
周産期学シンポジウム No.27

[別刷]

日本周産期・新生児医学会

第27回周産期学シンポジウム記録集

平成21年1月16, 17日 (於：郡山)

会長：大戸 齊

メジカルビュー社

胎盤病理からみた FGR (IUGR)

大阪府立母子保健総合医療センター検査科¹⁾ 産科²⁾ 新生児科³⁾

中山 雅弘¹⁾ 桑江 優子¹⁾ 松岡 圭子¹⁾ 濱中 拓郎²⁾
末原 則幸²⁾ 和田 芳郎³⁾ 北島 博之³⁾

はじめに

FGR (IUGR) は、母児の異常の発現形と考えられ、その成因を知ることは妊娠中の母児管理に重要である。児の娩出時期、娩出方法を考慮するうえでも必要となる。病態を知ることにより、今後の治療への手がかりとなることも多い。

これまでFGR (IUGR) に関する検討を行い、FGR (IUGR) と関連する新たな胎盤病変や、いくつかのFGR (IUGR) 関連病変を整理し、再分類することとした¹⁾。表1に示す。母体—胎盤系の異常を大きく分けて、1と2に分類した。簡単には、虚血型とフィブリン型と考えてもよい。肉眼的異常として、胎盤の形態異常と腫瘍性の異常とに分類した (分類 3, 4)。染色体異常や多発奇形症候群に伴う絨毛異常は分類5とした。子宮内感染症では、絨毛膜羊膜炎 (CAM) はFGR (IUGR) に関与しないと考え、分類に反映していない。血行性感染症は、サ

イトメガロ症など、ときに強いFGR (IUGR) を伴うので分類に入れた (分類6)。絨毛の血管障害型のFGR (IUGR) の存在を認識することは重要である。その病因や予後および次回の繰り返しについて今後検討の必要性がある (分類7)。臍帯因子は、分類8とした。胎盤病理で異常が見出せない症例も分類に含めている (分類9)。

以下、この分類の順に詳細を示す。

Pregnancy related hypertension and/or ischemic lesions

1 胎盤虚血性病変の肉眼所見

胎盤の虚血性病変では、胎児も胎盤もともに小さくなる。胎盤の虚血性変化による病変は最も高率である。虚血性病変は、母体面ではコチルドンの中心に、硬化病巣が認められる。見るよりも触診のほうが分かりやすいことも多い。ときにはあたかも動脈瘤のような外観を呈す

表1 原因別にみたFGR(IUGR)の分類

1. Pregnancy related hypertension and / or ischemic lesions
2. Maternal collagen disease and coagulation disorder ; fibrin deposition / maternal surface infarct.
3. Placental macroscopic abnormality ; Breus' mole, circumvallate, and circummarginate etc
4. Placental tumors ; chorioangioma, mesenchymal dysplasia
5. Immature and dysmature villi consistent with fetal anomalies
6. Maternofetal infection ; cytomegalovirus infection
7. Villitis (of unknown origin) / hypovascular villi and / other villous abnormalities
8. Umbilical cord factor ; abnormal insertion, single umbilical artery (SUA)
9. No placental abnormality

る。多発性の梗塞あるいは巨大梗塞を示し、その梗塞の形を剖面像で見ると、母体面を底辺とする2等辺3角形の形をとる（図1）。胎盤の病変の大きさとFGR（IUGR）との関係について、例えば血栓や、フィブリンのような基礎に虚血性の変化のない例では、これらの病変が胎盤全体の1/3以上を占拠してはじめて胎児に発育遅延が起こるが、梗塞の場合は、基礎に虚血性の病変があるので、肉眼的な梗塞が約10%を超えると胎児に影響がみられる。

2 胎盤虚血性病変の組織所見²⁾

組織的には絨毛の壊死とその周辺に合胞体結節（syncytial knots）の増加がみられ（図2）、絨毛周囲にはフィブリンの沈着がたよくみられ、その中にいわゆるX細胞の増加（梗塞部内に出現する、大きな核をもつ巨細胞で、絨毛外栄養膜細胞—intermediate trophoblastの集団である）がみられる。これらの所見は梗塞が肉眼的

に捉えられない部分においても認めうる。以上述べた所見は虚血性変化をきたす母体合併症にほぼ共通にみられるものである。妊娠高血圧症候群がその代表的なものであり、重症の妊娠高血圧症候群やその他の虚血性病変を生じる母体合併症（殊にFGR（IUGR）を伴うとき）ではほぼ必発の所見である。さらに高度になると、絨毛の異形成と顕著な合胞体結節（絨毛の全面から未熟な合胞体芽が出芽しているかのような現象）がみられる。非常に強いFGR（IUGR）を伴っている。

3 胎盤床の病態生理および胎盤病理との比較

胎児の栄養膜細胞には絨毛の外層を形成するものと、脱落膜や筋層に移動する絨毛外栄養膜細胞と2種類が認められる。後者はまた、間質性絨毛外栄養膜細胞と血管内絨毛外栄養膜細胞に分けられる。

間質性絨毛外栄養膜細胞は、まず脱落膜内の血管周囲へ進入し、8週で20%に、16～18週で60%程度に胎盤床

図1 虚血性変化の胎盤

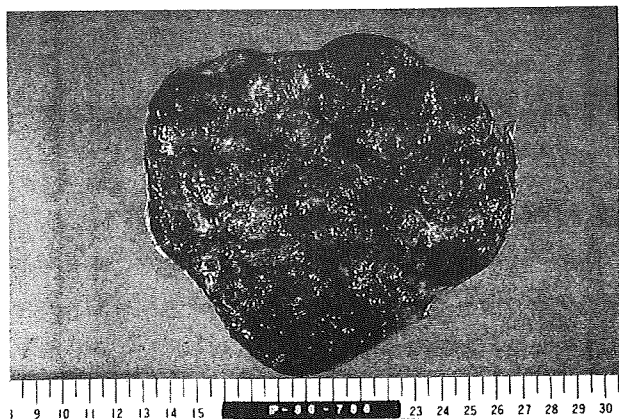
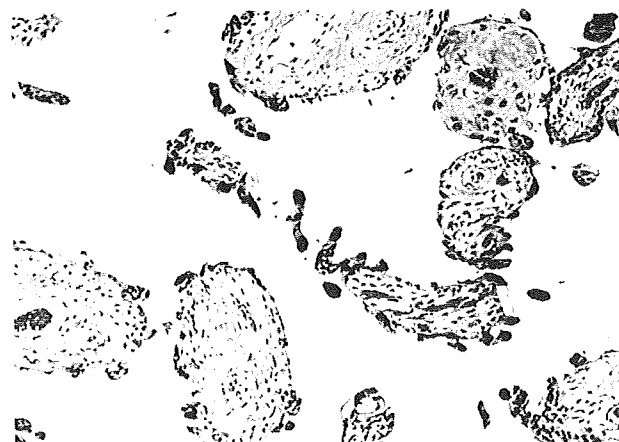
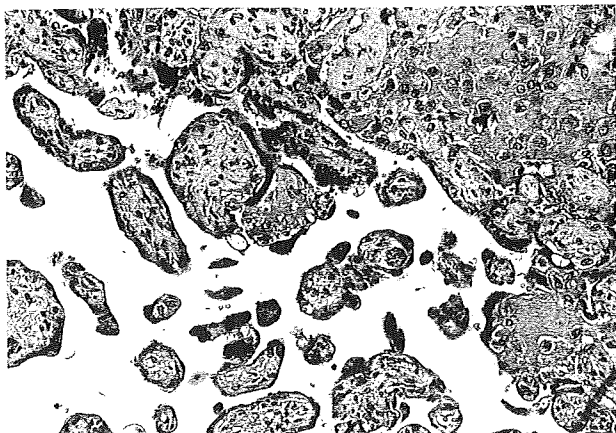


図2 虚血性変化の組織像



の螺旋動脈周囲に認められるという。

血管内絨毛外絨毛膜細胞は4~6週に早くもみられ、10週までに筋層内の血管に到達しているといわれる。16~18週では、1/3の例の胎盤床の血管内にあるといわれる³⁾。以前より、この栄養膜の浸潤は、二峰性であるといわれてきた。すなわち、10週頃と15~16週頃に、二度にわたって強い浸潤があるというものである⁴⁾。しかし、最近の報告では、7~20週にわたって持続的に栄養膜細胞の浸潤が起こっているとする報告もみられる⁵⁾。これらの過程により、螺旋動脈の血管壁の筋層や弾性線維は破壊され消失する。その結果血管は拡張し、胎盤へ

多くの血液を供給できることとなる。これがいわゆる子宮胎盤動脈の生理学的変化であり、この変化が起こらないとき、血管の構造は正常血管のそれに近いわけであるが（壁の筋層や弾性板は破壊されていない）、拡張ができず胎児胎盤に十分な血液を送ることができない（図3、4）。この生理学的変化の欠如と妊娠高血圧症候群の発症には密接な関係があるとされている。すなわち、妊娠高血圧症候群は、妊娠の中期の栄養膜細胞の移動不足により、早くから“準備された”状態であるという点は非常に興味深い。

当科の症例で、帝王切開時に採取された胎盤床と娩出

図3 子宮胎盤循環
(文献6より引用)

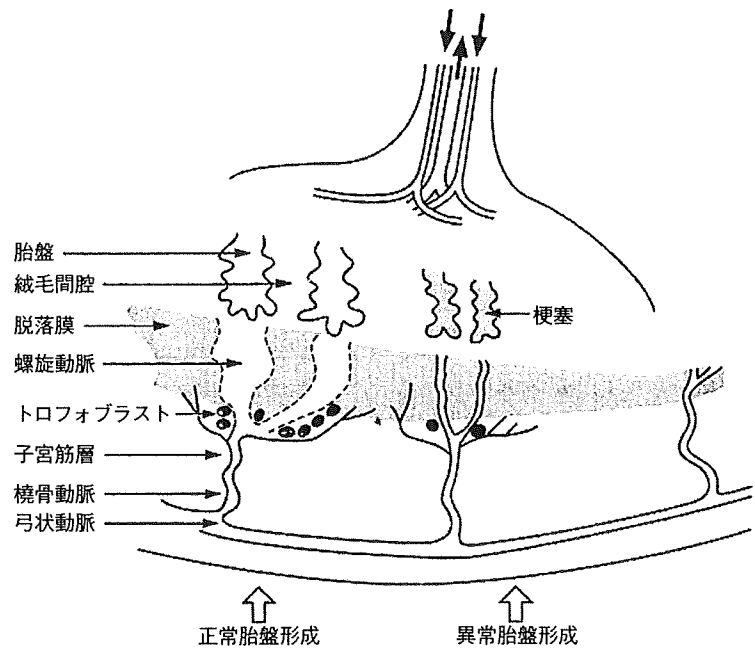
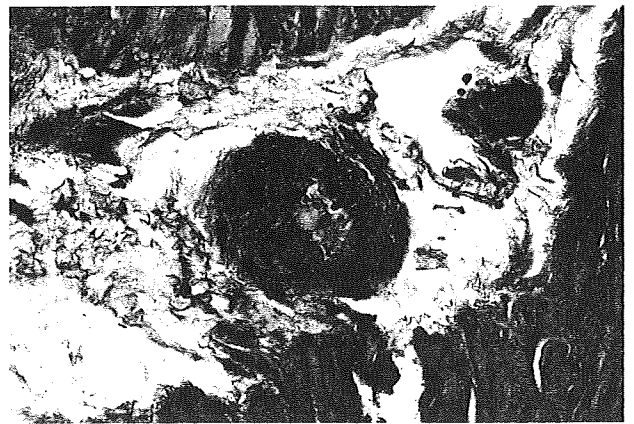


図4 トロフォブラストの浸潤を伴う生理学的変化（左）と生理学的変化の欠如（右）



胎盤病理との関連を解析した。胎盤床と胎盤の病理検査がなされた74症例を対象とした。表2は解析結果のまとめである。妊娠高血圧症候群を代表とする虚血性病変を有する胎盤がpoor physiologic changeと関連していることがうかがわれる。正常組織をもつFGR (IUGR)の胎盤はすべて、生理的变化のみられる胎盤床であった。その他のFGR (IUGR) 病変の胎盤床の所見も興味深いのが数も少ないので今後の検討課題としたい。

これらの血管の病変が血栓や血管の破綻による出血を起こすことにより、梗塞や、早剥や、胎盤後血腫が妊婦の高血圧性疾患において高率に起こる。しかしながら、これらの晩期に起こる出来事が劇的であり、副現象として胎児の生命を—ときには母体までも—脅かすことを記憶しておかねばならない。基礎的により重要なことは、前子癇—子癇症やFGR (IUGR) そしておそらく分娩前の出血の症例のように多くの疾患において、初期または中期の胎盤の形成と伸展の時期にこれらの血管病変が組み込まれていると理解することである。

今後、妊娠高血圧症候群の病因解明や、治療、予防に、かかる観点から追及することも必要である。

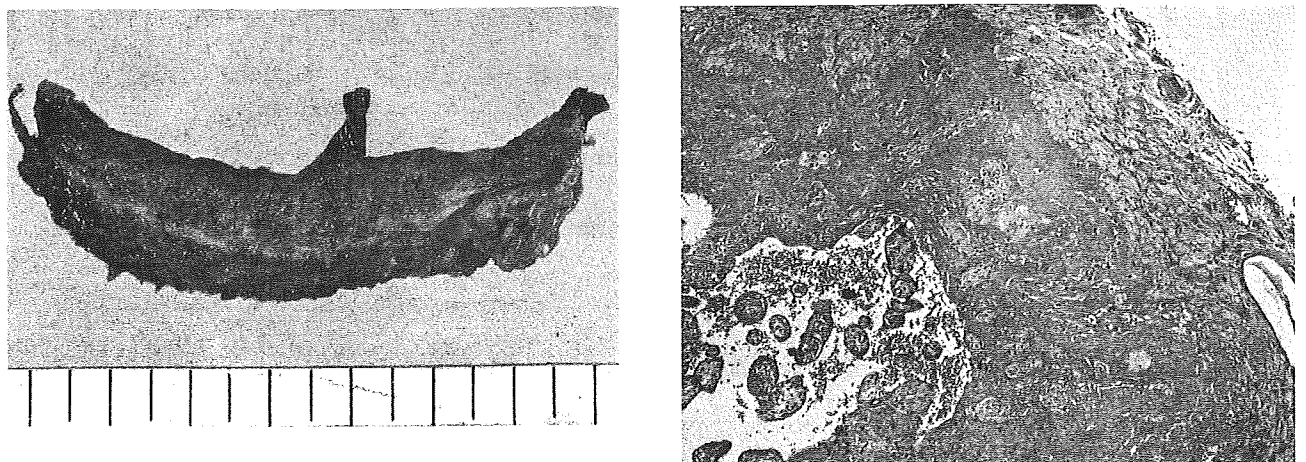
Maternal collagen disease and coagulation disorder ; fibrin deposition / maternal surface infarct⁶⁾

胎盤内のフィブリンの沈着は、その部位により最初の報告者の名が付けられている。例えば、絨毛膜下のフィブリンはLanghans' striaeといい、母体面近くのフィブリンはNitabuch's fibrinと命名されている。母体面のフィブリンが梗塞を伴う場合に、maternal floor infarctionと呼ばれ、母体の膠原病や凝固異常症を示唆する所見とされている(図5)。Rohr's fibrinは、胎盤実質内の絨毛間フィブリンの別名であるが、まれにこのフィブリンが広範囲に、ときには胎盤の全面に沈着する場合がある(図6)。診断的には、胎盤の断面が、弥漫性に粗くかつ硬くなっており、2カ所以上とられた切片において上述したRohr's fibrinがほぼ全面に認められるものとする。母体の膠原病などの関与がみられることもあり、母体血の過凝固状態とも関連しているのではないかと推測している。前期流産症例では、次回も流産が繰り返すかが重要課題である。繰り返すIUFDの例に抗カルジオリピン抗

表2 胎盤床の生理学的変化の有無とFGR (IUGR) の分類との比較

	Placental bed	
	Normal	Poor
1. Ischemic lesions	4	32
2. Collagen disease / fibrin	7	4
3. Breus'mole, etc	1	2
4. Placental tumors	1	0
5. Umbilical cord factor	1	0
6. Maternofetal infection	1	0
7. Villitis, villous abnormalities	6	1
8. Immature and dysmature	3	2
9. Normal placental pathology	9	0

図5 Maternal floor infarctionの肉眼像(左)と組織像(右)



体が高値を示す症例があるが、これらの胎盤では、絨毛の周囲の合胞体性栄養膜細胞にフィブリンが沈着し、その部位に免疫グロブリンの沈着がみられることが多い。我々はこれをperivillous fibrinoid change (PVFC) と名付けている (図6)。ACAが高値になるほど、このPVFCが頻回に認められる。この像は、いわゆる妊娠高血圧症候群に伴う虚血性病変とは病因論的に違うと考えられる。これらを伴ったFGR (IUGR) を分類2とした。

Placental macroscopic abnormality ; Breus' mole, circumvallate, and circummarginate etc⁶⁾

巨大絨毛膜下血腫にはBreus' moleという別名があり、血腫の厚さは通常2cm以上あり、胎児面から見ると凹凸が必ず見える。胎盤全体の厚さもこのBreus' moleの時には非常に厚くなっていることが多い。胎盤早期剥離や辺縁出血などが合併することもあるが、典型例は早剥のときの所見と止血・凝固の検査所見は異なっているようである。子宮内胎児死亡や強い発育遅延をきたす (図7)。この病変は、通常次回の妊娠に繰り返すことはないと考えられている。

卵の付着異常と考えられている疾患に有郭胎盤 (circumvallata) と画縁胎盤 (circummarginate) がある。画縁胎盤はよくみかけるものである。剖面の模式図で説明すると胎児血管をもつ絨毛板よりも胎盤実質のほうが長いときこのようなことが起こる。そのとき襞が形成されるものがcircumvallataで襞がないのが circummarginate

である。外側の部分には絨毛膜を有さないので、造影剤を注入すると中心部のみに胎児血管が認められる。臨床的に意味のあるのはcircumvallataでありFGR (IUGR) および早産の原因となる (図8)。

Placental tumors ; chorioangioma, mesenchymal dysplasia

胎盤の腫瘍として最もよくみられるのは血管腫である。小さなものまでとりあげると、500例に1例位の割合でみつかるが、FGR (IUGR) を起こすほどの巨大血管腫はかなりまれである。

部分胞状奇胎と類似する間葉性異形成胎盤 (mesenchymal dysplasia) は、絨毛性疾患の定義にしたがうと胞状奇胎に分類されるが、ほとんどすべての絨毛内に胎児の血管がみられ、かつトロフォブラストの増殖はないなど、腫瘍性変化の像は乏しく、循環障害を基盤に発生した病変が存在する (図9)。本例の特徴は以下のとおりである。

- ①一個の胎盤としての形態を備えている。
- ②肉眼的には部分胞状奇胎に類似する。
- ③血管の走行は蛇行し異形成の概観を呈する。
- ④水腫様変化の絨毛には血管がある。トロフォブラストの増殖はない。
- ⑤絨毛血管内に間葉系の細胞の増生があり、血管内には多発性の血栓がみられる。
- ⑥胎児はSFD (FGR (IUGR)) であるが、まったく奇形はない。

図6 Rohr's fibrinの肉眼像 (左) とPVFCの組織像 (右)

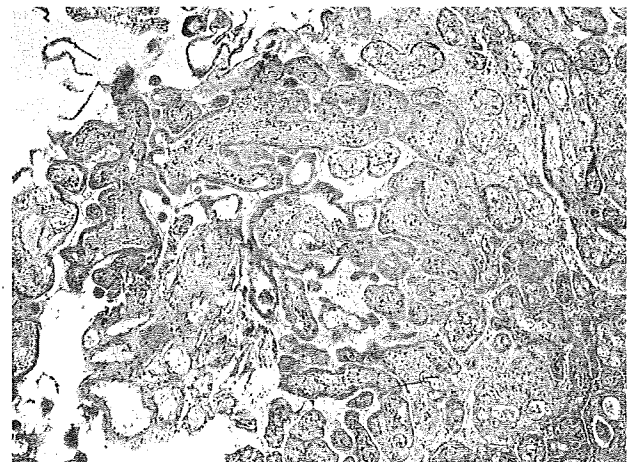
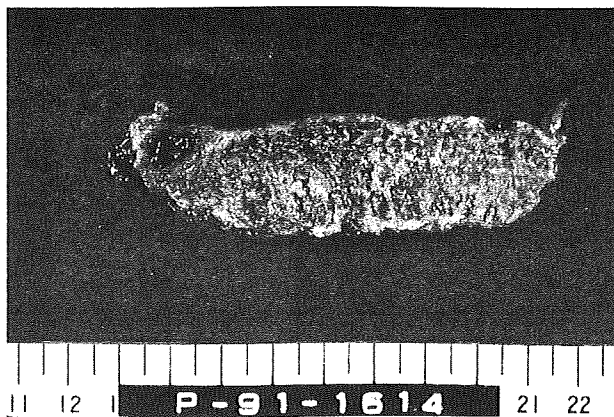


図7 Breus' mole

胎児面では粗大な凹凸を示し（左）、断面では絨毛膜下に巨大な血腫を示す（右）。

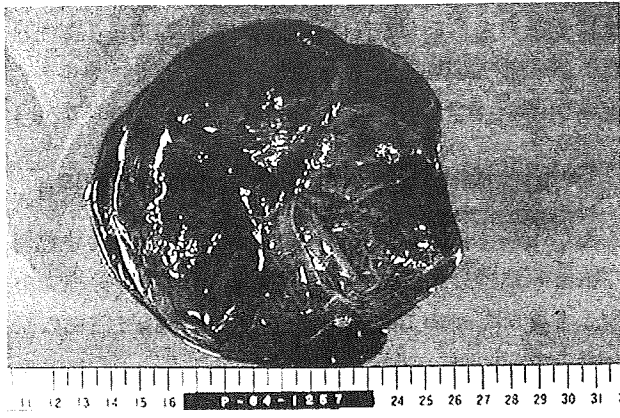
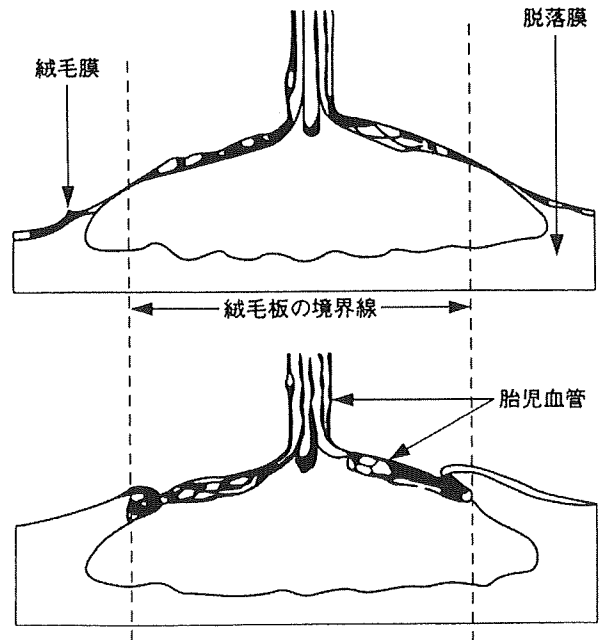
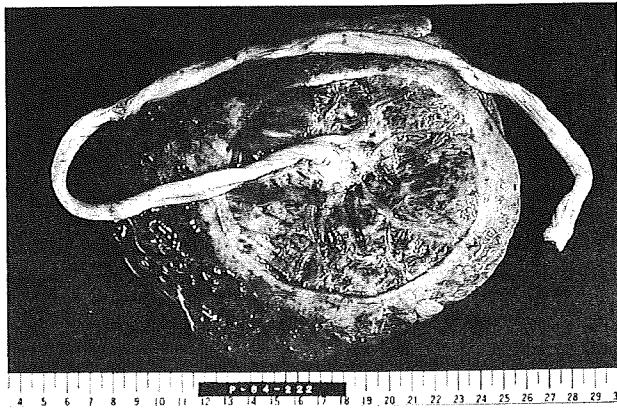


図8 CircummarginateとCircumvallate



circummarginate (上) と circumvallate (下) の模式図 (文献6) より引用

Immature and dysmature villi consistent with fetal anomalies

未熟絨毛とは絨毛の分化がその週数より以前の像を示すものである。異形成絨毛とは大型で異常な絨毛であり、正常の発育過程ではみられないものをいう (図10)。これらは、FGR (IUGR) の胎盤において出現頻度が高く、これら

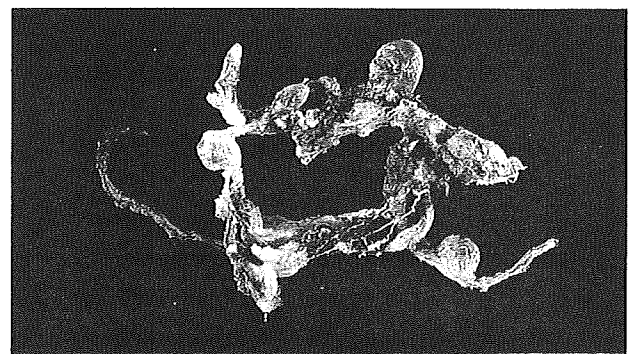
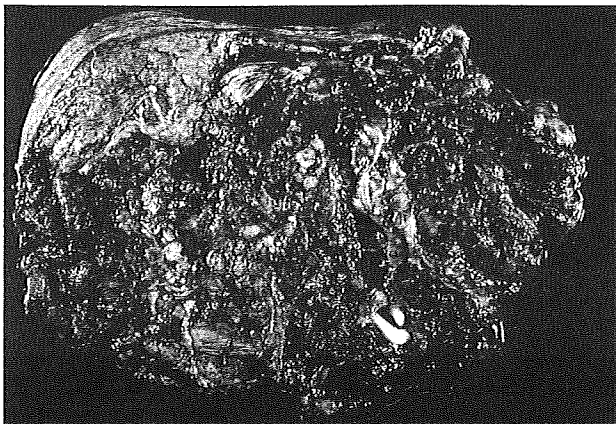
の所見と胎児の奇形症候群や染色体異常と密に相関する。

Maternofetal infection : cytomegalovirus infection

子宮内感染症として胎盤で絨毛炎を起こすものは、サイトメガロウイルスや風疹ウイルスである。サイトメガ

図9 Mesenchymal dysplasia

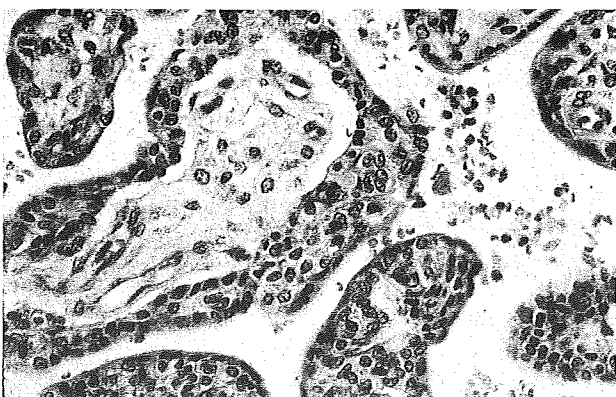
母体面では大部分が嚢胞状、各々の嚢胞内には血管を認める (上)。組織的に嚢胞状の絨毛には血管があり、またときに間葉系細胞の増生が見られる (下)。



14 15 16 P-88-141 23 24 25



図10 Immature villi (左) とDysmature villi (右)



ロウイルス感染症の場合、特徴的な封入体が胎盤の絨毛にみられる。この封入体の特異性は高いが、感度は低い。その他の診断法として免疫組織化学やPCR法、In situ hybridization (ISH) 法、サザンブロット法がある。これらの方法を利用すれば胎盤からの先天感染が、ほぼ100%診断が可能である(図11)7)。風疹早期の所見としては血管炎を伴う絨毛炎であるが、慢性のものでは線維化や血管の増生や異形成絨毛(dysmature villi)のみのもも多い。

子宮内感染症で、重要な絨毛膜羊膜炎(CAM)はFGR(IUGR)に関与しない。FGR(IUGR)を起こす前に早産となると考えられる。

VUE/hypovascular villi and/other villous abnormalities (fetal circulation disorder type)

絨毛炎は、以前から原因不明と冠されて用いられてきた—villitis of unknown etiology (VUE)。リンパ球や組織球様の細胞の浸潤があり、絨毛の変性・破壊がみられる。このVUEはFGR(IUGR)と非常に密に関連する。VUEの症例は34週以降のFGR(IUGR)児が特に多い。母体には感染症の所見はみられず、絨毛膜羊膜炎とも関係し

ない。最近の見解では免疫反応の結果であるといわれている。VUEで絨毛に浸潤している細胞は、XあるいはY染色体に対するin situ hybridizationの結果からみて母親由来であり、表面抗原からはCD3、CD4陽性のT細胞であり、B細胞は存在しない8)。その他に活性化マクロファージが認められる。しかし、これまでの検討から、絨毛炎は種々の現象の結果を示しているにすぎないような印象がある。VUEとhypovascular villiは、共通点が多く、どちらも胎児性循環障害として捉えることが必要と考える。重要な点は、胎児の絨毛に起因するFGR(IUGR)症例が少なからず存在し、現在のところ原因不明のことが多い症例を胎盤病理所見で確認し、今後多数例を検討することにより原因究明に努めることであると考えられる。当センターで、著明なFGR(IUGR<3.5SD)を呈した症例の胎盤病理を検討した。虚血や胎児奇形以外に、この胎児循環障害タイプが比較的多数認められた(表3)。

このタイプを胎児循環障害型FGR(IUGR)と名付けるが、以下のような似通った特徴を示す(図12)。

- ①高度のFGR(IUGR)を伴うことが多い。
- ②妊娠高血圧症候群は通常伴わない。
- ③肉眼所見は、小さいだけが多いが、ときには梗塞がみられる。
- ④無血管絨毛が多発性に存在しこの部分で、絨毛炎を伴

図11 免疫組織化学(左)とISH法(右)によるサイトメガロウイルスの検出

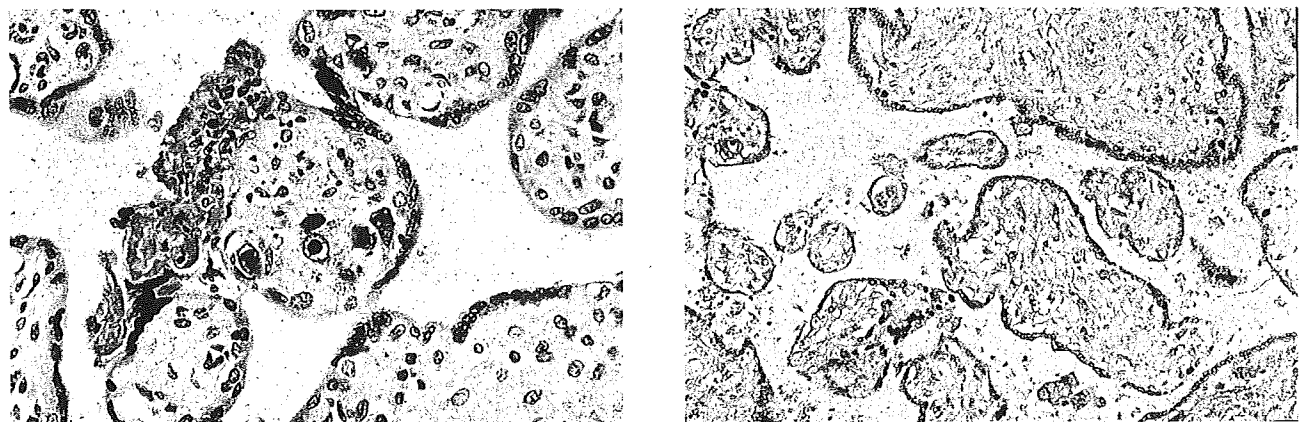


表3 著明なFGR(IUGR)の胎盤(>-3.5 SD)の臨床的・胎盤病理学的解析)

胎児奇形	18例
18トリソミー(8)、ダウン(2)、ポッター(2)、心奇形(2)、その他の奇形(3)、絨毛のみ(2)	
胎児のサイトメガロウイルス感染症	1例
虚血性の胎盤病変	10例
中毒症あり(6例)、肝炎の1例を含む	
Breus' mole	3例
Fetal circulation disorder	11例

うことが多い。

- ⑤周辺では、逆に血管腫症 (chorangiosis), あるいは高度の鬱血がある。
- ⑥虚血性の変化がない。

絨毛の血管腫症 (chorangiosis) とは、個々の絨毛内に毛細血管が異常に増加している状態で、びまん性の所見がみられる病態をどのようにとらえるかは難しいが、胎児の低酸素状態や胎児循環の障害などの表現と考えられ、とりあえずここに分類するが、今後を検討する必要がある。

Umbilical cord factor ; abnormal insertion, single umbilical artery (SUA)

臍帯の付着異常に膜付着と辺縁付着と側方付着があるが、膜付着が一番影響が強く、次いで辺縁付着で、側方付着は臨床的な意義はほとんどない。恐らく膜部・辺縁

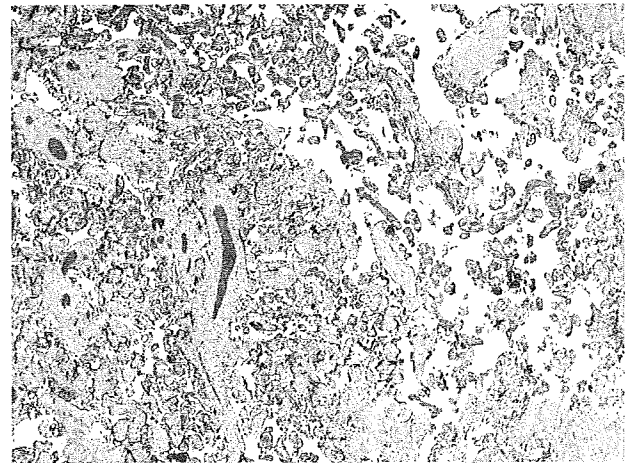
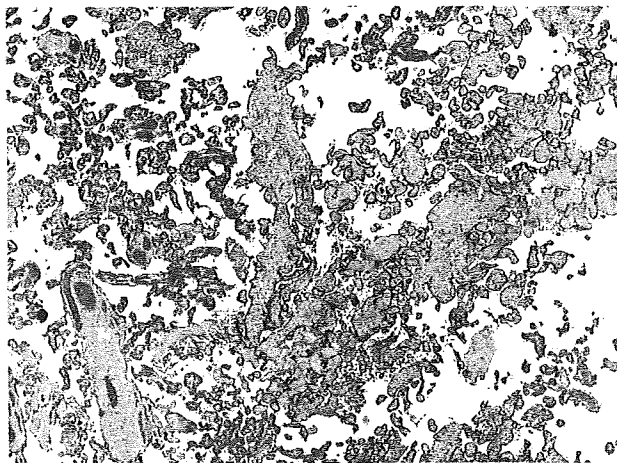
部で胎児血流が障害されて胎児発育が障害されるものと推測される。

単一臍帯動脈 (SUA) は、FGR (IUGR) を伴いやすいが、これは血流の障害というよりもその合併奇形に負うところが大きい。絨毛の未熟性や胎児奇形を伴うときには、5に分類する。

おわりに

FGR (IUGR) と関連する胎盤の血管病変は、種々の問題を含んでいる。栄養膜細胞の浸潤と血管病変の成り立ちは、きわめて興味深い、まだまだ不明な点が多い。生後のキャッチアップが悪い点でもこの虚血型のFGR (IUGR) は重要である。将来、栄養膜細胞の浸潤などに関する知見から、妊娠高血圧症やFGR (IUGR) の予防へと研究が進むことを期待したい。新たに提唱した胎児血管障害型FGR (IUGR) に関しては、その病因や予後に関して知見も乏しく、また近年増加している印象もあり、今後、総合的な解析が望まれる。

図12 Hypovascular/avascular Villiが多発性にみられ、周囲は逆にchorangiosisをきたす



文 献

- 1) 中山雅弘：胎盤からみた子宮内胎児発育遅延 (FGR (IUGR)) — FGR (IUGR) 胎盤の新しい組織学的分類の試み一。産婦人科治療 2005 ; 90 : 263-8.
- 2) 中山雅弘：子宮内胎児発育遅延 (FGR (IUGR)) の胎盤病理。産婦人科の実践 1997 ; 46 : 1987-94.
- 3) Benirschke, Kaufmann P, Baergen, R : The pathology of the human placenta. New York, Springer, 2006.
- 4) Yee KT : Pathology of in utero growth retardation. Amer J Reproductive Medicine 1989 ; 21 : 132-6.
- 5) Lyall F : The human placental bed revised. Placenta 2002 ; 23 : 555-62.
- 6) 中山雅弘：目で見える胎盤病理学。医学書院、東京、2002.
- 7) Ozono K, Mushiake S, Takeshima T, Nakayama M : Diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by examination of placenta : Application of polymerase chain reaction and in situ hybridization. Pediatric Pathology and Laboratory Medicine 1997 ; 17 : 249-58.
- 8) Altshuler G : placental pathology clues for interdisciplinary clarification of fetal disease. Trophoblastic research 1999 ; 13 : 511-25.

薬剤性障害の病理—その2—

胎児と薬剤性障害

b) 病理

中山雅弘 松岡圭子 桑江優子

病理と臨床・別刷

2009 vol. 27 no. 9

東京／文光堂／本郷

胎児と薬剤性障害

b) 病理

中山雅弘* 松岡圭子*
桑江優子*

はじめに

奇形発生の機構の詳細はわかっていないが、奇形発生の効果は主に有害物質の作用する時期と遺伝的構成からなっている。奇形発生の最終期というものがあり、各臓器は受精後定まった時期の間に発生が終わり、それより後の時期に奇形を起こす原因が作用しても奇形は成立しない(表1)。だいたい100日までに奇形は発生する¹⁾。

初期発生(受精後約2週間)の特徴は急速な増生でほとんど分化を示さない点にある。分化以前に作用した奇形誘発物質はほとんど全ての胎児の細胞に働き、胎芽の死を招くか、あるいは逆に未分化の細胞にわずかな障害を与える。このときには胎芽は代償能が働き、奇形は発生しないといわれている。ビタミンA過剰症や放射線被曝のときは、発達の後期に奇形性因子として働くことがいわれているが、初期には有害な作用を示さない。激しい分化を示す12週までの胎芽期にはほとんどの奇形誘発物質は重大な奇形を発現する。原基は器官形成の時期に最も感受性が強い。多くの内因性あるいは外因性の物質のどれでもが、その臨界期において、恒常性を壊し、それらの作用機構は違っていても、結果としてよく似た奇形を生じる。形態発生の異なった時期に同じ物質が作用すれば、違った奇形を発生するし、同時に幾つかの原基が形成されるときには、多発奇形を起こす。妊娠12週から最終の胎児期まで、その時期は器官の発育で特徴づけられるが、奇形性に対する感受性は急速に減弱する。少数の器官(小脳、大脳皮質、泌尿器など)はこの時期にも分化し、障害を受けやすい傾向が続く。

表1 奇形発生の臨界期

奇形	推定される障害の部位	胎齢
全前脳胞症	脊索前板中胚葉	23日
人魚体	尾側体軸	23日
無脳症	前神経孔	26日
脊髄髄膜瘤	後神経孔	28日
大血管転位	心球中隔の発達方向	36日
橈骨無形成	橈骨の形成	38日
乏指症	指原基の発生	4週
口唇裂	一次口蓋の形成	6週
心室中隔欠損	心室隔壁の閉鎖	6週
横隔膜ヘルニア	胸膜腹膜管の閉鎖	6週
十二指腸閉鎖	十二指腸の再管腔化	7~8週
臍ヘルニア	小腸ループの腹腔内還納	10週
双角子宮	下部Müller管の癒合	10週
口蓋裂	二次口蓋の発達と癒合	10週
尿道下裂	尿道ヒダの癒合	12週
停留精巣	精巣下降	7~9ヵ月

I. 奇形発生の環境的要因

先天奇形の原因として、多因子遺伝を含めての原因不明が7割を占め、遺伝性因子は2割といわれる。環境因子は約10%程度で、母体要因が4%、感染症が3%、子宮内の物理的因子が1~2%といわれ、薬物によるものは、1%以下である。

1. 感染

a) 風疹ウイルス：眼の奇形(白内障、小眼症)、心奇形、歯の異常、脳の奇形(小頭症など)、内耳性聾を生ずる。

b) サイトメガロウイルス：小頭症、水頭症、心奇形、肝脾腫を生ずる。

c) トキソプラズマ：脳の石灰化、水頭症、脈絡膜炎を生ずる。

2. 物理的因子

a) 放射線：胎児に小頭症や無脳児を生じる。生殖細胞にも突然変異を起こすといわれている。

*大阪府立母子保健総合医療センター検査科

表2 催奇形性・胎児障害の報告された化学物質と主要な異常

制癌剤など	アミノプテリン, メトトレキサート アザチオプリン クロラムブチル, シクロホスファミド シタラビン (Ara-C) ブスルファン タモキシフェン レチノイン酸 サリドマイド	水頭症, 髄膜瘤 肺動脈弁閉鎖 骨や内臓の多発奇形, 中枢神経奇形 無脳児, Fallot四徴症, 四肢異常 顔面奇形, cytomegaly Goldenhar症候群(第1, 2鰓弓異常) 水頭症, 小頭症, 心奇形 アザラシ肢, 小耳, 顔の血管腫, 末梢神経や内臓(消化管・腎)の異常
化学療法剤, 抗生物質, 抗ウイルス剤	キニーネ クロロキン アテプリン サルファ剤 テトラサイクリン系 ストレプトマイシン, カナマイシン イソニアジド (INH) ジドブジン (抗HIV) メトロニダゾール (抗寄生虫)	水頭症, 四肢や内臓の奇形 聾, 神経異常, 顔面奇形, 小頭症 水頭症, 脊椎裂, 腎欠損 尿道閉鎖, 四肢欠損・低形成 歯牙低形成, 斑状紋 後聴力障害・平衡機能の異常 髄膜瘤 心奇形, 水腎症など尿路奇形 顔面正中欠損
降圧剤, 利尿剤など	アセタゾラミド ACE阻害剤	仙尾部奇形腫 頭蓋骨低形成, renal tubular dysgenesis (RTD)
交感神経刺激薬	フェニレフリン (カテコラミン)	眼・耳奇形, 合指症, 臍帯ヘルニア, 内反足, 股関節脱臼, 四肢欠損
抗ヒスタミン剤	クロールフェニラミン	水頭症, 多指症, 股関節脱臼
鎮咳薬	ジスルフィラム	食道閉鎖, 四肢欠損, 内反足
抗凝固剤	クマリン系血液凝固阻止剤	ワーファリン症候群, 神経系異常, 骨奇形, 鼻の発育不全, 多発出血
抗炎症剤	インドメタシン ペニシラミン (抗リウマチ)	四肢欠損, 腎異常, 動脈管早期閉鎖, 胎児循環遺残症, 新生児壊死性腸炎 心室中隔欠損, 指異常, 回腸閉鎖
消化性潰瘍薬	ミソプロストール	Möbius症候群
糖尿病薬	トルブタミド	合指症, 多指症
ホルモン または抗ホルモン剤	合成黄体ホルモン 男性ホルモン 女性ホルモン 性腺刺激下垂体ホルモン クロミフェンなど 経口避妊薬 副腎皮質ホルモン剤 (コルチゾール) 抗甲状腺剤 (チオウラシルなど)	女性器の男性化, 大血管転位症 女性器の男性化, 水頭症 出生後思春期における陰嚕 多胎, 流産の頻度の上昇 髄膜瘤, 食道閉鎖, 多指症, 小頭症 髄膜瘤, 水頭症, 無脳児 口唇・口蓋裂, 心奇形 先天性甲状腺腫
中枢神経系作用薬	アマンタジン アミトプテリン (抗うつ剤) イミプラミン (抗うつ剤) ノルトリプテリン (抗うつ剤) アモバルピタール クロールジアゼポキシド (抗不安薬) ジアゼパム フェノチアジン系向精神薬 (フルフェナジン, トリプロペラジン, ハロペリドール) LSD コカイン	単心室, 肺動脈閉鎖 小顎症 四肢欠損, 腎嚢腫, exencephaly 四肢欠損 無脳児, 心奇形, 四肢欠損 小頭症, 心奇形, 十二指腸閉鎖 多発奇形, 二分脊椎, 心奇形 多発奇形, 前頭骨低形成, 四肢異常, 大血管転位症 種々の奇形, 染色体異常 四肢欠損, 消化管奇形
抗痙攣薬	エトスクシミド ジフェニルヒダントイン (フェニトイン) トリメタジオン, パラメタジオン バルプロ酸ナトリウム フェノバルピタール プリミドン	水頭症, 短頸, 橈骨・拇指欠損, 食道・十二指腸欠損 ヒダントイン症候群, 爪低形成, 口唇・口蓋裂, 小頭症 胎児トリメタジオン症候群, 顔面の奇形, 食道閉鎖, 心奇形 二分脊椎, 髄膜瘤, 小頭症, 心奇形, 顔面奇形 髄膜瘤, 水頭症, 口唇・口蓋裂 Goldenhar症候群(第1, 2鰓弓異常), 脳瘤, 中脳水道狭窄
その他の医薬	ビタミンA ビタミンD 葉酸拮抗剤 ヨード剤 コデイン (抗酒薬)	聾, 耳形成異常, 心奇形, 脳奇形 大動脈弁閉鎖, Williams様奇形 無脳児 先天性甲状腺腫 水頭症, 心奇形, 筋骨奇形, 幽門狭窄
有害物質	アルコール 有機水銀 鉛 PCB 一酸化炭素	胎児性アルコール症候群, 小頭症, 心奇形, 上顎低形成, 眼裂狭小 脳性麻痺の神経障害, 胎児性水俣病 神経障害 死産, 低体重, 皮膚や粘膜の色素沈着 四肢奇形, 脳障害

b) 酸素欠乏：実験的には酸素不足によって動物に奇形を発生させることができる。母体の貧血、ショックによる循環障害、子宮の異常に基づく胎児の血行障害なども中枢神経系などに奇形を起こす。

c) 力学的障害：羊水過少による Potter 症候群、羊膜異常では、羊膜索症候群などが挙げられる。

d) 胎児側要因：胎児の内臓への血流障害の結果として、消化管閉鎖が生ずる。胎児期に腸重積が発生することがあり、その結果小腸閉鎖(回腸末端がほとんど)が起こることも知られている。胎児の精巣絞扼の結果として片側睾丸欠損が生じる。

3. 化学的因子、薬物による胎児障害

多種類の薬物、アルコールや、ホルモン剤、ビタミン剤、有機水銀などの化学物質があるが、表2にまとめた²⁾。

主たる薬物あるいは、胎児の剖検等において、時に遭遇し、病理学的に興味のあるものにつき、やや詳細に記載する。

II. インドメタシンおよびステロイドホルモンについて

インドメタシンは、1974年に、Zuckermanらが陣痛抑制剤として用いてから、産科領域でも使用されるようになり、1985年に、Dudleyらは妊婦でも少量投与で安全であるという報告以来、広範囲に用いられるようになった。その後、羊水過多にも効果ありとの報告もみられている。

一方、副作用のほうでは、当初より、動物実験では報告がみられていたが、ヒトでは1988年、Moiseらが胎児の動脈管の絞扼を観察、また回腸破裂例も報告された。

腎臓の異常では、1991年、Gublerらはヨーロッパの症例をまとめ、その後、1994年に、Heijdenらが症例を追加し、6例の無尿の症例の臨床病理的な報告がなされている³⁾。アメリカでは、1991年に、Restainoらが腎不全と腎形成異常の症例を報告し、1994年に、Kaplanらが5例の臨床病理学的検討を報告している⁴⁾。

当センターで、動脈管閉鎖症と腎形成異常の剖検例につき、インドメタシンとの関連をみてみた。

動脈管早期閉鎖症は胎児・新生児において通常の閉鎖過程から大きく異なって、狭窄あるいは閉鎖をきたしていた例を検討した。当センターの病理の剖検例約1,000例の中で、動脈管早期閉鎖(狭窄)例は13例、動

脈管壁・周囲の出血、血腫は3例であった。これらの16例の内、母体へのインドメタシン投与の有無を調べたが、2例に高投与を認め、総量で、各々4,000 mg、550 mgを投与されていた。

腎臓の形成異常に関しては、文献で報告されているものを参照する限り、腎の皮質囊腫の所見である。腎皮質囊腫は腎臓の表層を中心として、糸球体性の囊腫と尿細管性の囊腫とがみられるが、インドメタシン例では両者がみられるようである。当センターの剖検の周産期例の中で、皮質囊腫の例は62例あり、内訳は、染色体異常や奇形症候群がその多くを占めるが、16例に奇形を伴わない腎皮質囊腫が認められた。それらのさらなる内訳をみると、胎児水腫、筋緊張性ジストロフィー、無酸素脳症が目につく。この中で、実際にインドメタシンの高投与群は2例にみられた。総投与量は各々、4,000 mg、300 mgであった。

副腎皮質ステロイドの催奇形性については、議論の分かれるところであった。口蓋裂や、副腎萎縮、心奇形などが発生する可能性が示唆されており、さらには、囊腫や精子産生の異常がみられるという。Potterの教科書でも、妊婦の喘息で、長期間ステロイド(プレドニゾン)投与を余儀なくされた症例での口唇・口蓋裂発生が記載されている。

III. 抗痙攣剤と胎児障害

1. 胎児性ヒダントイン症候群について

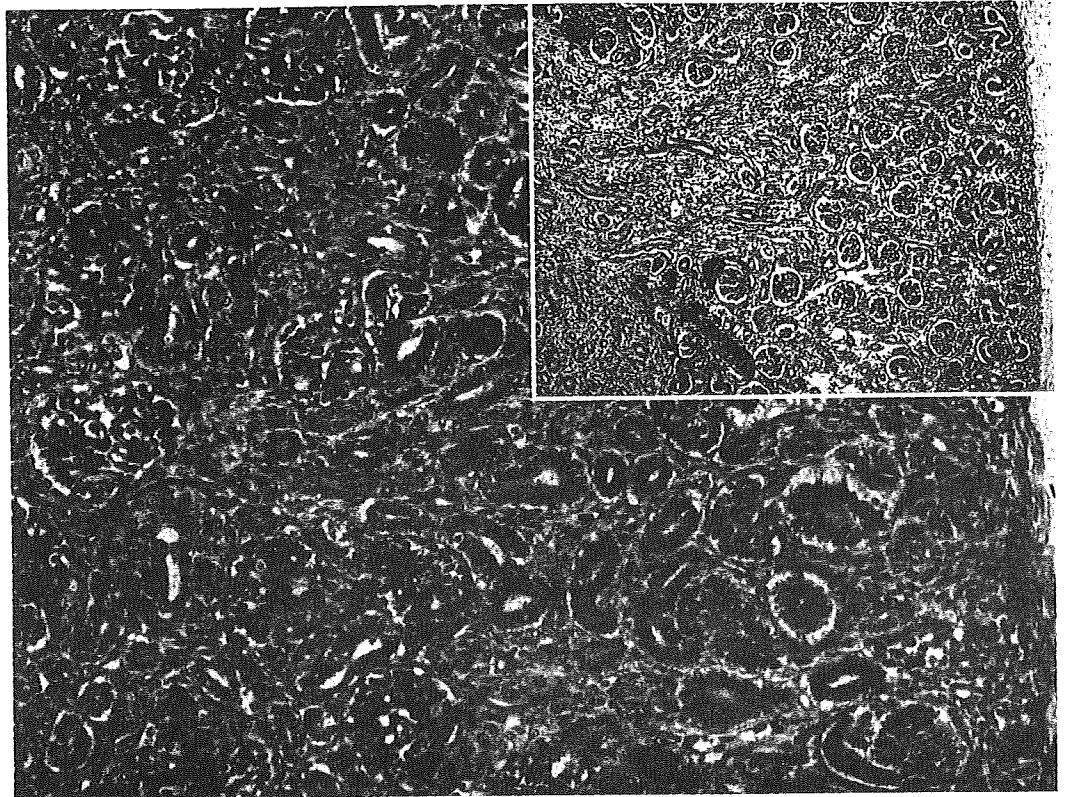
抗痙攣剤による胎児異常の中で、典型的なヒダントイン症候群について述べる。母親のてんかん治療のために、ジフェニルヒダントイン(アレビアチン)で治療されているときに、胎児の7~10%に起こるとされ、多剤併用の場合、胎児の先天異常の頻度は高くなるといわれており、相乗効果も考えられるが、その詳細は不明である。顔貌は、鼻根部平低、眼間離開、耳介低位、高口蓋などがみられ、四肢では、末節骨低形成や爪低形成をしばしば認める。

2. フェノバルビタールおよび当科での臨床病理学的検討

フェノバルビタールの催奇形性については異なった報告があり、関連がないとするものや、口唇・口蓋裂や奇形ときには、髄膜瘤、水頭症も記載されている。

当センターにおいて、これまでに母体がてんかんのために治療され、分娩に至った症例は63例である。これらをしてんかん例以外の症例をコントロールとして、てんかん症例に特異的な異常があるかを検討し

図1 RTD ネフロン形成は異常なく見えるが、近位尿細管がほとんど認められない。



た。てんかん群は対照群と比較して、妊娠の合併症には異常がなく、児の出生体重には対照群と有意な差はみられず、奇形は小奇形のみがてんかん群に多かった。出生後の児の状態としては易刺激性が強く、哺乳力が乏しく、1ヵ月までの体重増加不良が多く認められた。抗痙攣剤の種類との関係でみると、フェノバルビタールは投与頻度が多いにもかかわらず、奇形はほとんどみられず、一方、易刺激性や哺乳力減少はフェノバルビタールのみならずほとんど全ての抗痙攣剤の副作用として認められた。これらの所見はこれまでの報告とほぼ合致する所見であった⁵⁾。

IV. Potter 症候群を呈する renal tubular dysgenesis (RTD)

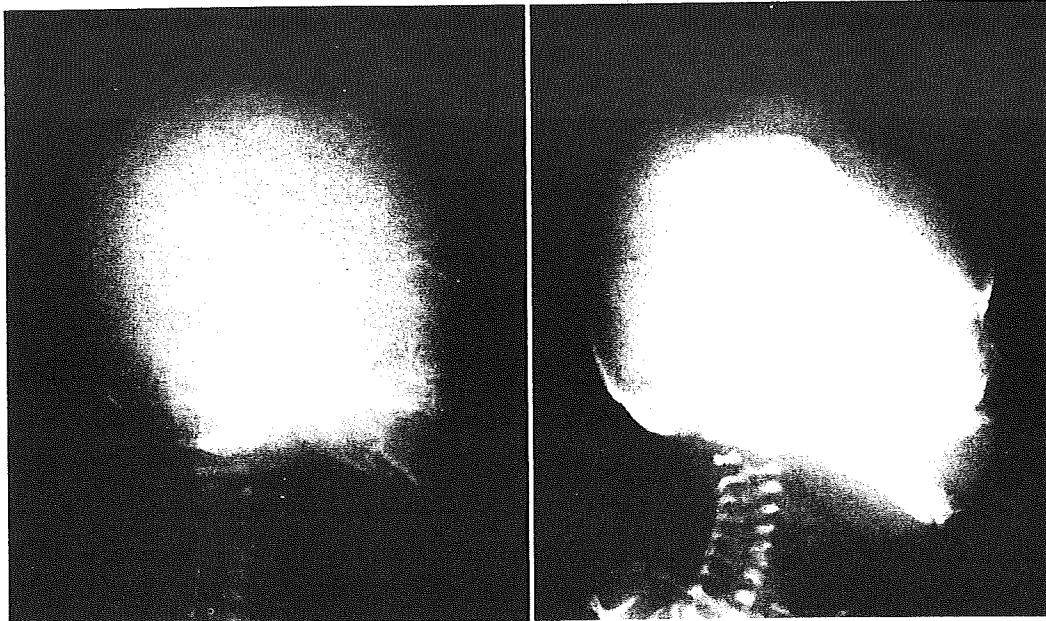
RTDとは、尿細管の分化異常から胎児期の羊水過少、出生後の無尿を呈する疾患で、肺低形成・四肢の異常などいわゆる Potter 症候群の症状に加えて、一部では頭蓋骨の菲薄化および大泉門および頭蓋縫合の開大を認める。当科での経験は数例あるが、その特徴をまとめると以下のごとくである。

- ・20週以前からみられる羊水過少。
- ・エコー所見：腎臓の大きさ、形は正常。一部で hyperechogenicity。

- ・剖検では腎臓はほぼ正常の大きさ。
- ・組織では主に近位尿細管が著減、消失している(図1)。
- ・腎臓以外に大泉門の開大、頭蓋骨の低形成・縫合の開大(図2)。
- ・胎内死亡や人工妊娠中絶例が多いが、生産児は呼吸障害、無尿から早期に死亡に至る。
- ・生産児では薬剤抵抗性の低血圧を認める。

RTDは、1983に Allanson らが、2兄弟例を報告。病因は様々で、以下の原因が報告されている。

- ①常染色体劣性遺伝。
- ②様々な腎臓の虚血を起こす病態：双胎間輸血症候群 twin-twin transfusion syndrome (TTTS) のドナー、心奇形、重篤な肝障害、腎動脈の狭窄など。
- ③薬剤性：母体への ACE inhibitor, Angiotensin II receptor antagonist, NSAIDs など。薬物との関連では、ACE 阻害剤の妊娠第2期あるいは第3期における投与との関連が示唆されている⁶⁾。ACE 阻害剤の妊娠初期における投与群においては、先天異常、特に心奇形の増加が報告されている⁷⁾。



本症例

20W2D, 292g
対照例

図2 RTD 対照に比較して、頭蓋骨の低形成が明らか。

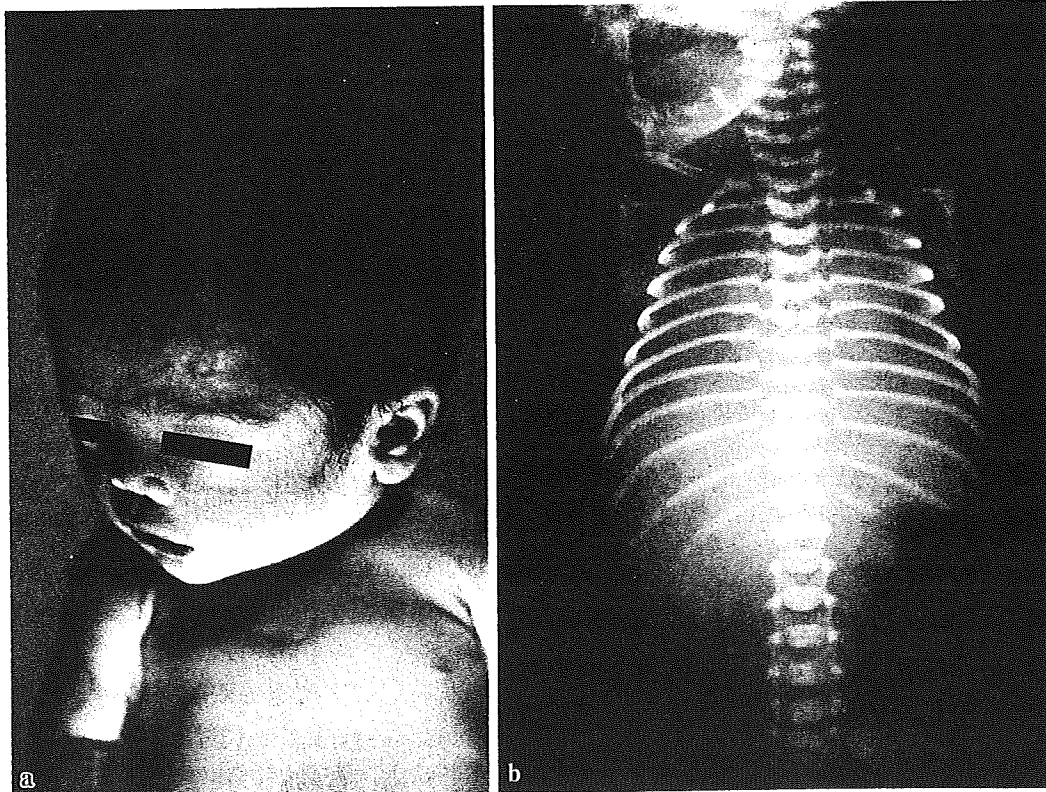


図3 胎児ワーファリン症候群 a: 鼻根部低形成を伴う胎児ワーファリン症候群の顔貌. b: 頸部, 坐骨周辺の点状石灰化.

V. ワーファリン(クマリン誘導体)症候群

ビタミンKは、 γ -カルボキシグルタミン酸残基(Gla)の生成に欠くことのできない因子である。Gla残基は血液凝固系の蛋白質(II, VII, IX, X, プロテインC)のみならず、骨基質の蛋白質(オステオカルシ

ン等)にも認められる。ビタミンKの拮抗薬であるワーファリンを投与された母体において、児に外表奇形、点状石灰沈着を示すことが知られている^{8,9)}。妊娠初期のビタミンK欠乏は、軟骨異栄養症を引き起こし、これは、胎児性ワーファリン症候群に酷似した症例を呈する。当科での症例は2例あり、どちらもX線で、脊椎周囲や股関節等に点状の石灰沈着が認めら

れる (chondrodysplasia punctata). 顔貌には鞍鼻がみられ, 足には指の付着異常がみられる (図 3a, b). 全身臓器には 2 例ともに著明な出血が認められる. 剖検時に採取された肝臓で, ビタミン K およびビタミン K エポキサイド濃度を測定すると, 両者ともに対照に比べ著明な増加がみられた. 本例では, 明らかなワーファリン投与の既往歴はないが, 骨異常・外表奇形と凝固異常とを伴っており, 胎児期早期に起こったビタミン依存性 carboxylation 障害が想定される.

ワーファリンが妊娠 8~14 週に投与されると, 約 1/4 の症例にワーファリン症候群がみられるという. 脊椎骨や大腿骨頭の点状石灰化が特徴的で, 後鼻腔閉鎖や視神経萎縮, 脳奇形が認められ, 中期投与例では, 視神経萎縮や脳奇形, 精神発達遅延などがみられるという. 骨化の臨界期において, カルシウム結合が損なわれ爪低形成, 点状石灰化などのワーファリン症候群の骨異常が生じるとされる¹⁰⁾.

おわりに

薬物と周産期の異常に関しては大量を動物に投与する実験系はともかくとして, 臨床例で, その因果関係を明らかにすることは非常に困難が伴う. 今回提示した症例に関してもそれが, 自然経過なのか? 薬剤の副作用なのかは難しい問題である.

一方で, 薬物による催奇形性・胎児障害が知られている病態であっても, しばしば, 薬物投与がなくても同様の病態の発生をみることがある. これらの中で, 特に病理学的にも興味深い病態については症例と共にやや詳しく解説した.

頻用されるインドメタシン・ステロイド剤や抗痙攣剤などは専門家により治療法を確立することが必要であると考えられる.

文 献

- 1) 中山雅弘: 先天異常. わかりやすい病理学, 第 5 版 (恒吉正澄, 豊島里志, 高橋睦夫 編), 南江堂, 東京, 2008, 105-112
- 2) Gilbert-Barness, E. ed.: Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child, Mosby, Philadelphia, 2007, 150-165
- 3) Heijden, B.J., Carlus, C., Fransoise, N. et al.: Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 171: 617-623
- 4) Kaplan, B.S., Restaino, I., Raval, I.R. et al.: Renal failure in the neonate associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol* 1994, 8: 700-704
- 5) Finnegan, L.P., Mitros, T.F., Hopkins, L.E.: Management of neonatal narcotic abstinence utilizing a phenobarbital loading dose method. *Natl Inst Drug Abuse Res Monogr Ser* 1979, 27: 247-253
- 6) Brent, R.I., Beckman, D.A.: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties; information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991, 43: 543-546
- 7) Cooper, W.O., Hernandez-Diaz, S., Arbogast, P.G. et al.: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Eng J Med* 2006, 354: 2443-2451
- 8) Pauli, R.M., Lian, J.B., Mosher, D.F. et al.: Association of congenital deficiency of multiple vitamin K-dependent coagulation factors and the phenotype of the warfarin embryopathy: Clues to the mechanism of teratogenicity of coumarin derivatives. *Am J Hum Genet* 1987, 41: 566-583
- 9) Pauli, R.M.: Mechanisms of bone and cartilage maldevelopment in the warfarin embryopathy. *Pathol Immunopathol Res* 1988, 7: 107-112
- 10) 中山雅弘, 大藺恵一, 古賀亮一: ビタミン K 関連酵素異常が疑われた 2 症例. *日本産婦人科新生児血液学会誌* 1993, 3: 119-126

小児科診療〔第72巻・第5号〕別刷

2009年5月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

特集 研修医のための小児心電図のよみかた

Ⅲ. 小児の不整脈 期外収縮

か とう かし あき ほり ごめ ひと し 加 藤 愛 章 堀 米 仁 志 筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻小児内科学

Key Words

期外収縮
不応期
変行伝導
心室頻拍
学校心臓検診

要旨

期外収縮は、洞調律から予想されるタイミングより早期に心房や心室が収縮するもので、上室期外収縮と心室期外収縮がある。期外収縮は臨床上もっともよくみられる不整脈で、単独では病的意義の小さいものが多い。しかし、中には心室頻拍などの致死的不整脈に移行するものや、重篤な基礎疾患の徴候として出現しているものもある。期外収縮の発生機序、心電図判読の要点、起源の部位推定、鑑別診断について概説した。

期外収縮 (premature contraction) とは

期外収縮は洞調律から予測されるタイミングよりも早期に、洞結節以外の部位から発生する興奮により心房や心室が収縮する異常収縮のことである。発生部位により上室性 (supraventricular) と心室性 (ventricular) に大きく分けられ、発生部位の数が1カ所のみであれば単源性 (monofocal)、2カ所以上であれば多源性 (multifocal) とよばれる。

また、波形の種類が1種類のみであれば単形性 (monomorphic)、2種類以上であれば多形性 (polymorphic) と分けられ、通常、多形性のもは多源性と考えられる。期外収縮の多くは連続せず単発であるが、連続して出現している場合は“short-run (ショートラン)”とよばれる。2連発で出現したものは“couplet”，3連発は

“triplet”とよばれ、それ以上は頻拍として扱われる。正常洞調律の収縮と期外収縮が1:1で出現した場合は2段脈 (bigeminy)、2:1で生じたものは3段脈 (trigeminy) とよばれる。期外収縮の前後のPP間隔またはRR間隔が洞周期のちょうど2倍になる場合を代償性、2倍より短い場合を非代償性とよび、洞調律の間に期外収縮が入り込み、洞周期の変化がないものを間入性とよぶ。

本稿においては、上室期外収縮と心室期外収縮とを分けて論じる。

上室期外収縮

His束分岐より心房側の部位を起源とするものは上室期外収縮 (supraventricular premature contraction, 以下SVPCと略す) と総称され、心房期外収縮 (atrial premature contraction: APC)、接合部期外収縮 (junctional premature contrac-

tion:JPC) に分けられる。学校心臓検診で数多く発見される不整脈である。上室期外収縮のみでは、頻発しても血行動態が破綻することはないが、発作性上室頻拍、心房粗動、心房細動など頻脈性不整脈発生のトリガーとなることがある。症状は自覚されにくく、単発では経過観察されることが多いが、頻発するものや多源性のものは、器質的心疾患、心房負荷、電解質異常などが背景にないか検索する必要がある。

1. 発生機序

異常自動能の亢進, triggered activity (撃発活動), リエントリーが考えられるが、個々の症例での発生機序の推定はむずかしいことが多い。

2. 典型的な心電図所見

洞調律から予測されるタイミングより早期に洞調律とは異なる形のP波が出現し、洞調律時と同様の幅の狭いQRS波形が続き、T波の変形もない(図1)。

3. 心電図判読の要点

1) P波

発生部位によりP波形態は異なり、洞結節付近が起源のものは洞調律時と類似し、Ⅱ, Ⅲ, aVFで陽性に、下位心房起源のものはⅡ, Ⅲ,

aVFで陰性となる。左房起源のものはV₁で陽性であることが多い。心房頻拍に対する心臓電気生理検査の情報をもとに、12誘導心電図による詳細な部位推定のためのアルゴリズムが考案されている¹⁾²⁾。

2) PP間隔

洞調律のP波より早期にP波が出現しているかを判断する。上室期外収縮では、非代償性期外収縮が多いといわれている。

3) PR間隔

PR間隔は心房筋の興奮開始から心室筋の興奮開始までの時間であり、房室結節までの心房内伝導時間、房室結節での房室伝導時間により決まる。下位心房起源の興奮は、洞調律に比べ房室結節まで到達する伝導時間が短く、PR間隔が短くなる。また、右房起源よりも左房起源のものの方がPR間隔は短くなる傾向がある。房室結節には減衰伝導特性があり、期外収縮により早期に興奮が房室結節へ伝導した場合は、房室伝導時間が延長するためにPR間隔も延長することがある。期外収縮がさらに早期に発生すると、房室結節、His-Purkinje系の絶対不応期にあたり、房室伝導はブロックされ、これを非伝導性

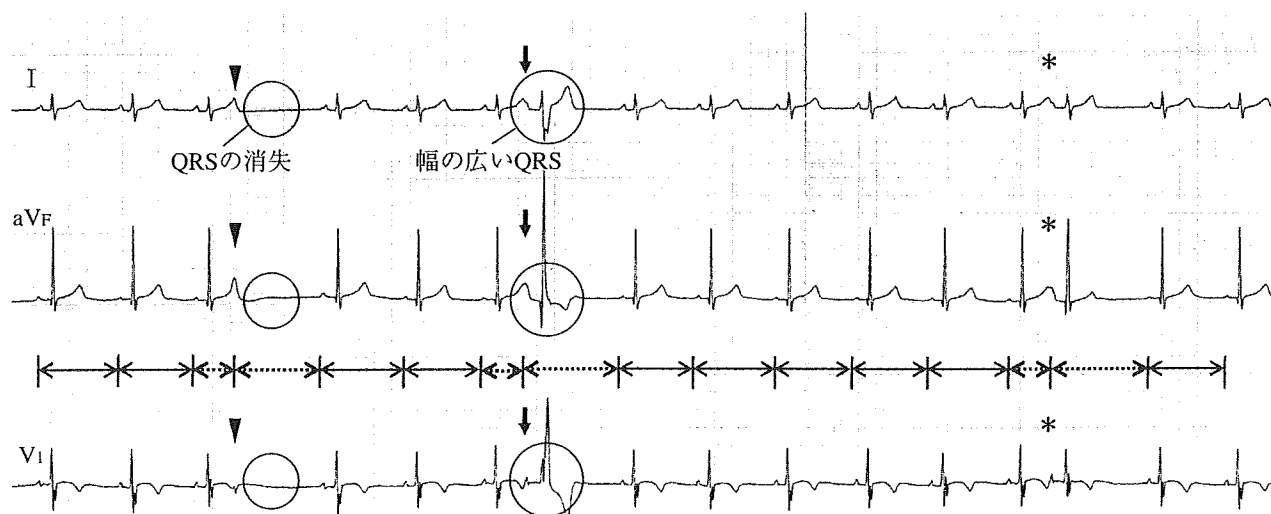


図1 心房期外収縮

洞調律から予想されるタイミングより早期にP波が出現し、QRS波形は洞調律のものと同じである(*)。さらに早期に心房期外収縮(➡)が出現すると、右脚の不応期にあたって右脚ブロックとなり幅広いQRSとなる(心室内変行伝導)。また、さらに早期に心房期外収縮(▶)が出現すると、房室結節~His束の絶対不応期にあたりQRSは出現しない(非伝導性心房期外収縮、いわゆるAPC with block)。誘導によりP波は不明瞭なことがあり注意を要する