

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：24701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26861339

研究課題名(和文)1児SGAの2絨毛膜双胎モデルによる胎児発育不全発症機序と予後予測因子の解明

研究課題名(英文)Prognostic and contributory factor of one fetal growth restriction in dichorionic diamniotic twin pregnancy

研究代表者

城 道久 (Shiro, Michihisa)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：90511577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では吻合血管の無いDD双胎妊娠の1児FGR症例において、同一子宮内環境で胎児発育差が見られることに着目し、FGRの重症度による児の周産期予後、並びにFGRと関連がある酸化ストレス(d-ROMs)の評価を行った。severe SGAを出生週数の-2.0SD以下と定義した。長期的予後不良群はsevere SGAに統計学的有意に多く見られた。出生時の臍帯静脈血によるd-ROMsの評価ではsmallerの方がlargerより数値が高いものの統計学的有意差は見られなかった。DD双胎妊娠の1児FGRにおいて、児が胎盤由来の低酸素状態にLarger twinと比較しより曝露されていることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：We focused that there were same maternal uterine environment in dichorionic diamniotic twin, which had no anastomoses of vessels between two fetus in placenta. We studied perinatal outcome of one fetal growth restriction in dichorionic diamniotic twin pregnancy and valued the level of d-ROMs in the serum of umbilical cord vein. We defined "severe FGR" as under -2.0SD of the gestational age at delivery. In severe SGA group, the proportion of adverse prognosis of smaller twin was statistically higher than larger twin. In the analysis of the serum level of d-ROMs in umbilical cord vein, smaller twin of severe SGA group was higher than larger twin, but not statistically significant. In one fetal growth restriction in dichorionic diamniotic twin, the result of our study suggested that smaller twin of severe SGA was under oxidant stress and it lead to the possibility of adverse prognosis.

研究分野：産科婦人科学、周産期医学

キーワード：2絨毛膜性2羊膜性双胎 胎児発育不全 酸化ストレス

## 1. 研究開始当初の背景

2 絨毛膜性 2 羊膜性双胎妊娠 (Dichorionic Diamniotic Twin, 以下 DD 双胎妊娠) は、吻合血管を有し、血流不均衡が児に影響を与える 1 絨毛膜性 2 羊膜性双胎妊娠 (Monochorionic Diamniotic Twin, 以下 MD 双胎妊娠) と異なり、相互の吻合血管を有しないため、それぞれの児が独立した胎盤領域を持つ。また、両児は同一子宮内環境にあるため、例えば母体の高血圧や糖尿病といった疾患 (妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病を含む) が、両方の児に均一に影響を与えると推測される。

DD 双胎妊娠の中には、出生時に 1 児が正常発育であるのに対し、もう 1 児は胎児発育不全 (Fetal Growth Restriction, 以下 FGR) を認める症例が存在する。MD 双胎では同様な病態として selective IUGR があるが、この病態の背景として、1 つの絨毛膜胎盤における専有面積比の差、および胎盤の吻合血管による血流不均衡が発育の差に影響を与えることが数多くの研究により判明している。しかし、DD 双胎妊娠では MD 双胎のような胎盤占有面積の差や吻合血管が存在しない。また同一子宮内環境にある中で、severe な FGR が 1 児に発生することは興味深いことであるが、MD 双胎妊娠と異なり、DD 双胎における基礎的臨床的研究はまだ十分では無いのが現状である。

## 2. 研究の目的

本研究では、以下の点について明らかにすることを研究の目的とした。

(1) DD 双胎妊娠において、出生児の 2 児の体重の Discordancy と胎盤所見との関連、児の臨床的長期予後とその特徴を明らかにすること。

(2) FGR が子宮内における低酸素状態が要因の 1 つであるという仮説のもと、出生時に採取された臍帯静脈血の血清でヒドロペルオキシド (ROOH) などの酸化ストレスマーカー: d-ROMs の測定、および BAP テストによる抗酸化力を定量的に測定し、d-ROMs および BAP が同一子宮内環境下において FGR と関連するものかどうかを明らかにすることを目的とした。また、単胎妊娠において、FGR や FGR に合併しやすいとされる妊娠高血圧腎症 (PE) における分娩前の母体血清中の酸化ストレスマーカーおよび抗酸化力についても、FGR と酸化ストレスマーカーの関連を調べるため評価を行った。

## 3. 研究の方法

(1) Discordant DD 双胎と non-Discordant DD 双胎における臨床的解析

2006 年 1 月から 2014 年 12 月の間に出生となった DD 双胎妊娠 113 例を対象とした。SGA (Small for Gestational Age) は出生週数の 10 パーセント以下と定義した。また、severe SGA の定義として、出生週数の  $-2.0SD$  以下と定義した。それ以外は mild SGA と定義した。上記分類に基づき、臨床的解析を行った。

(2) 単胎妊娠における FGR と正常発育児における出生前の母体血血清を用いた d-ROM テストと BAP テストを実施した。単胎の FGR には妊娠高血圧腎症 (preeclampsia, 以下 PE) との関連が示唆されている。よって、本解析では FGR 単独群、PE 単独群、FGR+PE 群にも分けて評価を行った。

(3) Discordant DD 双胎と non-Discordant DD 双胎における出生時の臍帯静脈血を用いた d-ROMs テストと BAP テストの実施と解析

## 4. 研究成果

(1) ①SGA 群 (n=41) と non-SGA 群 (n=72) の間に、母体背景および新生児予後に明らかな有意差は認めなかった。②severe SGA 群 (n=12) と mild SGA 群 (n=29) で比較すると、出生週数に統計学的有意差を認め ( $33.7 \pm 4.4$  週 vs.  $36.5 \pm 1.1$  週,  $p < 0.001$ ) severe SGA 群の方がより早産傾向にあった。すべての SGA 群において、FGR と関連のある臍帯付着部位の分析で卵膜付着・辺縁付着の割合に、smaller の児では larger の児よりも割合が高い傾向があったものの統計学的有意差は認めなかった。長期的な児の予後に関して、severe SGA の児は mild SGA の児と比較し、予後不良例の割合が統計学的に有意に多かった ( $6/12, 50.0\%$  vs.  $1/29, 3.4\%$ ,  $p < 0.001$ )。

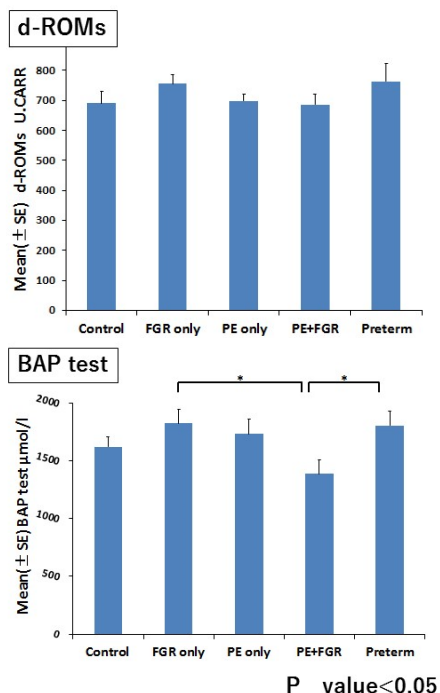
(2) 単胎妊娠における FGR と正常発育児における出生前の母体血血清を用いた d-ROM テストと BAP テストの結果

単胎での胎児発育不全 (FGR) や妊娠高血圧腎症 (PE)、胎児発育不全を伴う妊娠高血圧腎症 (PE+FGR) における分娩前母体血清中酸化ストレスマーカーにつき解析を行った。FGR や PE を認めない群は早産群 (PTB 群) と正常産群 (C 群) に分類した。

倫理委員会承認の上 PE+FGR 群 (PF 群) 28 名、PE 群 (P 群) 65 名、FGR 単独群 (F 群) 47 名、早産群 (PTB 群) 16 名、正常分娩群 (C 群) 15 名から血清を採取し測定した。

酸化ストレス (d-ROMs テスト) については PF 群、P 群、F 群、PTB 群、C 群で有意差は無かった。BAP test については PF 群、P 群、F 群、PTB 群、C 群で、 $1388.0 \pm 122.4$ ,  $1731.4 \pm 133.1$ ,  $1825.5 \pm 121.7$ ,  $1804.8 \pm 125.1$ ,

1620.9 ± 87.8 [M ± SD] μ mol/l であり PE+FGR 群では FGR 群や PTB 群と比較して抗酸化力は有意に低値であったがコントロールとは有意差を認めなかった。



### (3) Discordant DD 双胎と non-Discordant DD 双胎における d-ROM テストと BAP テストの結果

対象の DD 双胎例は臍帯静脈血を採取し評価のできた 33 例 (66 人の児) であった。フリーラジカル解析装置 (Free Carrio Duo, Diacron International 社製) を用い分娩時に採取した臍帯静脈を用いて d-ROM ([U.CARR], 1U.CARR=0.08mg/100 mlH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) および BAP テスト ([μmol/L]) を測定した。

DD 双胎全体で Larger は 2451g(1695-3209)、Smaller は 2191g(943-2815) であった。d-ROM は Smaller vs. Larger = 95(7-226) vs. 82(10-183), p=0.09 と Smaller の方が高いが有意差は認めなかった。BAP テストは Smaller vs. Larger = 1613.2(446.2-4518.6) vs. 1864.7(754.6-3827.6), p=0.724 で有意差は認めなかった。次に 15%以上の出生時体重の Discordancy を認める 21 例で検討を行った。Larger の体重は 2493g(1737-3209)、Smaller の体重は 2043g(943-2459) であった。d-ROM は Smaller vs. Larger = 102(7-226) vs. 84(26-168), p=0.06 で有意差は認めなかった。BAP テストは Smaller vs. Larger = 1655.3(799.6-4518.6) vs. 1885.7(754.6-2662.5), p=0.571 で有意差は認めなかった。d-ROM は同一子宮内環境で Larger より負荷のかかる Smaller の臍帯血で高い傾向はあるが統計学的有意差は認めなかった。

### (4) 結論

Discordant DD 双胎の臨床的解析の結果から、severe SGA の児は mild SGA の児と比較し、新生児予後不良例が多いことが示された。これは、同一子宮内環境、胎盤吻合血管を有さない DD 双胎において、1 児が severe SGA である症例では、胎盤の因子以外に児の先天性疾患等が背景にあることを出生前に考慮する必要があると考えられる。

Discordant DD 双胎において、臍帯静脈血清中の酸化ストレスマーカーは smaller twin の側の方が数値は高い傾向にあったが、統計学的有意差は認めなかった。しかし、同一子宮内環境において酸化ストレスマーカーが smaller twin においてより高値であることは、児が胎盤由来の低酸素状態に Larger twin と比較しより曝露されていることが示唆された。

### 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 2 件) <すべて査読有>

① Shoko Jitsumori, Michihisa Shiro, Fumiyoshi Kojima, Nami Ota, Sawako Minami and Kazuhiko Ino. Placental mesenchymal dysplasia with severe fetal growth restriction in one placenta of a dichorionic diamniotic twin pregnancy. J. Obstet. Gynaecol. Res. 2018, in press. DOI: 10.1111/jog.13601, PMID: 29400416.

② Sakiko Nanjo, Sawako Minami, Mika Mizoguchi, Madoka Yamamoto, Tamaki Yahata, Saori Toujima, Michihisa Shiro, Aya Kobayashi, Yasuteru Muragaki and Kazuhiko Ino. Levels of serum-circulating angiogenic factors within 1 week prior to delivery are closely related to conditions of pregnant women with pre-eclampsia, gestational hypertension, and/or fetal growth restriction. J. Obstet. Gynaecol. Res. Vol. 43, No. 12: 1805-1814. DOI: 10.1111/jog.13452, PMID: 28929598.

[学会発表] (計 3 件)

① M. Shiro, N. Iwahashi, T. Noguchi, T. Yahata, M. Yamamoto, Y. Tanizaki, A. Kobayashi, N. Ota, S. Yagi, S. Minami, K. Ino. Severe discordancy in dichorionic diamniotic twin potentially shows preterm labor and poor perinatal outcome. IFPA meeting in 2015, 2015.9., Brisbane in Australia.

② 南條佐輝子、溝口美佳、山本円、岩橋尚幸、小林彩、谷崎優子、城道久、太田菜美、八木重孝、南佐和子、井篁一彦: 母体血清中 PIGF、sFlt-1、sEng、PPAP-A 値は妊娠高血圧症候

群の発症時期および胎児発育不全合併の有無と関連する．第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会，2016.4，東京．

③南條佐輝子，島佳奈子，八幡環，溝口美佳，山本円，城道久，曾和正憲，村垣泰光，南佐和子，井篁一彦：FGR 合併妊娠における妊娠中期の母体血清 PIGF、sFlt-1、sEng、sFLT-1/PIGF 比は、その後の PE 発症有無の予知に有用である．第 38 回日本妊娠高血圧学会学術集会，2017.9，熊本．

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

城 道久 (SHIRO, Michihisa)  
和歌山県立医科大学・医学部・助教  
研究者番号：90511577

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

井篁 一彦 (INO Kazuhiko)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授

南條 佐輝子 (NANJO Sakiko)  
和歌山県立医科大学・医学部・客員研究員