

学位論文抄録

**Clinical manifestations of placental mesenchymal dysplasia in Japan:
A multicenter case series**

(本邦における間葉性異形成胎盤の臨床像:多施設共同ケースシリーズ)

小寺 千聡

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻産科婦人科学

指導教員

片渕 秀隆 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻産科婦人科学

Abstract of the Thesis

Background and Purpose:

Placental mesenchymal dysplasia (PMD) is a rare morphological disorder of the human placenta characterized by placentomegaly and multicystic vesicles. It has become recognized as being related with fetal complications including fetal growth restriction (FGR), fetal demise (FD), and Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS), as well as maternal adverse events such as hypertensive disorders of pregnancy (HDP). However, clinical reports of PMD have been limited to one or several cases from each institution, and the clinical entity of PMD has not been established and a nationwide multicenter collaborative research group with uniform medical standards was necessary. This study aimed to evaluate the clinical features and pregnancy outcomes of placental mesenchymal dysplasia (PMD) in Japan.

Methods:

We requested detailed clinical information and placental tissue of PMD cases in 2000–2018 from Japanese facilities with departments of obstetrics and gynecology and analyzed the pregnancy course, neonatal outcomes, and placental tissue. This clinical study was approved by the ethics committee of our institutional review board.

Results:

We collected 49 cases of PMD including 4 cases at our own institution. Forty-seven patients continued their pregnancies. All pregnancies were singleton and 40 (85.1%) were associated with adverse events including FGR, threatened premature delivery, fetal demise, and hypertensive disorder of pregnancy in 34 (72.3%), 14 (29.8%), 8 (17.0%), and 6 (12.8%) patients, respectively. Of 18 patients with measured maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) levels, 15 (83.3%) had elevated levels. Maternal serum human chorionic gonadotropin (MShCG) levels were transiently elevated in 5 (17.8%) of 28 patients. Of 47 infants, there were 8 stillbirths. There were 40 (85.1%) female infants, and 8 (17.0%) had Beckwith-Wiedemann syndrome. HDP in patients with PMD was associated with male fetal sex ($P < 0.01$) and tended to be associated with fetal BWS ($P = 0.053$). Of 39 live births, 23 (59.0%) were associated with premature induction of labor or cesarean section for obstetric indications related to FGR. Eighteen neonates (46.2%) had complications. PMD-affected placentas were pathologically heterogeneous in both grossly PMD-affected and non-affected areas.

Conclusions:

Our study included the largest number of PMD cases with detailed clinical information. PMD is a high-risk condition for both the mother and the child. Elevated MSAFP levels with normal MShCG levels indicate PMD. Conventional perinatal management of FGR in Japan might be effective in reducing the fetal mortality rate.

学位論文抄録

[目的]

間葉性異形成胎盤(placental mesenchymal dysplasia, PMD)は、巨大胎盤と多嚢胞を特徴とするヒトの胎盤の形態学的異常で、胎児発育不全(fetal growth restriction, FGR)や胎児死亡(fetal demise, FD)、Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS)などの胎児合併症や、妊娠高血圧症候群(hypertensive disorder of pregnancy, HDP)との関連が指摘されている。しかしながら PMD は非常に稀で、単一施設における経験数は少数であることから、臨床像には不明な点が多く、統一された医療基準を持つ全国多施設共同研究が必要とされてきた。本研究では、本邦における PMD の臨床像を明らかにすることを目的とした。

[方法]

本邦の産婦人科を有する施設に、2000年から2018年に経験された PMD 症例について詳細な臨床情報と胎盤組織の提供を依頼し、妊娠・分娩経過、新生児転帰および胎盤の病理組織学的評価を行った。本研究は熊本大学大学院生命科学研究部倫理委員会の承認を得て施行した。

[結果]

自験例 4 例を含む 49 例の PMD 症例を収集した。47 例が妊娠を継続し、すべて単胎妊娠であった。母体合併症は 40 例(85.1%)に認められ、FGR、切迫早産、FD、HDP がそれぞれ 34 例(72.3%)、14 例(29.8%)、8 例(17.0%)、6 例(12.8%)であった。母体血中 α フエトプロテイン(maternal serum alpha-fetoprotein, MSAFP)が測定された 18 例のうち 15 例(83.3%)が高値を示し、母体血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン(maternal serum human chorionic gonadotropin, MShCG)は 28 例のうち 5 例(17.8%)が一過性に高値を呈した。8 例の死産児を含む 47 例の児のうち、女兒は 40 例(85.1%)で、BWS は 8 例(17.0%)であった。HDP の発症は胎児の雄性 (4/6, 66.6%)と BWS (3/6, 50.0%)との関連が示唆された。39 例(83.0%)で生児が得られ、新生児合併症は 18 例(46.2%)にみられた。PMD と診断された症例の胎盤は、肉眼的にも病理組織学的にも PMD の特徴を示す部位と正常にみえる部位が様々な割合で混在して認められた。

[考察]

PMD は胎状奇胎と類似した画像所見を呈して鑑別に難渋する場合があるが、MSAFP が高値で MShCG が正常であることは両者の鑑別に有用な所見と考えられた。PMD の発症機序にはインプリンティング遺伝子における父方ダイソミーの関与が示唆されてきたが、本研究により PMD を伴う母体の HDP 発症は児の雄性および BWS と関連する可能性が示され、HDP の発症にインプリンティング遺伝子が及ぼす影響についてさらなる検討が望まれる。FD の発症頻度は欧米における既報に比して低率(17.0% vs 35.6%)で、生児が得られた 39 例のうち 23 例(59.0%)は FGR に関連した産科的適応のために分娩誘発あるいは帝王切開術が施行されていた。PMD に個別化した周産期管理方針を策定することは今後の課題だが、本邦における FGR 管理方針の中で救命されている可能性が考えられた。

[結論]

本研究は、詳細な臨床情報および胎盤の病理組織学的評価に基づいた、国内外で最大規模の PMD 症例の後方視的検討である。PMD は母児ともにハイリスクな疾患である。MSAFP 値が高値で MShCG 値が正常であることは、PMD を示唆している。本邦における FGR の周産期管理は PMD 症例における生児獲得率の向上に寄与している可能性がある。