

流産・不育症の病理所見について

研究協力者 中山雅弘 大阪府立母子保健総合医療センター検査科医員

研究要旨

当センターの流産症例につき、流産物の病理学的解析を行った。流産物の病理標本のためのチェック項目リストを作成した。異常病理所見を抽出し、それらに従って流産の分類を試みた。習慣性流産と単発の流産との比較検討などは次年度以降に行う予定である。今年度はパイロット的に行い、フィブリン沈着がびまん性に見られる例に流産を繰り返す症例が見られた。

A．研究目的

繰り返す IUFD(intrauterine fetal death)は胎児側の要因と母体側の要因ともに検索する必要がある。劣性遺伝の奇形症候群などが胎児に見つかる事もある。母体側要因として膠原病やその他の免疫異常が関連する事も多い。抗リン脂質抗体である抗カルジオリピン抗体(ACA)が高値を示す症例があるが、これらの胎盤を検索した結果、絨毛の周囲のトロフォプラストにフィブリンが沈着し、その部位に IgG の沈着が見られる事を以前に報告した。この梗塞像は、従来からいわれていた虚血性病変とは病因論的に違うと考え、perivillous fibrin deposition(PVFC)と呼んでいる。この場所での免疫反応の結果生じたものと推定される。

流産物の病理検査は、母児の異常を後方視的にも検索できる重要なものである。臨床所見や血液の臨床検査とともに病理検体からの情報を解析し、習慣性流産の病態の研究を行った。

B．研究方法

流産の標本を臨床経過と将来に比較検討すべく、チェックリストを利用した(表-1)。絨毛・絨毛間腔・脱落膜の異常所見をそれぞれ記載することとした。

受付番号	年	月	日	回目	週数	週	日	体重	g
卵黄嚢									
胎児									
液腔									
絨毛									
絨毛炎									
絨毛閉塞									
CAM									
虚血									
合体体結節の増加									
絨毛間フィブリン									
絨毛周囲フィブリン									
絨毛間血栓									
絨毛間質の血管形成									
胎児赤芽球									
絨毛浮腫									
絨毛異形成									
トロフォプラスト嚢胞状									
トロフォプラスト封入体									
トロフォプラスト集塊									
トロフォプラスト増生									
トロフォプラスト異型性									
脱落膜									
Arias-Stella									
脱落膜フィブリン									
脱落膜血栓									
脱落膜出血									
脱落膜炎症									
全体のコメント まとめ									

表 1-流産物のチェックリストの一様式

これらのチェックリストによる病理標本の検討結果及び別に行った染色体の結果を基に流産原因を 5 型に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究は診療情報の一部としての胎盤病理検査結果を用いて解析を行ったもので、個人情報保護に配慮した。

C. 研究結果

流産の原因を病理標本及び染色体検査の結果から、次の5型に分類した。

染色体異常などによる流産

感染症（急性、慢性）が関連する流産

自己抗体などに関連して、止血・凝固異常が関連すると考えられる流産

子宮・胎盤系の血流異常(虚血病変)

その他

単発流産における代表的な所見は、虚血様所見、絨毛間血栓、異形成絨毛、絨毛浮腫などである(図1)。

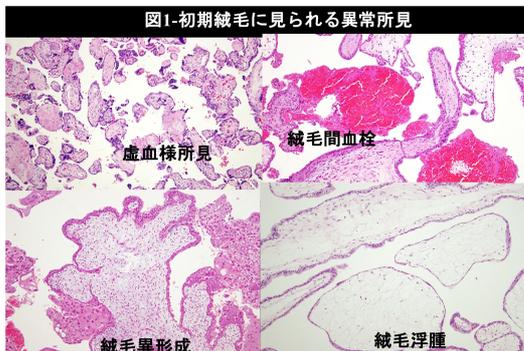


図1-単発流産における代表的な病理所見

染色体異常は、初期流産の半分以上を占めると言われている。妊娠中期以後では、異形成絨毛がよく見られる所見であるが、初期絨毛では異形成絨毛が見られないものも多い。特に最も多い16トリソミーでは異形成絨毛を伴わない。トロフォブラストの小嚢胞状変化は、従来より部分胞状奇胎に特徴的な所見と言われ、三倍体の胎盤所見として記載されているがこれも説得性のある所見とは言えない。部分胞状奇胎の診断には、流産の標本の解釈においても染色体の分析

が十分になされていないことが問題と考えられる。

流産児の病理検査における感染症は、中期以後の胎盤所見と見方が異なる。絨毛膜羊膜炎という形よりも、瀰漫性の細胞浸潤、あるいは膿瘍という形で流産が起こる。中期よりも比較的頻度は低い。

絨毛周囲性のフィブリン沈着(perivillous fibrin change=PVFC)は、絨毛周囲に、trophoblast に密着し、しばしば trophoblast に変性が見られ、その直上にフィブリン沈着が見られるものである(図2)。IgGなど免疫グロブリンの沈着が認められることも多い。

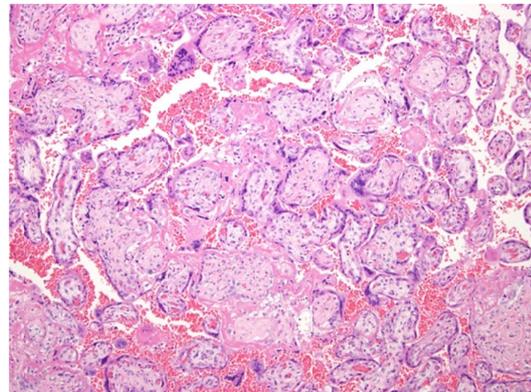


図2-絨毛周囲性のびまん性フィブリン沈着(PVFC)

胎盤病理所見から習慣性流産が窺われる所見として、Rohr's fibrin(massive intervillous fibrin deposition)がある(図3)。絨毛間のフィブリンが、広範囲に、時には胎盤の全面に沈着する。胎盤は全体にかたく、貧血状で、実質臓器の様相を呈する。数ヶ所から標本を作成し、絨毛間にフィブリンが瀰漫性に沈着する所見であった。PVFCとは異なり、組織学的には

瀰漫性の絨毛間フィブリンである。母体の膠原病や凝固異常症と関連する場合も見られる。繰り返す流産の原因となり、次回妊娠の管理が重要である。

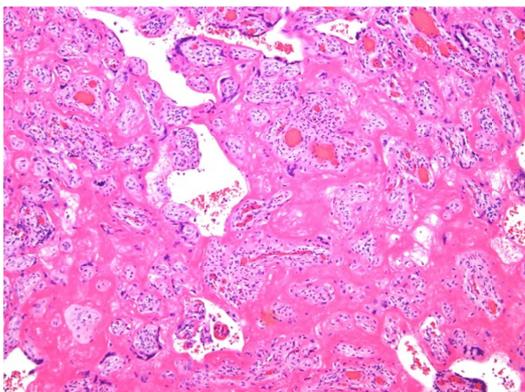


図 3 -絨毛間のびまん性フィブリン沈着 (Rohr)

絨毛の虚血所見は、妊娠中期以後の胎盤では、妊娠高血圧症との関連で確立されているが、流産物でも比較的高頻度にその所見が認められた。現在では、母体の異常との因果関係では、結論を出せなかった。

その他の所見として、トロフォブラストの小嚢胞状変化、栄養膜細胞巢外皮、絨毛間腔内細胞浸潤などが目立つ症例が散見されたが、その臨床的意義などは不明であった。

D . 考察

結果でも示したが、妊娠中期以後では、異形成絨毛がよく見られる所見であるが、初期絨毛では異形成絨毛が見られないものも多い。特に最も多い 16 トリソミーでは異形成絨毛を伴わない。以前に当科で行った初期絨毛の染色体検査と絨毛の病理

変化の関連を示す(表 2,3)。初期絨毛では、絨毛の異形成よりも浮腫状変化がそれを示す可能性がある。

表2. 習慣性流産とその他の症例との染色体検査結果の比較

	全症例(%)	習慣性流産(%)	その他(%)
正常核型	81(44.3)	32(40.0)	49(47.6)
Trisomy	67(36.6)	30(37.5)	37(35.9)
Monosomy	16(8.7)	6(7.5)	10(9.7)
Triploidy	5(2.7)	1(1.3)	4(3.9)
Tetraploidy	3(1.6)	3(3.8)	0(0.0)
その他転座など	11(6.0)	8(10.0)	3(2.9)
	183	80	103

表3. Trisomyのうちわけと組織所見Dysmature像の有無

Trisomyのうちわけ	件数	Dysmatureと診断した症例:	
		初回診断	再検時
16 trisomy	18(12)	0	3
21 trisomy	9(8)	0	1
15 trisomy	7(4)	1	1
4 trisomy	5(1)	0	0
8 trisomy	4(2)	1	1
22 trisomy	4(2)	0	1
18 trisomy	3(3)	2	3
13 trisomy	2(2)	1	2
20 trisomy	2(1)	1	1
7 trisomy	2(2)	0	2
2,3,9,10,14 trisomy	1*5(1)	0	0
2つ以上のtrisomy	6(1)	0	1
Total	67(38)	6	16

(*)内は、絨毛の評価が可能であった件数

習慣性流産と関連する病理所見として、絨毛間フィブリン(PVFC)と絨毛周囲性フィブリン(Rohr fibrin)がある。これらは、別々の成り立ちのものか、あるいは程度の差を示すものか更に検討を要する。多数の症例を臨床経過や検査所見と比較検討することにより明らかにしたい。

流産における病理所見を解析する上での問題点を以下に示す。

1. 流産はもともと、異常状態なので、コントロール設定が困難である。
2. 組織観察のみ。胞状奇胎などわずかな例外を除いて肉眼所見が

- ほとんど役立つ。ない。
3. 出血と絨毛間血栓との類似。流産物排出の際の artifact が出血あるいは血腫としてみられる可能性があり、これと意味のある絨毛間血腫を鑑別する手段を考慮する必要がある。
 4. 胎盤遺残とフィブリンの課題。稽留流産などでどのような病理変化が生じるか？検討の必要がある。
 5. 初期流産における虚血所見は、特定の臨床状態と結びつかず、現時点では、臨床的な意義が不明である。今後、多数の例で検討する予定である。

以上の問題点を次年度以降に検討する予定である。

E. 結論

今年度は、流産病理の解析方法を作成すること、その基本的な病理所見を提示することにとどまった。次年度以降、臨床経過や検査所見を比較検討することにより、習慣性流産の病理所見を明らかにしていきたい。

F. 参考文献

- 1) 中山雅弘、若浜陽子、有澤正義、和田芳直、木戸口公一. 自己免疫疾患合併妊婦の胎盤病理所見. 周産期シンポジウム No9, メジカルビュー、東京 p 55 - 61 1991
- 2) Fuke Y, Aono T, Imai S, Suehara N, Fujita T, Nakayama M. Clinical significance and treatment of massive intervillous fibrin deposition associated with recurrent fetal growth retardation. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:5-9
- 3) Wahren-Herlenius M, Sonesson SE. Specificity and effector mechanisms of autoantibodies in congenital heart block. *Curr Opin Immunol* 2006;18:690-6
- 4) 中山雅弘、藤田富雄. 抗リン脂質症候群と胎盤病理所見. 産婦人科の実際 2005; 54: 593-599
- 5) Pathak S, Lees CC, Hackett G, Jessop F, Sebire NJ. Frequency and clinical significance of placental histological lesions in an unselected population at or near term. *Virchows Arch* 2011;459:565-572
- 6) 中山雅弘、松岡圭子、桑江優子、馬場幸子、末原則幸、藤田富雄. 初期流産物における染色体検査結果と病理組織の検討 大阪府立母子保健総合医療センター雑誌 2009 ; 1 : 46-48

G. 研究発表

1) 論文発表・著書

1. Shigeta N, Ozaki K, Hori K, Ito K, Nakayama M, Nakahira K, Yanagihara I. An Arthrobacter spp. Bacteremia Leading to Fetal Death and Maternal Disseminated Intravascular Coagulation. *Fetal*

- and Pediatric Pathology. 2013 ; 32 : 25~31
2. Kakigano A, Mimura K, Tanagawa T, Nakayama M, Kanayama T, Fujita S, Kinugasa-Taniguchi Y, Endo M, Tomimatsu M, Kimura T. Imbalance of angiogenic factors and avascular edematous cystic villi in a trisomy 13 pregnancy : A case report. Placenta. 2013
 3. Kubota A, Mochizuki N, Shiraishi J, Nakayama M, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Goda T, Nakahata K, Sano H, Hirano S, Kitajima H. Parenteral-nutrition-associated liver disease after intestinal perforation in extremely low-birthweight infants : Consequent lethal portal hypertension. Pediatrics International. 2013 ; 55 : 39~43
 4. Yoshida M、Matsuoka K、Nakazawa A、Yoshida M、Inoue T、Kishimoto H、Nakayama M、Takaba E、Hamazaki M、Yokoyama S、Horie H、Tanaka M、Gomi K、Ohama Y、Kigasawa H、Kitano Y、Uchida H、Kanamori Y、Iwanaka T、Tanaka Y. Sacrococcygeal yolk sac tumor developing after teratoma : A clinicopathological study of pediatric sacrococcygeal germ cell tumors and a proposal of the pathogenesis of sacrococcygeal yolk sac tumors. Journal of Pediatric Surgery. 2013 ; 48 : 776~781
 5. Umeda S, Kawahara H, Yoneda A, Tazuke Y, Tani G, Ishii T, Goda T, Hirano K, Ikeda K, Ida S, Nakayama M、Kubota A、Fukuzawa M. Impact of cow's milk allergy on enterocolitis associated with Hirschsprung's disease. Pediatr Surg Int 2013 ; 29 : 1159~1163
 6. Saka R, Okuyama H, Uchida K, Nakahira K, Sasaki T, Nose S, Nakayama M、Fukuzawa M、Yanagihara I. The expression of surfactant proteins A and D in the intestines and pancreas of murine fetuses. Open Journal of pediatrics 2014
 7. 中山雅弘. 病理学的視点からみた糖尿病母体の胎盤・児に与える影響. 「妊娠と糖尿病」母児管理のエッセンス. 株式会社金芳堂. 2013 53~59
 8. 中山雅弘 (分担). 女性生殖器 (胎盤). 器官病理学 改訂14版. 南山堂. 700~709
 9. 中山雅弘 (分担). 小児期の臓器重量および心臓の計測値について. 子ども計測ハンドブック. 朝倉書房. 173~181
- 2) 学会発表
1. 大塚泰史、佐々木健介、城崎幸介、東本健、岡本伸彦、窪田昭男、中山雅弘、吉浦孝一郎、福

- 島英伸. シスチン尿症を伴うゲノムワイド父性片親性ダイソミー症例の遺伝子解析. 第 48 回日本小児腎臓病学会. 2013.6.18～29 徳島
2. 竹内真、中山雅弘、石井桂介、光田信明. 胎児死亡したダウン症候群・一過性骨髄異常増殖症の病理学的検討. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14～16 横浜市
3. 白石淳、北島博之、窪田昭男、中山雅弘. 組織所見に基づく超低出生体重児における消化管穿孔の再分類の試み. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14～16 横浜市
4. 平野勝久、窪田昭男、中山雅弘、川原央好、米田光宏、田附裕子、谷岳人、合田太郎. 新生児消化管疾患における静脈栄養に伴う肝障害に関する検討. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14～16 横浜市
5. 柿ヶ野藍子、味村和哉、金川武司、中山雅弘、金山智子、藤田聡子、谷口友基子、遠藤誠之、富松拓治、木村正. 母体血精中の angiogenic imbalance と胎盤の avascular edematous cystic villi を認めたトリソミー13 合併妊娠. 第 49 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会. 2013.7.14～16 横浜市
6. 副島英伸、東元健、八木ひとみ、青木早織、鮫島梓、斎藤滋、夫律子、中山雅弘、坂口勲、大場隆、片淵秀隆. 11p15 インブリントドメインのメチル化異常を認めた間葉性異形成胎盤の 1 例. 第 20 回出生前診断研究会 2013.9 鹿児島
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし