

平成11年度厚生科学研究

「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方」

--- 双胎妊娠における予防入院の効果に関する研究 ---

分担研究報告書

研究協力者 宮崎医科大学 池ノ上克 共同研究者 宮崎医科大学 渡辺裕之

〔研究要旨〕

東北大学、自治医科大学、鹿児島市立病院、聖隷三方原病院、大阪府立母子保健総合医療センター、宮崎医科大学の6施設で、妊娠20週以前より管理、分娩となった双胎妊娠126組を対象に、予防入院の早産予防、母児管理に与える影響について、膜性別に前方視的検討を行った。予防入院群ではDD双胎で分娩週数 37.4 ± 1.7 週、出生時体重 2369.3 ± 308.7 g、MD双胎では 36.4 ± 2.3 週、出生時体重 2190.2 ± 449.0 gであった。外来管理群では、DD双胎で 36.5 ± 2.7 週、出生時体重 2221.0 ± 478.6 g、MD双胎では 34.4 ± 4.4 週、出生時体重 1986.4 ± 585.5 gであり、DD双胎では予防入院群と外来管理群で分娩週数、出生児体重に有意差を認め、予防入院により妊娠期間の延長や新生児体重の増加が認められた。Apgar scoreにおいては、予防入院群ではDD双胎、MD双胎ともに5分後のscoreが6点以下の症例を認めなかったのに対し、外来管理群では、DD双胎で4例、MD双胎で5例存在した。さらにMD双胎においては、予防入院群では1分値、5分値3点以下の症例を1例もなかったのに対し、外来管理群では、それぞれ5例、3例あり、外来管理群でApgar scoreの悪い症例が高率に存在した。さらに人工換気を必要とした症例は、予防入院群からはDD双胎、MD双胎ともに1例もなかったのに対し、外来管理群では、DD双胎で4例(6.7%)、MD双胎で10例(38.5%)に認められた。以上より、予防入院はこれまでDD双胎に対しては有効であると考えられていたが、今回の結果からDD双胎、MD双胎ともに、児の予後の改善に貢献するものと考えられた。

〔研究目的〕

双胎妊娠が母児双方にリスクを伴うことはよく知られている。安全な母児の管理のための指針を作るべく、これまでの研究において後方視的検討を行ってきた。平成9年度「不妊治療の在り方に関する研究」のなかで、双胎妊娠120組を対象に予防入院の早産予防、母児に対する影響について行った検討では、DD双胎においては予防

入院により、妊娠期間の延長や早産の予防に有用であるとの結果を報告した。今回妊娠20週以前より東北大学、自治医科大学、鹿児島市立病院、聖隷三方原病院、大阪府立母子保健総合医療センター、宮崎医科大学の6施設で共通したプロトコールに基づき管理を行ない、分娩に至った双胎妊娠症例126組(児数;252人)を対象に前方視的検討を行ない、予防入院の早産予防、

母児に対する影響についてこれまでと同様の検討を前方視的に試みた。

[研究方法]

対象：

分担班の6施設において平成10年4月1日の時点で20週未満より管理を開始した双胎妊娠で、平成11年12月31日までの間に分娩に至った症例。

選択基準；1.基礎体温、不妊治療、CRL等によりdatingの確認が行われている。

2.膜性診断が初期の超音波断層法所見および胎盤の肉眼または組織学的所見で確認されている。

除外基準；1.頸管無力症の既往のある症例
2.妊娠初期に頸管縫縮術が施行されている症例

3.体部縦切開、筋腫核出術等の子宮に外科的処置が加えられている症例

4.子宮奇形を有する症例

5.妊娠26週未満の破水症例

6.児に致死的奇形のある症例

7.vanishing twinの症例

これらに基づき検討を行った予防入院群はDD双胎26組(51児)、MD双胎15組(30児)、計41組(81児)。外来管理群はDD双胎30組(60児)、MD双胎13組(26児)、計43組(86児)である。

方法：

予防入院群と外来管理群は次のように設定した

予防入院群；頸管の開大所見(Bishop score 6点以上)や子宮収縮を認めない状態で妊娠26週から30週にかけて入院し、安静管理したものを予防入院群とした。入院後はトイレ・洗面以外はベッド上で安静を原則とした。入院後、医学的に必要と判

断されたら塩酸リトドリンの内服または点滴、硫酸マグネシウムの点滴、もしくはミラクリッドの腔内投与を行なった。

外来管理群；予防入院に応じなかった症例もしくは外来管理を基本にしている施設で、外来管理が行われた症例で、自宅での生活は通常通りに行なった。医学的に必要性があれば、入院管理とした。また母体搬送症例については除外した。

各症例の分娩週数、産科合併症の有無、出生体重、児の血液ガス所見、児の予後、新生児異常所見等につき検討し、膜性別に比較検討した。

統計処理にはunpaired t-test, カイ2乗検定を行なった。

[結果]

1. 膜性による妊娠経過 全症例における分娩週数はDD双胎では 36.5 ± 2.8 週、出生時体重 2243.7 ± 426.6 g, MD双胎では 35.5 ± 3.9 週、出生時体重 2149.4 ± 476.1 gであった。

2. 予防入院群では、DD双胎で分娩週数 37.4 ± 1.7 週、出生時体重 2369.3 ± 308.7 g, MD双胎では 36.4 ± 2.3 週、出生時体重 2190.2 ± 449.0 gであった。外来管理群では、DD双胎で 36.5 ± 2.7 週、出生時体重 2221.0 ± 478.6 g, MD双胎では 34.4 ± 4.4 週、出生時体重 1986.4 ± 585.5 gであった。DD双胎症例に関しては、分娩週数、出生児体重において有意差を認め、予防入院によって妊娠期間の延長、出生児体重の増加が認められた。MD症例においては、いずれの群においても有意差は認められなかった。母親の年齢、妊娠歴、分娩歴のいずれも両群の間で有意差はなかった。

3. Apgar score に関しては、予防入院群では1分値6点以下の症例が、DD双胎、

MD 双胎ともに 2 例であったのに対し、外来管理群では、DD 双胎で 7 例、MD 双胎で 13 例あり、予防入院によって、両群ともに改善がみられた。さらに MD 双胎においては、予防入院群では 1 分値 3 点以下の症例、5 分値 6 点以下の症例を 1 例も認めなかったのに対し、外来管理群では、それぞれ 5 例、5 例であり、外来管理群で有意に高率であった。また外来管理群では 5 分値が 3 点以下の症例も 3 例に認められた。血液ガス所見では、PH, PO₂, PCO₂ いずれも両群間で有意差はなかった。

4. 呼吸障害があり、人工換気を必要とした症例は、予防入院群からは DD 双胎、MD 双胎ともに 1 例もなかった。これに対し、外来管理群では、DD 双胎で 4 例 (6.7%)、MD 双胎で 10 例 (38.5%) に認められ、MD 双胎では外来管理群で有意に高率であった。

5. 塩酸リトドリンの点滴以上の治療が必要であった症例は予防入院群では、DD 症例で 26 例中 4 例 15.4%、MD 症例で 15 例中 7 例 46.7% であった。これに対し、外来管理群では DD 症例で 30 例中 19 例 63.3%、MD 症例では 13 例中 8 例 61.5% であり、DD 双胎で外来管理群は有意に高率であった。

6. 出生児の予後に関しては、全症例中 6 例で子宮内死亡、もしくは新生児死亡があった。そのうち分けは、子宮内死亡症例が 1 例、23 週の早産+GBS 感染症が 1 症例 2 児とも死亡、18trisomy, Potter 症候群、多発奇形がそれぞれ 1 児ずつであり、双胎に特有な病態に起因したものはなく、IUF D 症例を除いて、今回の検討から除外した。また神経学的後遺症に関しては時間的な問題から十分な検討ができなかった。

平成 9 年度に行った後方視的研究において、我々は DD 双胎では予防入院が早産予防に有用であることを報告した。今回行った前方視的研究においても同様に、DD 双胎では妊娠期間の延長や新生児体重の増加に改善が認められ、予防入院の有用性があらためて示唆された。さらに DD 双胎では、切迫早産に対するリトドリン点滴以上の治療の頻度を低下させることや呼吸障害児の発生頻度も減少させた。MD 双胎においても妊娠期間や新生児体重に有意差はなかったものの、Apgar score の改善や児の呼吸障害の頻度を低下させた。以上より DD 双胎、MD 双胎ともに、予防入院は児の予後の改善に貢献するものと考えられた。

[考察]

総数：84組（児数：166人）
 予防入院群：総数 41組（児数：81人）
 DD 双胎 26組（児数：51人）
 MD 双胎 15組（児数：30人）
 外来管理群：総数 43組（児数：86人）
 DD 双胎 30組（児数：60人）
 MD 双胎 13組（児数：26人）

表 1. 両群間の比較 (DD 双胎)

	予防入院群	外来管理群	p 値
双胎数	26組 (51児)	31組 (60児)	N.S
年齢	30.4±4.4	32.0±4.2	N.S
妊娠歴	0.7±0.8	0.9±1.2	N.S
分娩歴	0.2±0.5	0.4±0.7	N.S
入院時期	29.8±2.8	30.1±5.5	N.S
分娩週数	37.4±1.7	36.5±2.7	P<0.05
児出生体重	2369.3±308.7	2221.0±478.6	P<0.05
Apgar score 1 分值 6 点以下	2組 (3.9%)	13組 (21.7%)	P<0.05
Apgar score 1 分值 3 点以下	1組 (2.0%)	5組 (8.3%)	N.S
Apgar score 5 分值 6 点以下	0組	4組 (6.7%)	N.S
Apgar score 5 分值 3 点以下	0組	0組	N.S
血ガス pH	7.28±0.06	7.25±0.09	N.S
PO ₂	21.4±11.2	18.8±6.3	N.S
PCO ₂	45.0±10.1	47.4±11.5	N.S
呼吸障害	0例	4例 (6.7%)	N.S
重症妊娠中毒症	0組	1組 (3.3%)	N.S
リトドリン点滴以上の治療を必要とした症例	4例 (15.4%)	19例 (61.3%)	<0.05

呼吸障害：人工換気を必要としたもの

表 2. 両群間の比較 (MD 双胎)

	予防入院群	外来管理群	p 値
双胎数	15 例 (30 児)	13 例 (26 児)	N.S
年齢	29.9±6.2	28.0±4.3	N.S
妊娠歴	0.7±0.8	1.0±0.7	N.S
分娩歴	0.6±0.8	0.7±0.9	N.S
入院時期	25.1±8.5	28.5±4.5	N.S
分娩週数	36.4±2.3	34.4±4.4	N.S
児出生体重	2190.2±449.0	1986.4±585.5	N.S
Apgar score 1 分值 6 点以下	2 組 (11.7%)	7 組 (26.9%)	P<0.05
Apgar score 1 分值 3 点以下	0 組	5 組 (19.2%)	P<0.05
Apgar score 5 分值 6 点以下	0 組	5 組 (19.2%)	P<0.05
Apgar score 5 分值 3 点以下	0 組	3 組 (11.5%)	N.S
血ガス pH	7.29±0.06	7.29±0.06	N.S
PO2	24.6±17.4	26.1±12.4	N.S
PCO2	45.9±9.9	44.4±7.3	N.S
呼吸障害	0 例	10 例 (38.5%)	<0.05
重症妊娠中毒症	1 組 (6.7%)	2 組 (15.4%)	N.S
リトドリン点滴以上の治療を必要とした症例	7 例 (46.7%)	8 例 (61.5%)	N.S

平成11年度研究報告書

「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方」に関する研究

--- 双胎妊婦の母体合併症回避のために ---

研究協力者 佐藤郁夫, 水上尚典 自治医科大学 産科婦人科

研究要旨：双胎妊婦119例においてプロスペクティブに血中アンチトロンビンIII (ATIII) 活性, 血小板数, GOT, GPT, LDH活性を測定した。妊娠 30週以後, ATIII活性 (29~30週, 103±13%; 31~32週, 100±12%; 33~34週, 96±13%; 35~36週, 88±11%; 37週~, 82±13%) ならびに血小板数 (29~30週, 216±57×10⁹/L; 31~32週, 227±80×10⁹/L; 33~34週, 209±61×10⁹/L; 35~36週, 195±56×10⁹/L; 37週~, 184±52×10⁹/L) は漸減した。これら減少が激しかった (ATIII<80% and/or 血小板数<150×10⁹/L) 婦人の割合は週数依存性に増加した (31週, 2.7%[3/111]; 32週, 5.5%[6/109]; 33週, 9.6%[10/104]; 34週, 9.8%[10/102]; 35週, 16.5%[16/97]; 36週, 15.3%[13/85]; 37週~, 8.8%[6/68])。いずれも減少を示さなかった婦人, 少なくとも一方の減少を示した婦人, 両方とも減少を示した婦人が GOT/GPT高値 (>30 U/L) またはLDH高値 (>450 U/L) を示した頻度 (33~34週, 12%[8/66], 28%[5/18], 67%[2/3]; 35~36週, 19%[10/53], 56%[14/25], 63%[5/8]; 37週~, 5%[1/20], 36%[5/14], 50%[3/6]) は, これら減少が激しいと肝機能異常と溶血を合併しやすいことを示した。4例 (3.4%) は血小板数減少, GOT/GPT高値ならびにLDH高値を合併した。これらのことは多胎妊娠ではHELLP症候群を合併しやすいこと, HELLP症候群発症に先行して血小板数やATIII活性が減少することを意味している。多胎妊娠を管理するうえで血小板数ならびにATIII活性のモニターはHELLP症候群ハイリスク妊婦の同定を可能にし重症HELLP症候群を未然に防止するのに有用である。

分担研究者 池ノ上 克
宮崎医科大学産科婦人科学教授

A. 研究目的

生殖補助医療により双胎妊娠は増加している。双胎妊娠は児の周産期死亡率が高いだけでなく, 母体合併症も多い。HELLP症候群は母児生命を危険にさらす重篤な産科合併症であるがその頻度も高いことが予想される。最近, HELLP症候群発症に先行して血小板数やアンチトロンビンIII (AT-III) 活性が減少することが報告された。私共の作業仮説は以下のとおりである。もし, 双胎妊娠でHELLP症候群がおりやすいのであれば双胎妊婦は血小板数/AT-III活性減少を示しやすい。またこれらの減少を示した妊婦は肝機能異常を示しやすい。この点について, プロスペクティブに検討することを目的とした。

B. 研究方法

東北大学付属病院, 自治医科大学付属病院, 大阪府立母子保健総合医療センター, 聖隷浜松病院, 宮崎医科大学付属病院, 鹿児島市立病院の計6病

院で定期健診を受けていた妊婦中, 1998年4月1日現在, 妊娠20週未満の双胎妊娠であった119例を対象とした。これら妊婦に同意を得た後, 定期的に血小板数, AT-III活性, GOT, GPT, LDH活性を測定した。

C. 研究結果

1. 分娩週数の分布

119例の分娩週数分布は以下のようであった。30週未満分娩, 7例; 30週分娩, 1例; 31週分娩, 2例; 32週分娩, 5例; 33週分娩, 2例; 34週分娩, 5例; 35週分娩, 12例; 36週分娩, 17例; 37週分娩, 43例; 38週分娩, 17例; 39週分娩, 6例 (); 40週分娩, 2例。

2. AT-III活性ならびに血小板数の妊娠中推移

結果を表1に示す。AT-III活性, 血小板数ともに妊娠週数増加につれ減少した。

表1. 双胎妊娠におけるAT-III活性・血小板数の推移

週数	~26	29~30	31~32	33~34	35~36	37~
AT-III活性 (%)	101±14 (n=32)	103±16 (n=29)	100±12 (n=38)	96±13 (n=62)	88±11 (n=89)	82±13 (n=26)
血小板数 (×10 ⁹ /L)	220±63 (n=50)	216±57 (n=33)	227±80 (n=55)	209±61 (n=104)	195±56 (n=105)	184±52 (n=34)

3. Pregnancy-induced antithrombin III deficiency (PIATD) ならびに Gestational thrombocytopenia (GT) の妊娠週数別出現頻度

妊娠30週まで正常であったAT-III活性 (>80%) が減少し<80%となった場合 Pregnancy-induced antithrombin III deficiency (PIATD) と定義した。妊娠30週まで正常であった血小板数 (>150×10⁹/L) が減少し<150×10⁹/Lとなった場合 Gestational thrombocytopenia (GT) と定義した。妊娠30週までに血小板数<150×10⁹/Lを示した4例は血小板数の統計よりは除外した。結果を図1と図2に示す。

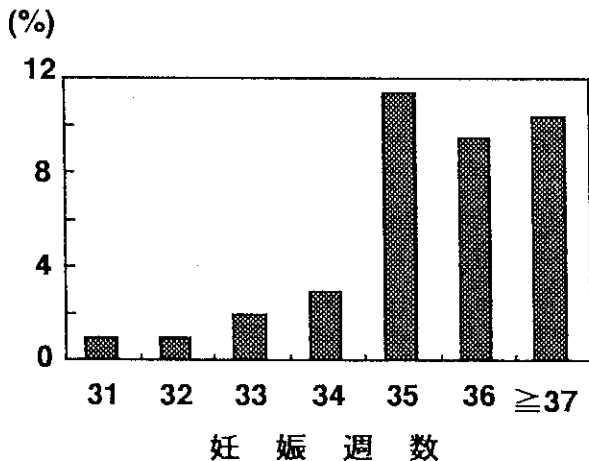


図1：双胎妊娠119例における妊娠週数別PIATD (AT-III<80%) 出現頻度

各週の母集団はN週以降分娩となった総数である。

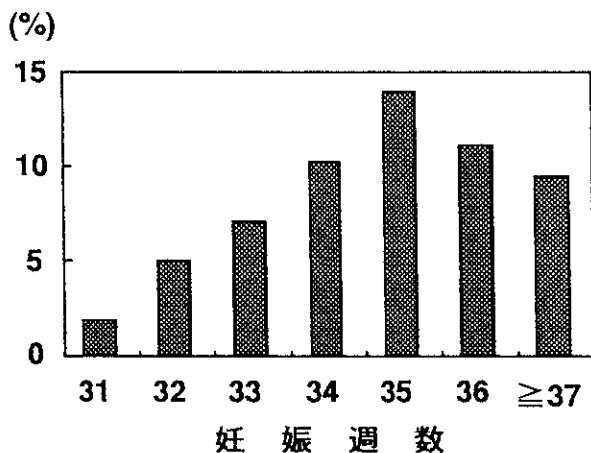


図2：双胎妊娠119例における妊娠週数別GT (血小板数<150×10⁹/L) 出現頻度

各週の母集団はN週以降分娩となった総数であるが30週前より血小板数<150×10⁹/Lを示した4例は分母、分子よりひいてある。

AT-III活性は妊娠が進むにつれ減少したためPIATD

出現頻度も妊娠が進むにつれ増加した。31週での出現頻度は0.9%であったが徐々に増加し35週には11.3%の婦人に認められた。その後はプラトーとなった。GTの出現頻度もPIATD出現頻度と同様であった。31週での出現頻度は1.9%であったが徐々に増加し35週には14%の婦人に認められた。その後はプラトーとなった。PIATD, GT少なくともいずれかを合併した婦人 (PIATD and/or GT) の頻度は以下のものであった。31週, 2.7% [3/111]; 32週, 5.5% [6/109]; 33週, 9.6% [10/104]; 34週, 9.8% [10/102]; 35週, 16.5% [16/97]; 36週, 15.3% [13/85]; 37週~, 8.8% [6/68]。

4. PIATD and/or GT合併 (少なくともいずれかを合併) 婦人, PIATD and GT合併 (ともに合併) 婦人における肝機能異常やLDH高値出現頻度

肝機能異常は正常であったGOT値 (<30U/L) ならびにGPT値 (<30U/L) がいずれか一方でも>30U/Lとなった場合とした。LDH高値は<380U/Lであった婦人が>450U/Lを示した場合とした。33~34週に計84名の婦人が, 35~36週に計78名の婦人が, 37週以後に計34名の婦人が1回以上測定されていた。それら婦人中 (Neither PIATD nor GT, PIATD and/or GT, Both PIATD and GT) の肝機能異常 and/or LDH高値 (少なくともいずれかを合併) 出現頻度を検討した (図3)。

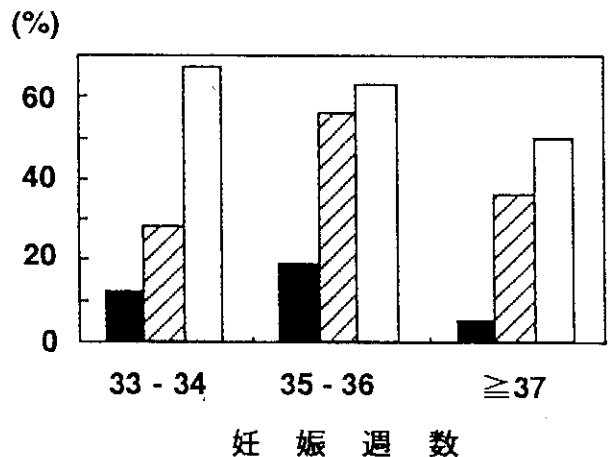


図3：PIATD (AT-III<80%)やGT (血小板数<150×10⁹/L) を有した婦人中における肝機能異常 (GOT>30 U/L and/or GPT>30 U/L) and/or LDH高値 (>450 U/L) の出現頻度

■, Neither PIATD nor GT; ▨, PIATD and/or GT; □, Both PIATD and GT.

いずれの妊娠週数においても Neither PIATD nor GT 群で最も頻度が低く, ついでPIATD and/or GT群,

Both PIATD and GT群で最も頻度が高かった。33～34週では Neither PIATD nor GT群 66名中 8名[12%]が肝機能異常 and/or LDH高値を示したのに比し、PIATED and/or GT群 18名中 5名[28%], Both PIATD and GT群 3名中 2名[67%]がそれを示した。35～36週では Neither PIATD nor GT群 53名中 10名[19%]が肝機能異常 and/or LDH高値を示したのに比し、PIATED and/or GT群 25名中 14名[56%], Both PIATD and GT群 8名中 5名[63%]がそれを示した。37週～では Neither PIATD nor GT群 20名中 1名[5%]が肝機能異常 and/or LDH高値を示したのに比し、PIATED and/or GT群 14名中 5名[36%], Both PIATD and GT群 6名中 3名[50%]がそれを示した。

5. HELLP症候群との関係

血小板数減少, GOT/GPT高値, LDH高値の3者を合併した婦人が4名(3.4%)存在した。これら4名の血液検査は34週, 35週, 35週, 36週におこなわれ結局, 全例が1週以内に分娩となっていた。4名の血液検査結果は以下の通りであった。血小板数, $113 \pm 17 \times 10^9/L$; AT-III活性, $65 \pm 18\%$; GOT, $49 \pm 21 U/L$; GPT, $31 \pm 15 U/L$; LDH, $605 \pm 51 U/L$ 。

D. 考察

双胎妊婦中には妊娠中, 徐々に血小板数減少やAT-III活性減少を示す婦人がかなりの割合で存在することが明らかとなった。そのため, 集団としての平均も徐々に減少した。単胎妊娠でもこれら減少を示す婦人が存在するがまれであるため, 平均では減少しない。双胎妊娠はこの点からも単胎妊娠とは異なっていることがわかる。これらの減少は何を意味するのか? AT-III活性, 血小板数ともに生命を維持するのに極めて重要な役割をになっており, これらのあるレベル以下までの減少は死亡に直結する。したがって, 生体は一定レベルに保つよう, 何重もの安全機構を備えているはずである。今回観察したような減少は妊娠によって誘発されるホメオシターシスの破綻を意味する。これら物質のレベルは産生と消費のバランスによって規定されており, 双胎妊娠末期には相対的消費過剰がおこりやすいことを意味している。双胎妊娠がヒトにおいて子孫を残すメジャーな方法となりえなかった1つの理由であろう(一度に2人の子供を残すのは母体生命維持という観点から危険過ぎる)。

これらAT-III活性, 血小板数の減少が激しかった婦人はそうでない婦人に比して肝機能異常やLDH値を指標とした溶血を示しやすかった。これは減

少の激しかった婦人はHELLP症候群になりやすいことを示している。4名の婦人がHELLP症候群の初期状態と考えられる血液検査結果を示した。これら4名の婦人はなにがしかの理由により1週以内の分娩になっており, そのために既報告のHELLP症候群例より軽症であったと考えられる。AT-III活性, 血小板数はともにある程度のフラクチュエーションはあるものの本質的には分娩まで減少し続ける。GOT/GPTも分娩まで上昇し続けるので早期の分娩はHELLP症候群を重症に至らせないで済む可能性が高い。

E. 結論

双胎妊娠では平均血小板数ならびに平均AT-III活性は30週以後, 徐々に減少する。これは減少を示す婦人の割合が多いためである(減少を示さない婦人もいる)。大きな減少を示す婦人はHELLP症候群になりやすい。したがって, 血小板数ならびにAT-III活性をモニターすることによりHELLP症候群ハイリスク妊婦の同定が可能である。また, 重症HELLP症候群発症を未然に防止できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minakami H et al: Association of a decrease in antithrombin III activity with a perinatal elevation in aspartate aminotransferase in women with twin pregnancies: relevance to the HELLP syndrome. *J Hepatol* 30: 603-611, 1999
- 2) Minakami H et al: HELLP syndrome. *JAMA* 281: 703-705, 1999
- 3) Minakami H et al: Relation between gestational thrombocytopenia and the HELLP syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 46: 41-45, 1998
- 4) Izumi A et al: Triplet pregnancy complicated by a gradual decline in antithrombin III activity and HELLP syndrome. *J Obstet Gynecol Res* 24: 275-279, 1998
- 5) Minakami H et al: Gestational thrombocytopenia: is it new? *Am J Obstet Gynecol* 175: 1676-1677, 1996

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

「わが国における生殖補助医療の実態とそのあり方に関する研究」

（分担）研究報告書

双胎妊娠初期における胎児・胎盤・臍帯・卵膜の超音波検査の評価について

（分担研究：双胎児の出生前評価に関する研究）

研究協力者 聖隷三方原病院産婦人科 宇津正二

研究要旨

平成9年度までの本分担研究では、我が国においては、3胎以上の多胎妊娠はハイリスクであるという認識は既に定着しているが、双胎妊娠に関してはまだ一般医家での取り扱いが多く、産科異常を発症してから母体搬送や新生児搬送されてくる例が後を断たず、結果的にNICUの保育器を占拠することにつながり、ハイリスク妊娠として認識されているとは言い難いと評価した。特に、1絨毛膜性双胎例（MD双胎）では双胎間輸血症候群（TTTS）などの妊娠中の産科的異常発症例が高頻度に認められており、双胎妊娠例には、妊娠早期から超音波での膜性診断を初めとする産科的初期評価を確実にいき、予測される病態に対応した初期管理が必要であることを再確認した。この結果を踏まえて、平成10年度には、双胎妊娠例における周産期の死亡率や有病率を低下させ、児の神経学的後遺症の発生を防止することを目的として、双胎妊娠に対する望ましい出生前評価法とその産科管理指針を作成した。さらに、本年度は、作成した産科管理指針に則ったプロトコルを用いて、本研究班の構成メンバーが所属する6施設において、平成11年1月～12月の期間中で妊娠20週未満に初診受け付けした双胎妊娠を対象に、各々の分担研究課題の出生前評価項目について前方視的検討に基づいた産科管理を行い、既に分娩を終了した116例（MD双胎：33例、DD双胎：82例、MM双胎：1例）で次のような結果を得た。本分担研究課題である双胎妊娠初期の超音波診断においては、経膈超音波診断装置を用いて妊娠15週までに111例（95.7%）、妊娠16～22週には3例（2.6%）がその膜性を確認できており、分娩前に膜性の不明であった双胎妊娠例は2例（1.7%）であった。最終的に子宮内胎児死亡や新生児死亡に至った例は232児のうちPotter症候群、18トリソミー、腹壁破裂+肺低形成の先天性奇形3例をふくむ5例と低い周産期死亡率（2.2%）で、妊娠32週未満の早産は7例（平均分娩週数：36週2日）であった。このように双胎妊娠では、高次施設で妊娠初期から膜性診断を確認した上で、流早産や妊娠中毒症、両児の発育不均衡、TTTSなどの予測される産科異常の発生に対する予防的な産科管理を重点的に行えば周産期死亡率や新生児有病率を低く抑えることが十分可能であることが証明された。この結果を踏まえて、双胎妊娠の母児の安全を確保するためには、全国的、または地方自治体単位に双胎妊娠初期からの登録制度を確立して、高次の周産期センターでの膜性判定やハイリスク妊娠管理が受けられるような経済的な援助や啓蒙教育が必要であると提言する。

A. 研究目的

双胎妊娠における母体と胎児の安全を確保するために産科管理上で必要な超音波検査項目を挙げ、双胎妊娠超音波検査のプロトコールを作成し、本分担研究班の構成メンバーが所属する施設で管理する双胎妊娠例を対象に、胎児および出生児に対する前方視的検討を行い、より良い双胎妊娠管理方針の提言を行うことを目的とした。

B. 研究方法

平成 10 年度の分担研究において作成したプロトコールを用いて本分担研究班構成メンバーが所属する 6 施設で、平成 11 年 1 月～平成 11 年 12 月の期間中に妊娠 20 週未満で産科初診を受け付け、かつ、膜性診断が確認出来るまでは毎週検査し、その後妊娠 20 週までは 2 週毎に、妊娠 20 週以降は毎週健診を行い、同期間中に分娩の終了した双胎妊娠例について、胎児、胎盤、臍帯、羊水、卵膜に関する妊娠初期超音波検査法を設定し、前方視的検討を行いつつ、その分娩時期や分娩方法、出生児や分娩後の胎盤、臍帯、卵膜などの肉眼所見と胎盤表面の吻合血管の有無などの結果のデータ集積を行った。

基本的には、妊娠初期には経膈超音波診断装置を用いて、いかなる場合でも多胎妊娠であるかもしれないということを念頭に置いて、子宮内の 3 次元の立体構築を認識しながら超音波検査をおこなうこととし、妊娠中期には切迫早産兆候、胎児推定体重や羊水量の不均衡、胎児心不全兆候などを見逃さないように注意した。具体的な観察項目を以下に示す。

【妊娠初期著賦超音波検査】

- (1), 双胎妊娠の診断は妊娠何週になされたか
vanising twin はあったか

- (2), 妊娠週数の確認は正確か

胎児頭殿長(CRL) (mm/W)

胎児大横径(BPD) (mm/W)

- (3), 膜性の診断は確実か

(妊娠 4～7 週)

胎囊の数と相互位置関係

(妊娠 6～8 週)

胎囊内の胎児数、心拍動、卵黄嚢数

(妊娠 7～9 週)

胎囊内の羊膜嚢の形態と数

(妊娠 9～13 週)

絨毛膜無毛部(隔壁)の厚さと辺縁部の形状

DD (W) 所見 ()

MD (W) 所見 ()

MM (W) 所見 ()

膜性不明

- (4), 胎児形態異常の有無 (W)

- (5), 妊娠初期子宮頸管所見

内診所見と経膈超音波検査での子宮頸長

開大 cm、 子宮頸管長 cm

【妊娠中期超音波検査】

- (1), 胎盤の異常の有無 (W)

- (2), 臍帯の異常の有無 (W)

胎児 1 (辺縁・卵膜) 付着 (無、有)

過捻転 (無、有、ピッチ:)

血管狭窄、拘扼 (無、有)

胎児 2 (辺縁・卵膜) 付着 (無、有)

過捻転 (無、有、ピッチ:)

血管狭窄、拘扼 (無、有)

臍帯相互巻絡の有無 (W)

- (3), 胎児形態異常の有無(胎児 1、2)

(W 確認)

- (4), 推定体重 IUGR の有無と不均衡

胎児 1 (g/W) IUGR AGA

胎児 2 (g/W) IUGR AGA

不均衡 (無、有 W から %)

- (5),羊水量異常の有無と不均衡
一児羊水過多(無、有 Wから)
- (6),臍帯動脈血流波形の異常の有無
胎児1(無、有)
胎児2(無、有)
胎盤表面短絡血流の確認(W)
- (7),胎児水腫の有無(胸水、腹水、浮腫/W)
- (8),胎児心不全の有無
PLI異常(0.4以上)
胎児1(無、有 Wから)
胎児2(無、有 Wから)
fractional shorteningの異常
胎児1(無、有 Wから)
胎児2(無、有 Wから)
心室中隔の厚さの異常
胎児1(無、有 Wから mm)
胎児2(無、有 Wから mm)
心胸廓面積比(CTAR)の異常
胎児1(無、有 Wから %)
胎児2(無、有 Wから %)

(平成10年度分担研究報告書より抜粋)

以上のような双胎妊娠に対する超音波観察確認項目を設定し、6施設で合計116例の双胎妊娠の産科管理と出生児の評価を行った。

(倫理面への配慮)

如何なる場合も母児の生命を最優先し、当該施設での周産期管理が困難であると予測されるようなハイリスク症例の場合は、さらに高次の周産期センターに母体搬送することを躊躇しないことを原則とした。

C. 研究結果

本研究期間中に妊娠20週未満で東北大学(11例)、自治医科大学(37例)、鹿児島市立病院(21例)、大阪府立母子総合医療センター(19例)、聖隷三方原病院(13例)、宮崎医科大学(15

例)の6施設の産科婦人科に受診し分娩まで至った症例は合計116例(MD:32例、DD:83例、MM:1例)であった。

【妊娠初期の超音波診断と産科管理】

双胎妊娠の診断は、外来初診や他院よりの紹介が遅かった3例を除く113例では妊娠13週以前に診断されていた(平均 8.33 ± 2.51 週)。さらに、膜性診断については他院よりの紹介が遅かった2例を除いて2絨毛膜2羊膜性双胎妊娠(DD 双胎)83例ではほとんどの例が妊娠12週未満に子宮内の2個の胎嚢、または厚い廓壁の存在で確認されていたが(平均 8.24 ± 2.03 週)、16週の紹介時に診断した1例と、娩出後まで不明であった1例が存在した。32例の1絨毛膜2羊膜性双胎妊娠(MD 双胎)でも1個の胎嚢内の2つの胎芽拍動と薄い隔膜の存在などで妊娠15週までにほとんど確認できていたが、紹介時期の15週、16週、19週に初めて判明した3例と、既に判定困難になっていた1例が存在し、全般的にはDD双胎例よりも膜性診断の時期は1週間おくれる傾向が認められた。(平均 9.71 ± 3.32 週) また、1絨毛膜1羊膜性双胎妊娠(MM 双胎)の1例は妊娠7週で判定可能であったが、その後も毎週観察して確認した。超音波所見による切迫流産の診断で治療のために入院管理したのは6例で平均 15.17 ± 1.95 週であった。

また、予防的頸管縫縮術は自治医科大学の34/37例と聖隷三方原病院の5/13例に対して行われており、実施時期は 13.25 ± 1.65 週(マクドナルド氏法33例：シロッカー氏法6例)であった。

【妊娠中期の超音波診断と産科管理】

胎児の推定体重に $-2.0SD$ 以上の遅れや両児間の推定体重に20%以上の不均衡が存在したDiscordant twinの例はDD7例とMD3例の

計 10 例に認められた。

胎盤では MD 双胎の 1 例で超音波輝度が明らかに 2 分されていた異常例以外特別な所見はなかったが、臍帯では、胎盤の辺縁付着例が 15 例、卵膜付着例が 2 例に認められた。

臍帯動脈の血流異常は 3 例、下大静脈の PLI や心収縮率の異常などの胎児心不全症状は 2 例に認められた。羊水量は 13 例で両児間の不均衡が認められたが、実際に羊水穿刺や羊膜穿破を行ったのは 2 例であった。

また、聖隷三方原病院では本研究のプロトコルで超音波検査を行い、産科管理している過程で 5 例の MD 双胎のうち 3 例に双方向性に変動する胎盤表面の動脈-動脈吻合血管の短絡血流破形を記録し、その血流方向の不均衡さと胎児心胸廓比、下大静脈 PLI 値が実時間的に異常変動する様子を観察することによって TTTS の発症を事前に検知する基準を設定し、分娩後の児と胎盤表面の所見とで検証した。

切迫早産の治療のために入院したのは 28 例で平均 30.96 ± 2.78 週、その他 IUGR や TTTS、妊娠中毒症などの治療目的の入院は 7 例で平均 26.14 ± 11.32 週であった。また、症状発現前に予防的入院で管理したのは 50 例で平均 29.84 ± 3.74 週であった。一方、外来管理だけで特別な入院治療を必要としなかった例は 10 例存在した。

【双胎妊娠例の分娩および児の結果】

以上の初期診断から徹底した産科および周産期管理によって今回の 116 例の双胎妊娠中

経膈分娩 35 例(30.17%)

(正期産第 1 子のみ)

(正期産第 2 子のみ)の DD 2 例を含む

(妊娠 32 週の DD 例は第 1 子のみ)

選択的帝王切開分娩 71 例(61.20%)

緊急帝王切開分娩 11 例(9.48%)

(妊娠 32 週の DD 例は第 2 子のみ)

妊娠 32 週未満の早産例は、

自然の経膈分娩をした例は

妊娠 26 週と 29 週の DD 2 例

妊娠 30 週の MD 1 例、

(自然陣痛発来を抑制できないため)

選択的帝王切開術で分娩した例は

妊娠 27 週と妊娠 29 週の DD 2 例、

(前期破水と母体の肺水腫発症のため)

緊急帝王切開で分娩した例は

妊娠 31 週の MD 2 例

(TTTS が発現したため)

全体では経膈分娩 3 例

選択的帝王切開分娩 2 例

緊急帝王切開分娩 2 例

の計 7 例(6.03%)であった。

妊娠 32 週から 36 週未満の早産例は、

自然の経膈分娩した例は

妊娠 32 週、34 週× 2、35 週の DD 4 例

妊娠 35 週の MD 2 例

選択的帝王切開術で分娩した例は

妊娠 32 週× 2、33 週× 2、34 週× 3

35 週× 3 の DD 10 例

妊娠 32 週、34 週、35 週の MD 3 例

緊急帝王切開で分娩した例は

妊娠 32 週第 2 子、35 週× 2 の DD 3 例

妊娠 35 週 の MD 2 例

全体では経膈分娩 6 例

選択的帝王切開分娩 13 例

緊急帝王切開分娩 5 例

の計 24 例(20.7%)であった。

妊娠 36 週以降の双胎妊娠正期産は

自然の経膈分娩をした例は

DD 11 例

MD 5 例

誘発の経膈分娩をしたのは

DD 6 例

MD 4 例

選択的帝王切開術で分娩したのは

DD41 例

MD14 例

MM 1 例

緊急帝王切開術で分娩したのは

DD 3 例

MD 1 例

全体では経膈分娩 26 例

選択的帝王切開分娩 56 例

緊急帝王切開分娩 4 例

の計 86 例(74.13%)であった。

116 例の双胎妊娠全体の分娩週数の平均は

36.18 ± 2.45 週であった

出生児の結果

116 例の双胎妊娠の出生児 332 児のうち周産期死亡例は、髄膜瘤、腹壁破裂、肺低形成の複合奇形、Pottar 症候群、18-trisomy の 3 児の先天異常児と、原因不明の 1 児 IUFD の 4 児のみですべて DD 双胎の 1 児例であった。全 332 児の出生時平均体重は

2240.78 ± 436.54 g であった。

出生時の体重が 1000g 未満であったのは、妊娠 26 週に経膈分娩した 950g と 982g の DD 双胎 1 例の 2 児だけであった。

出生時体重が 1500g 未満の児は 13 児で 30 週の MM 例と 27 週、29 週の DD 例では両児共であったが、その他の 9 児は臍帯の辺縁付着や卵膜付着、過捻転などの臍帯異常が存在した 4 例を含む不均衡例の 1 児であった。

出生児 231 児のうち 89 児(38.9%)は NICU に入院(平均 20.31 日)となったが、呼吸管理を必要としたのは 23 児(9.91%)で、人工換気の期間は平均 3.87 日であった。

頭部超音波検査では

脳室内出血は 3 児に、

脳室周囲高輝度域(PVE-2)は 2 児に、

(PVE-1)は 15 児に

頭部 CT、または MRI 所見では

脳梁欠損が 1 児

左後頭葉の形成不全が 1 児

硬膜下血腫と脳室周囲白質軟化症が 1 児

前頭葉の低吸収域が 1 児

脳質周囲白質軟化症(PVL)が 2 児に

認められたが、現在までのところ明らかな神経学的後遺症を認める児は存在しない。

分娩時の胎盤、臍帯、卵膜の肉眼所見

娩出後の胎盤と卵膜は肉眼的、または病理学的に観察して膜性を確認したが、胎内診断出来なかった 2 例は DD と MD の 1 例ずつであることが判明した。臍帯の胎盤への付着部位は全体で 232 児のうち 9 児の臍帯が辺縁付着で、5 児の臍帯が卵膜付着であったが、胎内診断どおりであったものは辺縁付着の 3 例と卵膜付着の 2 例であった。

また、32 例の MD 双胎中 14 例の胎盤表面には両児間の隔膜を横断して走行する吻合血管が肉眼的に明らかに認められ、そのうち 4 例が TTTS を発症し緊急帝王切開による出産であった。結果的には、この 8 児も含めて、児の周産期予後は重篤な異常や後遺症を残すことなく NICU での新生児管理を終了することができた。

D. 考察

今回の本研究班の取組は、ハイリスク妊娠である双胎妊娠の母児の安全を確保し、如何なる障害や後遺症も残さない出産を目指すために、双胎妊娠管理に必要な検査項目と、妊娠、周産期管理の理想的な体制作りを行った。

このプロトコールに則った周産期母児管理によって、116例の双胎妊娠中の周産期死亡は、DD 双胎妊娠で認められた先天異常の3例と原因不明の妊娠中期の1児胎内死亡の合計4例だけで、正常形態児の損失は無かった。従来より1絨毛膜性双胎妊娠の重大な周産期異常として TTTS の治療や管理、さらには発症予防などが重大な周産期医療上の課題として論じられているが、特に1絨毛膜性双胎妊娠に対しては、早期から児発育の不均衡や羊水量の不均衡、胎児心不全の初発症状などを重点的に且つ頻回にチェックすることによって、TTTS 発症を予知したり、予防したり回避することが充分可能であることも立証した。また、32 週未満の早産例は7例(6.03%)、32～36 週未満の早産例は24例(20.17%)あり、合わせて62児(26.72%)の早産未熟児と、正期産で緊急帝王切開で出生した4例8児の合計70児のハイリスク新生児が存在したが、頭部超音波所見や CT、MRI 所見上若干の異常は認める例も存在したが、現在までのところ全例とも神経学的な後遺症もなく順調に生育中である。

今回のこの双胎妊娠児の出生前評価に関する研究において構築した双胎妊娠に対する周産期検査システムと周産期母児管理指針は、双胎妊娠の母児の安全を確保するための基本的なモデルとして充分有用であることが確認できた。

E. 結論

これまでの本班研究の結果からも明らかのように、本来ハイリスク妊娠である双胎妊娠の一般的な産科管理においては、できるだけ初期から双胎妊娠であることを確認して、さらに妊娠早期から2次または3次の高次施設

に紹介して経膈超音波診断装置を用いて確実に膜性診断を判定し、特に1絨毛膜性双胎妊娠例は NICU 施設を備えた高次の周産期センターでの予防的な管理を含めた周産期多胎妊娠集中管理を徹底することが母体と児の安全を確保するための根本的な方策であることが確認できた。

全体的な構想としては、全国規模、または地方自治体規模で、双胎妊娠の登録制度を発足させ、妊娠初期からの徹底的管理を図ることが望まれる。さらに、ハイリスク妊娠である多胎妊娠の妊婦には、高密度な産科・周産期医療が享受出来るように、妊婦健診の無料券や補助券をハイリスク度と胎児数に見合った回数分を配布し、経済的な援助から始める必要があると提言する。具体的には、多胎妊娠であることを登録すると、妊娠初期の膜性診断を確認するために特定の高次周産期センターにだけ認可された無料券を供給し、その後の健診は単胎妊娠の2倍分の無料健を添付するというような方策が、「健やか親子21」や少子化対策の「新エンゼルプラン」などの計画に参画させてもらえることを切に期待するところであります。

F. 研究発表

1. 学会発表

超音波による MD 双胎妊娠の胎盤表面吻合血管の観察と吻合部異常血流破形の評価、第35回日本新生児学会、1999、高松

超音波による胎盤表面吻合血管と短絡血流波形の観察と TTTS 発症の予知、予防
第 回産婦人科 ME 学会、1999、大阪

平成 11 年度厚生省心身障害研究

「不妊治療の在り方に関する研究」

前方視的研究による、%discordancy から見た双胎児の予後

(分担研究：多胎妊娠の管理に関する研究)

分担研究報告書

研究要旨

昨年度までの研究により、双胎における、絨毛膜性による発育の違いを明らかにし、おのおのに関する、発育標準曲線を提示した。それによると、胎児の評価は体重の絶対値によるのではなく、%discordancy を指標とするこの妥当性が示唆された。本年度の研究では妊娠早期から双胎の管理方針を決め、intensive に前方視的(prospective)な管理をすることの臨床的妥当性につき検討した。本研究を分担する 4 施設で分娩となった 125 例の双胎妊娠分娩につき、胎児体重の%discordancy を算出、その予後との関係、および膜性との関係を調査した。それによると、膜性による%discordancy の違いはなく、出生妊娠週数の違いも見られなかった。一般的には一絨毛膜性双胎の予後不良が言われているが、本研究におけるように、intensive な管理をすることにより、改善がみこまれる。

研究協力者：東北大学医学部産婦人科

岡村州博

共同研究者：東北大学医学部産婦人科

高橋 剛

妹尾匡人

研究目的

昨年度までの本研究により、膜性の違いによる、双胎胎児の発育の特徴が明らかとなった。これらを図 1~3 に示す。それによると、concordant twin は一絨毛膜性、二絨毛膜性ともに、単胎における胎児の発育曲線の

標準である、仁志田らの曲線の範囲内の成長を遂げることが明らかになった。一方、二絨毛膜性 discordant twin の特徴は大きい児の成長は妊娠経過中は仁志田の曲線内で推移するが、妊娠 32 週頃より、小さい児の発育が停滞し、双胎間に discordancy が生

じてくることである。また、一絨毛膜性双胎においては妊娠 20 週頃にはすでに、discordancy が認められる例、妊娠の経過とともに徐々に discordancy が生じる例、さらには妊娠 29 週以降急激に discordancy が生じる例の 3 型があるように思われた。一絨毛膜性双胎においては妊娠早期より discordancy が生じている例があるが、これは双胎間輸血症候群に分類され、予後も不良であることが示唆される。そこで、本研究では妊娠早期より管理することにより、一絨毛膜性双胎の予後を改善できるかを前方視的研究を行ったのでその結果から管理方法の妥当性につき考察した。

研究方法ならびに結果

東北大学、自治医科大学、聖霊浜松三方が原病院、大阪府立母子総合医療センター、宮崎医大、鹿児島市立病院の 6 施設において妊娠初期に登録した双胎例 125 例につき膜性別に、分娩週数、出生体重、%discordancy、1 分、5 分アプガースコア、ならびに早期新生児予後について検討した。一覧を図 4 に示す。

図 5 に膜性別に出生時の妊娠週数を比較したものを示すが、両者で有意

な差は認められなかった。

一方、図 6 に示すごとく %discordancy も MD でやや高い傾向は示すものの有意な差は無かった。

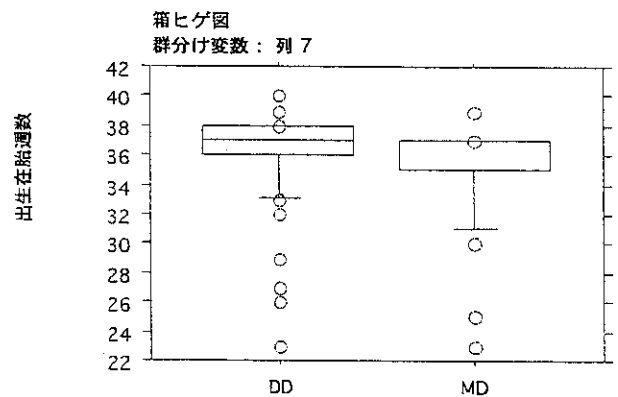


図 5

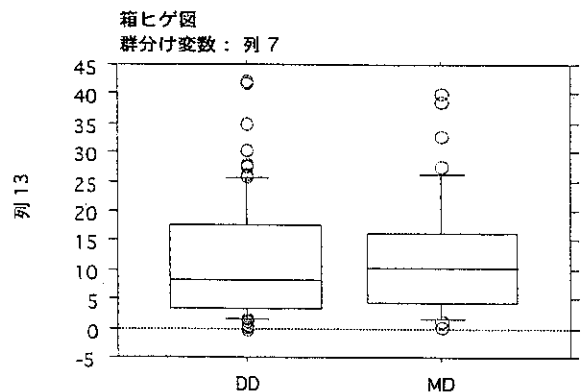


図 6

しかしながら、20%以上の discordancy を認める例は MD では 38 例中 9 例 (23.7%) であったのに対し、DD では 87 例中 16 例 (18.4%) で MD が多かった。20%以上の discordancy があるものについて検討したが、その出生時の妊娠週数は DD で 35.8 週、MD では分散が大きいものの 33.6 週で有意な差はなかった。アプガース

コアに関しても膜性、discordancy の程度による相違は認められなかった。さらに、児死亡は125 妊娠250 胎児において5 例に認められた。このうち discordancy 群では4% (2/50) であり、非 discordancy 群では1.5% (3/200) であったが、膜性の違いは認められなかった。

結論

双胎の膜性診断を早期に行い、集中的に管理することにより、従来から予後不良といわれている一絨毛膜性双胎も二絨毛膜性双胎と同様な予後を期待できることが示唆された。

図 1 concordant twin の成長曲線

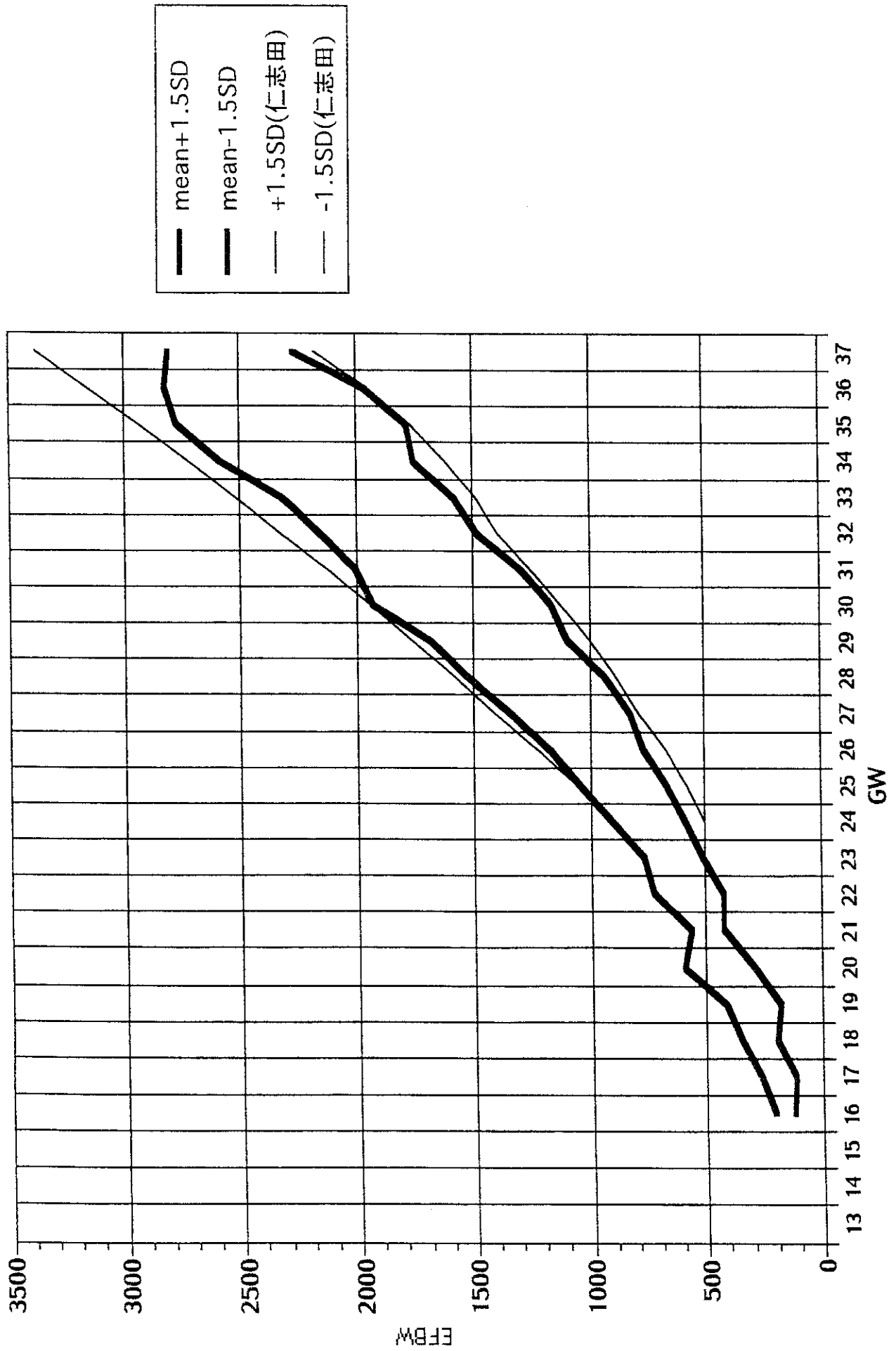


図2 Discordant DD twinの成長曲線

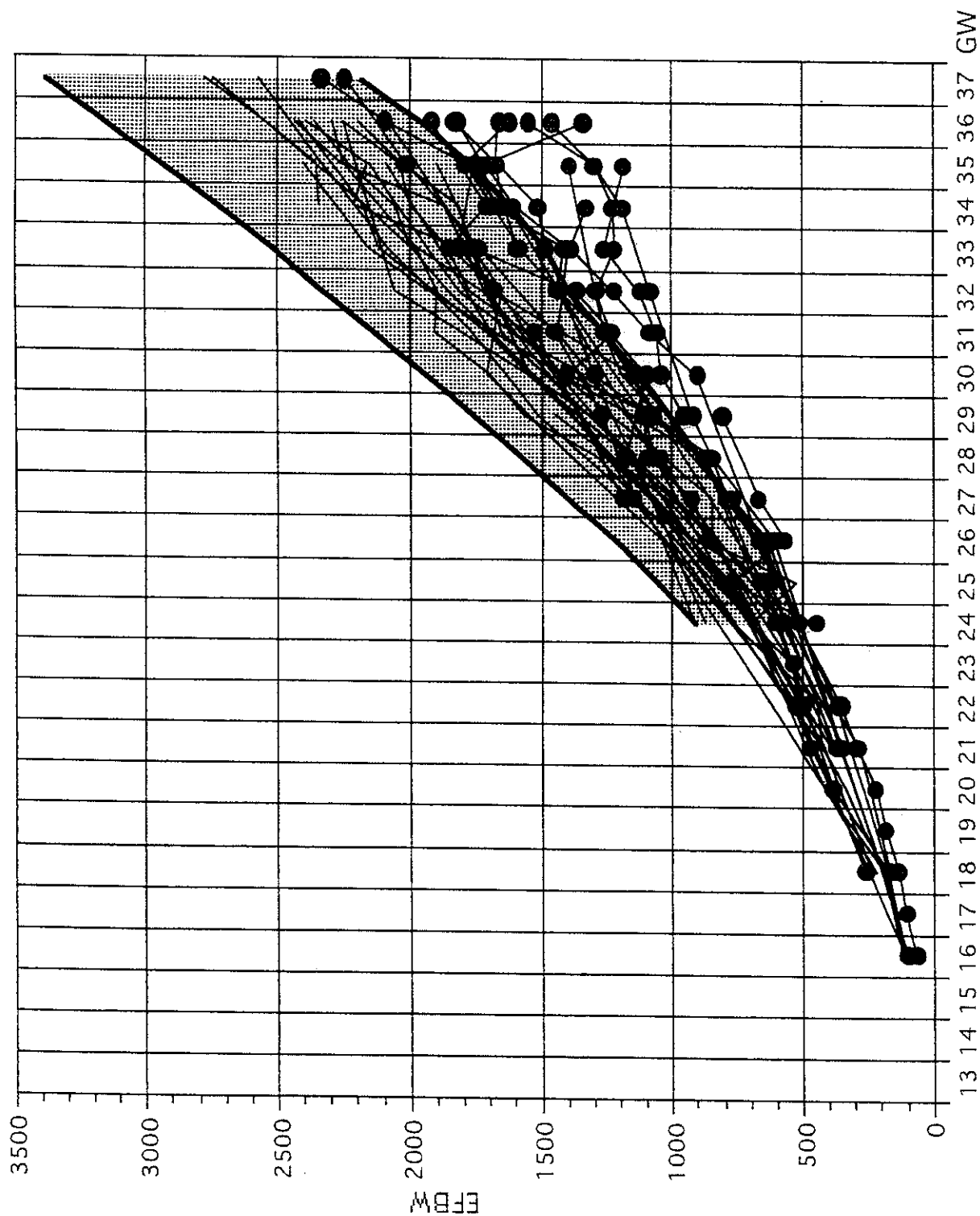


図3 Discordant MD twin の成長曲線

