

The other target of prenatal steroid therapy is for myocarditis, which is the main aim of the current prenatal treatment. Maternal autoantibodies affect not only the AV node, but also fetal myocardium and can cause myocarditis.^{36,43,44} Transplacental administration of steroids is thought to be effective for treating myocarditis, and may improve cardiac function of the fetus. This prenatal treatment of myocarditis is also thought to prevent postnatal cardiac dysfunction, such as endocardial fibroelastosis and late-onset dilated cardiomyopathy.³²

Early delivery and direct pacing of the ventricle is a reasonable option when the fetal heart rate progressively decreases and fetal hydrops starts to develop in the fetal AV block, with or without CHD.³² In cases with reduced cardiac function due to myocarditis or severe congestive heart failure, postnatal circulatory management is very difficult, even after pacing. Hence, delivery before the development of reduced cardiac function is important. Nevertheless, too early delivery adds the risk of prematurity to the poor outcome. Further study is required to determine the optimal management strategy.

Prevention of fetal AV block due to maternal SS-A antibody

Steroid therapy to prevent the development of fetal AV block has been one of the most important issues in managing mothers with positive SS-A antibodies. One of the problems of prevention is that most mothers have not been diagnosed with autoimmune disease at the onset of fetal AV block.^{25,28,31,32} Another problem is the relatively low (1–7.5%) incidence of fetuses developing AV block in mothers with positive SS-A antibody.³¹ As steroid therapy has possible adverse effects for the fetus, preventive maternal steroid therapy for all mothers with SS-A antibody may not be acceptable. Preventive steroid therapy remains controversial, even in high-risk cases in which there is a previous child with AV block. The incidence of AV block in these cases is approximately 15%.^{31,41}

Early detection of first-degree AV block and early administration of steroids may be the most accepted of the current methods. However, recent reports have demonstrated the sudden onset of complete AV block in fetuses without any sign of first- or second-degree AV block, even with weekly fetal echocardiography. High echogenicity of the atrial wall and more than moderate tricuspid regurgitation are reported as other early signs of the development of complete AV block.³⁴

Further study is required to find a better strategy for preventing fetal AV block.

Conclusion

Perinatal management of fetal arrhythmia is important to improve the outcome of affected fetus. Accurate prenatal diagnosis is crucial to the selection of the appropriate prenatal and postnatal treatments. However, there are still many issues regarding the management of both fetal tachycardia and bradycardia, and more useful strategies must be investigated. Perinatal management based on prospective clinical study protocol, rather than on individual conditions is crucial for further improvement of the outcome of affected fetuses.

References

1. Simpson J. Fetal arrhythmia. In: Snider AR, Serwer GA, Ritter SB (eds). *Echocardiography in Pediatric Heart Disease*. St. Louis: Mosby Year Book, 1997; 93–98.
2. Simpson J. Fetal arrhythmias. In: Allan L, Hornberger LK, Sharland G (eds). *Textbook of Fetal Cardiology*. London: Greenwich Medical Media, 2000; 423–437.
3. Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics* 1980; **65**: 1059–1067.
4. Gembruch U, Redel DA, Bald R, Hansmann M. Longitudinal study in 18 cases of fetal supraventricular tachycardia: doppler echocardiographic findings and pathophysiologic implications. *Am Heart J* 1993; **125**: 1290–1301.
5. van Engelen AD, Weijtens O, Brenner JJ *et al.* Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994; **24**: 371–375.
6. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998; **79**: 576–581.
7. Jaeggi E, Fouron JC, Fournier A *et al.* Ventriculo-atrial time interval measured on M mode echocardiography: a determining element in diagnosis, treatment, and prognosis of fetal supraventricular tachycardia. *Heart* 1998; **79**: 582–587.
8. Wakai RT, Strasburger JF, Li Z, Deal BJ, Gotteiner NL. Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia. *Circulation* 2003; **107**: 307–312.
9. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 2003; **89**: 913–917.
10. Fouron JC, Fournier A, Proulx F *et al.* Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. *Heart* 2003; **89**: 1211–1216.
11. Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: New and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; **10**: 504–514.

12. Dancea A, Fouron JC, Miro J *et al.* Correlation between electrocardiographic and ultrasonographic time-interval measurements in fetal lamb heart. *Pediatr Res* 2000; **47**: 324–328.
13. Nii M, Hamilton RM, Fenwick L, Kingdom JC, Roman KS, Jaeggi ET. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart* 2006; **92**: 1831–1837.
14. Carvalho JS, Prefumo F, Ciardelli V, Sairam S, Bhide A, Shinebourne E. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein. *Heart* 2007; **93**: 1448–1453.
15. Cotton JL. Identification of fetal atrial flutter by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2001; **104**: 1206–1207.
16. Jaeggi E, Fouron JC, Drblik SP. Fetal atrial flutter: diagnosis, clinical features, treatment, and outcome. *J Pediatr* 1998; **132**: 335–339.
17. Lisowski LA, Verheijin PM, Benatar AA *et al.* Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 771–777.
18. Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr Cardiol* 2001; **22**: 483–487.
19. Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS *et al.* Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation* 2000; **101**: 2721–2726.
20. Cuneo BF, Strasburger JF. Management strategy for fetal tachycardia. *Obstet Gynecol* 2000; **96**: 575–581.
21. Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM *et al.* Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation* 2004; **109**: 375–379.
22. Krapp M, Gembruch U, Baumann P. Venous blood flow pattern suggesting tachycardia-induced 'cardiomyopathy' in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **10**: 32–40.
23. Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, Benson DW, Gidding SS. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1736–1740.
24. Simpson JM, Milburn A, Yates RW *et al.* Outcome of intermittent tachyarrhythmias in the fetus. *Pediatr Cardiol* 1997; **18**: 78–82.
25. Rosenthal E. Fetal heart block. In: Allan L, Hornberger LK, Sharland G (eds). *Textbook of Fetal Cardiology*. London: Greenwich Medical Media, 2000; 438–452.
26. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; **91**: 1360–1366.
27. Maeno Y, Himeno W, Saito A *et al.* Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population: a multicenter experience. *Heart* 2005; **91**: 1075–1079.
28. Lopes LM, Tavares GMP, Damiano AP *et al.* Perinatal outcome of fetal atrioventricular block. One-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008; **118**: 1268–1275.
29. Frohn-Mulder IM, Meilof JF, Szatmari A, Stewart PA, Swaak TJ, Hess J. Clinical significance of maternal anti-Ro/SS-A antibodies in children with isolated heart block. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 1677–1681.
30. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart* 1996; **75**: 190–194.
31. Buyon JP, Hiebert R, Copel J *et al.* Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality and recurrence rates obtained from national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1658–1666.
32. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 130–137.
33. Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E, Sieber E, Singer H. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. *Heart* 1997; **77**: 198–204.
34. Friedman DM, Kim MY, Copel JA *et al.* Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block. The PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008; **117**: 485–493.
35. Zhao H, Cuneo BF, Strasburger JF *et al.* Electrophysiological characteristics of fetal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 77–84.
36. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP *et al.* Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002; **105**: 843–848.
37. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995; **92**: 3394–3396.
38. Hayashi T, Kaneko M, Kim KS *et al.* Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 35–40.
39. Copel JA, Buyon JP, Kleinman CS. Successful in utero therapy of fetal heart block. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 1384–1390.
40. Rosenthal D, Druzin M, Chin C *et al.* A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: Preemptive, targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 689–691.
41. Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999; **93**: 952–957.
42. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA *et al.* Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 1253–1261.
43. Moak JP, Barron KS, Hougen TH *et al.* Congenital heart block: Development of late-onset cardiomyopathy, a previous underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 238–242.
44. Udink ten Cate FEA, Breur JMPJ, Cohen MI *et al.* Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: Early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1129–1134.



Evaluating mortality and disease severity in congenital diaphragmatic hernia using the McGoon and pulmonary artery indices

Shigehiro Takahashi^{a,*}, Yoshihisa Oishi^a, Naoki Ito^a, Yukiko Nanba^a, Keiko Tsukamoto^a, Tomoo Nakamura^a, Yushi Ito^a, Satoshi Hayashi^b, Haruhiko Sago^c, Tatsuo Kuroda^d, Toshiro Honna^d

^aDivision of Neonatology, Department of Maternal and Perinatal Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

^bDivision of Fetal Medicine, Department of Maternal and Perinatal Medicine, National Center for Child Development, Tokyo 157-8535, Japan

^cDepartment of Maternal and Perinatal Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

^dDivision of General Surgery, Department of Surgical Subspecialties, National Center for Child Health and Development, Tokyo 157-8535, Japan

Received 27 January 2009; revised 5 May 2009; accepted 6 May 2009

Key words:

Congenital diaphragmatic hernia;
McGoon index;
Pulmonary artery index;
Echocardiography;
Disease severity

Abstract

Purpose: Lung hypoplasia is associated with mortality in congenital diaphragmatic hernia (CDH). However, the association between lung hypoplasia and disease severity is unclear. Early prediction of disease severity would provide parents with more precise information about the anticipated course of treatment, minimize treatment disruption, and maximize the efficient management of patients with CDH. We aimed at identifying the relationship between McGoon index (MGI) and pulmonary artery index (PAI) scores and disease severity among infants with CDH.

Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 19 high-risk patients with CDH born between January 2006 and December 2007. McGoon index and PAI scores were determined on admission. We evaluated statistically the relationship between these scores and variables representing severity as follows: number of vasodilators, use of inhaled nitric oxide (iNO), closed method of diaphragm, duration of intubation, duration of hospitalization, and use of home oxygen therapy. Statistical significance was $P < .05$.

Results: Overall median MGI and PAI scores were 1.40 and 108, respectively; scores for nonsurvivors were significantly ($P < .05$ and $P < .01$, respectively) lower than those for survivors. Among survivors, PAI scores were significantly ($P < .05$) lower in infants requiring iNO than in infants not requiring iNO and patch repair. The PAI scores were significantly correlated with the number of vasodilators ($r = -0.789$; $P < .01$) and duration of intubation ($r = -0.610$; $P < .05$).

* Corresponding author. Tel.: +81 3 3416 0181.

E-mail address: takahashi-s@ncchd.go.jp (S. Takahashi).

Conclusions: McGoon index (cutoff value, 1.31) and PAI (cutoff value, 90) are reliable indices for predicting mortality in CDH. Pulmonary artery index appears to be more useful than MGI for predicting disease severity among survivors.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

Congenital diaphragmatic hernia (CDH) has a high mortality rate despite new management techniques, such as high-frequency oscillatory ventilation (HFOV), inhaled nitric oxide (iNO), extracorporeal membrane oxygenation (ECMO), gentle ventilation, and delayed surgery [1-5]. Many indices are used to predict mortality in patients with CDH [6-12]. The McGoon index (MGI) and pulmonary artery index (PAI) have been used to evaluate the pulmonary vascular bed in patients with congenital heart disease since the early 1980s [13,14]. Recently, several studies have suggested that these indices are useful for predicting mortality in infants with CDH [15-17]. However, no study has been published on the usefulness of these indices in predicting disease severity in survivors. The usefulness of these indices in predicting disease severity in survivors would help in the efficient management of patients with CDH. The objective of this retrospective chart review is to evaluate the relationship between these 2 indices and disease severity in infants with CDH.

1. Materials and methods

The medical records of all infants with high-risk CDH admitted between January 2006 and December 2007 to the neonatal intensive care unit (NICU) at the National Center for Child Health and Development in Tokyo, Japan, were retrospectively reviewed and analyzed. We considered the infants to be high risk if CDH had been diagnosed prenatally or if tracheal intubation was performed because of respiratory distress in the first day of life. Patients with associated lethal anomalies and cardiovascular malformations (except patent ductus arteriosus and patent foramen ovale) were excluded.

Infants with prenatal diagnosis of CDH were generally delivered vaginally. Resuscitations were performed by neonatologists in the delivery room or in the operating room. All infants were intubated immediately after birth and ventilated by manual bagging (inspiratory pressure, <20 cm H₂O; fraction of inspired oxygen, 1.0) and then administered morphine hydrochloride and pancuronium intravenously. If the elevation in saturation of peripheral oxygen (SpO₂) was unsatisfactory (<85%), HFOV was used first. If a satisfactory preductal SpO₂ value (>85%) was not achieved by HFOV, iNO was considered. After admission to the NICU, all infants were subjected to HFOV (initial settings: fraction of inspired oxygen, 1.0; mean airway pressure, 12 cm H₂O; stroke volume, 10 mL). Hypercapnea and preductal saturation as low as 85% were acceptable. When deterioration of

oxygenation (SpO₂, <85%) caused by severe pulmonary hypertension occurred or differential cyanosis was present (preductal SpO₂-postductal SpO₂ > 10%), iNO was administered as first-line therapy (initial dose, 10 ppm; maximum dose, 40 ppm). If a satisfactory effect was not achieved with iNO, several other vasodilators (phosphodiesterase inhibitor, prostaglandin I₂, prostaglandin E₁, PDE5 inhibitor, and endothelin receptor antagonist) were administered. The PDE3 inhibitor was used if cardiac contraction was impaired. If cardiac contraction was not impaired, PGI₂ was used. In addition, when the shunt flow in ductus arteriosus was right-to-left dominant, PGE₁ was administered to prevent right-side heart failure and low cardiac output caused by closure of the ductus arteriosus. The PDE5 inhibitor and endothelin receptor antagonist were used when chronic pulmonary hypertension was present after surgical repair because these drugs were orally administered. However, the decision to initiate the use of these vasodilators, except for iNO, depended primarily on the subjective judgment of the physician. All infants were administered morphine hydrochloride and pancuronium continuously until CDH was repaired surgically. Extracorporeal membrane oxygenation was indicated only when infants had temporary diseases such as pneumothorax or pneumonia. Congenital diaphragmatic hernia was surgically repaired when the preductal SpO₂ was stable (SpO₂, >85%), and no flip-flop phenomenon was present at 48 hours after birth or later. We defined the criteria for extubation as a crying vital capacity more than 15 mL/kg and static compliance of more than 0.6 mL/cm H₂O per kilogram [18,19].

Echocardiographic assessment was performed immediately after admission to the NICU. The diameters of the left pulmonary artery and right pulmonary artery were measured at the bifurcation in systole. The diameter of the descending aorta (DAO) was measured at the level of the diaphragm. The body surface area (BSA) used to obtain PAI was calculated using the Dubois formula. The MGI and PAI were calculated as follows [13-16]:

$$\text{MGI} = (\text{RPA diameter} + \text{LPA diameter}) / \text{DAO diameter and} \\ \text{PAI} = (\text{RPA area} + \text{LPA area}) / \text{BSA.}$$

The relationship between these 2 indices and mortality was assessed in all infants with CDH. In survivors, the relationship between these 2 indices and the variables representing disease severity was assessed. The following variables were evaluated to determine the severity of disease: number of vasodilators, use of iNO, closed method of diaphragm, duration of intubation, duration of hospitaliza-

tion, and use of home oxygen therapy (HOT). In addition, we assessed the relationship between DAO and BSA or PAI to determine whether the diameter of the DAO used to calculate the MGI was the appropriate variable to normalize the size of the pulmonary artery.

All data were analyzed using statistical software (Stat Flex for Windows version 5.0; Artec, Osaka, Japan). The Mann-Whitney *U* test was used to compare the median values between groups as follows: including survivors vs nonsurvivors, the iNO group vs the no iNO group, and the patch repair group vs the primary repair group. Correlations (using Spearman's rank correlation coefficient) were assessed between the MGI and PAI and the following variables: the number of vasodilators, the duration of intubation, and the duration of hospitalization. The best cutoff values for mortality and use of iNO in the MGI and PAI were calculated from their respective receiver operating characteristic (ROC) curves. The relationship between HOT and the 2 indices was not analyzed statistically because only one infant required HOT. The correlations between DAO and BSA or PAI were assessed using Pearson's correlation coefficient. *Mortality* was defined as death before discharge from the hospital. Statistical significance was defined as $P < .05$.

2. Results

A total of 19 infants with CDH were admitted during the period selected for the study. The median MGI was 1.40 (range, 0.85-1.89), and the median PAI was 108 (range, 43-202) (Table 1). Of the 19 infants, 4 (21%) died before discharge from the hospital; all of the decedents died before surgery. Two died within 24 hours of life, one of whom was an outborn patient. His preductal SpO₂ was approximately 60% on arrival. The other 2 patients died at 2 days and 6 days of life, respectively. They had no severe complications other than lung hypoplasia. Of the 15 survivors, the median number of vasodilators administered was 1 (range, 0-4); 10 infants (67%) were administered iNO. Four infants (27%) required patch repair. The median intubation time in

Table 1 Patient characteristics

	n = 19
Gestational age at delivery (wk)	39.3 (range, 37.3-40.3)
Birth weight (g)	2908 (range, 2420-3816)
Apgar score at 5 min	4 (range, 2-9)
Cesarean delivery	3/19 (16%)
Inborn	18/19 (95%)
Prenatal diagnosis	17/19 (89%)
CDH right	2/19 (11%)
Liver up	8/19 (42%)
Survived to surgery	15/19 (79%)
Survivors at discharge	15/19 (79%)
MGI	1.40 (range, 0.85-1.89)
PAI	108 (range, 43-202)

Table 2 Clinical presentation of survivors

	Survivors (n = 15)
No. of vasodilators	1 (range, 0-4)
Use of iNO	10/15 (67%)
Use of ECMO	0/15 (0%)
Patch repair	4/15 (27%)
Duration of intubation (d)	21 (range, 7-46)
Duration of hospitalization (d)	46 (range, 25-72)
Home oxygen therapy	1/15 (7%)

survivors was 21 days (range, 7-46 days); the median hospitalization length of stay was 46 days (range, 25-72 days). Only one survivor required HOT (Table 2).

The MGI and PAI scores were significantly lower ($P < .05$ and $P < .01$, respectively) in the nonsurvivors (MGI, 1.05 [range, 0.85-1.25]; PAI, 67 [range, 43-86]) than in the survivors (MGI, 1.48 [range, 1.06-1.89]; PAI, 130 [range, 77-202]). The best cutoff values on the ROC curves for MGI and PAI were 1.31 (sensitivity, 100%; specificity, 73%) and 90 (sensitivity, 100%; specificity, 74%), respectively (Fig. 1).

The MGI scores were significantly correlated only with the number of vasodilators; however, PAI scores were significantly correlated with both the number of vasodilators and the duration of intubation. Duration of hospitalization was not significantly correlated with either MGI or PAI (Fig. 2).

The PAI scores were significantly lower ($P < .05$) in the infants requiring iNO (106; range, 77-156) than in the infants not requiring iNO (158; range, 130-202); however, MGI scores did not differ significantly between the infants requiring iNO (1.37; range, 1.06-1.61) and the infants not requiring iNO (1.54; range, 1.45-1.89) (Fig. 3). The best cutoff values on the ROC curves for MGI and PAI for detecting severe pulmonary hypertension requiring iNO were 1.52 (sensitivity, 80%; specificity, 80%) and 150 (sensitivity, 90%; specificity, 80%), respectively. The PAI scores were significantly lower ($P < .01$) in infants requiring patch repair (77; range, 77-103) than in infants who required primary repair (144; range, 79-202). However, MGI scores did not differ significantly between the patch repair (1.31; range, 1.06-1.48) and the primary repair (1.52; range, 1.20-1.89) groups (Fig. 3). The infant who received HOT had the lowest PAI among the survivors. On the other hand, the MGI of the patient who received HOT (1.48) was nearly the same as the median MGI of the infants who did not receive HOT (1.45) (Fig. 3).

The diameter of the DAO was not significantly correlated with BSA ($r = -0.126$) but was significantly correlated with PAI ($r = 0.483$; $P < .05$) (Fig. 4).

3. Discussion

The present retrospective chart review showed that MGI and PAI scores were good predictors of mortality in infants with CDH. In addition, our results suggest that PAI is a useful predictor of disease severity in survivors.

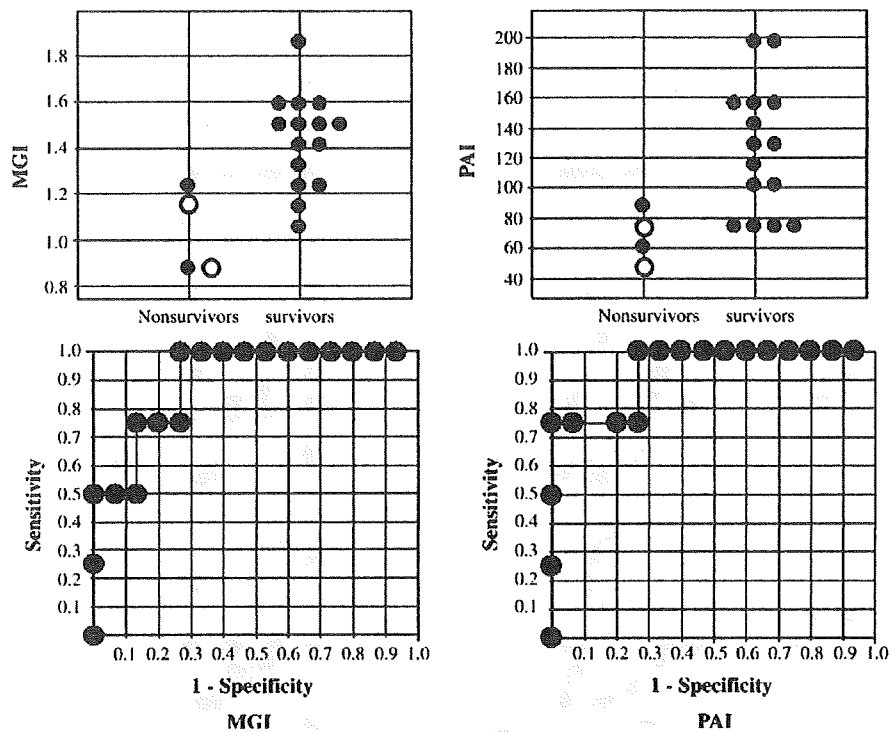


Fig. 1 Upper panels, Scatter plots showing MGI and PAI scores of nonsurvivors and survivors. Nonsurvivors had significantly lower MGI and PAI scores than did survivors. ● indicates left-side CDH; ○, right-side CDH. Lower panels, Receiver operating characteristic curves for MGI and PAI. The best cutoff values for predicting mortality with MGI and PAI were 1.31 (sensitivity, 100%; specificity, 73%) and 90 (sensitivity, 100%; specificity, 74%), respectively.

The degree of lung hypoplasia has been strongly associated with prognosis among infants with CDH [20]. Suda et al [16] and Casaccia et al [15] reported that MGI is a useful predictor of mortality among infants with CDH. The cutoff values reported by these 2 studies are 1.3 and 1.25, respectively, which are similar to the cutoffs in the present study. On the other hand, Yao et al [17] reported that the nonsurvivors had significantly lower PAI scores than did the survivors, whereas there were no significant differences in MGI scores between the survivors and nonsurvivors. Our study found that both PAI and MGI were useful predictors of mortality among infants with CDH. This study used prospective measurements of the pulmonary artery and DAO to calculate MGI and PAI. The measurements in the study by Yao et al [17] were obtained retrospectively by using video recordings, which may have accounted for the differences in results.

In the present study, PAI was more significantly correlated with variables indicating severity than was MGI, which suggests that PAI allows the clinician to assess disease severity more precisely than does MGI. The duration of hospitalization was the only variable not correlated with PAI in the present study. This study found 3 outliers in the scatter plot. One of these 2 patients had a PAI of 77 and a prolonged duration of hospitalization (72 days) because of the need for HOT. The other patient had a PAI of 155 and a prolonged duration of hospitalization (65 days) because he had chylous pleural effusion at the affected side for 1 month after surgery.

The lack of correlation between PAI and the duration of hospitalization might have been because of these 2 patients.

The cross-sectional area of the pulmonary artery used to calculate PAI reflects the size of the pulmonary artery more than the diameter used to calculate MGI. In addition, PAI has less measurement deviation than MGI because, for MGI, the measurement of the DAO needs to be obtained by echocardiography [21]. We speculated that these were the reasons why PAI was a more useful predictor than was MGI for estimating disease severity in survivors. In addition, the present study showed that the diameter of the DAO in infants with CDH was not significantly correlated with BSA (Fig. 4); therefore, we suggest that the diameter of the DAO among infants with CDH is not an appropriate variable for standardizing the size of the pulmonary artery. In general, the diameter of the DAO depends on the physical size of the infant [22]; however, the present study suggests that the diameter of the DAO in infants with CDH does not correlate with physical size but instead depends on the degree of lung hypoplasia. The ascending aorta and the aortic arch of the infants with CDH are underdeveloped because of the restriction of blood flow to the left ventricle induced by severe pulmonary hypertension [23]; however, VanderWall et al [24] reported that both the right and left ventricles were smaller in the infants with CDH than in the infants without CDH. The patients with CDH with severe pulmonary hypertension may have a significant deviation of the heart

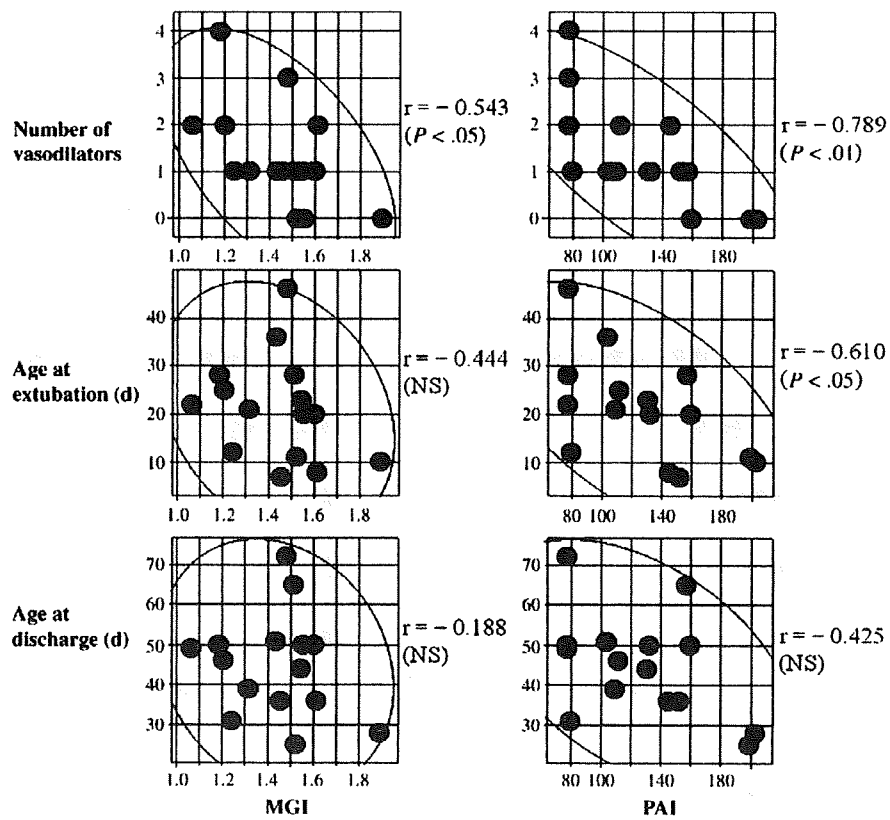


Fig. 2 Scatter plots showing the correlation between 2 indices and 3 variables representing disease severity in survivors. Pulmonary artery index was significantly correlated with the number of vasodilators and duration of intubation. McGoon index was significantly correlated only with the number of vasodilators. NS indicates not significant.

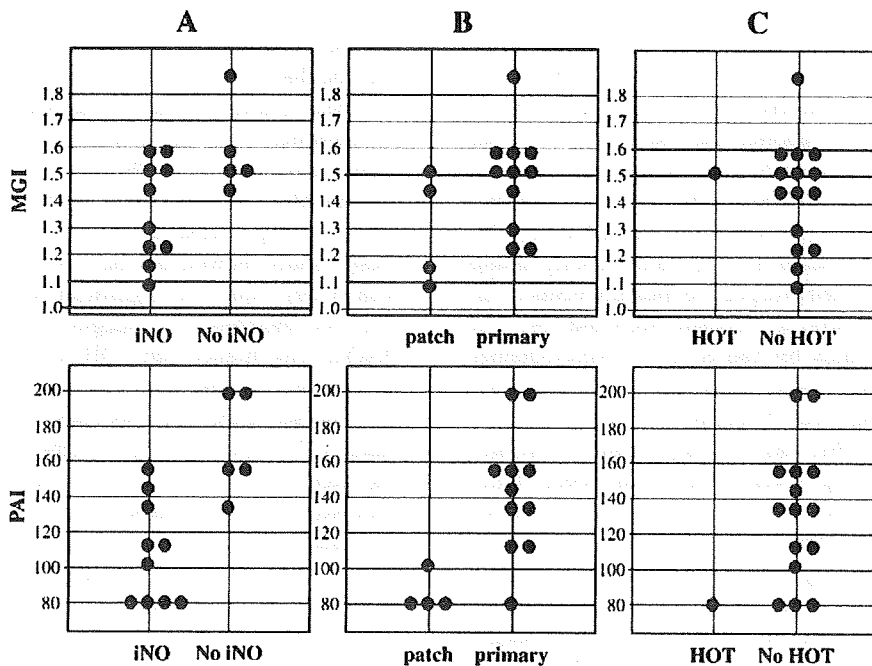


Fig. 3 A, Distribution of MGI and PAI scores of infants treated and not treated with iNO. B, Distribution of MGI and PAI scores of infants requiring patch repair and those requiring primary repair. C, Distribution of MGI and PAI scores of infants who required and those who did not require HOT.

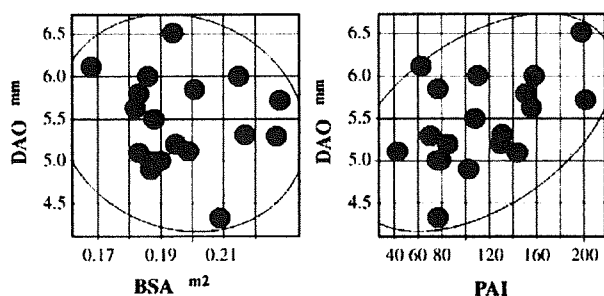


Fig. 4 Scatter plots showing correlations between DAO and BSA and DAO and PAI. The descending aorta was not significantly correlated with BSA ($r = -0.126$) but was significantly correlated with PAI ($r = 0.483$; $P < .05$).

induced by herniation of the abdominal viscera; therefore, the stroke volume from both the right and left sides of the heart may decrease. This factor may constrict the growth of the DAO. Therefore, the diameter of the DAO used to calculate MGI may be an inappropriate variable for standardizing the size of the pulmonary artery.

Although the results of our study are only suggestive, they included limitations such as a small sample size and a single-center trial. None of the survivors in our study had right-side CDH because of the small sample; therefore, the association between 2 indices and disease severity in survivors is applicable only to left-side CDH. In addition, we used muscle relaxants in our patients and did not use ECMO aggressively unless the patients with CDH also had pneumothorax or pneumonia because infants with CDH who were treated with ECMO in our hospital in the past had poor outcomes. These managements could alter the outcome and affect the interpretation of our results. If these indices could predict the need for ECMO, we would be able to decide whether to transfer patient to a facility where ECMO is available.

The results of the present study suggest that PAI is a more useful index for predicting disease severity in survivors as well as mortality in infants with CDH. These findings are important because the determination of disease severity in survivors soon after birth provides parents with more precise information about the anticipated course of treatment, minimizes treatment disruption, and maximizes the efficient management of patients with CDH.

References

- [1] Migliazza L, Bellan C, Alberti D, et al. Retrospective study of 111 cases of congenital diaphragmatic hernia treated with early high-frequency oscillatory ventilation and presurgical stabilization. *J Pediatr Surg* 2007;42:1526-32.
- [2] Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, et al. Congenital diaphragmatic hernia—a tale of two cities: the Boston experience. *J Pediatr Surg* 1997;32:401-5.
- [3] Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F, et al. Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2004;39:313-8.
- [4] Boloker J, Bateman DA, Wung JT, et al. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnea/spontaneous respiration/elective repair. *J Pediatr Surg* 2002;37:357-66.
- [5] Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, et al. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. *J Pediatr Surg* 1995;30:406-9.
- [6] Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, et al. Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:422.e1-4.
- [7] Schultz CM, DiGeromimo RJ, Yoder BA. Congenital diaphragmatic hernia: a simplified postnatal predictor of outcome. *J Pediatr Surg* 2007;42:510-6.
- [8] Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, et al. Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg* 2005;40:1827-32.
- [9] Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. The Congenital Diaphragmatic Hernia Study Group. *J Pediatr Surg* 2001;36:141-5.
- [10] Hasegawa T, Kamata S, Imura K, et al. Use of lung-thorax transverse area ratio in the antenatal evaluation of lung hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J Clin Ultrasound* 1990;18:705-9.
- [11] Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al. Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996;31:148-51.
- [12] Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, et al. Congenital diaphragmatic hernia: predictors of severity in the ECMO era. *J Pediatr Surg* 1991;26:1028-33.
- [13] Pichler JM, Danielson GK, McGoon DC, et al. Management of pulmonary atresia with ventricular septal defect and hypoplastic pulmonary arteries by right ventricular outflow construction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:552-67.
- [14] Nakata S, Imai Y, Takanashi Y, et al. A new method for the quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;88:610-9.
- [15] Casaccia G, Crescenzi F, Dotta A, et al. Birth weight and McGoon Index predict mortality in newborn infants with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 2006;41:25-8.
- [16] Suda K, Bigras JL, Bohn D, et al. Echocardiographic predictors of outcome in newborns with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 2000;105:1106-9.
- [17] Yao CT, Wang JN, Lin CH, et al. Prediction of outcome in infants with congenital diaphragmatic hernia or severe diaphragmatic eventration. *Acta Paediatr Taiwan* 2004;45:131-5.
- [18] Shimada Y, Yoshiya I, Tanaka K, et al. Crying vital capacity and maximal inspiratory pressure as clinical indicators of readiness for weaning of infants less than a year of age. *Anesthesiology* 1979;51:456-9.
- [19] Thiagarajan RR, Bratton SL, Martin LD, et al. Predictors of successful extubation in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1562-6.
- [20] Thibeault DW, Haney B. Lung volume, pulmonary vasculature, and factors affecting survival in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics* 1998;101:289-95.
- [21] Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, et al. Echocardiographic assessment of blood flow volume in the superior vena cava and descending aorta in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F24-8.
- [22] Homberger LK, Weintraub RG, Pesonen E, et al. Echocardiographic study of the morphology and growth of the aortic arch in the human fetus: Observations related to the prenatal diagnosis of coarctation. *Circulation* 1992;86:741-7.
- [23] Baumgart S, Paul JJ, Huhta JC, et al. Cardiac malposition, redistribution of fetal cardiac output, and left heart hypoplasia reduce survival in neonates with congenital diaphragmatic hernia requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1998;133:57-62.
- [24] VanderWall KJ, Kohl T, Adziok NS, et al. Fetal diaphragmatic hernia: echocardiography and clinical outcome. *J Pediatr Surg* 1997;32:223-5.

ワークショップ18「胎児治療」

双胎間輸血症候群に対するレーザー手術の治療効果

国立成育医療センター周産期診療部¹⁾, 東北大学附属病院産科²⁾, 国立病院機構長良医療センター産科³⁾,
山口大学医学部附属病院周産母子センター⁴⁾, 聖隷浜松病院周産期科⁵⁾

左合 治彦¹⁾ 林 聡¹⁾ 加藤 有美¹⁾ 難波由喜子¹⁾ 伊藤 裕司¹⁾
室月 淳²⁾ 高橋雄一郎³⁾ 中田 雅彦⁴⁾ 石井 桂介⁵⁾ 村越 毅⁵⁾

Key words

twin-twin transfusion syndrome
monochorionic diamnionic twin
fetoscopic laser photocoagulation
laser surgery
fetal therapy

はじめに

双胎間輸血症候群 (TTTS) は, 一絨毛膜二羊膜双胎 (MD 双胎) において両児間の血流不均衡が顕著となった病態で, 胎盤吻合血管に起因する極めて予後不良な疾患である。治療法として胎児鏡下に胎盤吻合血管をレーザー凝固・遮断するレーザー手術 (FLP) が導入され, 欧米の専門施設では TTTS の第一選択治療法となっている¹⁾。2004 年 Eurofoetus によるランダム化比較対照試験で, 羊水吸引術に比べ FLP が有効であることが示された²⁾が, 2007 年米国の臨床試験では FLP の成績が不良で有効性を示すことができず³⁾, 手術習熟度の重要性が指摘された。

本邦においても FLP は 2002 年に導入され⁴⁾, 現在までに 300 例以上施行されている。そこで日本における FLP の治療成績を明らかにし, FLP の有効性について評価するためにレーザー手術施行例の予後調査解析を行った。また FLP 術後の予後に関する因子の検索を行った。

対象と方法

2002 年 7 月 1 日より 2006 年 12 月 31 日までの間に, 4 施設 (国立成育医療センター, 聖隷浜松病院, 山口大附属病院, 国立病院機構長良医療センター) において FLP を施行した TTTS 181 例を対象とした。FLP の適応は妊娠 16 週以降 26 週未満の TTTS stage I から IV で, FLP は各施設の倫理委員会承認後, 患者夫婦の同意を得て施行した。胎児鏡を母体経皮的に受血児の羊水腔内に挿入し, 胎盤吻合血管を Nd:YAG レーザーにてすべて凝固した⁴⁾。調査研究プロトコルと調査票を作成し, 各施設の倫理委員会の承認を得た後, 診療

情報記録をもとに調査を実施し⁵⁾, データ収集・固定後に解析を行った⁶⁾。主な調査項目は, 児の生存 (生後 28 日, 生後 6 カ月), 児の神経学的後遺症 (生後 6 カ月), 術前超音波所見などで, 予後に関連する因子の統計解析は単変量解析の後, 多変量解析を行った。この研究は, 平成 19-20 年度厚生科学研究費補助金: 医療技術実用化総合研究事業「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」(左合班) の一部として行われた^{5) 6)}。

結果

181 例の臨床背景を表 1 に示す。手術を施行した妊娠週数の平均は妊娠 21 週であった。胎盤の位置は, 前壁, 後壁が約半数であった。Quintero 分類の stage III, IV が 75% を占めた。妊娠帰結を表 2 に示す。術後 28

表 1 対象の背景 N = 181

年齢	31.0 ± 4.5
初産婦 - no. (%)	100 (55%)
手術妊娠週数 - wk	21.0 ± 2.4
胎盤位置 - no. (%)	
前壁	89 (49%)
後壁	92 (51%)
Quintero stage - no. (%)	
Stage 1	14 (8%)
Stage 2	30 (17%)
Stage 3	113 (62%)
Stage 4	24 (13%)

表 2 妊婦結 N = 181

妊娠合併症		
術後 7 日以内流産	4	(2.2%)
前期破水 (術後 7 日以内)	7	(3.9%)
前期破水 (術後 28 日以内)	14	(7.7%)
分娩週数 - wk		
中間値	32.9	
分娩週数 - no.		
< 24wk	13	(7.2%)
24 to < 28wk	20	(11.1%)
28 to < 32wk	40	(22.1%)
32 to < 34wk	36	(19.9%)
34 to < 36wk	19	(10.5%)
≥ 36wk	53	(29.3%)

表 3 生存率

生後 28 日生存	
0 児生存	16 (8.8%)
1 児生存	48 (26.5%)
2 児生存	117 (64.6%)
少なくとも 1 児生存	165 (91.2%)
生後 6 カ月生存	
0 児生存	18 (9.9%)
1 児生存	51 (28.2%)
2 児生存	112 (61.9%)
少なくとも 1 児生存	163 (90.1%)

表 4 FLP の治療成績比較

年	発表者	少なくとも 1 児生存
1999	Hecher	58/73 (79%)
2000	Quintero	70/89 (78%)
2004	Senat (Ville)	55/72 (76%)
2005	Lopriore	70/85 (82%)
2006	Gray	27/31 (87%)
2007	Middeldrop	81/100 (81%)
2009	本研究	165/181 (91%)

日以内の前期破水は 7.7% で、分娩週数の中間値は妊娠 33 週であった。24 週未満の分娩は、7.2% で、34 週以降に分娩となったのは 39.8% であった。

生存率を表 3 に示す。生後 28 日の 2 児生存率は 64.6% で、1 児生存率は 26.5% で、91.2% で少なくとも 1 児の生存を得た。同様に生後 6 カ月の 2 児生存率は 61.9% で、1 児生存率は 28.2% で、90.1% で少なくとも 1 児の生存を得た。生後 6 カ月生存例で重篤な脳神経障害を認めたのは 4.7% であった。治療成績の比較を表 4 に示す⁷⁾。日本の治療成績は欧米の専門施設の治療成績に比較して優るとも劣らぬものであった。

術前所見と生後 28 日の児の死亡との関連について単変量解析を行ったところ、供血児の死亡に関連する因子として有意であったのは、推定児体重と臍帯動脈拡張期血流の逆流・途絶であった。受血児の死亡に関連する因子として有意であったのは、静脈管血流の逆流と胎児水腫であった。これら単変量解析で有意であった因子を用いた多変量解析では、供血児の死亡に関連する有意な因子は、臍帯動脈拡張期血流逆流 (OR 7.98 (95% CI ; 2.38-26.68) $p = 0.0001$)、臍帯動脈拡張期血流途絶 (OR 3.56 (95% CI ; 1.64-7.95) $p = 0.0001$) であった。受血児の死亡に関連する有意な因子は、静脈管血流逆流 (OR 2.35 (95% CI ; 0.98-5.63) $p = 0.058$) であった。

結論

FLP 施行後の児生存率は高く、神経後遺症は少なく、妊娠 26 週未満の TTTS に対して FLP は有効な治療法である。日本の治療成績は欧米の成績に比較して優るとも劣らぬものであり、日本においても TTTS に対して FLP は第一選択治療法と考えられる。術前超音波所見では、供血児の臍帯動脈拡張期血流逆流・途絶と受血児の静脈管血流逆流が術後の児の死亡と関連性が高く、FLP 治療後の予後予測因子と考えられる。

[謝辞]

共同研究者の以下の方々に深謝いたします。齊藤真理 (国立成育医療センター臨床研究センター)、河本博 (都立駒込病院小児科)、長谷川裕美 (国立がんセンター東病院)。またこの研究の一部は平成 19-20 年厚生労働科学研究補助金「H19-臨床試験-一般-009」の研究助成によった。

文 献

- 1) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004; 351: 136-144
- 2) Crombleholme TM, Shera D, Lee H, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs. selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197: 396.e1-9
- 3) 左合治彦: 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術. 日本周産期・新生児誌 2007; 43: 995-998
- 4) 左合治彦, 双胎間輸血症候群に対する治療. Japan Fetoscopy Group 編, 一絨毛膜双胎, 東京: メジカルビュー社, 2007: 135-153
- 5) 左合治彦, 伊藤裕司, 岡明ほか: 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に関する研究 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 (医療技術実用化総合研究事業) 研究報告書「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」2008; 10-19
- 6) 左合治彦, 伊藤裕司, 岡明ほか: 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関する研究 平成 19 年度厚生労働科学研究費補助金 (医

療技術実用化総合研究事業) 研究報告書「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」2009;12-24

- 7) Rossi AC, D'Addario V. Laser therapy and serial amnioreduction as treatment for twin-twin transfusion

syndrome: a metaanalysis and review of literature. Am J Obstet Gynecol 2008;198:147-52.

ワークショップ 19 「倫理問題」

胎児治療の倫理と胎児治療法の臨床的評価

国立成育医療センター周産期診療部

左合 治彦 林 聡 穴見 愛 須郷 慶信 堀谷まどか
佐々木愛子 大井 理恵 種元 智洋 北川 道弘 名取 道也

Key words
fetal therapy
fetal surgery
clinical assessment
twin-twin transfusion syndrome
laser surgery

はじめに

胎児治療は、子宮内の疾患を有する胎児に対して母体を介して治療行為を行うものである。種々の胎児治療法が試みられているが、治療効果の科学的根拠は乏しく、実験的治療の域を脱していない治療法も少なくない。胎児治療においては、治療対象となる胎児のみならず、胎児のために治療行為を受ける母体にも少なからず侵襲が及ぶ。実験的治療の側面と母体への不利益の観点から、胎児治療の実施においては倫理的検討が必要となる。そこで倫理的検討の基礎として胎児治療法の臨床的評価を試みた。

胎児治療法の評価の考え方

胎児治療を行う条件として次に挙げる 2 つの条件を満たす必要がある。1) 胎児治療を行わないと予後が不

良である、2) 胎児治療を行うと予後が良好である、どちらか一方では不十分である。1) は自然歴で予後が不良であることであり、2) は治療成績が良好であることである。また実施にあたっては、治療法による母体への侵襲度を考慮する必要がある¹⁾(図 1)。したがって、胎児治療法の評価は、疾患の自然歴に対して、治療によってもたらされる胎児の利益(治療成績)と、治療によってこうむる母体の不利益(母体安全性)を考慮して総合的に判断することとなる²⁾(図 2)。

胎児治療法の臨床的評価

疾患の自然歴は明らかでない場合も少なくなく、また治療成績もエビデンスとしての精度が低い場合が多く、胎児治療法を正確に評価することは難しい。しかし、現在行なわれている胎児治療法の臨床的位置付けを明

図 1 胎児治療法と母体侵襲度

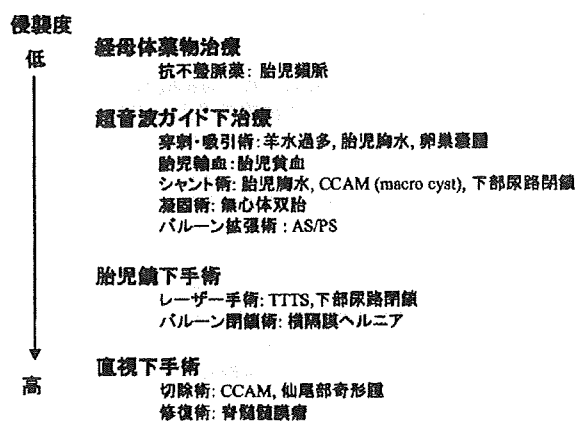


図 2 胎児治療法の臨床的評価の考え方

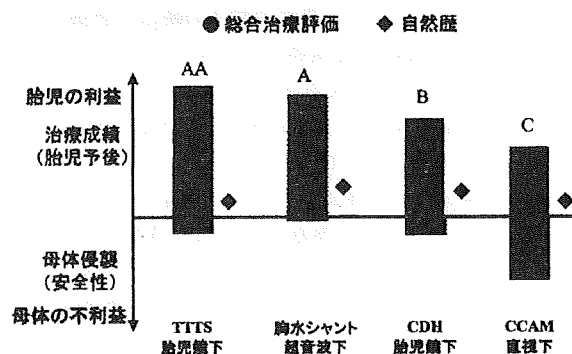


表1 胎児治療の臨床的評価 2009

疾患	治療法	評価	
貧血	胎児輸血	A	
双胎	TTS	レーザー手術 (FLP)	AA
	無心体	ラジオ波凝固術 (RFA)	A
胸部	胸水	胸腔・羊水腔シャント術	A
	CCAM	直視下切除術	C
	CDH	胎児鏡下バルーン気管閉塞術	B
心	PSVT	抗不整脈薬	A
	AS/PS	バルーン弁拡張術	B
泌尿	尿路閉塞	膀胱・羊水腔シャント術	A
		胎児鏡下閉塞解除術	C
腫瘍	仙尾部奇形腫	直視下手術	C
		RFA/レーザー凝固術	C
脊椎	脊髄髄膜瘤	直視下修復術	B

A: 臨床的に有用, B: 有用性が期待される, C: 有用性が不明

らかにすることは重要である。そこで胎児治療法を治療成績、侵襲度、エビデンスの質の観点より、A) 臨床的に有用: clinical (多数の施設で行なわれ、治療成績が良好で臨床的に用いられている: ただし、大部分が症例集積研究によるものでエビデンスの質は高くはない。ランダム化比較対照試験など質の高いエビデンスがある場合はAAとした)、B) 有用性が期待される: trial (数施設で行われ、有用性が期待できる治療成績の報告もあるが、臨床に用いるほど未だ有用とはいえない)、C) 有用性が不明: experimental (治療成績が不明や不良、治療成績に比べ母体侵襲が大きいなどで有用性について言及できない) の3つに分類して評価した²⁾。2009年現在の胎児治療法の臨床的評価を表1に示す。

主な胎児治療法の臨床的評価

双胎間輸血症候群 (TTTS) に対するレーザー手術 (FLP) は、2004年 Eurofoetus によるランダム化比較対照試験で、羊水吸引術に比べ FLP がより有効な治療法であることが証明され³⁾、FLP は TTTS の第一選択治療法として推奨されるようになった⁴⁾。TTTS に対する FLP は、臨床試験で有用性が確認された唯一の胎児治療法であり AA と評価した。胎児貧血に対する胎児輸血、無心体双胎に対するラジオ波凝固術、胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術、下部尿路閉鎖に対する膀胱・羊水腔シャント術、胎児頸脈性不整脈に対

する母体抗不整脈薬投与は、臨床的に有用であると考えられているが⁵⁾、その根拠は症例集積研究であり、エビデンスの質は高くないので A と評価した。先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術、大動脈弁閉鎖に対する超音波ガイド下バルーン拡張術、脊髄髄膜瘤に対する直視下髄膜瘤修復術などは欧米の一部の施設での試みがあり、有用性が期待されている⁶⁾。しかし、日本での施行例はなく、有用と判断できるほどのエビデンスがなく B と評価した。その他の胎児治療法は有用性が不明であり C と評価した。

胎児治療法の評価と倫理

B または C 評価の胎児治療法は有効性に関するエビデンスは少なく実験的治療の側面が強い。したがって施行にあたっては予想される胎児の利益と母体の不利益を十分検討し、万全の準備の下で慎重に臨む必要がある。このように胎児治療法の臨床的評価は倫理的検討の基礎資料として重要である。胎児治療法に関するエビデンスは驚くほど少なく、今後は臨床研究、特に臨床試験によって治療法の有効性・安全性に関するエビデンスを確立することが求められる。

結論

実験的治療の側面と母体への不利益の観点から、胎児治療の実施においては倫理的検討が必要である。胎児治療法の臨床的評価は、疾患の自然歴、治療成績、母体侵襲度などを総合的に検討して評価する。胎児治療法を暫定的に、A) 臨床的に有用、B) 有用性が期待される、C) 有用性が不明、の3つに分類して評価することができ、胎児治療の倫理を考える際の基礎資料となる。

[謝辞]

この研究の一部は平成19-20年厚生労働科学研究補助金 (H19-臨床試験-一般-009) の研究助成による。

文 献

- 1) 左合治彦: 胎児治療. 周産期医学 2006; 36: 388-390
- 2) 左合治彦: 胎児治療の適応と限界. 日本周産期・新生児誌 2008; 44: 916-919
- 3) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al: Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 351: 136-144, 2004
- 4) 左合治彦: 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術. 日本周産期・新生児誌 2007; 43: 995-998
- 5) 左合治彦: 胎児採血・胎児治療. 日本産科婦人科学会研修コーナー 日産婦誌 2008; 60: N458-468

双胎児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よる母体合併症の検討 —多施設共同、後方視的調査研究—

国立病院機構長良医療センター¹、国立成育医療センター²、聖隷浜松病院³、
山口大学医学部附属病院 周産母子センター⁴、宮城県立こども病院産科⁵、Japan fetoscopy group⁶

高橋雄一郎^{1) 6)} 左合 治彦^{2) 6)} 村越 毅^{3) 6)} 中田 雅彦^{4) 6)}
林 聡^{2) 6)} 石井 桂介^{3) 6)} 室月 淳^{5) 6)}

Key words

TTS
laser surgery
maternal complication
adverse effect
preterm delivery

緒言

胎児間輸血症候群 (TTTS) にたいする胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) は世界的に第一選択治療となりつつあり、しかし侵襲的な手術手技であり母体の合併症に関しては十分な注意が必要であるが、報告はまだ少ない¹⁾。本邦における FLP 後の母体合併症に関して解析したので報告する。

対象と方法

2002 年 7 月 1 日～2006 年 12 月 31 日に TTTS に対して FLP を施行した 181 例。本研究は厚生労働省科学研究による後方視的な調査研究であり、文書による患者の同意と研究に関する倫理委員会の承認を得た。本期間に Japan fetoscopy group (JFG) のうち 4 施設 (聖隷浜松病院、成育医療センター、山口大学、長良医療センター) での成績をデータセンターにて回収し、専属スタッフにより解析が行われた。今回「母体合併症」とは児に発生した合併症を除いた、すべての主な合併症、有害事象とした。有害事象とは、有害事象共通用語規準 (<http://plaza.umin.ac.jp/thymus/JART01/jcog.pdf>) によれば「治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候 (臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。」とあり、その概念に沿って今回は治療や疾患との直接の因果関係の検討は行わない記述的報告とした。

対象背景

FLP の適応は妊娠 16 週以降 26 週未満の TTTS で、本邦では術前の子宮頸管長が 2cm 以下のものは適応と

はしなかった。母体経皮的に胎児鏡を羊水腔内に挿入して、モニターで観察しながら胎盤吻合血管を Nd:YAG レーザーにて凝固し、羊水過多の程度に応じて羊水除去も併せて行った。麻酔は全身麻酔、硬膜外併用局所麻酔や局所麻酔単独である。母体年齢、手術施行妊娠週、分娩週数の中間値、範囲はそれぞれ 30 歳 (15-41)、21.0 週 (16.6-25.8)、32.8 週 (19.4-40.1; 流産を含む) であった。最大羊水ポケットは供血児、受血児それぞれ 0.7cm (0-2.0) / 10.2cm (6.5*-16.9) であり、術前の子宮頸管長は 3.3cm (0.6**-6.4cm) で術後の羊水除去は 1,100ml (0-4,200ml) 施行された。(* 羊水除去後、** 点滴により頸管長が 2cm 以上に改善) 治療無効例は 3% であった。少なくとも 1 児生存率は日齢 6 カ月で 90%、神経後遺症は 6% に認めた。これらの成績は近年の報告¹⁾と比較して遜色ない結果である。

結果

母体死亡は認めていない。3% が流産となった。早産の週数の内訳は 28 週未満で 15%、28 週以降の分娩は 148/181 (82%) であったが、36 週をこえたものは 20% であった。PROM の発症は術後 7 日目以内 3.9%、次の 1 週間で 3.9% であり、全体ではその後 26% が PROM となった (図 1, 2)。手術時では、子宮壁からの出血 6 例 (3.3%)、胎盤表面出血、一時的な高血圧、肺水腫、破水、絨毛膜下血腫など各 1 例が発生した。分娩まででは破水や早産と関連する卵膜剥離 33 例 (18.3%) が認められた (表 1)。

重篤な 3 症例の経過を以下に示す。

<症例 1> 妊娠 23 週 4 日 TTTS stage III にて FLP 施行。

図1 TTTS 181例のFLP後の分娩週数の分布

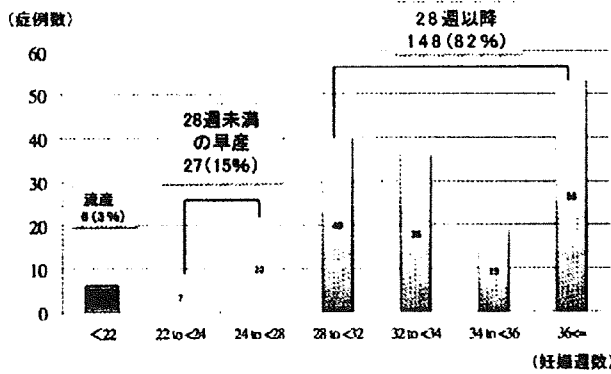


図2 術後の前期破水 (PROM: 37週未満) の発生週数

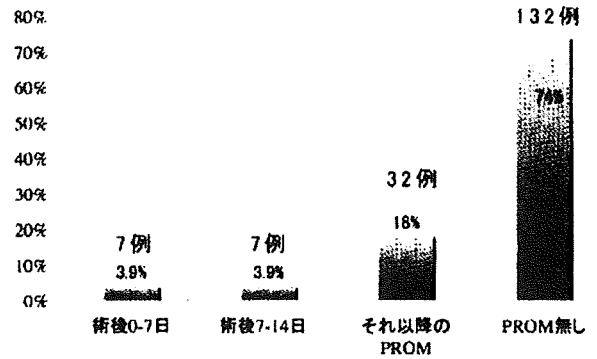


表1 TTTS 181例のFLPにおける術中、術後のおもな母体合併症

(前期破水、早産を除く・母体死亡は1例も発生していない)

術中	子宮壁からの出血	6/181 (3.4%)
	羊膜穿破	3/181 (1.7%)
	胎盤表面血管出血	1/181 (0.6%)
	一過性高血圧	1/181 (0.6%)
	肺水腫	1/181 (0.6%)
	破水	1/181 (0.6%)
	絨毛膜下血腫	1/181 (0.6%)
術後から分娩まで	卵膜剥離	33/181 (18.3%)
	腹腔内羊水流出	17/181 (9.9%)
	腹腔内出血	3/181 (1.7%)
	妊娠高血圧症候群	5/181 (2.9%)
	HELLP症候群	1/181 (0.6%)
	Mirror症候群	2/181 (1.2%)
	常位胎盤早期剥離	1/181 (0.6%)
	挿管を要する肺水腫	1/181 (0.6%)
	挿管を要しない肺水腫	6/181 (3.3%)
	帝切後肺梗塞	2/130 (1.5%)

術直後より胎盤後血腫出現。徐々に増大し、常位胎盤早期剥離、胎胞脱出、破水となり、両児とも徐脈出現し緊急帝王切開術を施行するも両児死亡。術後弛緩出血をきたし、出血性ショックとなり子宮摘出を施行し、救命し得た。

<症例2> 妊娠21週3日 TTTS stage IVにてFLP施行。術後4-5日Hより、母体のMirror症候群が発症。酸素、アルブミン製剤、利尿剤投与され10日目頃には軽快。12日目に、Acinetobacter属による肺炎、敗血症、DICを発症。集中治療の後26日目(妊娠25週1日)に軽快退院。その後、妊娠37週にて健康な双胎を出産。後遺症は認めていない。

<症例3> 妊娠24週1日 TTTS stage IにてFLP施行。術後5時間後、両鎖骨下の痛み、深く息を吸う、し

べると痛みがある、との訴えがあり、胸部XPにて肺水腫は否定、聴診、血圧、酸素飽和度正常、動脈血ガスは正常、血液検査上d-ダイマー31.8と軽度上昇。症状から最少血栓による肺塞栓症と診断し酸素投与、ヘパリン、補液、抗生剤の投与にて軽快した。

考察

海外での報告では、miscarriage (妊娠24週未満)は12/175 (7%)²⁾、術後1週間以内の流産8/69 (11.6%)¹⁾であり、本邦の今回の成績は少なくとも下回るものではない。しかし一定の割合で母体生命に関わるような重篤な合併症が存在した。この点からも術前評価、術中術後、元の施設への搬送後であっても集中的な管理が必要であることが認識され、更なる研究の余地がある。特に早産、PROMに関しては全期間を通じて発生しうるため、術後経過が安定していても集中的な管理が不可欠である。さらなる見の予後の改善、母体の安全の為には、合併症に関する系統的な研究の継続が望まれる。

文 献

- 1) Senat MV, Deprest J, Bouvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004; 351: 136-44
- 2) Robyr R, Lewi L, Salomon LJ et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. American Journal of Obstetrics & Gynecology 2006; 194: 803
- 3) 村越毅, 松本美奈子, 上田敏子, 他. 双胎間輸血症候群における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の有用性・合併症に関する臨床的検討: 日本産科・新生児医学会雑誌 2004; 40: 823-829
- 4) Matsubara M, Nakata M, Murata S, et al. Resolution of mirror syndrome after successful fetoscopic laser photocoagulation of communicating placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. Prenat Diagn 2008; 28: 1167-1168

ワークショップ 18 「胎児治療」

胎児鏡下レーザー凝固術の適応拡大に向けた
早期発症 Selective IUGR の予後因子の検討

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター周産期科¹⁾、
国立病院機構長良医療センター産科²⁾、山口大学病院周産期母子センター³⁾

石井 桂介¹⁾ 村越 毅¹⁾ 松下 充¹⁾ 神農 隆¹⁾ 成瀬 寛夫¹⁾
鳥居 裕一¹⁾ 高橋雄一郎²⁾ 住江 正大³⁾ 中田 雅彦³⁾

Key words

Monochorionic twin
Intrauterine growth restriction
Doppler
Umbilical artery
Selective IUGR

目的

一児が IUGR (Selective IUGR ; sIUGR) である一絨毛膜双胎の自然史は明らかでなく、管理指針は確立していない。早期発症の sIUGR を伴う症例の予後を明らかにし、超音波予後因子を検討する。

方法

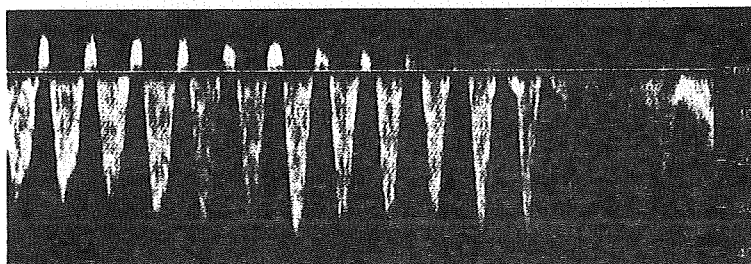
00 年 4 月より 08 年 12 月までに妊娠 26 週未満に 3 施設で sIUGR と診断した一絨毛膜双胎 84 例を対象とした。一児の推定体重が $-1.5SD$ 以下のものを sIUGR とし、初診時に TTTS の症例は除外した。臍帯動脈拡張期血流が順行性の A 群、常に血流途絶を認める B 群、周期的に途絶が出現する (図 1) C 群に分類した。観察中に妊娠 26 週未満での TTTS となった症例には FLP を施行した。各群での TTTS の発症頻度、胎児・新生児死亡、神経学的異常、および Intact survival (IS) の頻度を比較した。児の観察は最低生後 6 カ月である。

また超音波因子 (IUGR 児の血流異常、推定体重の SD、羊水過少や Stuck twin (羊水深度 1cm 未満)、大きな児の羊水過多) と予後との関連を検討した。単変量解析は χ^2 乗検定 (Fisher の確率計算法) か Mann Whitney U 検定を行い、関連が示唆されればロジスティック回帰分析を行った。研究には患者の同意を得た。

成績

A 群 26 例、B 群 43 例、C 群 15 例において、B 群の 3 例は妊娠中絶となり除外した。妊娠 26 週未満の TTTS 発症は 3 例 (11.5%)、13 例 (32.5%)、2 例 (13.3%) であり FLP が施行された。他の 63 例においては、IUGR 児の死亡は 1 児 (4.3%)、13 児 (48.1%)、2 児 (15.4%)、神経学的異常は 1 児 (4.3%)、4 児 (14.8%)、3 児 (23.1%)、IS は 21 児 (91.3%)、10 児 (37.0%)、8 児 (61.5%) であった (図 2)。大きな児の死亡は 1 児 (4.3%)、9 児 (33.3%)、3 児 (23.1%)、神経学的

図 1 臍帯動脈拡張期血流が周期的な変動



聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター周産期科
〒430-8558 静岡県浜松市中区住吉 2-12-12

Division of Perinatology, Maternal and Perinatal Center, Seirei
Hamamatsu General Hospital
2-12-12 Sumiyoshi, naka-ku, Hamamatsu-shi, Shizuoka 430-8558,
Japan

図2 各群における児の予後 (IUGR児の予後, 大きい児の予後)

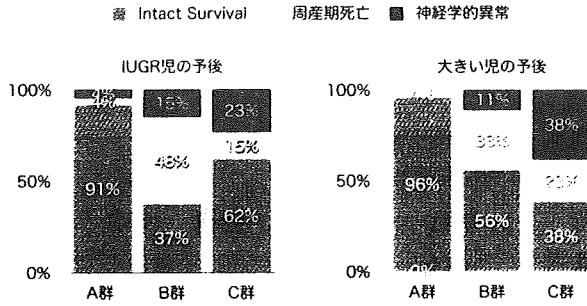


図3 母体からみた児の予後 (IS; intact survival)

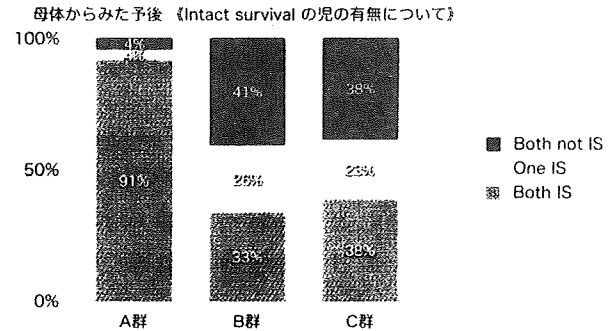


表1 超音波因子と予後に関する検討 (単変量解析)

NS; not significant, IS; intact survival, UA; 臍帯動脈血流異常, Oligo; IUGR児の羊水深度 \leq 2cm, Stuck; IUGR児の羊水深度 $<$ 1cm, Poly; 大きい児の羊水深度 $>$ 8cm, SD; IUGR児の推定体重の標準偏差

	IUGR 死亡	IUGR Non IS	大児死亡	大児 Non IS	1児以上死亡	両児死亡	1児以上 Non IS	両児 Non IS
UA	0.005	$<$.001	0.022	$<$.001	0.009	0.005	$<$.001	0.003
Oligo	0.036	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Stuck	0.012	NS	NS	NS	0.024	NS	NS	NS
Poly	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
SD	0.009	0.008	0.038	NS	NS	0.003	NS	0.001

表2 超音波因子と予後に関する検討 (ロジスティック回帰分析)

NS; not significant, C.I.; confidence interval, IS; intact survival, UA; 臍帯動脈血流異常, Oligo; IUGR児の羊水深度 \leq 2cm, Stuck; IUGR児の羊水深度 $<$ 1cm, Poly; SD; IUGR児の推定体重の標準偏差

	IUGR 死亡	IUGR Non IS	大児死亡	大児 Non IS	1児以上死亡	両児死亡	1児以上 Non IS	両児 Non IS
UA	p = .029	p = .005	NS	p = .004	p = .034	NS	p < .001	p = .034
OR (95% C.I.)	11.55 (1.29-103.4)	9.91 (1.99-49.47)		22.00 (2.70-179.2)	5.89 (1.14-30.42)		19.50 (3.98-95.55)	10.11 (1.19-86.08)
Oligo	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
OR (95% C.I.)								
Stuck	p = .012	NS	NS	NS	p = .019	NS	NS	NS
OR (95% C.I.)	11.41 (1.74-76.70)				8.66 (1.42-52.74)			
SD	NS	p = .037	NS	NS	NS	p = .018	NS	p = .018
OR (95% C.I.)		0.47 (0.23-0.96)				0.40 (0.19-0.86)		0.43 (0.21-0.86)

異常は0児 (0.0%), 3児 (11.1%), 5児 (38.5%), ISは22児 (95.7%), 15児 (55.6%), 5児 (38.5%)であった (図2), 2児ともISは21例 (91.3%), 9例 (33.3%), 5例 (38.5%)で, 2児とも予後不良は1例 (4.3%), 11例 (40.7%), 5例 (38.5%)であった (図3), 超音波予後因子の検討では, IUGR児の血流異常とIUGR児の死亡や予後不良, 大きい児の予後不良, 一児以上の死亡と予後不良, 2児予後不良との関連, Stuck

twinとIUGR児の死亡, 一児以上の死亡との関連, IUGR児の推定体重SDとIUGR児の予後不良, 2児死亡や予後不良との関連が認められた (表1, 2).

結論

臍帯動脈血流異常はsIUGR症例の予後予測に有用であると思われたが, 推定体重のSDやStuck twinも予後因子として指摘された, 予後不良症例の正確な抽出と有効な管理指針の確立が望まれる。

症例報告

双胎間輸血症候群での一児胎児死亡症例における胎児輸血 (Intrauterine rescue transfusion) の試み

(平成20年12月4日受付)

(平成21年2月9日受理)

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター周産期科

石井 桂介 村越 毅 松下 充 神農 隆 成瀬 寛夫 鳥居 裕一

Key words

Twin-twin transfusion syndrome
Single fetal death
Fetal therapy
Fetal blood sampling
Intrauterine rescue transfusion

概要 一絨毛膜二羊膜双胎の一児死亡後の生存児の死亡や神経学的後遺症は、吻合血管を介したAcute fetofetal hemorrhageに起因する生存児の失血が関与する。双胎間輸血症候群での一児死亡後早期に生存児の重症貧血に対して、胎児輸血 (Intrauterine rescue transfusion) を施行したので報告する。症例1は妊娠24週で受血児の死亡後に発生した供血児の重症貧血に対してIntrauterine rescue transfusionを施行したが、胎児死亡となった。症例2では妊娠19週に受血児に本治療を施行したが胎児死亡に至った。症例3では妊娠21週に受血児に本治療を施行し、妊娠27週に早産となったが、生後5カ月で明らかな異常は認めていない。症例4は妊娠22週に受血児に本治療を施行し、妊娠36週で分娩となり、生後3カ月まで順調である。本治療の効果についてさらなる検討が望まれる。

緒言

一絨毛膜二羊膜 (Monochorionic diamniotic ; MD) 双胎の一児胎児死亡後の他方の生存児の予後は一般的に不良であり、引き続き胎児死亡 (9.2-28.6%) や新生児死亡 (11.1-12.0%)、あるいは生存児の神経学的後遺症 (26.0%) のリスクがある^{1) 4)}。近年ではこの原因として胎盤吻合血管を介した生存児から死亡児への血液の移行 (Acute fetofetal hemorrhage) に引き続き貧血、低血圧、またはアシドーシスの関与が言われている^{5) 7)}。双胎間輸血症候群 (TTTS) では胎児鏡下レーザー凝固術 (Fetoscopic laser photocoagulation ; FLP) との比較研究での羊水除去術を用いた群においては、二児とも胎児死亡が33-49%、一児死亡が18-26%であり、また生存児の神経学的後遺症は20-28%と予後は悪い^{8) 10)}。同じ一児死亡の症例においてもFLP施行症例に比して特に神経学的予後が不良である一因としては、吻合血管を背景としたAcute fetofetal hemorrhageによる生存児の失血が想定される。

近年MD双胎での一児死亡の症例において、生存児

の重症貧血に対する胎児輸血 (Intrauterine rescue transfusion) の報告が散見される^{4) 7) 11) 12)}。当院でもTTTSでの一児死亡の4症例において、重症貧血を認めた生存児に対してIntrauterine rescue transfusionを施行したので、経過の概要を報告する。

症例

症例の要旨を表1に示した。いずれもFLP予定の症例であったが、一児胎児死亡の診断後はFLP適応外となり、羊水過多による切迫流早産症状が強い場合には羊水除去を施行した。また超音波Doppler法にて生存児の中大脳動脈収縮期最高血流速度 (MCAPSV) を計測し、Mariらのチャート¹³⁾を用いて1.55Mom以上の場合は重症貧血を疑った。その場合は、局所麻酔下あるいは硬膜外麻酔下に22ゲージPTC針を用いた臍帯穿刺による胎児採血を行った。胎児のヘモグロビン (Hb) が8g/dl以下の場合には胎児輸血の適応とした。輸血量は目標ヘマトクリット (Ht) を約35%~40%としてKaufmannらの式¹⁴⁾で算出し、濃厚赤血球を経膈帯静脈的に輸血した。

表1 症例の概要

症例	TTTS Stage	妊娠週	生存児	AR (ml)	MCAPSV (前)	Hb (前)	Ht (前)	輸血時間 (時間)	MCAPSV (後)	Hb (後)	Ht (後)	予後
1	III DR	24	供血児	2,900	1.81	6.6	21.5	8	1.31	11.0	34.5	術後1日胎児死亡
2	III DR	19	受血児	1,500	1.79	6.9	22.2	10	1.56	10.5	31.5	術後2日胎児死亡
3	III a D	21	受血児	なし	2.43	4.4	15.1	24	1.23	15.1	41.4	妊娠27週経胎分娩 生後5カ月：異常なし
4	IV	22	受血児	なし	1.30	6.0	19.1	24	1.30	15.2	45.1	妊娠36週経胎分娩 生後3カ月：異常なし

TTTS Stage: Quintero stage. AR: 羊水除去 (ml), MCAPSV: 中大脳動脈収縮期最高血流速度のMom値, Hb: 臍帯血ヘモグロビン値 (g/dl), Ht: 臍帯血ヘマトクリット (%), 輸血時間: 胎児死亡後輸血開始までの推定時間

症例1: 38歳

妊娠分娩歴: 1妊1産

既往歴: アレルギー性鼻炎

家族歴: 父狭心症, 母糖尿病

現病歴: 排卵誘発にて妊娠成立した。妊娠24週1日にTTTSの診断にて当院に紹介となった。

入院時超音波検査所見:

前壁胎盤

受血児: 推定体重611g (-0.6SD), 羊水深度13.9cm, 膀胱拡張, 臍帯動脈拡張期血流途絶 (UAAEDF) なし, MCAPSV 17.5cm/sec, 静脈管血流逆流 (DVRF) あり, 臍帯動脈血流波動 (UVPF) あり, 胎児水腫なし。

供血児: 推定体重338g (-3.3SD), 羊水深度0.0cm, 膀胱描出不可, UAAEDFあり, MCAPSV 24.1cm/sec, DVRFなし, UVPFなし, 胎児水腫なし。

診断: TTTS Quintero Stage III DR

入院後経過

妊娠24週2日硬膜外麻酔を施行し, FLPの準備中に受血児の胎児死亡を確認したため, FLPは適応外となった。診断は死亡後最大8時間程度であった。羊水除去 (2,900ml) を施行した直後より, 供血児のMCAPSVが56.6cm/sec (1.84Mom) と上昇したため供血児の重症貧血を疑った。臍帯穿刺胎児採血の結果, Hb 6.6g/dl, Ht 21.5%, O型Rh陽性であった。目標Htを35%に設定した上でKaufmannらの式により輸血量を算出して, Ht31%のO型Rh陽性濃厚赤血球21mlを経臍帯静脈的に緩徐に胎児輸血した。輸血終了時の超音波検査ではMCAPSV40.2cm/sec (1.31Mom) となり, また胎児血はHb 11.0g/dl, Ht 34.5%と貧血は改善したが, 以降供血児は徐脈を反復した。妊娠24週3日供血児の胎児死亡を確認し, また陣痛抑制不可となり同日死産となった。

症例2: 29歳

妊娠分娩歴: 0妊0産

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 自然妊娠成立し, MD双胎と診断された。妊娠19週3日にTTTSの診断にて当院に紹介入院となった。

入院時超音波検査所見:

前壁胎盤

受血児: 推定体重254g (-0.4SD), 羊水深度13.9cm, 膀胱拡張, UAAEDFなし, MCAPSV計測なし, DVRFあり, UVPFあり, 胎児水腫なし。

供血児: 推定体重150g (-2.8SD), 羊水深度0.0cm, 膀胱描出不可, UAAEDFあり, MCAPSV計測なし, DVRFなし, UVPFあり, 胎児水腫なし。

診断: TTTS Quintero Stage III DR

入院後経過

子宮収縮が頻回であり, 切迫産産として塩酸リトドリンと硫酸マグネシウムの持続静注を行った。妊娠19週4日FLPの予定であったが, 供血児の胎児死亡と診断した。診断は胎児死亡から最大4時間であった。受血児の血流異常 (UAAEDF, DVRF, UVPF) を認めしたが, MCAPSVは35.0cm/sec (1.43Mom) であった。同日羊水除去 (1,500ml) を施行した。羊水除去後, 胎児死亡診断後6時間後にMCAPSVは43.7cm/sec (1.79Mom) と上昇したため重症貧血を疑った。胎児採血では, Hb 6.9g/dl, Ht 22.2%であった。Ht 35%を目標として, Ht46%のO型Rh陰性濃厚赤血球11mlを輸血した。輸血終了時の超音波検査ではMCAPSV 38.1cm/sec (1.56Mom) であり, また胎児血はHb 10.5g/dl, Ht 31.5%と貧血は改善傾向にあった。

妊娠19週5日, 超音波検査にて引き続き受血児の血流異常 (UAAEDF, DVRF, UVPF) を認め, MCAPSVは41.4cm/sec (1.70Mom) と上昇した。妊娠19週6日, 受血児の胎児死亡と診断した。

症例3: 30歳

妊娠分娩歴: 0妊0産

既往歴: 自然気胸

家族歴: 祖父糖尿病

現病歴: 自然妊娠成立し, MD双胎と診断された。妊娠21週2日にTTTSの診断にて当院に紹介となった。

入院時超音波検査所見:

前壁胎盤

受血児: 推定体重449g (0.59SD), 羊水深度8.9cm, 膀胱拡張, UAAEDFなし, MCAPSV 20.0cm/sec, DVRFなし, UVPFなし, 胎児水腫なし。

供血児；推定体重324g (-1.31SD), 羊水深度1.0cm, 膀胱描出, UAAEDFあり, MCAPSV 41.0cm/sec, DVRFなし, UVPFなし, 胎児水腫なし.

診断: TTTS Quintero Stage III a D

入院後経過

妊娠21週3日FLPの予定であったが, 供血児の胎児死亡を確認した. 診断は胎児死亡後5時間以内であった. 受血児のMCAPSVは21.7cm/sec (0.81Mom)で, 3時間後の再検にて40.0cm/sec (1.49Mom)であった. 翌日妊娠21週4日MCAPSVは64.8cm/sec (2.43Mom)と上昇し, 胎児採血ではHb 4.4g/dl, Ht 15.1%であった. Ht 35%程度を目標として, Ht50.3%のO型Rh陰性濃厚赤血球32mlを胎児輸血した. 輸血終了時のMCAPSVは32.9cm/sec (1.23Mom)であり, また胎児血はHb 15.1g/dl, Ht 41.4%と貧血は改善した. 妊娠22週0日受血児のMCAPSVは39.8cm/sec (1.42Mom)であり経過観察した. その後前医に転院となり, 切迫早産の治療が行われた. 妊娠27週2日に陣痛抑制不可能となり経膈分娩となった. 受血児は男児, 1,124g, アプガースコア1分後6点, 5分後7点として出生した. 貧血は認めなかった. NICUにて管理を要したが, 生後5カ月まで経過は順調である.

症例4: 30歳

妊娠分娩歴: 1妊1産

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 特記事項なし

現病歴: 自然妊娠成立し, MD双胎と診断された. 妊娠22週1日にTTTSの診断にて当院に紹介となった.

入院時超音波検査所見:

後壁胎盤

受血児; 推定体重538g (0.7SD), 羊水深度9.4cm, 膀胱拡張, UAAEDFなし, MCAPSV 36.6cm/sec, DVRFあり, UVPFあり, 胸腹水および皮下浮腫を認めた.

供血児; 推定体重413g (-0.9SD), 羊水深度1.3cm, 膀胱描出, UAAEDFあり, MCAPSV 計測なし, DVRFなし, UVPFあり, 胎児水腫なし.

診断: TTTS Quintero Stage IV

入院後経過

入院当日にFLPの予定であったが, 供血児の胎児死亡を確認した. 診断は胎児死亡から3時間以内であった. 受血児のMCAPSVは33.0cm/sec (1.23Mom)であったが, 3時間後の再検にて37.9cm/sec (1.42Mom)であり経過観察をした. 翌日妊娠22週2日にMCAPSVは52.7cm/sec (1.86Mom)と上昇し, 胎児採血ではHb 6.0g/dl, Ht 19.1%であった. Ht 35%程度を目標として, Ht 50.3%のO型Rh陰性濃厚赤血球32mlを輸血した. 輸血終了時のMCAPSVは34.8cm/sec (1.30Mom)であり, また臍帯血ではHb 15.2g/dl, Ht 45.1%と貧血の改善を認めた. 妊娠22週4日, 受血児の胎児水腫は軽快

し, MCAPSVは24.6cm/sec (0.92Mom)であった. その後の経過は順調であり前医に転院となった. 妊娠36週1日自然経膈分娩となり, 受血児は男児, 2,729g, アプガースコア1分後9点, 5分後9点として出生した. 貧血は認めなかった. 新生児期の頭部MRIでも異常所見は認めず, 生後3カ月まで経過は順調である.

考察

MD双胎の一児が胎児死亡後の生存児の周産期予後不良の病因として, いわゆるAcute feto-fetal hemorrhageによる生存児の貧血, 低血圧あるいはアシドーシスが指摘されており^{6)~7)}, 以前推察されていた播種性血管内凝固によるものはむしろ否定的である^{4)~6)}. MD双胎の一児死亡の発生から24時間以内の臍帯穿刺胎児採血によって, 貧血が無かった胎児は全例で予後良好であった^{6)~7)}. 一方重症貧血が有った胎児には予後不良例があるが^{6)~7)}, Nicolini Uらの検討⁹⁾を除いて, 生存児の貧血を確認しかつ胎児輸血を行っていない症例の詳細な検討は無く自然歴は不明である. しかし貧血の無い胎児の予後はほとんど良好であることを鑑みると, MD双胎での一児死亡後の生存児全体の予後と比較して, 重症貧血を認めた症例に予後不良例が多い可能性があると推察される.

なお超音波診断としてMCAPSVを用いた胎児貧血の予測の有用性が認識されている¹³⁾. 今回の自験例4例においては, 胎児死亡診断後24時間以内に生存児のMCAPSVが上昇したため, 胎児採血にて重症貧血が確認できた. MCAPSVの有用性について同様の症例報告もなされており興味深い¹⁴⁾. MD双胎における一児死亡後の生存児の胎児貧血の評価にMariらのチャート¹³⁾が適用しうるかは検討がなされていないが, MCAPSVはMD双胎一児死亡後の生存児における重症貧血の予知に有用である可能性がある. 同様の状況では非侵襲的な検査として経時的なMCAPSVのフォローアップが考慮される.

一児死亡後早期に重症貧血を認めた生存児に, 胎児輸血 (Intrauterine rescue transfusion) を適用する試みがある. Tanawattanacharoen Sらは7例に胎児輸血を行ったが, 2例が胎児死亡, 2例では輸血から数週後の胎児超音波診断による脳の形態異常のため妊娠中絶, 1例は早産による未熟性による死亡, 残りの2例は予後良好であった⁴⁾. 一方Quarello EらはFLP施行を施行した10例を含んだTTTSの19症例において, 一児死亡後の生存児にIntrauterine rescue transfusionを施行した. いずれの症例でも臍帯穿刺にて胎児貧血を確認されており, 引き続き胎児輸血がなされている. 胎児輸血後の児の転帰は, 3例 (16%) が胎児死亡, 3例 (16%) が妊娠中絶, 2例 (10%) が新生児死亡に至り, 11例 (58%) が生存した. 4例 (21%) において胎児超音波所見において脳病変を認めたが, そのうち3例