

経膈超音波断層法を用いた  
絨毛膜羊膜炎における卵膜の輝度に関する検討

日本大学大学院医学研究科博士課程  
外科系産婦人科学専攻

米倉 星七

修了年 2021 年

指導教員 川名 敬

目的：

早産とは、妊娠 22 週以降から 37 週未満の分娩をいい、切迫早産とは「妊娠 22 週以降 37 週未満に規則的な子宮収縮が認められ、かつ子宮頸管の開大度・展退度に進行を認める場合、あるいは初診時の診察で子宮頸管の開大が 2cm 以上となっているなど、早産となる可能性が高いと考えられる状態」とされている。全妊娠に占める早産の割合は約 5.7% であり、そのうち自然早産が約 75% を占める。その主たる発生病態は、細菌性膣症から子宮頸管炎、絨毛膜羊膜炎という上行性感染によるといわれ、母体の菌周病などの炎症が血行性に感染することもあると言われている [1] [2]。また近年では、子宮内の血腫や羊水過多、胎便などによる無菌性炎症も報告されている [3]。無菌性炎症とは、培養や分子生物学的にも菌が認められない状態での炎症を指す。

絨毛膜羊膜炎は全世界で周産期における母体での最も一般的な感染症である。臨床的絨毛膜羊膜炎の存在は、母体において分娩後の子宮内膜炎、創部感染、骨盤内膿瘍、分娩後出血などのリスクを 2-4 倍に上昇させ、新生児においては、SIRS (systemic inflammatory response syndrome) に似た病態である胎児炎症症候群 (Fetal inflammatory response syndrome; FIRS) を引き起こし、その予後に脳性麻痺を含む神経障害や慢性肺疾患、新生児死亡など重大な影響を与える。

臨床的絨毛膜羊膜炎の診断基準は Lencki の分類 [4] が用いられており、①母体の発熱 (38.0 度以上) がある場合、以下のうち 1 項目以上あること

- ・母体の頻脈 (100bpm 以上)
- ・子宮の圧痛
- ・膣分泌物・羊水の悪臭
- ・白血球増多 (15,000/  $\mu$  l 以上)

②母体の発熱がない場合は上記の 4 項目すべてを満たすこととある。これらの項目を満たし診断した臨床的絨毛膜羊膜炎は臨床的にはすでに重症であり、明らかとなった場合の対応は原則として妊娠の終了である。一方で不顕性絨毛膜羊膜炎は臨床的には特異的な症状を示さず、血液検査や身体所見では診断が困難である。

組織学的検査における絨毛膜羊膜炎は、Blanc らによって好中球の浸潤の程度により以下のように分類される。(Blanc 分類)

Stage I: 絨毛膜に好中球が付着している

Stage II: 絨毛膜に好中球が浸潤している

Stage III: 絨毛膜から羊膜に好中球が浸潤している

切迫早産の診断には様々な診断法が用いられている。例えば物理的な胎児保持能力としての子宮頸管長や子宮頸管局所の炎症の有無を評価する顆粒球頸管エラストナーゼや膣分泌物培養検査、癌胎児性フィブロネクチンなどである。しかし、正確に早産時期を予知できるマーカーはいまだ確立されていない。この研究では切迫早産患者における内子宮口近傍の卵膜の輝度の変化から、その主因で

ある絨毛膜羊膜炎との関連を確認し分娩時期予測の新たなマーカーと成り得るか検討することを目的とした。

方法：

2019年7月から2020年7月までに当院で切迫早産と診断され管理入院し安静、薬物治療を受けた患者85人（切迫早産群）と、切迫早産以外の管理入院または外来管理を行っている患者75人（コントロール群）を対象とした。胎盤位置異常、子宮頸部手術の既往のある患者、子宮頸管縫縮術やそれに準ずる手術を受けた患者、切迫早産群内で妊娠高血圧症や胎児機能不全などの適応で人工早産となった患者は除外した。入院後または24週から36週まで2-4週毎に経膈超音波検査を行った。

子宮頸部正中矢状断面で、内子宮口近傍の子宮頸部筋層(cervical Myometrium)とそれを裏打ちする卵膜(Amniotic membrane)に関心領域(Region Of Interest; ROI)を設定し、超音波機器上のヒストグラム解析を用いて各ROI中の平均輝度を測定した。卵膜と子宮頸部筋層の平均輝度の比をA/M ratioとして算出した。各群におけるA/M ratioの推移を検討し、また分娩前後との比較を行った。

ヒストグラムとは、縦軸に度数、横軸に階級をとった統計グラフの一種で、データの分布状況を視覚的に認識するために主に統計学や数学、画像処理等で用いられる。超音波機器上で行うことができるヒストグラム解析は、画像データ上に任意の関心領域を設定し、領域内にある輝度の分布を縦軸にピクセル数、横軸に輝度をとり棒グラフで表現している。

結果：

切迫早産群で自然早産となったのは85症例中23症例で、妊娠34週未満の早産(早期早産群)が8名(組織学的絨毛膜羊膜炎は3人)、妊娠34以降37週未満の早産(後期早産群)が15人(組織学的絨毛膜羊膜炎は6人)であった。早産となった症例の約43%で組織学的絨毛膜羊膜炎を認めた。

早期早産群で絨毛膜羊膜炎を認めた3症例は全てBlanc II度以上の絨毛膜羊膜炎であった。それに対して後期早産群で絨毛膜羊膜炎を認めた6症例では1症例のみBlanc III度を認め、残り5症例ではBlanc IまたはII度にとどまっていた。

コントロール群においてA/M ratioは妊娠24週から35週までは0.8-1.0で推移し、妊娠36週頃になると1.0-1.2に上昇した( $p=0.03$ )。また、妊娠29週から妊娠35週で切迫早産群ではコントロール群と比較して有意にA/M ratioが高かった( $p<0.01$ )。一方、切迫早産群では1.1-1.2の範囲で横ばいに推移した。早期早産群では、A/M ratioは入院時より徐々に上昇し、早産となる2.25週前に最大値となる傾向がみられた( $p=0.011$ )。それと比較して、正期産で分娩となった症例では1.0-1.2の範囲で横ばいに推移した。

多変量解析では、胎児性フィブロンネクチン陽性、A/M ratio (1.1以上)で有意に早産との関連を認めた( $p=0.013$ ,  $p=0.012$ )。子宮頸管エラストアーゼ(1.6以上)、母体白血球( $10000/\mu l$ )、CRP( $0.3mg/dl$ )は早産との有意な関連が認めら

れなかった ( $p > 0.05$ )。胎児性フィブロネクチンに関しては、切迫早産内における陽性率は高くないものの、陽性となった患者の80%が早産となっており特異度が高い結果であった。

また、妊娠28週から32週における最大のA/M ratio=1.26以上で組織学的絨毛膜羊膜炎のリスクが13.3倍に増加した(感度80% 特異度77%)。組織学的絨毛膜羊膜炎のない早産症例とBlanc I-III度を認めた症例において、A/M ratioを比較したところ、Blanc I度、Blanc II度と上昇するとともに、A/M ratioが上昇し、絨毛膜羊膜炎無し症例に比して、Blanc II度症例では、A/M ratioが有意に上昇していた( $p=0.03$ )。Blanc III度症例では、逆にBlanc II度症例に比して、A/M ratioは低下傾向にあった(Fig 19)。Blanc III度症例でA/M ratioが低下した理由として、組織学的な壊死性変化を表していると考えられた。

#### 結論：

第一に、コントロール群での卵膜の輝度変化が明らかとなった。子宮頸部の熟化は、陣痛発来前3週頃から起こるとされており、その機序は好中球エラスターゼによる子宮頸部のコラーゲンの分解などによると言われている。本研究においてコントロール群におけるA/M ratioが妊娠36週から上昇を認めたことは、子宮頸部のコラーゲン繊維の分解による熟化や卵膜へのPGE2、IL-6、8などの作用による生理的な変化と考えることができる。

また、切迫早産群における卵膜の輝度変化が明らかとなった。妊娠後期以降明らかに切迫早産群においてA/M ratioが高かった。切迫早産はその大半が子宮頸管炎、不顕性絨毛膜羊膜炎や無菌性炎症などの炎症の存在下であることが知られており、炎症性サイトカインや白血球の浸潤によって卵膜の輝度の上昇が認められたと推察される。血管や筋層と卵膜は筋層を含まない点において組織像が異なるものの、炎症性サイトカインの浸潤によって組織のエコー輝度が上昇したことは数々の先行研究と同様の結果であった。

また、早期早産群において入院時から最大値へは有意に上昇し、上昇を認めてから平均2.25週間で分娩となった。この傾向は後期早産群では有意ではなかった。逆に、入院時から最大値のA/M ratioが大幅に上昇する症例ではその週数によっては早期早産となる可能性があることを示唆していると考えられた。

本来であれば正常患者における妊娠37週以降A/M ratioの推移を検討すべきである。超音波画像上で卵膜を同定するためには子宮壁(特に内子宮口近傍)と児の構造との間に前羊水腔が必要であるが、妊娠37週以降ではほとんどの患者で児が大きく成長し児頭が下降してくるため、児頭が子宮頸部に密着している状態となる。そのため子宮頸部と児頭の境界が不明瞭となり卵膜の変化を評価できない。早産期患者においても同様の制限がある場合がある。また、子宮頸部がmid-positionに位置している場合(通常よりも母体前側を向いている)は、前腔円蓋部にプローブを挿入できないため内子宮口付近を正確に描出できず、本研究の検査の対象外となってしまう。これらはこの診断法の限界である。

多変量解析では、A/M ratio、胎児性フィブロネクチンで有意に早産との関連を認めた。また、子宮頸管長、好中球エラスターゼ、母体白血球数、CRPでは有意な関連を認めなかった。エラスターゼに関しては諸説あり一概には言えないが、

PTD、母体白血球、CRP に関しては既報と一致する結果で妥当であると考えられた。

妊娠 28 週から 32 週における最大の A/M ratio=1.26 以上で、組織学的絨毛膜羊膜炎が認められた。過去の報告によると、早産となった患者で羊膜内炎症群、無菌性羊膜内炎症群、炎症を認めない群の 3 群において羊水中、羊膜内の炎症性蛋白の発現を解析したところ、羊膜内炎症群、無菌性羊膜内炎症群において炎症性蛋白の上昇を認め、とりわけ羊膜内炎症群において高かったと報告している。早産症例の中でも組織学的絨毛膜羊膜炎と診断された患者でより高い A/M ratio が認められ、組織学的絨毛膜羊膜炎を認めなかった患者においても組織学的絨毛膜羊膜炎を認めた患者よりやや低いレベルの A/M ratio 上昇が認められたことはこのメカニズムが一因であると考えられた。また、本研究において早産となった患者のうち半数が前前期破水症例であり、抗生剤を使用していたことは、病理組織像に影響を与える一因となりうる。

組織学的絨毛膜羊膜炎の重症度 (Blanc 分類) と A/M ratio の関連をみると、Blanc II 度で相関を認めたが、Blanc III 度では認められなかった。Blanc II 度では好中球が絨毛膜中にとどまっているのに対し、Blanc III 度では好中球が羊膜、羊膜腔にまで達し卵膜、羊水腔において広範囲に炎症が波及する。好中球は脱顆粒してエラスターゼを放出し、それにより卵膜のコラーゲンを分解し壊死を来し、陣痛や前前期破水に至る。壊死した部分は超音波断層像上低エコー輝度として描出されと考えられ、Blanc III 度と診断された患者における A/M ratio が II 度と比較してやや低値にとどまっていることの一因となっている可能性がある。

A/M ratio の上昇は、病理学的な絨毛膜羊膜炎または無菌性炎症による卵膜局所の変化と相関しており、これらの病態を超音波画像によってモニターできると考えられた。A/M ratio は、非侵襲的かつ、妊娠中にモニターできる新規の画像診断法であり、血液検査や子宮頸管分泌液による化学的検査とは異なる検査法である。絨毛膜羊膜炎とそれに併発する早産を予知することは周産期管理において重要であり、本研究で得られた知見に立脚した、多角的な早産予知マーカーの開発が期待される。

1. Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, Jun JK: **The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis.** *Am J Obstet Gynecol* 2000, **183**(5):1124-1129.
2. Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA: **Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection.** *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165**(4 Pt 1):955-961.
3. Lencki SG, Maciulla MB, Eglinton GS: **Maternal and umbilical cord serum interleukin levels in preterm labor with clinical chorioamnionitis.** *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170**(5 Pt 1):1345-1351.
4. Gomez-Lopez N, Romero R, Panaitescu B, Leng Y, Xu Y, Tarca AL, Faro J, Pacora P, Hassan SS, Hsu CD: **Inflammasome activation during spontaneous preterm labor with intra-amniotic infection or sterile intra-amniotic inflammation.** *Am J Reprod Immunol* 2018, **80**(5):e13049.