

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 曾山浩明

2 論文題目

前置胎盤・前置癒着胎盤の新たな予測因子、術式、病態の検討
(Analysis of novel risk factors, surgical technique, and histopathological mechanism of placenta previa and placenta previa with placenta accreta spectrum.)

3 目的

前置胎盤、前置癒着胎盤は分娩の際に帝王切開が必要であるが大量出血を合併しやすく母児ともに重篤になりえるため、出血予測や癒着の画像評価、術中出血量の減量がより確実にできることは臨床上重要である。本研究では前置胎盤、前置癒着胎盤の臨床治療の成績向上を目指して以下の検討を実施した。

- (1) 前置胎盤の術中大量出血を予測するために胎児側の因子である胎児重量が新たな前置胎盤の術中出血危険因子になり得るか否かを検討した。
- (2) 前置癒着胎盤の術前画像評価は完全に確立されていないことから、特に胎盤の子宮後壁付着症例を対象とし、MRI を用いた子宮頸部静脈瘤叢の評価から子宮後壁付着の前置癒着胎盤を予測できるか否かを検討した。
- (3) 前置胎盤症例の帝王切開時の出血量減量を目指し、Bakri バルーンを予防的に術中から使用することにより前置胎盤症例の術中・術後の出血量を減少できるか否かを検討した。
- (4) 前置胎盤、前置癒着胎盤組織において、細胞浸潤に関与する epithelial-mesenchymal transition (EMT) 関連分子、および matrix metalloproteinases (MMPs)、tissue inhibitor metalloproteinases (TIMP)-2 の発現を評価し、その高発現率を正常胎盤組織と比較した。

4 対象並びに方法

- (1) 胎児重量と前置胎盤の術中出血量との関係の解析

当院で前置胎盤の診断で帝王切開を行った単胎妊婦 256 例を対象とし、胎児重量および、その妊娠週数毎の標準重量からの標準偏差 (SD 値) が出血量と関連するか否かを検討した。

- (2) MRI 画像を用いた子宮頸部静脈瘤叢評価による子宮後壁付着前置癒着胎盤の術前予測法の検討

当院で子宮後壁付着の前置胎盤と診断され、当院で帝王切開を行った単胎妊婦 81 例を対象とした。子宮頸部静脈瘤叢の最背側点から胎盤脱落膜側までの最短距離を A、胎盤羊膜側までの最短距離を B とし、この A/B 比を用いて ROC 曲線よりカットオフ値を算出し、

子宮後壁付着前置胎盤予測の感度、特異度を検討した。

(3) Bakri バルーンを用いた前置胎盤新術式の検討

当院で前置胎盤の診断で帝王切開を施行された単胎妊婦 266 例を対象とした。

Bakri バルーン使用群 50 例と Bakri バルーン非使用群 216 例で出血量を比較した。

また前置胎盤帝王切開時における予防的 Bakri バルーン使用不成功例の分析を実施した。前置胎盤、前置癒着胎盤における EMT 関連分子および MMPs 発現の評価当院で分娩した前置癒着胎盤 18 例、前置胎盤 51 例、正常胎盤 51 例を対象とした。病理組織ブロックから組織マイクロアレイを作製し EMT 関連分子、MMPs、TIMP-2 の発現を免疫組織学的に検討した。

5 結果

(1) 胎児重量と前置胎盤の術中出血量との関係の解析

胎児重量標準偏差のカットオフ値を -0.33 SD とすると大量出血の感度は 81.3%、特異度は 55.6%であった。胎児重量 -0.33 SD 以上 (オッズ比; 5.88, 95 %信頼区間: 3.04 ~ 12.00) が独立した大量出血予測因子となった。

(2) MRI 画像を用いた子宮頸部静脈瘤叢評価による子宮後壁付着前置癒着胎盤の術前予測法の検討

A/B 比のカットオフ値を 0.18 とすると子宮後壁付着前置癒着胎盤の予測能は、感度 100%、特異度 91%であった。

(3) Bakri バルーンを用いた前置胎盤新術式の検討

バルーン使用群では非使用群と比べて有意に術中出血量 (991 g vs. 1250 g, $p < 0.01$)、術後出血量 (62 g vs. 150 g, $p < 0.01$)、全出血量 (1066 g vs. 1451 g), $p < 0.01$) が少なかった。Bakri バルーン使用不成功例 9 例の分析により、バルーンの腔内脱出がバルーン使用後の術後出血増加の原因であることが示された。しかしバルーン再挿入によって 8 例で出血の制御可能であったことが示された。

(4) 前置胎盤、前置癒着胎盤における EMT 関連分子および MMPs 発現の評価

正常胎盤に比べ前置胎盤では絨毛もしくは脱落膜における EMT 関連分子の E カドヘリン発現減少、ビメンチン、ZEB-1、SNAIL2 の高発現の増加や、MMP-9 の高発現、TIMP-2 の高発現がより高頻度であった。また前置癒着胎盤では非癒着の前置胎盤に比べてさらに有意に EMT 関連分子ビメンチン、MMP-2 が絨毛もしくは脱落膜で高発現していた。

6 考察

前置胎盤の術中出血予測は非常に重要である。これまでに前置胎盤の術中大量出血の危険因子として胎児側因子の報告は無かった。胎盤血流は胎児の成長に関連があるとの報告から、今回我々は胎児重量を胎盤血流の指標に代用した。さらに胎児重量を各妊娠週数で SD 値化することにより、高い精度を得る事ができた。

前置癒着胎盤はそれ自体が大量出血の危険因子であり術前評価が重要であり MRI が有用とされる。しかし正確な診断法は確立されておらず、特に胎盤が子宮後壁に癒着した症例

は難しいとされてきた。癒着胎盤では絨毛外栄養膜細胞が浸潤する過程で、胎盤背側のらせん動脈の拡張期血流の増加により胎盤背側の血流が改善され静脈血が鬱滞しなくなることにより子宮頸部静脈瘤叢が形成されなくなると仮定した。その上で、MRI 画像において子宮頸部静脈瘤叢が発達していない症例が前置癒着胎盤に特徴的であることが明らかになった。

前置胎盤の術中出血量を減少させる術式はこれまでに多く報告されてきたが、不確実なものや高度な技術・設備を要するものが多かった。今回の検討で高度な技術を要さない Bakri バルーンを術中から予防的に使用することにより、術中の出血量を減らすのみならず術後出血量も減少させることができた。

今後前置胎盤、前置癒着胎盤についての分子レベルでのさらなる病態機序の解明が必須である。悪性腫瘍等の細胞浸潤の活性化に必要な EMT 関連分子や MMPs、TIMP-2 の高発現が前置癒着胎盤のみならず前置胎盤からも確認された。病態形成においてこれらの分子の高発現が重要な役割を担っている可能性があり、さらなる機序の解明とともに EMT、MMPs 関連のマイクロ RNA 等による病態の診断などの臨床応用の可能性が期待される。

7 結 論

今回新たな前置胎盤の術中出血予測因子、前置癒着胎盤の画像評価法ならびに、出血量減少術式を確立することができた。また EMT、MMPs の前置胎盤や前置癒着胎盤における病態形成への関与も示唆された。本研究の推進により前置胎盤、前置癒着胎盤の診断、治療の発展に可能性を見いだせた。