

## 今月の症例

### 胎児骨系統疾患の診断 ～当院で経験した胎児骨系統疾患 14 症例の検討～

藁谷深洋子\*, 田中佑輝子, 馬淵 亜希, 北脇 城

京都府立医科大学大学院医学研究科女性生涯医科学

#### Diagnosis of Fetal Skeletal Dysplasia: A Report of 14 Cases

Miyoko Waratani, Yukiko Tanaka, Aki Mabuchi and Jo Kitawaki

*Department of Obstetrics and Gynecology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

胎児骨系統疾患は、出生前に発症し胎児期に発見される、全身の骨や軟骨の形成不全によって特徴づけられる一群の疾患である。胎児超音波検査の普及に伴って発見頻度が増加したが、表現型の定義が不明瞭なものが多いことから胎児診断は困難である。骨系統疾患のほとんどは単一遺伝子病であり、疾患遺伝子の変異を同定することで確定診断が可能になる。今回我々は、過去5年間に当院で経験した胎児骨系統疾患14例の胎児診断と出生後確定診断について検討し報告する。疾患の内訳は、骨形成不全症3例、タナトフォリック骨異形成症2例、軟骨無/低形成症4例（trisomy 21合併1例を含む）、屈曲肢異形成症1例、Desbuquois骨異形成症1例、Ellis-van Creveld症候群1例、低フォスファターゼ症2例であった。胎児診断と出生後確定診断に相違があったものは1例であり、児の予後不良であったものは5例（子宮内胎児死亡1例、新生児死亡4例）であった。胎児骨系統疾患は致死的なものも含め表現型、重症度が様々であり、超音波検査、3D-CTによる正確な胎児診断が求められる。

キーワード：胎児骨系統疾患，3D-CT，胎児診断，遺伝子異常。

#### Abstract

Fetal skeletal dysplasia comprises disorders of prenatal onset that can be diagnosed in the antenatal period. These disorders are characterized by underdeveloped bone and cartilage. Although the diagnostic rate has increased with the widespread use of ultrasound, prenatal diagnosis is complicated, because the description of the phenotype is often inconclusive. Skeletal dysplasia mostly refers to monogenic disorders; thus, a definitive diagnosis is possible through the identification of a mutation in the defective gene. We report the results of our investigation of prenatal and definitive postnatal diagnoses in 14 cases of fetal skeletal dysplasia.

平成30年8月27日受付 平成30年9月21日受理

\*連絡先 藁谷深洋子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地  
mwara@koto.kpu-m.ac.jp

sia. There were osteogenesis imperfecta, thanatophoric dysplasia, achondro-/hypochondroplasia (including 1 case with trisomy 21), campomelic dysplasia, Desbuquois syndrome, Ellis-van Creveld syndrome, and hypophosphatasia (HPP). In 1 case, definitive postnatal diagnosis (CD) differed from the prenatal diagnosis (OI). There were 5 cases of lethal skeletal dysplasia (one case of IUFD, 4 cases of neonatal death). Conclusion: In order to identify the defective gene and make a definitive diagnosis, it is necessary to narrow down the target gene through precise clinical diagnosis. Establishing more accurate clinical diagnoses should be the goal of future studies. There are various phenotypes and degrees of severity of fetal skeletal dysplasia, including some fatal cases. As some cases require medical intervention immediately after birth, greater accuracy in diagnosis from the fetal period could greatly affect the prognosis of such infants.

**Key Words:** Fetal skeletal dysplasia, 3D-CT, Fetal diagnosis, Gene disorder.

## 緒 言

胎児骨系統疾患は、出生前に発症し胎児期に発見される全身の骨・軟骨の形成不全の特徴を有する一群の疾患である。骨系統疾患のほとんどは単一遺伝子病であり、疾患遺伝子の変異を同定することで確定診断が可能となる<sup>1)</sup>。胎児超音波検査の普及に伴って胎児骨系統疾患の発見頻度は増加したが、1万分娩に2例程度と頻度が低く<sup>2)</sup>、2015年に改訂された国際分類では、42グループ、436疾患に分類されている<sup>3)</sup>。また、疾患分類の多さに加え、表現型の定義が不明確なものが多いことから胎児診断は容易ではない。胎児骨系統疾患には予後不良な致死性の高いものも含まれるため、分娩方法の選択や出生後の治療計画を考える上で、正確な胎児診断が求められる。胎児期に、より正確な診断を行うことを目的とし、当院で経験した胎児骨系統疾患の胎児診断と出生後確定診断について検討し、報告する。

## 対象と方法

2012年から2017年に当院で胎児骨系統疾患と診断し、分娩に至った14例を対象とし、その胎児診断と出生後確定診断を比較し検討した。

## 結 果

患者背景を表1に示す。骨系統疾患の発見時の妊娠週数は、早いもので15週であり、最大36週(平均24.4週)であった。全例において、大

腿骨異常(短縮、彎曲など)が初発症状である。3-dimensional computed tomography (3D-CT)の撮像時期は、平均30.6週であり、胎児診断目的で行われるCT検査の一般的な時期(30週前後)と一致する。

14症例における分娩方法、児の生存期間、胎児期画像所見、胎児診断、出生後所見、出生後確定診断について、それぞれ表2に示す。14例のうち、骨形成不全症(osteogenesis imperfecta; OI)は3例、タナトフォリック骨異形成症(thanatophoric dysplasia; TD)は2例、軟骨無/低形成症(achondro-/hypochondroplasia; ACH/HCH)は4例、屈曲肢異形成症(campomelic dysplasia; CD)、Desbuquois異形成症、Ellis-van Creveld症候群はそれぞれ1例ずつ、低フォスファターゼ症(hypophosphatasia; HPP)は同胞2例であった。

児の予後不良であった5例は、OI:1例(症例3)、TD:2例(症例4, 5)、HPP:2例(症例13, 14)であり、HPPのうち1例は妊娠27週に子宮内胎児死亡、他の4例はいずれも出生後2日以内に死亡した。

症例8は、大腿骨短縮と軽度彎曲、児頭拡大を認め、ACHと胎児診断された(図1A)。出生後にtrisomy 21に特徴的な顔貌を確認し、染色体検査(G-band)で47,XY,+21の結果からtrisomy 21、またfibroblast growth factor receptor 3(FGFR3)遺伝子解析を行いG380においてG1193A変異を認めたことからACHを合併していることが判明した。

表1 患者背景

患者背景	Min-Max (mean±SD) or n(%)
母体年齢	20 - 41 (32.8±6.7)
骨系統疾患家族歴	1/14 (7.1)
骨系統疾患発見時の週数	15 - 36 (24.4±1.9)
3D-CT実施時の週数	24 - 36 (30.6±3.8)
分娩週数	34 - 39 (37.3±1.3)
分娩様式	
経膈分娩	6/14 (42.9)
帝王切開	8/14 (57.1)
出生児体重	1,587 - 3,400 (2,340±496)
児の予後	
子宮内胎児死亡/新生児死亡	5/14 (35.7)
長期生存	9/14 (64.3)

胎児診断と出生後確定診断が異なったものは14例中1例(症例10)のみで、胎児診断はOIであったが、出生後の確定診断はCDであった。胎児3D-CTによる主な骨所見は、長管骨短縮と軽度彎曲(図1B)、肩甲骨低形成であり、出生後の確定診断であるCDの所見と相違は無かった。CDの特徴的所見の一つである外性器の異常は胎児超音波検査では指摘されず、出生後に外性器異常を認めたことにより確定診断に至った。

症例11では、同胞2名のうち1名に骨系統疾患を有し、本児も胎児期より骨系統疾患を疑われ精査を行った。同胞の児は胎児期に異常を指摘されず、出生後に多発性関節脱臼を認めLarsen症候群と診断され、2歳時に死亡した。本児は胎児超音波検査にて膝関節の脱臼を認めたため3D-CTを施行し、全身に及ぶ多発脱臼、内反足、側彎、過剰手根骨(図1C)を認め、その所見から胎児診断ではDesbuquois異形成症の可能性が高いと判断した。出生後の遺伝子検査により、calcium-activated nucleotidase 1(CANT 1)遺伝子変異によるDesbuquois異形成症(type 1)と確定診断した。

HPPの2例(症例13, 14)は同胞であるが、第一子は妊娠18週頃に超音波検査で著明な長管骨短縮と柔らかく変形する頭蓋骨を認めたため胎児HPPを疑い、母体のALP値を測定したとこ

ろ、母体低ALP血症が明らかとなった。その後、妊娠27週に子宮内胎児死亡となり、死産後に死亡時画像診断を行い、CT画像からもHPPの可能性が高いと判断した。胎盤組織を用いて遺伝子解析を行った結果、組織非特異型アルカリフォスファターゼ(TNSALP)遺伝子(ALPL)の2つの変異(p.K224E, c.1559delT)の複合ヘテロ接合体であることが判明し、HPPと確定診断された。第二子は妊娠15週より高度な四肢短縮が出現し、3D-CTでは骨化がほとんど見られない、HPP周産期重症型の特徴的な所見を認め(図1D)、38週に帝王切開にて分娩となったが日齢1に新生児死亡に至った。

## 考 察

当院では、超音波検査で胎児骨系統疾患を疑った場合、被曝による母児への影響を十分説明し了承を得た上で3D-CTを用いて胎児骨格画像を作成する<sup>4)5)</sup>。3D-CT画像もとにした胎児診断を、骨系統疾患コンソーシウム(2002年設立、日本国内の骨系統疾患の診断、研究に関するサポート活動を行う非営利組織)へ依頼する。児の予後判定や他疾患との鑑別目的に、必要であれば、MRI検査、羊水染色体検査などを行う。

今回の検討では、胎児画像診断と出生後確定診断が異なったものは14例中1例のみで、3D-

表2 各症例における診断所見

症例番号	分娩方法 (注1)	児の生存期間	胎児期画像所見	胎児診断 (注2)	出生後所見	出生後確定診断 (注2)
1	CS	生存	長管骨短縮 大腿骨、肋骨の骨折	OI (type1 or 4)	長管骨短縮 大腿骨弯曲 肋骨骨折	OI (type3)
2	CS	生存	大腿骨短縮 長管骨弯曲	OI	長管骨短縮 長管骨骨折	OI
3	VD	1日	長管骨短縮 長管骨弯曲 胸郭低形成 巨大頭蓋	OI (type 2A)	長管骨短縮 長管骨骨折・弯曲 顔面異形 胸郭低形成 肋骨骨折	OI (type 2A)
4	CS	3日	長管骨短縮 胸郭低形成 巨大頭蓋	TD (type1) or ACH	近位肢節型長管骨短縮 巨大頭蓋 胸郭低形成 扁平椎	TD
5	VD	2日	長管骨短縮 長管骨弯曲 長管骨骨折 胸郭低形成 巨大頭蓋 羊水過多	TD (type1)	近位肢節型長管骨短縮 長管骨弯曲 三尖手 巨大頭蓋、前頭隆起 胸郭低形成 扁平椎	TD (type1)
6	VD	生存	長管骨短縮 胸郭低形成	ACH	長管骨短縮 胸郭低形成	ACH
7	VD	生存	長管骨短縮 胸郭低形成 三尖手	ACH	長管骨短縮 前頭隆起 胸郭低形成 三尖手	ACH
8	CS	生存	長管骨短縮 胸郭低形成 三尖手	ACH	長管骨短縮 前頭隆起 胸郭低形成 三尖手 ダウン症候群的特徴的顔貌	ACH Trisomy 21
9	VD	生存	長管骨短縮	ACH or HCH	長管骨短縮 前頭隆起	HCH
10	CS	生存	長管骨短縮 長管骨弯曲 内反足 頭蓋発育不全	OI	長管骨弯曲 内反足 頭蓋発育不全 肋骨骨折 外性器異常 顔面異形	CD (Classic phenotype)
11	CS	生存	膝・肘関節の脱臼 内反足	Desbuquois 異形成症	膝・肘・肩・股関節の脱臼 顔面異形 内反足	Desbuquois 異形成症
12	CS	生存	長管骨短縮 多指症 心異常(単心房・共通房室弁)	窒息性胸郭 異形成症 or Ellis-van Creveld 症候群	長管骨短縮 胸郭低形成 多指症 心異常(単心房・共通房室弁)	Ellis-van Creveld 症候群
13	VD	子宮内 胎児死亡	長管骨短縮 胸郭低形成	HPP	-	HPP
14	CS	1日	長管骨短縮 胸郭低形成 羊水過多	HPP	長管骨短縮 胸郭低形成 低ALP血症	HPP

(注1) 分娩方法 CS:帝王切開, VD:経陰分娩 (骨盤位分娩削除)

(注2) OI:骨形成不全症, TD:タナトフォリック骨異形成症, ACH/HCH:軟骨無/低形成症, CD:屈曲肢異形成症, HPP:低フォスファターゼ症

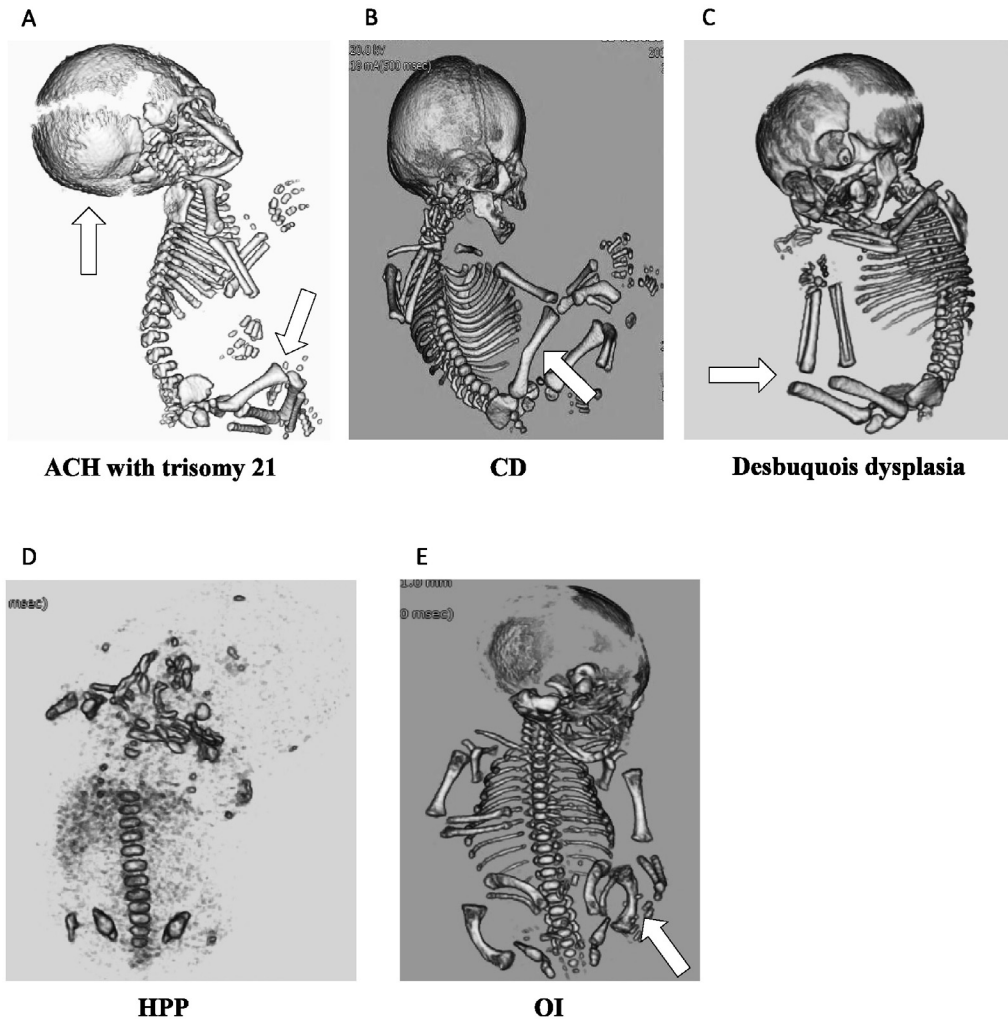


図1 (A) (症例8) 大腿骨短縮と頭蓋骨の拡大を認める。(B) (症例10) 大腿骨彎曲を認める。(C) (症例11) 膝関節の脱臼と内反足を認める。(D) (症例14) 管状骨の著しい骨化不全と変形、頭蓋冠の骨化欠如を認める。(E) (症例2) 大腿骨の短縮、彎曲および骨折像を認める。

CTによる主な胎児骨所見は、出生後確定診断の所見と相違は無かったが、胎児超音波検査で特徴的所見を指摘できなかったことが、正確な胎児診断に至らなかった原因と考えられる。胎児骨3D-CT検査は、妊娠26週以降に行った場合に、超音波検査の補助的検査として利用すると診断精度は高いとの報告があり<sup>5)</sup>、超音波検査による骨系統以外の異常所見の有無は、診断に大きな影響を与えるため、超音波検査精度の向上は正確な診断のために不可欠である。

常染色体劣性遺伝であるDesbuquois異形成症を1例経験したが、同胞は胎児診断に至らず出生後の所見からLarsen症候群と診断されたものの、遺伝子検査による確定診断は行われなかった。本児は胎児超音波検査および3D-CTの所見から胎児診断ではDesbuquois異形成症の可能性が高いと判断し、出生後の遺伝子検査により、Desbuquois異形成症(type 1)と確定診断した<sup>68)</sup>。Desbuquois異形成症とLarsen症候群は両者ともに非常に稀な疾患であり、多発脱臼を認める疾



患としての鑑別は困難であるが、長期生存した場合にDesbuquois異形成症では精神発達遅滞を認めるなど相違点が出現する。

骨系統疾患は染色体異常との鑑別が困難となる症例も存在する。本研究14症例には含まれていないが、超音波検査にて骨系統疾患を疑い3D-CTを施行したが、その所見よりtrisomy 21の可能性が高いと判断し、出生後に染色体検査を行いtrisomy 21と診断した症例を1例経験している。また、症例8のように、頻度は低いが骨系統疾患と染色体異常を合併する例も存在する<sup>10)11)</sup>。FGFR3異常症では軟骨内骨化で成長する部分が低形成となるが、その軽症型であるACHは長管骨短縮の他に特異的な所見をあまり呈さないため、trisomy 21との鑑別が問題となる<sup>12)</sup>。2001年<sup>13)</sup>、2014年<sup>14)</sup>には、第2三半期の大腿骨短縮は染色体異常（特にtrisomy 21）の相対危険度が高いという報告がなされた。胎児大腿骨短縮を認めた場合、染色体異常、胎児発育不全、奇形症候群などの可能性を考慮し、骨系統以外の異常所見（心構造異常、神経系・消化管の異常、顔面の異常など）の有無に注意を払い鑑別する必要がある。また稀ではあるが骨系統疾患と染色体異常を合併する例があることを念頭に置き胎児診断を行うことが重要と考える。

HPPは組織非特異的アルカリフォスファターゼ（ALP）の欠損または低下により、骨化不全や歯のミネラル化異常をきたす疾患である。当院で経験したHPPの2例は同胞であり、いずれも予後不良であった。今後の妊娠に関しては、遺伝カウンセリングを行い、夫婦の保因者診断を行うか検討中である。夫婦がいずれも保因者の場合には、子がホモ接合体となる確率は25%である<sup>15)</sup>。HPPの多くは常染色体劣性遺伝で、一部は常染色体優性遺伝を示す。重症度により6病型（1.周産期重症型、2.周産期軽症型、3.乳児型、4.小児型、5.成人型、6.歯限局型）に分類されるが、本症例は致死性の周産期重症型と考えられる。周産期限局型は症状の出現が早く、子宮内胎児死亡や死産、新生児死亡となる<sup>16)17)</sup>。

胎児骨系統疾患に罹患した胎児は、正常児と比較し体型の違いや姿勢の制約、関節可動域の制限、骨折などによって、胎位異常をきたしている割合が高い。OIは胎動でも骨折することがあるため、胎内での骨折を防ぐことは困難である<sup>18)</sup>（図1 E）。非致死性のOIにおいて帝王切開を行っても、経膈分娩と比較し児の骨折頻度が変わらないとの報告があり<sup>19)</sup>、また、致死性の場合、経膈分娩でも帝王切開でも児の生命予後には影響がないとされている。その他の骨系統疾患では、致死性であるか、非致死性であるかによって、分娩方法を選択する機会が多い。致死性の疾患と診断した場合は、骨盤位であっても経膈分娩を選択する例はあるが、児頭拡大が著明な例では母体骨盤を通過することが困難となり、致死性、非致死性に関わらず、帝王切開が必要となる。出生後の児の蘇生に関しては、夫婦と産科医、小児科医で分娩前より十分な話し合いを行っておくことが重要であり、致死性かどうか、重症度はどの程度か、正確な胎児診断が求められる。

## 結 語

今回我々は、当院で経験した胎児骨系統疾患14例を検証し、胎児診断をより正確なものとするための検討を行った。胎児期に発生する骨系統疾患の頻度は低いが、近年における胎児超音波検査技術の発達とともに発見数は増加している。胎児骨系統疾患は致死的なものも含め表現型、重症度が様々であり、出生後直ちに治療的介入を要する例もあるため、胎児期におけるより正確な診断が児の予後に大きな影響を与える。このため、頻回の超音波検査や積極的な3D-CT検査施行によって特徴的な所見を抽出し、正確な胎児診断を行った上で、場合により十分な遺伝カウンセリングのもと遺伝子変異の検索を行うことが肝要と思われた。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

## 文 献

- 1) 西村 玄, 室月 淳, 澤井英明. 骨系統疾患. メジカルビュー社 2011; 10-14.
- 2) Krakow D, Lachman RS, Rimoin DL. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med* 2009; 11: 127-133.
- 3) Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C, Lachman R, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Sangiorgi L, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Superti-Furga A, Warman M, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 2869-2892.
- 4) Adler-Levy Y, Yagel S, Nadjari M, Bar-ziv Y, Simanovsky N, Hiller N. Use of low dose computed tomography with 3D reconstructions for the prenatal evaluation of suspected skeletal dysplasia. *Isr Med Assoc J.* 2015; 17: 42-46.
- 5) Cassart M, Massez A, Cos T, Tecco L, Thomas D, Van Regemorter N, Avni F. Contribution of three-dimensional computed tomography in the assessment of fetal skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 537-543.
- 6) Macé G, Sonigo P, Cormier-Daire V, Aubry MC, Martinovic J, Elie C, Gonzales M, Carbonne B, Dumez Y, Le Merrer M, Brunelle F, Benachi A. Three-dimensional helical computed tomography in prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 42: 161-168.
- 7) Inoue S, Ishii A, Shirotani G, Tsutsumi M, Ohta E, Nakamura M, Mori T, Inoue T, Nishimura G, Ogawa A, Hirose S. Case of Desbuquois dysplasia type 1: Potentially lethal skeletal dysplasia. *Pediatr Int* 2014; 56: 26-29.
- 8) Laccone F, Schoner K, Krabichler B, Kluge B, Schwerdtfeger R, Schulze B, Zschocke J, Rehder H. Desbuquois dysplasia type 1 and fetal hydrops due to novel mutations in the CANT1 gene. *Eur J Hum Genet* 2011; 19: 1133-1137.
- 9) Huber C, Oules B, Bertoli M, Chami M, Fradin M, Alanay Y, Al-Gazali LI, Aousems MG, Bitoun P, Cavalcanti DP, Krebs A, Le Merrer M, Mortier G, Shafeghati Y, Superti-Furga A, Robertson SP, Le Goff C, Muda AO, Paterlini-Bréchet P, Munnich A, Cormier-Daire V. Identification of CANT1 mutations in Desbuquois dysplasia. *Am J Hum Genet* 2009; 85: 706-710.
- 10) Kaga A, Murotsuki J, Kamimura M, Kimura M, Saito-Hakoda A, Kanno J, Hoshi K, Kure S, Fujiwara I. Association of achondroplasia with Down syndrome: difficulty in prenatal diagnosis by sonographic and 3-D helical computed tomographic analysis. *Congenit Anom* 2015; 55: 116-120.
- 11) de Azevedo Moreira LM, Matos MA, Schiper PP, Carvalho AF, Gomes IC, Rolemberg JC, Ferreira de Lima RL, Toralles MB. Co-occurrence of achondroplasia and Down syndrome: Genotype/phenotype association. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88: 228-231.
- 12) 西村 玄, 室月 淳, 澤井英明. 骨系統疾患. メジカルビュー社 2011; 21-41, 89-94.
- 13) Smith-Bindman R, Hosmer W, Feldstein VA, Deeks JJ, Goldberg JD. Second-trimester ultrasound to detect fetuses with Down syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1044-1055.
- 14) Mathiesen JM, Aksglaede L, Skibsted L, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. Outcome of fetuses with short femur length detected at second-trimester anomaly scan: a national survey. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 160-165.
- 15) Suzumori N, Mornet E, Mizutani E, Obayashi S, Ozaki Y, Sugiura-Ogasawara M. Prenatal diagnosis of familial lethal hypophosphatasia using imaging, blood enzyme levels, chorionic villus sampling and archived fetal tissue. *J Obstet Gynecol Res* 2011; 37: 1470-1473.
- 16) Nakamura-Utsunomiya A, Okada S, Hara K, Miyagawa S, Takeda K, Fukuhara R, Nakata Y, Hayashidani M, Tachikawa K, Michigami T, Ozono K, Kobayashi M. Clinical characteristics of perinatal lethal hypophosphatasia: areport of 6 cases. *Clin Pediatr Endocrinol* 2010; 19: 7-13.
- 17) Tongsong T, Pongsatha S. Early prenatal sonographic diagnosis of congenital hypophosphatasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 252-255.
- 18) Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 1470-1481.
- 19) Bellur S, Jain M, Cuthbertson D, Krakow D, Shapiro JR, Steiner RD, Smith PA, Bober MB, Hart T, Krischer J, Mullins M, Byers PH, Pepin M, Durigova M,

Glorieux FH, Rauch F, Sutton VR, Lee B; Members of the BBD Consortium, Nagamani SC. Delivery by cesarean section is not associated with decreased at-

birth fracture rates in osteogenesis imperfecta. *Genet Med* 2016; 18: 570-576.

## 著者プロフィール



藁谷 深洋子 Miyoko Waratani

所属・職：京都府立医科大学大学院女性生涯医科学・学内講師

略歴：2002年3月 滋賀医科大学医学部医学科 卒業

2002年5月 京都民医連第二中央病院 内科

2003年5月 京都民医連中央病院 産婦人科

2007年4月 兵庫県立こども病院 周産期センター産科

2008年4月 京都民医連中央病院 産婦人科

2011年10月 京都府立医科大学附属病院 産婦人科 医員

2012年7月 京都府立医科大学大学院女性生涯医科学 助教

2018年4月 京都府立医科大学大学院女性生涯医科学 学内講師

専門分野：周産期

- 主な業績：1. Waratani M, Mori T, Ito F, Tanaka Y, Koshihara A, Takahata A, Kitawaki J. Increased ipsilateral uterine artery vascular resistance in women with ovarian endometrioma. *J Obstet Gynecol Res*, **43**: 736-743, 2017.
2. 藁谷深洋子, 岩佐弘一, 小川佳奈絵, 安尾忠浩, 藤澤秀年, 岩破一博, 北脇 城. 妊娠糖尿病発症予測因子についての検討. *日本周産期・新生児学会雑誌*, **52**: 76-79, 2016.