

胎盤の形態異常

- 2葉胎盤、**顯藻**：卵膜走行する血管がないか、あれば欠損や血栓がないか調べる
- 実質の部分欠損、リング用、膜様：通常後遺症なし
- 胎盤膜が胎盤縁まで達していないcircumvallate/circummarginate：部分的か全体か、胎盤辺縁からの距離を測る、厚い卵膜の縁取り
- **早産、出血、早期剥離、多胎、破水**

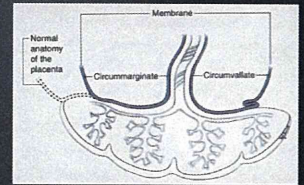
copyright: Ohyama M, 2011-

Circumvallation(周郭)

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



Circummargination(額縁)



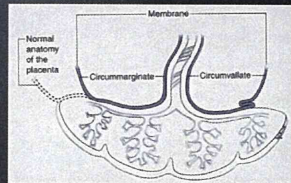
copyright: Ohyama M 2011-

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

Circumvallation:胎盤膜が胎盤の内側でとどまり、ヒダを形成。辺縁出血後フィブリン形成あり。

早産、胎児血管の断裂から胎児貧血、巨大辺縁出血を伴うことあり。

Circummarginationとの移行あり。circummarginationとは基本的に同じだが、CMは臨床的意義はない。



copyright: Ohyama M 2011-

ヒダがなくても重症・超早産あり

Circummargination

辺縁出血

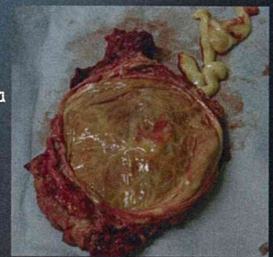
325g, +1.6SD, large placenta

絨毛膜羊膜炎

23週、726g、胎児水腫

破水10日、母体WBC 16000,

CRP1.5



混濁=感染、

copyright: Ohyama M 2011-

臍帯の異常

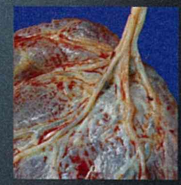
- 付着異常：**卵膜付着**
- 臍帯血管の卵膜走行；辺縁からの距離測定
 - →Wharton' jellyで覆われない血管からの出血、圧迫、血栓
- 付着前に分かれている**フォーク状付着**→血栓、出血、

copyright: Ohyama M, 2011-

臍帯付着



辺縁付着



フォーク状付着



copyright: Ohyama M 2011-

臍帯の異常

- 長さ：正期で正常は40-70cm
- 短い：正期で32cm未満(Kaplan1987)
 - 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：100cm(70-80cm,Kaplan1987)以上
 - 胎児面血管の血栓を調べる
 - 臍帯のもつれ、捻転、結節、血栓

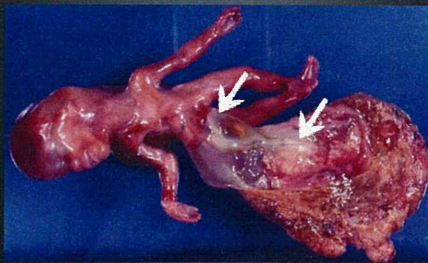
copyright: Ohyama M, 2011-

臍帯計測値

中山雅弘,2002 n=28242

		-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40	41-44
臍帯長	平均	18	21	28	35	39	44	51	54
	SD	14	9	9	10	12	12	12	12
臍帯直径	平均	0.614	0.749	1.118	1.392	1.482	1.402	1.326	1.326
	SD	0.719	0.896	0.342	0.441	0.406	0.406	0.279	0.253

copyright: Ohyama M, 2011-



臍帯長 7cm

copyright: Ohyama M, 2011-

臍帯計測値

中山雅弘,2002 n=28242

		-16	17-20	21-24	25-28	29-32	33-36	37-40	41-44
臍帯長	平均	18	21	28	35	39	44	51	54
	SD	14	9	9	10	12	12	12	12
臍帯直径	平均	0.614	0.749	1.118	1.392	1.482	1.402	1.326	1.326
	SD	0.719	0.896	0.342	0.441	0.406	0.406	0.279	0.253

$$(7-21)/9=1.5SD$$

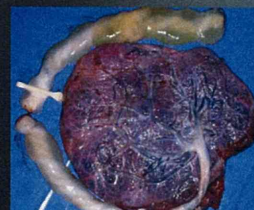
copyright: Ohyama M, 2011-

臍帯浮腫

- 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、トリソミー18
 - 尿管遺残

copyright: Ohyama M, 2011-

臍帯限局性浮腫



臍帯ヘルニア



亜急性壊死性臍帯炎

copyright: Ohyama M 2011-

臍帯その他

- 結節：カンジダ感染
 - 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
- 糞濁：胎児上部消化管閉鎖
- 付着部のひだ：胎児仮死
- 色：正常：白
 - ピンク、赤、赤茶色：溶血 (IUID, 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

copyright: Ohyama M 2011-



カンジダ結節

copyright: Ohyama M 2011-

臍帯潰瘍



ホルマリン固定後の方がわかりやすい病変もある

copyright: Ohya

亜急性壊死性臍帯炎(SNF)



copyright: Ohyama M 2011-

胎児面・卵膜：色

- 緑色、黄緑、茶緑色：メコニウム
 - 臍帯の変色をチェック
- 混濁、白色、黄色：感染 臭いもチェック
- 茶色、赤茶色、茶黄色：ヘモジデリン
 - 古い出血ー辺縁出血、胎盤後血腫チェック
- 赤茶、赤ピンク：溶血
 - ほとんどが胎児死亡、凍結変化

copyright: Ohyama M, 2011-



正常胎児面

メコニウム

copyright: Ohyama M, 2011-

胎盤の胎児面をみてみよう

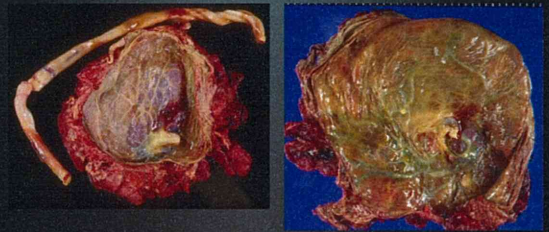


感染なし

感染あり

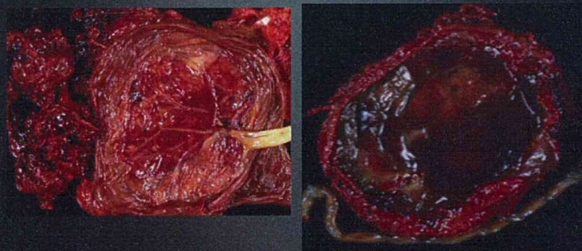
copyright: Ohyama M 2011-

亜急性絨毛膜羊膜炎



混濁、黄白色、黄色、黄緑=感染

copyright: Ohyama M 2011-



茶色、赤茶色、茶黄色 =ヘモジデリン

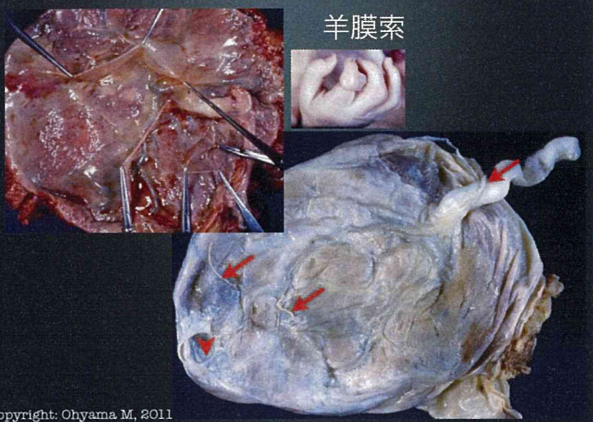
copyright: Ohyama M 2011-

胎児面・卵膜：その他

- 出血：卵膜出血
- 壊死：黄色類円形：紙様児
- 索状物、バンド：通常臍帯附着部に引っ張られる：**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

copyright: Ohyama M, 2011-

羊膜索



copyright: Ohyama M, 2011

唇顎口蓋裂
前腹壁欠損
臍帯はfree
絞扼輪



copyright: Ohyama M 2011-

Diagram labels: Squamous metaplasia, Amnion nodosum, Meconium, Gastrochisis

扁平上皮化生 羊膜結節 メコニウム 空砲多数

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

copyright: Ohyama M 2011-

結節状フィブリン=正常

copyright: Ohyama M 2011-

胎児面：結節・嚢胞

- 多数の小さい水様斑：扁平上皮化生：正常所見
 - とくに臍帯附着部に集族
 - こすってもはがれない
- 白・黄色の結節：羊膜結節
 - 容易にはがせる
 - 羊水過少、胎児腎無形成、肺低形成
- 0.5cm,卵型、白垂色斑
- 卵黄囊遺残：正常
- 羊膜と胎盤膜の間にある円形の数ミリ大の黄色結節
- 固く白い胎盤膜下結節・斑
 - 絨毛膜下フィブリン：正常
- 嚢胞
 - 絨毛膜下嚢胞：通常問題ない
- 羊膜嚢胞：通常問題ない

copyright: Ohyama M 2011-

羊膜嚢胞

X cell cysts

copyright: Ohyama M 2011-

卵黄囊遺残

胎児面の動脈と静脈の区別

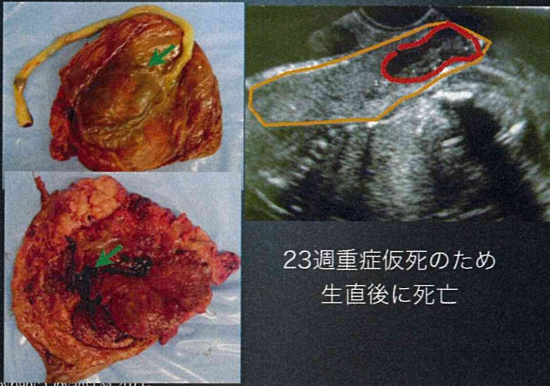
copyright: Ohyama M 2011-

胎児面：嚢胞その他

- 絨毛膜下嚢胞：通常問題ない
- 羊膜嚢胞：通常問題ない
- 出血
 - 絨毛膜下血腫(大きさ、古さを記載)
 - 大きければ、NRFS or IUFDと関連、DCHをチェック
- 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
 - 血管に沿って白色の筋
 - 胎児血管の血栓
 - 追加切片作成、臍帯トラブルチェック
 - 拡張蛇行血管
 - Mesenchymal dysplasia
 - 絨毛の嚢胞性病変を調べる

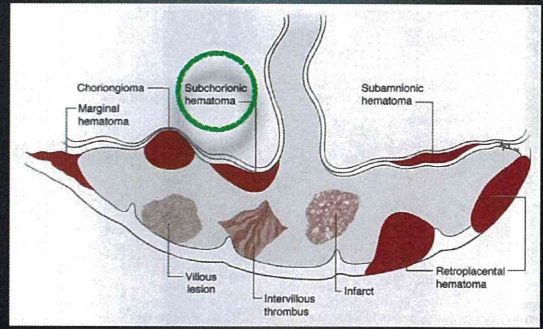
copyright: Ohyama M 2011-

絨毛膜下血腫



23週重症仮死のため
生直後に死亡

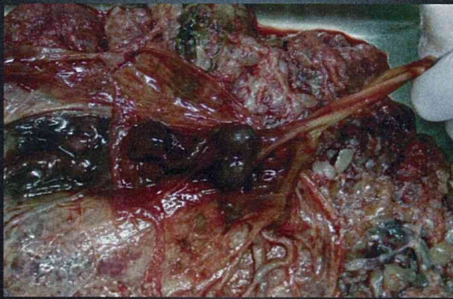
copyright: Ohyama M 2011



絨毛膜下血腫は臍帯附着部付近の胎盤膜下血腫、巨大な場合は臍帯血流遮断をおこす。DCHを伴うことあり。

copyright: Ohyama M 2011

胎児血管怒張



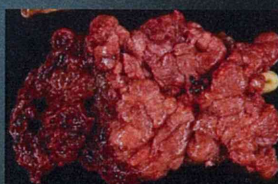
Placental mesenchymal dysplasia

copyright: Ohyama M 2011

母体面：出血

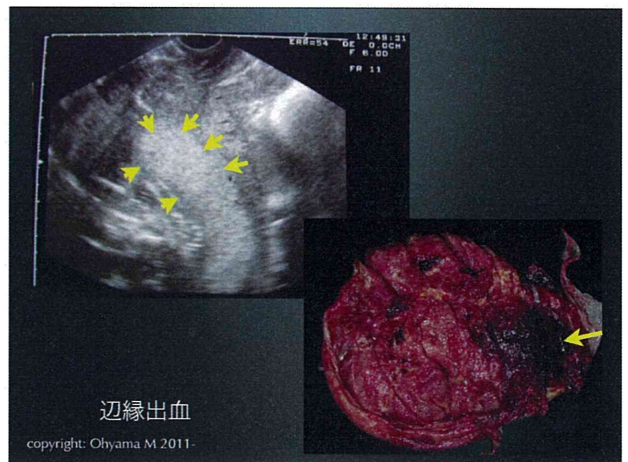
- 表面または辺縁
 - はがれない血腫で小葉の中心部にある、時に実質の圧排像
 - 後胎盤血腫：大きさ％記載
 - 極新鮮な場合は実質の部分的な鬱血のみ
 - 時間の経過とともに固くなり実質圧排
- はがれない血腫で胎盤の辺縁部にある
 - 辺縁出血
 - 早産の原因
 - 血性羊水を伴うと児の急性循環不全
- 血餅
 - 容易にはがせる
 - 臨床的意味なし
 - 辺縁

copyright: Ohyama M 2011



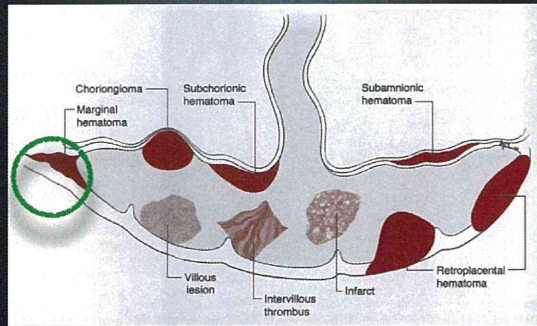
後胎盤血腫
絨毛の圧排：時間の経過

copyright: Ohyama M 2011



辺縁出血

copyright: Ohyama M 2011



copyright: Ohyama M 2011-

母体面・剖面：梗塞、フィブリノイド

- 梗塞：固く蒼白または黄白色
 - 古い梗塞、妊娠性高血圧、SLE、高齢
 - 暗赤色
 - 新しい梗塞
 - 妊娠性高血圧、SLE、高齢
- フィブリノイド：固くない黄白色
 - 母体凝固亢進、血流低下
 - 脱落膜面：程度が著しい場合 MFFD
- 剖面
 - intervillous or perivillous fibrin
 - 胎盤膜下
 - 程度が著しい場合、母体 thrombophilia, 凝固異常
 - 妊娠性高血圧

copyright: Ohyama M 2011-



母体面・intervillous fibrin

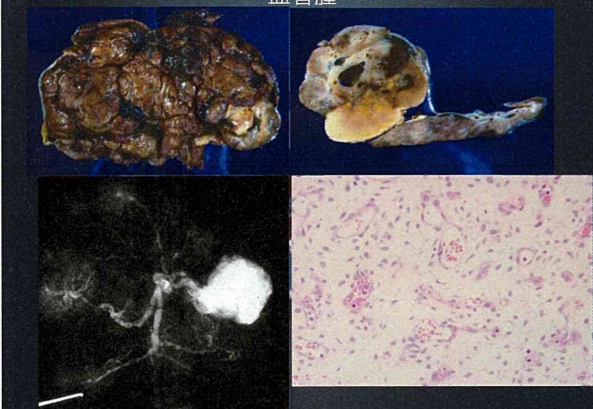
copyright: Ohyama M 2011-

母体面その他

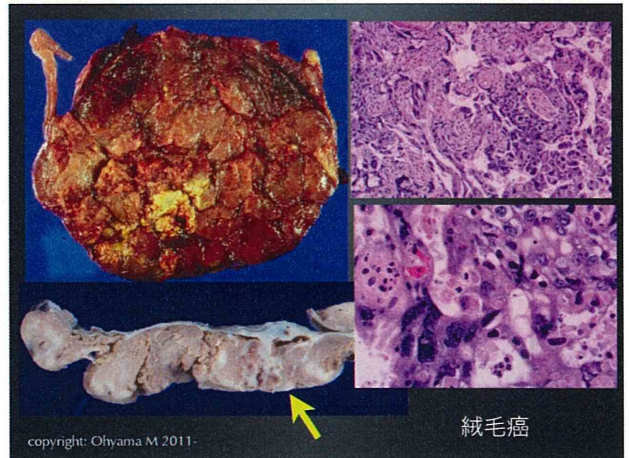
- 血管腫
 - 弾性、肉様または暗赤色
 - 小さければ意味なし、
 - 血流豊富なら、高拍出性心不全
- 絨毛癌
 - 新鮮な梗塞に似る
 - 稀、時に胎児母体間輸血
- 間様性過誤腫
 - 米粒大、麵様の小嚢胞散在
 - IUGR, Beckwith-Wiedemann, または正常
 - 時に胎盤膜胎児血管の血栓を伴う
 - AFP高値
 - 時に胎児面血管の怒張
 - 血小板減少リスク

copyright: Ohyama M 2011-

血管腫



copyright: Ohyama M 2011-

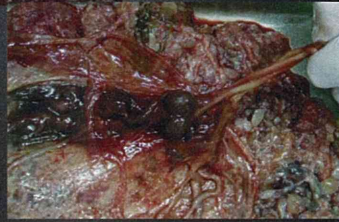


絨毛癌

copyright: Ohyama M 2011-



母体面：ブドウの房状の嚢胞



胎児面：血管の怒張

placental mesenchyma dysplasia

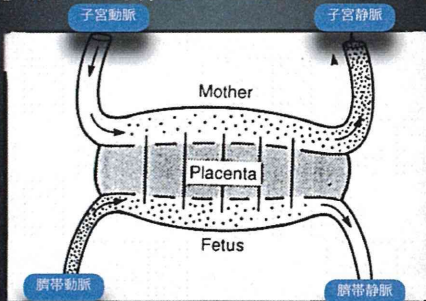
copyright: Ohyama M, 2011-

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-

母親と胎児の血流は独立



胎盤は物質の交換をする臓器

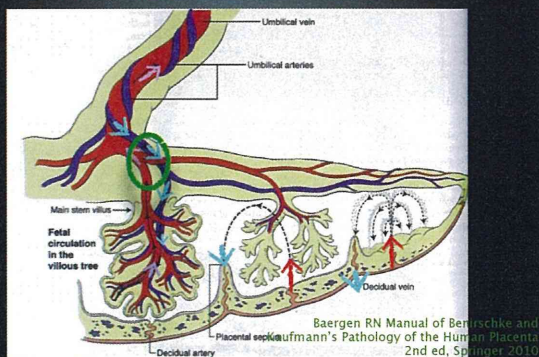
copyright: Ohyama M, 2011-

母親と胎児の血流は独立

- 母親の血流：子宮動脈→脱落膜動脈→絨毛間腔→脱落膜静脈→子宮静脈
- 胎児血流：臍帯動脈→胎盤膜動脈→絨毛毛細血管→胎盤膜静脈→臍帯静脈

copyright: Ohyama M, 2011-

母親と胎児の血流は独立



copyright: Ohyama M, 2011-

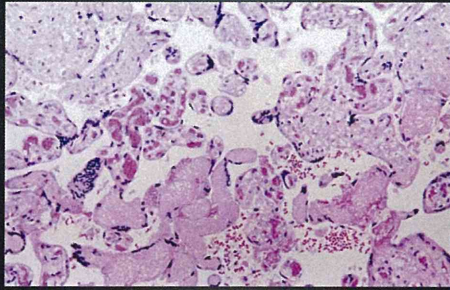
Baergen RN Manual of Bereschke and Placental septalufmann's Pathology of the Human Placenta 2nd ed, Springer 2010

胎児の血流障害

Fetal thrombotic vasculopathy

- 臍帯血管から末梢絨毛の毛細血管までのどこにでも起こる血栓。血栓は静脈に多いが、動脈に起こることもある。
- Avascular villi:
 - 動脈性血栓により末梢の絨毛血管の閉塞
 - 絨毛膜細胞は母体血流で守られる
 - 絨毛間質硝子化、繊維化。
 - 肉眼ではわからない。広範囲の場合、蒼白な局面形成としてみられるかも。

copyright: Ohyama M, 2011-



Avascular villi は絨毛の動脈血栓の結果、その枝に沿って起こる。硝子化、繊維化した絨毛のかたまりとして見える。絨毛内に胎児血管が見えない。絨毛膜細胞は母体血に栄養され生き残る。

copyright: Ohyama M, 2011-

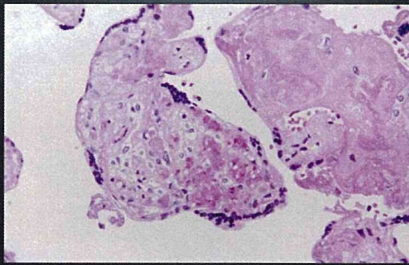
胎児の血流障害

Fetal thrombotic vasculopathy

- 出血性血管内皮炎 Hemorrhagic endovasculitis (HEV)
- 血管内皮の障害が起こるような病態を基盤として、絨毛血管から赤血球が間質に漏れ出る状態。
- 肉眼ではわからない。絨毛の毛細血管から、幹絨毛血管レベルまで見られる。絨毛間質核破壊 villous stromal karyorrhexis をよく伴う。

copyright: Ohyama M, 2011-

Hemorrhagic endovasculitis (HEV)



copyright: Ohyama M, 2011-

胎児の血流障害

Fetal thrombotic vasculopathy

- Hemorrhagic endovasculitis (HEV)
- 病因：
 - 臍帯血管(主に静脈) の閉塞：長い臍帯、付着異常、結節
 - 重症のCAM, 母体糖尿病、遺伝性、破壊性絨毛炎 (hemorrhagic villitis)
 - Thrombophilia 血栓形成傾向
 - IUFDの結果のことも

copyright: Ohyama M, 2011-

胎児血流障害FTVと児の予後

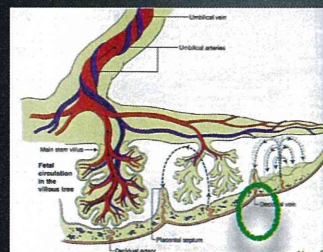
- 幹絨毛血管の fibromuscular change と胎児超音波血流異常との関連が示唆。
- FTVと児の脳梗塞、脳破壊性病変、脳性麻痺、神経学的予後不良との関連が示唆。

copyright: Ohyama M, 2011-

母親の血流障害

Placental malperfusion

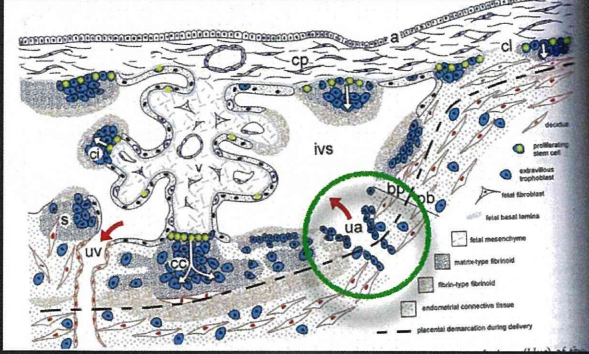
- 子宮胎盤動脈の血流減少：uteroplacental arteryの生理的变化がない



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

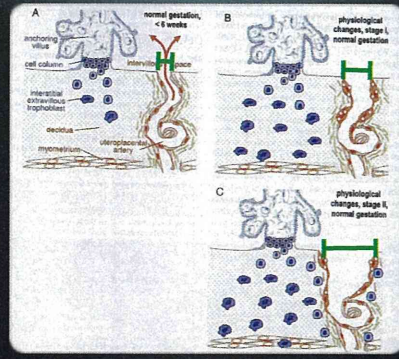
copyright: Ohyama M, 2011-

Extravillous trophoblast(EVT)



copyright: Ohyama M, 2011-

Baergen RN 2010

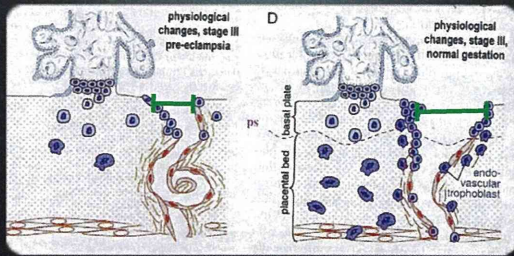


子宮らせん動脈・脱着膜動脈の生理的变化

copyright: Ohyama M 2011-

Baergen RN 2010

子宮らせん動脈・脱着膜動脈の生理的变化



妊娠性高血圧

EVTの浸潤に乏しい
子宮動脈径が細いまま
胎盤血流増加しない

正常

EVTが脱着膜血管に浸潤して、
血管壁を破壊し動脈径を拡げる
胎盤血流が増加する

copyright: Ohyama M 2011-

Baergen RN 2010

母親の血流障害

Placental malperfusion

- 子宮胎盤動脈の血流減少：uteroplacental arteryの生理的变化がない
- decidual vasculopathy→閉塞、脱着膜壊死、後胎盤血腫、

copyright: Ohyama M, 2011-



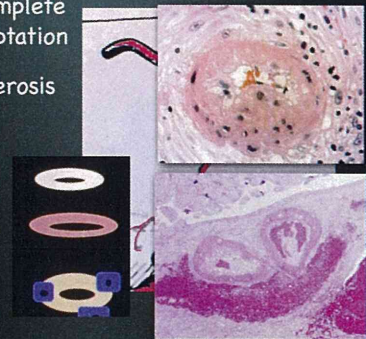
後胎盤血腫
絨毛の圧排：時間の経過

copyright: Ohyama M 2011-



子宮胎盤血管病変

- absent/incomplete vascular adaptation
- fibrinoid/atherosis
- endothelial hyperplasia
- persistent endovascular trophoblast

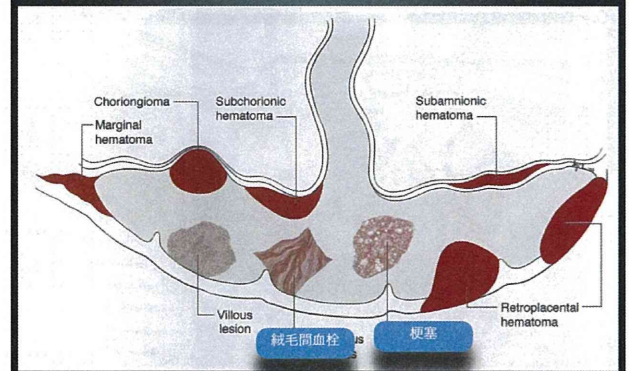


copyright: Ohyama M, 2011-

母親の血流障害 Placental malperfusion

- 子宮胎盤動脈の血流減少：uteroplacental arteryの生理的変化がない
 - decidual vasculopathy→閉塞、脱落膜壊死、後胎盤血腫、
- 絨毛間腔の血流不足
 - →梗塞、絨毛間血栓、
 - →合体体トロフォブラストの虚血障害→フィブリンノイド沈着
 - 低酸素への反応→chorangiosis, hypermature villi, X細胞 (EVT)増殖、matrix type fibrin↑

copyright: Ohyama M, 2011-



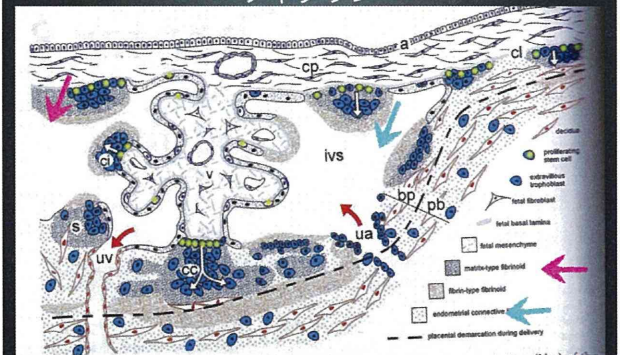
copyright: Ohyama M, 2011-

フィブリンノイド沈着

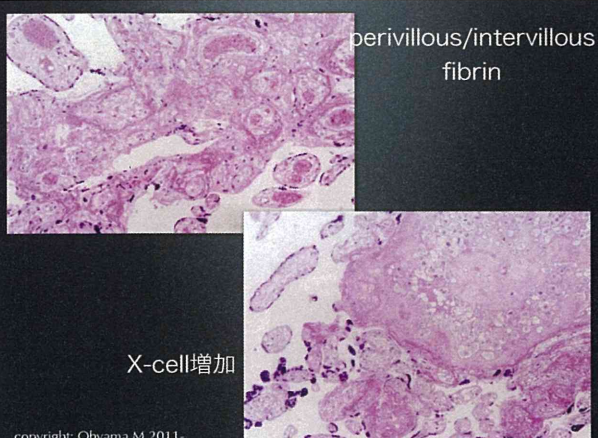
- 胎盤の虚血がベースにある。
- 絨毛表面合体体トロフォブラストの傷を塞ぐため、perivillous fibrinができる。
- X細胞 (EVT)が増殖し、matrix typeのフィブリンを産生。

copyright: Ohyama M, 2011-

フィブリン



copyright: Ohyama M, 2011-
Gaergen RV Manual of Behrnschke and Kautmann's Pathology of the Human Placenta 2nd ed, Springer 2010



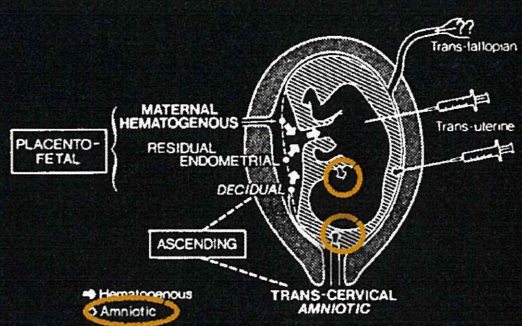
copyright: Ohyama M 2011-

絨毛膜羊膜炎

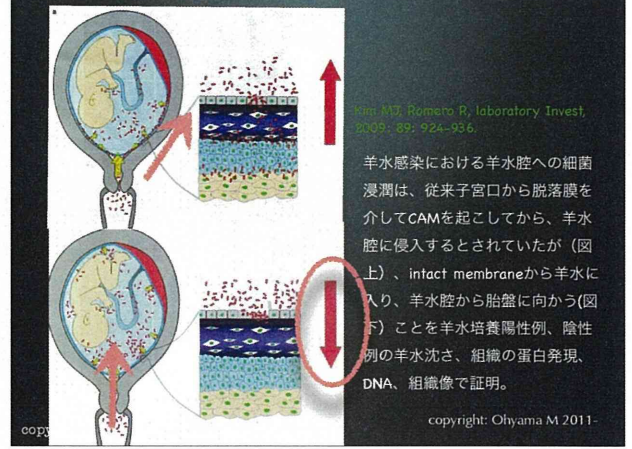
- 感染経路
 - 上行性：膣、子宮頸部から
 - 血行性：母体血流から
 - その他：医原性（羊水穿刺など）

copyright: Ohyama M, 2011-

胎盤胎児感染症の感染経路



copyright: Ohyama M, 2011-



Kim MJ, Romero R, Laboratory Invest, 2009; 69: 924-936.

羊水感染における羊水腔への細菌浸潤は、従来子宮口から脱落膜を介してCAMを起こしてから、羊水腔に侵入するとされていたが(図上)、intact membraneから羊水に入り、羊水腔から胎盤に向かう(図下)ことを羊水培養陽性例、陰性例の羊水沈渣、組織の蛋白発現、DNA、組織像で証明。

copyright: Ohyama M 2011-

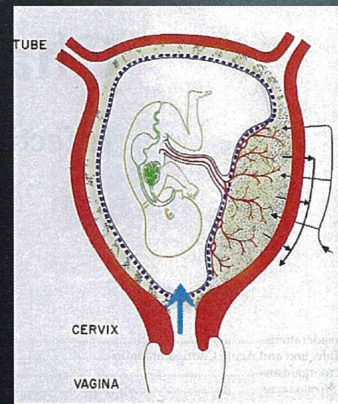
多臓器不全としてのCAM



Gantert M, Been JV, Gavilanes AWD, et al. J Perinatology 2010; 30: S21-S30

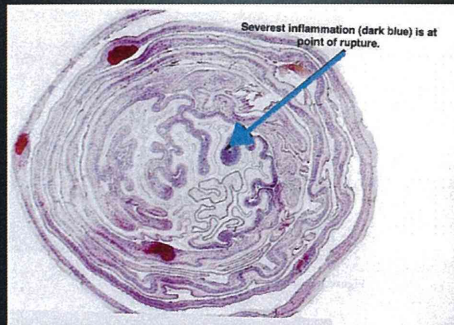
- 壊死性腸炎(NEC)
- 一過性低サイロキシン血症
- 未熟児網膜症(ROP)
- 脳性麻痺(CP)

copyright: Ohyama M, 2011-



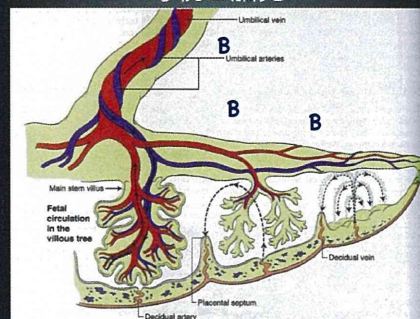
BaergenRN,2011,p282
起原因菌は子宮頸管からくる。
内子宮口をカバーする卵膜に感染し、羊水中に侵入する。

copyright: Ohyama M, 2011-



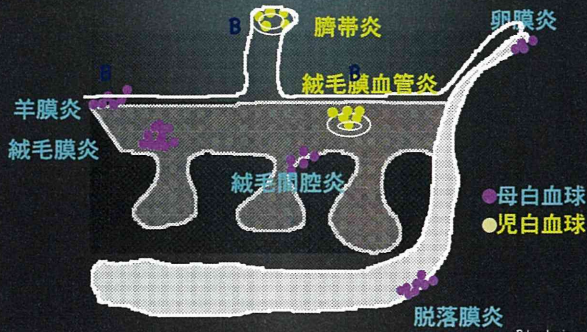
copyright: Ohyama M, 2011-

CAMにみられる細胞のオリジンは、母親と胎児



copyright: Ohyama M, 2011-

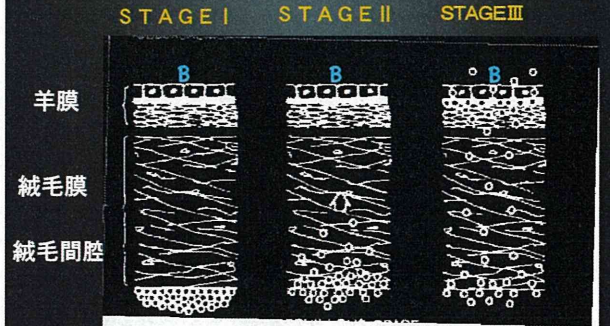
絨毛膜羊膜炎における母体胎児の炎症反応



copyright: Ohyama M 2011-

B:bacteria

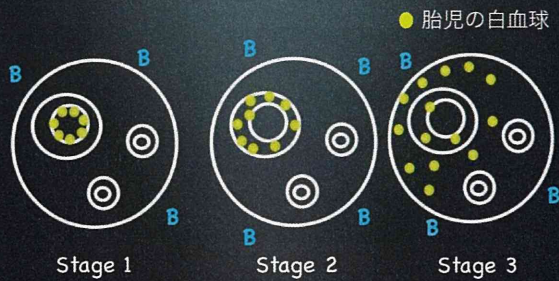
絨毛膜羊膜炎における母体白血球浸潤程度によるSTAGE分類(BLANC)



copyright: Ohyama M 2011-

B:bacteria

臍帯炎のStage 分類 (中山)



copyright: Ohyama M, 2011-

B:bacteria

CAMの重症度

- 起因菌の毒性は？
- 胎児の炎症反応があるか？

copyright: Ohyama M, 2011-

絨毛膜羊膜炎の母子への影響

母の臨床的CAM†	児の急性感染徴候	起因菌	CAM
あり	あり	リステリア, キャンピロ	severe acute CAM, intervillitis,
ほとんどなし	あり	GBS カンジダ	Acute CAMの極初期, ほとんどないことも 臍帯結節/SNF*
あり	あり/なし	大腸菌, 嫌気性菌, 検出されないことも	Acute CAM
あり/なし	なし	ウレアプラズマ, マイコプラズマ	Acute or subacute CAM

†: 発熱、白血球増多、子宮圧痛、産分泌物悪臭、母体胎児の頻脈

*: カンジダの場合

copyright: Ohyama M, 2011-

胎盤からみた新生児の呼吸予後

- 所見のない（きれいでみずみずしい）胎盤呼吸窮迫症候群、一過性多呼吸
- 急性絨毛膜羊膜炎（白っぽい胎児面混濁+臍帯は比較的きれいなことが多い）先天肺炎
- 程度の強い混濁+臍帯も変色
 - 亜急性絨毛膜羊膜炎
 - 瀰漫性絨毛膜羊膜炎へモジエローシス
 - → 新生児慢性肺疾患

copyright: Ohyama M 2011-

胎盤の胎児面をみてみよう

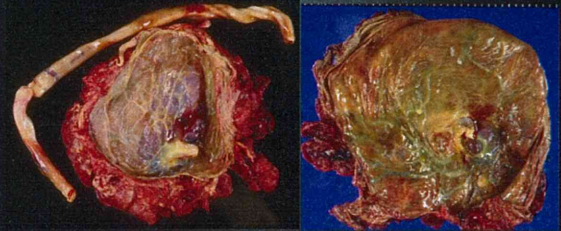


感染なし

感染あり

copyright: Ohyama M 2011-

亜急性絨毛膜羊膜炎
肉眼所見 2例



copyright: Ohyama M 2011-

亜急性壊死性臍帯炎のみ

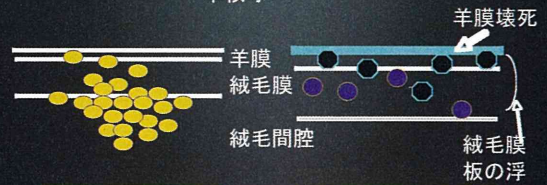


copyright: Ohyama M 2011-

絨毛膜板の炎症

Re-evaluation of chorioamnionitis and funisitis with a special reference to subacute chorioamnionitis. Ohyama M, Hum Pathol. 2002; 33(2):183-90.

- 好中球
- 変性した好中球
- 単核球

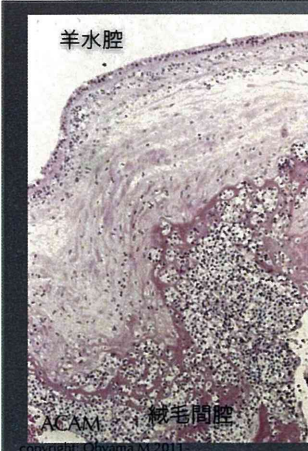


急性絨毛膜羊膜炎
ACAM

亜急性絨毛膜羊膜炎
SCAM

copyright: Ohyama M 2011-

羊水腔

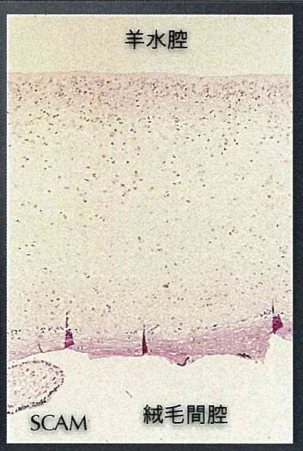


ACAM

絨毛間腔

copyright: Ohyama M 2011-

羊水腔



SCAM

絨毛間腔

結語

- SCAM群はACAM群と新生児の臨床像が明らかに違うため、ACAMとSCAMを分けて検討する意義がある。
- SCAMに伴う羊膜壊死と、低体重は、それぞれ独立したCLDのリスクファクターである。
- SNF は胎盤の遷延性炎症の指標であるが、CLD発症の独立したリスクファクターではない。

Re-evaluation of chorioamnionitis and funisitis with a special reference to subacute chorioamnionitis. Ohyama M, Hum Pathol. 2002; 33(2):183-90.

copyright: Ohyama M 2011-

文献・参考書

- Langston C: Practical guideline for examination of the placenta. Developed by the Placental pathology practice guideline development task force of the college of american pathologists. Arch Pathol Lab Med. 1997;121:449-474.
- Baergen RN Manual of Benirschke and Kaufmann's Pathology of the Human Placenta 2nd ed, Springer 2010
- Benirschke K, Kaufmann P, and Baergen RN: Pathology of the human placenta 5th ed. Springer 2006.
- Roberts DJ. Placental Pathology, a Survival Guide. Arch Pathol Lab Med. 2008;132:641-651
- 大山牧子, 前期破水, 羊膜, 絨毛膜炎 新生児期の対応, 周産期医学 2002; 32: 941-944.
- 大山牧子, び慢性絨毛羊膜へモジデロシスを伴う新生児慢性肺疾患の1病型. 日本小児科学会雑誌2006; 110: 511-520
- Gantert M, Been JV, Gavilanes AWD, et al., Chorioamnionitis: a multiorgan disease of the fetus? J Perinatol 2010;3:-S21-S30.
- 中山雅弘: 目で見る胎盤病理 医学書院, 2002
- Gantert M, Been JV, Gavilanes AWD, et al J Perinatology 2010; 30: S21-S30
- Ohyama M, et al, Re-evaluation of chorioamnionitis and funisitis with a special reference to subacute chorioamnionitis. Hum Pathol. 2002; 33:183-90
- Ohyama M, et al, Maternal, neonatal, and placental features associated with diffuse chorioamniotic hemosiderosis, with special reference to neonatal morbidity and mortality. Pediatrics. 2004;113:800-5.

copyright: Ohyama M 2011-

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

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
研究分担者	松田 直	東北大学病院周産母子センター准教授
研究協力者	山田 雅明	仙台赤十字病院総合周産期母子医療センター副部長
研究協力者	斎藤 潤子	宮城県立こども病院新生児科部長
研究協力者	武山 淳二	宮城県立こども病院臨床病理科医長
研究協力者	今井 香織	仙台赤十字病院総合周産期母子医療センター

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は病理組織学的に診断されるため、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、宮城県立こども病院臨床病理科に送付後まとめて組織診断する体制が整った。

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。また、各施設での早産の原因、多胎数、出生週数/体重はそれぞれ異なっており、施設の地域における役割が反映されていた。

胎盤の肉眼的検索では、新生児慢性肺疾患児26例中3例（11.6%）でびまん性絨毛膜羊膜へモジデローシスと診断された。3例中2例が新生児慢性肺疾患を発症し、重症度はいずれも中等症であった。また、この2例は胎盤の胎児面が褐色であり、また出生後気管内や胃内から旧血性の吸引物が観察されており、DCHのスクリーニングに有用であることが再確認された。

A. 研究目的

生活環境の欧米化や妊婦の高齢化などによる妊娠合併症の増加に伴って、出生率が低下しているにもかかわらず、本邦では早産出生児が増加傾向にある。同時に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となっている。

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、全分娩数の約0.5%に観察される。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．

胎児付属器（胎盤，臍帯，卵膜）の病理組織診断は，産科が併設されている小児病院病理科を中心に発展してきているが，総合病院で診断にあたる病理医ではいまだ一般化されていない．ヘモジデリン顆粒をベルリンブルー染色により青色に染色することによってDCHを容易に診断できるが，ヘマトキシリンエオジン染色では褐色に染色されてしまうため，ヘモジデリン以外の色素や顆粒との鑑別が難しい．またDCHや羊膜壊死は，周産期医療関係者を対象とした胎児付属器の教科書にすら記載がなく，ごく一部の周産期病理医によってのみ診断されているのが現状である．したがって，DCHを正確に診断する上では，切り出し前に胎児付属器を肉眼的に検索し，胎盤胎児面の色調に基づいて適時ベルリンブルー染色を追加するシステムを定着させることが重要と考えられる．

以上を踏まえて，DCHならびに羊膜壊死を診断するために，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，確定診断のために周産期病理医へコンサルトする体制を確立する．

B. 研究方法

本研究では，胎児付属器（胎盤，臍帯，卵膜）病理診断システムを確立する．対象は2011年10月以降11月末までに，仙台赤十字病院総合周産期母子医療センター，宮城県立こども病院，東北大学病院周産母子センターに入院した全ての極低出生体重児を対象とした．このうち染色体異常あるいは代謝異常，多発奇形，新生児期に手術を必要とする内臓奇形合併児は対象から除外した．

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%以上がこの3施設で出

生する．産科ならびに新生児科はいずれも東北大学病院の関連施設であるため，早産管理や娩出の基準，新生児管理など周産期管理が統一されていることから，有用性の高い疫学データを集積することが可能である．早産極低出生体重児を対象とした先行研究の結果から，CLDの発生率は極低出生体重児の25%でそのうちDCHの合併率が20%であったことから，200名/1年間の対象のうち，CLDは約50名，DCHは約10名発症することが予想される．

1. 宮城県における胎盤病理診断システムの確立

全ての対象において新生児科医が胎児付属器（胎盤，臍帯，卵膜）を肉眼的に検索した後，それぞれの施設で組織標本を作成して各病院の病理専門医がスクリーニング診断した．引き続き，ヘマトキシリンエオジン染色ならびにベルリンブルー染色を行った組織標本を宮城県立こども病院に郵送し，周産期病理医／新生児科医である大山牧子（研究分担者）の指導のもと，同病院臨床病理科の武山淳二（研究協力者）がDCHと羊膜壊死についてその範囲と強度について組織診断した．なお，DCHと診断された場合でも，臍帯にはヘモジデリン沈着がほとんど見られないため，ベルリンブルー染色は胎盤と卵膜のみに行い病理診断を行った．また，早産やCLDの原因となる子宮内炎症の病理組織診断についても詳細な診断を行った．DCHの診断にはRedlineらの診断基準を，子宮内炎症にはBlancならびにSalafiaの診断基準を用いた．CLDの発症と関連する亜急性絨毛膜羊膜炎（Subacute Chorioamnionitis，以下SCAM），壊死性臍帯炎，羊膜壊死についても積極的に検索した．

2. 産科臨床像とCLD診断

全ての対象において出生時に早産の原因について記載した．早産の原因については，子宮収縮抑制不全，前期破水，子宮内炎症，妊娠高血圧症候群，常位胎盤早期剥離，前置胎盤，胎児発育不全，胎児機能不全，双胎間輸血症候群，その他母体疾患治療などについて検討した．出生した極低出生体重児の呼吸器

予後としては、人工呼吸管理日数（経鼻持続陽圧含む）、酸素投与日数について検討した。

CLDの診断は厚生省班研究の診断基準、「先天奇形を除く肺の異常により酸素投与を必要とするような呼吸窮迫症状が新生児期に始まり日齢28を超えて続くもの」に基づいて診断した。またCLDの重症度診断については、Jobeらの基準を用いた。修正週数36週の時点で、1. 酸素使用なし：軽症、2. 30%未満の酸素使用：中等症、3. 30%以上の酸素使用なし人工呼吸器使用：重症とした。

3. 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。研究対象が出生直後の極低出生体重児のため、研究参加同意書は両親をはじめとする児の保護者ないし養育者から文書で同意を得て実施した。同意は自由意志に基づいていつでも撤回可能とした。研究内容の説明およびその実施に当たっては可能な限りプライバシーの確保に努めた。したがって倫理上の問題が生じることはないと考えている。

個人情報取り扱いについては、患者のプライバシー保護のため、個人が特定される情報は登録しなかった。すなわち、データ管理は研究登録時に発行される登録番号、患者ID、患者イニシャル、生年月日を用いて行った。登録番号と患者IDの対応表は、管理者が研究機関の金庫に保管して外部には決して持ち出さないようにし、患者名など、第三者が担当医療関係者や当該施設の職員を介さずに直接患者を識別できる情報がデータベースとして登録されることがないように慎重に取り扱った。

今回の研究によって対象者に新たに生じる危険や苦痛はない。胎児付属器は胎児が娩出した後に採取され、胎児新生児から直接検体を採取することがないためである。

C. 研究結果

1. 体制と倫理面への配慮の確立

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。また、各病院の病理標本を宮城県立こども病院に集積し一括して組織診断する体制が整った。

2. 病理診断のための体制整備と教育

今年度の前半には胎児付属器（胎盤、臍帯、卵膜）の肉眼検索から病理組織までのシステム作りを行った。まず、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、大山牧子より胎盤の肉眼観察の講義（8月26日、150分）ならびに実技研修（8月27日、1名15分で計90分）が行われた。さらにDCHについての臨床病理学的講義（8月27日、60分）が実技研修の前に行われた。これにより今年度後半からは、「研究方法1.」で示した宮城県内における病理組織診断システムを稼働させることができた。

3. 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、新生児管理されていた。なお、先天的な異常により対象から外れた例はなかった。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。死亡例ならびに除外例はなかった。12月以降も登録継続中である。

4. 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。

- 仙台赤十字病院

前期破水5, 子宮収縮抑制不全2,
常位胎盤早期剥離1, 妊娠高血圧症候群1

● 宮城県立こども病院

前期破水4, 子宮収縮抑制不全1

● 東北大学病院

妊娠高血圧症候群3, 子宮内炎症2,
前置胎盤2, 胎児発育不全2,
双胎間輸血症候群1, 前期破水1,
常位胎盤早期剥離1, 子宮収縮抑制不全1

	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
仙台赤十字病院	5	2	1	1	4	26.7±2.0	957.2±238.1
宮城県立こども病院	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

各施設で出生した極低出生体重児の妊娠週数と出生体重は、仙台赤十字病院が13例で26.7±2.0週 / 957.2±238.1 g, 宮城県立こども病院が5例で27.7±2.9週 / 1,021.8±344.4 g, 東北大学病院が14例で26.6±2.1週 / 838.4±285.5 gであった(いずれも平均±標準偏差)。多胎については仙台赤十字病院で品胎2組, 双胎2組, 宮城県立こども病院では0組, 東北大学病院では双胎1組であった。出生体重別の出生数は、500 g未満1例(3.1%), 500 g以上750 g未満8例(25%), 750 g以上1,000 g未満13例(40.6%), 1,000 g以上1,250 g未満4例(12.5%), 1,250 g以上1,500 g未満6例(18.8%)であった。

厚生省班研究の診断基準からCLDの発生率は32例中26例(78.1%)であった。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。超低出生体重児22例では、CLD21例(95.5%), 軽症7例(31.8%), 中等症12例(54.5%), 重症2例(9.1%)であった。

5. 付属器病理所見と臨床像

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%)であった。東北大学病院の2例においては、血性羊水ならびに出生後の胃内や気管内から旧血性の吸引物が観察された。

DCHおよび絨毛膜羊膜炎(Chorioamnionitis, 以下CAM), 臍帯炎, SCAM, 壊死性臍帯炎, 羊膜壊死も含めた病理所見の詳細を以下に示した。

DCH	1例
DCH/CAM I	2例(羊膜壊死1例)
CAM I	11例
CAM II	1例
CAM II / 臍帯炎 I	1例
CAM III	2例(羊膜壊死1例)
CAM III / 臍帯炎 I	2例
CAM III / 臍帯炎 III	1例
CAM III / 壊死性臍帯炎	1例
SCAM / 臍帯炎 I	1例(羊膜壊死)
SCAM / 臍帯炎 III	1例(羊膜壊死)
炎症・ヘモジデリン沈着なし	4例

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CAM I 合併例で、32週1,486 g出生と対象の中では成熟していた。CAM I, CAM II 13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。CAM III 6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。SCAM 2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, 1,250 g以上と成熟した例であった。

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い傾向である。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. 症例の臨床像

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いた。従来より各施設の役割分担としては、仙台赤十字病院では「周産期救急疾患と多胎」、宮城県立こども病院では「新生児救急疾患と多発奇形」、東北大学病院では「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と考えられた。

4. 付属器病理所見とCLD

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、付属器の肉眼観察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が期待できる。

DCHの発症数はCLD26例中3例(11.6%)であり、先行研究よりも少なかった。一方で、CLDの発生率を比較してみると、先行研究の25%と比べ今回の研究では78.1%と高く、CLDにおけるDCHの占める割合が少ない要因の一つと考えられた。また、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。また、Ohyamaらの報告と同様、羊水は血性-褐色であり、出生後の気管内や胃内から旧血性の吸引物が観察された。以上より、早産極低出生体重児全例で胎児付属器のベルリンブルー染色を行うのではなく、胎盤の肉眼所見や臨床所見からスクリーニングすることも可能かもしれない。今後も継続して検討していく必要がある。また、DCH3例中CLDを発症しなかった1例は他の2例よりも出生週数体重が大きかった。CLDにおける胎内での肺損傷ならびに肺の発育を考えるうえで、今後はもともとの肺の発育段階とDCHを起こすような子宮内環境への暴露時期や期間なども考慮する必要があるかもしれない。

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はCAMⅠ、CAMⅡと比較すると、中等症以上のCLD発生率は少なかった。CLD発症には、子宮内環境のみならず出生時の未熟性や出生後の多因子が関与するため、詳細については今後の検討を待つ必要があるが、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