

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 3 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592410

研究課題名(和文) 羊水塞栓症の致死的原因における胎便の役割を解明する

研究課題名(英文) elucidate a role of the meconium in the fatal cause of the amniotic fluid embolism

研究代表者

大井 豪一(Oi, Hidekazu)

奈良県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10283368

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：STN、CEA値の分娩前後における変動と分娩時異常出血(分娩後2時間以内の総出血量が500ml以上)の関連性および、羊水混濁と清澄羊水症例の2群間における母体血中STN、CEA、C3、C4、FDP-DDの各値と、分娩時異常出血との関連性を統計学的に検討した。分娩後におけるSTN、CEA値の増加症例において、分娩時異常出血を統計学的に認めなかった。一方、混濁羊水症例においては、清澄羊水症例に比し、分娩時異常出血を来すことが多いことが統計学的に証明された。胎便成分と同時に羊水成分の母体血中への流入が母体出血量を多くする原因である可能性が示唆された。この現象が、母体予後不良に繋がると思われる。

研究成果の概要(英文)：The case that serum level of STN and CEA which were contained rich in meconium rose to after delivery was considered as the case that a meconium ingredient entered into the maternal circulation. The correlation between the difference in serum level of these tumor markers at the peripartum period and APPH was investigated statistically. And the correlation of each values of STN, CEA, C3, C4, FDP-DD in maternal serum in two groups with turbid amniotic fluid and clear amniotic fluid and APPH was investigated also. The result of making a study for the correlation between the difference of each values in maternal serum at peripartum period and APPH was not proved statistically. But the correlation between turbid amniotic fluid and APPH was observed significantly ($P<0.05$). The possibilities were suggested that when a large amount of turbid AF entered into maternal circulation, APPH will be occurred. This phenomenon will lead to the poor prognosis in the patients with amniotic fluid embolism.

研究分野：医・歯・薬

科研費の分科・細目：産婦人科

キーワード：羊水塞栓症 羊水 胎便 分娩後異常母体出血 SCC Sialyl Tn

1. 研究開始当初の背景

羊水塞栓症 (Amniotic fluid embolism: AFE) は、突然発症し高い死亡率を示す周産期疾患である。その致死因子を、我々は登録された 135 例の羊水塞栓症患者のデータを基に統計学的解析にて、【STN 47U/ml 以上、経膈分娩、心停止、呼吸困難：有意差 $P < 0.001$ 】【意識消失、満期産：有意差 0.001 $P < 0.01$ 】【経産婦、IL-8 100pg/ml 以上：有意差 0.01 $P < 0.05$ 】であることを明らかとした。その因子の一つである母体血中 STN 値が高値であることは、STN が大量に含まれている胎便の母体血中への流入を意味する。

2. 研究の目的

胎便の流入が何故予後不良に繋がるのかを明らかにする。取り分け、胎便成分の流入により母体出血量に変化するか、また補体系の変動が認められるかを検討する。

3. 研究の方法

1. 正常分娩例において母体血中への羊水流入が実際に起こっているかを、羊水特異マーカー-squamous cell carcinoma antigen (SCC) の分娩前後の母体血中の変化 (陣発入院時、分娩後 2 時間以内と産褥 3 日目の採血) を測定することにより証明する。

2. 胎便中に多く含まれている物質、sialyl Tn(STN) と carcinoembryonic antigen (CEA) を用い、1. と同様に分娩前後の母体血中の変化を測定する。(分娩後の母体血中値の上昇は胎便成分の流入を意味する)

3. 羊水混濁症例と清澄羊水症例の 2 群において、母体出血量に差が無いかを統計学的に検討する。

4. 母体血中への羊水流入(SCC の変化)による補体系の動向に関し、実際の分娩時症例の血液データより検討を行う。

5. 母体血中への混濁羊水流入(STN の変化)による補体系の動向に関しても 2. と同様に行い、実際の分娩時症例の血液データより検討を行う。

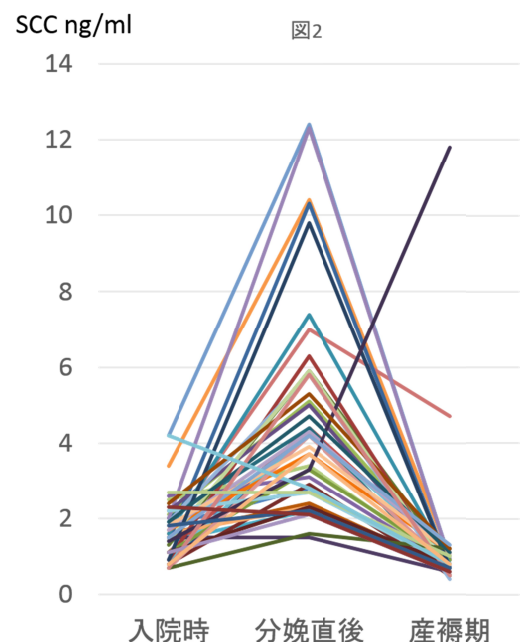
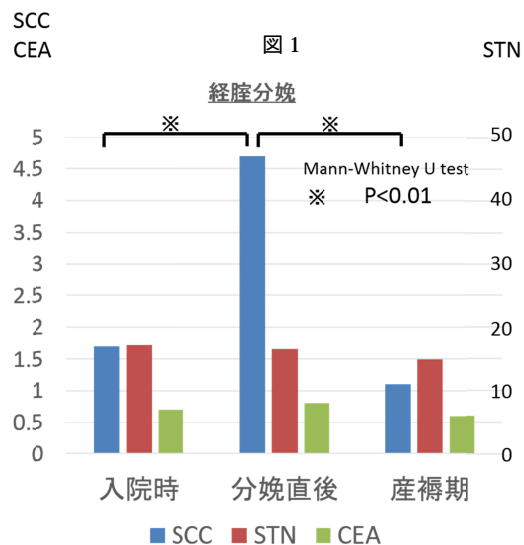
上記検討は、奈良県立医科大学医の倫理委員会にて承認されたのちに、本研究の趣旨を説明し同意が得られた患者に対して実施した。

4. 研究成果

1. 母体血中 SCC 値は、陣発入院時 1.7 ± 0.8 ng/ml (N=65)、分娩後 2 時間以内 4.7 ± 2.3 ng/ml (N=132)、産褥 3 日目 1.1 ± 1.7 ng/ml (N=48)であった。陣発入院時と分娩後 2 時間以内、分娩後 2 時間以内と産褥 3 日目の SCC 値を Mann-Whitney U 検定をすると両者とも有意差を認めた。($p < 0.01$)(図 1)

また、陣発入院時、分娩後 2 時間以内および産褥 3 日目の 3 回連続して採血が行われた症例は 44 例存在し、1 例を除き 33 例は、分娩直後に最も高値を示し、産褥 3 日目には、正常にもどった。(図 2)

2. 母体血中 STN 値は、陣発入院時 17.2 ± 5.8 ng/ml (N=65)、分娩後 2 時間以内 16.6 ± 6.5



ng/ml (N=132), 産褥 3 日目 14.9 ± 4.5 ng/ml (N=48)であった。母体血中 CEA 値は、陣発入院時 0.7 ± 0.3 ng/ml (N=45)、分娩後 2 時間以内 0.8 ± 0.4 ng/ml (N=80)、産褥 3 日目 0.6 ± 0.3 ng/ml (N=31)であった。STN および CEA ともに各採血時期における有意差を認めなかった。(図 1)

羊水混濁症例における STN と CEA 値の分娩前後における変化に関して：STN 値は羊水混濁症例 13 例中 1 例のみで上昇していたが、残りの 12 例においては下降していた。上昇した 1 例は羊水混濁 3 度の高度混濁症例であった。CEA 値は、羊水混濁症例 10 例中 3 例で上昇していた。

3. 分娩後異常出血 (APPH: 2 時間以内に 500ml 以上) を認めた症例 41 例と認めなかった症例 91 例における羊水混濁の有無を調査した。APPH を認めた症例中、羊水混濁あり 15 例、なし 26 例で、APPH を認めなかった症例中羊水混濁あり 15 例、なし 76 例であった。この 2 群間を chi-square test を用いて統計学的に解析すると有意差をもって APPH を認めた

症例に羊水混濁症例が多かった。(p=0.01)

表 1	羊水混濁			chi square test P
		あり	なし	
APPH	あり	15	26	0.01
	なし	15	76	

(表 1)

4. 分娩後 2 時間以内に採血した母体血中 SCC 値における APPH を認めた 41 症例と認めなかった 91 症例の 2 群間で、Mann-Whitney U test を用い解析した結果、 $p=0.066$ と有意差を認めなかった。また、分娩前後における SCC 値の差 (分娩後 2 時間以内の SCC 値-陣発入院時 SCC 値) を、APPH を認めた 21 症例と認めなかった 40 症例の 2 群間で、Mann-Whitney U test により解析した結果も、 $p=0.135$ と有意差を認めなかった。C3, C4 および FDP-DD における分娩前後の差を、SCC 同様に APPH を認めた 21 症例と認めなかった 40 症例の 2 群間で、統計学的解析 (Mann-Whitney U test) するも、それぞれ $p=0.082, 0.399, 0.087$ と有意差を認めなかった。

5. 羊水混濁を認めかつ分娩前後における STN 値が存在する症例は、61 例中 13 例であった。この中で、STN 値が分娩前後の差において上昇した症例は、13 症例中 1 例のみの混濁羊水 3 度症例であった。

羊水混濁を認めた 13 例と認めなかった 48 例に関して、C3, C4, FDP-DD の分娩前後における差は平均 ± 標準偏差で示すとそれぞれ、 $15.0 \pm 16.8 \text{mg/dl}$ vs $17.0 \pm 12.3 \text{mg/dl}$, $2.1 \pm 2.7 \text{mg/dl}$ vs $2.7 \pm 2.0 \text{mg/dl}$, $1.9 \pm 1.5 \text{mg/dl}$ vs $1.5 \pm 1.7 \text{mg/dl}$ であった。これらの各群間を、Mann-Whitney U test を用い統計学的に解析すると、p 値はそれぞれ 0.263, 0.115, 0.178 であり、有意差を認めなかった。

母体血中 STN 値が分娩前後において上昇した症例は、61 症例中 12 例であった。分娩時総出血量 (PPH: 分娩後 2 時間以内までの総出血量) の平均値 ± 標準偏差は、STN 値上昇症例では $452 \pm 269 \text{ml}$ であり、STN 値非上昇例 $462 \text{ml} \pm 335 \text{ml}$ と比較し統計学上 (Mann-Whitney U 検定) 有意差を認めなかった。(p= 0.786)

母体血中 CEA 値が分娩前後において上昇した症例は、42 症例中 7 例であった。PPH の平均値 ± 標準偏差は、CEA 値上昇症例では $197 \pm 89 \text{ml}$ であり、CEA 値非上昇例 $502 \text{ml} \pm 325 \text{ml}$ と比較し統計学上 (Mann-Whitney U 検定) 有意差を認めなかった。(p= 0.072)

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 5 件)

Oi H., Naruse K., Koike N., Tsunemi T., Shigetomi T., Kanayama N., Kobayashi H., Predictor of mortality in patients with amniotic fluid embolism, J Obstet Gynecol Re, 査読有, 40, 941-945, 2014 DOI: 10.1111 /jog.12278.

Naruse K., Noguchi T., Yoshida S., Tsunemi T., Shigetomi H., Oi H., Kobayashi H. Identification of inter-leukin-6 and squamous cell carcinoma as amniotic fluid-specific markers, open J Obstete Gynecol, 査読有, 2, 147-150, 2012, DOI: 10.4236/ojog.2012.22028.

Tsunemi T., Oi H., Sado T., Naruse K., Noguchi T., Kobayashi H. An overview of Amniotic Fluid Embolism : Past, Present, and Future Directions. The Open Women ' s Health Journal, 査読有, 6, 24-29, 2012, DOI: 10.2174/1874291201206010024

Kobayashi H., Naruse K., Sado T., Noguchi K., Yoshida S., Shigetomi H., Onogi A., Oi H., Search for amniotic fluid-specific markers : Novel Biomarker Candidates for Amniotic Fluid Embolism, Open Women Health, 査読有, 5, 7-15, 2011, DOI: 10.2174/1874291201105010007

[学会発表](計 5 件)

Oi H., amniotic fluid emboli updates, The 23th Asia and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology, 2013.10.22 Thailand, Bangkok

大井豪一、羊水マーカー-squamous cell carcinogen antigen (SCC)を用いた羊水塞栓症の発症原因の解明、第 65 回日本産科婦人科学会学術集会、2013.5.11、札幌

大井豪一、登録された羊水塞栓症例における症状別解析により本症の発症原因を探る、第 64 回日本産科婦人科学会学術集会、2012.4.13、神戸

大井豪一、Analysis of amniotic fluid embolism between 1992-2006 in Japan, 日独血栓止血学会、2011.7.30、札幌

大井豪一、致死因子を含む割合が関連する羊水塞栓症における死亡率、第 63 回日本産科婦人科学会学術集会、2011.8.30、大阪

[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

大井 豪一 (おおい ひでかず)
奈良県立医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10283368

(2) 研究分担者

小林 浩 (こばやし ひろし)
奈良県立医科大学・医学部・教授
研究者番号：40178330
野口 武俊 (のぐち たけとし)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：10464661
常見 泰平 (つねみ たいへい)
奈良県立医科大学・医学部・助教
研究者番号：20599831

(3) 連携研究者

()

研究者番号：