

学位論文

表 題 ヒト胎盤の絨毛叢の描出：MRIによる胎盤成熟度評価に関する研究

論文の区分 論文博士

著 者 名 大竹 悠子

所 属 自治医科大学附属病院 放射線科

2019年4月15日 申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 放射線診断学

職名・氏名 教授 杉本 英治

目 次

ヒト胎盤の絨毛叢の描出：MRI による胎盤成熟度評価に関する研究

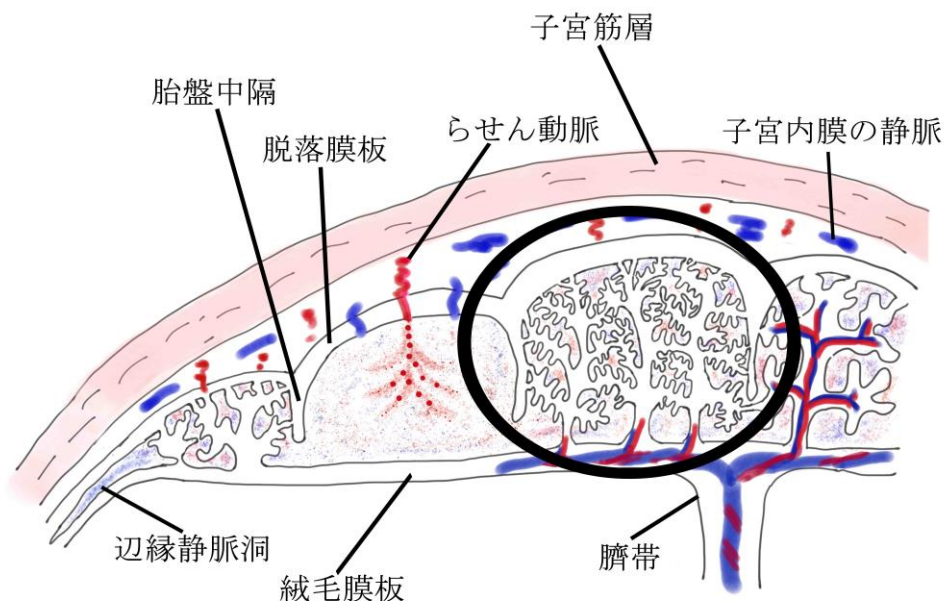
1. 背景と目的・・・p.2-5(図表含む)
2. 研究方法・・・p.5-11(図表含む)
3. 結果・・・・・・・・p.11-16(図表含む)
4. 考察・・・・・・・・p.16-18
5. 結論・・・・・・・・p.18
6. 参考文献・・・・・・・・p.19-21

1. 背景と目的

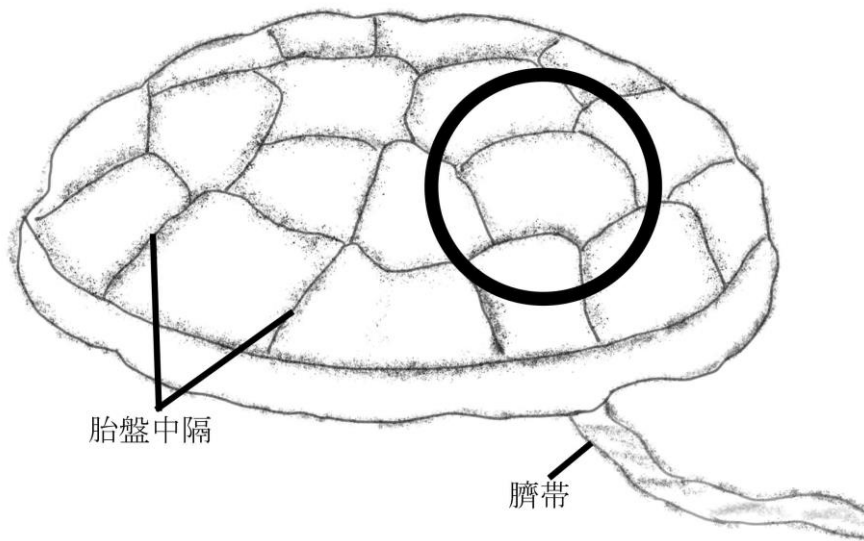
胎盤は妊娠成立後に形成が始まり、妊娠第2三半期頃までには超音波で観察できるようになる。正期産期の胎盤には、図1 a, b の模式図を示すような絨毛叢 (cotyledon) と呼ばれる 10-40 個の小さな構造 (小葉) が肉眼的にみられる[1, 2]。これは母体と胎児の間で行われる酸素や栄養素などの物質交換機能を担う胎盤の構成単位であり、胎盤実質の目印でもある。妊娠週数が進むにつれて、脱落膜板から隆起した胎盤中隔は絨毛膜板直下まで達し、同時にその内部の絨毛組織が発達する。これに伴い、出産時には絨毛叢は肉眼的にその構造が明瞭となる[1, 2]。

図1：胎盤模式図 (a, b とも参考文献[2]から改変)

a 妊娠後半の胎盤の模式図 (横断像)：黒丸内で絨毛叢を示す。



b 分娩後の胎盤（母体面からの観察）：黒丸内で絨毛叢を示す。



近年、多くの母体－胎児－胎盤異常において、妊娠週数に合致しない形態学的な胎盤の異常が報告されている[3-5]。1つの胎盤を共有する一絨毛膜双胎に起こる双胎間輸血症候群（TTTS; Twin-twin transfusion syndrome）では非TTTS 症例と比較し、正期産以前（37 週未満）の胎盤において通常それ以降にみられるような胎盤梗塞や血栓症も増えるという報告がある[3]。また恒常的に受動喫煙にさらされている妊婦の胎盤には妊娠後期に時にみられる石灰化が早期に起こること[4]、間葉性異形成胎盤（PMD; placental mesenchymal dysplasia）では嚢胞が多発し週数より胎盤が大きくなること[5]、が超音波検査により報告されている。

妊婦や胎児に対して行われる画像検査には、超音波検査のほか、磁気共鳴画像（MRI ; Magnetic Resonance Imaging）検査がある。MRI 検査はコンピュータ断層撮影（CT ; Computed Tomography）検査と異なり放射線被曝のない検査

で造影剤を用いずとも高い組織分解能を有しており、また超音波検査と比べて比較的広い範囲の検索も可能である。胎児への未知の影響を考慮し、器官形成期を過ぎた妊娠第2三半期以降に母体疾患及び胎児疾患に対するMRI検査が行われてきたが、近年、妊娠初期におけるMRI検査の安全性も報告され[6]、検査の対象も広がっている。MRI検査は胎児の異常に対してだけでなく母体の疾患に対しても有用で、妊娠を契機に発見された子宮や卵巣の腫瘍、妊娠中の腹痛などの精査も行われており、胎盤や子宮・卵巣、その周囲の腸管などの情報も得られる。妊娠第3三半期以降では、前置胎盤や帝王切開後の癒着胎盤の疑われる症例において、帝王切開など分娩方法の選択のために胎盤の位置や癒着の有無などの形態異常の精査が行われている。妊婦の年齢の上昇や既往手術の増加などの影響により、妊婦のMRI検査は増加傾向にある。

これまでに、MRIでの各妊娠週数における胎盤の特徴は、妊娠第2三半期（14週～27週）では“平坦で表面平滑、内部均一”、妊娠第3三半期（28週以降）では絨毛叢の発達を反映して、“内部不均一”として認識されている[7-9]。しかし、妊娠第1三半期（～13週）から第3三半期まで連続した過程で、MRIにおける絨毛叢の見え方がどう変わっていくかは知られていない。

MRIで絨毛叢が見えるということは胎盤が機能的/形態学的に成熟していることをMRIで確認できるということを意味する。この“正常な絨毛叢のMRI所見”がある部分は“正常な胎盤実質”であり、これは“異常な”胎盤（もしくはその一部分）を認識するうえで必須である。特に出産を控えた妊娠第3三

半期後半において、胎盤成熟や位置、形態の異常を呈する疾患においてはその重要性は大きい。

本研究の目的は、MRIにおいて絨毛叢が認識できるか、またそれはどの妊娠時期から認識可能かを検討することである。そして、MRIによる絨毛叢がどの程度明瞭に見えるかを客観的に評価/再現可能とするために、胎盤を2断面から観察し点数化する“絨毛叢顕在化スコア”の構築を試みた。

2. 研究方法

2.1 対象

本研究は自治医科大学附属病院臨床研究倫理審査委員会で承認された（受付番号：第臨A18-024）。2005年5月から2016年5月の間に自治医科大学附属病院でMRIが撮像された妊婦を対象とした。本研究は“正常な胎盤”を検討することが目的であり、正常な胎盤の発達が観察できない、次の4つを除外項目とした。(1) 異所性妊娠・(2) 稽留あるいは進行流産・(3) 超音波検査で既に形態異常が明らかであった胎盤、(4) 胎盤の癒着・穿孔や穿通が組織学的に確認された症例。

2.2 MRI 検査

使用装置は1.5テスラのMR装置（Avanto and Symphony; Siemens Healthcare, Erlangen, Germany, and Achieva; Philips, Amsterdam, Netherlands）で、受信用コイルは汎用の腹部コイルを用いた。撮影パラメーターには次のT2強調画像のう

ち (a), (b) を含み、(c)は妊娠第 1 三半期および第 2 三半期の胎盤以外の骨盤内臓器の精査、第 3 三半期では撮影時間を延長できる状況でのみ撮影された。

(a) Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo (HASTE) 法: 有効視野 field of view (FOV) = 280–300 mm; matrix = 195×320 ; 繰り返し時間 repetition time (TR) = 800–1000 ms; エコー時間 echo time (TE) = 70–90 ms; フリップ角 flip angle (FA) = 120° ,

(b) True fast imaging with steady-state free precession (true FISP)法 : FOV = 280–300 mm; matrix = 192×256 ; TR = 540–800 ms; TE = 1.65–2.23 ms; FA = $70-80^\circ$,

(c) Turbo spin echo (TSE) 法 : FOV = 280–300 mm; matrix = 195×320 ; TR = 2500–5500 ms; TE = 80–90 ms; FA = $120-140^\circ$

これらの T2 強調像で 3–8 mm 厚の撮影を行い、妊娠第 1 三半期から第 2 三半期では子宮を、妊娠第 3 三半期では子宮に加え胎盤を、横断像・矢状断像・冠状断像の 3 方向から観察した。

2.3 絨毛叢の評価 (絨毛叢顕在化スコアリング)

画像保存通信システム (PACS ; Picture Archiving and Communication Systems、Synapse, Fujifilm medical systems, Tokyo, Japan)、日常診療で使用している 2 メガピクセルの診断用液晶ディスプレイを用いて、2 名の放射線科診断専門医 (読影者 A : 経験年数 10 年、読影者 B : 経験年数 7 年) が独立して、51 胎盤を評価した。MRI の各 T2 強調画像の画像全体を観察したのち、最終的に

は2名の読影者が最も代表的と考える同一断面で各スコアを点数化した。前置胎盤症例では、内子宮口付近の特に子宮前壁側（帝王切開の既往があれば通常の切開部位）における臨床的癒着の可能性を考慮し、より正常であろうと思われるその反対側の胎盤（前置胎盤でない部分）で評価を行った。

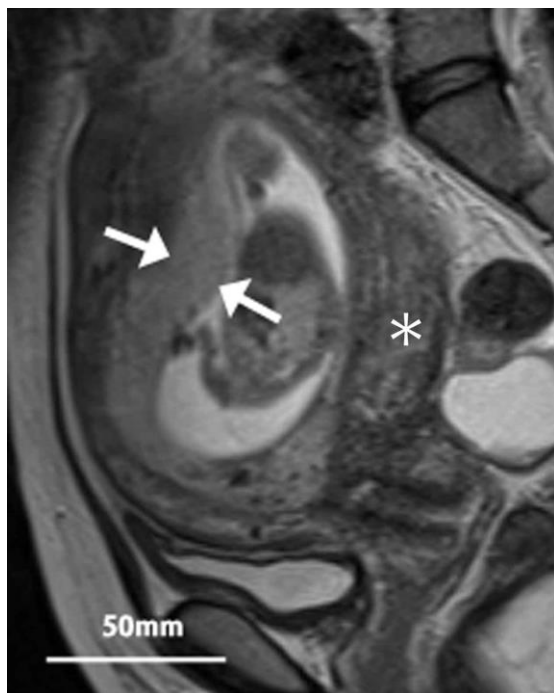
絨毛叢はMRI T2強調像において、“辺縁が低信号に縁どられた丸い高信号域”として認識される[7-9]。これをもとに、MRIにおいてどの程度絨毛叢がよく見えるかを、Granmannによる超音波の胎盤成熟度分類[10]、およびこれを基としたBlaicherによるMRIでの分類[7]を参考にして点数化した“絨毛叢顕在化スコア”評価法を考案した。ここでは、発達に伴い胎盤隔壁が隆起する胎盤の母体側は曲面を呈しており、絨毛叢の発達による見え方の変化をより詳細および客観的に評価するため、従来評価に用いられてきた直交断面[7, 10, 11]に加え、平行断面も併せて評価することにした。その概要を図2に示す。

“絨毛叢顕在化スコア”は2つのサブスコアからなり、胎盤の厚みに対して1) 直交断面スコアと2) 平行断面スコアの2方向から絨毛叢がどの程度見えるか3段階で評価した。1) 直交断面スコアは、Granmannの超音波における胎盤成熟度分類[10]に準じ、スコア1＝胎盤は均一で絨毛叢は確認できない；スコア2＝絨毛叢は見えるが、胎盤の厚み全体に至っていない；スコア3＝絨毛叢は胎盤全層にわたって確認できる、とした。2) 平行断面スコアでは、スコア1＝絨毛叢は確認できない、スコア2＝絨毛叢は概ね見えるが明瞭とは言えない、スコア3＝絨毛叢が明瞭に確認できる、とした。図2-4に症例とスコアの判断方法を提示する。

図 2：症例 1（35 歳、妊娠 16 週 6 日、卵巣腫瘍）

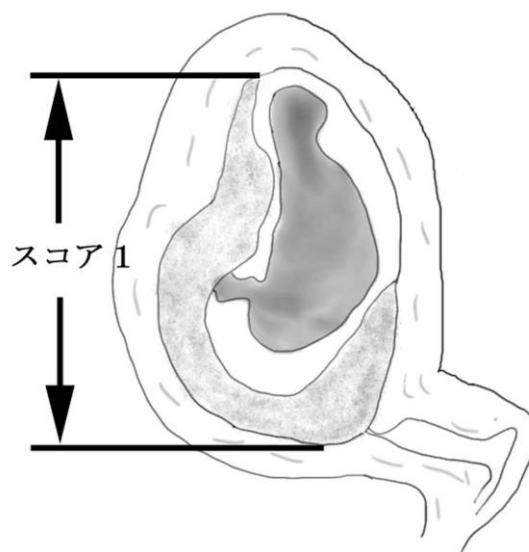
a 直交断面スコア・b 平行断面スコアともに 1

a 胎盤直交断面（TSE 画像）：矢頭は胎盤、*は筋腫を示す。

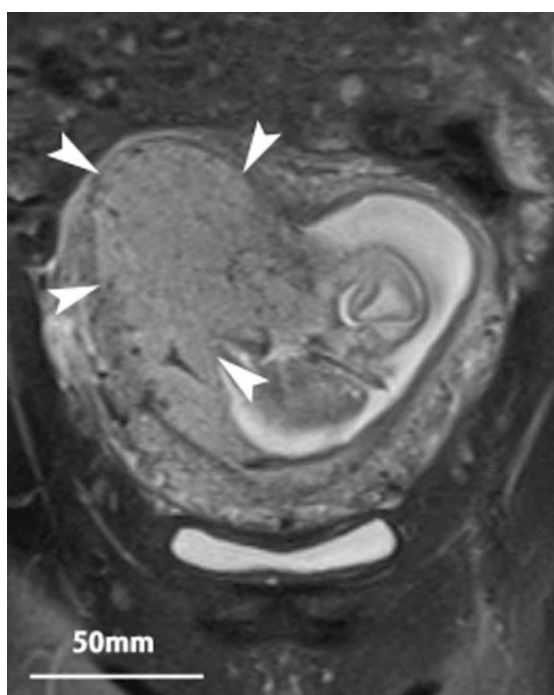


<直交断面>

胎盤は均一で絨毛叢は確認できない



b 胎盤平行断面（HASTE 画像）：矢印は胎盤を示す。



<平行断面>

絨毛叢は確認できない

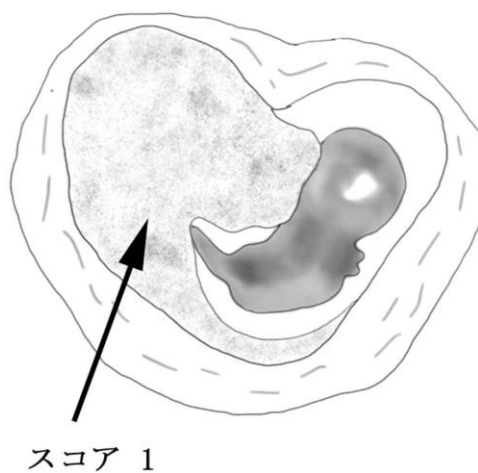
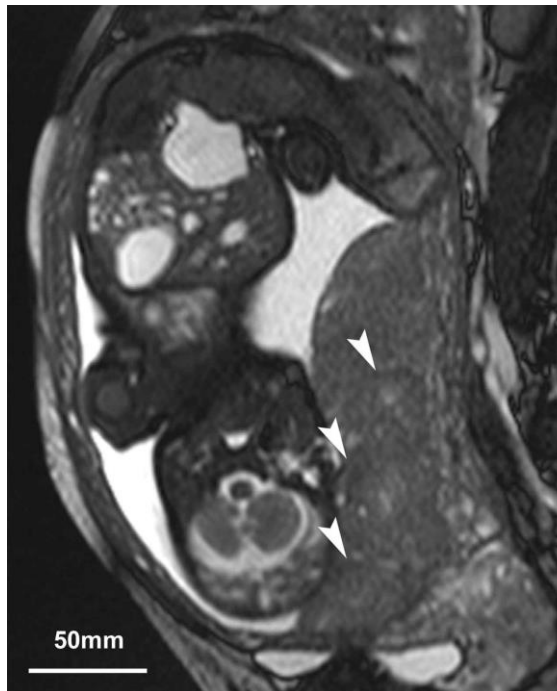


図 3：症例 2（36 歳、妊娠 35 週 1 日、前置胎盤）

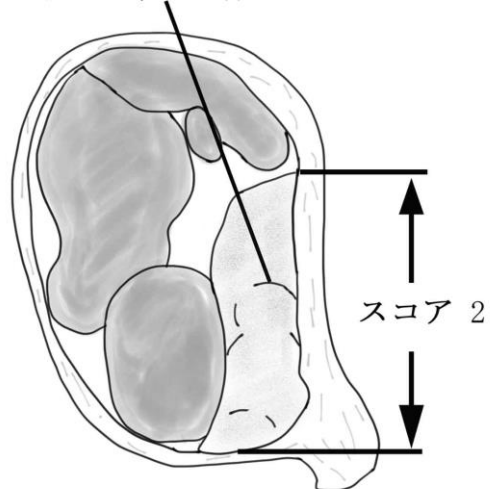
a 直交断面スコア・b 平行断面スコアともに 2

a 胎盤直交断面（true FISP 画像）：矢頭は絨毛とその隔壁を示す。

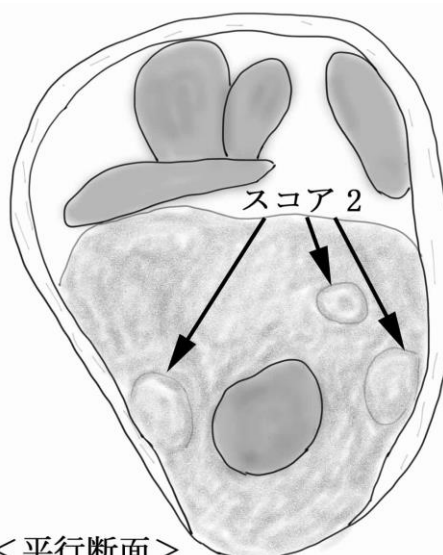


<直交断面>

絨毛叢は見えるが、
胎盤の厚み全体に至っていない



b 胎盤平行断面（true FISP 画像）：矢印は絨毛とその隔壁を示す。



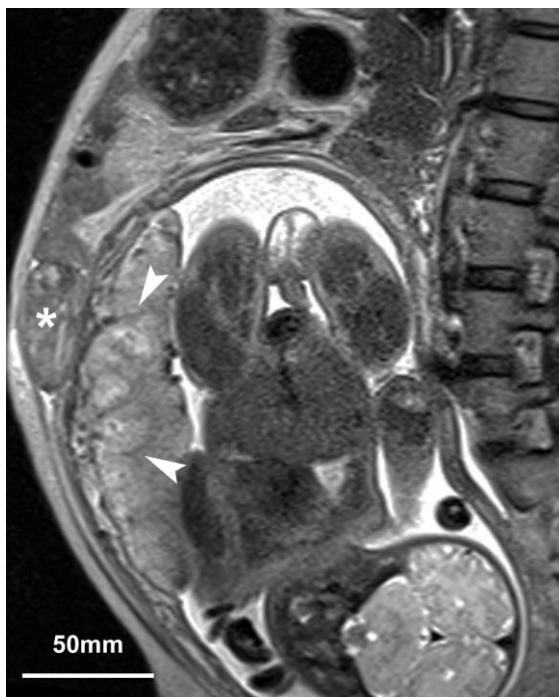
<平行断面>

絨毛叢は概ね見えるが
明瞭とは言えない

図 4：症例 3（39 歳、妊娠 36 週 2 日、子宮筋腫捻転）

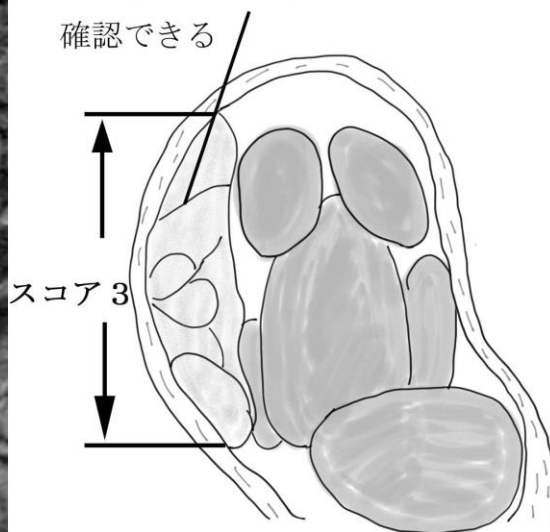
a 直交断面スコア・b 平行断面スコアともに 3

a 胎盤直交断面（HASTE 画像）：矢頭は絨毛叢とその隔壁、*は筋腫を示す。

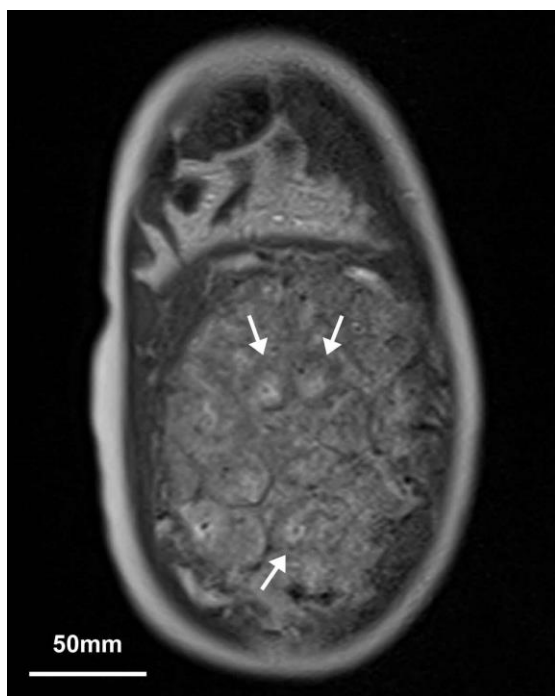


<直交断面>

絨毛叢は胎盤全層にわたって
確認できる



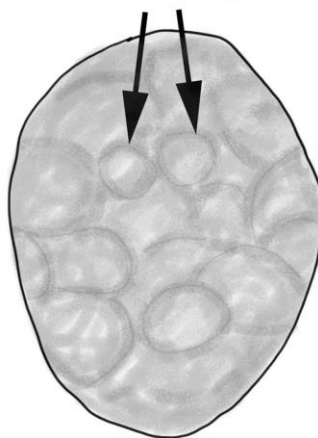
b 胎盤平行断面（HASTE 画像）：矢印は絨毛叢とその隔壁を示す。



<平行断面>

絨毛叢が明瞭に確認できる

スコア 3



2.4 統計解析

2 人の放射線診断専門医のスコアの平均を、各妊娠期間における比較に用いた。3 つの妊娠期間における比較に Kruskal-Wallis test を、妊娠第 1 三半期と第 2 三半期の比較、妊娠第 1 三半期と第 3 三半期の比較、妊娠第 2 三半期と第 3 三半期と、複数の 2 群間の比較には Steel-Dwass test を用いた。P 値 0.05 以下を有意差ありとした。

また、評価者間一致率 (interobserver agreement) を計算した。評価者間一致率の計算には、評価の差に重み付けをするために weighted kappa を用いた。weighted kappa 値は 0.40 未満を poor、0.40 以上～0.75 以下を moderate、0.75 を超えるものを good とした。

統計解析には SPSS (IBM)、解析ソフト R (The R Foundation)、Excel 2013 (Microsoft) を用いた。

3. 結果

3.1 対象

全 64 症例のうち、妊娠第 2 三半期の 1 症例は二絨毛膜二羊膜双胎で、1 回の MRI 検査で 2 つの胎盤が評価できた。4 つの除外項目に当てはまらない 50 症例・51 胎盤を後方視的に検討した。除外されたのは、(1) 異所性妊娠：3 例、(2) 稽留あるいは進行流産：4 例、(3) 超音波検査で既に形態異常が明らかであった症例 (出産後、組織学的に胎盤梗塞が確認された)：2 例、(4) 組織学的に胎盤の子宮筋層への癒着・陥入や穿通が確認された症例：5 例。

MRI の検査目的（適応）は表 1 に示す通り、妊娠第 1 三半期（～13 週）は 15 症例（16 胎盤：1 症例の二絨毛膜二羊膜双胎を含む）：子宮筋腫 2 例、子宮頸癌 2 例、卵巣良性腫瘍 9 例、子宮外妊娠の疑われた正常妊娠 2 例。妊娠第 2 三半期（14 週～27 週）は 4 症例（4 胎盤）：卵巣良性腫瘍 3 例、骨盤内感染症 1 例。妊娠第 3 三半期（28 週～）は 31 症例（31 胎盤）：子宮筋腫 2 例、子宮頸部静脈瘤 1 例、癒着胎盤の疑われた症例 28 例（分娩後病理学的に否定された）；前置胎盤合併なし 4 例（すべて子宮手術既往あり）；前置胎盤合併あり 24 例（子宮手術既往あり 12 例、筋腫合併 3 例、前置胎盤のみ 9 例）であった。

表 1：MRI 検査の目的（適応）

妊娠時期	症 例 数	卵巣 腫瘍	子宮 筋腫	子宮 頸癌	骨盤内 感染症	子宮頸部 静脈瘤	そ の 他	胎盤癒着が 疑われた症例	
								前置胎盤 (－)	(＋)
第 1 三半期	15	9	2	2	0	0	2*	0	0
第 2 三半期	4	3	0	0	1	0	0	0	0
第 3 三半期	31	0	2	0	0	1	0	4	24
計	50	12	4	2	1	1	2	4	24

*異所性妊娠が疑われたが、正常妊娠であった 2 例

3.2 絨毛叢顕在化スコア

各妊娠期間における“絨毛叢顕在化スコア”のサブスコア毎の2人の読影者間の平均値の中央値を表2に、また箱ひげ図を表3に示す。直交断面スコアは妊娠第1三半期と第2三半期の間、妊娠第1三半期と第3三半期の間で有意差が確認された。妊娠第2三半期では平行断面スコアは平均=1.5と、胎盤の厚みに平行な面において絨毛叢は十分確認できなかったが、妊娠第3三半期（妊娠28週0日以降）では平行断面スコアは平均2を超え、MRIで確認できるようになった。妊娠第1三半期、第2三半期、第3三半期と妊娠週数が進むにつれて、平行断面スコアは増加し、妊娠第1三半期と第2三半期、妊娠第1三半期と第3三半期、また妊娠第2三半期と第3三半期のそれぞれの2郡間でいずれも有意差が確認された。

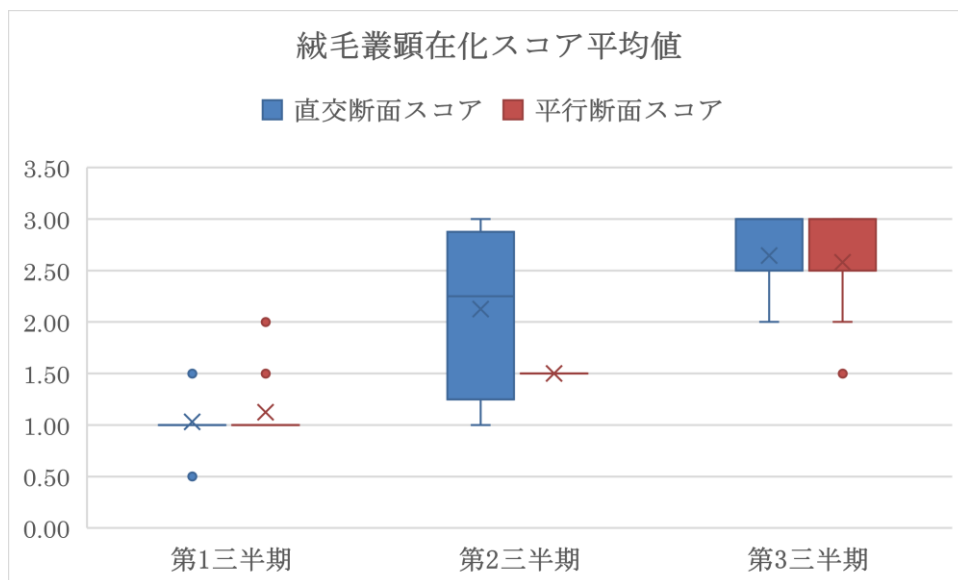
表2:各妊娠期間における直交断面および平行断面の絨毛叢顕在化スコア平均値

妊娠時期	胎盤数	妊娠週数中央値 (範囲)	絨毛叢顕在化スコアの中央値 (25-75% 四分位数範囲)	
			直交断面	平行断面
第1三半期	16	9週4日 ^a (6週5日-13週4日)	1.00 (1.0-1.0) ^a	1.00 (1.0-1.0) ^a
第2三半期	4	19週6日 ^a (16週6日-27週2日)	2.25 (1.8-2.6) ^a	1.50 (1.5-1.5) ^a
第3三半期	31	33週2日 ^a (28週0日-36週2日)	3.0 (2.5-3.0) ^a	2.50 (2.5-3.0) ^a
<i>p</i> value			<0.01 ^b	<0.01 ^b

第 1 三半期 対		
第 2 三半期	<0.05 ^c	<0.05 ^c
第 1 三半期 対		
第 3 三半期	<0.01 ^c	<0.01 ^c
第 2 三半期 対		
第 3 三半期	0.29 ^c	<0.01 ^c

^a 四分位数 (Quartile 関数), ^b Kruskal-Wallis test, ^c Steel-Dwass test

表 3：絨毛叢顕在化スコアの 2 人の読影者間の平均値の箱ひげ図



2 人の読影者の“絨毛叢顕在化スコア”のサブスコアの値を表 4 に、評価者間一致率を表 5 に示す。何れの妊娠期間においても weighted kappa 値は 0.750–0.95 で良好な一致率を示した。

表 4：絨毛叢顕在化スコア(3×3 表)

妊娠第 1 三半期 直交断面スコア	評価者①		
	1	2	3
1	13	3	0
評価者② 2	0	0	0
3	0	0	0

妊娠第 2 三半期 直交断面スコア	評価者①		
	1	2	3
1	1	0	0
評価者② 2	0	1	1
3	0	0	1

妊娠第 3 三半期 直交断面スコア	評価者①		
	1	2	3
1	0	1	2
評価者② 2	1	1	9
3	0	0	17

妊娠第 1 三半期 平行断面スコア	評価者①		
	1	2	3
1	13	0	0
評価者② 2	2	0	0
3	1	0	0

妊娠第 2 三半期 平行断面スコア	評価者①		
	1	2	3
1	0	2	0
評価者② 2	2	0	0
3	0	0	0

妊娠第 3 三半期 平行断面スコア	評価者①		
	1	2	3
1	0	0	0
評価者② 2	1	5	7
3	0	6	12

weithed kappa k 係数

		j		
		1	2	3
i	1	1	0.75	0
	2	0.75	1	0.75
	3	0	0.75	1

$1-(i-j)^2/(n-1)^2$, 行列(i,j), n 段階

表 4：絨毛叢顕在化スコアの評価者間一致率

妊娠時期	胎盤数	評価者間一致率	
		直交断面スコア	平行断面スコア
第 1 三半期	16	0.95	0.91
第 2 三半期	4	0.94	0.75
第 3 三半期	37	0.85	0.89
計	51	0.89	0.88

4. 考察

今回我々は MRI で絨毛叢の認識の程度を評価するため、直交断面スコアと平行断面スコアの 2 つのサブスコアからなる“絨毛叢顕在化スコア”を新たに提案した。妊娠第 1 三半期では絨毛叢は確認できないが、第 2 三半期、第 3 三半期と妊娠週数が進むにつれてどちらのサブスコアも増加し、胎盤の成熟の進行を示している。例えば、平行断面では妊娠第 3 三半期はじめの妊娠 28 週 0 日以降のほとんどの症例で絨毛叢が確認でき、妊娠第 3 三半期以降に絨毛叢が確認できるとする過去の MRI での報告と一致する[7-9]。Granmann らは 4 段階のスコアを用い[10]、Blaicher らもこれに準じているが[7]、今回の MRI での検討では中間のスコアを 2 つに分離しがたく、これを 1 つにまとめて 3 段階とした。また、Blacicer らは羊水と胎盤の信号比についても検討しているが[7]、我々の症例では各妊娠期間において複数の種類の T2 強調画像を採用しており比較が難しいこと、また特に胎盤の不均一な妊娠第 3 三半期の症例が多く、これらでは胎盤の関心領域の設定によって値の変化が大きいことから信号比を用いた検討は行わなかった。

本研究では従来評価に用いられてきた直交断面[7, 10, 11]に加え、平行断面も併せて評価した。妊娠第 3 三半期の成熟した絨毛叢は T2 強調像において“辺縁が低信号に縁どられた丸い高信号域”として認識される[7-9]が、この中央の丸い T2WI 高信号域は、らせん動脈からの血流が絨毛をよけて形成した血液プールを、周囲を囲む低信号は絨毛と絨毛叢を仕切る胎盤隔壁を見ていると考えられる[1]。平行断面はこの絨毛叢の構造から、直交断面よりも T2 強調像における“辺縁が低信号に縁どられた丸い高信号域”として認識しやすいと考えられる。また、平行断面は超音波検査では観察できない断面であるが、MRI においては 3 方向から胎盤を評価しており、直交断面だけでなく、平行断面での評価方法を構築することで、より客観的になる。

“絨毛叢顕在化スコア”は胎盤の異常所見を指摘するための基礎的な知識を提供する。絨毛叢の形成は胎盤の成熟と密接に関係しており、もし、胎盤が妊娠週数に対し未熟で「MRI において絨毛叢が妊娠 28 週以降（妊娠第 3 三半期）にもかかわらず確認できない」のであれば、胎盤成熟遅延をきたしていると考えられる。妊娠第 2 三半期よりも前（第 1 三半期）に絨毛叢が明瞭であれば、胎盤成熟亢進をきたしていると考えられる。間葉性異形成胎盤（PMD）では胎盤の肥厚や過剰な嚢胞/管状構造の構築が超音波[5, 12]や MRI[12]で通常確認できるが、その初期の段階での MRI 所見は知られていない。また、正期産（妊娠 37 週～41 週）の子宮内胎児死亡症例では絨毛の形成不良[13]、妊娠中に高血圧症や蛋白尿を呈する妊娠高血圧症候群では胎盤の肥厚や梗塞などの過成熟や絨毛の栄養膜の未成熟性が報告されている[14]が、MRI でのこれらの疾

患の胎盤所見は知られていない。今回示した絨毛叢顕在化スコアが、このような胎盤成熟の異常を呈する疾患の識別や予測にどのように役に立かが今後の検討課題である。

本研究には次のような問題点がある。研究対象となる患者の選択バイアスの影響である。胎盤は母体と胎児の状態や何らかの疾患により、形態学的に変化する。出産時に比較的高い頻度で起きる子宮内感染症や、臨床的に少なくない母体の糖尿病や貧血の合併例においても、胎盤の変化が報告されている[8, 10, 15]。本研究では胎盤の癒着・陥入や穿通が組織学的に確認された症例は除外しているが、臨床的にこのような症例が含まれている可能性があり、厳密に正常な胎盤を対象とした研究とはいえない。また本研究では前置胎盤症例を含んでおり、これらでは内子宮口とは離れた部位の胎盤で評価を行っているが、言い換えると内子宮口にかかる“前置”胎盤部分は正常な胎盤とは言えないからであり、評価した部分も本当に“正常な”胎盤と言っていいのか疑問が残る。しかしながら、何らかの“異常”を疑われた症例（妊婦）であるのでMRI検査が行われるのが通常であり、このような臨床研究によくみられる弱点である。

5. 結果

本研究において、MRIによる“絨毛叢顕在化スコア”は妊娠週数が進むにつれて増加することが確かめられた。このスコアをどのように活用し、臨床学的に貢献できるかが今後の課題である。

6. 参考文献

1. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Macroscopic features of delivered placenta. In: Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN, editors. Pathology of the human placenta, 6th ed. Berlin: Springer; 2012. p. 13–15.
2. Sadler TW. Third month to birth: the fetus and placenta. In: Sadler TW, editor. Langman's medical embryology, 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. P. 105–125.
3. Linduska N, Messerschmidt A, Dekan S, Brugger PC, Weber M, Pollak A, Prayer D. Placental magnetic resonance imaging in monochorionic twin pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med 2012;25:1419–1422.
4. Jamal A, Moshfeghi M, Moshfeghi S, Mohammadi N, Zarean E, Jahangiri N. Is preterm placental calcification related to adverse maternal and foetal outcome? J Obstet Gynaecol 2017;37:605–609.
5. Pham T, Steele J, Stayboldt C, Chan L, Benirschke K. Placental mesenchymal dysplasia is associated with high rates of intrauterine growth restriction and

- fetal demise: a report of 11 new cases and a review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2006;126:67–78.
6. Ray JG, Vermeulen MJ, Bharath A, Montanera J, Park AL. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. *JAMA* 2016;316:952–61.
 7. Blaicher W, Brugger PC, Mittermayer C, Prayert D. Magnetic resonance imaging of the normal placenta. *Eur J Radiol* 2006;57:256–260.
 8. Victoria T, Johnson AM, Kramer SS, Coleman B, Bebbington M, Epelman M. Extrafetal findings at fetal MR: evaluation of the normal placenta and correlation with ultrasound. *Clin Imaging* 2011;35:371–377.
 9. Masselli G, Gualdi G. MR imaging of the placenta: what a radiologist should know. *Abdom Imaging* 2013;38:573–587.
 10. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol* 1979;133:915–922.

11. Hoddick WK, Mahony BS, Callen PW, Filly RA. Placental thickness. *J Ultrasound Med* 1985;4:479–482.
12. Himoto Y, Kido A, Minamiguchi S, Moribata Y, Okumura R, Mogami H, Nagano T, Konishi I, Togashi K. Prenatal differential diagnosis of complete hydatidiform mole with a twin live fetus and placental mesenchymal dysplasia by magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol Res* 2014;40:1894-900.
13. Stallmach T, Hebisch G. Placental pathology: its impact on explaining prenatal and perinatal death. *Virchows Arch* 2004;445:9–16.
14. Redline RW, Patterson P. Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast. *Hum Pathol* 1995;26:594-600.
15. Elchalal U, Ezra Y, Levi Y, Bar-Oz B, Yanai N, Intrator O, Nadjari M. Sonographically thick placenta: a marker for increased perinatal risk--a prospective cross-sectional study. *Placenta* 2000;21:268-272.