



一絨毛膜二羊膜性双胎における出生時血清NT-pro BNP濃度と生後早期心不全との関連性に関する研究 (助成研究報告)

藤岡, 一路
坂井, 仁美
芳本, 誠司
中尾, 秀人

(Citation)

神戸大学医学部神緑会学術誌, 30:55-57

(Issue Date)

2014-08

(Resource Type)

departmental bulletin paper

(Version)

Version of Record

(JaLDOI)

<https://doi.org/10.24546/81008270>

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/81008270>



一絨毛膜二羊膜性双胎における出生時血清 NT-pro BNP 濃度と 生後早期心不全との関連性に関する研究

兵庫県立こども病院 周産期医療センター 新生児科

藤岡 一路 (平成16年卒)

坂井 仁美 (平成11年卒)

芳本 誠司 (平成2年卒)

中尾 秀人 (昭和53年卒)

KEYWORDS

N-terminal pro-brain natriuretic peptide, monochorionic diamniotic twin, cardiac load, vascular anastomoses, twin-to-twin transfusion syndrome, single intrauterine growth restriction, neonate

背景

双胎妊娠は単胎妊娠と比較して周産期死亡が多く、神経学的後遺症も多い。一絨毛膜二羊膜(Monochorionic diamniotic: MD) 双胎では胎盤血管吻合を介する二児間の血液移行が存在し、この血流バランスが破綻し一方向性になると双胎間輸血症候群(Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: TTTS)が生じる。TTTSはMD双胎妊娠の約15%に生じる予後不良な病態であり、供血児は慢性的な血液の供給により循環不全を引き起こし、貧血、低血圧、羊水過少、胎児発育不全を呈し、受血児は慢性的な容量負荷により、多血、高血圧、羊水過多、胎児水腫を呈する。出生後は、両児ともに急性期循環管理を要することが多い。

また、TTTSを発症したMD双胎において、レニン・アンギオテンシン系、ナトリウム利尿ペプチド系ホルモンの分泌亢進が報告され、それらがTTTSの臨床症状発現に重要な役割を果たすことがわかっている。更に、近年TTTSの診断基準を満たさないものの、TTTS類似の生後早期心不全を呈する予後不良な一群(TTTS関連疾患)が注目されており、中でも一児が子宮内胎児発育不全を呈するMD双胎(Selective Intrauterine Growth Restriction: sIUGR)は、生下時の心筋肥厚例が多いこと、周産期予後不良であることが報告されている。

研究代表者は、神戸大学医学部附属病院においてMD双胎における内分泌動態に関する研究を行い、

TTTSを発症していないMD双胎においても双胎間体重差を認める場合はレニン・アンギオテンシン系ホルモンの亢進を認めることを明らかにした。しかしながら、対象症例数が乏しく、TTTS関連疾患が十分に含まれていなかったこともあり、MD双胎における生後早期心不全の病態を明らかにすることはできなかった¹⁾。

N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP)は、BNP同様に心機能評価の指標として用いられており、胎児/新生児期の心負荷の指標としても有用である。これまで、TTTS重症度と羊水中NT-proBNP値の相関、TTTS受血児の心筋症重症度と羊水中NT-proBNP値の相関が示されてきたが、MD双胎の新生児血NT-proBNPを用いて生後早期心不全の評価を行った報告はなかった。

一方、兵庫県立こども病院周産期医療センターでは、以前より重症新生児の急性期循環管理の指標としてNT-proBNPを広く活用してきた実績がある。また、当院は兵庫県内唯一の総合周産期母子医療センターとして年間100例以上の早産多胎児を管理してきた実績があり、重症のMD双胎症例が集約化されている。そこで、新生児血NT-proBNPを用いてMD双胎の生後早期心不全の病態を明らかにすることを目的に、以下の検討を行った。

TTTSにおける生後早期心不全

TTTSを発症したMD双胎児が予後不良であることは広く知られているが、その生後の循環適応に関しては十分に解明されておらず、TTTSの新生児において生下時NT-proBNPを評価した検討は認めなかった。そこで我々は、TTTS児における生後早期循環動態を生下時の新生児血NT-proBNPを用いて評価し

た。その際、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (Fetoscopic laser photocoagulation : FLP) の施行により胎盤血管吻合が離断され血行動態的に二絨毛膜二羊膜 (Dichorionic diamniotic : DD) 双胎となった TTTS 児を陰性対照として比較検討した。その結果、TTTS の大児 (受血児)・小児 (供血児) とともに FLP 群と比較して有意な NT-proBNP の上昇を認めた。 (TTTS 群 : 29,900 pg/ml [range, 7300-77,900 pg/ml] vs. FLP 群 : 1425 pg/ml [range, 466-9560 pg/ml], $P<0.001$)。この結果から、TTTS の受血児・供血児とも著明な生後早期心不全を呈していること、FLP は生後の心負荷軽減にも有効であることが示された²⁾。

SIUGR における生後早期心不全

sIUGR は、近年提唱されてきた予後不良な MD 双胎の疾患概念であり、在胎18-26週時点における一児の推定体重が在胎週数相当の-10 パーセンタイルを下回る場合と定義される。sIUGR は全 MD 双胎の11-14%程度に発生し、周産期死亡、神経学的後遺症などの予後不良と関連するが、それらが生後早期の心合併症に起因する可能性が示唆されていた。そこで、sIUGR における生後の循環適応を評価する目的で、TTTS 合併例を除いた MD 双胎を対象として、sIUGR 群とそれ以外の対照群に分け二群間で生下時の新生児血 NT-proBNP を比較検討した。その結果、sIUGR 群では対照群と比して NT-proBNP が有意に高かった。 (4520 pg/ml [range, 529-62,400 pg/ml] vs. 1270 pg/ml [range, 274-38,700 pg/ml], $P<0.0001$)。また、多変量解析の結果、sIUGR は生後の NT-proBNP 上昇に独立して関係していた。この結果から、TTTS の診断基準を満たさない MD 双胎であっても、sIUGR の診断基準を満たす場合は生後早期心不全を呈することが示唆された³⁾。

生後早期心不全に対する双胎間胎盤血管吻合の影響

先の検討から、TTTS における機序と同様、胎盤血管吻合を介した双胎間血液移行は sIUGR においても心負荷の重要な一因と考えられた。しかしながら、未熟性、新生児仮死、胎児貧血、子宮内胎児発育不全などの因子が、BNP または NT-proBNP 濃度に影響を与えることがわかっている。中でも、子宮内胎児発育不全は胎児循環において血流再分配を惹起し、容量負荷の原因となること、早産児においては生後の循環

適応にも影響を与えることが知られている。これらより、胎盤血管吻合が sIUGR の MD 双胎における生後早期心不全に及ぼす影響を検討するためには、「一児が発育不全を呈するものの、胎盤血管吻合を有さない双胎児」を陰性対照として用いる必要がある。そこで、「胎盤血管吻合を有する」MD 双胎の sIUGR の児と、「胎盤血管吻合を有さない」DD 双胎の sIUGR の児における生下時の新生児血 NT-proBNP を比較検討することにした。その結果、MD 双胎の sIUGR 群は DD 双胎の sIUGR 群と比較して NT-proBNP が有意に高かった。 (4520 pg/ml [range, 529-62,400 pg/ml] vs. 2115 pg/ml [range, 443-6590 pg/ml], $P=0.04$)。これらの結果より、胎盤血管吻合を介した胎児-胎児間血液移行が MD 双胎の sIUGR における生後早期心不全の一因である可能性が示唆された⁴⁾。

まとめ

以上の検討の結果、(1) TTTS を発症した MD 双胎では重度の生後早期心不全が予測され、集中治療が必要となること、(2) sIUGR を発症した MD 双胎においても生後早期心不全発症が予測され、慎重な生後循環管理が必要となること、(3) MD 双胎における生後早期心不全の原因として、胎盤血管吻合を介した双胎間血流移行が関与している可能性、が示唆された⁵⁾。これらの知見は、MD 双胎への胎児治療適応の拡大を考慮する上で参考になると思われる。

謝 辞

本研究に助成いただきました神緑会に深謝いたします。

文 献

- 1) Fujioka K, Morioka I, Miwa A, Yokota T, Matsuo K, Morikawa S, et al. Renin is activated in monochorionic diamniotic twins with birthweight discordance who do not have twin-to-twin transfusion syndrome. *J Perinatol*. 2012;32 (7) :514-519.
- 2) Fujioka K, Sakai H, Tanaka S, Iwatani S, Wada K, Mizobuchi M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in monochorionic diamniotic twins with twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser photocoagulation. *Kobe J Med Sci*. 2013;59 (1) :E28-35.

- 3) Fujioka K, Mizobuchi M, Sakai H, Iwatani S, Wada K, Yoshimoto S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in monochorionic diamniotic twins with selective intrauterine growth restriction. *J Perinatol*. 2014;34 (1) :6-10.
- 4) Fujioka K, Mizobuchi M, Sakai H, Iwatani S, Wada K, Yoshimoto S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in dichorionic diamniotic twins with selective intrauterine growth restriction. *Kobe J Med Sci*. 2014;in press.
- 5) Fujioka K, Nakao H. N-Terminal Pro-brain Natriuretic Peptide and Cardiovascular Adaptations in Monochorionic Diamniotic Twins. *J Neonatal Biol*. 2014;3:124.