

## 学位論文の要約

Association of biparietal diameter growth rate with  
neurodevelopment in infants with fetal growth restriction

(胎児発育不全症例における児頭大横径発育率と神経学的予後との関係)

Yoshimi Hasegawa

長谷川 良実

Obstetrics and Gynecology  
Yokohama City University Graduate School of Medicine

横浜市立大学大学院医学研究科  
生殖生育病態医学

( Doctoral Supervisor : Fumiki Hirahara, Professor )  
( 指導教員 : 平原 史樹 教授 )

## 学位論文の要約

### Association of biparietal diameter growth rate with neurodevelopment in infants with fetal growth restriction

(胎児発育不全症例における児頭大横径発育率と神経学的予後との関係)

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S102845591500100X>

#### 1. 序論

早産週数の重症胎児発育不全 (severe FGR; fetal growth restriction) 症例における管理として、子宮内胎児死亡のリスクが早産の影響による新生児死亡のリスクを上回る場合に、娩出が必要となる (GRIT Study Group, 1996). 一方でどのタイミングで妊娠の termination とするかに関する明確なコンセンサスは現在のところない. 我々の施設では FGR 児の管理において、児の未熟性による合併症を回避するために、児の発育率に関わらず、児の状態の明らかな悪化のみを termination の基準としている.

Severe FGR 症例の BPD (biparietal diameter growth) 発育率と 2 歳の時点での神経学的予後との関連を明らかにすることを目的として研究を行った.

#### 2. 実験材料と方法

横浜市立大学附属市民総合医療センター総合周産期母子医療センターで 2004 年 1 月から 2011 年 12 月に分娩した 8254 例のうち、妊娠 30 週未満で発症した severe FGR (5%tile 未満) 1 週間以上の待機的管理を行い 24 週以降で分娩となった症例を、データベースを基に抽出し後方視的に検討した. 高度発育不全の基準である 5%tile は日本超音波学会の基準および 2011 年に報告された Mikolajczyk ら (Mikolajczyk RT, 2011) の基準を参考にした.

当院での FGR 管理方法を以下に示す.

- 1) Severe FGR と診断後、妊娠 24 週以降は入院管理とする
- 2) 全例で胎児の肺の成熟を促進させるためにベタメサゾン投与する
- 3) 胎児の評価に関しては NST (Non stress test) を 1 日 2 回施行するとともに、NST での評価で不十分と主治医が判断した場合は BPP (biophysical profile) scoring を施行する
- 4) 超音波検査による発育状態、血流計測、AFI (amniotic fluid index) の計測を週に 2-3 回施行する
- 5) 以下の症状を認めた時、あるいは妊娠 34 週になった時点で分娩とする
  - i) 妊娠高血圧腎症、HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet counts) 症候のような母体合併症を発症した場合

- ii) 破水／未破水での陣痛発来
- iii) 繰り返す遅発一過性徐脈または重度変動一過性徐脈を示す胎児心拍異常
- iv) BPP score が 4 点以下
- v) 妊娠 32 週未満での臍帯動脈血流の逆流

BPD の成長率を、1 週間以上間隔のあいた 2 点で測定し、『BPD growth (mm) / 期間 (日)』と定義した。平均 BPD 成長率を、日本超音波学会による BPD 成長曲線より算出し、平均 BPD 成長率の 50%以下となったものを BPD 発育不良群、50%以上を BPD 発育良好群と定義し、各群における母体背景および妊娠分娩転帰を比較検討した。

主な新生児合併症は胎児死亡、新生児死亡、呼吸窮迫症候群 (RDS; Respiratory distress syndrome), grade III または IV の 脳内出血 (IVH; intraventricular hemorrhage), 慢性肺疾患 (CLD; Chronic lung disease), NEC (necrotizing enterocolitis)と定義した。新生児死亡は日齢 28 日未満での死亡と定義した。神経学的後遺症は、修正 2 歳での脳性麻痺あるいは精神発達遅滞と診断されたものとした。

次に、BPD の発育率と分娩時週数、出生体重との関係について検討した。また、神経学的合併症のある群と満 1 歳未満での死亡群を予後不良群、神経学的後遺症のない群を予後良好群と定義し、各群における risk factor を検討した。

### 3. 結果と考察

BPD 発育不良群と BPD 発育群との間での妊娠分娩転帰を table に示す。BPD 発育不良群では出生体重が軽い傾向にあった( $p=0.09$ )。BPD 発育不良群では、3 例の死亡例を認めた。後遺症のない生存症例は BPD 発育不良群で 52.9% (9/17), BPD 発育群で 100 % (9/9)と BPD 発育不良群で有意に少なく ( $p=0.009$ )、BPD 発育不良群では生命予後、および神経学的予後が不良であった。

BPD 発育率と出生体重との関係を figure に示す。予後不良群において、BPD 発育率は 40%以下、出生体重は 700g 以下であった。

BPD の発育不良は、BPD 発育良好に比して有意に神経学的予後が不良であり、予後不良群はすべて BPD 発育率が平均 BPD 発育率の 40%未満であった。また、予後不良群は、全て出生体重 700 g 未満であり、出生体重は児の神経学的予後を予測する上で重要な因子であることが示唆された。今回の検討は修正 2 歳時点での small retrospective cohort study であり、学童期以降の神経学的予後の調査を含め、さらなる大規模な追跡調査が必要である。

Table BPD 発育良好群と発育不良群との比較

	BPD 発育不良群 (n = 17)	BPD 発育良好群 (n = 9)	p-value
分娩時児体重 (g)	616 (428-1016)	694 (424-934)	0.09
Apgar score 5 分値 7 未満	2 (11.8)	0	
臍帯動脈 pH < 7.10	1 (5.9)	0	
NRFS	9/16 (56.3)	5 (55.6)	0.7
RDS	7/16 (43.8)	2 (22.2)	0.23
CLD	5/16 (31.3)	3 (33.3)	1
IVH	1/16 (6.3)	1 (11.1)	1
NEC	0	0	
新生児複合併症	9/16 (56.3)	5/9 (55.6)	1
胎児死亡	1 (5.9)	0	
新生児死亡	1 (5.9)	0	
乳児死亡	1 (5.9)	0	
神経学的合併症	5/16 (31.3)	0	
合併症のない生存	9 (52.9)	9 (100)	0.009

数値は median (range) または % で示した

NRFS: non-reassuring fetal status; RDS: respiratory distress syndrome; CLD: chronic lung disease;

IVH: intraventricular hemorrhage; NEC: necrotizing enterocolitis

新生児複合併症率: 新生児死亡, 乳児死亡, RDS, CLD, IVH, NEC のうちいずれか一つでも合併するもの

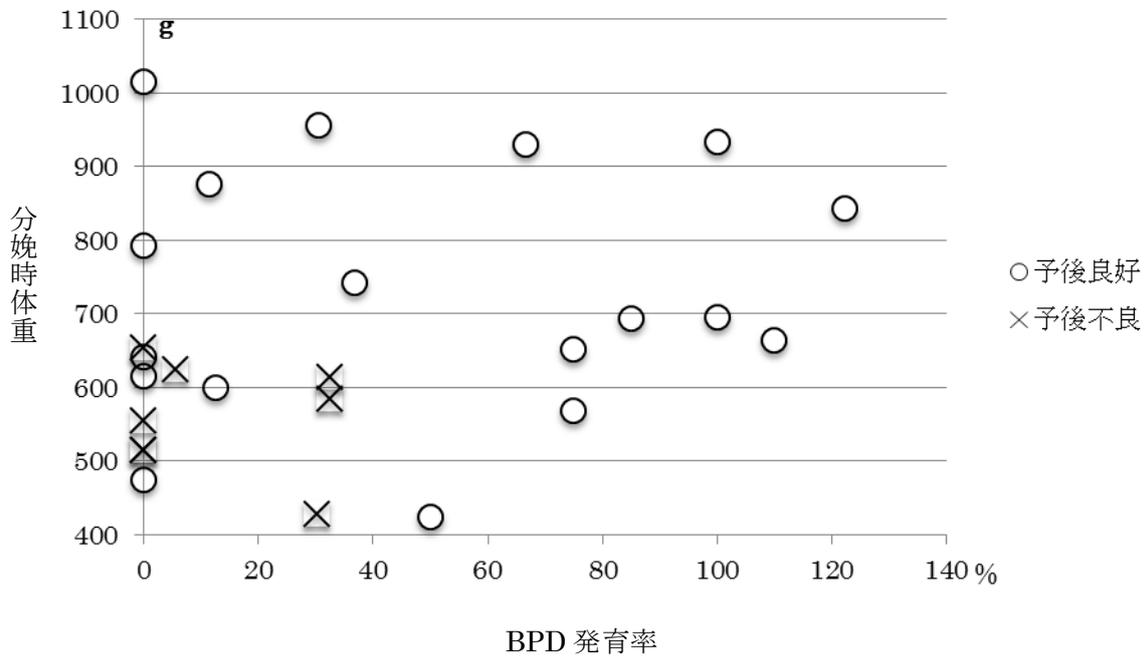


Figure BPD 発育率と分娩時体重との関係

## 引用文献

GRIT Study Group. (1996), When do obstetricians recommend delivery for a high-risk preterm growth retarded fetus? The GRIT Study Group. Growth Restriction Intervention Trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 67:121-126.

Mikolajczyk RT, Zhang J, Betran AP, et al.(2011) A global reference for fetal-weight and birth weight percentiles. *Lancet*, 377:1855–1861.

論文目録

1. 主論文

Association of biparietal diameter growth rate with neurodevelopment in infants with fetal growth restriction : A retrospective, comparative study

Yoshimi Hasegawa, Shigeru Aoki, Kentaro Kurasawa, Tsuneo Takahashi and Fumiki Hirahara :

Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. Vol.54(4)pp.371-5 August 2015

2. 副論文

1) 早発型重症妊娠高血圧腎症の待機的妊娠継続療法における妊娠分娩転帰

長谷川良実 青木茂 高橋恒男 平原史樹

産婦人科の実際 63 巻 9 号, 1271 頁～1278 頁, 2014 年 9 月発行

2) 重症胎児発育不全における胎児発育率と神経学的予後との関係

長谷川良実, 青木茂, 葛西路, 持丸綾, 笠井絢子, 望月昭彦, 倉澤健太郎, 高橋恒男,

平原史樹 関東連合産科婦人科学会誌, 52 巻 1 号, 181 頁～185 頁, 2015 年 3 月発行

3. 参考論文

1) Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy

Kasai J, Aoki S, Kamiya N, Hasegawa Y, Kurasawa K, Takahashi T and Hirahara F

J Obstet Gynaecol Res. Vol41, Issue 1, pages44-49 January 2015

2) 正期産での臨床的絨毛膜羊膜炎 32 例の妊娠分娩転帰の検討

峰優子, 青木茂, 長谷川良実, 葛西路, 持丸綾, 笠井絢子, 望月昭彦, 倉澤健太郎,

高橋恒男, 平原史樹

神奈川産科婦人科学会誌 51 巻 1 号, 105 頁～108 頁, 2014 年 9 月発行

3) 慢性高血圧の合併の有無が重症妊娠高血圧腎症の待機的管理に及ぼす影響

平原裕也, 青木茂, 長谷川良実, 葛西路, 持丸綾, 笠井絢子, 望月昭彦, 倉澤健太郎, 高橋

恒男, 平原史樹 関東連合産科婦人科学会誌, 52 巻 1 号, 1 頁～7 頁, 2015 年 3 月発行

4) ITP と鑑別困難であった妊娠性血小板減少症の 1 例

紙谷奈津子, 青木茂, 長谷川良実, 葛西路, 持丸綾, 笠井絢子, 望月昭彦, 倉澤健太郎, 高

橋恒男, 平原史樹 神奈川産科婦人科学会誌 51 巻 2 号 169 頁～171 頁, 2014 年 5 月発行

- 5) 妊娠高血圧腎症既往妊婦の次回妊娠時における再発率に関する検討  
田吹梢, 青木茂, 長谷川良実, 葛西 路, 持丸綾, 笠井絢子, 望月昭彦, 倉澤健太郎,  
高橋恒男, 平原史樹  
関東連合産科婦人科学会誌, 52 巻 1 号, 15 頁~18 頁, 2015 年 3 月発行
- 6) 胎児期に発見された Galen 静脈瘤の 1 例  
大森春, 青木茂, 榎本紀美子, 長谷川良実, 葛西路, 笠井絢子, 倉澤健太郎, 高橋恒男,  
平原史樹 神奈川産科婦人科学会誌 51 巻 2 号 176 頁~179 頁, 2014 年 5 月発行
- 7) 胎動減少・胎児機能不全を契機に発見された臍帯出血の 1 症例  
榎本紀美子, 青木茂, 長谷川良実, 葛西路, 持丸綾, 笠井絢子, 倉澤健太郎, 高橋恒男, 平原  
史樹 神奈川産科婦人科学会誌 in press
- 8) アンチトロンビン欠損症に伴う深部静脈血栓合併妊娠の 1 例  
三宅優美, 青木茂, 山本ゆり子, 長谷川良実, 榎本紀美子, 葛西路, 笠井絢子, 倉澤健太郎,  
高橋恒男, 平原史樹 神奈川産科婦人科学会誌 in press
- 9) 前回分娩時の胎盤病理での CAM の有無が予防的頸管縫縮術の妊娠分娩転帰に及ぼす  
影響  
大森春, 青木 茂, 山本ゆり子, 長谷川良実, 榎本紀美子, 葛西路, 笠井絢子, 倉澤健太郎,  
高橋恒男, 平原史樹 神奈川産科婦人科学会誌 in press
- 10) 外来でルーチンに施行した NST で異常を認めた 6 例の分娩転帰  
進藤亮輔, 青木 茂, 山本ゆり子, 長谷川良実, 榎本紀美子, 葛西路, 笠井絢子, 倉澤健太郎,  
高橋恒男, 平原史樹 神奈川産科婦人科学会誌 in press
- 11) 45 歳以上日本人女性における妊娠分娩転帰  
三宅優美, 葛西路, 山本ゆり子, 長谷川良実, 榎本紀美子, 笠井絢子, 倉澤健太郎, 青木 茂,  
高橋恒男, 平原史樹 関東連合産科婦人科学会誌 in press
- 12) 先天奇形・染色体異常を伴わない単一臍帯動脈の妊娠分娩転帰  
北澤千恵, 笠井絢子, 山本ゆり子, 長谷川良実, 榎本紀美子, 青木 茂, 高橋恒男,  
平原史樹 神奈川産科婦人科学会誌 in press