

氏 名	おおたけ ゆうこ 大竹 悠子
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	乙第 774 号
学位授与年月日	令和 元年 8 月 22 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学 位 論 文 名	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 審 査 委 員	(委員長) 教授 細 野 茂 春 (委 員) 教授 市 橋 光 教授 大 口 昭 英

論文内容の要旨

1 研究目的

磁気共鳴画像(MRI ; Magnetic Resonance Imaging)は被曝のない検査で、造影剤を用いずとも高い組織分解能を有しており、超音波検査と比べ、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の精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た。妊娠第 3 三半期以降では帝王切開など分娩方法の選択のために胎盤の精査が行われているが、母体側の何らかの疾患を合併した妊娠、妊婦の高齢化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。

MRI の各妊娠週数における胎盤の特徴は、妊娠週数によって異なる。妊娠第 2 三半期（14 週～27 週）では“平坦で表面平滑、内部均一”、検査件数の多い妊娠第 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”また成熟した絨毛叢は 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。絨毛叢とは胎盤実質に肉眼的にみられる 10-40 個の小葉であり、胎盤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。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 において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。

近年、多くの母体一胎児一胎盤異常において、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。絨毛叢が見えることは胎盤が機能的/形態学的に成熟していることを意味し、MRI での絨毛叢の確認をすることは临床上で基本的であるが大変重要性がある。つまり、“正常な絨毛叢の MRI 所見”を理解し記述することは、“異常な”胎盤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 期後半において、胎盤成熟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、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

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。正常な胎盤の発達が観察できない、(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出産後に組織学的に胎盤梗塞が確認された症例、(4)組織学的に胎盤の子宮筋層への癒着・穿孔や穿通が確認された症例を除外した。

1.5 テスラの MR 装置を使用して撮影された T2 強調像を用いて、2 名の放射線科診断専門医が独立して評価を行った。胎盤に対する直交断面と平行断面の 2 断面において 1 点から 3 点の 3 段階で絨毛叢がどの程度見えるかを評価し、この方法を“絨毛叢顕在化スコア”と名付けた。2 人の読影者の平均点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 郡間の比較には Steel-Dwass test を用いた)。また、評価者間一致率を評価の差に重み付けをする目的に weighted kappa を用いた。weighted kappa 値は 0.4 未満を poor、0.4 以上～0.75 以下を moderate、0.75 を超えるものを good とした。

3 研究成果

連続 64 症例のうち、除外基準(異所性妊娠、稽留あるいは進行流産、超音波検査で既に形態異常が明らかで出産後に組織学的に胎盤梗塞が確認された症例、組織学的に胎盤の子宮筋層への癒着・穿孔や穿通が確認された症例、計 14 症例が除外)に当てはまらないのは 50 症例・51 胎盤(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)をであった。

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 三半期の間有意差が確認された。平行断面スコアでは妊娠第 2 三半期では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 MRI で確認できるようになった。また妊娠第 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。

2 名の読影者の評価者間一致率は何れの妊娠期間においても weighted kappa 値は 0.75–0.95 で良好な一致率を示した。

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。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。本研究では従来評価に用いられてきた直交断面に加え、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”として認識されると報告されており、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。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。

“絨毛叢頭在化スコア”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。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、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。今回示した絨毛叢頭在化スコアが、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。

本研究には研究対象となる患者の選択バイアスの影響がある。本研究では胎盤の癒着・穿孔や穿通が組織学的に確認された症例は除外しているが、前置胎盤症例を含んでいる。臨床的には胎盤の癒着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。

5 結論

本研究において、MRI による“絨毛叢頭在化スコア”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、基礎的あるいは臨床学的に貢献できるかが今後の課題である。

論文審査の結果の要旨

本研究は核磁気共鳴画像（MRI）を用いて胎盤絨毛叢の検出に着目して胎盤の成熟度を判定する“絨毛叢頭在化スコア”を作成してその妥当性を検証した研究である。

方法に関しては、絨毛叢頭在化スコアの作成に関して超音波を用いた Granmann らの 4 段階のスコアおよびこれを基とした Blaicher による MRI での分類を参考に MRI の T2 強調画像において絨毛叢は“辺縁が低信号に縁どられた丸い高信号域”で描出されるという過去の報告に基づいて、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、の三段階として、64 症例の MRI の胎盤直交断面と平行断面の 2 断面画像から出現時期を検討した。また、事前にスコアの妥当性を 2 名の放射線診断医の一致率を検討し、その検討方法には適切な統計手法を用いられている。

結果は 1.放射線科医の読影はどの期の画像に関しても 2 名の評価者間一致率は直交断面スコアで最低でも 0.85、平均 0.89、平行断面スコアでも最低でも 0.75、平均 0.88 で良好な一致率を示しており放射線科医がいる施設において信頼できるスコアと考えられた。今後の課題としては実

際に妊婦の MRI を読影する機会がある産婦人科医並びに新生児科医との間の評価者間一致率を検討する必要がある。その結果を踏まえた上で、スコアの値と妊娠期間との間の関連性について検討した結果、妊娠期間の延長に伴って直交断面および平行断面スコアの有意な増加がみられた。Granmann らの 4 段階のスコアおよびこれを基とした Blaicher による MRI のスコアも 4 段階であったが臨床的にはより簡便にすることで評価者間一致率が高くなると考えられた。また、過去の報告では直交断面だけの検討であったが直交断面に加えて平行断面を加えて検討することによって精度が高まると考えられる。以上のことから本研究で提唱した絨毛叢頭在化スコアは従来のスコアに比較して簡便性及び精度向上が認められたことから新規性のある研究として臨床的意義のある研究で有り、今後これをもとに母体合併症と胎盤の成熟度の研究等にも応用でき学問的にも意義のある研究であると考ええる。

研究の限界はサンプルサイズが小さく、今回は妊娠期間として 3 半期で分類しているが 3 半期の中でのサンプル分布も一様でないため、実際にスコア 0 と 1 の境目及び 2 と 3 の境目がどの週数にあたるのかは不明であるが、臨床的には問題は無いので研究結果自体を否定するものとはならない。今後発展性のある研究なので症例数を増やすと共に合併症妊娠についての研究に発展することを期待する。

改訂の指導内容では結果の記載において読者が理解しやすいように新たな表を追加および既存の表を変更する点、平均値・中央値の使い分けならびに有効数字の問題、考察において i. 超音波検査では平行断面は観察できず MRI 検査では 2 断面で評価できることの有意性、 ii. Granmann の分類が 4 段階評価であるのを 3 段階評価としたこと、 iii. Blacicer による MRI 評価では羊水と胎盤の信号強度の比について述べられているが今回検討しなかつた理由、に関して記載することを指導した。また全体を通して誤字、脱字の修正と共に適切な医学用語の使用を指導した。これらは、申請者により追記、修正された。

本研究は既に Impact Factor を付与されている英文医学雑誌に掲載されて、高い評価を受けている。新規性および学問的意義の観点からも本学の学位にふさわしい研究内容であり、全員一致で合格とした。

試問の結果の要旨

申請者から“絨毛叢頭在化スコア”作成の意義および実際の研究内容について説明された。具体的には Granmann らの 4 段階のスコアおよびこれを基とした Blaicher による MRI での分類を参考に MRI の T2 強調画像において絨毛叢は“辺縁が低信号に縁どられた丸い高信号域”で捉えられることから臨床客観的に判断しやすいようは先行研究の 4 段階からスコア 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、の三段階評価とし直交断面に平行断面を加えて検討した結果として放射線科医が 2 名の評価者間一致率は高い制度があることが説明された。本研究の目的である絨毛叢頭在化スコアは妊娠週数が進むにつれて有意に高くなることが報告された。

審査員から、 i. Granmann の分類が 4 段階評価であるのを 3 段階評価とした理由、 ii. Blacicer

による MRI 評価では羊水と胎盤の信号強度の比について述べられているが今回は検討しなかった理由、iii. 2 断面で評価することの有用性とエコーと比較した場合の有用性、について質問があり質問 i. に対しては Granmann の分類の中間のスコアを明確に分類することが読影上困難であることから中間スコアを一つにして 3 段階とした、質問 ii. 複数の T2 強調画像を採用しているので比較が困難である点と妊娠第 3 三半期での症例では胎盤が不均一になるため関心領域の設定部位により値が変化することから信号比による比較は行わなかった、質問 iii. 平行断面は絨毛叢の構造から、直交断面より T2 強調像における”辺縁が低信号に縁どられる丸い高信号域“として認識しやすいと考えられること、また、平行断面は超音波検査では観察できず平行断面と直交断面の 2 断面で評価する事は客観性が高まること、と論理的に丁寧に説明された。さらに iv. 結果について、第 1 期×直交断面、第 1 期×並行断面、第 2 期×直交断面、第 2 期×並行断面、第 3 期×直交断面、第 3 期×並行断面の各々で、2 人の検者がスコア 1～3 の 3 群に分類するため、各々 3×3 表で示しその際、weight をどのような手順で配分したか、v. 表 2：第 2 期のスコアが直交断面の方が平行断面に比べて値が大きいように思われるのでこの違いを発生した要因がわかるように、表 2 以外にボックスチャート（箱ひげ図）を作成し、新しい図を追加することが提案され対応すると返答された。

審査員からの試問に関しては論理的かつ丁寧説明され納得できる回答を得られた。プレゼンテーションの技術および試問に対する知識・態度は本学の学位審査を受けるものとしてふさわしい能力があるとして全員一致で合格とした。