



# 周産期予後不良症例の背景解析についての調査研究 平成24年度 神緑会研究事業年間報告書

山崎, 峰夫 ; 大橋, 正伸 ; 房, 正規 ; 船越, 徹 ; 左右田, 裕生 ; 西島, 光  
浩

---

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 29:11-15

(Issue Date)

2013-08

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLCD0I)

<https://doi.org/10.24546/81006795>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81006795>



## 平成24年度 神緑会研究事業年間報告書

## 周産期予後不良症例の背景解析についての調査研究

|          |                          |               |
|----------|--------------------------|---------------|
| 研究調査班代表者 | 神戸大学大学院医学研究科総合臨床教育・育成学分野 | 山崎峰夫 (昭和56年卒) |
| 研究協力者    | 若宮病院                     | 大橋正伸 (昭和49年卒) |
|          | 加古川西市民病院                 | 房正規 (昭和58年卒)  |
|          | 兵庫県立こども病院                | 船越徹 (昭和60年卒)  |
|          | 済生会兵庫県病院                 | 左右田裕生 (平成元年卒) |
|          | 兵庫県立淡路病院                 | 西島光浩 (平成2年卒)  |

平成23年度、新生児医療成績向上を目指すための背景解析の端緒として、新生児仮死発生例を調査した。平成24年度は、代表的なハイリスク妊娠の一つである双胎妊娠が、母児双方の予後にどのような影響を及ぼしているかについて解析を加えたので報告する。

## 方 法

平成23年度および24年度に神戸大学、兵庫県立こども病院、済生会兵庫県病院、加古川西市民病院、表県立淡路病院において妊娠22週以降に分娩した双胎妊娠症例の全てについて、妊娠中および分娩中の母体と新生児の臨床背景を調べた。なお、解析の中で使用した分娩週数は日数を7で除したものを週数に加えたものとした（例えば、36週6日は36.86週）。なお、双胎の母児予後は、膜性の違い、すなわち2絨毛膜2羊膜（DD）双胎、1絨毛膜2羊膜（MD）双胎、1絨毛膜1羊膜（MM）双胎により大きく異なることに鑑み、それぞれに分類して解析するとともに、いくつかの項目についてはDD双胎とMD双胎の間で比較を行った。

統計はエクセル統計2012（社会情報サービス社）を用い、適切な検定方法によって行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

## 結 果

5施設の平成23年および24年の双胎数は、2絨毛膜2羊膜（DD）双胎168例（58.6%）、1絨毛膜2羊膜（MD）双胎114例（39.7%）、1絨毛膜1羊膜（MM）双胎5例（1.7%）、合計287例であった。

## I. DD双胎に関する統計

## 1) 経産回数について

初産：80例、経産：84例、データ不明（4例）

## 2) 母体年齢について

全体では平均32.3歳、標準偏差4.9歳、中央値33歳、10パーセンタイル値25.9歳、90パーセンタイル値38歳であった。

初産婦はそれぞれ32.2歳、5.2歳、32歳、25歳、38歳、経産婦はそれぞれ32.4歳、4.7歳、32歳、26歳、38歳であった。初産と経産の間で年齢に有意差はなかった。

## 3) 妊娠方法について

自然妊娠：72例（43%）、排卵誘発療法（クロミフエン療法、卵胞刺激ホルモン製剤療法）：46例（27%）、生殖補助技術（体外受精胚移植、凍結胚移植、顕微授精）50例（30%）であった。

自然妊娠例の年齢は平均30.4歳、標準偏差5.2歳、中央値30歳、10パーセンタイル値23.3歳、90パーセンタイル値37.7歳であった。また、排卵誘発療法による妊娠はそれぞれ31.9歳、3.8歳、32歳、27歳、38歳、生殖補助技術による妊娠はそれぞれ、35.3歳、3.7歳、36歳、30歳、39.9歳であった。生殖補助技術による妊娠は他に比べ有意に年齢が高かった（Kruskal-Wallis,  $p < 0.0001$ ）。

また、経産回数別の妊娠方法について表1に示す。初産症例では経産症例に比べ、有意に生殖補助技術による妊娠例が多く、自然妊娠例が少なかった（Chi Square,  $p = 0.0075$ ）。

表1. 初経産別のDD双胎妊娠成立状況（経産回数不明例を除く）

|    | 自然          | 排卵誘発療法      | ART         | 計   |
|----|-------------|-------------|-------------|-----|
| 初産 | 26<br>(33%) | 23<br>(29%) | 31<br>(38%) | 80  |
| 経産 | 45<br>(54%) | 23<br>(27%) | 16<br>(19%) | 84  |
| 全体 | 71<br>(43%) | 46<br>(28%) | 50<br>(29%) | 164 |

$p = 0.0075$  Chi Square

生殖補助技術の実施施設は、不明の9例を除くと計17施設であった。うち6施設は複数症例の多胎に関与しており、上位3施設に絞ると21例と、不明を除いた38例中の55%を占めた。

一方、排卵誘発療法の実施施設は不明の4例を除くと計24施設であった。うち7施設は複数症例の多胎に関与していたが、生殖補助技術の上位3施設が関与したのは、不明を除いた42例中の29%にとどまった。

#### 4) 母体入院期間について

分娩前の入院期間についてデータが得られた158例では、分娩前1週未満58例(37%)、分娩前1～2週間18例(11%)、分娩前3～4週間21例(13%)、分娩前4週間以上61例(39%)であった。分娩前4週間以上の症例頻度は自然妊娠例に少ない傾向にあったが、統計的有意差はなかった。

#### 5) 分娩週数について

平均35.4週、標準偏差3.0週、中央値36.4週、10パーセンタイル値31.4週、90パーセンタイル値37.6週であった。

また、分娩週数の分布は、妊娠28週未満8例(5%)、妊娠28週以上32週未満10例(6%)、妊娠32～34週20例(12%)、妊娠35、56週75例(45%)、37週以降54例(32%)であった。

#### 6) 児について

大きい方の児は平均2267g、標準偏差504g、中央値2358g、10パーセンタイル値1636g、90パーセンタイル値2799gであった。また、小さい方の児は平均2040g、標準偏差512g、中央値2166g、10パーセンタイル値1250g、90パーセンタイル値2542gであった。

少なくとも1子が500g未満であった症例、1000g未満であった症例、1500g未満であった症例はそれぞれ0例、12例(7.2%)、23例(13.9%)であった。(かっこ内は体重不詳例と1児胎内死亡後長期経過例を除いた中での頻度)。

また、2児とも1000g未満であった症例、1500g未満であった症例はそれぞれ8例(4.8%)、15例(9.0%)であった。なお、これらの頻度は妊娠の方法による差はなかった。

また、少なくとも1児が1500g未満であった症例は、入院期間が2週間超の症例の方が2週間以内の症例よりも頻度が高かった(表2,  $p = 0.0122$ )

なお、第一子の体重が第二子の体重以上であった症例の頻度は54.5%であった。

Discordant Ratioは平均10.2、標準偏差10.1、中央値7.66、10パーセンタイル値1.39、90パーセンタイル

表2. DD 双胎において、少なくとも1子が1500g未満であったことと入院期間との関連性(児体重不詳、1児胎内死亡のそれぞれ1例を除く)。

|         | 少なくとも1児が1500g未満 |              | 計   |
|---------|-----------------|--------------|-----|
|         | YES             | NO           |     |
| 入院2週間未満 | 5<br>(7%)       | 69<br>(93%)  | 74  |
| 入院2週間超  | 17<br>(21%)     | 65<br>(79%)  | 82  |
| 計       | 22<br>(14%)     | 134<br>(86%) | 156 |

(Chi Square,  $p = 0.0122$ )

値20.9であった。

大きい方、小さい方の児の体重はいずれも分娩週数と有意の正相関を示し、相関係数はそれぞれ0.896、0.827であった(いずれも $p < 0.0001$ )。

胎児死亡は1児が妊娠28週に死亡した排卵誘発療法による経産例1症例であった(DD 双胎中の発生頻度0.6%)。また、重症仮死(5分後アプガー指数3点以下)が発生したのは29.4週で分娩となった生殖補助技術による経産例1症例であった(0.6%)。新生児死亡例はなかった。DD 双胎における周産期死亡頻度は0.3%であった。

少なくとも1児に先天異常が認められた症例は9例(5.4%)、この中で両児共先天異常を有していたのは1例であり、先天異常児は計10例であった。なお、このうち、7例が先天性心疾患を有していた。DD 双胎児計335例(胎内死亡例を除く)中、先天異常発生率は3.0%であった。妊娠方法による先天異常発生率の有意差はなかった。

#### 7) 分娩について

・168例中、経膈分娩は4例(2.4%)であった。

・帝王切開術の契機として、予定通りの選択的帝王切開は96例(57.1%)、何らかの理由で前倒しの日程で帝王切開術を施行したのは68例(40.5%)であった。

前倒し日程での帝王切開術を施行した理由は、陣痛抑制不能あるいはPROM48例、絨毛膜羊膜炎1例、少なくとも1児の胎児機能不全4例、少なくとも1児の発育停止4例、妊娠高血圧症候群6例、母体合併症5例であった。

予定通りの帝王切開施行群の中では自然妊娠例43例、排卵誘発療法妊娠例24例、生殖補助技術妊娠例29例で、前倒しの帝王切開施行群の中ではそれぞれ27例、21例、20例であり、群間で有意差はなかった。

なお、分娩時出血については、1000mL未満29例(18%)、1000～1499mL 66例(40%)、1500～1999mL 44例(26%)、2000mL以上26例(16%)であった。

輸血を要した症例は6例（3.6％）であった。また、分娩後の重篤な合併症（弛緩出血、肺水腫、感染、血腫など）の発生は10例（6.0％）に見られた。

## 2. MD 双胎に関する統計

### 1) 経産回数について

初産：67例，経産：46例，データ不明（1例）

### 2) 母体年齢について

全体では平均31.1歳，標準偏差5.2歳，中央値31歳，10パーセンタイル値24.4歳，90パーセンタイル値39歳，であった。DD 双胎に比べ低い傾向があったが，有意差にはいたらなかった（Wilcoxon,  $p = 0.0570$ ）。

初産婦はそれぞれ30.2歳，5.4歳，30歳，23歳，39歳，経産婦はそれぞれ32.6歳，4.3歳，32歳，27歳，38.4歳であった。両者の間には有意差があった（ $p = 0.0100$ ，Wilcoxon）。

自然妊娠例は平均30.3歳，標準偏差5.1歳，中央値30歳，10パーセンタイル値23.2歳，90パーセンタイル値38歳，であった。排卵誘発療法妊娠例はそれぞれ32.4歳，4.4歳，33歳，26歳，39歳，生殖補助技術妊娠例はそれぞれ36.0歳，3.3歳，36歳，31.4歳，41.2歳であった。生殖補助技術妊娠例は自然妊娠例よりも有意に高齢であった（Kruskal-Wallis,  $p = 0.0006$ ）。

### 3) 妊娠方法について

自然妊娠：91例（81％），排卵誘発療法：7例（6％），生殖補助技術14例（13％）であった。

経産回数別の妊娠方法について，表3に示す。初産症例と経産症例との間で妊娠方法の差はなかった。

表3. 初経産別のMD 双胎妊娠成立状況（経産回数不明例を除く）

|    | 自然          | 排卵誘発療法    | ART         | 計   |
|----|-------------|-----------|-------------|-----|
| 初産 | 53<br>(80%) | 5<br>(8%) | 8<br>(12%)  | 66  |
| 経産 | 37<br>(83%) | 2<br>(4%) | 6<br>(13%)  | 45  |
| 全体 | 90<br>(81%) | 7<br>(6%) | 14<br>(13%) | 111 |

(not significant)

### 4) 母体入院期間について

分娩前の入院期間についてデータが得られた106例では，分娩前1週未満32例（31％），分娩前1～2週間11例（10％），分娩前3～4週間10例（9％）分娩前4週間以上53例（50％）であった。分娩に先立ち4週間以上入院する妊婦の割合はDD 双胎に比べMD 双胎の方が多い傾向にあったが有意差はなかった。

### 5) 分娩週数について

平均35.1週，標準偏差2.7週，中央値36週，10パーセンタイル値31.1週，90パーセンタイル値37.1週であった。DD 双胎に比べ有意に分娩週数は早かった（ $p = 0.0363$ ，Wilcoxon）。また，分娩週数の分布は，妊娠28週未満2例（1.8％），妊娠28週以上32週未満14例（12.3％），妊娠32～34週21例（18.4％），妊娠35，56週49例（43.0％），37週以降28例（24.5％）であった。DD 双胎とMD 双胎の間でこれらの分布の有意差はなかった。

### 6) 児について

大きい方の児は平均2191g，標準偏差490g，中央値2282g，10パーセンタイル値1390g，90パーセンタイル値2755gであった。DD 双胎に比べ小さい傾向にあったが，有意差はなかった。また，小さい方の児は平均1931g，標準偏差512g，中央値2040g，10パーセンタイル値1238g，90パーセンタイル値2470gで，DD 双胎に比べ有意に小さかった（ $p = 0.0215$ ，Wilcoxon）。

少なくとも1子が500g未満であった症例，1000g未満であった症例，1500g未満であった症例はそれぞれ1例（0.9％），7例（6.1％），20例（17.5％）であった。また，2子とも1000g未満であった症例，1500g未満であった症例はそれぞれ4例（3.5％），14例（12.4％）であった。これらの頻度はDD 双胎とMD 双胎の間で有意差はなかった。

また，DD 双胎とは異なり，少なくとも一児が1500g未満であった症例頻度は入院期間の長さの違いによって差はなかった（表4）。

表4. MD 双胎において，少なくとも1子が1500g未満であったことと入院期間との関連性。

|         | 少なくとも1子が1500g未満 |             | 計   |
|---------|-----------------|-------------|-----|
|         | YES             | NO          |     |
| 入院2週間未満 | 6<br>(14%)      | 38<br>(86%) | 44  |
| 入院2週間超  | 13<br>(20%)     | 51<br>(80%) | 64  |
| 計       | 19<br>(18%)     | 89<br>(82%) | 108 |

(not significant)

なお，第一子の体重が第二子の体重以上であった症例の頻度は56.4％であった。

Discordant Ratioは平均12.5，標準偏差10.3，中央値10.1，10パーセンタイル値1.42，90パーセンタイル値26.2で，DD 双胎に比べ有意に大きかった（Wilcoxon,  $p = 0.0333$ ）。

大きい方，小さい方の児の体重はいずれも分娩週数

と有意の正相関を示し、相関係数はそれぞれ0.871, 0.846であった（いずれも  $p < 0.0001$ ）。

胎児死亡は1児が妊娠26.7週に死亡した経産例1症例のみであった（MD 双胎中の発生頻度0.9%）。また、重症仮死（5分後アプガー指数3点以下）となったのは、28.4週で分娩となった第二子754gと22.4週で分娩となった第二子712gの2児であった（0.9%）。後者の22.4週分娩例は第一子、第二子とも新生児死亡となった。他に新生児死亡は無かった。したがって、MD 双胎における周産期死亡頻度は1.3%であり、DD 双胎に高い傾向にあったが、有意差はなかった。

MD では、少なくとも1児に先天異常が認められた症例は9例（7.9%）、この中で両児共先天異常を有していたのは1例であり、先天異常児は計10例であった。なお、このうち、先天性心疾患を有していたのは2例のみであった。また、MD 双胎児計227例（胎内死亡例を除く）中、先天異常発生率は4.4%であった。DD 双胎に比べ高い傾向を示したが、有意差はなかった。

#### 7) 分娩について

- ・114例中全例が帝王切開分娩であった。

- ・帝王切開術の契機として、予定通りの選択的帝王切開は54例（47%）、何らかの理由で前倒しの日程で帝王切開術を施行したのは60例（53%）であった。DD 双胎に比べ予定帝切の頻度が低い傾向にあったが有意差はなかった。

前倒し日程での帝王切開術を施行した理由は、陣痛抑制不能あるいはPROM37例、少なくとも1児の胎児機能不全7例、少なくとも1児の発育停止3例、双胎間輸血症候群3例、1児胎内死亡1例、妊娠高血圧症候群3例、低置胎盤1例、母体合併症5例であった。

なお、分娩時出血については、1000mL未満22例（20%）、1000～1499mL40例（36%）、1500～1999mL

27例（24%）、2000mL以上22例（20%）であった。輸血を要した症例は2例（1.7%）であった。また、分娩後の重篤な合併症（弛緩出血、肺水腫、感染、血腫など）の発生は5例（4.4%）に見られた。これらの頻度はDD 双胎とMD 双胎間で差は無かった。

### 3. MM 双胎に関する検討

MM 症例の5例について、表5に概要をまとめた。

特記すべきは、出生児10人のうち、3人（30%）に先天異常が認められたことである。

### 4. 双胎間輸血症候群（twin-to-twin transfusion syndrome: TTTS）についての検討

MD 双胎114例とMM 双胎5例の計119例の中で、TTTS 発症の有無が不明である1例を除くと、TTTS は14.4%、17例に発症した。

分娩週数はTTTS 発症例では平均32.6週、標準偏差3.7週、10パーセンタイル値27.5週、90パーセンタイル値36.9週、非発症例ではそれぞれ35.4週、2.3週、31.9週、37.1週であり、TTTS 発症例は非発症例に比べ有意に分娩週数が早かった（Wilcoxon,  $p = 0.0004$ ）。

大きな方の児体重はTTTS 発症例では平均1859g、標準偏差550g、10パーセンタイル値1010g、90パーセンタイル値2493g、非発症例ではそれぞれ2243g、461g、1607g、2782gであり、TTTS 発症例は非発症例に比べ有意に小さかった（Wilcoxon,  $p = 0.0054$ ）。

小さな方の児体重はTTTS 発症例では平均1520g、標準偏差533g、10パーセンタイル値776g、90パーセンタイル値2188g、非発症例ではそれぞれ1994g、483g、1273g、2471gであり、TTTS 発症例は非発症例に比べ有意に分娩週数が早かった（Wilcoxon,  $p = 0.0004$ ）。

Discordant Ratio はTTTS 発症例では平均19.5%、標準偏差13.2%、10パーセンタイル値5.5%、90パー

表5. MM 双胎症例のまとめ

| 年齢 | 既往分娩 | 妊娠方法 | 分娩週数 | TTTS | 帝切の契機  | 分娩時出血量    | 児の性別 | 第一子  |      |       |        | 第二子  |      |               |              |
|----|------|------|------|------|--------|-----------|------|------|------|-------|--------|------|------|---------------|--------------|
|    |      |      |      |      |        |           |      | 体重   | 重症仮死 | 先天異常  | 出生後の異常 | 体重   | 重症仮死 | 先天異常          | 出生後の異常       |
| 25 | 初産   | 自然   | 30.4 | あり   | 1児発育停止 | 1000～1499 | 女    | 1486 | なし   | 無し    | 無し     | 890  | なし   | 無し            | 無し           |
| 42 | 不明   | ART  | 34.0 | 無し   | 母体気胸合併 | 1000～1499 | 男    | 2192 | なし   | 無し    | 呼吸障害   | 1956 | なし   | 無し            | 一過性多呼吸       |
| 24 | 初産   | 自然   | 32.1 | 無し   | 胎児異常   | 1500～1999 | 男    | 1342 | なし   | 無し    | 脳室拡大   | 1604 | なし   | 右多合指症<br>脳室拡大 | 脳室拡大<br>脳性まひ |
| 31 | 経産   | 自然   | 34.6 | 無し   | 母体胸水   | 1500～1999 | 女    | 2548 | なし   | 肺動脈狭窄 | 無し     | 2040 | なし   | 心奇形           | 無し           |
| 33 | 初産   | 自然   | 36.6 | 無し   | 予定帝切   | 1500～1999 | 女    | 2578 | なし   | 無し    | 無し     | 2400 | なし   | 無し            | 無し           |

セントイル値43.1%, 非発症例ではそれぞれ11.5%, 9.4%, 1.2%, 24.3%であり, 両者の間には有意差があった (Wilcoxon,  $p = 0.0054$ ).

## 考 察

双胎は単胎妊娠に比べ, 妊娠分娩管理に多大な医療資源を要する.

実際には, 先天障害がDD 双胎で3.0%, MD 双胎で4.4%, MM 双胎で30%の頻度でそれぞれ発症した. 我が国における先天障害の頻度としては1.7 ~ 2.0%との数字が示されているが<sup>1)</sup>, この数字を基礎とすれば, MD 双胎 (あるいはMD+MM) における先天障害発生は単胎に比べ有意に高いと推定できる. であったが,

次に, 今回調査した双胎症例における周産期死亡は, DD 双胎で0.3%, MD 双胎で1.3%であった. 両者の間に有意差は無かったが, 我が国における平成23年の周産期死亡率は出生1000対2.8であったことに鑑みると, MD 双胎は周産期死亡のリスク因子として重要であるといえよう.

MD および MM 双胎における TTTS 発症は14.4%にみられ, 超低出生体重児, 極低出生体重児発生の重要なリスクであることが実証された. 今後, その発生防止策の確立が待たれるところである.

ところで, MD 双胎の発生を防止することは困難であるが, DD の防止は生殖補助技術における移植胚数

を一つに絞ることや排卵誘発療法における慎重な配慮によりある程度可能である. 2008年以降, 日本産科婦人科学会では移植胚数は原則1個に制限するよう勧告している<sup>2)</sup>. しかし, 今回の調査では生殖補助技術の結果 DD 双胎が成立した症例は平均36.0歳であったことより, 妊娠成立を目標としてやむなく複数胚移植に踏み切らざるを得なかった症例が多かったものと考えられる. 一方, 排卵誘発療法による DD 双胎は多数の施設において少数例ずつ成立していた. 排卵誘発療法における DD 双胎発生防止は未だに不妊治療の課題であることが伺われた.

双胎分娩に伴い母体の子宮出血は膜性分類に関わらず高かった. 2000mL 以上の出血は17%, 輸血を要した症例は2.8%に達した. ほとんどが帝王切開であったとはいえ, 単胎妊娠に比べると出血量は明らかに多いといえる.

以上のように, 双胎妊娠は母児にとってリスクの高いことを改めて示すことができた. 今後も, 周産期予後の改善に寄与するために双胎妊娠の的確な管理が必要であることが伺われた.

## 参考文献

- 1) 平原史樹, 先天異常モニタリング: わが国と世界の取り組み, 日産婦誌59: N246-250, 2007
- 2) 齊藤英和, 移植胚数制限勧告と双胎の動態, 日産婦誌62: N206-210, 2010