

201128205A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

びまん性絨毛膜羊膜ヘモジデローシスの  
病理診断システムの確立と  
新生児慢性肺疾患発症リスク因子の解析に関する研究  
(H23-難治-一般-049)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 渡邊 達也

平成24年(2012)3月

# ■ 目 次

---

## I. 総括研究報告

「びまん性絨毛膜羊膜へモジデロシスの病理診断システムの確立と  
新生児慢性肺疾患発症リスク因子の解析」に関する研究

渡邊達也 ..... 7

## II. 分担研究報告

1. 「臨床医のための胎盤肉眼検索教育システムの構築」に関する研究

大山牧子 ..... 15

(資料1)図

(資料2)スライド図表

2. 「びまん性絨毛膜羊膜へモジデロシスの病理診断システム確立」に関する研究

渡邊達也 ..... 39

3. 「びまん性絨毛膜羊膜へモジデロシスと子宮内環境」に関する研究

松田 直 ..... 45



## 研究班員名簿

- 研究代表者： 渡邊 達也 (東北大学病院周産母子センター)
- 分担研究者： 松田 直 (東北大学病院周産母子センター)  
大山 牧子 (地方独立行政法人神奈川県立病院機構  
神奈川県立こども医療センター 新生児科)
- 研究協力者： 山田 雅明 (仙台赤十字病院 新生児科)  
斎藤 潤子 (宮城県立こども病院 新生児科)  
武山 淳二 (宮城県立こども病院 臨床病理科)  
今井 香織 (仙台赤十字病院 新生児科)

# I . 総括研究報告

びまん性絨毛膜羊膜へモジデローシスの病理診断システム確立と  
新生児慢性肺疾患発症リスク因子の解析に関する研究

研究代表者 渡邊 達也 東北大学病院周産母子センター助教

**研究要旨**

新生児慢性肺疾患の重要なリスク因子であるびまん性絨毛膜羊膜へモジデローシス（以下、DCH）の臨床病理像を明らかにするために、極低出生体重児（出生体重1,500g未満）を対象として、宮城県の周産期三次医療施設である仙台赤十字病院、宮城県立こども病院、東北大学病院の3施設で臨床研究を開始した。

DCHは妊娠中の性器出血にともない胎盤胎児面へのへモジデリン貪食細胞の浸潤を特徴とする病理診断名であるため、周産期病理医の指導のもと胎児付属器を病理診断するシステムを宮城県内に構築した。3施設それぞれで新生児科医が胎児付属器を肉眼的に観察した後に病理標本を作成し、各施設の病理医がスクリーニング診断する。その後標本を宮城県立こども病院臨床病理科に送付し確定診断され、その結果を各施設にフィードバックする。研究を開始する前には、宮城県内の新生児科医に対して胎児付属器肉眼検索の講義と実習を行った。

対象症例の登録を開始して以来3施設で出生した極低出生体重児は32例あり、宮城県全体の86.5%であった。出生体重1,000g未満の超低出生体重児については全例この3施設で新生児室管理されていた。また、各施設での早産の原因、多胎数、出生週数や体重はそれぞれ異なっており、各施設の地域における役割が反映されていた。組織学的に診断されたDCHは32例中3例（9.4%）であり、出生前の経過や胎盤胎児面の肉眼所見により予想可能であった。DCH3例中新生児慢性肺疾患は2例であり、いずれも中等症であった。臍帯血、羊水中炎症性サイトカインやKL-6については十分な検討ができなかった。1例で測定できた羊水中鉄は183  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、フェリチンは13900  $\text{ng}/\text{dL}$ と炎症・モジデリン沈着なしや絨毛膜羊膜炎I度と比べて高値であり、DCHの臨床像から予想される結果と一致していた。

今後は、胎盤病理診断、臨床像、臍帯血/羊水のデータを蓄積、解析することによりDCHや胎児期肺損傷の病態解析を行っていく予定である。

研究分担者氏名・所属機関名及び所属機関における職名

松田 直・東北大学病院  
周産母子センター・准教授

大山牧子・地方独立行政法人神奈川県立病院  
機構 神奈川県立こども医療センター  
新生児科・医長

**A. 研究目的**

近年の新生児集中治療の発展により極低出生体重児（出生体重1,500g未満）の生存率が上昇している一方で、長期予後に関わる合併症は増加傾向にある。その中でも新生児慢性肺疾患（Chronic lung Disease, 以下CLD）は、新生児集中治療室での人工呼吸管理期間が延長するだけでなく、重症化すれば在宅酸素療法を要し、肺性心による乳児死亡をきたすこともある。また、幼児学童期の発達障害とも強く関連することから、早急に克服すべき

合併症のひとつである。

びまん性絨毛膜羊膜へモジデローシス (Diffuse Chorioamniotic Hemosiderosis, 以下DCH) は妊娠中の性器出血にともない胎盤胎児面へのへモジデリン貪食細胞の浸潤を特徴とする病理診断名であり, 中でも羊膜壊死を伴うDCHはCLDのリスク因子として近年注目されている。われわれはDCHがCLDの発症とその重症化に与える影響を解析し, 「DCHを伴うCLD」は最も重篤なCLDとされる「慢性子宮内炎症を伴うCLD」と同程度に重症化する可能性を指摘した (渡邊達也, 大山牧子, 他. 日本未熟児新生児学会雑誌, 2006)。しかし, 本邦の全国調査 (厚生省心身障害研究事業) をはじめとする国内外におけるCLDの疫学研究では, DCHをそのリスク因子として位置づけていないため, その臨床像や肺損傷に与える影響の詳細は未だ明らかにされていない。

本研究では宮城県で出生する極低出生体重児の予後にDCHが与える影響を明らかにするための前方視的観察研究を実施する。宮城県で出生する極低出生体重児は年間約200名であり, その90%以上が仙台赤十字病院, 宮城県立こども病院, 東北大学病院で出生する。DCHを診断するために, 上記3施設で出生した極低出生体重児を対象に, 宮城県立こども病院臨床病理科を中心とした胎児付属器 (胎盤, 臍帯, 卵膜) に対する病理診断システムを定着させる。また, DCHの子宮内環境をについて検討するため, 出生時に採取した羊水ならびに臍帯血中の炎症性サイトカインならびに肺損傷マーカーを測定する。

#### 研究課題

1. 胎盤肉眼検索教育システムの構築
2. DCH病理診断システムの確立
3. DCHと子宮内環境

## B. 研究方法

### 研究課題1.

#### 胎盤肉眼検索教育システムの構築 (大山牧子)

仙台赤十字病院, 宮城県立こども病院, 東北大学病院の新生児集中治療室に勤務する新生児科医を対象に胎児付属器肉眼検索の講義

と実習を行った。

### 研究課題2.

#### DCH病理診断システムの確立 (渡邊達也)

上記3施設で出生した極低出生体重児の付属器を各施設でスクリーニング診断し, その後宮城県立こども病院臨床病理科で, DCHならびに羊膜壊死, 子宮内炎症について組織診断するシステムを構築した。

### 研究課題3.

#### DCHと子宮内環境 (松田直)

極低出生体重児の出生時に採取した羊水, 臍帯血中の炎症性サイトカインならびに肺損傷マーカーを測定し, DCHならびに子宮内炎症の病理診断名ごとに比較検討した。十分な検体が採取できた場合には, 羊水中鉄, フェリチン濃度も測定した。

## 倫理面への配慮

本研究は, 仙台赤十字病院, 宮城県立こども病院, 東北大学病院それぞれの倫理委員会にて審査を受け, 各倫理委員会の規定を遵守し, 倫理面・安全性に留意して実施された。

## C. 研究結果

### 1. 病理診断のための教育と体制整備

仙台赤十字病院ならびに宮城県立こども病院ではこれまで, 新生児科医による胎児付属器の観察を実施していなかったため, 大山牧子 (研究分担者) により胎盤の肉眼観察の講義 (2011年8月26日, 150分) ならびに実技研修 (2011年8月27日, 1名15分で計90分) が行われた。

各施設において研究体制を確立し研究を遂行する上で十分な倫理的配慮を行い, それぞれの施設における倫理委員会より, 研究計画が承認された。

### 2. 研究への症例登録

研究への登録は各病院で10月より開始され, 11月末までの2か月間で, 仙台赤十字病院13例, 宮城県立こども病院5例, 東北大学病院14例の計32例が本研究にエントリーされた。出生体重1,000g未満である超低出生体重児は22例であり, 全例この3施設で管理されていた。一方

出生体重1,000-1,500gで出生した極低出生体重児は、宮城県周産期医療システムの二次医療施設である石巻赤十字病院で1例、大崎市民病院で2例、仙台医療センターで2例出生した。宮城県でこの2ヶ月間で出生した極低出生体重児は37例であり、このうち32例(86.5%)が本研究対象者として登録された

### 3. 症例の臨床像

早産の原因は、前期破水10、子宮収縮抑制不全4、妊娠高血圧症候群4、常位胎盤早期剥離2、胎児機能不全2だった。それぞれの施設別では以下の通りであった。

	前期破水	子宮収縮抑制不全	妊娠高血圧	その他	多胎	週数	体重
仙台赤十字	5	2	1	1	4	26.7±2.0	957.2±238.1
宮城県立こども	4	1	0	0	0	27.7±2.9	1021.8±344.4
東北大学	1	1	3	8	1	26.6±2.1	838.4±285.5

CLDの発生率は32例中26例(78.1%)であった。そのうち仙台赤十字病院では13例中11例(84.6%)、宮城県立こども病院では5例中3例(60%)、東北大学病院では14例中12例(85.7%)であった。CLD重症度に関しては、CLD 26例中軽症12例(46.2%)、中等症12例(46.2%)、重症2例(7.7%)であった。

### 4. 症例の病理所見の特徴

DCH診断のための付属器病理標本については全32例中28例(87.5%)で作成することができた。作成できなかった4例中3例は検体の提出忘れであり、1例は検体不備であった。DCH合併例は3例(9.4%)であり、絨毛膜羊膜炎合併の1例が羊膜壊死を伴っていた。

他に、絨毛膜羊膜炎Ⅰ度11例、絨毛膜羊膜炎Ⅱ度1例、絨毛膜羊膜炎Ⅱ度 / 臍帯炎Ⅰ度1例、絨毛膜羊膜炎Ⅲ度2例(羊膜壊死1例)、絨毛膜羊膜炎Ⅲ度 / 臍帯炎Ⅰ度2例、絨毛膜羊膜炎Ⅲ度 / 臍帯炎Ⅲ度1例、絨毛膜羊膜炎Ⅲ度 / 壊死性臍帯炎1例、亜急性絨毛膜羊膜炎 / 臍帯炎Ⅰ度1例(羊膜壊死)、亜急性絨毛膜羊膜炎 / 臍帯炎Ⅲ度1例(羊膜壊死)、炎症・ヘモジデリン沈着なし4例であった。

DCH3例中CLD発生は2例であり、2例とも中等

症であった。CLD発症のなかった1例はCAMⅠ合併例で、32週1,486g出生と対象の中では成熟していた。CAMⅠ、CAMⅡ13例中CLD発症なし1例、軽症6例、中等症5例、重症1例であった。CAMⅢ6例中CLD軽症5例、重症1例であり、重症例は壊死性臍帯炎合併例であった。SCAM2例はいずれも中等症のCLDであった。羊膜壊死合併4例中CLD発症なし1例、軽症1例、中等症2例であった。炎症・ヘモジデリン沈着なし4例中CLD発症は2例でいずれも中等症であり、23週双胎間輸血症候群であった。CLD発症のなかった2例はいずれも30週、1,250g以上と成熟した例であった。

### 5. 羊水、臍帯血中炎症性サイトカイン

出生時に凍結保存された羊水は12例(37.5%)、臍帯血は14例(43.8%)であった。DCH合併例で羊水を採取できたのが3例中1例、臍帯血を採取できたのが3例中1例であった。症例数が少なく十分な検討ができなかった。

### 6. 羊水、臍帯血中KL-6

症例数が少なく十分な検討ができなかった。

### 7. 羊水中鉄、フェリチン濃度

DCH合併例の羊水中鉄、フェリチン濃度は1例で測定した。鉄 183  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、フェリチン 13900  $\text{ng}/\text{dL}$ であり、炎症・ヘモジデリン沈着なし(鉄 27.0  $\pm$  5.66  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、フェリチン 95.4  $\pm$  60.3  $\text{ng}/\text{dL}$ )、絨毛膜羊膜炎Ⅰ度(鉄 36.5  $\pm$  19.1  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、フェリチン 162  $\pm$  41.7  $\text{ng}/\text{dL}$ )と比べて高値であった。

## D. 考察

### 1. 病理診断のための体制整備と教育

極低出生体重児の出生時に得られた胎児付属器(胎盤、臍帯、卵膜)を新生児科医が肉眼的に観察した後に検体を切り出し、それぞれの施設の病理専門医がスクリーニング診断をした後、宮城県立こども病院臨床病理科で組織学的に確定診断する病理診断システムを軌道に乗せることができた。1997年にアメリカ病理学会が作成した「胎盤病理所見と臨床的意義」を基本としBenirschke, Bergenらの教科書に基づいた講義と実技研修は、DCHをは

じめとした幅広い胎児付属器疾患の臨床的重要性を新生児科医が理解する上での一助となった。今後は周産期病理医ならびに宮城県立こども病院病理医による病理組織診断した結果を各施設にフィードバックすることにより、周産期医療レベルの向上が期待される。

## 2. 研究への症例登録

10-11月の宮城県内における極低出生体重児出生数は37例であり年間推計で200人強となり例年よりやや多かった。研究参加3施設で出生した極低出生体重児数の宮城県全体数に占めるにおける割合は、2007年が88.6%、2008年が96.5%、2009年が91.2%であり、本研究の86.5%はやや低い値となっている。これは宮城県の周産期医療体制のシステム化が確立したために、ここ数年で従来から新生児科医が配置されていなかった大崎市民病院ならびに仙台医療センターにも新生児科医が配置され、それぞれの地域で発生した早産妊婦を受け入れる体制が整ったことによるものと考えられた。

## 3. 検体の採取状況

胎盤をはじめとする胎児付属器は娩出後冷蔵保存をすることにより数日間は観察することが可能である。したがって、この過程が多忙な新生児科医の通常業務として定着すれば、今後は100%に近い標本作成率となることを期待できる。また、羊水は分娩前に採取する必要があるため産科医による協力が不可欠である。その一方で、早産の原因としては前期破水による早産が最も多かったため、羊水の採取率を一定以上に上昇させることは難しいかもしれない。臍帯血は凝固する前に採取する必要があるため、付属器娩出直後に採取する。そのため、東北大学病院では、極低出生体重児の蘇生にあたって蘇生担当医師以外にも1-2名が立ち会うことにしている。この外回りの医師は蘇生介助、羊水のマイクロバブルテスト（肺成熟度の検査）、臍帯血採取、胎盤の肉眼観察などを担当するため、その場で診療に役立てることができる。人員が確保できる場合には、複数名の医師で蘇生に立ちあうよう各施設に呼びかける必要がある。

## 4. 症例の産科臨床像

研究に参加した3施設間で、早産の原因、多胎数、出生週数/体重にはそれぞれの施設の特徴が表れており様々であった。すなわち、仙台赤十字病院は「周産期救急疾患と多胎」、宮城県立こども病院は「新生児救急疾患と多発奇形」、東北大学病院は「産科救急を含む最重症母胎と生育限界児」であり、この2か月の結果にもこれらの役割分担の違いが反映されていた。以上より、極低出生体重児の臨床研究を行う際には、個々の施設で集計解析しても不十分であり、3施設のデータを統合することにより、はじめて宮城県としての必要十分なデータが得られることが期待できる。

## 5. 付属器病理所見と新生児慢性肺疾患

DCHの発症数は2か月で3例だったため、1年間で予測される発症数10例は達成できる可能性が高い。東北大学病院でのDCH2例については、胎盤の胎児面の肉眼所見は赤 - 暗褐色であり、病理学的なDCHの可能性を予想できた。

CAM合併例は病理診断例28例中21例（75%）であり、早産出生の多くを占める結果となった。臍帯炎合併例はCAMのstageが進行するとともに増加しており、細菌性膿症からの上向性感染が母体炎症を惹起しその後胎児炎症へ至る可能性が示唆された。CLDの合併に関しては、SCAM合併例では中等症のCLDを発症し、持続的な胎内・胎児肺への炎症暴露によりCLDが重症化するのかもしれない。一方で、CAMⅢとCAMⅠ、CAMⅡとの比較では中等症以上のCLD発生率はむしろCAMⅢで少なかった。子宮内炎症は体内で肺損傷をきたすだけではなく肺の成熟を促し、結果としてCLDを軽症化する可能性も考慮する必要があるかもしれない。

先にも述べた宮城県でのCLD発症率は、2005年の全国データ33.3%と比較して、78.1%と非常に高い割合であった。今回の登録者の内訳は出生体重1,000g未満である超低出生体重児が70%をしめており、出生体重が増えるに従い出生数が増加する傾向にはなかったこと、死亡例がいなかったことなどがその要因として考えられる。また、修正週数36週以上のCLD発症率については、超低出生体重児では63.6%と2000年の全国調査の結果33.9%（+死亡率11.8%）と比べて高い。今後は詳細に



周産期管理を検討しCLD発症率の高い原因を探るとともに、長期的な精神運動発達についても検討する必要がある。

またCLDの発症率が高かった他の要因として、CLDの診断についても検討が必要であると考える。一般的には未熟性に伴う無呼吸発作や哺乳時チアノーゼに対しての酸素投与例をCLDと診断するかについて施設間や主治医間での差が見られることが多く、今回の研究でも一部協議を必要とした。CLDによる酸素化障害は、無呼吸発作や哺乳時のチアノーゼの悪化因子の一つであるため、無呼吸発作が主なのか肺損傷・肺の成長障害が主なのか判断が難しい。また超低出生体重児において抜管後に使用される経鼻持続陽圧換気使用中では、呼吸数60回 / 分以上の多呼吸や軽微な陥没呼吸は、機器を外して一定時間観察することではじめて観察されることも多い。以上から、今回は無呼吸発作や哺乳時チアノーゼに対しての酸素投与、経鼻持続陽圧使用を考慮しなかったため、CLDの発生率・重症度が高かった可能性が考えられた。

## 6. 羊水，臍帯血中データ

症例数が少なかったため、十分な検討はできなかった。羊水中鉄，フェリチン濃度は著しく高値であった。DCHの臨床的な特徴として、繰り返す性器出血と血性羊水がある。この症例も血性羊水であり、鉄，フェリチン濃度が高かったことから、出生前に血液が繰り返し羊水腔内に移行し溶血していた可能性が強く示唆された。

## E. 結論

本研究を立ち上げたことによって、宮城県における胎児付属器病理診断のための体制整備が確立された。2か月間の患者背景は宮城県における三次施設の役割分担を反映するものであった。組織学的に診断されたDCHは32例中3例であり、出生前の経過や胎盤胎児面の所見から予想可能であった。CLDの合併は2例でいずれも中等症であった。DCHとCLDの臨床像については今後の継続的な検討が必要である。DCHの羊水，臍帯血中のデータについては1例のみの検討であり、炎症性サイトカインの検討は十分ではなかった。しかし、鉄，フェリ

チン値は、炎症・ヘモジデリン沈着なしや絨毛膜羊膜炎 I 度と比べて著しく高値であり、DCHによるCLDの成因や病態を考えるうえで意義があると考えた。また、無呼吸発作や哺乳時チアノーゼに対して、酸素投与や経鼻持続陽圧を実施している場合ではCLDの診断が難しく、一定の基準が必要であると考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 著書

- 1) 渡邊達也(山口徹、北原光夫、福井次矢 総編集)「今日の治療指針 2011年版」新生児の慢性肺疾患 医学書院
- 2) 松田直(山口徹 北原光夫 福井次矢 総編集)「今日の治療指針 2012年版」多胎児の管理. 医学書院
- 3) 松田直(大関武彦、古川漸、横田俊一郎、水口雅 総編集). 「今日の小児治療指針 第15版」多胎児の管理. 医学書院

### 2. 論文発表

- 1) Ohyama M, Nagasawa M. How do Japanese women maintain milk supply for months in a Neonatal Intensive Care Unit setting? Results of a maternal survey 1 month after delivery. On submission to International Breastfeeding journal.
- 2) Ohyama M, Itani Y, Ishikawa H, Tanaka Y. Umbilical cord ulcer: Is association with congenital upper intestinal atresia so rare? Japanese case series and review of the literature. International Journal of Pediatrics (on submission)
- 3) 田仲健一、大山牧子、猪谷泰史. 腎尿路奇形を原因とする羊水過少例の自然歴. こども医療センター医学誌 2011;40:124-129.
- 4) 川戸仁、大山牧子、猪谷泰史、石川浩史. 羊水過多を伴う胎児の予後 よりの確な胎児説明のために. こども医療センター医学誌 2011;40:120-123.
- 5) 大山牧子. 災害と子どもたち 笑顔を守り未来を築くためにできること(第2回) 災害時における乳幼児の栄養. Neonatal Care 2011; 24:920-924.
- 6) 新田恩、松田直、井上若葉、荒井那津子、

渡辺真平、秋山志津子、北西龍太、渡辺達也、田澤星一、柿崎周平。胎児期に心房粗動と診断され早期娩出した低出生体重児の1例。周産期医学 41:1222-1225, 2011

- 7) 加賀麻衣子、松田直、渡邊達也、小野寺幸子、渡邊真平、臼田治夫、八重樫伸生 臍帯炎。産科と婦人科 78:720-726, 2011
- 8) 小野寺幸子、松田直。胎児・新生児の肺と呼吸の発達。周産期医学 41巻増刊: 479-480, 2011
- 9) 松田直。東日本大震災と周産期 発生直後の状況、経時的な改善状況 宮城県 小児科。周産期医学 42:299-302, 2012

### 3. 学会発表

- 1) 大山牧子、渡邊達也、松田直、猪谷泰史、胎盤の肉眼検索を臨床医が行う利点、第115回日本小児科学会学術総会、福岡, 2014. 4. 20 発表
- 2) Ohyama M, Tanaka Y: 7<sup>th</sup> Asia Pacific IAP Congress, Umbilical cord ulcer: Is association with congenital upper intestinal atresia so rare? Japanese case series and review of the literature. May 22, 2011, Taipei
- 3) Ohyama M: Smoking and Breastfeeding. 第7回日本禁煙医学会総会 (2011年11月27日、那覇)
- 4) 渡邊達也.  
モバイルアンサーシンポジウム2  
超低出生体重児の治療選択  
新生児慢性肺疾患  
第47回日本周産期新生児医学会学術集会  
(平成23年7月11日、札幌)

Takushi Hanita, Yuichiro Miura, Ryuta Kitanishi, Shigeo Kure.

Intra-amniotic iron exposure induce the arrest of alveolarization on fetal rat. FAOPS and PSANZ ( 2012 March, Sydney )

- 6) Ryuta Kitanishi, Tadashi Matsuda, Masatoshi Saito, Takushi Hanita, Tatsuya Watanabe, Yoshiyasu Kobayashi, Nobuo Yaegashi. Diffuse white matter injury of premature brain in the chronically instrumented fetal sheep. 39th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society 2011 (Palm Cove, Cairns, AU); Jul. 11, 2011.
- 7) Yuichiro Miura, Tadashi Matsuda, Masatoshi Saito, Shinpei Watanabe, Ryuta Kitanishi, Takushi Hanita, Tatsuya Watanabe, Nobuo Yaegashi. Development of an artificial placenta: Pumpless arteriovenous extracorporeal life support in a premature lamb model. 39th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society 2011 (Palm Cove, Cairns, AU); Jul. 11, 2011.

### G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

5) Tatsuya Watanabe, Tadashi Matsuda,

## II. 分担研究報告

臨床医のための胎盤肉眼検索教育システムの構築に関する研究

研究分担者 大山 牧子

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立こども医療センター 新生児科医長

**研究要旨**

びまん性絨毛膜羊膜ヘモジデロシス (Diffuse Chorioamniotic Hemosiderosis, 以下 DCH) は妊娠中の性器出血にともない胎盤胎児面へのヘモジデリン貪食細胞の浸潤を特徴とする病変であり, 新生児慢性肺疾患 (Chronic Lung Disease, 以下 CLD) の発症とその重症化に深く関わっている可能性が指摘されているが, その臨床像は未だに明らかにされていない. 本研究では宮城県内で出生する全ての極低出生体重児に対して前方視的観察研究を実施し, CLD リスク因子としての DCH に注目してその臨床像を明らかにする. そこで, DCH を診断するための胎盤病理診断システムを宮城県に定着させデータを蓄積することが必要である.

本研究期間 (平成 23 年) には仙台赤十字病院, 宮城県立こども病院, 東北大学病院で出生した極低出生体重児 (県内出生の 95% 以上) において DCH ならびに子宮内炎症についてその範囲と強度を宮城県立こども病院の臨床病理科が組織診断できるように, 各病院の担当者に胎盤検索の意義と具体的な肉眼的な胎盤検索方法を講習した.

**A. 研究目的**

びまん性絨毛膜羊膜ヘモジデロシス (Diffuse Chorioamniotic Hemosiderosis, 以下 DCH) は妊娠中の性器出血にともない胎盤胎児面へのヘモジデリン貪食細胞の浸潤を特徴とする病理診断名であり, 全分娩数の約 0.5% に観察され (年間約 5,000 例), 妊娠 28 週未満の早産や新生児慢性肺疾患のリスク因子として近年注目されている (Ohyama, et al. Pediatrics 2004; 113: 800-5). われわれは DCH が CLD の発症とその重症化に与える影響を解析し, 「DCH を伴う CLD」は最も重篤な経過をとる「子宮内炎症を伴う CLD」と同程度に重症化する可能性を指摘した (渡邊達也, 大山牧子, 他. 未熟

児新生児誌 2006; 18: 72-78). しかし, 本邦での全国調査 (厚生省心身障害研究事業) をはじめとする国内外における CLD の臨床研究では, DCH がそのリスク因子として位置づけられていないためその臨床像は未だ明らかにされていない.

以上を踏まえて, 本研究では宮城県で出生する全ての極低出生体重児に対して DCH 合併の有無を病理診断する前方視的観察研究を実施し, 胎生期から新生児期を経て学童期までのデータベースを解析することにより, CLD リスク因子としての DCH に注目してその臨床像を明らかにする.

本研究期間 (平成 23 年度) には DCH を診断するための胎盤病理診断システムを宮城県内に定着させるために, 新生児科勤務医



師が胎盤検索方法を習得するために講義と実習を行い、その効果を評価した。

## B. 研究方法

仙台赤十字病院, 宮城県立こども病院, 東北大学病院 NICU に勤務する新生児科医を対象とした。方法は、研究分担者(大山)が、神奈川県立こども医療センターで構築した検索方法を元に、1997年にアメリカ病理学会が作成した胎盤病理所見とその臨床的な意義を基本とし、Benirschke, Bergen の教科書の記載を中心に、肉眼所見と鑑別診断、臨床的意義と追加するべき検査のリストを作成し、参加者に配布した(添付資料1)。また、ハンドアウトを作成しあらかじめ配布した(添付資料2)。講義は、このリストにそって、2.5時間行った。その後、肉眼検索をすべての参加者に実際に体験してもらった。講義終了後、習得度についての感想を聴取した。

本研究は、個人情報扱っておらず、倫理面での問題はない。

## C. 研究結果

参加したのは新生児医6名で、2名はこれまでも肉眼所見の観察経験があった。4名は胎盤検索をしたことがなかった。始めて経験した4名は、肉眼所見の取り方について基本的な見方を理解できたという感想を述べた。また、実技研修では、助言を受けながら、15分で肉眼所見をとることができた。

## D. 考察

胎盤の病理検査のうち、肉眼的観察方法の習得は、講義150分、実技15分で可能であり、NICU勤務の医師が担当することがで

きる。よって、次年度以降に極低出生体重児の全例検索をする準備は整ったと思われる。

## E. 結論

全ての極低出生体重児に対してDCH合併の有無を病理診断する前方視的観察研究の第一段階として、NICU勤務医師による胎盤検索システムの構築をした。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ohyama M (2人中1番目), Nagasawa M. How do Japanese women maintain milk supply for months in a Neonatal Intensive Care Unit setting? Results of a maternal survey 1 month after delivery. On submission to International Breastfeeding journal. (査読有)
- 2) Ohyama M, Itani Y, Ishikawa H, Tanaka Y. Umbilical cord ulcer: Is association with congenital upper intestinal atresia so rare? Japanese case series and review of the literature. International Journal of Pediatrics (on submission)
- 3) 田仲健一、大山牧子 (3人中2番目)、猪谷泰史. 腎尿路奇形を原因とする羊水過少例の自然歴. こども医療センター医学誌 2011;40:124-129. (査読有)
- 4) 川戸仁、大山牧子 (4人中2番目)、猪谷泰史、石川浩史. 羊水過多を伴う胎児の予後 よりの確な胎児説明のために. こども医療センター医学誌 2011;40:120-123. (査読有)

- 5) 大山牧子. 災害と子どもたち 笑顔を守り未来を築くためにできること(第2回) 災害時における乳幼児の栄養. Neonatal Care 2011; 24:920-924.
2. 学会発表
- 1) 大山牧子、渡邊達也、松田直、猪谷泰史、胎盤の肉眼検索を臨床医が行う利点、第115回日本小児科学会学術総会、福岡, 2014. 4. 20 発表
- 2) Ohyama M, Tanaka Y: 7<sup>th</sup> Asia Pacific IAP Congress, Umbilical cord ulcer: Is association with congenital upper intestinal atresia so rare? Japanese case series and review of the literature. May 22, 2011, Taipei
- 3) Ohyama M: Smoking and Breastfeeding. 第7回日本禁煙医学会総会 (2011年11月27日、那覇)
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし。
3. その他  
なし。

評価項目	状態	所見	考えられる病態、リスク	追加コメント
胎盤大きさ	正常	長径約20cm,厚み2-2.5cm, 重さ約420g		週数別標準値参照
	薄い	厚み2cm未満	IUGRIによる胎盤機能不全、膜様胎盤、前置胎盤	
	厚い	厚み4cm以上	母体糖尿病、胎児水腫、子宮内感染	
形態異常	多葉(二葉、副葉)		胎盤遺残、外科的娩出、産褥出血	
	膜様	胎盤が異常に薄く、子宮壁を広範に覆う	出血と児の予後不良	
	癒着		外科的娩出、産褥感染、出血	
	circumvallation	厚い卵膜の縁取り	早産、出血、早期剥離、破水、羊水過少、NRFS、静脈性早剥、	
	circummargination	内側の縁がcircumvallateより薄い	一般的には意義なしとわれているが、CVに準じるリスクありか	
臍帯異常	付着異常			
	辺縁付着		通常は問題ない	
	卵膜付着	臍帯血管の卵膜走行	Wharton's jellyで覆われない血管からの出血、圧迫、血栓	辺縁からの距離測定
	フオーク状付着	付着前に分かれている	出血、NRFSのリスク	該当部の血管血栓の有無
	長さ	正期で正常は50cm、児の身長相当		
	短い	正期で32cm未満	胎児についていった部分も合わせて総長を調べないと診断は困難	週数別標準値参照
			活動の少ない胎児(トリソミー21,神経筋疾患、発達遅滞、胎児奇形)	
			臍帯断裂、出血、狭窄、骨盤位や他の体位の異常、2期遷延	
			早期剥離、子宮脱	
	長い	正期で100cm以上	臍帯のもつれ、捻転、結節、血栓	臍帯の血管血栓の有無
ピッチ		過捻転	児の予後不良リスクの可能性	血栓や絞扼をチェック
		過少捻転	児の予後不良リスクの可能性	
太さ	正常は直径1-2.5cm			
細い		臍帯に細い部分(Wharton's jelly減少)	過期産、羊水過少、もつれ、胎児死	絞扼部追加切片作成;血栓の有無
		限局性狭窄		絞扼部追加切片作成;血栓の有無
浮腫		瀰漫性	溶血性疾患、帝切、子癇・子癇前症、母体糖尿病、RDS、一過性多呼吸	
		限局性(胎児側)	Beckwith-Wiedemann症候群、臍帯ヘルニア、尿膜管遺残、トリソミー18	
	真結節		結節がきついと圧迫による血流遮断	
	偽結節		血管がループ形成、特に意味なし	
	巻絡		胎児仮死、とくに分娩時	
	血管数の異常	2本	単一臍帯動脈(SUA):単胎の0.5-1%,多胎の8.8%, 30-45%胎児異常、圧迫されやすい	胎児面から5cm以上離れた断面でチェック

		過剰	稀、静脈の遺残	別の剖面でも確認
	血栓	血管内血栓	支流血管の血栓形成、avascular villi, hemorrhagic endvasculitis	3Dの計測、追加切片、クランプ部、結節部でないことを確認
	嚢胞		胎芽の遺残	
	結節	カンジダ感染	黄白色の結節散在、Candida感染の肉眼診断となる	他の部位の検索を、児への感染リスク
	出血	出血、血腫、血管腫	臍帯クランプ部でないことを確認	
	潰瘍	血管に沿って線状潰瘍形成	潰瘍からの胎児失血、NRFS,胎児死亡、新生児早期貧血	胎児上部消化管閉鎖に合併
	付着部のひだ		胎児仮死	
	色	正常:白		
		ピンク、赤、赤茶色	溶血(IUFD,保存後時間がたった)	
		茶色、赤茶色、茶黄色	ヘモジデリン	
		緑、黄緑	メコニウム	
		黄色	胆汁	
	白亜色の帯	明瞭に限局性	石灰化:壊死性臍帯炎:梅毒その他急性、亜急性感染	
胎児面(胎盤膜)				
卵膜	色	緑色、黄緑、茶緑食	メコニウム 臍帯の変色をチェック	NRFSの存在
		混濁、白色、黄色	感染 臭いもチェック	児の感染チェック
		茶色、赤茶色、茶黄色	ヘモジデリン 古い出血一辺縁出血、胎盤後血腫チェック	急性循環不全、CLDリスク
		赤茶、赤ピンク	溶血 ほとんどが胎児死亡、凍結による変化	
	におい	悪臭	感染疑い	
			糞臭: fusobacterium, bacteroides, 甘み臭: clostridium, listeria	
	限局性			
	出血	卵膜出血		
	壊死	黄色類円形	紙様児	生存児の奇形リスク
	索状物、バンド	通常臍帯付着部に引っ張られru	羊膜索 絨毛膜板は羊膜上皮を欠く 四肢切断、絞扼輪、胎児奇形	羊膜索症候群
胎児面	結節・斑			
	扁平上皮化生	多数の小さい水晶様斑、とくに臍帯付着部に集族、こすってもはがれない	正常	
	羊膜結節	白・黄色の結節、容易にはがせる	羊水過少、胎児腎無形成、肺低形成	
	卵黄嚢遺残	0.5cm,卵型、白亜色斑、羊膜と胎盤膜の間にある円形の数ミリ大の黄色結節	正常	
	絨毛膜下フィブリン	固く白い胎盤膜下結節・斑	正常	
	嚢胞			



	絨毛膜下囊胞		通常問題ない	
	羊膜囊胞		通常問題ない	
	出血			
	絨毛膜下血腫		大きければ、NRFS or IUFDと関連、DCHをチェック	(大きさ、古さを記載)
	羊膜血腫		通常医原性、胎児面の血管破綻をチェック	
	胎児血管血栓	血管に沿って白色の筋	追加切片作成、臍帯トラブルチェック	
	蛇行	拡張蛇行血管	Mesenchymal dysplasia	絨毛の嚢胞性病変を調べる
母体面				
胎盤の完全性	intact、complete	すべての小葉がある	胎盤遺残なし	
			膜走行の血管がない、血管は末梢で細くなっている	
	incomplete	小葉の欠損	胎盤遺残(癒着胎盤の場合)	遺残組織からの出血や感染
		卵膜走行の血管がある	胎盤遺残(副葉の場合)	
母体面と 剖面				
	石灰化	白色サンゴ様病変、固くて、引っかけりがある	正期では正常	
	脱落膜壊死	限局性のざらざらした表面、壊死組織	脱落膜壊死:	広範ならば記載
	出血	表面または辺縁		
	後胎盤血腫	はがれない血腫で小葉の中心部にある、時に実質の圧排像	極新鮮な場合は実質の部分的な鬱血のみ。時間の経過とともに固くなり実質圧排	大きければ記載
	辺縁出血	はがれない血腫で胎盤の辺縁部にある	早産の原因、血性羊水を伴うと児の急性循環不全	
	血餅	容易にはがせる	臨床的意味なし	
	梗塞	固く蒼白または黄白色なら古い、暗赤色なら新しい	絨毛間血流低下による絨毛の壊死:多発性の場合母体血流低下あり	辺縁部のみに小さくある場合病的意義少ない。妊娠1,2期では異常
	フィブリノイド	固くない黄白色	母体凝固亢進、血流低下。程度が著しい場合、母体 thrombophilia,凝固異常。妊娠性高血圧	組織学的には生理的に、胎盤膜下、絨毛間、脱落膜に存在。肉眼で明らかなら病的。
		脱落膜面	著しい場合Maternal floor infarction (massive perivillous fibrin deposition)	先天感染、免疫学的拒絶、EVT増殖
		剖面	intervillous or perivillous fibrin	
		胎盤膜下	結節状。程度が強い場合、胎児奇形伴うことあり。	

	血栓	層状の光沢のある限局性病変。新鮮なら赤色、時間とともに黄白色	病的意義少ない。稀に胎児母体間輸血に関連。	
	血管腫	弾性、肉様または暗赤色	小さければ意味なし、血流豊富なら、高拍出性心不全	
	絨毛癌	新鮮な梗塞に似る	稀、時に胎児母体間輸血	
	間様性過誤腫	米粒大、麵様の小嚢胞散在。時に胎盤膜胎児血管の血栓を伴う。時に胎児面血管の怒張	IUGR, Beckwith-Wiedemann, または正常	AFP高値。血小板減少リスク

## 胎盤からなにが見えるか

神奈川県立こども医療センター  
 新生児科  
 大山牧子, M.D., Ph.D., IBCLC

## 本日のメニュー

- 効果的な胎盤検索システム
  - 一胎盤検索の適応一
- 胎盤の肉眼所見とその臨床的意味
- 胎盤の解剖・循環概要
  - 胎盤はだれのもの
  - 2つの血流, 2人の組織
- 胎盤の組織所見とその臨床的意味

copyright: Ohyama M, 2011-

## 胎盤検索の適応は合意のうえ

- 思いつきで検索しても、病理の研修医が育たない。
- 米国では20年以上前から産科訴訟に備えてすべての胎盤検索をすることが検討されている。
- 正常産、正常児の胎盤は検索しないという合意
  - いつ正常と判断するのか

Baergen RN Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta 2nd ed, Springer 2010

copyright: Ohyama M, 2011-

## 胎盤検索システム

- すべての胎盤を7日間冷蔵保存し、適応が出た時点で検索する。
- すべての胎盤を肉眼検索し、
  - 適応を判断して、一部を組織検索に提出。
  - すべての胎盤の一部のブロックを作っておく。

Baergen RN Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta 2nd ed, Springer 2010

copyright: Ohyama M, 2011-

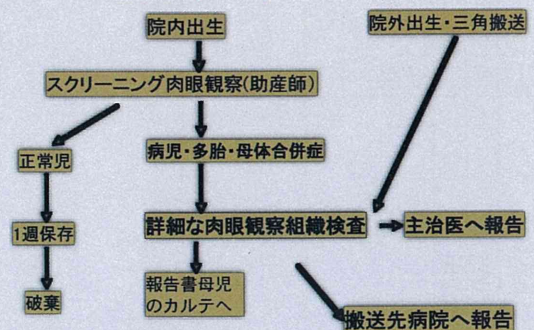
### 胎盤検索の適応

Roberts DJ, Arch Pathol Lab Med, 2008  
 Langston C, Kaplan C, Arch Pathol Lab Med 1997  
 Baergen RN Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta 2nd ed, Springer 2010

- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● 児側</li> <li>● レベル2以上のNICUへの入院</li> <li>● 死産、IUFD、周産期死亡</li> <li>● 早産・過期産</li> <li>● NRFS</li> <li>● 予想不到に悪い                     <ul style="list-style-type: none"> <li>● cord pH &lt;7, 5分Apgar &lt;7, 10分以上の補助呼吸, Ht&lt;35%</li> </ul> </li> <li>● 先天異常</li> <li>● 胎児の感染疑い</li> <li>● SGA, HGA</li> <li>● 多胎                     <ul style="list-style-type: none"> <li>● 体重差がある</li> <li>● 癒合、同性</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>● 母親側</li> <li>● 産科異常(流死早産、新生児死亡)</li> <li>● 凝固異常</li> <li>● 高血圧(妊娠性、慢性)</li> <li>● 母体感染</li> <li>● 羊水過多・過少</li> <li>● 反復出血、早期剥離</li> <li>● 胎児心拍異常</li> <li>● 胎児治療</li> <li>● 母体トキシシン暴露</li> <li>● 胎盤側</li> <li>● 分娩時胎盤異常</li> </ul> |
|--|---|

copyright: Ohyama M, 2011-

### 胎盤検索の流れ (KCMC)



copyright: Ohyama M 2011-



### 胎盤検索に必要な道具



- プラスチックのまな板
- スケール
- ナイフ (キッチン用の大きな包丁でも)
- はさみ
- 有鉤鉗子
- 筆記具 (鉛筆、マジック、メモ用紙)
- ペーパータオル
- ディスプレイ手袋
- はかり (2 kg)、10 g 刻み
- 50ml シリンジ、27G 針(血管吻合チェック用)
- マクロ所見用紙
- ゴミ袋
- ホルマリン、保存容器

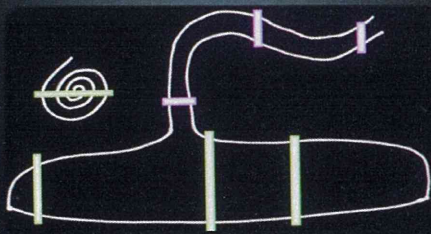
copyright: Ohyama M, 2011-

### 胎盤検索の要点 (Benirschke)

- 子宮内での形を再現し、破膜部を観察する。
- 臍帯の長さ・直径・付着部位・断面を観察する。
- 胎児面の観察 (感染、メコニウム、羊膜結節など)
- 母体面 (出血、梗塞、フィブリンなど)
- 臍帯、卵膜を取り除き、胎盤の真重量を測定する
- 母体面を上にして、1-2cm (0.5cm) の割をいれ、割面を観察する。

copyright: Ohyama M, 2011-

### 切り出し部位



- 臍帯：最低2カ所
- 卵膜ロール
- 胎盤実質：胎児面から母体面まで全層最低2カ所
- 病変部

copyright: Ohyama M, 2011-

### 本日のメニュー

- 効果的な胎盤検索システム
  - 一胎盤検索の適応一
- 胎盤の肉眼所見とその臨床的意味
- 胎盤の解剖・循環概要
  - 胎盤はだれのもの
  - 2つの血流、2人の組織
- 胎盤の組織所見とその臨床的意味

copyright: Ohyama M, 2011-

- 胎盤大きさ(数値は正常産)
  - 正常 420g 厚さ約2-2.5cm
  - 薄い(厚み2cm未満)
    - 前置胎盤
    - IUGRによる胎盤機能不全
    - 膜様胎盤 (稀、胎盤が異常に薄く、子宮壁の広範囲を覆う：出血と児の予後不良)
  - 厚い (厚み4cm以上)
  - 母体糖尿病
  - 胎児水腫
  - 子宮内感染

copyright: Ohyama M, 2011-

### 胎盤大きさ

中山雅弘, 2002 n=28510

		-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40	41-44
胎盤重量	平均	101	111	186	255	334	416	422	435
	SD	117	66	86	114	153	188	100	97
胎盤厚さ	平均	1.351	1.449	1.676	1.842	2.046	2.187	2.21	2.230
	SD	0.531	0.484	0.5	0.493	0.5	0.493	0.431	0.45

純重量：卵膜・臍帯を除いた重量

copyright: Ohyama M, 2011-