

分, mononuclear cell 成分) によりなされるが, 経腸栄養が不可な胎児期にはその信頼性は低く, 胎児 chylothorax の確診は困難である. 胎児水腫と並ぶ重篤な合併症である肺低形成の発症は, 後述する胎児胸腔減圧術の重要な適応と考えられる. しかし注意すべきことは, いわゆる genetic syndrome で胎児 PE を発症するもののあること, aneuploidy 合併 (特に trisomy 21, そのほか Noonan syndrome, Turner syndrome) が胎児 PE の約 5.8~7% でみられたとする報告<sup>3) 4)</sup> のあること, あるいは胎児 viral infection が PE をきたし得るという事実である. いずれも上記胎児胸腔減圧術の適応外と考えられることから, 胎児 karyotyping, (母体の) 血型や抗体検査, TORCH 抗体スクリーニング, parvovirus B19 検査や血中胎児細胞のチェックに加え, (胎児の) CMV 感染等 viral infection のチェックも治療適応の決定上重要である.

### 胎児 PE の病態生理

胎児 PE, 特に tension hydrothorax の存在は, すでに述べた通り縦隔臓器 (vena cava の閉塞, 心臓圧排) への圧迫から, 胎児水腫を引き起こす. その原因は, 片側性 PE では mediastinal shift と大血管の kinking, 静脈還流障害が主体であり, 両側性 PE の場合には心臓への直接的圧迫 (tamponade effect, 心拍出量低下) である. Bigras ら<sup>9)</sup> は, 胎児 PE 33 例の検討において “effusion ratio” という指標を新たに導入し (PE 領域断面積の胸腔断面積に対する比率), 胎児心エコーにてそれらの循環動態を詳細に検討している. その結果, 特に水腫合併例では effusion ratio が上昇しており, 左室や肺動脈弁径, また大動脈血流速度の減少を認めたと報告している. したがって, 胎児 PE では effusion ratio が高いほど, 胎児心構造 (左室, 右室, 肺動脈弁, 大動脈弁) の圧迫ひ

いては循環動態の障害をきたすことが強く示唆された. また, 他の報告でも<sup>9)</sup>, 肺葉外肺分画症に PE を伴った胎児で, Doppler 血流評価上脳血流抵抗低下, 大動脈・肺動脈血流速度減少, 下大静脈逆流を認めた症例に対し thoracentesis を施行した結果, mediastinal shift の改善とともにこれら fetal vascular bed での血流改善がみられたとしている.

## 胎児 PE の Natural History と予後因子

### 1. Natural history と予後

胎児 PE の natural history に関する情報<sup>7) 8)</sup> は, 胎児期から周産期, さらに出生後にわたる PE への広範かつ深い理解とともに, 児の家族に対するカウンセリングのうえできわめて重要である<sup>9)</sup>. 胎児 PE は, 早ければ妊娠 8 週過ぎには超音波診断されるが, その際には pericardial effusion 等との鑑別が重要である. 胎児 PE は子宮内で自然寛解 (spontaneous resolution) する場合もあり (片側, 両側), 一般に少量・片側性の isolated PE では良好な予後も期待できるが, 合併異常を有する場合は胎児水腫の有無にかかわらず予後は不良である. 胎児 PE の周産期経過を左右する因子として従来種々のものが提唱されてきたが, 少なくとも胎児水腫の合併は確立された予後不良因子と考えてよく, 特に妊娠 32 週未満の発症例でこれを認める場合, その周産期死亡率は 36~46% に達するといわれる. これに対し, PE 量の多寡, 羊水過多の有無, 分娩経路などは, 異論もあるが予後を有意に左右する因子とは必ずしも考えられない.

### 2. PE の予後因子とその解析結果

子宮内での自然寛解は, 胎児 PE (fetal hydrothorax, fetal chylothorax) の 124 例を解析 (meta-analysis) した Weber, Philipson の報告<sup>7)</sup> では (妊娠中絶の 10 例を除き) 約 9.6% に見られている (全例が生存). 同時にこの報告は, 胎児 PE の全体の死亡率が 46% にも達す

ることを指摘している。さらに、予後を良好たらしめる因子には、妊娠31週以降の分娩、胎児水腫を合併しないこと、何らかの出生前治療(thoracentesis, thoracoamniotic shunt)が行われていることが挙げられ、その一方で他の因子(性別、羊水過多、PE発症側 unilateral/bilateral, 分娩経路)は必ずしも予後を反映しないと結論している。その後の胎児PEに関する集計報告としては、primary PEの204例を解析したAubardらの報告<sup>9)</sup>が注目される。この集計例の特異的な点は、74%が両側性(片側性発症では左右差なし)で頻度上性差を認めなかったこと、3/4の症例が3rd trimesterに発症していたこと等にある。この集計で、妊娠中絶例を除く198例中の39%、15%に、おのおのthoracoamniotic shunt, thoracentesisが施行されており、全体の胎児死亡率は35%(69/198)であった。注目されるPEの自然寛解率は22%(多量のPE貯留例、胎児水腫例も存在)である。この自然寛解をきたした症例の特徴は、多くが2nd trimester発症の片側例で、羊水過多や胎児水腫を伴っていないことであった。この報告においては、何ら子宮内治療を加えなかった89例(全体の45%で死亡率は39%)の経過をもとに、予後を不良とする4つの因子—胎児水腫の存在、未熟児分娩(分娩時は周産期死亡例で平均約32週、新生児期生存群で平均約35週)、両側性発症、自然寛解傾向の欠如—が導き出されたが、性別、PE診断の妊娠週齢、羊水過多の有無は予後因子とは見なしえなかった。しかし、さらに行われた多変量解析の結果では、胎児水腫合併のみが最終的に予後予測因子と評価されている。その胎児水腫合併例の治療成績をみてみると、thoracentesis, thoracoamniotic shunt施行群ではおのおの19%、63%が救命されており(未治療群では17%)、治療手段としてはシャント施行が優っていた。さらに2005年に入り、isolated/primary PE 18

例を詳細に解析したKlamらの報告もみられる<sup>9)</sup>。この検討結果では、PE volumeの増量、胎児水腫発症が予後を不良とすること、PEの診断時週数、両側性発症や羊水過多の有無は予後因子とはいえないことが示唆された。しかし、さらに行われた回帰分析結果では、PE貯留量の経時的増加、effusion ratio(前述)のみが独立性の予後不良因子と判断されている。

### 胎児胸水の治療(胸腔減圧術)

以上から、もし胎児PEが妊娠の晩期(妊娠32週以降)に発症した場合、その一般の方針としては保存的観察か、分娩時resuscitation(新生児呼吸障害の予防)のための胸腔穿刺排液(分娩直前ないし直後)の選択されることが多い。保存的経過観察中の水腫徴候出現時は、早期娩出を図る(帝切分娩は産科的適応のある場合に限る)。もし胎児PEが2nd trimesterに発症した場合は、胎児水腫や肺低形成のリスクがあることから、胎児胸腔減圧術も積極的に考慮される。

#### 1. 胎児PEとシャント術

胎児PEでは、予後改善のため時に子宮内治療(主に超音波ガイド下の胎児胸腔減圧術、すなわち、thoracentesis/pleurocentesis, ないしthoracoamniotic/pleuro-amniotic shunt)を必要とする場合が存在し、上記の報告<sup>9)</sup>では胎児水腫がみられる場合、特に妊娠32週未満でその必要性が高いとされている。それは、本シャント術施行が3rd trimesterに到達させるまでの妊娠継続上有用で、非シャント症例に比べ児生存率を高めることが期待されるためである<sup>10-14)</sup>。しかし、同時にこのシャント留置が胎児の蛋白喪失(hypoproteinemia)による胎児水腫/placental edemaの増悪をきたしたとする報告<sup>15)</sup>もみ過ぎしえない。本シャント術によるPEの長期drainageに関する最初の報告(1988)は、この手技の臨床的有用性を示唆するものと

して注目を集めた<sup>10)</sup>。手技的に両側性 PE に対しては、左右胸腔に別々に処置の行われる場合がある。しかし報告によっては、たとえ両側性 PE であっても一側胸腔のみのシャントドレナージが有効であったとする報告は興味深い<sup>16)17)</sup>。さらに、本シャント留置による胸腔内減圧が、胎児心不全（水腫）のみならず肝うっ血をも軽減し、それにともない肝蛋白質合成の改善をもたらすとの考察も示唆に富むものである<sup>16)</sup>。本シャント術は技術的には妊娠 16～17 週以降には可能であり、双胎の一方（妊娠 17 週）に施行され成功したとする報告もみられる<sup>18)</sup>。

## 2. シャント術の目的と適応, 合併症

この子宮内治療の目的とするところは、胎児期の羊水過多ないし水腫を軽減せしめること、長期の胸腔減圧により肺低形成の進展を防止すること、および分娩時の児 resuscitation を容易とすることにある。これまでのところ、保存的治療から子宮内治療に移るうえでの普遍的な criteria は明確ではない。しかし、以下のポイントは子宮内治療の適応決定上重要である。すなわち、胎児超音波精査や MRI 検査 (ultrafast MRI) にて他の形態的異常がみられず (胎児心エコーの結果でも正常)、さらに (羊水検査が可能な場合は) karyotype に問題がなく、かつ virus 感染陰性ということである。さらに、比較的低侵襲と考えられる胎児胸腔穿刺 (thoracenteses) を 1～2 回施行した後に胸水が急速に再貯留する場合も、長期的ドレナージを目的とした本 shunt 留置 (mid-thoracic region; double-pigtail catheter, double-basket catheter) の適応といえよう。本シャント留置には合併症も種々報告されており、特異的なもの<sup>15)19)20)</sup>もみられるが、多くは本シリーズのなかで胎児肺腫瘍 (macrocytic CCAM) の項ですでに述べたもの<sup>21)</sup>と基本的に異なるものではなく、本シャントの施行には十分な注意と手技的熟練が求められる。

## 3. 肺低形成防止とシャント術

さらに、絶対的治療適応である胎児水腫徴候の存在と並び、肺低形成の発症を防止することも重要な治療適応となる。肺低形成発症のリスク判断基準にも普遍的なものは存在しないが、特に妊娠 24 週未満での PE 診断例 (肺の発達過程上 canalicular period 前半までの PE 発症)、高度の mediastinal shift (両側肺圧迫あるいは食道圧迫・嚥下障害/羊水過多症を呈する程) の場合にそのリスクが高いことが知られている。したがって、妊娠 28 週以降では肺圧迫にても重篤な肺低形成をきたし難いことを考えあわせ、妊娠 30 週未満の症例では当面本シャント術を考慮してもよいと思われる (治療により肺の拡張が認められる場合には、一般に予後は良好である)。

## 4. シャントの成績に関する最近の報告

最近の thoracoamniotic shunt の成績については、先の Klam らによるもの<sup>24)</sup>のほか、Wilson らによるものがその動向をとらえるうえで参考となる<sup>22)</sup>。ただし、この報告を含めた文献的検討からは、周産期予後を予測するうえで有用なシャント前要因の同定は困難である。Wilson らの報告においては、胎児 PE の 9 例に対し本シャント術が施行されている。このシリーズにおいては性別で男児優位 (8 例) であったが、片側発症 6 例 (両側発症は 3 例) のなかでは、左右いずれかの優位性は認められない。PE 診断時の妊娠週数は平均 22 週であり、経過観察中の適応評価をもとに (胎児水腫 3 例、羊水過多 6 例; ただし胎児水腫/羊水過多の両者合併例はない)、シャント留置は平均 26 週で施行されている (3 例では複数回の repeat shunt)。そのシャント留置期間は 7 週間 (平均) で、分娩時妊娠週数は 33 週 (平均) となっている。本シリーズでのシャント留置報告には、macrocytic CCAM の 10 例も含まれているが (全 19 症例; シャント留置 26 回)、全

体のうち胎児水腫を呈した9例(PE 3, CCAM 6)のうち7例(78%)と高率にその治癒をみており, シャントの有用性は高いと考えられる。シャントを留置した胎児PEの9例中5例(56%)が早期産(37週以前)となっているが, Wilsonらはシャント留置が妊娠期間の(3<sup>rd</sup> trimesterまでの)延長に有効であったと判断している。また, シャント留置での救命は6例(救命率67%)であったことから, 本シャント施行の成績は, 従来の文献上の生存率に比し高いと結論づけている。一方, 周産期死亡となった3例(分娩時平均29週)は, 2例が未熟性に関連した新生児死亡(呼吸不全, 敗血症)で, 残る1例がシャント留置時の合併症(穿刺部肋間静脈出血)で死産(緊急帝王切開)となったものである。

#### 5. シャント術以外の胎児PEに関連する治療法

胎児PEに対しては, thoracentesesや本シャント術以外の治療法も報告されている。その中で注目されるものは, OK-432注入(2<sup>nd</sup> trimester)による胸膜癒着術(pleurodesis)が挙げられる<sup>23)~26)</sup>。そのほか, 両側性PEに対する胸腔穿刺手技<sup>27)</sup>, 両側性PE児の分娩に際し行われたEXIT(ex utero intrapartum treatment)<sup>28)</sup>の報告も大いに注目されるが, それらの詳細についてはそれぞれの文献を参照されたい。

#### おわりに

本稿では, 胎児PEの病態とその臨床につき述べてみた。新生児期以降に顕在化したprimary PE/chylothoraxの死亡率は, 現在決して高いものではない。しかし, 重要胸腔内臓器発達の場合である胎児胸腔内でのPE貯留は, その経過によっては児の心機能・肺形成に重大な影響をきたすのみならず, 分娩に際しての子宮外環境への移行・適応にも大きなリスクを及ぼす

ものであることは銘記されねばならない。胎児診断(産科超音波, 胎児MRI検査等)の普及・進歩に伴い, このような概念の理解はますます重要なものとなるであろう。胎児PEの成績は, その周産期死亡率からみてもいまだ決して満足すべきものではなく, 今後その治療領域におけるいっそうの発展が望まれる。

- 1) Harrison MR, et al. (eds) In: The unborn patient, 3rd ed, Saunders, Philadelphia, PA, Fetal hydrothorax; Farmer DL, Albanese CT, pp373-378, 2001.
- 2) Khalil BA, et al.: Hidden pathologies associated with (and concealed by) early gestational isolated fetal hydrothorax. J Pediatr Surg 40: E1-E3, 2005.
- 3) Achiron R, et al.: Fetal pleural effusion: The risk of fetal trisomy. Gynecol Obstet Invest 39: 153-156, 1995.
- 4) Klam S, et al.: Predicting outcome in primary fetal hydrothorax. Fetal Diagn Ther 20: 366-370, 2005.
- 5) Bigras JL, et al.: Echocardiographic evaluation of fetal hydrothorax: the effusion ratio as a diagnostic tool. Ultrasound Obstet Gynecol 21: 37-40, 2003.
- 6) Liberati M, et al.: Cardiotochographic and Doppler velocimetric patterns, pre-and post-thoracentesis, in a case of fetal hydrothorax. Clin Exp Obst Gyn 24: 109-111, 1997.
- 7) Weber A, Philipson EH.: Fetal pleural effusion: A review and meta-analysis for prognostic indicators. Obstet Gynecol 79: 281, 1992.
- 8) Aubard Y, et al.: Primary fetal hydrothorax: A literature review and proposed antenatal clinical strategy. Fetal Diagn Ther 13: 325-333, 1998.
- 9) Santolaya FJ: How do we counsel patients carrying a fetus with pleural effusions? Ultrasound Obstet Gynecol 18: 305-308, 2001.
- 10) Rodeck CH, et al.: Long-term in utero drainage of fetal hydrothorax. N Engl J Med 319: 1135-1138, 1988.
- 11) Nicolaidis KH, Azar GB: Thoraco-amniotic shunting. Fetal Diagn Ther 5: 153-164, 1990.

- 12) Lasser DM, Timor-Tritsch IE: In utero treatment of fetal hydrothorax with pleuro-amniotic shunting at 23 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 164:416, 1991.
- 13) Bernaschek G, et al.: Feto-amniotic shunting-report of the experience of four European centers. *Prenat Diagn* 14:821-833, 1994.
- 14) Wilkins-Haug LE, Doubilet P: Successful thoracoamniotic shunting and review of the literature in unilateral pleural effusion with hydrops. *J Ultrasound Med* 16:153-160, 1997.
- 15) Koike T, et al.: Severe hypoproteinemia in a fetus after pleuro-amniotic shunts with double-basket catheters for treatment of chylothorax. *J Obstet Gynaecol Res* 26:37, 2000
- 16) Chao A-S, et al.: Thoracoamniotic shunting for treatment of fetal bilateral hydrothorax with hydrops. *J Formos Med Assoc* 97:646-648, 1998.
- 17) Chen C-P, et al.: Resolution of fetal bilateral chylothorax and ascites after two unilateral thoracocenteses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:401-402, 2001.
- 18) Lam H, et al.: Successful early in utero management of fetal hydrothorax in a twin pregnancy. *Prenat Diagn* 23:221-224, 2003.
- 19) Blanch G, et al.: Internalization of pleuroamniotic shunt causing neonatal demise. *Fetal Diagn Ther* 11:32-36, 1996.
- 20) Webb RD, et al.: Cosmetic sequelae of thoraco-amniotic shunting. *Eur J Pediatr* 159:133, 2000.
- 21) 千葉敏雄・他: 胎児の腫瘍性病変と外科治療 (5). 産と婦 72:1319-1325, 2005.
- 22) Wilson RD, et al.: Thoracoamniotic shunts: fetal treatment of pleural effusions and congenital cystic adenomatoid malformations. *Fetal Diagn Ther* 19:413-20, 2004.
- 23) Tanemura M, et al.: A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:371-375, 2001.
- 24) Okawa T, et al.: A new fetal therapy for chylothorax: Pleurodesis with OK-432. *Ultrasound Obstet Gynecol* 18:376-377, 2001.
- 25) Tsukihara A, et al.: Reduction of pleural effusion by OK-432 in a fetus complicated with congenital hydrothorax. *Fetal Diagn Ther* 19:327-331, 2004.
- 26) Negishi H, et al.: Outcome of non-immune hydrops fetalis and a fetus with hydrothorax and/or ascites: with some trials of intrauterine treatment. *J Perinat Med* 25:71-77, 1997.
- 27) Petrikovsky B, et al.: Single-needle insertion technique for thoracocentesis for bilateral pleural effusions. *Fetal Diagn Ther* 11:26-31, 1996.
- 28) Prontera W, et al.: Ex utero intrapartum treatment (EXIT) of severe fetal hydrothorax. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 86:F58-60.3-376, 2002.

---

 著者連絡先

(〒 157-8535)

東京都世田谷区大蔵 2-10-1

国立成育医療センター特殊診療部

千葉敏雄

# 胎内治療

千葉敏雄

妊娠に伴う合併異常・リスクとしては、母体側のもので胎児側のものである。当然ながら、これら両者は独立して存在するものではなく、母体異常が胎児の異常を、あるいは胎児異常が母体に異常をきたす場合も存在する。前者の場合、治療方針は胎児自身というよりも母体管理が中心となる。また後者の場合、母体へのリスクを第一に考慮し、妊娠週数の如何にかかわらず児の緊急娩出を余儀なくされることもある。例えばMirror syndromeでは、その原因・病態はいまだ明らかではないが、胎児異常の進行（特に水腫ないしこれに準ずる病態）に伴い、母体リスクの高まることがよく知られている。一般には、治療を要する胎児異常の存在自体が妊娠の合併症といえるが、ここではまず近年の胎内治療につき述べ、併せてその合併症（特に産科的）や今後の展望につき解説してみたい。

## 総論

### 胎内治療の歴史

ヒト胎児疾患に対する最初の子宮内治療例は、母体のRh感作に伴う胎児溶血・胎児水腫に対する胎児腹腔内輸血であった(Liley, 1963)。この報告の意義は、単に胎児溶血性疾患の治療に輸血が行われたということにとどまるもので

はなく、胎児が一人の患者(unborn patient; まだ生まれぬ患者)として、あたかも子宮外におけるのと同様に、治療の対象とされたことにある。その後の胎児医療(診断, 内科的・外科的治療)は、幾多の倫理的検討, 社会的・経済的変化を背景としつつ著しい発展を遂げ、疾患によっては臨床的に一定の評価を受けるようになった。

このうち手術的治療についてみると、子宮内(胎児, 胎盤, 臍帯)での外科的治療が欧米を中心に報告されるようになったのは、約15~20年前のことである(一方, わが国での胎児手術はいまだごく限られた範囲にとどまっている)。そして1999年のNIH(National Institutes of Health)による未来予測(2020 Vision)では、2020年までに胎児の“診断および治療”が、日常的な医療行為になっていることが示唆されている。

### 胎内治療の定義・背景<sup>1-6)</sup>

出生前診断の飛躍的進歩(超音波・MRI検査, 母体血清マーカー, 羊水検査, 胎児サンプリング等)は、多くの重篤な疾患を有する胎児(unborn patient)の存在を明らかとし、同時に胎児の発達・生理・病態の解明上多くの寄与をなしてきた。

胎内治療とは、胎児(ないし胎盤, 臍帯)の差し迫った疾患, すなわち、もし何ら子宮内治療を行わなければその子宮内増悪が、周産期死亡・出生後長期のQOL障害・医療費支出増加を

きたす子宮内病態に対し、母体を介して行われる治療行為である。胎内治療は、児に異常があれば常にすすめられるわけではない。これは、胎内治療では、胎児のみならず母体に対するリスクが完全には避けられないためである。したがって胎内治療を実施できる前提とは、治療行為により母体の安全性や次回妊娠の可能性が損なわれないこと、および治療に伴う母児のリスクなどすべての背景・事実が家族に十分に理解されていることである。

もし何ら子宮内治療を行わない場合、子宮内病態が増悪すると推定するためには、その出生前診断が正確で、同時に病態生理・周産期の自然経過 (natural history) などが十分に理解されていることが不可欠である。胎内治療が、従来の2つの選択肢 (人工妊娠中絶、分娩後の治療) に第3の選択肢 (分娩前の治療) を加えるものとして期待されるようになった理由には、診断が先行してきた胎児医療にあって、“診断と治療”のバランスのとれた発展が強く望まれるようになったこと、また胎児が人格を有する人であり通常の患者として取り扱うべきとする考え方が広く定着してきたことも挙げられる。

確かに出生後治療の近年の進歩は、従来、後天的異常 (未熟性・感染症など) によるものが主体であった新生児死亡率を著しく低下させているが、先天的異常の胎内治療という出生前からの対応は、新生児死亡をさらに減ずるものと期待される。これとともに、これまでの出生後医療 (新生児・小児) が、胎児の診断・治療を含む新しい包括的医療として発展することも期待される。

### 胎内治療の特異性<sup>1-6)</sup>

胎児異常の特異性は、たとえ当初比較的単純なものであっても、その発症部位・程度・時期によっては、その子宮内増悪により複雑・重篤な病態をきたし、子宮内胎児死亡 (IUID) を免れたとしても、出生後治療を極めて困難な

のとする点にある。

胎内治療は、その効果が期待できる妊娠週数に疾患ごとの制約があるため、常に緊急 (ないし準緊急) 性をおびており、その適応となる疾患・病態とは、IUIDをきたしうるもの、および (発達・成熟過程にある) 重要胎児臓器の発達阻害ないし不可逆的傷害をきたすものに限られる。裏を返せば、胎内治療の目的とは、子宮内の不可逆的合併症を抑制し、出生後ケアへの円滑な移行を支援することに限定される。この点で、胎内治療のゴールは出生後治療のそれとは必ずしも一致しない。

この胎内治療を手技的にみれば、他の重篤な合併異常を有しない比較的単純な子宮内病態・異常に対し、それが複雑・重篤かつ治療困難なものに進展する前に、(たとえ部分的にでも) 是正するための、比較的簡潔・可及的低侵襲性の子宮内治療手技ということが出来る。その手技選択は、胎児異常の性質・病態・可能な治療技術の選択幅等により異なってくる。胎内治療の適応評価・治療手技選択の特異性を際立たせるものとして、疾患ごとの natural history, すなわち何ら胎内治療を行わない場合の臨床経過・予後が、たとえ同名疾患 (貧血、不整脈、胸水、先天性肺腫瘍、先天性横隔膜ヘルニアなど) であっても、胎児期と出生後とは時に大きく異なることも挙げられる。

胎内治療にあたっては、出生後治療と比較したその特異性、すなわち対象が常に不可分の2人 (母体、胎児) であることが考慮され、胎内治療は母体医療・胎児医療という2つの側面から検討されねばならない。そこで胎内治療における母児管理方針の原則とは、胎児の生理・病態・経過・予後が新生児と大きく異なることを理解しつつ、母体に対する optimal care を優先することとなる。胎内治療はいまだ発展途上のものであり、したがって本治療では、倫理的側面を含めた社会的合意の形成、患児家族の十分な理解と同意を得ることが不可欠である。

形態的異常を認めない胎児でも、またこれが

認められる胎児異常（画像診断；超音波，MRI）でも，その原因・病態に応じ種々の内科的あるいは外科的治療が考慮される。以下，その各々につき考えてみたい。

## 各論

### 内科的胎内治療

胎児に対する主な内科的治療としては，薬剤投与あるいは造血幹細胞（hematopoietic stem cell；HSC）輸注が試みられてきた。前者では，周産期の薬理動態など解決されるべき問題が数多く残されており，一方後者はいまだ実験的治療の段階にあるものといえる。

### 薬理学的胎内治療<sup>5,7-18)</sup>

#### 1. その目的と投与時期

種々の薬剤個々の投与方法，作用機序等については他の文献を参照されたい。胎児における薬物治療は，その目的ないし適応（投与時期）などからみて以下の3つに分けられる。すなわち，1) 胎児奇形の予防（受精前後ないし妊娠早期），2) 胎児病態の治療（主に妊娠中期），3) 出生後異常の予防（妊娠末期ないし分娩直前）である。

目的と投与時期から分類されたこれら薬物治療のうち，“胎児奇形を防ぐための予防的投与”（母体への投与）としては，神経管閉鎖不全（neural tube defect；NTD）予防のための葉酸投与，あるいは副腎性器症候群予防の副腎皮質ホルモン（corticosteroid）投与が代表的なものといえる。トキソプラズマ症や梅毒による胎児奇形予防のための抗生物質投与も，この範疇に入る。

次に，“胎児病態に対する治療的投与”（母体あるいは胎児への投与）では，胎児不整脈に対する抗不整脈薬投与が代表的なものである。必ずしも確立されたものではないが，アスピリン（胎盤機能不全・IUGR），免疫グロブリン製剤（免疫性血小板減少症），プロスタグランジン合成阻害薬（羊水過多症），甲状腺ホルモン製剤（胎児甲状腺腫）投与なども，この範疇に含まれる。

最後に，“出生後異常の予防”（母体への分娩前投与）としては，例えば新生児呼吸窮迫症候群対策としての糖質コルチコイド（glucocorticoid）・TRH投与（肺成熟・肺表面活性物質産生促進），母児間垂直感染抑制のためのジドブジン（HIV），抗生物質（PROMやGBSキャリア母体），フェノバルビタール（肝酵素活性増加，新生児黄疸予防）などが報告されている。

#### 2. その投与経路

胎児への薬物投与は経胎盤性ルートが標準的である。その理由は，母体循環内に存在する物質は事実上“ほぼすべて”が，“急速かつ高い濃度で”胎児血中に現れることが近年明らかとなっているためである。この際，蛋白質結合率の高い薬剤は胎盤通過性が低く，一方脂溶性の高い薬剤では胎盤通過性の大きいことに注意が必要である。

この（経母体）経胎盤投与という標準的ルートの例外は，薬剤自身が胎盤を通過しにくい場合（インスリン，ヘパリン，プロタミン，甲状腺ホルモン製剤など），胎児病態により薬物の経胎盤性移行が阻害される場合（胎児水腫など），胎児病態が緊急性のもので速やかな治療が求められる場合，経母体投与による母体への副作用が危惧される場合が挙げられる。したがって，薬剤によっては羊膜腔内あるいは胎児に直接的に（腹腔内，筋注，臍静脈内）投与される場合もある。例えば甲状腺ホルモン剤（thyroxine；甲状腺機能低下による胎児甲状腺腫の治療）の場合は羊膜腔内に，輸血は胎児腹



腔内や臍静脈内に行われる。羊膜腔内投与ルートは胎児へのリスクは少なく、薬物吸収は基本的には羊水嚥下によっている。このルートの特徴は、胎児消化管・尿路を介する再循環により、薬物のreservoirとしても働くことである。胎児への直接的薬剤投与の場合その侵襲性は高くなるが、特に胎児不整脈治療では、臍静脈内投与による速効性の薬理効果が期待できる。臍静脈穿刺では薬物の胎児血中濃度測定も可能となるが、臍帯穿刺反復のリスクを避け薬剤投与回数を少なくするうえでは、胎児への筋注ないし腹腔内投与が試みられる。ただし、後者の場合、薬物動態のデータが少なく、また胎児腹水がある場合の吸収効率などは不明である。

### 3. 周産期薬理学

胎児薬物治療では、しばしば通常と異なる用量・投与計画が必要とされる。その理由は、周産期母体の生理学的変化（細胞外・内液の増加と血漿蛋白濃度減少、糸球体濾過増加、消化管運動低下、プロゲステロンによる肝代謝酵素誘導など）や胎児生理・代謝の特異性により、薬理動態が通常の場合とは大きく異なるためである。例えば、胎盤通過性に問題のないチオペンタール投与において、母体が入眠してもなお胎児活動が活発に持続する場合がある。これは、経胎盤性に胎児に到達した投与薬剤の一部のみが、胎児脳に達するためである。すなわち、臍静脈を介し胎児に到達した薬剤の相当部分が胎児肝に取り込まれ代謝され、また臍静脈血が胎児脳に到達するまでに希釈され、さらに胎児心内シャント（右←左）により右心側血中の薬剤が部分的に脳をバイパスすることなどがその理由である。また、胎児に直接投与された薬剤の半減期は、しばしば新生児に投与された場合に比べ短く、胎児に対しては体重あたりの用量が多くなる。その理由としては、薬物の胎盤での吸着・代謝、胎盤循環の存在によるvolume of distributionの増加、（経胎盤性の）薬物逆向き移行の存在などが考えられている。したがって、

薬物を胎児に直接投与する際には、同一薬物を母体にも投与することで薬剤の逆向き移行を抑制することもある。

このように、胎内治療において薬物投与を考える際には、“母体・胎盤・胎児ユニット”という包括的概念に基づく出生前薬理学、すなわち周産期の特異的薬物動態（pharmacokinetics, pharmacodynamics, 薬物のbioavailability）に対する理解が不可欠である。しかし、この領域では妊娠週数・胎児循環動態の経胎盤性薬物移行への影響など、いまだ不明の点も数多く残されている。

## 胎児薬物治療の実際<sup>7-18)</sup>

各種の内科的胎内治療のうち代表的なものは、妊娠母体への抗不整脈薬投与（胎児不整脈の治療）ないし副腎皮質ホルモン（corticosteroid）投与（胎児肺成熟促進、新生児呼吸窮迫の予防）であり、以下これらにつき述べてみたい。

### 1. 抗不整脈薬と胎児不整脈

スクリーニングにより見出される胎児不整脈の大部分は自然寛解する。問題となる持続性不整脈の約80%は、上室性頻拍症（supraventricular tachycardia；SVT）・完全房室ブロック・心房粗動のいずれかであり、SVTはその半数以上を占めている。胎児SVT治療の目的は、母体・胎児双方のリスクを考慮しつつ胎児心機能を改善し、同時に妊娠の長期継続と経膈分娩の可能性を高めることにある。治療適応の有無は、胎児心不全、水腫の有無、SVTの持続期間、妊娠週数等に基づき決定される。水腫を認めない場合は、臨床経過や水腫発症のリスクが治療適応決定の鍵となる。

胎内抗不整脈治療では、通常母体へのジゴキシン投与がまず試みられる。ジゴキシンの胎盤通過は一般には良好であるが、胎児心不全・水腫では経胎盤移行が阻害されており、母体への

投与増量がしばしば行われる。もしこの治療が無効であれば、胎児への薬剤直接投与も考慮される（臍静脈内・筋注・腹腔内）。また、他の2nd・3rd lineの薬剤（フレカイニド、ソタロール、アミオダロンなど）との併用ないし切り替えも検討される。母体へのジゴキシン単独投与の治療成功率は、非水腫例では50～75%であるが（死亡率はゼロに近い）、水腫併発例では10～15%と低く、その場合胎児への直接投与や他剤の併用により初めて、約80%が洞調律に戻るとされる（児死亡率10～20%）。ジゴキシンは治療濃度域が狭いため、母体は予め入院させ治療施行前・施行中には母児のmedical checkを反復して行う。すなわち、治療施行前には母体ECG・電解質・腎機能、甲状腺機能（特にアミオダロン使用時）検査を行い、施行中には血中薬物濃度も頻回にチェックする（またカフェインなどの刺激物摂取を控える）。治療中の胎児リスクとしては、心収縮性低下・中毒徴候出現などが含まれ、その素因の有無に注意するとともに、胎児超音波検査・心エコー等によるモニタリングを反復せねばならない。

## 2. Corticosteroidと新生児呼吸窮迫症候群

内科的胎内治療で最も頻度が高く、かつ臨床的有效性が証明されているものである。本治療は、preterm laborによる7日以内の未熟児分娩に備え、胎児肺成熟・新生児呼吸窮迫症候群（respiratory distress syndrome；RDS）の防止、他の新生児（未熟児）合併症および死亡率の低減を目指すもので、母体へのcorticosteroid筋注（妊娠24～34週）が行われる。薬剤としては、胎盤通過性がよく長時間作用性のため少量投与ですむデキサメタゾン、ベタメタゾンが選択される。投与されたcorticosteroid剤の薬理的効果は7日以上持続し、周産期（母児）感染症のリスクを高めることなく、肺および他重要臓器（脳、消化管、心臓、腎臓、皮膚）の成熟を促進し、未熟児合併症（頭蓋内出血・壊死性腸炎・動脈管開存）の防止、死亡率の低下が期待

される。2000年までのNIHの見解は、デキサメタゾン、ベタメタゾンのいずれもが、胎児肺成熟および新生児期の臨床成績改善をもたらすというものであった。しかし、その後ベタメタゾンが、周産期の3つの主要合併症（呼吸窮迫、頭蓋内出血、新生児死亡）からみて、デキサメタゾンより優れた臨床成績を示すことが報告され、最近では欧米を中心にベタメタゾンが第一選択とされるようになってきている。Corticosteroidは1クール施行が原則であり、複数クールの長期投与では胎児脳・神経発達障害の可能性も危惧される。また、羊水検査による肺成熟度テスト（L/S ratio）は有用で、妊娠継続が必要か否かの判定・不要な治療の回避にも寄与する。デキサメタゾン、ベタメタゾンのいずれにもmineralocorticoid作用がほとんどないものの、後述の胎児手術における子宮収縮抑制薬（tocolytic agent）併用・輸液負荷などにより、母体肺水腫のリスクが高まるともいわれ注意を要する。

## 3. 造血幹細胞移植(HSC transplantation)

ヒト胎児では、妊娠12～14週まで血中に成熟T細胞がみられず、また18～20週までは骨髄細胞も極めて乏しい。かかる胎児においては、拒絶反応のない外来細胞導入・キメラ化が期待でき、HSC移植（胎児腹腔内輸注）には、先天性の血液疾患・免疫疾患・代謝疾患（および中枢神経障害）の子宮内治療手技としての期待が寄せられている。しかし、これまでのヒト胎児HSC移植では、SCID（severe combined immunodeficiency disease）を除けば明らかな成功例は知られていない。今後この治療は、従来の出生後骨髄移植（bone marrow transplantation；BMT）に替わるものとして、あるいは出生前遺伝子治療（胎児への外来遺伝子導入）や出生後（新生児期）臓器移植での免疫寛容性確立手段として、開発・研究が進められていくと思われる。

### 1) BMTの代替手段としての可能性

HSCは、これまでBMTにて出生後に治療さ

れてきた先天性の免疫不全、血液疾患（サラセミア等）、あるいは先天性代謝異常症（ムコ多糖体蓄積症等）などへの応用が研究されている。特に、先天性代謝異常症における中枢神経障害はいったん発症すれば不可逆性で、これまでのBMTのみでは治療困難であることから、その将来への期待は大きい。HSCによる胎児治療に近年大きな関心が寄せられる理由は、BMT自体にドナー不足、免疫抑制と感染症、拒否反応ないしGVHDなどいまだ多くの問題があること、および造血免疫組織が未熟な胎児には免疫的寛容を誘導しやすいこと、すなわち正常なHSCが胎児に移植されれば、その造血免疫組織が安定なキメラとなることにある。しかし、現在までのところ、SCIDの如き遺伝性免疫不全症例を除けば、本治療の臨床的成功例は明らかではない。

## 2) 遺伝子治療への応用

HSCは、胎児の肝・骨髓組織・末梢血液中に、出生後の造血組織よりも多く存在し、しかも外来遺伝子導入の効率が比較的高いことから、出生前に遺伝子治療を行うための細胞として可能性の高いものである。したがって、倫理的・社会的問題がクリアされれば、今後胎児組織から得られるHSCが各種胎内治療に用いられる可能性もある。また、ヒト臍帯や未熟児の血液も、胎児由来HSCの移植のうえで有用と期待・検討されている。

## 3) 臓器移植への応用

出生後に臓器移植が必要となる胎児では、子宮内HSC移植による児のキメラ化が、予めドナーに対する免疫寛容を誘導しておくうえで有用と期待され、その方面の研究も進められている。

## 外科的胎内治療<sup>19-34)</sup>

### 1. 定義・種類

外科的胎内治療（胎内外科治療）とは、妊娠子宮を切開し、あるいは子宮内に留置した内視鏡を用いて、胎児・胎盤・臍帯異常を外科的に是正する出生前治療である。ここでは、解剖学的・

形態的胎児異常に対する外科的胎内治療すなわち胎児外科の現状を中心として述べてみたい。

出生にまで至り実際にわれわれが目にする（出生前超音波診断も含む）ことのできる形態的胎児異常・奇形の大部分は、正常に進行していた発生過程が不完全に終わったもの、すなわち“不完全な形態形成（incomplete development or morphogenesis；口唇裂、腸回転異常症など）”であり、それに次いで頻度の高いのが“過剰な発生過程（redundant morphogenesis；腸管重複症など）”によるもので、真に異常な発生過程によるもの（仙尾部奇形腫、先天性嚢胞性腺腫様奇形など）は頻度が低いうえに、時に致死性となる病態の性格上、実際に出生に至ることはむしろ少ない。しかし、最も頻度の高い“不完全な形態形成”も、周産期に致死性病態をもたらすことがある。例えば、先天性横隔膜ヘルニア（congenital diaphragmatic hernia；CDH）は、胸腔と腹腔を分ける横隔膜の形成障害・欠損（妊娠6～10週）に、時に他の同時期発生重要臓器（心臓、中枢神経系など）の異常を伴うものであるが、たとえ他重要臓器異常合併のない場合でも、横隔膜欠損孔より脱出した腹腔臓器の圧迫による肺形成障害（肺低形成）が、出生とともにしばしば重篤な呼吸・循環障害（新生児遷延性肺高血圧症、右心不全）をきたす。

胎児異常の特異性は、当初は比較的単純なもの（CDHの場合は横隔膜欠損）であっても、その発症部位・程度・時期によっては複雑・重篤な病態への子宮内進行（CDHでは肺低形成、肺高血圧症など）をきたし、出生後治療における治療成績低下・医療費増加、あるいは生涯にわたる個人的・社会的ハンディキャップを招く点にある。

外科的胎内治療手技は大きく、超音波ガイド下のもの、胎児内視鏡下のもの（子宮切開を伴わない）、直視下のもの（子宮切開を伴う）の3つに分けられる。既に述べた胎内治療の3つの目的から外科的胎内治療をみた場合、IUFDの防止を目指す場合とは胎児腫瘍における胎児心

不全（水腫）対策であり、また子宮内での重要臓器傷害防止・重要臓器発達阻害要因の除去とは、脊髄髄膜瘤における子宮内脊髄神経傷害の進行防止やCDHにおける子宮内肺低形成の防止といえよう。

胎内外科治療は、超音波ガイド下の手技を除けば、当初の直視下手術（胎児に直接手術操作を加えるもの）から、次第に侵襲の少ない胎児内視鏡下手術へとシフトしつつあり、今後ともその方向に基本的変化はないと思われる。もし、子宮切開にて胎児を直視下におく場合は、妊娠中期の子宮壁切開が満期でのものと異なり、極めて易出血性でリスクの高い操作であること、また露出された胎児の体温は短時間で急速に低下しうるものであることなどが、銘記されるべきである。

## 2. 従来の出生後手術と胎内外科手術との相違点

出生後の手術と胎児期の手術とではいかなる点が異なるのであろうか。

まず、胎児手術は個体の器官形成・発達/成熟期に行われるため、一般の胎内治療がそうであるように、その過程を阻害する要因、あるいは分娩までに児の生命的リスクをもたらず状況を、最低限は正できればよしとする点である。

胎内治療における2人の対象（母体、胎児）のうち、直接的対象（胎児）が水中（羊水中）にあり、その酸素化が自己肺呼吸によらないこと（母体・胎盤循環を介する間接的機序）、さらに胎児が術後も子宮内に一定期間留まるため、術中・術後の児への輸血・輸液・薬剤投与手段（臍静脈穿刺など）、あるいは児のバイタルサインモニタリング法が極めて限られる点も、大きな相違といえる。これに加え、胎児へのアクセスは胎盤組織を十分避けてなされねばならないため（術前・術中の超音波、MRIが有用）、母体を介する手術的アプローチは胎盤の子宮附着部位（腹側・背側に分ければ各々40%、60%）により大きく影響される点も重要である。

胎児鏡手術の場合には、さらに決定的な相違

がある。まず、この手術は常に超音波画像誘導を併用する内視鏡手術（sonoendoscopic surgery）である。そして、その超音波・内視鏡画像のいずれも二次元表示という限界があるにもかかわらず、胎児は羊水中に一定程度浮遊しており（水中手術）固定されていないため、胎盤の位置によってはスペースの限定された子宮腔内で、胎児標的部位へのアプローチは困難となる。しかも、細径内視鏡の視野自体が羊水の生理的混濁により種々の程度に妨げられ、水中という光学的特性のため特有の画像の歪みも生じてくる。さらに、水中では通常の手術機器（モノポーラー電気メス、超音波メス等）が使えないこともあり、子宮内にあるままの状態で胎児に複雑な手術操作を行うことは、決して容易ではない。

最後に、かかる胎児手術では、それが直視下であれ内視鏡下のものであれ、胎児組織強度が極めて脆弱という点も考慮されねばならない。

## 3. 外科的胎内治療のタイミング

胎児手術後、分娩までは児が一定期間子宮内にとどまることが望まれ、この点は胎児手術を行う適正妊娠週数の決定上重要である。欧米を主とした臨床的知見の蓄積により、胎児臓器（腎臓・膀胱、肺・気道、中枢神経、心臓等）機能・形態の不可逆性障害は、妊娠経過において従来考えられていたより早期に発症することが明らかとなり、最近の未熟児医療の成績向上ともあいまって、胎児手術施行の時期は概ね妊娠中期、例えば双胎間輸血症候群・無心体双胎の多くは妊娠20週未満、先天性横隔膜ヘルニアでは妊娠28週まで、脊髄髄膜瘤では妊娠25週までと考えられるようになっている。

### 胎内外科手術と胎児薬理<sup>19-34)</sup>

母体・胎児における種々の生理的・病理的変化（妊娠母体の高血圧・腎機能障害、母児麻酔、子宮収縮）に加え、子宮内での治療行為（羊水穿刺、胎内手術など）も母体・胎盤・胎児の循

環動態に大きな変化をきたすことから、“胎児麻酔”による術中の胎児鎮痛・筋弛緩・徐脈防止がしばしば有用となる。超音波ガイド下あるいは直視下に、フェンタニル・ベクロニウム (vecuronium)・アトロピンが胎児に筋注される。ただしこの際、脂溶性の高いフェンタニルは、相当量が胎児組織に吸収されて血中濃度の低下しうることには注意が必要である。

一方、胎児手術後最もリスクの高い合併症である早産 (preterm labor/delivery) を防止するために、周術期にはしばしば子宮収縮抑制薬が用いられてきた。その中でも代表的なインドメタシンは、母体への (坐剤) 投与後速やかに吸収され子宮収縮抑制に働くが、同時に速やかに胎盤を通過し動脈管収縮と糸球体濾過・尿産生の低下をきたすという問題がある (妊娠週数、投与スケジュール、薬剤の母体血中濃度には必ずしも関係しない)。そこで本剤の使用にあたっては (胎児心エコーにて) 動脈管と胎児右心負荷をモニターしつつ、発達過程にある胎児ネフロン障害を防止するため、可及的短時間 (48時間未満) の使用にとどめることが望ましい。子宮収縮抑制薬としては他に、マグネシウム製剤、テルブタリン (ないしリトドリン)、ニフェジピンもしばしば使用されている。

また、術後絨毛膜羊膜炎防止のため、手術終了時に母体あるいは羊水腔内に抗生物質が投与される。母体に投与された抗生物質は、胎盤を介して胎児に移行した後、胎児腎・尿路系より羊水中に排出され、さらに羊水嚥下にて胎児消化管にまで到達する。したがって、この投与方法は子宮内感染のほか胎児消化管・尿路感染の防止上有効である。しかし、動脈管を介する循環シャント (右-左) により多くの右心血流が肺をバイパスするため、胎児呼吸器系の感染防止効果は低い。また、胎内手術や他の各種要因により胎児は心不全・水腫を呈することから、胎内外科手術における胎児心機能のサポートは重要課題の一つである。この意味で理想的な薬剤はいまだ存在しないが、母体へのテルブタリン

(ないしリトドリン) 投与には、子宮収縮抑制のほかに胎児心機能改善も期待される ( $\beta$ -作用)。

一方、各種病態・循環障害で胎児が低酸素 (hypoxia) をきたした場合、胎児アシドーシスと血流再配分 (redistribution, brain sparing) が生じ、臍静脈血の肝シャント率が増加 (静脈管) するとともに、薬物排泄障害 (肝・腎への血流減少)、薬物 (およびその代謝産物) の胎児移行抑制 (母体-胎児間の濃度勾配減少) などがみられ、胎内薬物治療は一層複雑なものとなる。

## 外科的胎内治療の問題 (19-34)

子宮内手術施行に際しての医学的問題は、大きく手技的なものと周術期合併症とに分けられる。ただし、ここで強調されるべきことは、胎児手術は、たとえ最も侵襲性の高い直視下手術手技を採用した場合でも、母体の次回妊娠の可能性を妨げることはないという点である。

### 1. 手技的困難性

手技的問題は、狭いスペース (子宮腔) 内で混濁した羊水中に浮遊する胎児への安全・確実な (内視鏡的) 手術手技の確立がまず挙げられる。同時に、手術の進行を容易にするための胎児麻酔の適正化も挙げられる。一方、通常の手術機器 (超音波ないし電気メスなど) は、通常空気中での手術を想定して作製されたものであることから、水中手術でも使用可能な機器 (ラジオ波ないしレーザー焼灼装置等) の開発・最適化も検討されねばならない。さらに、術中・術後の児への輸血・輸液・薬剤投与手段やモニター手技が極めて限られる点も、胎児手術の発展を阻む問題となっている。また、侵襲性の比較的低いとされる胎児鏡手術も、実際には種々の手技的問題を伴うものであり、その不利な条件が時に手術侵襲自体を高めることに注意が必要である。

## 2. 周術期合併症

胎内外科手術では、(多因子性の) fetal distressないしIUFD、子宮内感染・子宮出血などの合併は常に問題となるが、特に切開される子宮壁(妊娠中期)の易出血性・母体出血は重要な術中のリスクであり、一方、周術期母児管理においては、術後子宮収縮(流・早産)、未熟児分娩が最大の課題であり、その誘因となる術後羊膜剝離・破水(PROM)、子宮内炎症/感染への有効な対応が求められる。それらの対処・管理法などはいずれもいまだ十分確立されてはいないが、その防止・軽減には、特に母児麻酔法(全身麻酔、硬膜外/局所麻酔)や子宮収縮抑制薬・抗生物質の選択に加え、超音波画像などによる周術期モニタリング(子宮収縮・胎児心拍数/胎児循環動態等)が重要なポイントとなる。一方、術直後に時にみられる母体肺水腫は、その大部分が利尿薬や酸素投与に反応するものの、その予防には術中輸液量を最小限にとどめ、場合によっては母体全身麻酔を避けるとともに(子宮収縮抑制薬としての) beta-agonist使用を控えることがすすめられる。

## 3. 術後早産 (Preterm labor/delivery)

胎内手術後の最大のリスクである。自然発生の早産ではその約半数が原因不明とされるが、胎内手術後の場合は、物理的子宫刺激(羊膜腔穿刺・内視鏡留置、子宮壁切開、術中子宮内操作や羊水量の変動など)や絨毛膜羊膜炎(微生物感染、絨毛膜下血腫など)・子宮内出血・破水(PROM)/羊膜剝離による子宮収縮誘発/子宮頸管長短縮(子宮口開大)などが考えられる。したがって、術前からの子宮頸管長の評価と、周術期の(予防的・治療的)子宮収縮抑制薬および適切な抗生物質の使用は、胎内外科治療を受ける母児の管理上、極めて重要である。また、これらの管理は、早産率の高い多胎妊娠例(双胎間輸血症候群など、後述)で特に注意を要することはいうまでもない。

## 4. 医原性羊膜損傷と術後破水

胎児手術の成績向上を妨げる重要な因子には、術後破水も挙げられる。胎内外科治療における術後破水の成因は、胎児・胎盤・臍帯への手術操作により生じた羊膜欠損部が、時間とともに自然修復はされないという、近年明らかになってきた事実にも関連している。すなわち、通常胎児手術の行われる2nd trimesterにあっては被損傷羊膜細胞・組織の増殖・再生能は極めて低く、満期分娩時までには再sealingされることはない。したがって、胎児鏡手術の場合、妊娠子宮内での医原性羊膜穿孔部(トロカー穿刺/刺入・内視鏡刺入部)も修復被覆はされず、このことが術後に無視しえない頻度で合併する破水(iatrogenic PROM)に関係していると想定される。かかる羊膜組織の生物学的不活性への対応は、胎児鏡手術後の高い産科的合併症を減ずるうえで今後、重要なものとなる。これまでの試みとしては、amniopatch法(ヒト血小板と血漿成分・生体因子cryoprecipitateを羊膜腔に注入し、損傷羊膜組織の修復を期するもの)があるとはいえ、その臨床的効果はいまだ明確ではない。

## 外科的胎内治療の主な適応疾患

胎児手術を手技的にみれば、比較的単純な胎児形態異常をできるだけ単純な外科的手技により、たとえ部分的にでも正して児異常の子宮内進行を防止するものということができよう。その結果として、児治療のあり方は、従来の“分娩後の緊急治療”(新生児外科)から“分娩前の準待機的治療”に変貌しつつあるといえる。この胎児手術適応決定では、次の2つの側面が指摘される。

まず、母体麻酔や術後早産など一定のリスクをおかしてまで、出生前に外科的是正を行わざるを得ない形態的異常、すなわち治療開始を分娩時まで待つことができない疾患は決して数の多いものではないということである。例えば、

先天性腹壁異常（腹壁破裂，臍帯ヘルニア）は重篤な新生児外科疾患で，その出生前診断も比較的容易であるが，胎児期根治手術の技術的困難性・出生後治療成績自体の著しい向上などにより，胎児期には決して手術適応とならない。もう一点，外科手術の適応となる胎児病態・異常の限定化ないし拡大といった側面も指摘される。すなわち，従来適応とされてきた主要胎児外科疾患は胎児奇形全体のなかでは比較的頻度の低いものであったが，最近はより頻度の高い心臓・大血管あるいは中枢神経異常も適応として視野におかれるようになってきたことである。

以下，出生前治療可能な外科的疾患の代表的なものをとりあげ，胎内治療におけるその位置づけ，近年の進歩と現況・問題点につき考察してみたい。

## 1. 閉塞性尿路疾患<sup>35-46)</sup> (Obstructive uropathy)

代表的なものは胎児の下部尿路通過障害 (bladder outlet obstruction) で，膀胱尿管逆流 (vesicoureteral reflux ; VUR)，両側性水腎症・腎膀胱機能障害 (膀胱拡張・壁異常)，近位尿道拡張 (keyhole sign)，羊水過少による一連の異常 (肺低形成，Potter 顔貌，関節拘縮等) をきたす。その最も一般的な成因は男児の後部尿道弁 (posterior urethral valve ; PUUV) であるが，その発生頻度は比較的稀で，正確な数値は得られていない。

胎児治療の適応は，総腎機能がいまだ廃絶していない場合のみであり，その判定は膀胱穿刺尿 (経時的複数回) の生化学的検査 (電解質濃度， $\beta$ 2-ミクログロブリンなど)，胎児超音波画像所見 (腎皮質の嚢胞形成，perinephric urinomaの有無等) をもとになされるが，その評価を巡ってはいまだ議論がある。この意味では，胎児腎機能評価法の確立とともに閉塞性尿路疾患の胎児期 natural history の一層正確なフォローアップが望まれる。一方，近年のこの領域における進歩の一つは，治療方針の選択基準が，

残存総腎機能のみならず下部尿路 (膀胱，尿道) 機能をも含めた包括的視野に立つものになってきた点である。

これまでの治療手技は，膀胱シャント術 (超音波ガイド下の膀胱-羊膜腔シャント術)，あるいは尿道閉塞解除術 (経皮的胎児膀胱鏡下) による尿路減圧術が選択されてきた。最近の方向は，出生後の腎・膀胱全システム機能の長期的予後を考慮し，従来一般的であった膀胱シャント術に対し，(シャントを介さずに) 生理的排尿を可能とする尿道閉塞解除術が大きく評価されるようになってきている。その理由は，バイパス [シャント] 排尿による単なる膀胱の減圧は，胎児膀胱発達の促進因子すなわち膀胱の生理的 (蓄尿-排尿) サイクルを喪失させ膀胱機能を未熟なものとすることにある。

## 2. 胎児脊髄髄膜瘤<sup>47-64)</sup> (Myelomeningocele ; MMC)

かつてその臨床的有用性に疑問の投げかけられた胎児水頭症の治療 (超音波ガイド下の脳室-羊膜腔シャント術) は，MMC (開放性二分脊椎) の胎児期修復術およびその中枢神経系異常 (Chiari II 奇形，水頭症) の是正という視点から近年注目を集めるようになった。MMCは，いわゆる neural tube defect (NTD) のうち最も頻度の高いもので，その発生率は欧米では1,000出生に1人とされるが，わが国ではより低く1,000出生に0.5人程度と考えられる。

MMCに対する胎児期修復術を妥当とする根拠 (rationale) とは，MMC患児に合併する神経学的異常は，すべてがMMC発生時点 (発生第4週末) の内因性・発生異常 (1st hit) によるものではなく，(少なくとも一部は) 露出脊髄組織が妊娠中に曝される子宮内環境 (羊水成分の化学的刺激，子宮壁との物理的接触など) により進行性に引き起こされる (2nd hit) ということ ("two-hit" hypothesis) にある。胎児MMCに対する修復術とは，妊娠経過中のこの2nd hitを軽減することで，出生後の神経障害を，たと

え部分的にでも予防ないし改善することを期待するものである。

MMCの胎児期修復術は最初内視鏡的に試みられたが、その技術的困難性から不成功に終わり、現在までほとんどが直視下に行われている。その臨床的意義として、当初は出生後の下肢運動・膀胱/直腸機能の改善が期待されていた。しかし、米国における主要3施設(California大学, Children's Hospital of Philadelphia, Vanderbilt大学)での多数の臨床例から、本手術は胎児MMCのほぼ全例に合併するキアリⅡ奇形を軽減せしめることが報告されている。同時に、この手術が可能かつ臨床的効果の期待できる時期は、妊娠19~25週と考えられるようになっていく。

この胎内手術施行時期は、胎児軟部組織強度が手術操作に耐えうるようになり、同時に中枢神経組織損傷がいまだ不可逆性ではなく十分なコンプライアンスを保っており、術後の胎児後頭蓋窩発達も期待できるタイミングとされる。キアリⅡ奇形の改善が報告されている本手術にあって、下肢運動機能・膀胱機能等に対する長期的意義の評価はいまだ不十分であり、現在米国で行われている多施設間共同研究の結果を待つところである。この研究は、NICHD(National institute of child health and human development)の協力で、2003年より上記3施設共同の multicenter prospective randomized clinical trialとして開始され、MOMS(management of myelomeningocele study)と略称されている。このようなstudyと同時に、手技的には侵襲性の高い直視下手術ではなく、低侵襲の内視鏡下修復術(ロボット手術等)を可能とする機器開発・研究が、今後とも進められていくと思われる。

### 3. 胎児胸水<sup>65-69</sup>(Fetal hydrothorax, Fetal pleural effusion)

胎児期の発生頻度は高いものではなく、10,000出生に1例(ないし妊娠15,000例に1人)とされる。一般に男児に多く、70%は片側性で

右側優位である。軽症例では自然寛解することもあり予後良好であるが、一般に出生前診断例の予後は不良と考えられている。染色体異常・子宮内感染症・代謝異常によるもの、心原性のものないしchylothoraxなどがあり、その原因にもよるが周産期死亡率は全体で40~70%に達する。その死因の多くは、胎児水腫/心不全(血行動態異常)・肺低形成、羊水過多(羊水嚥下障害)および未熟児分娩に関係するものである。特に肺低形成は、肺・気道系の基本的フレームが形成される妊娠27週ごろより前に発症した胎児胸水により重症化しやすい。

本症の胎児期管理方針は、妊娠週数と未熟児分娩のリスク、胎児水腫の有無、他の合併奇形の有無などにより左右される。124例のmeta-analysis(1992)、および204例の文献的review(1998)をもとにすると、32週未満の分娩例、胎児水腫の合併例、何ら胎児期治療を行わなかった例では、予後は有意に不良となる。本症に対し基本的には、原因疾患の検索を行いつつ保存療法に努めるが、水腫合併例では胸腔減圧術(胎児胸腔穿刺、胸腔-羊水腔シャント)を施行し、32週までは妊娠継続を図る。胸腔カテーテル留置は、特に片側性の場合児生存率の向上に有用とされるが、合併症であるカテーテルの位置異常(dislodgement, migration)、胎児組織損傷・出血、破水・早産などには十分な注意を要する。一方、近年胎児胸腔内へのOK-432投与が功を奏した症例も報告され、注目を集めている。もし、出生前治療に児の状態・胸水貯留が反応しない場合は、たとえ妊娠週数が不十分であっても児の早期娩出を考慮する。ただし、帝王切開は産科的適応の場合に限る。

### 4. 胎児腫瘍<sup>21, 70-84</sup>(胸部腫瘍:先天性嚢胞性腺腫様奇形, 肺分画症, 仙尾部奇形腫)

胎児肺の腫瘍性病変は頻度の高いものではなく、その発生率も報告により差があり正確に特定されてはいない。その約75%は先天性嚢胞性腺腫様奇形(congenital cystic adenomatoid mal-



formation ; CCAM) であり、それ以外の多く (12~16%) は肺分画症 (bronchopulmonary sequestration ; BPS) である。CCAMは終末細気管支の過剰発育による肺の過誤腫であり、95%以上で肺の一葉に限局している。時に胸腔内で急速に増大し、縦隔臓器 (心・大血管) の圧排により胎児心不全・水腫、肺低形成、(食道圧迫等による) 羊水過多をきたす。胸部腫瘍による肺低形成は、胎児胸水によるものと同じ成因であり、この点は次に述べる先天性横隔膜ヘルニアにも共通するといえる。BPSでもこのようリスクはありうるが、特徴的なことは胎児例ではほとんどが肺葉外分画症 (extralobar sequestration ; ELS) で、その80~90%が左側肺底部に存在し、しばしば (6~10%) 胎児胸水を併発する点である。

一方、胎児仙尾部奇形腫 (sacroccygeal teratoma ; SCT) は女児に多く、胸部腫瘍性病変に比べその発生率は一層低く、およそ40,000出生に1例と考えられている。SCTも、その急速な子宮内増大 (腫瘍内動静脈シャントの発達) による心拍出量増加と高拍出量性の心不全・胎児水腫をきたすことがある。

いずれの腫瘍でも、胎児水腫発症はIUFDのリスクを高め児の周産期予後を著しく損なうことから、胎内外科治療の適応となる。その一方、胎児肺腫瘍 (CCAM, BPS) は子宮内で稀ならず自然退縮することに十分注意を要する。すなわち、CCAMでは2nd~3rd trimesterに20~50%前後で自然退縮をみるとされ、ステロイド剤投与がその誘発に有用とする報告もある。またBPSにあっては、一層高い自然退縮の可能性 (50~75%) も示唆されている。したがって、不要な胎内治療を避けるため、児リスクの臨床的評価と胎内手術施行時期のバランスには慎重な見極めが求められる。

胎児超音波所見からCCAMは、肉眼的嚢胞を認めるもの (macrocytic type) と一見充実性のもの (microcytic type) とに分けられる (各々60%, 40%)。胎児手術の適応となる急速なサ

イズ増大 (および水腫) をきたす理由は、各々嚢胞貯留液の増加、CCAM組織自体の増大にある。したがって、腫瘍サイズ減少を図る胎内治療も、各々 (超音波ガイド下の) 嚢胞内容液減量 (穿刺吸引ないし嚢胞-羊膜腔シャント)、直視下の胎児肺葉切除術 (部分切除 debulking) が採られ、後者における児生存率は50~60%と報告されている。SCTに対しても、以前は直視下の腫瘍 (部分) 切除術が主に行われたが、最近では超音波ガイド下の腫瘍基底部流入血遮断術 (高周波ラジオ波ないしレーザー焼灼) も試みられるようになってきている。このレーザー焼灼手技は、最近BPSのfeeding vesselsに対しても報告されており、それらの臨床成績には十分評価すべきものがみられることから、今後の症例蓄積・検討が待たれる。

最後に、胎児肺病変の分類とその周産期管理の概念が最近大きく変わりつつあることに触れておきたい。すなわち、胎児肺の腫瘍性病変が発見された場合、従来はまずCCAMかBPSか (稀にその他のもの) という前提で検討されてきた。しかし、現実にはCCAMかBPSかを明確に区別しえない、いわゆる 'hybrid' typeが稀ならず存在すること等を踏まえ、肺無形成から喉頭閉鎖までを含む広範なスペクトラムの胎児肺・気道系異常を 'fetal lung dysplasia (type I-V)' と呼ぶことが提唱されている。このスペクトラムでは、従来のCCAM, BPSは各々type IV, IIIに相当する。今後はこのような分類に基づき (特に病変部の静脈系を基本に)、胎児肺病変に対する周産期の対応方針が検討されるものと考えられる。

## 5. 先天性横隔膜ヘルニア<sup>85-126)</sup> (Congenital diaphragmatic hernia ; CDH)

CDHの発生率は、出生10,000人あたり2.5~3.3人とされ (左側発症約80%)、その死亡率は近年に至ってもなお約60%と報告されている。しかし、胎児期に心不全・水腫をきたす頻度は高いものではなく、CDH患児の主な死因は肺低

形成による呼吸・循環不全（呼吸機能障害、遷延性肺高血圧症）にある。CDHにおける肺低形成は、胸腔内脱出腹腔臓器による子宮内での持続圧迫が引き起こす肺の成長・成熟阻害であり、特に子宮内肺低形成が高度あるいは肝臓の一部が胸腔に脱出している場合には、周産期予後は著しく不良となる。肺低形成重症度の胎児期評価は、特に欧米ではLHR (lung-to-head ratio), すなわち（左側CDHで）胸部の超音波横断面上、心房レベルで右肺擬似断面積を児の頭囲長で除した値にてなされることが多く、この値が1.4未満〔特に1.0未満〕の場合に予後不良とされる。また、胎児CDHの予後を推定するにあたり、肝脱出頻度が、胎児例で新生児期に比べ明らかに高い（70%以上）という事実は重要である。胎児CDHの重症例に対する従来の内視鏡的胎児気管閉塞術（fetal endoscopic tracheal occlusion）は、Harrisonらにより‘Fetendo’と呼ばれ、近年はballoonによる閉塞手技（Fetendo balloon；全麻開腹・子宮非切開・胎児麻酔/筋弛緩下）が採用されてきた。そして、この手技施行後の分娩時気道確保は、EXIT (ex utero intrapartum treatment), すなわち母体全麻下（吸入深麻酔にて子宮壁弛緩）で子宮を切開し、子宮・胎盤循環を維持しつつ児の気管閉塞を解除する手技が採用されてきた。

この胎児気管閉塞術は、子宮内で進行する肺低形成を防ぐと同時に、胸腔内脱出臓器の自然還納を目指すものでもあるが、その機序はいまだ十分解明されていない。現時点では、肺胞水（胎児肺で産生）の羊水腔への経気道性移行の物理的阻害が、何らかの分子生物学的機序発動により肺成長を促進させるものと考えられている。この胎児手術が肺成長に及ぼす影響は、(実験的・臨床的に) 明らかな生物学的事実であり、これまで重症CDH症例の予後を改善せしめてきたことは否定しえない。しかし、その臨床的有効性を検証するため近年行われた米国でのrandomized controlled study (RCT) では、Fetendo balloon（平均で妊娠25.4週）症例と出

生後標準的ケアを受けた症例の2群間で臨床成績に有意差をみなかったため（生後90日生存率で各々77%, 73%）、このstudyはその半ばでいったん中断された。このstudy結果において注目される点は、前者が後者に比し分娩時の未熟性が有意に高かった（すなわち、胎児手術群での有意の早産傾向）にもかかわらず、出生後の合併症・生存率などに有意差を生じなかったことである。このことは、気管閉塞術の肺成長に及ぼす正の生物学的効果を反映するとも解釈される。そこで、2群間の児生存率に有意差のみられなかった理由を検討する場合、出生後標準的ケア群での成績向上、すなわち呼吸・循環不全（遷延性肺高血圧症など）に対する近年の管理法の進歩（ECMO, HFO, NO吸入、待機手術など）のほか、このRCTにおける胎児selection criteriaがLHR<1.0ではなく<1.4であった点などが主な検討課題と考えられる（胎児CDHで、1.0<LHR<1.4のものは近年、重症例とは考えられていない）。

したがって今後、胎児気管閉塞術の臨床的有効性をより多く引き出すためには、産科的合併症の低減を含む手技的な検討・進歩がますます重要となる。この意味から、最近の欧州での動き、すなわち欧州3カ国共同で開始されているFETO (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion) の臨床的有用性に関する multicenter study (ベルギー、英国、スペイン；FETO task group) には、大きな関心が寄せられている。FETOは‘Fetendo balloon’と同様、子宮非切開・胎児麻酔/筋弛緩下のバルーン胎児気管閉塞手技である。一層低侵襲の手技を確立すべく多くの検討が行われてきたものである。手技の相違は、母体開腹を伴わない経皮的・非全麻下の手技（妊娠26～28週）という点、さらにEXITを行うことなく出生前気管鏡手技（妊娠34～35週）により分娩前の気管閉塞解除を目指すということにある。

最近の中間報告では、肝脱出と同時にLHR<1.0の場合の予測生存率8～9%に対し、FETO

施行20例での生存率は新生児期および退院時で各々55%、50%に達していることが注目される。さらに、FETOの有効性が最も顕著となるのは、LHRが0.7~0.9の場合であることも統計的に示されている。

したがって、いまだ多くの議論は残るものの、重症CDHに対する胎児気管閉塞手技は、そのselection criteriaなどとともに今後一層明らかにされていくことが期待される。

## 6. 双胎間輸血症候群, 無心体双胎<sup>25, 127~152)</sup>

一卵性(単一接合子, identical or monozygotic)双胎妊娠は出生約250に1例の割合で見られるもので、その70%は一絨毛膜性双胎妊娠(monochorionic; 97%以上がdiamniotic)である。この一絨毛膜性双胎妊娠で発症する双胎間輸血症候群(twin-twin transfusion syndrome; TTTS)・無心体双胎(acardiac twinないしtwin reversed arterial perfusion sequence; TRAP sequence)も胎内外科治療にあっては重要な疾患であり、その発症頻度は各々、10,000出生に約4~5例(一絨毛膜性双胎妊娠の約15%)、35,000出生に約1例と考えられる。

TTTSは、主に妊娠中期に発症する双胎双方の循環異常であり、その成因は、一絨毛膜性胎盤において生ずる血流異常、すなわち胎盤における双胎間血管吻合(特に動脈・静脈吻合)を介するドナー(供血児)からレシピエント(受血児)へのシャント血流と双胎間血液量不均衡(内分泌異常を随伴する)にある。その診断は、超音波検査上一定のcriteriaを満たす双胎間の羊水量不均衡(過多・過少)の存在、また病態の進行度は主に胎児超音波所見(膀胱描出・ドブラ血流異常・胎児水腫の有無)によりなされる。画像診断上は、最近長足の進歩をとげた胎児MRI検査も有用な情報を提供しうる。TTTSでは、リスク(IUFD, 中枢神経障害など)の極めて高い患児が2人(ドナー, レシピエント; 死亡率約70%)存在すること、しかも問題は胎児自身ではなく胎盤に存することから、胎内治

療の意義は極めて大きい。治療法としては、従来行われてきた羊水穿刺吸引(羊水過多を呈するレシピエント側羊膜腔の減圧)のほかに、胎盤表面吻合血管の血流遮断術(胎児鏡的胎盤吻合血管レーザー凝固術, fetoscopic laser photocoagulation)が挙げられる。

この両者の意義を比較するために行われた欧州での多施設間共同研究(Eurofoetus registry, prospective randomized trial)では、前者に比べ後者の結果(児の救命率・中枢神経障害発症率など)が臨床的に有意に優れており、今後内視鏡的レーザー凝固術に一層の関心が集まってくると思われる。

一方、やはり一絨毛膜性双胎妊娠の稀な合併症であるTRAP sequenceでは、妊娠早期にIUFDをきたした一児の血液灌流が、もう一方の健常双胎児(pump twin)の心収縮活動により胎盤の動脈・動脈吻合を介して維持されるため、IUFD児でも子宮内重量増加がみられる。このIUFD児の特徴は、血流末梢域(酸素・栄養供給上不利)、すなわち頭・胸部が次第に形態的に失われていき、無心・無頭体(acardiac acephalic twin)となっていくことにある。その結果pump twinにおける持続的循環負荷が、(高拍出量性)心不全・胎児水腫ないし羊水過多をきたし高い周産期死亡のリスク(50~55%)を招くこととなる。この病態に対しては、無心体双胎への血流遮断(内視鏡下/超音波ガイド下のバイポーラないしレーザーによる臍帯血管凝固術; bipolar/laser cord occlusion)あるいは無心体自身の焼灼・凝固術(超音波ガイド下の高周波ラジオ波ないしモノポーラ凝固術; radiofrequency/monopolar ablationによるintrafetal ablation)が行われており、これまでのところいずれも安定した成績が得られている(pump twinの救命率80~90%)。

## 7. 胎児心臓手術<sup>144, 153~166)</sup>

### (Fetal cardiac intervention)

心・大血管奇形において胎児診断の意義が大

きい重症心奇形は、その1/2ないし1/3である。心大血管奇形は生産児1,000人につき10人と、臓器奇形のうち最も頻度が高い(2番目に多い腎・泌尿器でも2.5人、中枢神経異常、口唇・口蓋裂に至っては1人以下)。この数字が、出生前に失われる(IUFD, 死産)約1/3の心奇形症例を除いたものであることを考慮すれば、胎児心・血管異常の問題は出生前医療において極めて重大なものといえる。このような事実を背景に、近年胎児心臓・大血管異常の診断、さらにはその治療に対する関心が高まっている。

胎児心臓の発達は、遺伝的因子・環境因子(母体栄養など)のほかに、胎児の心臓弁膜異常やこれによって生ずる心腔内血行動態変化にも大きく左右される。また心・大血管の異常が、肺血管系の発達・出生後肺機能の障害を引き起こすこともよく知られている。

そこで近年は、比較的単純な胎児心内形態異常で、胎児水腫・重篤な心・大血管異常などに直結するものに対し、これを比較的単純な外科的手技にて胎児期に是正しようとする試みが始まっている。これは周産期に重篤な心・大血管異常に進展することを少しでも防止しようとするものであり、次第に一定の成果をあげようになっている。例えば、出生後重篤な経過をとる左心低形成症候群(hypoplastic left heart syndrome; HLHS)では近年、出生直後から行われる多段階手術(Norwood手術)の著しい成績向上も報告されているが、その場合この手術が、生理的なbiventricular repairではなく、遠隔成績がいまだ明らかでないuniventricular circulationを達成するpalliativeな手技という問題が残る。その一方、HLHSの約20%が、胎児大動脈弁狭窄・閉鎖という単純な心内異常により生ずることが明らかとなってきた。すなわち、胎児大動脈弁通過障害では、左室で右心系に血流がバイパスされ心内シャント血流が増加するため、左室発達刺激因子すなわち左室での流入・流出血行の著減が、子宮内でのHLHSへの進展という、重篤かつ長期的問題を引き起こすものと想定さ

れる。これに対し妊娠母体での、超音波ガイド下経皮的胎児左室腔穿刺・バルーン大動脈弁形成術と、これによるHLHSへの進展阻止成功例が報告されるようになり、その手技・成績も次第に安定してきている。胎児大動脈弁狭窄・閉鎖のほかこの領域では、子宮内で完成された胎児HLHSにおけるrestrictive atrial septumの穿刺開窓術(肺血管発達障害を防止)や、心室中隔欠損を伴わない胎児肺動脈弁閉鎖の右心低形成(HRHS)への進行阻止(胎児肺動脈弁バルーン形成術)、大血管転位症における心腔間開窓術なども報告されている。本治療はいまだ発展段階にあるとはいえ、胎児心異常の子宮内natural historyの解明が進み、胎児期の外科治療が出生後治療の長期的成績改善に結びつくものと評価されれば、今後有力な選択肢の一つになるものと期待される。

#### 胎内治療における倫理的問題<sup>64, 167)</sup>

胎児異常の治療は、母体が安全で次回妊娠への影響がないという前提のもとに考慮されるべきである。治療対象となる胎児の異常・病態とは、何ら出生前治療がなされない場合、周産期の生命的リスクないし出生後長期のQOL上のリスクが極めて高く、当該施設の倫理委員会より承認の得られているものである。そして、かかる胎内治療が妥当とされる条件とは、その出生前診断が正確で、多発ないし複合的異常ではなく(すなわち他の合併異常がなく)、当該異常の病態生理・natural historyが既に一定程度解明されていることである。さらに実際の治療は、母親とその家族の、当該治療に関わるすべての事柄に対する十分な理解と自由意思に基づく合意のもとでのみなされねばならない。その意味するところには、治療開始前であればいつでもその合意を、後の不利益を一切受けることなく撤回できることも含まれている。また、その治療経過と結果は、第三者を交えたグループの十分な観察下におかれ、(個人情報を除き)すべ