全母体から生まれてくる児の合併症は、早産に伴う未熟性であった。発達障害、血液凝固異常、呼吸障害見られた。

b アレルギー疾患(分担研究:二瓶健次、研究協力:大矢)

今回の調査では母親がアレルギー疾患を有している場合、子どもは母親と同じアレルギー疾患に罹患する確率が高いことがわかった。また、アレルギー性鼻炎の場合には他のアレルギー疾患に罹患する確率も高くなっていた。また、母親は子どものアレルギー予防策を以外に積極的にしていないことがわかり、特に環境整備に関しては全く有意差は認められなかった。しかし、母親のアレルギー疾患の有無に関わらず食物制限をしている母親は多く、子どものアレルギーの予防には食物制限よりも環境整備が重要であることを示す諸外国の疫学研究の情報は我が国の母親たちには伝わっていないようで、小児のアレルギー予防に関する疫学的研究が乏しい我が国の姿を反映していると言えよう。今後は母子コホート研究のような本格的な疫学研究を我が国でも盛んにして、正しい情報を世間に伝える努力が必要と思われる。

c てんかん(分担研究:二瓶健次、研究協力:長澤哲郎)

日本てんかん協会(16歳以上の女性会員321名)と日本てんかん学会評議員(62名)の協力を得た。てんかんの女性の妊娠に対する不安は84%に見られ、妊娠の経験がない219名では出産を希望しないが、62%と多かった。出産時児の異常(痙攣、心疾患、骨異常、小頭症、多発奇形、下肢麻痺、死産)は27%であった。その後の発

達に異常がある精神運動発達遅滞(9%)、発育不良(8%)、てんかん(7%)、その他(登校拒否、心の病気、集団生活障害など)が10%に見られた。妊娠で薬の量の不変が79%、増加が10%、減量が11%であった。妊娠中の痙攣重積が13例であった。母乳投与については、制限しないが28%、制限するが11%であった。妊娠女性患者への投薬については、VPA(36名)、PHT(22名)、PRM(20名)を使わないことをすすめる。残す薬剤としては、CBZ(31%)、PB(29%)、VPA(18%)であった。妊娠中の葉酸の投与はわずかに29%であった。母乳については原則的に禁止するが11%であった。

d 心疾患(分担研究:越後茂之)

前回までの調査では、国立循環器病センター小児科で経過観察していた母体の妊娠中の心機能について心エコー法による評価およびNYHAの心機能分類の推移などについて報告したが、今回は分娩時の児の状況ならびに小児期から経過観察された心疾患を持つ59例の母体の妊娠、分娩、児の予後について検討した。

ほとんどの症例で妊娠出産前後でNYHAの変化や血行動態の悪化はなかった。心房中隔欠損、心内膜床欠損および心室中隔欠損の術後では、大きな合併症がなければ妊娠出産は十分可能と考えられた。またファロー四徴術後においては、本症例では複数回の妊娠例もみられ経過も良好であったが、肺動脈弁逆流や三尖弁逆流による右室容量負荷や心室性不整脈などが術後遠隔期に問題となる症例もあるため、妊娠前に十分な評価が必要と思われる。また産科麻酔を適宜用いることで分娩時の心機能悪化や不整脈の防止することで新生児を含めた周産期合併症の軽

減が可能と考えられた。しかし今後は複雑心奇形に対する種々な術式の術後症例が増加することが予想され、さらなる症例の蓄積が必要である。

e 全身性エリテマトーデス (SLE) (分担研究：左合治彦、研究協力：村島温子)

自己免疫疾患合併妊娠のうち約 7 割を占める SLE 合併妊娠から出生した児の長期予後について検討を行った。SLE 合併妊娠から出生した児 195 名に追跡調査を行った。血清中の抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗カルジオリピリン抗体、抗 ENA 抗体を測定した。経胎盤的に抗体が移行した可能性のある 0 - 5 ヶ月令の児を除けば 2 歳以下はすべて陰性であり、陽性者はすべて 3 歳以降であった。抗核抗体の陽性率は 26.7% (195 例中 52 例) コントロールの 7% に比べ有意に高かった。性別で見ると男性では 13.4% (82 例中 11 例) 女性では 36% (113 例中 41 例) であり女性は男性に比べ有意に陽性率が高かった。これらの中に 3 歳以降で陽性となり、その後 8 歳前後で再び陰性化する例があった。

SLE 患者から出生した児の SLE 発病率は 3.6% であった。また発症しない例でも抗核抗体の陽性率が高いことがわかった。特に女性でこの傾向が特に強かった。抗核抗体陽性例はすべて 3 歳以降であり、3 歳前後に免疫学的環境の変化が起こる可能性が示唆された。小児期に抗核抗体が陽性であっても経過を追う必要があるという結論を得た。

f 内分泌疾患 (分担研究：堀川玲子)

甲状腺疾患：国立成育医療センターにて妊娠中甲状腺機能異常を治療ないし経過観察されていた母体より出生した児の、甲状腺機能と周産期及び生後の合併症について

調査した。

妊娠中甲状腺機能異常があったか、甲状腺疾患の既往のあった母体とその児、各々 28 例を対象にした。甲状腺疾患の既往例を G1, 活動型甲状腺機能亢進症例を G2, 治療を要している低下症例を G3 とした。母体の自己抗体保有率はどのグループにおいても高かった。妊娠中合併症は G1 で重症悪阻 1 例、G2 で妊娠 30 w 高位破水 1 例、G3 で切迫早産 2 例、GBS 感染症 2 例が見られた。児の予後については、在胎 36 週以前の早産は、G1, 2, 3 で各々 1 例、4 例、2 例あった。子宮内発育不全は G2 で 1 例認められ、この症例は在胎 30 週で 774 g の出生体重であった。その他の周産期合併症は G1 で RDS、新生児仮死、VSD、G2 で RDS、G3 で羊水混濁がみられた。児の甲状腺機能は、甲状腺抗体の移行が見られる例があり投薬が必要であった例があった。

ターナー症候群における性腺機能・成人期合併症：当院受診歴のあるターナー症候群において、性腺機能とその治療の実態を明らかにし、今後の治療方針について検討した。同時に、成人に達したターナー症候群における合併症についても調査した。

性分化異常症診療ガイドラインの作成：性分化異常症は、遺伝子・染色体および解剖学的・内分泌学的診断、性の決定、内科的及び外科的治療、gender identity の問題など幅広いチーム医療を必要とする疾患群である成育医療センターでは、2002 年 5 月に総合診療部を中心として、総合診療部思春期診療科、新生児科、産科、婦人科、泌尿器科、外科、内分泌代謝科、遺伝診療科、こころの診療部である。対象症例に対し、迅速に関連科が診察の上症例検討を行い、

社会的性選択の方針について専門家としてのアドバイスを行い方針決定をサポートするシステムを構築した。

g 糖尿病（分担研究：伊藤祐司、研究協力：本間洋子、佐久間）

母体糖尿病の型、HbA1c や母体の管理経緯、妊娠中毒症の有無、母体体重増加、insulin 投与量などから新生児合併症の発症予測は依然困難と考えられた。しかし、今でも合併症は非常に多いと言わざるを得ず、新生児医のきめ細かい対応が必要と考えられた。

IDM 入院数は増加しており、特に母体 DR 合併例の増加が著しい。母体 DR 合併児は合併症発生率が高く 5 人に 1 人は 1500g 未満の出生であるため、厳重な周産期管理が必要となる。糖尿病女性には妊娠前教育を行い、糖尿病コントロール下に計画的な妊娠を行うよう指導を徹底することが望まれる。

3) 基礎研究

a 統合失調症動物モデルの作成（分担研究：大原浩市、研究協力：西条寿夫）

昨年度、妊娠ラットを周期的に低温暴露して SART (specific alteration of rhythm in temperature) ストレス負荷ラットを作成し、生後 16 週例（成体期）の脳内発現遺伝子の変動を検討した。今回は、思春期に相当する 6 週令のラットについて同様の検討を行った。生後 6 週例ラットの海馬において、ストレス負荷群が対照群より 1.5 倍以上増加していた遺伝子は nucleoside diphosphate kinase A, ribosomal protein S30, calreticulin precursor, DNA-binding protein inhibitor 1 (ID1), ribosomal

protein S19 40S subunit の 5 つであった。逆に減少していた遺伝子はなかった。

このような研究によって、統合失調症を持つ母親の子供における出生前後の諸特徴が明らかになり、その方策を講ずる手立てとなるであろう。

b 不育症患者における染色体均衡型構造異常（分担研究：左合治彦）

一般集団における染色体異常の検出率は約 0.8% であるとされているが、不育症患者群では約 2.21% と約 3 倍高い頻度であった。その内訳のほとんどは相互転座、ロバートソン転座、逆位など表現型の異常を伴わない均衡型の構造異常であり、一般集団のそれぞれ約 15 倍、5 倍、20 倍の頻度であった。染色体異常の種類によっては生児を獲得することが困難であり、染色体異常児として出産される危険性が高い場合も存在することが今回の検討で明らかとなった。

4、倫理面への配慮

1) 社会的啓蒙に関する、座談会については、NPO「難病のこども支援全国ネットワーク」を通じて、それぞれのインフォームドコンセントを得た上で行われた。

2) 臨床研究に関しては、個別のプライバシーを侵害する研究は行われておらず、倫理面の問題はない。

3) 基礎研究については、それぞれの分担研究者により倫理面の配慮がなされ、問題はない。

