

遠山貴子より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 575 号

学位申請者 : 遠山貴子

学位審査論文 : Clinical utility of prenatal head-to-abdominal circumference ratio for prediction of small-for-gestational-age neonates at birth: A retrospective study

(SGA (small-for-gestational-age) 児出生の予測因子としての胎児超音波所見—頭囲/腹囲比 (HC/AC) の有用性についての後方視的検討—)

著者 : Takako Toyama, Kotaro Hine, Kenichi Maruyama, Yurika Ishida, Sachiko Hirota, Hitoshi Yoda

公表誌 : Toho Journal of Medicine DOI:10.14994/tohojmed.2016.026

論文内容の要旨 :

目的 : SGA (small-for-gestational-age) 児はAGA (appropriate-for-gestational-age) 児よりも緊急帝王切開を必要とする確率が高く、周産期死亡率・後遺症合併率が高いことが報告されており、胎児期に SGA としての出生を予測することは重要である。超音波計測による推定体重 (EFW) はもっとも正確に SGA での出生を予測できると考えるが、計測を行う時点での正確な妊娠週数の把握が必要である。それゆえ、月経不順や最終月経の同定不能、未受診妊婦などの妊娠週数の確定が難しい症例では子宮内発育遅延 (IUGR) の診断や SGA 児出生の予測が難しくなる。胎児超音波検査における頭囲/腹囲比 (HC/AC 比) は IUGR の診断に有用であることは既に報告されているが、SGA 児出生を予測する頭囲/腹囲比のカットオフ値が確立されておらず、今回後方視的にてはあるが、妊娠週数に関係なく SGA 児出生を予測する頭囲/腹囲比のカットオフ値の設定とその有用性について検討した。

対象と方法 : 2010 年 4 月から 2015 年 9 月に東邦大学医療センター大森病院新生児科の胎児超音波外来を受診した胎児 386 例 (検査数 587 件) を対象とし、出生した児を 4 群 (合併疾患のある SGA (+) 例、合併疾患のない SGA (-) 例、合併疾患を持つ AGA (+) 例、正常児) に分類し、胎児超音波所見を後方視的に検討した。胎児計測法は日本超音波医学会の超音波胎児計測の

標準化と日本人の基準値(2003)を用いて行った。Kruskal Wallis *H*-test・スピアマンの順位相関係数・Fischer 検定・ROC 解析を行い、 $P < 0.05$  で有意と判定した。統計解析ソフトにはSigma Plotを使用した。

結果：胎児 177 例、315 回の検査を解析した。そのうち 83 例が 2 回以上検査をうけていた。177 例の分類は  $SGA(+)=36$  例、 $SGA(-)=23$  例、 $AGA(+)=78$  例、正常群=40 例であり、ROC 解析で得た結果は  $AUC=0.7387$  (95% CI: 0.6800-0.7975,  $P < 0.0001$ ) であった。HC/AC 比のカットオフ値は 1.15 (感度 70% 95%信頼区間 60.4-79%、特異度 64.5% 95%CI 57-71%) であり、妊娠週数を考慮することなく HC/AC 比  $> 1.15$  で SGA 児出生を予測可能であった。(OR; 4.297, 95% CI; 2.579-7.1594,  $P < 0.001$ ) また、2 回以上の検査で 1.15 を超えると SGA 児出生の危険度も増大した。(OR; 8.727, 95% CI; 2.987-25.498,  $p < 0.001$ ) これに対し  $EFW < -1.5SD$  から予測されるオッズ比は (OR; 17.812, 95% CI; 9.752-32.536,  $P < 0.001$ ) と高かった。しかし経過中に一度も  $EFW < -1.5SD$  とならなかった症例は SGA59 例中 16 例あり、染色体・構造異常は 11 例、双胎 3 例、 $SGA(-)$  2 例であった。そのうち 11 例 (69%) で  $HC/AC > 1.15$  をこえていた。(染色体・構造異常は 7 例、双胎 2 例、 $SGA(-)$  2 例)

結論：  $HC/AC > 1.15$  は  $EFW < -1.5SD$  とともに SGA 児出生の予測と関連した。 $HC/AC > 1.15$  は  $EFW < -1.5SD$  ほど AGA を正確に除外することができなかったが、正常限界を参考にすることなく、妊娠週数に関係なくという点においては  $HC/AC$  比の測定は有用である。さらに合併疾患のある AGA 群や正常群では経過中に  $HC/AC$  は 1.15 より小さくなっていくのに対し、SGA 群では経過中に 1.15 より大きくなっていることから、合併疾患の有無にかかわらず、 $HC/AC$  比が 1.15 を超えていることは SGA 出生のリスクと強く関連しているといえる。

今研究で  $EFW < -1.5SD$  とならなかった SGA 新生児の 70% が  $HC/AC$  比  $> 1.15$  を超えており、そのほとんどが染色体・構造異常であった。それゆえ、我々の結果は  $HC/AC$  比の測定が母体因子と同様、胎児因子による IUGR においても SGA 出生を予測するのに有用であると考ええる。

この研究の限界は後方視的研究であるということと、正常対象の情報が少なく患者選択のバイアスがあること、出生後の長期にわたる神経発達の遅れや死亡率に関する観察をできていないことである。しかし、 $HC/AC$  比の上昇が成長の遅れのリスクと関連しているということは過去の研究結果と矛盾しない。将来的に長期予後や一次スクリーニングで異常を持たないと診断されている胎児の検討を含めた前方視的検討が必要とされる。

結論として 1.15 を超える  $HC/AC$  比の上昇は、検査時の妊娠週数によらず、合併疾患の有無にかかわらず、SGA 児出生を予測することができる。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 575 号	氏 名	遠 山 貴 子
学位審査担当者	主 査	小 原 明
	副 査	中 田 雅 彦
	副 査	盛 田 俊 介
	副 査	森 田 峰 人
	副 査	片 桐 由 起 子

学位審査論文の審査結果の要旨 :

【背景】SGA (small-for-gestational-age : 在胎週数に対して期待される体重よりも不当に軽量 (10%tile 未満) である) 児は緊急帝王切開を必要とする確率が高く、周産期死亡率、後遺症合併率が高いことが知られており、胎児期に SGA を予測することは臨床的に重要である。従来から用いられている超音波計測による推定体重 EFW 計算には正確な在胎週数の情報が必要なことが制限要素であった。一方、胎児の頭囲HC 腹囲AC比、HC/AC も有用とされているが、日本人で診断尤度の高いカットオフ値が定まっていなかった。【目的】本研究では妊娠週数に関係なく、SGA を予測する HC/AC 値の設定とその有用性を検討した。【対象】東邦大学医療センター大森病院新生児科胎児超音波外来を受診した胎児 356 例 (検査回数 587 回) (在胎 13-42 週) であり、この中で超音波所見・体内診断・出生時体格・出生後診断の情報がそろった 177 例 315 検査 (Fig 1) を解析対象とした。これを出生体重、身体合併症の有無により 4 群に分類し (Table 1)、胎児超音波計測値を後方視的に検討した。【結果】既報の通り頭囲 HC は在胎週数とともに大きくなり (Fig2a)、SGA 児では腹囲 AC が正常児に比べて小さい傾向 (Fig2b) にある。HC/AC 比と妊娠週数は正常児では相関しながら減少傾向を示すものの、その他の群では相関しなかった (Fig2c)。SGA 児出生に対する HC/AC の ROC 曲線解析を行うと (Fig4)、HC/AC カットオフ値 1.15 で SGA 出生予測は、検査時妊娠週数に関係なく感度 70%、特異度 64.5%、Odds 比 4.3 となった。妊娠週数情報を用いる従来法 EFW (判定基準-1.5SD) と比較すると、感度は同等、特異度は劣っていたが、HC/AC 測定を複数回実施すると Odds 比は 8.7 に改善した。一方、SGA で出生した 59 例中 16 例 27% は妊娠中に一度も EFW が -1.5SD とならなかったが、この 16 例中 11 例 69% は HC/AC が 1.15 を越えており、さらにこの 11 例中 7 例は母体に原因がある事が予想される symmetrical FGR であった。【結論】HC/AC 値 > 1.15 は妊娠週数に無関係に SGA を予測する事が可能である。また HC/AC 比は symmetrical FGR 予測に有用である可能性が示唆された。

本学位申請者は大学院生として胎児超音波診断研究に取り組み、3 つの作業仮説を立てた。すなわち 1. 胎児機能不全は上大静脈径 SVC と大動脈径 Ao 比で予測できる。2. HC/AC 比は SGA 予測に関して従来の胎児推定体重 EFW 法に比して優れている。3. HC/AC 比は symmetrical FGR 予測に有用である。今回の学位審査研究論文は、その内の後 2 つの仮説を証明した論文である。審査会では、妊娠週数により正常児では変化する HC/AC 比を対象にして SGA 児検出の為のカットオフ値を設定することの妥当性に関する質問、従来法 EFW との併用の臨床的意味づけ、さらには論文化されていない作業仮説 1 に関する質問がなされたが、申請者は何れの質問にも明解に解答し、さらに今後の作業仮説 1 に関する研究の方向性についても示した。以上の審査経過から本論文は学位に相当すると結論して審査会は終了した。