

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591909

研究課題名（和文） 前置癒着胎盤の病態解明と予知について

研究課題名（英文） To establish the prediction and to elucidate the pathophysiology of placenta previa accereta

研究代表者

板倉 敦夫（ITAKURA ATSUO）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：70262897

研究成果の概要：前置癒着胎盤の疫学調査を行い、日本国内における発生率とその危険因子を明らかとした。また手術時の大量出血を予防するための Interventional Radiology を用いた集学的治療の効果と限界について検討を行い、これも報告した。前置癒着胎盤では、脱落膜が欠損する部位に胎盤絨毛が浸潤し、子宮平滑筋を apoptosis に陥らせ、胎盤が置換することを基礎研究によって明らかとした。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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

産婦人科医逮捕というショッキングな出来事から、前置癒着胎盤が手術時の多量出血によって、妊産婦死亡の原因となることが、産婦人科医の中で認識されるようになった。しかし、その発生頻度は低く、国内の疫学調査も十分に行われていなかった。帝王切開既往のある前置胎盤では、高率に癒着胎盤になることは、諸外国のデータ、および経験のある医師は気づいていた。癒着胎盤の診断方法・治療方法も未確定な状態であった。さらには、癒着胎盤の病態に関する基礎的研究はほとんどなされていなかった。

2. 研究の目的

本研究は、前置癒着胎盤の安全な治療方法を確立するため、その病態を明らかとして、正確な術前診断を行うことを目的とした。前置癒着胎盤は、近年増加傾向にあるとはいえ、その発生率は1/2500-4000と低く、本疾患の病態を明らかにするための基礎研究を遂行するためには、実際の臨床での問題点を明らかにすることも並行して行う必要があり、そのため、診断・治療法といった臨床的研究も同時に遂行することとした。

3. 研究の方法

1) 臨床的検討として、複数施設の超音波断層法およびMRI検査によって、精度の高い術前診断が可能であるかについて検討した。前置胎盤、前置癒着胎盤の疫学研究を行い、その頻度について検討した。前置癒着胎盤の術中出血量軽減に向けて従来の産婦人科手術治療および Interventional Radiology を組み合わせた集学的治療の効果を検討した。

2) 基礎的検討として、子宮平滑筋細胞と絨毛細胞を共培養し、平滑筋細胞のアポトーシスを確認した。脱落膜細胞の培養を行い、プロゲステロン、アンドロゲン受容体の脱落膜分化に与える影響を検討した。絨毛細胞の分化・増殖に与えるアンジオテンシンの効果について、以前の研究から継続して完成させた。手術時に出血を増加させる要因である子宮筋前面下部に発達した異常血管について、免疫組織学的に検討を加えた。

4. 研究成果

1) 3施設での超音波断層法による検査で、これまで報告されているいくつかの指標について、その診断精度の検討を行ったところ、超音波断層装置の性能の違いや術者の技量などによるばらつきがあまりに大きく、これまでの報告以上の診断精度を示す指標の同定はできなかった。MRI画像も客観的に評価できるが、施設によるMRI画像処理の違いにより、これまで報告されている以上の前置癒着胎盤全体に対する制度の高い指標を見出すことはできなかった。しかし、癒着胎盤の浸潤度別に詳しくみると、超音波断層法、MRI T2 強調像とともに膀胱への膨隆像 (placental bulging) が、穿通胎盤、嵌入胎盤に対して、Specificity は 100%であったほか、これまで報告されているいくつかの指標も、Sensitivity, Specificity とともに臨床十分に指標として用いることは可能である。一方楔入胎盤では、正確に診断する指標を見出すことができず、楔入胎盤の術前診断は困難であると言わざるを得ない結果であった。愛知県での前置胎盤数は 2002 年では、182 例であったが、2007 年には 237 例と増加していた。さらにこの 5 年間で帝王切開率は 15.2% から 18.8% に上昇しており、帝王切開既往のある前置胎盤は、確実に増加していた。実際 3 次医療施設 11 施設での発生数も 2006 年以降急激に増加していた。

帝王切開+子宮単全摘術を行った際の内腸骨動脈結紮術併用は、Table 1 に示すように、有意な減少はみられなかった。一方、IVR による子宮動脈塞栓術を併用した二期的手術では、全前置癒着胎盤に対しては、術中出血量を減少させるが、部分癒着胎盤では、部分的に自然剥離した子宮剥離面からの出血が

Table 1. Intraoperative blood flow blockage and outcome

	Cesarean hysterectomy without IIAL (N = 8)	Cesarean hysterectomy with IIAL (N = 15)	
Mean blood loss (ml)	4,991 ± 2,980	3,721 ± 1,932	N.S.
Blood loss >5000 ml	4 (50%)	5 (33%)	N.S.
Mean hospitalization days	14 ± 12.9	12 ± 8.1	N.S.

Mean ± SD

増加するために、この方法は限界があることも示された。

2) Matrigel®でコーティングした Boyden chamber の上面に、絨毛組織片、下面に子宮平滑筋細胞を播種し、共培養を行い、絨毛組織編をスワブによって剥離し、子宮平滑筋細胞を TUNEL 法によって、アポトーシス細胞数をカウントする方法では、コントロールに比べても、有意な TUNEL 陽性細胞数は認められなかった。しかし、子宮癒着部妊娠のために子宮摘出術を行った子宮組織で、脱落膜が欠如し絨毛組織が平滑筋に anchoring している部位では、隣接する子宮平滑筋細胞に TUNEL 陽性細胞が認められた。絨毛細胞浸潤によって、平滑筋で Apoptosis が発生ことを、in vivo の組織で初めて確認した。更に検討を加え、論文投稿の予定である。プロゲステロン受容体、アンドロゲン受容体は WNT/!-catenin, TGF!/SMAD, STAT といった Distinct Gene Networks を介して、子宮内膜間質細胞の分化に作用していることを明らかにした。この結果は、脱落膜 Apoptosis に関与しており、脱落膜に付着すると、脱落膜細胞は Apoptosis に陥ることなく、絨毛細胞浸潤の抑制に関与していることが示唆された。一方絨毛細胞の分化・増殖には、局所の酸素濃度が関与していることが知られているが、血流変化に伴い発現が変化するアンジオテンシン II によっても、分化・増殖が制御されることを明らかとした。この結果は脱落膜を介さずに直接絨毛細胞が子宮平滑筋に浸潤する癒着胎盤では、浸潤能が亢進す

ることを示唆するものである。前置癒着胎盤漿膜面の異常血管の血流増加原因を検討するために、手術時に摘出した前置癒着胎盤の子宮組織で上皮細胞に染色性を認めるcytokeratin 7が、この血管に認められることから、絨毛細胞がらせん動脈平滑筋・血管内皮細胞と同様に、この血管も置換し、血流を増加させている可能性が示唆された。この結果はさらに追加研究を行い、成果を報告する予定である。

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12件)

Iwata A, Murayama Y, Itakura A, Baba K, Seki H, Takeda S
Limitations of internal iliac artery ligation for the reduction of intraoperative hemorrhage during cesarean hysterectomy in cases of placenta previa accreta.
J Obstet Gynecol Res.2009 in press 査読有

Cloke B, Huhtinen K, Fusi L, Kajihara T, Yliheikkilä M, Ho KK, Teklenburg G, Lavery S, Jones MC, Trew G, Kim JJ, Lam EW, Cartwright JE, Poutanen M, Brosens JJ
The androgen and progesterone receptors regulate distinct gene networks and cellular functions in decidualizing endometrium.
Endocrinology.2008;149:4462-4474 査読有

Araki-Taguchi M, Nomura S, Ino K, Sumigama S, Yamamoto E, Kotani-Ito T, Hayakawa H, Kajiyama H, Shibata K, Itakura A, Kikkawa F.
Angiotensin II mimics the hypoxic effect on regulating trophoblast proliferation and differentiation in human placental explant cultures.
Life Sci.2008;82:59-67 査読有

炭竈誠二、早川博生、吉川史隆
特集 前置癒着胎盤：臨床経験に学ぶ 各施設における臨床経験と前置癒着胎盤の取り扱い 名古屋大学における取り扱い(2007)
産婦人科の実際 57:905-913,2008 査読無

炭竈誠二、早川博生、真野由紀雄、森光明子、荒木雅子、吉川史隆
ワークショップ9 「癒着胎盤の取り扱い」
名古屋大学における癒着胎盤の実態
日本周産期新生児医学会雑誌

44:1114-1117,2008 査読無

炭竈誠二、早川博生、吉川史隆. 特集 前置癒着胎盤：臨床経験に学ぶ 各施設における臨床経験と前置癒着胎盤の取り扱い 名古屋大学における取り扱い. 産婦人科の実際, 57: 905-913, 2008 査読無

板倉敦夫

周産期診療プラクティス 遷延分娩とその対策
産婦人科治療 96 増刊:295-298,2008 査読無

板倉敦夫、村山敬彦

前置胎盤と常位胎盤早期剥離
救急医学 32:1007-1010,2008 査読無

板倉敦夫、村山敬彦、炭竈誠二

「周産期の出血」徹底攻略 前置胎盤
周産期医学 38:859-863,2008 査読無

村山敬彦、岩田睦、板倉敦夫、馬場一憲、関博之
妊娠中期の異常と画像診断 前置胎盤、前置癒着胎盤
産婦人科の実際 57:421-427,2008 査読無

板倉敦夫

妊娠高血圧症候群の病態とRAS レニン・アンジオテンシン系のすべて 医学のあゆみ 228:533-537,2008 査読無

Sumigama S, Itakura A, Ota T, Okada M, Kotani T, Hayakawa H, Yoshida K, Ishikawa K, Hayashi K, Kurauchi O, Yamada S, Nakamura H, Matsusawa K, Sakakibara K, Ito M, Kawai M, Kikkawa F
Placenta previa increta/percreta in Japan a retrospective study of ultrasound findings, management and clinical course.
J Obstet Gynecol Res.2007;33:606-611 査読有

[学会発表](計3件)

菊地真理子、板倉敦夫
既往妊娠のない全前置癒着胎盤の一例
第44回日本周産期・新生児医学会 2008.7.14 横浜

岩田睦、村山敬彦、上山明美、市川美和、小野義久、松永茂剛、松村英祥、斉藤正博、高木健次郎、板倉敦夫、馬場一憲、関博之
前回帝切前置胎盤症例における超音波術前診断の検討
第60回日本産科婦人科学会 2008.4.13 横浜

炭竈誠二

シンポジウム 1 産科出血と胎盤異常 前置
癒着胎盤の実態と当院における治療の変遷
第 61 回日本産科婦人科学会 2009.4.4 京都

〔図書〕(計 1 件)

板倉敦夫、村山敬彦

メジカルビュー社

癒着胎盤の病態と輸血 大戸 斉、大久保光
夫編 周産期・新生児の輸血治療 2008 245

6 . 研究組織

(1)研究代表者

板倉 敦夫 (ITAKURA ATSUO)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 70262897

(2)研究分担者

梶原 健 (KAJIHARA TAKESHI)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号 : 80286103

炭竈 誠二 (SUMIGAMA SEIJI)

名古屋大学医学研究科・助教

研究者番号 : 50378121