

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462482

研究課題名(和文) 病理組織学的検討に基づいた羊水塞栓症の診断法と新規治療薬の開発

研究課題名(英文) Development of diagnostic procedure and novel treatment of amniotic fluid embolism based on the pathological histology

研究代表者

田村 直顕 (Tamura, Naoaki)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90402370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：羊水塞栓症の子宮体部筋層では、アナフィラトキシン受容体が発現する好中球とマクロファージ、活性化肥満細胞が浸潤していることが明らかになった。病理組織学的に後産期急性子宮筋層炎(Postpartum acute myometritis:PAM)と表現する特徴的な所見であり、組織間隙に浮腫を来す原因と考えられた。アナフィラクトイド反応と浮腫の抑制効果を持つC1インヒビター製剤により子宮収縮が改善したことから、C1インヒビターは難治性子宮弛緩を呈する羊水塞栓症の治療の一つになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：In the myometrium of amniotic fluid embolism presenting with treatment-resistant postpartum hemorrhage, the infiltration of neutrophil, macrophage and activated mast cells expressed the receptor for anaphylatoxin were characteristic finding. This could be histopathologically expressed as postpartum acute myometritis that causes tissue edema. C1 esterase inhibitor (C1INH), potentially inhibits anaphylactoid reaction and vascular permeability, exhibited the effect of uterine contraction. This result suggested C1INH can be one of therapeutic products for amniotic fluid embolism with refractory uterine atony.

研究分野：産婦人科学

キーワード：羊水塞栓症 子宮弛緩 後産期出血 アナフィラクトイド反応 後産期急性子宮筋層炎 C1インヒビター

1. 研究開始当初の背景

本研究の申請当初の背景は、産科大量出血は本邦での妊産婦死亡の最大の原因であり、その原因として羊水塞栓症がもっとも頻度が高い疾患であることが明らかになっていった。羊水塞栓症は羊水・胎児成分が母体循環に流入し、心肺機能不全や播種性血管内凝固症候群(DIC)、多量出血を呈する疾患である。母体循環血液中の羊水・胎児成分の検出については、浜松医科大学産婦人科教室が1990年初頭に血清診断法として提唱したZnCP-1が応用可能となっていたが、一方、羊水塞栓症がDICや多量出血を来すメカニズムについては未だ不明であったため、羊水塞栓症の予防法、確立した救命法はなく有効な対策が立てられていない。事実、これまで羊水塞栓症への対応は、ショックへの対応、輸血療法、抗DIC療法、子宮動脈塞栓術、子宮全摘術などの対症療法に追われる現状にあり、発症機序を明らかにして新たな治療戦略を講じる必要に迫られていた。浜松医科大学では平成15年から日本産婦人科医会の委託を受けて羊水塞栓症血清診断事業として全国展開するようになり、妊産婦死亡例およびニアミス例の臨床情報、血清のみならず、貴重な子宮・肺組織も送付されるようになり、本邦で発生しているほとんどの羊水塞栓症の資料が集まっていた。さらに、我々は平成18年度から開始した厚生労働科学研究で平成22年には妊産婦死亡剖検マニュアルを完成させ、以降、全国から組織の解析依頼も急増し、平成24年には年間28例、平成25年10月時点で26例の羊水塞栓症を疑う症例の子宮組織を検討していた。本研究申請当初の羊水塞栓症の病因・病態の解析結果は以下の如くであった。血清の解析では、心肺機能不全に陥った羊水塞栓症ではZnCP-1とSTNが有意に高値を示す一方、多量出血を来した症例では補体系の活性化がより顕著であり、病因としてアナフィラキシー様反応が示唆されていた。また、子宮や肺の組織学的検討でも従来考えられていた肺動脈に羊水・胎児成分が塞栓しているような典型的な症例は少なく、所見として子宮は間質浮腫状、肺水腫を呈する例が多いことが分かっていた。組織学的検討の結果も、羊水塞栓症の病因としてアナフィラキシー様反応が関与していることが示唆される段階であった。

2. 研究の目的

本研究の主な目的は、1)集積された子宮の組織学的特徴を明らかにして羊水塞栓症の病理組織学的な診断法を確立すること、2)基礎研究に基づいた羊水塞栓症の適切な新規治療法を見いだすことである。

3. 研究の方法

1)子宮体部筋層の組織解析：対象は原因不明の治療抵抗性後産期出血(子宮全摘例)の34例、コントロールとして分娩前(妊娠子宮生

検15例)、分娩後(産褥子宮生検18例)とした。子宮体部筋層においてヘマトキシリン・エオジン(HE)染色、アルシアン・ブルー(AB)染色、免疫組織化学染色(抗CD88(C5a受容体、アナフィラトキシン受容体)、抗トリプターゼ(肥満細胞)、抗エラスターゼ(好中球)、抗CD68(マクロファージ)、抗CD3(T細胞))を行った。肥満細胞、好中球、マクロファージ、T細胞について、子宮平滑筋細胞1個当りの陽性細胞数を解析した。

2)C1インヒビター活性の検討：原因不明の治療抵抗性後産期出血症例(臨床的羊水塞栓症の診断基準を満たす)106例の発症時の血清中のC1インヒビター活性を発色性合成基質法にて測定した。コントロールは当科にて分娩した妊婦88例とした。コントロール群と対照群のC1インヒビター活性値をMann-Whitney検定を用いて比較検討した。

3)C1インヒビター濃縮剤の有効性についての検討：現在、多施設共同研究として、臨床的羊水塞栓症に対するC1インヒビター濃縮剤の有効性と安全性について検証している。我々は、これまでに1例の原因不明の治療抵抗性後産期出血に対しC1インヒビター濃縮剤を用いて治療した症例を経験している。これらの研究は浜松医科大学の倫理委員会の承認を受けて行った。

4. 研究成果

(1)臨床的に羊水塞栓症と診断された原因不明の治療抵抗性後産期出血症(PPH)の子宮体部筋層は、1)HE染色とAB染色において、間質内への炎症細胞の浸潤と組織間質の浮腫状変化を認めた。2)エラスターゼ陽性細胞、CD68陽性細胞はコントロール群(妊娠子宮と産褥子宮)に比べ、PPH症例の子宮体部筋層においてそれぞれ有意に増加していた。3)トリプターゼ陽性細胞はコントロール群(妊娠子宮と産褥子宮)に比べ、PPH群の子宮体部筋層において有意に増加しており、脱顆粒している活性化肥満細胞数も同様に増加していた。4)CD3陽性細胞はコントロール群、PPH群全てにおいて存在しなかった。5)PPH症例の子宮体部筋層内では、C5a(CD88)受容体陽性細胞を多数認め、免疫組織化学2重染色にてC5a受容体陽性細胞は、好中球、マクロファージ、肥満細胞であることが判明した。6)PPH症例の子宮体部筋層では、子宮収縮関連タンパク質のコネキシン43とオキシトシン受容体の発現がコントロールに比較し有意に低下していた。

(2)C1インヒビター活性(非妊婦基準範囲70~130%)は、PPH群 $30.0 \pm 1.8\%$ であり、コントロール群 $62.0 \pm 2.0\%$ に比較し有意に低値を示した($P < 0.0001$)。

(3)臨床的羊水塞栓症に対しC1INH濃縮剤を投与した症例は、36歳、8経妊3経産、妊娠36週1日、選択的帝王切開後に性器出血を認め、Bakriバルーン充填後も、子宮は臍上3横指、軟で子宮弛緩を呈し、総出

血量は2100mlに及んでいた。本症例に対しC1INH濃縮製剤1000倍を静脈内投与したところ、子宮収縮は回復し性器出血も減少傾向を認めた。投与前C1INH活性は29%、投与30分後は72%(正常範囲内)に改善していた。現在、多施設共同研究を開始してC1INH補充の有効性の検証を進めており、さらに症例を蓄積して後産期出血に対する新たな治療レジメンを提案することを今後の目標としている。

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11件)

- 1) Oda T, Tamura N, Kanayama N. Japanese viewpoint on amniotic fluid embolism. Am J Obstet Gynecol. 2017 Feb 24. pii:S0002-9378(17)30336-8.
- 2) Tamura N, Farhana M, Oda T, Itoh H, Kanayama N. Amniotic fluid embolism: Pathophysiology from the perspective of pathology. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Apr;43(4):627-632.
- 3) Farhana M, Tamura N, Mukai M, Ikuma K, Koumura Y, Furuta N, Yaguchi C, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Kanayama N. Histological characteristics of the myometrium in the postpartum hemorrhage of unknown etiology: a possible involvement of local immune reactions. J Reprod Immunol. 2015 Aug;110:74-80.
- 4) Todo Y, Tamura N, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. Therapeutic application of C1 esterase inhibitor concentrate for clinical amniotic fluid embolism: a case report. Clin Case Rep. 2015 Jul;3(7):673-5.
- 5) Tamura N, Nagai H, Maeda H, Kuroda RH, Nakajima M, Igarashi A, Kanayama N, Yoshida K. Amniotic fluid embolism induces uterine anaphylaxis and atony following cervical laceration. Gynecol Obstet Invest. 2014;78(1):65-8.
- 6) Kanayama N, Tamura N. Amniotic fluid embolism: pathophysiology and new strategies for management. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jun;40(6):1507-17.
- 7) Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. C1 esterase inhibitor activity in amniotic fluid embolism. Crit Care Med. 2014 Jun;42(6):1392-6.

[学会発表](計11件)

- 1)田村直顕:危機的産科出血の子宮体部の組織解析から得られた Postpartum Acute Myometritis(PAM)という概念,第52回日本周

産期新生児学会学術講演会 2016

2)田村直顕:臨床的羊水塞栓症における子宮弛緩の病態解析,第66回日本産科婦人科学会学術講演会 2016

3)田村直顕:子宮型羊水塞栓症の子宮病理・第61回日本病理学会(第6回妊産婦死亡症例病理カンファレンス)2015

4)田村直顕:原因不明の後産期出血における病理学的特徴としての後産期急性子宮筋炎,第30回日本生殖免疫学会学術集会 2015

5)田村直顕:臨床的羊水塞栓症の子宮体部筋層の病理組織学的検討,第65回日本産科婦人科学会学術講演会 2014

6)田村直顕:臨床的羊水塞栓症におけるC1インヒビター活性の検討-新しい治療法C1インヒビターについて-,第24回産婦人科・新生児血液学会「産科的大量出血とその対策」2014

[図書](計10件)

1) 田村直顕:羊水塞栓症,今日の治療指針2017, p1299-1300, 2017 医学書院

2) 田村直顕:羊水塞栓症、産科婦人科疾患最新の治療2016-2018, p161-162, 2016 南江堂

3) 田村直顕:羊水塞栓症、救急医学 特集 母体救命 産科医とともに Vol.40 No.9. p1016-1020, 2016 へるす出版

4) 田村直顕:羊水塞栓症を知る!, LiSA Vol.23. No.11, p1076-1081, 2016 メディカル・サイエンス・インターナショナル

5)田村直顕,金山尚裕:羊水塞栓症,病理と臨床, Vol.32 No.5, p530-534, 2014 文光堂

[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

田村 直顕 (TAMURA NAOAKI)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号:90402370

(2)研究分担者

金山 尚裕 (KANAYAMA NAOHIRO)
浜松医科大学・医学部・理事
研究者番号：70204550

(3)研究分担者

谷口千津子 (YAGUCHI CHIDUKO)
浜松医科大学・医学部附属病院・診療助教
研究者番号：20397425