

Chorangiogenesis and placental oxygenation

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2010-10-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 鈴木, 一有 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1959

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博論第 468号	学位授与年月日	平成21年7月17日
氏 名	鈴木 一 有		
論文題目	Chorangiogenesis and placental oxygenation (胎盤血管腫症における胎盤酸素化)		

博士(医学) 鈴木 一 有

論文題目

Chorangiosis and placental oxygenation

(胎盤血管腫症における胎盤酸素化)

論文の内容の要旨

[はじめに]

胎盤は、胎児最大の臓器であり、着床から分娩に至るまで急速に発育する胎児に対する栄養ならびに酸素供給において中心的な役割を果たしている。したがって、胎盤機能を検討すること、とりわけ胎盤を病理組織学的に検査することは、母体および胎児の病態を理解するために極めて重要である。

酸素は母体から胎児へ供給される最も重要な物質のひとつである。母体から胎盤を介して胎児へ酸素が移行するプロセスにおいて、胎盤末端絨毛の中を走行する胎児由来血管(末端絨毛血管)は重要な役割を果たすと考えられている。生理的あるいは病的な種々の状況においてこの末端絨毛血管が過剰に増殖することが知られており *chorangiosis* (血管腫症)と呼ばれ、病理検査において単一の絨毛内に 10 以上の末端絨毛血管の増殖がみられるという *Altshuler* の基準により診断される。血管腫症は、子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧症候群、臍帯異常、胎児奇形などの合併症を有する妊婦の胎盤に多く認められるが、これらの合併症はいずれも胎児が低酸素環境となるリスクが高いとされている。興味深いことに、ヒマラヤなどの高地において妊婦が低酸素環境に曝された場合にも血管腫症が発症すると報告されている。このように血管腫症は、周産期合併症とりわけ母体あるいは胎児の低酸素環境と密接な関連がある可能性が想定されるが、その詳細な病態は明らかにされていない。

近赤外線分光法は、1977 年に発表された生体内の酸素を測定する技術である。今回我々は、近赤外線分光法を用いて母体腹壁から胎盤組織酸素化の評価を試み、分娩された胎盤を組織学的に検討し、血管腫症発症との関連を後方視的に検討した。

[対象と方法]

2005 年 1 月から 2008 年 10 月までに浜松医科大学医学部附属病院において妊娠から分娩まで管理した症例で、胎盤付着位置が腹壁に近く近赤外線分光法による解析が可能であり、かつ同意が得られた単胎妊娠 46 例および 2 絨毛膜性双胎妊娠 1 例を対象とした。胎盤病理の検討は分娩後施行し、血管腫症の診断は *Altshuler* の基準にて行った。胎盤組織酸素化の評価は母体腹壁から近赤外線分光法を用いて施行した。血液中のヘモグロ빈はその酸素化状態により、近赤外線の吸光度が変化する特徴がある。浜松ホトニクス社製 NIRO100 は、波長 775、825、850 および 905 nm の 4 種類の近赤外線を入射し、その反射光を分析する近赤外線分光法装置である。この分析により、Hb(ヘモグロビン)と HbO₂(酸素化ヘモグロビン)の濃度比を測定し、組織酸素化指標 Tissue Oxygenation Index (TOI)を以下の計算式に従って算出した。TOI = [HbO₂ / HbO₂ + Hb] × 100 (%)。統計解析は、3 グループ間の比較においては *Friedman test* ならびに *post-hoc test* を用い、2 グループ間の比較では *Student's t-test* を用いた。P-value にて 0.05 未満を有意差ありと判定した。

[結果]

単胎妊娠 46 例中 19 例が血管腫症ありと診断された。そのうち 14 例は子宮内胎児発育不全 (small for gestational age, SGA) の症例であり、5 例は正常発育児であった。他の 27 例では血管腫症を認めなかったが、うち 2 例は SGA の症例であり、25 例は正常発育児であった。血管腫症がない正常発育児 25 例の胎盤 TOI 値の平均値は $68.6 \pm 3.7\%$ であったが、血管腫症を認めかつ SGA を合併した症例ならびに血管腫症を認めたが胎児の発育は正常であった症例の胎盤 TOI 値の平均値は、それぞれ $76.3 \pm 2.8\%$ 、 $75.3 \pm 3.3\%$ と血管腫症を認めない症例に比べて有意に上昇していた。一方、2 絨毛膜性双胎の 1 症例においては、出生体重は 2096 g と 2552 g であり、1 児にのみ発育不全を認めたが、血管腫症は発育不全児の胎盤のみに認められた。興味深いことに発育不全児の胎盤 TOI は 72.0 % であり、血管腫のない正常発育児の 64.0 % よりも高値であった。

[考察]

今回の検討にて、血管腫症を合併した胎盤の組織酸素化指標は、血管腫症を合併しない胎盤よりも高値であることが判明した。

現時点での近赤外線分光法による分析では、胎児ヘモグロビンと母体ヘモグロビンを区別することはできないため、測定している胎盤組織酸素化指標は、胎児血および母体血の両方が影響していると考えられる。しかしながら、胎盤組織の構造から近赤外線によって検出される Hb (ヘモグロビン) と HbO₂ (酸素化ヘモグロビン) の大半は胎盤絨毛間腔を占める母体血であると考えられる。したがって、血管腫症を合併した胎盤では、母体から胎盤へ酸素が供給されているにもかかわらず、絨毛間腔を流れる母体血から絨毛血管を流れる胎児血への酸素拡散が何らかの機序により阻害されて十分に酸素が胎児血流へ供給されず、その結果として絨毛間腔を流れる母体血の酸素濃度が上昇している可能性が考えられる。このような胎児血流への相対的な酸素供給の低下に対して、酸素供給効率を向上させることを目的とした、いわば一種の代償作用として末端絨毛血管が過剰に増殖し血管腫症を呈する可能性が示唆された。

今回検討した血管腫症の症例の 19 例中 14 例 (73.7 %) において SGA がみられ、双胎症例においても SGA 児のみに血管腫症がみられたことから、血管腫症と SGA との間に強い関連があることが明らかとなった。血管腫症と SGA の病態形成との関連は今後の検討課題である。

今回の近赤外線分光法を利用した検討により、血管腫症の絨毛間腔の酸素濃度は正常な胎盤に比べて上昇していることが示された。すなわち、絨毛間腔を流れる母体血から末端絨毛血管を流れる胎児血流に十分に酸素が拡散しない病態により胎盤に血管腫症が形成される可能性が初めて明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

胎児・胎盤系の機能とその評価は妊娠の継続や胎児の発育と深く関連する。胎盤は胎児最大の臓器であり、着床から分娩に至るまで急速に発育する胎児に対する栄養ならびに酸素供給において中心的な役割を果たしている。母体から胎盤を介する酸素の移行において、その血管の生理的ないし病的状況における変動が注目されている。胎盤末端絨毛の中を走行する胎児由来血管 (末端絨毛血管) が過剰に増殖する chorangiosis (血管腫症) は、単一の絨毛内に 10 以上の末端絨毛血管の増殖がみられるという Altshuler の基準により病理診断される。血管腫症は、胎児の子宮内

発育不全、妊娠高血圧症候群、臍帯異常、胎児奇形などの合併症を有する妊婦の胎盤に多く認められ、胎児が低酸素環境と関連するとされている。ヒマラヤなどの高地において妊婦が低酸素環境に曝された場合にも血管腫症が発症するとの報告がある。このように血管腫症は、周産期合併症とりわけ母体あるいは胎児の低酸素環境と密接に関わっている可能性が想定されるが、その詳細な病態は明らかにされていなかった。

申請者らは生体内の酸素を測定するために近赤外線分光法を用い、母体腹壁から胎盤組織酸素化を評価し、胎盤の組織学的所見をも合わせ、血管腫症発症との関連を後方視的に検討した。

対象は2005年1月から2008年10月までに浜松医科大学医学部附属病院において妊娠から分娩まで管理した症例で、胎盤付着位置が腹壁に近く近赤外線分光法による解析が可能であり、かつ同意が得られた単胎妊娠46例および2絨毛膜性双胎妊娠1例である。胎盤の病理学的検討は分娩後施行し、血管腫症の診断はAltshulerの基準にて行った。胎盤組織化の評価のため母体腹壁から浜松ホトニクス社製NIRO100により、波長775、825、850および905 nmの4種類の近赤外線を入射しその反射光を分析することによりHb(ヘモグロビン)とHbO₂(酸素化ヘモグロビン)の濃度比を測定し、組織酸素化指標 Tissue Oxygenation Index (TOI) は $TOI = [HbO_2] / (HbO_2 + Hb) \times 100 (\%)$ で算出した。統計解析にはFriedman test、post-hoc test、Student's *t*-testを用い、*p*-value が0.05未満を有意差ありと判定した。

病理学的診断の結果では単胎妊娠46例中19例に血管腫症が認められた。そのうち14例は胎児が子宮内発育不全 (small for gestational age, SGA) の症例であり、5例の胎児発育は正常であった。他の27例では血管腫症を認めなかったが、うち2例はSGAの症例であり、25例は正常発育児であった。血管腫症がない正常発育児25例の胎盤TOI値の平均値は $68.6 \pm 3.7\%$ であった。血管腫症を認めた症例のうちSGAを合併した症例では $76.3 \pm 2.8\%$ 、胎児の発育は正常であった症例では $75.3 \pm 3.3\%$ であり、血管腫症を認めない症例に比べて有意に上昇していた。2絨毛膜性双胎の例においては、出生体重は2096 gと2552 gであり、1児にのみ発育不全を認めた。血管腫症は発育不全児の胎盤のみに認められ、胎盤TOIは72.0%であり、血管腫のない正常発育児の64.0%よりも高値であった。

今回の研究により、血管腫症を合併した胎盤の組織酸素化指標は、血管腫症を合併しない胎盤よりも高値であることが明らかとなった。近赤外線分光法による分析では、胎児ヘモグロビンと母体ヘモグロビンを区別することはできないが、胎盤組織の構造からその大半は胎盤絨毛間腔を占める母体血であると考えられる。血管腫症を合併した胎盤では、母体から胎盤へ酸素が供給されているにもかかわらず、絨毛間腔を流れる母体血から絨毛血管を流れる胎児血への酸素拡散が何らかの機序により阻害されて十分に酸素が胎児血流へ供給されず、絨毛間腔を流れる母体血の酸素濃度が上昇している可能性が考えられる。このような胎児血流への相対的な酸素供給の低下に対して、酸素供給効率を向上させることを目的とした。いわば一種の代償作用として末端絨毛血管が過剰に増殖し血管腫症を呈する可能性が示唆された。血管腫症の症例の多くにSGAがみられ、双胎症例においてもSGA児のみに血管腫症がみられたことから、血管腫症とSGAとの間に強い関連があることが示唆された。

審査委員会はこの研究が、近赤外線分光法を用いて絨毛間腔の酸素濃度を測定し、血管腫症では絨毛間腔における酸素濃度が正常な胎盤に比べて上昇していることを示し、胎児の発育との関連を検討し、母体血から末端絨毛血管を流れる胎児血流への酸素拡散の障害が生じている可能性を初めて明らかとした点を高く評価した。

審査の過程において、申請者に対し以下のような質問がなされた。

- 1) 血管腫症の概念について
- 2) 胎盤における血管の解剖学的構造および病理学的変化について
- 3) Altshuler の診断基準について
- 4) 近赤外線分光法による血中酸素濃度測定法について
- 5) 妊娠中の母体の管理法について
- 6) 血管における酸素拡散とその障害について
- 7) 双胎の分類やその評価法について
- 8) 子宮内発育不全の成因と併発する異常について
- 9) 絨毛間腔の血流異常と疾患発症の関連について
- 10) 対象者への倫理的配慮について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者	主査	大関 武彦		
	副査	堀内 健太郎	副査	馬場 聡