

1 胎児発育不全の定義

胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR) は、出生する児の生命・神経学的予後に大きく関与しており、古くから、FGR を診断するための様々な試みが行われてきた。現在は、超音波検査装置の発達により、超音波検査を用いて診断することが一般的である。本項では、FGR の診断の歴史、現在の日本および欧米の診断基準、FGR の病型を中心に解説する。

定義

胎児発育不全 (FGR) の定義

胎児発育不全 (FGR) は、子宮内で胎児の発育が、何らかの原因により障害され、週数相当の発育ができなかった状態と定義されている¹⁻³⁾。以前は、子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR) と呼称されていたが、現在は「胎児発育不全 (fetal growth restriction: FGR)」で統一されている。

1900年代以前より、低出生体重が新生児死亡率に関与していることは指摘されていたが、標準的な体重よりも小さい体重で生まれた新生児の予後も不良であることも知られていた。第2次世界大戦下での、レニングラードで起きた極限までの飢餓による FGR についての報告が、それを裏付けている⁴⁾。しかし、子宮底の高さを目安に胎児の大きさを大まかに推測する方法は存在したが、近年まで子宮内の胎児体重を正確に推定する方法はなく、FGR を胎児期に診断することは不可能であった。そのため、FGR を胎児期に診断することは、産科医療における悲願でもあった。超音波診断装置が開発される以前、子宮底長測定は、歴史的に妊娠週数を推定するために用いられてきたが、超音波検査の発展により、関心が薄れてきた。しかし、超音波検査が使用できない施設では、いまだに重要で費用対効果の高い方法である。子宮底長は、妊娠経過中に FGR を疑う契機となるパラメータであり、いくつかのガイドラインでは、中期、後期に超音波検査での確定診断につなげるためのスクリーニング法として推奨されている。海外では 26~28 週から継続的に超音波検査を行う症例を抽出するために有用であるとされる⁵⁾。1980年代から、子宮底長計測が small for gestational age (SGA) を見つけるために有用であることが報告され始めた⁶⁾。子宮底長は FGR の診断率が 17~

93%であり感度 65%、偽陽性率 50%である⁷⁾。1999年には、Morse らが弾力性のないテープで子宮底長計測を行う方法を確立した。子宮底長の継続的評価によって成長異常の検出率が約 2 倍となること、26~28 週から customized chart に plot し、10 パーセンタイルを下回る伸び率の場合に超音波検査で成長評価と血流評価を行うことを提唱した^{8,9)}。さらに Roex らは、初産においてこの方法が、SGA の妊娠中検出率を 2 倍にしたことを報告した¹⁰⁾。Chochrane 分析では、FGR の検出に子宮底長計測は有用ではないことが示されたが¹¹⁾、英国王立産婦人科学会 (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists: RCOG) の Green Top Guidelines では推奨されている¹²⁾。

1970年代に入り、超音波診断装置の進化と計測された複数の胎児パラメータを用いた統計処理が可能となり推定胎児体重 (estimated fetal weight: EFW) の計算式が報告された^{13,14)}。2003年に、複数報告されていた推定体重の計算式を標準化するため、日本超音波学会により“超音波胎児計測の標準化 日本人の基準値”が作成され、2005年に日本産科婦人科学会でも正式に採用した。まとめられた内容は、2012年に発表された“「推定胎児体重と胎児発育曲線」保健指導マニュアル”の中に詳細が記載されている¹⁵⁾。これまで出生体重をもとにした胎児発育曲線しか作成することができなかったが、超音波検査における計測値から胎児発育曲線が作成されたことは、極めて画期的なことであった¹⁶⁾。“超音波胎児計測の標準化 日本人の基準値”で採用された推定体重の計算方法などについては、III-1「推定体重と2つの体重曲線」の項 (p.96) を参照されたい。FGR は、胎児が週数相当の発育ができなかった状態を意味する用語であり、“超音波胎児計測の標準化 日本人の基準値”をもとに作成された胎児発育曲線において-1.5 SDを下回る場合に、FGR と臨床診断することが日本では一般的である。

表1 FGR の定義

	胎児評価項目	数値
日本産科婦人科学会	推定体重	-1.5 SD 未満
アメリカ産婦人科学会 カナダ産婦人科学会 英国王立産婦人科学会	推定体重 or 腹囲	10 パーセンタイル 未満

海外での FGR の定義を列挙する **表 1**。アメリカ産婦人科学会、カナダ産婦人科学会は「胎児の推定体重または腹囲が 10 パーセントイル未満」^{17,18)}、英国産婦人科学会も同様に「胎児の推定体重または腹囲が 10 パーセントイル未満」¹⁹⁾である。いずれの学会も、3 パーセントイル未満を重症 FGR と定義している。海外の FGR の定義は、パークランド病院において調査された後方視的研究が根拠とされる²⁰⁾。24~36 週で出生した 12,317 例の早産児を対象に、出生体重を 10 パーセントイル毎に分類し、新生児死亡と呼吸障害の発症率が調査されたが、1~10 パーセントイルにおいて新生児死亡と呼吸障害を最も多く認めた²⁰⁾。さらに、24~36 週 (9,219 例) と 36 週以上 (82,361 例) のそれぞれにおいて、<3, 4~5, 6~10, 11~15, 16~25, 26~75 パーセントイル別に新生児予後が調査された。24~36 週では、臍帯動脈 pH 7.0 未満、Grade 3 以上の脳室内出血 (intraventricular hemorrhage: IVH)、出生後 24 時間以内の呼吸窮迫症候群 (respiratory distress syndrome: RDS)、外科的介入を必要とした壊死性腸炎、敗血症、生後 28 日以内の新生児死亡が調査された。37 週以上では、Apgar score の 5 分値が 3 点未満、臍帯動脈 pH 7.0 未満、生後 24 時間以内の痙攣、敗血症、生後 28 日以内の新生児死亡が調査された。24~36 週では、3 パーセントイル未満群が 26~75 パーセントイル群と比較して、有意に Grade 3 以上の IVH、出生後 24 時間以内の RDS、生後 28 日以内の新生児死亡が増加していた²⁰⁾。37 週以降では、3 パーセントイル未満群が 26~75 パーセントイル群と比較して、調査されたすべての合併症が有意に増加していた²⁰⁾。これらのことから、3 パーセントイル未満で出生した児は、24 週以降のすべての週数において、26~75 パーセントイルで出生した児と比較して新生児予後が悪く、重症 FGR と分類される。

一方で、胎児期に FGR を確実に診断することは難しいことが報告されている²¹⁻²³⁾。1984 年に超音波所見と、超音波検査と出生した新生児の 167 例を対象に分娩 1 週間前の推定体重と出生時体重の誤差について調査された²⁴⁾。複数の計測項目を組み合わせることで、誤差が減少すると報告されたが、児頭大横径 (biparietal diameter: BPD)、腹囲 (abdominal circumference: AC)、大腿骨長 (femur length: FL) を組み合わせた場合でも、10% 程度の誤差は生じていた²⁴⁾。2000 年にも同様に、分娩前 1 週間の推定体重と出生体重の誤差について 50 例を対象に、4 つの計測方法で調査された²⁵⁾。2 つの計測方法 (Aoki 法, Shepard 法) では、高い精度で一致していたものの (両方法の intraclass correlation coefficient はともに 0.90)、10% 以上の誤差を生じていた症例も、一定数あった²⁵⁾。2005 年に報告された推定体

重の誤差に関するシステマティックレビューでは、推定体重を計測する 11 の方法について検討されたが、すべての計測方法においても、14% 以上の誤差が生じていた²⁶⁾。そのため、FGR は 1 点での診断ではなく、経時的な変化を確認した上で診断することが極めて重要である。

small for gestational age (SGA) の定義

日本においては、small for gestational age (SGA) は、出生体重をもとに作成された在胎期間別出生時体格基準値から、10 パーセントイル未満であると定義されている。SFD (small for date) は、SGA と同義として考えてよいが、出生体重に加え、身長も 10 パーセントイル未満である場合と定義される¹⁵⁾。また、在胎週数相当の出生体重を持つ新生児のことを appropriate for gestational age (AGA)、10 パーセントイル以上の出生体重を持つ新生児を large for gestational age (LGA) と表記する。SGA は、在胎期間別出生体重標準曲線から診断され、出生した新生児のリスクの予知や早産児の出生後の発育を評価するために用いられる¹⁵⁾。

分類 **図 1**

発症時期 (early onset と late onset)

FGR は heterogeneous な疾患であるが、特に妊娠第 2 三半期から発症する FGR は先天感染、遺伝子異常、先天奇形が原因であることが多く、介入による FGR の予後改善の可能性は低いと考えられてきた。一方で、妊娠第 2 三半期から発症する FGR の中には、hypertensive disorders of pregnancy (HDP) の関与を含めた胎盤機能低下を原因とする群が含まれている¹⁷⁾。胎盤機能低下による FGR は、妊娠第 3 三半期より妊娠第 2 三半期に発症した場合の方が予後不良であるため¹⁹⁾、FGR の発症時期によって、early onset と late onset に次第に分けられるようになった。early onset と late onset は、定義は報告によって異なるものの、32~34 週を境界として分けられることが多い^{27,28)}。

early onset FGR の予後に関しては、2013 年に大規模な前向き観察研究 (TRUFFLE study) が報告された²⁹⁾。2005~2010 年の間に、ヨーロッパを中心とした施設で、26~32 週に分娩となった 503 例の early onset FGR が登録された。FGR は、胎児の推定腹囲が 10 パーセントイル未満、かつ臍帯動脈血流の pulsatility index が 95 パーセントイル以上の症例と定義された。503 例中 27 例 (5.5%) が周産期死亡、118 例 (24%) が重度の新生児合併症 (気管支肺異形成、Ⅲ度以上の脳室内出血、脳室周囲白質軟化症、新生児

1 胎児発育不全の定義

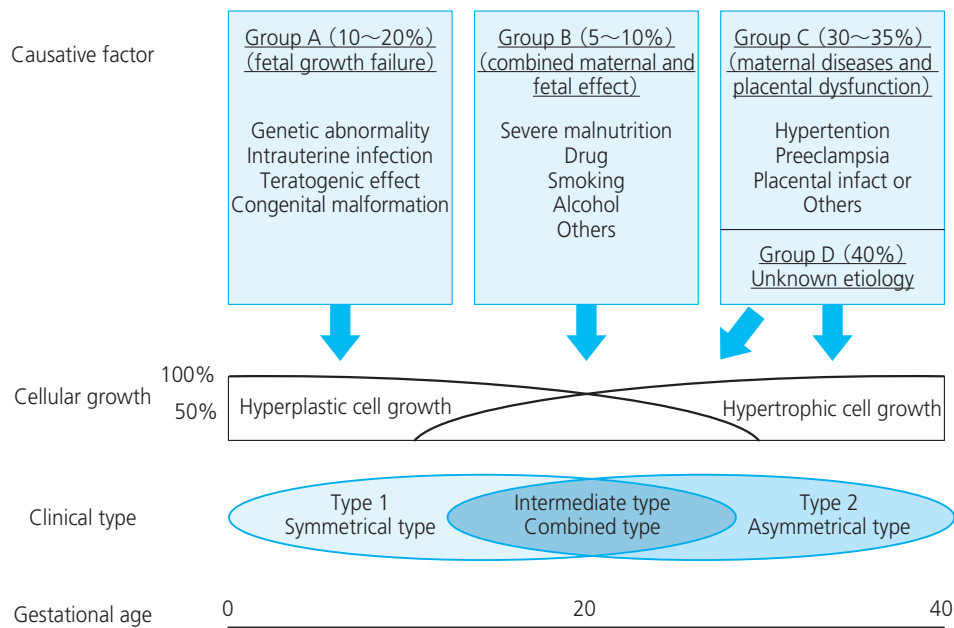


図1 FGRの原因と病型

敗血症、壊死性腸炎)を認め、early onset FGRの予後は不良であった。また、登録から分娩までの期間と周産期死亡、重度の新生児合併症は、母体のHDPの発症、重症度と関連していた。さらに、TRUFFLE studyでは、生後2年での生存率、神経学的予後が追跡調査されている³⁰⁾。生存児の中で、神経学的評価がなされた402例中41例(10%)に神経学的異常を認めていた。2017年に、28週未満に診断され22~31週に分娩となったearly onset FGRの予後に関して、フランスのPopulation-basedコホート研究(EPIP-AGE 2 Study)から報告された³¹⁾。3,698例中の新生児で、28週前にFGRと診断された新生児は436例(11.8%)であった。週数別の生残率は、25週では66%、26~27週では90%以上であった。FGRの診断時期が、新生児予後を予測する上で重要であると述べている。

late onset FGRは、early onset FGRと比較して、予後良好であるものの、正常な発育の胎児と比較して、死産率は高く問題点も残されている。2015年に“Shining light in dark corners”として、late onset FGRについての管理方法を中心に報告されている³²⁾。将来的には、胎盤発育に関連した特異的遺伝子が特定され、FGRが予測されるであろうと締めくくられている^{33,34)}。

細胞発育と臨床分類

胎児の細胞発育は、妊娠第1三半期(妊娠初期から妊娠16週)は細胞数そのものが急速に増加する時期、妊娠第2三半期(妊娠17~32週)は細胞数の増加と共に細胞そのものが肥大する時期、妊娠第3三半期(妊娠33週以降)は細胞数がほとんど増加せず細胞が肥大する時期である³⁵⁾。

表2 FGRの原因と臨床分類

Type 1
先天性異常 先天性感染 薬剤による催奇形
Combined type
重度の低栄養 薬剤 喫煙 アルコール
Combined type または Type 2
高血圧 妊娠高血圧症候群 母体疾患(抗リン脂質症候群など) 胎盤因子

胎児の細胞発育によって、FGRは大きく3つに分類される。原因論は、事項に譲るため、臨床分類と原因についての関係を表2に示した。ただ例外も多く、現在Type 1、Type 2に分類することは少なくなっている。

①Type 1 (symmetrical type)

染色体異常など胎児自身の異常やTORCH症候群などにより妊娠初期に胎児が障害された場合、胎児臓器の細胞分裂、細胞増殖が阻害されるため、臓器を構成する細胞の大きさは正常であるが、細胞数が少ないhypoplasiaを呈し、Type 1に分類される。hypoplasia typeは、胎児数が少ないことから、頭部も躯幹も同程度に抑制された均整のとれた発育をすることが特徴で、均整のとれた発育不全をsymmetrical typeと呼称する³⁶⁾。Type 1 (symmetrical type)は、FGR全体の約20程度を占める。

②combined type (intermediate type)

細胞数の増加と共に細胞そのものが肥大する時期に障害されたFGRがcombined typeとされ、FGR全体の約10%を占める。妊娠早期発症の妊娠高血圧症候群、慢性腎炎、高血圧、胎盤臍帯因子などが原因となる。

③Type 2 (asymmetrical type)

妊娠第3三半期に障害が起きると、すでに細胞分裂は終了しているため、細胞肥大が抑制される。細胞数が正常であるが、細胞自体が小さい場合にType 2と呼称されるmalnutritionをきたす。主に、妊娠後期発症の妊娠高血圧症候群や糖尿病など母体疾患に起因した胎盤の病理学的異常が原因となることが多い。胎児胎盤循環が悪化すると、脳や心臓、副腎といった重要臓器を保護するようにbrain sparing effect(血流再分布)が起こり、脳血流の維持が優先されるため頭部の発育は保たれているが、躯幹、肝臓、腸管などの内臓への血流は低下し、腹部の小さい皮下脂肪の少ない痩せ細った体型の発育障害が起こり、symmetricalと表現される。Type 2 (asymmetrical type)は、FGR全体の約70%を占める。しかし、brain sparing effectが破綻し、頭部の発育も障害されると、symmetrical typeに移行することには留意しなければならない。

文献

- 1) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013; 121: 1122-33.
- 2) Dunsworth HM, Warrenner AG, Deacon T, et al. Metabolic hypothesis for human altriciality. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109: 15212-6.
- 3) 日本産科婦人科学会. 産科婦人科用語集・用語解説集. 改訂第3版. 東京: 杏林舎; 2014.
- 4) Antonov AN. Children born during the siege of Leningrad in 1942. *J Pediatr.* 1947; 30: 250-9.
- 5) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green Top Guideline, No. 31, 2nd ed (1 February 2013, Downloaded from www.rcog.org.uk.)kome Quaranta P, Currell
- 6) Quaranta P, Currell R, Redman CW, et al. Prediction of small-for dates infants by measurement of symphysial-fundal-height. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981; 88: 115-9.
- 7) Rondó PH, Maia Filho NL, Valverde KK. Symphysis-fundal height and size at birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003; 81: 53-4.
- 8) Gardosi J, Francis A. Controlled trial of fundal height measurement plotted on customised antenatal growth charts. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 30917.
- 9) Morse K, Williams A, Gardosi J. Fetal growth screening by fundal height measurement. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23: 809-18.
- 10) Roex A, Nikpoor P, van Eerd E, et al. Serial plotting on customised fundal height charts results in doubling of the antenatal detection of small for gestational age fetuses in nulliparous women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012; 52: 78-82.
- 11) Robert PJ, Ho JJ, Valliapan J, et al. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 7: CD008136.
- 12) The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green Top Guideline, No. 31, 2nd Edition, 1 February 2013, Downloaded from www.rcog.org.uk.
- 13) Shinozuka N, Okai T, Kohzuma S, et al. Formulas for fetal weight estimation by ultrasound measurements based on neonatal specific gravities and volumes. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157: 1140-5.
- 14) Yoshida S, Unno N, Kagawa H, et al. Prenatal detection of a high-risk group for intrauterine growth restriction based on sonographic fetal biometry. *Int J Gynaecol Obstet.* 2000; 68: 225-32.
- 15) 平成23年度厚生労働科学研究補助金(生育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)「地域における周産期医療システムの充実と医療資源の適正配置に関する研究」. 研究代表者: 海野信也. 「推定胎児体重と胎児発育曲線」保健指導マニュアル. 平成24年3月.
- 16) 篠塚憲男. 超音波胎児計測における基準値の作成. *超音波医学.* 1996; 23: 879-88.
- 17) American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice bulletin no. 134: fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2013; 121: 1122-33.
- 18) Lausman A, Kingdom J; Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013; 35: 741-8.
- 19) Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 31. The Investigation and Management of the Small-for-Gestational-Age Fetus. January 2014.
- 20) McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, et al. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1234-8.
- 21) Salafia CM, Charles AK, Maas EM. Placenta and fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol.* 2006; 49: 236-56.
- 22) Kingdom J, Huppertz B, Seaward G, et al. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000; 92: 35-43.
- 23) Mifsud W, Sebire NJ. Placental pathology in early-onset and late-onset fetal growth restriction. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36: 117-28.
- 24) Hadlock FP, Harrist RB, Carpenter RJ, et al. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements. *Radiology.* 1984; 150: 535-40.
- 25) Chien PF, Owen P, Khan KS. Validity of ultrasound estimation of fetal weight. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 856-60.
- 26) Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25: 80-9.
- 27) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 253-61.
- 28) GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003; 110: 27-32.

1 胎児発育不全の定義

- 29) Lees C, Marlow N, Arabin B, et al. Perinatal morbidity and mortality in early-onset fetal growth restriction: cohort outcomes of the trial of randomized umbilical and fetal flow in Europe (TRUFFLE). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013; 42: 400–8.
- 30) Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al; TRUFFLE study group. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet.* 2015; 385: 2162–72.
- 31) Monier I, Ancel PY, Ego A, et al. Gestational age at diagnosis of early-onset fetal growth restriction and impact on management and survival: a population-based cohort study. *BJOG.* 2017; 124: 1899–906.
- 32) MacDonald TM, McCarthy EA, Walker SP. Shining light in dark corners: diagnosis and management of late-onset fetal growth restriction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015; 55: 3–10.
- 33) Whitehead C, Teh WT, Walker SP, et al. Quantifying circulating hypoxia-induced RNA transcripts in maternal blood to determine in utero fetal hypoxic status. *BMC Med.* 2013; 11: 256.
- 34) Whitehead CL, Walker SP, Mendis S, et al. Quantifying mRNA coding growth genes in the maternal circulation to detect fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209: 133. e1–133. e9.
- 35) Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, et al. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstet Gynecol.* 1982; 59: 624–32.
- 36) Campbell S, Thoms A. Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84: 165–74.

〈田中博明，二井理文〉