

氏 名	杉本 敦子
(ふりがな)	(すぎもと あつこ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙 第22号
学位審査年月日	令和5年7月12日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	The Effect of Maternal Coagulation Parameters on Fetal Acidemia in Placental Abruption  (常位胎盤早期剥離における胎児アシデミアに対する母体凝固パラメーターの影響)
論文審査委員	(主) 教授 芦田 明 教授 瀧谷 公隆 教授 矢野 貴人

## 学位論文内容の要旨

### 《目的》

常位胎盤早期剥離は、正常位置に付着している胎盤が胎児娩出以前に子宮壁より剥離した状態で、全妊娠の0.5-1%に発生する。典型的な症状は性器出血や腹痛、子宮の圧痛であり、補助的な診断法として、超音波検査や fetal heart rate (FHR) モニタリングの有用性が報告されている。

胎盤剥離が進行すると、母体では消費性の凝固障害が起こり、同時に胎盤血流の低下から胎児の低酸素症が引き起こされる。胎児アシデミアは分娩時の胎児臍帯動脈血の代謝性アシドーシスと定義され、分娩時低酸素虚血の客観的指標であり、低酸素虚血脳症の発症と相関する。常位胎盤早期剥離では母体の播種性血管内凝固や胎児アシデミアが進行する前に分娩する必要がある。

常位胎盤早期剥離において分娩前の母体フィブリノーゲン値の低下が児の有害な転帰と関連するという報告があるが、分娩前の母体凝固パラメーターが常位胎盤早期剥離における胎児予後不良の予測因子となり得るかどうかはまだ明らかでない。本研究では、常位胎盤早期剥離における胎児アシデミアの予測因子を明らかにすることを目的とした。

## 《方 法》

2007年1月から2011年12月までに妊娠24–42週で大阪医科薬科大学病院および済生会吹田病院で分娩となった妊婦の診療録を後方視的に調査した。また得られた結果の検証を行うためのデータとして2012年1月から2018年12月までに大阪医科薬科大学病院で分娩となった妊婦についても調査した。抗凝固薬を使用している患者は除外した。

常位胎盤早期剥離の診断は、(1)性器出血、(2)腹痛や子宮圧痛に代表される uterine spasm、(3)胎盤肥厚や胎盤後血腫に代表される超音波検査異常所見、(4)FHRパターン異常のうち1つ以上を認める臨床所見と、(1)分娩時の胎盤後血腫、(2)帝王切開術時に確認された Couvelaire 子宮のいずれかまたは両方を認める肉眼所見に基づいて診断した。

経膈分娩例では分娩第1期から第2期に、緊急帝王切開術例では緊急手術決定時から手術開始までの間に採取された母体血液を用いて、凝固線溶系パラメーターである prothrombin time (PT)、fibrine/fibrinogen degradation products (FDP)、フィブリノーゲン値、血小板数を測定した。胎児アシデミアは分娩時の胎児臍帯動脈血の代謝性アシドーシス ( $\text{pH} < 7.0$ 、 $\text{base deficit} \geq 12 \text{ mmol/L}$ ) と定義した。

常位胎盤早期剥離における胎児アシデミアの予測因子を統計学的に解析し、分娩前の母体凝固パラメーターが予測因子となり得るかどうか検討した。

## 《結 果》

1. 調査期間中の 5769 分娩のうち、常位胎盤早期剥離は 1.80% ( $n = 104$ ) であった。多胎妊娠 3 例と入院中の子宮内胎児死亡 10 例を除外し、91 例を対象とした。胎児アシデミアは 34 例の児 (37.4%) に認めた。母体年齢や経産回数、妊娠高血圧症候群、

帝王切開率、分娩週数、出生体重などで胎児アシデミア群と胎児アシデミアのない群の間に有意差はなかった。出血量は胎児アシデミア群で有意に多かった。

2. 両群間での胎児アシデミアの予測因子に関する単変量解析では、FHR パターン異常、uterine spasm、フィブリノーゲン値、FDP、血小板数、PT が有意であった。
3. 次に Receiver operating characteristic curve (ROC) 解析を行い、胎児アシデミアに対する母体凝固パラメーターの予測能を検討した。最適なカットオフ値は、フィブリノーゲン値が 288 mg/dL、FDP が 31.0  $\mu\text{g/mL}$ 、血小板数が  $13.8 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、PT が 13.4 秒であった。これらのカットオフ値におけるフィブリノーゲン値の area under the curve (AUC) は 0.850 (95%CI : 0.743–0.918) で、他の項目と比べて高値であった。
4. 多重ロジスティック回帰分析でのオッズ比は、FHR パターン異常、uterine spasm、フィブリノーゲン値で有意に高かった。
5. stepwise method により最終的な有意変数は FHR パターン異常、uterine spasm、フィブリノーゲン値と算出された。ロジスティックモデルから以下の簡易な診断スコア (predictive fetal acidemia in abruption score (PFAAS))  
$$\text{PFAAS} = 1 \times \text{uterine spasm (0 なし、1 あり)} + 2 \times \text{FHR パターン異常 (0 なし、1 あり)} + 2 \times \text{母体フィブリノーゲン値 (0 } \geq 288 \text{ mg/dL、1 } < 288 \text{ mg/dL)}$$
を計算した。  
AUC は 0.893 で、最適なカットオフ値は 3 であった。PFAAS  $\geq 3$  は、感度 94.1% (95% CI 80.3–99.1)、特異度 86.0% (95% CI 74.2–93.7)、陽性的中率 80.0% (95% CI 64.4–90.9)、陰性的中率 96.1% (95% CI 86.5–99.4) であった。
6. 検証用のデータの 2929 分娩のうち、常位胎盤早期剥離の患者 30 例に対して PFAAS を検討した結果、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率はそれぞれ 100.0%、68.2%、53.3%、100.0%であった。

## 《結 論》

常位胎盤早期剥離における胎児アシデミアの予測因子について後方視的に検討した結果、胎児心拍パターン異常、uterine spasm、母体フィブリノーゲン値<288 mg/dLが胎児アシデミアの発症に有意に関連していた。また、PFAAS $\geq$ 3が胎児アシデミアに関連していることが示された。

## 論文審査結果の要旨

常位胎盤早期剥離とは、正常位置に付着する胎盤が胎児娩出前に子宮壁より剥離した状態で、進行すると母体では消費性の凝固障害が起こり、胎盤血流低下から胎児の低酸素症が引き起こされる。常位胎盤早期剥離では母体の凝固障害や胎児アシデミアが進行する前に分娩する必要がある。

常位胎盤早期剥離において分娩前の母体フィブリノーゲン値の低下が胎児アシデミアに関連するとの報告がある。本研究では、常位胎盤早期剥離における胎児アシデミアの予測因子を明らかにすることを目的とし、申請者は以下の研究を行った。

2007年1月から2011年12月までに妊娠24–42週で大阪医科薬科大学病院および済生会吹田病院で分娩となった5769例から、臨床所見と肉眼所見による診断に基づいて常位胎盤早期剥離91例を抽出した。胎児アシデミアは分娩時の胎児臍帯動脈血  $\text{pH} < 7.0$ 、 $\text{base deficit} \geq 12 \text{ mmol/L}$  と定義し、91例中34例(37.4%)で認められた。

ロジスティック回帰モデルより、 $\text{fetal heart rate (FHR)}$  パターン異常、 $\text{uterine spasm}$ 、母体フィブリノーゲン値  $< 288 \text{ mg/dL}$  が胎児アシデミアの発生における有意変数であると判明した。これらより以下の簡易な診断スコア ( $\text{predictive fetal acidemia in abruption score (PFAAS)}$ ) を作成した：

$\text{PFAAS} = 1 \times \text{uterine spasm (0 なし、1 あり)} + 2 \times \text{FHR パターン異常 (0 なし、1 あり)} + 2 \times \text{母体フィブリノーゲン値 (0 } \geq 288 \text{ mg/dL、1 } < 288 \text{ mg/dL)}$

本式を検証した結果、 $\text{PFAAS} \geq 3$  は高い感度・特異度を示した。

本研究では  $\text{FHR}$  パターン異常、 $\text{uterine spasm}$ 、母体フィブリノーゲン値  $< 288 \text{ mg/dL}$  が常位胎盤早期剥離における胎児アシデミアの発症に有意に関連していることを明らかにし、予測因子となる可能性を示した。

以上により、本論文は本学大学院学則第14条第1項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。

doi: 10.3390/jcm11247504