

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19662

研究課題名(和文) 発育不全児の神経学的予後を評価しうる血液、超音波、および胎盤病理所見に関する研究

研究課題名(英文) Study for blood, ultrasonographic or placental pathological findings to evaluate neurological outcomes in growth restricted fetus

研究代表者

仲村 将光 (Nakamura, Masamitsu)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：50465126

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：臍帯異常におけるFetal thrombotic vasculopathy (FTV)の頻度が高いことを明らかにすることを目的とした。重症発育不全児の胎盤を臍帯附着部異常、単一臍帯動脈(SUA)、過捻転の有無がFTV所見と関連するか後方視的に検討した。対象78例のうち、臍帯異常31例(過捻転19例、辺縁附着7例、卵膜附着6例、SUA3例；重複有)と異常のない47例において、死産の頻度は38.7%と10.6% ($p < 0.01$)、FTVの所見は60%と33.3%と臍帯異常を認めた症例に多くみられた。臍帯異常症例にFTVの所見が多い傾向から、慢性的な循環障害が起こりやすいと考えられた。

研究成果の概要(英文)：Case control study was performed to clarify the placental pathological findings such as fetal thrombotic vasculopathy (FTV) related to circulation insufficiencies in the villi. The placentas which were singleton delivery in growth restricted fetuses with birthweight less than 5 percentile. It was diagnosed the umbilical cord abnormalities which were velamentous or marginal cord insertion (VCI or MCI), hyper-coiled cord (HCC) and single umbilical artery (SUA) after delivery. FTV would be more frequently observed in cases with umbilical cord abnormalities than without them. There were the 31 cases with umbilical cord abnormalities (6 VCI, 7 MCI, 19 HCC and 3 SUA). The frequencies of intrauterine fetal death with and without umbilical cord abnormalities were 38.7% and 10.6% ($p < 0.01$). Those of FTV were 61.3% and 34.0% ($p = 0.02$). The pathological findings in chronic circulatory insufficiency such as FTV related growth restricted fetuses with umbilical cord abnormalities.

研究分野：周産期

キーワード：臍帯異常 胎児血栓性病変 胎児発育不全 臍帯胎盤循環不全

1. 研究開始当初の背景

・胎児発育不全 (FGR) の原因

胎児の染色体異常や形態異常といった遺伝学的要因、妊娠高血圧症候群のような絨毛が形成される時期のトラブルによる胎盤の発育不全や機能不全、胎児-臍帯-胎盤系の循環障害をきたす臍帯の構造異常に伴う臍帯血管内の血栓塞栓症による胎盤梗塞のような後天的要因に分類される。

・胎児-臍帯-胎盤系の循環障害

臍帯の構造異常 (附着部異常、捻転異常、巻絡、単一臍帯動脈、細い臍帯) の存在により臍帯血管内における血流鬱滞によって易血栓性となり、それが胎盤および胎児の各臓器に梗塞を起こすことによって胎児の発育および出生後の発達に影響すると考えられる。

・胎児-臍帯-胎盤系の易血栓性に伴う児の予後

血流鬱滞によって胎児血管内に微小血栓が生じ、それらによって中枢神経系に塞栓症が起きると長期神経学的に予後不良となる。

重症胎児発育不全児は、周産期におけるハイリスク症例であり、周産期死亡や神経学的後遺症のリスクがある。神経学的後遺症を引き起こすようなイベントは胎内で発生していることが推察され、そのことを示唆する胎盤病理所見の報告が散見される。胎児発育不全は、胎児-臍帯-胎盤-子宮系の循環不全により引き起こされていると考えられる。一方、分娩時の Small-for-gestational age は胎内での循環不全というよりは先天的に決定された児の体格が標準よりも小さい状態であり、循環不全によるものではないと考えられる。

2. 研究の目的

分娩時の児の体格が標準よりも小さい場合、

それらのいずれが原因なのか胎内における循環不全を評価する方法がないのが現状であるため、胎盤病理所見をもとに体内の循環不全を評価することを目的とする。

3. 研究の方法

分娩時体重が 5%tile 以下の発育不全児の胎盤について、臍帯附着部異常、単一臍帯動脈 (SUA)、過捻転といった臍帯異常の有無により、胎盤の形態異常、avascular terminal villi, fetal vessel thrombosis, endothelial cushions, hemorrhagic endovascularitis, fibromuscular sclerosis, hemosiderin deposits lining villous basement membrane といった FTV 所見の有無を後方視的に検討した。

対象中、臍帯附着部異常を認めなかった症例を NCI とし、臍帯卵膜附着を VCI、臍帯辺縁附着を MCI として、それらの背景、3歳までに脳性麻痺および発達障害と診断されたものの頻度を比較した。さらに、脳性麻痺および発達障害に対するリスク因子を多変量解析した。

4. 研究成果

対象 78 例の発育不全児について病理所見を検討した。臍帯異常 31 例 (過捻転 19 例、辺縁附着 7 例、卵膜附着 6 例、SUA3 例; 重複有) とそれらを認めない 47 例において、分娩週数は 28(23-33)週と 30(23-33)週で、死産の頻度は 38.7% (12 例) と 10.6% (5 例) であった ($p < 0.01$)。FTV の所見は 60% と 33.3% と臍帯異常を認めた症例に多くみられた。臍帯異常症例に FTV の所見が多い傾向にあることから、臍帯-胎盤循環の慢性的な障害が FTV に関与することが示唆された。FTV の所見の有無により分娩時の不当軽量児における胎

盤循環不全の有無の評価の指標になると考えられた。

FGR は脳性麻痺に対するリスクファクターであると考えられる。胎児発育不全が起きる機序として、前述した先天的、遺伝的な素因で標準より低い出生体重で生まれるものは別として、本来、標準的に発育するはずの児に何らかの循環障害が起きて発育が障害されることが考えられる。

血栓が胎盤血管内に塞栓を起こすと胎盤梗塞により胎盤機能は障害されるように、胎児の中枢神経系に塞栓を起こすと出生後の神経発達予後が不良となると推測される。

Redline らはこのような胎児-臍帯-胎盤系の血流鬱滞により胎盤に生じる Fetal thrombotic vasculopathy (FTV) という病理学的所見と神経学的予後との関連について報告している。FTV は、presence of avascular villi、fetal vessel thrombosis、endothelial cushions、hemorrhagic endovasculitis、fibromuscular sclerosis、 hemosiderin deposits living villous basement membrane の 5 つの病理学的所見を認めたものとされる。これらのうち複数の所見の有無によって診断されるが、本邦においては病理学的所見の多様性、視野に占める割合など診断するための基準がないのが現状で、その基準作成が重要であると考えられる。

臍帯および胎内血管内の血流鬱滞を背景とした FTV が胎盤実質内に確認できた症例において児の長期的な神経発達障害である脳性麻痺や発達障害の頻度が高いといわれている。臍帯付着部異常、捻転異常、強い巻絡、および細い臍帯に生じやすく、これらの臍帯異常を認めた場合の出生後の児の神経学的所見

について今後検討していく必要があると考えられる。

対象は 365 例のうち、臍帯辺縁付着 63 例、臍帯卵膜付着 14 例であった。2005-2011 年に分娩となった在胎期間別出生時体格標準値より出生体重の 3%tile 未満の Light for date 児 (LFD) を対象とした。対象中、臍帯卵膜付着、辺縁付着を合併した症例と、それらのない Control において、3 歳までに脳性麻痺、発達障害と診断された症例の頻度を比較した。なお、本研究は当院倫理委員会の承認を得ており、開示すべき利益相反状態はない。

【成績】対象は 341 例あり、卵膜付着 14 例 (4.1%)、辺縁付着 57 例 (16.7%)、臍帯付着部異常を認めなかった control 270 例を解析した。各群の在胎週数、出生体重とその z-score の分布に違いはなかった。卵膜付着、辺縁付着、control における脳性麻痺の頻度は 28.6% (4)*、15.8% (9)*、4.4% (12) ($p < 0.05$; vs control)、発達障害の頻度は 28.6% (4)、14.0% (8)、6.7% (18) ($p < 0.05$; vs control) であった。3 歳時の脳性麻痺発症に対する Adjust odds ratio (95% CI) はそれぞれ、卵膜付着 8.60 (2.35-31.43)、辺縁付着 4.03 (1.61-10.09) であった。発達障害に対しては、卵膜付着 6.17 (1.69-22.51)、辺縁付着 2.81 (1.12-7.06)、Apgar score 5 分値 (1 点毎) 0.75 (0.62-0.91) であった。

【結論】重度の発育不全症例において、臍帯付着部異常、とくに卵膜付着を合併する場合の神経学的予後はより悪いことが明らかとなった。胎内での慢性的な血流不全が長期の神経学的予後に影響を与えている可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 3 件)

Amnioinfusion and bedrest may effectively improve the insufficient circulation of the umbilical cord in pregnant women with hyper-coiled cord and oligohydramnios. Masamitsu Nakamura, Junichi Hasegawa, Hiroko Takita, Akihiko Sekizawa. Journal of clinical medicine reserch. In press 2016. 査読有.

FGR 出生児の神経学的予後 臍帯・胎盤要因:臍帯異常による FGR の評価. 仲村将光、大場智洋、関沢 明彦. 臨床婦人科産科 70 巻 10 号. 2016 年 10 月. 査読無.
難治性の周産期 Common disease への挑戦」FGR 胎盤・臍帯異常と FGR. 仲村将光、長谷川 潤一、関沢 明彦. 臨床婦人科産科 70 巻 1 号. 2016 年 1 月. 査読無.

[学会発表](計 5 件)

分娩前の臍帯静脈血流量と周産期予後との関係. 仲村将光、瀧田寛子、大場智洋、新垣達也、岡田義之、松岡隆、長谷川潤一、関沢明彦. 日本超音波医学会学術集会. 京都国際会議場. 京都. 2016 年 5 月.
臍帯血流測定による胎児 well-being の評価. 仲村将光. 日本産科婦人科学会学術集会シンポジウム. 東京国際フォーラム. 東京. 2016 年 4 月.
胎児発育不全における胎児発育・機能の評価とその予後との関係. 仲村将光. 日本母体胎児医学会学術集会. 別府 B-Com プラザ. 大分. 別府. 2015 年 10 月.
臍帯異常の有無による胎盤発育の推移に関する研究. 仲村将光、長谷川潤一、新垣達也、瀧田尚子、徳中真由美、瀧田寛子、大場智洋、川嶋章弘、松岡隆、関沢

明彦. 日本超音波医学会. グランドプリンスホテル高輪. 東京. 2015 年 5 月.
胎児発育不全症例における臍帯異常と関連した胎盤病理所見の違い. 仲村将光、長谷川潤一、九島巳樹、新垣達也、瀧田尚子、瀧田寛子、広田由子、松岡隆、関沢明彦. 日本産科婦人科学会学術集会 パシフィコ横浜, 神奈川. 横浜. 2015 年 4 月.

[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:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者
仲村 将光 (NAKAMURA Masamitsu)
昭和大学・医学部産婦人科学講座・講師
研究者番号: 50465126

(2)研究分担者 ()

研究者番号:
(3)連携研究者 ()

研究者番号:
(4)研究協力者 ()