

妊娠初期妊婦レジストリ事業の発足並びに

早産期発症妊娠高血圧腎症予測モデルの開発) の説明と参加のお願い

小倉医療センターでは、下記の臨床研究を実施しております。本研究に関するご質問等がありましたら下記の[当院の問い合わせ窓口]までお問い合わせ下さい。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲内で、研究計画書及び関連資料を閲覧することが出来ますのでお申出下さい。

また、当該研究に検体・カルテ情報が用いられることについて患者さんもしくは患者さんの代理人の方にご了承いただけない場合には研究対象としませんので、下記の[当院の問い合わせ窓口]までお申出ください。その場合でも患者さんに不利益が生じることはありません。

[研究課題名]

妊娠初期妊婦レジストリ事業の発足並びに早産期発症妊娠高血圧腎症予測モデルの開発

[当院の研究責任者]

産婦人科 近藤 恵美

[研究の目的及び意義]

妊娠高血圧症候群は、妊娠中に高血圧、蛋白尿、母体の臓器障害（蛋白尿、肝機能異常、腎機能異常、神経学的異常、血液学的異常）あるいは胎盤機能不全（胎児発育不全）を発生する病気です。妊娠高血圧症候群は、代表的な産科救急疾患で、母体死亡の原因となる他、早産期で分娩となることも多く、胎児死亡、新生児死亡、脳性麻痺といった重篤な児の障害を引き起こしています。妊娠高血圧症候群の中で、高血圧に、蛋白尿、母体の臓器障害、あるいは胎盤機能不全が加わった場合を妊娠高血圧腎症とといいます。近年、特に妊娠 37 週以前に発生する早産期発症妊娠高血圧腎症については、この疾患の発生率が高いと予想される集団に対して、妊娠 16 週以前から妊娠 36 週まで低用量アスピリンを投与することで、その発症率を半分以上まで減少させることが示されました。

しかし、上記研究で用いられた早産期発症妊娠高血圧腎症予測モデルでは、母体情報＋血液検査（胎盤成長因子 PIGF）＋超音波検査（子宮動脈血流速度波形計測）を利用しているのですが、現在日本では、PIGF の測定は行うことができませんし、また、子宮動脈血流速度計測もほとんどの施設では実施されていません。一方、アメリカ産婦人科学会、英国国立医療技術評価機構では、母体情報のみを用いて妊娠高血圧腎症の危険因子から妊娠高血圧腎症発症のハイリスク群、中等度リスク群を設定し、それらの妊婦さんについて予防的低用量アスピリン投与を推奨しています。しかし、こちらの方法も、実際は妊娠高血圧腎症を発症しない妊婦さんを多く選びすぎるとか、あるいは、実際に妊娠高血圧腎症

(臨床研究に関する公開情報/多施設実施用)

を発症する妊婦さんの多くが選ばれていないなどの問題があり、ベストな方法とはいえません。

このように、既存のハイリスクな妊婦さんの同定方法は、日本の実臨床で低用量アスピリン投与が望ましいハイリスクな妊婦さんを選定するためには適切とはいえません。したがって、日本で早産期発症妊娠高血圧腎症のハイリスクな妊婦さんを同定しようとする、日本人の母体情報のみを組み合わせた予測モデルを独自に作成する必要があります。

私たちは、2013～2016年の日本産科婦人科学会周産期登録情報データベースを利用し、多胎 1334 例を含む 27901 例の妊娠初期の妊婦さんについて、更に、妊娠高血圧症候群を発症した妊婦さんの二次調査を行うことで、早産期発症妊娠高血圧腎症を発症した妊婦さんを同定し、単胎、多胎別の早産期発症妊娠高血圧腎症発症予知モデルを作成しました。そして、単胎、多胎の各々において、将来早産期発症妊娠高血圧腎症を発症するハイリスク集団を特定することができました(全体のおよそ 10%で、単胎、多胎から発生する早産期発症妊娠高血圧腎症の各々47%、52%が含まれます)。この結果から、日本人においては、妊娠初期の母体情報のみでも、十分に、早産期発症妊娠高血圧腎症のハイリスクな妊婦さんを抽出できそうである、と私たちは考えています。

しかし、我々の研究は、後向き研究といって、既存のデータを用いた研究であったため、この結果が本当に正しいかどうかは、前向き研究といって、妊娠初期に研究説明を行い多数の妊婦さんを登録した集団で検証される必要があります。そして、後向き研究で作成された予測式が、前向き研究で集められた集団についても当てはまることが確認されれば、実臨床でこの予測式を用いて、低用量アスピリン投与の対象となる妊婦さんを見つけるために利用できようになると考えています。

このため、私たちは、以下の目的で、日本妊娠高血圧学会の協力を得て、日本全体の産科施設を対象とした妊娠初期妊婦レジストリ(登録)事業を行うことにしました。

- 1) 3年間で5000人規模のコホート(適格な対象者を次々に登録していくことで形成される集団)を集積し、単胎・多胎妊娠において、既存の早産期発症妊娠高血圧腎症予測モデルを検証すること。
- 2) 血圧レベル、家族(母、姉妹)の妊娠高血圧腎症発症歴を追加し、単胎・多胎妊娠において、より感度(あるモデルで予知する疾患発生数の全コホートからの疾患発生数に対する割合)の高い予測モデルを作成すること。
- 3) 上記検証結果を踏まえて、利用可能な各種リスク因子の組み合わせによる早産期発症妊娠高血圧腎症予測モデルを日本妊娠高血圧学会の診療ガイドラインで公開し、予防効果が高い対象者に対してより適切に投与できるようにすること。

[研究の方法]

●対象となる患者さん

当院で妊娠初期より妊婦検診を施行し当院で分娩を行う妊婦さん

(臨床研究に関する公開情報/多施設実施用)

●研究期間：西暦 2024 年 4 月 3 日から西暦 2026 年 3 月 31 日

●利用する診療情報

診療情報：

妊娠 10～13 週で収集する情報：

*：研究のためだけに取得する情報

登録日

- ・ 登録日の曜日
- ・ 登録施設名
- ・ 提出医師名
- ・ 単胎、多胎の別
- ・ 登録時の年齢
- ・ 既往妊娠の有無
- ・ 初産・経産の別
- ・ 身長
- ・ 非妊時体重 [不明なら登録時の体重]
- ・ 人種 [日本人、その他]
- ・ 妊娠中喫煙
- ・ 家族（母、姉妹）の妊娠高血圧腎症発症の有無*
- ・ 家族（父、母）の高血圧症の有無
- ・ 妊娠方法 [自然、排卵誘発、人工授精、体外受精凍結卵、体外受精未凍結卵、胚盤胞胚移植、卵子提供、その他]

既往疾患：

- ・ 早産 [無、自然早産、医学適応早産]
- ・ 妊娠高血圧症候群 [無、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、その他]
- ・ 慢性高血圧 [有の場合：降圧薬内服、妊娠前薬剤]
- ・ 白衣高血圧
- ・ 仮面高血圧
- ・ 糖尿病 [有の場合 I 型糖尿病、II 型糖尿病、既往妊娠糖尿病]
- ・ 慢性腎炎
- ・ 全身性エリトマトーデス
- ・ 抗リン脂質抗体症候群
- ・ 胎児発育不全の既往
- ・ 常位胎盤早期剥離の既往

妊娠初期の診察室血圧：

- ・ 妊娠初期血圧

今回妊娠で初めて診察室高血圧を認めた場合の評価：

- ・ 妊娠 14 週未満で診察室高血圧を認めた場合 [慢性高血圧、白衣高血圧、仮面高血圧、正常域血圧 (<140/90 mmHg) の別、未評価]

(臨床研究に関する公開情報/多施設実施用)

子宮動脈血流速度波形計測を施行している場合（オプション）：

- ・ 子宮動脈血流速度波形計測 [施行日、実施週日、胎児頭殿長、右子宮動脈拍動指標]

低用量アスピリン関連：

- ・ 低用量アスピリン投与の有無 [有の場合、開始日（週日）、投与薬剤1日あたりの投与量（バファリン A81 1錠/日、バイアスピリン 100 mg 1錠/日、バファリン A81 2錠/日、その他）]

分娩後に収集する情報：

- ・ 登録施設名
- ・ 提出医師名
- ・ 単胎、多胎（第何番目か）、[多胎の場合：二絨毛膜二羊膜性双胎、一絨毛膜二羊膜性双胎、一絨毛膜一羊膜性双胎、品胎児以上]
- ・ 分娩日（週日）
- ・ 分娩予定日
- ・ 分娩方法 [経膣、吸引、鉗子、帝王切開]
- ・ 児生死 [生産、流産（22 週未満の死産を含む）、死産、その他(人工中絶など：記載)]
- ・ 児性別 [男児、女児、不明]
- ・ 出生時体重
- ・ 出生時身長
- ・ アプガースコア（1 分値、5 分値）
- ・ 臍帯動脈血 pH

母体合併症（今回妊娠中に発症した疾患）など：

- ・ 低用量アスピリン使用の有無 [有の場合：開始時期（週日）、中止時期（週日）]。
- ・ 母体合併症の有無

有の場合：

- ・ 集中治療室入室
- ・ 妊産婦死亡（妊娠中、あるいは妊娠終了後 42 日未満の母体死亡）
- ・ 白衣高血圧
- ・ 仮面高血圧
- ・ 一過性妊娠高血圧（一過性の血圧上昇で、その後正常化した場合）
- ・ 非典型的妊娠高血圧腎症（妊娠 20 週前に発症した妊娠高血圧腎症）
- ・ 分娩時発症高血圧（分娩後 2 時間以降は高血圧を示さないもの）
- ・ 妊娠糖尿病
- ・ 常位胎盤早期剥離
- ・ 肺水腫
- ・ 脳卒中（脳出血あるいは脳梗塞）
- ・ HELLP 症候群
- ・ 急性妊娠脂肪肝
- ・ 血栓性血小板減少性紫斑病

(臨床研究に関する公開情報/多施設実施用)

- ・ 非典型溶血性尿道症症候群
- ・ 肝被膜下血腫
- ・ 分娩後異常出血 (経膈分娩 ≥ 1000 mL、帝切分娩 ≥ 2000 mL)
- ・ その他の母体合併症 (羊水塞栓、心筋虚血、周産期心筋症、その他)

児の合併症：

- ・ 新生児合併症の有無

有の場合：

- ・ 新生児集中治療室入院
- ・ 新生児死亡 [年月日、生後日数]
- ・ 染色体異常の有無
- ・ 奇形症候群の有無
- ・ 酸素投与の有無
- ・ 持続陽圧呼吸療法あるいは人工換気の有無
- ・ 呼吸障害 [一過性多呼吸、無呼吸、呼吸窮迫症候群、気管支肺異形成 (慢性肺疾患と同義)]

- ・ 脳出血
- ・ 脳室周囲白質軟化症
- ・ 敗血症 (明らかなもの)
- ・ 壊死性腸炎
- ・ 胎便吸引症候群
- ・ その他の新生児疾患 (児の低酸素性虚血性脳症、痙攣、未熟児網膜症、その他)

早産、極早産、超早産、低出生体重児、極低出生体重児、超低出生体重児、light-for-dates (体重が10%タイル未満の場合)、large-for-dates (体重が90%タイル以上の場合) については、後日、分娩日、分娩予定日、分娩週日、児性別、出生時体重、出生時身長を用いて自動計算して、解析に用います。

妊娠高血圧症候群診断に関係する事象：

- ・ 妊娠高血圧症候群発症の有無 [有の場合、妊娠高血圧腎症、加重型妊娠高血圧腎症、慢性高血圧、妊娠高血圧の最終診断]
- ・ 妊娠高血圧腎症有の場合 [早発型、遅発型の別、早産期発症、正期産期発症の別]
- ・ 慢性高血圧の有無 [有の場合、発症時期 (今回の妊娠前、今回の妊娠中)、各々の降圧剤投与の有無]
- ・ 20 週以降の高血圧の有無 [有の場合、発症日 (週日)、最大血圧、子癇予防目的の硫酸マグネシウム製剤投与の有無、降圧剤投与の有無]
- ・ 蛋白尿の有無 [有の場合、発症日 (週日)、試験紙法、蛋白クレアチニン比最大値、蓄尿蛋白最大値]
- ・ 肝機能障害の有無 (施設基準値を超える場合) [有の場合：発症日 (週日)、AST 最大値 (施設の基準値の上限値)、ALT 最大値 (施設の基準値の上限値)]
- ・ LDH 最大値 (施設の基準値の上限値)]
- ・ 治療に反応せず他の診断がつかない重度の持続する右季肋部痛もしくは心下部痛

(臨床研究に関する公開情報/多施設実施用)

の有無 [有の場合、発症日 (週日)]

- ・ 進行性腎障害の有無 (>1.0 mg/dL) [有の場合、発症日 (週日)、クレアチニン最大値]
- ・ 間代性痙攣 [有の場合、発症日 (週日)]
- ・ 子癇 [有の場合、発症日 (週日)]
- ・ 一時的頭痛を除く頭痛 [有の場合、発症日 (週日)]
- ・ 可逆性白質脳症 [有の場合、発症日 (週日)]
- ・ 血小板減少症の有無 (<15 万の場合) [有の場合、発症日 (週日)、妊娠初期の血小板数、血小板数最低値]
- ・ 播種性血管内凝固症候群 [有の場合、発症日 (週日)]
- ・ 溶血 (LDH 高値、ビリルビン高値、あるいは、ハプトグロビン低値) [有の場合、発症日 (週日)]
- ・ 溶血 (破碎赤血球) [有の場合、発症日 (週日)]
- ・ 胎児発育不全の有無 [有の場合は < 1.5SD となった発症日 (週日)、発育指数の最低値]
- ・ 臍帯動脈血流波形異常の有無 [有の場合、臍帯動脈血流速度波形拍動指数異常を示した発症日 (週日)、臍帯動脈血流速度波形拍動指数値の最大値、血流途絶の有無、血流逆流の有無]
- ・ 子宮内胎児死亡の有無 [有の場合、発症日 (週日)]

多胎の場合：

第 2 子以降の児に関して、別紙を用いて、以下の情報を入手する。

- ・ 単胎、多胎 (第何番目か)
- ・ 分娩日 (週日)
- ・ 分娩予定日
- ・ 分娩方法 [経膣、吸引、鉗子、帝王切開]
- ・ 児生死 [生産、流産 (22 週未満の死産を含む)、子宮内胎児死亡、新生児死亡]
- ・ 児性別 [男児、女児、不明]
- ・ 出生時体重
- ・ 出生時身長
- ・ アプガースコア (1 分値、5 分値)
- ・ 臍帯動脈血 pH
- ・ 新生児集中治療室入院
- ・ 新生児死亡 [年月日、生後日数]
- ・ 染色体異常の有無
- ・ 奇形症候群の有無
- ・ 酸素投与の有無
- ・ 持続陽圧呼吸療法あるいは人工換気の有無
- ・ 呼吸障害 [一過性多呼吸、無呼吸、呼吸窮迫症候群、気管支肺異形成 (慢性肺疾患と同義)]

(臨床研究に関する公開情報/多施設実施用)

- ・ 脳出血
- ・ 脳室周囲白質軟化症
- ・ 敗血症（明らかなもの）
- ・ 壊死性腸炎
- ・ 胎便吸引症候群
- ・ その他の新生児疾患（児の低酸素性虚血性脳症、痙攣、未熟児網膜症、その他）
- ・ 胎児発育不全の有無 [有の場合は<1.5SD となった発症日（週日）、SD の最低値]
- ・ 臍帯動脈血流波形異常の有無 [有の場合、臍帯動脈血流速度波形拍動指数異常を示した発症日（週日）、臍帯動脈血流速度波形拍動指数値の最大値、血流途絶の有無、血流逆流の有無]
- ・ 子宮内胎児死亡の有無 [有の場合、発症日（週日）]

コンポジットアウトカムに関連した事項：

母体予後不良の定義：子癇、皮質盲、脳卒中、心筋虚血、肺水腫、肝酵素異常、肝被膜下血腫、血小板減少症（<10 万）、急性腎障害（>1.1 mg/dL）、常位胎盤早期剥離、播種性血管内凝固症候群、あるいは、母体死亡の内の少なくともひとつを有する場合。

新生児予後不良の定義：酸素投与、持続陽圧呼吸療法あるいは人工換気、呼吸不全症候群、敗血症（明らかなもの）、壊死性腸炎、脳出血、脳室周囲白質軟化症、胎便吸引症候群、気管支肺異形成（慢性肺疾患と同義）、新生児死亡、light-for-dates（体重が10% タイル未満の場合）の内の少なくともひとつを有する場合。

●情報の管理

この研究により得られた診療情報は、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、当院の研究責任者が責任をもって適切に保管します。情報を廃棄する場合は、個人を識別できない状態で適切に廃棄いたします。

[研究組織]

この研究は、多施設との共同研究で行われます。研究で得られた情報は、共同研究機関内で利用されることがあります。

●研究代表者（研究の全体の責任者）：自治医科大学産科婦人科学講座 大口 昭英

●その他の共同研究機関：

この研究を行う研究者は、以下のとおりです。

施設		研究責任者
自治医科大学	産科婦人科学講座	大口昭英
愛知医科大学	周産期母子医療センター	渡辺員支
愛媛大学	地域小児・周産期学講座	松原圭一

(臨床研究に関する公開情報/多施設実施用)

獨協医科大学	産科婦人科学教室	成瀬勝彦
東京医科大学	産科婦人科学教室	野平知良
国立成育医療研究センター	周産期・母性診療センター母性内科	三戸麻子
小倉医療センター	産婦人科	近藤恵美
高知大学	産婦人科	永井立平
大阪公立大学	大学院医学研究科 女性生涯医学	橘 大介
東北医科薬科大学	医学部 衛生学・公衆衛生学教室	目時弘仁
スズキ記念病院	医学部 衛生学・公衆衛生学教室	目時弘仁
広島大学	産科婦人科学教室	阪埜浩司
杏林大学	産科婦人科	谷垣伸治

[個人情報の取扱い]

研究に利用する検体や情報には個人情報が含まれますが、院外に提出する場合には、お名前、住所など、個人を直ちに判別できる情報は削除し、研究用の番号を付けます。また、研究用の番号とあなたの名前を結び付ける対応表を作成し、研究参加への同意の取り消し、診療情報との照合などの目的に使用します。対応表の管理は、本研究に関与しない職員が責任をもって適切に管理いたします。

検体や情報は、当院の研究責任者及び検体や情報の提供先である大口昭英が責任をもって適切に管理いたします。研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も個人を直ちに判別できるような情報は利用しません。

[当院の問い合わせ窓口]

国立病院機構小倉医療センター

産婦人科医師 石橋弘樹

〒802-8533 北九州市小倉南区春ヶ丘 10 番 1 号

電話 093-921-8881