

- Gardiner HM, Wimalasundera R, Pasquini L, Wawryk S, Ho SY. 2005. Images in cardiovascular medicine. Pericardiocentesis at 14 weeks: effective treatment of pericardial effusion complicating right ventricular diverticulum. *Circulation* **112**: e120.
- Hamaoka K, Onaka M, Tanaka T, Onouchi Z. 1987. Congenital ventricular aneurysm and diverticulum in children. *Pediatr Cardiol* **8**: 169–175.
- Marton T, Hajdu J, Hruba E, Papp Z. 2002. Intrauterine left chamber myocardial infarction of the heart and hydrops fetalis in the recipient fetus due to twin-to-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* **22**: 241–243.
- McAuliffe FM, Hornberger LK, Johnson J, Chitayat D, Ryan G. 2005. Cardiac diverticulum with pericardial effusion: report of two new cases treated by in-utero pericardiocentesis and a review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* **25**: 401–404.
- Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B, Carvalho JS. 2005. Fetal congenital cardiac diverticulum with pericardial effusion: two cases with different presentations in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* **25**: 405–408.
- Tennstedt C, Chaoui R, Vogel M, Goldner B, Dietel M. 2000. Pathologic correction of sonographic echogenic foci in the fetal heart. *Prenat Diagn* **20**: 287–292.

RESEARCH LETTER

Anemia in a recipient twin unrelated to twin anemia–polycythemia sequence subsequent to sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels for twin–twin transfusion syndrome

Keisuke Ishii^{1*}, Takeshi Murakoshi¹, Satoshi Hayashi², Kentaro Matsuoka³, Haruhiko Sago², Mitsuru Matsushita¹, Takashi Shinno¹, Hiroo Naruse¹ and Yuichi Torii¹

¹Division of Perinatology, Fetal Diagnosis and Therapy, Maternal and Perinatal Care Center, Seirei Hamamatsu General Hospital, Hamamatsu, Japan

²Division of Fetal Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

³Department of Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

KEY WORDS: twin–twin transfusion syndrome; laser therapy; fetal anemia

A 34-year-old woman, gravida 2, para 2, was admitted to our hospital following the diagnosis of twin–twin transfusion syndrome (TTTS) at 22 weeks of gestation. Ultrasonography was performed, revealing normal gross anatomy in the recipient twin. Estimated fetal weight (EFW) was 528 g, and maximum vertical pocket (MVP) of the amniotic fluid measured 9.3 cm. Doppler studies for the umbilical artery, umbilical vein, and *ductus venosus* yielded normal results. The donor twin also displayed normal gross anatomy, with a visible small bladder and an EFW of 400 g. No measurable pocket of amniotic fluid was noted. Doppler ultrasonography yielded normal results in the donor twin. The patient was diagnosed with Quintero stage I TTTS (Quintero *et al.*, 1999) with posterior placenta. Peak systolic velocity in the middle cerebral artery peak systolic doppler velocimetry (MCA-PSV) was 0.90 multiples of median (MoM) in the recipient twin and 0.88 MoM in the donor twin, respectively (Mari *et al.*, 2000). Fetoscopic laser photocoagulation (FLP) was performed at 22 + 5 weeks of gestation under epidural anesthesia. The patient provided written informed consent and the Institutional Review Board at the institute approved all study protocols. Eleven placental vascular anastomoses including an arterioarterial (AA) anastomosis and a venovenous (VV) anastomosis were identified and coagulated in the same way described as sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels (SQLPCV) (Quintero *et al.*, 2007). While MVP of each twin normalized within 3 days, MCA-PSV of the recipient twin increased to 1.84 MoM by 3 days after FLP and continued to remain at high levels from at least 1.80 MoM

up to 2.37 MoM. Conversely, MCA-PSV of the donor generally continued to be flat at 0.94–1.16 MoM.

Percutaneous umbilical blood sampling for the recipient twin 42 days after FLP indicated that hemoglobin (Hb) level was 7.2 g/dL and hematocrit (Ht) was 22.4%. MCA-PSV of the recipient twin decreased to <1.5 MoM just after subsequent intrauterine red blood-cell transfusion. The twins were delivered by emergent cesarean section because of fetal bradycardia due to abruptio placenta at 33 weeks of gestation. The recipient twin weighed 1440 g and Apgar scores were 9/9. No hypovolemic shock developed, although she was managed in the NICU for the prematurity. Meanwhile, the donor twin weighed 1380 g and died due to severe asphyxia. Hb values of the recipient and donor were 10.2 and 14.9 g/dL and Ht were 31.4 and 47.2% in umbilical venous blood at birth, respectively. Reticulocyte counts were 6.8% in the recipient and 3.8% in the donor. Placental vascular casting by allowing dissolution of placental tissue with retention of the vasculature (Wee *et al.*, 2005) as well as macroscopic investigation of the placental surface revealed complete obliteration of placental vascular anastomoses (Figure 1). No neurological complications in the recipient twin had been recognized as of 1 year after birth.

Twin anemia–polycythemia sequence (TAPS), characterized by an isolated marked discordance in Hb levels without marked amniotic fluid discordance, has been described as a late complication subsequent to laser surgery and was thought to be associated with patent small arteriovenous anastomoses (Robyr *et al.*, 2006; Lopriore *et al.*, 2007). The frequency of TAPS as a complication after laser surgery was 13% according to a previous study. The pathophysiology in this case appears to differ from a type of TAPS, as the donor twin was not polycythemic and patent placental vascular anastomosis was undetected by vascular casting. Laser therapy is defined as SQLPCV, if all arteriovenous

*Correspondence to: Keisuke Ishii, Division of Perinatology, Fetal Diagnosis and Therapy, Maternal and Perinatal Care Center, Seirei Hamamatsu General Hospital, 2-12-12, Sumiyoshi, Nakaku, Hamamatsu City, 430-8558, Japan. E-mail: keisui@sis.seirei.or.jp



Figure 1—No patent placental vascular anastomosis was detectable according to placental vascular casting. Green, artery of donor twin; red, vein of the donor twin; blue, artery of the recipient twin; yellow, vein of the recipient twin

anastomoses from donor to recipient (AVDR) are coagulated in sequence prior to arteriovenous anastomoses from recipient to donor (AVRD), followed by obliteration of AA or VV (Quintero *et al.*, 2007). The aim of SQLPCV is principally to prevent the donor from hypotension and decrease the likelihood of IUFD of the donor. However, SQLPCV could be associated with an intraoperative transfusion from recipient to donor in theory. It remains possible that the recipient twin might conceivably lose blood volume during laser therapy and thus develop recipient anemia in this case.

In conclusion, this pathological condition with isolated fetal anemia in one twin, in addition to TAPS, should be considered as a clinical entity of fetal anemia when MCA-PSV is increased especially after SQLPCV. Further research is required to determine the incidence and discuss the etiology.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by Health and Labour Sciences Research Grants 2007-CR-G-009, Japan.

REFERENCES

- Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D, Kanhai HH, Walther FJ, Vandenbussche FP. 2007. Twin anemia-polycythemia sequence in two monochorionic twin pairs without oligo-polyhydramnios sequence. *Placenta* **28**: 47–51.
- Mari G, Deter RL, Carpenter RL, *et al.* 2000. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* **342**: 9–14.
- Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. 1999. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* **19**: 550–555.
- Quintero RA, Ishii K, Chmait RH, Bornick PW, Allen MH, Kontopoulos EV. 2007. Sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* **20**: 763–768.
- Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, *et al.* 2006. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **194**: 796–803.
- Wee LY, Taylor M, Watkins N, Franke V, Parker K, Fisk NM. 2005. Characterisation of deep arterio-venous anastomoses within monochorionic placentae by vascular casting. *Placenta* **26**: 19–24.

ワークショップ3 「一絨毛膜性双胎の周産期管理」

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術

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

Key words

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

はじめに

一絨毛膜双胎 (MD双胎) は胎盤を双胎で共有しており、胎盤において双胎間に血管吻合が存在する。この血管吻合による両児間の血流不均衡がMD双胎特有の病態を引き起こし、周産期予後を悪くしていると考えられている。その典型例が双胎間輸血症候群 (TTTS) であり、羊水過少と羊水過多を同時に認めることにより診断される。TTTSはMD双胎の約10~15%に発症するといわれており、妊娠中期に発症した場合予後はきわめて不良である。治療法としては羊水過多に対する羊水吸引術 (AR) が施行されてきたが満足する成績が得られなかった。そこで新しい治療法として、原因となる胎盤吻合血管を遮断する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) が導入された。本邦でFLPを本格的に施行し始めて5年が経過した。本邦におけるFLPの現状、治療成績、問題点について検討し、MD双胎の管理法としての役割について考察する。

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP)

FLPの手術適応と要約を表1に示す。TTTSとは、MD双胎において双胎間の血流不均衡による羊水過少と羊水過多を同時に認める場合であり、超音波検査で、供血児は羊水過少 (最大羊水深度2cm以下) で膀胱が小さく、受血児は羊水過多 (最大羊水深度8cm以上) で膀胱が大きいという所見により診断される。妊娠26週以降は早期娩出による予後が望まれるので、妊娠26週未満を適応としている。術後は胎児鏡の子宮壁穿通による流早産が問題となるので、頸管長の著明な短縮など明らかな切迫流早産徴候がある場合は適応外としている。

手術方法の概略を図1に示す¹⁾。まず超音波ガイド下で経皮的にトロッカー (約4mm弱) を羊水過多の羊膜

腔 (受血児側) に挿入する。レーザーファイバー用の操作チャンネルを有した外筒に胎児鏡 (ドイツ・カールストルツ製, 米国・リチャードウルフ製) を装着し、トロッカーを通して挿入して胎盤表面の血管を観察する。胎盤の端から端まで双胎間羊膜に沿って胎盤血管を観察し、双胎間の吻合血管を見出しYAGレーザーで凝固する。動脈-静脈吻合のみならず、動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合も凝固する。両児間の血管吻合を遮断することにより、両児間の血流不均衡が是正される。また一児死亡した場合の健児から死児への急性血液移行を防ぐことができる。

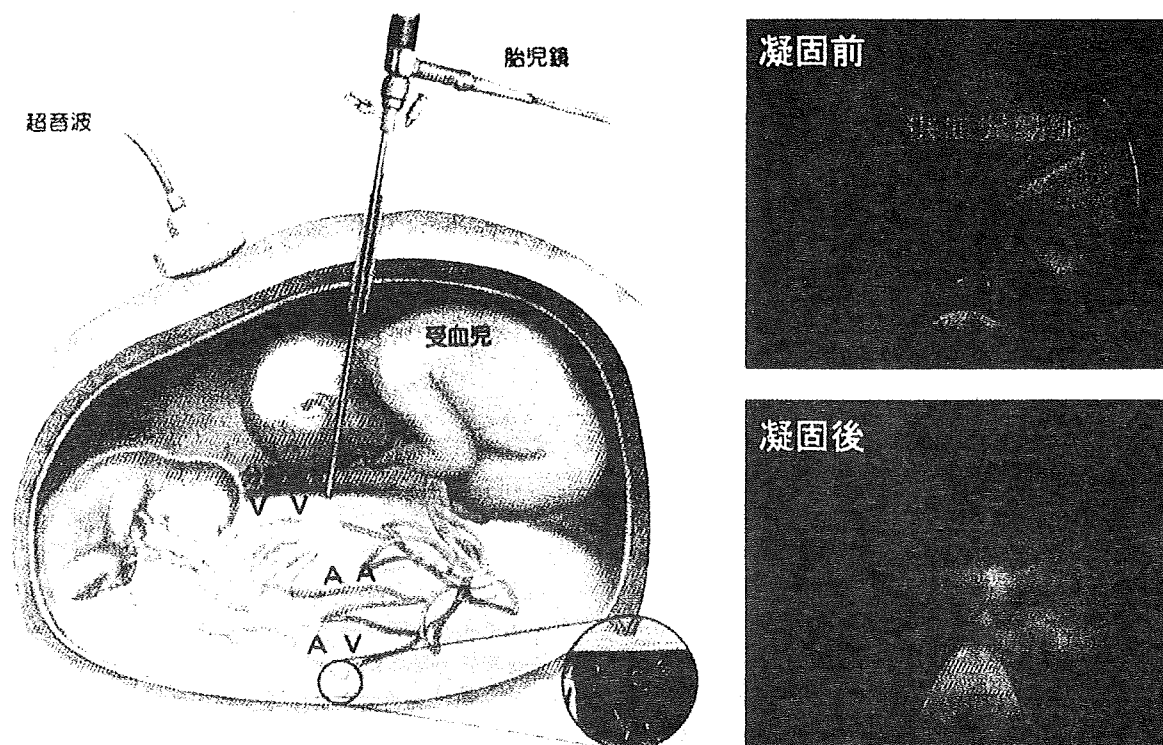
FLPの歴史

1990年にDe Liaらは、TTTSの3例に対してFLP (小開腹による) を初めて行い報告した²⁾。Villeらは1992年に経皮的にFLPを行った1例を報告した。1995年には45例を報告し³⁾、以後FLPは原則経皮的に行われるよう

表1 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) の適応と要約

適応
1. TTTS MD双胎, 羊水過多 (MVP > 8cm)・羊水過少 (MVP < 2cm)
2. 妊娠16週以上, 26週未満
要約
1. 未破水
2. 羊膜穿破・羊膜剥離がない
3. 明らかな切迫流早産徴候がない (頸管長20mm以上原則, 10mm以下禁忌)
4. 重篤な胎児奇形がない
5. 母体に大きなリスクがない
6. 母体感染症がない (HBV, HCV原則, HIV禁忌)

図1 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(FLP)の模式図と胎児鏡所見(文献1)より一部改変) 羊水過多の受血児側の羊水腔に胎児鏡を挿入し、胎盤表面の血管を観察し、吻合血管をレーザー凝固する。右は胎盤吻合血管レーザー凝固像：右上方の供血児側の動脈と左下方の受血児側の静脈との動脈-静脈吻合をレーザー凝固にて遮断。



になった。1990年代後半から2000年代はじめにかけて、Ville, Hecher⁴⁾, Quintero⁵⁾ がそれぞれ100例以上の治療成績を報告し、良好な治療成績によってTTTSの治療法としてFLPは認知された。FLPのほうが羊水吸引術より治療成績が優れているということは、後ろ向きの観察研究で示唆されていた^{4) 5)} が、2004年にEurofoetusの無作為振り分けによる介入試験で証明された⁶⁾。FLP 72例とAR 70例の比較試験が行われ、児生存率 (FLP : 57%, AR : 41%), 少なくとも1児が生存する率 (FLP : 76%, AR : 51%), 脳障害率 (FLP : 7%, AR : 20%) のすべてにおいてFLPが優っていた。26週未満の重症なTTTSに対してはARに比べFLPがより有効な治療法であることが明らかになった。

本邦におけるFLPの治療成績

本邦においては1992年に名取らによりFLPの第1例が報告された⁷⁾ が、その後10年間は報告がまったくなかった。2002年に聖隷浜松病院がFLPを開始し⁸⁾、2003年には国立成育医療センター⁹⁾、2004年には山口大学¹⁰⁾、新潟大学 (現在施行せず)¹⁰⁾、2005年には国立長良医療センター、2007年には東北大学において開始された。FLP件数の年度別推移を図2に示す。FLPの件数は年々増加し、2006年は80件を越し、2007年は100件を越す見込みである。この6施設 (Japan

Fetoscopy Group) において施行したFLP症例数は、2007年6月末で計245例であった。そのうち2006年12月末までに妊娠帰結に至り、生後6カ月時の児の予後を把握できた168例について治療成績を検討した。その内訳はstage I : 12例 (7%), stage II : 28例 (17%), stage III : 103例 (61%), stage IV : 25例 (15%) で、治療時妊娠週数の平均は21週2日であった。また前壁胎盤は87例 (52%) であった。周産期予後についてEurofoetusの成績⁶⁾ と比較して表2に示す。流産率は3%で、分娩時妊娠週数の平均値は33週で、治療から妊娠帰結までの術後在胎期間は12週であった。1児生存率は29%、2児生存率も59%で、少なくとも1児生存する率は88%であった。PVL、頭蓋内出血、脳性麻痺などの神経後遺症は4%に認めた。これらの成績はEurofoetusの成績に優るとも劣らない成績であった。

FLP施行に際して重症母体合併症を6例 (4%) 認めた。詳細を表3に示す。術後出血2例、Mirror症候群2例、常位胎盤早期剥離1例、肺塞栓1例であった。術後出血は手術操作と直接関連があるが、Mirror症候群、常位胎盤早期剥離、肺塞栓は通常の妊娠母体でも起こりうる合併症である。しかし頻度は高く、TTTSの病態はこれらの産科異常を合併しやすいと考えられる。ま

図2 日本におけるFLP手術件数の年度別推移

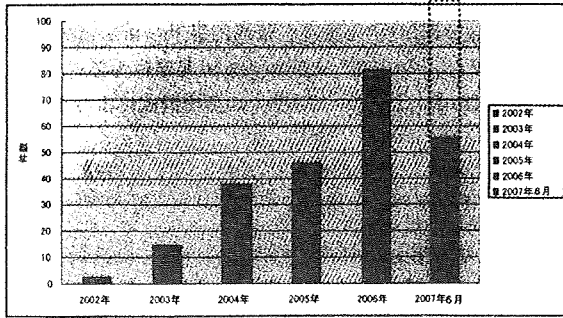


表3 FLPの重症母体合併症

年	合併症	stage	GW	転帰
2002	術後出血(子宮壁)	II	24w2d	開腹止血, 両児生存
2003	Mirror症候群	IV	25w1d	IUFD/早産(2児死亡)
2005	術後出血(子宮壁)	II	20w3d	妊娠中断(2児死亡)
2005	常位胎盤早期剥離	III	23w2d	早産(2児死亡)
2006	Mirror症候群	IV	21w3d	軽快, 妊娠継続
2006	肺塞栓	I	24w0d	軽快, 妊娠継続

表5 FLP術後の胎児生存数と治療成績

	1胎児生存例	2胎児生存例
例数/胎児数	43/43	113/226
分娩週数(平均)	33w4d	32w3d
新生児・乳児死亡	2 (5%)	19 (8%)
神経後遺症	1 (2%)	8 (4%)
Intact Survival	40 (93%)	199 (88%)

た6例とも20週以降の施行例で、4例が23週以降であった。妊娠週数のすすんだ例での合併症の発生が多く、注意が必要である。

TTTSのstage分類(Quintero)とFLPの治療成績を表4に示す。stageが進むにつれて児の生存率は低下し、予後が悪くなっていた。特にStage III以上では2児生存率が低下(1児以上が死亡)していた。stageに沿ってTTTSが進行するとは必ずしもいえないが(stage IIIからはじまる例もある)、早期stageに治療することにより予後の改善が期待できる。

FLP術後の胎児生存数と治療成績を表5に示す。1胎児生存例(1児死亡)の予後は、2胎児生存例の予後に優るとも劣らない。FLP後1児死亡となっても吻合血管が遮断されているので、健児から死児への急性血液移行は起こらず影響しないと考えられる。2胎児生存例で神経後遺症がやや高く、多くは32週未満で分娩となった例であった。32週未満で分娩となった例の中には、TTTSの再発(太い吻合血管遺残)やanemia/polycythemia sequence(細い吻合血管遺残)などの例があった。

表2 本邦のFLP治療成績と欧米との比較

	Eurofoetus	Japan FG
症例数	72例	168例
stage III・IV	66%	76%
0児生存	24%	12%
1児生存	40%	29%
2児生存	36%	59%
少なくとも1児生存	76%	88%
児生存率	57%	73%
流産率	12%	3%
分娩週数	33w	33w
術後在胎期間	12w	12w
神経後遺症	7%	4%

表4 TTTSのstage分類とFLPの治療成績

	stage I	stage II	stage III	stage IV
症例数	12例	28例	103例	25例
0児生存	0%	14%	13%	16%
1児生存	33%	7%	33%	32%
2児生存	67%	79%	54%	52%
少なくとも1児生存	100%	86%	87%	84%
児生存率	83%	82%	71%	64%
流産率	0%	7%	2%	4%
神経後遺症	0%	2%	5%	3%

FLPの今後の課題

Eurofoetus⁶⁾の報告により26週未満の重症なTTTSに対してはFLPが有効な治療法であることが示され、本邦における現在までの治療成績もこれに匹敵もしくは凌駕するものである。前述したFLPの適応と要約を満たすTTTSに対する治療法は、本邦においてもFLPが第一選択となっていくことに疑問の余地はない。今後の課題としてはまずFLPの標準化がある。TTTSを早期に診断し、FLPを安全に受けることができる体制づくりである。TTTSの早期診断のためには、MD双胎では常にTTTS発症に留意して妊娠管理することが重要である。一児(供血児)は羊水過少(最大羊水深度2cm以下)で膀胱が小さく、もう一児(受血児)は羊水過多(最大羊水深度8cm以上)で膀胱が大きいう超音波所見に基づくTTTSの診断基準が一般産科医に周知されることも重要である。現在、上記5施設でJapan Fetoscopy Groupをつくり、適応、治療技術、フォローアップなどの精度が低下しないように情報交換、症例登録・検討、研究を共同して行っている。TTTSでは神経学的合併症の頻度が高いので、FLP治療成績の

評価については、生存率やPVL・脳内出血などの短期的予後のみならず、長期的な精神運動発達予後が重要であり、今後は長期予後成績を解析していきたいと考えている。

次の課題はFLPの適応拡大である。TTTSの診断基準は満たさないがTTTSに近い所見を有し、予後不良なMD双胎が存在する。現在、FLPの適応をTTTSに限定しているが、FLPの治療成績が良好であると認知されるに伴い、これらの予後不良なTTTS関連疾患への適応拡大への期待が大きい。MD双胎の異常は、胎盤血管吻合、固有胎盤領域、臍帯付着部異常など種々の因子が関与していると考えられている。FLPはあくまで胎盤吻合血管を凝固遮断するのみであり、胎盤血管吻合が主因となる病態しか治療できない。またTTTS関連疾患の中には予後不良といえない例もあり、自然歴の詳細は不明である。したがって適応拡大には慎重に望まなければならない。平成19年度厚生労働科学研究費補助金・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」(主任研究者：左合)において適応拡大を慎重に吟味して治療プロトコルを作成し、臨床試験として行うことを計画している。

おわりに

FLP治療後の児生存率は高く、また神経後遺症も少なく、妊娠26週未満の重症TTTSに対してFLPは有効な治療法である。FLPによってTTTSの周産期予後が改善され、ひいてはMD双胎の予後の向上が期待される。しかし、重症母体合併症など母体に対するリスクがあり、FLP施行にあたっては慎重な対応が必要である。今後もFLP件数は増加し、MD双胎管理におけるTTTSの重要な治療法としての役割を担っていくと考えられる。FLP術後の長期予後の解析やTTTS関連疾患への適応の拡大が今後の課題である。

[謝辞]

共同研究者の以下の方々に深謝いたします。Japan Fetoscopy Groupの村越 毅・石井桂介(聖隷浜松病院)、中田雅彦(山口大学)、高橋雄一郎(国立長良医療センター)、

林 聡(国立成育医療センター)、室月 淳(東北大学)、国立成育医療センターの北川道弘(周産期診療部)、千葉敏雄(特殊診療部)、伊藤裕司・難波由喜子(新生児科)、名取道也。またこの研究の一部は平成19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) 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. p135-53, 東京, メジカルビュー社, 2007
- 2) De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR. Fetoscopic neodymium YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990 ; 75 : 1046-53
- 3) Ville Y, Hyett J, Hecher K, et al. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 224-7
- 4) Hecher K, Plath H, Bregenzler T, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniocentesis in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 717-24
- 5) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 1333-40
- 6) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniorreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 136-44
- 7) 名取道也, 田中 守, 河野八朗, 石本人士, 森定優, 小林俊文, 野沢志朗. 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. *日産婦誌* 1992 ; 44 : 117-20
- 8) 村越 毅, 松本美奈子, 上田敏子, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 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. *日本周産期・新生児誌* 2004 ; 40 : 823-9
- 9) 左合治彦, 林 聡, 和田誠司, 北川道弘, 千葉敏雄, 名取道也. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下の胎盤吻合血管レーザー凝固術. *産婦人科の実際* 2004 ; 53 : 1063-7
- 10) 左合治彦, 林 聡, 千葉敏雄, 北川道弘, 名取道也, 石井桂介, 中田雅彦, 村越 毅. 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現状と将来. *周産期医学* 2005 ; 35 : 961-5

特集

新生児医療の進歩—後遺症なき生存をめざして—

Ⅲ. 循環管理

双胎間輸血症候群 (TTTS) に対するレーザー治療

なか 田 雅 彦 山口大学医学部附属病院周産母子センター

Key Words

双胎間輸血症候群

TTTS

FLP

胎児治療

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術

要旨

双胎間輸血症候群 (TTTS) は、保存療法では半数に周産期死亡や神経学的後遺症を合併する予後不良の疾患である。胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術は、比較的新しい治療法であるが、胎盤における両胎児間の吻合血管を凝固遮断することで、TTTSの根本的な治療が可能である。生児を得る可能性は9割程度まで向上し、出生後の後遺症の合併は数%と低く、第一選択の治療法として期待されている。

はじめに

双胎間輸血症候群 (Twin-Twin Transfusion Syndrome, 以下 TTTS と略す) は、一絨毛膜性双胎の 10～15% に合併する予後不良の疾患である¹⁾²⁾。一卵性双胎の頻度は 250 分婉に 1 人であり、一卵性双胎の 6～7 割が一絨毛膜性双胎となることから、わが国では 1 年間に 250～400 人程度の TTTS が発症していると推定される。

TTTS の根本的な原因は、一絨毛膜性胎盤の血管吻合を通じた血流の不均衡であり、臨床症状は、供血児が循環血液量の減少・乏尿・腎不全をひきおこし、受血児は循環血液量の増加・多尿・羊水過多・うっ血性心不全・胎児水腫をひきおこしている。その際、供血児のレニン・アンジオテンシン系の亢進がひきおこされ、血管吻合を通じた物質の移動により、循環血液量

負荷に陥った受血児の内分泌環境に影響することがこの疾患の病態を複雑にしている (図 1)。

TTTS の胎内診断は、受血児の循環血液量の負荷の臨床症状である羊水過多 (最大羊水深度が 8 cm 以上) と、供血児の循環血液量不足を示す羊水過少 (最大羊水深度 2 cm 以下) の両者を満たす一絨毛膜性双胎であることが条件であり、従来用いられていた、体重差や出生後のヘモグロビン差は用いない。児の体重差は、それぞれの児の固有の胎盤領域によって左右されることが多く、必ずしも血流の不均衡を反映しないこと、ヘモグロビン差は一児死亡に伴う feto-fetal hemorrhage のような両児の血圧差により、急激にひきおこされる血液移動に伴うことが多く、TTTS とは異なる病態で認めることから、混同をさけるために除外されている。

TTTS に対する治療法として、長年にわたり、羊水過多を是正する目的で羊水除去が行われて

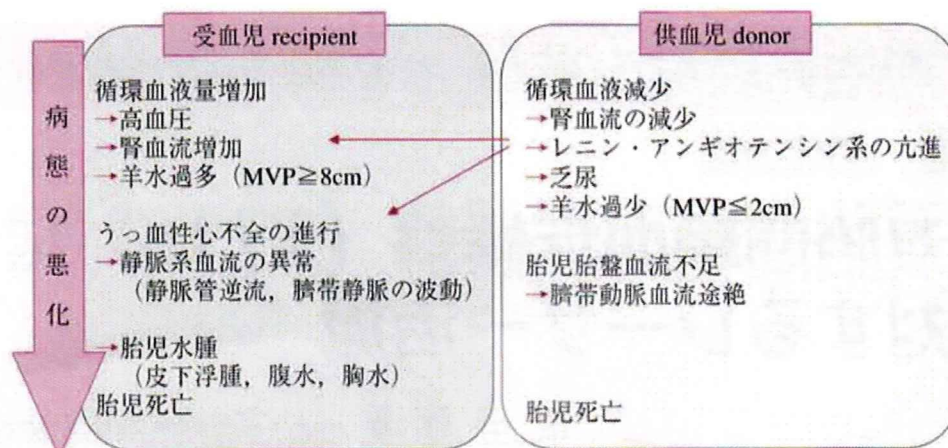


図1 TTTSの病態(仮説)

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³⁾⁴⁾。

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)

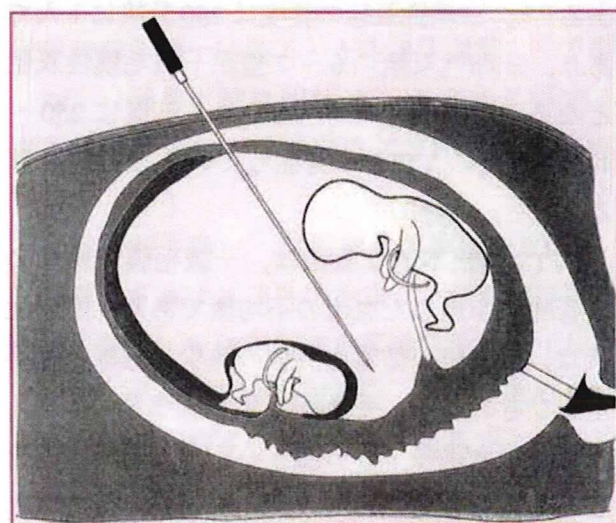


図2 FLPの手技

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 μ 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⁶⁾。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⁷⁾⁸⁾、2004年にヨーロッパで randomized control trial が行われ⁹⁾、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¹⁰⁾、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¹¹⁾。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

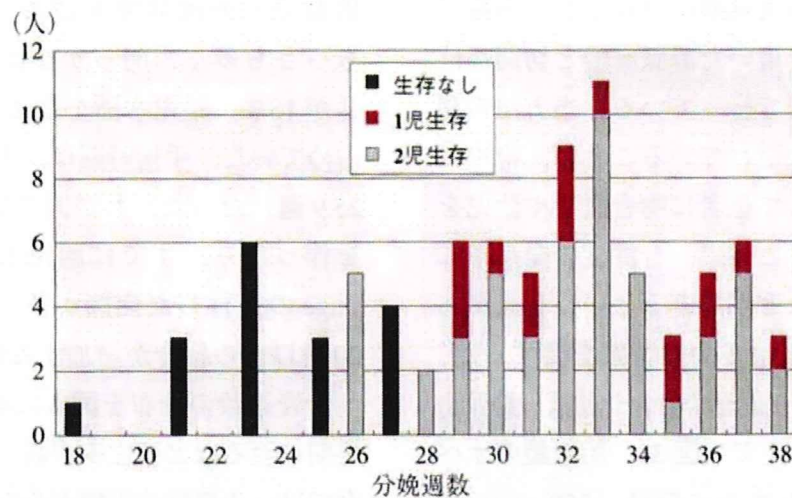


図4 FLP後の分娩週数と児の生存数

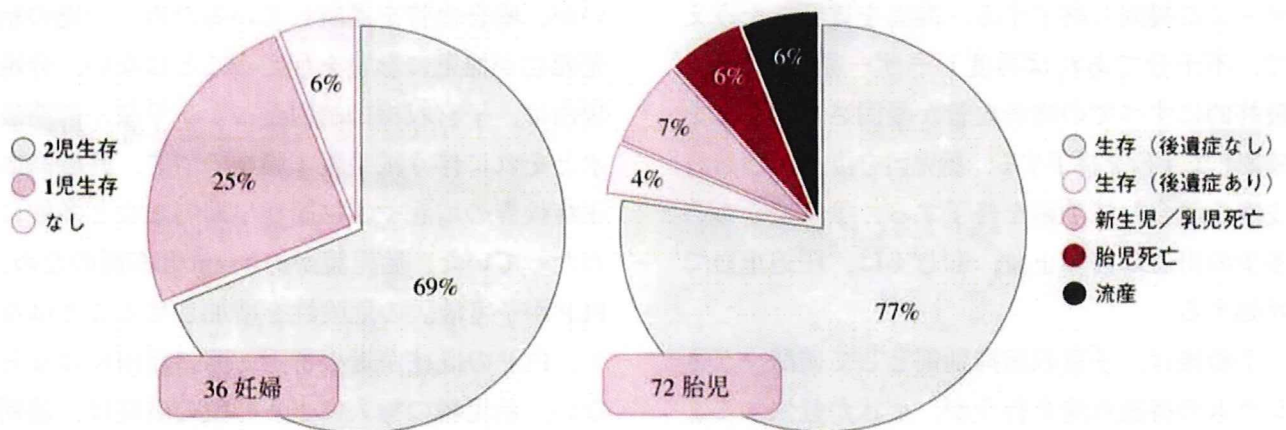


図5 山口大学におけるFLPを施行したTTTS 36妊婦の周産期予後

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

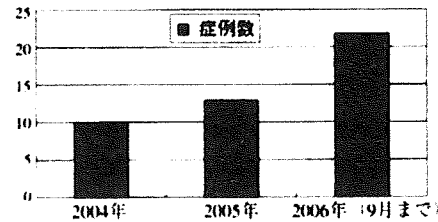


図6 山口大におけるFLP施行症例数の推移

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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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、欧米と比較しても遜色のない成績を挙げている⁴⁾。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 staging⁵⁾ 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

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¹⁾。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%CI1.8~16])、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

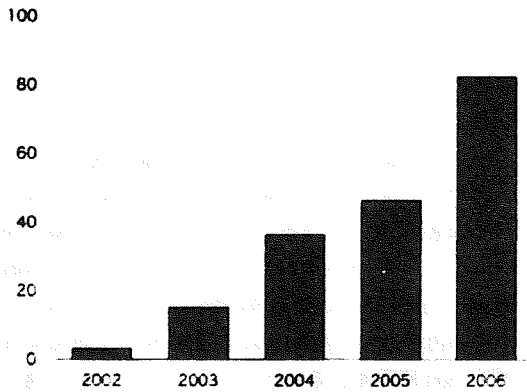


図1 我が国における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術施行症例数の推移。

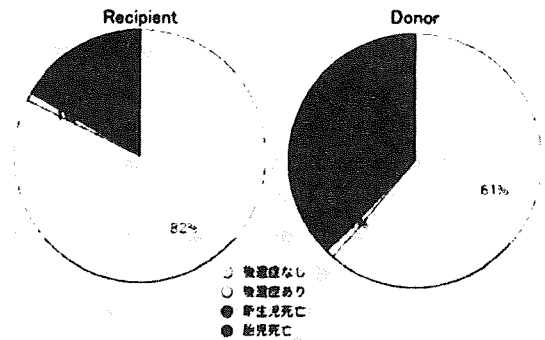


図2 Conventional法によるレーザー凝固後のrecipientおよびdonorの周産期予後。Donorはrecipientに比較し、胎児死亡率が有意に高率である(p=0.007)。

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 ~ 41)
PUVF	4 (14%)	11 (17%)	0.77	—
Bladder (+)	20 (71%)	20 (32%)	0.001	2.1 (1.3 ~ 4.1)
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
<u>Donor</u>			
DV-ARF	4 (14%)	2 (9%)	0.68
PUVF	2 (7%)	2 (9%)	
<u>Recipient</u>			
UA-AREDF	0 (0%)	0 (0%)	0.99
DV-AREDF	6 (21%)	4 (17%)	0.99
PUVF	11 (48%)	11 (48%)	0.33
<u>吻合血管</u>			
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
<u>Donor の胎児死亡</u>				
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
<u>Recipient の胎児死亡</u>				
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
<u>総胎児死亡</u>				
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	—
VA 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^{10,11)}。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。今回考察した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苛原 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 FJ, 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, 東條義芳, 成瀬寛夫, 鳥居裕一, 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, 左倉治彦, 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, 左倉治彦, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 林 聡, 村越 毅, 宣月 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. Zikubug 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11日受付)

(平成19年8月24日受理)

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

上田 敏子^{1) 3)} 村越 毅¹⁾ 沼田 雅裕¹⁾ 坪倉かおり¹⁾
松本美奈子¹⁾ 安達 博¹⁾ 渋谷 伸一¹⁾ 成瀬 寛夫¹⁾
鳥居 裕一¹⁾ 上田 昌代²⁾

Key words

- hydrothorax
- pulmonary hypoplasia
- hydrops 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）の治療効果を検証した。原疾患は乳び胸8例（内1例21トリソミー）、胎分画症3例、カサハツハ・スワット症候群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9症例に胸腔—羊水腔シャント術を行った。診断発覚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

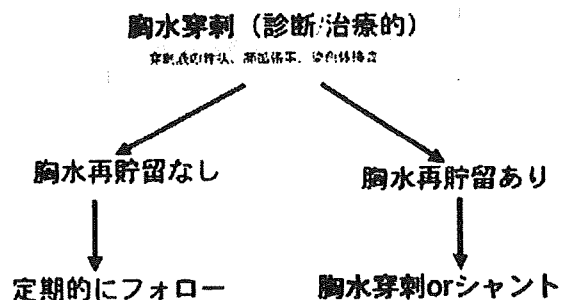
胎児胸水症は片側性、あるいは両側性に認められる比較的まれな程度の疾患で、原因は乳び漏出に伴う原発性胸水症と他の疾患に伴う二次性胸水症に分けられる。自然消失する症例も報告されているが、妊娠早期からの胎児胸水は肺低形成の原因ともなり、進行例においては予後不良である。我々は当院で管理した12例の胎児胸水症のうち、自然消失の1例を除いた11例に対し、胸水穿刺および胸腔—羊水腔シャント術による胎児治療を行った。診断週数、原疾患、胎児水腫の有無、穿刺前後での肺拡張率、肺低形成の有無、予後について後方視的に検討した。

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は、治療および診断目的に胸腔穿刺を行い、胸水の性状、胸水液細胞分画および肺断面積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



1) 兵庫県立こども病院周産期母子医療センター・産科
〒654-0881 兵庫県神戸市東灘区高谷台1-1-1

Department of Obstetrics, Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital
1-1-1 Takakuradai, Suma-ku, Kobe, Hyogo 654-0881, Japan