

原 著

糖尿病妊婦胎盤の走査電子顕微鏡的観察

東京女子医科大学 第一病理学教室 (主任: 今井三喜教授)

トヨダ チサト イシカワ チズ
豊田 智里・石川 千鶴

東京女子医科大学 糖尿病センター (主任: 平田幸正教授)

ホンダ マサシ オオモリ ヤスエ
本田 正志・大森 安恵

東京女子医科大学 産婦人科学教室 (主任: 武田佳彦教授)

ヨシダ シゲコ
吉田 茂子

(受付 昭和60年3月26日)

Scanning Electron Microscopic Observation of Diabetic Placentas

Chisato TOYODA and Chizu ISHIKAWA

Department of Pathology (Director: Prof. Miki IMAI)

Tokyo Women's Medical College

Masashi HONDA and Yasue OMORI

Department of Diabetes Center (Director: Prof. Yukimasa HIRATA)

Tokyo Women's Medical College

Shigeko YOSHIDA

Department of Gynecology and Obstetrics (Director: Prof. Yoshihiko TAKEDA)

Tokyo Women's Medical College

Twenty-five diabetic pregnant placentas were investigated by a scanning electron microscope. The diabetic pregnant placentas were treated under the same physician's desirable supervision. The intermediate villi of their placentas varied from thick villi to thin villi compared with controls, and the diameter of the terminal villi was significantly smaller. In particular, terminal villi after ten years or more of the illness were significantly smaller in diameter than those before less than ten years of the illness. The ramification varied from over-ramification to sparse ramification, there being no certain morphological changes. As for the relation between the morphology of ramification, and placenta weight and birth weight of the new born, both weights in cases of sparse ramification (group I) tended to be small and were smaller than in cases of moderate ramification (group 2) or over-ramification (group 3), but the difference between group 2 and group 3 were not clear in this respect. It may be suggested that the intervillous space became narrower when the over-ramification was extreme. There were also tendencies to increases in syncytial knots and to decreases in vasculo-syncytial membrane.

緒 言

糖尿病患者における妊娠, 分娩に関しては, 糖尿病管理の向上, 周産期医学の進歩によって著しく改善された。現在では児の奇形が最大の問題といわれているが¹⁾²⁾, コントロール不良の場合には糖尿病は依然として妊娠, 分娩のハイリスク因子と

して残されている。

今日まで糖尿病妊婦胎盤の病理組織学的, 透過電子顕微鏡的あるいは免疫組織学的研究の報告は数多いが, 走査電子顕微鏡による報告はほとんどみられない。

われわれはコントロールが悪いときにみられる

糖尿病妊婦胎盤の機能不全の原因を病理組織学的にとらえる目的で検討を行なってきたが³⁾⁴⁾、今回は走査電子顕微鏡を用いて観察した結果を報告する。

研究材料

材料は分娩時糖尿病妊婦より得られた25胎盤で、同じく満期産で分娩時正常妊婦より得られた14胎盤を対照とした。糖尿病妊婦分娩例（以下糖尿病妊婦とよぶ）は表1に示すごとく、25例中20例は妊娠前より糖尿病があり19例はインスリン療法、1例は食事療法を受けていた。残り5例は妊娠中に発症しており、そのうち4例はインスリン療法、1例は食事療法を受けていた。

糖尿病妊婦の年齢は22~42歳、平均 30.0 ± 4.9 歳（ $M \pm S.D.$ ）、糖尿病の推定発症年齢は9~36歳、罹病期間は0~20年で、10年以上のものが6例であった。単純型糖尿病性網膜症を合併したものは10例で、糖尿病性腎症や妊娠中毒症の合併はみられなかった。13例に糖尿病者の家族歴がある。分娩週数は平均 39.0 ± 0.9 週であった。

児体重は2,261~4,452g、平均 $3,285.8 \pm 591.0$ gであり、胎盤重量は450~840g、平均 586.4 ± 94.6 gでいずれも肉眼的に著変はみられなかった。全例生児でわずかに出生時呼吸の不整を示したものの2例、出生時低血糖と高ビリルビン血症を示したものが約半数に認められた。

表1 糖尿病群の臨床所見

| 症例 | 分娩時年齢 | 罹病期間 | 細小血管合併症 | 糖尿病治療 | 糖尿病家族歴 | 分娩週数W+T | 出生時児体重(g) | 胎盤重量 | 分娩方法 |
|----|-------|--------|---------------|-------|------------|---------|-----------|------|------|
| 1 | 30 | 3年6ヵ月 | (-) | インスリン | (-) | 39+5 | 3030 | 500 | 誘発 |
| 2 | 22 | 5年 | (-) | インスリン | 祖母 | 40+0 | 3323 | 600 | 誘発 |
| 3 | 34 | 0 | Scott II | インスリン | (-) | 37+5 | 3081 | 620 | 自然 |
| 4 | 36 | 9年 | (-) | インスリン | 母, おじ | 37+2 | 3014 | 480 | 帝切 |
| 5 | 30 | 4年8ヵ月 | Scott I a | インスリン | (-) | 39+2 | 3364 | 615 | 誘発 |
| 6 | 30 | 3年6ヵ月 | (-) | インスリン | 父 | 37+6 | 2832 | 540 | 誘発 |
| 7 | 25 | 14年 | Scott II | インスリン | (-) | 37+1 | 2707 | 680 | 自然 |
| 8 | 30 | 13年 | Scott II | インスリン | 両親, 兄弟, おじ | 39+3 | 2261 | 456 | 自然 |
| 9 | 25 | 10ヵ月 | Scott II | 食事療法 | 母 | 37+5 | 2924 | 482 | 自然 |
| 10 | 37 | 3年10ヵ月 | (-) | インスリン | 母 | 39+1 | 3261 | 560 | 誘発 |
| 11 | 26 | 0 | (-) | インスリン | 父 | 38+4 | 2922 | 570 | 誘発 |
| 12 | 26 | 5年 | Scott I a | インスリン | (-) | 39+3 | 3763 | | 自然 |
| 13 | 29 | 3年 | (-) | インスリン | (-) | 39+3 | 3580 | 590 | 誘発 |
| 14 | 26 | 6年 | Scott III a-b | インスリン | (-) | 38+5 | 2794 | | 帝切 |
| 15 | 36 | 0 | (-) | インスリン | (-) | 37+2 | 3088 | 660 | 帝切 |
| 16 | 33 | 1年 | (-) | インスリン | (-) | 38+3 | 3262 | 550 | 自然 |
| 17 | 28 | 7年 | (-) | インスリン | (-) | 37+6 | 5068 | 705 | 誘発 |
| 18 | 24 | 2年 | Scott I a | インスリン | 両親 | 38+5 | 3414 | 620 | 自然 |
| 19 | 33 | 0 | (-) | 食事療法 | 母 | 37+4 | 2890 | 550 | 自然 |
| 20 | 34 | 13年 | (-) | インスリン | (-) | 39+1 | 3561 | 532 | 帝切 |
| 21 | 23 | 1年 | (-) | インスリン | 父 | 39+6 | 3990 | 580 | 誘発 |
| 22 | 31 | 11年6ヵ月 | Scott II | インスリン | 母 | 38+4 | 2656 | 450 | 自然 |
| 23 | 42 | 10年 | (-) | インスリン | 母, 兄弟 | 38+4 | 3381 | | 帝切 |
| 24 | 33 | 0 | (-) | インスリン | 兄弟 | 37+2 | 4452 | 840 | 帝切 |
| 25 | 29 | 20年 | Scott III b | インスリン | (-) | 37+2 | 3528 | 720 | 帝切 |

対照とした正常妊婦の年齢は24~35歳, 平均28.8±2.9歳で, 分娩週数は平均40.3±1.1週であり全例生児を得ており, 児合併症はみられなかった。

方 法

胎盤娩出後臍帯附着部附近より絨毛組織を採取し生理的食塩水でよく洗い, 0.1M 磷酸バッファーでpH7.2に調整した2%グルタルアルデヒドで固定, 1%タンニン酸処理後2%オスミウム酸で再固定を行ない, エタノール脱水, 臨界点乾燥, ゴールド蒸着し, 日立走査電子顕微鏡(HHS-2R型)で観察した。

表2 走査電子顕微鏡の所見

| 症例 | 絨毛直径(μ) | | 絨毛 分枝様式 | ジンチチ ウム結節 | ジンチチ ウム芽 | VSM |
|----|---------------|------|------------|--------------|-------------|-----|
| | 終末絨毛 | 中間絨毛 | | | | |
| 1 | 53.1 | 57.2 | III | ++ | + | ++ |
| 2 | 64.4 | 56.8 | II | | | |
| 3 | 57.9 | 52.8 | III | + | | |
| 4 | 56.1 | 50.2 | II | + | | + |
| 5 | 57.1 | 66.0 | II | + | | |
| 6 | 56.9 | 66.0 | I | ++ | + | |
| 7 | 50.1 | 61.6 | II | | | |
| 8 | 44.5 | 52.8 | I | + | + | |
| 9 | 52.9 | 88.0 | I | + | + | + |
| 10 | 63.8 | 68.2 | II | ++ | ++ | + |
| 11 | 56.3 | 77.0 | III | | | |
| 12 | 61.3 | 74.8 | III | + | + | + |
| 13 | 60.5 | 70.4 | II | + | | + |
| 14 | 63.8 | 74.8 | I | + | + | + |
| 15 | 58.8 | 77.0 | II | + | | |
| 16 | 62.2 | 52.9 | III | + | | ++ |
| 17 | 55.4 | 77.0 | II | | | ++ |
| 18 | 55.0 | 52.9 | III | | | + |
| 19 | 59.4 | 52.9 | I | | | |
| 20 | 48.3 | 63.8 | III | + | ++ | + |
| 21 | 59.2 | 66.0 | III | + | | + |
| 22 | 47.0 | 74.8 | I | + | ++ | + |
| 23 | 44.5 | 72.6 | III | + | + | ++ |
| 24 | 58.3 | 66.0 | III | ++ | + | + |
| 25 | 46.4 | 61.6 | II | + | + | + |

絨毛直径の計測は100倍写真の密着でなるべく横走する絨毛を計測し平均した。

なお差の検定には Student t-test を用いた。

所 見

所見を一括表示すると表2のごとくである。

1. 絨毛直径

終末絨毛直径(図1)は対照群では52.7~67.4 μ , 平均59.6±4.0 μ , 糖尿病群では44.5~64.0 μ , 平均55.7±6.0 μ であり糖尿病群で小さく統計学的に有意差が認められた($p<0.05$)。

糖尿病群の終末絨毛直径と罹病期間の関係は図2の如くであり, 罹病期間10年未満19例と罹病期間10年以上6例の比較で統計学的に有意差がみられた($p<0.001$)。しかし対照群と罹病期間10年未満19例では有意差がみられなかった。

終末絨毛の一次中枢側の中間絨毛⁵⁾の直径は計測数が少いため確言できないが, 糖尿病群のうち対照群平均64.3±6.5 μ の範囲内9例, それより大きいもの8例, 小さいもの8例と三分された。

2. 終末絨毛の分枝様式

終末絨毛の分枝様式を主観的分類であるが分枝の疎なものをI群(写真1), 多いものをIII群(写

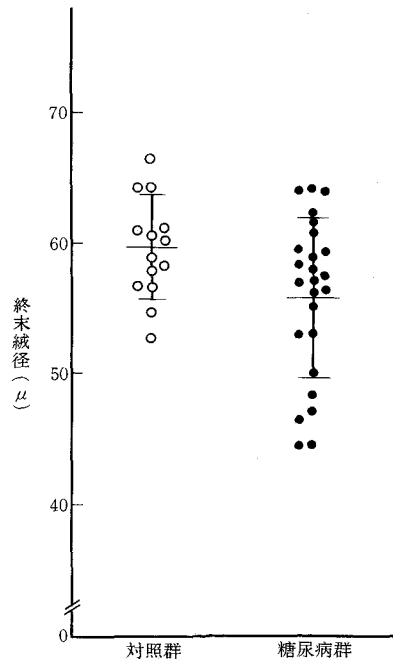


図1 終末絨毛径

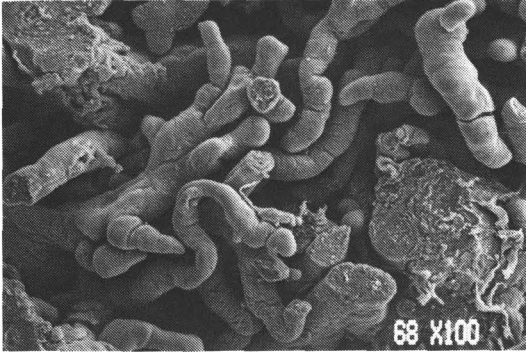


写真1 I群(症例14)×100

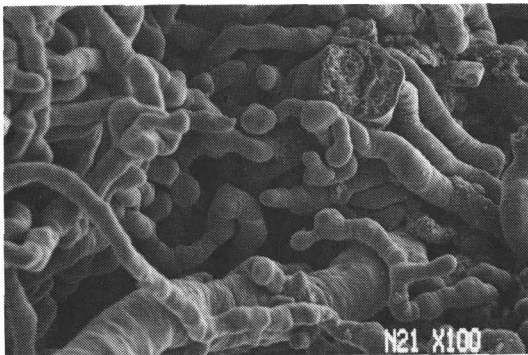


写真2 II群(対照例)×100

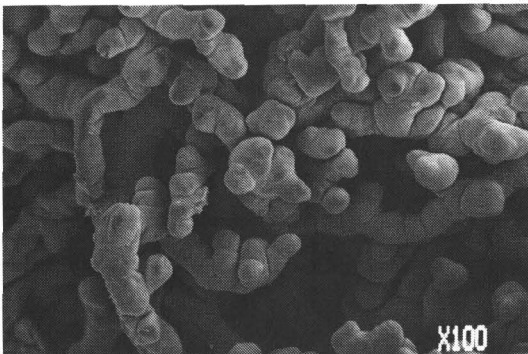


写真3 III群(症例16)×100

真3), その中間をII群(写真2)に分けた。

対照群ではI群はなく, II群12例, 85.7%, III群2例, 14.3%と大部分II群であった。これに対し糖尿病群ではI群6例, 24%, II群9例, 36%, III群10例, 40%で分枝の疎なものから過分枝のものまで多彩であった。

これらの所見を児体重, 胎盤重量と対比してみると(図3), I群は児体重2000~3000gで胎盤重

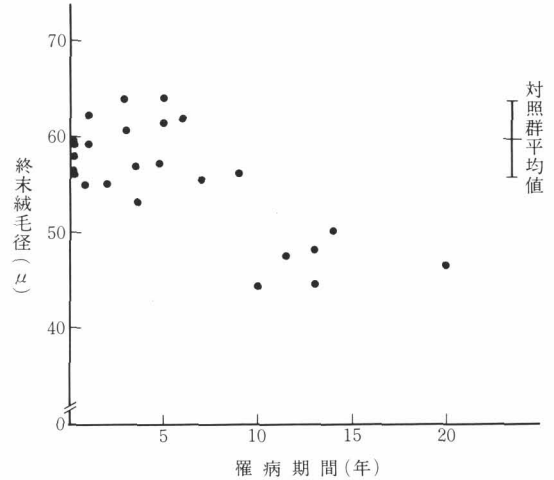


図2 終末絨毛径と罹病期間

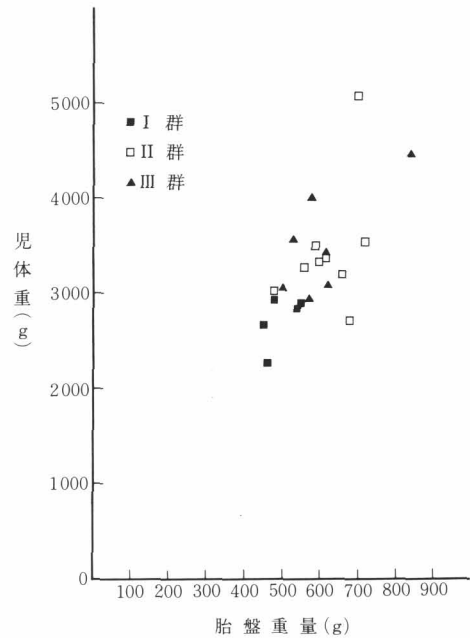


図3 絨毛分枝様式と胎盤重量, 児体重

量450~550gの間に分布しており児体重と絨毛表面積に相関があった。II, III群は胎盤重量, 児体重共I群より大きかったが, 二群間を画然と分つことはできなかった。

3. ジンチチウム結節, ジンチチウム芽および Vasculo-syncytial membrane (VSM)

ジンチチウム結節は対照群より糖尿病群に認められる症例が多く, 絨毛芽を有する症例は両群とも約半数にみられた。しかしジンチチウム結節,

ジンチチウム芽のいずれにおいても所見の顕著な症例は糖尿病群のみにみられた。

走査電子顕微鏡ではVSMはドーム状隆起としてみられる⁶⁾。対照群では顕著な例が多かったが、糖尿病群では目立たず、認められる症例も対照群より少なかった。

4. 微絨毛

微絨毛は対照群では規則正しいものが多いが(写真4)、軽度の膨化傾向や長さの不揃いなど多少の乱れは認められた。糖尿病群でも比較的規則正しいものもかなりあるが、微絨毛の太さ、長さ、走行の不揃いの傾向は対照群に比して強かった。そのほか異常に長い微絨毛が目立つもの、アポクリン分泌様の球状隆起のみられるもの、フィブリンや血小板の附着のあるもの、あるいは微絨毛の剝離などの所見があったが、それらは多彩で一定の傾向はみられなかった(写真5~7)。

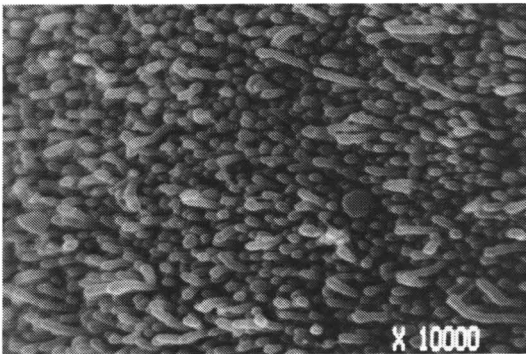


写真4 微絨毛(対照例)×10,000

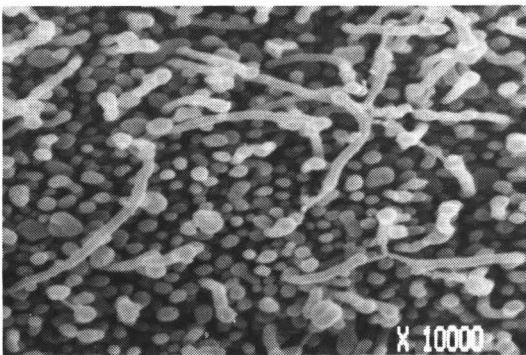


写真5 長い不規則な微絨毛(症例10)×10,000

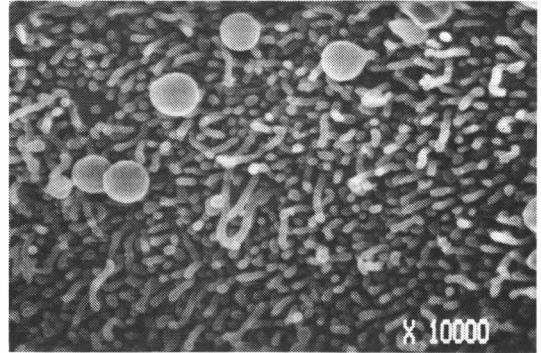


写真6 アポクリン分泌様の球状隆起(症例1)×10,000

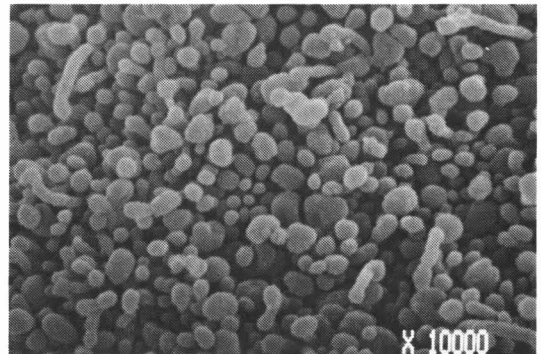


写真7 膨化傾向のある微絨毛(症例5)×10,000

考 察

1. 走査電子顕微鏡試料作成について

走査電子顕微鏡が生物試料の観察に使用されるようになったのは1970年以降であり⁷⁾、炭酸ガスによる臨界点乾燥法などの試料作製法の進歩により水分の多い組成の表面の微細構造もよい像が得られるようになった。

胎盤は複雑で凹凸の多い絨毛構造であるため導電性が不十分で部分的に滞電が起りやすい。導電性を高めるためには試料を許される範囲で小さくし、絨毛後面の死腔を少なくするようペーストを多量に使ったり、ゴールド蒸着を少し多めにするのがよいようであった。

そのほか走査電子顕微鏡による観察の場合方向性による印象も異なるので、試料を台に附着する時、実体顕微鏡を使い方向性を一定にする必要を感じた。

2. 絨毛のサンプリング法について

絨毛を観察するにあたり問題となるのはサンプリングの仕方であろう。Fox⁸⁾、Teasdale⁹⁾は胎盤の形態に部位的差があるといっているが、藤林¹⁰⁾は定量形態学的に絨毛面積比率、VSM形成率、VSMの厚さを測定し、胎盤中心部と辺縁部、臍帯附着部からの距離によって差はみられず、サンプリングに際し胎盤の水平面についてはこれらの因子を考慮する必要はないことを確認した。ただ垂直面については胎盤小葉は母体面寄りに偏在しており、絨毛膜下領域は絨毛の発育の不活発な所であるので、母体面寄りから採取するのが適当であるという。

次に胎盤小葉内のサンプリングにあたっては、中心部と周辺部において絨毛形態に差があること¹¹⁾を念頭におかなければならない。Björk¹²⁾は胎盤小葉の中心部、周辺部および中間部の絨毛を新鮮標本で光学顕微鏡的に計測している。それによると、対照群では中心部から周辺部へ向って長くなる傾向があり、絨毛表面積も中心部から周辺部へ向って増加したのに対し、糖尿病群では小葉全体を通じて絨毛の長さに変化はなく、対照群の長さの平均値と同じであったが、表面積は中心部に向って増加し、平均値は分枝の多いため対照群より大きかったという。

3. 胎盤重量および児体重について

糖尿病妊婦胎盤の重量については従来正常に比し重いとされているが、今回検索した25例では $586.4 \pm 94.6\text{g}$ であり、対照群の $600.0 \pm 112.5\text{g}$ と比較し両群間に差は認められなかった。

児体重も巨大児が多いといわれているが、平均 $3285.8 \pm 591.0\text{g}$ であり対照群の $3208.8 \pm 283.9\text{g}$ と比較し両群間に差はなかった。

4. 絨毛形態について

Fox¹³⁾によれば糖尿病妊婦胎盤の絨毛の発育は40%は正常であり、残りの半分は非常に未熟であり、他は過熟であるという。Semmler¹⁴⁾は1969～70年と1979～80年の各100例ずつの糖尿病胎盤を形態的に比較検討し、後者の症例では高度の糖尿病性成熟障害は認められず、中等度障害も明らかに減少しているという。

絨毛直径に関しては、われわれの症例では約1/3の症例に中間絨毛が未熟と思われる太い傾向の絨毛を認めたが、終末絨毛直径は小さく、罹病期間10年以上のものは特に小さかった。網膜症の有無、胎盤重量、児体重、児合併症などと絨毛直径との相関は認められなかった。

終末絨毛の分枝様式はBjörk¹²⁾の認めた過分枝のものから逆に疎な分枝までさまざまであった。一般に絨毛表面積と児体重との間には著明な相関々係が認められている¹⁵⁾。過分枝の状態は表面積の増加による代償性変化と考えられているが、極端になるとHaust²⁾も指摘しているごとくかえって絨毛間腔の狭小化を招来する。塚原¹⁶⁾はコントロールされていない糖尿病合併症においては相対的な胎盤絨毛表面積(胎盤絨毛表面積/児体重)の減少を認め、ガス交換予備機能が減少していると考えている。しかしわれわれの材料ではすべてよくコントロールされている症例であるので図3にみられるII群、III群の混在は絨毛間腔の狭小化の影響および両群にはっきりと判別しにくい症例のあったことによるのであろう。

糖尿病胎盤においてジンチチウム結節が増加するという論文¹³⁾と反対の知見²⁾があるが、われわれが以前計測した症例では³⁾対照群に比し統計学的に有意に高値を示した。今回の症例でも対照群に比し糖尿病群にジンチチウム結節が多かった。Fox¹⁷⁾はジンチチウム結節の増加は絨毛の胎児血の減少によるという。

VSMは以前に計測した症例では絨毛周長に対するVSMの割合が有意に低下しており、かつ子宮内胎児死亡の1例で著明な低値を示していた⁴⁾。すなわち糖尿病妊婦胎盤では終末絨毛胎児毛細血管の血流減少が認められ、母児間の物質交換が行なわれにくく胎児の低酸素血症を引き起しやすい状態にあることが示唆されたが、今回の症例でも対照群に比しVSMの認められるものが少なく、存在しても顕著なものは少なかった。荻野¹⁸⁾もインスリン療法を必要とする症例で定量形態学的にVSMの形成不良を認めている。相馬¹⁹⁾はVSMの有無とジンチチウム結節頻度との関係を観察し、VSM(一)群ではジンチチウム結節の

数が多く、絨毛は血管の少ないものが多いため酸素摂取の低下をきたしていると考えている。

ジンチチウム芽が増加しているという報告²⁾もあるが、今回のわれわれの症例では対照群と同程度であった。

要約および結語

糖尿病妊婦胎盤25例を走査電子顕微鏡的に検索した。糖尿病妊婦は一定の内科医によりほぼ一定の管理方法で治療され、良好なコントロール下にあったが、その胎盤は対照群に比し中間絨毛は太いものから細いものまでさまざまであった。しかし終末絨毛直径は有意に小さく、特に罹病期間10年未満と10年以上の群を比較すると後者の終末絨毛直径が有意に小さいことがわかった。またその分枝様式は過分枝のものから疎なものまで多彩で一定した形態の変化は認められなかった。分枝様式と胎盤重量、児体重の関係は分枝の疎なI群では両者共小さい傾向にあるが、中等度の分枝のII群、過分枝のIII群は胎盤重量、児体重共I群より大きかったが、二群間を画然と分つことが出来ず、過分枝が極端になって絨毛間腔の狭小化を招来した結果も想定された。その他ジンチチウム結節の増加傾向、VSMの減少傾向がみられた。

胎盤の走査電子顕微鏡的所見からみても、胎盤の形態に多少の異常が認められた。特に小児糖尿病病者が妊娠年齢に達した現在、より厳格なコントロールが重要である。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜りました今井三喜教授、対照例の材料をご提供下さいました至誠会第二病院産婦人科相羽早百合部長、技術的御助言を頂きました電子顕微鏡研究室北重夫室長ならびに第一病理学教室金田良夫先生に深謝致します。

文 献

- 1) 大森安恵・秋久理真：治療における最近の進歩。糖尿病婦人における計画妊娠。臨床科学 20(9) 1176~1181 (1984)
- 2) **Haust, M.D.**: Maternal Diabetes Mellitus—Effect on the Fetus and Placenta. Pathology 22 201~285 (1981)
- 3) 本田正志・ほか：Point Count 法を用いた糖尿病妊婦胎盤の病理組織学的検討。糖尿病 25(8) 899~906 (1982)
- 4) 本田正志・ほか：糖尿病妊娠胎盤の病理組織学的検討—画像分析処理装置を用いて計測した終末絨毛胎児毛細血管について。糖尿病 28(5)：655~661 (1985)
- 5) **Kaufmann, P., et al.**: Classification of Human Placental Villi. Cell Tissue Res 200(3) 409~423 (1979)
- 6) **Fox, H. and Blanco, A.A.**: Scanning electron microscopy of the human placenta in normal and abnormal pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 4(2) 45~50 (1974)
- 7) 奥平吉雄・ほか：ヒト胎盤絨毛組織の超微細画像。産と婦 49(1) 84~86 (1974)
- 8) **Fox, H.**: Pathology of the placenta. Saunders, London (1978) p21
- 9) **Teasdale, F.**: Functional significance of the zonal morphologic differences in the normal human placenta. A morphometric study. Am J Obstet Gynecol 130(7) 773~781 (1978)
- 10) 藤林真理子：胎盤の定量形態学—サンプリング法確立の為の絨毛の部別検索及びIUGRの胎盤の検討—。新生児誌 20(2) 223~232 (1984)
- 11) **Wigglesworth, J.S.**: Vascular anatomy of the human placenta and its significance for placental pathology. J Obstet Gynecol Br Comonw 76(11) 979~989 (1969)
- 12) **Björk, O. and Persson, B.**: Villous Structure in different parts of the cotyledon in placentas of insulin-dependent diabetic women: A morphometric study. Acta Obstet Gynecol Scand 63(1) 37~43 (1984)
- 13) **Fox, H.**: Pathology of the placenta. Saunders, London (1978) p224
- 14) **Semmler, K., et al.**: Reifungströrung der Plazenta in Relation zur Qualität der metabolischen Kontrolle während der Schwangerschaft beim insulinpflichtigen und Gestationsdiabetes. Zentralbl Gynakol 104(23) 1494~1502 (1982)
- 15) 相馬廣明：現代産婦人科学大系14A₂。産科臨床解剖生理学II 中山書店 東京 (1975) 73頁
- 16) 塚原俊明・ほか：胎盤絨毛面積と児体重との比較検討。産婦の世界 33(7) 855~857 (1981)
- 17) **Fox, H.**: The significance of villous syncytial knots in the human placenta. J Obstet Gynecol Br Comonw 72(3) 347~353 (1965)
- 18) 荻野満春・ほか：胎盤の定量的形態学と産科異常との関連についての研究。日産婦誌 36(10) 1793~1800 (1984)
- 19) 相馬廣明：現代産婦人科学大系14A₂。産科臨床解剖生理学II 中山書店 東京 (1975) 79頁