

(1) 日本の出生コホート研究から得られた最新の知見

[講師] 西郡 秀和 (福島県立医科大学 ふくしま子ども・女性医療支援センター
発達環境医学分野 教授)

[要旨]

海外や過去の知見を参考にしつつも、【現代の日本】における食生活・医療事情等の環境要因や人種による遺伝素因の違いを考慮した、わが国独自のエビデンスに基づく周産期医療を展開する必要がある。近年、日本では複数の出生コホート研究が遂行され、これらの知見に基づいたわが国独自のエビデンスが蓄積されてきている。

出生コホート研究(birth cohort study)とは、胎生期と出生後の環境がどのように児の発達に影響を与えているかを明らかにする観察研究である。したがって、妊産婦の食生活、健康状態や疾病についても調査が行われている。コホートという言葉は、古代ローマの軍隊において数百人程度の兵員単位を表していたが、現代では共通の性格を持つ集団の意味で使われている。コホート研究は、疫学調査法の一つであり、同じ地域に住んでいる、同じ年に出生したなど共通の特性を持つ集団を、介入を行わずに前向きで将来に向かって追跡を行い、その集団から発症した疾病や健康状態の変化などを観察することにより、疾病発生率の比較、疾病や健康の要因を明らかにしようとする研究である。

日本の主な出生コホート研究として①甲州市母子保健縦断調査(甲州プロジェクト)、②富山スタディ、③環境と子どもの健康に関する北海道スタディ、④Tohoku Study of Child Development(東北コホート調査)、⑤大阪母子保健研究、⑥成育コホート研究、⑦日本の子どもの発達コホート研究(すくすくコホート)、⑧BOSHI 研究(Babies and their parents'longitudinal Observation in Suzuki memorial Hospital on Intrauterine period)、⑨九州・沖縄母子保健研究、⑩浜松母と子の出生コホート研究、⑪成育母子コホート研究、⑫子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)、⑬東北メディカル・メガバンク機構の三世代コホート、⑭千葉出生コホート研究、⑮TMDU 出生前コホート研究(東京医科歯科大学)などがある。これらの出生コホート研究から得られた最新の知見をその限界や課題も含めて紹介する予定である。

[略歴]

1993年 群馬大学卒業 同大学産婦人科関連施設勤務
2004年 Western Ontario 大学(カナダ)産婦人科 留学
2008年 岩手医科大学 産婦人科 講師
2011年 東北大学 産科 講師
2014年 東北大学 周産母子センター 准教授

2019年 福島県立医科大学 ふくしま子ども・女性医療支援センター
発達環境医学分野 教授

[参考文献]

- 1) 西郡秀和 企画. 特集:日本の周産期事情 update —出生コホート研究からわかったこと— 産婦人科の実際(金原出版) 2020年1月号・2月号
- 2) 環境省エコチル調査成果発表一覧
<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/results/publications.html>

(2) 胎盤病理 基礎&胎児・出生児との関係

[講師] 南口 早智子 (京都大学医学部附属病院 病理診断科 准教授)

[要旨]

胎盤の病理所見は、胎児・出生児の異常と密接な関係があり、採血や侵襲的検査が難しい低出生体重児の診断・治療に役立つことも少なくない。しかし、その一方で、胎盤病理に興味を持つ周産期医療従事者は限定的である。病理医・産科医・新生児科医の共通認識を広げて行くことで、ハイリスク妊娠・出産・児の異常に対する適切で迅速な対応や理解に繋がることを、症例を通して提示する。

内容は下記を予定しており、関連する胎児・出生児の異常と共に解説する。

- 胎盤の正常構造などの基本
- 肉眼でわかる胎盤の疾患
 - 臍帯異常; Knot, 付着異常、臍帯潰瘍
 - 分葉異常; 副胎盤、二葉胎盤
 - 膜の異常; 羊膜索、周郭胎盤、羊膜結節、びまん性絨毛膜羊膜へモシデロシス、胎便吸引症候群
- 肉眼所見+顕微鏡所見でわかる疾患
 - 感染症; 絨毛膜羊膜炎、カンジダ、CMV、梅毒、パルボウイルス
 - 妊娠高血圧症候群
 - 胎盤の結節性病変; 梗塞、血腫、血栓
 - 胎盤腫瘍; 絨毛血管腫、間葉性異形成胎盤、胎盤内絨毛癌
- 多胎(双胎)胎盤

[参考文献]

切り出し・用語の統一マニュアル、代表的なテキストや自身が編集をさせて頂いた病理関係の雑誌の特集号を記載しました。

1. Khong TY, et al. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. Arch Pathol Lab Med 140: 698-713, 2016
2. 南口早智子: 周産期胎盤総論. 病理と臨床 32: 472-478, 2014
3. 南口早智子・佐藤勇一郎編:(特集) 胎盤 I 胎盤病理診断 基礎編 病理と臨床 37: 812-872, 2019
4. 南口早智子・佐藤勇一郎編:(特集) 胎盤 II 胎盤病理診断 応用編 病理と臨床 37: 936-995, 2019
5. Redline RW et al. Placental and Gestational pathology, Diagnostic Pediatric Pathology, 1st ed., Cambridge University Press, United Kingdom, 2018

6. Rebecca N. B. Manual of Pathology of the Human Placenta, 2nd ed., Springer, New York, 2011

[略歴]

(学歴・職歴)

1994年3月 滋賀医科大学医学部卒業
1994年5月 京都大学医学部附属病院研修医(病理部)
1996年4月 京都大学大学院医学研究科博士課程入学
2000年3月 同上卒業 授 京都大学医学博士
2000年4月 洛和会音羽病院 病理部 医長
2001年4月 京都大学医学部附属病院病理部 助手
2002年8月 アメリカ サウスカロライナ医科大学病理部留学
(Visiting fellow) Dr. Janice M Lage に師事、胎盤病理を学ぶ
2004年4月 国立病院機構 独立行政法人 京都医療センター
病理診断科 医師/医長
2011年4月 京都大学医学附属病院病理診断科 准教授
現在に至る。

(学会活動・社会活動など)

日本病理学会: 専門医、研修指導医、評議員
日本臨床細胞学会: 専門医、評議員
日本婦人科腫瘍学会: 代議員、教育委員会委員
診断病理(日本病理学会誌): 副編集長
Pathology International (日本病理学会誌): 査読委員
日本臨床細胞学会誌: 査読委員
泌尿器細胞診カンファレンス: 幹事
京都府医師会子宮がん検診委員会: 委員
京都府医師会ワークライフバランス委員会: 委員
日本胎盤学会、国際病理アカデミー日本支部、日本婦人科病理学会、アメリカ・カナダ病理学会、日本泌尿器病理研究会: 会員

(専門領域)

婦人科病理(胎盤・絨毛性疾患、婦人科系腫瘍)
細胞診(婦人科、尿、胆・膵)

(3) 子宮内環境が次世代に及ぼす影響

[講師] 小谷 友美 (名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター
准教授)

[要旨]

新生児死亡率が世界のトップレベルにまで減少した1980年代以降、日本の周産期医療は、「後遺症なき生存」を目標に進んできました。先人たちのそうした努力により、寝たきりなどの重篤な後遺症の発症は減少しつつある現在、次の時代にむけて、新たな戦略が求められているのではないかと考えております。例えば、これまでの短期的な予後評価で「後遺症なし」とこれまで評価されてきた児の中には、成長してから何らかの疾患の発症リスクが高いなどの健康問題を抱えているケースがあることがわかってきております。今後は、社会からも、より高いレベルでの予後改善、つまり長期的な健康問題を解決していくことも求められるようになると推測されます。

最近では、自閉症スペクトラム・統合失調症などの精神神経疾患発症リスクへの胎児期の環境の関与が提唱されておりますがご存知でしょうか。一般的には、DOHaD仮説 (Developmental Origins of Health and Disease) が、胎生期環境と将来の健康との関係を示した説として有名ですが、その中でも、胎児期の炎症曝露と将来の精神神経疾患の発症との関係に着目した説 (MIA: maternal immune activation 仮説) となります。これまでに、この仮説を裏付ける疫学調査、動物モデル実験による研究成果が、国内外で多数報告されております。今回は、これらの疾患リスクの高い集団に対して、胎生期に介入することにより、次世代のメンタルヘルスを増進することはできないかという研究の紹介となります。胎生期の炎症曝露といえば、絨毛膜羊膜炎などが思い浮かぶと思います。超早産の要因としても、また早産児の脳性麻痺などの機能的予後不良の要因としても、絨毛膜羊膜炎は重要です。絨毛膜羊膜炎の原因となるのは、子宮内感染・炎症であり、「感染・炎症」の制御に着目し、リポ多糖を妊娠マウスに投与するモデルで、短期的予後改善に向けた研究を開始しました。また、病態として、活性化酸素種などの酸化ストレス障害の関与にも着目しました。

作成した動物モデルでは、胎仔死亡となるか、生存しても明らかな四肢麻痺の所見は呈さないことがわかりました。そこで、3-4週齢の仔マウス(オス)で行動実験を実施したところ、新規なものへの関心の低下など自閉症スペクトラム様行動異常が認められました。胎仔脳組織で、酸化ストレスマーカーや炎症性サイトカインの発現亢進、ミクログリアの活性化所見などが認められ、生後の仔の脳組織では、扁頭体や大脳皮質におけるアストロサイト活性化などの所見が認められました。これらの所見は、行動異常のパターンと矛盾しないものでした。一方で、胎生期の介入として、抗酸化・炎症作用を有し、胎盤移行性のある分子状水素 (H_2) を母獣投与したところ、脳組織における上

記所見の改善に伴い、行動異常にも改善効果を認めました。また、H₂作用機序を解明するために、網羅的解析をおこなったところ、ミクログリア活性化関連遺伝子群の一部の発現を抑制すること、ミクログリアによる神経細胞傷害作用を抑制することがわかりました。これらの結果は、胎内炎症曝露による脳障害発症機序のひとつとして、ミクログリア活性化による炎症増悪および酸化ストレス障害が関与しており、ミクログリア活性化抑制が児の脳障害の軽減につながる可能性を示唆しております。抗酸化剤 N-アセチルシステイン、メラトニンなどが既に早産児の脳保護作用薬として臨床試験が開始されておりますが、自閉症スペクトラム様所見が改善することを示した研究成果としては初めての報告となりました。また、胎内で炎症曝露されると、胎内～出生直後にはミクログリアが活性化され、出生後にはアストロサイトの活性化が認められるといった変化が、出生後の行動異常の発症と関連していると考えられ、従来の MIA 仮説を裏付ける結果となりました。当日は、現在 ongoing の最新の未報告データも織り交ぜながら、妊娠期の母体への抗酸化剤投与により、次世代における自閉症スペクトラムの発症を予防する先制医療となる可能性を示唆する知見として紹介させていただきたいと考えております。

[略歴]

1996年3月 名古屋大学医学部医学科卒業
1996年4月 名古屋第一赤十字病院勤務
1999年4月 名古屋大学大学院医学系研究科総合医学専攻産婦人科学講座入学
2002年4月 名古屋大学医学部附属病院 産科婦人科 医員
2002年11月 同上 産科婦人科 助手
2010年8月 同上 産科婦人科講師
2017年8月 同上 産婦人科学講座准教授
2018年7月 名古屋大学医学部附属病院 総合周産期母子医療センター准教授
2018年9月 同上 総合周産期母子医療センター副センター長(兼務)
2019年4月 同上 ゲノム医療センター遺伝カウンセリング副部門長(兼務)
現在に至る。

[参考文献]

1. Estes ML, McAllister AK. Maternal immune activation: Implications for neuropsychiatric disorders. *Science*. 2016 Aug 19;353(6301):772-7
2. Imai K, Kotani T*, Tsuda H et al. Administration of molecular hydrogen during pregnancy improves behavioral abnormalities of offspring in a maternal immune activation model. *Sci Rep*. 2018 Jun 15;8(1):9221.
3. Niwa Y, Imai K, Kotani T et al. Relationship between cytokine profiles of cord blood

and cord S100B levels in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2019 Feb;129:65-70.

4. Imai K, Kotani T*, Tsuda H et al. Neuroprotective potential of molecular hydrogen against perinatal brain injury via suppression of activated microglia. *Free Radic Biol Med.* 2016 Feb;91:154-63.

5. Moriyama Y, Kotani T*, Ushida T et al. Altered proteomic profile in umbilical arterial serum from mothers with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 Jul;197:615-617.

(4) その症例は成育限界ですか？

[講師] 芳本 誠司（兵庫県立こども病院 周産期医療センター 次長
兼新生児内科 部長）

[要旨]

現在、妊娠 22 週未満は流産期とされ成育限界ともみなされています。当センターでは在胎 21 週 6 日の救命例があります。救命困難であった場合、成育限界の症例であったと結論づけるのは簡単です。しかし、“その症例は成育限界ですか？”

当院は自治体病院としてはもっとも古い 1970 年設立の小児病院です。当初から兵庫県内のみならず西日本の最終病院としての役割を担ってきました。1994 年に産科を併設した周産期医療センター開設以降はハイリスク母児入院が一段と増加し、いわゆる成育限界と思われる疾患群を管理する機会が多くなっています。我々は救命困難例は成育限界ではなく我々の力量不足ととらえ常に救命、退院をめざして工夫を重ねています。今回の講演では未熟性、特殊病態、および特殊疾患の成育限界への取り組みについて、エビデンスでは解決できない現場での工夫過程をお話し、実臨床の参考になればと思います。

[略歴]

1990 年 3 月	神戸大学医学部卒業
1990 年 4 月	神戸大学医学部附属病院小児科研修医
1991 年 4 月	姫路赤十字病院小児科研修医
1992 年 4 月	高砂市民病院小児科医員
1993 年 4 月	兵庫県立こども病院新生児科レジデント
1993 年 4 月	神戸大学大学院医学研究科
1997 年 3 月	同卒業
1997 年 4 月	神戸大学医学部附属病院小児科医員
1998 年 5 月	兵庫県立こども病院周産期医療センター新生児科医長
2010 年 4 月	同 新生児内科部長
2018 年 4 月	同 次長兼新生児内科部長