（様式　甲 5）

氏　　名	加　藤　壮　介
（ふりがな）	（かとう　そうすけ）
学位の種類	博士（医学）
学位授与番号	甲　第　　号
学位審査年月日	平成 26 年 1 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題名	Local injection of vasopressin reduces the blood loss during cesarean section in placenta previa (前置胎盤の帝王切開術における出血軽減を目的としたバソプレシン局所投与の有用性)
論文審査委員	（主）　教授　内　山　　和　久 教授　大　槻　　勝　紀 教授　石　坂　　信　和

学　位　論　文　内　容　の　要　旨

《目　的》

正常妊娠において、卵管内で受精した受精卵は子宮の底部、体部付近で着床し、その部位に胎盤を形成することがほとんどである。前置胎盤とは何らかの原因により、受精卵が子宮下部で着床し、胎盤が子宮下部から発育することで、子宮口の一部、もしくは全体を覆っている状態をいう。子宮口が胎盤で覆われ、胎児より胎盤が先進していることから、児が子宮口を通過できないため、経腟分娩は不可能であり帝王切開術による分娩が必須である。

前置胎盤の頻度は全分娩数の 2.0%程度であり、胎盤が通常の位置にある場合の帝王切開術と比し、出血量は多く、輸血率も約 14%と明らかに高率である。そのため、大量の輸血や子宮摘出が必要になることもあり、ときに大量出血による母体死亡の危険を伴う。本来

通常の帝王切開術において、胎児・胎盤娩出後は急速な子宮収縮により、胎盤剥離面からの出血に対する生理的な止血作用が働く。さらに子宮収縮を促すため、術中は子宮マッサージやオキシトシン、プロスタグランディン、エルゴメトリンといった子宮収縮剤の投与など、様々な手法がとられている。しかし前置胎盤においては、胎盤娩出後も種々の収縮剤に無反応で、胎盤付着部位からの出血が持続することがめずらしくない。子宮収縮とは主に子宮平滑筋の収縮であり、子宮体部と比し、子宮体下部では膠原線維の占める割合が多く、収縮力に影響する平滑筋の比率が低い。したがって、胎盤付着部位である子宮体下部の収縮が子宮体部の収縮よりも弱いことが、出血が持続する原因のひとつと考えられている。したがって、大量輸血や時に、ガーゼパッキング、compression suture(胎盤付着部への圧迫縫合)、子宮動脈塞栓術、救命のための子宮摘出といったような侵襲的な処置が必要となる場合がある。

ところで、バソプレシンは抗利尿ホルモンとして広く知られており、臨床的には主に下垂体尿崩症の治療に用いられてきたが、血管平滑筋収縮作用も有しており、食道静脈瘤出血の緊急処置にも多く用いられている。婦人科領域においては、子宮筋腫核出術の際に、出血軽減目的でバソプレシンを子宮筋切開部に局注している。妊娠子宮でも非妊娠子宮と同様に子宮平滑筋にバソプレシン受容体が発現していることが知られている。そこで、収縮力の弱い子宮体下部へバソプレシンを局所投与すれば、収縮促進効果、さらには出血軽減効果があるのではないかと考えた。本研究では、前置胎盤における帝王切開術の際、胎盤剥離面である体下部へのバソプレシン局所投与による有用性と安全性を後方視的に検討した。さらに、臨床的意義の裏付けを目的として、バソプレシン受容体、オキシトシン受容体の子宮平滑筋での発現を、免疫組織染色で比較検討した。なお、本研究は大阪医科大学倫理委員会の承認を得て行った。

《対象と方法》

① 対象患者と検討項目

2000 年 10 月から 2012 年 8 月まで当科で帝王切開術を行いインフォームド・コンセン

トを得た前置胎盤（部分前置胎盤、全前置胎盤）122 例を対象とし、2000 年 10 月から 2006 年 4 月の期間に帝王切開術を施行した群を A 群（50 症例：control 群）、2006 年 5 月から 2012 年 8 月の期間に帝王切開術を施行した群を B 群（59 症例：バソプレシン群）の 2 群に分け後方視的に解析した。両群ともに、通常の帝王切開術と同様、胎盤娩出後に子宮収縮剤としてオキシトシン 5 単位の局注を子宮体部におこなった。B 群には、オキシトシンの投与に加え、子宮体下部の胎盤剥離面に、0.2 単位/ml に希釈したバソプレシン 4 単位 20ml の局注をおこなった。局注時には逆血なきことを確認し血管内に入らないように注入した。バソプレシンには循環器系への影響による、肺水腫、不整脈、除脈、心室頻拍などの副作用が報告されており、安全域とされる希釈濃度と投与量を厳守した。

両群における、術中の出血量、手術時間、輸血率、集中治療室入室症例数（挿管下での呼吸・循環管理を要する症例）、播種性血管内凝固障害・敗血症に至った症例数について比較検討した。また、バソプレシン使用による有害事象として、術中における薬剤投与後の循環動態に関連する副作用についても比較検討した。

② 摘出子宮を用いた検討

既往に帝王切開術がある場合の前置胎盤は、癒着胎盤（胎盤の絨毛組織が母体子宮筋層に侵入）のリスクが高くなる。胎盤が子宮筋層内を貫通して漿膜層に到達したものは穿通胎盤として分類され、子宮と胎盤の剥離は不可能であり、術前に明らかな穿通胎盤が疑われる症例は、帝王切開術で児が娩出したあと、胎盤を剥離せず、そのまま子宮を摘出する。

術前から穿通胎盤の診断をうけ、帝王切開術直後に摘出された妊娠子宮（n＝3）を、子宮体部と、胎盤付着部位である子宮体下部にわけ子宮筋を採取した。平滑筋組織を同定するために、それぞれの子宮筋を抗平滑筋抗体で免疫組織染色をおこない、さらに、平滑筋組織でのオキシトシン受容体（oxytocin receptor: OTR）、バソプレシン受容体（vasopressin receptor: VP1αR）の発現を比較検討した。

《結　果》

① 出血量は control 群で 1633.8±843.0ml、バソプレシン群で 1149.2±522.6ml と有意にバソプレシン群で低値であった（P＜0.01）。また、2000ml 以上の出血をきたした症例は control 群で 13 例（26%）、バソプレシン群で 4 例（7%）とバソプレシン群で有意に少数であった（P＜0.05）。手術時間、集中治療室入室症例数、播種性血管内凝固障害・敗血症に至った症例数、帝王切開術後に何らかの介入（ガーゼパッキング、compression suture、子宮動脈塞栓術、子宮全摘出術）が必要であった症例数においては両群間に有意差は認めなかった。バソプレシンに関連する有害事象は認めなかった。

② 子宮平滑筋の免疫組織染色における陽性細胞占有率と染色強度を組み合わせた Allred score を用いた半定量をおこなったところ、OTR は体部と比較し体下部での染色は弱いものであったが、対照的に、VP1αR は子宮体部および体下部の平滑筋で強い染色を示していた。

《結　論》

バソプレシンは血管平滑筋とともに、子宮平滑筋の収縮作用も有すると思われ、体下部においてはオキシトシンよりもすぐれた止血効果が期待できる。

前置胎盤の帝王切開術における出血多量症例での compression suture、子宮動脈塞栓術等は 70-80%と高い止血効果が報告されているが、一方で、縫合操作や血管造影カテーテル留置等、手技が複雑であり、術後の子宮壊死、子宮留血腫、感染等の報告も散見される。バソプレシンの局注は簡便であり、本研究では重大な有害事象は認めなかった。しかし、バソプレシンによる薬剤性の心停止や不整脈の報告例もあり、その投与量や、投与方法には厳重な注意が必要である。また、今回の研究は小規模な後方視的研究であり、術者ごとの経験年数、各群の対象のエントリー期間の違いによる医療機器の進歩などの医療システムの差異なども、今回の study limitation となっており、今後は大規模な無作為化試験での検討が望まれる。

本研究より、前置胎盤の帝王切開術における胎盤剥離面へのバソプレシン局所投与は出血軽減に寄与する可能性が示唆された。

（様式　甲 6）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

前置胎盤における帝王切開術の出血量は多く、大量の輸血や子宮摘出が必要になることもあり、ときに大量出血による母体死亡の危険を伴う。これは子宮体下部の胎盤付着部の収縮不良による胎盤剥離面よりの持続出血が出血増加の一因である。バソプレシンは血管平滑筋作用を有しており、食道静脈瘤の止血や子宮筋腫核出術における出血軽減を目的として臨床応用されている。本研究は前置胎盤の帝王切開術における胎盤剥離面へのバソプレシンの局所投与の有用性を検討したものである。

申請者らは、前置胎盤の患者122例を対象とし、従来の子宮収縮剤であるオキシトシンを子宮体部に投与した50例をcontrol群、オキシトシンに加えて、胎盤剥離面にバソプレシンを局注した59例をバソプレシン投与群とし、出血量、副作用の出現を後方視的に比較検討した。さらにVP1αR、OTRの子宮平滑筋での発現を免疫組織染色をおこない検討した。総出血量2000ml以上の症例が、バソプレシン投与群で有意に少なかった。一方で、バソプレシンと関連する副作用の血圧の上昇、除脈、乏尿においては両群間で有意差は認めなかった。免疫組織染色における検討では、血管平滑筋、子宮平滑筋において、OTRは体部と比較し、体下部での染まりは弱いものであった。対照的に、VP1αRは子宮体部および体下部の両者で強い染色を示した。

申請者は本研究で、子宮体下部の子宮平滑筋における VP1αR の発現が、OTR の発現と比較して有意に高いことを示し、このことからも、バソプレシンの体下部での収縮作用による止血効果が期待できると結論した。その結果、前置胎盤の帝王切開術における胎盤剥離面へのバソプレシン局所投与により出血軽減に寄与することを示し、今後の臨床応用の可能性を示した。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条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。

（主論文公表誌）

The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research
40(5): 1249-1256, 2014