

令和元年6月11日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10688

研究課題名(和文)胎盤早期剥離の予知に関する研究

研究課題名(英文)Prediction for placental abruption

研究代表者

長谷川 潤一 (Hasegawa, Junichi)

聖マリアンナ医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80365775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：胎盤早期剥離は、子宮の脱落膜内の血管の破綻、出血が増悪して発症する。母児の命の危険に深く関連する異常であるが、その発症は急激で予測困難である。胎盤早期剥離の微小な出血は従来の超音波検査では診断困難であったが、新しい超音波機器を用いて、微小な変化を捉えて、大きな出血を予測することを研究した。新しいアルゴリズムを用いてモーションアーチファクトを大幅に減らし、微細で低流速な血流を捉えて画像化することを可能にしたSMI (Superb Micro-vascular Imaging)と、高周波、広帯域の超音波プローブを用いることで、胎盤早期剥離を含む、微小な胎盤病変を検出できることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで難しかった胎盤病変(病理学的変化)を妊娠中より知ることができることを示した。胎盤早期剥離や前置胎盤の出血の予知、胎児発育不全の原因の解明、妊娠中の治療介入の効果判定に役立つ可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：High frequency ultrasound transducer and Superb Micro-vascular Imaging is a new blood flow imaging technique that employs a unique algorithm to minimize motion artifacts by eliminating signals based on analysis of tissue movement. Compared to conventional blood flow imaging such as color and power Doppler imaging, SMI significantly reduces motion artifacts and can visualize low-velocity blood flow in small vessels. Therefore, in our study, the clinical value and future potential of SMI in obstetrics have been demonstrated, especially in placental abnormalities. We believe this new blood flow imaging technique is acceptable for obstetricians for the purpose of perinatal clinical assessments, including prediction of placental abruption, bleeding of placenta previa and fetal growth restriction.

研究分野：産科

キーワード：胎盤早期剥離 前置胎盤 超音波 ドプラ 産科危機的出血

## 1. 研究開始当初の背景

前置胎盤や胎盤早期剥離は、妊娠中や分娩中の突然の大出血、DIC の原因となり、周産期医療の進歩した昨今でも、周産期死亡・妊産婦死亡の原因の上位を占め、最も警戒しなければならない産科異常である。しかしながら、それらの出血発症のメカニズムは解明されておらず、実際の臨床で利用できる前置胎盤の出血や胎盤早期剥離の予知法は存在しない。これらの疾患は臨床的に自覚症状が出現した時や検査によって明らかな所見が得られたときには、既に重症化していることが多く、それ以前にその発症を予測することが可能となれば、これらの疾患における母体および胎児の予後を改善できると考えられる。

前置胎盤における出血や胎盤早期剥離の発症メカニズムの詳細は明らかとなっていないが、もともと胎盤早期剥離を惹き起こしやすい状態が、出血を起こす直前の病態として存在し、そこに子宮収縮などのトリガーが働き、脱落膜のらせん動脈の破綻、脱落膜内の微小出血が起き、その出血がさらに脱落膜の破綻を惹き起こし、さらなる胎盤剥離が起こると考えられる。この最初の末頭な胎盤剥離を惹き起こしやすい状態は超音波検査で描出し得ないほどの変化である。その変化を何らかの方法でとらえることができれば前置胎盤の出血や胎盤早期剥離の発症を予測することが可能であると考えられた。

## 2. 研究の目的

前置胎盤の出血や胎盤早期剥離の発症予測マーカーを開発すること。

## 3. 研究の方法

妊娠初期、中期の妊婦に精密超音波検査を施行し、チェックリストを用いた胎盤や臍帯の形態異常のスクリーニングを行った。超音波によって収集しているデータは、子宮の形態、合併異常、妊娠 5 週には子宮内膜厚、子宮内膜の中の胎嚢の位置、胎嚢内の卵黄嚢の位置、胎芽の位置(向き)、妊娠 8-9 週には子宮内膜厚、絨毛厚、胎芽・付着茎の位置、妊娠 10-13 週の臍帯付着部位、繁殖絨毛の位置、厚さ、子宮動脈 PI, RI, 3D 超音波による胎盤体積、絨毛血管分布、臍帯動脈の血流速度、流量、子宮頸管長、下節の開大の有無、下節長など、妊娠 20 週頃(中期)には、胎盤の位置、体積、子宮動脈 PI, RI、臍帯位置・血流量、子宮頸管・下節長などを評価した。

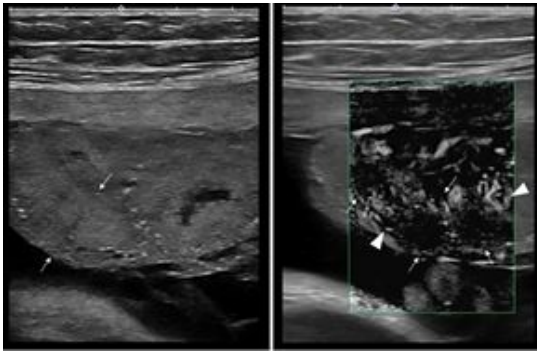
胎児発育不全、妊娠高血圧症候群、胎盤形成異常、前置胎盤などの異常例には、高周波リニアプローブ(18-24MHz)で超微細血流カラードプラーを併用した観察を行った。Canon Medical Systems が開発した新しいカラードプラー法(Superb Microvascular Imaging; SMI)を用い、モーションアーチファクト特有のノイズを解析、除外し、必要な血流信号だけを取り出した新しい画像の解析を行った。SMI による胎盤の観察では、母体面における螺旋動脈から絨毛間腔に流入する血流、胎児面における絨毛血管を観察し、病理組織像との比較を行った、経時的な胎盤の超音波観察によって、妊娠中の胎盤の病態生理の把握を行った。

## 4. 研究成果

胎盤早期剥離は、脱落膜内の血管の破綻、出血が増悪して発症する。胎盤早期剥離の微小な出血を従来の超音波検査など画像診断することは困難であるが、その何らかの微小な変化を捉えて、大きな出血を予測することを目的に検討を行った。前置胎盤の出血も同様に内子宮口付近の脱落膜の剥離によって起こる。警告出血のあった前置胎盤で一度止血するのは胎盤剥離における脱落膜の微小な出血と同様なメカニズムであると考えられる。

微小な出血や血管を同定するために、超音波断層法において、新しいアルゴリズムを用いて組織の動きの特徴を解析することで、その信号を分離することでモーションアーチファクトを大幅に減らし、速度的に組織の動きと重なっている微細で低流速な血流を捉えて画像化することを可能にする SMI (Superb Micro-vascular Imaging) に着目した。今までは、子宮動脈本管や臍帯動脈といった比較的大い、流速の速いところしか描出できなかったが、本法ではより細い、低流速な血流を描出できるようになった。また、高周波、広帯域の超音波プローブを使用することで、より繊細な画像を得られることにも着目した。

これらの超音波機器を用いて、かつては描出、区別できなかった胎盤病変を検出できることを示した。娩出してから得られる病理画像を、妊娠中の超音波画像によって先取りできる可能性を示した。胎盤早期剥離や前置胎盤において脱落膜に破綻した血腫を、超音波画像の B-mode, SMI とともに欠損像として捉えることで、それらの早期診断に役立つ可能性を示した。



胎盤の血腫像

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

- 1) Hasegawa Junichi, Kurasaki Akiko, Hata Toshiyuki, Honma Chika, Miura Ayako, Kondo Haruhiro, Suzuki Nao. Sono-histological findings of the placenta accreta spectrum Ultrasound in Obstetrics & Gynecology、査読有、2018 印刷中
- 2) Arakaki Tatsuya, Hasegawa Junichi, Nakamura Masamitsu, Takita Hiroko, Hamada Shoko, Oba Tomohiro, Matsuoka Ryu, Sekizawa Akihiko, First-trimester measurements of the three-dimensional ultrasound placental volume and uterine artery Doppler in early- and late-onset fetal growth restriction, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine、査読有、2018 印刷中
- 3) Hasegawa Junichi, Yamada H., Kawasaki E., Matsumoto T., Takahashi S. Suzuki N., Application of superb micro-vascular imaging (SMI) in obstetrics, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine、査読有、31、2018、261-263
- 4) Nakazawa Haruka, Hasegawa Junichi, Yoshioka Norihito, Honma Chika, Yakahashi Yuki, Takeuchi Jun, Ohara Tatsuki, Kondo Haruhiro, Tozawa Akiko, Suzuki Nao, A case report of uterine cervical pregnancy evaluated by Superb Micro-vascular Imaging, Jpn J Med Ultrasonics、査読有、44、2017、283-287
- 5) Imai Haruka, Hasegawa Junichi, Suzuki Yukiko, Kondo Haruhiro, Suzuki Nao, Total abnormal invasive placenta in woman had a history of placental abruption and severe hemorrhage, Case Report in Perinatal Medicine、査読有、7、2017、1-3
- 6) Hasegawa Junichi, Kawabata Ikuno, Takeda Yoshiharu, Aoki Hiroaki, Fukami Takehiko, Tajima Atsushi, Miyakoshi Kei, Otsuki Katsufumi, Shinozuka Norio, Matsuda Yoshio, Iwashita Mitsutoshi, Okai Takashi, Nakai Akihito, Improving the Accuracy of Diagnosing Placenta Previa on Transvaginal Ultrasound by Distinguishing between the Uterine Isthmus and Cervix: A Prospective Multicenter Observational Study., Fetal Diagn Ther., 査読有、41、2017、145-151
- 7) Oba Tomohiro, Hasegawa Junichi, Sekizawa Akihiko, Postpartum ultrasound: postpartum assessment using ultrasonography, J Matern Fetal Neonatal Med、査読有、30、2017、1726-1729.
- 8) Hasegawa Junichi, Suzuki Nao, SMI for imaging of placental infarction, Placenta、査読有、47、2016、96-98
- 9) 長谷川 潤一, 秦 利之, High-definition real-time ultrasound imaging 法、超音波医学、査読有、43、2016、491-495
- 10) 長谷川 潤一, 鈴木 直、超音波診断装置の新境地-治療に直結する血流イメージング、産科領域における SMI の臨床有用性. 映像情報 Medical、査読なし、48、2016、26-29
- 11) Hasegawa Junichi, Kawashima Akihiro, Sekizawa Akihiko, Pathologic appearance of

antenatal and intrapartum placental abruption, *Gazzetta Medica Italiana - Archivio per le Scienze Mediche*, 査読有、176、2016

- 12) Hasegawa Junichi, Sekizawa Akihiko, Tanaka Hiroaki, Katsuragi Shinji, Osato Kazuhiro, Murakoshi Takeshi, Nakata Masahiko, Nakamura Masamitsu, Yoshimatsu Jun, Sadahiro Tomohito, Kanayama Naohiro, Ishiwata Isamu, Kinoshita Katsuyuki, Ikeda Tomoaki, Current status of pregnancy-related maternal mortality in Japan: a report from the Maternal Death Exploratory Committee in Japan, *BMJ open*, 査読有、6、2016、e10304
- 13) Goto Minako, Hasegawa Junichi, Arakaki Tatsuya, Takita Hiroko, Oba Tomohiro, Nakamura Masamitsu, Sekizawa Akihiko, Placenta previa with early opening of the uterine isthmus is associated with massive hemorrhaging during pregnancy and Cesarean delivery, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 査読有、201、2016、7-11
- 14) Hasegawa Junichi, Arakaki Tatsuya, Nakamura Masamitsu, Takita Hiroko, Sekizawa Akihiko, Donald school J *Ultrasound Obstet Gynecol*, 査読有、9、2015、408-412

〔学会発表〕(計 16 件)

- 1) Hasegawa Junichi. Novel approaches to managing umbilical cord abnormalities, Royal College of obstetrics and gynaecologists world congress 2018
- 2) 長谷川潤一、胎盤超音波検査における高精細カラードブラ “ SMI ” の有用性、第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会 2018
- 3) 長谷川潤一、産科領域における superb micro-vascular imaging (SMI) の有用性、第 9 回日本母体胎児医学会 超音波セミナー 2018
- 4) 長谷川潤一、高周波プローブと SMI を用いた癒着胎盤の超音波組織学的診断、第 91 回日本超音波医学会 2018
- 5) Hasegawa Junichi. Application of superb micro-vascular imaging (SMI) with high frequency ultrasound transducer in placental evaluation, IFPA 2018
- 6) Hasegawa Junichi, Imai Haruka, Suzuki Nao. New blood flow imaging technique of Superb Micro-vascular Imaging (SMI) in obstetrics, The 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2017
- 7) Imai Haruka, Hasegawa Junichi, Suzuki Nao. A case report of uterine cervical pregnancy evaluated by Superb Microvascular Imaging (SMI), The 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2017
- 8) 長谷川潤一、高精細血流イメージング「SMI」の可能性、第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会、2017
- 9) 長谷川潤一、SMI の産婦人科への導入、日本超音波医学会第 90 回学術集会、2017
- 10) Hasegawa Junichi. Clinical value of micro vascular visualization by novel technology (SMI) in obstetrics, 19th Congress of the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, 2016
- 11) Hasegawa Junichi, Kawabata Ikuno, Takeda Yoshiharu, Aoki Hiroaki, Fukami Takehiko, Tajima Atsushi, Miyakoshi Kei, Otsuki Katsufumi, Shinozuka Norio, Matsuda Yoshio, Iwasita Mitsutoshi, Okai Takashi, Nakai Akihito. Expression of placental infarction with avascular villous tree using SMI, The 26th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2016

- 12) Hasegawa Junichi, The accuracy of diagnosing placenta previa on transvaginal ultrasound at 20-24 weeks ' gestation by distinguishing between the uterine isthmus and cervix, The 26th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2016
- 13) Hasegawa Junichi, Relation between the timing at open uterine isthmus and hemorrhage in placenta previa, The 26th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2016
- 14) 長谷川潤一, First trimester の 3D 胎盤体積計測による母体・胎児スクリーニング、日本超音波医学会第 89 回学術集会、2016
- 15) 長谷川潤一, 胎児機能評価の最前線、子宮胎盤血流、日本超音波医学会 第 27 回関東甲信越地方会学術集会、2015
- 16) 長谷川潤一, 臍帯・胎盤の超音波診断と管理、第 9 回東京産婦人科臨床フォーラム、2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。