

図1 TTTSの病態(仮説)

きた。羊水除去は進行する羊水過多による早産を回避し、妊娠継続期間の延長が主たる目的で、病態の根本的治療には至らず。また、生存児の20～25%が神経学的後遺症を合併するため、決して満足のいくものではない。近年の医療技術の進歩により、血管吻合の遮断といった病態の根本をなす血流不均衡の是正を図る胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(Fetoscopic Laser Photocoagulation, 以下FLPと略す)が行われるようになってきたが<sup>3)4)</sup>。

本稿では、治療の概要を紹介し、効果と今後の展望について考察する。

### 対象と方法

FLPは、胎児鏡と称する内視鏡を母体腹壁から直接子宮内に挿入し、吻合血管を観察同定したうえで、Nd-YAGレーザーを用いて凝固する方法である。FLPの手術適応は、羊水過多と羊水過少の両者を認めた症例が治療対象となり、Quintero分類(5)のstage II～IVが適応となっていたが、平成18年1月より、stage Iも適応となったため、胎内死亡を伴っていないTTTSであればすべて適応に含まれる(表)。

手術方法は、麻酔下に母体腹壁に、胎児鏡挿入のための5mm程度の小切開を加えたうえで、胎児鏡を受血児の羊水腔へ挿入することから開始する(図2)。麻酔方法は、全身麻酔、硬膜外

表 わが国におけるTTTSに対する胎盤吻合血管レーザー凝固術の適応と要約

適応	TTTS 妊娠16週以上, 26週未満 Quinteroのstage I～IV
要約	未破水である 羊膜穿破未施行 重篤な胎児異常を認めない 明らかな切迫流早産徴候を認めない(子宮頸管長は原則20mm以上が望ましく, 10mm以下は禁忌とする) HBV, HCV感染妊婦は垂直感染の可能性を考慮して対応 HIVは禁忌

TTTSの診断は、羊水過多/過少で行う(羊水深度8cm以上, 2cm以下の両方を満たす)

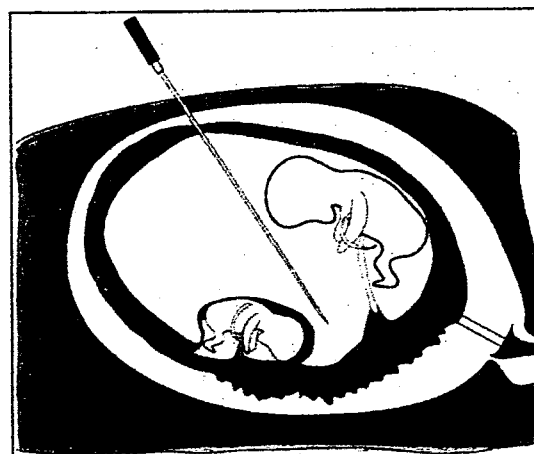


図2 FLPの手技  
経腹的に受血児羊水腔内に胎児鏡を挿入する



図3 胎児鏡で観察した吻合血管  
 供血児側（右上）から受血児側（左下）にかけて動静脈吻合を認める

麻酔、ならびに、静脈麻酔に分れるが、当院では、フェンタニルを用いた静脈麻酔と切開部位への局所麻酔の併用で行っている。当方法の利点は母体の意識が保たれていることで、術中にモニター画面を通じて患者に吻合血管や胎児を供覧し説明できるとともに、合併症の発症時に自覚症状を捉えることができるという利点がある。吻合血管の同定は多少の習熟を要するが、一児から他児に向かう動静脈吻合や動脈-動脈吻合などを同定したうえで（図3）、胎児鏡のオペレーティングチャンネルに細径（550 $\mu$ m）のレーザーファイバーを挿入し、Nd-YAGレーザーにて凝固し終了する。凝固を確認したうえで、不十分であれば再度レーザー凝固を行い、最終的にすべての吻合血管が凝固されたことを確認して手術を終了する。胎児鏡を抜去した後は、皮膚を縫合して手術を終了する。子宮壁からの多少の出血は自然止血、もしくは、圧迫止血で対処する。

手術後は、子宮収縮抑制剤として硫酸マグネシウムの持続点滴を行うが、症状が軽快するようであれば、塩酸リトドリンの内服へ変更する。

術前に切迫流早産を合併していなければ、数日で点滴加療は中止できる。以後は、胎児の循環動態が回復されるまで、詳細に超音波検査を繰り返すが、おおよそ2週間で、胎児の“回復”が得られる。

## 成績

過去4年間に施行されたFLPの症例数は、筆者も属しているJapan Fetoscopy Groupの集計で、少なくとも170例あまりに達する（2006年9月現在）。分娩後のデータの分析が可能だった98例の検討では、レーザー凝固が完遂できなかった2例を除く96例（98.0%）に治療が完遂された。その中で、8例（9.4%）が両児死亡もしくは流産に至り、89%が少なくとも一人の生児を得た。対象症例の内訳では、受血児ないし供血児に血流異常を認めるstage IIIが66%と最も多く、明らかな血流異常のないstage IIが18%、胎児水腫を認めるstage IVが16%を占めていた。手術時期は、中央値21週（16.7～25.9週）だった。わが国では、重篤な血流異常を伴ったり、すでに胎児水腫を合併しているstageの進行した症例が多いが、最近では妊娠20週以前の紹介が増加する傾向にある。

分娩週数の分布を図4に示すが、分娩週数が早期に至るほど死亡率が高く、とくに妊娠20週台では、未熟性の影響が少なからずあるだろう。胎児死亡は手術後数日以内に合併することが多いが、吻合血管を遮断しているため、一児の胎児死亡が他児に影響を与えることはない。分娩理由は、子宮収縮抑制困難による早産、前期破水とそれに伴う絨毛膜羊膜炎の増悪、妊娠高血圧症候群の増悪や常位胎盤早期剥離など多岐にわたっていた。胎児鏡が約4mmと細径のため、FLPが子宮破裂の危険性を増加させることはなく、FLPの既往が選択帝王切開の理由にはならない。胎児鏡の挿入による卵膜の破綻は、前期破水を誘発する因子ではあるが、術後の前期破

水の合併は8%程度で、ほとんどの症例は自然治癒している。

当院における周産期予後の検討では、7割の妊婦が両児生存、少なくとも1人以上の生児を得る可能性は9割を超えている。また胎児の予後では、8割程度の生存率で、生存した場合の神経学的合併症は4%と、羊水除去などの保存治療に比較して良好な成績であった(図5)。

今後、長期に児の発達を追跡することが必要である。

**考 察**

FLPは病態の根本にある吻合血管の遮断を目的として、1990年にDe Liaらにより初めて報告された<sup>9)</sup>。その後、羊水除去術との比較検討の

報告により、本治療法が優れていることが指摘されてきたが<sup>7)8)</sup>、2004年にヨーロッパでrandomized control trialが行われ<sup>9)</sup>、レーザー治療が羊水除去に比し優れた治療法であることが実証された。

わが国では、1992年の名取らの報告以後<sup>10)</sup>、10年以上報告がなかったが、2002年より本格的に導入された<sup>11)</sup>。わが国での手術適応を先に示したが、前治療として羊膜穿破(septostomy)が行われた場合は、吻合血管の同定がきわめて困難となるため、本治療の適応外となる。羊膜穿破の理論的根拠と効果について疑問視されて久しいため、そのような症例に遭遇することは少ないであろうが、羊水除去を行う際に、意図せず羊膜穿破を合併することがあり、FLPを前

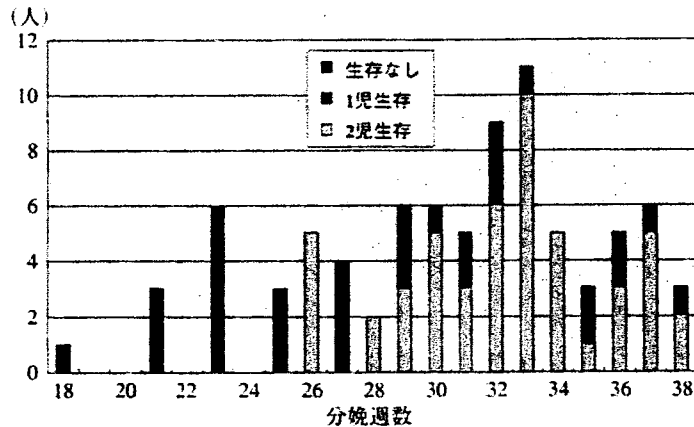


図4 FLP後の分娩週数と児の生存数

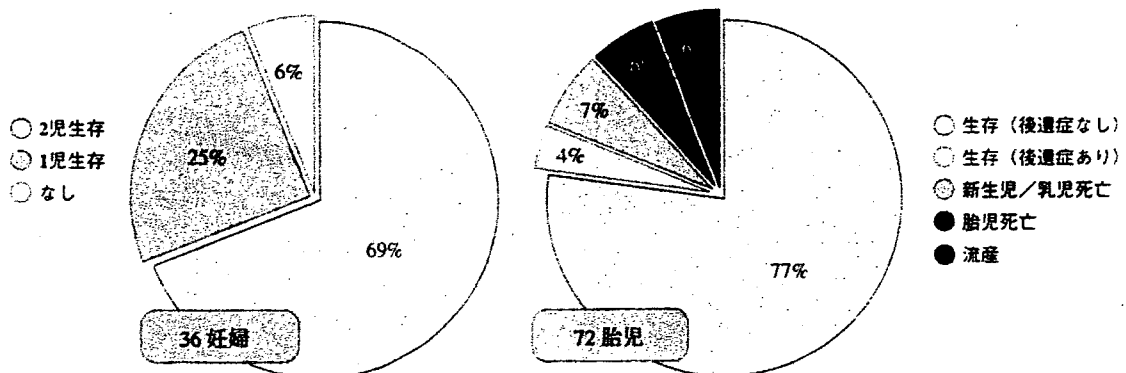


図5 山口大学におけるFLPを施行したTTTS 36妊婦の周産期予後

提とした場合には、羊水除去は避けたい。また、妊娠週数がある程度進行した場合、頻度は低いながらも重篤な母体合併症を有することや、吻合血管径が大きくなることによる手技上の問題も生じるため、娩出を図ったほうが適切な場合も多く、世界的に、妊娠26週未満という適応は妥当であろう。

FLPの適応を満たすTTTSに対する治療法として、レーザー凝固を第一選択とすることは、もはや異論はないと思われる。しかしながら、10%程度に流産や両児胎内死亡を認め、子宮出血による輸血が必要があること、常位胎盤早期剥離などの重篤な母体合併症が少なからず認められることから、あくまで、予後不良な疾患に対する予後の改善と母体への影響とのバランスを考慮したうえで遂行されるべきものである。

TTTSによる児の後遺症は、いまだに周産期医療における大きな問題点ではあるが、FLPにより、生児を得た場合、合併率を10%未満と低率に抑えることができることがわかった。TTTSにおいて、児に神経学的合併症が発症する明確な機序は不明だが、子宮内で特殊な循環状態に陥っていることが長期間継続し、また、そのような状態で未熟な時期に出生することが起因しているであろう。神経学的合併症を有する児はstage IIIやIVの受血児であることが多く、今後は、より早期の診断と発症早期の治療介入の必要性がある。FLP後の分娩週数は中央値32.1週で、FLPは早産の予防にはつながらない。しかしながら、吻合血管の凝固により両児の循環状態を是正し、子宮内での“回復”を得た上で娩出を図ることができれば、十分な治療成績を得られる。

### 今後の課題

第一に、TTTSの早期診断や予測である。産科医が妊娠初期に一絨毛膜性双胎を正確に診断し、TTTSの発症を早期に捉えるために、妊娠

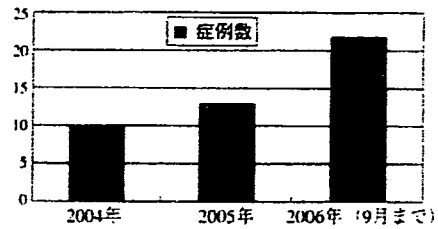


図6 山口大におけるFLP施行症例数の推移

16週頃より、少なくとも2週間に1度、できれば毎週検診を行うことが望ましい。TTTSによる周産期罹患率・死亡率に対する認識は高まってきたが、FLPによる効果と早期の治療介入を行うことの重要性を認識したうえで、二絨毛膜性双胎と区別した検診が必要である。

実際には図6に示すように、FLPの必要性は年々高まっているが、施行施設は全国に限られているため、移動に支障をきたさない時期から介入することが必要となってくるであろう。

第二に、現状に甘んじることなく、技術的な習熟のみならず、流産や胎児死亡を減少させることがあげられる。術前の胎児の血行動態や胎盤の吻合血管の分布により、吻合血管の凝固順を考慮することで、胎児死亡の減少の可能性があり、今後の研究の進展を期待したい。

第三に、FLPのTTTS以外の症例への適応拡大である。現状は26週未満のTTTSのみを適応としているが、一絨毛膜性双胎の中には、TTTSの診断には至らないものの、周産期罹患率が高いselective IUGRというような概念の疾患もあり、FLPの適応の是非について議論すべきであろう。また、NICU側から患児を診た際、出生前にTTTSと診断されていないにもかかわらず、受血児、供血児と同様の病態を呈する児に遭遇することがある。これらの児は、子宮内において血行動態と内分泌環境において、なんらかの影響を受けた可能性があり、新生児期の所見と胎児期を関連させたいと、胎児期に治療介入の必要な症例を同定する必要があるであろう。

TTTSに対するレーザー治療は、妊娠26週未満の場合、第一選択となってきた。その結果、TTTSに対する後遺症なき生存を得る目的に対し、一定の成果をあげるようになってきた。

一方、治療に伴う合併症についても明らかとなり、さらなる習熟が必要となった。また、TTTSに対する胎児期の介入をはたすことで、一絨毛膜性双胎における周産期予後が不良な異なる病態も次第に浮き彫りになってきており、新たな疾患概念と治療法へ向けた模索が必要となっている。

### ▶ 文 献 ◀

- 1) Mari G, Roberts A, Detti L et al.: Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: results of the International Amnioreduction Registry. *Am J Obstet Gynecol* 185 (3): 708-715, 2001
- 2) 住江正大, 中田雅彦, 佐世正勝・他: 双胎間輸血症候群27症例の周産期予後の現状. *日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌* (0546-1790): 195-199, 2005
- 3) 中田雅彦, 住江正大, 村田 晋・他: 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術において吻合血管の同定に難渋した2症例. *日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌* (0546-1790): 138-144, 2005
- 4) 中田雅彦, 日下恵美子, 村田 晋・他: 多胎妊娠における諸問題 多胎妊娠胎児治療. *日本周産期・新生児医学会雑誌* (1348-964X): 736-740, 2005
- 5) Quintero RA, Morales WJ, Allen MH ET AL: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 19 (8 Pt 1): 550-555, 1999
- 6) De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR Jr.: Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstetrics and gynecology* 75 (6): 1046-1053, 1990
- 7) Hecher K, Plath H, Bregenzler T ET AL: Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 180 (3 Pt 1): 717-724, 1999
- 8) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ et al.: Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 188 (5): 1333-1340, 2003
- 9) Senat MV, Deprest J, Boulvain M et al.: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *The New England journal of medicine* 351 (2): 136-144, 2004
- 10) 名取道也, 田中 守, 河野八朗: YAGレーザーを用いた胎盤血管凝固術を施行した双胎間輸血症候群の1例. *日本産科婦人科学会雑誌* 44:117-120, 1992
- 11) 村越 毅, 松本美奈子, 渋谷伸一・他: 双胎間輸血症候群における内視鏡下胎盤血管吻合レーザー焼灼術 米国での実情と, 当院での取り組み. *聖隷浜松病院医学雑誌* (1346-9045): 3-12, 2002
- 12) 中田雅彦, 住江正大, 村田 晋・他: 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー凝固術における胎児の血行動態を考慮した凝固法の有用性. *日本産科婦人科学会雑誌* 58:721, 2006
- 13) Quintero RA, Bornick PW, Morales WJ et al.: Selective photocoagulation of communicating vessels in the treatment of monochorionic twins with selective growth retardation. *American journal of obstetrics and gynecology* 185 (3): 689-696, 2001
- 14) Gratacos E, Carreras E, Becker J et al.: Prevalence of neurological damage in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and intermittent absent or reversed end-diastolic umbilical artery flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 24 (2): 159-163, 2004

### 著者連絡先

〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1  
山口大学医学部附属病院  
周産母子センター  
中田雅彦

シンポジウム 2 多胎妊娠の予防と管理

(4) 双胎間輸血症候群における胎児血行動態に基づいた治療戦略

山口大学医学部附属病院 周産母子センター

准教授 中 田 雅 彦

Therapeutic Strategy for Twin-Twin Transfusion Syndrome Based on Feto-Placental Circulation

Masahiko NAKATA

Perinatal Care Medicine, Yamaguchi University Hospital, Yamaguchi

Key words : Twin-twin transfusion syndrome · Fetoscopic laser photocoagulation · Placental anastomosis · Fetal circulation · Doppler ultrasonography

はじめに

双胎間輸血症候群(以下 TTTS)は一絨毛膜性双胎の約 10% に発症する予後不良の症候群である。TTTS の本態は一絨毛膜性胎盤における両胎児間の血管吻合を介した血流の不均衡であり、受血児は循環血液量の増加に伴い羊水過多・うっ血性心不全を呈し、増悪した場合は胎児水腫や子宮内胎児死亡に至り、一方、供血児は循環血液量不足に伴い羊水過少・胎児胎盤循環不全となり、腎不全や子宮内胎児死亡に至る。両児間の血流の不均衡に加え、受血児の尿産生の亢進に伴う進行性の羊水過多を合併し子宮の増大に伴い流産を合併する。早産による未熟性と両胎児の循環動態の増悪が予後に影響を及ぼし、約半数が周産期死亡、ないし、中枢神経障害を合併する。従来の治療法は進行する羊水過多に対する反復羊水除去による子宮内圧の減圧であるが十分な治療効果があるとはいえず、約半数の児が周産期死亡に至り、生児を得た場合でも生存児の 3 割程度が神経学的合併症に罹患しているという報告もある<sup>1)</sup>。この状況に対し、1990 年代より欧米を中心に内視鏡を用いた新たな治療法として胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(レーザー治療)が行われるようになってきた<sup>2,3)</sup>。この方法は両児間の血流不均衡の原因となっている血管吻合を胎児鏡によって直接観察し、Nd:YAG レーザーを用いて凝固することによって血流を遮断する方法で、TTTS の病態となっている血流不均衡という原因を

根本的に除去することができる。近年では、従来の羊水除去法との比較検討により、レーザー凝固術が周産期死亡の減少と予後の改善に対し優れた効果があることが証明されている<sup>4,5)</sup>。本シンポジウムでは、我が国におけるレーザー治療の現状を分析し、子宮内胎児死亡を減少させるための新たな試みについて検討した。

日本におけるレーザー治療の現況

2002 年にレーザー治療が我が国に本格的に導入されて以来<sup>6)</sup>、欧米と比較しても遜色のない成績を挙げている<sup>7)</sup>。レーザー治療を施行した症例数は年次的に増加し、2006 年には年間 80 例を超えている(図 1)。我が国の出生数から概算される TTTS の年間発症数は 250~500 例程度と思われるが、中でも妊娠 26 週未満に発症した患者への治療法が徐々に羊水除去からレーザー治療へ移行していることを示す数値といえよう。対象症例のうち、11% は生殖補助医療(ART)によって妊娠に至っており、ART の導入による一絨毛膜性双胎の増加が TTTS の発症数を増加させることを示唆している。対象症例の Quintero's staging<sup>8)</sup> の分布は、stage I が 8%、stage II が 16%、stage III が 62%、stage IV が 14% と、血流異常や胎児水腫を認める stage III/IV が多数を占めていた。レーザー治療の施行妊娠週数は 21.2 ± 2.5 で、平均分娩週数は 32.2 ± 4.4 だった。

胎盤における血管吻合には、胎盤小葉を介さない直

接的な吻合としての動脈-動脈(AA)吻合と静脈-静脈(VV)吻合、胎盤小葉を介した吻合としての動脈-静脈(AV)吻合の3種類の吻合形態がある。AV吻合は、供血児の動脈と受血児の静脈による供血児から受血児に血液の流れるAV-DRと、その逆のAV-RDの2種類に血流の方向性で分類される<sup>10)</sup>。これまで吻合血管の形態や血流方向に関連して凝固順を検討した報告はなく、今回の研究では、胎児血行動態を考慮した新たなレーザー凝固法について検討を行った。

胎児死亡の関連因子は？

レーザー治療症例の中で、吻合血管の形態にかかわらず無作為に凝固を行った症例(Conventional Laser Method (Conventional法))の成績を図2に示す。Donorの31%、recipientの12%がレーザー治療後胎児死亡に至り、donorの胎児死亡はrecipientに比較し有意に高率だった(p=0.007)。術前の超音波検査所見では、臍帯動脈拡張末期血流途絶/逆流(UA-AREDF)、静脈管心房収縮期血流途絶逆流(DV-ARF)や膀胱の

描出を認めることがdonor胎児死亡と有意な関連性があった(表1)。また、胎児死亡症例の70%は、胎児鏡で術中にAA吻合を認めており、術前の血流異常のみならず、AA吻合もdonorの胎児死亡率を上昇させる因子だった。しかも、AA吻合を認めた場合は61%がUA-AREDFを呈し、AA吻合を認めない場合の23%と比較し有意に高率であり(p=0.003, Odds比5.4[95%CI 1.8~16])、AA吻合がUA-AREDFの出現に何らかの関与をしていることが推察された。

以上の結果とdonorの胎児死亡症例の89%がレーザー治療後3日以内に認めることから、以下の仮説をたてた。1. donorの胎児死亡はUA-AREDFと密接に関連しているが、UA-AREDF症例にはAA吻合が高率に存在していて、AA吻合の存在自身も胎児死亡の関連因子である。2. TTTSにおけるdonorのUA-AREDFの成因は、単胎妊娠の子宮内胎児発育遅延や妊娠高血圧症候群に認められるような胎児胎盤循環不全のメカニズム以外に、両児の循環が連結された状

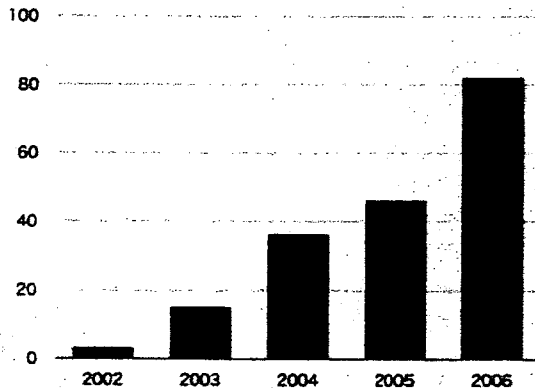


図1 我が国における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術施行症例数の推移。

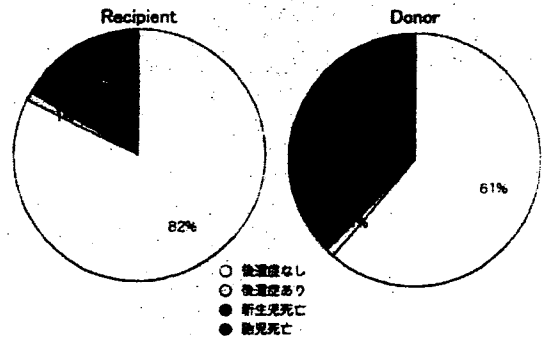


図2 Conventional法によるレーザー凝固後のrecipientおよびdonorの周産期予後。Donorはrecipientに比較し、胎児死亡率が有意に高率である(p=0.007)。

表1 Donorにおける術前超音波所見・動脈-動脈吻合と胎児死亡との関連

	胎児死亡あり	胎児死亡なし	p value	Odds比 (95%CI)
UA-AREDF	23 (85%)	25 (40%)	0.00008	8.5 (2.6 ~ 27)
DV-ARF	6 (21%)	2 (3%)	0.01	8.2 (1.5 ~ 44)
PUVF	4 (14%)	11 (17%)	0.77	—
Bladder (+)	20 (71%)	20 (32%)	0.001	2.4 (1.3 ~ 4.4)
AA 吻合	16 (70%)	14 (31%)	0.004	5.1 (1.7 ~ 15)

UA-AREDF 臍帯動脈拡張末期血流途絶/逆流, DV-ARF 静脈管心房収縮期血流途絶/逆流, PUVF 臍帯静脈拍動波形

態にあることが関連しているのではないか。3. 単に donor の胎盤領域が不足するために術後に胎児死亡に至るだけではなく、AA 吻合を介したレーザー治療中の血流変化が donor の循環状態の悪化とその後の胎児死亡に関与しているのではないか、という3点である。この仮説を検証する目的で、Sequential Laser Method(sequential法)を考案し(表2)次の検討を

行った。

**Sequential Laser Method の Donor の胎児死亡抑制効果**

UA-AREDF を認める 52 症例を donor として抽出した統計学的解析を行った。対象症例の臨床的背景は表3に示すが、従来の方法である conventional 法、sequential 法を行った二群間に統計学的な有意差は認めなかった。これらの症例に対するレーザー治療後の胎児死亡の有無と AA 吻合の存在の有無の検討では、donor の胎児死亡に関して AA 吻合を認めた場合、sequential 法を用いることで有意に胎児死亡を減少することが可能であることが示された( $p=0.018$ ; Odds 比=0.0093)(表4)。つまり、donor に UA-AREDF を認め、AA 吻合が存在した場合には AA 吻合を最初に遮断する sequential 法が有効であるといえよう。Recipi-

表2 Sequential Laser Method の凝固順

1. 表在性吻合血管を最初に凝固
  - (1) AA 吻合を先に凝固
  - (2) VV 吻合を次に凝固
2. 深在性吻合血管を表在性吻合血管の処理後、凝固
  - (1) AV-DR を最初に凝固
  - (2) AV-RD を最後に凝固

表3 Donor に UA-AREDF を認める症例における臨床的背景

	Conventional 法 (n = 29)	Sequential 法 (n = 23)	p value
レーザー治療週数 (W)	21.9 ± 1.9	21.1 ± 2.5	0.19
Discordant rate (%)	40.9 (12 ~ 64)	42.6 (10 ~ 59)	0.59
手術時間 (min)	90.1 ± 35.7	75.2 ± 21.9	0.99
<b>Donor</b>			
DV-ARF	4 (14%)	2 (9%)	0.68
PUVF	2 (7%)	2 (9%)	
<b>Recipient</b>			
UA-AREDF	0 (0%)	0 (0%)	0.99
DV-AREDF	6 (21%)	4 (17%)	0.99
PUVF	14 (48%)	11 (48%)	0.33
<b>吻合血管</b>			
AA 吻合	17 (59%)	11 (48%)	0.58
VV 吻合	6 (23%)	4 (17%)	0.99

表4 Conventional 法と Sequential 法の donor 胎児死亡抑制効果に対する比較

	Conventional 法	Sequential 法	Odds 比	p value
<b>Donor の胎児死亡</b>				
AA 吻合なし	3/12 (25%)	1/12 (8%)		0.59
AA 吻合あり	12/17 (71%)	2/11 (18%)	0.0093 (0.015 ~ 0.59)	0.018
<b>Recipient の胎児死亡</b>				
AA 吻合なし	4/12 (33%)	0/12 (0%)		0.09
AA 吻合あり	3/17 (18%)	1/11 (9%)		0.99
<b>総胎児死亡</b>				
AA 吻合あり	7/24 (29%)	1/24 (4%)	0.11 (0.012 ~ 0.94)	0.047
AA 吻合なし	15/34 (44%)	3/22 (14%)	0.2 (0.05 ~ 0.81)	0.021



表5 Donorの胎児死亡因子の多変量解析の結果

	胎児死亡 (n = 18)	生産 (n = 34)	単変量解析 p value	多変量解析 p value	Odds 比
DV-ARF	5 (28%)	1 (3%)	0.015	0.050	—
PUVF	3 (17%)	1 (3%)	0.11	0.18	—
AA 吻合あり	14 (78%)	4 (12%)	0.019	0.08	—
VV 吻合あり	5 (28%)	5 (15%)	0.29	0.31	—
Sequential 法	3 (17%)	20 (59%)	0.007	0.01	0.09 (0.016 ~ 0.57)
Discordant rate > 25%	13 (72%)	21 (62%)	0.72	—	—
推定体重 < -2SD	8 (44%)	16 (47%)	0.76	—	—

entについても同様の検討を行ったが吻合血管の凝固順と胎児死亡との関連は認めなかった。

同様の対象症例に対し、donorの胎児死亡に関わる因子分析を単変量解析、多変量解析共に行った結果、sequential法のみが有意な因子であり、胎児死亡に対しOdds比0.09と有意な抑制効果を示すことが明らかとなった(表5)。

なお、recipientの胎児死亡に関して、術前の超音波Doppler法の所見や吻合血管の種類、sequential法の有無について統計学的解析を行ったが、いずれも有意な因子は抽出できなかった。

### 考 察

TTTSに対するレーザー治療において、その生命予後に関連する因子として、donorの臍帯動脈血流異常が指摘されている<sup>13-15)</sup>。血流異常を認めた場合、胎児死亡に至る理由として、donorの胎盤領域の不足や術前の循環状態の悪化の改善が見込まれないような状態であることが考察されている。しかしながら、今回の検討では、臍帯動脈血流異常とAA吻合には密接な関連を認め、AA吻合の存在が、胎盤領域とは無関係に血流異常波形の原因となっている可能性が推察された。このような場合、従来の吻合血管の凝固法では、AA吻合を介した術中の急速な血流移動を引き起こす可能性があり、結果的に吻合血管をすべて遮断したとしても、術中の血流動態の変化から供血児の循環状態が更に悪化することが考えられる。今回考案したsequential法は、循環動態の変化を懸念してAA吻合を最初に遮断することを第一の目的としており、その結果、胎児死亡の減少に寄与していると思われる。

今後の課題は、臍帯動脈血流異常のない場合、AA

吻合のない場合にsequential法が如何なる効果を持つか、さらなる検討が必要なことである。

### 謝 辞

本シンポジウムにおいて発表の機会を頂きました丸尾猛学術集会長、座頭の労をお執り頂きました奇原 稔教授ならびに岡井 崇教授に深謝致します。

### 共同研究者

Japan Fetoscopy Group;

国立成育医療センター 周産期診療部胎児診療科: 左合 治彦, 林 聡

聖隷浜松総合病院 総合周産期母子医療センター周産期科: 村越 毅, 石井桂介

国立病院機構長良医療センター 産科: 高橋雄一郎

東北大学病院産婦人科: 室月 淳

山口大学大学院医学研究科 産科婦人科学教室(主任: 杉野法広教授): 住江正大, 三輪一知郎, 村田 晋, 松原正和, 平野恵美子

山口県総合医療センター 総合周産期母子医療センター: 佐世正勝

### 参考文献

- 住江正大, 中田雅彦, 佐世正勝, 日下恵美子, 三輪一知郎, 村田 晋, 杉野法広, 田村博史, 森岡均, 平林 啓, 沼 文隆, 伊東武久, 小笠麻紀, 上田一之. 双胎間輸血症候群 27 症例の周産期予後の現状. 日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会雑誌 2005;53:195-199
- De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR, Jr. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;75:1046-1053
- Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaidis K. Preliminary

- experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 224—227
4. Hecher K, Plath H, Bregenzler T, Hansmann M, Hackeloer BJ. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717—724
  5. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, Bornick PW, Bermudez C, Cincotta R, Chan FY, Allen MH. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1333—1340
  6. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 136—144
  7. 村越 毅, 松本美奈子, 渋谷伸一, 東條義弥, 成瀬寛夫, 島居裕一, QuinteroRuben A. 双胎間輸血症候群における内視鏡下胎盤血管吻合レーザー焼灼術 米国での実情と、当院での取り組み。聖隷浜松病院医学雑誌 2002; 2: 3—12
  8. 中田雅彦, 日下恵美子, 村田 晋, 三輪一知郎, 住江正大, 杉野法広, 村越 毅, 左合治彦, 林聡, 石井桂介. 多胎妊娠における諸問題 多胎妊娠胎児治療. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2005; 41: 736—740
  9. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999; 19: 550—555
  10. 石井桂介, 左合治彦, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 林聡, 村越 毅, 室月 淳. 胎盤吻合血管. Japan Fetoscopy Group 編 一絨毛膜双胎 基本から Update まで 東京: メジカルビュー社. 2007; 98—113
  11. Zikulinig L, Hecher K, Bregenzler T, Baz E, Hackeloer BJ. Prognostic factors in severe twin-twin transfusion syndrome treated by endoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 380—387
  12. Ishii K, Hayashi S, Nakata M, Murakoshi T, Sago H, Tanaka K. Ultrasound Assessment prior to Laser Photocoagulation for Twin-Twin Transfusion Syndrome for Predicting Intrauterine Fetal Demise after Surgery in Japanese Patients. *Fetal Diagn Ther* 2006; 22: 149—154
  13. Martinez JM, Bermudez C, Becerra C, Lopez J, Morales WJ, Quintero RA. The role of Doppler studies in predicting individual intrauterine fetal demise after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 246—251

### Synopsis

Fetoscopic laser coagulation of placental communicating vessels has become the procedure of choice for the twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). However, the sequence in which the anastomoses are coagulated has not been defined. We hypothesized that sequential coagulation designed to prevent acute deterioration of fetal circulation during laser surgery by preserving donor blood flow volume would prevent intrauterine fetal demise (IUF). The sequential laser method was designed with the following order of coagulation: (1) artery-to-artery (AA) anastomoses; (2) venous-to-venous anastomoses; (3) artery-to-venous (AV) anastomoses from donor to recipient; (4) AV anastomoses from recipient to donor. TTTS patients with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery (UA-AREDF) of donors were recruited in this study. The perinatal outcome after laser surgery and its association with the types of anastomoses was compared in patients who underwent the sequential laser method or the conventional laser method. Twenty-three patients underwent the sequential laser method and 29 underwent the conventional laser method. Clinical characteristics, preoperative Doppler findings and the type of anastomoses were not significantly different in the two groups. Total IUF was significantly lower in the sequential laser group than it was in the conventional laser group (9% vs. 38%;  $p < 0.001$ ). Donor IUF was significantly lower in the sequential laser group than it was in the conventional laser group (13% vs. 52%;  $p = 0.007$ ). When AA anastomoses were present, donor IUF was significantly lower in the sequential laser group than it was in the conventional group (18% vs. 71%;  $p = 0.018$ ); however, the difference was not significant when AA anastomoses were not present (8% vs. 25%;  $p = 0.59$ ). Logistic regression analysis revealed that the sequential laser method served as the protective factor against the donor's IUF (odds ratio = 0.01; 95% CI (0.016~0.57);  $p = 0.01$ ). The new therapeutic strategy described here as the sequential laser method seems useful for the prevention of donor's IUF in cases of TTTS with UA-AREDF.

原 著

### 胎児胸水症12例の臨床的検討

(平成19年3月1日受付)

(平成19年8月21日受理)

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター・産科<sup>1)</sup>  
聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター・新生児科<sup>2)</sup>  
兵庫県立こども病院周産期母子医療センター・産科<sup>3)</sup>

上田 敏子<sup>1) 3)</sup> 村越 毅<sup>1)</sup> 沼田 雅裕<sup>1)</sup> 坪倉かおり<sup>1)</sup>  
松本美奈子<sup>1)</sup> 安達 博<sup>1)</sup> 渋谷 伸一<sup>1)</sup> 成瀬 寛夫<sup>1)</sup>  
鳥居 裕一<sup>1)</sup> 上田 昌代<sup>2)</sup>

Key words

hydrothorax  
pulmonary hypoplasia  
hydraps fetalis  
thoraco-amniotic shunt

**概要** 当院で周産期管理を行った胎児胸水症12例で胎児治療（胎児胸水穿刺、胎児胸腔羊水腔シャント）の治療効果を検討した。原疾患は乳び胸8例（内1例21トリソミー）、肺分向強2例、カサババ・メリット症候群1例、原因不明の1例だった。胸水自然消失の1例を除く11症例に胸腔穿刺を行い、再貯留となった5症例に胸腔-羊水腔シャント術を行った。診断後分娩までの期間は中央値4.5週であった。7例が生存、5例が死亡し、死亡例の内2例に肺低形成を認めた。胎児胸水穿刺前後での両側肺拡張率は、肺低形成症群で有意に低かった。胎児胸水症例において両側性胸水および胎児水腫症例、肺低形成症例は予後不良だった。胎児胸水穿刺および胎児胸腔-羊水腔シャント術は、症例に応じて考慮する必要があると考えられた。また、胎児胸水穿刺後の両側肺拡張率で肺低形成が予測できる可能性があり、今後検討すべき項目である。

#### 緒言

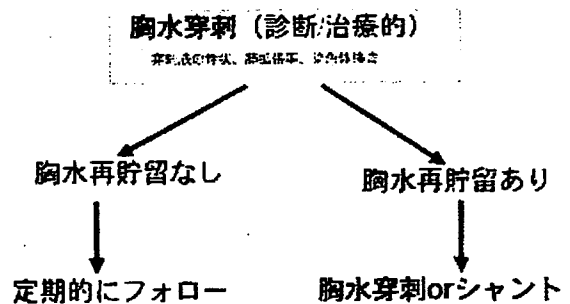
胎児胸水症は片側性、あるいは両側性に認められる比較的まれな頻度の疾患で、原因は乳び漏出に伴う原発性胸水症と他の疾患に伴う二次性胸水症に分けられる。自然消失する症例も報告されているが、妊娠早期からの胎児胸水は肺低形成の原因ともなり、進行例においては予後不良である。我々は当院で管理した12例の胎児胸水症のうち、自然消失の1例を除いた11例に対し、胸水穿刺および胸腔-羊水腔シャント術による胎内治療を行った。診断週数、原疾患、胎児水腫の有無、穿刺前後での肺拡張率、肺低形成の有無、予後について後ろ視的に検討した。

#### 対象および方法

1994年5月より2003年10月までに聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターにおいて管理を行った胎児胸水症12症例を対象とした。

聖隷浜松病院の管理指針を図1に示す。胎児胸水症例に対してまず、治療および診断目的に胸腔穿刺を行い、胸水の性状、胸水液細胞成分および肺断面拡張の有無を確認した。また、患者の同意が得られた症例

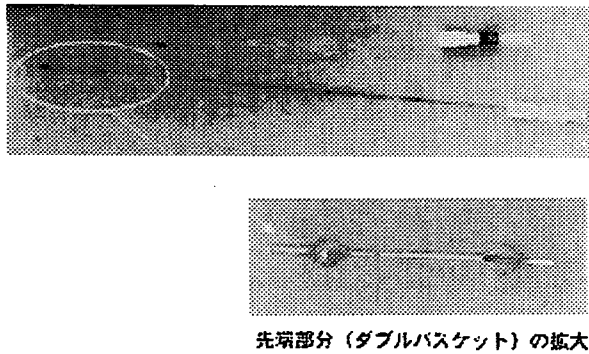
図1 当院における胎児胸水症の管理指針



兵庫県立こども病院周産期母子医療センター・産科  
〒654-0081 兵庫県神戸市須磨区高倉台1-1-1

Department of Obstetrics, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital  
1-1-1 Takakurachi, Sanae Ku, Kobe, Hyogo 654-0081, Japan

図2 八光社製ダブルバスケットカテーテル



先端部分(ダブルバスケット)の拡大

では染色体検査も行った。次に胸水の再貯留を認めない場合は定期的な経過観察を行い、再貯留を認める場合は胎児胸腔-羊水腔シャント術を試みるが、シャント留置ができない場合は順同に胸腔穿刺を行った。胎児胸腔-羊水腔シャント術は局所麻酔もしくは硬膜外麻酔下で八光社製のダブルバスケットカテーテルを使用し超音波ガイド下に施行した(図2, 3)。

肺低形成の有無を予測する指標として胸水穿刺前後での、肺面積肺拡張率を算出した(図4: 肺拡張率(%) = 穿刺後肺面積 / 穿刺前肺面積 × 100)。死亡症例においては剖検にて肺体重比より肺低形成を確認した(28週未満は0.015以下、28週以降は0.012未満を肺低形成とした<sup>2)</sup>)。以上の管理方針のもとに11症例に胸腔穿刺、7症例に胎児胸腔-羊水腔シャント術を施行し、診断回数、穿刺前後での肺拡張率、肺低形成の有無、胎児水腫の有無、原疾患、予後について検討した。統計解析はstudent T検定を行った。

### 結果

結果を表1に示す。診断回数は16週から38週(中央値29.5週)であった。原疾患の内訳は乳び胸8例、肺分面症2例、カサバハ・メリット症候群1例。穿刺を行わず自然消失したため原因不明の1例であった。乳び胸症例のうち1例は21トリソミーであった。胎児水腫は両側胸水貯留の3症例、経過中に片側から両側胸水貯留に移行した3症例、片側性胸水貯留の1例の計7例に認めた。胎児胸水穿刺前後での両側肺拡張率は、肺低形成群で106.3 ± 3.9% (中央値: 106.3%, 103.5 ~ 109.0%)、非肺低形成群で129.3 ± 18.4% (中央値: 129.0%, 100.0 ~ 157.5%)であり、肺低形成群に拡張率が有意に低かった(p < 0.05)(図5)。胸水が自然消失した1例を除き11例に胎児胸水穿刺を行った。穿刺後早期に分娩になった症例(症例1-9)以外では症例2のみが1回の穿刺で治療が終了した。この症例は肺分面症であり、乳び胸の8例は全例胸水の再貯留を認めた。症例1は穿刺後3時間で分娩となり、出生後再貯留している。

図3 分娩直後のシャントチューブ症例4: 妊娠38週3.28kg

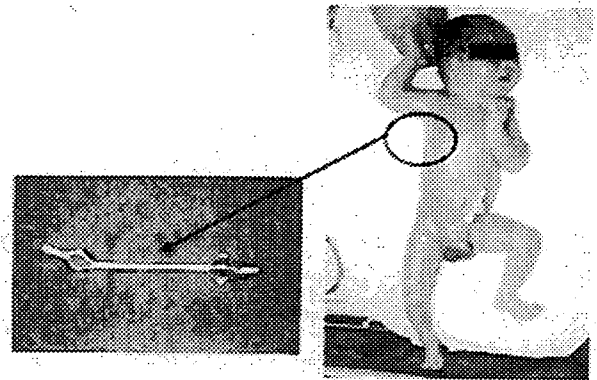
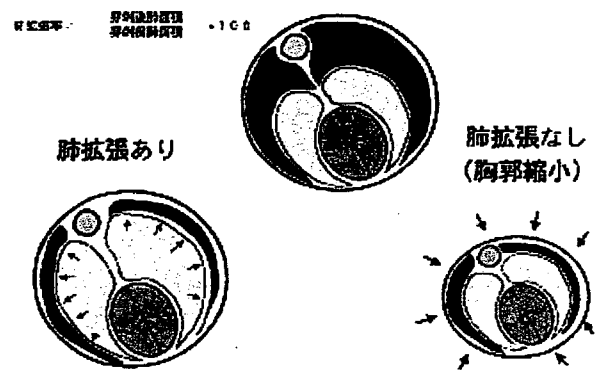


図4 胸腔穿刺前後の肺拡張の有無



胎児胸腔-羊水腔シャント術を施行した7例のうち2例で、シャント術後の胸水の再貯留を認めなかった。

転帰は7症例(58.3%)が生存、5症例(41.7%)が死亡した。死亡例は全症例が胎児水腫を合併しており、うち2例は肺低形成であった。胎児水腫となった7例のうち4例が新生児死亡となっている。カサバハ・メリット症候群を合併した症例は出生時より重篤なDICを認め、生後57日に死亡した。

### 考察

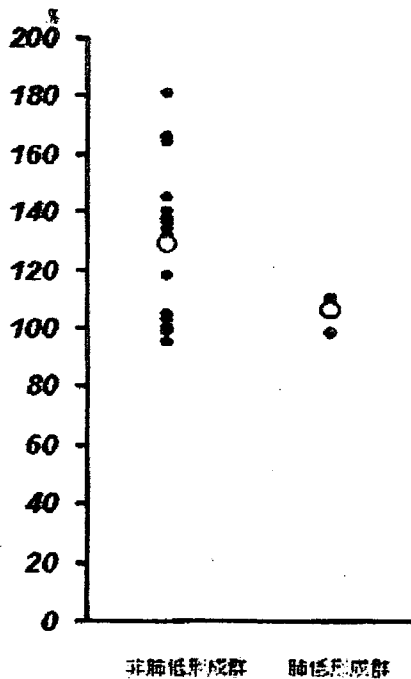
胎児胸水の頻度は約12,000例に1例と報告されている<sup>1)</sup>。胎児胸水を採取し、その細胞分画でリンパ球が80%以上であれば乳び胸といわれるが、実際には胎内での胸水液はリンパ球優位でないにもかかわらず、出生後の食事摂取により乳び胸であると診断される例もあり、胎児期の診断は困難である。また胸水が白濁する前の胸水の性状で乳び胸を診断するのは不可能との報告もある<sup>1)</sup>。二次性胎児胸水症の原因は染色体異常、心血管疾患、感染症、貧血、胸部疾患、代謝疾患、腫瘍、胎盤もしくは臍帯の奇形など多彩である<sup>2)</sup>。さらに、剖検を行っても原因が不明な場合もある<sup>3)</sup>。

胎児胸水症の診断は比較的容易であり、超音波検査で、正置された胎児肺周囲の無エコー領域や気道の変位に伴った羊水過多などの所見として確認できる。胎

表1 結果

症例	胎極(週)	胸水	胸水吸引量 (ml)	肺低形成率 (%) (右/左)	再貯留	産褥(週)	シマンチ	肺低形成	胎児水腫	分娩	胎児死	予後
1	28	左	30	118/140	-	1	-	-	-	穿刺後2時間での分娩	乳び胸	生存
2	31	左	7	107/85	-	1	-	-	-	30週前切	肺分面症	生存
3	30	右	穿刺なし	穿刺なし	-	0	-	-	-	35週MRIで発見	不明	生存
4	34	右	50	134/145	-	1	+	-	-	38週分娩	乳び胸	生存
5	16	左	6	106/100	+	2	+	-	-	38週分娩	乳び胸	生存
6	28	右	45	104/105	+	3	+	-	+	30週での分娩	カサバツハ、 メソメソ産後群	死亡
7	33	右・両側	72	102/135	+	2	+	-	+	24週countdowning fetal statusで発見	乳び胸	生存
8	31	左・両側	22	107/136	+	3	-	-	+	32週胎児水腫で発見	乳び胸	生存
9	29	両側	右25左25	132/20	+	1	-	-	+	29週countdowning fetal statusで発見	乳び胸	死亡
10	27	両側	24	99/100	+	4	+	+	+	29週胎児水腫で発見	乳び胸	死亡
11	29	両側	78	134/181	+	1	+	-	+	31週での分娩	乳び胸	死亡
12	30	両側	30	109/110	-	1	+	+	+	32週前期破水で発見	肺分面症	死亡

図5 肺拡張率



胎胸水症は自然消失することもあるが、多くは胎内もしくは娩出後に治療が必要になってくる。特に妊娠28週以前の症例において、多量の胸水が持続すれば肺を圧迫し、胎児の肺低形成のリスクが増す。肺低形成を合併すれば予後はきわめて不良となる。出生前における肺低形成の診断は超音波検査を用いたさまざまな計測法ほかに、MRIによる診断等があるが、すべて確立された診断方法とはいえない。我々は、胸水穿刺前後での肺断面積の拡張率を簡便な肺低形成の有無を予

測する方法の一つとして独自に使用している。自験例で肺低形成となった2症例では、胸水穿刺前後での両側肺拡張率が、103.5%および109.0%と、非肺低形成例の120.3% (標準偏差18.4%)と比較して有意に低かった。計測の誤差等を考慮し、cut-off値を110%未満に設定した場合、今回の11症例での検討では肺低形成に対して、sensitivity 100%、specificity 88.9%、positive predictive value 66.7%、negative predictive value 100%であり、肺低形成の予測としては簡便で有用な検査法と考えられた。肺低形成の有無を事前に予想することは、新生児治療、両親への対応にも大きく寄与するものと考えられる。

また今回我々が経験した症例の中で、右肺134%、左肺181% (両側157.5%)と肺拡張率が高いにもかかわらず新生児死亡した症例が存在した。この症例は死亡後の剖検でも肺低形成は認められていない。急速な胸水の貯留とこれに続く胎児水腫を認め、循環不全による死亡と考えられ、肺低形成以外でも予後不良因子は存在すると考えられた。Longakerらによれば<sup>10)</sup>、片側性の胎児胸水は縦隔偏位のような緊張性の徴候を伴わなければ100%の生存率で、両側性の胎児胸水症の生存率は52%との報告を行っている。実際我々の症例でも胎児胸水症全体では66%の生存率だが、このうち片側性の胎児胸水は胎児治療の有無にかかわらず100%の生存率であるのに対し、両側性の胎児胸水症は33%と低い生存率であった。この結果から、両側性の胎児胸水は肺低形成も生じやすく、さらに胎児水腫に移行しやすいことが考えられた。胸水貯留に伴い、循環血液量の低下、心拍出量の低下、血圧の低下が起こると、さらに虚脱した心臓や縦隔の圧迫による静脈系の閉鎖に進行し、子宮内胎児死亡にもつながると推

表2 シャントトラブルの一覧

症例	シャントによる合併症	対応
5	前期破水	自然閉鎖(妊娠継続)
10	子宮腔内へ脱落	Npにて皮下に確認・娩出後に摘出
11	胎児胸腔内へ脱落	剖検時摘出

測される。妊娠20週以降であれば肺低形成の発症も考えにくい上に男の未熟性が治療に占める割合も低くなってくるので、娩出して体外治療を開始することも十分に考えられる。しかし未熟性を考慮しなければならない遅胎の胎児で、まだ肺低形成を発症していない症例に対しては、胸水穿刺やシャント術を行うことは胎児水腫への移行を遅延させたり、肺低形成を予防することによって予後を改善するのに効果的な治療の一つだと我々は考えている。シャント術のメリットとしては、1) 胸水の軽減、もしくは消失、2) 妊娠期間の延長、3) 肺低形成の予防、4) 穿刺回数の減少があげられる。デメリットとしては1) 前期破水のリスクが高くなること(穿刺針が比較的太いため)、2) シャントトラブル、3) 比較的得熟した技術が必要であること、4) シャント後胎児低タンパク血症による胎児水腫の進行などがあげられる。我々がシャント術を行った群では診断から分娩までの期間は平均4.5週間(1-22週)だった。シャントトラブルについては表2に示したが、症例10では子宮内に脱落し分娩後に抜去した。症例11では胎児胸腔内に脱落したが、新生児死亡となったため剖検時に摘出した。症例5では17週で高位破水を認めたが、2週間の自然経過で羊水流出が止まったため38週まで妊娠を継続し、自然経産分娩となっている。胎児治療を行うには、これらのメリット(治療効果)とデメリット(合併症)に関して、十分なインフォームドコンセントを行うことが必要である。胎児胸水症においては他の胎児疾患と同様に早期発見、早期治療が予後を改善する上で非常に重要である。症例7や9のように診断・治療の開始が遅れることで胎児水腫に移行し、出生後の治療に非常に苦慮する症例も経験した。胎児に対してのintervensionは、安易に行える治療ではないが、症例に応じてこれらの治療を積極的に考慮することも必要であろう。

特に胎児胸水症例においては肺低形成の予防および胎児水腫の予防に関して効果が期待できる可能性があると考えられた。また、シャントだけでなく胎児胸腔

内にOK-432を注入する胸腔癒着術なども注目され、今後の比較検討が望まれる。

## 文 献

- 1) Sbiric NJ, et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions. Current Perspectives on the fetus as a Patient. New York: Perthenon Publishing Group, Inc 1996; 317-26
- 2) Enid G. Potter's Pathology of the Fetus, Infant and Child Second Edition
- 3) Longaker MT, et al. Primary fetal hydrothorax: Natural history and management. J Pediatr Surg 1989; 24: 573-6
- 4) Charles H Rodeck, Nichols M Fisk, David I Fraser, Umberto Nicolini. Long-term in utero drainage of fetal hydrothorax. N Eng J Med 1988; 319: 1135
- 5) Chernick V, Reed MH. Pneumothorax and chylothorax in the neonatal period. J Pediatr 1970; 76: 264-9
- 6) Foote KD, Vickers DW. Congenital pleural effusion in Down's syndrome. Br J Radiol 1986; 59: 600-13
- 7) Gardner TW, Dunn AC, Brock GE, et al. Congenital pulmonary lymphangioectasis: a case complicated by chylothorax. Clin Pediatr 1983; 22: 75-81
- 8) Grenna-Ansoategui J, Rey-Otero A, Albiser-Andrade J. Quilothorax espontaneo neonatal: a proposito de cinco observaciones. Ann Esp Pediatr 1984; 20: 49-53
- 9) Nicolaidis KH, Azir GB. Thoraco-amniotic shunting. Fetal Diagn Ther 1990; 5: 153-64
- 10) Petres RE, Redwine FO, Cruikshank DP. Congenital bilateral chylothorax: antepartum diagnosis and successful intrauterine surgical management. JAMA 1982; 248: 1360-2
- 11) Van Gerde J, Campbell AN, Synth JA, et al. Spontaneous chylothorax in new borns. Am J Dis Child 1984; 138: 961-7
- 12) Keeping JW, Gough DJ, Hill PJ. The pathology of nonrhesis hydrops. Diagn Histopathol 1983; 6: 89-111
- 13) Nicolaidis KH, Rodeck GH, Lange I, et al. Fetoscopy in the assessment of unexplained fetal hydrops. Br J Obstet Gynecol 1985; 92: 671-9
- 14) 桑島成子. 先天性横隔膜ヘルニアにおける胎児肺低形成の評価—肺のMRI信号強度. NIPPON ACTA RADIOLOGICA 2005; 45: 105-8
- 15) Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, Langer JC, Crombleholme TM, Callen PW, Golbus MS, Harrison MR. Primary fetal hydrothorax: natural history and management. J Pediatr Surg 1989; 24: 573-6
- 16) Tatemura M, Nishikawa N, Kojima K, et al. A case of successful fetal therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2001; 18: 371-5

## Clinical Analysis of 12 fetal pleural effusions

Toshiko Ueda, Takeshi Murakoshi, Masahiro Nunata, Koori Tubokura, Minako Matsumoto,  
Hiroshi Adachi, Shinichi Shibuya, Hiroo Naitose, Yuichi Torii and Masayo Ueda

Division of Perinatology, Maternal and Perinatal Care Center, Seirei Hamamatsu General Hospital

We investigated treatment outcomes of 12 fetal hydrop cases which received perinatal period management in our institution (including aspiration of fetal pleural fluid and Thoraco amniotic shunting). The mean number of diagnosed weeks was 29.5 (ranging 16 to 38 weeks). The primary diseases were chylothorax (8 cases), pulmonary sequestration (2 cases), Kasalach-Merritt syndrome (1 case), and unknown cause (1 case). Except for one case of natural elimination of the pleural fluid, 11 of the 12 cases underwent aspiration of pleural fluid, and 9 of the cases, which had re-retention of the fluid, underwent Thoraco-amniotic shunting. Due to the fetal treatment, prolongation of the gestation period (mean 4.5 weeks) was achieved. Among them, 7 cases (58.3%) survived, whereas 5 cases (41.7%) died. In two of the death cases, lung hypoplasia presented. Bilateral enlargement of the lungs in the lung hypoplasia cases was seen ( $106.3 \pm 3.9\%$ ; median: 106.3%, 103.5-109.0%), and in the non-hypoplasia of lung cases ( $129.3 \pm 18.4\%$ ; median: 129.9%, 100.0-157.5%), showing a significantly low enlargement ratio before and after the aspiration in the hypoplasia of lung cases ( $p = 0.011$ ). In fetal pleural fluid cases, prognosis was bad when bilateral pleural fluids and fetal hydrops were present, or hypoplasia of lung was present. Some cases showed improvement of prognosis owing to fetal pleural fluid aspiration and Thoraco-amniotic shunting, suggesting that fetal treatment should be case-dependent. When the bilateral lung enlargement ratio is low in cases of fetal pleural fluid, it is possible to predict the occurrence of lung hypoplasia, thus we consider it an important index for future cases.



## V. 資 料

厚生労働科学研究:医療技術実用化総合研究事業:臨床試験推進研究:

科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究

**胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した  
双胎間輸血症候群の予後調査**

TTTS-FLP-RS 2007

研究代表者: 国立成育医療センター 周産期診療部胎児診療科 左合 治彦  
研究事務局: 聖隷浜松病院 総合周産期母子医療センター 村越 毅

実施計画書作成 2007年11月14日

## 0. 概要

### 0.1. 目的

妊娠 16～25 週までの双胎間輸血症候群 Stage I～IV に対する、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の本邦での実行可能性を検討する。探索的に予後因子、予測因子の検討および重症度を有効性の短期指標とした場合の有用性についての検討も行う。

試験タイプ: 多施設共同調査研究

primary outcome: 全胎児の子宮内外での生存期間(28 日、6 ヶ月、1 年半、3 年の時点生存割合)

### 0.2. 対象

2002 年 7 月 1 日～2006 年 12 月 31 日に対象施設(別記)で胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した、妊娠 16 週 0 日から妊娠 25 週 6 日の双胎間輸血症候群の妊娠女性、胎児/出生児

### 0.3. 調査方法

2008 年 1 月～3 月までの間に、本研究実施施設で、全対象症例について診療情報記録を元に調査を行う。

### 0.4. 解析方法

1. 児の生存割合・期間、神経学的後遺症のない生存割合などについての推定
2. 妊娠期間の算出
3. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術に関連する有害事象発生割合と有害事象内容の記述
4. 手術方法、背景の詳細が 1.～3. に対してもつ影響の探索的解析(予後因子解析)
5. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術による重症度所見の改善度の短期有効性指標としての有用性解析
6. その他探索的解析

### 0.5. 調査実施施設

国立成育医療センター 胎児診療科  
 聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター 周産期科  
 山口大学医学部附属病院 周産母子センター  
 国立病院機構長良医療センター 産科

### 0.6. 問い合わせ先

研究内容に関すること、症例調査票の記載に関すること: 研究事務局 村越 毅(10.3.)  
 症例調査票の問い合わせや調査方法に関すること: 研究代表者 左合 治彦(10.2.)

## 目次

0.	概要	2
0.1.	目的	2
0.2.	対象	2
0.3.	調査方法	2
0.4.	解析方法	2
0.5.	調査実施施設	2
0.6.	問い合わせ先	2
1.	目的	6
2.	背景	6
2.1.	双胎間輸血症候群(TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME: TTTS)の概要	6
2.1.1.	はじめに	6
2.1.2.	病態と予後	6
2.1.3.	治療の現状	6
2.1.4.	胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)の有効性・安全性	6
2.1.5.	胎児治療の臨床導入後の予後因子・予測因子について	8
2.2.	本研究の目的と研究デザイン選択の根拠	8
2.2.1.	本研究の目的	8
2.2.2.	研究デザインとアウトカム	8
2.3.	結果解釈の判断規準について	9
3.	本研究で用いる規準・定義	10
3.1.	双胎間輸血症候群の定義	10
3.2.	QUINTEROのSTAGE分類	10
4.	対象	10
4.1.	調査対象	10
4.2.	主たる解析対象集団	10
5.	アウトカムの定義	11
5.1.	アウトカムに使用される用語の定義	11
・	全妊娠女性	11
・	全胎児	11
・	全新生児	11
・	全FLP施行数	11
・	分娩期間	11
・	流産	11
・	子宮内胎児死亡(intra uterine fetal death: IUFD)	11
・	分娩時死亡	11
・	死産	11
・	修正日齢/修正月齢	11
5.2.	有効性アウトカム	11
5.2.1.	胎児死亡割合	11
5.2.2.	新生児生存期間neonatal Overall Survival (nOS)	11
5.2.3.	N児以上生存している期間 N neonatal Survival per mather (NnS) (N=1 or 2)	11