

小西 妙 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Clinicopathologic Study of Placentas From Women With a Fontan Circulation
(フォンタン術後妊娠女性から得られた胎盤の病理学的検討)

心疾患合併妊娠では流産や胎児発育不全などの周産期合併症の頻度が高く、なかでもフォンタン術後妊娠では更にその頻度が増す。胎盤はガス交換や栄養に重要な役割を果たしており、フォンタン術後妊娠では母体の低心拍出量と低酸素に起因する胎盤低酸素が周産期予後不良の一因と考えられるが、これまでフォンタン術後妊娠の胎盤に焦点をあて詳細に検討した研究はない。そこで本研究ではフォンタン術後妊娠が胎盤に及ぼす影響を病理学的視点から明らかにすることを目的とした。

2006年から2019年に国立循環器病研究センターで周産期管理を行なったフォンタン術後の11人18妊娠を対象とした。臨床経過と胎盤病理が評価可能な妊娠22週以降の分娩例7人8妊娠について、胎盤重量、胎盤形態異常の有無、慢性絨毛膜下血腫およびmaternal vascular malperfusion (MVM)やfetal vascular malperfusion (FVM)などの低酸素を示唆する所見の有無を病理学的に検討した。また、フォンタン術後妊娠7例(フォンタン群)と正常妊娠5例(対照群)における胎盤の絨毛血管密度、絨毛マクロファージ数、低酸素誘導因子(hypoxia inducible factor-1 α : HIF-1 α)の発現を免疫組織化学染色(CD31、CD68、HIF-1 α)、絨毛間質の線維化の程度をMasson's trichrome染色を用いて比較した。さらに、4人6妊娠の流産検体についてもHE染色による組織所見の検討を行った。

18妊娠のうち9例は流産し、9例は妊娠22週以降に分娩した。胎盤を検討した8妊娠における分娩週数の中央値は36 [range 30–37]週であり、4例の早産と5例の胎児発育不全を認めた。5例は胎盤重量が週数に比較して軽量(<25th percentile)であった。胎盤形態異常を5例、慢性絨毛膜下血腫を7例に認めた。MVMは7例、FVMは1例、その他の低酸素を示唆する所見は全例に認めた。フォンタン群では対照群に比較して絨毛間質の線維化面積の割合が大きく(44.3 vs 32.4 %, $P=0.01$)、絨毛の血管密度が高かった(537 vs 424 number/mm², $P=0.03$)。HIF-1 α の発現はフォンタン群で強い傾向を認めた(1.0 [range 0–2] vs. 0.0 [range 0–1], $P=0.07$)。絨毛マクロファージについては両群間で有意な差は認めなかった(8.2 [range 3.4–12.6] vs. 5.8 [range 5.4–10.2], $P=0.66$)。初期流産例においては絨毛組織所見に低酸素状態を示唆する変化は認めなかったが、妊娠17週流産例では低酸素状態を示唆する所見を認めた。

これらの結果より、フォンタン術後妊娠では母体血液が絨毛間腔に流入する妊娠中期以降は胎盤が低酸素状態にあることが病理学的に確認された。この胎盤における病理学的特徴は、母体の低心拍出量と低酸素を反映している可能性が示唆された。

審査では1) 低酸素環境に対する胎盤の順応不全と妊娠転帰、2) 絨毛血管が増加している箇所と線維化している箇所の局在や胎児発育不全との因果関係、3) 絨毛マクロファージとHIF-1 α との関連、4) 静脈還流不全が胎盤に及ぼす影響、5) 今回得られた知見の実臨床での意義など、得られた結果とその考察についてさまざまな質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答がなされた。本研究はフォンタン術後妊娠の胎盤における病理学的特徴の詳細を初めて明らかにしたものであり、低酸素状態による胎盤形成不全の病態解明につながる意義のある研究として、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 産科婦人科学担当教授

(署名)

近藤 栄治