



RAA系ホルモンの動態からみた一絨毛膜性双胎管理における体重差の意義 : 第45回日本周産期・新生児医学会学術集会記録 ワークショップ20「新生児内分泌」

藤岡, 一路 ; 森岡, 一郎 ; 森川, 悟 ; 三輪, 明弘 ; 榎本, 真宏 ; 柴田, 暁男 ; 横山, 直樹 ; 松尾, 雅文

(Citation)

日本周産期・新生児医学会雑誌, 45(4):1271-1273

(Issue Date)

2009-12

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90001557>



RAA 系ホルモンの動態からみた一絨毛膜性双胎管理における体重差の意義

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

藤岡 一路 森岡 一郎 森川 悟 三輪 明弘
榎本 真宏 柴田 暁男 横山 直樹 松尾 雅文

Key words

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)
Monochorionic Diamniotic Twin (MD twin)
Dichorionic Diamniotic Twin (DD twin)
Birth weight discordance
Twin-Twin Transfusion Syndrome (TTTS)

背景

一絨毛膜性双胎 (Monochorionic Diamniotic Twin ; MD 双胎) では, 双胎間輸血症候群 (Twin-Twin Transfusion Syndrome ; TTTS) のリスクが高く, 厳重な周産期管理を要する. 近年, TTTS の症例で臍帯血のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (Renin-angiotensin-aldosterone system ; RAA 系) ホルモンが両児とも亢進していることが報告され¹⁾, MD 双胎ではこの RAA 系ホルモンの動態が TTTS 児の病態を反映していると考えられる. 一方, MD 双胎における二児間の体重差は TTTS 進展への代表的な症状であるが, TTTS の診断基準を満たさない MD 双胎においても, discordant twin の頻度が高く, 周産期予後不良例が多いことが指摘されてきた²⁾.

MD 双胎における二児間の体重差と RAA 系の亢進はともに, TTTS の発症に関与する重要な因子であると思われるが, 現在まで二児間の体重差と RAA 系ホルモンの動態との関連について検討した報告はない. そこで我々は, MD 双胎においては, 双胎間体重差と RAA 系ホルモンの亢進は相関するが, 二絨毛膜性双胎 (Dichorionic Diamniotic Twin ; DD 双胎) においては, 双胎間体重差と RAA 系ホルモンの亢進は相関しないという仮説を立て以下の検討を行った.

目的

TTTS の診断基準を満たさない MD 双胎において, RAA 系ホルモンの動態を明かにし, DD 双胎と比較検討すること.

対象・方法

2006 年 4 月から 2009 年 3 月までの 3 年間に神戸大学医学部附属病院周産母子センターで出生し, 臍帯血

採取可能であった MD 双胎 20 組 (40 例, 平均在胎週数 36.0 ± 1.9 週, 平均出生体重 $2,167 \pm 336$ g), DD 双胎 32 組 (64 例, 平均在胎週数 34.8 ± 2.7 週, 平均出生体重 $2,025 \pm 500$ g) を対象とした. 先天奇形症候群, 染色体異常児は除外した.

まず臍帯血 RAA 系に関して, MD 双胎, DD 双胎で比較検討し, その後 MD 双胎, DD 双胎各々において, Larger twin, Smaller twin で比較検討した. 次に MD 双胎, DD 双胎を, Discordant rate (DR) を基に, 体重差小群 (A 群): $DR \leq 7.5\%$, 体重差大群 (B 群): $DR > 7.5\%$ の二群に分け, 臍帯血 RAA 系につき比較検討した.

血漿レニン活性と血清アルドステロン濃度は RIA 法にて測定した. データは平均 $\pm$ SD で表示した.

統計学的検定は Mann-Whitney U Test を用いて行い, $p < 0.05$ を有意差ありとした.

結果

患者背景 (図 1) に関しては, MD 双胎において男児の割合が有意に少なく, DD 双胎において不妊治療の割合が有意に高かった. 出生体重, 在胎週数, Apgar Score, 母体合併症に関して, 二群間に有意差を認めなかった. MD 双胎において, TTTS の診断基準を満たした症例は認めなかった.

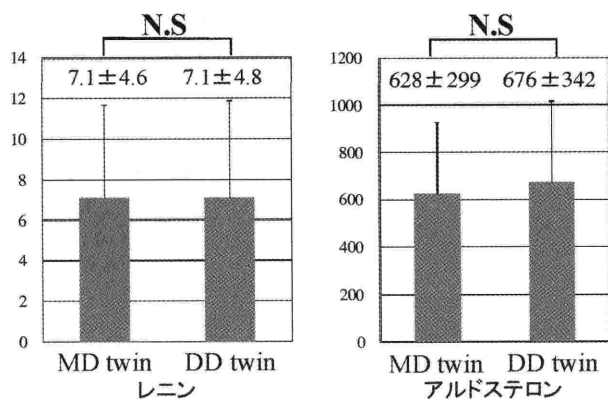
MD 双胎と DD 双胎における臍帯血 RAA 系ホルモンの比較では, レニン (MD: 7.1 ± 4.6 , DD: 7.1 ± 4.8 ng/ml/hr, $p = \text{n.s.}$), アルドステロン (MD: 628 ± 299 , DD: 676 ± 342 pg/ml, $p = \text{n.s.}$) に有意差を認めなかった (図 1).

DD 双胎における Larger twin と smaller twin の比較では, レニン (Larger twin: 7.7 ± 5.8 , Smaller twin:

図1 患者背景とMD 双胎/DD 双胎の臍帯血 RAA 系の比較

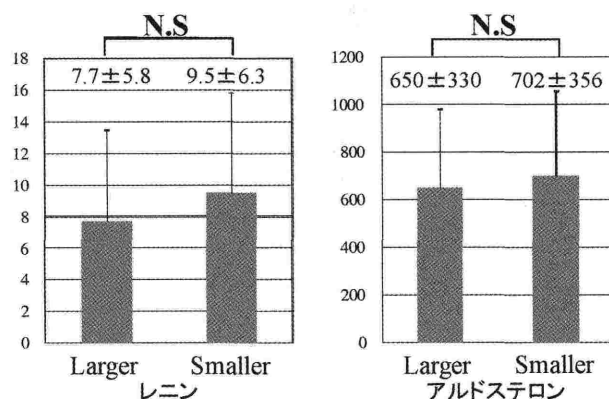
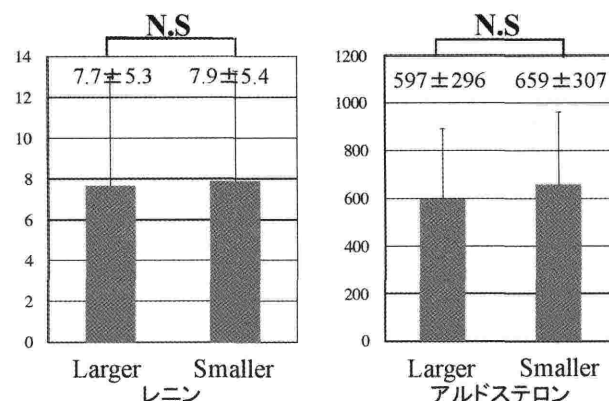
患者背景

	MD twin (20組40例)	DD twin (32組64例)	P
男児割合	12/40 (30%)	33/64 (52%)	0.03
在胎週数(週)	36.0 ± 1.9	34.8 ± 2.7	0.08
出生体重(g)	2167 ± 336	2025 ± 500	0.11
出生体重 (Larger twin)	2264 ± 328	2146 ± 490	0.36
出生体重 (Smaller twin)	2071 ± 323	1904 ± 499	0.18
Apgar Score 1分	8.1 ± 0.9	8.0 ± 1.5	0.56
Apgar Score 5分	9.0 ± 0.5	9.0 ± 0.7	0.77
新生児仮死	6/40 (15%)	13/64 (20%)	0.50
IUGR(-10パーセンタイル)割合	10/40 (25%)	14/64 (22%)	0.71
母体年齢	31 ± 5.2	33.8 ± 5.1	0.07
不妊治療割合	4/20 (20%)	26/32 (81%)	<0.01
PIH	2/20 (10%)	4/32 (13%)	0.78
前期破水	3/20 (15%)	5/32 (16%)	0.95
胎盤位置異常	0/20 (0%)	1/32 (3%)	0.42

結果: MD twinとDD twinにおける
臍帯血RAA系ホルモンの比較

9.5 ± 6.3 ng/ml/hr, $p = \text{n.s.}$), アルドステロン (Larger twin: 650 ± 330, Smaller twin: 702 ± 356 pg/ml, $p = \text{n.s.}$) に有意差を認めなかった. MD 双胎における larger twin と Smaller twin の比較では, レニン (Larger twin: 7.7 ± 5.3, Smaller twin: 7.9 ± 5.4 ng/ml/hr, $p = \text{n.s.}$), アルドステロン (Larger twin: 597 ± 296, Smaller twin: 659 ± 307 pg/ml, $p = \text{n.s.}$) に有意差を認めなかった (図2).

Discordant Rate 7.5%により分けた2群の比較では, DD 双胎 (A群:30例, B群:34例) ではレニン (A群: 7.9 ± 5.0, B群: 6.5 ± 4.7 ng/ml/hr, $p = \text{n.s.}$), アルドステロン (A群: 682 ± 366, B群: 670 ± 325 pg/ml, $p = \text{n.s.}$) と二群間に有意差を認めなかった. MD 双胎 (A群 (DR ≤ 7.5%): 22例, B群 (DR > 7.5%): 18例) においては, レニン (A群: 4.8 ± 2.2, B群: 9.7 ± 5.2 ng/ml/hr, $p < 0.01$), アルドステロン (A群: 518 ± 270, B群: 764 ± 284 pg/ml, $p = 0.01$), とB群で RAA 系ホルモンは有意に高値であった (図3).

図2 MD 双胎, DD 双胎における
Larger twin/Smaller twin の臍帯血 RAA 系の比較結果: DD twinにおける
Larger twinとsmaller twinの比較結果: MD twinにおける
Larger twinとsmaller twinの比較

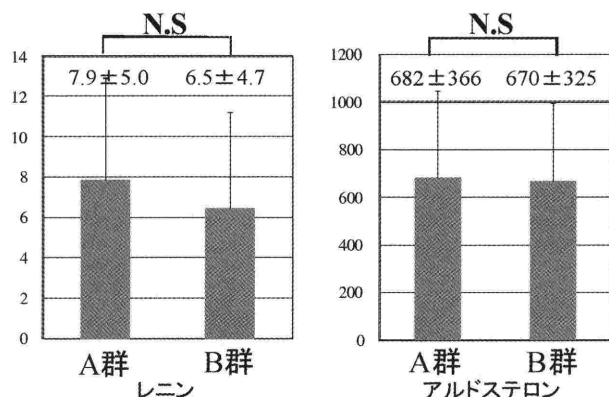
考察

TTTS は MD 双胎における予後不良疾患として広く認知されているが, 近年 TTTS の診断基準を満たさない MD 双胎においても, 体重差や羊水不均衡を呈する病態では TTTS 同様に周産期予後不良であることが指摘され, TTTS 関連疾患として注目されている³⁾. TTTS 関連疾患に関しては, 正常群と比較して, 新生児が神経学的後遺症を有する割合と心不全治療を有する割合が有意に高かったという報告がある⁴⁾.

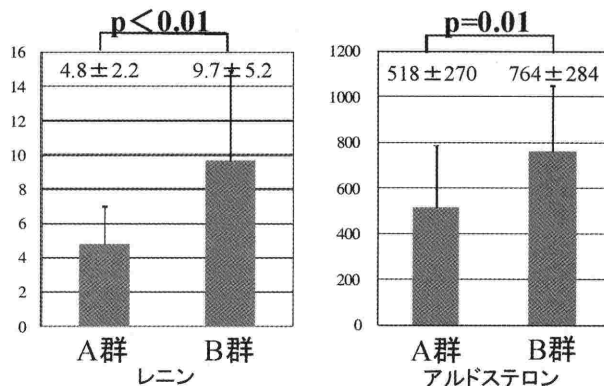
Mahieu らは TTTS により死亡した MD twin の剖検結果より, 供血児では腎 renin 分泌が亢進しており, 受血児では腎 renin 分泌が低下していると報告した. 彼らは, 血管吻合を介した RAA 系ホルモンの受血児への移行 (paradoxical RAA activation) が TTTS の原因であると報告した¹⁾. これに対して, RAA 系ホルモンの半減期が短いこと, 血管吻合を介した双胎間血流量は限られていることから, 単に供血児から受血児へのホルモン移行のみでは病態を全て説明することはできない

図 3 MD 双胎, DD 双胎における DR 7.5% で分けた 2 群 (A 群/B 群) の臍帯血 RAA 系の比較

結果: DD twin における A 群 (DR ≤ 7.5%) と B 群 (DR > 7.5%) の比較



結果: MD twin における A 群 (DR ≤ 7.5%) と B 群 (DR > 7.5%) の比較



いとして, Galea らは TTTS 児の胎盤を検索した結果, 受血児の胎盤においてレニンの過剰発現を確認し, TTTS における RAA 系の亢進には受血児胎盤より分泌されるレニンも関与すると報告した⁵⁾。また, TTTS の診断基準を満たさない MD 双胎においても, 双胎間体重差と血中ホルモン (IGF-1, Leptin, Adiponectin) 動態の相関が報告されている^{6) 7)}。

Discordant twin は TTTS の主要臨床徴候の一つであるが, 少なくとも discordant rate ≥ 15% と定義されていることが多い^{6) ~ 8)}。そこで TTTS 症例を含めない本検討においては, TTTS 発症前段階における RAA 系の動態を把握する目的で, 対象を discordant rate 7.5% で二群に分けた。結果として, MD 双胎のうち体重差の大きい群において有意に臍帯血レニン活性とアルドステロン濃度が高値であり, discordant rate > 7.5% が RAA 系亢進の一つの目安となる可能性が示唆された。一方で, 双胎間体重差の増大と臍帯血 RAA 系の亢進は, ともに胎内における双胎間血流障害の結果を反映したものであり, より直接的な双胎間血流評価として胎児エコーによる臍帯血流の評価なども含めた検討も必要であると考ええる。

豊島らは, TTTS 受血児における心臓血管内分泌因子に注目し, TTTS 受血児の臍帯血中のナトリウム利尿ペプチド系と RAA 系は共に高値であり, 受血児における循環不全に関与すると報告した⁹⁾。今回の我々の検討で, TTTS の診断基準を満たさない MD 双胎においても双胎間体重差の大きな病態では RAA 系の亢進が示唆されたが, ナトリウム利尿ペプチド系の動態に関しては今後の検討課題である。

結語

MD 双胎で, 二児間に 7.5% 以上の体重差がある場合, RAA 系は亢進しており, MD 双胎で体重差が大きい場

合は TTTS への進展を念頭に置いた周産期管理が必要である。

文 献

- 1) Mahieu-Caputo D, Meulemans A, Martinovic J, et al. Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardiovascular disturbances in the recipient. *Pediatr Res* 2005; 58: 685-8
- 2) González-Quintero VH, Luke B, O'sullivan MJ, et al. Antenatal factors associated with significant birth weight discordancy in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 813-7
- 3) 石井桂介. TTTS 関連疾患 selective IUGR. Japan Fetoscopy Group 編集. 一絨毛膜性双胎 5 章 MD 双胎における異常妊娠. 東京: メジカルビュー社. 2007: 51-56
- 4) 甲角真子, 谷村憲司, 岡田裕子 ほか. 当科における双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome; TTTS) 関連疾患症例の検討. *産婦人科の進歩* 2008; 60: 292-294
- 5) Galea P, Barigye O, Wee L, et al. The placenta contributes to activation of the renin angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 2008; 29: 734-42
- 6) Gohlke BC, Huber A, Bartmann P, et al. Cord blood leptin and IGF-I in relation to birth weight differences and head circumference in monozygotic twins. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 3-9
- 7) Gohlke BC, Bartmann P, Fimmers R, et al. Fetal adiponectin and resistin in correlation with birth weight difference in monozygotic twins with discordant growth. *Horm Res* 2008; 69: 37-44
- 8) Branum AM, Schoendorf KC. The effect of birth weight discordance on twin neonatal mortality. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 570-4
- 9) 豊島勝昭, 川滝元良, 前野泰樹 ほか. 一絨毛膜性双胎の周産期管理 一絨毛膜性双胎の胎児・新生児循環の心臓血管内分泌学的検討. *日本周産期・新生児医学雑誌* 2007; 43: 999-1003