

Analysis of novel risk factors, surgical technique,  
and histopathological mechanism of placenta previa  
and placenta previa with placenta accreta spectrum.

(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)

そ やま ひろ あき  
曾 山 浩 明

(産科婦人科学専攻)

防衛医科大学校

令和元年度

## 目 次

第1章 緒言	1 頁
第2章 前置胎盤における術中出血危険因子の抽出 — 胎児側因子に注目した検討 —	4 頁
第1節 背景と目的	4 頁
第2節 対象と方法	4 頁
第3節 結果	5 頁
第4節 考察	6 頁
第5節 小括	8 頁
第3章 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 前置癒着胎盤の新規予測法の考案	9 頁
第1節 背景と目的	9 頁
第2節 対象と方法	10 頁
第1項 患者選定と産科管理法	10 頁
第2項 MRI評価方法	10 頁
第3項 統計処理方法	11 頁
第3節 結果	11 頁
第1項 対象患者背景	11 頁
第2項 既存の評価法による子宮後壁付着前置癒着胎盤の予測	12 頁

第3項	A/B比による子宮後壁付着前置癒着胎盤の予測	12頁
第4節	考察	12頁
第5節	小括	14頁
第4章	前置胎盤術中出血予防新術式の検討	15頁
第1節	Bakriバルーンを用いた前置胎盤新術式の検討	15頁
第1項	背景と目的	15頁
第2項	対象と方法	16頁
第3項	結果	18頁
第4項	考察	19頁
第5項	小括	21頁
第2節	前置胎盤帝王切開時予防的Bakriバルーン使用不成功例の分析	22頁
第1項	背景と目的	22頁
第2項	対象と方法	22頁
第3項	結果	23頁
第4項	考察	24頁
第5項	小括	26頁

第5章 前置胎盤、前置癒着胎盤におけるEpithelial-Mesenchymal Transition (EMT)、Matrix-Metalloproteinase (MMP) 関連因子発現の評価	27頁
第1節 背景と目的	27頁
第2節 対象と方法	28頁
第1項 患者選定と組織マイクロアレイ作成法	28頁
第2項 免疫染色と判定方法	29頁
第3項 統計処理方法	30頁
第3節 結果	30頁
第4節 考察	32頁
第5節 小括	35頁
第6章 総括	36頁
第7章 結論	38頁
謝辞	39頁
引用文献	40頁
図表	53頁

## 第1章 緒言

前置胎盤とは胎盤が内子宮口を覆うように、もしくは内子宮口に近接するように生着する病態である[1]。本邦での前置胎盤の分類は、内子宮口から胎盤の辺縁まで2cm以上覆っているものを全前置胎盤、内子宮口から胎盤辺縁まで2cm以内で覆っているものを部分前置胎盤、胎盤の辺縁がちょうど内子宮口上にあるものを辺縁前置胎盤、胎盤が内子宮口を覆っていないが内子宮口から胎盤の辺縁までが2cm以内のものを低置胎盤とされている(図1)[2]。発生頻度は全妊娠で約0.4%であり、発生危険因子として帝王切開既往、子宮内膜搔把術既往、喫煙、高齢妊娠、体外受精、多経産がある[3]。近年の妊娠の高齢化や不妊治療の普及により前置胎盤の発生頻度は増加傾向にある[4]。

通常胎盤は子宮口とは対側の子宮底部付近に生着し、分娩後に胎盤が排出した後に子宮平滑筋の収縮により止血される。しかし前置胎盤は本来生着しない内子宮口から子宮峡部にかけて生着するが、この部分は子宮平滑筋の収縮が弱く、胎盤娩出後の子宮平滑筋収縮による生理的止血を得られないことが多い[5]。また子宮峡部の発達血管からの出血により、出血量も多くなると考えられている[6]。そのため時に致死的となる大出血を来すことがあり[7]、本邦の妊産婦死亡原因第一位である失血死の一因となっている[8]。前置胎盤の出血は妊娠中、分娩時、分娩後のどの時期でも起きるものの分娩時の出血の頻度が最も高く、前置胎盤合併症例では事前に分娩時の出血予測が重要である[7]。

前置癒着胎盤は前置胎盤が子宮筋に癒着した病態であり、前置胎盤の5~10%に合併する[9-11]。原因として帝王切開既往との関連が強く示唆されているが、初産でも発症しうる[11]。さらに前置癒着胎盤は、癒着による胎盤の不完全剥離や遺残により、前置胎盤より大量出血を来すことが多く、救命目的で子

宮全摘出術が必要となることもある[5]。そのため術前の前置癒着胎盤の診断が極めて重要であり、これまで超音波やMRIによる様々な診断法が提唱されてきた[12]。しかし単独で十分な診断能は得られておらず、様々な方法を組み合わせることで前置癒着胎盤の診断が試みられているものの、正診率はいまだ不十分と言わざるをえない[12]。癒着胎盤は形態病理学的に胎盤の母体側脱落膜を介さずに子宮平滑筋に絨毛が浸潤するとされるが、その分子生物学的機序は不明な点が多い[5]。近年、この絨毛による浸潤様式は悪性腫瘍による周囲組織浸潤に類似するとの報告がなされ注目されている[13]。この観点からの研究が発展することで病態発生機序の解明や、前置癒着胎盤の臨床診断に利用できるバイオマーカーの発見に繋がる可能性がある。

前置胎盤合併症例の分娩方式は内子宮口に胎盤が生着しているため経膈分娩が困難であり、原則帝王切開である[5]。しかしながら前述したように術中の出血が問題となり、これまでも様々な出血を減らすための術式や追加処置が試みられてきた。だが既存の方法は、Bリンチ縫合等の圧迫縫合、子宮動脈結紮術のような高度な手技や動脈塞栓術、動脈バルーン閉塞術といった高度な設備・技術を要するものが多い[14-18]。またその有効性や安全性について十分に検証されておらず、有効な術式や手技をよくデザインされた臨床研究による検証が望まれる。

今後妊娠の高齢化に伴い増加が見込まれる前置胎盤、前置癒着胎盤の周産期アウトカムの上昇は周産期医学において喫緊の課題である[4]。そのためには、より簡便かつ信頼性のある新たな出血の危険因子の抽出や予測方法の確立が重要である。今回我々は胎児情報による新たな前置胎盤術中出血危険因子の抽出、画像診断による前置癒着胎盤の新規予測因子の考案、およびその精度の検証を目的とする。また従来の術式に比べてより低侵襲かつ安全性の高い新術

式の検証も目的とする。さらに胎盤病理組織検体を用いて分子生物学的側面から検討することにより前置胎盤、前置癒着胎盤の病因病態の究明、ならび臨床診断に資する新たな標的分子同定の検索を目的とした検討を行った。

尚、本研究は防衛医科大学校倫理委員会の承認（承認番号 2409, 2625, 2661）を得ている。

## 第2章 前置胎盤の胎児側からの新たな術中出血危険因子の検討

### 第1節 背景と目的

前置胎盤は帝王切開術中の大出血により母児ともに重篤な状態を招きかねない重大な病態として認識されている[7]。術前の正確な出血予測が可能であれば、相応の準備が可能となる点で臨床的に有意義である。これまでに多くの出血危険因子について検討がなされてきた[19-26]。具体的には母体背景として高齢妊娠、帝王切開既往[19, 20]、術前の超音波検査所見による胎盤のスポンジ様変化所見、癒着胎盤、全前置胎盤、胎盤の子宮前壁付着、胎盤辺縁肥厚、子宮頸管長の全長 3cm 以下の短縮などが危険因子として報告されている[21-25]。しかしこれまではこれら母体側の情報のみによる評価に終始し胎児側の情報による評価がなされていなかった。今回我々は胎児重量が胎盤血流に関連するという報告に着目し、前置胎盤の出血に影響する可能性を後方視的に検討した。

### 第2節 対象と方法

2003年1月から2015年12月までの間に防衛医科大学校病院で前置胎盤の診断で帝王切開を行った単胎妊婦を対象とした。この検討では前置胎盤の分類をMajor previa（全前置胎盤+部分前置胎盤）、Minor previa（辺縁前置胎盤+低置胎盤）とした（図1）[26]。妊娠32週時に経膈超音波で前置胎盤の確定診断をした。切迫早産合併症例は子宮収縮抑制剤を使用した。最大径5cm以上の子宮筋腫がある場合を子宮筋腫合併症例とした。日本産科婦人科学会の定める診療ガイドラインに従い妊娠37週末までに選択的帝王切開を行った[2]。術前に制御不可能な100ml以上の持続する出血（警告出血）がある場合、あるいは制



御不可能な子宮収縮が出現した場合は緊急帝王切開を行った。児娩出時の子宮平滑筋切開は子宮下部横切開とした。胎盤が子宮前壁に付着する場合は術中超音波補助下で胎盤を避けるように子宮平滑筋を切開した。皮膚切開開始時から閉創時までの出血量を術中出血量とした。羊水を含む 1500 ml 以上を大量出血と定義した。術中に出血量が増加すると予想場合、適宜執刀医の判断で予防的止血操作（ガーゼ充填圧迫、バルーン圧迫、圧迫縫合）を行った。前置癒着胎盤の診断は術中に執刀医によりなされた。胎児重量は値そのものと、日本超音波学会が定める各妊娠週数の標準体重から算出した標準偏差（standard deviation, SD）を解析に用いた[27]。胎児重量 SD 値は当該胎児重量と当該胎児の妊娠週数の標準体重との差を求め、その差を当該胎児妊娠週数の標準体重から算出された標準偏差で割った値である。この対標準体重 SD 比を胎児重量 SD 値とした。

統計処理は JMP 10.0.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, U.S.A) ソフトを用いた。胎児重量 SD 値の出血に対するカットオフ値の算出は Receiver operating characteristic (ROC) 曲線を用いた。2 群間の差の検定には  $\chi^2$  検定または *Mann-Whitney U* 検定を用いた。単変量解析、多変量解析にはロジスティック回帰モデルを用いた。p 値 < 0.05 を統計学的に有意と判定した。

### 第 3 節 結 果

当該期間において当院で 6629 例の分娩があり、256 例（3.9%）が単胎妊娠の前置胎盤症例であった。本研究に参加した症例の臨床背景を表 1 に示す。児の出生時体重の平均値は 2561g（1114 - 3820 g）であった。術中出血量の平均値は 1393 mL（265 - 6223 mL）であり、そのうち 96 症例（38%）に大量出血があ

った。

大量出血と胎児重量、胎児重量 SD 値との ROC 曲線を図 2 に示す。Area under the curve (AUC) 値は胎児重量 (AUC = 0.66) より胎児重量 SD 値 (AUC = 0.71) の方が高値であった。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 で分けた患者背景を表 2 に示す。 $-0.33$  SD 以上の群は 148 例 (58%)、 $-0.33$  SD 未満の群は 108 例 (42%) であった。出血量 1500 mL 以上であった症例の割合は、胎児重量 $-0.33$  SD 以上であった群は 52% (77/146) であったのに対し、胎児重量 $-0.33$ SD 未満の群では 18% (19/108) と前者の方がより高頻度であった ( $p < 0.0001$ )。大量出血以外のパラメーターについては分娩週数、妊娠回数、不妊治療、帝王切開既往、子宮平滑筋種合併妊娠、癒着胎盤の有無、予防的止血操作の有無のいずれとの間にも有意な相関を示さなかった。大量出血との関連について単変量ロジスティック解析で検討したところ胎盤癒着 (オッズ比; 4.70, 95%信頼区間: 1.94~12.60,  $p < 0.01$ )、予防的止血操作の有無 (オッズ比; 3.31, 95%信頼区間: 1.86~5.34,  $p < 0.01$ )、胎児重量 $-0.33$  SD 以上 (オッズ比; 5.08, 95%信頼区間: 2.86~9.37,  $p < 0.01$ ) の有意性が示された (表 3)。多変量ロジスティック解析でも同様に胎盤癒着 (オッズ比; 12.68, 95%信頼区間: 2.85~92.13,  $p < 0.01$ )、止血操作の有無 (オッズ比; 3.31, 95%信頼区間: 1.79~6.25,  $p < 0.01$ )、胎児重量 $-0.33$  SD 以上 (オッズ比; 5.88, 95%信頼区間: 3.04 - 12.00,  $p < 0.01$ ) が独立した大量出血予測因子となった (表 3)。

#### 第 4 節 考 察

今回の検討から胎児重量 SD 値が前置胎盤の帝王切開中の出血予測因子として十分に高い AUC と感度を持って危険因子となることが示された。胎児重量 SD

値が単変量解析においても、また既存の危険因子を加えた多変量解析でもその独立性が示された。前置胎盤の術中出血は危機的であり、これまでも出血に対する準備の重要性が指摘されており、高い感度を有した予測法は臨床の場で非常に有用な大量出血の予測ツールとなり得ると考える。

前置胎盤の分娩後の出血の原因の一つとして、子宮下部の収縮力の弱さが示唆されている[28]。今回我々は、この弱い子宮平滑筋の収縮力に加えて、胎盤の血流の増加が原因と仮定した。しかし実際の胎盤の血流を測定することは困難である。胎盤血流は胎児の重量に関連があるとの報告から[29, 30]、胎児重量を胎盤血流に代わる指標として利用した。しかしながらよりよく胎盤血流を表現するには胎児重量を各妊娠週数で標準化することが必要である。様々な妊娠週数症例が存在する集団において胎児重量の絶対数ではなく我が国の標準胎児重量曲線から算出したSD値を用いることとした。その結果、妊娠週数にかかわらず、胎児重量計測時点での大小のみで評価でき、どの妊娠週数においても $-0.33$  SD以上であれば出血危険因子となりえたものと考えられる。

一方で、一般的な帝王切開時の出血量が胎児重量と相関しないという報告がある[31]。しかしこの報告では前置胎盤のような大量出血を来し易い症例が含まれていない。したがって今回の検討から術中出血量と胎児重量の相関関係が前置胎盤症例においては存在する可能性が示された。

これまでに様々な国で前置胎盤と低出生体重児との関連の有無について議論されてきた[32-35]。今回の我々の研究での児の平均出生時体重は $-0.11$  SDであり低出生体重児の傾向があった。今後さらに症例数を蓄積し、より適切なカットオフSD値の設定方法を確立するとともにそれらを検証する必要がある。

今回の検討では出血量に羊水を含んでおり、分娩前に羊水量を定量化し検討することも必要であると考え。また胎盤の母体側の接着面積や胎児胎盤重量

比等も影響しているか、胎盤因子の検討も必要であると考える。

また今回の研究では出生時の胎児重量で検討を行った。今後、術前の超音波を用いた胎児推定体重により術中大量出血を予測可能か検討する必要がある。超音波を用いた胎児推定体重の算出は通常の妊婦健診でも実施可能であり、推定体重により大量出血予測可能か、あるいはどの時点での計測が有用であるか今後検討をすすめる必要がある。

## 第5節 小 括

前置胎盤症例では、どの妊娠週数においても胎児重量 SD 値が標準体重-0.33 SD 以上は帝王切開時の大量出血予測因子となる。

### 第3章 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の前置癒着胎盤の術前予測法の検討

#### 第1節 背景と目的

前置胎盤の5～10%に癒着胎盤が合併する[9-11]。そして前置癒着胎盤は前置胎盤より重篤な術中出血を伴う可能性が高い[7, 36]。さらに近年前置癒着胎盤の発症頻度は増加傾向にある[37]。臨床では前置癒着胎盤症例は前置胎盤以上に輸血をはじめとした大量出血に対する周到な準備が必要である[38]。そのためには術前に前置癒着胎盤を正確に予測することが重要であり、近年様々な予測方法が報告されている[39-41]。

前置癒着胎盤の評価で最も使用されているのは超音波である。しかし近年Magnetic resonance imaging (MRI) も前置癒着胎盤の評価に使われている。特に胎盤が子宮後壁に付着する場合、超音波では胎児の影になり評価しにくく、MRIの方が超音波より描出に優れているとされる[42]。MRIによる前置癒着胎盤を示唆する所見として、子宮筋層の不明瞭化、子宮筋層の局所の連続性の喪失、他臓器への浸潤、Dark intraplacental bands などがある[42, 43]。特にMRIでは超音波検査で評価困難な後壁付着の病変の診断能が期待されているところがあるが、後壁付着病変に特化した検討はなされていない[44]。

子宮頸部静脈瘤叢は子宮頸部の子宮静脈が鬱滞し形成される病態であり、全妊娠の40%に形成するとされる[45, 46]。前置胎盤症例では超音波による評価で17.8 - 28.6%に発生するとされ、前置胎盤の術中大量出血に関連するという報告がある[19, 46]。しかしこれまでに子宮頸部静脈瘤叢と前置癒着胎盤との関連についての報告はない。

今回我々はMRIによる子宮頸部静脈瘤叢の評価によって子宮後壁付着の前置

癒着胎盤の存在を予測できるか否かを後ろ向きに検討した。

## 第2節 対象と方法

### 第1項 患者選定

2012年1月から2016年12月の間に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を対象とした。多胎妊娠妊婦は除外した。全症例は妊娠30週以降に経膈超音波とMRIにより前置胎盤と診断された。本研究では前置胎盤を全前置胎盤、部分前置胎盤、辺縁前置胎盤、低置胎盤に分類した(図1)。胎盤の子宮後壁付着の判定はMRI画像矢状断で胎盤本体の50%以上の面積が子宮後壁にあるものとした。前置癒着胎盤の診断は術後の病理診断で少しでも絨毛が脱落膜を介さず子宮平滑筋に浸潤している所見があるものとした。

### 第2項 MRI評価方法

全症例で1.5テスラの32チャンネル、phased-arrayコイルによる骨盤MRI撮影を行った(Ingenia; Philips Healthcare, Eindhoven, The Netherlands)。今回のMRIによる検討ではガドリニウム造影は行わずに胎盤を評価した。骨盤部を体軸断面、矢状断面、冠状断面の高速スピンエコー法[TR/TE = 1500/100 ms; 6 mm slice thickness; 1 mm gap; 304 × 276 (zero-filled interpolation 512) matrices]、およびT2強調高速スピンエコー法[TR/TE = 253/4.6 ms, 6 mm slice thickness, 1 mm gap, 240 × 214 (ZIP 352) matrices]で撮影した。

当初、前置癒着胎盤を既存の評価法である子宮筋層の不明瞭化、子宮筋層の局所の連続性の喪失、他臓器への浸潤、Dark intraplacental bandsで評価

した[42, 43]。次に子宮頸部後面の子宮静脈瘤叢を子宮頸管が描出できる T2 強調矢状断 MRI 像において次の方法で定量化した。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、A と B の比率を用いて評価した (A/B 比) (図 3)。MRI 画像は全て放射線科医が再読影、再評価した。既存の評価法に加え、この A/B 比を用いて ROC 曲線よりカットオフ値を算出し、前置癒着胎盤の予測の感度、特異度を検討した。

### 第 3 項 統計処理方法

統計処理は JMP 11.0.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, U.S.A) ソフトを用いた。A/B 比の前置癒着胎盤に対するカットオフ値の算出は ROC 曲線を用いた。

## 第 3 節 結果

### 第 1 項 対象患者背景

該当期間において前置胎盤症例 81 症例が研究対象となった。子宮後壁付着の前置胎盤症例の患者背景を表 4 に示す。患者年齢の平均は 34.6 歳 (19 ~43 歳) であり、分娩週数の平均は妊娠 37 週 (30~38 週) であった。43 例 (53%) が初産婦であり 8 例 (10%) が帝王切開既往であった。MRI を用いて前置胎盤を診断した週数の中央値は妊娠 33 週 (27~35 週) であった。11 例 (14%) が低置胎盤、28 例 (35%) が辺縁前置胎盤、10 例 (12%) が部分前置胎盤、32 例 (39%) が全前置胎盤であった。病理組織学的に子宮後壁付着の前置癒着胎盤と診断されたのは該当期間では 3 例であった。なお全例で子宮頸部静脈瘤叢の評価が可能であった。

## 第2項 既存の評価法による子宮後壁付着前置癒着胎盤の予測

既存の4つの評価項目（子宮筋層の不明瞭化、子宮筋層の局所の連続性喪失、他臓器への浸潤、Dark intraplacental bands）を組み合わせて評価すると、2例のみ適合したがこれら2例は癒着胎盤ではなかった。したがって感度0%、特異度97.4%、陽性的中率0%、陰性的中率96.2%であった（表5）。

## 第3項 A/B比による子宮後壁付着前置癒着胎盤の予測

A/B比の範囲は0.02 - 0.79であった。MRIによる前置癒着胎盤の代表例を図4に示す。さらに癒着を伴わない前置胎盤症例を図5に示す。前置癒着胎盤とA/B比のROC曲線を図6に示す。AUCは0.94でありA/B比のカットオフ値を0.18とすると実際に前置癒着胎盤であった3例を含む10例が適合し、感度100%、特異度91.0%であった。さらに陽性的中率は30.0%、陰性的中率は100%であった（表5）。

## 第4節 考察

これまでの既存のMRI評価法での前置胎盤症例における前置癒着胎盤の予測は感度54~100%、特異度25~100%と報告されている[43, 47-50]。その中でも胎盤の子宮後壁付着症例は子宮前壁付着症例に比べ難しいとされてきた[44]。今回の検討でも既存のMRI評価法では術前の子宮後壁付着の前置癒着胎盤症例の予測は困難であった。このことから前置癒着胎盤予測では子宮前壁付着例と後壁付着例は別に検討すべきであるかもしれない。

子宮頸部静脈瘤叢の発生機序は諸説あり、その一つは胎盤母体側の血流増加により静脈圧が増加し、その結果静脈叢が形成されるという説である[46]。前置癒着胎盤では絨毛外栄養膜細胞が脱落膜を介さずに子宮平滑筋に浸潤する



[51]。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再構築の結果、拡張期の血流がさらに増加するとされている[52, 53]。

我々は癒着胎盤の場合、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の鬱滞が軽減することで子宮頸部静脈瘤叢が形成されなくなると考えた。このように前置癒着胎盤の形成と子宮頸部静脈瘤叢の形成の間には逆の相関関係があるのかもしれない。これまでの報告では前置胎盤症例での超音波による子宮頸部静脈瘤叢の検出率は 17.6~28.6%である

[19, 46]。今回の検討では MRI を用いると一般的な頻度より高率（100%）に子宮後壁付着の前置胎盤症例で子宮頸部静脈瘤叢が検出された。この理由として、これまで子宮頸部静脈瘤叢の評価を超音波で行ったという報告しかなく、今回 MRI を用いることで超音波では評価できなかった症例も検出することができた。また厳格な子宮頸部静脈瘤叢の定義が無く、どの程度子宮頸部の静脈が発達したものを子宮頸部静脈瘤叢と判断するのかが曖昧であるということが背景にあり、一概に検出率を比較することはできなかった。我々は MRI 画像を詳細に検討し、A/B 比を検討し A/B 比 0.18 未満が子宮後壁付着の前置癒着胎盤合併予測の指標となることを示した。今回妊娠 33 週前後で評価したが、さらに妊娠週数の経過に伴い血流の変化が予想され異なった結果になる可能性もある [54]。診断する週数別によるさらなる検討の必要性がある。

本研究では既存の 4 つの MRI での評価法は癒着を予測することができなかった。本研究が子宮後壁付着の前置癒着胎盤に限定されたものであり、これらの方法では子宮後壁付着の症例では精度が落ちるのかもしれない。今後は前壁付着の前置癒着胎盤症例との比較検討が必要であると考えます。

今回の検討は後方視的でありサンプル数も少なく単独施設研究である。診断時期の検討も含め前向き研究が必要である。

## 第5節 小 括

MRI 画像により A/B 比が 0.18 未満を示す子宮頸部静脈瘤叢の菲薄化症例では癒着胎盤を疑う必要性があるという結果が得られた。MRI により子宮後壁付着の前置胎盤症例では胎盤と子宮頸部静脈瘤叢の比をもちいることで前置癒着胎盤の予測精度が向上する可能性が示唆された。今後症例を増やし、他の評価項目と組み合わせたより精度の高い予測法を抽出していきたいと考える。

## 第4章 前置胎盤術中出血予防新術式の検討

### 第1節 Bakri バルーンを用いた前置胎盤新術式の検討

#### 第1項 背景と目的

前述したように前置胎盤症例は帝王切開中に大量出血を来し、母児ともに重篤な状態になりえる。そのためこれまでに様々な出血を予防する方法や止血法が試されてきた[14-18]。術中止血、あるいは出血予防の手技として、ガーゼ圧迫、子宮圧迫縫合、子宮動脈結紮術がある。制御不能な大量出血を来した場合は子宮動脈塞栓術や子宮全摘出術が行われる。しかしこれらの手技には長所短所があり、例えばガーゼ圧迫は安価だが止血効果が低く感染の危険性もある[55]。子宮圧迫縫合や子宮動脈結紮術、子宮動脈塞栓術は止血効果こそ高いが侵襲度が高く、また高度な技術や特殊な設備を要する[55, 56]。子宮全摘出術に至っては妊孕性の喪失となる[57]。

前置胎盤症例で大量出血を来す時期は分娩後だけではなく、帝王切開中の、特に胎盤剥離直後である[58]。そのため前置胎盤症例では術中、術後において出血を制御し得る手技、工夫が必要と認識されている。近年分娩後の弛緩出血に対する新しい技術としてBakri バルーンの高い有効性が報告され始めている(図7)[56, 59-63]。さらにBakri バルーンを使用した分娩後弛緩出血への対応に関するプロトコールも確立され始めた[63]。

今回、我々は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出血を予防、減少できるかその有用性について検討した。これまでにBakri バルーンを前置胎盤症例に試験的に用いた報告が少数あるもののその有効性は示されていない。さらにBakri バルーンを用いた術式が既存の止血手技に比べて術中、術後出血をより効果的に制御できるか否かについて

検討を行った。

## 第2項 対象と方法

2003年1月から2016年12月の間に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のうち術中に胎盤が自然剥離した症例を対象とした。双胎妊娠、子宮内胎児死亡、前置癒着胎盤症例は除外した。前置癒着胎盤症例を除外する上で、診断は術後の病理診断で少しでも絨毛が脱落膜を介さず子宮平滑筋に浸潤している所見があるものとした。Bakri バルーン (Cook Women's Health, Bloomington, IN, USA) は2014年から当院で使用可能であったが、2014年末までは前置胎盤症例の術後大量出血例のみに使用された。2015年以降は前置胎盤症例全例で帝王切開中にBakri バルーンを使用し、これをバルーン群とした。2003年から2014年までの術中にBakri バルーンが使用されなかった症例を非バルーン群とした。

両群とも子宮下部横切開で子宮平滑筋を切開した。胎盤の子宮前壁付着症例は超音波補助下で胎盤を避けるように切開した。胎児娩出後は速やかにオキシトシン5単位を加えた500 mL生理食塩水を経静脈的に投与した。全症例で帝王切開後24時間は経静脈的にオキシトシンを継続投与した。帝王切開開始時と術後12時間に抗生物質を経静脈的に投与した。帝王切開後、制御不能な大量出血を来した場合は子宮動脈塞栓術を含む止血術が行われた。

バルーン群では、胎盤自然剥離後、胎盤遺残が無いことを確認し50 mLの蒸留水を充填したBakri バルーンを速やかに子宮切開創より挿入した。子宮切開創は2層縫合で閉創した。帝王切開終了後、Bakri バルーンに蒸留水を100~150 mL追加し、明らかに出血量が減り、適切な位置に固定されていることを超音波で確認した。そしてBakri バルーンが子宮口から腔内に脱出し

ないように滅菌ガーゼを腔内に充填した。Bakri バルーンは術後 24 時間で回収したが、それまでの間に腔内に脱出する場合は再挿入を試みた。

非バルーン群では、胎盤自然剥離後に術者が出血量を評価し、出血量が増える場合は術者の判断でガーゼ圧迫、子宮圧迫縫合を行った。術後に大量出血した場合は第一選択として経腔的にガーゼ圧迫、Bakri バルーン挿入を行った。

今回の検討では前置胎盤の分類を Major previa（全前置胎盤+部分前置胎盤）、Minor previa（辺縁前置胎盤+低置胎盤）とした（図 1）[26]。切迫早産合併妊娠では子宮収縮抑制剤を使用した。日本産科婦人科学会の定める診療ガイドラインに従い原則妊娠 37 週末までに選択的帝王切開を行った[2]。術前に制御不可能な 100 ml 以上の持続する出血がある場合、あるいは制御不可能な子宮収縮が出現した場合は緊急帝王切開を行った。術中出血量は皮膚切開開始時から皮膚縫合終了時までの羊水込みの総量とした。術後出血量は帝王切開終了時から術後 24 時間までとした。術後出血は腔からの出血と Bakri バルーンの排液ポートからの出血とした。術中出血量と術後出血量を合わせたものを全出血量とした。

さらにバルーン群で、術後 24 時間まで Bakri バルーンが子宮内に留置できたものを A 群とし、術後 24 時間までに Bakri バルーンが子宮口から腔内へ自然脱出したものを B 群と、さらに分類した。

主要評価項目はバルーン群と非バルーン群の術中出血量、術後出血量、手術時間の比較であり、副次評価項目として A 群と B 群の術後出血量の差を検討した。

統計処理は JMP 10.0.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, U.S.A) ソフトを用いた。2 群間の差の検定で連続変数には *Mann-Whitney U*

検定、名目変数には *Fisher's* 正確検定もしくは  $\chi^2$  検定を用いた。  $p$  値  $< 0.05$  を統計学的に有意と判定した。

### 第3項 結果

該当期間において 266 例が対象となり、50 例がバルーン群であり 216 例が非バルーン群であった。対象患者背景を表 6 に示す。非バルーン群に比べバルーン群では体外受精症例、選択的帝王切開術症例、子宮収縮抑制剤使用症例、子宮平滑筋腫合併症例がより多かった。

バルーン群と非バルーン群の臨床結果を表 7 に示す。バルーン群では有意に術中出血量が少なく [中央値 991 g (275~2289 g) vs. 1250 g (265~4627 g),  $p < 0.01$ ]、術後出血量 [中央値 62 g (2~2150 g) vs. 150 g (5~3235 g),  $p < 0.01$ ]、全出血量 [中央値 1066 g (287~3360 g) vs. 1451 g (295~6934 g),  $p < 0.01$ ] とも少なかった。手術所要時間もバルーン群が有意に短かった [中央値 30 分 (11~67 分) vs. 59 分 (20~213 分),  $p < 0.01$ ]。

非バルーン群では 93 症例で術中に子宮腔内へのガーゼ充填が行われ、13 例で圧迫縫合が行われた。帝王切開後に 5 症例で追加のガーゼ充填、3 症例で Bakri バルーン挿入が行われ、8 症例で子宮動脈塞栓術を行った。8 症例で同種輸血を行った。3 症例が播種性血管内凝固症候群 (DIC) となり、1 例は集中治療室 (ICU) 管理を要した。該当期間において大量出血で子宮動脈結紮術、子宮全摘術が行われた症例は無かった。

次にバルーン群において A 群と B 群を比較した。45 例 (90%) が A 群、5 例 (10%) が B 群に該当した (表 8)。両群間で術中出血量に差は無かったが、術後出血量は A 群が有意に少なかった [中央値 64 g (10~821 g) vs. 1010 g

(950~2150 g),  $p < 0.01$ ]. 全出血量も A 群が有意に少なかった [中央値 979 g (287~2369 g) vs. 2189 g (2133~3360 g),  $p < 0.01$ ]. B 群では全例で Bakri バルーンの再挿入を行ったが、それ以外の追加処置は必要としなかった。また Bakri バルーン挿入による子宮破裂や子宮感染などの有害事象は無かった。

#### 第 4 項 考 察

これまでに前置胎盤症例に対し Bakri バルーンを使用した報告は散見されていたが、多くは試験的なものだった。前置胎盤症例に対し術中に Bakri バルーンを使用した前向き研究は 3 件報告されている [62, 64, 65]。しかし多くは症例数が極めて少なく、著者も結論付けるには不十分と言及している。Beckmann らは予防的な Bakri バルーンの術中使用が出血を減らすうえで有効であると報告している [62]。しかし彼らの方法は術中に Bakri バルーンを挿入するが、子宮切開創を閉創した後にバルーンを膨らませるので我々の方法とはやや異なる。Maher らは Bakri バルーンを使用する群としない群に分けて前向き検討をしている [65]。しかし彼らの方法は Bakri バルーンを使用する群では、胎盤剥離後に出血の程度を確認し、場合によっては胎盤付着部の止血縫合を行った後に Bakri バルーンを使用している。このように従来の報告は Bakri バルーンの前置胎盤症例における汎用性を検討する目的で行われたものではなかった。一方、今回の検討にて我々は Bakri バルーンを前置胎盤症例全例の帝王切開時に予防的に使用し、その成績は同バルーンを使用しなかった群に比べより良好であった。ただし今回の我々の方法も後ろ向き検討で有効であったことを示したのみであり、さらなる症例の蓄積と前向きランダム化比較試験が必要であると考ええる。

今回の検討では予防的 Bakri バルーン使用が出血量の低減のみならず、手術時間の短縮にもつながった。術中に出血の程度を確認する時間が不必要に長ければ、その間にも出血量が増大する。さらに前置胎盤症例では胎盤剥離面からの他に子宮平滑筋切開部からも多くの出血を来しうる[46]。そのため術中出血量を減らすためには、この2箇所からの出血の制御が必須である。Bakri バルーンとは無関係の報告であるが前置胎盤に対する帝王切開では胎盤剥離後により早くガーゼを充填し、より早く手術を終えた方が出血量の減少につながったとの報告もある[66]。今回の我々の術式でも胎盤剥離後は出血量の程度を確認を省略し、いち早く Bakri バルーンを挿入している。そのことが、より早い胎盤剥離面のバルーン圧迫と、より早い子宮平滑筋切開創の縫合の開始につながり、出血量の減少をもたらしたと考えられる。

今回の検討でバルーン群では、たとえ術後に Bakri バルーンが腔内に脱出したとしても再挿入のみ要し、他の止血手技を要さなかった。過去には、大量出血を来した後に Bakri バルーンを挿入しても、すでに患者は DIC を発症しており止血効果が得られず子宮全的術を要したとの報告があった[60]。したがって予防的 Bakri バルーン使用は DIC のような重篤な病態の発症を防ぎ、より侵襲度の高い手技を回避できる可能性がある。

今回の我々の検討の副次評価で B 群は A 群に比べて術後出血量のはるかに多い結果であった。術後出血量を減らすうえで Bakri バルーンを腔内に脱出させないことが非常に重要であることが示された。前置胎盤では分娩後に子宮下部が弛緩することがあり、このため Bakri バルーンが脱出した可能性がある[5]。したがって術後の慎重な観察が重要であり、Bakri バルーンの脱出がある場合は速やかに再挿入しガーゼ腔内充填等で再脱出をさせないことが肝要である。



## 第5項 小 括

前置胎盤症例で帝王切開時の胎盤剥離後の速やかな Bakri バルーン使用は術中出血・術後の出血予防に極めて効果的である。非常に低侵襲であり、特殊な技術も要さず前置胎盤症例の帝王切開術式として有効であり今回の検討は2018年の英国産科ガイドラインにもその有効性が引用された[67]。術後は Bakri バルーンを脱出させないことが重要であり今後の課題と考えられた。

## 第 2 節 前置胎盤帝王切開時予防的 Bakri バルーン使用不成功例の分析

### 第 1 項 背景と目的

前節で述べたように我々は前置胎盤症例の帝王切開時に予防的に Bakri バルーンを留置することにより術中、術後出血を制御できることを示した [68]。前節の検討では、ほとんどの症例で術後大量出血を来さなかったが、10%の症例で Bakri バルーンの再挿入や同種輸血を要した [68]。したがって帝王切開時予防的 Bakri バルーン使用が不成功となる危険因子を同定することは更なる術後出血減少に寄与する。

今回我々は予防的 Bakri バルーンによる止血が不成功となる原因を患者背景から分析し、前置胎盤症例の更なる出血量減少を目指すものとする。

### 第 2 項 対象と方法

2015 年 1 月から 2017 年 12 月の間に当院で前置胎盤の診断で帝王切開が施行された単胎妊婦を対象とした。当該期間では前置胎盤症例の帝王切開時に全例で Bakri バルーンを予防的に術中使用した。使用した前置胎盤の分類、および手術方法、周術期管理法は前節の第 2 項の記載と同様である [68]。

今回の検討で Bakri バルーン不成功群を術後 24 時間以内にバルーンの再挿入、腔内ガーゼ充填、子宮動脈塞栓術等の何らかの追加処置を要した症例と定義しバルーン不成功群とした。術中に使用した Bakri バルーンのみで術後 24 時間まで他の止血処置を要さなかった症例群をバルーン成功群と定義した。当初バルーン不成功症例を分析し、次に不成功となった危険因子を臨床背景から抽出した。

統計処理は JMP 10.0.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC,

U. S. A) ソフトを用いた。2 群間の差の検定で連続変数には *Mann-Whitney U* 検定、名目変数には *Fisher's* 正確検定、もしくは  $\chi^2$  検定を用いた。単変量解析にはロジスティック解析を用いた。  $p$  値  $< 0.05$  を統計学的に有意と判定した。

### 第 3 項 結 果

該当期間において前置胎盤症例は 70 例であった。そのうち 61 例 (87%) がバルーン成功群、9 例 (13%) がバルーン不成功群であった (図 8)。

バルーン不成功群の患者詳細を表 9 に示す。不成功となった原因として症例 1~8 の 8 例はバルーンの腔内脱出、症例 9 は胎盤遺残であった (図 8)。バルーン不成功群の術後出血量と全出血量の範囲はそれぞれ 784~3050 g、1212~4230 g であった。Bakri バルーンが腔内に脱出した症例では術後出血は排液ポートからではなく腔からの出血が多い傾向があった。一方、胎盤遺残があった症例 9 では排液ポートより大量の出血があった。Bakri バルーンが腔内に脱出した症例は全て Bakri バルーンの再挿入をした。Bakri バルーンが腔内に脱出した症例 4~8 の 5 例では子宮体部の弛緩を合併しており、止血のために通常より多くの蒸留水によるバルーンの拡張が必要であった。症例 3、7、8 の 3 例では翻転した子宮腔部からの持続性出血があり、コンバットガーゼの一種である Quikclot® (Z-Medica, LLC, Wallingford, CT, USA) を腔内ガーゼ充填時に併用した。症例 9 は胎盤遺残による術後大量出血を来し、Bakri バルーンでは止血困難であり子宮動脈塞栓術と同種輸血を要した。Bakri バルーンの腔内脱出症例は、Bakri バルーンの再挿入のみで止血でき、追加手技は要さなかった。バルーン不成功群で子宮全摘術を必要とした症例は無かった。

次に我々はバルーン成功群とバルーン不成功群の臨床的特徴を比較した。全症例の患者背景を表 10 に示す。バルーン不成功群の 8 例は Major previa であった ( $p < 0.01$ )。バルーン不成功群と成功群の術後出血量 (中央値 1153 g vs. 70 g,  $p < 0.01$ ) と全出血量 (中央値 2409 g vs. 971 g,  $p < 0.01$ ) の中央値は不成功群で有意に高値であった。バルーン脱出の危険因子を臨床背景より抽出した (表 11)。単変量解析では Major previa のみが Bakri バルーン腔内脱出の危険因子であった (オッズ比; 19.1、95%信頼区間; 3.17~367.9、 $p < 0.01$ )。

#### 第 4 項 考 察

今回の検討で Bakri バルーンの腔内脱出と胎盤遺残が帝王切開時の予防的 Bakri バルーン使用による止血が不成功となる原因として示された。Bakri バルーンの腔内脱出では子宮口からの出血が増加し、胎盤遺残では排液ポートからの持続性の出血が増えることが特徴的であった。そして Major previa が Bakri バルーン腔内脱出の危険因子であった。

前節でも示したように Bakri バルーンの腔内脱出は術後出血増大と大きく関わっていた [68]。今回 Bakri バルーンが腔内に脱出した 8 例のうち 7 例 (85%) が Major previa 症例だった。前置胎盤ではしばしば子宮下部の弛緩が起きるとされるが、これは子宮下部の菲薄な子宮平滑筋では十分に収縮ができないからと言われている [5, 6]。さらに Major previa は子宮下部に付着している面積が大きく、その付着している子宮平滑筋により多くの血管床を形成し胎盤剥離後、子宮平滑筋の収縮不全と大量出血を来しやすいとされる [20, 21]。これにより Bakri バルーンが脱出したと考えられる。Bakri バルーンが腔内に脱出した症例は Bakri バルーンを再挿入し、さらに 50~250 mL の

蒸留水を追加し拡張することで止血が得られた。これまでの前置胎盤症例に対する Bakri バルーン使用の報告では蒸留水の初期量は 150～200 mL である [56, 65]。したがって我々の方法も決して少ないとは言えないが、Major previa 症例の場合は、拡張に用いる留水の初期量はさらに多い方が有効である可能性がある。検討を要する課題と考えられる。

Bakri バルーンが腔内に脱出したいくつかの症例でバルーン再挿入時のガーゼ充填で QuickClot を使用した。これまでに子宮頸部や腔内の出血に対し QuickClot は安全でかつ効果的であると報告されている [69]。今回採用した再挿入時の方法は、Bakri バルーンの再拡張により子宮下部の出血を減らし、さらにその隙間からの出血を QuickClot で止血するという効果的なものであったと考える。

今回、胎盤遺残も Bakri バルーンによる止血が不成功となるという症例が 1 例認められた。たとえ胎盤が自然剥離しても、偶発的に胎盤の一部が小さな遺残胎盤となることがある [70]。これまでも遺残胎盤に対する Bakri バルーンによる止血は効果的ではないという報告がある [55, 70]。したがって排液ポートより持続性の出血があり、遺残胎盤を疑った場合は速やかに次の止血手技に移行すべきである [55]。今回経験した症例でも、排液ポートより大量の持続性出血を認めたので速やかに子宮動脈塞栓術を施行し DIC に陥ることなく、また子宮全摘術も回避し得た。

これまでも Bakri バルーンによる前置胎盤症例の有効性が報告されてきた [56, 57, 59-63]。しかし我々の術中から予防的に使用方法は独自のものであり、これにより術中も術後も出血を減少させることができた [68]。現在、確実に前置胎盤の術中出血量を予測できる方法は確立されておらず、この予防的 Bakri バルーン使用は非常に合目的である。しかしながらそれでも

術後に出血を来す症例があり、より確実性を追求するために Bakri バルーン使用不成功例に関する検討が必要であった。今回、我々は Bakri バルーン不成功例を術後 24 時間以内にバルーンの再挿入、腔内ガーゼ充填、子宮動脈塞栓術等の何らかの追加処置を要した症例と定義したが、再挿入を含め Bakri バルーンのみで最終的に出血を制御できたものを成功例とすると 69/70 例 (99%) である [71]。つまり Bakri バルーンを術中から使用するとほぼ確実にかつ簡便に前置胎盤症例の出血を制御でき得る。

#### 第 5 項 小 括

今回我々は Bakri バルーンの腔内脱出と胎盤遺残が術中予防的 Bakri バルーン使用の術後出血量増加の原因であることを示し、その危険因子が Major previa 症例であることが示された。Bakri バルーン脱出の危険因子を踏まえ、脱出の可能性を十分考慮して脱出の有無の観察を慎重に実施する必要がある。

## 第5章 前置胎盤、前置癒着胎盤における epithelial-mesenchymal transition (EMT) 関連分子、matrix metalloproteinases (MMPs) 発現の評価

### 第1節 背景と目的

緒言でも示したように、前置癒着胎盤においては形態病理学的に前置胎盤が母体側脱落膜を介さずに子宮平滑筋に絨毛が浸潤する[72]。その発生や進展に関する分子生物学的機序については不明な点が多い。癒着胎盤の浸潤様式は悪性腫瘍のそれに類似するとの報告が近年散見される[13]。胎盤の子宮平滑筋に対する異常浸潤機序が分かれば病態発生機序の解明や、前置癒着胎盤の臨床診断応用に繋がる可能性がある。

Epithelial-mesenchymal transition (EMT) は上皮細胞が遊走、浸潤能を得ることで間葉系様の細胞へと変化する現象である[73, 74]。EMT の機序として、転写因子である SNAIL2 や ZEB-1 が上皮細胞において、第 16 染色体長腕 16q22.1 に位置する *CDH1* 遺伝子のプロモータ領域に結合し、*CDH1* 遺伝子がコードする上皮細胞間接着分子 E カドヘリンの発現を抑制することが示されている。これにより上皮細胞膜のタイトジャンクションが失われ、頂側膜側と基底膜側の極性が消失する[75, 76]。更に細胞内の中間径フィラメントであるサイトケラチンがビメンチンに変化し、上皮型から間葉型の細胞形態変化が生じる[74, 75]。これらの一連の機序により上皮細胞が紡錘型の間質細胞様細胞に変化し周囲組織への浸潤能を獲得する[75]。これまでに癌細胞の浸潤における EMT の研究は多くされているが[73-76]、癒着胎盤における絨毛細胞の浸潤への EMT の関与についても示唆され始めている[13, 77, 78]。

Matrix metalloproteinases (MMPs)、Tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) も EMT に関与している分子群であることが知られ

ている[74]。MMPファミリーは亜鉛依存型蛋白質分解酵素であり、細胞外マトリックスや細胞基底膜の分解に寄与する[79, 80]。特に MMP-2 と MMP-9 は妊娠初期の胎盤母体面に局在し、妊娠初期の細胞外マトリックス分解による胎盤トロホブラストの浸潤に関与しているとされる[81, 82]。TIMP は MMP の活性を抑制する[79, 83]。TIMP-2 は MMP-2、MMP-9 と複合体を形成し MMP の活性を抑える。MMPs は妊娠初期の胎盤の絨毛板のリモデリングに関与しているが、その活性が妊娠初期を過ぎても持続し癒着形成に寄与している可能性が示唆されている[80]。

今回の目的は前置胎盤、正常胎盤、前置癒着胎盤における胎盤母体面の絨毛、脱落膜における EMT 関連分子の発現と MMPs および TIMP の発現を比較し相関を検討することである。

## 第2節 対象と方法

### 第1項 患者選定と組織マイクロアレイ作製方法

2006年から2016年の間に当院で分娩をした前置胎盤、前置癒着胎盤、正常胎盤の妊婦から娩出され、病理診断に使われ保存されている病理組織ブロックを対象とした。十分な組織検体を得られないもの、臨床記録が不十分な症例は除外した。この研究では全前置胎盤、部分前置胎盤、辺縁前置胎盤を前置胎盤とした。前置胎盤は分娩前に超音波とMRIで診断した。前置癒着胎盤の診断は術後の病理診断で少しでも絨毛が脱落膜を介さず子宮平滑筋に浸潤している所見があるものとした。

全対象症例において、浸潤部もしくは胎盤母体面の絨毛、脱落膜を含む組織ブロックを選択し、各症例で最低2箇所の組織ブロックから4mm径のコアを組織マイクロアレイヤー (Beecher Instrument, Silver Spring, MD,



USA) を用いてくり抜き、レシピエントパラフィンブロックに埋め込んで組織マイクロアレイブロックを作製した。作成した組織マイクロアレイブロックは 4  $\mu\text{m}$  の厚さに薄切し免疫染色に用いた。

## 第 2 項 免疫組織化学法と判定方法

免疫組織染色に用いる一次抗体として EMT 関連因子では、抗マウス E カドヘリンモノクローナル抗体 (NCH-38, DAKO, 希釈率 1:50)、抗マウスビメンチンモノクローナル抗体 (V9, DAKO, 希釈率 1:40)、抗ウサギ ZEB-1 ポリクローナル抗体 (Anti-AREB6, ab 87280, Abcam, 希釈率 1:100)、抗ウサギ SNAIL2 ポリクローナル抗体 (snail homolog 2, GTX121924, Genetex, 希釈率 1:200) を用いた。MMP 関連因子では抗マウス MMP-2 モノクローナル抗体 (ab2426, Abcam, 希釈率 1:500)、抗ヤギ MMP-9 ポリクローナル抗体 (sc-6840, SANTA CRUZ, 希釈率 1:50)、抗ウサギ TIMP-2 ポリクローナル抗体 (sc-5539, SANTA CRUZ, 希釈率 1:50) を用いた。パラフィン包埋された検体は脱パラフィン化し、0.3%過酸化水素/メタノールで内在性ペルオキシダーゼ活性をブロックした。アルコールで水和させ、抗原賦活は 0.01 mol/L のクエン酸緩衝液を用いオートクレーブを使用し 121°C で 15 分間加熱し、常温まで冷却した。各一次抗体を各スライドグラスに載せた後に 4 °C の冷蔵庫に一晩置いて抗原抗体反応させた。二次抗体として抗マウス、抗ウサギ、または抗ヤギ IgG を用いて 30 分常温で反応させ、VECTASTAIN® Elite ABC Reagent (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA, USA) を 30 分反応させた。特異的抗原抗体反応の可視化はジアミノベンジジン四塩酸塩と 0.03%過酸化水素水を用い、対比染色として Mayer ヘマトキシリン液を用いた。各抗体において、陰性コントロールは一次抗体無しで作成し、全ての陰性コントロールで特異的

な反応が無いことを確認した。

免疫組織染色標本はヘマトキシリン対染色により各スライドの絨毛、脱落膜を確認し、絨毛、脱落膜を免疫組織染色で評価した。絨毛と脱落膜において発現強度を陰性 (-)、弱陽性 (1+)、強陽性 (2+) の 3 段階で評価した。強陽性が 50%以上の範囲の細胞成分で示されたものを高発現とした。陰性もしくは弱陽性もしくは強陽性が 50%未満の範囲であったのものは低発現とした。免疫反応の割り付けは 2 名の独立した観察者によって実施し、不一致症例については再度 2 名で鏡検して結論を得た。

### 第 3 項 統計処理方法

JMP 14.0.0 software (SAS Institute, Inc., Cary, NC, U.S.A) ソフトを用いた。2 群間の差の検定で連続変数には *Mann-Whitney U* 検定、名目変数には *Fisher's* 正確検定もしくは  $\chi^2$  検定を用いた。  $p$  値 < 0.05 を統計学的に有意と判定した。

### 第 3 節 結果

対象者は 120 例であった。正常胎盤症例は 51 例であり、前置胎盤 69 例のうち 18 例が前置癒着胎盤であった。前置胎盤症例と正常胎盤症例の患者背景を表 12 に示す。分娩週数が有意に前置胎盤症例では早い傾向にあった ( $p = 0.01$ )。また出血量も有意に前置胎盤で高値であった ( $p < 0.01$ )。

図 9 に絨毛の、図 10 に脱落膜の E カドヘリン、ビメンチン、ZEB-1、SNAIL2、MMP-2、MMP-9、TIMP-2 の発現パターンを示す。表 13 に前置胎盤、正常胎盤の絨毛、脱落膜における各因子の発現の違いを示す。絨毛における E カドヘリンの高発現は前置胎盤では正常胎盤に比べて低頻度であった (12% vs.

35%,  $p < 0.01$ )。ZEB-1、SNAIL2 の絨毛における高発現は正常胎盤に比べて前置胎盤で高頻度に認められた (ZEB-1: 32% vs. 16%,  $p = 0.04$ . SNAIL2: 46% vs. 25%,  $p = 0.02$ )。またビメンチンの絨毛における高発現も前置胎盤の方が正常胎盤よりも高頻度な傾向はあったが有意ではなかった。MMPs および TIMP-2 に関しては、MMP-9 と TIMP-2 の高発現の頻度は正常胎盤の絨毛に比べ前置胎盤の絨毛でより高頻度であった (MMP-9: 68% vs. 10%,  $p < 0.01$ . TIMP-2: 52% vs. 12%,  $p < 0.01$ )。脱落膜においても正常胎盤に比べ前置胎盤においてより高頻度にビメンチンと ZEB-1 の高発現が見られた (ビメンチン: 30% vs. 12%,  $p = 0.02$ . ZEB-1: 84% vs. 53%,  $p < 0.01$ )。また前置胎盤では正常胎盤に比べ脱落膜での MMP-9 と TIMP-2 の高発現がより高頻度であった (MMP-9: 71% vs. 10%,  $p < 0.01$ . TIMP-2: 54% vs. 12%,  $p < 0.01$ )。

表 14 に前置癒着胎盤症例と癒着の無い前置胎盤症例の患者背景を示す。表 12 に示した前置胎盤症例 69 例を前置癒着胎盤症例 ( $n = 18$ ) と癒着のない前置胎盤症例 ( $n = 51$ ) に分けて、上と同様の検討を行った。患者背景で 2 群間に出血量 ( $p < 0.01$ ) 以外に有意差は無かった。表 15 に前置癒着胎盤症例と癒着の無い前置胎盤症例の絨毛、脱落膜における各分子の高発現の頻度を示す。絨毛においてビメンチンが前置癒着胎盤で癒着の無い前置胎盤に比べ高頻度の高発現していた (39% vs. 14%,  $p = 0.03$ )。また E カドヘリン高発現については有意差がなかったものの、癒着のある前置胎盤の方が癒着のなかった前置胎盤よりも低頻度でみられる傾向があった。絨毛における MMP の高発現については MMP2、MMP9 のいずれも癒着のある前置胎盤の方が癒着のない前置胎盤に比べより高頻度で高発現する傾向にあったが有意差はなかった。いっぽう TIMP2 の高発現は MMPs と逆の傾向にあったが有意差はなかった。脱落膜では前置癒着胎盤の方がより高頻度でビメンチンが高発現していた (67% vs. 18%,  $p$

< 0.01)。また MMP-2 も同様の傾向を示した(44% vs. 14%,  $p < 0.01$ )。

以上から正常胎盤に比べ前置胎盤で EMT と MMP の活性化がより顕著であることが示された。次に E カドヘリンとビメンチンに対する転写因子の関連、MMP と TIMP-2 の関連を評価した(表 16)。前置胎盤の絨毛でビメンチンと ZEB-1 の同時強発現がみられる傾向にあったが ( $p < 0.01$ )、正常胎盤ではそのような相関はみられなかった。さらに前置胎盤の絨毛と脱落膜の双方でビメンチンと SNAIL2 の同時強発現がみられる傾向があったが ( $p < 0.01$ )、正常胎盤ではそのような相関はみられなかった。また MMPs では前置胎盤の絨毛で MMP-9 と TIMP-2 の間に逆相関の傾向が認められた ( $p < 0.01$ ) (表 17)。

#### 第 4 節 考 察

前置胎盤、前置癒着胎盤においては正常胎盤に比べてより高頻度で絨毛および脱落膜において EMT、MMP が活性化されていることが確認された。EMT 関連因子では E カドヘリンの発現低下、ZEB-1、SNAIL2 の高発現を前置胎盤、前置癒着胎盤の絨毛でより高頻度で認めた。さらにビメンチンの高発現が癒着のない前置胎盤に比べて前置癒着胎盤の絨毛でより高頻度にみられた。このことから前置胎盤および前置癒着胎盤の絨毛浸潤に EMT が関与している可能性が示唆された。前置癒着胎盤のみならず前置胎盤でも EMT の亢進が示唆されたことから、前置胎盤の絨毛が EMT 活性亢進を通して浸潤性が増し、前置癒着胎盤になる可能性も考えられた。前置胎盤、前置癒着胎盤の脱落膜では E カドヘリンの消失は無かったが、正常胎盤に比してビメンチンと ZEB-1 の強発現が認められた。さらに前置癒着胎盤の脱落膜では癒着のない前置胎盤に比べてビメンチンの高発現の頻度が高かった。病理学的に癒着胎盤は脱落膜を介さずに絨毛外絨毛が直接子宮平滑筋に浸潤する像が観察される。また同様の EMT の活性化亢進

は絨毛外絨毛のみならず癒着局所の脱落膜でも生じていることが示された [13, 84]。このことと今回の結果を合わせると、絨毛外絨毛とともに脱落膜自体が EMT 亢進を示して子宮平滑筋に伸展し癒着の形成に関わっている可能性があると考えられる。前置胎盤と正常胎盤間での E カドヘリン、ビメンチンと転写因子である ZEB-1、SNAIL2 の関連を比較した検討では、前者の群でビメンチンと SNAIL2 の両方の高発現が絨毛、脱落膜の両方で有意に認められた。最近の報告でも SNAIL2 が癒着胎盤形成に強く関与している可能性が示されており [13, 78]、前置胎盤の形成、伸展においても SNAIL2 が主たる転写因子として働いている可能性が示唆された。

MMP 関連因子では、正常胎盤と比較し、前置胎盤、前置癒着胎盤の絨毛、脱落膜で MMP-9 と TIMP-2 がより高頻度で高発現していた。前置癒着胎盤の脱落膜では癒着のない前置胎盤に比べより高頻度で MMP-2 が高発現していた。これまでも癒着胎盤で MMP-2 が高発現しているという報告はあり [78, 81]、今回の研究と同様に、絨毛よりもむしろ脱落膜においてより高頻度に MMP-2 が高発現していたという報告もみられる [84]。さらに今回の研究では、前置癒着胎盤においても絨毛、脱落膜で TIMP-2 の高発現があった。癒着胎盤では正常胎盤より TIMP-2 の mRNA も強発現していたとする報告もある [85]。このように、従来癒着胎盤において MMP-2 の強発現のみが報告されてきたが、今回の検討から前置癒着胎盤においては MMP-9、TIMP-2 も同時に強発現していることが示された。癒着胎盤の浸潤部分では、調節細胞外マトリックスの分解を促す MMP-2 や MMP-9 の活性化と同時に、それを抑制する TIMP-2 の活性化も起こっている可能性がある。

これまでに多くの前置胎盤が高率に癒着胎盤を合併する機序についての検討がされてきた。現在最も有力な癒着形成の原因と考えられているのは帝王切開既往による帝王切開術瘢痕部への着床である [10, 11]。確かに帝王切開瘢痕部へ

の着床は原因の1つとして重要と考えられるが、今回の検討では表14に示すように患者背景で帝王切開既往例も子宮前壁への胎盤付着症例も癒着のあった前置胎盤でより高頻度の傾向はみられたものの有意ではなかった。帝王切開既往のような疫学的危険因子に加えて、前置胎盤には生物学的に癒着胎盤を高率に合併する原因を有する可能性が示唆されてきた[77]。今回我々はEMTやMMPsの活性化がその1つではないかと仮定した。前置胎盤にけるEMT、MMP関連因子の活性化の起点機序は不明であるが、胎盤ではなく子宮側からの何らかの活性誘導がある可能性がある[86]。もしくは妊娠初期に受精卵が子宮体下部に着床すると、EMTやMMP活性化による絨毛浸潤が妊娠初期のみではなくその後も持続する可能性がある。一般的に受精卵の着床、その後の胎盤形成は血管が発達し血流が豊富な子宮底部や体部で起きる。しかし血流がより少ない子宮体下部では胎盤に十分な血流が供給されないという報告がある[77]。このような低酸素状態がEMTやMMPの活性化を促し続ける可能性がある[74, 77, 80]。

臨床において周産期予後の向上には前置癒着胎盤の術前診断能の向上は必須である。これまでも多くの超音波やMRIによる画像診断での前置癒着胎盤の予測研究がされてきた[72, 87]。それにも関わらず現在でも帝王切開時に初めて癒着胎盤が確認されることがある。したがって、これまで以上の正診率のある検査法の開発が必要となる。前置癒着胎盤の存在を分子レベルで明らかにできれば有用であると考えられる。研究レベルでは血中の可溶性Eカドヘリン測定による癒着胎盤の予測が試みられたが、正常胎盤妊婦の血中濃度との間に差はなかったことが示された[13, 88]。また近年では、EMTやMMPsに関わるマイクロRNAが同定され始めており[89, 90]、今後これらの血中濃度測定が癒着胎盤予測に有用である可能性が期待されている。今回の研究で高頻度に高発現していたビメンチンやSNAIL2関与するマイクロRNAも報告されている[91, 92]。将来はこれら

分子を母体血中濃度により定量し、前置胎盤妊婦の出血量の予測が可能になる  
かもしれず、今後の研究の発展が望まれる。今回娩出した胎盤組織を用いて免疫  
組織化学法で EMT 関連分子である SNAIL2、ZEB-1、ビメンチンの高発現や、MMPs、  
TIMP の高発現が前置胎盤や前置癒着胎盤で高頻度にみられることが示された。  
これらの発現を血中や尿中などおり侵襲の少ない方法でみることができ、関連  
性を示すことができればより有用であると考ええる。

#### 第5節 小 括

今回の研究で前置癒着胎盤の病態に EMT、MMPs が関与していることが示され  
た。EMT 関連分子ならびに MMPs の活性化亢進により前置胎盤が前置癒着胎盤に  
発展している可能性が示された。

## 第6章 総括

本研究は前置胎盤の新たな術中大量出血危険因子の検索、MRIによる新たな前置癒着胎盤の術前評価法の考案および検証、前置胎盤症例の帝王切開時の出血予防術式の考案、そして前置胎盤、前置癒着胎盤の病態を解明すべく EMT、MMP 関連因子の発現評価を目的として行った。

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されていなかった。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に代わる指標として利用した。さらに胎児重量を各妊娠週数で標準化することにより、高い精度を得る事ができた。超音波による胎児重量測定が活用できれば、通常の妊婦健診で測定可能であり、より広くまた安価に予測診断が可能になる。また従来的大量出血予測因子と組み合わせることで、より高い精度を持った出血量予測が可能となるかもしれない。

前置癒着胎盤はそれ自体が大量出血の危険因子である。術前評価が重要であり MRI が有用とされる。しかし正確な前置癒着胎盤の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。今回の検討では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る。そのため静脈血が鬱滞しなくなること子宮頸部静脈瘤叢が形成されなくなると仮定し診断へ応用できるか検討した。その結果、MRI 画像においても子宮頸部静脈瘤叢が発達していない点が前置癒着胎盤に特徴的であることが明らかとなり、今後も症例数の蓄積による検討が必要であるが、術前診断で応用できる可能性が示唆された。

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や特殊な設備を要するものほとんどであった。今回高度な技術を要さない Bakri バルーンを術中から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劇的に減少させることが可能であった。約 13%の症例で追加処置が必要となったが、その主たる原因は Bakri バルーンの腔内脱出であった。しかしほぼ全例で Bakri バルーンの再留置のみで止血が得られ、より高度な侵襲を伴う手技は必要としなかった。この検討結果は英国の産科ガイドラインにも引用され、日常診療上有用な方法と考えられる。

前置胎盤、前置癒着胎盤の分子レベルでの病態機序は未だに明らかでない。今回の検討から悪性腫瘍等の細胞浸潤の活性化に関与する EMT 関連分子や MMPs、TIMP 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。前置胎盤による大量出血や癒着の進展などの病態形成において重要な役割を担っている可能性がある。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開発と臨床応用の可能性が期待される。

## 第7章 結 論

今回の検討により、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、および出血量減少術式を確立することができた。また EMT、MMPs の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。

## 謝 辞

論文の作成にあたり多大なる御指導を賜りました防衛医科大学校産科婦人科学講座教授、高野政志先生、前教授、古谷健一先生に深謝致します。また、本研究遂行にあたり全般的に御指導を賜りました防衛医科大学校産科婦人科学講座講師、宮本守員先生に深謝致します。

本論文を作成するにあたり、大変有用な助言を頂きました防衛医科大学校病態病理学講座、津田均教授、防衛医科大学校放射線科学教授、新本弘教授、防衛医科大学校第一外科学講座、神藤英二准教授に深謝致します。

## 引用文献

1. Smith RS, Lauria MR, Comstock CH, Treadwell MC, Kirk JS, Lee W, Bottoms SF. Transvaginal ultrasonography for all placentas that appear to be low-lying or over the internal cervical os. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:22-24.
2. 日本産婦人科学会、日本産婦人科医会編. CQ304 前置胎盤の診断・管理は？ 産婦人科診療ガイドライン産科編 2017. 163-167, 日本産科婦人科学会事務局:東京.
3. Cresswell JA, Ronsmans C, Calvert C, Filippi V. Prevalence of placenta previa by world region: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health* 2013;18:712-724.
4. Silver RM. Abnormal Placentation: Placenta Previa, Vasa Previa, and Placenta Accreta. *Obstet Gynecol* 2015;126:654-668.
5. Oyelese Y, Smulian JC. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol* 2006;107:927-941.
6. Schjoldager BTBG, Mikkelsen E, Lykke MR, Præst J, Hvas AM, Heslet L, Secher NJ, Salvig JD, Uldbjerg N. Topical application of recombinant activated factor VII during cesarean delivery for placenta previa. *Am J Obstet Gynecol* 2007;216:608.e1-608.e5.
7. Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. The effect of placenta previa on neonatal mortality: a population-based study in the Uterine States, 1989 through 1997. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1299-1304.
8. 母体安全への提言 2015. 日本産婦人科医会. 2016:14-16, 妊産婦死亡症例検

討評価委員会編集:東京.

9. Jauniaux E, Jurkovic D. Placenta accreta: pathogenesis of a 20th century iatrogenic uterine disease. *Placenta* 2012;33:244-251.
10. Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM. Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:210-214.
11. Silver RM, Branch DW. Placenta Accreta Spectrum. *N Engl J Med* 2018;378:1529-1536.
12. Warshak CR, Eskander R, Hull AD, Scioscia AL, Mattrey RF, Benirschke K, Resnik R. Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2006;108:573-581.
13. Shirakawa T, Miyahara Y, Tanimura K, Morita H, Kawakami F, Itoh T, Yamada H. Expression of epithelial-mesenchymal transition-related factors in adherent placenta. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34:584-589.
14. Maier RC. Control of postpartum hemorrhage with uterine packing. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:317-321.
15. Joshi VM, Otiv SR, Majumder R, Nikam YA, Shrivastava M. Internal iliac artery ligation for arresting postpartum haemorrhage. *BJOG* 2007;114:356-361.
16. Baskett TF. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: efficacy, morbidity, and subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;110:68-71.

17. Breathnach F, Tuite DJ, McEniff N, Byrne P, Geary MP. Uterine artery embolisation as an interval adjunct to conservative management of placenta previa increta. *J Obstet Gynaecol* 2007;27:195.
18. Doumouchtsis SK, Papageorghiou AT, Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:540-547.
19. Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Mimura T, Sekizawa A, Farina A, Okai T. Predisposing factors for massive hemorrhage during cesarean section in patients with placenta previa. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:80-84.
20. Baba Y, Matsubara S, Ohkuchi A, Usui R, Kuwata T, Suzuki H, Takahashi H, Suzuki M. Anterior placentation as a risk factor for massive hemorrhage during cesarean section in patients with placenta previa. *J Obstet Gynecol Res* 2014;40:1243-1248.
21. Tuzovic L. Complete versus incomplete placenta previa and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93:110-117.
22. Jang DG, We JS, Shin JU, Choi YJ, Ko HS, Park IY, Shin JC. Maternal outcomes according to placental position in placental previa. *Int J Med Sci* 2011;8:439-444.
23. Stafford IA, Dashe JS, Shivvers SA, Alexander JM, McIntire DD, Leveno KJ. Ultrasonographic cervical length and risk of hemorrhage in pregnancies with placenta previa. *Obstet Gynecol* 2010;116:595-600.
24. Ghourab S. Third-trimester transvaginal ultrasonography in placenta

- previa: does the shape of the lower placental edge predict clinical outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:103-108.
25. Zaitoun MM, El Behery MM, Abd El Hameed AA, Soliman BS. Does cervical length and the lower placental edge thickness measurement correlates with clinical outcome in cases of complete placenta previa? *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:867-873.
26. Cali G, Giambanco L, Puccio G, Forlani F. Morbidly adherent placenta: evaluation of ultrasound diagnostic criteria and differentiation of placenta accreta from percreta. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;41:406-412.
27. Shinozuka N. Fetal biometry and fetal weight estimation: JSUM standardization. *Ultrasound Rev Obst Gynecol* 2002;2:156-161.
28. Hwu YM, Chen CP, Chen HS, Su TH. Parallel vertical compression sutures: a technique to control bleeding from placenta previa or accreta during caesarean section. *BJOG* 2005;112:1420-1423.
29. Reynolds LP, Borowicz PP, Vonnahme KA, Johnson ML, Grazul-Bilska AT, Wallace JM, Caton JS, Redmer DA. Animal models of placental angiogenesis. *Placenta* 2005;26:689-708.
30. Zhang S, Regnault TR, Barker PL, Botting KJ, McMillen IC, McMillan CM, Roberts CT, Morrison JL. Placental adaptations in growth restriction. *Nutrients* 2015;7:360-389.
31. Gregory KD, Henry OA, Ramicone E, Chan LS, Platt LD. Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery. *Obstet Gynecol* 1998;92:507-513.

32. Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, Vintzileos AM. Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2001;98:299-306.
33. Harper LM, Odibo AO, Macones GA, Crane JP, Cahill AG. Effect of placenta previa on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:1-5.
34. Yeniel AO, Ergenoglu AM, Itil IM, Askar N, Meseri R. Effect of placenta previa on fetal growth restriction and stillbirth. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:295-298.
35. Räisänen S, Kancherla V, Kramer MR, Gissler M, Heinonen S. Placenta previa and the risk of delivering a small-for-gestational age newborn. *Obstet Gynecol* 2014;124:285-289.
36. Saleh Gargari S, Seify Z, Haghighi L, Khoshnood Shariati M, Mirzamoradi M. Risk factors and consequent outcomes of placenta previa: report from a referral center. *Acta Med Iran* 2016;54:713-717.
37. Usta IM, Hobeika EM, Musa AA, Gabriel GE, Nassar AH. Placenta previa-accreta: risk factors and complications. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1045-1049.
38. O'Brien JM, Barton JR, Donaldson ES. The management of placenta percreta: conservative and operative strategies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1632-1638.
39. Tikkanen M, Paavonen J, Loukovaara M, Stefanovic V. Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:1140-1146.



40. Eller AG, Porter TF, Soisson P, Silver RM. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG* 2009;116:648-654.
41. Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, Benirschke K, Saenz CC, Kelly TF, Moore TR, Resnik R. Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol* 2010;115:65-69.
42. Baughman WC, Corteville JE, Shah RR. Placenta accreta: spectrum of US and MR imaging findings. *Radiographics* 2008;28:1905-1916.
43. D'Antonio F, Iacovella C, Palacios-Jaraquemada J, Bruno CH, Manzoli L, Bhide A. Prenatal identification of invasive placentation using magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:8-16.
44. Chou MM, Ho ES, Lee YH. Prenatal diagnosis of placenta previa accreta by transabdominal color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:28-35.
45. Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Bradbury AW, Ruckley CV, Fowkes FG. Prevalence of venous reflux in the general population on duplex scanning: the Edinburgh vein study. *J Vasc Surg* 1998;28:767-776.
46. O'Brien B, Smoleneic J. Cervical varicosities and placenta praevia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2013;53:451-454.
47. Alamo L, Anaye A, Rey J, Denys A, Bongartz G, Terraz S, Artemisia S, Meuli R, Schmidt S. Detection of suspected placental invasion by MRI: do the results depend on observer' experience? *Eur J Radiol* 2013;82:e51-57.

48. Shweel MAG, El Ameen NF, Ibrahiem MA, Kotib A. Placenta accreta in women with prior uterine surgery: diagnostic accuracy of Doppler ultrasonography and MRI. *Egypt J Radiol Nucl Med* 2012;43:473-480.
49. Lim PS, Greenberg M, Edelson MI, Bell KA, Edmonds PR, Mackey AM. Utility of ultrasound and MRI in prenatal diagnosis of placenta accreta: a pilot study. *Am J Roentgenol* 2011;197:1506-1513.
50. Derman AY, Nikac V, Haberman S, Zelenko N, Opsha O, Flyer M. MRI of placenta accreta: a new imaging perspective. *Am J Roentgenol* 2011;197:1514-1521.
51. Woodring TC, Klauser CK, Bofill JA, Martin RW, Morrison JC. Prediction of placenta accreta by ultrasonography and color Doppler imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011;24:118-121.
52. Hannon T, Innes BA, Lash GE, Bulmer JN, Robson SC. Effects of local decidua on trophoblast invasion and spiral artery remodeling in focal placenta accreta—an immunohistochemical study. *Placenta* 2012;33:998-1004.
53. Mégier P, Gorin V, Desroches A. Ultrasonography of placenta previa at the third trimester of pregnancy: research for signs of placenta accreta/percreta and vasa previa. Prospective color and pulsed Doppler ultrasonography study of 45 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1999;28:239-244.
54. Thaler I, Manor D, Itskovitz J, Rottem S, Levit N, Timor-Tritsch I, Brandes JM. Changes in uterine blood flow during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:121-125.

55. Grönvall M, Tikkanen M, Tallberg E, Paavonen J, Stefanovic V. Use of Bakri balloon tamponade in the treatment of postpartum hemorrhage: a series of 50 cases from a tertiary teaching hospital. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:433-438.
56. Cho HY, Park YW, Kim YH, Jung I, Kwon JY. Efficacy of intrauterine Bakri balloon tamponade in cesarean section for placenta previa patients. *PLoS One* 2015;10:e0134282
57. Alkış İ, Karaman E, Han A, Ark HC, Büyükkaya B. The fertility sparing management of postpartum hemorrhage: A series of 47 cases of Bakri balloon tamponade. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2015; 54:232-235.
58. Sinha P, Kuruba N. Ante-partum haemorrhage: an update. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:377-381
59. Brown H, Okeyo S, Mabeya H, Wilkinson J, Schmitt J. The Bakri tamponade balloon as an adjunct treatment for refractory postpartum hemorrhage. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;135:276-280.
60. Wright CE, Chauhan SP, Abuhamad AZ. Bakri balloon in the management of postpartum hemorrhage: a review. *Am J Perinatol* 2014;31:957-964.
61. Kumru P, Demirci O, Erdogdu E, Arısoy R, Ertekin AA, Tugrul S, Pekin O. The Bakri balloon for the management of postpartum hemorrhage in cases with placenta previa. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;167:167-170.
62. Beckmann MM, Chaplin J. Bakri balloon during cesarean delivery for placenta previa. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:118-122.

63. Ahonen J, Stefanovic V, Lassila R. Management of post-partum haemorrhage. *Acta Anaesthesiol Scand* 201;54:1164-1178.
64. Kavak SB, Atilgan R, Demirel I, Celik E, Ilhan R, Sapmaz E. Endouterine hemostatic square suture vs. Bakri balloon tamponade for intractable hemorrhage due to complete placenta previa. *J Perinat Med* 2013;41:705-709.
65. Maher MA, Abdelaziz A. Comparison between two management protocols for postpartum hemorrhage during cesarean section in placenta previa: Balloon protocol versus non-balloon protocol. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43:447-455.
66. Ge J, Liao H, Duan L, Wei Q, Zeng W. Uterine packing during cesarean section in the management of intractable hemorrhage in central placenta previa. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:285-289.
67. Jauniaux E, Alfirovic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, Dornan S, Jurkovic D, Kayem G, Kingdom J, Silver R, Sentilhes L; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. *BJOG*. 2019;126:e1-e48
68. Soyama H, Miyamoto M, Sasa H, Ishibashi H, Yoshida M, Nakatsuka M, Takano M, Furuya K. Effect of routine rapid insertion of Bakri balloon tamponade on reducing hemorrhage from placenta previa during and after cesarean section. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:469-474.
69. Vilardo N, Feinberg J, Black J, Ratner E. The use of QuikClot combat gauze in cervical and vaginal hemorrhage. *Gynecol Oncol Rep*

- 2017;21:114–116.
70. Mathur M, Ng QJ, Tagore S. Use of Bakri balloon tamponade (BBT) for conservative management of postpartum haemorrhage: a tertiary referral centre case series. *J Obstet Gynaecol* 2017;6:1–5.
71. Matsubara S, Takahashi H. Prophylactic use of Bakri balloon for placenta previa surgery: A simple procedure to prevent balloon prolapse. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019;58:438–439.
72. Jauniaux E, Collins S, Burton GJ. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:75–87.
73. Brabletz T, Kalluri R, Nieto MA, Weinberg RA. EMT in cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18:128–134.
74. Voulgari A, Pintzas A. Epithelial–mesenchymal transition in cancer metastasis: mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic. *Biochim Biophys Acta* 2009;1796:75–90.
75. Serrano–Gomez SJ, Maziveyi M, Alahari SK. Regulation of epithelial–mesenchymal transition through epigenetic and post–translational modifications. *Mol Cancer* 2016;15:18.
76. Peinado H, Olmeda D, Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? *Nat Rev Cancer* 2007;7:415–428.
77. Wehrum MJ, Buhimschi IA, Salafia C, Thung S, Bahtiyar MO, Werner EF, Campbell KH, Laky C, Sfakianaki AK, Zhao G, Funai EF, Buhimschi

- CS. Accreta complicating complete placenta previa is characterized by reduced systemic levels of vascular endothelial growth factor and by epithelial-to-mesenchymal transition of the invasive trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:e1-e11.
78. DaSilva-Arnold SC, Zamudio S, Al-Khan A, Alvarez-Perez J, Mannion C, Koenig C, Luke D, Perez AM, Petroff M, Alvarez M, Illsley NP. Human trophoblast epithelial-mesenchymal transition in abnormally invasive placenta. *Biol Reprod* 2018;99:409-421.
79. Seval Y, Akkoyunlu G, Demir R, Asar M. Distribution patterns of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and -9 and their inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in the human decidua during early pregnancy. *Acta Histochem* 2004;106:353-362.
80. Zhu JY, Pang ZJ, Yu YH. Regulation of trophoblast invasion: the role of matrix metalloproteinases. *Rev Obstet Gynecol* 2012;5:e137-143.
81. Kocarslan S, Incebiyik A, Guldur ME, Ekinici T, Ozardali HI. What is the role of matrix metalloproteinase-2 in placenta percreta? *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:1018-1022.
82. Onogi A, Naruse K, Sado T, Tsunemi T, Shigetomi H, Noguchi T, Yamada Y, Akasaki M, Oi H, Kobayashi H. Hypoxia inhibits invasion of extravillous trophoblast cells through reduction of matrix

- metalloproteinase (MMP)-2 activation in the early first trimester of human pregnancy. *Placenta* 2011;32:665-670.
83. Bourboulia D, Stetler-Stevenson WG. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Semin Cancer Biol* 2010;20:161-168.
84. Cohen M, Wuillemin C, Irion O, Bischof P. Role of decidua in trophoblastic invasion. *Neuro Endocrinol Lett* 2010;31:193-197.
85. Ke Y, Lu JH, Yang BL, Guo HQ, Ma QY, Zhu H, Shu HM, Li DJ. Involvement of matrix metalloproteinase-2, -9, and tissue inhibitors of metalloproteinase-1, 2 in occurrence of the accrete placenta. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2016;41:311-314.
86. Fritz R1, Jain C, Armant DR. Cell signaling in trophoblast-uterine communication. *Int J Dev Biol* 2014;58:261-271.
87. Ishibashi H, Miyamoto M, Shinmomo H, Murakami W, Soyama H, Nakatsuka M, Natsuyama T, Yoshida M, Takano M, Furuya K. Cervical varicosities may predict placenta accreta in posterior placenta previa: a magnetic resonance imaging study. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:731-736.
88. Duzyj CM, Buhimschi IA, Motawea H, Laky CA, Cozzini G, Zhao G, Funai EF, Buhimschi CS. The invasive phenotype of placenta accreta extravillous trophoblasts associates with loss of E-cadherin. *Placenta* 2015;36:645-651.

89. Yanaka Y, Muramatsu T, Uetake H, Kozaki K, Inazawa J. miR-544a induces epithelial-mesenchymal transition through the activation of WNT signaling pathway in gastric cancer. *Carcinogenesis* 2015;36:1363-1371.
90. Pan Q, Niu H, Cheng L, Li X, Zhang Q, Ning Y. Invasion of trophoblast cell lines is inhibited by miR-93 via MMP-2. *Placenta* 2017;53:48-53.
91. Huang J, Liang Y, Xu M, Xiong J, Wang D1, Ding Q. MicroRNA-124 acts as a tumor-suppressive miRNA by inhibiting the expression of Snail2 in osteosarcoma. *Oncol Lett* 2018;15:4979-4987.
92. Yamasaki T, Seki N, Yamada Y, Yoshino H, Hidaka H, Chiyomaru T, Nohata N, Kinoshita T, Nakagawa M, Enokida H. Tumor suppressive microRNA-138 contributes to cell migration and invasion through its targeting of vimentin in renal cell carcinoma. *Int J Oncol* 2012;41:805-817.



圖表

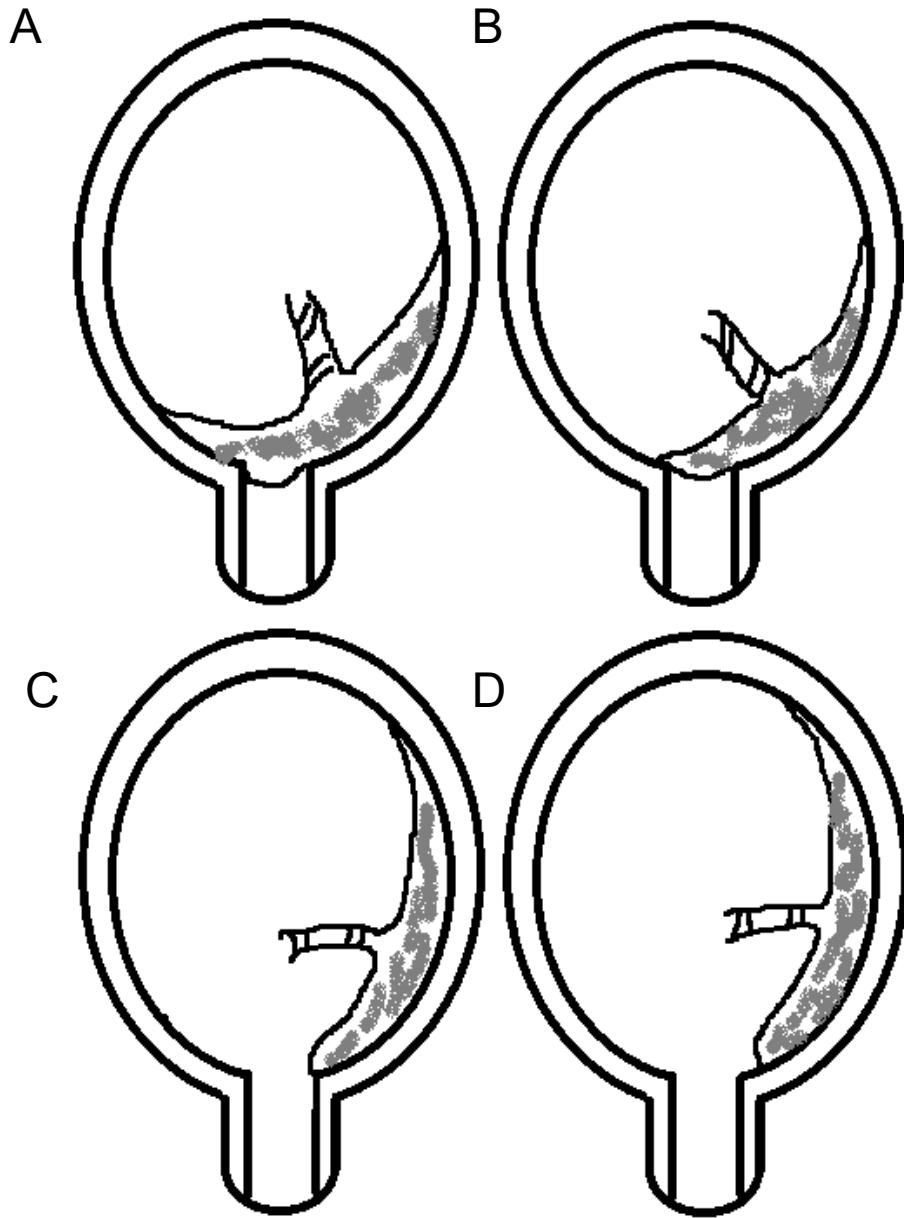


圖 1. 前置胎盤分類

A; 全前置胎盤、B; 部分前置胎盤、C; 邊緣前置胎盤、D; 低置胎盤

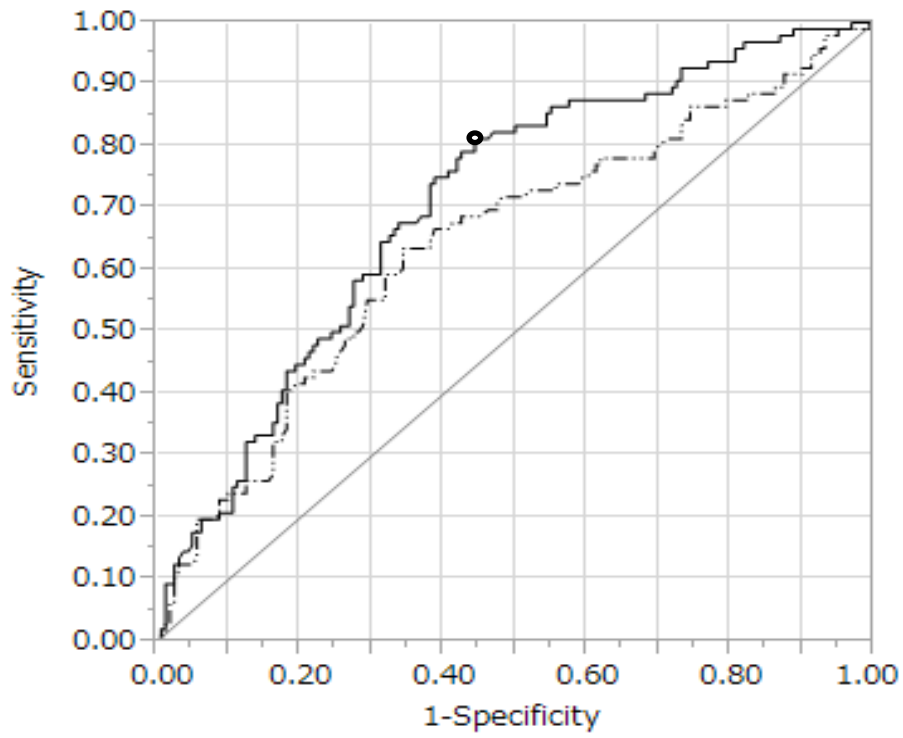


図 2. 胎児重量、胎児重量 SD 値と大量出血 (> 1500 ml) の ROC 曲線  
 実線は胎児重量 SD 値、点線は胎児重量。

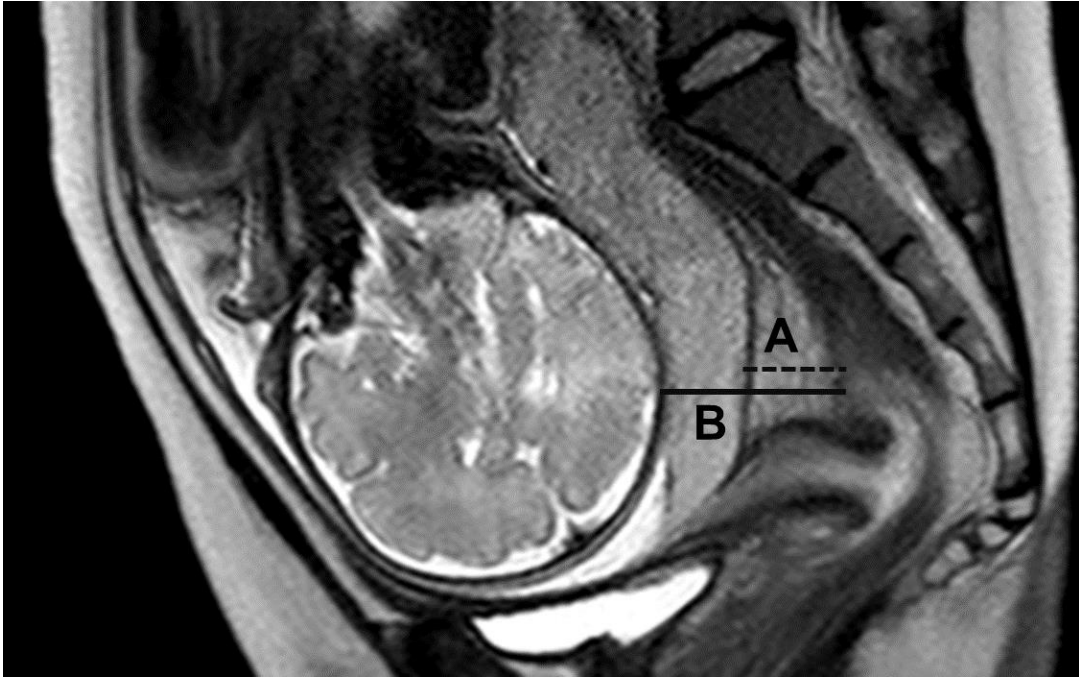


図 3. MR T2 強調矢状断像による子宮静脈瘤叢の評価法  
子宮頸部静脈瘤叢の最背側点から胎盤脱落膜側までの最短距離を A、  
胎盤羊膜側までの最短距離を B とする。

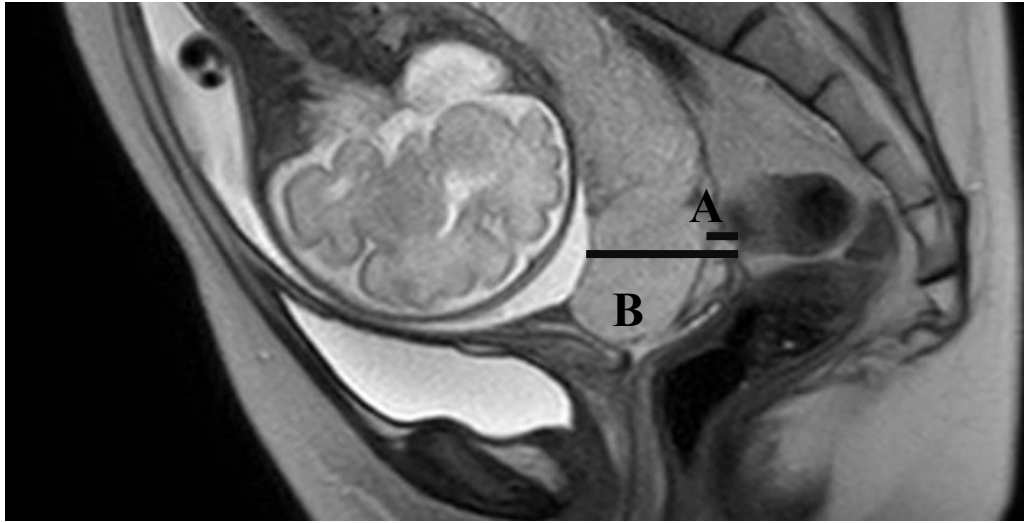


図 4. MRIT2 強調矢状断像による前置癒着胎盤像 (A/B = 0.15)

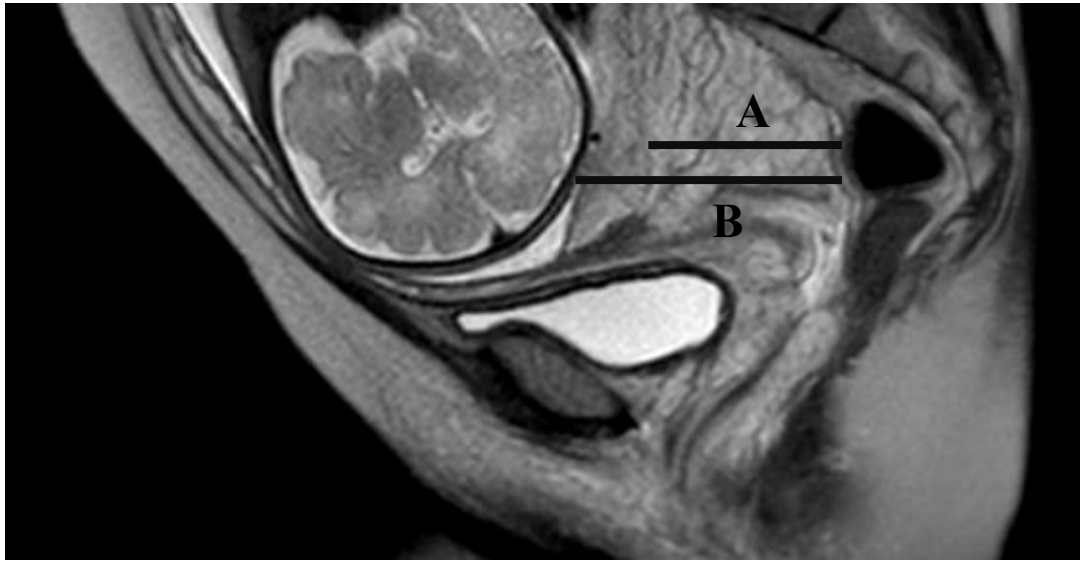


図 5. MRIT2 強調矢状断像による非癒着性の前置癒着胎盤像 (A/B = 0.79)

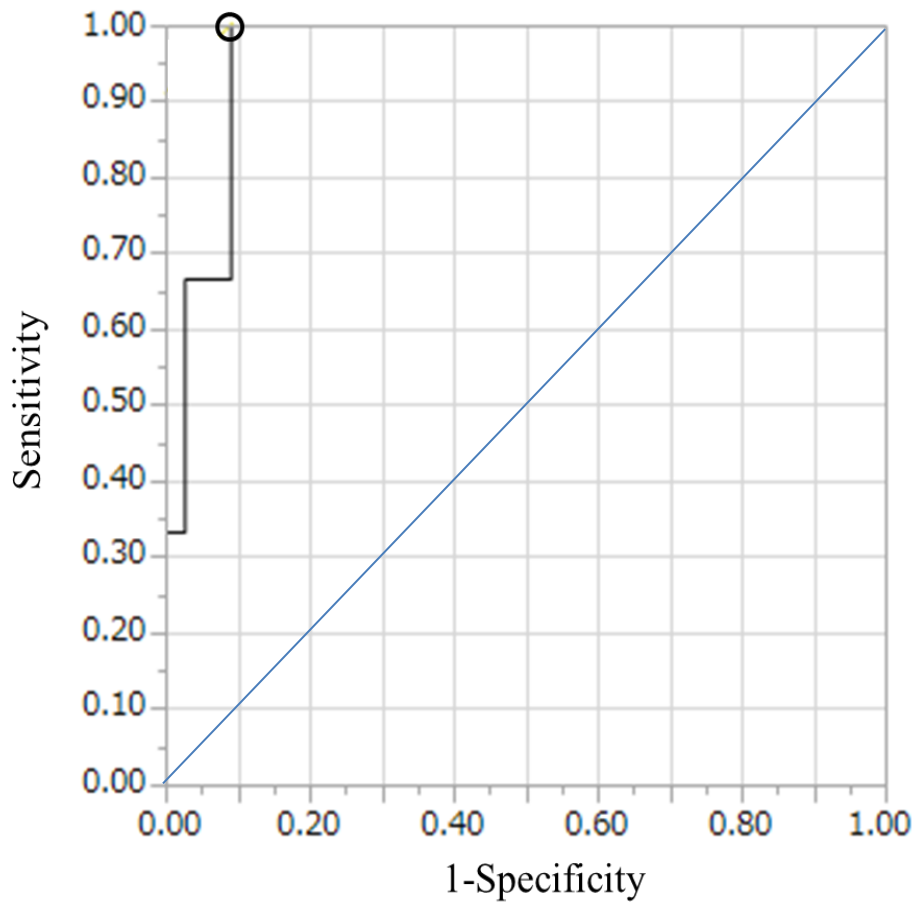


図 6. 前置癒着胎盤の有無と A/B 比の ROC 曲線

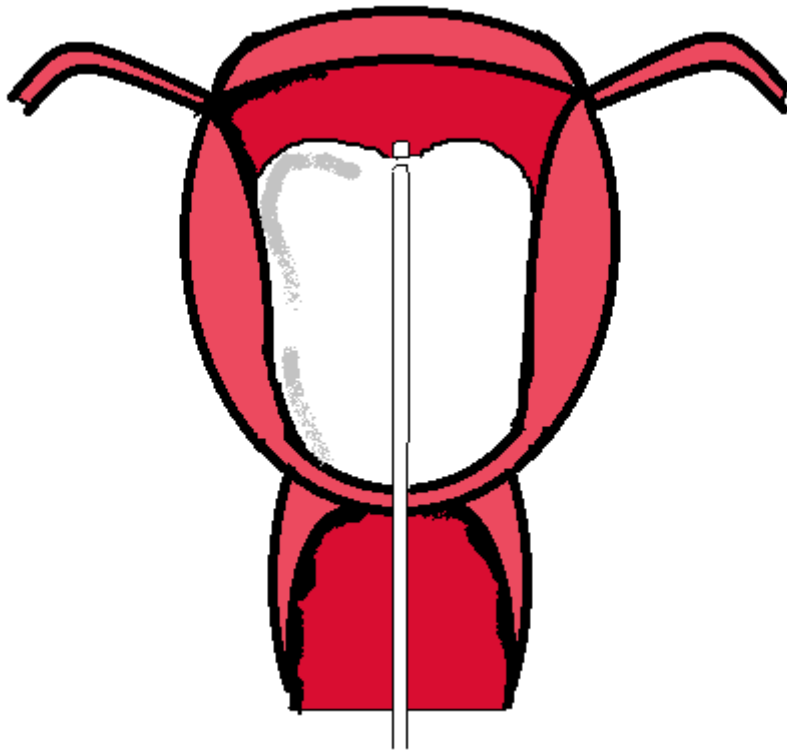


図 7. Bakri バルーン

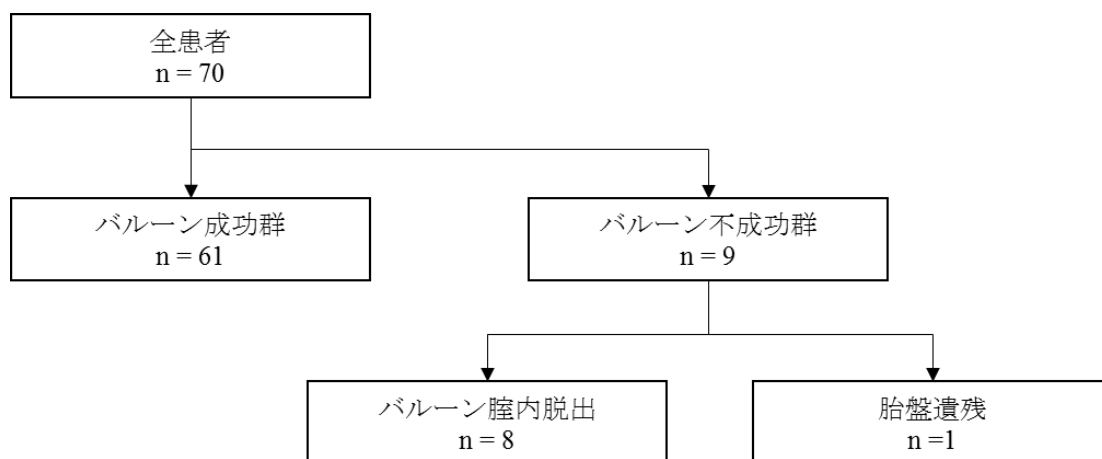


図 8. 研究デザイン



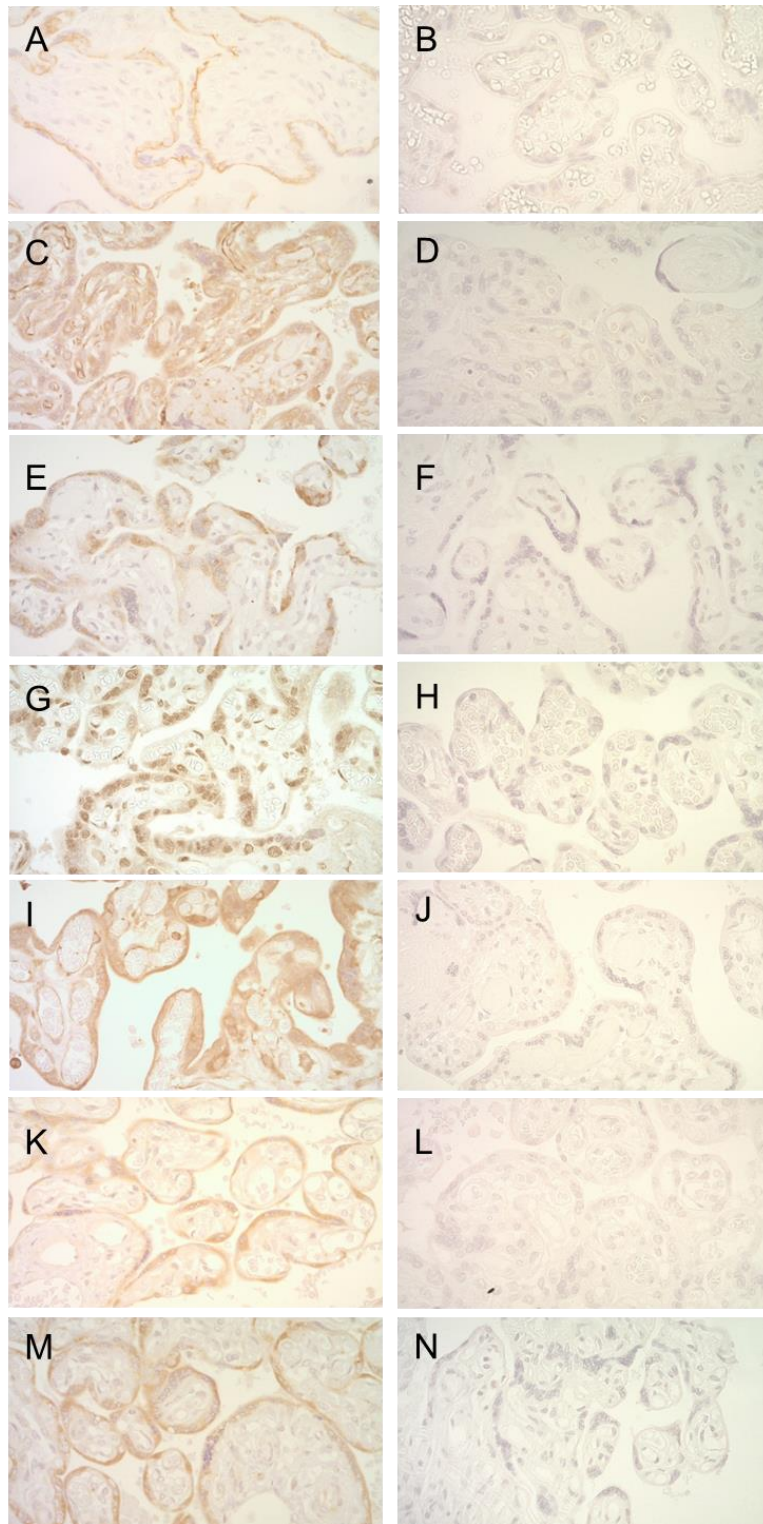


図9. 絨毛における各分子の発現様式。強発現（左側）、弱発現（右側）。A, B: E カドヘリン、C, D: ビメンチン、E, F: ZEB-1、G, H: SNAIL2、I, J: MMP-2、K, L: MMP-9、M, N: TIMP-2。(400 倍)

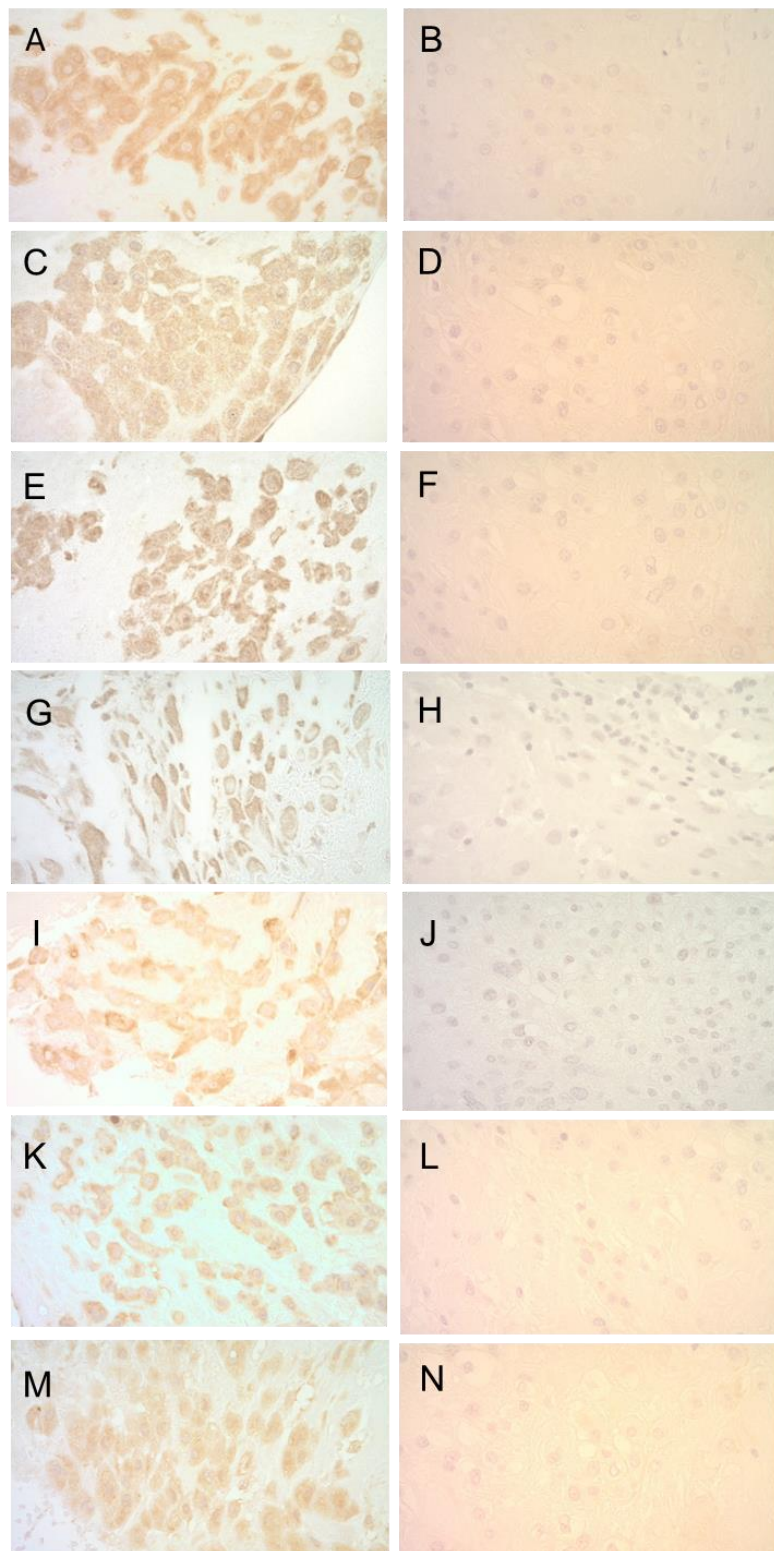


図 10. 脱落膜における各分子の発現様式。強発現（左側）、弱発現（右側）。A, B: E カドヘリン、C, D: ビメンチン、E, F: ZEB-1、G, H: SNAIL2、I, J: MMP-2、K, L: MMP-9、M, N: TIMP-2。（400 倍）

表 1. 患者背景

項目		(n = 256)
母体年齢 (歳)	≥ 35	113 (44%)
	< 35	143 (56%)
分娩時週数 (週数)	≥ 37	149 (58%)
	< 37	107 (42%)
分娩歴	初産	126 (49%)
	経産	130 (51%)
体外受精	あり	20 (8%)
	なし	236 (92%)
帝王切開既往	あり	33 (13%)
	なし	223 (87%)
子宮収縮抑制剤使用	あり	101 (39%)
	なし	155 (61%)
警告出血	あり	84 (33%)
	なし	172 (67%)
帝王切開方式	緊急	70 (27%)
	選択的	186 (73%)
子宮平滑筋腫合併	あり	10 (4%)
	なし	246 (96%)
前置胎盤分類	Major previa	133 (52%)
	Minor previa	123 (48%)
胎盤付着位置	子宮前壁	39 (15%)
	子宮後壁	217 (85%)
子宮切開方法	横切開	241 (94%)
	縦切開	15 (6%)
胎盤癒着	あり	24 (9%)
	なし	232 (91%)
予防的止血操作	あり	103 (40%)
	なし	153 (60%)
胎児重量 (g)	中央値 (範囲)	2561 (1114 ~ 3820)
	≥ 34 週	2631 (1410 ~ 3820)
	< 34 週	1706 (1114 ~ 2364)
胎児重量 SD 値	中央値 (範囲)	-0.11 (-3.51 ~ 3.19)

	≥ 34 週	-0.08 (-3.51 ~ 3.19)
	< 34 週	-0.29 (-0.266 ~ 1.76)
術中出血量 (mL)	≥ 1500	96 (38%)
	< 1500	160 (62%)
	中央値 (範圍)	1393 (265 ~ 6223)

---

SD, standard deviation (標準偏差)

表 2. 胎児重量別患者背景

項目		胎児重量		p 値
		-0.33 SD 以上 (n = 148)	-0.33 SD 未満 (n = 108)	
母体年齢 (歳)	≥ 35	69 (47%)	44 (41%)	0.35
	< 35	79 (53%)	64 (59%)	
分娩週数 (週)	≥ 37	89 (60%)	60 (56%)	0.46
	< 37	59 (40%)	48 (44%)	
分娩歴	初産	69 (47%)	57 (53%)	0.33
	経産	79 (53%)	51 (47%)	
体外受精	あり	14 (9%)	6 (6%)	0.24
	なし	134 (91%)	102 (94%)	
帝王切開既往	あり	19 (13%)	14 (13%)	0.98
	なし	129 (87%)	94 (87%)	
子宮収縮抑制剤使用	あり	64 (43%)	37 (34%)	0.14
	なし	84 (57%)	71 (66%)	
警告出血	あり	51 (34%)	33 (31%)	0.51
	なし	97 (66%)	75 (69%)	
帝王切開方式	緊急	42 (28%)	28 (26%)	0.66
	選択的	106 (72%)	80 (74%)	
子宮平滑筋腫合併	あり	5 (3%)	5 (5%)	0.61
	なし	143 (97%)	103 (95%)	
前置胎盤分類	Major previa	74 (50%)	59 (55%)	0.46
	Minor previa	74 (50%)	49 (45%)	
胎盤付着位置	子宮前壁	27 (18%)	12 (11%)	0.11
	子宮後壁	121 (82%)	96 (89%)	
子宮切開方法	横切開	140 (95%)	101 (94%)	0.72
	縦切開	8 (5%)	7 (6%)	
胎盤癒着	あり	15 (10%)	9 (8%)	0.62
	なし	134 (90%)	99 (92%)	
予防的止血操作	あり	63 (43%)	40 (37%)	0.37
	なし	85 (57%)	68 (63%)	
出血量 (mL)	≥ 1500	77 (52%)	19 (18%)	< 0.0001
	< 1500	71 (48%)	89 (82%)	

SD, standard deviation (標準偏差)

表 3. 術中出血予測因子の評価

項目		単変量解析			多変量解析		
		オッズ比	(95%信頼区間)	<i>p</i> 値	オッズ比	(95%信頼区間)	<i>p</i> 値
母体年齢 (歳)	≥ 35 歳 vs. < 35 歳	1.11	(0.67~1.86)	0.67	1.26	(0.68~2.34)	0.46
分娩週数 (週)	≥ 37 週 vs. < 37 週	0.82	(0.49~1.37)	0.45	0.96	(0.39~2.29)	0.87
分娩歴	初産 vs. 経産	1.28	(0.77~2.14)	0.33	1.99	(0.99~4.06)	0.06
体外受精	あり vs. なし	2.17	(0.86~5.59)	0.1	1.89	(0.62~5.94)	0.26
帝王切開既往	あり vs. なし	1.1	(0.51~2.30)	0.81	1.24	(0.42~3.52)	0.69
子宮収縮抑制剤使用	あり vs. なし	1.16	(0.69~1.94)	0.58	1.11	(0.56~2.21)	0.77
警告出血	あり vs. なし	1.12	(0.65~1.91)	0.68	0.67	(0.28~1.54)	0.35
帝王切開方式	緊急 vs. 選択的	1.36	(0.78~2.39)	0.28	1.7	(0.66~4.58)	0.27
子宮平滑筋腫合併	あり vs. なし	0.7	(0.15~2.60)	0.61	0.65	(0.11~3.03)	0.6
前置胎盤分類	Major previa vs. Minor previa	1.32	(0.79~2.20)	0.29	1.05	(0.53~2.08)	0.89
胎盤付着位置	子宮前壁 vs. 子宮後壁	1.53	(0.76~3.03)	0.23	1.4	(0.59~3.31)	0.44
子宮切開方法	横切開 vs. 縦切開	0.89	(0.31~2.74)	0.84	3.67	(0.65~31.61)	0.14
胎盤癒着	あり vs. なし	4.7	(1.94~12.60)	< 0.0001	12.68	(2.85~92.13)	0.0003
予防的止血操作	あり vs. なし	3.31	(1.86~5.34)	< 0.0001	3.31	(1.79~6.25)	0.0002
胎児重量	≥ -0.33 SD vs. < -0.33 SD	5.08	(2.86~9.37)	< 0.0001	5.88	(3.04~12.00)	< 0.0001

SD, standard deviation (標準偏差)

表 4. 子宮後壁付着前置胎盤患者背景

項目		(n = 81)
母体年齢 (歳)	中央値 (範囲)	34.6 (19~43)
分娩週数 (週)	中央値 (範囲)	37 (30~38)
分娩歴	初産	43 (53%)
	経産	38 (47%)
帝王切開既往	あり	8 (10%)
	なし	73 (90%)
MRI 診断時妊娠週数 (週)	中央値 (範囲)	33 (27~35)
前置胎盤分類	低置胎盤	11 (14%)
	辺縁前置胎盤	28 (35%)
	部分前置胎盤	10 (12%)
	全前置胎盤	32 (39%)
病理診断による癒着胎盤	あり	3 (4%)
	なし	78 (96%)

MRI; Magnetic resonance imaging

表 5. MRI を用いた癒着胎盤評価の既存予測因子と子宮頸部静脈瘤叢 A/B 比との間の癒着胎盤評価の精度比較

項目	症例数		感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率
	癒着あり (n = 3)	癒着なし (n = 78)				
既存予測因子						
少なくとも 1 つが適合*	0	2	0%	97.4%	0%	96.2%
適合なし	3	76				
A/B 比						
0.18 未満	3	7	100%	91.0%	30%	100%
0.18 以上	0	71				

\*子宮筋層の不明瞭化、子宮筋層の局所の連続性喪失、他臓器への浸潤、Dark intraplacental bands のいずれかが陽性



表 6. 患者背景 (n = 266)

項目		バルーン群 (n = 50)	非バルーン群 (n = 216)	p 値
母体年齢 (歳)	中央値 (範囲)	35 (27-42)	34 (19~43)	0.1
分娩歴	初産	27 (54%)	109 (50%)	0.65
	経産	23 (46%)	107 (50%)	
体外受精	あり	11 (22%)	15 (7%)	< 0.01
	なし	39 (78%)	201 (93%)	
帝王切開既往	あり	7 (14%)	22 (10%)	0.45
	なし	43 (86%)	194 (90%)	
子宮収縮抑制剤使用	あり	29 (59%)	79 (37%)	< 0.01
	なし	21 (41%)	137 (63%)	
警告出血	あり	15 (30%)	66 (31%)	0.94
	なし	35 (70%)	150 (69%)	
分娩時週数 (週)	中央値 (範囲)	36 <sup>+6</sup> (30 <sup>+6</sup> ~38 <sup>+0</sup> )	37 <sup>+0</sup> (30 <sup>+1</sup> ~38 <sup>+1</sup> )	0.87
	28 <sup>+0</sup> - 36 <sup>+6</sup>	30 (60%)	86 (40%)	
	≥37 <sup>+0</sup>	20 (40%)	130 (60%)	
帝王切開方式	緊急	6 (12%)	60 (28%)	0.02
	選択的	44 (88%)	156 (72%)	
子宮平滑筋腫合併	あり	6 (10%)	9 (4%)	0.04
	なし	44 (90%)	207 (96%)	
前置胎盤分類	Major previa	18 (36%)	108 (50%)	0.07
	Minor previa	32 (64%)	108 (50%)	

胎盤付着位置	子宮前壁	5 (10%)	28 (13%)	0.81
	子宮後壁	45 (90%)	188 (87%)	

---

表 7. 臨床結果

項目		バルーン群 (n = 50)	非バルーン群 (n = 216)	p 値
手術時間 (分)	中央値 (範囲)	30 (11~67)	59 (20~213)	< 0.01
胎児重量 (g)	中央値 (範囲)	2633 (1692~3262)	2588 (1114~3820)	0.64
	< 2500 g	19 (38%)	83 (38%)	
	≥ 2500 g	31 (62%)	133 (62%)	
術中出血量 (g)	中央値 (範囲)	991 (275~2289)	1250 (265~4627)	0.005
術後出血量 (g)	中央値 (範囲)	62 (2~2150)	150 (5~3253)	< 0.01
全出血量 (g)	中央値 (範囲)	1066 (287~3360)	1451 (295~6934)	< 0.01
術中止血操作	ガーゼ充填	0 (0%)	93 (43%)	< 0.01
	子宮圧迫縫合	0 (0%)	13 (6%)	0.14
	未施行	0 (0%)	119 (55%)	< 0.01
術後追加止血操作	Bakri バルーン*	5 (10%)	3 (1%)	< 0.01
	ガーゼ充填	0 (0%)	5 (2%)	0.28
	子宮動脈塞栓術	0 (0%)	8 (4%)	0.06
播種性血管内凝固		0 (0%)	3 (1%)	0.26
同種輸血		2 (4%)	18 (8%)	0.38
集中治療室管理		0 (0%)	1 (1%)	0.52

\*術中に Bakri バルーンを使用した場合は再挿入、再拡張した

表 8. バルーン群 50 例における A 群、B 群間の臨床結果の比較

項目		A 群* (n = 45)	B 群* (n = 5)	p 値
手術時間 (分)	中央値 (範囲)	30 (11~67)	31 (26~45)	0.99
胎児重量 (g)	中央値 (範囲)	2626 (1692~3262)	2855 (2762~3018)	0.02
術中出血量 (g)	中央値 (範囲)	913 (275~2289)	1196 (850~1955)	0.16
術後出血量 (g)	中央値 (範囲)	64 (10~821)	1010 (950~2150)	< 0.01
全出血量 (g)	中央値 (範囲)	979 (287~2369)	2189 (2133~3360)	< 0.01
Bakri バルーン容量 (mL)	中央値 (範囲)	150 (100~250)	250 (150~300)	< 0.01

\* A 群: 術後 24 時間まで Bakri バルーンを子宮内に留置。 B 群: 術後 24 時間までに Bakri バルーンが子宮口から腔内へ自然脱出。

表 9. Bakri バルーン不成功患者の詳細

症例	不成功理由	母体 年齢 (歳)	分娩 歴	分娩週数	前置胎盤 分類	術中出 血量 (g)	術後出血量 (g)			全出 血量 (g)	バルーン容量 (ml)			子宮体 部弛緩	追加処置
							腔口	排液ポ ート	総量		初期 量	追加 量	総量		
1	バルーン腔内 脱出	38	経産	36 週 5 日	Major	1123	960	50	1010	2133	150	50	200	No	
2	バルーン腔内 脱出	30	初産	37 週 0 日	Major	1394	645	150	795	2189	150	0	150	No	
3	バルーン腔内 脱出	26	経産	36 週 4 日	Major	428	584	200	784	1212	150	50	200	No	QuikClot
4	バルーン腔内 脱出	38	初産	35 週 5 日	Major	1196	710	240	950	2146	150	200	350	Yes	
5	バルーン腔内 脱出	35	初産	36 週 6 日	Major	850	1850	300	2150	3000	150	200	350	Yes	同種輸血
6	バルーン腔内 脱出	33	経産	37 週 1 日	Major	1955	1225	180	1405	3360	150	100	250	Yes	
7	バルーン腔内 脱出	39	初産	37 週 2 日	Major	1202	2717	311	3028	4230	150	250	400	Yes	QuikClot. 同種輸血
8	バルーン腔内 脱出	38	経産	37 週 4 日	Minor	1256	988	165	1153	2409	150	150	300	Yes	QuikClot
9	胎盤遺残	31	初産	36 週 5 日	Major	770	500	2550	3050	3820	150	250	400	No	子宮動脈塞 栓術、同種 輸血

表 10. バルーン成功群・不成功群の患者背景

項目		不成功群 (n = 9)	成功群 (n = 61)	p 値
母体年齢 (歳)	≥ 35	5 (55%)	33 (54%)	0.93
	< 35	4 (45%)	28 (46%)	
分娩時週数 (週)	≥ 37	4 (45%)	31 (51%)	0.72
	< 37	5 (55%)	30 (49%)	
分娩歴	初産	4 (45%)	29 (47%)	0.86
	経産	5 (55%)	32 (53%)	
体外受精	あり	1 (11%)	15 (25%)	0.34
	なし	8 (89%)	46 (75%)	
子宮収縮抑制剤使用	あり	5 (55%)	33 (54%)	0.93
	なし	4 (45%)	28 (46%)	
警告出血	あり	4 (45%)	15 (25%)	0.23
	なし	5 (55%)	46 (75%)	
子宮頸管長 (mm)	≥ 25	7 (78%)	56 (92%)	0.23
	< 25	2 (22%)	5 (8%)	
帝王切開既往	あり	3 (33%)	8 (13%)	0.15
	なし	6 (67%)	53 (87%)	
帝王切開方式	緊急	2 (22%)	8 (13%)	0.48
	選択的	7 (78%)	53 (87%)	
前置胎盤分類	Major previa	8 (89%)	18 (30%)	< 0.001
	Minor previa	1 (11%)	43 (70%)	
胎盤付着位置	子宮前壁	2 (22%)	4 (7%)	0.17
	子宮後壁	7 (78%)	57 (93%)	
胎児重量 (g)	中央値 (範囲)	2762 (2156~3018)	2634 (1692~3262)	0.56
術中出血量 (g)	中央値 (範囲)	1196 (428~1955)	891 (275~2289)	0.41
術後出血量 (g)	中央値 (範囲)	1153 (784~3050)	70 (10~600)	< 0.0001
全出血量 (g)	中央値 (範囲)	2409 (1212~4230)	971 (287~2369)	< 0.0001

表 11. 単変量解析によるバルーン脱出危険因子の検討

項目		オッズ比	95%信頼区間	p 値
母体年齢 (歳)	≥ 35 vs. < 35	1.06	(0.26~4.65)	0.93
分娩時週数 (週)	≥ 37 vs. < 37	0.77	(0.18~3.19)	0.72
分娩歴	初産 vs. 経産	0.88	(0.20~3.65)	0.86
体外受精	あり vs. なし	0.38	(0.02~2.35)	0.34
子宮収縮抑制剤使用	あり vs. なし	1.06	(0.26~4.65)	0.93
警告出血	あり vs. なし	2.45	(0.55~10.5)	0.23
子宮頸管長 (mm)	≥ 25 vs. < 25	0.31	(0.05~2.46)	0.24
帝王切開既往	あり vs. なし	3.31	(0.61~15.5)	0.15
帝王切開方式	緊急 vs. 選択的	1.89	(0.25~9.67)	0.49
前置胎盤分類	Major vs. Minor	19.1	(3.17~367.9)	< 0.001
胎盤付着位置	子宮前壁 vs. 子宮後壁	4.07	(0.50~25.3)	0.17

表 12. 前置胎盤、正常胎盤妊婦の背景

項目		前置胎盤 (n = 69)	正常胎盤 (n = 51)	p 値
母体年齢 (歳)	中央値 (範囲)	34 (18~42)	35 (18~44)	0.57
初産婦		33 (48%)	18 (35%)	0.15
帝王切開既往		10 (15%)	12 (24%)	0.23
子宮内膜搔把既往		28 (40%)	18 (35%)	0.55
胎盤子宮前壁付着		17 (25%)	12 (23%)	0.88
分娩時週数 (週)	中央値 (範囲)	36 <sup>+4</sup> (30 <sup>+6</sup> ~37 <sup>+4</sup> )	37 <sup>+3</sup> (35 <sup>+0</sup> ~40 <sup>+0</sup> )	0.01
胎児重量 (g)	中央値 (範囲)	2528 (1410~3262)	2601 (2128~3952)	0.09
出血量 (g)	中央値 (範囲)	1350 (341~6027)	421 (110~3214)	< 0.0001



表 13. 前置胎盤、正常胎盤における免疫組織化学的検討結果

因子	発現	絨毛			脱落膜		
		前置胎盤 (n = 69)	正常胎盤 (n = 51)	<i>p</i> 値	前置胎盤 (n = 69)	正常胎盤 (n = 51)	<i>p</i> 値
Epithelial-mesenchymal transition 関連分子							
E カドヘリン	高発現	8 (12%)	18 (35%)	< 0.001	10 (14%)	8 (16%)	0.86
	低発現	61 (88%)	33 (65%)		59 (86%)	43 (84%)	
ビメンチン	高発現	14 (19%)	4 (8%)	0.06	21 (30%)	6 (12%)	0.02
	低発現	55 (81%)	47 (92%)		48 (70%)	45 (88%)	
ZEB-1	高発現	22 (32%)	8 (16%)	0.04	58 (84%)	27 (53%)	< 0.001
	低発現	47 (68%)	43 (84%)		11 (16%)	24 (47%)	
SNAIL2	高発現	32 (46%)	13 (25%)	0.02	30 (43%)	25 (49%)	0.54
	低発現	37 (54%)	38 (75%)		39 (57%)	26 (51%)	
Matrix metalloproteinases 関連分子							
MMP-2	高発現	6 (9%)	7 (14%)	0.38	15 (22%)	9 (18%)	0.58
	低発現	63 (91%)	44 (86%)		54 (78%)	42 (82%)	
MMP-9	高発現	47 (68%)	5 (10%)	< 0.0001	49 (71%)	5 (10%)	< 0.0001
	低発現	22 (32%)	46 (90%)		20 (29%)	46 (90%)	
TIMP-2	高発現	36 (52%)	6 (12%)	< 0.0001	37 (54%)	6 (12%)	< 0.0001
	低発現	33 (48%)	45 (88%)		32 (46%)	45 (88%)	

表 14. 前置癒着胎盤、癒着胎盤のない前置胎盤妊婦の背景

項目		癒着あり (n = 18)	癒着なし (n = 51)	p 値
母体年齢 (歳)	中央値 (範囲)	33 (18~41)	34 (19~42)	0.31
初産婦		8 (44%)	25 (49%)	0.25
帝王切開既往		5 (29%)	10 (10%)	0.07
子宮内膜搔把既往		8 (44%)	20 (39%)	0.69
胎盤子宮前壁付着		7 (39%)	10 (20%)	0.11
分娩時週数 (週)	中央値 (範囲)	36 <sup>+4</sup> (33 <sup>+3</sup> ~37 <sup>+4</sup> )	36 <sup>+5</sup> (30 <sup>+6</sup> ~37 <sup>+4</sup> )	0.45
胎児重量 (g)	中央値 (範囲)	2485 (1410~3165)	2542 (1838~3262)	0.58
出血量 (g)	中央値 (範囲)	1940 (1008~6072)	1162 (346~3089)	< 0.001

表 15. 前置癒着胎盤、癒着胎盤のない前置胎盤の免疫組織化学的検討結果

因子	発現	絨毛		p 値	脱落膜		p 値
		癒着胎盤あり (n = 18)	癒着胎盤なし (n = 51)		癒着胎盤あり (n = 18)	癒着胎盤なし (n = 51)	
Epithelial-mesenchymal transition 関連分子							
E カドヘリン	高発現	1 (6%)	7 (14%)	0.32	3 (17%)	7 (14%)	0.76
	低発現	17 (96%)	44 (86%)		15 (83%)	44 (86%)	
ビメンチン	高発現	7 (39%)	7 (14%)	0.03	12 (67%)	9 (18%)	< 0.001
	低発現	11 (61%)	44 (86%)		6 (33%)	42 (82%)	
ZEB-1	高発現	6 (33%)	16 (31%)	0.88	15 (83%)	43 (84%)	0.92
	低発現	12 (67%)	35 (69%)		3 (17%)	8 (15%)	
SNAIL2	高発現	10 (56%)	22 (43%)	0.87	7 (39%)	23 (45%)	0.65
	低発現	8 (44%)	29 (57%)		11 (61%)	28 (55%)	
Matrix metalloproteinases 関連分子							
MMP-2	高発現	3 (17%)	3 (6%)	0.18	8 (44%)	7 (14%)	< 0.01
	低発現	15 (83%)	48 (94%)		10 (56%)	44 (86%)	
MMP-9	高発現	14 (78%)	33 (65%)	0.29	14 (78%)	35 (69%)	0.45
	低発現	4 (22%)	18 (35%)		4 (22%)	16 (31%)	
TIMP-2	高発現	7 (39%)	29 (57%)	0.19	8 (44%)	29 (57%)	0.36
	低発現	11 (61%)	22 (43%)		10 (56%)	22 (43%)	

表 16. 前置胎盤における E カドヘリン、ビメンチンと EMT 転写分子の関係

因子	発現	絨毛			脱落膜		
		ZEB-1		<i>p</i> 値	ZEB-1		<i>p</i> 値
		高発現	低発現		高発現	低発現	
E カドヘリン	高発現	1	7	0.18	7	3	0.22
	低発現	21	40		51	8	
ビメンチン	高発現	10	4	< 0.001	20	1	0.06
	低発現	12	43		38	10	
		SNAIL2			SNAIL2		
		高発現	低発現	<i>p</i> 値	高発現	低発現	<i>p</i> 値
E カドヘリン	高発現	2	6	0.19	4	6	0.81
	低発現	30	31		26	33	
ビメンチン	高発現	12	2	< 0.001	16	5	< 0.001
	低発現	20	35		14	34	

表 17. 前置胎盤における MMPs と TIMP の関係

因子	発現	絨毛			脱落膜		
		TIMP-2		<i>p</i> 値	TIMP-2		<i>p</i> 値
		高発現	低発現		高発現	低発現	
MMP-2	高発現	4	2	0.45	9	6	0.57
	低発現	32	31		28	26	
MMP-9	高発現	18	29	< 0.001	26	23	0.88
	低発現	18	4		11	9	