



Discordant twins の病態に関する検討

山崎健太郎* 三浦清徳* 三浦生子* 吉田 敦*
平木宏一* 中山大介* 増崎英明*

Discordant twins の原因は、染色体異常などの遺伝的背景の相違に起因するものから一絨毛膜性双胎に認める双胎間輸血症候群 (TTTS) などの後天的疾患によるものまで様々である。本稿では、discordant twins を引き起こす要因として考えられる遺伝的背景の相違、双胎形成の異常、子宮内環境、母体要因の関与について考察する。

はじめに

卵性にかかわらず双胎間に発育差を認める状態を discordant twins という。Branum ら¹⁾によると、双胎妊娠のうち 25% 以上の発育差を認めるものは 8.1% であり、15% 以上の発育差は 26.5% に認められるという (表 1)。Discordant twins は双胎妊娠において、しばしば認められる所見であるが、その原因は様々である。

近年、discordant twins を認める疾患の一つである双胎間輸血症候群 (TTTS) は Quintero 分類を用いて病状を評価し、吻合血管のレーザー凝固術により、良好な治療成績を挙げている。

本稿では主に当科で経験した discordant twins の症例を紹介しながら本症の病態とその発生機序について考察する。

表 1 双胎間での出生体重差の比率別出生数 (N=128,168 例の双胎)

	n	%
discordancy なし (15%未満)	94,198	73.5
15~19%	14,717	11.5
20~24%	8,825	6.9
25~29%	4,879	3.8
30%以上	5,549	4.3

(文献 1 より引用、一部改変)

1. 遺伝的背景の相違

1. 性 差

双胎間に性差を認める場合、後述する染色体異常に起因する例を除くと、その双胎妊娠は二卵性である。単胎妊娠の発育曲線でも明らかのように、同じ妊娠週数における男児の推定体重は女児のそれよりも大きい²⁾。双胎については、日本人 1,061 例の双胎妊娠について性別ごとに新生児体重を計測すると男児のほうが女児よりも重いという報告があり、双胎間における性別の相違は discordant twins の原因の一つである³⁾。

2. 染色体異常

双胎妊娠における染色体異常の頻度は、単胎妊娠におけるそれよりも高いことが知られてい

*Kentaro YAMASAKI, Kiyonori MIURA, Shoko MIURA, Atsushi YOSHIDA, Koichi HIRAKI, Daisuke NAKAYAMA, Hideaki MASUZAKI
長崎大学産婦人科
〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1

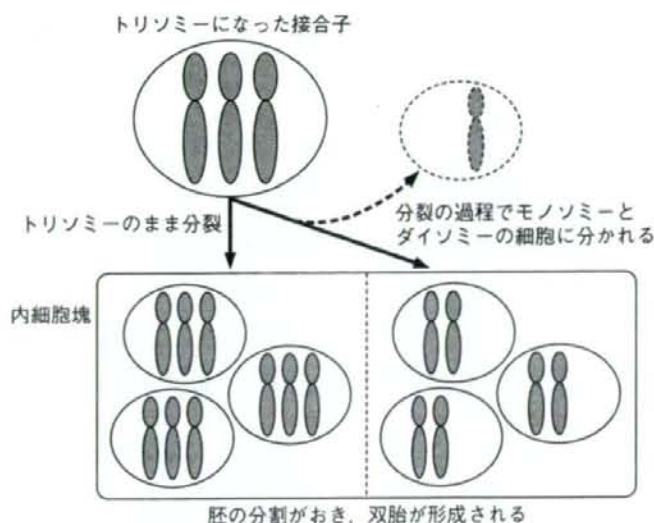


図1 トリソミーレスキューにより一卵性双胎間の片方の児に起こる染色体異常

る。特に二卵性双胎の場合、胎児それぞれに独立して染色体異常を起こす可能性があるため、双胎のうち少なくとも一児に染色体異常を認める確率は単胎妊娠に比べて理論的には2倍高い。一方、一卵性双胎の場合、染色体異常を認める確率は単胎と同じである。しかし、一卵性双胎妊娠においても、一児に染色体異常を認め、他方の児は正常核型であるものが存在する。これまでも一児にのみ Down 症候群を認めた例¹⁾や一児に Turner 症候群を認めた例²⁾が知られている。染色体異常を伴う児は子宮内胎児発育遅延 (IUGR) を認めることが多く、また 46,XY 男児と 45,X の女児では、性差による discordant twins を生じる可能性も考えられる。

一卵性双胎において、染色体核型の相違が生じる機序について述べる。一児にトリソミー、他方の児に正常核型を認める場合、発生機序としてはトリソミーレスキューが関与していると考えられる (図1)。^①トリソミーの受精胚が生じる。^②day 14 以前にトリソミーレスキューが生じる。^③twinning が生じて、一児はレスキューされた2倍体の細胞が内細胞塊を形成して正常核型を示し、^④他方の児はレスキューされなかったトリソミー細胞が内細胞塊

を形成しトリソミーを呈する。また、一児が正常核型で一児が Klinefelter 症候群を認める場合にも同様の機序が考えられる。^①まず 47,XXY の受精胚が生じる。^②レスキューにより一部が 46,XY もしくは 46,XX の正常核型になる。^③モザイクの受精胚が twinning により胚分割を生じて、一児が正常核型、レスキューされなかった細胞が他児の内細胞塊を生じて、一児が正常核型、レスキューされなかった細胞が他児の内細胞塊を形成する。以上の場合レスキューにより、片親性ダイソミーが生じた結果、インプリンティング遺伝子の異常が原因で双胎間の発育差を生じている可能性も考えられる。従って、病態の解明には、染色体解析とともに分子遺伝学的解析の重要性を指摘したい。一方、一児が正常核型で他児が Turner 症候群の場合には、^①46,XX もしくは 46,XY の正常核型の受精胚が生じる、^②卵割の過程で染色体の脱落が生じ、45,X と正常核型のモザイクが生じる、^③twining 過程で、他児の内細胞塊が 45,X の細胞で形成されるという機序が考えられる。

3. 先天奇形

双胎妊娠では単胎妊娠に比べて先天奇形の発生頻度が高い。日本産科婦人科学会周産期委員

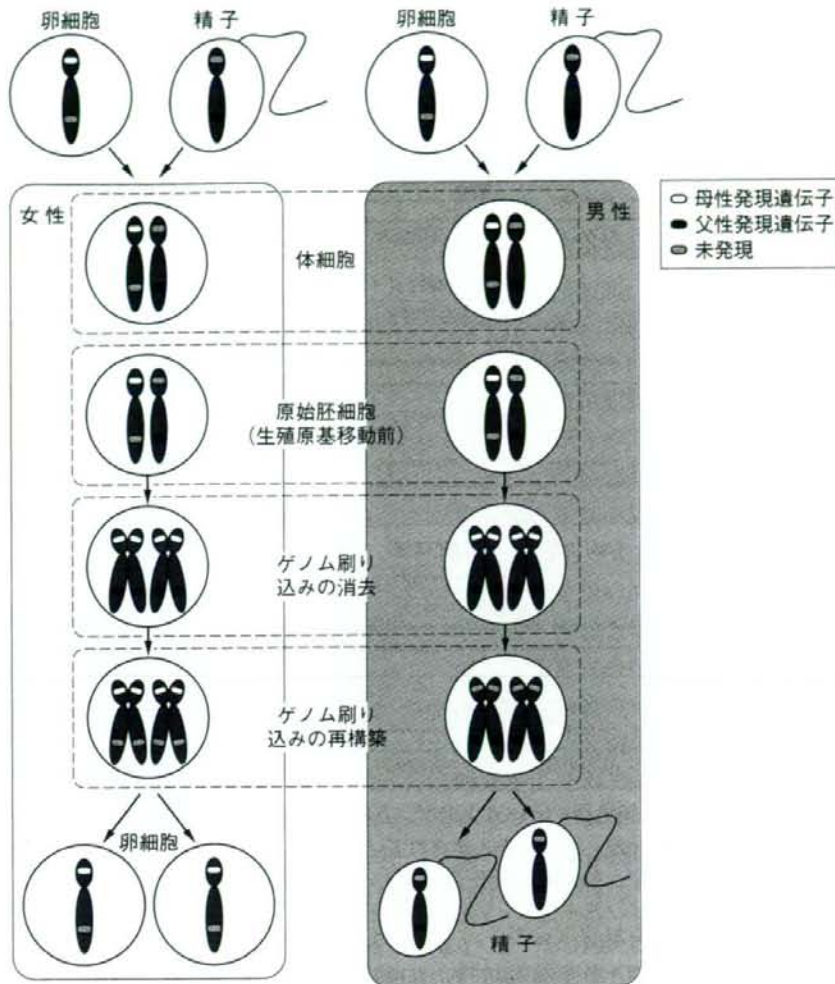


図2 生殖細胞系列におけるゲノム刷り込み現象の発生

体細胞では、相同染色体の親由来特異的に発現するゲノム刷り込み遺伝子が存在する。受精後初期にゲノム刷り込みは確立されるが、胚細胞系列に入った細胞は、そこでいったんゲノム刷り込みが消去され、その個体の性別に特異的なゲノム刷り込みの再構築が行われる。

会の行った多胎妊娠についての調査では、単胎妊娠における先天奇形の発生率は2~3%であるのに対して、双胎妊娠におけるそれは約7%であった⁶⁾。特に一卵性双胎における先天奇形の発生率は二卵性双胎におけるそれに比して、高いことが知られている。これはもともと一卵性双胎の発生自体が、twining過程の異常であることに起因していると考えられている。卵性にかかわらず、片方の児の発育に影響を及ぼす

ような奇形が存在する場合は、妊娠の早い時期から discordant growth を認めることが多い。われわれは、妊娠12週より双胎間に発育差を認め、出生時体重に38.8%の体重差を認めた二絨毛膜性双胎を経験した。小さいほうの児はPotter症候群と診断された。妊娠初期より明らかな発育差を認める場合は、一児に先天奇形が存在していることを念頭に入れる必要がある。

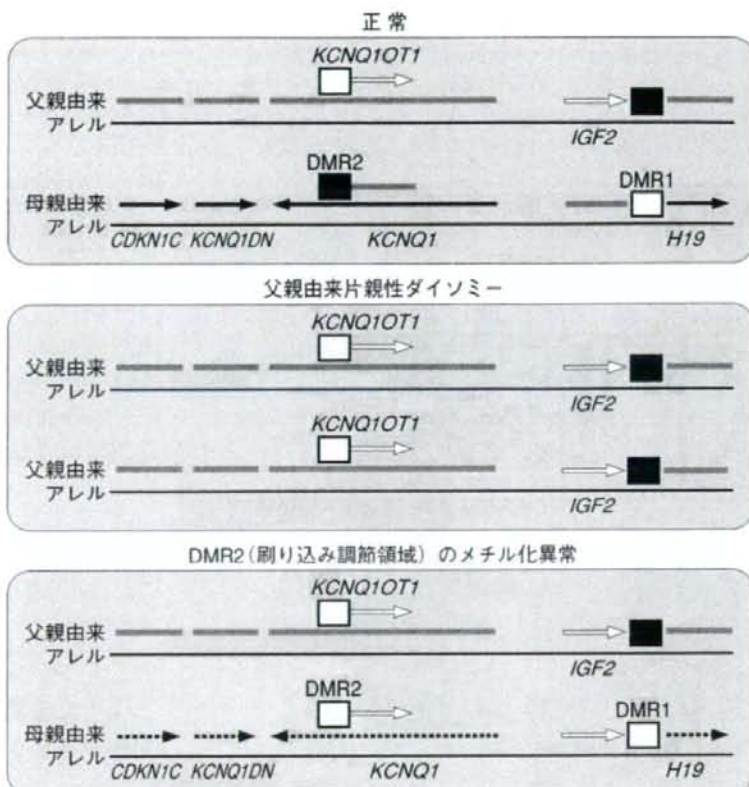


図3 ヒト染色体11p15.5上のゲノム刷り込み遺伝子とその異常

■はメチル化を、□はメチル化されていない状態を表す。正常では、父性発現遺伝子と母性発現遺伝子がバランスよく発現しているが、父親由来片親性ダイソミーでは、父性発現遺伝子が正常の2倍量発現し、母性発現遺伝子は発現せず、ゲノム刷り込み領域の異常でも、父性発現遺伝子の過剰発現と母性発現遺伝子の発現消失もしくは減少が起こる。

4. 後成的遺伝子修飾機序の相違

胎児発育に影響を及ぼす後成的遺伝子修飾機序としてゲノム刷り込み現象が知られている。図2に示すように、ゲノム刷り込み現象の印付けは、胚細胞形成過程でいったん消去され、再構築される。

インプリンティング異常に伴う Beckwith-Wiedemann 症候群 (BWS) は胎児および新生児期に巨大児、過成長をきたす疾患であり、父親由来のアレルからのみ発現している11p15.5領域に存在するインプリンティング遺伝子の過剰発現に起因している。その機序として、母親アレルのDNAメチル化異常や父親由来の片親

性ダイソミーの存在が知られている(図3)。双胎間で片方の児にのみBWSを認める例が報告されており、BWSの児には、11p15.5における調節領域のメチル化異常と*KCNQ1OT1*遺伝子の両アレル発現を認めている⁷⁾。胚形成時において、遺伝子の後成的修飾であるDNAのメチル化はすべての細胞で同時に起こらないため、胚分割後の細胞間におけるメチル化のタイミングの違いが生じた結果、①一児ではメチル化が完成した細胞が内細胞塊を形成し、②他児ではメチル化が不完全の細胞が内細胞塊を形成したために本例は生じたものであろうと考えられる。

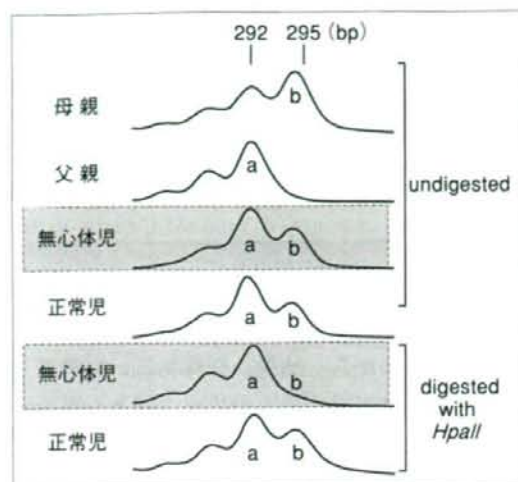


図4 HUMARA法によるX染色体メチル化の結果

II. 双胎形成機序の異常

一卵性双胎の場合、遺伝的背景と環境因子が同一であるにもかかわらず、双胎間に体重差を認めることがある。

1. 双胎間輸血症候群 (TTTS)

TTTSは一絨毛膜性双胎の10~15%に発生し、胎盤上に存在する双胎間の血管吻合を介した供血児から受血児へのアンバランスな循環動態に起因する。臨床的にはQuintero分類で病態を評価し、最近では吻合血管のレーザー凝固術を行うことにより、わが国でも良好な治療成績が報告されている。しかし、これはすでに発症してしまったTTTSを評価して治療しているため、双胎児の一児死亡など様々な問題を生じることがある。われわれはTTTS予防の対策として妊娠初期の安静療法を行っている。これまで、8例の一絨毛膜性双胎妊娠に安静療法を行い、いずれもTTTSを認めていない。一方、妊娠初期からの安静療法を行わなかった症例のなかからはTTTSが発症している。坂田ら⁸⁾の検討では、42例の一絨毛膜性双胎を妊娠初期から子宮収縮抑制を行ったところ、TTTSを発症した例は認められなかった。よって、一絨毛膜性双胎における妊娠初期からの安静療法

は、TTTS発症を予防しうる管理法として期待される⁹⁾。

2. 胚の不均等分割

胚の不均等分割は双胎間の細胞数の相違につながり、発育差の原因になりうる。無心体は双胎において片方の児の心臓が欠失していたり無機能である奇形で、病態生理としては吻合血管による正常胎児(ポンプ児)から無心体児への逆行性の血液環流が特徴である。発症頻度は約35,000妊娠に1例とされている。無心体児は逆行性の血液供給異常により様々な形態異常を認め、正常児との間に発育差を生じる。

当科において診断した無心体双胎2例では正常児および無心体児の染色体核型は正常核型の46,XXであった。また、マイクロサテライトマーカーを用いた卵性診断により片親性ダイソミーの存在は否定された。そこで、無心体双胎における発育差の原因として、胚分割における細胞数の相違の可能性に着目し、X-inactivationのパターンを調べた。46,XXにおいては父親と母親からそれぞれ受け継ぐX染色体はどちらかがランダムに不活化されるが、その不活化に偏りがなければ調べたところ、正常児のX染色体不活化がランダムに行われているのに対して、無心体児は2例ともX染色体の不活化が1例は父親由来の、もう1例は母親由来のX染色体に偏っていた(図4)¹⁰⁾。この場合、母親の2本あるX染色体の多型はどちらもaアレルのホモとして示されており、父親のX染色体はbアレルである。従って、その子どもは正常児、無心体児ともにaアレルとbアレルのヘテロになる。

これをメチル化感受性のある制限酵素で処理したDNAでPCRを行った結果では正常児はやはりaアレルとbアレルのヘテロであるが、無心体児はaアレルのホモとなっていた。これは無心体児の父親由来X染色体に偏ってメチル化が起こっていることを示している。X染色体の不活化が偏る原因としては、双胎形成の際に二つに分かれた細胞塊の細胞数に大きな差があったことが考えられる¹¹⁾。以上より無心

体双胎の発生機序に胚の不均等分割が関与していることが考えられた。双胎化の際の X-inactivation のパターンを解析すると、今後 discordancy を認める女兒の一絨毛膜性双胎例で、twining 過程における双胎間の細胞数が異なることの関与が明らかになることが期待される。

III. 環境要因

1. 胎盤付着・臍帯付着異常

臍帯付着部の異常と胎児発育遅延の関連が知られている。自験例では双胎間に 32% の発育差を認める一絨毛膜性双胎において、小さいほうの児に臍帯の卵膜付着を認めた。本例は一卵性双胎であり、遺伝的背景は同一であるため、臍帯付着部の異常は双胎間に発育差を生じる原因であることが考えられた。また、胎盤付着部の異常も発育遅延に関連することが知られている。双胎では、胎数が多ければ多いほど着床の位置異常、胎盤の位置異常が生じる可能性が高くなり、単胎妊娠に比べて前置胎盤の頻度が 40% 上昇すると報告されている¹²⁾。胎盤の子宮内付着部位により子宮から受ける母体血液環流量は異なるため、双胎間に発育差を生じると考えられる¹³⁾。

2. 母体要因

通常、母体疾患は双胎の両児どちらにも影響を及ぼすと考えられるが、疾患によっては片方の胎児のみに影響する場合がある。

われわれは二絨毛膜性双胎で妊娠高血圧腎症を伴う 28 歳の初産婦を経験した。胎盤、臍帯付着部に異常は認められなかったが、出生体重は小さい児が 1,478 g、大きい児が 2,640 g で、discordant rate は 44% であった。Sannoh ら¹⁴⁾ は母体の高血圧や喫煙が discordant twins の危険因子になる可能性を報告している。双胎間の性別が同一の場合、preeclampsia により discordant twins を生じるオッズ比は 1.31 (95% 信頼区間 1.24~1.38) で、性別が異なる場合は 1.17 (95% 信頼区間 1.09~1.27) であった。母体

疾患に伴う discordant twins の発生機序として、高血圧に対する胎盤の予備能力の相違が考えられる。今後、卵性と膜性を考慮した検討により、母体要因、胎盤予備能および胎児発育との関連が明らかにされることが期待される。

おわりに

妊娠中に認める discordant twins は、単に性差によるものから、胎児、母体あるいは臍帯、胎盤の異常に起因するものまで、様々な原因が存在している。従って、原因を同定するためには超音波検査による膜性診断に加えて、染色体検査などの細胞遺伝学的解析や卵性診断などの分子遺伝学的解析を加えることが重要であることを強調しておきたい¹⁵⁾。

文 献

- 1) Branum AM, Schoendorf KC : The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol*, **101** : 570-574, 2003.
- 2) 増崎英明, 宮村庸剛, 藤下 晃, 他 : 頭殿長, 児頭大横径および大腿骨長による妊娠週数判定について. *産婦の実際*, **37** : 257-264, 1988.
- 3) Ooki S, Yokoyama Y : Reference birth weight, length, chest circumference, and head circumference by gestational age in Japanese twins. *J Epidemiol*, **13** : 333-341, 2003.
- 4) Rogers JG, Voullaire L, Gold H : Monozygotic twins discordant for trisomy 21. *Am J Med Genet*, **11** : 143-146, 1982.
- 5) Costa T, Lambert M, Teshima I, et al : Monozygotic twins with 45,X/46,XY mosaicism discordant for phenotypic sex. *Am J Med Genet*, **75** : 40-44, 1998.
- 6) 多胎妊娠調査. *日産婦誌*, **47** : 593-603, 1995.
- 7) Weksberg R, Shuman C, Caluseriu O, et al : Discordant KCNQ1OT1 imprinting in sets of monozygotic twins discordant for Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Mol Genet*, **11** : 1317-1325, 2002.
- 8) 坂田麻理子, 宇津正二, 重富洋志, 他 : 双胎間輸血症候群 (TTTS) の発症を予防するために妊娠初期からの子宮収縮抑制に主眼を置いた一絨毛膜二羊膜性 (MD) 双胎の産科管理についての検討. *日産婦誌*, **59** : 358, 2007.

- 9) 三浦清徳: 双胎形成のメカニズムとその異常に関する分子遺伝学的検討, 日産婦誌, 59: 1814-1825, 2007.
- 10) Masuzaki H, Miura K, Yoshimura S, et al: A monozygotic twin pregnancy discordant for acardia and X-inactivation pattern, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 117: 102-104, 2004.
- 11) Monteiro J, Derom C, Vlietinck R, et al: Commitment to X inactivation precedes the twinning event in monozygotic MZ twins, Am J Hum Genet. 63: 339-346, 1998.
- 12) Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, et al: Placenta previa in singleton and twin births in the United States, 1989 through 1998: a comparison of risk factor profiles and associated conditions. Am J Obstet Gynecol, 188: 275-281, 2003.
- 13) Ananth CV, Demissie K, Smulian JC, et al: Relationship among placenta previa, fetal growth restriction, and preterm delivery: a population-based study, Obstet Gynecol, 98: 299-306, 2001.
- 14) Sannoh S, Demissie K, Balasubramanian B, et al: Risk factors for intrapair birth weight discordance in twins, J Matern Fetal Neonat Med, 13: 230-236, 2003.
- 15) 増崎英明: 一絨毛膜性双胎で認められる個体差の由来, 周産期医, 35: 921-927, 2005.

第一線の臨床家、研究者が周産期の止血と
血栓にまつわる問題点をわかりやすく解説!!

周産期の出血と血栓症 その基礎と臨床

監修 鈴木 重統 編集 小林 隆夫・水上 尚典・白幡 聡

経験をつんだ医師や助産師も、春秋に富む若い医師や助産師も絶え間なく続く周産期医学の進歩に遅れをとらないためには真摯な研鑽をつまなければならない。さらに、わが国における食生活の欧米化が与える疾病構造の変化は周産期医学にもその影響を及ぼしている。

すなわち、産科においても「母子に関する統計」(厚生労働省)の中では塞栓による母体死亡が出血による母体死亡よりも、百分率(パーセンテージ)でうまわまっている。半世紀ほど前、日本に於いては血栓症、とくに産褥の血栓症はきわめて稀であるとされてきた。しかし最近では血栓の予防をしなかったということで医事紛争、医療裁判の対象になるケースもあらわれている。

この度、第一線の臨床家、研究者の方々から周産期の止血と血栓にまつわる問題点をわかりやすく解説していただいた。他に類をみない書であり、日ごろの臨床にお役立ていただきたい。



おもな内容

ISBN978-4-307-30087-2 B5判 332頁 159図 原色16図 定価13,650円(本体13,000円+税5%)

妊婦・分娩・産褥と血液

血液凝固系と線溶系/血液凝固線溶系の検査法/妊娠中の血液・凝固・線溶系の変化/周産期の止血血栓機構とリプロダクション/赤血球の異常と妊婦・分娩/白血球の異常と妊婦・分娩/血小板の異常と妊婦・分娩/汎血球減少と妊婦・分娩/先天性凝固因子異常と妊婦・分娩/後天性血友病と妊婦・分娩/血管性紫斑病と妊婦・分娩/細小血管障害性溶血性貧血と妊婦・分娩/慢性腎炎合併と妊婦・分娩/産科ショックとDIC/産科ショックとその対策/周産期における自己血輸血/深部静脈血栓症と肺血栓症(静脈血栓症)/アンチトロンビン異常と妊婦・分娩/プロテインC異常と妊婦・分娩/プロテインS異常と妊婦・分娩/プラスミン/ゲン異常症と妊婦・分娩/抗リン脂質抗体症候群と妊婦・分娩

胎児・新生児の出血と血栓症

胎児・新生児の止血機構の特徴/新生児期における止血系検査の実態と留意点/新生児出血の臨床一症状から診断へのアプローチ/新生児出血性疾患/胎児・新生児の血栓症

2004・10

K 金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話03-3811-7184(営業部直通) FAX 03-3813-0288
振替00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

最近の新生児医療の基準をわかりやすくまとめた実践的ガイド!!
待望の改訂版、刊行成る!!

MANUAL OF NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

NICUマニュアル

第4版

新生児医療連絡会 編

改訂第4版の特色

新生児医療の進歩を取り入れて従来項目を大幅改訂した他、新たに下記の項目を取り入れた。

■新たに加わった項目

未熟児貧血/黄疸・溶血性疾患/輸血療法/人工呼吸器の取り扱い/NO吸入療法/持続血液濾過(CHF)、持続血液濾過透析(CHDF)/ECMO/脳低温療法/度量衡等の換算表/新生児医療に関する通知、ガイドライン、recommendation等

おもな内容

新生児医療の全般的知識と管理

新生児医療総論/産科学的情報/新生児の分類/分娩室ルチンと蘇生術/新生児診察法/新生児室およびNICUのルチン/NICUへ収容される新生児/地域医療と新生児搬送/退院後のケア

ハイリスク児の管理

リスクの予測される児への対応/主要症状に対する診断学的アプローチと管理/主な疾患とその治療

診断および治療上の管理要項

保温(保育器の使用)/栄養計画/輸液療法(水・電解質の管理)/経静脈栄養/輸血療法/呼吸管理/循環管理/抗菌薬と感染の管理/血液・凝固系の管理/新生児黄疸の管理

診断・治療手技

採血法/血管カニューレション/注射法/腰椎穿刺/硬膜下穿刺/脳室穿刺/膀胱穿刺/胸腔穿刺および持続吸引/気管挿管/人工呼吸器の取り扱い/NO吸入療法/気管支鏡/呼吸機能検査/超音波断層検査/頭部CT/MRI/脳波、聴性脳幹反応/X線検査/心電図検査/腹膜透析(PD)/持続血液ろ過(CHF)、持続血液ろ過透析(CHDF)/ECMO/交換輸血/脳低温療法

モニタ用機器の使用法

呼吸・心拍モニタ/血圧測定/体温測定/超音波による臓器動脈血流速度測定/経皮的ガス分圧測定(酸素、二酸化炭酸)/パルスオキシメータ

ベッドサイドの検査

血液ガス分析/電解質/血糖/血清蛋白濃度/CRP/アンモニア/ビリルビン/血液一般検査/ヘパプラスチンテスト(HPT)/アプトテスト/マイクロバブルテスト/新生児マスキング/髄液/尿一般/細菌

新生児医療に必要なデータ

正常値/薬剤/母体に投与された薬物の胎児・新生児への影響/母乳中への薬物移行と児に及ぼす影響/母乳、調製粉乳の成分表/新生児関連医療統計データ/新生児、乳幼児身体発育表/常用外国語の対応語(新生児関係)/聴語表/SI単位系への換算表/その他の換算表/新生児に関連する主な公費負担制度

新生児医療に関する通知、ガイドライン、recommendation等

読者対象：看護師，小児科医，産科医

2006・12



ISBN978-4-307-17053-6

B6判 736頁 246図

定価7,350円

(本体7,000円+税5%)

 金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話03-3811-7184(営業部直通) FAX 03-3813-0288
振替00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

シンポジウム4「出生前診断をめぐる諸問題」

座長のまとめ

静岡県立こども病院外科¹⁾、長崎大学産婦人科²⁾

長谷川史郎¹⁾ 増崎 英明²⁾

日本周産期・新生児医学会雑誌 第44巻 第4号 別刷

シンポジウム4「出生前診断をめぐる諸問題」

座長のまとめ

静岡県立こども病院外科¹⁾、長崎大学産婦人科²⁾長谷川史郎¹⁾ 増崎 英明²⁾

本シンポジウムは、今まであまり語られてこなかったわが国の出生前診断の背景にある運用上の問題を浮き彫りにすることを目的に企画された。

座長の増崎先生は、本邦ではスクリーニング検査と精密検査の区別が明らかでないこと、また倫理的法的問題など出生前診断の運用システム全体の問題点を提示いただいた。福崎先生は、判例をあげ、母体保護法14条には胎児適応条項はなく、妊婦も医療関係者も十分に認識して問題点を整理する必要があることを指摘、また親の自己決定権という面もあるが、親権は児の生命や安全を守るといった親義務的に設定されたものと一般的に考えられ、対胎児という観点では親と医師の立場は対等であると解説。同時に法律だけでは対応困難な問題点に関して更なる議論の必要性も指摘された。中山先生は遺伝カウンセリングの面から、妊婦本人が正しい選択をしたと納得できるように、医療職以外の第三者を加えたカウンセリングの重要性、カウンセリング普及上の課題を指摘いただいた。川滝先生は先天

性心疾患での出生前診断の精度を検討し、スクリーニング検査の偽陰性率を低下させ、精査レベルに患者を拾い上げることの重要性を指摘し、同時に精度の限界も提示された。金森先生は出生前診断の進歩に伴い重症例の救命によるハンディキャップ患児のQOLや精神面でのケアの重要性、また母親への侵襲が強い治療における胎児と母親の利益の不一致の問題などを指摘された。

今回のシンポジウムでは、出生前診断の運用のためのシステムの議論や構築がまだまだ不十分であることがクローズアップされ、今後の課題として1. スクリーニングと精査の区分の明確化、2. 診断精度の向上、3. カウンセリングや生命倫理、宗教、法律面の検討、特に医療職以外の第三者の視点を入れた集学的な検討の必要性が確認された。このシンポジウムがさらなる議論の礎となり、適切な出生前診断のシステムが構築されることを期待したい。

¹⁾ 静岡県立こども病院外科
〒420-8660 静岡県静岡市葵区漆山860

²⁾ 長崎大学医学部産婦人科
〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1

¹⁾ Division of Pediatric Surgery, Shizuoka Children's Hospital
860 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 420-8660, Japan

²⁾ Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University
School of Medicine
1-7-1 Sakamoto, Nagasaki-shi, Nagasaki 852-8501, Japan

癒着胎盤の術前診断に関する検討

吉田 敦 増崎 英明



癒着胎盤の術前診断に関する検討

吉田 敦* 増崎 英明*

分娩前に癒着胎盤の確定診断を得ることは容易ではなく、児娩出後に胎盤が剥離できない時点で初めて診断されることもある。前置胎盤は癒着胎盤のリスク因子であるが、さらに既往帝王切開術の回数が増加するに従って、癒着胎盤の頻度は増加する。前壁付着の前置胎盤で、帝王切開の既往がある場合は、癒着胎盤のハイリスクであることを念頭に置き、分娩時多量出血に対する十分な対策を講じる必要がある。

はじめに

癒着胎盤とは、胎盤の絨毛が子宮筋層内に侵入し、胎盤の一部または全部が子宮壁に強く癒着して、胎盤の剥離が困難な状態をいう¹⁾。組織学的には、胎盤が着床する床脱落膜の形成が欠如している。絨毛が筋層の表面のみに癒着し、筋層内に侵入していないものを狭義の癒着胎盤 (placenta accreta)、絨毛が子宮筋層深く侵入し、剥離が困難な状態になったものを嵌入胎盤 (placenta increta)、さらに絨毛が子宮壁を貫通し、漿膜面まで及んでいる状態のものを穿通胎盤 (placenta percreta) という (図1, 2)。頻度は約0.3%前後であると報告されており、極めて稀な疾患であるが、近年、帝王切開率の上昇に伴い、頻度が上昇していることが報告されている。分娩時の出血量は平均3,000~5,000 mlと多量であり、止血困難なため子宮摘出が必要になったり、母体死亡に至る例もあり、その診断と管理は重要である²⁾。

リスク因子としては、頻回の妊娠、帝王切開や子宮内操作の既往、子宮筋腫や子宮奇形など



図1 穿通胎盤：術中所見

表1 癒着胎盤のリスク因子

1. 高齢妊娠
2. 頻回の妊娠歴
3. 帝王切開の既往
4. 子宮内操作の既往 (人工妊娠中絶など)
5. 子宮筋腫 (粘膜炎下筋腫など)
6. 子宮奇形
7. 前置胎盤

が考えられている (表1)³⁾。子宮下部は脱落膜形成が乏しいため、絨毛は筋層まで侵入しやすく、癒着胎盤が形成されやすい。さらに、既往帝王切開術を有する場合、手術創の癒着部が存在するため癒着胎盤が形成されやすい。既往帝

*Atsushi YOSHIDA, Hideaki MASUZAKI
長崎大学産婦人科
〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1

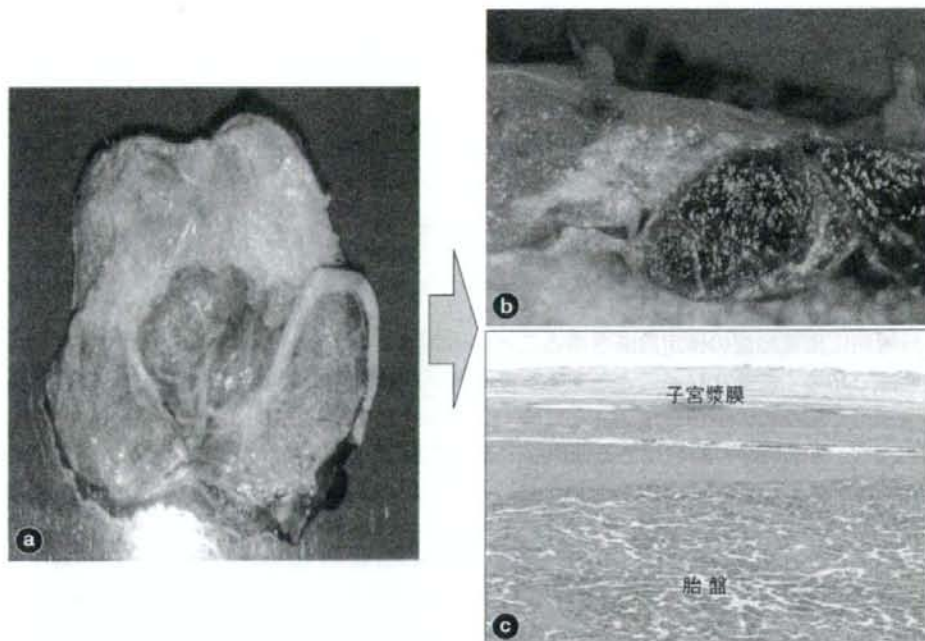


図2 穿通胎盤。病理所見



図3 胎盤後方の clear space



図4 子宮漿膜と膀胱が接する部位の血流増加

王切開を有する前置胎盤では、既往帝王切開術の回数が増加するに従って、癒着胎盤の頻度は増加する。Clarkら¹⁾によれば、癒着胎盤の頻度は帝王切開の既往が1回であれば24%であるが、3回以上になると67%にまで増加する。また、同じ既往帝王切開を有する前置胎盤でも、胎盤の位置が子宮切開創を覆っている（前壁付

着）場合には、癒着胎盤のリスクは一段と増加することが報告されている⁵⁾。前壁付着の前置胎盤で、帝王切開の既往がある場合は、癒着胎盤のハイリスクであることを念頭に置き、十分な輸血の確保など分娩時多量出血に対する対策を講じておく必要がある。

1. 癒着胎盤の術前診断

術前に癒着胎盤の診断ができれば、前もって麻酔科、泌尿器科、外科などと連携して十分な準備を行うことで、予後を改善することが可能になる。癒着胎盤の診断は通常まず超音波検査で行われるが、MRIが有用との報告もみられている。

1. 癒着胎盤の超音波検査所見

1) 胎盤後方の clear space の消失

子宮筋層と胎盤の間にみられる線状の低エコー域は clear space と呼ばれており、基底脱着膜に相当すると考えられている(図3)。妊娠12週頃には観察されるようになる。癒着胎盤では同部の基底脱着膜が欠損しているため、clear space が途絶、消失している。しかしながら、後壁付着の胎盤では clear space の同定が困難な場合があり、また前壁付着の常位胎盤でも clear space の連続性が確認できない例もあり、単独での positive predictive value は低いとの報告が多い⁶⁾。逆に、胎盤全面にわたり clear space が連続して観察できた場合には、癒着胎盤である可能性は極めて低いと考えられる。

2) 膀胱への胎盤の突出

癒着胎盤のなかでも穿通胎盤以上の所見と考えられているが、癒着胎盤でなくても帝王切開既往がある場合に同様の所見がみられることがあり、突出の有無だけでなく同部位の血流が増加しているのか、また、その血流が子宮筋層とつながっているのかを確認することが重要である⁷⁾。

3) 膀胱壁と子宮との境界の血流増加(図4)

4) 胎盤付着部の子宮筋層の菲薄化、不整像(図5)

Twicklerら⁸⁾は、帝王切開既往があり、かつ胎盤が前壁付着の低置胎盤もしくは前置胎盤での子宮体下部筋層の厚さを測定し、癒着胎盤であったものはすべて厚さ1mm以下であったと報告している。

5) Placental lacunae (図5)



図5 胎盤内の不整な lacunae, 子宮筋層の菲薄化

胎盤内にみられる拡張した血管がエコーフリースペースとしてみられ、placental lacunae と呼ばれているが、“スイスチーズ様陰影”や“虫食い像 (moth-eaten appearance)” などと呼ばれることもある。癒着胎盤でなぜ placental lacunae がみられるのか、その要因は不明であるが、その数が多いほど、またそのサイズが大きいほど、癒着胎盤のリスクは増加する。Yangら⁹⁾は、前置胎盤症例において、胎盤内の lacunae をその数と大きさから grade 0 (lacunae を認めないもの) から 4 までに分類し、それぞれの癒着胎盤の頻度を検討した。その結果、grade 2 (通常 4~6 個のより大きく、不整な lacunae がみられるもの) 以上の所見が認められた場合、その感度は 100% で、特異度は 97.2%、陽性的中率は 93.8%、陰性的中率は 100% であったと報告している(表2)。また、grade が上がるにつれて、癒着胎盤の頻度も増加していた(表3)。

癒着胎盤では、lacunae は妊娠のかなり早い段階で出現することがあり、Comstockら⁶⁾によれば、妊娠15~20週の時点では、胎盤内の lacunae は癒着胎盤の最も有効な所見であり、その感受性は 79% で陽性的中率は 92% であったとしている。また、妊娠20週以降になると、感受性は 93%、陽性的中率も 93% にまで増加す

表2 Placental lacunae による癒着胎盤の診断精度

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
grade 1 以上の lacunae を認めた症例での癒着胎盤の診断 (付着胎盤含む)	86.9	78.6	76.9	88
grade 2 以上の lacunae を認めた症例での癒着胎盤 (嵌入胎盤, 穿通胎盤) の診断	100	97.2	93.8	100

(文献7より一部改変)

表3 Lacunae の grade 別にみた癒着胎盤の内訳

癒着胎盤 の程度	lacunae の grading			
	grade 0 (n=25)	grade 1 (n=10)	grade 2 (n=11)	grade 3 (n=5)
なし	22	6	—	—
付着胎盤	3	4	1	—
嵌入胎盤	—	—	5	4
穿通胎盤	—	—	5	1
計	25	10	11	5

(文献7より一部改変)

表4 当院での癒着胎盤症例

	術前診断	胎盤位置	出血量	輸血量	術後診断	術式
1	嵌入胎盤	前壁	1,900 g	1,120 ml	嵌入胎盤	緊急帝王切 単純子宮全摘
2	嵌入胎盤	前壁	2,130 g	0 ml	嵌入胎盤	緊急帝王切 単純子宮全摘
3	穿通胎盤	前壁	2,120 g	560 ml	嵌入胎盤	緊急帝王切 単純子宮全摘
4	穿通胎盤	前壁	6,360 g	4,000 ml	穿通胎盤	緊急帝王切 腔上部切断

表5 癒着胎盤症例の術前超音波所見

	術後診断	胎盤内 lacuna	子宮筋層 の菲薄化	clear space の消失	膀胱壁の 血流増加	胎盤の膀胱 への突出
1	嵌入胎盤	○	○	○	○	×
2	嵌入胎盤	○	○	○	○	×
3	嵌入胎盤	○	○	○	○	×
4	穿通胎盤	○	○	○	○	○

表6 癒着胎盤の診断における超音波およびMRIの精度

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性的中率 (%)	陰性的中率 (%)
MRI	88.46	100	100	82.35
超音波	76.92	96.13	65.21	97.78
NS	(文献10より一部改変)			

ると報告している。

上記のそれぞれの所見は、単独で認められるよりも複数認められた場合、癒着胎盤の可能性がより高くなる⁶⁾。2000年1月～2008年2月に当科で分娩した2,478例のうち前置胎盤であった61例中、子宮摘出が必要で組織学的に癒着胎盤が確認された症例は4例であったが、それらの症例では、①胎盤内の形態不整な lacuna 像、②胎盤を覆う子宮筋層の菲薄化、③胎盤後方の clear space の消失、④子宮漿膜と膀胱が接する部位の血流増加の四つの所見がすべて認められた(表4, 5)。また、子宮温存できたが術中多量に出血し、癒着胎盤の可能性がみられた例では、術中出血が少なかった例と比べて上記の所見がより高頻度にみられ、これらの所見は前置胎盤のなかでも多量出血するハイリスク群の予測に有用と考えられた。

6) 癒着胎盤の診断にMRIは有用か?

癒着胎盤の診断において、MRIの正診率は高いとの報告が多くみられるが、超音波断層法よりも有用であるとはされていない。また、MRIはいずれの施設でも施行できるというものではない。しかしながら、子宮後壁の癒着胎盤については、超音波断層法による診断は不正確になるため、MRIは有効であると考えられる。Warshakら¹⁰⁾は、超音波断層法で癒着胎盤が疑われたり、診断に苦慮した例に対してMRIを施行し、88%の感受性と100%の特異度が得られたと報告しており、癒着胎盤の診断においてはまず超音波断層法を行い、明らかな診断が得られない症例に対してMRIを行う2段階構えのプロトコルを推奨している(表6)。ただし、彼らは造影剤を使用することでより正確に癒着胎盤を診断できると報告しているが、わが国で

は胎児に対する安全性が確立していないとの理由で行われておらず、今後の検討課題であると考えられる。

おわりに

癒着胎盤を術前に診断することは必ずしも容易ではない。今後造影MRIや母体血中胎児DNAなど、超音波断層法以外の検査法と併せて評価することで、癒着胎盤の診断がより正確になることが期待される。前置胎盤で帝王切開既往がある場合のように癒着胎盤の可能性がある場合は高次施設での管理が望ましく、術中に胎盤が剝離できず、出血のコントロールが困難と判断される場合は、速やかに適切な量の輸血を行い、子宮摘出を考慮する必要があるだろう。

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会編：産婦人科用語集・用語解説集，改訂新版，金原出版，2003。
- 2) Hudon L, Belfort MA, Broome DR, et al : Diagnosis and management of placenta praecura. *Obstet Gynecol Surv*, 53 : 509-517, 1998.
- 3) Miller DA, Chollet JA, Goodwin TM, et al : Clinical risk factors for placenta previa-placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol*, 177 : 210-214, 1997.
- 4) Clark SL, Koonings PP, Phelan JP, et al : Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol*, 66 : 89-92, 1985.
- 5) Oyelese Y, Smulian JC : Placenta Previa, Placenta Accreta, and Vasa Previa. *Obstet Gynecol*, 187 : 927-941, 2006.
- 6) Comstock CH, Love Jr JJ, Bronsteen RA, et al : Sonographic detection of placenta accreta in the second and third trimesters of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 190 : 1135-1140, 2004.

- 7) Comstock CH : Antenatal diagnosis of placenta previa : a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* **26** : 89-96, 2005.
- 8) Twickler DM, Lucas MJ, Balis AB, et al : Color flow mapping for myometrial invasion in women with a prior cesarean delivery. *J Matern Fetal Med.* **9** : 330-335, 2000.
- 9) Yang JI, Lim YK, Kim KH, et al : Sonographic findings of placental lacunae and the prediction of adherent placenta in women with placenta previa totalis and prior Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol.* **28** : 178-182, 2006.
- 10) Warshak CR, Ramez E, Hull AD, et al : Accuracy of ultrasonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* **108** : 573-581, 2006.

優れた治療法開発のための指針!! 臨床試験に参加する方々、待望の改訂版!!

臨床試験 実施ガイドライン

第Ⅲ相試験を中心として



2008年3月【第2版】

日本癌治療学会 臨床試験委員会／編

B5判 56頁 3図 定価2,520円(本体2,400円+税5%) ISBN978-4-307-00459-6

おもな内容

- I. 本ガイドラインについて II. プロトコルの作成と臨床試験実施の体制概要
 III. 臨床第Ⅲ相試験の計画作成の方法 IV. 臨床試験の実施と集計解析
 V. 臨床試験試験システムや臨床試験にかかわる精度について VI. データの発表について
 VII. 利益相反 (Conflict of Interest) 資料・文献

2008・9

K 金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 電話 03-3811-7184 (営業部直通) FAX 03-3813-0288
 振替 00120-4-151494 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

妊娠高血圧症候群の発症および重症化の予知

吉田 敦 増崎英明



妊娠高血圧症候群の発症および重症化の予知

吉田 敦* 増崎 英明*

妊娠高血圧症候群 (PIH) は母体および児に対して重大な影響を与える疾患であるが、その病態は一様でなく、原因はまだ必ずしも解明されていない。PIH の発症ないし重症化が予測可能であれば、早期からの予防的介入により、本症の臨床的管理の向上が期待されるが、現時点において感度、特異度ともに日常の臨床において十分に有用なものはまだ明らかになっていない。本稿では、現在までに行われてきた発症および重症化予知検査法について、当科での成績も加えて述べる。

はじめに

妊娠高血圧症候群 (PIH) は母体および児に対して重大な影響を与える疾患であるが、その病態は一様でなく、原因はまだ必ずしも解明されていない。近年、PIH の病態として、絨毛外トロホプラストの脱落膜への侵入不全と子宮らせん動脈の remodeling 障害に代表される poor placentation に起因し、胎盤の虚血や低酸素状態をきたし、胎盤より様々なサイトカインないしフリーラジカルなどが産生され、それにより白血球の活性化や血管内皮細胞障害が引き起こされることが明らかになってきた。また、PIH には多因子的な発症様式、すなわち複数の遺伝因子に環境因子が加わって発症するとの考えが受け入れられており、発症しやすさを規定する多くの遺伝子多型が検討され、報告されている。また、妊娠中期における子宮動脈の血流速度波形に異常を認めた場合、PIH が高頻度に発症することが報告されている。さらに、PIH と関連が認められている胎盤機能低下、血管内皮や凝

固系の活性化、および全身の炎症反応の亢進といった病態生理学的な変化をもとに、様々な生化学的マーカーが発症予知因子として提唱されている。しかし、現時点において感度、特異度ともに日常の臨床において十分に有用なものはまだ明らかになっていない。PIH の発症ないし重症化が予測可能であれば、早期からの予防的介入により、本症の臨床的管理の向上が期待される。本稿では、現在までに行われてきた発症および重症化予知検査法について、当科での成績も加えて述べる。

1. 血圧測定

正常妊娠では、妊娠中期において母体循環血漿量や心拍数および心拍出量が増加するが、末梢血管抵抗の低下および胎盤形成による AV シャントにより、母体血圧は生理的に低下する。妊娠中期における血圧測定が PIH 発症予知に有用であるか否かの検討がなされてきている。若年初産婦を対象とした Villar ら¹⁾ の報告によると、妊娠中期の平均動脈圧が 90 mmHg 以上を PIH 発症予知検査陽性とした場合、感度は 8%、発症予知率が 23% であり、拡張期血圧が 15 mmHg 上昇した場合の感度は 39%、発症予

*Atsushi YOSHIDA, Hideaki MASUZAKI
長崎大学産婦人科
〒 852-8501 長崎市坂本 1-7-1

表1 妊娠22~26週の血清フィブロンectin値による preeclampsia 発症の predictive value

閾値 ($\mu\text{g/ml}$)	感度 (%)	特異度 (%)	Positive predictive value (%)	Negative predictive value (%)	Odds ratio	95% CI
3.5	89	68	17	99	6.3	3.5~11.5
3.7	78	81	23	98	14.6	6.9~30.4
3.8	73	87	29	98	16.1	8.6~30.2
3.9	70	90	32	97	—	6.1~16.4
4.1	63	100	—	97	10.0	—

(文献4より一部改変)

知率は32%であった。妊娠中期の平均動脈圧の測定は、PIH発症を予知できる可能性があるが、妊娠中期の血圧と妊娠後期のPIH発症とは関連がなく、発症予知は困難であるとの報告もみられる²⁾。

II. Roll over test (ROT)

PIHでは高血圧の出現前に昇圧物質に対する感受性が亢進していることが知られており、血管感受性を評価する検査法としてアンギオテンシン感受性検査、ROTおよびハンドグリップテストなどがある。ROTは体位変換時の拡張期圧の上昇幅で、PIHの発症を予知する方法である。左側臥位から仰臥位に体位変換させたとき、拡張期圧が20 mmHg以上上昇した場合ROT陽性とする。ROT陽性の場合、アンギオテンシン感受性検査でも感受性が亢進するとされているが、血圧測定法の測定者間での不一致もあり、検査成績にばらつきが多く、臨床的な有用性は少ない。また、検査の時期が妊娠28~32週まで行われていることから、早発型のPIHの発見には適切でないことも問題である。ただし、偽陰性は少なく、PIH非発症の予知としての意義はあると考えられる。

III. 尿酸値

PIHにおいて、腎血流量の低下に伴う血清尿酸値の上昇がしばしば観察され、その重症度を

反映することから早期発見の指標として検討されている。Jacobsonら³⁾は、妊娠24週時に血清尿酸値が5.9 mg/dlを超えていた場合、陽性予測値が33%であったと報告した。ただし、高尿酸血症はPIHに特異的な所見ではなく、発症予知の有用性について二重盲検法で検討された報告もない。血清尿酸値は経過や治療判定には有用であるが、PIH発症予知検査としての有用性は少ないと思われる。

IV. フィブロンectin

PIHでは、血管内皮細胞の活性化に伴い血管内皮細胞障害の生化学的マーカーである血清中のフィブロンectinや凝固第Ⅷ因子が上昇していることが報告されている。Chavarriaら⁴⁾によると、後にPIHを発症した妊婦は、妊娠12週の時点で対照と比較して有意に血清中のフィブロンectin値が高値であった(表1)。ただし、陽性予測値はわずか29%であり、陰性予測値が98%であったことから、発症予知よりは、非発症予知に有用と考えられる。

V. 凝固系の活性化

血小板の減少と血小板機能不全はPIHの特徴的な所見であり、血小板の破壊が亢進することで、幼若で大きな血小板が増加し、結果として血小板の容積が増加する。Ahmedら⁵⁾は血小板容積の増加がPIHの発症マーカーになり