

図6 マイクロアレイCGH法による羊水中cff-DNAを用いた胎児の染色体検査¹⁸⁾

サンプルAからDまでのDNAにおけるY染色体クローンの信号強度は、男性DNA(46,XY)におけるそれと比較していずれも0.5未満であった。一方、X染色体クローンの信号強度についてはサンプルAからCまでは約2倍であり、サンプルDはほぼ同レベルであった。サンプルAは21番染色体の信号強度が1.5倍であり、47,XX,+21、サンプルBは18番染色体の信号強度が1.5倍であり、47,XX,+18、サンプルCは13番染色体の信号強度が1.5倍であり、47,XX,+13、サンプルDは常染色体の信号強度がいずれも同レベルであり、45,Xと診断された。

ものと考えられた(特願 2007-106595)¹⁶⁾。

● cff-mRNAの臨床応用へ向けた今後の展望

これまでの研究成果より、母体血漿中の胎盤特異的 cff-mRNA の定量は abnormal placentation に関連する疾患を予測し管理するあらたな分子マーカーとして注目され、妊娠合併症における胎児・胎盤機能の推定に応用可能と思われる^{2,3,12)}。

1. 胎盤特異的cff-mRNAの必要性

妊娠合併症における胎児・胎盤機能の異常には複数の遺伝子が関与している。したがって、そのスクリーニングには、個々の遺伝子発現量を定量的リアルタイムPCR法で検査する方法は非効率的であり、臨床応用には1回の検査で網羅的にスクリーニングするほうが有用である。そのため、まず高密度cDNAアレイを用いてヒト遺伝子を網羅的に解析し、母体血球に比べて胎盤で有意に強発現している胎盤特異的な遺伝子群を、より多く同定する必要がある。

2. 技術的問題の克服

著者らは、マイクロアレイ comparative genomic hybridization (CGH) 法を用いて羊水中に浮遊する胎児由来DNAをターゲットにした胎児の染色体検査に成功し、従来の培養を必要としたG-banding法と比較して迅速な診断が可能になり、培養に伴うコンタミネーションなどの問題を克服しえた(図6)¹⁷⁾。

羊水中 cff-DNA に応用した CGH 技術を母体血漿中 cff-mRNA の定量化に用いると、胎児・胎盤における遺伝子発現状態あるいは子宮内の環境変化を母体の血液検査で一括して総合的にモニターし、胎児・胎盤機能の正確な推定につながると期待される。

そこで、胎盤特異的な遺伝子 50 個を同定して作成した cDNA マイクロアレイを用いて母体血漿中の cff-mRNA 量を総合的に定量したところ、妊娠高血圧症候群のうち重症型の高血圧を呈する症例と関連する流入パターンが認められた¹⁸⁾。本法はさまざまな因子が関連している産科疾患の病態解

明に有用であることが期待され、非侵襲的であることから、日常診療における検診法のひとつとして受け入れやすいと考えられる。

● おわりに

母体血漿中の cff-DNA は出生前診断のターゲットとして臨床応用が可能であり、侵襲的検査のリスクを回避しうる点で臨床的意義は大きい。一方、母体血漿中への胎盤特異的な cff-mRNA の流入量は、PIH、癒着胎盤、あるいは TTTS における病態を反映しており、その定量化は妊娠合併症の分子マーカーとして期待される。

母体血漿中における cff-DNA と cff-mRNA の流入量に影響する因子はそれぞれ異なることが示唆されているため¹⁹⁾、両者の生物学的意義の解明については今後の課題であるが、マイクロアレイ技術を用いた cff-DNA あるいは cff-mRNA の網羅的スクリーニングが可能であれば、妊娠合併症の発症予知、病態解明、さらにはあらたな治療法の開発から周産期医療の向上に貢献することが期待される。

文献

- 1) Lo, Y. M. et al. : Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*, **350** : 485-487, 1997.
- 2) Lo, Y. M. and Chiu, R. W. : Prenatal diagnosis : progress through plasma nucleic acids. *Nat. Rev. Genet.*, **8** : 71-77, 2007.
- 3) Maron, J. L. and Bianchi, D. W. : Prenatal diagnosis using cell-free nucleic acids in maternal body fluids : a decade of progress. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.*, **145**(1) : 5-17, 2007.
- 4) Masuzaki, H. et al. : Placental mRNA in maternal plasma and its clinical application to the evaluation of placental status in a pregnant woman with placenta previa-percreta. *Clin. Chem.*, **51** : 923-925, 2005.
- 5) Miura, K. et al. : Circulating cell-free placental mRNA in the maternal plasma as a predictive marker for twin-twin transfusion syndrome. *Clin. Chem.*, **53** : 1167-1168, 2007.
- 6) Tungwiwat, W. et al. : Non-invasive fetal sex determination using a conventional nested PCR analysis of fetal DNA in maternal plasma. *Clin. Chim. Acta*, **334** : 173-177, 2003.
- 7) Lo, Y. M. et al. : Prenatal diagnosis of fetal RhD status by molecular analysis of maternal plasma. *N. Engl. J. Med.*, **339** : 1734-1738, 1998.
- 8) Masuzaki, H. et al. : Detection of cell free placental DNA in maternal plasma : direct evidence from three cases of confined placental mosaicism. *J. Med. Genet.*, **41** : 289-292, 2004.
- 9) Ng, E. K. et al. : mRNA of placental origin is readily detectable in maternal plasma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100** : 4748-4753, 2003.
- 10) Purwosunu, Y. et al. : Cell-free mRNA concentrations of CRH, PLAC1, and selectin-P are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. *Prenat. Diagn.*, **27** : 772-777, 2007.
- 11) Purwosunu, Y. et al. : Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell-free messenger ribonucleic acid concentrations of angiogenic factors. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **198**(1) : 124, e1-7, 2008.
- 12) Mazouni, C. et al. : Placenta accreta : a review of current advances in prenatal diagnosis. *Placenta*, **28** : 599-603, 2007.
- 13) 吉田 敦, 増崎英明 : 妊娠末期の性器出血. 周産期医学, **37** : 6-8, 2007.
- 14) 三浦清徳・他 : 母体血中に流入する胎盤由来 cell-free DNA/mRNA の臨床応用. 臨床検査, **51** : 1691-1697, 2008.
- 15) Wataganara, T. et al. : Persistent elevation of cell-free fetal DNA levels in maternal plasma after selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in severe midgestational twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **192** : 604-609, 2005.
- 16) 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, **59** : 1814-1825, 2007.
- 17) Miura, S. et al. : Microarray comparative genomic hybridization (CGH)-based prenatal diagnosis for chromosome abnormalities using cell-free fetal DNA in amniotic fluid. *J. Hum. Genet.*, **51** : 412-417, 2006.
- 18) 三浦清徳・他 : 母体血漿中へ流入する胎盤由来 mRNA の網羅的遺伝子解析—妊娠高血圧症候群における臨床所見との関連性について. 日本産科婦人科学会雑誌, **60** : 805(S-525), 2007.
- 19) Miura, K. et al. : Cell-free DNA is more sensitive than cell-free mRNA as a marker for evaluation of fetal-maternal hemorrhage. *Clin. Chem.*, **52** : 2121-2123, 2006.

* * *

アルコール 医学・医療の最前線

企画／竹井謙之

三重大学大学院医学系研究科 病態制御医学消化器内科学

■ B5判・190頁・定価2,100円(本体2,000円+税5%)



- アルコール依存症による事故の多発で近年ますます社会問題としてクローズアップされるアルコール問題。本特集ではアルコールの基礎医学から関連臓器障害、そして心理・社会・経済的研究までを完全網羅。
- 巻頭座談会「適正飲酒のあり方」ではわが国最高の論客が集い、今日的視点から課題を整理し現状を多面的に分かりやすく紹介。さらに用語解説や関連資料も充実の、アルコール医学・医療の包括的な理解に役立つ決定版特集。

CONTENTS

座談会 適正飲酒のあり方を考える ……石井裕正, 上島弘嗣, 樋口 進, 加藤眞三

アルコール医学・医療の今日的課題—社会との接点をめざして……佐藤信紘
アルコール関連問題におけるわが国の状況と世界の動向……樋口 進

アルコールに関する疫学

◆日本における飲酒の現況—どのようにアルコールは飲まれているか ◆アルコール関連疾患が医療コスト・医療費に与えるインパクト ◆重症型アルコール性肝障害の最近の動向

アルコールの基礎医学

◆アルコールの生体内動態と代謝 ◆アルコールの性臓器障害の病理—一次的アルコール性線維化(PAF)とアルコール性肝炎

アルコールの身体作用：アルコール関連臓器障害

◆アルコール関連中枢・末梢神経障害 ◆アルコールと循環器疾患 ◆飲酒と発癌—アルコール代謝酵素との関連 ◆アルコールと突然死—大酒家突然死症候群 ◆消化器・肝障害—アルコール性肝障害の発症におけるサイトカインの関与 ◆アルコールと膵炎—酒を飲みすぎると膵炎になるか? ◆メタボリックシンドローム ◆アルコールの“効用”をめぐる議論

アルコール依存症

◆アルコール依存症病態発現の神経薬理学的機序 ◆アルコールによる脳内神経ネットワーク障害と神経幹細胞移植—アルコール関連障害、とくに胎児性アルコールスペクトラム障害の治療法の開発 ◆神経科と内科の学際領域としてのアルコール医療—アルコール関連疾患を伴

うブレアルコールリックに対する医療 ◆アルコール依存症に対する介入技法—アルコール依存症者と向きあい、ともに歩むために

女性・高齢者と飲酒

◆アルコール医学・医療における性差 ◆胎児性アルコール症候群—お母さん、赤ちゃんのために飲まないで ◆老年期のアルコール問題

アルコール関連問題への取り組み

◆アルコール関連社会問題の法医学—飲酒と事故、犯罪、自殺 ◆アルコールとドメスティックバイオレンス—その直接効果と間接効果 ◆アルコール関連問題における医療連携—アルコール症の専門外来医療 ◆職域におけるアルコール関連問題とその対策—なぜ有効な対策が難しいのか、今後どのように展開するのか ◆内科外来におけるアルコール医療—節酒の指導をめざして ◆アルコール関連諸問題とセルフヘルプ・サポートグループ—アルコール依存症者の回復にかかわるAAのプログラム

AYUMI Glossary of Terms

◆アルコール医学・医療の理解に必要な最新基礎知識

関連資料

◆精神保健福祉センター, Alcoholic Anonymous (AA) ◆アルコール関連問題NPO—覧

●弊社の全出版物の情報はホームページでご覧いただけます。 <http://www.ishiyaku.co.jp/>



医歯薬出版株式会社 / ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 / TEL. 03-5395-7610 FAX. 03-5395-7611

2007年11月作成.15

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

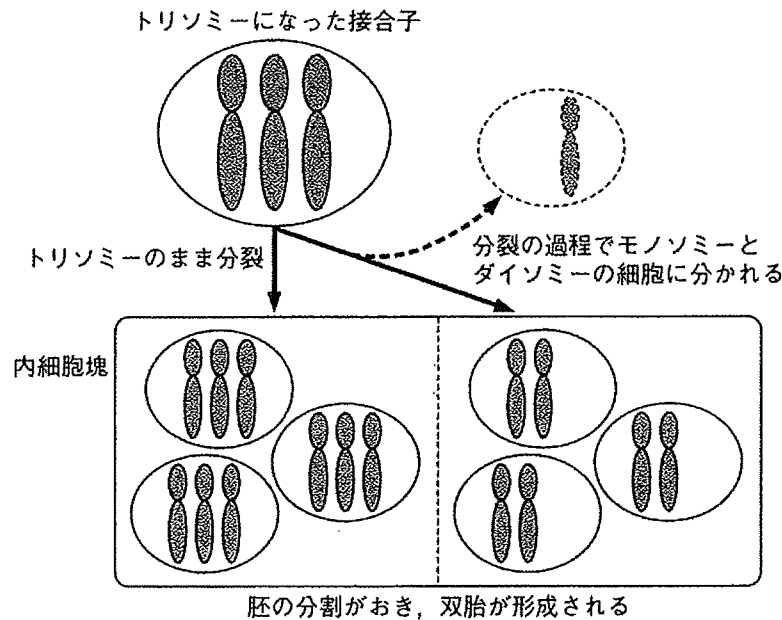


図1 トリソミーレスキューにより一卵性双胎間の片方の児に起こる染色体異常

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⁴⁾や一児にTurner症候群を認めた例⁵⁾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。②day14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、③twinning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

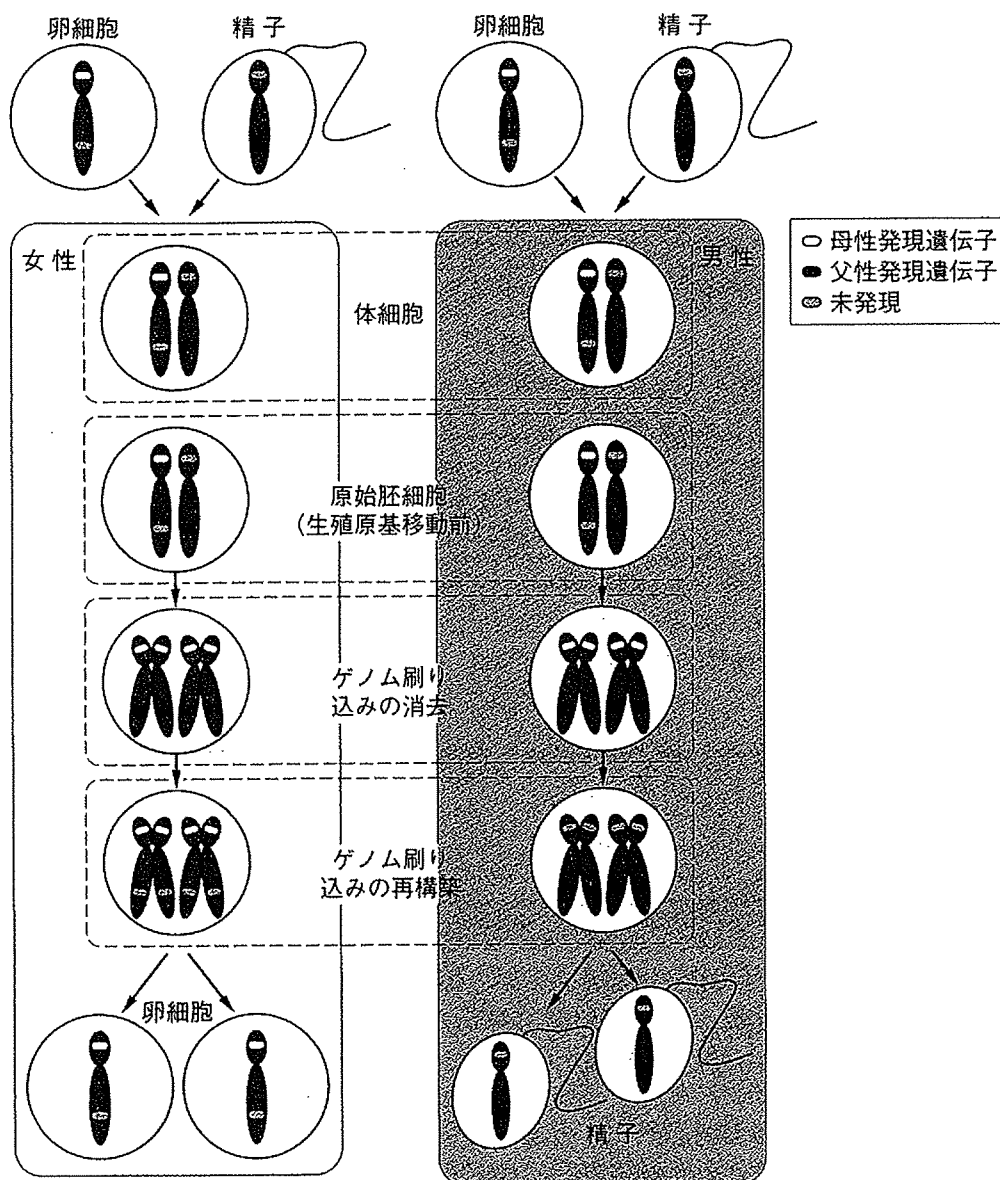


図2 生殖細胞系列におけるゲノム刷り込み現象の発生

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。

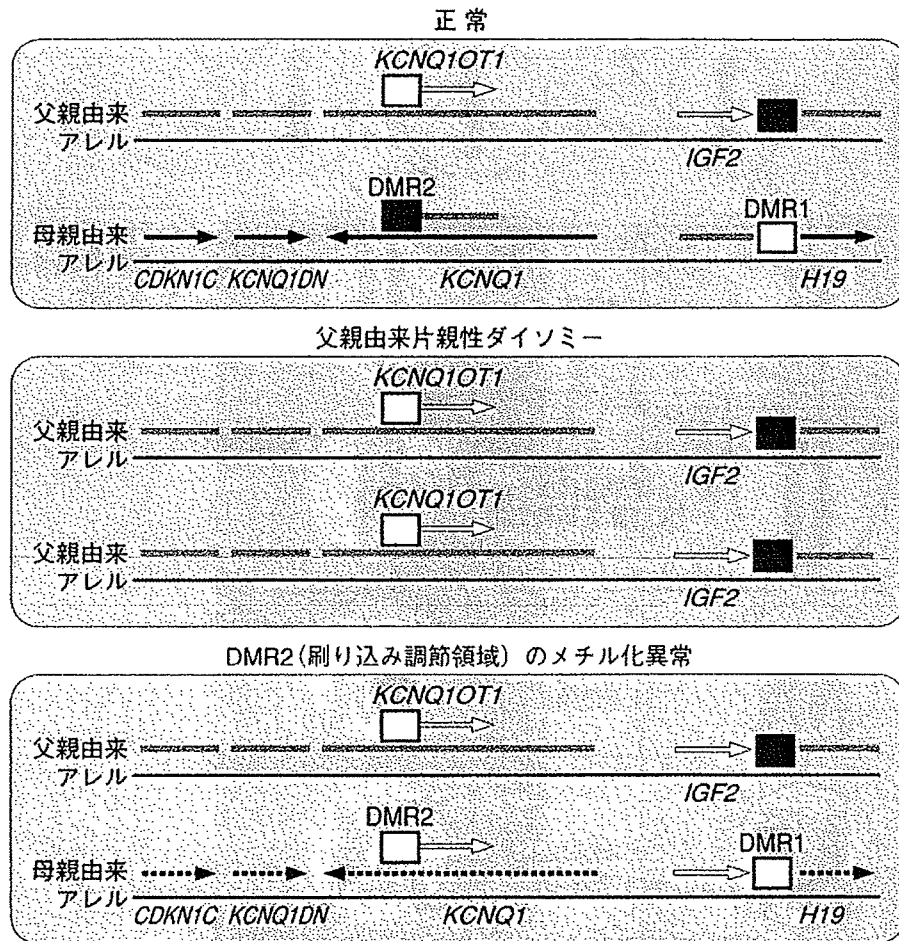


図3 ヒト染色体11p15.5上のゲノム刷り込み遺伝子とその異常
 ■はメチル化を，□はメチル化されていない状態を表す。正常では，父性発現遺伝子と母性発現遺伝子がバランスよく発現しているが，父親由来片親性ダイソミーでは，父性発現遺伝子が正常の2倍量発現し，母性発現遺伝子は発現せず，ゲノム刷り込み領域の異常でも，父性発現遺伝子の過剰発現と母性発現遺伝子の発現消失もしくは減少が起こる。

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に違いが生じた結果，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。

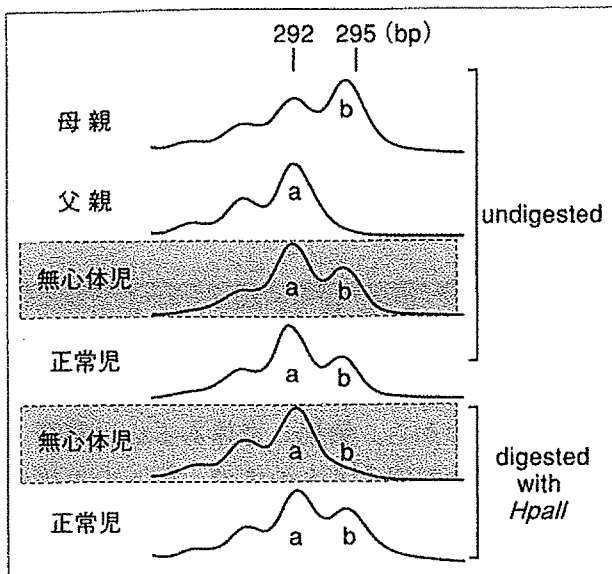


図4 HUMARA法によるX染色体メチル化の結果

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⁹⁾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にか調べたところ、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 monochorionic 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 Neonatal 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!!

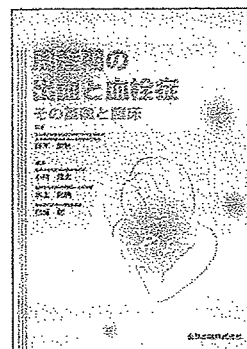
周産期の出血と血栓症 その基礎と臨床

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，研究者の方々に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，目ごり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%)

妊娠・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/赤血球の異常と妊娠・分娩/白血球の異常と妊娠・分娩/血小板の異常と妊娠・分娩/汎血球減少と妊娠・分娩/先天性凝固因子異常と妊娠・分娩/後天性血友病と妊娠・分娩/血管性紫斑病と妊娠・分娩/細小血管障害性溶血性貧血と妊娠・分娩/慢性腎炎合併と妊娠・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塞栓症(静脈血栓塞栓症)/アンチトロンビン異常と妊娠・分娩/プロテインC異常と妊娠・分娩/プロテインS異常と妊娠・分娩/プラスミノーゲン異常症と妊娠・分娩/抗リン脂質抗体症候群と妊娠・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際と留意点/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

 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/血管カニューレーション/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/新生児マススクリーニング/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)/略語表/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%)

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/>

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、胎盤の剝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、剝離が困難な状態になったものを嵌挿胎盤 (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

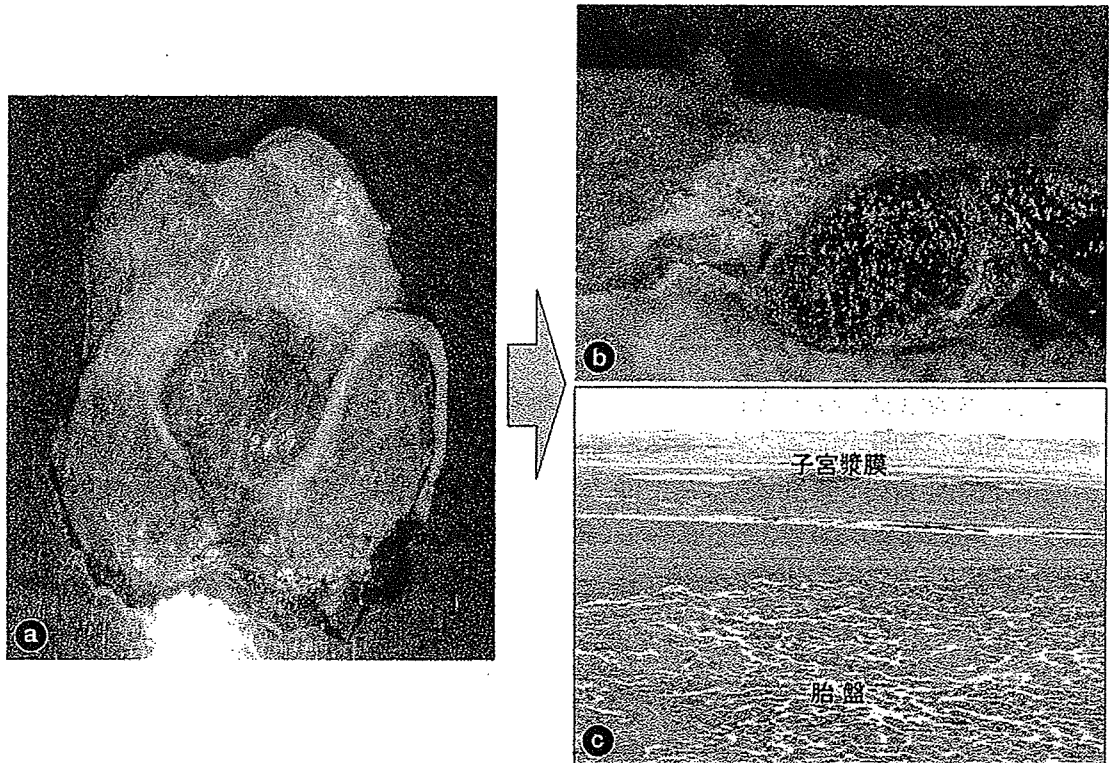


図2 穿通胎盤。病理所見

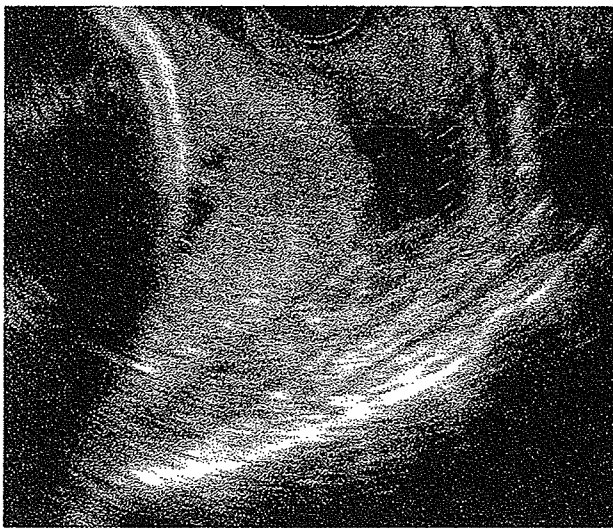


図3 胎盤後方の clear space

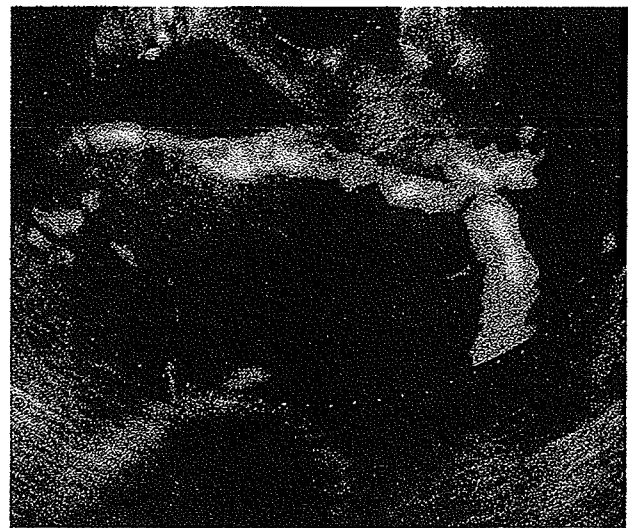


図4 子宮漿膜と膀胱が接する部位の血流増加

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⁴⁾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、基底脱落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落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非薄化、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)

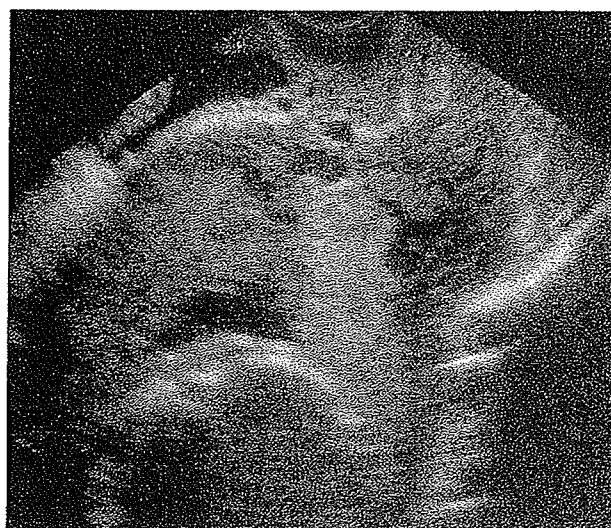


図5 胎盤内の不整な lacunae, 子宮筋層の菲薄化

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 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 膈上部切断

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 の非薄化	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段階の протокол 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。

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 percreta. *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.