

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：15501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K16875

研究課題名(和文) 双胎間輸血症候群の受血児心疾患の予知を目的とした超音波・生化学マーカーの有用性

研究課題名(英文) The utility of ultrasound and biochemical markers for the purpose of predicting cardiac failure in recipient's fetuses in twin-twin transfusion syndrome.

研究代表者

村田 晋 (Murata, Susumu)

山口大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00420521

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：双胎間輸血症候群(TTTS)治療目的にレーザー凝固術を施行した症例で超音波による心機能計測(MPI)と羊水を用いた心不全マーカー(NT-proBNP)を測定し、受血児心不全の評価を行った。TTTS stage1-3が21例(A群)、血流異常を認めるstage3、4が4例(B群)であった。両群間の受血児左室MPI中央値は0.49vs0.40、右室MPI中央値は0.49vs0.44で有意差は無かった。NT-proBNP/TP比(TP:蛋白濃度、ng/g)はA群1385(153-3105)、B群3773(1846-6450)でありB群が高値となった。NT-proBNP/TP比は有用な指標である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

双胎妊娠で一絨毛膜性双胎に発症する双胎間輸血症候群は、循環血液量が減少する供血児と、循環血液量が増加する受血児が発生する。受血児は血液量増加により心不全を来し易い。現在では胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が普及し、双胎間輸血症候群は胎児期に治療可能となり、生存率も向上した。しかし、レーザー凝固術後も受血児心不全が治癒しないことがある。本研究では、受血児の心不全を超音波検査以外の手法で検出する検討を行った。結果、レーザー凝固中に採取する受血児の羊水の検討で術前に心不全が疑われる受血児は、心不全が疑われない受血児に比べ、統計学的に有意に心不全マーカーの数値が高値となることが判明した。

研究成果の概要(英文)：This study was to evaluate the recipient cardiac function who underwent fetoscopic laser photocoagulation (FLP) for twin-twin transfusion syndrome (TTTS). The cardiac function was measured by ultrasound myocardial performance index (MPI) and amniotic fluid levels of brain-type natriuretic peptide (NT-pro BNP) in the recipients. During this study, 25 women underwent FLP. Of the 21 cases were Quintero stage 1 to stage 3 donor (group A), and 4 cases were stage3 recipient to stage4 (group B). There was no significant difference in the median left ventricular MPI of the recipients between the group A and B (0.49 vs. 0.40,  $p>0.05$ ) and the median right ventricular MPI (0.49 vs. 0.44,  $p>0.05$ ). However, the median NT-pro BNP / TP ratio (TP: protein concentration, ng/g) was 1385 (153-3105) in group A and 3773 (1846-6450) in group B, NT-pro BNP in group B was significantly higher than group A ( $p<0.05$ ). The NT-pro BNP / TP ratio is a useful index for evaluation of the recipient cardiac function.

研究分野：周産期医学

キーワード：双胎間輸血症候群 受血児心不全 右室流出路狭窄 心不全マーカー ナトリウム利尿ペプチド前駆体

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 一絨毛膜二羊膜性双胎は 10%に双胎間輸血症候群(twin-twin transfusion syndrome; TTTS)を発症する。従来、TTTS は両児の循環バランスの悪化から胎児・新生児死亡率が高い疾患だが、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(Fetoscopic Laser Photocoagulation of communicating vessels; FLP)の実施により良好な児予後を得ている。しかし、FLP を行っても、未だに受血児では出生後に TTTS に特徴的な心疾患(右室流出路狭窄:5-10%に発症)を発症することがある。このような受血児に特徴的な心疾患を予測する因子として、FLP 前の胎児超音波所見(静脈管血流)や FLP 時妊娠週数などが報告されているが、確定的な予測因子は不明である。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究では、研究期間内に FLP を実施した症例の母体治療成績(手術時妊娠週数、手術時 TTTS stage、手術後胎児生存率、分娩時妊娠週数)と新生児短期予後、長期予後成績(新生児死亡・乳児死亡の有無、神経学的予後)を調査し、本手術そのものの成績を明らかとする。さらに治療成績のみならず、新生児または乳児期に受血児に特徴的な右室流出路狭窄を発症した児の有無についても同時に調査する。

(2) FLP 治療前に受血児の胎児超音波所見(推定体重、羊水深度、心胸郭比、中大脳動脈・臍帯動脈・静脈管・臍帯静脈の Doppler 所見)と、受血児心機能を測定する。また、FLP 実施時には受血児羊水を大量に廃棄するため、この廃棄羊水を採取し、受血児心不全を予測する生化学マーカー(N-terminal pro-brain natriuretic peptide: NT-proBNP、総蛋白量: TP、心筋トロポニン T: TnT)を測定する。これら胎児超音波検査と生化学マーカーから、受血児心疾患を予測する因子の探索を行う。

### 3. 研究の方法

(1) 研究対象者 TTTS の診断で FLP を受ける予定の患者で以下の選択基準を満たした妊婦  
・妊娠 16 週 0 日～妊娠 27 週 6 日までに TTTS の診断で FLP 実施予定  
・一絨毛膜 2 羊膜性双胎  
・研究同意書に対して文書理解が得られた妊婦

(2) 研究の流れ 本研究は介入を行わない前向き観察研究である。同意の得られた妊婦に対し、FLP 手術前に胎児超音波検査と胎児心機能計測を行う。FLP 手術時に採取した受血児羊水は約 20ml を研究用として採取し、NT-proBNP などの羊水生化学マーカーを測定する。FLP 治療後、母体治療成績と新生児短期予後に関しては、研究協力施設である各紹介元施設の産婦人科、小児科(新生児科)から TTTS 追跡調査票に基づいて情報提供を得る。長期予後調査(神経学的予後評価や、新生児期～乳児期心疾患の発症の有無)に関しては、出生後 1 歳半、3 歳、6 歳頃を目安としており、これらの長期的情報に関しても、追加で紹介元施設へ追跡調査票を送付し、情報収集を行う。

### 4. 研究成果

#### (1) FLP 治療成績

本研究期間において、上記 3.(1)の基準を満たし、FLP を実施し、かつ 3.(2)で提示した計測項目(胎児心機能計測、羊水生化学マーカー)の測定が可能であった症例のうち、本研究成果報告書作成の時点で分娩に至っている症例は 25 例であった。25 例における FLP 時 stage 分類は、stage I 7 例(28%)、stage II 6 例(24%)、stage III 10 例(40%)、stage IV 2 例(8%)であった。さらに stage III は、受血児に血流異常を認めず、供血児にのみ血流異常を来す stage III donor が 8 例、受血児に血流異常を認める(または受血児と供血児双方に血流異常を認める)stage III recipient, stage III recipient & donor が 2 例であった。Stage III は従来の報告と同様、供血児にのみ血流異常を来す stage III donor の頻度が高かった(8/10 例、80%)。手術時成績に関して、FLP 治療時妊娠週数は中央値 21.5 週(16.4 週～25.4 週)であった。25 例全例において手術遂行は可能であった。FLP 術後、分娩が終了するまでの期間において、少なくとも一児以上の生存 25 例(100%)、両児生存 21 例(84%)であった。既報では少なくとも一児以上の生存率は 90%、両児生存率が 70-75%であり、当院の成績は比較的良好であった。分娩時における供血児生存率 21 例(84%)、受血児生存率は 24 例(96%)であり、受血児生存率が高率であったが有意差を認めなかった( $p=0.2$ )。

#### (2) 25 例の超音波、心不全マーカーの検討結果

FLP 実施前に超音波検査による胎児心機能計測を行った。心機能計測は、胎児心機能を反映する指標として報告されている myocardial performance index(別名 tei-index)を使用した。FLP 直前の受血児左室 tei-index は中央値 0.489(0.270-0.716)であり、右室 tei-index は中央値 0.494(0.220-0.679)であった。左右心室の等容収縮期時間(ICT)、等容拡張期時間(IRT)、駆出時間(ET)はそれぞれ、左室は ICT: 39(18-60)、IRT: 45(25-76)、ET: 177(142-200)であり、右室は ICT: 48(38-72)、IRT: 47(36-72)、ET: 182(162-214)であった。FLP 手術時に採取した羊水を用いた羊水生化学マーカーの測定値では、NT-proBNP/TP(ng/g)は中央値 1822(153-6450)、TnT/TP(ng/g)

は中央値 15.7 (1-52.5) であった。

(3) 受血児に血流異常のない stage - donor 症例 (21 症例) と血流異常のある stage recipient-stage (4 症例) における超音波、心不全マーカーの比較検討

受血児において、FLP 実施前に血流異常がない stage - donor (A 群) と、血流異常のある stage recipient-stage (B 群) で 2 群化し、血流異常の有無において各種計測値に差を認めるか検討した。A 群は 21 例、B 群は 4 例であり、結果は表に示す。FLP 施行週数は A 群 21.3 週、B 群 22.6 週で、分娩週数は A 群 32.1 週、B 群 34.5 週となり、両群間で有意差を認めなかった。受血児の超音波検査による胎児心機能計測において、左室 tei-index は A 群 0.49 (0.27-0.85)、B 群 0.40 (0.36-0.42)、右室 tei-index は A 群 0.49 (0.22-0.69)、B 群 0.44 (0.39-0.49) であり、tei-index は受血児の血流異常の有無では有意差は無かった。左室、右室ともに受血児の血流異常がない A 群において、有意差は無いものの tei-index の中央値や最大値も高い傾向を認めた。今回の研究では受血児に血流異常または胎児水腫を認める症例が 4 例と少なかったことがこの結果に影響している可能性がある。結果、超音波検査を用いた胎児心機能計測では、両群間に統計学的な差を認める測定値は無かった。しかしながら、心不全マーカーの検討を行ったところ、A 群の NT-proBNP/TP (ng/g) は中央値 1385 (153-3015)、B 群は 3773 (1846-6450) であり、受血児に血流異常を認める B 群は有意に羊水中の NT-proBNP/TP (ng/g) が高値であることが判明した (p=0.039)。さらに、心筋障害の指標であるトロポニン T についても同様に検討したが、A 群の TnT/TP (ng/g) は 14.7 (3.3-52.5)、B 群は 22.0 (1-46) であり、両群間に有意差を認めなかった。この事は、従来から TTTS の診断基準として使用されている Quintero 分類が、少なくとも受血児の心負荷と関連したものであると推測できる結果であった。ただし、上記のように超音波検査を用いた心機能計測結果 (tei-index) では相関に乏しい。本研究期間内の症例数が 25 例と限定されている影響もあるため、今後も超音波に基づく心機能検査との関連についての検討が必要である。また、受血児 25 例中、1 例において FLP 実施後の胎児死亡を認めた。この症例は TTTS stage の症例であり、FLP 治療前から胎児脳出血が示唆されており、術後に脳出血の悪化によると思われる循環不全を認め、術後 4 日目に胎児死亡となった。本児においては心機能の悪化と脳出血が胎児死亡に関与したと思われる。また、受血児に特徴的な心疾患の発症の有無であるが、出生後に右室流出路狭窄を認めた症例を 1 例、右室流出路狭窄に関連した疾患として三尖弁逆流を指摘された症例を 1 例に認めた。現在、両児ともに経過観察中である。

血流異常がある21例と血流異常がない4例の比較検討

検討項目	Stage I -stage III donor n=21	Stage III recipient- stage IV n=4	p-value
FLP施行週数	21.3(16.4-25.9)	22.6(16.6-25.7)	0.32
分娩週数	32.1 (23.7-38.4)	34.5 (31.3 -39.6)	1.00
受血児左室tei-index	0.49 (0.27-0.85)	0.40 (0.36-0.42)	0.21
受血児右室tei-index	0.49 (0.22-0.69)	0.44 (0.39-0.49)	1.00
受血児心拡大35%以上	7 (33.3%)	3 (75%)	0.27
NT-proBNP/TP (ng/g)	1385 (153-3105)	3773 (1846-6450)	0.039
受血児術後胎児死亡	0 (0%)	1 (25%)	1.00
出生後TR,PS	2 (9.5%)	0 (0%)	1.00

TR:三尖弁逆流, PS:肺動脈狭窄

#### (4) 今後の課題について

受血児に特徴的に認められる右室流出路狭窄は、胎児期から既に超音波検査で指摘されている症例もあれば、新生児期以降に初めて診断される症例が存在する<sup>1)</sup>。実際、本研究でも胎児期には右室流出路狭窄を指摘されていない児が、新生児期以降になって診断され、経過観察されている stage donor 症例を 1 例認めている。研究当初の狙いは、生化学マーカーと超音波による胎児心機能計測の双方から、受血児に起こりうる右室流出路狭窄のハイリスク症例の抽出が目的であった。しかし、手術症例を対象とした研究であり、研究期間内に徐々に症例が蓄積されていくため、研究終了の時点でも妊娠継続中または出生早期の児が複数存在し、生後の循環評価が行えていない症例が存在する。つまり、本研究成果報告書作成時でも新生児予後に関して未調査の症例が存在する。よって、今回の検討では、NT-proBNP/TP は TTTS の診断基準と一致しているという限定的な検討結果に留まった。しかし、今後、新生児予後が明らかとなる症例が増加するに従い、胎児期・新生児期に右室流出路狭窄を認めた症例において、新たに有用な指標が認められる可能性がある。今後も症例予後調査を継続し、TTTS の紹介元施設と連携し、FLP が実施された一絨毛膜性双胎の出生後情報の取得に努める。新たな知見が確認された場合には学術論文または学会発表として追加公表する予定である。

#### < 引用文献 >

1) Murata.S, et al; Prevalence of right ventricular outflow tract abnormalities among recipients in twin-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser surgery in 90 consecutive cases. J Med Ultrason (2001). 2020 Jan;47(1):117-121.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 村田晋
2. 発表標題 第2世代FLP術者における治療成績について
3. 学会等名 第17回日本胎児治療学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------