

RESEARCH LETTER

Resolution of mirror syndrome after successful fetoscopic laser photocoagulation of communicating placental vessels in severe twin–twin transfusion syndrome

Masakazu Matsubara^{1*}, Masahiko Nakata², Susumu Murata², Ichiro Miwa¹, Masahiro Sumie² and Norihiro Sugino¹

¹*Yamaguchi Graduate School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Japan*

²*Yamaguchi University Hospital, Perinatal Care Center, Japan*

KEY WORDS: mirror syndrome; Ballantyne syndrome; twin–twin transfusion syndrome; hydrops fetalis; laser surgery; human chorionic gonadotrophin

Mirror syndrome, also known as Ballantyne syndrome or triple edema, characterizes maternal edema related to severe fetal hydrops and placental edema. In singleton pregnancies, various etiologies associated with this syndrome have been reported: parvovirus B19 infection (Brochot *et al.*, 2006), fetal arrhythmia (Midgley and Harding, 2000), Rh isoimmunization (Kaiser, 1971), sacrococcygeal teratoma (Livingston *et al.*, 2007), and placental chorioangioma (Dorman and Cardwell, 1995). In multiple pregnancies, hydrops related to twin–twin transfusion syndrome (TTTS) (Hayashi *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2007) can cause mirror syndrome; in some cases, however, the etiology is unknown (Heyborne and Chism, 2000).

Several reports have shown that mirror syndrome can be cured provided the hydrops is treated by fetal therapy (Heyborne and Chism, 2000; Midgley and Harding, 2000; Livingston *et al.*, 2007). We report the first case of spontaneous resolution of mirror syndrome after successful fetoscopic laser photocoagulation (FLP) of the communicating placental vessels in TTTS complicated with hydrops fetalis of the recipient twin.

A 33-year-old gravida 1, para 0 woman was referred to our hospital at 21 weeks and 3 days of gestation for management of TTTS. She conceived and gestated monochorionic twins after *in vitro* fertilization-embryo transfer. The monochorionic twin pregnancy was diagnosed by ultrasonography in the referral hospital at an earlier gestational age. Initial ultrasound examination demonstrated polyhydramnios in the recipient's sac (maximum vertical pocket (MVP), 8.4 cm) and oligohydramnios in the donor's sac (MVP, 0 cm). Moreover, the recipient twin manifested hydrops fetalis with skin edema, ascites, and pleural effusion complicated with hypertrophic cardiomegaly. A Doppler study revealed pulsatile umbilical venous flow and reverse

flow of the ductus venosus in the recipient twin, suggesting congestive heart failure, as well as tricuspid regurgitation and hypertrophy of bilateral ventricular wall and intraventricular septum. No other abnormal finding was noted in the donor fetus. In the initial examination, the patient did not complain of any cardiopulmonary symptoms such as dyspnea and palpitation; however, systemic edema was noted, particularly in the lower limbs. Further, she gained 4 kg in the last 1 week. Her laboratory data revealed anemia (hemoglobin, 8.6 g/dL; hematocrit, 27.3%), low albuminemia (albumin, 2.3 g/dL), and extremely elevated serum levels of human chorionic gonadotrophin (hCG) (330,000 mIU/mL), but platelet count ($152 \times 10^9/L$) and liver transaminase (ALT = 31 U/L [5–43], AST = 51 U/L [12–34]). No abnormal findings were noted on chest X-ray or electrocardiography, and percutaneous oxygen saturation was maintained at 98% in room air. With a diagnosis of stage IV TTTS based on Quintero's classification, we counseled the patient and her family regarding the possible efficacy of laser surgery, and they provided their written consent for the surgery. The laser surgery was performed under intravenous fetanyl administration (Morimoto *et al.*, 2008) with 300 mL of intravenous fluid transfusion. A 2.7–3.3-mm diagnostic or operative fetoscope (Richard Wolf Inc., Vernon Hills, IL, USA) was inserted percutaneously into the amniotic cavity of the recipient twin. Eight communicating placental vessels were coagulated by using 15–30 W YAG laser energy with a 550- μ m fiber successfully, followed by an amnioreduction. Total operating time was 30 min. After the surgery, magnesium sulfate was administered intravenously for tocolysis.

On post-surgery day 1, the patient developed marked systemic edema with oligourea, but her blood pressure remained normotensive. At 4 days after the surgery, under the diagnosis of pulmonary edema, oxygen and diuretics were required. Echocardiography showed that any evidence of volume overload and ventricular functions were normal in both ventricles (left ventricular [LV] ejection fraction was 75%; LV internal diameter

*Correspondence to: Masakazu Matsubara, Yamaguchi University Hospital, Perinatal Care Center, 1-1-1 Minamikogushi Ube Yamaguchi 755-8505, Japan. E-mail: masakazu441@hotmail.com

in diastole was 47 mm). Since the findings revealed hydrops of the recipient twin and placental edema, the patient was diagnosed with mirror syndrome. On the following day, maternal diuresis improved, and the pulmonary and systemic edema then began to resolve, once the signs of hydrops began to disappear in the recipient. At 10 days post-surgery, the patient recovered from mirror syndrome completely, with complete resolution of hydrops. However, 2 days after recovery, she suddenly complained of severe dyspnea due to bacterial pneumonia that later complicated with subsequent sepsis caused by *Acinetobacter Lwoffii*, known to cause nosocomial infections, identified by blood culture. She required intensive care such as continuous positive pressure support and administration of antibiotics, but she soon recovered and was discharged from our hospital without any complications. Blood examination revealed a dramatic decrease in the hCG level to 130 000 mIU/mL and 59 000 mIU/mL on the 11th and 17th days after FLP, respectively. At the referral hospital, the patient delivered healthy twin female infants weighing 1936 g and 2126 g by cesarean section at 37 weeks of gestation. The infants are now of age 1 year and have no neurological complications.

TTTS is one of the serious complications of monochorionic pregnancy and can develop into fetal hydrops. Only two cases of mirror syndrome associated with TTTS have been reported so far (Hayashi *et al.*, 2006; Chang *et al.*, 2007), and the prognosis has been poor. To our knowledge, this is the first case report showing that successful laser surgery for severe TTTS resolved mirror syndrome with favorable outcomes in both twins.

In this case, fetal hydrops and placental edema due to severe TTTS may have accounted for the clinical manifestations of mirror syndrome in the patient, and operative intervention via laser surgery might have mitigated the condition. The clinical onset of mirror

syndrome shortly after fetal therapy was reported in the case of laser surgery for TTTS (Hayashi *et al.*, 2006) or fetal peritoneal-amniotic shunt for sacrococcygeal teratoma (Livingston *et al.*, 2007).

Currently, the exact pathophysiology of mirror syndrome remains unclear. However, the temporal changes in the hCG level that accompanied the resolution of mirror syndrome suggest that hCG may be related to the pathophysiology of this syndrome. Two reports suggest that elevated levels of hCG are associated with mirror syndrome (Gherman *et al.*, 1998; Chang *et al.*, 2007). During the study period, we investigated maternal serum hCG levels in 11 cases of TTTS (stage I to III, without hydrops fetalis) without mirror syndrome, with the approval of the Institutional Review Board and informed consent from the patients. The result showed that the median hCG value in TTTS patients without hydrops during 20–23 weeks of gestation was 110 000 mIU/mL (95% confidence interval [CI]: 43 000–250 000 mIU/mL), and this explains the elevation in the hCG level in this case (Figure 1). The temporal changes in the hCG level accompanying the resolution of mirror syndrome in this case indicate that hCG and related substances may be related to the pathophysiology of this syndrome. However, further studies are required to assess this proposed involvement of hCG.

In conclusion, we experienced a case of mirror syndrome in which successful laser surgery for TTTS resolved the syndrome, and a good prognosis was obtained for both twins. Recovery from mirror syndrome can improve, following the resolution of fetal hydrops in severe TTTS treated by laser surgery.

REFERENCES

- Brochet C, Collinet P, Provost N, Subtil D. 2006. Mirror syndrome due to parvovirus B19 hydrops complicated by severe maternal pulmonary effusion. *Prenat Diagn* 26: 179–180.
- Chang YL, Chao AS, Hsu JJ, Chang SD, Soong YK. 2007. Selective fetocide reversed mirror syndrome in a dichorionic triplet pregnancy with severe twin-twin transfusion syndrome: a case report. *Fetal Diagn Ther* 22: 428–430.
- Dorman SL, Cardwell MS. 1995. Ballantyne syndrome caused by a large placental chorioangioma. *Am J Obstet Gynecol* 173: 1632–1633.
- Gherman RB, Incerpi MH, Wing DA, Goodwin TM. 1998. Ballantyne syndrome: is placental ischemia the etiology? *J Matern Fetal Med* 7: 227–229.
- Hayashi S, Sago H, Hayashi R, *et al.* 2006. Manifestation of mirror syndrome after fetoscopic laser photocoagulation in severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 21: 51–54.
- Heyborne KD, Chism DM. 2000. Reversal of Ballantyne syndrome by selective second-trimester fetal termination. A case report. *J Reprod Med* 45: 360–362.
- Kaiser IH. 1971. Ballantyne and triple edema. *Am J Obstet Gynecol* 110: 115–120.
- Livingston JC, Malik KM, Crombleholme TM, Lim FY, Sibai BM. 2007. Mirror syndrome: a novel approach to therapy with fetal peritoneal-amniotic shunt. *Obstet Gynecol* 110: 540–543.
- Midgley DY, Harding K. 2000. The Mirror syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 88: 201–202.
- Morimoto Y, Yoshimura M, Orita H, *et al.* 2008. Anesthesia management for fetoscopic treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Masui* 57: 719–724.

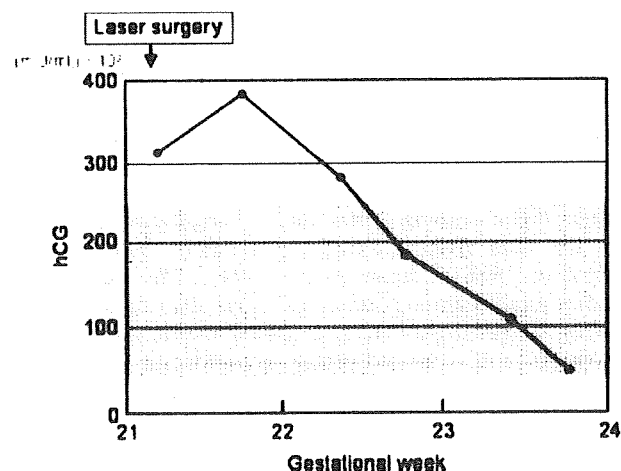


Figure 1—Changes in maternal serum human chorionic gonadotrophin (hCG) level after fetoscopic laser photocoagulation (FLP) of communicating placental vessels. The shading represents the median value of the maternal serum hCG levels (11 000 mIU/mL) (95% confidence interval [CI]: 43 000–250 000 mIU/mL) in 11 cases of twin-twin transfusion syndrome (TTTS) without mirror syndrome; the values were assessed at 20–23 weeks of gestation

RESEARCH LETTER

Ileal atresia after fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome—a case report

Mamoru Morikawa^{1*}, Haruhiko Sago², Takashi Yamada¹, Satoshi Hayashi², Takahiro Yamada¹, Kazutoshi Cho¹, Hideto Yamada¹, Michihiro Kitagawa² and Hisanori Minakami¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, Japan

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

KEY WORDS: complication; congenital malformations; fetoscopic laser photocoagulation; ileal atresia; twin-to-twin transfusion syndrome

Fetoscopic laser photocoagulation (FLP) of the communicating vessels has shown promise with respect to the prognosis of twins affected by the twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), and is, therefore, becoming the first line treatment for the management of TTTS (Senat *et al.*, 2004). However, several cases of congenital intestinal atresia or ileal perforation after FLP have been reported (Arul *et al.*, 2001; Schnater *et al.*, 2005). We present a case of congenital ileal atresia which became apparent 9 weeks after FLP and discuss the etiological role of FLP in the pathogenesis of this ileal atresia.

The patient was a 32-year-old Japanese woman with a previous history of one cesarean section who presented with TTTS, Quintero stage II, at 18 weeks of gestation. No congenital malformations were found in either twin by ultrasonography. FLP of the communicating placental vessels was performed uneventfully at 19 weeks of gestation. The fetal karyotype proved to be 46,XX. Conditions of both the fetuses, including middle cerebral artery peak systolic velocities (MCA-PSV) (Robyr *et al.*, 2006), were monitored once or twice a week by ultrasonography and post-FLP course was uneventful until 28 weeks of gestation at which ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI) revealed ascites and dilatation of the stomach and duodenum in the recipient twin (Figure 1). A Doppler study which revealed MCA-PSV of 37–39 cm/s suggested the absence of anemia/polycythemia in either twin. Ileal perforation and meconium peritonitis caused by ileal atresia were strongly suspected. Cesarean section was necessitated because of the generalized edema in the mother (weight gain of 3.9 kg in 10 days) at 30 weeks of gestation, and a female recipient twin with a hemoglobin concentration of 10.3 g/dL and weight of 1802 g and a female donor twin with hemoglobin concentration of 13.1 g/dL and weight of 1542 g were delivered. Injection study of the

placental vessels did not reveal any patent anastomoses between the two circulations. Abdomen of the recipient twin was markedly distended and 80 mL of ascites with a color of yellow-green was aspirated. Because the drainage placed in the abdominal cavity of the 1-day-old recipient twin did not improve the condition, resection of the responsible portion that was 26 cm apart from the ileocecal junction and ileostomy were performed at 23 days of age. However, the recipient twin died from septic shock and multiple organ failure at 63 days of age. Ileal atresia with perforation was diagnosed pathologically.

The present case suffered from meconium peritonitis caused by perforation of the ileum and ileal atresia after FLP. Congenital jejunoileal atresia is reported to occur at an incidence of approximately 1 in 3000 (1/400 to 1/5000) infants, and is generally considered to be secondary to vascular compromise of the mesenteric vessels during the fetal period.

To the best of our knowledge, four cases of congenital ileal atresia, including our case, have been reported after FLP for TTTS (Table 1). Some authors (Arul *et al.*, 2001; Schnater *et al.*, 2005) suspect that the FLP procedure itself may be the etiological factor for the intestinal atresia. However, it is reported that the rate of small intestinal atresia is two to three times higher among twins than in singletons according to the data from 2.8 million live-born infants from 1982 to 1988 (Cragan *et al.*, 1994). The increase is more notable among same-sex twins than opposite-sex twins, suggesting an increase among monozygotic twins (Cragan *et al.*, 1994). Further, a significant increase is seen only in jejunoileal atresia, not in duodenal atresia, suggesting a vascular cause (Cragan *et al.*, 1994). FLP was not available in the era of 1982 to 1988. In addition, lesions caused by ischemia have been reported in twins affected by TTTS in the absence of FLP treatment. Our literature search identified 20 twins who had congenital lesions other than that of the brain, which were supposed to be caused by ischemic mechanisms (Table 1). As shown in the table, ischemic damage of several organs, including the liver, limb, and intestine

*Correspondence to: Mamoru Morikawa, Department of Obstetrics and Gynecology, Hokkaido University School of Medicine, Kita-ku N15 W7, Sapporo 060-8638, Japan.
E-mail: mmamoru@med.hokudai.ac.jp

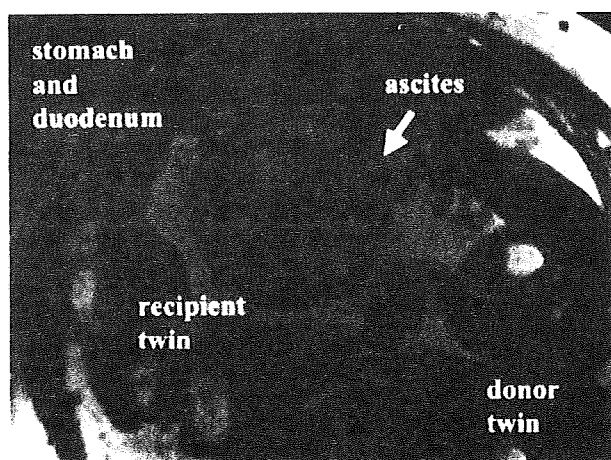


Figure 1—MRI findings in the recipient twin. Marked dilatation of the stomach and duodenum (black arrow), and ascites (white arrow) were found at 28 weeks of gestation

have been reported in twins with TTTS, irrespective of the kind of treatment employed (five cases with no intervention, five cases after amniocentesis and ten cases after FLP). As brain damage is well known in the surviving twin after co-twin death in monochorionic twin pregnancies (Weiner and Ludomirski, 1994; Ville *et al.*, 1998), cases with brain damage alone in TTTS are not included in this table. Among the six cases of intestinal atresia and/or intestinal perforation (Table 1, cases 5, 8, 14, 15, 17, 20), one received no treatment, one underwent amniocentesis, and four received FLP.

Although a shower of emboli caused by laser ablation of the placental vessels cannot be excluded with certainty as the etiological mechanism of the ischemic

lesions in the intestine, it would seem highly unlikely that thrombi generated in a placental vein would occlude a mesenteric artery, after venous return through the umbilical cord, ductus venosus, vena cava and right atrium, right ventricle, pulmonary artery, ductus arteriosus, and aorta, as stated by Luks *et al.* (2001). As blood returning from the placenta preferentially flows into the left atrium through the foramen ovale, then is ejected by left ventricle toward the head and upper extremities, if emboli were generated at the site of laser ablation, one would expect a higher incidence of cerebral or upper limb embolization. However, ischemic lesions after FLP are exclusively found in organs that are nourished by branches of the descending aorta (cases 11–20). Further, ischemic lesions were present before the FLP in at least two of the ten cases (cases 11, 16). Hecher *et al.* found a gangrenous left toe in the recipient twin at the time of the FLP (Hecher *et al.*, 1994). Carr *et al.* concluded that the ischemic injury occurred 4 weeks prior to the FLP through anatomic assessment of the affected limb (Carr *et al.*, 2004). Thus, FLP or other intervention is not a necessary prerequisite for ischemic injury in twins suffering from TTTS.

It is of interest that ischemic lesions are more likely to occur in the recipient than in the donor twin (17 cases vs three cases). One of the three donor twins with ischemic lesions became polycythemic after FLP and was found to have skin necrosis and hemoglobin concentration of 28.0 g/dL at birth (case 19) (Roby *et al.*, 2006). In general, intestinal ischemia can be the result of polycythemia, hypovolemia, hypotension, or a vascular accident by a thrombo-embolic process, and the recipient twin may have a high hemoglobin concentration. Some authors have pointed out polycythemia or a high hemoglobin concentration as an etiological

Table 1—Congenital ischemic lesions in twins with TTTS

| Authors (published year) | Treatment | Affected twin | Co-twin ^a death | Affected site |
|--|-----------|--------------------|----------------------------|------------------------|
| 1. Margono <i>et al.</i> (1992) | None | Recipient | Yes | Right foot |
| 2. van Allen <i>et al.</i> (1992) | None | Recipient | Yes | Left hand, Both feet |
| 3. de Lavcaucoupect <i>et al.</i> (1995) | None | Recipient | Yes | Liver, Brain |
| 4. O'Sullivan <i>et al.</i> (2002) | None | Recipient | No | Liver |
| 5. Philip <i>et al.</i> (2002) | None | Donor | No | Intestine, Brain |
| 6. Dawkins <i>et al.</i> (1995) | AD | Recipient | No | Left leg |
| 7. Scott and Evans (1995) | AD | Recipient | No | Left leg |
| 8. Philip <i>et al.</i> (2002) | AD | Recipient | No | Perforated ileum |
| 9. Fox <i>et al.</i> (2006) | AD | Recipient | No | Right leg |
| 10. Fox <i>et al.</i> (2006) | AD | Recipient | No | Left leg |
| 11. Hecher <i>et al.</i> (1994) | FLP | Recipient | Yes | Left foot ^b |
| 12. Stone <i>et al.</i> (1998) | FLP | Recipient | Yes | Left leg |
| 13. Lundvall <i>et al.</i> (1999) | FLP | Recipient | Yes | Right leg |
| 14. Arul <i>et al.</i> (2001) | FLP | Recipient | Yes | Ileal atresia |
| 15. Arul <i>et al.</i> (2001) | FLP | Recipient | Yes | Ileal atresia |
| 16. Carr <i>et al.</i> (2004) | FLP | Recipient | No | Left leg ^b |
| 17. Schnater <i>et al.</i> (2005) | FLP | Recipient | Yes | Ileal atresia |
| 18. Schnater <i>et al.</i> (2005) | FLP | Donor | No | Liver |
| 19. Roby <i>et al.</i> (2006) | FLP | Donor ^c | No | Left leg |
| 20. Present case | FLP | Recipient | No | Ileal atresia |

AD, Amniocentesis; FLP, fetoscopic laser photocoagulation.

^a Intrauterine co-twin death (after FLP for cases 11 to 15, and 17).

^b Lesion was recognized at the FLP for case 11; lesion of case 16 was concluded to be generated 4 weeks prior to the FLP.

^c Originally donor twin, but became polycythemic after FLP.

factor (Dawkins *et al.*, 1995; Scott and Evans, 1995; Robyr *et al.*, 2006). An extremely high hemoglobin concentration in the cord blood was documented in three cases (25.9 g/dL in case 6, 26.8 g/dL in case 7, and 28.0 g/dL in case 19). Lundvall *et al.* found necrosis in the right lower leg in case 13, a thrombus in the right common iliac artery 'presumably the result of polycythemia' was found at the time of autopsy (Lundvall *et al.*, 1999). However, no polycythemia was found at birth at 30 weeks of gestation in our case.

In conclusion, recipient twins with TTTS severe enough to need some medical intervention are likely to have lesions such as liver infarct, limb gangrene, and intestinal necrosis caused by ischemia. The precise mechanisms that lead to the tissue injuries are not well understood.

REFERENCES

- Arul GS, Carroll S, Kyle PM, Soothill PW, Spicer RD. 2001. Intestinal complications associated with twin-twin transfusion syndrome after antenatal laser treatment: report of two cases. *J Pediatr Surg* **36**: 301-302.
- Carr SR, Luks F, Tracy T, Plevyak M. 2004. Antenatal necrotic injury in severe twin-to-twin transfusion syndrome. A case and review. *Fetal Diagn Ther* **19**: 370-372.
- Cragan JD, Martin ML, Waters GD, Khoury MJ. 1994. Increased risk of small intestinal atresia among twins in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* **148**: 733-739.
- Dawkins RR, Marshall TL, Rogers MS. 1995. Prenatal gangrene in association with twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **172**: 1055-1057.
- de Laveaucoupet J, Ciorascu R, Lacaze T, *et al.* 1995. Hepatic and cerebral infarction in the survivor after the in utero death of a co-twin: sonographic pattern. *Pediatr Radiol* **25**: 211-213.
- Fox C, Cox P, Kilby MD. 2006. Peripheral skin necrosis in the recipient of monochorionic twins complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* **28**: 717-719.
- Hecher K, Ville Y, Nicolaides K. 1994. Umbilical artery steal syndrome and distal gangrene in a case of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* **83**: 862-865.
- Luks FI, Carr SR, Tracy TF. 2001. Letter to the Editor. *J Pediatr Surg* **36**: 1105-1106.
- Lundvall L, Skibsted L, Graem N. 1999. Limb necrosis associated with twin-twin transfusion syndrome treated with YAG-laser coagulation. *Acta Obstet Gynecol Scand* **78**: 349-350.
- Margono F, Feinkind L, Minkoff HL. 1992. Foot necrosis in a surviving fetus associated with twin-twin transfusion syndrome and monochorionic placenta. *Obstet Gynecol* **79**: 867-869.
- O'Sullivan MJ, Dempsey EM, Kirwan WO, Ryan CA. 2002. Perinatal hepatic infarction in twin-twin transfusion. *Prenat Diagn* **22**: 430-432.
- Philip I, Ford A, Haslam R. 2002. Congenital bowel perforation in twin-to-twin transfusion syndrome. *Pediatr Surg Int* **18**: 733-734.
- Robyr R, Lewi I., Salomon LJ, *et al.* 2006. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **194**: 796-803.
- Schnater JM, van Zalen-Sprock RM, Schaap AH, Festen S, Aronson DC. 2005. Ileal atresia and thrombo-embolic liver calcifications diagnosed after treatment with intrauterine laser coagulation therapy for twin-to-twin transfusion syndrome: report of 2 cases. *J Pediatr Surg* **40**: 875-876.
- Scott F, Evans N. 1995. Distal gangrene in a polycythemic recipient fetus in twin-twin transfusion. *Obstet Gynecol* **86**: 677-679.
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. 2004. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* **351**: 136-144.
- Stone CA, Quinn MW. 1998. Congenital skin loss following Nd:YAG placental photocoagulation. *Burns* **24**: 275-277.
- van Allen MI, Siegel-Bartelt J, Dixon J, *et al.* 1992. Constriction bands and limb reduction defects in two newborns with fetal ultrasound evidence for vascular disruption. *Am J Med Genet* **44**: 598-604.
- Ville Y, Hecher K, Gagnon A, Sebire N, Hyett J, Nicolaides K. 1998. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* **105**: 446-453.
- Weiner CP, Ludomirski A. 1994. Diagnosis, pathophysiology, and treatment of chronic twin-to-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* **9**: 283-290.

シンポジウム6「周産期の倫理問題」

胎児治療の適応と限界

国立成育医療センター周産期診療部

左合 治彦

Key words

fetal therapy
 fetal surgery
 twin-twin transfusion syndrome
 fetoscopic laser photocoagulation
 thoracoamniotic shunt

はじめに

胎児治療は、母体を介して子宮内の疾患を有する胎児に対して治療行為を行うものである。胎児治療の対象は、そのままでは胎児死亡するもの、出生後の治療では手遅れとなり生存が望めないものやきわめて重大な障害を残す胎児疾患である^{1,2}。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、多くの治療法が未だに実験的治療の域を脱していない¹⁾²⁾。また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。治療適応を決める過程においては、予想される胎児の利益と母体の不利益を十分検討することが不可欠となる¹⁾。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事項がきわめて重要である。自験例を参考にして胎児治療の現段階における評価を試み、胎児治療の適応と限界について論説する。

当センターにおける胎児治療

当センターでは2002年3月より2008年6月までに182例の胎児治療を行った(表1)。その内訳は双胎間輸血症候群(以下TTTS)に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(以下FLP)104例が最も多く、次いで胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術14例、無心体双胎に対するラジオ波凝固術12例、巨大卵巣嚢腫に対する嚢腫吸引術6例、胎児輸血5例、胎児頻脈性不整脈に対する母体不整脈剤投与4例であった。その他、直視下手術として先天性肺嚢胞性腺腫様奇形(以下CCAM)に対する直視下肺腫瘍切除術1例、胎児鏡下手術として下部尿路閉鎖症に対する胎児鏡下前部尿道閉塞解除術1例、超音波下手術として仙尾部奇形腫に対するラジオ波腫瘍凝固術1例を施行した。先天性横膈

膜ヘルニア(以下CDH)に対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術(以下FETO)、重症大動脈弁狭窄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での試みはあるが、日本での施行例はない。

胎児治療法の評価

胎児治療法の評価の考え方は、疾患の自然歴に対して、治療によってもたらされた胎児の利益と、治療によってこうむる母体の不利益を考慮して総合的に判断する(図1)。すなわち自然歴の予後に比べ、治療による胎児予後(治療成績)の改善と治療による母体侵襲度(安全性)を検討して判断する。疾患の自然歴が明らかでない場合も少なくなく、また治療成績の精度も

表1 国立成育医療センターにおける胎児治療例
(2002年3月1日より2008年6月30日)

| 治療名 | 件数 | 適応疾患 |
|-----------------|------|---------------|
| 母体抗不整脈剤投与 | 4例 | 胎児頻脈性不整脈 |
| 母体ステロイド投与 | 6例 | AVブロック |
| 羊水吸引術 | 7例 | TTTS |
| 胸水吸引, 肺嚢胞吸引術 | 16例 | 胎児胸水, CCAM |
| 卵巣嚢腫吸引術 | 6例 | 胎児巨大卵巣嚢腫 |
| 胎児輸血 | 5例 | 胎児貧血(バルボ・Rh-) |
| 胸腔・羊水腔シャント術 | 14例 | 胎児胸水 |
| 肺嚢胞・羊水腔シャント術 | 1例 | CCAM |
| 膀胱, 腎盂・羊水腔シャント術 | 2例 | 下部尿路閉鎖 |
| 無心体ラジオ波凝固術 | 12例 | 無心体双胎 |
| 腫瘍ラジオ波凝固術 | 1例 | 仙尾部奇形腫 |
| 胎児鏡下胎盤血管レーザー凝固術 | 104例 | 双胎間輸血症候群 |
| 胎児鏡下前部尿道閉塞解除術 | 1例 | 前部尿道弁 |
| EXIT | 2例 | 頸部腫瘍 |
| 直視下肺腫瘍切除術 | 1例 | CCAM |
| 計 | 182例 | |

国立成育医療センター周産期診療部
 〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

Department of Perinatal Medicine, National Center for Child Health and Development
 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan

図1 胎児治療法に対する評価の考え方

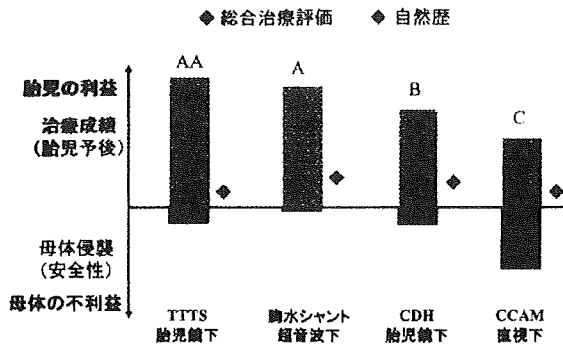
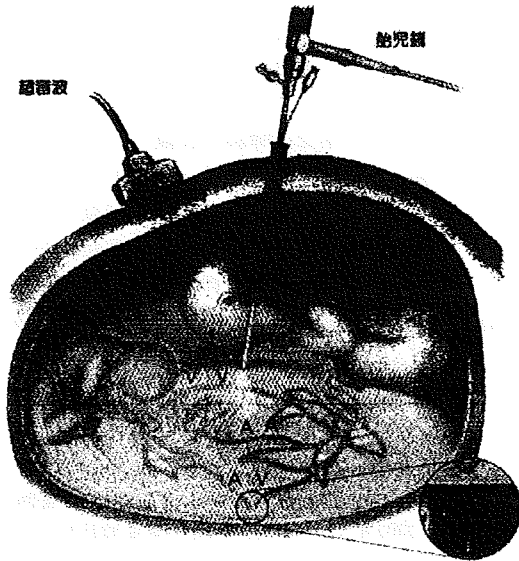


図2 TTTSに対するFLPの模式図

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 (FLP) の模式図 (文献3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。



高くない場合が多く、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らかにすることは重要である。そこで未だ明らかでないことも多いが、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 (多数の施設で行なわれ治療成績が良好：ただし、ほとんどが症例集積研究により、エビデンスの質は高くない。ランダム化比較対照試験など精度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 (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、臨床的に未だ有用とはいえない) C) 有用性が不明 (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。

表2 胎児治療評価2008

| 疾患 | 治療法 | 評価 | |
|----|--------|---------------|----|
| 貧血 | 胎児輸血 | A | |
| 双胎 | TTTS | 胎児鏡下レーザー凝固術 | AA |
| | 無心体 | ラジオ波凝固術 | 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 | 頻脈性不整脈 | 抗不整脈薬 | A |
| | AS/PS | バルーン拡張術 | B |
| 泌尿 | 尿路閉鎖 | 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 |
| | | ラジオ波/レーザー凝固術 | C |
| 脊椎 | 脊髄膜瘤 | 直視下修復術 | C |

A: 臨床的に有用 B: 有用性が期待される C: 有用性が不明

2008年現在の胎児治療法の評価を表2に示す(講演では尿路閉鎖に対する膀胱・羊水腔シャント術の評価をBとしていたが、本稿ではAとした。また評価は随時検討する)。以下、図1の4つの治療法について概説する。

TTTSに対するFLP

TTTSは、一絨毛膜双胎 (MD 双胎) で胎盤吻合血管により双胎間に慢性的な血流不均衡がおり、羊水過少と羊水過多を呈する疾患で、妊娠中期に発症した場合の予後は極めて不良である。羊水吸引術が施行されてきたが満足する成果は得られず、新しい治療法として原因となる胎盤吻合血管を胎児鏡下で遮断するFLPが導入され(図2)。治療法として確立してきた^{3,4}。2004年には、Eurofoetusによる26週未満のTTTSに対す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、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⁵。

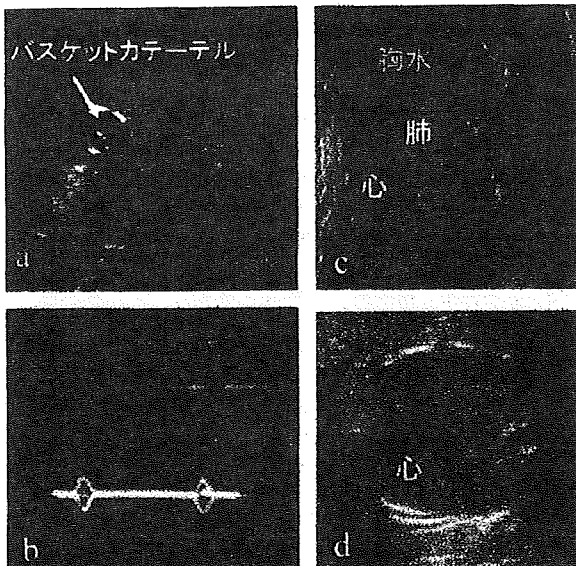
本邦のFLPの治療成績を平成19年度厚生労働科学研究「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究」(主任研究者：左合治彦)で明らかにした⁶⁾。手術施行妊娠週数の平均は21週、分娩週数の中間値は33週、生後28日に少なくとも1児が生存(2児または1児生存)していた割合は91%、生後6カ月の少なくとも1児生存割合は87%であった。重篤な中枢神経障害を認めたのは4%であった。日本のFLPの治療成績は、良好な治療成績を示すEurofoetusの成績に優るとも劣らぬものである。TTTSの自然歴の予後は極めて不良で、FLPの治療成績は良好で、胎児鏡を用いるため侵襲度は中等度であるが、妊娠26週未満の重症TTTSに対してFLPは有効な治療法である。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、評価AAとした。

胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術

胎児胸水は大量に貯留すると下大静脈や心臓を圧迫

図3 胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術

- a. シャントカテーテルを挿入しているところの超音波画像
 b. シャントカテーテルとして用いるダブルバスケットカテーテル（八光）
 c. シャント術前の超音波画像 大量胸水を認める
 d. シャント術後の超音波画像 胸水が消失。



してうつ血性心不全から羊水水腫、また肺を圧迫して肺低形成をきたすため予後は不良である。羊水を持続的に羊水腔内へドレナージして胸水による圧排を解除するために、超音波ガイド下で胸腔・羊水腔シャント術が行なわれる¹⁾ (図3)。胎児胸水に対して胸腔・羊水腔シャント術が臨床的に有用であるというコンセンサスはあるが、臨床試験など精度の高いエビデンスはなく、症例集積研究しかない。胎児胸水報告例を解析した最近の報告²⁾では、胸腔・羊水腔シャント術の生存率66% (104/158) で、胎児治療を行わなかった場合の生存率59% (32/54) にわずかに優っているにすぎないが、胎児水腫合併例では胸腔・羊水腔シャント術の生存率62% (77/125) で、胎児治療を行わなかった場合の生存率35% (7/20) に比べ良好であった。超音波下治療で侵襲度は小さく、これらの治療成績からも胸腔-羊水腔シャント術は臨床的に有用な治療法と考えられており、評価Aとした。日本ではシャントチューブとしてダブルバスケットカテーテル（八光）を用いているが、これは薬事法の適応外使用となるため、現在は高度医療において臨床確認試験を行っている。

CDHに対するFETO

CDHで、肝臓が嵌入して肺低形成が高度なものは予後がきわめて悪く、生後の治療では限界があると考えられており、胎児治療法が期待されている²⁾。胎児治療法としては、胎児鏡を用いて一時的にバルーンで気管閉塞を行い低形成肺の発育を期待するFETOが試みられている (図4)。Harrisonは胎児CDH重症例におい

図4 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術 (FETO)

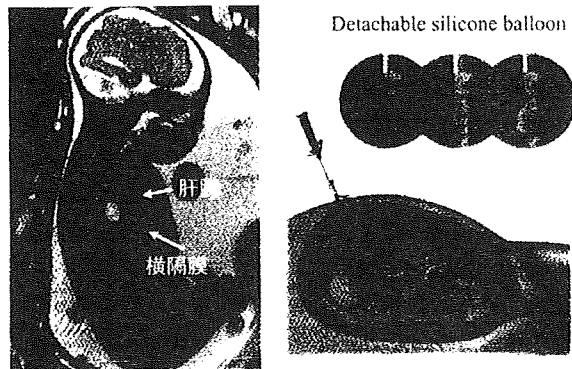


図5 CCAMに対する直視下切除術



て、FETOと出生後手術管理のランダム化比較対照試験を行ったが、生後治療成績が予想外に良く、有用性を示すことはできなかった。一方、DeprestはFETOの有用性を報告しているが、症例集積研究で精度が低い。FETOが重症CDHの予後を改善するという明らかなエビデンスは未だなく、日本では未だ施行されていないが、FETOにより治療成績の向上が期待されるので評価Bとした。

CCAMに対する直視下切除術

CCAMは、自然退縮するものがある一方、胎児水腫をきたした場合は予後がきわめて不良であり、胎児治療が試みられてきた²⁾。当センターにおいて日本で最初の直視下CCAM切除術が施行された (図5)。高度の胎児水腫を合併した症例で、妊娠28週に施行した。CCAM腫瘍は切除でき手術は無事終了したが、術翌日高度な遷延一過性徐脈が出現し、緊急帝王切開にて児を娩出したが生後2日に死亡した³⁾。

最近の報告による直視下切除術の治療成績は、生存率50% (11例/22例) で、死亡例の半数以上が術中に死亡している。胎児手術は胎児水腫をきたしたCCAMに対して効果の期待できる唯一の治療法であるが、治

療成績は良好とはいえず、また母体侵襲がきわめて大きく評価Cとした。直視下CCAM切除術は母体・胎児に対する侵襲が非常に大きく、手術適応について今後いっそうの検討が必要である。

おわりに

現在行なわれている胎児治療法を 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つに分類して評価した。胎児治療法の臨床的位置付けが明らかとなり、治療の適応と限界を考える際の参考になる。胎児治療は児の予後のみではなく、母体への侵襲や倫理・社会的な側面への配慮が重要である。そのため胎児治療の施行にあたっては、チーム医療の下で万全の準備と関係各科のコミュニケーションが不可欠である。胎児治療法の有効性に関するエビデンスは驚くほど少ない。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。

[謝辞]

共同研究者の以下の方々に深謝いたします。林 聡・加藤直美・長谷川裕美・難波由喜子・伊藤裕司・北川道弘 (国立成育医療センター)、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)、室月淳 (東北大学)、斉藤真梨 (東京大)、河本博 (都立駒込

病院)。またこの研究の一部は平成19年度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，林聡，北川道弘他：胎児外科治療の現在と未来。周産期医学 2004；34：101-107
- 3) 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
- 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) 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
- 6) 左合治彦：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
- 7) Rustico MA, Lanna M, Coviello D, Smolencic J, Nicolini U. Fetal pleural effusion. Prenat Diagn 2007；27：793-9
- 8) 北野良博，千葉敏雄，黒田達夫，左合治彦，林聡，北川道弘，本名敏郎，伊藤裕司，中村知夫，伊藤直樹，林玲子，宮坂勝之，名取道也，馬場一憲：胎児水腫を合併したCCAMに対する直視下胎児手術の経験。日本周産期・新生児学会雑誌 2005；41：67-72

臨床経験

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麻酔管理

森本 康裕* 吉村 学* 折田 華代* 又吉 宏昭*
長溝 大輔* 坂部 武史* 中田 雅彦**

キーワード▶▶▶ 双胎間輸血症候群、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術、フェンタニル

要旨

双胎間輸血症候群 (TTTS) の治療として、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) が試みられるようになった。局所麻酔とフェンタニルおよびミダゾラム静注により良好な管理が可能であった。TTTS に対して FLP を施行する 22 症例 (年齢 21-41 歳、妊娠 17-25 週) を対象とした。手術室入室後、ミダゾラム 1-2 mg を静注したのちに、フェンタニル $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ を緩徐に静注し、以後 $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$ で持続静注した。胎児鏡挿入部へ局所麻酔 (1% リドカイン 5 ml) し手術を開始した。フェンタニルの効果部位濃度 $2\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$ を目標とし、痛みがあれば 10-20 μg を追加投与した。鼻腔よりサンプリングして呼気二酸化炭素分圧と呼吸数をモニターした。すべての症例で、術中の呼吸数は $10\text{回}\cdot\text{min}^{-1}$ 以上であり、呼吸抑制を生じた症例はなかった。1 症例は痛みが強く全身麻酔に移行したが、他の症例は許容範囲の痛みで問題なかった。手術時間は 72 ± 50 分 (平均値±標準偏差)、フェンタニルおよびミダゾラム投与量は、 $325\pm 114\mu\text{g}$ 、 $2.7\pm 1.1\text{mg}$ であった。術後に嘔吐を 5 症例に認めたが、経過は良好であった。胎児鏡手術の麻酔は、これまでに硬膜外麻酔あるいは全身麻酔の報告がある。これらの方法と比べ、フェンタニル持続静注を主体とした管理は簡便で、手術中に母親が胎児の様子を観察できる長所があり、FLP の麻酔法として有用である。

drome : TTTS) は、一絨毛膜二羊膜 (monochorionic-diamniotic : MD) 双胎の約 15% に発症する¹⁾。本疾患は共通胎盤における吻合血管を通じて、両児間の血流のアンバランスが生じることにより引き起こされる。供血児は貧血、低血圧、尿量減少、羊水過小、発育不全、腎不全を主症状とし、一方、受血児では多血、高血圧、尿量増加、羊水過多、心不全、胎児水腫を主症状とし、いずれの児も最終像は胎児死亡に至る予後不良の疾患である。

TTTS に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (fetoscopic laser photocoagulation for TTTS : FLP) は、胎盤吻合血管のレーザー凝固という病態の本質に迫る根治療法として近年試みられている²⁾。Senat ら³⁾の検討では、従来の羊水除去による治療と比較して、生存率・神経学的後遺症において FLP が優れていた。

FLP に対する麻酔法は、全身麻酔、硬膜外麻酔⁴⁾⁵⁾、あるいは局所麻酔³⁾で施行されているが、いまだ確立されていない。子宮の弛緩や胎児の不動化を目的として全身麻酔を勧める報告⁴⁾がある一方で、局所麻酔と軽度の鎮静で十分とする意見⁶⁾もある。FLP に対して局所麻酔にフェンタニル静注を併用して良好な管理を行うことができたので報告する。

1. 対象と方法

TTTS に対して吻合血管レーザー凝固術が予定された 22 名を対象 (年齢 21-34 歳、妊娠 17-26 週) とした。FLP の施行に際しては山口大学医学部倫理委員会の承認を得たのち、患者から文書で

双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syn-

* 山口大学産科麻酔・蘇生・疼痛管理学

** 山口大学医学部附属病院周産母子センター

2007年5月2日受領；2007年9月11日掲載決定

同意を得た。

前投薬は投与せず、手術室入室後、ミダゾラム 1-2 mg を静注した。フェンタニル $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ を静注し、以後 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ で持続静注した。フェンタニル効果部位濃度を BeConSim (防衛医科大学校麻酔科: 増井健一作成) を用いてシミュレーションした。手術開始時および患者の疼痛の訴えに応じてフェンタニル 10-20 μg を追加投与した。酸素をマスクで $2 \text{l} \cdot \text{min}^{-1}$ で投与した。心電図、血圧、パルスオキシメータに加え、鼻腔よりサンプリングして呼気終末二酸化炭素分圧、呼吸数をモニターした。手術開始前に大腿動脈より動脈血を採血し、血液ガス分析を行った。

手術は、超音波で胎児、胎盤の位置を確認したのち胎児鏡挿入位置を決定し、同部を 1% リドカイン (5 ml) で局所麻酔した。小切開しトロッカー (3.8 mm) を受血児羊水腔へ挿入した。胎児鏡で吻合血管を同定し、Nd-YAG レーザーで凝固焼灼したのち、患者に胎児を供覧して終了した。

患者の鎮静度と疼痛を Observer's Assessment of Alertness and Sedation Scale (OAA-S, 5: response readily to name spoken in normal tone, 4: lethargic response to name spoken in normal tone, 3: response only after name is called loudly and/or repeatedly, 2: response only after mild prodding or shaking, 1: does not respond to mild prodding or shaking)⁷⁾ とペインスコア (0: 痛みなし, 1: 軽度の痛み, 2: 中等度の痛み, 3: 高度の痛み, 4: 耐え難い痛み) を用いて、入室時、手術開始時、レーザー凝固中、手術終了時に評価した。

収縮期血圧が 80 mmHg 以下に低下した場合はエフェドリン 4 mg を、心拍数 $50 \text{ beats} \cdot \text{min}^{-1}$ 以下の場合にはアトロピン 0.5 mg を静注で対処する予定にした。

2. 結 果

患者背景を表に示した。フェンタニル投与量は $325 \pm 114 \mu\text{g}$ 、ミダゾラム投与量は $2.7 \pm 1.1 \text{ mg}$ であった。6 症例で術前よりマグネシウム持続静注 ($1-1.2 \text{ g} \cdot \text{hr}^{-1}$) を行っており、術中も継続した。血圧や心拍数低下でエフェドリンやアトロピンを

表 患者の背景

| | (平均値 ± 標準偏差) | (範囲) |
|------------|--------------|---------|
| 年齢 (yr) | 30 ± 4 | 21-41 |
| 体重 (kg) | 56 ± 8 | 41-70 |
| 身長 (cm) | 159 ± 4 | 152-167 |
| 妊娠週数 (w) | 21 ± 2 | 17-25 |
| 手術時間 (min) | 72 ± 50 | 30-210 |

使用した症例はなかった。

呼吸数は、全症例で $10 \cdot \text{min}^{-1}$ 以上であり (図 1)、手術開始時の血液ガスは、 PaO_2 $204 \pm 102 \text{ mmHg}$ 、 PaCO_2 $35 \pm 4 \text{ mmHg}$ 、 pH 7.38 ± 0.02 、 BE $-3.5 \pm 2.1 \text{ mEq} \cdot \text{l}^{-1}$ であった。呼気終末二酸化炭素分圧は 32-34 mmHg で経過した。術中の最高値は 40 mmHg であった。

フェンタニル効果部位濃度は、 $2 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ 程度で経過した (図 1)。術中の最高濃度は $2.7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ であった。

患者の鎮静度は、手術開始時は 3 症例が OAA-S で 3 であったが、その後は全症例 4 以上で経過し、終了時は全症例が意識清明であった (図 2)。

疼痛は、1 症例を除いて疼痛スコア 2 以下 (軽度の痛みあり) で経過した (図 2)。スコア 2 の患者ではフェンタニルを追加投与した。手術開始時疼痛スコア 3 であった症例は、フェンタニル追加投与でも疼痛が強くなり全身麻酔へ変更した。

術後合併症として、嘔吐を 5 症例で認めた。胎児供覧時の記憶は、全身麻酔移行症例を除いて全症例残存していた。

典型的な症例を呈示する (図 3)。患者は 31 歳の女性で、妊娠 19 週、身長 154 cm、体重 51 kg であった。フェンタニルを $100 \mu\text{g}$ 投与後、 $100 \mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$ で持続投与した。手術開始後患者の疼痛の訴えがあり、フェンタニルの追加投与と、持続投与量を $150 \mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$ に増量して対処した。フェンタニルの効果部位濃度は最高 $2.7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ であったが、呼吸数は $10 \cdot \text{min}^{-1}$ 以上で経過し、手術時間 65 分で終了した。

3. 考 察

胎児鏡手術の麻酔では、手術時のストレスから母体を守るとともに、子宮弛緩、胎児の不動化が

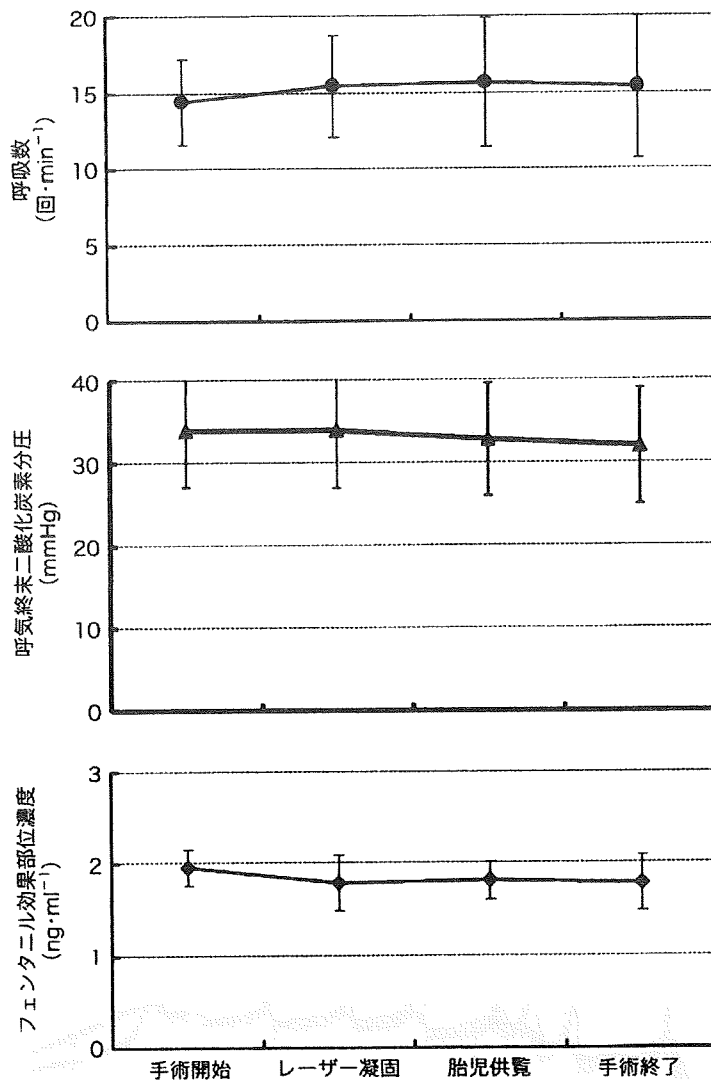


図 1 手術中の呼吸数，呼気終末二酸化炭素分圧とフェンタニル効果部位濃度

必要とされる⁴⁾。これまでの報告では、全身麻酔あるいは硬膜外麻酔と静脈麻酔による鎮静下に行ったとする報告⁴⁾⁵⁾がある。一方で、腹壁への局所麻酔と少量の鎮静薬で十分とする意見⁶⁾もある。わが国でFLPを行っている施設では、本法のほか、硬膜外麻酔あるいは全身麻酔で行われている⁸⁾。

今回の症例以前は、局所麻酔に少量のフェンタニル投与で麻酔管理を行った。しかし、胎児鏡挿入時やレーザー凝固同時の疼痛除去が十分ではな

かった。そこで、安定した鎮痛効果を得るためにフェンタニル持続静注を試みた。

フェンタニルの鎮痛効果は、1 ng・ml⁻¹以上で得られ、2 ng・ml⁻¹以上では呼吸抑制の危険が生じる⁹⁾。そこで、手術中のフェンタニル効果部位濃度は2 ng・ml⁻¹前後を目標とした。2 μg・kg⁻¹を静注し以後2 μg・kg⁻¹・hr⁻¹の投与量で効果部位濃度は2 ng・ml⁻¹程度で経過し、呼吸抑制は生じず、十分な鎮痛効果が得られた。

今回使用したシミュレーションは、非妊娠患者

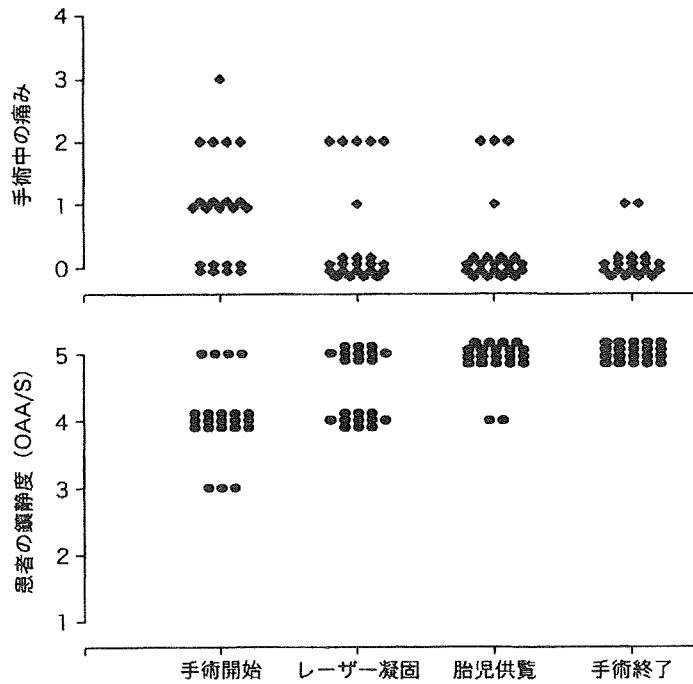


図 2 手術中の痛みと患者の鎮静度 (OAA/S)
 痛みはペインスコア (0=痛みなし, 1=軽度の痛み, 2=中等度の痛み, 3=高度の痛み, 4=耐え難い痛み) で評価した。

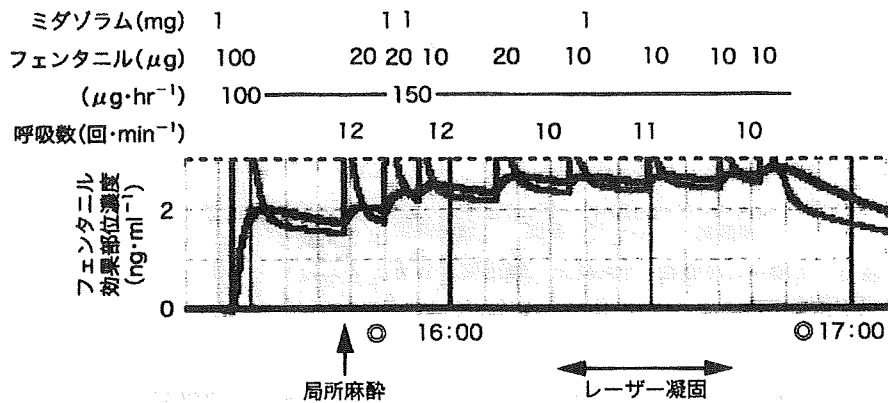


図 3 症例の経過

のものである。妊娠による心拍出量の増加や、胎児への移行により実際の濃度とは一致しない可能性がある。手術中の最高濃度は $2.7 \text{ ng} \cdot \text{ml}^{-1}$ であったが、呼吸数に注意しながら徐々に濃度を上げることで呼吸抑制は生じなかった。

TTTS に対する FLP の麻酔管理では、胎児鏡挿入や手術操作を安全に行うために、一般的には十

分な子宮弛緩と胎児の不動化が必要とされている。子宮弛緩に関しては必要に応じてマグネシウムを使用することで対処できるが、実際に使用したのは術前より投与されていた症例のみであった。

胎児の不動化については、レミフェンタニルを用いて母体の鎮静と胎児の不動化が可能であった

とする報告¹⁰⁾があるが、フェンタニルについては報告がない。実際の症例では、胎動を完全に抑制することはできなかった。ベンゾジアゼピン系の薬物は胎児手術時に胎児の麻酔目的で使用される⁶⁾が、今回併用したミダゾラムは胎盤通過性が悪く、使用量も少ないことから胎児への影響は少ないと考えられる。胎動により手術の進行が一時的に中断することがあったが、胎児へレーザーを照射するなどの合併症はなかった。最近の総説⁶⁾では、FLP時に胎児の不動化は必ずしも必要ないとしており、術者が胎動の可能性を認識しておくことで対応可能と考えられる。

児の予後に関しては、術後1日以内の死亡症例はなく、生存率89%である²⁾。これは他施設での72%とする報告¹¹⁾と比べて高かった。本法では、母体のストレス除去が十分でないことによる胎児への悪影響が懸念されるが、これまでの経験と当施設での成績より、この可能性は低いと考えられる。

今回は手術室入室時に母親を軽度鎮静するために少量のミダゾラムを併用した。ミダゾラムには前行性健忘効果があるが、全症例胎児供覧時の記憶は残っており好評であった。これは硬膜外麻酔と同様であるが、全身麻酔と比べた場合の有利な点である。

FLPの麻酔法として、フェンタニル持続静注を主体とした管理は簡便で、手術中に母親が胎児の様子を観察できる長所がある。全身麻酔や硬膜外麻酔で問題のある症例では十分使用可能である。

引用文献

- 1) Wee LY, Fisk NM. The twin-twin transfusion syndrome. *Semin Neonatol* 2002 ; 7 : 187-202.
- 2) 中田雅彦, 杉野法広. 双胎間輸血症候群と胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術. *周産期医学* 2005 ; 35 : 857-61.
- 3) 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 : 136-44.
- 4) Myers LB, Watcha MF. Epidural versus general anesthesia for twin-twin transfusion syndrome

requiring fetal surgery. *Fetal Diagn Ther* 2004 ; 19 : 286-91.

- 5) Galinkin JL, Gaiser RR, Cohen DE, Crombeholme TM, Johnson M, Kurth CD. Anesthesia for fetoscopic fetal surgery : twin reverse arterial perfusion sequence and twin-twin transfusion syndrome. *Anesth Analg* 2000 ; 91 : 1394-7.
- 6) Rosen MA. Anesthesia for fetal surgery and other intrauterine procedures. In : Chestnut DH, editor. *Obstetric anesthesia : principles and practice*. St. Louis : Mosby ; 2004. p.96-109.
- 7) Chernik DA, Gillings D, Laine H, Hendler J, Silver JM, Davidson AB, et al. Validity and reliability of the Observer's Assessment of Alertness Sedation Scale : study with intravenous midazolam. *J Clin Psychopharmacol* 1990 ; 10 : 244-51.
- 8) シンポジウム TTTS に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) の麻酔管理. 第4回胎児治療学会抄録集. 2006. p. 38-9.
- 9) Peng PWH, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. *Anesthesiology* 1999 ; 90 : 576-99.
- 10) Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Lewi LE, Marcus MA, Jani JC, Missant C, et al. Remifentanyl for fetal immobilization and maternal sedation during fetoscopic surgery : a randomized, double-blind comparison with diazepam. *Anesth Analg* 2005 ; 101 : 251-5.
- 11) 村越 毅. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー治療の遠隔成績. *小児外科* 2004 ; 36 : 1551-6.

ABSTRACT

Anesthesia Management for Fetoscopic Treatment of Twin-to-Twin Transfusion Syndrome

Yasuhiro MORIMOTO, Manabu YOSHIMURA,
Hanayo ORITA, Hiroaki MATAYOSHI,
Daisuke NAGAMIZO, Takefumi SAKABE,
Masahiko NAKATA*

Department of Anesthesiology-Resuscitology and

* *Perinatal Care Center, Yamaguchi University School of Medicine, Ube 755-0067*

Background : The fetoscopic laser coagulation of the vascular anastomoses on the monochorionic placenta for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) has recently been shown to be effective. There have been few reports on the anesthetic techniques used for the fetoscopic laser coagulation. We report cases in which midazolam and fentanyl were used for the anesthetic management of the fetoscopic laser coagulation.

Methods : Twenty-two healthy (ASA I · II) women in the second trimester of pregnancy, carrying twins and scheduled for the fetoscopic laser coagulation for TTTS, were included. Midazolam 1 mg and fentanyl 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ were infused intravenously before insertion of urethral catheter. Thereafter, fentanyl was infused at a rate of 2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg} \cdot \text{hr}^{-1}$ lidocaine (1%, 5 ml) was

administered locally.

Results : The procedure was performed successfully in 21 of 22 cases with acceptable pain. In one case, general anesthesia was necessary because the pain was not controlled. Maternal respiratory rate and end-tidal CO_2 remained stable during the procedure. No patient had the respiratory rate below 10 breaths $\cdot \text{min}^{-1}$.

Conclusions : Continuous fentanyl infusion with midazolam provided acceptable maternal analgesia and sedation during endoscopic treatment of TTTS. Careful titration with simulation of fentanyl concentration and respiratory monitoring enable safe and effective anesthesia management.

key words : twin-to-twin transfusion syndrome, fetoscopic laser photocoagulation, fentanyl

クリニカルカンファレンス6 胎児治療の最近の進歩

1) 子宮内シャント術による胎児胸水の治療

座長：国立成育医療センター
千葉 敏雄

国立病院機構長良医療センター
高橋雄一郎

東京女子医科大学
松田 義雄

対象疾患

胎児胸水は12,000妊娠に1の割合で発症するといわれている¹⁾。原発性と続発性に分けられる。原発性胸水は、おもに胸水の成分がリンパ球であるため「先天性乳び胸」ともいわれている。長期間の進行する胸水貯留例では圧迫による肺低形成や、胸腔内圧上昇による心不全を来すため、胎児水腫が進行し、縦隔が圧排されるために羊水過多が進行し²⁾(図1)、早産の原因となると推察されている。胎児水腫を伴った妊娠32週未満の出生児における死亡率は約90%と報告され³⁾、本病態が持続すると明らかに児の予後が不良であり¹⁾、胸水除去の適応となる。しかし一方で22%の症例で自然寛解例が報告されている⁴⁾。そのため、早い妊娠週数では、超音波検査を頻回に行いその貯留の程度や全身の病態の把握に努め、適応の判断は慎重になされるべきである。事前に胸腔穿刺を行っても再度貯留してくるような進行性の場合にシャント術の適応となる。また原発性胸水のみならず肺分画症、先天性肺嚢胞性腺腫様奇形(CCAM)などの肺の占拠性病変においても有効例が報告されている⁵⁾。妊娠33~35週以降¹²⁾であれば、基本的には娩出による新生児管理が勧められる。また胎胞脱出例などの重症切迫早産例や、重篤な母体合併症例での施行は危険である。

続発性胸水貯留は、心奇形、不整脈、血液型不適合、感染症(PB19感染、CMV感染)、染色体異常(21 trisomy, Turner 症候群)などが原因としてあげられる。これらの疾患に対して胸水を取り除くことは根本治療につながらないため慎重な鑑別が必要となる。

シャント術の歴史

1986年に初めて持続のシャント術が報告された⁷⁾。その後1990年には Nicoleides et al が適応を(1)巨大肺嚢胞もしくは、胸水が貯留し、加えて(2)胎児水腫、(3)羊水過多、(4)著明な肺低形成のどれかを認める症例とし、51例の手術例を報告した⁶⁾。結果は胎児

The Thoraco-amniotic Shunting for Fetal Progressive Chylothorax

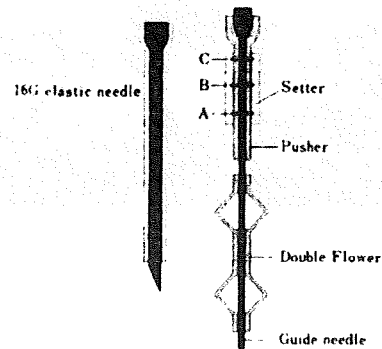
Yuichiro TAKAHASHI

Department of Fetal-maternal Medicine, National Hospital Organization, Nagara-medical Center, Gifu

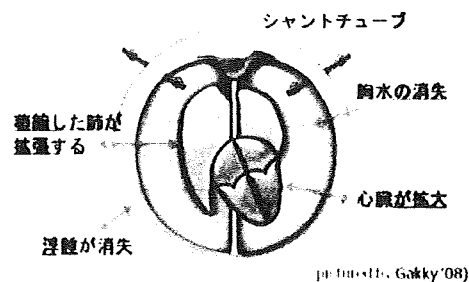
Key words : Fetal therapy · Thoraco-amniotic shunting · Hydrops fetalis · Pleural effusion · Chylothorax



(図1) 胎児超音波による乳び胸の診断のポイント



(図2) 本邦オリジナルのシャントチューブの解説図(八光, 東京)



(図3) シャントチューブ挿入とその後の効果に関するシエマ

水腫(皮下浮腫)のなかった胎児胸水13例では全例生存(100%)し、胎児水腫があった場合には12/21例(57%)で生存した。カテーテルはダブルピッグテールカテーテル⁹⁾であり、欧米で現在も用いられている。2007年の総説では、事前穿刺を行わず、シャント術を施行した胎児水腫合併例においては生存率が61/100(61%)、一回穿刺を行った後の再貯留を確認した胎児水腫合併例では24/36(67%)の生存率であったと報告され、後方視的解析ではあるが一定の効果が示された⁹⁾。

本邦では千葉らの当時の国立循環器病センターのグループによって、胎児閉塞性尿路障

害の治療のために本邦オリジナルのダブルバスケットカテーテル(八光, 東京)が開発され、胸水症例にも応用されるようになった(図2, 3)⁹⁾。宮下は、妊娠33週未満での早産例では予後不良であったとしている(全生存率6/12, 50%)⁹⁾。1996~2003年までの日産婦周産期委員会報告では治療により胎児の状態が軽快した割合を75%(21/28)と報告している¹⁰⁾。これらの登録結果を踏まえ、2005年には胎児胸腔-羊水腔シャントチューブ留置術が3年間の時限付きで高度先進医療として認められた。この期間における本邦での治療成績は現時点では明らかではないが胎児治療学会(事務局:川鱈)における仮調査の結果では、2002年から2006年までのシャント術施行例の生存率は46.73(63%)という現状がある。しかし本期間に5例以上施行した施設は7施設であり、症例は分散し、なおかつ限られた施設で行われる傾向が浮き彫りになっている。また対象、手技などが施設ごとに異なるなどの問題もあり、この結果が本邦の成績とは言えず、今後の慎重な解析が待たれている。

治療の実際

胎児の大量胸水、肺圧迫、胎児水腫(皮下浮腫、心嚢液、腹水)などを認めたら本疾患を疑い(図1)、胎児循環の評価をする。そのうえで胸腔穿刺を行い、胸水の性状を調べ、リ

(表1) 当科における胎児胸水症例の臨床背景(2005.3～2007.12)

| 症例 | 診断 | 皮下浮腫 | 初回穿刺(週) | シャント(週) | 胎児水腫改善 | 羊水除去 | 出生(週) | 出生体重 | 転帰 | 特記事項 |
|----|------|------|---------|---------|--------|------|-------|-------|----|--------------------|
| 1 | 乳び胸 | 有 | 30 | 33 | 無 | 必要 | 35 | 2,482 | 生存 | シャント不全 |
| 2 | 乳び胸 | 有 | 31 | 32 | 有 | 必要 | 34 | 2,070 | 生存 | Mirror 症候群 |
| 3 | 乳び胸 | 有 | 30 | 31 | 有 | 不要 | 34 | 2,167 | 生存 | |
| 4 | 乳び胸 | 有 | 26 | 26 | 無 | 必要 | 31 | 1,130 | FD | hygroma, 低アルブミン |
| 5 | 乳び胸 | 有 | 32 | 32 | 無 | 不要 | 34 | 1,474 | ND | 循環虚脱, UAEDV |
| 6 | 乳び胸 | 無 | 24 | 25 | — | 不要 | 26 | 960 | FD | シャント不全 |
| 7 | 乳び胸 | 有 | 30 | 31 | 有 | 必要 | 34 | 2,324 | 生存 | |
| 8 | 乳び胸 | 有 | 26 | 28 | 有 | 必要 | 33 | 1,793 | ND | 漏出過多(疑) 肺低形成 |
| 9 | 乳び胸 | 無 | 20 | 不要 | — | 不要 | 38 | 2,628 | 生存 | 抗核抗体陽性 |
| 10 | 乳び胸 | 有 | 29 | 不要 | 有 | 不要 | 37 | 2,582 | 生存 | 21トリソミー |
| 11 | 乳び胸 | 無 | 33 | 不要 | — | 不要 | 39 | 3,019 | 生存 | |
| 12 | 胎児炎症 | 有 | 30 | 適応外 | 無 | 不要 | 30 | 1,715 | 生存 | 胎児炎症(感染), 脳障害 |
| 13 | 不明 | 有 | 施行せず | — | — | 不要 | 19 | 315 | FD | 初診時胎内死亡 |
| 14 | CCAM | 有 | 施行せず | — | 無 | 不要 | 20 | 230 | FD | 腹水有り |

FD:胎内死亡 ND:新生児死亡 UAEDV:臍帯動脈拡張末期血流途絶 CCAM:congenital cystic adenomatoid malformation

ンパ球が約80%を越えれば先天性乳び胸であると診断される⁷⁾。穿刺後には切迫早産の管理に注意しつつ、超音波検査を頻回に行い、胸水再貯留の有無を判定する。再貯留がない場合には治療は終了で予後は良好である。1週間以内に貯留してくる症例は、進行性と判断され、シャント術の適応となる(図3)。麻酔後、超音波ガイド下に、エラストー注入穿刺針16Gを穿刺し、胎児胸腔内に到達させる。続いて胎児用シャントチューブ(内覆化カテーテル)を挿入し、先端についているダブルバスケットカテーテルを胎児胸腔と羊水腔をつなぐように留置することで、胸水が持続的に羊水腔にドレナージされる。留置が成功すれば胸水は直ちに消失していくが、漏出量が多い場合は、ゆっくりと消失する。胎児の循環パラメータは改善し、数日後には皮下浮腫なども消失していく(図3)。また、チューブが機能しない場合(漏出量が多い、もしくは閉塞)には翌日の超音波検査でも、胸水の貯留は改善していない事が多い。

当院での胎児胸水症例の転帰についてまとめた(表1)。途中からシャントが効かなくなる例や、浮腫や胸水は消失するものの循環血液量が減少する症例、一回穿刺のみでの寛解例、穿刺が不要であった軽症例などを経験している。

合併症

起こりうる合併症としては早産⁸⁾、羊水腔内カテーテル脱落、まれではあるが、胎児穿刺部出血¹¹⁾¹²⁾、胎児機能不全、前期破水、子宮内感染、胎児胸腔内カテーテル脱落などがあげられる。手術の有益性、手技内容とともにこれらの合併症が起こりうる点も、事前に十分に説明をしておく必要がある。

展望と課題

本邦においてはオリジナルのシャントチューブが未承認であるという問題点もあり、医学的なエビデンスの構築が急がれている。そこで2008年4月より成育医療センターの左合らによる厚生労働科学研究「重症胎児胸水に対する胎児胸腔—羊水腔シャント術」という二年間の前方視的多施設共同研究がスタートした。シャント治療の有効性、安全性確認を目的としており、世界的には類をみない。2年後に、本試験の解析から本邦独自のシャントチューブが承認され、胎児治療の有効な手段として広く認められれば、シャント術という胎児治療はまた一歩、しかも確実に進歩し、多くの胎児、その家族に光を当てることになろう。また同時に忘れてはならないのは、本治療がすべての症例で有効ではない事実であり、今後の検討課題でもある。

今まさに子宮内シャントチューブによる胎児胸水の治療は、過去の歴史の礎のもとに、次のステップに移行しようとしている。

共同研究者：岩垣重紀，西原里香，津田弘之，木越香織，川鱈市郎

《参考文献》

1. Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, et al. Primary fetal hydrothorax : natural history and management. *J Pediatr Surg* 1989 ; 24 : 573—576
2. 宮下 進. 胎児胸腔—羊水腔シャント術後患者の転帰. *小児外科* 2004 ; 36 : 1477—1481
3. Weber AM, Philipson EH. Fetal pleural effusion : a review and meta-analysis for prognostic indicators. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79 : 281—286
4. Aubard Y, Derouineau I, Aubard V, Chalifour V, Preux PM. Primary fetal hydrothorax : A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn Ther* 1998 ; 13 : 325—333
5. Hayashi S, Sago H, Kitano Y, Kuroda T, Honna T, Nakamura T, Ito Y, Kitagawa M, Natori M. Fetal pleuroamniotic shunting for bronchopulmonary sequestration with hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 28 : 963—967
6. Nicolaidis KH, Azar GB. Thoraco-amniotic shunting. *Fetal Diagn Ther* 1990 ; 5 : 153—164
7. Seeds JW, Bowes WA Jr. Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters. *Obstet Gynecol* 1986 ; 68 : 577—580
8. Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, Klumper FJ, Oepkes D. Isolated fetal hydrothorax with hydrops : a systematic review of prenatal treatment options. *Prenat Diagn* 2007 ; 27 : 893—899
9. 千葉喜英. 胎児医療の現状と将来. *産婦人科治療* 2001 ; 841—849
10. 千葉喜英. 胎児治療の進歩. *日産婦誌* 2006 ; 58 : N107—N109
11. Sepulveda W, Galindo A, Sosa A, Diaz L, Flores X, de la Fuente P. Intrathoracic dislodgement of pleuro-amniotic shunt. Three case reports with long-term follow-up. *Fetal Diagn Ther* 2005 ; 20 : 102—105
12. Smith RP, Illanes S, Denbow ML, Soothill PW. Outcome of fetal pleural effusions treated by thoracoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 ; 26 : 63—66

原 著

シングルポート法による胎児鏡下バルーン気管閉塞術

—妊娠羊を用いた実験的検討—

奥山 宏臣*, 窪田 昭男*, 川原 央好*, 長谷川利路*
 上野 豪久*, 渡邊 高士*, 森下 祐次*, 阪 龍太*
 香河 清和**, 小野 理恵**, 白井 規朗***

要 旨

【目的】近年、最重症の先天性横隔膜ヘルニアに対して、胎児鏡下バルーン気管閉塞術の有用性が報告されている。しかしその臨床応用にあたっては、胎児鏡下手術に習熟して母体ならびに胎児の安全性を確保することが必要不可欠である。今回我々は、羊胎仔に対してシングルポート法による胎児鏡下バルーン気管閉塞術を行い、その安全性や技術的側面について検討した。

【対象および方法】妊娠110日前後の羊5頭を対象として、全身麻酔下に開腹し、5mmポートを子宮内に挿入した。このポートより鉗子口付きの胎児鏡を胎仔気管内に挿入し、離脱型バルーンを留置した。手技の終了後に母獣を麻酔より覚醒させ、胎仔の生存を確認した。術後妊娠を継続し、1週間後に胎仔肺を取り出してバルーンによる気管閉塞効果を評価した。

【結果】胎児鏡の視野は羊水腔内でも良好であり、全例でバルーンを気管内に留置することができた。術中の合併症はなく、5頭全例で術後胎仔の生存を確認できた。5頭中2頭では術後1週間妊娠を継続でき、うち1頭では腫大した肺と腹水を認め、バルーンによる気管閉塞効果が確認できた。

【まとめ】本実験により、シングルポート法による胎児鏡下バルーン気管閉塞術が技術的には実施可能であることが示された。また、妊娠羊を用いた本実験系は、臨床応用に向けた胎児鏡手技の習熟に有用と考えられた。

索引用語：先天性横隔膜ヘルニア，胎児治療，胎児気管閉塞術，胎児鏡

I はじめに

高頻度人工換気や一酸化窒素吸入といった呼吸循環管理の進歩により、先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の治療成績は改善している¹⁾²⁾。しかし、高度肺低形成例の救命は今なお困難であり、最近の小児外科学会の集計でもその死亡率は25%と、他の新生児疾患に比べて高値である³⁾。一方、最新のMRIや超音波診断機器による正確な出生前の重症度評価を背景として⁴⁾⁵⁾、救命困難が予測される胎児に対しては、気管を一時的に閉塞して肺成熟を促す胎児治療の可能性が検討されてきた⁶⁾⁷⁾。原理的

には胎児期に産生される肺液の流出を阻止することにより肺内圧を高めて肺の成長を促すもので、これまでに種々の方法が試みられてきた。子宮を切開して直視下に胎児気管を結紮する方法⁸⁾や、胎児鏡下手術による気管のクリッピング⁹⁾などの臨床例が報告されているが、いずれも手術侵襲が大きく治療成績は期待されたほどではなかった。一方、経皮的シングルポート法による胎児鏡下バルーン気管閉塞術は、母体の開腹や子宮切開を必要としない低侵襲な術式としてその効果が期待され、主に欧州を中心として、臨床応用も試みられている¹⁰⁾¹¹⁾。しかし、胎児鏡下手術を始めるにあたっては、羊水中での手術操作といった従来の鏡視下手術とは異なった技術が必要となる。そこで本研究では、シングルポート法による胎児鏡手技を習得するにあたって、妊娠羊を用いた実験モデルのトレーニングシステムとしての有用性につい

* 大阪府立母子保健総合医療センター小児外科
 (〒594-1101 和泉市室堂町 840)

** 同 麻酔科

*** 大阪大学小児外科