

析を行った。胎盤組織の遺伝子型と両親のそれを比較することにより、胎盤に認めるトリソミーアレルの由来が母親由来なのか父親由来なのか判定した。また、臍帯血DNAの遺伝子型と両親のそれを比較して、胎児の遺伝子型が両親由来 (biparental disomy ; BPD) なのか片親由来 (uniparental disomy ; UPD) なのか判定した。

4 臨床所見

CPMを伴うFGR (IUGR) (CPM群) およびCPMを認めないFGR (IUGR) (non-CPM群) に分類し、両群間における周産期事象 (母体年齢, 分娩週数, 出生時体重, アプガースコア, 臍帯動脈血pH, 性別, 子宮動脈血流波形における両側性ノッチ (以下, 両側ノッチ) の有無, 合併奇形の有無, 胎盤重量) や出生後12カ月における体重, 身長および発達について比較検討した。発達の程度は, 微細運動, 粗大運動, 言語発達, 社会適応について, デンバー式発達スケールを用いて評価した⁴⁾。

結果

1 Confind placental mosaicism

CPMは原因不明のIUGR 50例のうち8例 (16%) に認められたが, 正常妊娠には認められなかった (表1)。症例1では, 臍帯血の核型は46, XYであったが, 胎盤組織のそれはすべての細胞において22トリソミーを検出した。症例2~5では, 臍帯血の核型は正常であったが, 胎盤組織のそれは正常核型とそれぞれ2番染色体, 7番染色体, 13番染色体, および22番染色体のトリソミーとの

モザイクを認めた。モザイクの程度は3~80%までさまざまであった。症例6および症例7では, 臍帯血の核型は正常であったが, 胎盤組織のそれは正常核型と複数の染色体のトリソミーとのモザイクを認めた。症例8では, 臍帯血の核型は正常であったが, 胎盤組織のそれは正常核型と2番染色体の部分欠失とのモザイクを呈していた。

2 UPDの有無とトリソミーアレルの由来

胎盤組織において正常核型と7トリソミーおよび13トリソミーとのモザイクを認めた症例6について, 7番染色体上のDNA多型マーカー (D7S640) を用いて遺伝子型解析を行った (図2)。母親の遺伝子型は133bpアレルと141bpアレルのヘテロ接合で, 父親のそれは124bpアレルと145bpアレルのヘテロ接合であった。新生児の遺伝子型は141bpの母親由来アレルと145bpの父親由来アレルを有していた。一方, 胎盤組織の遺伝子型は母親由来の133bpおよび141bpのアレルと父親由来の145bpアレルを有していた。つまり, トリソミーアレルの由来は母親由来であった。同様に, 症例1~7の胎盤組織で検出されたトリソミーアレルについてそれぞれDNA多型マーカーを用いて遺伝子型解析を行った。すべての例において, 臍帯血DNAの遺伝子型は両親由来であり, UPDを伴うものは認められなかった (表1)。症例5のトリソミーアレルの由来のみ父親由来で, その他のそれはすべて母親由来であった。また, 症例1~5では組み換えが確認されたことからトリソミーは第一減数分裂の不分離に由来し, 症例6および症例7では組み換えを確認しえなかったことから第2減数分裂の不分離もしくは体細胞エラー

表1 CPMの核型と発生機転

年齢	胎盤組織	臍帯血	トリソミーアレルの由来	UPD
1 29	47,XY,+22[50]	46,XY	Mat MI	-
2 28	46,XY[97]/47,XY,+2[3]	46,XY	Mat MI	-
3 25	46,XX[62]/47,XX,+7[8]	46,XX	Mat MI	-
4 26	46,XY[45]/47,XY,+13[5]	46,XY	Mat MI	-
5 31	46,XX[10]/47,XX,+22[40]	46,XX	Pat MI	-
6 29	46,XY[98]/48,XY,+7,+13[2]	46,XY	Mat MII mitotic	-
7 22	46,XY[48]/50,XY,+2,+7,+15,+20[2]	46,XY	Mat MII mitotic	-
8 29	46,XX[97]/46,XX,del(2)(p16)[3]	46,XX		

Mat:母親由来, Pat:父親由来, MI:第1減数分裂の不分離, MII:第2減数分裂の不分離

(Miura K et al. Am J Med Genet 2006改変)

によるものと考えられた。

③ 周産期事象

CPM群の出生児体重を出生児体重曲線にプロットすると、いずれの例も極端なFGR (IUGR) を呈していた(図3)。CPMを伴うFGR (IUGR) の特徴として、妊娠中のプレグノグラムで妊娠早期からFGR (IUGR) を認めているにもかかわらず、胎内発育を認め、かつ羊水過少や娩出が必要なnon-reassuring fetal heart rate patternを呈することなく、妊娠末期(あるいはその付近)まで妊娠が継続されていることがあげられる(図4)。CPM群とnon-CPM群における周産期事象を比較したところ、子宮動脈血流波形における両側ノッチは、CPM群では8例のうち4例に、一方non-CPM群では42例のうち5例に認められた(図5)。一方、他の周産期事象については、両群間に有意差は認められなかった(表2)。

④ 出生後12カ月の発育・発達および生命予後

出生後の発育については、non-CPM群に比較してCPM群において低身長(<-2SD)が高頻度に認められたが(それぞれ53.3%, 87.5%), 発達の程度については両群間に明らかな差は認められなかった(表3)。症例1の男児は心房中隔欠損と尿道下裂と診断され、外科治療が行われた(表4)。症例6の男児は逆三角形の顔貌、口唇裂および身体の左右非対称を認めRussell-Silver Syndromeと診断され、生後10カ月に原因不明で死亡した。死亡したものは本例のみであった。

考察

本研究では、原因不明のFGR (IUGR) 50例のうち8例(16%)にCPMが検出された。この結果は諸家の報告と一致していたが⁵⁾、私どもは培養細胞についてのみ染色体検査を行い、検出されたモザイクの程度も8例のうち4例は2~5%と低率であった。すなわち、non-CPM群に分類されたものの中に、培養細胞では検出し得ないcytotrophoblastにのみトリソミーを認めるタイプのCPMや、より低率のモザイクが含まれている可能性が

図2 DNA多型マーカーを用いた遺伝子型解析

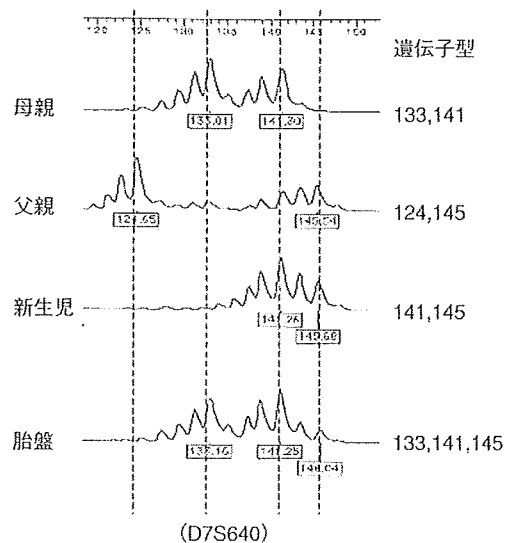
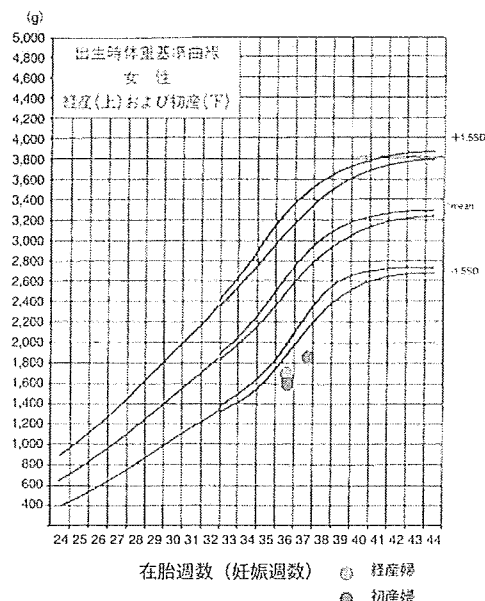
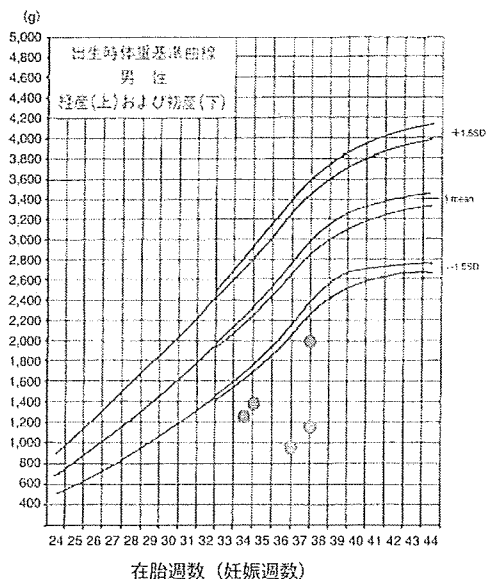


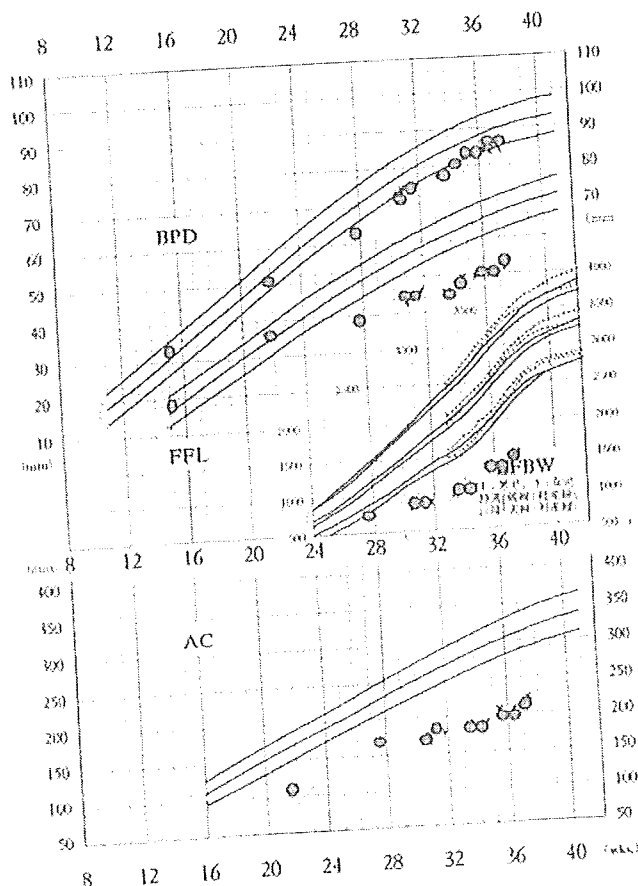
図3 CPM症例の出生時体重



考えられ、原因不明のFGR (IUGR) に関連するCPMの割合は16%より高率と考えられた。CPMによるFGR (IUGR) の発症機序として、胎盤組織におけるCPM自体の直接的な影響、あるいはUPDに伴うインプリンティング異常の関与が考えられるが、CPMを伴う8例にUPDを認めるものは存在しなかったことから、少なくとも後者の関与は低いものと考えられた。また、トリソミーアレルの大部分は減数分裂の不分離で発症し、その由来は母親由来のものがほとんどであったことから、減数分裂の不分離で発症したCPMはFGR (IUGR) の危険性が高いとする報告と一致した⁷⁾。

CPM群ではnon-CPM群と比較して子宮動脈血流波形の拡張期に両側ノッチを認める頻度が有意に高かった。子宮動脈血流波形の両側ノッチは子宮動脈の高い血管抵抗を反映しており、FGR (IUGR) を伴う妊娠高血圧症候群における子宮胎盤循環不全との関連が報告されている^{8,9)}。したがって、CPM群で認めた子宮動脈血流波形の両側ノッチは、正常核型の胎盤と比較してCPMを伴う胎盤で高率に認められた胎盤梗塞や脱落膜の血管形成不全などの所見を反映していると考えられた^{5,6)}。

図4 Pregnogram (症例6)



出生12カ月の発達については両群間に有意差は認められなかったが、原因不明のFGR (IUGR) 50例のうちRussell-Silver Syndrome 3例 (6%) が認められた。本症候群の発症頻度は1/3,000~100,000人ということを考慮すると¹⁰⁾、原因不明のFGR (IUGR) ではRussell-Silver Syndromeなどの疾患が関与していることを念頭において管理する必要があると考えられた。また、出生12カ月の発育について、CPM群8例のうち7例 (87.5%) の身長は-2SD未満であったのに対して、追跡可能であったnon-CPM群15例のうち8例 (53.3%) の身長は-2SD未満であった。両群間に有意差は認められないものの、CPMは出生後の発育に影響している可能性が示唆された。

まとめ

本研究により、原因不明のFGR (IUGR) のなかには

図5 母体の子宮動脈血流波形におけるノッチ
白矢印はノッチを示す。

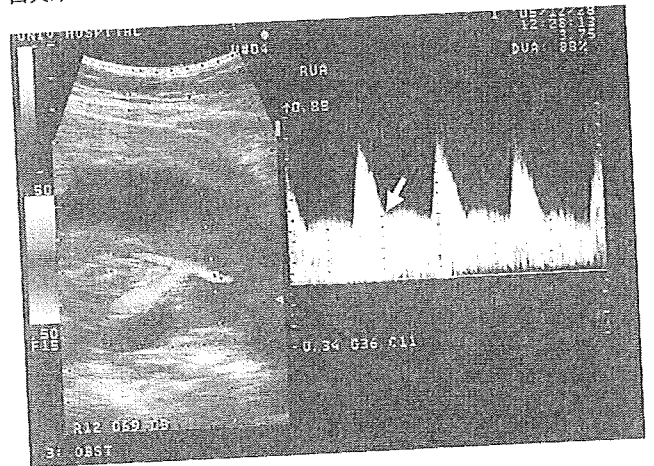


表2 CPMとnon-CPM群における周産期事象の比較

	CPM群	Non-CPM群
・症例数	8	42
・年齢	1-10	1-10
・男児/女児	5/3	27/15
・母体年齢	22-31	23-40
・出生時週数	34-38	34-39
・出生時体重 (SD)	-2.2~-5.0	-2.0~-4.7
・臍帯動脈 pH	7.14-7.34	7.11-7.39
・胎盤重量 (g)	369±130	346±81
・両側ノッチ (子宮動脈) *	5/8	5/42
・表現型の異常		
Russell-Silver Syndrome	1/7	2/42
その他の奇形	1/7	1/42 多趾症 尿道下裂

* : p<0.05

(Miyata K et al. Am J Med Genet 2006改竄)

表3 生後12カ月における発育および発達評価

	CPM群	non-CPM群
・症例数	7	15
・発育遅延 (<-2SD) (遅延した症例/全症例)	7/8 (87.5%)	8/15 (53.3%)
体重 (SD)	-1.7~-3.5	-0.7~-3.5
身長 (SD)	-0.4~-3.3	-0.7~-3.6
・発達遅延 (<75%) (遅延した症例/全症例)		
粗大運動	1/7	2/13
微細運動	1/7	2/13
言語発達	0/7	1/13
社会順応	2/7	2/13

(Miura K et al. Am J Med Genet 2006改変)

CPMを伴うものが存在した。CPMを伴うFGR (IUGR) には、子宮動脈血流波形の両側ノッチを有する例が有意に多く、子宮胎盤循環異常との関連が示唆された。また、CPMは出生後の発育に影響している可能性が考えられ

表4 CPM群におけるデンバー発達スケール・生命予後

	運動		言語発達	社会適応	生命予後
	微細	粗大			
1	N	N	N	N	心房中隔欠損・尿道下裂 生存
2	D	D	N	D	生存
3	N	N	N	N	生存
4	N	N	N	D	生存
5	N	N	N	N	生存
6	-	-	-	-	Russell-Silver Syndrome 生後10ヶ月で死亡
7	N	N	N	N	生存
8	N	N	N	N	生存

N: within normal range, D: delayed (Miura K et al. Am J Med Genet 2006改変)

た。以上の成果は、FGR (IUGR) とCPMを伴う児に関する周産期管理と遺伝カウンセリングに有用な情報となりうるものと考えられた。

文 献

- Miura K, Yoshiura K, Miura S, Kondoh T, Harada N, Yamasaki K, Fujimoto Y, Yamasaki Y, Tanigawa T, Kitajima Y, Shimada T, Yoshida A, Nakayama D, Tagawa M, Yoshimura S, Wagstaff J, Jinno Y, Ishimaru T, Niikawa N, Masuzaki H: Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet A* 2006; 140A: 1827-33.
- Kalousek DK, Dill FJ: Chromosomal mosaicism confined to the placenta in human conceptions. *Science* 1983; 221: 665-7.
- Kalousek DK, Vekemans M: Confined placental mosaicism. *J Med Genet* 1996; 33: 529-33.
- Frankenburg WK, Dodds JB: The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 1967; 71: 181-91.
- Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC: Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: a case-control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 44-50.
- Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC: Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2006; 26: 428-32.
- Robinson WP, Barrett LJ, Bernard L, Telenius A, Bernasconi F, Wilson RD, Best RG, Howard-Peebles PN, Langlois S, Kalousek DK: Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 917-27.
- Sagol S, Ozkinay E, Oztekin K, Ozdemir N: The comparison of uterine artery Doppler velocimetry with the histopathology of the placental bed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999; 39: 324-9.
- Coleman MA, McCowan LM, North RA: Mid-trimester uterine artery Doppler screening as a predictor of adverse pregnancy outcome in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15: 7-12.
- Abu-Amero S, Monk D, Frost J, Preece M, Stanier P, Moore GE: The genetic aetiology of Silver-Russell syndrome. *J Med Genet* 2005; 45: 193-9.

TTTSのリスクを推定する分子診断法の確立を目指して
—母体血漿中胎盤由来mRNAを用いた検討—

Cell-free placental mRNA as a predictive marker
of TTTS later in cases of monochorionic twins

三浦清徳
Kiyonori MIURA

山崎健太郎
Kentaro YAMASAKI

三浦生子
Shoko MIURA

中山大介
Daisuke NAKAYAMA

増崎英明
Hideaki MASUZAKI

TTTSのリスクを推定する分子診断法の確立を目指して — 母体血漿中胎盤由来mRNAを用いた検討 —

Cell-free placental mRNA as a predictive marker
of TTTS later in cases of monochorionic twins

三浦清徳
Kiyonori MIURA

山崎健太郎
Kentaro YAMASAKI

三浦生子
Shoko MIURA

中山大介
Daisuke NAKAYAMA

増崎英明
Hideaki MASUZAKI

要 旨

双胎間輸血症候群 (twin to twin transfusion syndrome: TTTS) は一絨毛膜双胎の15~20%に認められる重篤な産科合併症である。しかし、その発症機序は不明であるため、TTTS発症を事前に推定することは困難とされる。臨床では、既に発症しているTTTSをQuintero分類で評価して、妊娠16週から妊娠26週までの例にレーザー凝固術を行い良好な治療成績を上げている。一方で、胎内手術には母児ともにリスクを伴うため、一絨毛膜双胎におけるTTTS発症を推定し予防管理を行うことの意義は大きい。本総説では、母体血漿中の胎盤特異的cell-free mRNAを用いたTTTS発症リスクの推定について紹介する。

ABSTRACT

Twin to twin transfusion syndrome (TTTS) is seen in 15-20% of monochorionic diamniotic twins. However, we are not able to predict which cases have TTTS later, because the pathophysiology of TTTS remains unknown.

In clinical, the conditions in cases of TTTS were assessed by the Quintero classification, and the fetoscopic laser photocoagulation (FLP), which is performed in cases of 16-26 weeks of gestation, obtains satisfactory results in Japan. Meanwhile, in utero surgeries such as FLP are invasive approach and always have serious risk of both mother and baby. Therefore, the prediction and the prevention of TTTS later have a great significance in cases of monochorionic twins.

In this review, the possibility of cell-free placental mRNA as molecular predictive marker of TTTS later is mentioned.

Key words; twin to twin transfusion syndrome (TTTS), cell-free placental mRNA, maternal plasma, microarray, monochorionic twins

長崎大学医学部産婦人科: Department of Obstetrics and Gynecology, Nagasaki University School of Medicine

著者連絡先: 〒852-8501 長崎市坂本1-7-1 長崎大学医学部産婦人科 三浦清徳

TEL: 095-819-7363 FAX: 095-819-7365 e-mail: kiyonori@nagasaki-u.ac.jp

1. はじめに

双胎間輸血症候群 (twin to twin transfusion syndrome: TTTS) は一絨毛膜双胎の15~20%に認められる重篤な産科合併症である。しかし、その発症機序は不明であるため、TTTS発症を事前に推定することは困難とされる。臨床では、既に発症しているTTTSをQuintero分類¹⁾で評価して、妊娠16週から妊娠26週までの例にレーザー凝固術を行い良好な治療成績を上げている。一方で、胎内手術には母児ともにリスクを伴うため、一絨毛膜双胎におけるTTTS発症を推定し予防管理を行うことの意義は大きい。したがって、TTTS発症のリスクを推定するマーカーの同定が必要とされる。

2. 妊娠初期の一絨毛膜双胎に認める双胎間の差

2-1. 発育差

Figure 1 の症例は妊娠16週にTTTSを発症したが、それ以前の妊娠12週の超音波検査で一児の頭臀長は6.28cm、他児のそれは5.46cmと双胎間に発育差を認めていた。膜性が一絨毛膜であれば一卵性と考え

られ、両児の遺伝的背景は同一である。したがって、一絨毛膜双胎の双胎間に認める発育差は、発生初期の双胎化の際に生じた受精胚の不均等分割に起因しているのかもしれない²⁾。私どもは、TTTSの原因は妊娠初期の時点からすでに存在している可能性があると考えている。

2-2. Nuchal translucency (NT) の差

妊娠12週の超音波検査で一児のNTは3.5mmであるのに対して、他児のそれは1.4mmであった (Figure 2)。NTの厚みと胎児染色体異常のリスクとの関連が知られているが、心血管系の循環動態の異常もまたNT肥厚の原因として報告されている。本例はその後TTTSを発症したため、妊娠初期の双胎間に認めたNTの厚みの差は、双胎間に生じた循環動態の異常すなわちTTTSの初期所見だったのかもしれない。一方、Figure 3 の症例も同様に妊娠12週の時点で双胎間にNTの厚みの差を認めているが、その後TTTSの発症は認められなかった。

私どもは、双胎間に生じる循環動態の異常は妊娠初期の時点では未だ可逆的な状態にあるのではない

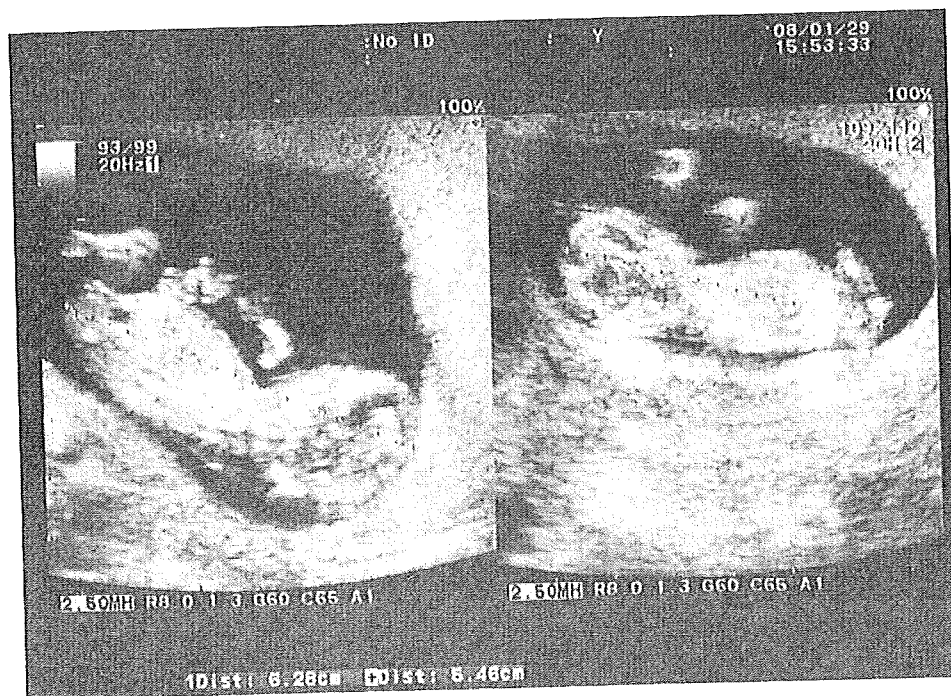


Figure 1. Monochorionic twins discordant for crown-rump length at 12 weeks of gestation (Case 1).

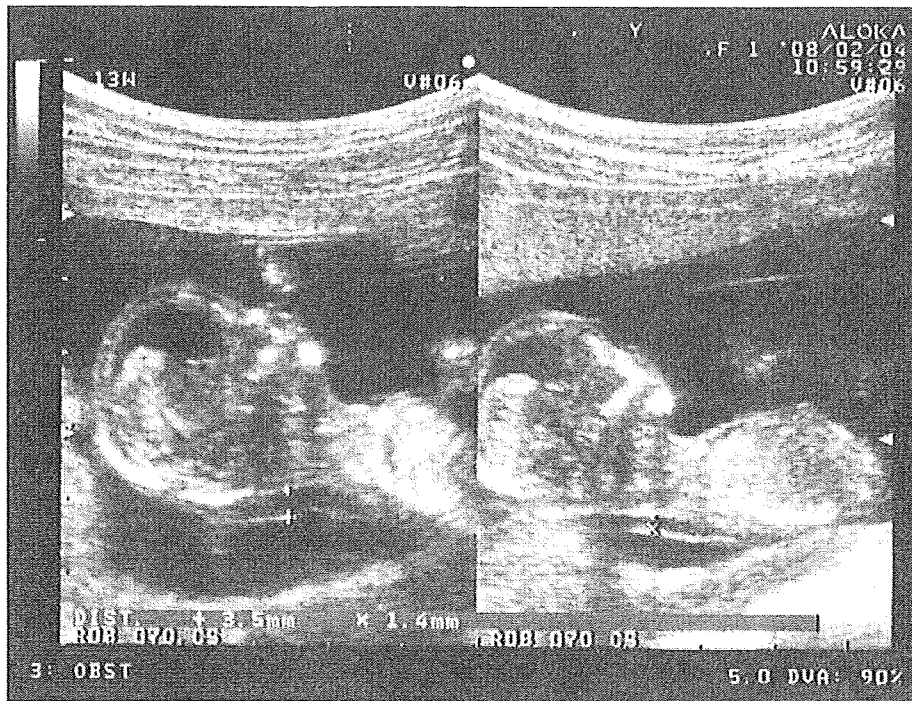


Figure 2. Monozygotic twins discordant for the thickness of nuchal translucency at 12 weeks of gestation (Case 1).

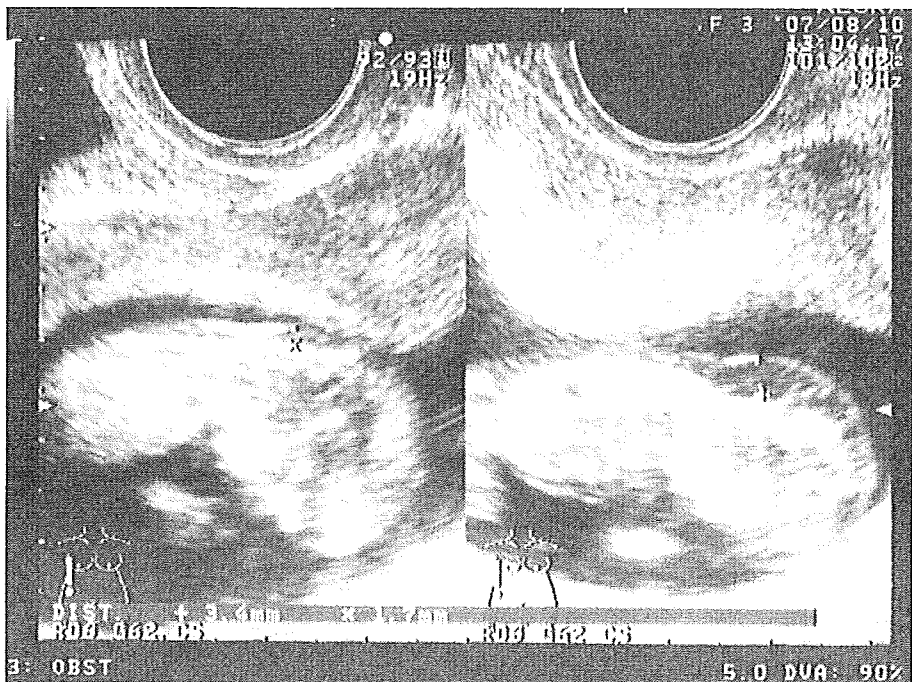


Figure 3. Monozygotic twins discordant for the thickness of nuchal translucency at 12 weeks of gestation (Case 2)

かと考えた。すなわち、妊娠初期の時点で一絨毛膜双胎におけるTTTS発症のリスクを推定できれば、TTTSを予防管理しうる可能性が見出せると期待された³⁾。

以上より、一絨毛膜双胎のなかには、既に妊娠初期の時点で双胎間に差を認めるものが存在しており、それらはTTTSの原因あるいは初期所見かもしれない。つまり、TTTSの病態は、症状が顕在化する以前の妊娠初期から既に存在しているものと予想された。そこで、妊娠初期から母体を通じて得られる胎児・胎盤の情報をモニターすることで、一絨毛膜双胎におけるTTTS発症のリスクを推定できないかと考えた。

3. 母体血漿中に流入する

胎盤由来cell-free mRNA

近年、母体血漿中には胎盤由来cell-free mRNA (cell-free fetal/placental mRNA: cff-mRNA) が流入していることが明らかになり、cff-mRNA流入量と妊娠高血圧症候群との関連が報告されている⁴⁾。すなわち、cff-mRNAは母体を通じて得られる胎児・胎盤の分子情報であり、その定量化は産科合併症における胎児・胎盤機能を推定する分子マーカーとして期待される⁵⁾。

4. TTTS発症の有無と

cff-hPL mRNA流入量との関連

そこで、まず倫理委員会の承認を得て、TTTS発症とcff-mRNA流入量との関連について検討した⁶⁾。胎盤特異的遺伝子としてhuman placental lactogen (hPL) を、全体のmRNA量を定量するためにGAPDHを選択した。一絨毛膜性双胎17例を対象とし、インフォームドコンセントを得て妊娠12~22週に母体血を5mL EDTA採血し、1.6mLの血漿成分からキアゲンRNeasyキットを用いてcell-free mRNAを抽出した。採血時点では、いずれの症例もTTTSを発症していなかった。その後、TTTSを発症した5例をTTTS群と分類し、発症しなかった12例をno-TTTS群として、両群間のcell-free mRNA量を比較検討した。定量解析はABI7900 sequence detection systemを用いたone-stepリアルタイムRT-PCR法で行った。単胎妊娠の各妊娠週数におけるcell-free mRNA流

入量の中央値を基準にして、双胎妊娠の妊婦から採取した各サンプルの定量値をMultiple of Median (MoM) 値として算出した。

TTTS群、no-TTTS群およびコントロール群におけるcff-hPL mRNA量のMoM値 (最小値-最大値) は、それぞれ1.80 (0.89-3.81)、1.14 (0.77-1.35) および1.00 (0.82-2.05) であった (Figure 4)。一方、TTTS群、no-TTTS群およびコントロール群におけるcell-free GAPDH mRNA量のそれは、それぞれ2.20 (1.30-2.68)、1.09 (0.68-3.25) および1.00 (0.50-1.62) であった。TTTS群におけるcff-hPL mRNAおよびcell-free GAPDH mRNAの流入量は、no-TTTS群におけるそれと比較して、いずれもTTTSを発症する以前にすでに有意に増加していた (それぞれ、 $p=0.035$ および $p=0.045$, Mann-Whitney's U test)。

以上より、TTTSが発症する以前から、のちにTTTSを発症する母体ではcff-mRNA流入量に変化を認めていることが明らかになった。つまり、母体血漿中

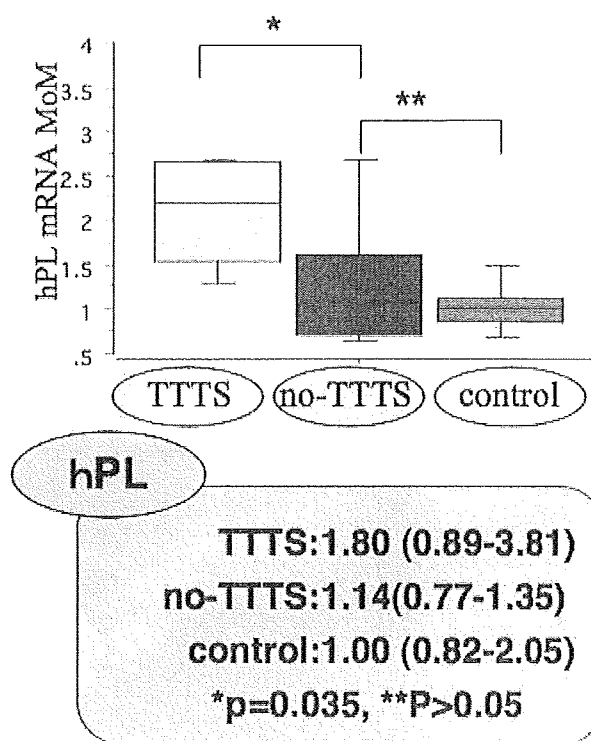


Figure 4. Increased level of cell-free hPL mRNA in maternal plasma from the pregnant women with TTTS.

hPL: human placental lactogen, TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome

へ流入する胎盤由来のcell-free mRNA定量化にはTTTSの発症を推定しうる可能性が示された。

5. 網羅的解析による

cff-mRNAの同定とその応用

次いで、より効率的かつ鋭敏なTTTSのリスク推定のため、複数の胎盤特異的遺伝子を同定した。同意を得て、妊娠中の母体血および胎盤組織を採取し、これらを1組とした。妊娠初期、中期および末期の各時期より2組ずつ、計6組について、Gene Chip Human Genome U133 Plus 2.0 Arrayを用いて約54,000個の遺伝子の発現状態を解析した⁷⁾。その結果、母体血球における遺伝子発現量に比して胎盤におけるそれが2,500倍以上の遺伝子を50個に絞り込んだ (Figure 5)。そのうち、母体血漿中で定量可能であった遺伝子は9個であった。その内訳は、妊娠性蛋白であるPSG2、PSG3、hPL、CGAおよびCGA、絨毛の進入あるいは母体・胎盤循環の形成

に重要なヒトレトロウイルスであるSyncytinおよびSyncytin-2、そして絨毛間の接着因子の働きをするADAM12および胎盤組織で強発現しているRAI14であった。

●全体的なcff-mRNA流入量の変化とTTTSの有無との関連

PSG 2 におけるTTTS群およびno-TTTS群のcff-mRNA量は、それぞれ2.70 (1.93-3.02) および1.00 (0.59-2.19) であった。PSG 3 におけるそれらは、9.42 (3.84-16.7) および1.00 (0.50-1.62) であった。PSG2およびPSG3について、TTTS群における流入量はno-TTTS群におけるそれと比較して有意に上昇していた(それぞれ、 $p=0.002$ および $p=0.0016$)。一方、ヒトレトロウイルスについては、SyncytinにおけるTTTS群およびno-TTTS群のcff-mRNA量は、それぞれ0.22 (0.17-0.25) および1.00 (0.61-1.31) であった。Syncytin-2におけるそれらは、0.57 (0.48-0.76) および1.00 (0.50-4.10)

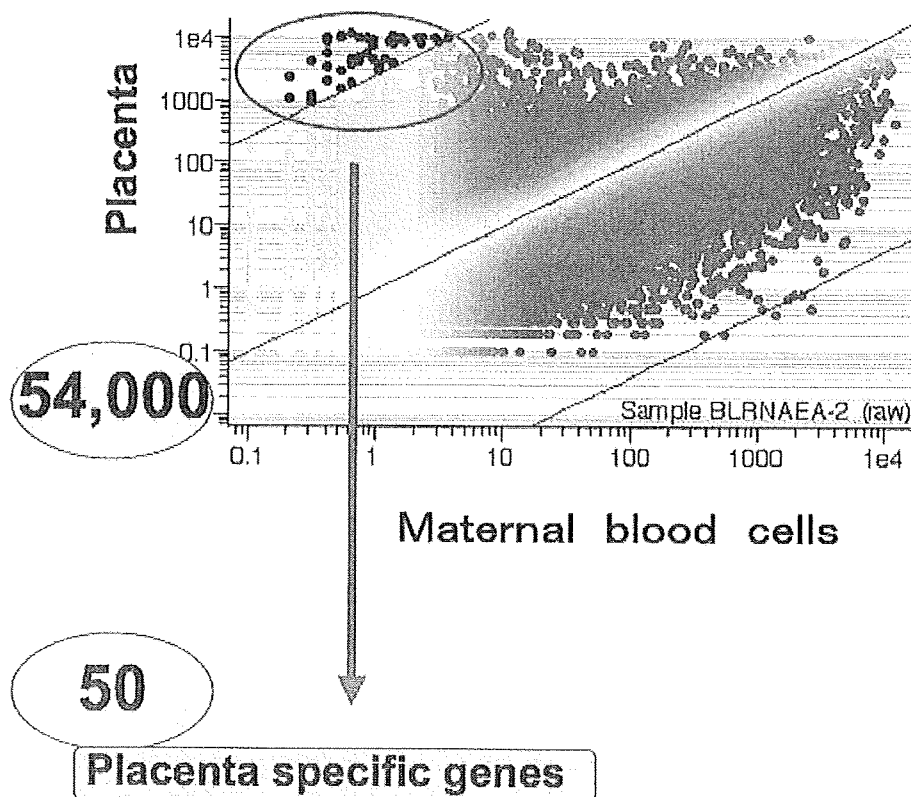


Figure 5. Microarray based screening of placenta specific genes in maternal circulation.

Table 1. Ultrasonographic finding and cell-free placental mRNA in maternal plasma.

Cases	Ultrasonographic findings during early pregnancy		TTTS	Quintero classification	Volume of circulating mRNA	
	Growth Discordancy	NT			hPL	PSG3
1	+	1.0/1.0	TTTS (19w)	III	3.81	3.84
2	+	5.0/2.0	TTTS (16w)	II	1.80	4.58
3	+	5.0/2.0	TTTS (29w)	III atypical	2.49	9.42
4	+	3.5/1.4	TTTS (16w)	III	2.46	2.25
5	+	3.4/0.9	No-TTTS		1.46	0.83
6	-	3.0/0.9	No-TTTS		0.98	1.14
7	-	3.0/1.0	No-TTTS		0.85	0.50
8	+	1.0/1.0	No-TTTS		0.81	1.00
9	+	1.0/1.0	No-TTTS		1.21	0.58

NT: nuchal translucency, TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome, hPL: human placental lactogen, PSG3: pregnancy specific beta-1-glycoprotein 3

であった。SyncytinおよびSyncytin-2について、TTTS群における流入量はno-TTTS群におけるそれと比較して有意に低下していた(それぞれ、 $p=0.0016$ および $p=0.027$)。ADAM12についても同様に、TTTS群における流入量は0.39 (0.36-0.51)で、no-TTTS群におけるそれは1.00 (0.83-1.24)あり、TTTS群における有意なcff-mRNA流入量の低下を認めた ($p=0.0018$)。CGBおよびCGAそれぞれの流入量については、両群間に有意差は認められなかった。

母体血では複数のcff-mRNA流入量に変化を認めたことから、TTTSの発症には様々な要因が関連しているものと推察された。また、遺伝子の種類により母体血漿中へのcff-mRNA流入量が増加するものと低下するものが存在していることから、cff-mRNA定量化は胎児・胎盤機能を反映していると考えられた。

● 双胎間に認めた初期所見、TTTS発症の有無およびcff-mRNA流入量との関連

妊娠初期に双胎間に発育差あるいはNTの厚みに双胎間で30%以上の差を認めた9例についてcff-

hPL mRNAおよびcff-PSG3 mRNA流入量を検討した (Table 1)。その結果、TTTS群におけるhPLのMoM値は1.80-3.81で、no-TTTS群におけるそれは0.81-1.46であった。一方、TTTS群におけるPSG3のMoM値は2.25-9.42で、no-TTTS群におけるそれは0.50-1.14であった。妊娠初期の双胎間に差を認めた9例のうち、TTTS群におけるcff-hPL mRNA流入量およびcff-PSG3 mRNA流入量はno-TTTS群におけるそれらより有意に上昇していた (それぞれ $P<0.02$, Mann-Whitney's U test)。

以上より、TTTS発症リスクの推定には、まず1) 妊娠初期の超音波検査で膜性診断を行う、次いで一絨毛膜双胎と診断された例に、2) 分子診断として母体血への流入する複数の胎盤特異的cff-mRNAを定量化することが有用と考えられた。

6. おわりに

母体血漿中には複数の胎盤由来cell-free mRNAが流入しており、その流入量を総合的に評価することでTTTS発症のリスクを推定し、病態解明の手がかりを得るものと期待された。TTTS発症の推定は

その早期発見につながる。今後、TTTSの予防法の開発に期待したい。

文 献

- 1) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333-40.
- 2) Masuzaki H, Miura K, Yoshimura S, Yoshiura K, Ishimaru T. A monozygotic twin pregnancy discordant for acardia and X-inactivation pattern. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 17: 102-4.
- 3) Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 527-32.
- 4) Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Okazaki S, Nakamura M, Samura O, Fujito N, Okai T. Cell-free mRNA concentrations of CRH, PLAC1, and selectin-P are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Prenat Diagn* 2007; 27: 772-7.
- 5) Lo YM, Chiu RW. Prenatal diagnosis: progress through plasma nucleic acids. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 71-7.
- 6) Miura K, Yamasaki K, Miura S, Yoshiura KI, Shimada T, Nakayama D, Niikawa N, Masuzaki H. Circulating cell-free placental mRNA in the maternal plasma as a predictive marker for twin-twin transfusion syndrome. *Clin Chem* 2007; 53: 1167-8.
- 7) 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. *日本産科婦人科学会雑誌* 2007; 59(10): 1814-25.

Nuchal translucency : NT

三浦 清徳・増崎 英明

Nuchal translucency : NT

長崎大学医学部産婦人科 三浦清徳
増崎英明

はじめに

Nuchal translucency (NT) とは、妊娠初期の超音波検査で胎児後頸部に認める低輝度エコー領域のことである(図1 a)。NT そのものはすべての胎児が有する超音波所見であり、必ずしも異常を示すものではない。

90年代前半に胎児のNT肥厚と染色体異常との関連が報告され、欧米では母体年齢および母体血清マーカーに加えてNT計測値を用いたダウン症胎児のスクリーニングシステムが確立している。一方、本邦にはそのようなスクリーニングシステムは存在しない状態でNTが計測され、NT肥厚の説明と解釈をめぐる医療現場で混乱を生じている。

本稿では、本邦におけるNTの現況と問題点、およびNT肥厚を認めたときの対応について述べる。

1. スクリーニング検査と精密検査

出生前診断は、スクリーニング検査と精密検査に大別される(表1)。前者は主に一次施設で施行され、全妊婦を対象にハイリスク群を選別する検査である。超音波検査、母体年齢、母体血清マーカーなど非侵襲的な検査法が選択され、ハイリスクと判定されたものには精密検査を施行できることが必要である。一方、後者は主に高次施設で施行され、超音波検査など非侵襲的なものから羊水検査、絨毛採取など危険を伴う検査法が選択されるため、妊婦が事前に検査の必要性を認識しておく必要がある。

したがって、産婦人科医が行う胎児の超音波検査には、スクリーニング検査であるものと精密検査であるものの両方が存在している。すなわち、超音波所見による対応を誤らないためには、産婦人科医はそれぞれの超音波所見がスクリーニング検査なのか、あるいは精

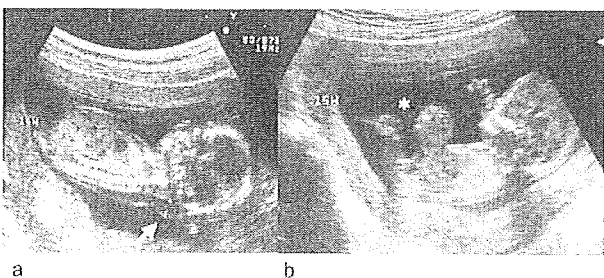


図1. 超音波検査を用いた出生前診断

- a. 妊娠14週の胎児に認めるNT (→) : スクリーニング検査
- b. 妊娠15週の胎児に認める臍帯ヘルニア (*) : 精密検査

表1. スクリーニング検査と精密検査

	スクリーニング検査	精密検査
対象	全妊婦	ハイリスク妊婦
目的	ハイリスク群の選別	確定診断
方法	超音波検査、母体年齢 母体血清マーカー	超音波検査、MRI、羊水穿刺 絨毛採取、臍帯穿刺
必要条件	陽性者には精密検査 を施行できること	妊婦が検査の必要性を認識 していること
危険性	ほとんどなし	可能性あり
施行施設	一次病院	高次病院

(増崎 産婦人科治療 2001)

密検査なのか認識して検査を行うことが大切である。例えば、妊娠15週における臍帯ヘルニアの超音波所見は形態異常と確定診断されるため、この超音波検査は精密検査として行われたことになる(図1b)。一方、NTは厚くなるほど染色体異常のリスクは上昇するが、母体年齢が高齢になるにつれてそのリスクはさらに上昇する。これは、染色体異常のリスクにはNT肥厚以外に母体年齢も関連していることを示しており、NT肥厚は必ず染色体異常を示すわけではないことがわかる。NT肥厚を伴う胎児が染色体異常なのか否かを知るには、超音波検査のみでは判定不能であり、精密検査として染色体検査を受ける必要がある。すなわち、検査を行う産婦人科医も検査を受ける妊婦も、NTはスクリーニング検査であるという認識を共有しておかなければならない。

2. 本邦におけるNTの現況と問題点

欧米では、超音波専門医あるいは超音波検査士による胎児の超音波スクリーニング検査は妊娠中1-2回のみ施行され、NTは妊娠初期のスクリーニング項目のひとつに加えられる。そして、ダウン症のスクリーニング検査として、“母体年齢”、“母体血清マーカー”および“NT計測値”それぞれを連続変数としてコンピュータ入力し、ダウン症の

リスクが確率(例えば1/200など)で総合評価される(図2)。その確率をもとに、妊婦は、遺伝カウンセラー、臨床遺伝専門医、あるいは臨床心理士による遺伝カウンセリングを受け、羊水染色体検査を受けるか否かの判断を行う。

一方、本邦では産婦人科一次施設に超音波診断装置が広く普及しているため、一般産科医が妊婦健診の一環として頻回に胎児観察を行っている(図3)。したがって、偶然にNT肥厚を認めてしまう可能性があり、本人が意識せずに出生前診断を行っていたという状況になる。すると、医療者はNTの説明に苦慮し、妊婦はダウン症であると確定診断されたかのように解釈し、人工妊娠中絶を選択しかねない。

以上のように、本邦にはダウン症のスクリーニングシステムは存在しない中で、偶然にNT肥厚を認めてしまう状況にある(一部の施設ではNTの計測を行っていると聞く)。本来、NT計測値はスクリーニング検査として用いられるべきところを、精密検査(確定診断)として取り扱うところに問題が生じていると思われる。

3. 本邦におけるNT肥厚への対応

まずNT肥厚例をただちに染色体異常児と解釈し、その結果、人工妊娠中絶に至る危

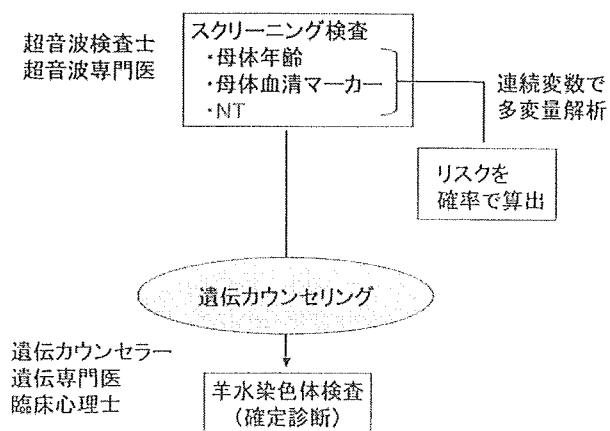


図2. 欧米におけるダウン症の出生前診断

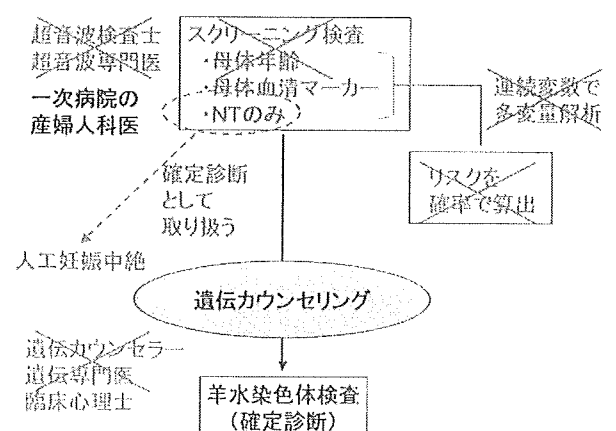


図3. 本邦におけるNTの問題点

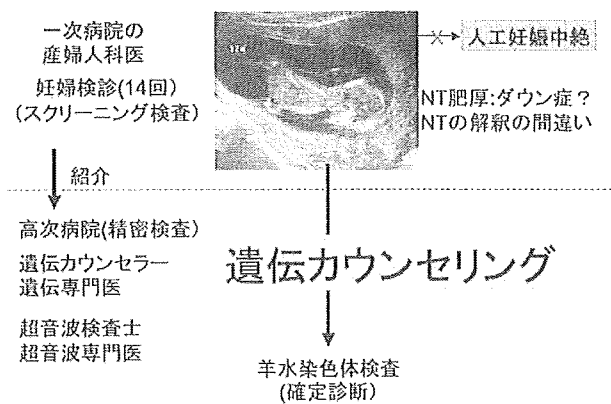


図4. 長崎県におけるNTへの対応(案)

険性を回避しなければならない。そのためには、NT肥厚を認めた場合、臨床遺伝専門医（もしくは遺伝カウンセラー）および超音波専門医のいる高次病院（長崎県では長崎大学病院が該当する）へ紹介するシステムの浸透が重要と思われる（図4）。

まとめ

本来、NTはスクリーニング検査の一項目であり、NT計測値のみでダウン症のリスクを推定するものではない。また、NT肥厚は必ずしも染色体異常を示す超音波所見ではなく、染色体異常の有無は染色体検査によってのみ確定診断される。出生前診断には多くの法的・倫理的問題が関わるので、慎重な対応が求められているのである。詳しくは文献を参照されたい^{1,2)}。

参考文献

1. 増崎英明 超音波による出生前診断
—Nuchal translucencyに関する考察—
産科と婦人科 73:881-888, 2006
2. 増崎英明 NTの正しい計測法と患者への説明
臨床婦人科産科 61:1003-1009, 2007

母体救命搬送
【地域における母体救命搬送体制と問題点 5】
長崎県

中山 大介 三浦 清徳 増崎 英明

臨床婦人科産科

第64巻 第1号 別刷
2010年1月10日 発行

医学書院

【地域における母体救命搬送体制と問題点 5】

長崎県

■ 中山 大介* 三浦 清徳 増崎 英明

はじめに

長崎県は九州西端部の県で、東に佐賀県と接する以外、周囲は海である(図1)。対馬、壱岐島、五島などをはじめとして島が多く、その数は971で全国一である。人口は約143万人で、平成20年は全国の約1.1%に当たる12,409の出生があった。その10%以上(1,263)が離島での出生である。

分娩施設数は62、産婦人科医の数は177名(平成21年)でいずれも減少傾向にある。県内の医学部は長崎大学のみで、公立病院の多くは長崎大学からの医師派遣に依存している。比較的小規模の医療圏であるため県内のほとんどの産婦人科医は互いに面識がある。長崎県における母体救命搬送体制と問題点、およびわれわれの取り組みについて述べる。

分娩料適正化の試み

県内には62の分娩施設が分布している(図2)。全体の3/4は長崎市、佐世保市、諫早市および大村市など都市部に集中している。残りの1/4が都市部周辺や離島にある。13市4郡10町のうち7つの市町には分娩施設が1つもない。しかし県全体でみると、人口当たりの分娩施設数は全国トップレベルにあり比較的恵まれた環境といえる(図3)。離島を除くと分娩施設までのアクセスが1時間を

* なかやま だいすけ、みうら きよのり、ますぎま ひであき:長崎大学医学部産婦人科
(〒852-8501 長崎市坂本1-7-1)

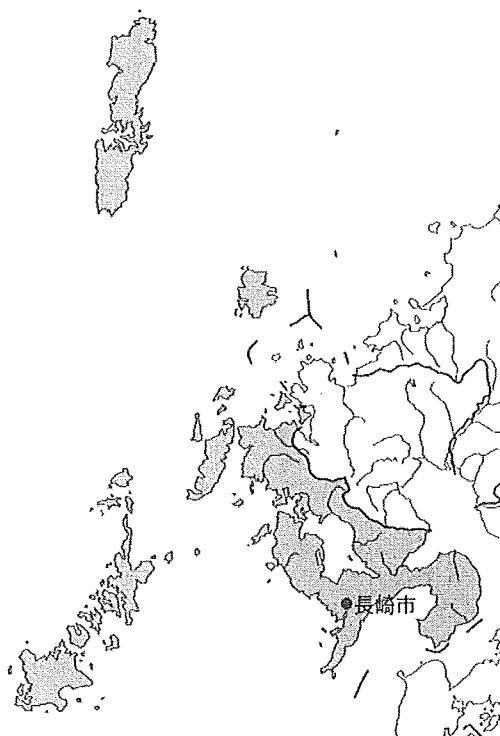


図1 長崎県

超える地域はない。

分娩施設数が多いのは診療所の数が多いため全体で80%を占める。地域の開業医が頑張ってお産難民の発生を防いでいるといえるが、施設当たりの分娩数は少ない。まだ余力があると同時に経営は楽ではない。

経営難から診療所が閉鎖すると分娩は地域の基幹病院である公立病院に集中する。正常分娩でベッドが埋まってしまうと救急搬送の受け入れ能力

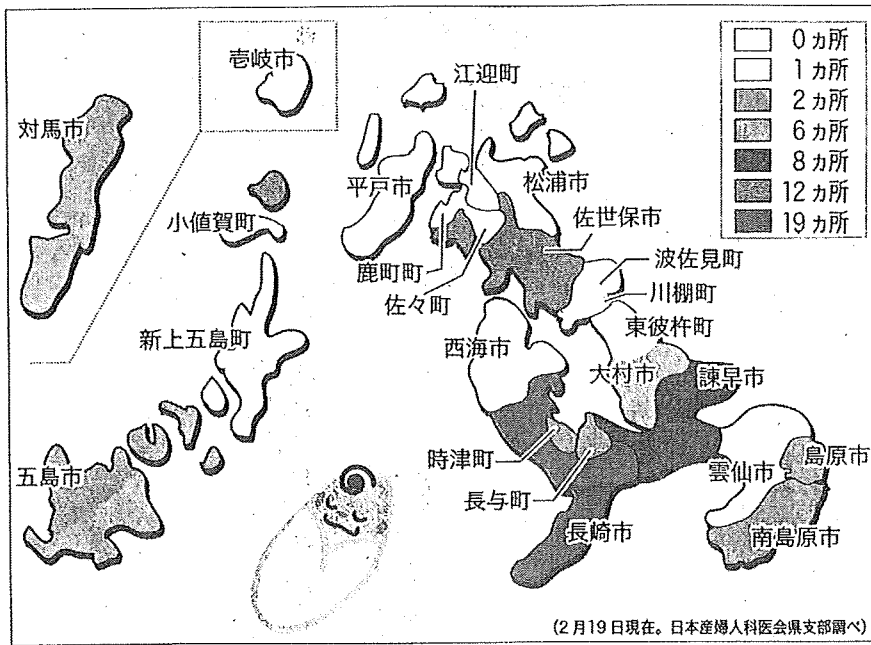


図2 長崎県の分娩施設 (平成19年3月11日長崎新聞)

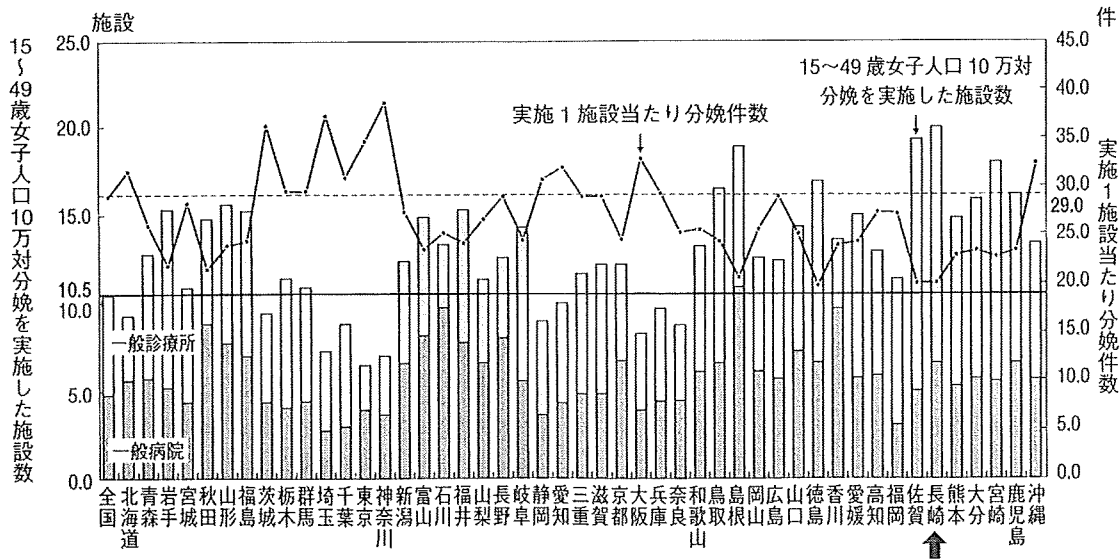


図3 都道府県別にみた分娩を実施した施設の状況
平成17年9月中 (厚生労働省医療施設調査・病院報告より引用)

は低下する。たとえ正常分娩であっても連日連夜立ち会いが続くと勤務医は疲弊する。公立病院の報酬は固定しているので退職する医師が出てくる。これが産科医療崩壊の1つのパターンなので、これに陥らないようにわれわれは公立病院の分娩

料の適正化に取り組んでいる(図4)。

長崎大学病院の分娩料は平成19年11月にそれまでの12万円から全国の大学病院で最も高額な25万円に値上げした。その結果平成20年には総分娩数が減少すると同時に母体搬送の受け入れ数

1. すべての分娩施設は必要なスタッフを確保し、医療設備の向上に努めていただきたい。
2. 分娩施設の責任者は、勤務している産婦人科医師の過剰勤務を早急に是正すべきであり、それが達成されるまでの過渡期においては、産婦人科医師の過剰な超過勤務・拘束に対して正當に処遇していただきたい。
3. 上記を達成し、地域の周産期医療を崩壊させないためには、分娩料の適正化が必要である。

図4 分娩施設における医療水準の保持・向上のための緊急提言

(平成18年10月27日 日本産科婦人科学会 産婦人科医療提供体制検討委員会)

がおよそ2倍と飛躍的に増加した(図5)。多くの正常産が診療所に流れ、大学病院勤務医の過剰労働が改善されると同時にハイリスク妊婦の受け入れ能力が高まったためであると考えている。県下の公立病院にも分娩料の適正化を根気強く働きかけている。

母体救命搬送施設

長崎県下で母体救命搬送に対応できる施設は以下の4つである。

- ①長崎大学病院(地域周産期母子医療センター)
- ②長崎市立市民病院(地域周産期母子医療センター)
- ③長崎医療センター(総合周産期母子医療センター)
- ④佐世保市立総合病院(地域周産期母子医療センター)

長崎大学病院および長崎市立市民病院は長崎市を中心とする県南部、佐世保市立総合病院は佐世保市を中心とする県北部、長崎医療センターは諫早市、大村市、島原市などを含む県央部をカバーする。同施設はその他、海上自衛隊ヘリ、ドクターヘリ、あるいは県の防災ヘリなどにより離島や僻地からの救急搬送を受け入れている。

長崎大学病院には3次救急医療を担う救急部があり、産婦人科、麻酔科、脳神経外科、内科、心臓血管外科など関係科を結ぶキーテーションの

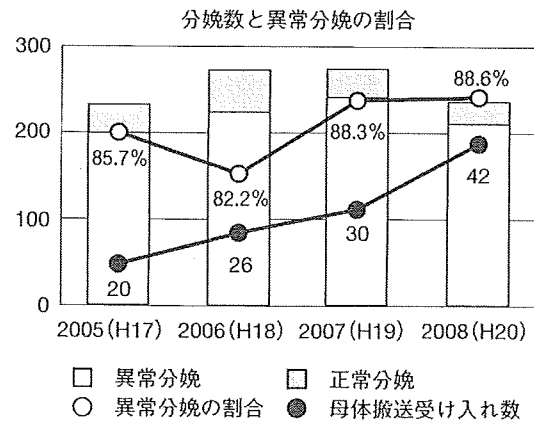


図5 長崎大学の分娩数と母体搬送数

役割を果たしている。長崎医療センターには県内唯一の救命救急センターがある。佐世保市立総合病院は麻酔科、脳神経外科、循環器内科、心臓血管外科を、長崎市立市民病院は麻酔科、循環器内科を有している。

東京や大阪などと比較すると小規模の医療圏であり、「送る側」と「受ける側」、あるいは「受ける側」同士の間には「お互いに顔の見える」関係が築かれている。したがって施設間の相互連携が問題になることは少ない。自施設へ搬送の依頼があったとき、受け入れが困難な場合は直ちに代替りの施設を紹介することが可能である。最終的には長崎大学病院、長崎医療センターのいずれかが必ず受け入れる。

母体救急搬送の受け入れ施設が4つしかなく、各施設の機能は県内の産婦人科医および救急隊員に周知されているので、救急患者の受け入れを円滑にするための搬送基準・受け入れ基準の作成や、搬送コーディネータの設置は現時点では不要のように思われる。どうしても受け入れ先がみつからず長崎県外へ搬送される例は年間5例を超えることはない。

NICUの確保

一般に母体救命搬送受け入れ困難の第一の理由はNICUの満床である。NICU病床数は長崎大学9床(うち診療報酬届出病床数6床)、長崎市立市民病院15床(同3床)、長崎医療センター20床(同