

平成21年6月10日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2006～2008

課題番号：18591802

研究課題名（和文） 双胎間輸血症候群の発症機序と病態の解明

研究課題名（英文） Study for etiology and pathophysiology of twin-twin transfusion syndrome.

研究代表者

中田 雅彦（NAKATA MASAHIKO）

山口大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：10294646

研究成果の概要：双胎間輸血症候群（twin-twin transfusion syndrome: TTTS）の発症機序と病態の解明を行うため、超音波 Doppler 法を用いた胎児・胎盤循環の評価と胎盤における吻合血管の形態評価を行った。その結果、TTTS の供血児では臍帯動脈血流速度波形の拡張期末期途絶や逆流といった異常波形が生命予後と関連し、病態の重症化の指標として有用であると共に、動脈-動脈吻合の存在がその重症化に関与している事が明らかとなった。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	2,200,000	0	2,200,000
2007 年度	600,000	180,000	780,000
2008 年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	390,000	3,890,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：双胎間輸血症候群，一絨毛膜性双胎，超音波 Doppler 法

1. 研究開始当初の背景

(1) 双胎間輸血症候群（TTTS）は一絨毛膜性（MD）双胎の約 10% に発症し、本邦での発症数は年間 250-400 例と推定される。TTTS は、双胎間の共通の胎盤領域に存在する吻合血管を通じて、一方の児から他方の児への血流への血流不均衡が生じる事によって発症すると言われており、供血児（donor）は子宮内胎児発育不全から胎児死亡に至り、受血児（recipient）はうっ血性心不全を合併し、総じて約半数の児に周産期死亡や重篤な中枢神経障害を合併する。MD 双胎はほぼ全例に胎盤における吻合血管を有するが、一部の症例にのみ TTTS が発症する原因は未だ明らか

でなく、またその病態や発症予測は明らかでない。

(2) 近年、TTTS に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（レーザー治療）が導入されるようになり、前述の生命予後は改善されつつある。しかし、その発症機序や発症の予測方法、あるいは、予後不良因子の同定については不明な点が多く、それらを研究解明することは TTTS の予後の改善に繋がり、周産期医学の発展に大きく寄与する事が期待される。

2. 研究の目的

TTTS の発症メカニズムの解明、発症の予測、あるいは、予後との関連因子を明らかにするため、胎児心機能を始めとした胎児・胎盤循環機能の評価として超音波検査法を導入して、その有用性を検討すると共に、吻合血管の形態を仔細に検討し、病態等との関連性について明らかにする事を目的とする。

3. 研究の方法

(1)胎児・胎盤循環の血行動態評価と TTTS の発症もしくは病態解明について

- ① 超音波 pulsed Doppler 法を用いて、TTTS 患者の胎児胎盤循環状態を評価した。具体的には、臍帯動脈、中大脳動脈、静脈管、臍帯静脈の血流波形を記録し、donor, recipient における特徴的な波形を捉える事とした。
- ② ①と同様の方法を用いて、TTTS 症例のレーザー治療前後での波形解析を行った。レーザー治療による病態改善後の波形変化を検討し、TTTS の病態と波形変化の関係を明らかにする事とした。

(2)胎児心機能の評価

- ① tissue Doppler imaging を用いた非侵襲的胎児心機能検査法の可能性の模索と TTTS における有用性の検討を行った。
 - ② 上記指標と従来の M mode 法等によって得られる心機能評価との比較検討を行った。
- (3)胎盤吻合血管の評価と TTTS の病態との関連性について

- ① レーザー凝固術中の内視鏡視野における胎盤吻合血管の同定を行い、TTTS やその病態に特徴的な胎盤血管を捉えるために、治療中に吻合血管を同定・記録して解析を行った。
- ② 吻合血管の樹脂固定法による 3 次元構造の解析を行い TTTS における特徴を明らかにする事とした。

4. 研究成果

(1)胎児・胎盤循環に関して

超音波 pulsed Doppler 法を用いた血流波形の検討では、臍帯動脈血流速度波形の拡張期末途絶/逆流が donor のその後の死亡と有意な関連性があることが判明した。また、そのような波形を有する場合、その後に TTTS を発症する可能性が高くなる傾向があることが明らかとなった。一方、recipient では、静脈管心房収縮期逆流波形の出現は、胎児うっ血性心不全の進行を示唆し、その後の予後不良と弱いながら相関がある事が明らかとなった。つまり、これらの指標は TTTS の病態の悪化を予測する上で有用な因子となる事が言える。また、中大脳動脈 Pulsatility

index (PI)・Resistance index (RI) の低下が recipient 児の半数以上に認められ、この現象が発症予知に有用である可能性が示唆された。(図1)

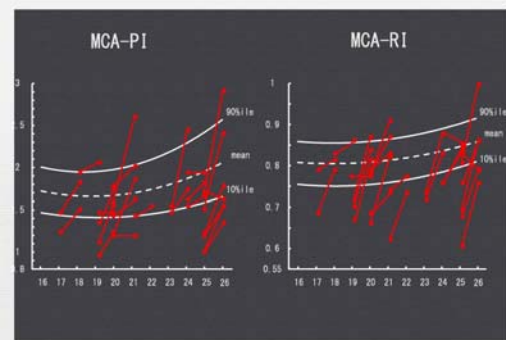


図1. MCA-PI/RIの変化

レーザー治療前後の血流波形の変化の検討では、図2に示すように、donor の臍帯動脈血流異常の 58%は改善し、donor の胎児胎盤血流不足が示唆された。



図2. レーザー治療前後の臍帯動脈血流波形

(2)胎児心機能に関して

tissue Doppler imaging による胎児心機能評価として myocardial performance index の解析を行ったが検者間誤差、測定間誤差共に大きく解析は有用でない事が判明した。

(3)胎盤吻合血管について

内視鏡による胎盤吻合血管の評価では、動脈-動脈吻合、動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合の中で、動脈-動脈吻合が血流異常と有意に相関していた(図3)。

	UA-A/REDF (+)	UA-A/REDF (-)
AAA(+)	33 (25%)	17 (15%)
AAA(-)	23 (20%)	51 (39%)

P=0.0013

図3. 動脈-動脈吻合と血流異常

また、これら動脈-動脈吻合の病態との関連の検討のために、レーザー治療において動脈-動脈吻合を先に凝固する modified sequential method を用いたレーザー治療法を導入したところ、胎児死亡を有意に減少させる事が可能となり、この吻合血管が TTTS における donor の血流異常と密接にかんれんしていることが示唆された (図 4)。

Control	血流異常あり	血流異常なし
AAA(+)	14 / 19 (73.7%)	1 / 5 (20.0%)
AAA(-)	4 / 15 (26.6%)	1 / 24 (4.2%)
SQ-FLP	血流異常あり	血流異常なし
AAA(+)	4 / 13 (30.8%)	1 / 12 (8.3%)
AAA(-)	2 / 13 (15.4%)	1 / 25 (4%)

図 4. modified sequential method による動脈-動脈吻合の凝固の効果

一方、樹脂固定法による 3 次元構造解析は、治療症例の増加に伴い吻合血管の遮断後の症例は大半を占有し、十分な検討に至らなかった。

(4) 今後の展望

超音波 pulsed Doppler 法を用いた病態解明によって予後不良な TTTS の予測や予知への糸口が見いだされたが、今後、一絨毛膜性双胎を対象にした大規模な調査研究が望ましいと思われた。胎児心機能の検査では、tissue Doppler imaging とは異なる方法の検討が望ましいと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- ① Masahiko Nakata, Masahiro Sumie, Susumu Murata, Ichiro Miwa, Masakazu Matsubara, Norihiro Sugino Fetoscopic Laser Photocoagulation of Placental Communicating Vessels for Twin Reversed-Arterial Perfusion Sequence. J Obstet Gynaecol Res (2008, 34(4):649-652), 査読有り.
- ② Takeshi Murakoshi, Keisuke Ishii, Masahiko Nakata, Haruhiko Sago, Satoshi Hayashi, Yuichiro Takahashi, Jun Murotsuki, Mitsuru Matsushita, Takashi Shinno, Hiroo Naruse, Yuichi Torii Validation of the Quintero's stage III sub-classification for twin-twin transfusion syndrome based on visible or

non-visible donor bladder: Characteristic differentiation in their pathophysiology and prognosis. Ultrasound Obstet Gynecol (2008, 32: 813-818), 査読有り.

- ③ Nakata M, Sumie M, Murata S, Miwa I, Kusaka E, Sugino N. A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. Fetal Diagn Ther (2007;22(1):7-9), 査読有り.

- ④ Ishii K, Hayashi S, Nakata M, Murakoshi T, Sago H, Tanaka K. Ultrasound assessment prior to laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome for predicting intrauterine fetal demise after surgery in Japanese patients, Fetal Diagn Ther (2007, 22:149-54). 査読有り.

- ⑤ 中田雅彦, 村田晋, 平野恵美子, 本田理恵, 砂川新平, 三輪一知郎, 住江正大, 前場進治, 杉野法広, 村越毅, 左合治彦, 林聡, 石井桂介, 高橋雄一郎. 母体・胎児・新生児の心肺機能低下時の反応と対応 双胎間輸血症候群 (TTTS) をおこした胎児・新生児の循環機能低下時の対応. 周産期シンポジウム (2006, 24:77-82), 査読無し.

[学会発表] (計 5 件)

- ① M. Nakata, M. Sumie, S. Murata, N. Sugino. Prenatal prediction of outcome following treatment for TTTS. - Pre and post-operative Doppler assessment can predict fetal outcome in donor twin. Eurofetus symposium: Monochorionic multiple pregnancies - complications and management options, Leuven, Belgium, 2008 年 5 月 16, 17 日.
- ② M. Nakata, T. Murakoshi, H. Sago, K. Ishii, S. Hayashi, S. Murata, I. Miwa, M. Sumie, N. Sugino Sequential laser coagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome: a new approach to prevent fetal demise of a donor. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007 年 10 月 8-11 日.
- ③ Nakata. M, Murakoshi. T. Sequential

laser method to improve fetal survival rate in case with abnormal umbilical arterial blood flow in a donor twin. Eurofoetus Symposium: Twin-to-Twin Transfusion Syndrome in Hamburg, Germany 2007年6月1,2日.

④ 中田雅彦 多胎妊娠の予防と管理 双胎間輸血症候群における胎児血行動態に基づいた治療戦略. 第59回日本産科婦人科学会学術講演会, 京都市, 2007年4月14-17日.

⑤ 中田雅彦 TTTS に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) の今後の課題. 第4回日本胎児治療学会, 浜松市, 2006年10月20,21日.

[図書] (計1件)

① 一絨毛膜性双胎 基本から Update まで.
編集: Japan Fetoscopy Group, 分担執筆,
メジカルビュー社. 2007年.

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

ホームページ等

[http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~obgyn/
file_sinryou_syuusanki.html](http://ds.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~obgyn/file_sinryou_syuusanki.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中田 雅彦 (NAKATA MASAHIKO)
山口大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 10294646

(2) 研究分担者

住江 正大 (SUMIE MASAHIRO)
山口大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 90335745