

## 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

梅原永能 国立研究開発法人 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 診療部長

### 研究成果の要約

FGR 管理指針作成のための予備研究として、全国周産期センター9 施設を対象とした調査票を用いた後方視的研究を行い、重症 FGR363 例の短期/長期予後不良因子の抽出を行った。解析結果を短期/長期予後不良因子の解析としてそれぞれ論文化した。後方視的研究ゆえのデータ欠損、また胎内死亡児の抽出困難、長期発育評価方法のばらつきの問題点が露呈され、FGR 管理指針の作成を行うことが出来なかった。そのため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、出生児は長期的予後までを欠損なく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」を計画立案、倫理委員会承認を得て多施設共同研究として開始遂行し、継続的なデータ収集とこれを詳細に解析することで最終的には FGR 管理指針作成を行うことを本研究の目的としている。

昨年度以前に「重症胎児発育不全児の胎内管理指針作成に関する研究」を計画立案、倫理委員会通過を行い、全国周産期センターに研究参加のための説明会の開催、参加表明施設に対して倫理委員会書類送付とデータ記入用 CRF の配布を行った。2017 年 12 月末までに全国 25 周産期センターの参加と各施設より 214 症例の症例登録を頂いた。データ回収や解析の問題点抽出とその改善を目的とし、本年度は 2017 年 3 月末までの登録データの回収・解析を行った。今回のデータの回収に関しては、全国各施設への情報伝達やその回収はスムーズに可能であることが確認できた。今回の対象症例である重症早期発症の FGR173 例について回収解析を行った結果は、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周産期施設にフィードバックを行った。本研究参加施設への継続的参加へのモチベーションアップと本研究の全国的知名度上昇に貢献したと考える。

一方、FGR の原因は現在までに明らかとなっていないが、FGR の原因遺伝子が同定されれば、原因解明の一助となるだけでなく遺伝子治療の可能性なども考えられるようになる。そこで当センターで分娩となった FGR の胎盤を用い、遺伝子発現解析を網羅的にを行い、FGR 原因候補遺伝子の検索を行いたい。そのための研究協力依頼を当センター研究室に胎盤検索についてご理解とご協力の確認を行った。

### 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ことが FGR の管理指針を作成するには必要不可欠となる。その中でも超音波 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と考えられる。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特に有効なデータとなる可能性が高い。このような詳細で信頼性の高いデータを欠損なく収集する研究が必要と考える。そこで先行研究から前向き研究、症例数の問題から多施設研究を行うことが必要であると結論し、本研究では「重症胎児発育不全児の胎内管理指針作成に関する研究」を行い、最終的に FGR の管理指針の作成を行うことを目標としている。

一方、未だに明らかでない FGR の病態解明と開発されていない新規治療法の模索を行うことを目標とし、研究所との連携のもと FGR 胎盤の網羅的遺伝子発現の

解析を行うことにより、FGR の病態解明と遺伝子治療候補をも検討する。

## 2. 研究組織

主任研究者・分担研究者：

梅原永能 (国立研究開発法人 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 診療部長)

## 3. 研究成果

平成 29 年 12 月 31 日の時点では全国 25 周産期センターより全 214 症例の登録をいただいている。症例把握および研究体制に問題点がないかの確認のため、平成 29 年 3 月 31 日までに登録された全 173 例を対象に中途回収・解析を行った結果をいかに示す。重症早期発症の FGR 173 例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 かつ超早産となった児の予後は厳しいものであることが確認された。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、中期後期と妊娠週数の進行とともに緩やかな基準をもとに診療が行われている事実が明らかとなった。以上の途中解析結果は研究代表者が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)で結果を発表し、参加協力施設へフィードバックを行うとともに、全国周産期施設へ情報提供および本研究の知名度上昇に貢献した。

今後は継続的な症例登録による症例の増加と、短期的な予後だけでなく長期的な予後調査をデータ欠損なく継続することが重要である。そのためには全国参加施設の協力が必要不可欠であり、学会参加を通じた継続的なアナウンスや働きかけ、また解析結果のフィードバックとそれによるモチベーションの継続、学会で

の班会議などの開催が重要と考える。その結果として最終的には、短期予後だけでなく長期予後を改善するための、妊娠週数や胎児推定体重に応じた詳細な娩出基準が作成される。

FGRの胎盤に関する網羅的遺伝子検索は、原因の明らかでない重症なFGR症例を厳選して当センター研究所に依頼することとし、対象症例が見つかり次第解析をお願いすることとした。

#### 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、個人情報の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。