

学位論文題名

周産期雌馬における致死的な子宮広間膜血腫に関する 病理学的研究

学位論文内容の要旨

子宮広間膜は腹壁と子宮を結ぶ二重の腹膜構造であり、それらの膜間を子宮へ分布する血管が走行している。高齢の雌馬では周産期にこの膜間の血管が破綻し重度の失血により死に至ることがあり、子宮広間膜血腫と呼ばれている。本症の治療は対症療法が中心であり、出血部分の探查が困難であるため、また出血部分の参考とすべき症例報告がほとんどないため、外科的止血法および治療が困難である。また発生機序に関する報告も少なく、本症の発生予測並びに予防も難しい。

本研究の目的は、1) 周産期に死亡し子宮広間膜血腫が確認された馬の履歴、臨床事項の調査により発生時の詳細な状況を把握すること、2) 病理解剖にて血管破綻部位を明らかにすること、3) 発症部位の病変を組織学的に解析し、発生機序を明らかにすること、4) 本症の前駆病変と思われる加齢性動脈病変を明らかにすることの4点である。

第I章では、周産期に子宮広間膜血腫を呈して死亡した繁殖用雌馬36頭について病理解剖にて出血血管を探索し、破綻部位を特定した。また、飼養者や担当臨床獣医師から聞き取り調査を行ない、子宮広間膜血腫の発生状況を調査した。検索対象馬36頭の年齢の中央値は17.8歳(6.0-24.1歳)、産駒数の中央値は10頭(1-16頭)であり、このうち30頭が分娩後に発症し、分娩から死亡までの経過時間を特定できた19頭のうち18頭が分娩後24時間以内に死亡していた。病理解剖により破綻部位を確定できたものは36頭中31頭で、その内訳は子宮動脈24頭、内陰部動脈5頭、後腸間膜動脈1頭、内腸骨動脈1頭であった。子宮動脈のなかでも腸骨動脈との分岐部に近い領域に破綻部位が集中していた。また子宮動脈および内陰部動脈の破綻は左側で多くの発生が見られ、その数は右側のおよそ4倍であった。血管破綻部位の年齢分布を比較したところ、子宮動脈近位の破綻は高齢馬に発生する傾向が明らかとなった。動脈破綻は血管の分岐部など血行力学的ストレスを受けやすい領域に発生していた。破綻した動脈の多くは動脈壁に裂孔を形成していたが、数例には完全断裂が見られるなど、出血にいたる動脈病変は一様でなかった。

第II章では、子宮広間膜血腫発症馬のうち動脈破綻部位が確認された31頭について破綻部位を組織学的に検索し、動脈破綻に至る機序を検討した。血管の破綻部は損傷形態により1) 動脈が離断した完全断裂、2) 中膜・外膜間の解

離を伴う部分断裂、および3) 動脈壁解離を伴わない部分断裂の3種類に分類された。これらの破綻形式のうち、動脈壁解離を伴う部分断裂は子宮動脈近位部でのみ観察された。また完全断裂は主に内陰部動脈破綻例において認められた。子宮動脈では破綻部と隣接する領域に中膜線維化および内膜肥厚が認められ、これらの変化は破綻部のみならず子宮動脈全域に広く観察されたことから、加齢と多経産に基因する動脈病変の存在が疑われた。また破綻していない子宮動脈近位部では、局所的に動脈壁が菲薄化し、小瘤状に拡張した箇所がまれに観察された。これは動脈内膜が受ける血行力学的ストレスを反映した変化であると考えられた。類似した病変は子宮動脈遠位部ラセン状部にも見られた。子宮動脈の中位部以降は外膜に縦走平滑筋束を豊富に含み、動脈壁が蛇腹様構造になっていたことから、これらの動脈壁は牽引や内圧亢進に抵抗性を示し、子宮動脈中位部以降では動脈破綻の発生が少ない原因と考えられた。内陰部動脈の破綻部には中膜の凝固壊死ならびに炎症性細胞の浸潤が観察された。このような壊死・炎症性変化は、同個体の他部位動脈には見られなかった。内陰部動脈は子宮と腸骨の間に位置し、妊娠中あるいは娩出時に子宮壁と骨盤に挟まれ損傷を受け易い血管と考えられる。従って内陰部動脈の破綻は、外力による物理的損傷に起因する可能性が高いと考えられた。内腸骨動脈破綻部の中膜では輪状に走行する平滑筋を遮るように縦走平滑筋ならびに膠原線維間質が観察された。このような構造は外周方向への伸張性に乏しく、血圧の急上昇によって動脈破綻をきたす要因になると推測された。また後腸間膜動脈破綻部は完全断裂し、伸長した断端では中膜平滑筋細胞間に血球が流入していた。本例は難産で胎子も大きかったことから、分娩時に後腸間膜やこれに包まれる小結腸や直腸が過大に牽引されたことに起因する動脈の破綻が疑われた。

第Ⅲ章では、前章で動脈破綻の前駆病変と考えた動脈病変が広間膜血腫罹患馬に特異的な変化であるのか、あるいは一般的な加齢性変化であるのかを明らかにするため、子宮広間膜血腫非罹患馬の子宮動脈および外腸骨動脈を組織学的に検索した。その結果、子宮広間膜血腫非罹患馬においても子宮動脈に子宮広間膜血腫罹患馬と同様の動脈病変が認められ、人や実験動物で報告されてきた加齢性動脈病変が馬の子宮動脈で強く発現していることが明らかとなった。これらの動脈の中膜では平滑筋間質の増加および平滑筋細胞の萎縮が観察された。間質の増加形状は子宮動脈の部位により異なり、近位部では不整な塊状、中位部および遠位部では線状であった。どの部位においても高齢になると内弾性膜の断裂が見られ、同部の内膜は厚さを増していた。その要因は主に膠原線維の増生と平滑筋細胞の増数によるものであった。また形態計測によっても加齢による中膜線維化の進行が明らかとなり、組織所見を定量的に裏付ける結果となった。子宮動脈の部位間には内膜肥厚の程度に差が生じていたが、この原因は血行力学的ストレス負荷量の違いによるものと考えられた。外腸骨動脈では組織学的に中膜弾性線維の減少と膠原線維成分の増加が加齢により認められたが、形態計測の結果からは有意な年齢差は見られなかった。

本研究により、周産期雌馬における致死的な子宮広間膜血腫の原因となる動

脈破綻は多様な動脈に発生がみられたが、その中でも子宮動脈近位部に好発することが明らかとなった。発症機序は破綻動脈・部位により異なると考えられ、組織所見より動脈内膜への血行力学的ストレスの負荷、加齢による動脈組織変性、および物理学的な動脈損傷が機序として示唆された。また、子宮動脈破綻未発症馬の子宮動脈近位部において、加齢性変化ならびに部位特異的变化が確認されたことから、動脈破綻にいたる基礎病変あるいは前駆病変の存在が推測された。

これらの成績は臨床応用され、予防、診断、および治療に貢献できると考えられた。好発部位である子宮動脈近位部は、直腸を経由した超音波診断装置により観察可能な領域であることから、子宮広間膜血腫の発症が疑われた際には第一に検索すべき箇所であると思われた。加えて、発症馬の年齢、分娩数、分娩状況、および胎子の大きさなどの臨床所見も、発症部位を推定する上で有用な情報と成り得ると考えられた。また、子宮動脈および外腸骨動脈でみられた加齢性変化は収縮期血圧の上昇につながる変化であることから、同様の変化が全身の動脈に生じているならば、日常的な血圧モニタリングや超音波診断装置による動脈壁厚の測定が周産期の子宮動脈破綻リスクの判定に寄与できる可能性があると思われた。さらに治療に関しては、動脈破綻の好発部位が詳細に特定されたことにより、将来は外科的な止血法も処置法の一つとなる可能性が考えられた。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 梅 村 孝 司

副 査 教 授 橋 本 善 春

副 査 教 授 奥 村 正 裕

副 査 南 保 泰 雄（日本中央競馬会）

学 位 論 文 題 名

周産期雌馬における致死的な子宮広間膜血腫に関する 病理学的研究

高齢雌馬では周産期に子宮広間膜血管が破綻して重度の失血により死に至ることがあり、子宮広間膜血腫と呼ばれている。本症における血管破綻好発部位およびその発生機序に関する報告がほとんどないため、治療および予防が困難である。

本論文の第 1 章では、周産期に子宮広間膜血腫を呈して死亡した繁殖用雌馬 36 頭の病理解剖により 31 頭で動脈破綻部位を特定し、腸骨動脈との分岐部に近い子宮動脈に動脈破綻が好発していることを明らかにした。

第 2 章では、動脈破綻が確認された 31 頭の動脈を組織学的に検索し、動脈破綻機序を検討した。その結果、破綻部およびそれに隣接する動脈壁に中膜線維化および内膜肥厚が認められ、これらの変化は動脈壁への血行力学的ストレスに基因する変化であること、および動脈破綻の前駆病変となることを明らかにした。

第 3 章では、前章で動脈破綻の前駆病変と考えた動脈病変が広間膜血腫罹患馬に特異的な変化であるのか、あるいは一般的な加齢性変化であるのかを明らかにするため、子宮広間膜血腫非罹患馬の子宮動脈および外腸骨動脈を組織学的に検索した。その結果、非罹患馬においても子宮動脈に罹患馬と同様の動脈病変が認められ、ヒトや実験動物で報告されてきた加齢性動脈病変が馬の子宮動脈でも強く発現していることがわかった。

本研究によって馬の子宮広間膜血腫における動脈破綻好発部位が特定され、罹患馬の治療（外科的止血）と経直腸腹腔内超音波検査による生前の発生予測が可能となった。

以上のように申請者は、雌馬における致死的な子宮広間膜血腫の病理変化ならびに発生要因を明らかにし、本症の予防、診断および治療の進歩に貢献した。よって、審査員一同は、上記学位論文提出者上野孝範氏が博士（獣医学）の学位を授与されるに十分な資格を有するものと認めた。