

- 也:TTTSレーザー手術における術後超音波所見の推移に関する検討 第7回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 46) 林 聡,須郷慶信,杉林里佳,江川真希子,丸子,久保隆彦,難波由喜子,伊藤裕司,左合治彦: 双胎間輸血症候群(TTTS)Stage IIに対するレーザー手術の成績と適応の妥当性について 第7回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 47) 森川 守,山田 俊,山田崇弘,島田茂樹,小山貴弘,長 和俊,水上尚典,左合治彦: 当科において胎児鏡下吻合血管凝固術(FLP)を施行された双胎児間輸血症候群(TTTS)の4例 第7回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 48) 難波由喜子,林 聡,高橋重裕,垣内五月,花井彩江,和田友香,塚本桂子,中村和夫,伊藤裕司,左合治彦: 双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が施行された児の検討: 短期予後及び2歳以降の発達予後 第54回日本未熟児新生児学会・学術集会 横浜 2009.11.29-12.1
- 49) 中田雅彦. 一絨毛膜双胎の管理 -胎児鏡による胎内治療の現状と展望-. 第4回築後新生児研究会, 福岡, 2009
- 50) 木越香織 高橋雄一郎 岩垣重紀 西原里香 岩砂智丈 川鱈市郎 :一絨毛膜双胎の緊急対応を要する循環不全予知因子の検討 ～子宮収縮と静脈系血流異常～ 東海産科婦人科学会、名古屋、2009.9
- 51) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、津田弘之、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎:MD双胎における胎児心不全の評価は可能か?～Cardiomegaly in larger twinの三例～第15回日本胎児心臓病研究会、さいたま 2009.2.13-14
- 52) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、津田弘之、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎:1st trimesterから観察したMD双胎のTTTS及び関連疾患発症の疫学.第124回東海産婦人科学会、名古屋 2009.2.15
- 53) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎: Fetal emergency ～その時産科医は何ができるのか?～ 第146回岐阜県小児科懇話会、岐阜、2009.12.10
- 54) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎. 双胎妊娠における母体腎機能の検討.岐阜県周産期研究会、岐阜、2009.3.28
- 55) 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、安達博、渋谷伸一、成瀬寛夫、鳥居裕一>Selective IUGRを伴う一絨毛膜双胎のGratacos分類に基づく周産期予後 平成21年新潟大学産科婦人科学教室同窓会集談会、新潟、2009.12.12
- 56) 左合治彦: シンポジウム 産婦人科領域における最新の手術: 一絨毛膜双胎の異常に対する胎児手術、日本産科婦人科学会東京地方部会第350回例会、東京 2009.5.16

H. 知的所有権の出願登録状況

なし

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）
分担研究報告書

双胎間輸血症候群の定義に関する見解

研究代表者	左合治彦	国立成育医療センター周産期診療部	部長
研究分担者	村越毅	聖隷浜松病院周産期科	部長
研究分担者	中田雅彦	山口大学医学部附属病院周産母子センター	准教授
研究分担者	室月 淳	東北大学医学部附属病院産婦人科	准教授
研究分担者	高橋雄一郎	国立病院機構長良医療センター産科	医員
研究協力者	林 聡	国立成育医療センター周産期診療部	医長
研究協力者	石井桂介	聖隷浜松病院周産期科	主任医長

研究要旨

双胎間輸血症候群の診断基準として以前は出生後の両児間の体重差やヘモグロビン濃度差などが使用されており、出生前の診断においてもそれらに準じて両児間の推定体重差が診断基準として使用されていた。その後の研究により双胎間輸血症候群の病態への理解がすすみ、最重症型への治療法として胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が導入されることで、出生前の超音波診断による「羊水過多・過少」の診断基準が広く用いられるようになった。最重症型である早期発症型の羊水過多・過少の診断基準を満たす双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が有効な治療法として確立されてくると、現在用いられている羊水過多・過少の診断基準を満たさないが、病態的に双胎間輸血症候群と考えた方が良い症例も見られるようになり、その予後が必ずしも良好でないことが示されてきた。それらの症例の中にも従来の治療では予後が不良なものから経過観察で予後良好なものまで幅広い病態が含まれている。

胎児治療を行う観点から双胎間輸血症候群の定義について考察し、以下の提言を行った。

双胎間輸血症候群：

概念：一絨毛膜双胎において双胎間の胎盤吻合血管をつうじて引き起こされる血流不均衡を原因とする症候群。供血児は、貧血、低血圧、循環不全、乏尿、羊水過少、腎不全を症状の主体とし、受血児は、多血、高血圧、循環容量負荷、多尿、心不全を症状の主体とする。重症例では両児とも死亡に至る可能性の高い疾患。

診断基準：超音波診断において、一絨毛膜双胎であり、かつ、羊水過多と羊水過少を同時に満たすもの。羊水過多は最大羊水深度 8cm 以上、羊水過少は最大羊水深度 2cm 以下の基準が用いられる。羊水過多、過少をきたす他の疾患（胎児消化管閉鎖や、胎児尿路系疾患、前期破水など）は除外されている事が必要。

双胎間羊水不均衡：

概念：羊水量の不均衡を認めるが、TTTS の診断基準である羊水過多（最大羊水深度 8cm 以上）と羊水過少（最大羊水深度 2cm 以下）の診断基準を満たしていない状態。

広義の双胎間輸血症候群：

概念：羊水量の不均衡や、供血児の循環不全を主体とした発育不全などの症状、および、受血児の循環容量負荷を主体とした心負荷や循環不全の症状など、病態的には TTTS であるが、羊水過多・過少の診断基準（狭義の TTTS、2cm/8cm ルール）を満たさないもの。このうち羊水不均衡の程度が高度のものが双胎間羊水不均衡の概念に含まれる。妊娠経過とともに、羊水過多・過少が進行し TTTS（狭義）の診断基準を満たすものや、胎児の臨床症状は悪化するが、羊水過多・過少の診断基準を満たさないものも存在する。

A. 研究目的

双胎間輸血症候群の診断基準として出生前の超音波診断による「羊水過多・過少」の診断基準が現在広く用いられるようになっており、最重症型である早期発症型の羊水過多・過少の診断基準を満たす双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が有効な治療法として確立されてきた。しかし、現在用いられている羊水過多・過少の診断基準を満たさないが、病態的に双胎間輸血症候群と考えた方がよい症例も見られるようになり、その予後が必ずしも良好でないことが示されてきた。それらの症例の中にも従来の治療では予後が不良なものから経過観察で予後良好なものまで幅広い病態が含まれている。しかし、これらについての明確な分類・定義がないことが現状である。

今後、胎児治療を行う観点から双胎間輸血症候群の定義について考察し、病態分類に基づいた概念および定義を作成することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者および研究協力者の参加を得て実施した。主任研究者、分担研究者、研究協力者はいずれも、本分野（双胎間輸血症候群）に対しての専門家であり、実際に胎児手術を施行している。

2. 研究方法

TTTS の病態分類に基づいた概念および定義を作成することを目的に、TTTS の定義・概念に関する論文を、Medline および医学中央雑誌刊行会のデータベースにより行い、関連する論文を研究班のメンバーで吟味した。会議により TTTS および関連疾患の概念、定義、病型分類、記述法などにつき討議を行い、世界水準の論文との整合性などを鑑み、最終的な提言としてまとめた。

C. 研究結果

双胎間輸血症候群の定義、概念、広義の双胎間輸血症候群についての概念につき以下の見解を得た。

双胎間輸血症候群の定義に関する見解

双胎間輸血症候群の診断基準として以前

は出生後の両児間の体重差やヘモグロビン濃度差などが使用されていた。また、出生前の診断においてもそれらに準じて両児間の推定体重差が診断基準として使用されていた。その後の研究により双胎間輸血症候群の病態への理解がすすみ、最重症型への治療法として胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が導入されることで、出生前の超音波診断による「羊水過多・過少」の診断基準が広く用いられるようになった。

最重症型である早期発症型の羊水過多・過少の診断基準を満たす双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が有効な治療法として確立されてくると、現在用いられている羊水過多・過少の診断基準を満たさないが、病態的に双胎間輸血症候群と考えた方が良い症例も見られるようになり、その予後が必ずしも良好でないことが示されてきた。それらの症例の中にも従来の治療では予後が不良なものから経過観察で予後良好なものまで幅広い病態が含まれている。

胎児治療を行う観点から双胎間輸血症候群の定義について考察し、見解を提言したい。

【双胎間輸血症候群】 Twin-twin transfusion syndrome

● **概念：** 一絨毛膜双胎において双胎間の胎盤吻合血管をつうじて引き起こされる血流不均衡を原因とする症候群。供血児は、貧血、低血圧、循環不全、乏尿、羊水過少、腎不全を症状の主体とし、受血児は、多血、高血圧、循環容量負荷、多尿、心不全を症状の主体とする。重症例

では両児とも死亡に至る可能性の高い疾患。

● **診断基準：** 超音波診断において、一絨毛膜双胎であり、かつ、羊水過多と羊水過少を同時に満たすもの。羊水過多は最大羊水深度 8cm 以上、羊水過少は最大羊水深度 2cm 以下の基準が用いられる。羊水過多、過少をきたす他の疾患（胎児消化管閉鎖や、胎児尿路系疾患、前期破水など）は除外されている事が必要。

● Stage 分類 (Quintero' s Stage)

➤ 双胎間輸血症候群の診断基準を満たした場合以下の基準で Stage 分類が行われる

◇ Stage I：供血児の膀胱が確認でき、両児ともに重篤な血流異常（臍帯動脈の拡張期途絶もしくは逆流、臍帯静脈の連続した波動、静脈管の逆流）を認めない

◇ Stage II：供血児の膀胱が確認できない

◇ Stage III：いずれかの児に重篤な血流異常（臍帯動脈の拡張期途絶もしくは逆流、臍帯静脈の連続した波動、静脈管の逆流）を認める。

● 供血児の膀胱が確認でき、かつ、重篤な血流異常を認める場合は Stage III atypical とし、供血児の膀胱が確認できない Stage III classical と区別する

◇ Stage IV：いずれかの児に胎児水腫を認める

- ◇ Stage V : いずれかの児に胎児死亡を認める

■ 表記法 :

- TTTS と診断した場合は Stage 分類に加え、どちらの児に異常があるかを付記する。
- 供血児に異常がある場合は Stage 分類の後に D を、受血児の異常の場合は R を付記する。
 - ◇ 例) 受血児の静脈管の逆流を認め、供血児に血流異常を認めない。また、供血児の膀胱は確認できない。→ Stage III classical R
 - ◇ 例) 受血児の血流異常は認めず、供血児の臍帯動脈拡張期途絶を認める。供血児の膀胱は確認できる。→ Stage III atypical D
 - ◇ 例) 受血児の静脈管逆流および供血児の臍帯動脈拡張期途絶を認める。供血児の膀胱は確認できない。→ Stage III classical DR
 - ◇ 例) 受血児に胎児水腫を認める。→ Stage IV R
 - ◇ 例) 供血児の胎児死亡を認める。→ Stage V D

■ 解説 :

TTTS は両児間の血流不均衡を原因とし両児の機能的異常を主症状とする症候群であり、症状は多彩である。供血児は、貧血、低血圧、循環不全を主症状とする症状が出現し、胎児発育不全、乏尿による羊水過少、臍帯動脈血流異常などが特徴的である。

一方、受血児は、多血、高血圧、循環容量負荷を主症状とし、胎児心不全、多尿による羊水過多、胎児静脈系の血流異常、胎児水腫などを主症状とする。

TTTS は一絨毛膜双胎において上記の特徴的な症状をきたしたものと定義できる。症状のスペクトラムは広く、両児ともに重篤な症状が現れている典型的なものから、一児のみの症状が強く表れるものまで表現型は広く存在する。

血流不均衡を診断する目安が羊水量しかないため、現在臨床的に用いている TTTS の診断基準は、羊水過多および羊水過少に着目し、羊水過多は最大羊水深度 8cm 以上、羊水過少は最大羊水深度 2cm 以下の基準を用いている。また、羊水過多の児（受血児）は膀胱が大きく、羊水過少の児（供血児）は膀胱が小さいか見えないことも血流不均衡による多尿および乏尿の病態を表しているため重要な所見である。

この羊水過多・過少による基準は満たさないが、明らかな羊水量の不均衡を認めて TTTS の特徴的な症状を示す例（注1）や、羊水量不均衡の程度は軽度だが、胎児循環不全による血流異常や、心負荷所見による血流異常や胎児水腫などの症状を示す例なども存在する。これらの羊水過多・過少（2cm/8cm ルール）を満たさないが双胎間の血流不均衡とそれに伴う症状がみられる場合も病的には TTTS に含まれると考えられ

る。そこでこれらを TTTS に含める場合は「広義の TTTS」(注2)とし、臨床的に現在用いている羊水過多・過少(2cm/8cmルール)を満たす TTTS(狭義の TTTS)を区別する。狭義の TTTS はより重篤な病態を定義していると考えられる。現在、TTTS(狭義の TTTS)が胎児治療として胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の適応となる。

※注1

■**双胎間羊水不均衡 twin amniotic fluid discordance (TAFD)**

● **概念:** 羊水量の不均衡を認めるが、TTTSの診断基準である羊水過多(最大羊水深度8cm以上)と羊水過少(最大羊水深度2cm以下)の診断基準を満たしていない状態。妊娠経過とともに、TTTSへと進行していくものから、このまま胎児の状態が変わらないもの、羊水の不均衡が

正常化するものまで幅広く存在する。羊水量不均衡に胎児血流異常(臍動脈拡張期途絶・逆流、静脈管の逆流)を合併しているものと合併していないものがある。

※注2

■**広義の双胎間輸血症候群**

● **概念:** 羊水量の不均衡や、供血児の循環不全を主体とした発育不全などの症状、および、受血児の循環容量負荷を主体とした心負荷や循環不全の症状など、病態的には TTTS であるが、羊水過多・過少の診断基準(狭義の TTTS、2cm/8cmルール)を満たさないもの。このうち羊水不均衡の程度が高度のものが双胎間羊水不均衡(TAFD)の概念に含まれる。妊娠経過とともに、羊水過多・過少が進行し TTTS(狭義)の診断基準を満たすものや、胎児の臨床症状は悪化するが、羊水過多・過少の診断基準を満たさないものも存在する。

表. TTTS の Stage 分類 (Quintero)

Stage 症状	I	II	III		IV	V
			classical	atypical		
羊水過多過少	+	+	+	+	+	+
供血児の膀胱 が見えない	- (みえる)	+ (みえない)	+ (みえない)	- (みえる)	+ or -	+ or -
血流異常	-	-	+	+	+ or -	+ or -
胎児水腫	-	-	-	-	+	+ or -
胎児死亡	-	-	-	-	-	+

注: 血流異常を認めるが供血児の膀胱が見えるものは、Stage III atypical と亜分類し、膀胱が見えない Stage III classical と区別する

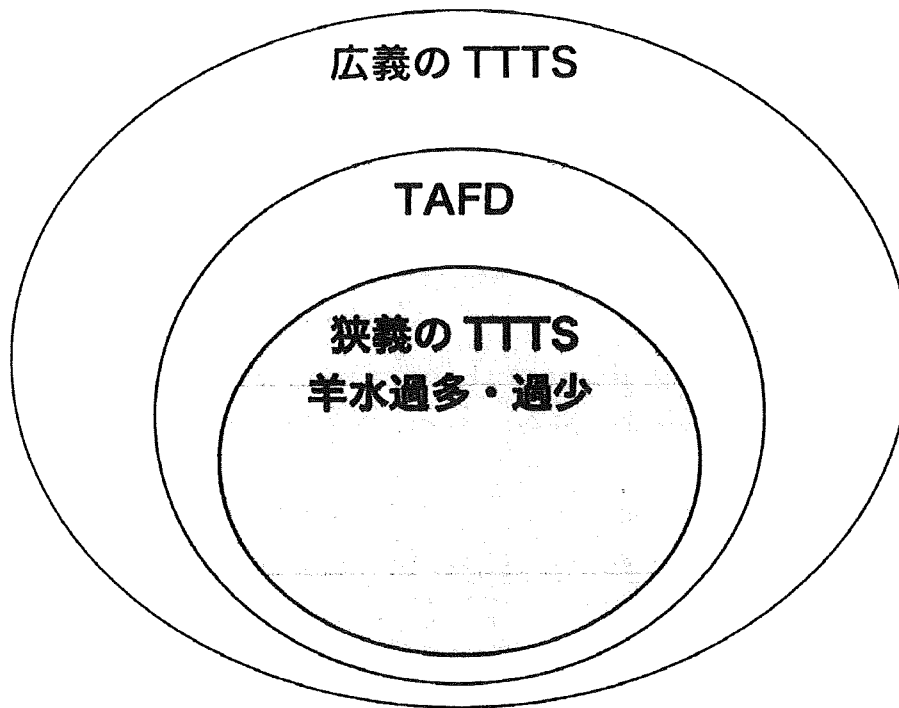


図 1. 双胎間輸血症候群および関連疾患の概念

TTTS: twin-twin transfusion syndrome, 双胎間輸血症候群

TAFD: twin amniotic fluid discordance, 双胎間羊水不均衡

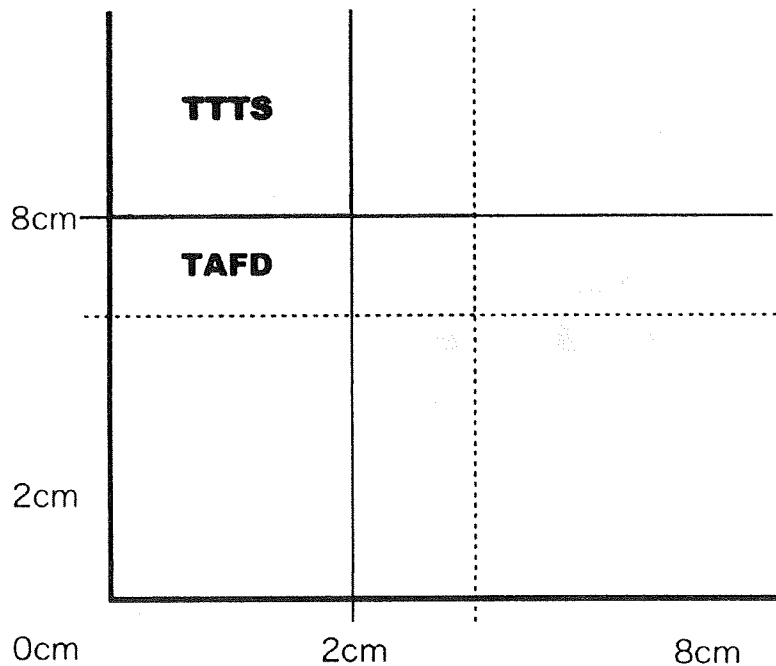


図2. 羊水量からみた双胎間輸血症候群および双胎間羊水不均衡の概念

TTTS: twin-twin transfusion syndrome, 双胎間輸血症候群

TAFD: twin amniotic fluid discordance, 双胎間羊水不均衡

D. 考察

日本において、TTTS の概念、定義がはじめて明確にされた。また、現在広く用いられている羊水過多・過少による TTTS の定義 (2cm/8cm ルール) を満たさないが、羊水量の不均衡や、供血児の循環不全を主体とした発育不全などの症状、および、受血児の循環容量負荷を主体とした心負荷や循環不全の症状など、病態的には TTTS と考えられるものを広義の TTTS として概念を示した。

広義の TTTS の概念の中で特に羊水量不均衡の程度が高度のものを双胎間羊水不均

衡 (TAFD) として新たな概念を定義した。

しかし、TAFD の診断基準に関しては現在報告されている研究結果からは明確に定義できず、今後の研究により、羊水量に対する適切な基準および血流異常などの定義が必要と考えられた。

また、今回明確な位置づけを確認できなかったが、一絨毛膜双胎で一児のみ発育不全をきたす疾患も予後不良なことが知られており、かつ、二絨毛膜双胎と異なり胎盤吻合血管での血流不均衡の影響を受けていることが知られている。しかし、広義の TTTS に包括する疾患概念ではないため、関連疾

患として今後、この病態の概念および診断基準、TTTS との位置づけなどに関する研究が必要である。

これらの疾患概念が明確に定義されたことで、現在胎児治療の適応となっている狭義の TTTS 以外で、胎児治療の適応となる疾患群を明らかにすることが可能となり、今後の胎児治療適応拡大への研究の足がかりとなる。

E. 結論

TTTS の概念および診断基準についての見解を提言した。また、広義の TTTS の概念と双胎間羊水不均衡の概念も明確にすることで、今後 TTTS に対して研究を行うときの共通の疾患概念基準を作成した。

G. 研究発表

1.論文発表

1. Nakata M, Murakoshi T, Sago H, Ishii K, Takahashi Y, Hayashi S, Murata S, Miwa I, Sumie M, Sugino N. Modified sequential laser photocoagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome to prevent fetal demise of the donor twin. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 640-647
2. Sumie M, Nakata M, Murata S, Miwa I, Sugino N. Two cases of reversal of twin-twin transfusion syndrome diagnosed by measuring hourly fetal urine production. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 983-986
3. Yoshimura K, Aiko Y, Inagaki H, Nakata M, Hachisuga T. Prenatal spontaneous

disruption of the dividing membrane in monozygotic diamniotic twins detected at the time of fetoscopic laser photocoagulation. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35:1129-1131.

4. Ishii K, Murakoshi M, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M. Perinatal outcome of monozygotic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. Fetal Diagn Ther 2009; 26:157-61
5. 中田雅彦. 多胎妊娠 母児のリスクとその管理 双胎間輸血症候群の管理と治療. 臨床婦人科産科 63(3): 245-249, 2009.
6. 中田雅彦. Discordant twinの診断と管理 双胎間輸血症候群とレーザー手術. 産婦人科の実際 58(1): 59-63, 2009.
7. 中田雅彦: 双胎, 「必携 ハイリスク妊娠の診療を極める」江口勝人編, 266-275 頁, 永井書店, 大阪市, 2009 年.
8. 左合治彦, 林聡, 加藤有美, 難波由喜子, 伊藤裕司, 室月淳, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 石井桂介, 村越毅. 双胎間輸血症候群に対するレーザー手術の治療効果. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 1226-1228.
9. 左合治彦: 林 聡, 穴見 愛: 出生前診断の倫理と実際・小児外科 2009 ; 41:457-460
10. 左合治彦 : 一絨毛膜双胎の異常に対する胎児手術・日産婦東京地方部会誌 2009;58:288-292.

11. 左合治彦：林 聡、青木宏明：アウトカムからみた周産期管理 胎児治療 周産期医学 2009；39：1381-1385.
12. 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：胎児治療の倫理と胎児治療法の臨床的評価 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009；45：1239-1247.
13. 林 聡、左合治彦：Amniotic fluid discordance (AFD). 産婦の実際 2009, 58(1):35-40.
14. 林 聡、左合治彦、高橋宏典、三浦裕美子、北川道弘、名取道也：羊水量較差を認めるMD双胎（amniotic fluid discordance）の臨床経過とレーザー治療の適応 産婦の実際 2009、58（6）：951-954
15. 村越毅。【アウトカムからみた周産期管理】多胎におけるレーザー治療。周産期医学 2009;39(10):1375-1380.
16. 村越毅。【周産期救急そのときどうする!? 明日にでも起こりうる 69 の危機に立ち向かう】妊娠編 妊娠中、双胎の一児が亡くなってしまった TTTS など 健診でわかる異常。ペリネイタルケア 2009;01(2009 新春増刊):77-81.
17. 村越毅。【Discordant twin の診断と管理】一絨毛膜双胎におけるDiscordant twin. 産婦人科の実際 2009; 58(1): 23-28.
18. 村越毅。【ハイリスク妊婦への情報提供実例集】多胎(双胎)妊娠。周産期医学 2009;39(3):319-327.
19. 村越毅。【産婦人科専攻医の研修 何を教える?何を学ぶ?(周産期編)】多胎(妊娠後期) 診断と対応のポイント。産科と婦人科 2009;76(5):581-586.
20. 村越毅。【異常に気付く力を伸ばそう! 超音波検査 ベーシック問題集 17】多胎妊娠と診断し、管理していたが… …。ペリネイタルケア 2009; 28(7): 684-687.
21. 村越毅。【胎児の診断と治療 最近のトピックス】【治療の最前線】TTTS レーザー治療 その現状と将来。臨床婦人科産科 2009;63(7):945-953.
22. 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥居裕一。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。日本周産期・新生児医学会雑誌 2009;45:147-151.
23. 石井桂介。【Discordant twin の診断と管理】Selective IUIGR. 産婦人科の実際 2009;58(1):29-33.
24. 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥居裕一、高橋雄一郎、住江正大、中田雅彦：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 IUIGR の予後因子の検討 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 1231-1232.
25. 高橋雄一郎、左合治彦、村越毅、中田雅彦、林聡、石井桂介、室月淳：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よる母体合併症の検討-多施設共同、後方視的調査研究-日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 1229-1230.
26. 高橋雄一郎、岩垣重紀、西原里香、津

田弘之, 岩砂智丈, 木越香織, 川鱒市郎. 【Discordant twinの診断と管理】 Discordant twinの診断と見かた 病態の考え方、定義、および超音波による診断法(解説/特集) : 産婦人科の実際 2009; 58: 7-15

2.学会発表

- 1) Yuichiro Takahashi, Shigenori Iwagaki, Rika Nishihara, Hiroyuki Tsuda Tomotake Iwasa, Kaori Kigoshi, Ichiro Kawabata. Prediction of amniotic fluid progress of monochorionic twins by fetal urodynamics using 3D VOCAL mode ultrasonography. Monochorionic Multiple Pregnancies Complications and Management Options. Barcelona. 2009. 5.22-23
- 2) Yuichiro Takahashi, Haruhiko Sago, Satoshi Hayashi Keisuke Ishii, Takeshi Murakoshi, Masahiko Nakata, Jun Murotsuki (Japan fetoscopy group); Maternal complication of laser surgery for TTTS from Japan fetoscopy group registration from 181 cases in 2002-2006. Monochorionic Multiple Pregnancies Complications and Management Options. Barcelona. 2009.5.22-23
- 3) Keisuke Ishii, Takeshi Murakoshi, Yuichiro Takahashi, Masahiro Sumie, Masahiko Nakata, Mitsuru Matsushita, Takashi Shinno, Hiroo Naruse, Yuichi Torii. Prognosis of MC with selective intrauterine growth restriction under perinatal management where selective feticide is not in the options. Monochorionic Multiple Pregnancies Complications and Management Options. Barcelona. 2009.5.22-23
- 4) Hayashi S, Ishii K, Kato N, Takahashi Y, Nakata M, Murotsuki J, Murakoshi T, Nanba Y, Ito Y, Sago H : Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without twin-twin transfusion syndrome : 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg. 2009.9.13-17
- 5) Sago H, Hayashi S, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Hasegawa H, Kawamoto H, Saito M, Murotsuki J, Takahashi Y, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T : Risks and the outcome of twin-to-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser surgery : 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg. 2009.9.13-17
- 6) Hanaoka M, Hayashi S, Horiya M, Anami A, Oi R, Sago H: The human chorionic gonadotropin and fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome : 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg. 2009.9.13-17
- 7) M. Nakata, S. Murata, M. Sumie, N. Sugino . Prediction of fetal outcome following laser therapy for twin-twin transfusion syndrome by pre and post-operative Doppler changes of umbilical artery. 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology,

- Hamburg. 2009.9.13-17
- 8) M. Sumie, M. Nakata, S. Murata, N. Sugino. Twin-twin transfusion syndrome in monozygotic dichorionic-diamniotic twin pregnancy - a case report. 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg. 2009.9.13-17
 - 9) Sago H : The Current State of Fetal Therapy in Japan 11th Korea - Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology Soul.2009.9.25
 - 10) Kaori Kigoshi, Tomotake Iwasa, Hiroyuki Tsuda, Rika Nishihara, Shigenori Iwagaki, Yuichiro Takahashi, Ichiro Kawabata Signs of acute deterioration of abnormal monochorionic twins under intensive perinatal management; The 19th Japan-Taiwan Symposium on Obstetrical/Gynecological Ultrasound & Perinatology, Kawagoe. 2009.9.26-27
 - 11) 加藤有美,花岡正智,堀谷まどか,筒井淳奈,大井理恵,久須美真紀,林聡,左合治彦,北川道弘,名取道也：樹脂注入法により深部血管吻合の関与が考えられたMD双胎 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
 - 12) 林聡,花岡正智,堀谷まどか,穴見愛,加藤有美,大井理恵,左合治彦,北川道弘,名取道也：羊水量較差を認めるMD双胎 (Amniotic fluid discordance) に対するレーザー治療の適応拡大に関する検討 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
 - 13) 堀谷まどか,林聡,花岡正智,大井理恵,筒井淳奈,加藤有美,久須美真紀,高橋宏典,三浦裕美子,左合治彦,北川道弘：双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤血管吻合レーザー凝固術後の Combined Cardiac Output による治療効果予測 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
 - 14) 住江正大, 田邊学, 村田晋, 中田雅彦, 杉野法広. 双胎間輸血症候群を発症した二絨毛膜二羊膜性双胎の1例. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
 - 15) 中田雅彦, 田邊学, 村田晋, 住江正大, 杉野法広, 双胎間輸血症候群における臍帯動脈血流異常と周産期予後との関連についての検討. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
 - 16) 村越毅, 石井桂介, 神農隆, 松下充, 成瀬寛夫, 鳥居裕一 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の臨床的検討 単一施設6年間における成績および合併症の検討, 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
 - 17) 三谷有由起, 南佐和子, 八木重孝, 城道久, 池島美和, 松岡俊英, 北野玲, 梅咲直彦, 石井桂介, 村越毅 一児死亡ののち胎児輸血を受け良好な経過が得られた一絨毛膜双胎生児の症例について, 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
 - 18) 石井桂介, 村越毅, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一 Selective IUGRを伴う一絨毛膜双胎の臍帯動脈血流波形による病型分類と予後(胎児鏡ドレーザ凝固術の適応拡大に向けて) 、第61回日本産科婦人科学会学術

講演会 京都 2009.4.3-5

- 19) 住江正大, 村田晋, 中田雅彦, 杉野法広, 松浦真砂美. 双胎間輸血症候群を発症した二絨毛膜二羊膜性双胎の一例. 第 82 回日本超音波医学会学術集会, 東京, 2009.22-24
- 20) 堀谷まどか, 林聡, 須郷慶信, 花岡正智, 筒井淳奈, 穴見愛, 大井理恵, 佐々木愛子, 左合治彦, 北川道弘: TTTS発症に対するFLP施行後のCombined Cardiac Outputによる治療効果予測 日本超音波医学会第 82 回学術集会 東京 2009.5.22-24
- 21) 石井桂介 妊娠 26 週未満に診断した一児が FGR(IUGR)である一絨毛膜双胎(Selective IUGR)の問題点ー 臍帯動脈血流波形による病型分類に基づく予後の検討ー, 第 27 回周産期学シンポジウム, 福島, 2009.1.17
- 22) 岩垣重紀, 高橋雄一郎, 西原里香, 津田弘之, 岩砂智丈, 木越香織, 川鱒市郎.MD双胎における心拡大の疫学, 第 45 回日本周産期・新生児医学会, 名古屋, 2009.7.12-14
- 23) 住江正大, 村田晋, 中田雅彦, 杉野法広. 一絨毛膜性双胎における一児あるいは両児胎児死亡前の超音波所見の検討. 第 45 回日本周産期・新生児医学会, 名古屋, 2009.7.12-14
- 24) 左合治彦, 林聡, 加藤有美, 難波由喜子, 伊藤祐司, 室月淳, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 石井桂介, 村越毅: ワークショップ 双胎間輸血症候群に対するレーザー手術の治療効果 第 45 回日本周産期・新生児医学会, 名古屋, 2009.7.12-14
- 25) 左合治彦, 林聡, 穴見愛, 須郷慶信, 堀屋まどか, 佐々木愛子, 大井理恵, 種元智洋, 北川道弘, 名取道也: ワークショップ 胎児治療の倫理と胎児治療の臨床的評価 第 45 回日本周産期・新生児医学会, 名古屋, 2009.7.12-14
- 26) 林聡, 石井桂介, 加藤有美, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 室月淳, 村越毅, 難波由喜子, 伊藤祐司, 左合治彦: Amniotic fluid discordance(AFD)の予後とレーザー治療適応拡大にむけた戦略 第 45 回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009.7.12-14
- 27) 花岡正智, 林聡, 堀谷まどか, 穴見愛, 青木宏明, 大井理恵, 種元智洋, 荒田尚子, 左合治彦, 北川道弘: TTTSに対する胎児鏡下吻合血管レーザー凝固術後のホルモンの見地からの評価 第 45 回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009.7.12-14
- 28) 村越毅, 石井桂介, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一 1 絨毛膜 2 羊膜双胎の自然史 1st trimesterからの観察研究, 第 45 回日本周産期・新生児医学会, 名古屋, 2009.7.12-14
- 29) 石井桂介, 村越毅, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一 一絨毛膜双胎での一児胎児死亡後の生存児に対する胎児輸血の試み, 第 45 回日本周産期・新生児医学会, 名古屋, 2009.7.12-14
- 30) 石井桂介, 村越毅, 高橋雄一郎, 住江正大, 中田雅彦, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一, ワークショップ 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, 第 45 回日本周産期・新生児医学会, 名古屋, 2009.7.12-14

- 31) 高橋雄一郎,左合治彦,村越毅,中田雅彦,
林聡,石井桂介,室月淳:ワークショップ
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 第45回日本周産
期・新生児医学会 名古屋
2009.7.12-14
- 32) 室月淳,左合治彦,村越毅,中田雅彦,高
橋雄一郎,林 聡,石井桂介,加藤有美,難
波由喜子,伊藤祐司:ワークショップ
双胎児間輸血症候群に対するレーザ
ー手術における新生児合併症—多施
設共同調査研究 第45回日本周産
期・新生児医学会 名古屋
2009.7.12-14
- 33) 中田雅彦, 村田晋, 住江正大, 杉野法
広, 山本暖胎児鏡にて診断した双胎間
輸血症候群に合併したAmniotic band
syndromeの一例, 第45回日本周産期・
新生児医学会、名古屋、2009.7.12-14
- 34) 木越香織 高橋雄一郎 岩垣重紀
西原里香 岩砂智丈 川鱈市郎 一絨
毛膜双胎の緊急対応を要する循環不
全予知因子の検討 ～子宮収縮と静脈
系血流異常～、日本母体胎児医学会、
東京 2009.9.26-27
- 35) 西原里香、高橋雄一郎、木越香織、岩
砂智丈、岩垣重紀、川鱈市郎；様々な
転機をとった一絨毛膜性双胎5例に
おける母体血清hCGの変化、第7回胎
児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 36) 中田雅彦, 村田晋, 住江正大, 杉野法
広. 胎児鏡手術におけるドリペネム
の羊水の移行に関する検討. 第7回胎
児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 37) 住江正大, 中田雅彦, 村田晋, 杉野法広,
TTTSに対する胎児鏡下レーザー凝固
術の治療成績 -山口大学における
TTTS症例の予後報告-. 第7回胎児治
療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 38) 高橋雄一郎、岩垣重紀、西原里香、岩
砂智丈、木越香織、川鱈市郎: TTTS
レーザー治療後に急激な経過をたど
った重症セプシスの一例、第7回胎
児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 39) 石井桂介,村越毅,林 聡,左合治彦,住江
正大,中田雅彦,高橋雄一郎,松下 充,神
農 隆,成瀬寛夫,鳥居裕一: 高度の羊水
過少と臍帯動脈拡張期血流異常を認
めるSelective IUGR を伴う一絨毛膜双
胎の予後 第7回胎児治療学会 岐阜
2009.11.13-14
- 40) 村越毅、石井桂介、神農隆、松下充、
成瀬寛夫、鳥居裕一 双胎間輸血症候
群(TTTS)に対する胎児鏡下胎盤吻合
血管レーザー凝固術(FLP)における術
後1週間以内分娩症例の検討、第7回
胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 41) 林 聡,石井桂介,江川真希子,加藤有美,
高橋雄一郎,中田雅彦,室月淳,村越毅,
難波由喜子,伊藤裕司,岡 明,左合治
彦: 双胎間輸血症候群関連疾患Twin
amniotic fluid discordance(AFD)に対す
るレーザー治療の有効性に関するラ
ンダム化比較試験実施に向けて 第7
回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 42) 花岡正智,林 聡,荒田尚子,堀谷まどか,
久保孝彦,左合治彦: TTTSにおける
hCGと母体甲状腺機能への影響 第7
回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 43) 杉林里佳,林 聡,須郷慶信,江川真希子,
高橋宏典,三原慶子,久保隆彦,左合治

- 彦:TTTSレーザー手術後4週間以内に流産に至った14例の検討 第7回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 44) 江川真希子,林 聡,須郷慶信,杉林里佳,高橋宏典,三原慶子,久保隆彦,左合治彦:胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)後羊膜剥離を起こした症例の検討 第7回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 45) 三原慶子,林 聡,須郷慶信,杉林里佳,江川真希子,久保隆彦,左合治彦,名取道也:TTTSレーザー手術における術後超音波所見の推移に関する検討 第7回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 46) 林 聡,須郷慶信,杉林里佳,江川真希子,丸子,久保隆彦,難波由喜子,伊藤裕司,左合治彦:双胎間輸血症候群(TTTS)Stage IIに対するレーザー手術の成績と適応の妥当性について 第7回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 47) 森川 守,山田 俊,山田崇弘,島田茂樹,小山貴弘,長 和俊,水上尚典,左合治彦:当科において胎児鏡下吻合血管凝固術(FLP)を施行された双胎間輸血症候群(TTTS)の4例 第7回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 48) 難波由喜子,林 聡,高橋重裕,垣内五月,花井彩江,和田友香,塚本桂子,中村和夫,伊藤裕司,左合治彦:双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が施行された児の検討:短期予後及び2歳以降の発達予後 第54回日本未熟児新生児学会・学術集会 横浜 2009.11.29-12.1
- 49) 中田雅彦.一絨毛膜双胎の管理-胎児鏡による胎内治療の現状と展望-.第4回築後新生児研究会,福岡,2009
- 50) 木越香織 高橋雄一郎 岩垣重紀 西原里香 岩砂智丈 川齋市郎:一絨毛膜双胎の緊急対応を要する循環不全予知因子の検討 ~子宮収縮と静脈系血流異常~ 東海産科婦人科学会、名古屋、2009.9
- 51) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、津田弘之、岩砂智丈、木越香織、川齋市郎:MD双胎における胎児心不全の評価は可能か?~Cardiomegaly in larger twinの三例~第15回日本胎児心臓病研究会、さいたま 2009.2.13-14
- 52) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、津田弘之、岩砂智丈、木越香織、川齋市郎:1st trimesterから観察したMD双胎のTTTS及び関連疾患発症の疫学.第124回東海産婦人科学会、名古屋 2009.2.15
- 53) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川齋市郎:Fetal emergency ~その時産科医は何かできるのか?~ 第146回岐阜県小児科懇話会、岐阜、2009.12.10
- 54) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川齋市郎:双胎妊娠における母体腎機能の検討.岐阜県周産期研究会、岐阜、2009.3.28
- 55) 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、安達博、渋谷伸一、成瀬寛夫、鳥居裕一>Selective IUGRを伴う一絨毛膜双胎のGratacos分類に基づく周産期予後 平成21年新潟大学産科婦人科学教室同窓会集談会、新潟、2009.12.12
- 56) 左合治彦:シンポジウム 産婦人科領域における最新の手術:一絨毛膜双胎

の異常に対する胎児手術、日本産科婦
人科学会東京地方部会第 350 回例会、
東京 2009.5.16

H. 知的所有権の出願登録状況
なし

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）
分担研究報告書

双胎間羊水不均衡に対するレーザー治療の臨床試験に関する研究

主任研究者	左合治彦	国立成育医療センター周産期診療部	部長
分担研究者	伊藤裕司	国立成育医療センター周産期診療部新生児科	医長
分担研究者	村越毅	聖隷浜松病院周産期科	部長
分担研究者	中田雅彦	山口大学医学部附属病院周産母子センター	准教授
分担研究者	高橋雄一郎	国立病院機構長良医療センター産科	医員

研究要旨

一絨毛膜二羊膜双胎（MD 双胎）が胎児/新生児死亡や新生児期以降における障害のハイリスクとされる主な原因は、一児の羊水過少（羊水最大深度 2 cm 以下）と他児の羊水過多（羊水最大深度 8 cm 以上）を呈する双胎間輸血症候群（Twin-twin transfusion syndrome；TTTS）であったが、胎児鏡下に原因となる胎盤吻合血管を凝固する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（Fetoscopic laser photocoagulation；FLP）により TTTS の予後は著しく改善された。しかし TTTS の診断基準を満たさないが両児の羊水量の不均衡を呈し、TTTS と類似した病態を呈する双胎間羊水量不均衡（Twin amniotic fluid discordance；TAFD）症例に対しては、現在 FLP は適応とされておらず、その他の有効な治療法もないため、実際の臨床の現場ではその管理に苦慮しているのが現状である。研究参加施設における TAFD の臨床予後について後方視的調査を行った結果、TAFD は予後不良な経過をたどることが明らかとなり、FLP が行われるようになった現在では TTTS に代わって MD 双胎の主な予後増悪因子となっている。TTTS の予後が改善された今日、TAFD 症例に対する治療確立が取り組むべき重要課題であると考え、TAFD に対する FLP の有効性に関する RCT のプロトコールを作成した。

A. 研究目的

一絨毛膜性双胎（MD 双胎）は双胎間で1つの胎盤を共有し、両児間に個体差はあるが胎盤表面に吻合血管を認める。通常はこの吻合血管を介して両児間の血流のバランスはとれているが、胎盤吻合血管の本数やその種類により双胎間に急性あるいは慢性の血流不均衡が生じ、結果として双胎間の羊水量に不均衡を生じることがある。この

羊水量不均衡の最重症型が双胎間輸血症候群（TTTS）と考えられる。TTTS は MD 双胎の約 10% に発症するといわれ、妊娠 26 週未満に TTTS を発症した場合には新生児治療が困難であり、無治療では流産、胎児発育不全、胎児水腫、子宮内胎児死亡、あるいは新生児死亡という転帰をたどり全児死亡割合が 90% 以上と予後不良な疾患である。長年、TTTS に対する有効な治療が存在

せず、周産期管理に苦慮していたが、現在では胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術：レーザー手術（Fetoscopic Laser Photocoagulation:FLP）が行われるようになり、TTTSの予後は著しく改善されるようになってきた。一方で、TTTSの診断を満たさないが羊水不均衡を示す症例の中には、未だ予後不良な疾患が多く含まれていることが明らかとなり、Twin Amniotic Fluid Discordance(TAFD)という新しい概念が出てきた。本研究の目的はTAFD症例に対する管理・治療法の確立とし、まず本邦におけるTAFD症例を後方視的調査の結果を検討し、予後不良なTAFDに対するFLPの有効性に関する臨床比較試験の妥当性について検討し臨床比較試験のためのプロトコール作成を行う。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

[研究協力者]

河本博（国立成育医療センター臨床研究センター・都立駒込病院小児科）、斉藤真梨（東京大学疫学・生物統計学）、林聡（国立成育医療センター胎児診療科）、難波由喜子（国立成育医療センター新生児科）、石井桂介（聖隷浜松病院周産期科）

2. 研究方法

研究実施施設 5施設において2002年4月から2008年10月末までのTAFD症例の84例の臨床経過について後方視的調査を行い、その臨床予後について検討を行った。

妊娠 26週未満で両児の羊水最大深度

(MVP)に差を認める羊水不均衡症候群を対象とした。羊水不均衡症候群(TAFD)の定義は羊一児のMVPが3cm以下で他児のMVPが7cmで現在のTTTSの診断基準（供血児MVP2cm以下、受血児MVP8cm以上）を満たさないものと定義した。

5施設におけるTAFDの臨床経過をもとに、FLPの治療対象となるTAFDを設定し、臨床比較試験のためのプロトコールを作成した。

研究実施施設

1. 国立成育医療センター
2. 聖隷浜松病院
3. 山口大学附属病院
4. 国立病院機構長良医療センター
5. 東北大学附属病院

C. 研究結果

TAFD84症例のうち48例(57%)がTTTSに進行し、そのうち13例(15%)がFLPの適応外とされる26週以降の進行例であった。さらに超音波血流ドプラにて2児のうちどちらかに血流異常を認めた51症例で見ると、34症例(67%)がTTTSに進行し、そのうち9例(18%)が26週以降に進行した症例であった。(図1)26週以降にTTTSに進行した症例の児の予後は、供血児、受血児合わせた26児のうち後遺症なき生存児は12児(46%)、超音波血流ドプラで血流異常を認めた9症例(18児)では7児(39%)と予後不良であった。(図2)一方、TTTSに進行しなかった36症例(72児)の予後を見ると、後遺症なき生存児は53例(74%)で、超音波血流ドプラにて血流異常を認めた17症例(34児)では、後遺症

なき生存児は 19 児 (56%) と、TTTS に進行しなくても、その予後は必ずしも良好とはいえなかった。また血流異常を認める症例においては、さらにその予後は不良であることが明らかにされた。(図 3)

巻末に本研究で作成した TAFD に対する FLP の有効性に関する臨床比較試験のプロトコルを添付する。

1. 研究実施計画書

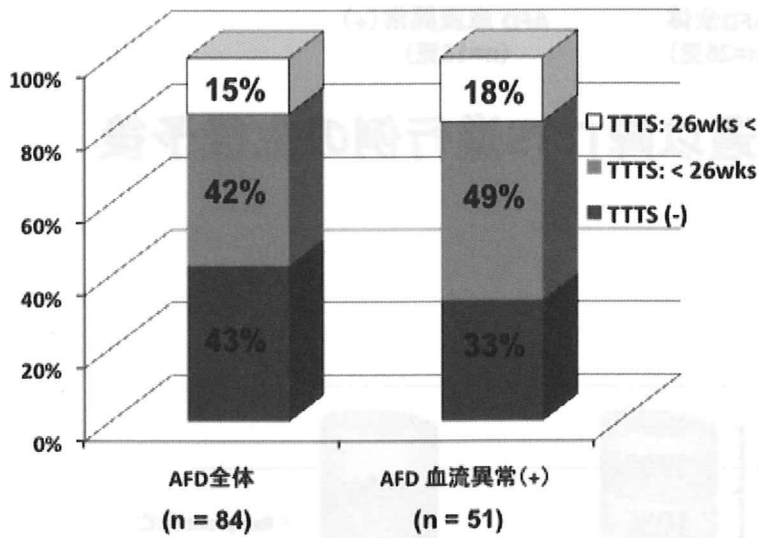


図1. TAFD症例のTTTS進行例の割合

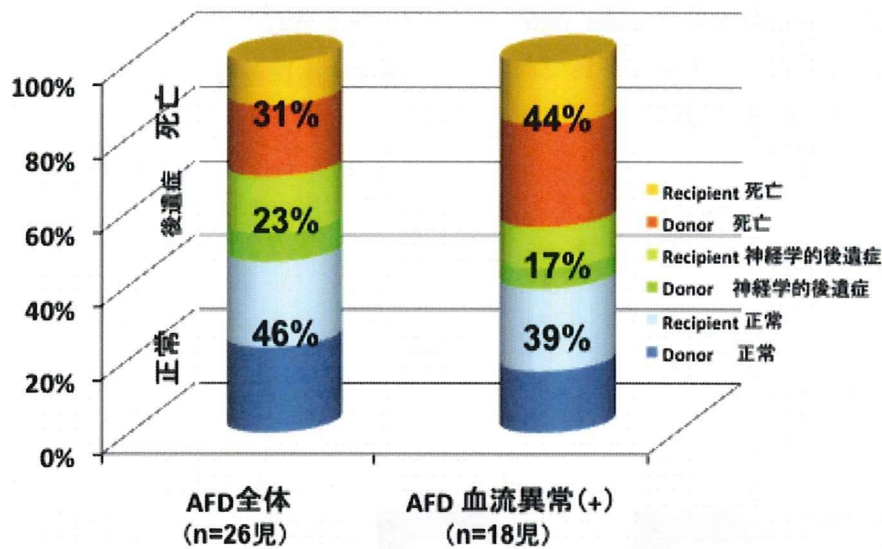


図2. 26週以降TTTS進行例の生後予後

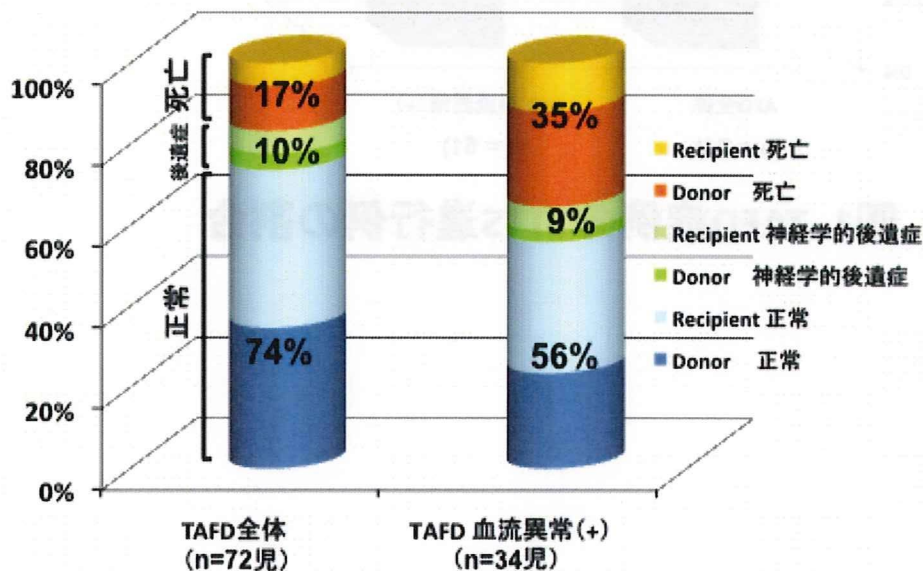


図3. TTTS進行のないTAFDの生後予後