HamaMed-Repository
浜松医科大学学術機関リポジトリ
浜松医科大学
Hamamatsu University School of Medicine

Placental pathology predicts infantile physical development during first 18 months in Japanese population: Hamamatsu birth cohort for mothers and children (HBC Study)

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-11-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 谷口, 千津子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003444

博士（医学）　谷口　千津子

論文題目
Placental pathology predicts infantile physical development during first 18 months in Japanese population: Hamamatsu birth cohort for mothers and children (HBC Study)
（胎盤病理は日本人乳幼児の 18 か月間の身体発育を予測する：浜松母と子の出生コホート研究）

論文の内容の要旨
［はじめに］
胎盤は最大の胎児の臓器であり、その組織は妊娠期間中、母体の子宮内環境に適合するよう機能と構造を変化させ胎児発達に寄与している。近年のプログラミング仮説では胎児期の子宮内環境による変化は出生後の健康や疾病罹患リスクに影響があるといわれている。母体の感染や循環異常、高血糖などの合併症に関連して胎盤の絨毛構造は変化をし、胎児の発育不全や胎児機能不全などの病態形成に関与することが臨床的には知られている。今回の検討では我々は胎盤病理所見が日本人における新生児・乳児の体重及び体格指数（ponderal index: PI）と関連があるという仮説を立てた。現在も継続している「浜松母と子の出生コホート研究（HBC study）」は妊婦に対して妊娠中に面接を行い、人口統計学的データや社会的心理学的データを収集するとともに分娩後の児の神経・身体発達を追跡し直接評価を行っている出生コホート研究である。この研究に参加した児と出生時に得られた胎盤病理所見について関連を検討した。
［材料ならびに方法］
浜松医科大学倫理委員会の承認の下(No. 20-82, 21-114, 22-29, 24-67, 24-237, 25-143, 25-283, E14-062, 17-037)、 HBC study では 2007 年 12 月 1 日から 2011 年 6 月 30 日の間に分娩が予定された妊婦のうち同意を取得した者について分娩後、1258 名の新生児（生産）の追跡調査を開始している。HBC study 参加者のうち胎盤病理検査に了解が得られた 258 名の妊婦に対して妊娠中に行った面接により社会的背景や身体的データを収集するとともに、児の身体発達を 出生時、1、4、6、10、14、18 か月まで追跡し、直接評価を行った。胎盤については分娩終了後通常の肉眼的検査を行った後、ホルマリン固定しランダムサンプリングを行い各症例 7 ブロックを作成しパラフィン包埋処理をした。組織染色はヘマトキシリン・エオジン染色を行い、胎盤病理標本は'Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement'の病理組織診断指針に沿って「過熟絨毛」、「脱落膜血管病変」、「絨毛内血栓及び血管筋層内フィブリン沈着」、 「無血管絨毛」、「絨毛発達遅延」、「母体炎症反応」、「胎児炎症反応」、「意義不明絨毛炎」、「脱落膜炎」、「母体循環灌流異常」、「胎児循環灌流異常」 の 11 のカテゴリーについて所見の有無を検討した。児の身体評価は体重（g）及び PI を用い、体格指数は PI=（体重）×100 /（身長）^{3}（g/cm^3）と定義し、胎盤の各所見の有無との関連をスチューデント t 検定またはマンホイットニーの U 検定を行い検討し

た。
　また家庭環境因子、母体の社会的背景や身体因子、妊娠因子を共変量として、各々の胎盤病理所見が児の身体発育の予測因子となるか体重および PI の発育を出生時から生後 18 か月までの期間について混合モデルを用いて検討を行った。
［結果］
　検討した病理所見では「過熟絨毛」を認めた胎盤の児は生後 4 か月間まで所見を認めない児と比較して体重の軽量化をみとめ、関連因子を含めた混合モデル解析では生後 18 か月間では各観察時の体重が-190.4g 軽量化する予測因子であることが示された。また母体循環の異常による変化を認める「母体循環灌流異常」が認められた胎盤の児においても生後 18 か月間の各観察時で児の体重が-116.3g 軽量化する予測因子であることが示された。PI についてはこの 2 つの因子いずれも影響を与える予測因子とはならなかった。
　「脱落膜炎」は脱落膜における慢性炎症を示す所見であるがこれを認めた胎盤の児の体重に関しては関連を認めなかったが、体格指数は所見を認めない児と比較して小さくなっており、生後 18 か月において各観察時の体格指数を-0.082 減少させる予測因子であることが示された。「母体炎症反応」や「胎児炎症反応」については所見が認められるか否かの単純な比較では体重が所見を認める胎盤の児は生後 18 か月間において所見を認めない児と比べ有意に体重増加を認めていたが、その他の関連因子を含めた混合モデルによる検討ではこの両所見は児の体重を増加させる予測因子とはならなかった。検討を行ったほかの 6 所見についてはいずれも児の体重や体格指数に影響を与えないことが示された。
［考察］
　近年、胎児が生育する子宮内環境は出生後の児が成長した後の健康や疾病罹患リスク因子になりうるという仮説が提唱されている。しかし、実際に子宮内環境の病態を反映させているとされている胎盤病理組織学的所見と児の発育について検討をされたものは今まで報告されていない。今回の検討では胎盤病理検査によって示された子宮内環境の特徴は母体からの循環障害とそれに続発する低酸素状態を反映する「過熟絨毛」や「母体循環灌流異常」は生後 18 か月までの乳児期の体重に影響を及ぼすことが示された。従来、「母体炎症反応」や「胎児炎症反応」といった急性炎症性変化を伴う児は早期産において出生体重が小さいことが報告されていたが、今回の正期産を中心とした母集団の検討では児の体重は生後 6 か月まで重くなることが示されており、さらに他の因子を加えた解析では急性炎症反応そのものが児の体重を増加させる予測因子にはなかったことが示された。慢性炎症を示す「脱落膜炎」は体格指数低値となる予測因子であることが示された。これは慢性的炎症状態が継続していることによる胎生期における低酸素状態や、炎症性サイトカインの暴露が影響を与えている可能性が示唆されるがまだその病態は不明である。
［結論］
　今回の胎盤病理組織検査と出生コホート研究により胎盤病理所見が出生後の児の体重と体格の予測因子として初めて示された。胎盤病理組織検査が今後の

児の発育を予測する検査の一つとなりうる可能性が示唆された。