

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09788

研究課題名(和文) 一絨毛膜双胎における胎児循環不全の病態解明についての研究

研究課題名(英文) Analysis of mechanism of fetal cardiovascular failure in monochorionic twin pregnancies

研究代表者

中田 雅彦 (Nakata, Masahiko)

東邦大学・医学部・教授

研究者番号：10294646

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：一絨毛膜双胎に合併する双胎間輸血症候群や一児胎児発育不全などの合併症における胎児循環不全の病態解明のための研究を行った。双胎間輸血症候群や一児胎児発育不全に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を行い、その前後で胎児血行動態の変化を検討した。また未発症の双胎妊娠胎児における検討も行い比較した。

超音波診断装置を用いた胎児心機能の計測や胎児静脈管血流波形の計測によって、双胎間輸血症候群では発症早期から心拡張能が低下することが明らかとなった。また羊水中アルドステロン濃度は、TTTS未発症の一絨毛膜双胎でも両児間に差を認め、これらの双胎における特有の循環不全の状態が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで未解明だった一絨毛膜双胎における双胎間輸血症候群の循環動態が明らかとなった。特に胎児循環不全に進展する以前からすでに胎児心拡張能が障害されていることが明らかとなったことは新たな知見であるとともに、双胎間輸血症候群の早期発見や発症予知につながる有用な情報である。また、双胎間輸血症候群未発症の一絨毛膜双胎でもすでに羊水中アルドステロンレベルに格差を認めることから、二絨毛膜双胎とは異なる循環評価の必要性が示唆された。

脳性麻痺や周産期死亡につながるこれらの疾患に対する病態解明や早期発見の可能性が拡大することは、少子化社会において広く国民に資する結果といえる。

研究成果の概要(英文)：We conducted a study to elucidate the pathogenesis of fetal circulatory failure in complications such as twin-to-twin transfusion syndrome and selective fetal growth restriction in monochorionic twins. We performed laser coagulation of placental anastomosis by fetoscope to twin-to-twin transfusion syndrome and selective fetal growth restriction, and examined the changes before and after the procedure. We also compared the results with those of twins who had not yet developed these conditions.

The measurement of fetal cardiac function using ultrasound equipment and fetal venous blood flow waveforms revealed that cardiac diastolic function was decreased from early onset in twin-to-twin transfusion syndromes. Aldosterone levels in amniotic fluid also differed between the two fetuses, even in non-TTTS, indicating a unique state of circulatory failure in these twins.

研究分野：産科婦人科学

キーワード：双胎間輸血症候群 一絨毛膜双胎 双胎妊娠 脳性麻痺 胎児治療

### 1. 研究開始当初の背景

一絨毛膜 (monochorionic: MC) 双胎では、妊娠第 1 三半期より顕著な両児間の発育差を認める一児胎児発育不全 (selective intrauterine growth restriction: selective IUGR) の状態の双胎や発育差を認めない双胎を認める。これらの双胎を前方視的に経過観察した場合に、必ずしも selective IUGR が双胎間輸血症候群 (twin-to-twin transfusion syndrome: TTTS) に進行するわけではなく、また、発育差や羊水量差を認めない児が、数日後には TTTS を発症することもある。更に、TTTS の重症度分類には Quintero の分類があるが、必ずしも臨床的な予後との相関を認めない場合も多い。このように、一絨毛膜双胎では胎盤の両児間の吻合血管を介した血流移動などの因子が何らかの影響を与えて、胎児の循環状態の変化を来している可能性がすいさつされてきた。しかしながらその病態についてはほとんど未解明の状態であった。

また、胎児心機能の評価法として直接胎児心臓の各種の計測を行う方法は確立されていなかった経緯がある。そのような経緯の中で、研究代表者らは、新たな超音波手法を開発し、胎児心機能の評価法の確立を目指しており、これらの手法を MC 双胎の循環評価に用いることで、前述の病態解明につながるのではないかとこの着想を得た。

また、これまでの研究結果から、MC 双胎における状態の評価において、羊水量差や発育差といった漠然とした指標で分類した場合に、必ずしも臨床的な予後との間に相関性を見いだせないこと、胎児心機能や羊水中の心不全マーカーの検討を行った研究結果から、循環不全の観点から、新たな病態解明と分類を行うことが、その評価法や管理法の向上につながるという着想を抱いた。

### 2. 研究の目的

本研究では、様々な胎児発育差を示す MC 双胎において、胎児循環不全としての TTTS や selective IUGR の発症と胎児心機能の変化、羊水中・臍帯血中の循環作動物質の動態の検討を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) MC 双胎における臍帯血中循環作動物質の検討:

胎児治療や帝王切開時に試料として採取する羊水での循環作動物質と臍帯血中との相関の検討は、羊水中の試料分析の妥当性の根拠となる。そのため、分娩時 (帝王切開時) に羊水と臍帯血を採取し試料として分析に用いた。

#### (2) MC 双胎における羊水中循環作動物質の検討:

研究代表者らのこれまでの研究において、胎児では様々な状況において羊水中の NT-proBNP やアルドステロンが変化していることを見出していた。そのため、本研究では、羊水中の NT-proBNP、アルドステロンなどなどの循環作動物質を測定し、MC 双胎における様々な病態においてどのような変動を認めるかを検討した。

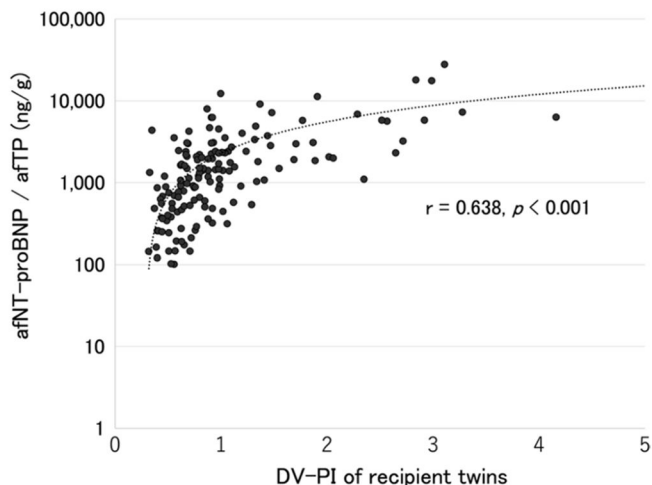
#### (3) 超音波診断装置を用いた胎児心機能の検討:

2D-tracking 法や Dual-gate Doppler 法、パルスドプラ法などの手法を用いて胎児心機能の評価法を応用し、それら循環作動物質との関連性を検討した。

### 4. 研究成果

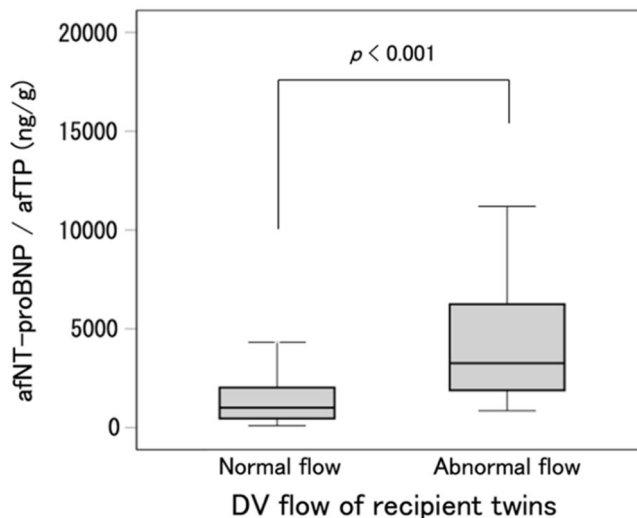
#### (1) MC 双胎における臍帯血中循環作動物質の検討の結果

TTTS や selective IUGR に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した患者、もしくはそれらの合併症を認めずに分娩に至った患者を対象として、帝王切開時に二児の羊水を採取し、胎盤娩出後に臍帯血を採取して試料とした。羊水中アルドステロン濃度および臍帯血中濃度は有意な正の相関を示し、羊水中アルドステロン濃度は児の臍帯血中濃度を反映していることが明らかとなった (現在、成果論文の投稿準備中)。



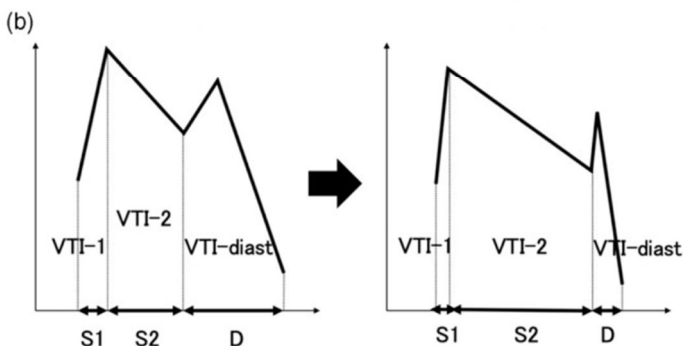
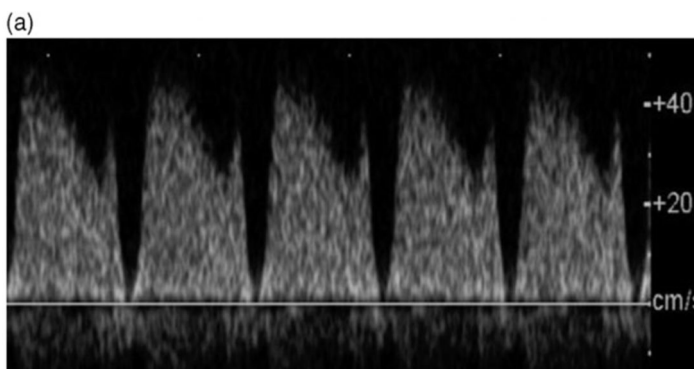
(2) MC 双胎における羊水中循環作動因子の検討の結果

TTTS や selective IUGR に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した患者において、手術中に TTTS の受血児、もしくは selective IUGR の大きい児の羊水を採取し試料としてもちいた。超音波診断装置を用いたパルスドプラ法による胎児静脈管血流波形と羊水中 NT-proBNP との相関について検討したところ(図前ページ下)に示すように、静脈管 pulsatility index (DV-PI) と羊水中 NT-proBNP 濃度(afNT-proBNP/afTP) は有意な相関を示した (*Journal of Medical ultrasonics* 2022;49:703-708) また、TTTS の重症度分類の指標の一つである静脈管血流波形異常の有無での比較では、波形異常である重症度の高い受血児が羊水中 NT-proBNP 濃度も高値であることが示された (図: 右上) (*Journal of Medical ultrasonics* 2022;49 :703-708)。

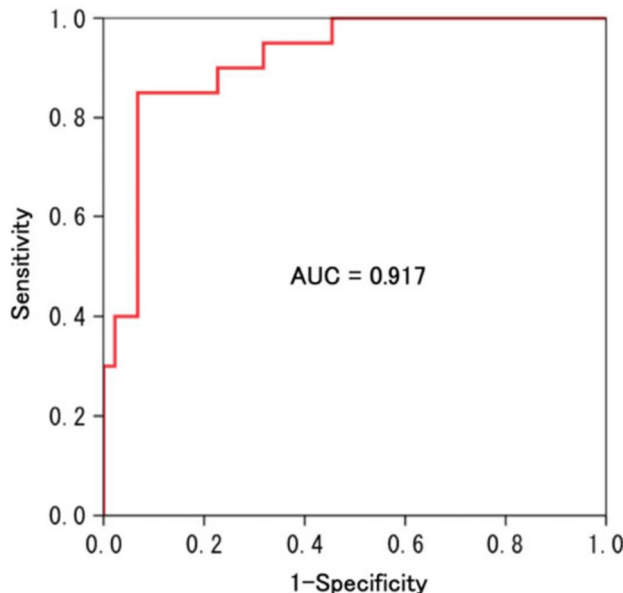


(3) 超音波診断装置を用いた胎児心機能の検討の結果

TTTS では、胎児静脈管血流波形に変化を来すことが過去の研究より示されていたが、胎児静脈管血流波形がその発症以前からどのような変化を来すかは明らかではなかった。そのため、MC 双胎にて妊娠管理を行った患者を対象に胎児静脈管血流波形を計測し、TTTS の発症以前からの変化の有無について検討した。その結果、TTTS の受血児では右図に示すように静脈管血流波形の VTI-2 コンポーネントが増加し、VTI-diast コンポーネントが減少することが明らかとなった (右図上)。



また、これらの変化について、TTTS の診断基準を満たさない MD 双胎について検討した。VTI-2 コンポーネントの変化は TTTS 発症予知のマーカーとなり得ることが判明した。特に 2 週間前の VTI-2 が 45.5% 異常の場合、感度 87.0%、特異度 90.9%、陽性的中率 81.0%、陰性的流率 93.0% と有用な TTTS 発症予測因子であることが明らかとなった (*Twin Res Hum Genet.* 2020 Oct;23:292-297)。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nagasaki Sumito, Nakata Masahiko, Takano Mayumi, Sakuma Junya, Nagai Ryuhei, Miyashita Susumu, Takahashi Yuichiro, Iwagaki Shigenori, Yamamoto Yuka, Morita Mineto	4. 巻 48
2. 論文標題 Measurement of fetal automated fractional shortening using two-dimensional tracking in multiple centers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 83~90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-020-01069-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumito Nagasaki, Masahiko Nakata, Mayumi Takano, Junya Sakuma, Ryuhei Nagai, Susumu Miyashita, Yuichiro Takahashi, Shigenori Iwagaki, Yuka Yamamoto, Mineto Morita	4. 巻 48
2. 論文標題 Measurement of fetal automated fractional shortening using two-dimensional tracking in multiple centers	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 83-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-020-01069-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mayumi Takano, Masahiko Nakata, Sumito Nagasaki, Junya Sakuma, Mineto Morita	4. 巻 23
2. 論文標題 Prediction of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome Using Characteristic Waveforms of Ductus Venosus in Recipient Twins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Twin Research and Human Genetics	6. 最初と最後の頁 292-297
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/thg.2020.73	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Nakata M, Sakuma J, Takano M, Nagasaki S	4. 巻 46
2. 論文標題 Assessment of Fetal Cardiac Function With Echocardiography	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Obstet Gynaecol Res	6. 最初と最後の頁 31-38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14143	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takano M, Nakata M, Nagasaki S, Morita M.	4. 巻 47
2. 論文標題 Asymmetrical Hemodynamic Influence of Twin-Twin Transfusion Syndrome on Fetal E/e' by the Dual Gate Doppler Method in Recipient Twins	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Fetal Diagn Ther	6. 最初と最後の頁 261-267
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000501773	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計1件

1. 著者名 中田雅彦 (編著)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 株式会社メディカ出版	5. 総ページ数 295
3. 書名 胎児疾患と胎児治療-病態生理, 診断・治療のすべて	

〔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
研究分担者	日根 幸太郎  (Hine Kohtaro)  (50729308)	東邦大学・医学部・講師   (32661)	
研究分担者	早田 英二郎  (Hayata Eijiro)  (50804176)	東邦大学・医学部・講師   (32661)	
研究分担者	與田 仁志  (Yoda Hitoshi)  (90589053)	東邦大学・医学部・特任教授   (32661)	

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
---------	---------