

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2023

課題番号：18K09240

研究課題名(和文) 高周波超音波プローブと母体血清マーカーを用いた癒着胎盤の診断に関する研究

研究課題名(英文) Diagnostic study for predictive abnormal invasive placenta using high frequency ultrasound probe and maternal serum markers

研究代表者

長谷川 潤一 (Hasegawa, Junichi)

聖マリアンナ医科大学・医学研究科・教授

研究者番号：80365775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：癒着胎盤をはじめとした妊産婦や児の生命に関わる子宮・胎盤異常について高周波広帯域プローブと微細超音波ドプラによる診断の向上に関する研究を行った。癒着胎盤においては子宮筋の菲薄化、脱落膜領域の消失、絨毛間腔の狭窄、絨毛血管の鬱滞所見などの病理所見を直接的に観察することを明らかにした。異所性妊娠、胎盤早期剥離、胎盤血管腫、胎盤梗塞、妊娠高血圧症候群による胎盤機能不全などの病理所見の特徴を、妊娠中の超音波検査によって先取りすることができることを示した。わが国の産科医療において子宮・胎盤異常に関連した産科危機的出血による妊産婦死亡例が少なくないことから、これらの診断手法を広く流布していく必要がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母児に重篤な影響を与える、子宮・胎盤異常についての新しい超音波診断法を開発した。これらの手法で、より正確な診断ができれば、母児ともに周産期予後が改善すると考えられる。特に産科出血に関連する母体死亡例や、胎盤機能不全に関連した児の予後不良例の減少に繋がれると考える。今後、これらの新しい手法がわが国の周産期医療を提供する医療関係者に広く知られるように研究成果の発表、さらなる研究を続ける。

研究成果の概要(英文)：Antenatal accurate diagnosis of utero-placental abnormalities including placenta accreta spectrum (PAS) which occasionally involve life of mother and infant were evaluated using high frequency wide band ultrasound probe and superb micro-vascular Doppler imaging. In PAS, findings of myometrial thinning, lack of decidual layer, narrow inter-villous space, congestion of villi were directly obtained antenatally, instead of indirect findings depicted in previous ultrasound. Further, ectopic pregnancy, placental abruption, chorioangioma, placental infarction and placental dysfunction involved by pre-eclampsia are also able to diagnose clearly using such new ultrasound imaging. Since maternal deaths due to obstetric hemorrhage induced by utero-placental abnormalities are frequent, these new ultrasound methods should better be widely accepted for obstetric caregivers.

研究分野：周産期医学

キーワード：癒着胎盤 超音波診断 妊産婦死亡 周産期死亡 胎盤異常

1. 研究開始当初の背景

胎盤の形成過程で、脱落膜は絨毛(胎盤)の子宮筋層内への侵入を適度に食い止める働きをする。しかし、何らかの原因で子宮の脱落膜(内膜)が欠損、機能していないとき、絨毛組織は直接子宮筋層内に侵入して癒着胎盤となる。癒着胎盤は、子宮筋層に胎盤が浸潤している状態であるので、それが直接超音波で描出できた場合、子宮筋層の菲薄化として癒着胎盤と診断できる。しかし、実際には穿通胎盤のように程度の大きいものを除いて分娩前に確定診断できるものは少ない。癒着胎盤を疑うその他の超音波所見として、胎盤実質の不整な placental lacunae、膀胱の突出像、膀胱子宮間組織の血流増加などが報告されている。しかし、これらは癒着胎盤の時に比較的多くみられる間接所見であって、直接癒着胎盤の病態をみているものではない。癒着胎盤の妊娠中の超音波診断の必要性は世界産婦人科超音波学会(ISUOG)でも強く推奨されているが、いずれも超音波マーカーを用いたスクリーニングに過ぎない。MRI検査も超音波検査と同様の所見を描出できる場合があるが、解像度の面で劣り、後壁付着以外に有用性は低い。分娩前の癒着胎盤の確定診断のためには、直接、病理学的変化を捉えることが必要であると考えられる。妊産婦死亡例の検討では、分娩前に癒着胎盤の存在を確認することができず医療資源の少ない施設で対応した死亡事例や、経膈分娩後に胎盤が娩出されず、一次施設で安易に用手剥離などが施行され、多量出血となった事例がある。

これらのことより、癒着胎盤の簡便でかつ、精度の高い診断法の確立が必要である。癒着胎盤の簡便な診断法の確立と、十分な医療資源の確保のもと行われる癒着胎盤の管理が、母体救命に繋がると考える。

2. 研究の目的

癒着胎盤の超音波診断の精度の高い手法を開発すること。

3. 研究の方法

「超音波発生学」という、生体で継続的に超音波断層法を用い形態学、生理学的観察をする手法を用いて、胎盤や臍帯の異常発生、癒着胎盤の発生メカニズム、超音波診断法の向上を目指す。高周波超音波プローブを用いて癒着胎盤そのものの病理学的変化を高解像度な超音波画像として捉え、浸潤の少ない癒着胎盤でも分娩前に診断可能とすることを検証する。本機器と超音波プローブは、50 μ mの分解能というB-modeの解像度が向上しただけでなく、ポストプロセスのアルゴリズムを開発によって、深部まで観察できること、ドプラでは、より微細な血流(0.9cm/s)をアーチファクトなく表示できる。胎盤病理組織観察に迫る本法の超音波診断の再現性について検証を行う。子宮筋と絨毛組織の関係が組織学的なレベルで評価、子宮筋層に浸潤した絨毛組織の絨毛血流の特徴を明らかにし、癒着胎盤の診断法の開発を行う。さらに、妊娠初期からの継続的観察によって、癒着胎盤の発症メカニズムも解明する。

4. 研究成果

微小な出血や血管を同定するために、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超音波ドプラ法SMI(Superb Micro-vascular Imaging)を用いた検討を行った。今までは、子宮動脈本管や臍帯動脈といった比較的太い、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、低速な胎盤の絨毛血流、絨毛間腔の血流を描出できることを示した。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も明らかとなった。癒着胎盤だけでなく、各種胎盤異常、その病理画像についても検討を行い、その所見の信憑性、再現性を検証した。

胎盤早期剥離では、脱落膜内の血管の破綻、出血が増悪して発症する。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。本法を用いて、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。かつては描出、区別できなかったこれらの胎盤病変を検出できることを示し、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。

さらに、超音波所見と各種病理所見との一致率、再現性の検討を行った。胎児発育不全(FGR)、妊娠高血圧症候群(HDP)を持つ妊婦のSMI所見と娩出後の組織学的な胎盤所見を比較した。正常胎盤では、絨毛間腔を反映する細かい背景のscatterに、樹枝状の絨毛血管のドプラ像があった。病理の幹絨毛の拡大は、同様のドプラ所見であった。梗塞は、scatterも絨毛血管も認めな

い無エコー像であったが、無血管絨毛では、絨毛血管を欠いた scatter のみを認めた。絨毛血管増生像では、雲状のドプラ血流があった。FGR でも過捻転例では、幹絨毛の拡大、点在する無エコー部以外の末梢絨毛ドプラを認めたが、胎盤機能不全例では、全体的に末梢絨毛ドプラを認めなかった。HDP の中でも FGR 例では、全体的に末梢血流が描出不良であったが、FGR が無いと、末梢絨毛を認めた。多発する小梗塞の病理像のドプラ診断は困難であった。PPV、感度、および AUC はそれぞれ、胎盤梗塞所見の検出において、胎児発育不全例で 100%、88.9%、AUC 0.945 で、無血管絨毛の胎児発育不全例では、100%、57.1%、AUC 0.785、妊娠高血圧症候群例で 66.7%、66.7%、0.780 であった。一方、絨毛血管増生と幹絨毛拡張を検出する精度は不十分であった (AUC<0.700) ため、診断法の改善の余地があった。このように、組織学的に異常がある部位では、SMI でもその病態にあった所見を得ることを示した。微細血流表示による、癒着胎盤などの構造的異常に加え、胎盤機能不全の分類、増悪の予知に役立つ可能性が示した。

また、癒着胎盤の超音波病理診断について、33MHz の超高周波・広帯域超音波プローブを用いて、さらに詳細な所見が得られることを示した。子宮筋層に胎盤が癒着している部位では、従来知られている筋層の菲薄化や clear zone の消失などの超音波所見だけでなく、部分的な脱落膜欠損所見、絨毛の筋層浸潤、絨毛間腔血流を表す speckle pattern の減少所見などがあることが示唆された。同部の実際の病理所見も同様なものをしており、従来の癒着胎盤の超音波診断における超音波マーカーという概念ではなく、直接的な組織所見の診断という新しい概念を普及させるための新知見を確立した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Suzuki Reiko, Furuya Natsumi, Hasegawa Junichi, Homma Chika, Iwahata Yuriko, Suzuki Nao	4. 巻 61
2. 論文標題 Ultrasonographic findings of placental abruption observed on superb microvascular imaging	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 713～716
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tjog.2021.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furuya Natsumi, Hasegawa Junichi, Doi Masatomo, Koike Junki, Suzuki Nao	4. 巻 48
2. 論文標題 Accuracy of Prenatal Ultrasound in Evaluating Placental Pathology Using Superb Microvascular Imaging: A Prospective Observation Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 27～34
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ultrasmedbio.2021.09.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hasegawa Junichi, Furuya Natsumi, Doi Masatomo, Koike Junki, Homma Chika, Nieda Mayumi, Nishimura Yoko, Suzuki Nao	4. 巻 48
2. 論文標題 Histological Assessment of the Placenta Accreta Spectrum Diagnosed with a 33-MHz Linear Probe during Cesarean Section	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ultrasound in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 1151～1156
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ultrasmedbio.2022.02.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Furuya Natsumi, Hasegawa Junichi, Homma Chika, Kawahara Tai, Iwahata Yuriko, Iwahata Hideyuki, Kondo Haruhiro, Doi Masatomo, Koike Junki, Suzuki Nao	4. 巻 35
2. 論文標題 Novel ultrasound assessment of placental pathological function using superb microvascular imaging	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 3036～3039
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/14767058.2020.1795120	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ito K., Hasegawa J., Iwahata H., Iwahata Y., Furuya N., Homma C., Kondo H., Suzuki N.	4. 巻 56
2. 論文標題 Amniocoele after laparoscopic myomectomy: is expectant management acceptable?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 944 ~ 946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/uog.21984	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa Junichi, Furuya Natsumi, Doi Masatomo, Sasaki Takamichi, Takagi Masayuki, Suzuki Nao	4. 巻 34
2. 論文標題 Sono-embryological assessments of a true knot that developed into a hypercoiled cord and circumvallate placenta	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 4162 ~ 4166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2019.1704247	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hasegawa J., Kurasaki A., Hata T., Homma C., Miura A., Kondo H., Suzuki N.	4. 巻 54
2. 論文標題 Diagnosis of placenta accreta spectrum using ultra high frequency probe and Superb Microvascular Imaging	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Ultrasound in Obstetrics & Gynecology	6. 最初と最後の頁 705 ~ 707
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/uog.20207	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計20件（うち招待講演 14件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 妊娠期の超音波診断
3. 学会等名 第1回 日本産婦人科超音波研究会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岩部恵子、長谷川 潤一、西村陽子、本間千夏、佐治正太、石井雅人、古谷菜摘、近藤春裕、鈴木直
2. 発表標題 前置胎盤の帝王切開中の多量出血の予測に関する検討
3. 学会等名 第58回日本周産・期新生児医学会学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 広帯域 - 超高周波超音波プローブとSMIを用いた癒着胎盤の超音波組織学的診断
3. 学会等名 第30回日本胎盤学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 胎盤・臍帯の超音波検査
3. 学会等名 第44回日本母体胎児医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 前置胎盤・癒着胎盤の診断
3. 学会等名 第31回広島産婦人科超音波研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 胎盤の超音波検査
3. 学会等名 日本産婦人科超音波研究会 第5回教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 手術室・病棟でハイエンドエコーを活かす
3. 学会等名 第1回 日本産婦人科超音波研究会・学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古谷菜摘、長谷川潤一、鈴木直
2. 発表標題 妊娠中の微細超音波ドプラによる胎盤病理所見の予測に関する研究
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 産科・婦人科領域における微細血流表示機能の有用性
3. 学会等名 第1回産科・婦人科超音波診断セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 古谷 菜摘、長谷川 潤一、鈴木 直
2. 発表標題 臍帯過捻転の胎盤病理の出生前超音波ドブラ診断
3. 学会等名 日本産科婦人科学会関東連合
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Junichi Hasegawa
2. 発表標題 Antenatal placental pathological assessment using Superb Micro-vascular Imaging (SMI)
3. 学会等名 World Congress of Perinatal Medicine (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichi Hasegawa
2. 発表標題 Advanced placenta evaluation using SMI
3. 学会等名 International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 胎児超音波診断 Up-to-date ~高画質と低流速血流イメージングの実際~
3. 学会等名 第138回 関東連合産科婦人科学会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 超音波Aplioの血流イメージングを診断と治療に活かす
3. 学会等名 第29回 日本産婦人科・新生児血液学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 Aplioで迫る高精細超音波
3. 学会等名 第71回日本産科婦人科学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Junichi Hasegawa
2. 発表標題 Novel approaches to managing umbilical cord abnormalities.
3. 学会等名 Royal college of obstetrics and gynaecologists world congress 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 胎盤超音波検査における高精細カラードプラ“SMI”の有用性
3. 学会等名 第70回日本産科婦人科学会学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 産科領域におけるsuperb micro-vascular imaging (SMI) の有用性
3. 学会等名 第9回 日本母体胎児医学会 産婦人科超音波セミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川潤一
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第91回 日本超音波医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Junichi Hasegawa
2. 発表標題 Application of superb micro-vascular imaging (SMI) with high frequency ultrasound transducer in placental evaluation.
3. 学会等名 IFPA 2018（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	三浦 彩子	聖マリアンナ医科大学・医学部・助教	
	(Ayako Miura)		
	(80725979)	(32713)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------