

胎盤病理所見を参考にした妊娠中期の流早産既往妊婦に対する反復早産予防の試み

著者	向 亜紀, 幸村 康弘, 金森 隆志, 村上 裕介, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕
雑誌名	静岡産科婦人科学会雑誌
巻	7
号	1
ページ	11-17
発行年	2018-03
URL	http://hdl.handle.net/10271/3318

胎盤病理所見を参考にした妊娠中期の流早産既往妊婦に対する 反復早産予防の試み

Attempt for prevent recurrence of subsequent preterm delivery in women with second trimester loss referencing placental pathologic findings

中東遠総合医療センター産婦人科¹、浜松医科大学産科婦人科学教室²

向亜紀^{1,2}、幸村康弘¹、金森隆志¹、村上裕介¹、幸村友季子²、古田直美²、谷口千津子²、杉原一廣²、伊東宏晃²、金山尚裕²

Department of Obstetrics and Gynecology, Chutoen General Medical Center¹

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of medicine²

Aki MUKAI^{1,2}, Yasuhiro KOHMURA¹, Takashi KANAMORI¹, Yusuke MURAKAMI¹, Yukiko KOBAYASHI KOHMURA², Naomi FURUTA², Chizuko YAGUCHI², Kazuhiro SUGIHARA², Hiroaki ITOH², Naohiro KANAYAMA²

キーワード：胎盤病理、絨毛膜羊膜炎、脱落膜炎

<概要>

妊娠中期の流早産既往妊婦は流早産を反復する高リスク群である。その原因としては子宮頸管無力症と絨毛膜羊膜炎(CAM)が多いと報告されているが、臨床経過のみで診断され、次回以降の妊娠では頸管縫縮術が施行される場合が多い。そこで我々は、妊娠中期の流早産既往妊婦に対し、流早産時の臨床記録に加え胎盤病理における炎症所見を評価し、次回以降の妊娠管理の参考とし、転帰を検討した。妊娠中期の流早産の既往があり、かつ流早産時の胎盤病理組織標本が存在する6例を対象とした。胎盤病理において、絨毛膜羊膜炎、脱落膜炎等の所見から「非炎症型」、「CAM 優位型」、「脱落膜炎優位型」に分類した。次回以降の妊娠において、「非炎症型」は子宮口開大の先行が推定され、頸管縫縮術を施行した。「脱落膜炎優位型」は、腔洗浄とウリナスタチン腔座剤挿入のみで妊娠

管理を行う方針とした。「CAM 優位型」は臨床所見を参考に、頸管縫縮術と腔洗浄を選択することとした。いずれも32週以降まで妊娠継続が可能であった。妊娠中期の流早産既往妊婦に対し、臨床経過に加えて胎盤病理所見を評価し次回妊娠を管理することは、反復流早産予防に対し有効である可能性が示唆された。

<緒言>

妊娠中期の流早産を既往に持つ妊婦は、流早産を反復するハイリスク群であると報告されている¹⁾²⁾⁴⁾。妊娠中期の流早産既往の原因として子宮頸管無力症と絨毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis: 以下CAM)を引き起こす上行性感染が多いと報告されている³⁾⁵⁾⁶⁾。しかし、子宮頸管無力症は明確な診断基準がなく、両者の鑑別が十分になされず、臨床経過のみで診断されている場合が多い。そのため、子宮頸管無力症と診断されている症例の中には、上行

性感染が先行し、子宮口が開大した例または子宮口開大が先行する真の子宮頸管無力症により胎胞膨隆が先行し、そこから直接的に絨毛膜羊膜への感染が起こった例が含まれている可能性がある(図1)。

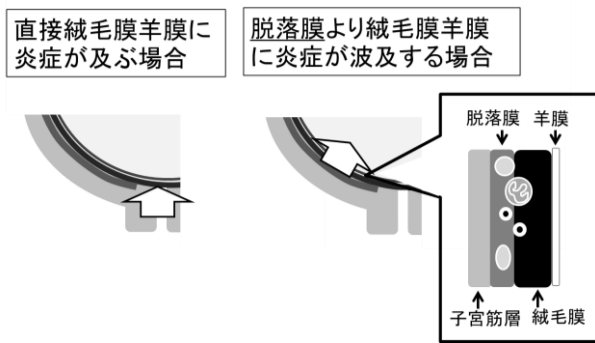


図1.上行性感染のパターン(概念図)

流早産に至った原因の検索が十分でないまま、次の妊娠の際に子宮頸管縫縮術が行われる場合が多く、流早産を反復する例も少なくない⁴⁾。そこで我々は、妊娠中期の流早産既往妊婦に対し、流早産時の臨床記録に加え、胎盤病理における炎症所見の特徴を評価した。その上で、子宮頸管無力症と上行性感染の鑑別を試み、次回以降の妊娠において子宮頸管縫縮の必要性を検討する参考とし、妊娠転帰につき検討を行った。

<方法>

1. 対象(図2)

2009年6月から2016年7月までに浜松医科大学附属病院で分娩した単胎の5251例中、妊娠14週0日から27週6日までの妊娠中期流早産の既往がある22例のうち、円錐切除既往、多胎妊娠、子宮奇形、母体合併症(妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群)、胎児異常(子宮内胎児発育不全、胎児奇形)、常位胎盤早期剥離症例を除外した14例を抽出した。そのうち、妊娠中期流早産時の胎盤病理標本が存在する6例を対象症例とし、妊娠管理と転帰につき検討した。

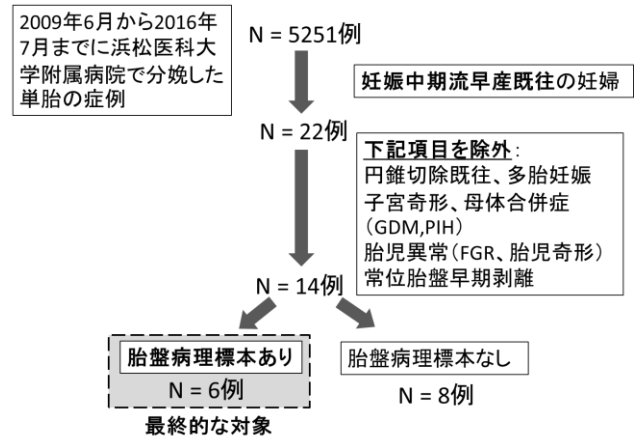


図2. 対象

2. 胎盤病理の検索内容と型分類:

1)妊娠中期流早産時の胎盤病理標本(HE染色)において、①Blanc分類に基づいた組織学的CAMのstaging⁷⁾、②脱落膜炎(Deciduitis)の有無およびそれらの炎症の程度の比較を行った。脱落膜炎の定義は「脱落膜に形質細胞やリンパ球の浸潤を認めるもの」^{8),9)}に加え、「絨毛への炎症の波及と脱落膜における組織壊死を伴うもの」とした。我々が流早産時の胎盤病理診断に用いる分類の概念図を以下に示す(図3)。

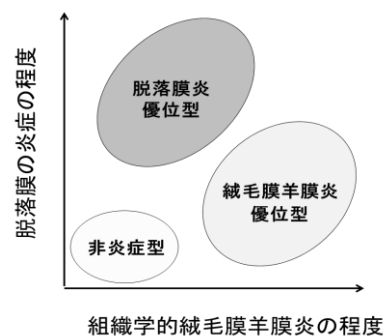


図3. 胎盤病理の分類の概念図

2)上記の胎盤病理の評価により、以下の3型に分類した。まずCAMの有無を確認し、CAM0~I度の場合は「非炎症型」とした。CAMII度以上の場合、絨毛への炎症の波及と脱落膜の組織壊死、形質細胞やリンパ球浸潤などの、胎盤剥離の際の炎症とは異なる脱落膜の炎症を認める場合、脱落膜からの上行性感染が原因であ

ると想定され、「脱落膜炎優位型」とした。一方、CAMがⅡ度以上でも、脱落膜炎の所見がないものは、羊膜上皮剥離所見といった絨毛膜羊膜の強い炎症を示唆する所見の存在と合わせて判断し「CAM優位型」とした(図4)。

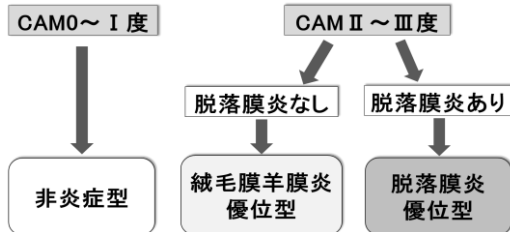


図4. 胎盤病理による型分類

3. 次回以降の妊娠における管理方法(図5)：

「非炎症型」は子宮口開大の先行が想定され、子宮頸管縫縮術を施行する方針とした。「脱落膜炎優位型」は、縫縮により炎症を助長する可能性があり、子宮頸管縫縮術は施行せず、腔洗浄とウリナスタチン腔坐剤挿入にて管理とした。「CAM優位型」は、臨床経過と併せて検討し、子宮口開大が先行したと推定される場合は、子宮頸管縫縮術を施行する方針とした。

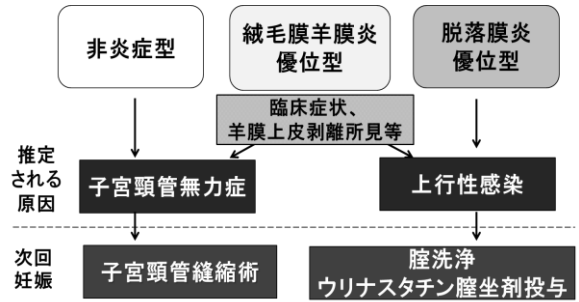


図5 当科における.妊娠中期流早産既往妊婦の管理

<成績>

各症例の分類と転帰を表1に示す。非炎症型は2症例、CAM優位型は1症例、脱落膜炎優位型は3症例であった。各群における流早時の胎盤病理写真を図6に示す。

非炎症型の組織では羊膜、脱落膜ともに、ほとんど炎症所見を認めなかった(図6a,b)。早産の原因として頸管無力症が推定され、次回妊娠は予防的頸管縫縮術を行い、38週、33週で分娩に至った。

CAM優位型の組織では絨毛膜羊膜、特に羊膜上皮に強い炎症細胞浸潤が見られる一方脱落膜炎は軽度であった(図6c,d)。症例3では第1子妊娠時19週胎胞膨隆、自然破水し、流産に至

症例番号	1	2	3	4	5	6
妊娠歴	1G0P	3G2P	1G0P	3G0P	3G0P	1G0P
流早産の詳細	23週 前期破水	15週 胎胞膨隆	19週 胎胞膨隆	14週 自然流産	18週 前期破膜	19週 前期破水
CAM (好中球浸潤)	-	-	+	+	+	+
脱落膜炎 (リンパ球、形質細胞浸潤、組織壊死)	-	-	-	+	+	+
型分類	非炎症型		CAM型	脱落膜炎優位型		
次回妊娠の管理方針	子宮頸管縫縮術		↓	腔洗浄 ウリナスタチン腔坐剤挿入		
次回妊娠分娩週数	38週	33週	37週	36週	38週	41週
胎盤肉眼所見	卵膜混濁 なし	卵膜混濁 なし	卵膜混濁 なし	卵膜混濁 なし	卵膜混濁 なし	卵膜混濁 なし

表1. 症例の詳細・次回妊娠の転帰

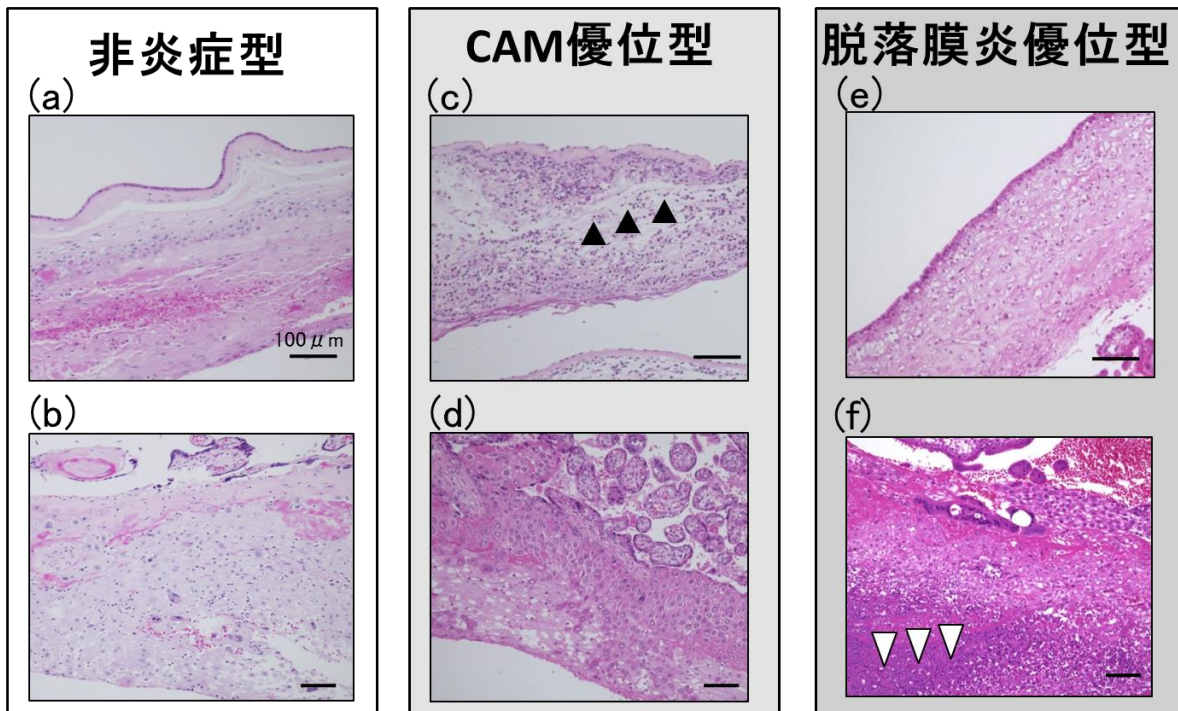


図6: 胎盤組織図(HE染色) (a),(c),(e); 卵膜roll、(b),(d),(f); 脱落膜部

(a,b):症例1、(a): 羊膜は破綻なく保たれており、炎症所見は認めない。
 (b): 脱落膜部にも炎症細胞の浸潤を認めず、組織像は正常に保たれている。
(c,d)症例3、(c): 羊膜に高度の好中球の浸潤を認め(▲)、絨毛膜にも炎症細胞は多く認められる。
 羊膜の剥離所見も認められた。(d): 脱落膜部には好中球やリンパ球などの炎症細胞の浸潤は軽度
 であり、組織壊死も認めなかった。
(e,f):症例4、(e): 羊膜、絨毛膜ともに全体的に炎症細胞の浸潤を認めている。
 (f): 好中球の浸潤とリンパ球を認め、壊死組織も認められており、高度な脱落膜炎を認める(▽)。
 CAM型と比較すると脱落膜炎の所見が著しいのが特徴である。

った。胎盤病理は CAMⅢ度を認め、特に羊膜
 上皮剥離所見といった絨毛膜羊膜の強い炎症所
 見を認めることから、胎胞膨隆が先行し、後直
 接的に絨毛膜羊膜に感染を起こした可能性を推
 定した。次回妊娠では 16 週で子宮頸管縫縮術
 を施行した。縫縮後内子宮口の陥入像がみられ
 たため入院のうえ膣洗浄を継続し、37 週で分
 娩に至った。

脱落膜優位型では子宮内膜側からの炎症の波
 及を示唆する脱落膜の炎症所見を認めた(図
 6e,f)。症例 4 では妊娠 14 週に自然流産し、そ
 の胎盤組織において組織学的 CAM と共に脱落
 膜に壊死を伴う好中球浸潤像を認めた。絨毛膜

羊膜と比較して脱落膜の炎症所見が著しく強く、
 「脱落膜炎優位型」と判断した。このため次回
 妊娠は頸管縫縮を行わず、12 週より膣洗浄と
 ウリナスタチン膣錠挿入にて妊娠管理を行い
 30 週入院、32 週に破水となるも 36 週に分娩
 となり、生児を得た。

それぞれ図 5 に示した管理方針に従い妊娠
 管理を行ったところ「非炎症型」で 1 例 33 週
 の早産、「脱落膜炎優位型」で 1 例 36 週の早
 産があったが、それ以外の症例ではすべて 37
 週以降の満期産にて分娩となった(表 1)。い
 ずれも臨床的に母児の感染兆候はなく、またす
 べての症例の胎盤は肉眼的に卵膜混濁や脱落膜の

フィブリン沈着など感染を疑うような所見は認められなかった。

<考察>

早産の危険因子は多様であるが、その一つに妊娠中期の流早産既往が挙げられている¹⁰⁾。

Andrea らは、前回妊娠 14 週～23 週での流早産の既往がある例は前回満期分娩の例に比べて約 11 倍も 23 週未満の流早産を反復する率が高いと報告している¹⁾。Goldenberg らは、19 週～22 週の流早産において 62%が次回も早産を繰り返すと報告している²⁾。妊娠中期流産は生児を得られず、また妊娠 28 週未満の早産は、正期産と比較して脳性麻痺の Odds 比が 33.5 と高い¹¹⁾¹²⁾。そのため、流早産に至った原因を検索したうえで、次回妊娠への予防策を講じることは非常に重要であると考えられる。

妊娠 32 週未満の早産の原因としては子宮頸管無力症と CAM が多いことが知られている³⁾⁵⁾⁶⁾。子宮頸管無力症は、産科婦人科用語集・用語解説集では「外出血や子宮収縮などの、切迫流早産兆候を自覚しないにもかかわらず子宮口が開大し、胎胞が形成されてくる状態である」と記載されている¹³⁾が、明確な診断基準がなく、正確に診断することは困難である¹⁴⁾。多くの場合、臨床経過から子宮頸管無力症と診断し、子宮頸管縫縮を行っていると考えられる。しかし、子宮頸管縫縮術を施行したとしても早産予防効果を示していないとの報告もある⁴⁾¹⁵⁾。その一因としては、胎盤病理の検索が十分になされておらず、子宮頸管無力症と診断されている症例の中には CAM や脱落膜炎が存在する例も含まれている可能性も考えられる。また、CAM については、Blanc 分類⁷⁾をはじめとする重症度分類はあるが、臨床の重症度は必ずしも反映しておらず、炎症が強く出ている部位の

検索や急性か慢性炎症かといった炎症の特徴の検索が不十分である¹⁶⁾。CAM の原因の一つとして、上行性感染・炎症の波及が考えられるが¹⁷⁾、その中には、子宮頸管無力症による胎胞膨隆が先行して感染が起こった例や、脱落膜炎から絨毛膜に炎症が波及する例も含まれると考えられる¹⁸⁾(図 1)。そのため、我々は胎盤病理の炎症所見の有無や特徴に着目し、妊娠中期流早産に至った原因を推定した上で次回妊娠への管理方針を立案することとした。具体的な例として、CAM、脱落膜炎がない例は、子宮頸管無力症が原因であると推定し、次回妊娠において子宮頸管縫縮を行った。また CAM が存在する症例において、子宮口開大または胎胞膨隆のエピソードがあり、羊膜上皮の剥離所見等を伴う例では、子宮頸管無力症が先行し、露出した羊膜から感染が起きた可能性が高く、そのような例には縫縮術を行うこととした。また CAM が存在し、かつ強い脱落膜炎が存在する場合、頸管縫縮によってかえって炎症を助長してしまう可能性がある。妊娠前または妊娠中に子宮内膜炎¹⁹⁾や細菌性膣炎や脱落膜ポリープなどからの慢性的な上行性感染による炎症細胞の浸潤によりサイトカインが分泌され¹⁸⁾、子宮収縮を惹起し、絨毛膜へ炎症が波及すると考えられる。脱落膜炎の所見は慢性的な上行性感染を示唆する非常に重要な所見であると考えられる。そのため、我々は、強い脱落膜炎を認める症例では、炎症のコントロールを優先させ子宮頸管縫縮術を行わず、膣洗浄とウリナスタチン膣錠挿入にて妊娠継続を図る方針とした。Kanayama らの報告によるとウリナスタチン膣坐剤は炎症性サイトカインの抑制作用を有していると報告されており²⁰⁾²¹⁾²²⁾、膣洗浄の際、使用する方針としている。今回脱落膜炎優位型の 3 例にお

いて、次回分娩後の胎盤の肉眼的所見では膜の感染の所見が認められなかったのは、腔洗浄、ウリナスタチン腔坐剤投与を行っていた効果がある可能性も示唆される。

今回の我々の検討結果、対象となった6例においては、32週未満での分娩は0%であった。一方、24週未満の流早産の既往があり、胎盤病理が存在しない例は8例あった。8例中、次の妊娠において24週の早産が1例、28週の早産が1例あるが、いずれも頸管縫縮はされていない。これら流早産時の胎盤病理が存在しない8例での32週未満の反復流早産率は25%であった。これに対し胎盤病理検査を行った6例では32週未満の早産はなかったため、妊娠中期の流早産既往妊婦に対して、臨床経過に加えて胎盤病理所見を用いて次回妊娠時の妊娠管理方法を検討することは反復流早産の予防戦略を立案する上で、有効である可能性が示唆された。

<結論>

妊娠中期の流早産既往妊婦に対して、臨床経過に加えて、胎盤病理における炎症所見の特徴を考慮して、子宮頸管無力症と上行性感染の鑑別を試み、子宮頸管縫縮術あるいは保存的管理を行い、比較的良好な臨床成績を得た。妊娠中期の流早産既往妊婦に対して、臨床経過に加え、胎盤病理における炎症所見の特徴を考慮して次回妊娠を管理することは有効である可能性が示唆された。

<参考文献>

- 1) Edlow AG, Srinivas SK, Elovitz MA. Second trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? *Am J Obstet Gynecol* 2007; 58 : e1-6
- 2) Goldenberg RL, Mayberry SK, Copper RL et al. Pregnancy Outcome Following a Second-Trimester Loss. *Obstet Gynecol* 1993; 81(3) : 444-446
- 3) 松田義雄. 妊娠中期の早産予防戦略を施行した、妊娠32週未満の単体早産2,500例におけるcase-control study. *日産婦誌* 2005; 57, 1567-1572
- 4) 内田崇史, 長谷川雅明. 妊娠中期までの流早産を反復した症例の検討 *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2014, 50 ; 141-143
- 5) 長谷川ゆり, 吉田敦, 築山尚史, 他. 後期流産の原因と次回妊娠への対策 *日周産期・新生児会誌* 2014 ; 50 : 139-140
- 6) Allanson B, Jennings B, Jacques A, et al. Infection and fetal loss in the mid-second trimester of pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2010; 50: 221-225
- 7) Blanc WA. Pathology of the placenta, membranes and umbilical cord in bacterial, fungal and viral infections in man. *Monogr Pathol* 1981; 22: 67-132
- 8) Frederick RK, Raymond WR, Deborah JG. Inflammation and Infection. Donald West King(eds): *Placenta pathology*, 3rd edition. 2004, ARP, Washington, DC, 108-111
- 9) Khong TY, Bendon RW, Redline RW, et al. Chronic Deciduitis in the Placental Basal Plate: Definition and Interobserver Reliability. *Hum Pathol* 2000; 31: 292-295
- 10) Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 405-15.
- 11) Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, et al. Mortality rates for extremely low birth

- weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics*. 2009; 123 : 445-450
- 12) Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstet Gynecol* 2006; 108 :1499-1505
- 13) 産科婦人科用語集・用語解説集 (日本産科婦人科学会編, 改定新版, 2013年)
- 14) 産科婦人科ガイドライン 産科編 2014 CQ301
- 15) Rust OA, Atlas RO, Reed J, et al. Revisiting the short cervix detected by transvaginal ultrasound in second trimester: why cerclage therapy may not help? *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1098-1105
- 16) 有澤正義. 臨床胎盤学 1-2 Blanc の子宮内感染; 金芳堂 東京 2013; 84-93
- 17) Ghidini A, Salafia CM. Histologic placental lesion in women with recurrent preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 547-550
- 18) Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, et al. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Semin Neonatol*. 2002; 7: 259-74.
- 19) Edmondson N, Bocking A, Machin G, et al. The prevalence of chronic deciduitis in cases of preterm labor without clinical chorioamnionitis. *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12: 16-21
- 20) Kanayama S, Yamada Y, Onogi A, et al. Molecular structure and function analysis of bikunin on down-regulation of tumor necrosis factor- α expression in activated neutrophils. *Cytokine* 2008; 42: 191-197
- 21) Kanayama N, Selina K, Terao T. The effect of urinary trypsin inhibitor of uterine muscle contraction and cervical maturation. *Trophoblast Res* 1999; 13 : 415-425
- 22) Kanayama N, Emad EM, Abdul H, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses premature cervical ripening. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60: 181-186