

平成 21 年 4 月 15 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2007 ~ 2008
 課題番号：19791169
 研究課題名 (和文) 新しい胎児・胎盤機能評価装置の開発および臍帯・胎盤異常の病態解明に関する研究
 研究課題名 (英文) Studies for early identification of umbilical cord abnormalities and for managements of high risk pregnancies with them
 研究代表者
 長谷川潤一 (HASEGAWA JUNICHI)
 昭和大学・医学部・産婦人科学教室・助教
 研究者番号：80365775

研究成果の概要：臍帯異常の分娩管理を適切にするためには、それらを妊娠中に判断し、ハイリスクとローリスクにふり分けることが重要と考えられる。本研究から、結果妊娠中後期の妊婦健診において、その後、周産期異常を起こしやすい卵膜付着や過捻転、複雑・多重な巻絡などを診断することの重要性のみならず、さらなる緻密な管理をするための、重症度診断の有用性も示唆された。具体的には、卵膜付着の部位診断や、過捻転における臍輪部狭窄の程度診断などを提示した。さらに、妊娠初期の臍帯付着部位診断は、臍帯や胎盤の発生異常に着目した観察方法であり、その後の診断率の向上に有用であると考えられた。一方、初期に正常臍帯付着が観察された場合には、早い時期からローリスクの可能性が高いことが示唆され、その意味でも有用性が高い検査であると考えられた。これらの嚴重な妊娠・分娩管理によって臍帯異常症例の周産期予後の改善が期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,300,000	0	2,300,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,300,000	300,000	3,600,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：産科学

1. 研究開始当初の背景

周産期予後の改善を期待し key device として 1976 年以降、胎児心拍モニタリング機器 (分娩監視装置) が臨床応用されて以来、結果として明らかになったのは新生児脳性麻痺の発生率を減少できなかったことと、帝王切開率の上昇であった。その背景には波形の判読の難しさから、観測者間および観測者内誤差が大きいことが上げられるが、分娩監視装置のみに頼りすぎていた現実があった。そこで本研究目的は分娩監視装置を key device

としながらも、より多くの付加情報を加味し判断を行うことで周産期予後を改善することを目標とする。付加情報を提供する device としては超音波断層法と近赤外線分光法を用いる。この 2 つの device を用いる最大の理由はその安全性にある。妊娠子宮や胎児に対する検査で最重要なのは安全性であり、その点において超音波や近赤外線の非侵襲性は議論の余地がない。超音波と光を用いて今までよりより多くの子宮内情報を得て評価と予測を行い、結果として周産期予後の改善に

寄与すると考える。

2. 研究の目的

1) 臍帯・胎盤異常の発生のメカニズム。それらの超音波画像の病理学的・発生学的な意味付け。臍帯・胎盤異常の発生において関連する絨毛・脱落膜・子宮血流に関する遺伝子の解明。着床・発生に関連する胎盤胞の極性に関わる因子の解明。

2) 各種臍帯・胎盤異常に固有な胎児心拍モニタリング波形、その時の病態生理の解明。波形判読の検者間誤差をなくすための統一化、器械化。

3) 近赤外線分光法を用いた胎児・胎盤機能評価法の確立。

3-4. 研究の方法及び成果

I. 臍帯異常のリスク分析

a) IUFD の原因調査

【方法】

当教室及び関連病院における、2001-2007 年の妊娠 12 週以降の IUFD 症例の主たる原因を後方視的に検討した。原因を大きく、臍帯異常、胎児異常、胎盤異常、母体異常、不明に分け、頻度を求めた。

【結果】

調査期間中の全分娩 24446 例中 82 例 (0.3%) に IUFD が認められた。臍帯異常が最も多く、約半数を占め、これは全分娩の 0.2% に相当した。その中では、過捻転が最も多く、また、過捻転に伴って臍輪部が狭小化または絞扼の所見を認めるものが多かった。次いで、多数・複雑な巻絡と卵膜付着が IUFD の原因の上位を占めた。

b) 胎児発育遅延の原因調査

【方法】

昭和大学病院において、2005-2007 年に妊娠 22 週以降に分娩した症例を対象に、後方視的に胎児発育不全のリスクを検討し、多変量解析を行った。母体因子) 年齢、低 BMI、合併症妊娠、子宮筋腫・奇形合併、ART 妊娠、飲酒、喫煙、妊娠高血圧症候群(PIH)の蛋白尿重症(P)、PIH 高血圧重症(H)、胎盤因子)前置胎盤、胎盤機能不全、臍帯因子)卵膜・辺縁付着、過捻転、単一臍帯動脈、頸部巻絡、胎児因子)染色

体異常、奇形、多胎、感染症をリスク因子として、LFD の発生に関連する因子の抽出及びオッズ比を求めた。

【結果】

調査期間の全分娩 3046 例のうち、LFD 群: 312 例、対照群: 2734 例であった。多変量解析により抽出された因子と、そのオッズ比を図2に示す。オッズ比の最も高かったのは多胎で、染色体異常、PIHの蛋白尿が続いた。臍帯因子の中で抽出されたリスク因子は卵膜付着、過捻転、辺縁付着で、オッズ比はそれぞれ、4.5、3.9、1.9であった。胎児発育不全の原因としても過捻転、卵膜付着は重要であると考えられた。

c) NRFS の原因調査

【方法】

昭和大学病院における、2005-2007 年の妊娠 22 週以降の緊急帝王切開の原因を後方視的に調査した。

【結果】

調査期間の全分娩 2350 例中、緊急帝切 81 例 (3.4%)のうち 36 例 (1.5%)は、NRFS が原因で帝王切開が施行されていた。その NRFS の原因と思われる異常頻度は、臍帯異常 33%、羊水過少 28%、胎盤異常 14%であった。臍帯異常の内訳は、付着部異常 14%、過捻転 8%、頸部巻絡 2 回以上 6%、臍帯下垂 3%、真結節 3%であった。

II. 臍帯異常の診断と管理

a) 臍帯過捻転

【方法】

昭和大学病院における、承諾の得られた妊娠 28~32 週の健診受診妊婦 147 症例を対象に、前方視的研究として free loop と臍輪部の臍帯径、および臍帯静脈の最高血流速と捻転の強さを表す coiling index¹を計測し、それらの関係を検討した。超音波検査による coiling index は、臍帯捻転一周期の長さの逆数とした。index は、臍帯の 2-3 箇所での測定値の平均

とした。臍帯径比は、free loop の臍帯外径で、臍輪部内径を割ったものと定義した。これは、どの程度臍輪部が狭小化しているかを見ることを目的としたもので、そのため臍輪部では内径を計測した。また、臍輪部の静脈流速が free loop に比べてどれだけ速くなったかをみるために、臍帯静脈流速比を計測した。

【結果】

Coiling index と臍帯径比、臍帯静脈流速比との関係を図6に示す。coiling index は、臍帯径比とは相関関係を認めなかったが、臍帯静脈流速比との間に正の相関を認めた。これにより、臍輪部の狭窄をみる指標としては、静脈の血流速度を計測するほうが有用である可能性が示唆された。本前方視検討 147 症例とは別に、過捻転が原因で IUFD となった 2 症例の coiling index および各比を同グラフにプロットすると、それらの値は、臍帯径比ではあまり特徴的でないが、流速比ではいずれも高く、+1.5SD を超える値となることが分かった。

b) 臍帯付着部異常

1) 臍帯付着部異常のなかでのハイリスクの抽出

【目的】

臍帯付着部異常の中でのハイリスクを抽出することを目的として、分娩中の NRFS 発生に影響するファクターについての検討を行った。

【方法】

昭和大学病院で、2002-2004 年に単胎・頭位で分娩した症例の胎盤及び臍帯異常を確認し、正常付着、辺縁付着、卵膜付着に分けて解析した。卵膜付着・辺縁付着の部位(子宮の下部かそれ以外か)、及び卵膜血管の長さ、変動一過性徐脈 (VD)、NRFS、緊急帝王切開の頻度との関係を後方視的に検討した。

【結果】

対象の臍帯は、卵膜付着が 35 例、辺縁付着 39 例、正常付着 3037 例であった。卵膜付着・辺縁付着の臍帯付着部位を子宮の上中下3つに分

けて検討し、下部及びそれ以外における VD、NRFS、緊急帝王切開の頻度を図7に示す。VD の出現頻度は、辺縁付着、卵膜付着で、正常付着に比べて高く、特に下部卵膜付着で著しく高く、また NRFS、緊急帝王切開の頻度も有意に高くなることが分かった。次に、娩出後、卵膜血管の長さを測定し、最大の長さとして VD、NRFS、緊急帝王切開の頻度との関係を検討した。卵膜血管のない辺縁付着と、卵膜血管が 6cm 未満の卵膜付着、6cm 以上の卵膜付着における、VD、NRFS、緊急帝王切開の頻度を検討した。それらの頻度は、卵膜血管の長さが長いほど有意に高くなることが分かった。卵膜付着部位が子宮の下方に存在する症例ほど、卵膜血管が長くなる傾向が分かる。下部の卵膜付着症例においては、子宮下節の進展によって卵膜血管が引き伸ばされるためではないかと考えられた。

2) 前置血管の超音波診断

【方法】

2002~2007 年の間に昭和大学病院で経験した前置血管 8 症例について、超音波所見および臨床経過の特徴を後方視的に検討した。

【結果】

検討期間の全分娩 8550 例中 8 例(0.09%)に前置血管を認めた。診断のきっかけを分析すると、妊娠中期の前置・低置胎盤精査中に発見されたのが 3 例、中期の超音波検査が 2 例、FGR の原因精査が 2 例であった。切迫早産を合併し妊娠 30 週で前期破水を起こし、緊急帝王切開を施行した症例以外は、診断後、安静を指示し妊娠 9 ヶ月以降の分娩であった。しかし、2 例は軽い子宮収縮にもかかわらず VD を認め、早めに帝王切開を施行した。すべての例で内子宮口付近に卵膜血管をみとめたが、7 例においては、臍帯付着部位も子宮下部に描出された。一方、前置血管の診断のついている症例においても、週数の経過に伴って、内子宮口周辺の羊水が

少なくなるために、卵膜血管の描出が困難になることを経験した。

c) 妊娠初期の臍帯付着部位の評価によるハイリスク群の抽出

検討1:

【方法】

昭和大学病院の産科外来を妊娠初期より受診した 817 例の妊婦を対象に以下の前方視的研究を行った。妊娠 9-11 週（初期）の間に経膈超音波を施行し、CI の内子宮口に対する位置を診断した。使用超音波診断装置は、Sonovista (Mochida Inc., Tokyo)、7.5-MHz convex vaginal transducer で、カラードプラは使用しなかった。妊娠初期では胎盤が形成されておらず、超音波検査で絨毛膜有毛部の境界を定めることは困難であるため、臍帯卵膜付着などの異常を診断するのではなく、CI の存在部位の特定のみを行った。内子宮口から子宮底までの長さを三等分し、内子宮口側 1/3 の子宮壁に CI の存在するものを下部 CI、それ以外のを正常 CI と定義した。また、分娩前の超音波検査によって胎盤・CI の位置を確認し、分娩後の胎盤と臍帯で詳細に異常の有無を調べた。妊娠初期の CI と妊娠・分娩経過及び、分娩後の胎盤・臍帯異常との関連について検討した。

【結果】

妊娠初期に正常 CI と診断した 680 症例 (83.2%) はすべて分娩時にも正常 CI であった。妊娠初期に下部 CI と診断したのは 101 症例 (12.4%)、そのうち 12 症例 (11.9%) は、分娩時にも下部 CI であったが、残りの 89 症例 (88.1%) では正常 CI となった。妊娠初期の CI 部位別の妊娠・分娩経過、新生児所見、胎盤・臍帯異常の頻度を図 14-15 に示す。緊急帝王切開の頻度は、下部 CI、正常 CI 群でそれぞれ、8/101 (7.9%)、18/680 (2.6%) であり、下部 CI 群で高かった ($p=0.006$)。妊娠初期に

下部 CI と診断された 101 症例のうち、分娩時に低置胎盤となった症例は 14 症例 (13.9%) であったが、妊娠初期に正常 CI と診断した 680 例には、分娩時に低置胎盤になった症例はなかった。妊娠初期に下部 CI と診断された群と正常 CI と診断された群からの卵膜・辺縁付着の発生頻度は、それぞれ、22/101 (21.8%)、21/680 (3.1%) で、下部 CI 群に異常臍帯付着が高率に認められた ($p<0.001$)。胎盤梗塞、変形、副胎盤などの構造異常の出現頻度は、下部 CI、正常 CI 群でそれぞれ、8/101 (7.9%)、5/680 (0.9%) であり、下部 CI 群で有意に高かった ($p<0.001$)。また、妊娠初期に下部 CI と診断された症例の中には、分娩時異常として癒着胎盤 2 症例、前置血管、臍帯脱出が 1 例ずつあった。

検討 2 :

【方法】

昭和大学病院の産科外来受診妊婦 309 症例を対象に、初期 10-12 週と中期 18-20 週に超音波検査を行い、解剖学的内子宮口から CI までの距離 CID、胎盤下縁までの距離 PLD、CI 直下の絨毛膜または胎盤の厚さを計測しそれらの関連を検討した。

【結果】

初期の内子宮口から CI までの距離 CID と、中期の CID および、中期の胎盤下縁までの距離 PLD との関係を検討。いずれも正の相関を認め、初期の内子宮口に対する CI の部位は、子宮が成長しても、おおよそ不変であることが分かった。また、初期の臍帯付着部位は、胎盤下縁の位置とも相関があり、臍帯付着部と胎盤形成との関連性が示唆された。そこで、胎盤形成と初期の臍帯付着部位との関係を検討した。CI 直下の胎盤の厚みは、初期の同部位の絨毛膜の厚みとは相関がなかった。これは、初期絨毛膜の胎盤への発達の過程が、様々な因子により影響されることの現れと考えられた。初期 CID を、20mm 以

上群と未満群に、すなわち、CIが内子宮口に近い群と、遠い群にわけ、絨毛から胎盤への発育の違いを検討した。発育の程度は、中期のCI直下の胎盤の厚さから、初期のCI直下の絨毛の厚さを引いた値とした。子宮体部寄りに臍帯の付着する群では、絨毛の発育が良いことが示唆された。

Ⅲ. 臍帯異常症例における分娩時胎児心拍数パターンの検討

【方法】

昭和大学病院において2005年6月-2006年12月、妊娠22週以降、経膈分娩を試みた単胎症例の cohort 研究を行った。臍帯異常の種類と一過性徐脈の出現頻度との関係を後方視的に調査した。子宮収縮毎に一過性徐脈を判定し、分娩第1期の最後30回の子宮収縮と、分娩第2期の全子宮収縮について、出現頻度を検討した。一過性徐脈の分類は、日本産科婦人科学会の定義を用いて、遷延一過性徐脈(PD)、早発一過性徐脈(ED)、遅発一過性徐脈(LD)、変動一過性徐脈(VD)の4つとした。

【結果】

調査期間の全分娩1324例中、単胎・頭位で、かつ基準を満たす良好なCTG記録が残されていた経膈分娩768例と、経過中に帝王切開となった33例の合計801例について検討を行った。臍帯異常は辺縁、卵膜付着、過捻転、頸部巻絡にわけた。臍帯異常のないcontrol、辺縁付着、卵膜付着、過捻転、巻絡症例における子宮収縮1回あたりのED、VD、LD、PDの出現頻度を、分娩第1期、2期に分けて示した。分娩第2期では各群に有意な差は無かったが、分娩第1期では、卵膜付着、過捻転、巻絡でVDの出現頻度が有意に高いことが分かった。また、卵膜付着、過捻転症例では、分娩第1期にそのatypical VDが高頻度に出現することが分かった。一方、分娩第2期では、有意差が認められなかった。

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11件)

- ① 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.** In press 有
- ② Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T: Umbilical cord insertion site in early gestation and development of placenta **J Perinatal Med.** In press 有
- ③ Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Nakamura M, Sekizawa A, Okai T: Do fetal heart rate deceleration patterns during labor differ between various umbilical cord abnormalities? **J Perinatal Med.** 37: 276-280; 2009 有
- ④ Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Sekizawa A, Okai T: Ultrasound diagnosis and management of umbilical cord abnormalities (Review) **Taiwanese J Obstet Gynecol.** 48: 23-27; 2009 有
- ⑤ Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Kotani M, Nakamura M, Mikoshiba T, Sekizawa A, Okai T: Atypical variable deceleration in the first stage of labor is a characteristic fetal heart-rate pattern for velamentous cord insertion and hypercoiled cord **J. Obstet. Gynaecol. Res.** 35: 35-39; 2009 有
- ⑥ Hasegawa J, Matsuoka R, Ichizuka K, Kotani M, Omori A, Nakamura M, Sekizawa A, Okai T: Intrapartum Fetal Heart Rate Pattern in Oligohydramnios **Fetal Diagnosis and Therapy** 24:267-270,2008 有
- ⑦ 長谷川潤一, 周産期救急 そのときどう

する！？「前置血管を見逃して経膈分娩」ペ
リネイタルケア 新春増刊、メディカ出版
173-176, 2009 無

⑧ 長谷川潤一 臍帯異常の診断・管理
母性衛生 49(4): 学 1-7 2009 無

⑨ 長谷川潤一、清水 華子、御子柴 尚郎、
仲村 将光、松岡 隆、市塚 清健、関沢 明彦、
岡井 崇胎児付属物の（羊水・臍帯・胎盤）
の異常：臍帯の異常(臍帯過捻転、単一臍帯動
脈) 産婦人科の実際 57, 1947-1950 2008 無

⑩ 長谷川潤一、松岡隆、市塚清健、三
村貴志、仲村将光、関沢明彦、岡井崇前置胎
盤症例における妊娠・分娩時の易出血性およ
び癒着胎盤合併の予測 日本周産期新生児
学会誌 44-4, 1118-1122 2008

⑪ 長谷川潤一 ハイリスク妊娠・分娩
の管理 臍帯異常の早期診断とハイリスク群
の抽出及び管理に関する研究 日本産科婦
人科学会雑誌 60 巻 1723-1734 2008 無
〔学会発表〕(計9件)

①長谷川潤一 臍帯異常の診断・管理 第1
1回城南地区産婦人科合同研修会, 2008.11

②Junichi Hasegawa, Ryu Matsuoka,
Kiyotake Ichizuka, Takashi Mimura,
Masamitsu Nakamura, Takashi Okai
Predisposing Factors for Massive Hemorrhage
during Cesarean Section in Patients with Placenta
Previa The 6th Korea-Japan joint ultrasound
symposium, Saitama, 2008.11

③ Junichi Hasegawa, Kiyotake Ichizuka, Takashi
Okai Velamentous cord insertion into the lower
uterine segment and long aberrant vessels are
associated with intrapartum fetal heart rate
abnormalities 18th World Congress on
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology,
Chicago, 2008.8

④ 長谷川潤一 教育セミナー：すぐに役立つ
胎児超音波セミナー(胎児付属物) 第44回 日本

周産期・新生児医学会学術集会 2008.7 横浜

⑤ 長谷川潤一 松岡 隆 市塚 清健 小谷
美帆子 御子柴 尚郎 仲村 将光 関沢 明彦
岡井 崇ワークショップ:癒着胎盤の管理 前置胎
盤症例における妊娠・分娩時の易出血性および
癒着胎盤合併の予測 第44回 日本周産期・新生
児医学会学術集会 2008.7 横浜

⑥ 長谷川潤一 仲村 将光 松岡 隆 市塚
清健 関沢 明彦 岡井 崇前置胎盤症例におけ
る分娩時の多量出血・癒着胎盤合併の予測に関
する検討 日本産婦人科新生児血液学会 2008.6
福岡

⑦ 長谷川潤一 特別講演「妊婦健診における
超音波検査の注意点」第5回 横浜北部産婦人
科勉強会 2008.6 横浜

⑧ 長谷川潤一 特別講演「臍帯異常とCTG」
第31回分娩監視研究会 2008.6 東京

⑨ Junichi Hasegawa Masamitsu Nakamura
Ryu Matsuoka Kiyotake Ichizuka Akihiko
Sekizawa Takashi Okai Atypical variable
deceleration in the first stage of labor is
characteristic FHR pattern for velamentous cord
insertion and hyper coiled cord 15th congress of
the federation of Asia and Oceania perinatal
societies 2008.5 Nagoya

〔図書〕(計1件)

①DOHaD その基礎と臨床 生活習慣病の根
源を探る：胎生期から乳児期までの環境と成
人期の健康問題 板橋家頭夫、松田義雄 編
集 長谷川潤一、関沢明彦、岡井崇 子宮内
環境とDOHaD 2008

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川潤一 (HASEGAWA JUNICHI)

昭和大学・医学部・産婦人科学教室・助教

研究者番号：80365775