

(別紙1)

## 総括研究報告書

課題番号：29-18

課題名：子宮内胎児発育遅延における管理指針作成とその病態解明

主任研究者 (所属施設) 国立成育医療研究センター  
(所属・職名 氏名) 周産期母性診療センター 産科 梅原永能

(研究成果の要約) 予備研究として全国周産期センター9施設を対象とし、調査票を用いた後方視的研究により FGR363例の短期/長期予後不良因子の抽出を行った。短期/長期予後不良因子に関してそれぞれ論文化したが、後方視的研究ゆえデータ欠損や胎内死亡児の抽出および長期発育評価方法のばらつきが生じ、FGR管理指針の作成には至らなかった。これらの問題点を克服し、FGR母児を妊娠中に登録し経時的かつ詳細なデータの収集を行い、出生児の長期的な予後までをフォローする多施設前向き観察研究「重症胎児発育不全児の胎内管理指針作成に関する研究」を開始・完了し、最終的にはFGR管理指針作成を行うことを研究目的としている。

前年度までに上記研究を開始し症例登録を継続した。また中途データの回収を試験的に行い、全国各施設への回収に関する情報共有やその回収はスムーズに可能であった。平成29年3月までに本研究に登録されたFGR173例について中途回収、解析を行った結果については、周産期新生児学会から講演依頼を受けた「FGRに関するシンポジウム」(平成29年7月に行われた第53回日本周産期新生児医学会シンポジウム)で発表し、研究参加施設にフィードバックを行うとともに、全国の周産期センターへ情報発信を行った。

現在症例登録は終了し233例が解析対象を確認し、修正1.5歳の予後評価は平成31年5月に終了し、すべてのデータ回収を行った。今後の解析や解析結果の発表に関する時間的な考慮から、2021年12月31日までの研究期間の延長について倫理委員会の承認を得た(2019年10月)。データ回収結果を研究代表者で閲覧し、データ固定や今後の解析のアイデア、研究分担の確認のため、2019年9月13日と2019年12月11日に班会議を行い、各施設での研究分担が行われ、今後の詳細な解析が行われ、発表が待たれる段階となった。

### 1. 研究目的

低出生体重児は周産期死亡や後遺症の主たる原因でその出生率は増加している。なかでも子宮内胎児発育遅延(Fetal Growth Restriction: FGR)児は正常発育の児と比較して周産期死亡率が6~10倍と高値である。周産期死亡とならなくても短期的には脳出血・脳室周囲白質軟化症・壊死性腸炎などの重篤な合併症の頻度が高く、長期生存に至った場合にも運動障害・学習障害・認知言語障害・行動障害など神経学的予後が問題となる。さらに近年では胎児期の発育不

全が、成人期の糖尿病・高血圧など生活習慣病の発症にも大きな影響を与えることも明らかになってきた(DOHaD説)。

FGRに対する治療法は現在までに開発されておらず、最善な分娩時期の決定が唯一の予後改善策となる。妊娠期間の延長を目的とした待機的管理は胎内での胎児状態悪化(胎児死亡)、妊娠終結による新生児管理への移行(人工早産)は未熟性のリスクがある。新生児医療の発達した現在でもFGRの娩出時期決定は重要な課題であるが確立していない。FGR児の出生後の予後に関連する

ものとして母体背景・母体使用薬剤・妊娠合併症などの母体因子や胎児心拍数モニタリング・各種超音波 Doppler・推定体重・妊娠週数などの胎児因子等の多くの因子が考えられる。それらすべてのデータと出生児の短期/長期的予後との相関を解析する。中でも超音波 Doppler 法による胎児胎盤血流評価は、胎児低酸素症やアシドーシスを予測するとの報告が多く存在し、FGR 児の状態を鋭敏に反映する。よって詳細かつ経時的な Doppler 法により胎児状態悪化の経過を確実にとらえられ、FGR 児の管理方針作成に有効なデータとなる可能性が高く、最終的に FGR の管理指針の作成が可能となる。

現在までに FGR の治療法は開発されていない。当センターで分娩となった FGR 症例の胎盤を回収し、遺伝子の網羅的解析を行うことにより FGR に関与する遺伝子の同定を行う。原因遺伝子が同定できれば FGR 発症機序の解明や治療法の開発につながる。

## 2. 研究組織

主任研究者：梅原永能（国立成育医療研究センター 周産期母性診療センター 産科 部長）

## 3. 研究成果

本研究への参加は平成 30 年 10 月 31 日時点で全国 23 周産期センターに至り、各施設から全 214 症例の登録が行われた。現在は症例の新規登録は終了し、既存登録症例の予後収集と回収・解析を残している。

登録症例把握および研究体制の問題点の確認のため、平成 29 年 3 月 31 日までに登録された 173 例を対象に中途回収・解析を行った。データ回収に関して、全国各施設への情報伝達や回収はスムーズに可能であることが確認でき、研究体制に大きな問題点はみられなかった。回収された重症早期発症の FGR173 例について、当該時期までに

解析可能な分娩転帰について解析を行うと、分娩時期は 37 週以降の正期産が 53 例（約 30%）、36 週以下の早産が 120 例（約 70%）、早産例には 7 例の子宮内胎児死亡が含まれていた。早産に至る FGR のリスクとして母体高年齢・母体高血圧基礎疾患・FGR 重症度が挙げられた。また早産となった FGR では分娩時の Apgar スコアや UA-pH も低く、児の短期的・長期的予後が懸念されることが明らかとなった。また、早産症例をさらに細かく娩出時期で区別して検討を行うと、子宮内胎児死亡を除く早産 113 例の娩出時期は早期（22-27 週）が 38 例、中期（28-31 週）が 42 例、後期（32-36 週）が 33 例であった。早期早産にいたる FGR のリスクとして母体高血圧基礎疾患が挙げられ、母体高年齢や FGR 重症度は関与していなかった。早期早産となった FGR 児では Apgar スコアや UA-pH が低く、重症 FGR で早期早産となった児の予後は厳しいものであることが示唆された。今回の検討からは妊娠前の徹底した母体血圧管理は FGR 児の予後改善につながる可能性が示唆された。一方娩出の適応について解析すると娩出適応は早産の時期によらず胎児適応での娩出が最も多かった。胎児適応はどの時期でも CTG 異常や BPS 異常は分娩適応となっていたが、血流異常を分娩適応とする場合、早期早産では DV 異常を、中後期では UA 異常を分娩適応とする症例が散見された。一方発育停止や羊水過少を分娩適応とする症例は早期には認められず、中後期になると見られるようになっていた。このように、胎児適応での娩出基準は早期には厳しい基準を、中後期と妊娠週数の進行とともに緩やかな基準をもとに各周産期センターで診療が行われていることが明らかとなった。この中途解析結果は、周産期新生児学会から講演依頼を受けた「FGR に関するシンポジウム」（2017 年 7 月、第 53 回日本周産期新生児医

学会シンポジウム)で発表し、参加施設および全国の産科施設にフィードバックを行った。

回収データを代表者で閲覧し、データ固定や今後の解析のアイデア、研究分担の確認のため、2019年9月13日と2019年12月11日に班会議を行った。その結果①データ不備の再確認依頼の必要性、②各データの取り扱いについての共通認識確認、③現在までの研究アイデアと新たな研究アイデアの確認、④統計処理についての確認、⑤データ固定のクリーニングの予定と担当、⑥今後の班会議の予定について、各施設代表者と確認ができた。2020年3月31日時点では、データ回収とデータクリーニングが終了し、解析アイデアが出そろった。今後は各施設において担当アイデアに関するデータ解析と詳細な分析が行われ、多くの臨床につながる結果発表が可能になる。

また、今後の解析と結果の発表を鑑みて、2021年12月31日までの研究期間の延長について倫理委員会の承認を得る必要性を認識し、当院倫理委員会には2019年10月に提出し承認された。

#### 4. 研究内容の倫理面への配慮

本研究は介入研究ではなく、観察研究であることから、医学的介入による不利益は認められない。一方、個人情報取り扱いについては細心の注意が必要となるが、情報回収に際しては個人の特特定ができないよう連結匿名化された識別コードを使用する。また、参加各施設はそれぞれの施設における倫理委員会で承認後に研究参加ができることとし、それぞれの施設で管理責任者を指定しデータ管理を行う。回収したデータはデータセンターにて厳重に管理することとする。