

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09799

研究課題名(和文) アドレナリン気管内投与による羊水塞栓症の救命法の開発

研究課題名(英文) Development of life-saving treatment for amniotic fluid embolism by intratracheal adrenalin administration

研究代表者

磯村 直美 (Furuta-Isomura, Naomi)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：80647595

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)：羊水塞栓症死亡例では救命例と比べて2回以上の心停止症例数が多く、発症時動脈血液ガスpHは低く、血清トリプターゼが高値であった。羊水塞栓症の病理解剖13例の肺、心筋、子宮、肝、腎、副腎組織を用いてトリプターゼ染色を行ったところ、肺、心筋、子宮では他の臓器と比べて広い脱顆粒反応が認められた。羊水塞栓症では補体系産物C3a/C5aを不活化するトロンビン活性化線溶阻害因子(TAFI)が低下しており、肥満細胞脱顆粒に関わる可能性が示唆された。肥満細胞株LAD2の培養系を確立し、細胞内全トリプターゼ濃度を評価した。以上のようにアドレナリンのターゲットとなる肥満細胞の分布、活性化、関連因子について検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

羊水塞栓症は日本における妊産婦死亡の最大の原因であり、医学的、医療社会的にみても影響力が大きい産科救急疾患である。本研究では肥満細胞に焦点を当て、臨床的、基礎的な検討を通して、ターゲットである肥満細胞が羊水塞栓症でどのように病態に関わっているのか詳細を解明することができた。具体的に、今まで関連が不明であったアナフィラクトイド反応と血液凝固障害について、候補因子を見出すことができた。さらに、肺、心筋、子宮に特異的な肥満細胞活性化を明らかにしたことは病態上重要である。アドレナリンの気管内投与あるいはアナフィラキシーに準じた早期投与などによる活性化肥満細胞を抑制する治療が有効と推測される。

研究成果の概要(英文)：Fatal amniotic fluid embolism (AFE) cases had the low arterial blood gas pH and high serum tryptase at the onset, as well as a large number of cases with twice or more cardiac arrests, compared with survival cases. We stained a series of tissues from lung, myocardium, uterus, liver, kidney, and adrenal glands of 13 autopsy cases diagnosed as AFE with tryptase, in which lung, myocardium, and uterus showed a wider degranulation reaction than other organs. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), which inactivates the complement system product C3a/C5a, was decreased in AFE plasma, suggesting that it may be involved in mast cell degranulation. We established a culture system of the mast cell line LAD2 and evaluated the total intracellular tryptase concentration. As described above, we investigated the distribution, activation, and relevant factors of mast cells as targets of adrenaline.

研究分野：羊水塞栓症、胎盤生理と病理

キーワード：羊水塞栓症 臓器特異的なアナフィラクトイド反応 肥満細胞 トリプターゼ 血液凝固障害

1. 研究開始当初の背景

(1) 羊水塞栓症は日本における妊産婦死亡の最大の原因であることが日本産婦人科医学会の調査などで明らかになっている。妊産婦死亡は遺族関係者・医療従事者双方にとってショックが大きい。そのため係争にも発展しやすい背景があり、産科医の辞職や産科医療施設の閉院につながる大きな社会的問題でもある。羊水塞栓症は死後解剖所見によって確定診断されるが、臨床現場では臨床的羊水塞栓症として疾患の把握、診断にその診断基準が用いられている。この細分類として心肺虚脱型羊水塞栓症と子宮型羊水塞栓症がある。心肺虚脱型羊水塞栓症は、一般的に分娩中・直後に突然ショック、心肺停止、意識消失、けいれんなどと同時に播種性血管内凝固症候群(DIC)を起こし短時間で死に至る経過をたどる。産科医療保障制度の原因分析報告書からは羊水塞栓症は母体循環障害を原因とする脳性麻痺の原因として最多であると報告されている。本疾患のような発症率が低い疾患は一か所に情報を集めて解析することが病態解明のために重要である。

(2) 浜松医科大学産婦人科は2003年に日本産婦人科医学会の委託を受けて羊水塞栓症の血清補助診断事業を全国展開するようになった。以降、毎年妊産婦死亡症例及びニアミス症例の血清や組織が送付されてきており、2018年9月末までに疑い症例も含め1878症例の臨床情報と血液検体(血清、一部血漿)、141症例の子宮組織、19症例の肺組織が浜松医科大学に解析のため集まっており、これは日本で発生している羊水塞栓症の情報と血液検体、組織のほとんどすべてと考えている。その結果、浜松医科大学は日本の羊水塞栓症の拠点となって解析を続けた結果、その病態の背景に補体系や肥満細胞が関連したアナフィラクトイド反応(図1)が存在することを見出している(Kanayama N et al. J Obstet Gynaecol Res, 2014; Tamura N et al. Crit Care Med, 2014)。その救命法、予知、予防に関して様々な情報発信を行い産婦人科医療の向上に貢献してきた。臨床データの登録を行っている国はあるが、血液や組織をバンクし解析している国は世界にない。しかし、心肺虚脱型羊水塞栓症は依然として死亡率が高い。突然心停止をおこし、蘇生行為に反応しない症例には現状ではなす術がない。これはいまだ本疾患の病因、病態について不明な点が多く、効果的な治療法が確立されていないことが理由として考えられる。

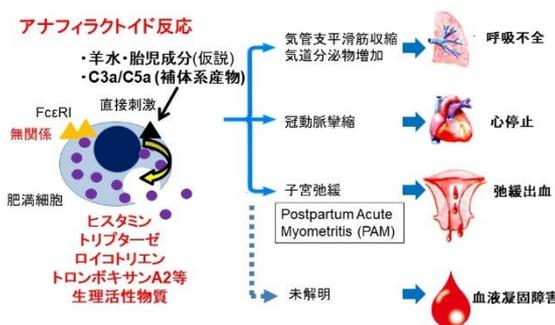


図1.羊水塞栓症の症状と病態(一部仮説)

2. 研究の目的

(1) 最近我々は病理解剖で羊水塞栓症と診断された症例の肺組織を解析し、細気管支と肺動脈周囲に肥満細胞の脱顆粒所見を認めた。また多くの症例でC5a受容体も炎症細胞に発現していた。産褥期発症の肺血栓塞栓症では同所見は認められなかった。この結果から胎児羊水成分が肺動脈に塞栓し、呼吸不全を惹起するという古典的機序は少ないと考えている。このような今までの検討結果から、「心肺虚脱型羊水塞栓症の病態として、全身性の補体系活性化によってアナフィラトキシン(C5aやC3a)が産生され、これが肥満細胞を脱顆粒(活性化)させる(アナフィラクトイド反応)。標的臓器に肺、子宮、心臓が含まれ、気管支平滑筋収縮・肺動脈収縮、それに続く低酸素血症や心臓の肥満細胞脱顆粒による冠動脈攣縮・不整脈誘発が原因となって心肺機能が低下する。合併するDICが心肺機能をさらに悪化させる。」という仮説をたてた。

(2) 本研究の目的は、呼吸、循環に注目して上記のような仮説に基づき、心肺虚脱型羊水塞栓症の病態を解明し、効果的な救命方法を模索することである。

3. 研究の方法

(1) 心肺虚脱型羊水塞栓症の臨床情報の解析を通じて呼吸不全、心停止、DICの類型化病態に関しては特に呼吸循環動態に注目して、心機能、呼吸機能、血液量・止血能の観点から解析を進める。妊産婦死亡症例検討委員会の資料と本学にあるデータベースの情報を用いて、心肺虚脱型羊水塞栓症の死亡例と生存例の臨床情報を比較する。具体的に症例背景、発症時の状況(症状、バイタル、血液検査、血液ガスなど)、心停止時の状況(心電図波形、心停止回数)、治療内容(呼吸循環管理、輸血、子宮摘出や動脈塞栓術を含む観血的止血術)などである。死亡例、生存例いずれも詳細なデータを得ることが可能であり、両者の臨床経過や行った治療を比較することで救命法の候補を検討する。

(2) 心肺虚脱型羊水塞栓症の肺組織検体を使用した呼吸循環不全の病態解析
今までの検討で細気管支周囲および肺動脈周囲の肥満細胞が脱顆粒している所見(アナフィラクトイド反応)を認めている。しかし、どこまでの範囲の肥満細胞が活性化されているのか、また脱顆粒した肥満細胞と補体受容体の分布は同一なのか、明らかになっていない。アナフィラクト

イド反応は肥満細胞が直接活性化される系と補体受容体の活性化を介した系が存在する。肺組織において、解剖学的にさまざまな気管支レベルでの肥満細胞の分布、補体受容体と肥満細胞脱顆粒の関連を評価するため、心肺虚脱型羊水塞栓症、肺血栓塞栓症、若年女性の病理解剖症例の肺を用いて、c-kit による免疫組織化学染色およびトリプターゼと C5a 受容体の染色を行う。

(3) 救急現場における気管内アドレナリン投与の臨床的検討

脱顆粒した肥満細胞を抑制する薬剤としてアドレナリンが知られている。通常アナフィラキシーショックや心停止時にアドレナリンの経静脈投与が推奨されている。一方で、American Heart Association の ACLS プロトコルではアドレナリンの気管内投与も可能とされている(投与量は経静脈投与の 2~2.5 倍)。肺組織所見からは、経気管投与は経静脈投与より脱顆粒した肥満細胞に直接影響する可能性が考えられる。救急医療現場におけるアドレナリン気管内投与の実態を把握する。また、気管内投与と静脈投与の効果を文献的に調査し、その妥当性を評価する。

(4) 肺アナフィラクトイド反応の基礎的検討

a) 肥満細胞の脱顆粒と血液凝固障害に注目した系の樹立

肥満細胞を脱顆粒させる物質として Compound 48/80 が知られており、商業ベースで入手可能である。また、現在羊水塞栓症は羊水が母体血中へ流入することが契機となって発症すると考えられている。培養肥満細胞に Compound 48/80、分娩時に採取した羊水、C5a(商業ベースで入手可能)、心肺虚脱型羊水塞栓症の発症早期の血清を添加し、培養液中のトリプターゼ、ヒスタミン、ヘパリン濃度の変化を評価する。肥満細胞の脱顆粒がみられた物質を試薬として、Rotational thromboelastometry (ROTEM) で全血に添加して用いる。ROTEM は全血を用いて血餅粘弾性をモニターすることで血液凝固線溶系の変化を評価できる。この系によりアナフィラクトイド反応と血液凝固障害の関連を検討する。

b) 動物モデル

羊水塞栓症の動物実験モデル作成の試みはこれまでいくつも報告があるが、羊水を実験動物の血管内に注入するものがほとんどであり、いまだ適切なモデルは存在しない。心肺虚脱型羊水塞栓症の肺組織トリプターゼ染色の結果を考慮して、全身麻酔下気管挿管したウサギなどの中型実験動物に a) に列挙した物質の中で肥満細胞脱顆粒がみられたものを経静脈投与、経気管投与し、バイタル変化、血中トリプターゼ、ヒスタミン、ヘパリン濃度の変化、全血を用いて ROTEM で血液凝固系・線溶系の変化、血漿中のフィブリノゲン、Tissue factor、PIC、肺組織で気管支・動脈の肥満細胞脱顆粒と補体受容体の発現を評価する。肥満細胞脱顆粒がみられた系において、これを抑制するアドレナリンや補体経路を抑制する C1 インヒビターの経静脈投与、経気管投与を行い、バイタルや肺組織の変化が改善するか検討する。

4. 研究成果

(1) 羊水塞栓症血清診断事業の登録症例ならびに臨床情報・検体の解析結果

全国から送られた羊水塞栓症の臨床情報、血清・血漿、子宮・肺組織の解析を行った。3年間で妊産婦死亡 25 例を含む計 476 例を登録した。血液検体数は 605 検体、組織解析数は 56 症例であった。心停止後救命例と死亡例の臨床情報の解析において、情報が得られた 19 例ずつの比較で死亡例(14 例)の方が救命例(6 例)に比べて 2 回以上の心停止症例数が有意に多かった。また発症時の動脈血液ガス pH は死亡例(8 例、中央値 6.825)の方が救命例(15 例、中央値 7.019)に比べて有意に低かった(図 2)。臨床経過中の最低体温は救命例 7 例で中央値 34.0 であった。血清検体が利用可能であった心停止後救命例 21 例と死亡例 20 例を比較すると血清トリプターゼ値が死亡例(中央値 7.0 ng/mL)の方が救命例(4.9 ng/mL)に比べて有意に高値であった(図 3)。肥満細胞活性化が病態に関わることを示唆していると考えられた。各施設から送られた臨床情報を精査したが、アドレナリン気管内投与した症例は存在せず、気管内投与によるアドレナリンの効果について症例ベースでも検討することはできなかった。少なくとも妊産婦の救急対応において、アドレナリン気管内投与は広く行われている方法といえないことが分かった。

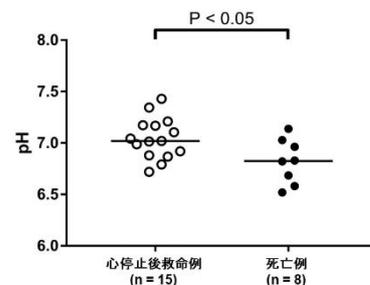


図2.羊水塞栓症発症時pHは死亡例で低い

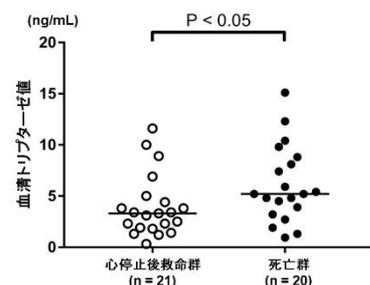


図3.血清トリプターゼは死亡例で高値

(2) 臓器特異的アナフィラクトイド反応の解析

心肺虚脱型羊水塞栓症と診断された 13 例、コントロールとして妊産婦肺血栓塞栓症 3 例ならびに若年女性死亡例(原因はさまざま)7 例の病理解剖組織検体(肺、心筋、子宮、肝、腎、副腎)を用いて、C5a 受容体、トリプターゼ、c-kit 染色を行った。羊水塞栓症の症例のなかで、トリプターゼ染色において、肺、心筋、子宮では他の臓器と比べて Halo (脱顆粒反応)が大きく、これらの臓器で有意な肥満細胞脱顆粒を認めた(図 4、5)。コントロール症例との比較については現在解

析中である。

(3) 羊水塞栓症と常位胎盤早期剥離の血漿を用いた血液凝固障害に関する検討
血液検体を使用して羊水塞栓症と常位胎盤早期剥離(主に子宮内胎児死亡)の血液凝固障害のプロファイルを検討した。常位胎盤早期剥離では凝固マーカー(プロトロンビンフラグメント 1+2)上昇に並行して線溶マーカー(プラスミン・²プラスミンインヒビター複合体)が正の相関をもって上昇していたが、羊水塞栓症では凝固マーカー上昇が乏しいにもかかわらず線溶マーカー上昇が著しい症例があり、両者に相関が認められなかった。つまり羊水塞栓症では凝固亢進に伴う線溶亢進だけではない線溶活性化の原因があると考えられた。この原因の検索の結果、羊水塞栓症では tissue-type plasminogen activator (tPA)の有意な上昇と thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)が有意に低下していたことが判明した(図6)。TAFIは補体系活性化に伴う産生される C3a や C5a を不活化する。C3a や C5a はアナフィラトキシンとも呼ばれ、肥満細胞を活性化・脱顆粒させることが知られている。病態として低 TAFI 状態がアナフィラトキシン増加を介して肥満細胞活性化につながっている可能性もあると考えている。tPA 上昇については呼吸不全による低酸素状態との関連を今後検討する予定である。

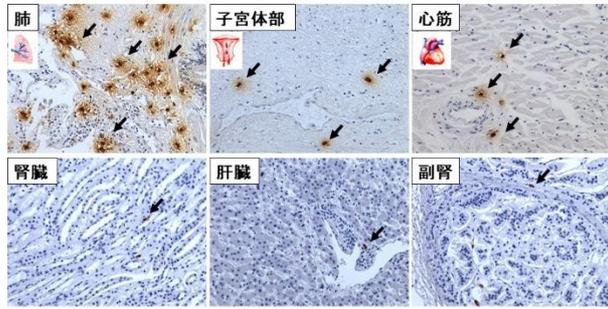


図4.羊水塞栓症における臓器特異的肥満細胞活性化

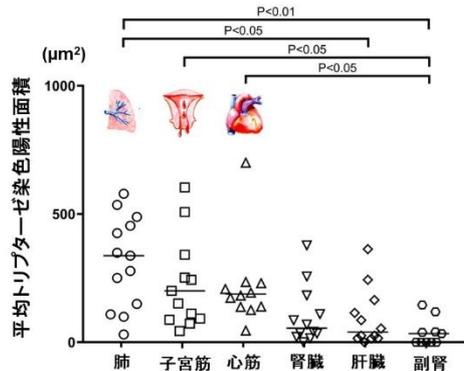


図5.各種臓器トリプターゼ染色陽性面積は肺、子宮筋、心筋で有意に大きい

(4) ROTEM を用いた羊水塞栓症血液凝固障害モデルの作成

(1)で判明した羊水塞栓症の臨床経過の中で、救急領域でも致死的三徴と言われる「低体温、アシドーシス、血液凝固障害」に注目した。ROTEM はステージ温度を調整できるため、37、34、32 での各アッセイを検討し、温度が低下するほど血餅形成時間が延長し、血餅硬度が低下した(図7、8)。これは低温環境下では血液凝固機能が低下したことを示している。

乳酸を用いてアシドーシスを惹起し、pH 7.0 前後に調整したところ、血液凝固機能が低下した。また線溶亢進型血液凝固障害を再現するために tPA を添加し、ROTEM データとしても線溶亢進を再現した。今後これらの要因を複合的に検討する予定である。

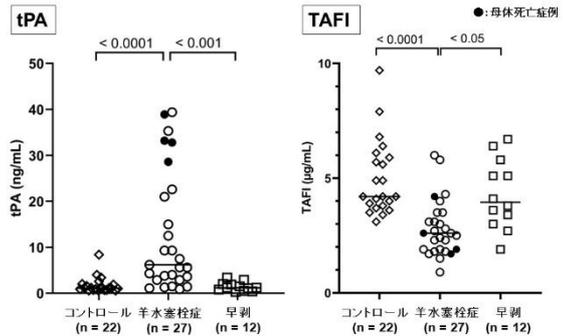


図6.羊水塞栓症では血漿中 tPAが上昇しTAFIが低下していた

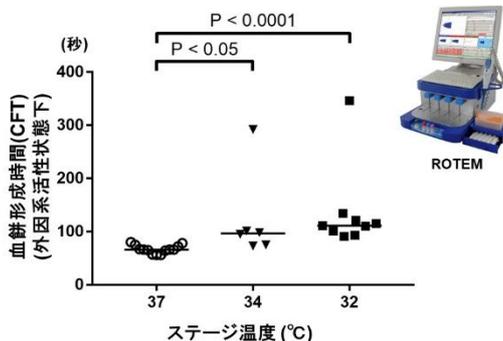


図7.低温下では妊婦全血の血餅形成時間が延長する

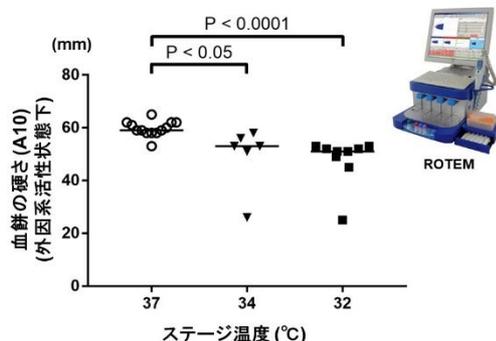


図8.低温下では妊婦全血の血餅硬度が小さくなる

(5) 肥満細胞株 LAD2 を用いた検討

米国国立衛生研究所よりヒト肥満細胞株 LAD2 凍結細胞の供与を受け、培養を開始した。具体的には培養開始後 3 週間目に対数増殖期に移行し、そこから順調に培養・継代できることがわかった。培養実験系では脱顆粒させる薬物刺激(アセチルコリン、C5a、Compound 48/80)により培養液中のトリプターゼ濃度の変化を検出することを計画している。そのため RIPA Buffer で LAD2 細胞を溶解し、その全トリプターゼを測定したところ、準備した試薬・ELISA キットにより細胞数に応じてトリプターゼを検出することができた。今後上記薬物を用いて LAD2 を脱顆粒させ、培養液中のトリプターゼの測定を検討する。

(6) 動物モデルの検討

マウスを用いたモデル動物の作製を検討したが、(5)の肥満細胞株 LAD2 の培養系確立までに時間が予想以上にかかり、研究期間内に肥満細胞脱顆粒させる薬物投与まで到達しなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 16件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Suzuki Misako, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Ueda Megumi, Furuta-Isomura Naomi, Matsumoto Masako, Oda Tomoaki, Kawai Kenta, Itoh Toshiya, Matsuya Madoka, Narumi Megumi, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Mochizuki Kazuki, Itoh Hiroaki	4. 巻 13
2. 論文標題 Comparative Analysis of Gene Expression Profiles in the Adipose Tissue of Obese Adult Mice With Rapid Infantile Growth After Undernourishment In Utero	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Endocrinology	6. 最初と最後の頁 818064
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fendo.2022.818064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ueda Megumi, Tsuchiya Kenji J., Yaguchi Chizuko, Furuta-Isomura Naomi, Horikoshi Yoshimasa, Matsumoto Masako, Suzuki Misako, Oda Tomoaki, Kawai Kenta, Itoh Toshiya, Matsuya Madoka, Narumi Megumi, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Itoh Hiroaki	4. 巻 12
2. 論文標題 Placental pathology predicts infantile neurodevelopment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2578
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-06300-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Jain Divyanu, Oda Tomoaki, Kawai Kenta, Horikoshi Yoshimasa, Matsumoto Masako, Narumi Megumi, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Furuta-Isomura Naomi, Yaguchi Chizuko, Uchida Toshiyuki, Suzuki Kazunao, Kanayama Naohiro, Itoh Hiroaki, Tamura Naoaki	4. 巻 53
2. 論文標題 Inhibitory effects of amniotic fluid on the activated protein C anticoagulation system in maternal plasma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Thrombosis and Thrombolysis	6. 最初と最後の頁 208～212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11239-021-02513-4	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 Sugimura Ryo, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Narumi Megumi, Furuta-Isomura Naomi, Oda Tomoaki, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Suzuki Kazunao, Sugimura Motoi, Kanayama Naohiro, Itoh Hiroaki	4. 巻 17
2. 論文標題 Comparison of three classification systems of Prepregnancy Body Mass Index with Perinatal Outcomes in Japanese Obese Pregnant Women: A retrospective study at a single center	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 2002 ~ 2012
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7150/ijms.47076	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Horikoshi Yoshimasa, Yaguchi Chizuko, Furuta-Isomura Naomi, Itoh Toshiya, Kawai Kenta, Oda Tomoaki, Matsumoto Masako, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Kanayama Naohiro, Itoh Hiroaki	4. 巻 15
2. 論文標題 Gross appearance of the fetal membrane on the placental surface is associated with histological chorioamnionitis and neonatal respiratory disorders	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e242579 ~ e242579
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0242579	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Matsumoto Masako, Tsuchiya Kenji J., Yaguchi Chizuko, Horikoshi Yoshimasa, Furuta-Isomura Naomi, Oda Tomoaki, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Tamura Naoaki, Uchida Toshiyuki, Itoh Hiroaki	4. 巻 6
2. 論文標題 The fetal/placental weight ratio is associated with the incidence of atopic dermatitis in female infants during the first 14 months: The Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Women's Dermatology	6. 最初と最後の頁 176 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijwd.2020.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Oda Tomoaki, Tamura Naoaki, Ide Rui, Itoh Toshiya, Horikoshi Yoshimasa, Matsumoto Masako, Narumi Megumi, Kohmura-Kobayashi Yukiko, Furuta-Isomura Naomi, Yaguchi Chizuko, Uchida Toshiyuki, Suzuki Kazunao, Itoh Hiroaki, Kanayama Naohiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Consumptive Coagulopathy Involving Amniotic Fluid Embolism: The Importance of Earlier Assessments for Interventions in Critical Care	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Critical Care Medicine	6. 最初と最後の頁 e1251 ~ e1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/CCM.0000000000004665	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 井上 結貴, 堀越 義正, 福地 千恵, 松本 智恵子, 幸村 友季子, 磯村 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃.	4. 巻 9
2. 論文標題 妊娠中に甲状腺摘出と血漿交換を必要とした重症Basedow病合併妊娠の1例.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 静岡産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 37 ~ 44
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 平林 慧, 磯村 直美, 小田 智昭, 成味 恵, 松本 雅子, 幸村 友季子, 田村 直顕, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕, 北村 公也, 成瀬 香織.	4. 巻 9
2. 論文標題 自覚症状に先行する血液凝固検査異常が契機となって診断された臨床的急性妊娠脂肪肝の一例.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 静岡産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 29 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Shen Y, Oda T, Tamura N, Kohmura-Kobayashi Y, Furuta-Isomura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Itoh H, Kanayama N.	4. 巻 45
2. 論文標題 Elevated bradykinin receptor type 1 expression in postpartum acute myometritis: Possible involvement in augmented interstitial edema of the atonic gravid uterus.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 1553-1561.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14012.Epub	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 Jain D, Oda T, Kohmura-Kobayashi Y, Furuta-Isomura N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Itoh H, Kanayama N, Tamura N.	4. 巻 139
2. 論文標題 Acute inflammation in the uterine isthmus coincides with postpartum acute myometritis in the uterine body involving refractory postpartum hemorrhage of unknown etiology after cesarean delivery.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Reprod Immunol.	6. 最初と最後の頁 103 116
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jri.2020.103116	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 杉村 亮, 幸村 友紀子, 成味 恵, 堀越 義正, 磯村 直美, 田村 直顕, 鈴木 一有, 内田 季之, 伊東 宏晃	4. 巻 57巻1号
2. 論文標題 当院における非妊娠時BMI 40kg/m2以上の肥満妊婦の周産期予後についての検討 関東連合産科婦人科学会誌	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 関東連合産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 119 122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 小田 智昭, 田村 直顕, 杉村 亮, 古川 琢麻, 望月 琴美, 平林 慧, 江藤 千佳, 伊藤 敏谷, 川合 健大, 堀越 義正, 松本 雅子, 成味 恵, 幸村 友季子, 磯村 直美, 谷口 千津子, 向 麻利, 安立 匡志, 柴田 俊章, 村上 浩雄, 中山 毅, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕	4. 巻 56巻4号
2. 論文標題 血液凝固障害の観点からみた羊水塞栓症の2例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 関東連合産科婦人科学会誌	6. 最初と最後の頁 601 610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 飯田 瀬里香, 矢田 大輔, 幸村 友季子, 井上 結貴, 松本 智恵子, 福地 千恵, 磯村 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕	4. 巻 8巻2号
2. 論文標題 妊娠初期に認められた血小板減少症の精査中に選択的IgA欠損症と診断された1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 静岡産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 144 150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 江藤 千佳, 矢田 大輔, 松本 雅子, 飯田 瀬里香, 小田 智昭, 成味 恵, 幸村 友季子, 磯村 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃	4. 巻 8巻2号
2. 論文標題 環状3番染色体を持つ女性の妊娠の1例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 静岡産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 131 136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 稲見 勝朗, 金森 隆志, 川合 健太, 中野 史織, 丸山 享子, 松家 まどか, 堀越 義正, 安立 匡志, 幸村 康弘, 磯村 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕, 幸村 友季子	4. 巻 8巻2号
2. 論文標題 qSOFA scoreが診断に有効であった敗血症を伴う腸チフス合併妊娠の一例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 静岡産科婦人科学会雑誌	6. 最初と最後の頁 120 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 Tomoaki Oda, Naoaki Tamura, Rui Ide, Megumi Narumi, Yoshimasa Horikoshi, Yukiko Kohmura-Kobayashi, Naomi Furuta-Isomura, Chizuko Yaguchi, Toshiyuki Uchida, Kazunao Suzuki, Naohiro Kanayama, Hiroaki Itoh
2. 発表標題 Consumptive Coagulopathy involving Amniotic Fluid Embolism : Proposal of a New Index Hemoglobin/Fibrinogen Ratio for Earlier Identification and Intervention
3. 学会等名 The 73rd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Rui Ide, Tomoaki Oda, Naoaki Tamura, Megumi Narumi, Yoshimasa Horikoshi, Masako Mastumoto, Yukiko Kohmura, Naomi Isomura, Chizuko Yaguchi, Toshiyuki Uchida, Kazunao Suzuki, Hiroaki Itoh
2. 発表標題 The Contrasting Pathophysiology of Hyperfibrinolysis involved in Amniotic Fluid Embolism and Placental Abruption
3. 学会等名 The 73rd Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井出 瑠衣, 小田 智昭, 田村 直顕, 成味 恵, 堀越 義正, 松本 雅子, 幸村 友季子, 磯村 直美, 谷口 千津子, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃
2. 発表標題 産科救急疾患である羊水塞栓症の線溶亢進についての検討 常位胎盤早期剥離との比較から
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小田 智昭, 田村 直顕, 井出 瑠衣, 伊藤 敏谷, 川合 健太, 堀越 義正, 成味 恵, 幸村 友季子, 磯村 直美, 谷口 千津子, 内田 季之, 鈴木 一有, 金山 尚裕, 伊東 宏晃
2. 発表標題 羊水塞栓症における消費性凝固障害ヘモグロビン/フィブリノゲン比による早期診断・早期治療
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小田 智昭, 田村 直顕, 井出 瑠衣, 川合 健太, 堀越 義正, 松本 雅子, 成味 恵, 幸村 友季子, 磯村 直美, 谷口 千津子, 内田 季之, 鈴木 一有, 金山 尚裕, 伊東 宏晃
2. 発表標題 羊水塞栓症における消費性凝固障害 ヘモグロビン/フィブリノゲン比(H/F ratio)による早期診断・早期治療
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯村 直美
2. 発表標題 胎児胎盤重量比と胎盤病理組織所見との関係
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 谷口 千津子, 磯村 直美, 松本 雅子, 堀越 義正, 幸村 友季子, 内田 季之, 伊東 宏晃
2. 発表標題 当院周産母子センターにおける新生児搬送症例の胎盤病理検査成績
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川岡 大才, 加藤 貴史, 内田 季之, 鈴木 勝英, 金崎 晴菜, 小田 智昭, 松本 雅子, 成味 恵, 幸村 友季子, 磯村 直美, 田村 直顕, 伊東 宏晃
2. 発表標題 当院におけるカルボキシマルトース第二鉄の産後使用例の検討
3. 学会等名 第142回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 磯村 直美, 谷口 千津子, 井出 瑠衣, 堀越 義正, 成味 恵, 松本 雅子, 幸村 友季子, 田村 直顕, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃
2. 発表標題 当院におけるgradeA帝王切開術症例の胎盤病理学的検討
3. 学会等名 日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内 文子, 小田 智昭, 川合 健太, 成味 恵, 堀越 義正, 松本 雅子, 幸村 友季子, 磯村 直美, 田村 直顕, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃
2. 発表標題 先天性アンチトロンピン欠乏症合併妊娠4症例7妊娠の周産期管理 アンチトロンピンクリアランスに注目して
3. 学会等名 関東連合産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 岩崎 一憲, 磯村 直美, 小田 智昭, 川合 健太, 堀越 義正, 成味 恵, 松本 雅子, 幸村 友季子, 田村 直顕, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃
2. 発表標題 保存的に管理した妊娠中期にIUFDを来たした前置癒着胎盤の1例
3. 学会等名 関東連合産科婦人科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 磯村 直美, 谷口 千津子, 堀越 義正, 松本 雅子, 幸村 友季子, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕
2. 発表標題 高齢出産における自然妊娠と胚移植後妊娠との比較検討
3. 学会等名 日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小田 智昭, 田村 直頭, 幸村 友季子, 磯村 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕
2. 発表標題 心肺虚脱型羊水塞栓症における心停止イベント後救命例と死亡例の重症度の比較
3. 学会等名 日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomoaki Oda, Naoaki Tamura, Yukiko Kohmura-Kobayashi, Naomi Furuta-Isomura, Chizuko Yaguchi, Toshiyuki Uchida, Kazunao Suzuki, Hiroaki Itoh, and Naohiro Kanayama
2. 発表標題 The Evidence of Anaphylactoid Reaction in Lung Affected by Amniotic Fluid Embolism
3. 学会等名 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Bradykinin Receptor Type 1 Expression as a Potent Factor on the Pathogenesis of Uterine Interstitial Edema in Postpartum Acute Myometritis
2. 発表標題 Yi Shen, Naoaki Tamura, Tomoaki Oda, Yukiko Kohmura, Naomi Isomura, Chizuko Yaguchi, Toshiyuki Uchida, Kazunao Suzuki, Hiroaki Itoh, Naohiro Kanayama
3. 学会等名 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 磯村 直美, 谷口 千津子, 井上 結貴, 福地 千恵, 松本 智恵子, 堀越 義正, 松本 雅子, 幸村 友季子, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕
2. 発表標題 High grade VUE28 例の臨床・胎盤病理学的検討
3. 学会等名 日本産科婦人科学会
4. 発表年 2019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	金山 尚裕 (Kanayama Naohiro) (70204550)	浜松医科大学・医学部・副学長 (13802)	
研究分担者	伊東 宏晃 (Itoh Hiroaki) (70263085)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	
研究分担者	田村 直顕 (Tamura Naoaki) (90402370)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	

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
---------	---------