

令和 2 年 6 月 17 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11114

研究課題名（和文）双胎間輸血症候群における胎児循環不全の診断・管理法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a diagnostic and management method for fetal circulatory insufficiency in twin-to-twin transfusion syndrome

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） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：双胎間輸血症候群（TTTS）における胎児循環不全の診断法・管理法の確立のため、超音波パルスドプラ法を用いた胎児の心拡張能の評価法の検証を行った。その結果、Dual-gate Doppler法による胎児左右心室のE/e'の評価が双胎間輸血症候群TTTSの受血児の発症早期の循環動態の変化を捉えるのに有用であることが明らかとなった。

また、超音波2Dトラッキングシステムを用いた胎児心収縮能の指標である心室のfractional shorteningの計測が可能であることを初めて明らかにした。今度は同手法の臨床応用が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

双胎間輸血症候群は一絨毛膜双胎の約10%に発症する生命予後ないし神経学的発達予後の不良の疾患である。本研究では、双胎間輸血症候群の認められる胎児循環不全の早期診断法の探索と胎児循環の定量的な評価法の確立を目的として遂行され、Dual-gate Doppler法によるE/e'の測定や2Dトラッキング法によるfractional shorteningの計測が有用であることが世界で初めて明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：To establish a diagnostic and management method for fetal circulatory insufficiency in twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), we validated the evaluation of fetal cardiac diastolic function using the ultrasound pulsed doppler method. The results showed that the Dual-gate Doppler evaluation of fetal left and right ventricular E/e' was useful to assess the circadian function in the recipient twin in the early onset of TTTS. We also demonstrated for the first time that an ultrasound 2D tracking system can be used to measure fractional shortening of the ventricle, which is an indicator of fetal contractility. It is hoped that this time the same method will be applied clinically.

研究分野：産婦人科学

キーワード：双胎間輸血症候群 超音波ドプラ法 超音波2Dトラッキング法 胎児循環

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

- 1) 双胎間輸血症候群 (TTTS) は一絨毛膜(MD)双胎の約 10%に合併し、一旦合併すると児は周産期死亡や中枢神経障害を合併する予後不良の疾患である。その原因は MD 胎盤における両胎児の吻合血管を介した血流不均衡とされている。広く用いられている Quintero の stage 分類は、心臓自体ではない“心外”のパラメーターの評価のみであり、胎児の循環評価を端的に表していないという問題があった。しかも、近年では selective IUGR や TAPS という羊水過多・過少を特徴とする典型的な TTTS とは異なる MD 双胎の予後不良が問題となっている(Ishii K, Nakata M,他 4 名(3 番目)Fetal Diagn Ther;22(2):149-54, 2007:Sago H, Nakata M,他 12 名(11 番目)Prenat Diagn. 30:1185-91, 2010).そのため胎児心臓の機能自体を評価できるような画像診断法が必要であった。
- 2) 我が国では 2003 年より羊水過多・過少を呈する TTTS に対して、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(レーザー手術)が施行されてきた。研究代表者もその発展と普及に努めており、我が国の約 3 分の 1 に及ぶ 300 症例の治療を手がけてきた。特に、レーザー手術においては血管吻合の種類に応じた凝固法を開発し予後改善に寄与してきた(Masahiko Nakata,他 9 名(筆頭)J Obstet Gynecol Res 35(8): 640-647,2009)。しかし TTTS の病態は依然として明らかではなく、病態に即した適格な診断法を確立することが更なる予後改善には必要であった。
- 3) 胎児の循環評価は超音波 Doppler 法を用いた“心外”の大血管の波形解析が中心で、胎児心機能自身の解析と TTTS における変化の検討は世界的にも十分にされていなかった。これまで研究代表者を中心に 2D tracking 法を用いた新たな胎児心機能解析法を考案し開発してきたが (H22-24 年基盤研究 C:研究代表者)(特許第 5386001 号, 特許第 5509437 号)これにより胎児心 fractional shortening などのパラメーターが自動的に計測できることが可能となり、今後疾病胎児によるその評価に期待もてる状態だった。
- 4) このような状況において、TTTS の胎児心機能評価を適確に行える指標を確立し、それによって予後改善に資する研究が必要であった。

2. 研究の目的

- 1) TTTS における胎児心機能パラメーターと内分泌因子との関連性の検討:
胎児心機能の超音波診断は、先に述べた研究代表者らが開発した 2D-tracking 法に加え、dual-gate Doppler 法, pulsed wave Doppler 法と tissue Doppler imaging を用いた種々の心臓自体の評価法が可能となっていた。TTTS に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(胎児鏡下治療)の対象患者に対して、これら心機能パラメーターの測定を行うと共に、胎児鏡下治療の際に羊水を採取して、心不全マーカーや循環関連因子を測定し、両者の関連性を検討して、胎児循環不全を適確に診断ができる方法を確立することを目的とした。
- 2) MD 双胎の経時的变化と胎児循環不全の発症予知:
妊娠初期より MD 双胎に対して、上記胎児心機能パラメーターを経時的に計測し、胎児循環不全の早期発見と発症予知の知見を得ることを更なる目的とした。

3. 研究の方法

- 1) 超音波パルスドブラ法を用いた胎児の心拡張能の評価法:
胎児心機能パラメーターとして、Dual-gate Doppler 法による胎児心機能評価を行う。本手法は、二つの関心領域 (Region-of-Interest [ROI]) の Doppler 信号を同時に計測することが可能なため、一つの心周期で二つの信号を評価することが可能なことが特徴である。これは胎児心臓に応用し、正常胎児における変化および TTTS における変化を検討する。
- 2) 超音波 2D トラッキング法を用いた胎児心収縮能の評価法:
研究代表者らが開発した 2D トラッキング法による胎児心 fractional shortening を計測し、正常胎児における評価と TTTS における変化を見当する。
- 3) 羊水中の心不全マーカーの測定:
胎児鏡下治療の際に羊水を採取し、NT-proBNP やアルドステロンなどの生化学的パラメーターを測定する。また、その値と臨床ステージや超音波計測指標との関連性を検討する。

4. 研究成果

- 1) 超音波パルスドブラ法を用いた胎児の心拡張能の評価法:
心拡張能の評価として、Dual-gate Doppler 法による胎児左右心室の E/e' の計測を行った。正常胎児を対象として計測を行い、在胎週数による変化と基準値の構築を行い、研究結果は国際的な学術誌 (Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) に掲載された。
- 2) TTTS における E/e' の変化:
E/e' の変化を TTTS の胎児に対して行った。TTTS の治療前後での変化、臨床的な従来の重症度評価方との関連について検討した。その結果、TTTS の受血児では、発症の早期より E/e' が変化し、心拡張能が他の指標に先立って変化することが明らかとなった。研究結果は国際

的な学術誌 (Fetal Diagnosis and Therapy) に掲載された。

- 3) 胎児循環不全の生化学的マーカーの探索として、TTTS の治療時の羊水中の NT-proBNP の測定を行った。対象として、TTTS を発症していない症例の分娩時の 羊水を用いて、比較検討を行った。その結果、TTTS の重症度と NT-proBNP の濃度 との間に有意な正の相関関係を認め、現在、学術雑誌へ投稿中である。
- 4) 2D トラッキングシステムを用いた胎児心収縮能の検討：
同手法による胎児心室の fractional shortening の計測を行い、在胎週数による基準値を作成した。同結果の論文は、学術誌に掲載された (Journal of Medical Ultrasonics) 。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

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 Diagnosis and Therapy	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. Epub 2019 Oct 1.	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 Nagasaki S, Nakata M, Takano M, Usui K, Sakuma J, Hayata E, Morita M.	4. 巻 46
2. 論文標題 Feasibility of automated fetal fractional shortening measurement with two-dimensional tracking and construction of a reference range for normal fetuses	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Ultrason	6. 最初と最後の頁 467-472
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-019-00942-6	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, Ueyama R, Morita M	4. 巻 52
2. 論文標題 Assessment of diastolic function of normal fetal heart using dual-gate Doppler.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Ultrasound Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 238-242
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/uog.18821	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 Nagai R, Miyashita S, Murata S, Takahashi Y, Tajima A, Nagasaki S, Takano M, Nakata M	4. 巻 46
2. 論文標題 Reproducibility of automated fetal heart rate measurement using a novel technique with two-dimensional tracking	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Med Ultrason	6. 最初と最後の頁 105-111
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10396-018-0893-y	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 中田雅彦, 早田英二郎	4. 巻 9
2. 論文標題 注目のTopics TTTSに対する胎児鏡下レーザー治療 今後の展開 吻合血管を考慮した凝固法	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 22-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ito A, Nakata M, Oji A, Takano M, Umemura N, Nagasaki S, Maemura T, Morita M	4. 巻 45
2. 論文標題 Diagnosis of umbilical cord entanglement in a monochorionic diamniotic twin pregnancy with spontaneous septostomy of the dividing membranes using dual-gate Doppler imaging.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Medical Ultrasonics	6. 最初と最後の頁 189-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10396-017-0793-6	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 Ozawa K, Sugibayashi R, Wada S, Sumie M, Ishii K, Nakata M, Murakoshi T, Ito Y, Sago H	4. 巻 43
2. 論文標題 Fetoscopic laser photocoagulation for amniotic fluid discordance bordering on twin-twin transfusion syndrome: Feasibility, perinatal and long-term outcomes	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1256-1262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.13349	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Masahiko Nakata
2. 発表標題 Postoperative cerebroplacental ratio can predict subsequent fetal demise of donor or smaller twin after fetoscopic laser surgery
3. 学会等名 28th World congress of international society of ultrasound in obstetrics and gynecology (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Nakata M, Takano M, Nagasaki S, Ueyama R, Hayata E, Oji A, Maemura T
2. 発表標題 Low cerebroplacental ratio can predict subsequent fetal demise of donor or smaller twin with abnormal umbilical artery flow after fetoscopic laser surgery
3. 学会等名 The 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Sumito Nagasaki, Masahiko Nakata, Mayumi Takano, Rei Ueyama, Mineto Morita
2. 発表標題 Novel technique to assess fetal fractional shortening by two-dimensional tracking.
3. 学会等名 The 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takano M, Nakata M, Nagasaki S, Ueyama R, Oji A, Maemura T, Morita M
2. 発表標題 Fetal E/e' by dual gate Doppler method in Twin-twin transfusion syndrome and relationship with amniotic fluid brain-type natriuretic peptide
3. 学会等名 The 27th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鷹野真由美, 中田雅彦, 長崎澄人, 上山怜, 片桐由起子, 森田峰人, 与田仁志
2. 発表標題 Dual gate Doppler法を用いたE/e'による胎児心拡張能の評価に関する検討
3. 学会等名 第24回日本胎児心臓病学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鷹野真由実, 中田雅彦, 佐久間淳也, 梅村なほみ, 長崎澄人, 上山怜, 大路斐子, 荒井博子, 前村俊満, 片桐由起子, 与田仁志, 森田峰人
2. 発表標題 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行したTTTS,selective IUGR症例における羊水中のNT-pro BNPの検討
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鷹野真由実, 中田雅彦, 佐久間淳也, 梅村なほみ, 長崎澄人, 上山怜, 大路斐子, 荒井博子, 前村俊満, 片桐由起子, 与田仁志, 森田峰人
2. 発表標題 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行したTTTS症例におけるDual gate Dopplerを用いたE/e'の評価
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長崎澄人, 鷹野真由実, 梅村なほみ, 上山怜, 荒井博子, 片桐由起子, 与田仁志, 中田雅彦, 森田峰人
2. 発表標題 2Dトラッキング法によるAutoFSを用いた胎児心収縮能の検討
3. 学会等名 第53回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 長崎澄人, 鷹野真由美実, 上山怜, 佐久間淳也, 早田英二郎, 中田雅彦, 森田峰人
2. 発表標題 2Dトラッキング法によるAutoFSを用いた胎児心収縮能の検討
3. 学会等名 日本超音波医学会第90会学術集会
4. 発表年 2017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
研究分担者	日根 幸太郎 (Hine Kotaro) (50729308)	東邦大学・医学部・助教 (32661)	
研究分担者	大路 斐子 (Oji Ayako) (90385641)	東邦大学・医学部・助教 (32661)	
研究分担者	與田 仁志 (Yoda Hitoshi) (90589053)	東邦大学・医学部・教授 (32661)	