

図1 色素注入のための準備が完了した状態

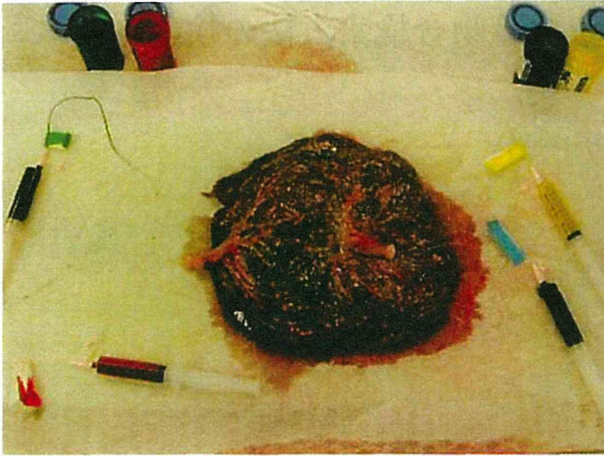


図2 症例1 色素注入胎盤

血管吻合遺残を認め、AA吻合1本、VV吻合1本を認めた。

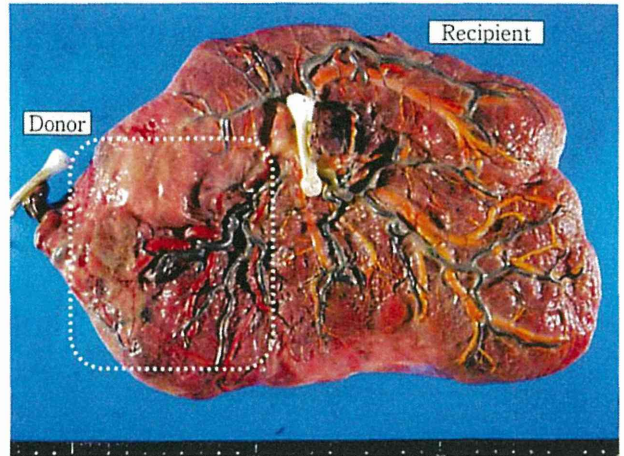
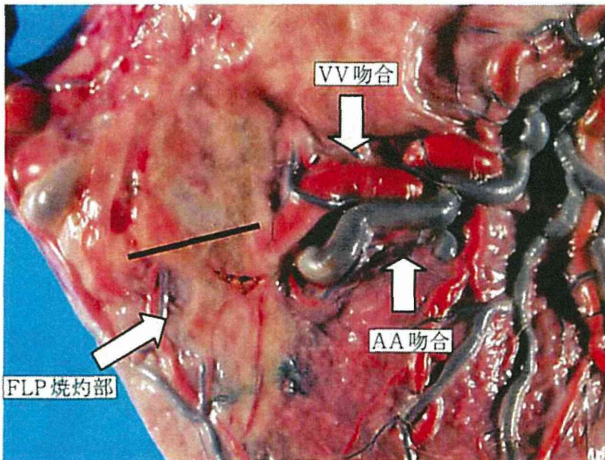


図3 症例1 図2の点線部の拡大写真

FLP焼灼部ではフィブリン沈着のため深部の血管の状態が明らかではない。



塩水にて洗浄し血管内の凝血塊を取り除き、たこ糸でチューブを固定する(図1)。我々は酸素飽和度に応じて静脈には暖色系の色素(黄, 赤), 動脈には寒色系(緑, 青)の色素を用いている。暖色→寒色の順で、供血児の静脈に赤, 動脈に緑, 受血児の静脈に黄, 動脈に青の色素を注入し、臍帯クランプで臍帯の端を止める。胎児面より観察して血管吻合のタイプ、数、太さ等を記載する。Arterio-venous (AV) 吻合の場合、血流の向きによる分類も加えて記載する。この場合、吻合の方向が供血児(donor)から受血児(recipient)方向であればAVDR、これと逆方向であればAVRDとしている。

写真撮影後に、胎盤をホルマリン固定し、組織標本を作製する。組織学的検索では通常の組織所見に加えて、実質内の吻合血管を確認する。吻合血管では以下の組み合わせで同一血管内に色素を認める: arterio-arterial (AA) 吻合 - 青と緑, veno-venous (VV) 吻合 -

赤と黄, AVDR - 緑と黄, AVRD - 青と赤。

②樹脂注入法

色素の代わりに4色の樹脂(Batson's No17 Plastic replica and corrosion Kit. Polysciences, INC PA)を用いる。4Frのチューブでは内圧が高くなり樹脂注入が困難になるため、代わりにスポイトの先端を切ったものを用いる。写真撮影後はタッパーウェアに保存し、翌日組織溶解液(Maceration solution)を注ぐ。組織が溶ける3、4週間後に水洗して鋳型として残った血管構築を観察する。

③色素樹脂併用法

まず、①と同様の方法で4色の色素を注入し胎盤胎児面から血管吻合を検索する。その次に②の方法で同じ配色の樹脂を追加注入し鋳型を作成する。

結果

1. 色素注入法(症例1)

AA吻合と考えられる血管1本、VV吻合と考えられる血管1本を認めた(図2)。しかしながら、FLP焼灼部では深部の血管吻合の状態が明らかではなかった(図3)。同部位は組織学的には絨毛膜下に厚いフィブリン沈着がみられ、その深部にVV吻合を認めた。しかしながら、これが三枝病変なのか真の深部吻合であるのか明らかではなかった。(図4)

2. 樹脂注入法(症例2)

胎盤表面からの中等度の太さのAA、VV吻合を1本ずつ、AVDR吻合2本を認めた(図5)。組織融解後、さらに深部のAVRD2本が明らかになった(図6)。

3. 色素樹脂併用法(症例3)

胎盤表面からは6本のAVDR、2本のAVRDを認めた(図7)。色素注入により、図8のような微細な血管吻合の検索が可能となった。さらに、組織溶解後、胎盤表面からは無血管野と思われた部位に、まれと考えられる深部のAA吻合を認めた(図9、10)。

図4 症例1 図3棒線部の組織像

羊膜上皮(A)は変性し、絨毛膜直下には厚いフィブリン(F)沈着を認めた。深部には血管吻合遺残と考えられる静脈(V)を認めた。

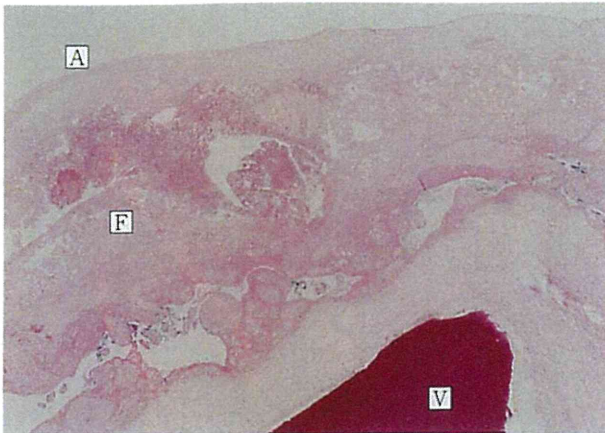


図6 症例2 樹脂注入胎盤の胎盤組織融解後さらに深部のAVRD 2本を認めた。

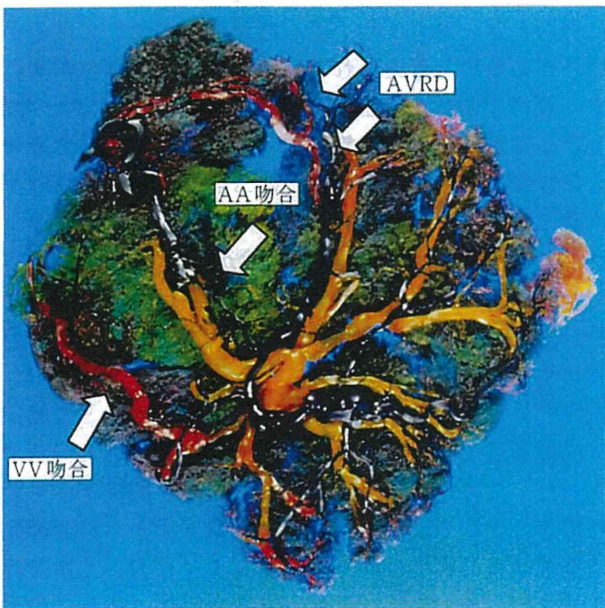


図5 症例2 樹脂注入胎盤の組織融解前

血管吻合遺残を認め、AA吻合1本、VV吻合1本、AVDR 2本を認めた。

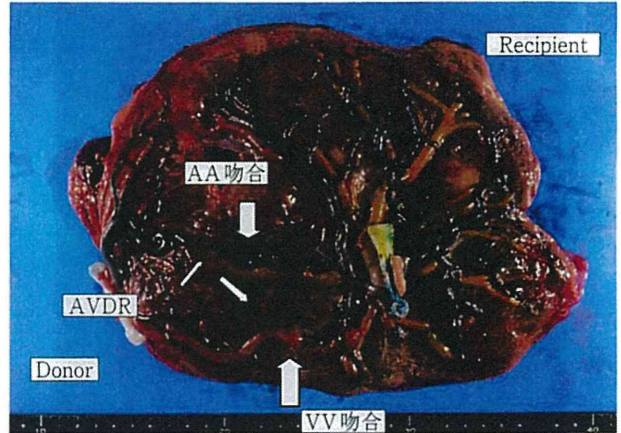
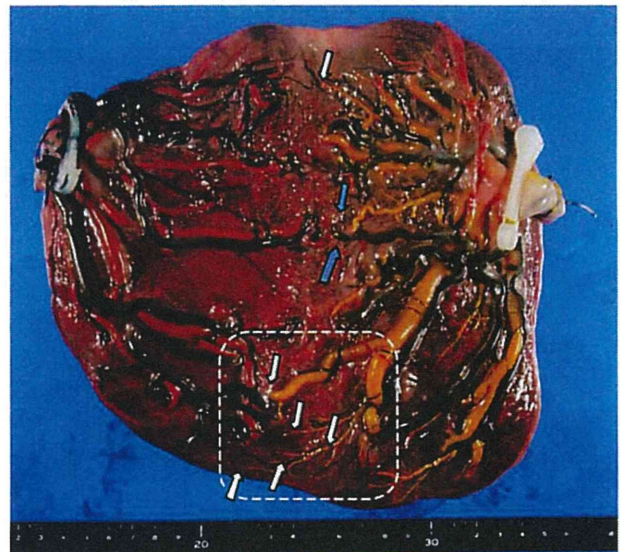


図7 症例3 色素樹脂併用胎盤 組織融解前

胎盤表面から6本のAVDR (白矢印)、2本のAVRD (青矢印)を認めた。



考察

胎児臍帯動脈は胎盤に達すると絨毛膜板内を絨毛膜動脈となって放射線状に分岐した後、末端絨毛内で動脈・毛細血管・静脈系を形成する。一絨毛膜性双胎胎盤では1枚の絨毛膜を共有しており、双胎それぞれの血管はこの1枚の絨毛膜の中で分岐し、相互に吻合する。吻合形式には2種類あり、1つは絨毛膜板内での血管の直接吻合で、これには動脈・動脈吻合、静脈・静脈吻合がある。もう1つは末端絨毛を介して一方の児の動脈が他方の児の静脈へ還流する動静脈吻合である。いずれの血管吻合でも両児の血液は相互に混じり合う^{2) 3)}。

最初の双胎胎盤の血管吻合検索は1751年にSmellie

が報告し⁴⁾、その後、1800年代にはSchatzが大規模な双胎胎盤の研究を行い、今日知られている血管吻合パターンを分類・整理した⁴⁾。1970年にSutherland Jらがミルクテストを報告し⁵⁾、1983年にRobertson EGらが色素注入法を確立した⁶⁾。現在、主な血管吻合検索法としては、生理食塩水注入法、色素注入法、樹脂注入法、造影剤注入法がある²⁾。当センターでは、被爆や設備上の問題から造影剤注入法は行っておらず、色素注入法・樹脂注入法を中心に行っている。我々は2006年1月～2011年10月に計140件の血管吻合検索を行った。このうち、114件が樹脂注入法 (MD 112例, monochorioic monoamniotic 1例, monochorionic

図8 症例3 図6点線部の拡大
色素注入により、微細な血管吻合が認められた(矢印)。

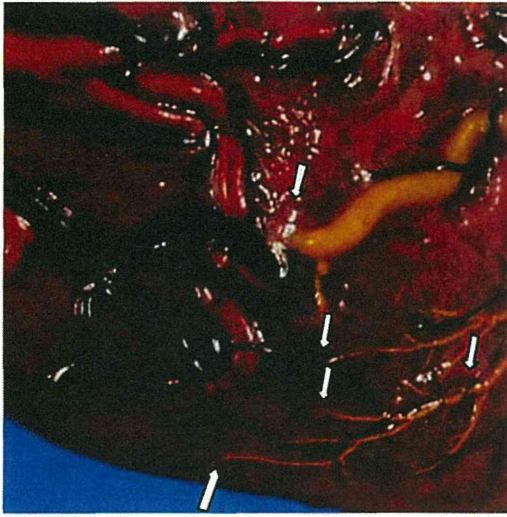
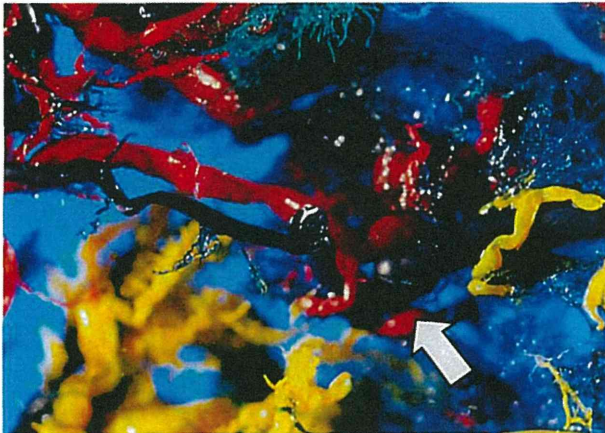


図10 症例3 図8点線部の拡大
深部AA吻合を認める。

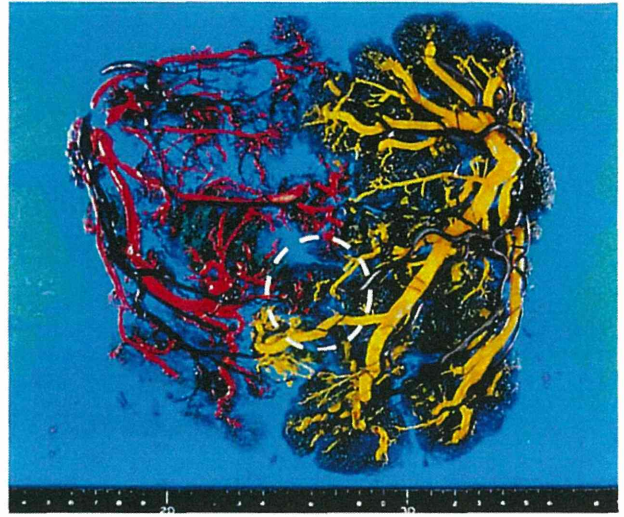


triamnionic 1例)で26件が色素注入法(MD 26例)である。

これらの血管吻合検索により、TTTSやTAPSの病態が徐々に明らかになっている^{7) 8)}。また、従来の3つの血管吻合(AA吻合, VV吻合, AV吻合)以外の血管吻合パターンも発見されている。Wee LYらは樹脂注入法により2種類の新たな深部のAV吻合パターンを見出した⁹⁾。さらに、今回我々は症例③のように胎盤表面からは同定できない、いわゆる深部に存在するAA吻合を見出した。これらの検索は多胎妊娠の病態を理解する上で役立つだけでなく、FLPの治療効果判定、治療成績向上のためにも有益と考えられ、より精度の高い血管吻合検索法の追及は重要である。

表1にまとめたように、色素注入法は胎盤胎児面からの血管吻合検索に優れており樹脂注入法に比べてはるかに細かい血管まで観察できることが明らかになっ

図9 症例3 色素樹脂併用胎盤 組織融解後
組織溶解後、胎盤表面からは無血管野と思われた部位に、いわゆる深部に存在するAA吻合を認めた(点線)。



た。これは用いた色素液の粘稠度が樹脂に比して格段に低いこと、および粒子径も血球成分に比してはるかに小さいためと考えられた。また、組織標本の作製により組織学的検索・血管吻合の証明が可能であった。しかしながら、治療修飾の加わった部や深部の血管吻合の詳細を明らかにすることができなかった。樹脂注入法では立体構造の検討が可能であったが、色素注入法に比して小径血管吻合の検索が十分にできなかった。今回新たに行った色素樹脂併用法は微細な血管吻合、深部血管吻合双方の検索に優れており、血管吻合検索法としては最も精度が高いと考えられた。しかし、最終的には樹脂を注入し、組織を融解することで組織学的検索法を行えなくなるのは樹脂注入単独と同様であった。このため、臨床経過より組織学的検索が必要な場合は適切ではない。また、胎盤表面から推測困難な深部吻合の頻度は低く、当センターにおいて樹脂注入法を行った115例のうち、組織融解後に新たに深部の血管吻合が見出されたのは2例に過ぎなかった。今回の検討およびこれまでの経験より、表1のように各血管吻合検索法の適用症例をまとめた。また、週数が早く血管の細い胎盤では、樹脂を注入しても組織融解時に鑄型となる血管が破損してしまい血管吻合の観察が困難な場合が多く、この点にも留意する必要がある。双胎胎盤であっても単胎胎盤と同様に、母体基礎疾患の有無、周産期合併症の有無、分娩形式など個々の胎盤のおかれた状況は様々であり、総合的に判断し最適な血管吻合検索法を選択することが重要である。

結語

TTTSやTAPSなどの発症機序はいまだ不明な点が多く、その病態を理解するために血管吻合検索は有用である。血管吻合検索においては、色素樹脂併用法が

表1 各血管吻合検索法の長所と短所

	長所	短所	適用症例
生食注入	比較的容易に行える。 血行動態に即した検索が可能。観察後直ちに標本作製が行える。	微小な血管吻合・AV吻合の同定が困難。 繰り返すうちに、動脈・静脈の同定が困難になる。	①損傷の強く色素・樹脂注入が困難な胎盤。 ②遺伝子解析などのため検体採取が必要。
色素注入	胎盤表面からの微細な血管吻合の同定が可能。 末端絨毛内での動静脈吻合の確定が組織学的に可能。	立体構造の検索ができない。	③絨毛膜羊膜炎や常位胎盤早期剥離などが疑われ組織学的検索が必要。 ④未治療の TTTS・TAPS。 ⑤FLP 治療後で血管吻合遺残が疑われる。
樹脂注入	組織融解により深部の血管吻合検索も可能。	胎盤実質の病理組織学的検索を行うことができない。 胎盤表面からの微細な血管吻合の同定が難しい。 人手がかかる。	
色素+樹脂	胎盤表面からの微細な血管吻合の同定が可能。 組織融解により深部の血管吻合検索が可能。	胎盤実質の病理組織学的検索を行うことができない。 人手がかかる。	④・⑤で色素注入法を施行しても血管吻合が明らかではなかった場合。

最も検査精度が高く、特に、色素注入法で血管吻合が明らかでない場合は樹脂の併用が望ましい。しかしながら、樹脂注入法を施行することで組織所見の確認が困難となってしまうため、組織学的検討が必要な場合は色素注入法にとどめておくことが重要であり、症例に応じた検索方法の選択が必要である。

文 献

- 1) 松岡 健太郎. 多胎妊娠胎盤における血管吻合の検索. 病理と臨床 2008 ; 26 : 406-410
- 2) Benirschke K, Kaufmann P, Baergen RN : Vascular Anatomy of Twin Placentas. Pathology of the Human Placenta fifth edition. New York : Springer, 893-902
- 3) 石井 桂介, 左合 治彦, 高橋 雄一郎. 胎盤吻合血管. Japan fetoscopy group. 一絨毛膜双胎. メジカルビュー社(東京), 2007 : 98-113
- 4) Strong SJ, Corney G : The Placenta in Twin Pregnancy. Oxford : Pergamon Press : 1967
- 5) Sutherland J, Coen R. Placental vascular communications between twin fetuses. A simplified technique for demonstration. Am J Dis Child 1970 ; 120 : 332-3
- 6) Robertson EG, Neer KJ. Placental injection studies in twin gestation. Am J Obstet Gynecol 1983 ; 147 : 170-4
- 7) Bermudez C, Becerra CH, Bornick PW. Placental types and twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 489-494
- 8) Lopriore E, Deprest J, Slaghekke F et al. Placental characteristics in monochorionic twin with and without twin anemia-polycythemia sequence. Obstet Gynecol 2008 ; 112 : 753-8
- 9) Wee LY, Taylor M, Watkins V et al. Characterisation of deep arterio-venous anastomoses within monochorionic placentae by vascular casting. Placenta 2005 ; 26 : 19-24

Placental injection studies in monochorionic diamnionic twin

Yuki Ito^{1)~3)}, Kentaro Matsuoka¹⁾, Satoshi Hayashi²⁾, Makiko Egawa²⁾, Tadao Tanaka³⁾, Haruihiko Sago²⁾Department of Pathology, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan¹⁾,Department of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan²⁾,Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan³⁾

Vascular anastomoses are ubiquitous in monochorionic placenta. An imbalance of interfetal transfusion mediated by anastomoses leads to twin to twin transfusion syndrome (TTTS) and twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). Examination of vascular anastomoses is necessary for study of TTTS and TAPS. Among examinations of vascular anastomoses, however, it is not clarified which way is the best. We injected color dyes and plastic solution together to placenta, first time, and compared to usual ways (only color dyes, only plastic solution). In color injected placenta, microscopic anastomoses seen from placental surface can be examined well. Plastic solution is good for examination of deep anastomoses. In the new way both microscopic anastomoses and deep anastomoses can be examined. We also revealed guideline of examination of vascular anastomoses on situations.

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が施行された 双胎間輸血症候群の予後と予後影響因子の検討

国立成育医療研究センター周産期センター¹⁾ 同臨床研究センター²⁾ 同副病院長³⁾ 同研究所長⁴⁾ 東京小児療育病院小児科⁵⁾

難波由喜子^{1, 5)} 林 聡¹⁾ 松浦 まな¹⁾ 江川真希子¹⁾ 伊藤 裕司¹⁾
久保 隆彦¹⁾ 左合 治彦¹⁾ 斉藤 真梨²⁾ 北川 道弘³⁾ 名取 道也⁴⁾

背景

双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome : TTTS) は、一絨毛膜二羊膜双胎の9~15%に発症し、死亡率4~5割、生存者での神経学的異常は1~2割と報告されている^{1~3)}。欧米の治療グループからの胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (fetoscopic laser photocoagulation : FLP) の治療成績は1990年代から報告があり、その有用性は生命予後・長期予後とも示されている^{3~8)}。

わが国の短期予後については、Japan fetoscopy group から報告されている⁹⁾。4施設合同の6カ月時の予後として、少なくとも1児生存が90.1%、major complication が4.7%であり、日本でも短期予後が良好なことが示された。しかし、日本における長期予後はまだ明らかにされていない。

目的

今回、国立成育医療研究センターでFLP治療を受けた児について調査し、長期予後を明らかにするとともに、予後に関連する因子を明らかにする目的で検討を行った。またFLP後の発達予後の関連因子が、早産出生による未熟性の問題か、TTTSの病態そのものによるものか、FLP後にTTTSの病態が残存しそのためのものか、あるいはそれら以外の要因か、といった可能性についても検討した。

対象と方法

2003年2月~2008年3月に、FLPを95組に施行した。そのうち両児生存は63組、1児生存は20組、両児死亡は12組であり、この生存者146名を対象に2歳以降の発達予後を評価した。発達評価は、5歳以上はWISC-III、3歳6カ月~5歳未満はK-ABC、2~3歳6カ月まではBayley発達検査、新版K式を用いた。結果は、IQ/DQ 80未満、運動障害 (障害歩行も含む)、高度難聴、高度視覚障害のいずれかがあればhandicapありとした。また、その中で特に重症児として、歩行不可能かつIQ/DQ 50未満の大島分類9以下の後遺症を検討した (図1)。

FLPは、院内倫理委員会の承認を受け、両親の同意を得て行った。妊娠16~25週のQuintero分類stage II~IV (2006年からstage Iも適応拡大) のTTTSを適応とした。Quintero分類別施行数はstage I 5組、II 9組、III 71組、IV 10組だった。

全体の傾向から、①Quintero分類、②出生週数、③FLPから出生までの期間、④FLP治療施行週数、⑤FLP時の2児間の推定体重差、⑥供血児・受血児の差と、発達予後との間の関連を調べた。統計解析は、Fisherの正確確率検定、Mann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果

FLP施行後生存した146名中2歳までフォローアップができなかったのは16名 (10.9%) だった。生存146名

中15名(10.3%)にhandicapがあり、うち7名(4.8%)が重症だった。1児生存の生存児20名は全員正常発達だった(表1)。

Handicapの内容は、障害歩行が2名(装具着用で歩行1名・痙性歩行1名)、IQ 70台の境界域知能が3名(うち2名は双子の1組)、軽度知的障害が1名、軽度言語遅滞を伴う広汎性発達障害1名、両側高度難聴が1名だった(表2)。装具歩行の児は、片側下肢の血栓症のためのhandicapだった。境界域知能の児と広汎性発達障害の児は、家族要因や環境要因を考えさせる背景をもっていた。

Handicapをもつ児のうち歩行不能かつIQ/DQ 50未満の重症児7名は、25~37週の出生に広く分布し、受

血児2名、供血児5名だった。重症児の頭部MRIでは、出血を認めたものは25週と27週出生の2名、脳室周囲白質軟化症は受血児の2名だった。また、脳回形成異常を供血児2名に認めた。重症児のFLPは20~23週に施行され、22週が3名、23週が2名とこの辺りの週数に集中していた。

20週台で出生した3名のうち2名は、FLPに先立って羊水除去を既往している症例、FLP後血流改善がなかった症例という、完結した、純粋なFLPの予後とはいえない経過だった。重症児の双子他児の予後は、27週出生の1名のみが言語遅滞で他の6名は問題なかった(表2)。

図1 対象と予後の定義

生存者146名の2歳以降の発達予後を評価し、IQ/DQ 80未満、運動障害(障害歩行も含む)、高度難聴、高度視覚障害のいずれかがあればhandicapありとした。その中で、歩行不能かつIQ/DQ 50未満の後遺症を重症として検討した。

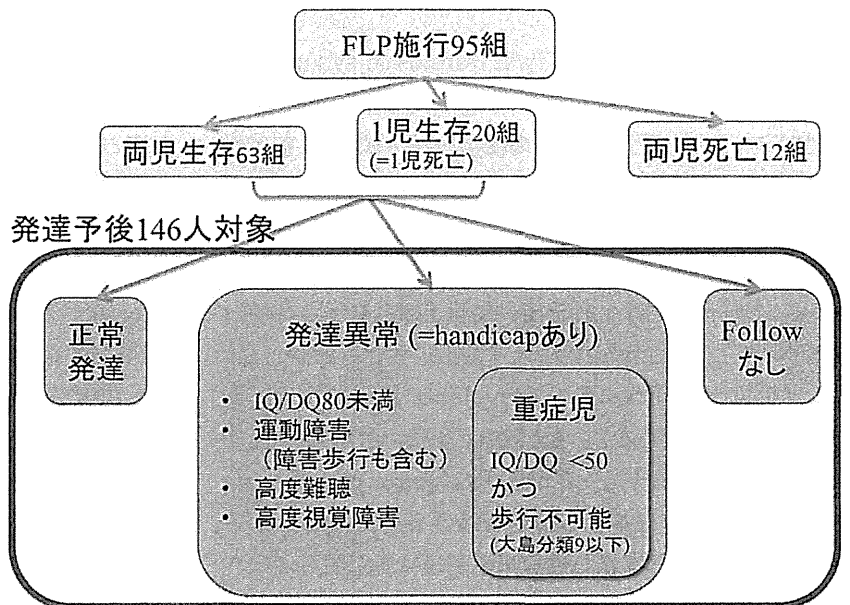


表1 発達予後の結果

146名中2歳までフォローアップできなかったのは16名(10.9%)だった。生存146名中15名(10.3%)にhandicapがあり、うち7名(4.8%)が重症だった。1児生存の生存児20名は全員正常発達だった。

	予後	受血児(人)	供血児(人)	合計人数
2児生存	正常児	50	45	95 (65.1%)
	handicapあり(重症以外)	3	5	8 (5.5%)
	重症 (大島9以下)	2	5	7 (4.8%)
	フォローなし	8	8	16 (10.9%)
1児生存	生存児正常	16	4	20 (13.7%)
	handicapあり	0	0	0 (0%)
	フォローなし	0	0	0 (0%)
	合計(人)	79	67	146 (100%)

予後影響因子の検討 (表3)

■ Quintero分類

TTTSの重症度と発達予後との間に関連はなかった。

■ 出生週数

Handicapをもつ児は、20週台出生19名中6名、出生週数中央値34週3日以上70名中6名だった。また重症児は、20週台に3名、37週以上出生55名中2名だった。

表2 handicapの内容(上)と重症児の概要(下)

障害内容		出生週数	出生体重	特記事項
障害歩行	①	27w3d	851g	装具歩行(片側下肢重症血栓症のため) PVL(装具なく歩行可能だが痙性歩行)
	②	36w3d	1986g	
境界域知能(IQ 70台)	③	34w3d	1622g	③④は同胞・家族要因?
	④		1782g	
	⑤	36w4d	2406g	
知的障害(軽度)	⑥	27w3d	510g	
広汎性発達障害・言語遅滞	⑦	28w3d	1230g	環境・家族要因?
両側高度難聴	⑧	30w2d	960g	

障害内容		出生週数	出生体重	退院時MRI所見	受血児 供血児	FLP施行週数 2児体重差	特記事項	双胎他児 の発達
歩行不能 IQ/DQ < 50 (大島分類9以下)	①	25w0d	366g	脳室内出血 ・実質出血	D	23w2d 50%	羊水除去既往 破水し帝切	正常
	②	26w4d	414g	大脳萎縮・ 髄鞘化遅延	D	22w4d 48%	血流改善なく 帝切	正常
	③	27w3d	920g	PVL・小脳出血	R	20w4d 42%	絨毛膜下血腫 ・胎児貧血	言語 遅滞
	④	30w5d	1058g	脳回形成異常	D	22w3d 41%	破水・子宮収縮 のため帝切	正常
	⑤	32w2d	2130g	PVL	R	23w2d 30%	PROM のため帝切	正常
	⑥	37w0d	1858g	脳回形成異常	D	22w1d 48%		正常
	⑦	37w0d	2248g		D	21w3d 23%		正常

R: 受血児, D: 供血児, PVL: 脳室周囲白質軟化症

表3 予後影響因子

	因子	発達予後との 関連	重症児との 関連
(1)	Quintero分類	— (P=0.80)	—
(2)	出生週数	有 (P=0.027)	— (P=0.083)
(3)	FLPから出生までの期間	— (P=0.081)	有 (P=0.033)
(4)	FLP治療施行週数	— (P=0.81)	— (P=0.086) (20-23wに集中)
(5)	FLP時の推定体重差	— (P=0.34)	— (P=0.085)
(6)	供血児・受血児との関連	— (P=0.16)	— (P=0.24)

今回の検討では、handicapのある児と出生週数に関連があった ($p = 0.027$) が、重症児と出生週数の間には有意な関連はなかった ($p = 0.083$)。

③ FLP から出生までの期間

Handicapをもつ児は、FLPから5週以内に出生した8名のうち3名(重症児2名)、16週以上経過した32名中4名(重症児1名)に存在した。FLPから出生までの期間とhandicapをもつ児とに関連はなかった ($p = 0.081$) が、重症児との間には関連を認めた ($p = 0.033$)。

④ FLP 施行時期

Handicapの有無 ($p = 0.81$)、重症 ($p = 0.086$) との間に関連を認めなかった。重症児7名は20~23週のFLP施行(76名)に集中していた。

⑤ FLP 時の双胎間の推定体重差

体重差は0~64%に分布し、中央値は34%と全体に体重差を認めていた。今回の結果では、体重差があっても発達予後・重症度とも予後に影響を与えなかった(各々 $p = 0.33$, $p = 0.085$)。

⑥ 供血児・受血児との関連

重症児7名のうち5名が供血児であったが、発達予後・重症度とも、予後に影響を与える因子とはならなかった。

考察

FLP治療後生存児146名中、handicapのある児は15名、そのうち重症後遺症は7名だった。これは、生存児のうちの10.2%(重症児4.8%)にあたる。欧米からの報告では、2歳以上での予後は、9.1~15.4%の児のhandicapを報告しており、同等の予後が得られていた。

個々の合併症児をみると、20週台出生でhandicapをもつ児に、SGA (small for gestational age infant) が強い児や血栓症²⁾ から状態不良となった児もあり、元々のTTTSの病態・双胎の環境をもちながらの未熟児出生が予後に影響している症例が存在した。また、家族要因や環境要因による遅滞・発達障害を疑わせるものも存在し、FLP後の予後の前に、双胎やTTTSの自然歴での予後が議論となる例もあった。重症児では、羊水除去を先行して行っている児や、FLP後の血流改善がなかつ

た児が早産出生となっているものが存在し、TTTSの治療選択・病態が関連しているものがいた。また、脳回形成異常をきたしている児が2名おり、TTTSの病態が胎児脳に影響した可能性があった。

FLP後の子宮内1児死亡については、双胎の生存児側にhandicapをもつ児は存在せず、両児間の血行遮断があれば子宮内1児死亡は生存児の予後を悪くしなかった。

予後影響因子について、今回の検討では、出生週数とhandicapをもつ児との間に関連を認めたが、重症児との間に関連はなかった。これは、未熟性の強い早産出生がhandicapをもちやすいことに繋がる^{10, 11)} が、より重症になるわけではない結果だった。また、FLPから出生までの期間とhandicapとの間に関連はなかったが、重症児との間に関連を認めた。この理由として、重症後遺症の発生が、FLPの時期が遅く出生が早いことに関係するか、あるいは、胎児脳に影響する血流や内分泌学的な問題などが正常化するまでにある程度の週数を必要としているかなどが考えられた。

FLP治療施行週数は、予後とは関連がなかった。しかし、脳回形成異常をもつ重症児2名は、いずれも22週でのFLPだった。脳回形成の盛んな時期のTTTSの病態が脳回形成に悪影響を及ぼした可能性があった。治療施行週数と予後とに関連がなかったことは、10週台といった早い週数でのTTTSの発症や治療でも予後を悪くしない結果とも考えられた。

Quintero分類、FLP時の双胎間の推定体重差には、発達予後との間に有意な関連は出ず、また、受血児・供血児に発達予後の差はなかった。今回は、発達予後のみの検討としたため生命予後は結果に入れていないが、Quintero分類の重症度と生命予後には関連があり、また、FLP後は体重差の大きい双胎の供血児が1児死亡となりやすい結果が出ていた。状態の悪い児は死亡してしまったため、生存児の検討では、発達予後に差が生じなかった可能性があった。

今回の検討では、発達予後に影響する因子として、児の早産出生とFLPからの期間が短いことが挙げられた。早産出生となる原因がTTTSの病態からくるものもあつたことから、予後を左右する因子に児の未熟性とTTTSの病態との両方が混在していた。しかし今回の検討ではhandicap児と重症児の数が少ないため、予後影響因子の検討についてはまだその有意性が変化する可能性があつた。

[謝辞]

治療後地元に戻り出生・フォローアップされている方が多いため、今回のフォローアップに多大のご協力を頂きました。公立相馬病院大原信一郎先生、新潟市民病院山崎隆先生、北海道大学森

川守先生、日本赤十字社医療センター中尾厚先生、横浜労災病院島袋林秀先生、東京小児療育病院舟橋満寿子先生を始め、ご多忙にも関わらずご協力頂いた先生方に深謝致します。

文 献

- 1) Lewi L, Jani J, Blickstein I, et al : The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : 514.e1-8.
- 2) Holmes LB : Common malformations. Oxford university press ; 2011 : 340-3.
- 3) Lopriore E, Nagel H, Vandenbussche F, et al : Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 1314-9.
- 4) 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 : 136-44.
- 5) Rossi AC, D'Addario V : The efficacy of Quintero staging system to assess severity of twin-twin transfusion syndrome treated with laser therapy: a systematic review with meta-analysis. *Am J Perinatol* 2009 ; 26 : 537-44.
- 6) Rossi AC, Vanderbilt D, Chmait RH : Neurodevelopmental outcomes after laser therapy for twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011 ; 118 : 1145-50.
- 7) Gray PH, Poulsen L, Gilshenan K, et al : Neurodevelopmental outcome and risk factors for disability for twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ; 204 : 159.e1-6.
- 8) Salomon LJ, Ortqvist L, Aegerter P, et al : Long-term developmental follow-up of infants who participated in a randomized clinical trial of amniocentesis vs laser photocoagulation for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203 : 444.e1-7.
- 9) Sago H, Hayashi S, Saito M, et al : The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn* 2010 ; 30 : 1185-91.
- 10) Lopriore E, Ortibus E, Acosta-Rojas R, et al : Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2009 ; 113 : 361-6.
- 11) Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, et al : Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 201 : 291.e1-6.

重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔 シャント術の治療効果と安全性に 関する臨床使用確認試験の概要

高橋雄一郎*¹ 川鯖市郎*² 左合治彦*³

重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術(TAS)は進行性の胸水貯留例に対して行われる。今回、世界初の前方視的、多施設共同、安全性、有効性試験を行った。妊娠18週0日から33週6日で、胸水穿刺吸引後7日以内に再貯留をきたした例に施行。登録例24例、脱落例1例であった。生存率は19/24(79%)、特に胎児水腫例では12/17(71%)であった。主な有害事象は胎児胸腔内へのカテーテル脱落、前期破水、母体mirror症候群などであった。TASは良好な一定の効果を認め、安全に行える胎児治療である。

はじめに

胎児胸水は、様々な原因から起こってくる病態であり、胎児水腫の一所見であることもあるが(続発性)、胸水が主因である場合(原発性)には、胎児治療による胎児水腫の改善が見込める可能性が高い。胸水が主因の場合、その多くはリンパ球が主成分であり、いわゆる乳び胸と呼ばれている。まずはじめに胸水が貯留し、大量になると肺の圧迫から、肺の低形成をきたし、心臓の拡張不全からさらに循環不全が進む病態である。妊娠早期の胎児水腫を伴った乳び胸症例の予後は不良とされており¹⁾、近年、胎児治療が試みられるようになってきている。その方法に関してはまだ一定の確立した治療法はないものの、重症例には胸腔-羊水腔シャント術(以下、TAS)(図1)が主流となってきている²⁾³⁾。わが国においても、千葉らが膀胱-羊水腔のためのシャントチューブを開発し、胸腔-羊水腔

にも応用するなど独自のシャントチューブの開発(図2)、臨床応用がなされてきた⁴⁾⁵⁾。本チューブは当初は期限付き先進医療としての認可がおりていたが、胎児治療としての薬事承認がなされていなかった。今回、その安全性と有効性確認のための厚生労働省科学研究(左合班)^{6)~8)}として、世界初の多施設共同の前方視試験が行われた。一部の結果を2011年の日本産科婦人科学会総会にて報告したが、本稿では、その概要の一部を提示する。なお、本試験の正式な結果は、現在投稿中⁹⁾の論文を参考にしていただきたい。

1. 試験デザイン

多施設共同有効性・安全性試験。

2. primary endpoint

児が出生後28日間以上生存した割合、有害事象の解析。

*1 Yuichiro Takahashi 国立病院機構長良医療センター産科

*2 Ichiro Kawabata 同周産期診療部

*3 Haruhiko Sago 国立成育医療研究センター周産期センター

表1 おもな適応の要約

妊娠 18 週 0 日から妊娠 33 週 6 日の単胎
[1] 片側または両側の大量胸水で胎児胸水穿刺吸引後 7 日以内に再貯留をきたした症例 (胎児水腫の有無は問わない)
[2] 除外項目 生命予後に影響する形態異常 胎児不整脈 頭蓋内石灰化, 胎児貧血, 重篤な染色体異常, 母体間接クームス陰性, mirror 症候群, 妊娠高血圧症候群, 重症切迫早産 (頸管長 10 mm 以下, 破水症例)

3. 対象と適応

1) 妊娠 18 週 0 日から妊娠 33 週 6 日, 2) 大量胸水貯留例で, 形態異常, 不整脈や貧血, 頭蓋内石灰化を除き, 胸水穿刺吸引後 7 日以内に再貯留をきたした例, 3) 被験者本人と配偶者から文書で同意が得られている (表 1)。

4. 試験参加施設

国立病院機構長良医療センター, 山口大学医学部附属病院, 聖隷浜松病院, 国立循環器病研究センター, 国立成育医療研究センター。

5. 予定登録数と期間

予定登録数: 20 例, 研究期間: 登録期間 2 年 (2008 年 3 月~2010 年 3 月)。各施設の倫理委員会にて承認を得た。

6. TAS の実際 (図 3)

母体の麻酔は局所麻酔を主に行い, 状況に応じて胎児鎮静を目的とした薬剤投与を行った。超音波ガイド下に, エラスター注入穿刺針 16 G 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 (内瘻化カテーテル) 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 (八光, 東京) 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

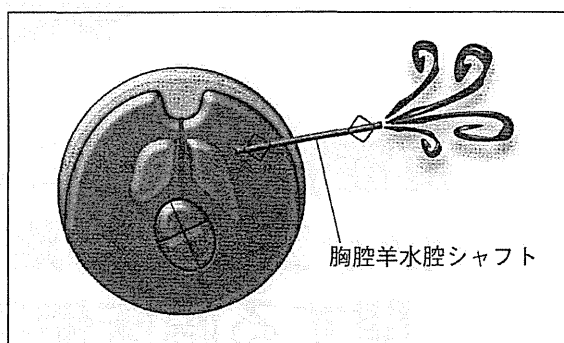


図1 胎児胸水症例における胸腔羊水腔シャント術のシエマ。

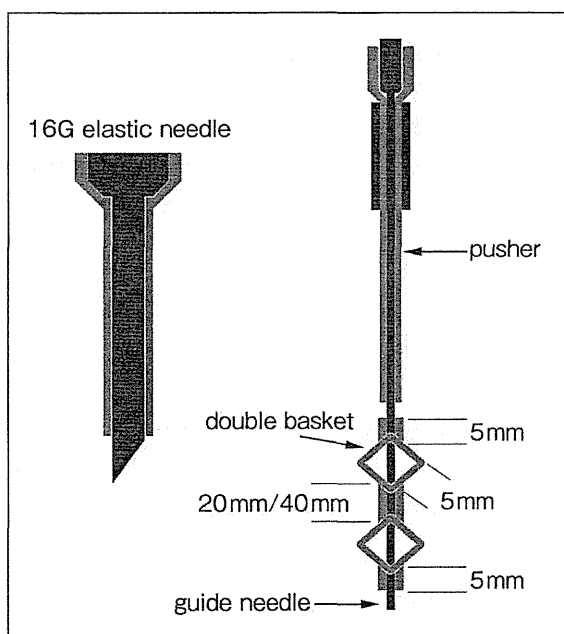


図2 シャントチューブの構造 (文献 9 より)

合は, ゆっくりと消失する。やがて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。また, チューブが機能しない場合 (漏出量が多い, もしくは閉塞などの理由が考えられる) 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ことが多い。その後の経過で, 胸水の減少がみられない場合には, 追加でシャント術を行った。

7. 結 果

登録例 24 例, 途中プロトコール脱落例 1 例であった。術前患者背景, 胎児, 子宮の条件などを表 2, 3 にそれぞれ示す。登録週数は中間値

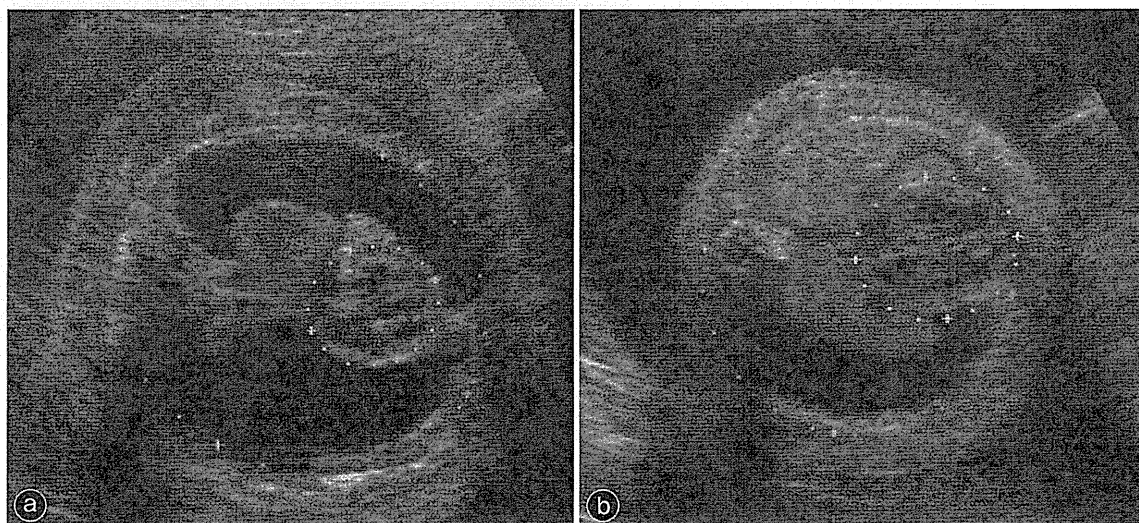


図3 治療前後の胎児胸腔の水平断の超音波画像

- a : 胎児水腫を伴った胸水症例の術前の超音波写真。両側の胸水の貯留があり，肺，心臓が圧迫され，狭小化している。
- b : 左胸腔にシャント治療を施行した後の超音波写真。胸水は消失し，肺が拡張しているのがわかる。

表2 症例背景 (手術前) (n=24)

母体年齢 (歳)	34.5* (24~41)
登録妊娠週数	27w3d* (20w6d~32w6d)
胎盤位置	前壁 12 後壁 12
子宮頸管長 (mm)	35.0* (21~49)
母体の術前合併症	GDM 1 例, 統合失調症 1 例, 貧血 3 例

* : 中間値, () 内は範囲を表す。

表3 術前の胎児の背景

児推定体重 (g)	1,311* (383~2,348)
最大羊水ポケット (cm)	8.3* (3.2~12.2)
胸水貯留 左右の分布	右のみ 2, 左のみ 9, 両側 13 例
平均胸水深度 (mm)	右 11 左 18
CTAR (%)	18.4* (9.6~25)
UAEDV	2/22
DV 逆流	0/22
PLI	0.35* (0.17~1.2)
MCA-PSV (cm/sec)	30.3* (15.1~48.7)
TR	2/22
MR	2/22
皮下浮腫あり	16/24 (67%)
腹水あり	12/24 (50%)
胎児水腫あり (胸水+1 所見)	17/24 (70.8%)

CTAR : 心胸郭断面積比, DV : ductus venosus 静脈管, PLI : 下大静脈 preload index, MCA-PSV : 中大脳動脈収縮期最高血流速度

* : 中間値, () 内は範囲を表す。

表4 生存率および皮下浮腫の改善率

総登録数	24	
プロトコール完遂	23	
脱落例	1*	
総生存率	19/24 (79%)	
完遂例中の総生存率	19/23 (82%)	
胎児水腫例の生存率 (脱落例を含む)	12/17 (71%)	
非胎児水腫例の生存率	7/7 (100%)	
術前皮下浮腫(16例)	改善例	新生児死亡例
完全寛解	7	0
軽快	4	1
不変	2	0
増悪	3	3

生存率は28日目以降での生存と定義した。

*：染色体異常(6モノソミー)が判明し、一回目のシャント後、途中から治療継続を希望せず、新生児死亡。

で妊娠27週3日(20週6日～32週6日)であった。推定体重の中間値は1,311g(383g～2,348g)であった。CTAR(心胸郭断面積比)は18.4%と小さく、心臓が胸水により拡張できない臨床像の特徴を示していた。胸水+皮下浮腫、もしくは胸水+他の腔水症を胎児水腫と定義すると、胎児水腫は17例(70.8%)に認めた。

片側、両側の貯留の有無、施行可能側などを考慮し、適応は合計31胸腔あり、全体で再施行も含めて、42回シャント術が必要であったことから、再シャント率は約40%であった。

一回目のTAS施行後、児の染色体異常(6モノソミー)が判明し、治療そのものをあきらめた症例がプロトコール脱落例となった。この症例は後に胎児水腫が悪化し、産後、早期新生児死亡となっている。今回、その事例も含めて解析すると、総生存率は19/24(79%)、特に胎児水腫例では12/17(71%)であった。胎児の皮下浮腫の減少率は11/16(69%)、術前から悪化がみられていない例を加えると、13/16(81.2%)であった。TASを行ったが所見が増悪した3例はいずれも新生児死亡となっている。

表5 シャント術中および術後分娩までの有害事象

手術当日の有害事象	
疼痛	軽度12 中等度1
胎児出血	軽度2
母体出血	軽度6
胎児徐脈	0
破水	0
切迫早産管理	17/24 (71%)
分娩までの主な有害事象	
術後前期破水	7/24
術後から破水までの期間	63* (24～109)日
羊水過多	6/11 (54.8%)
子宮内感染	0
妊娠高血圧症候群	1
常位胎盤早期剝離	0
胎児機能不全	0
カテーテル脱落	4/42 手技 (9.5%)
mirror 症候群	3/24 (13%)

*：中間値、()内は範囲を表す。

有害事象とは、有害事象共通用語規準CTCAE v4.0¹⁰⁾によれば「治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候(臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない」とされている。主な有害事象を表4に示す。胎児胸腔内へのカテーテル脱落例が4/42(9.5%)であった。いずれも術後の外科的対応にて軽快しており、肺の損傷などの報告はない。そのほか、胎児穿刺部の微小な出血が2例報告されているが、穿刺による胎児死亡、NRFSなどの報告はなかった。前期破水7例で、中間値で術後63日目(24～109日目)に発生した。母体では術後、軽症PIH1例が報告された。母体のmirror症候群を3例に認めた。うち2例は新生児死亡となった重症、治療無効例であり、残りの1例も胎児期、新生児期に治療に難渋した重症例であった(表5)。術前に羊水過多を示さなかった11例のうち6例で羊水過多症が認められた。

表6に治療完遂したにもかかわらず、新生児死亡となった4例の経過をまとめた。それぞれ病態に違いがあり、一概には論ずることはできないが、症例1, 2, 4はチューブ留置期間が短

表6 治療完遂例における新生児死亡例の背景

症例	治療開始(週)	分娩(週)	左右	手術回数	手術前			手術後		死亡原因
					浮腫	腹水	水腫	胸水	水腫	
1	32	35	両	2	有	無	有	不変	有	肺低形成
2	26	28	左	1	有	有	有	消失	有	呼吸不全
3	26	33	両	4	無	有	有	軽快	軽快	心不全
4	28	31	左	1	有	無	有	増悪	増悪	呼吸不全

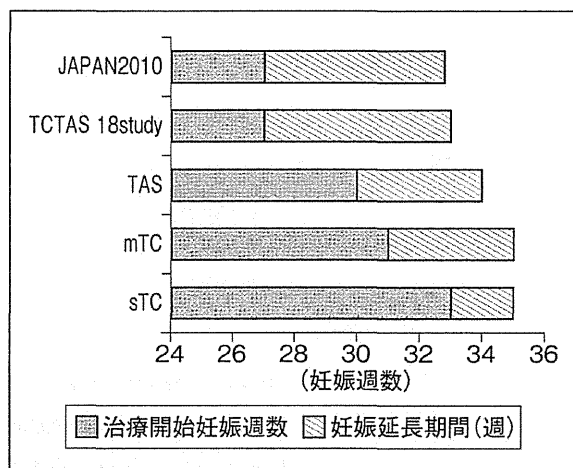


図4 胎児治療による妊娠の延長期間の比較
Deurloo らによる review からみた、胎児治療の施行週数、妊娠の延長期間を示す。左上段より、JAPAN2010：今回の本試験の成績、TCTAS18：1回胸腔穿刺を行った後にシャント治療を施行した群の18論文の成績、TAS：いきなりシャント治療を施行した群、mTC：頻回の胸腔穿刺を行った群、sTC：1回の胸腔穿刺のみの群。(文献11より)

く、症例2では、術後の胸水が減少し、皮下浮腫が軽減しても、救命には至っていない。症例3は長期間にわたって胎児水腫は軽快し、胎児治療としては成功していたと症例と考えられたが、救命には至らなかった。

8. 考 察

図4に、ほかの治療、およびデバイスを用いた場合の妊娠期間の延長に関する比較をまとめた。18論文を用いたreview¹¹⁾によると、本試験と同様に、1回穿刺してから再貯留が早期に

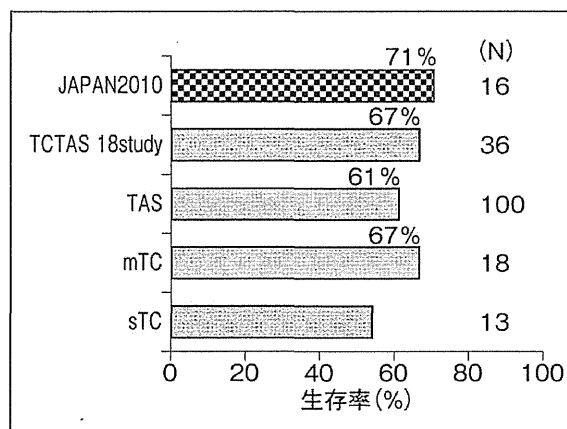


図5 Deurloo らの review による生存率と本試験との比較 (文献11より)

起った症例にシャント留置を行う、という方法(二段目 TCTAS 18)では、治療開始が妊娠27週、分娩が妊娠34週と、わが国での週数とほぼかわらなかった。また、同review中の、再貯留を確認せずにシャント留置を行うTAS群(三段目)や頻回の穿刺のみ(mTC群;4段目)では治療開始がそれぞれ妊娠30週、31週であることから、今回の対象と比べると発症週数が遅い可能性が考えられる。図5には各群の生存率について記載した。本試験は生後28日での生存をoutcomeとしているが、ほかのreviewでは一定の基準はない。Reviewではプロトコール、適応が統一されていないので一概に比較はできないものの、胎児水腫を伴った症例での生存率がTCTAS 18群では約67%であるのに対して本試験では、約71%と同等かそれ以上の成績を示している。

主な有害事象で特筆すべきは、疾患の重症度

表7 特記事項

- 1) 母体 mirror 症候群 3例
(うち2例で新生児死亡となった)
- 2) Klippel-weber 2例 生存
(主に手足の血管腫と患側の肥大延長を特徴、片側巨脳)
- 3) 同胞が先天性筋線維タイプ不均等症にて死亡した新生児死亡例
- 4) 染色体異常 2例
*6モノソミー：転帰 プロトコール拒否，新生児死亡
*父親由来転座：重症化，mirror 症候群，生存，発達障害

に伴い発症した事象 (mirror 症候群など) を除くと、治療に伴う胎児死亡、胎児機能不全の報告がなかった点、前期破水例が少ない点、である。これは今現在海外で使用されている double-pigtail カテーテル³⁾¹²⁾より径が細く(内筒：1.47 mm vs 2.1 mm³⁾，穿刺トロッカー：1.7 mm (16 G) vs 3.0 mm³⁾)，より侵襲が少ないためと考えられる。しかし、そのために、カテーテルの胎児胸腔内への脱落、再シャント施行例が報告されているのも、本チューブの一つの特徴と言える。

表6には、新生児死亡例について記載した。治療後、胎児水腫が軽快したにも関わらず死亡した例が2例ある。また、本チューブの留置では胸水の減少が充分ではなかった、貯留過多が推測される最重症例が存在した。

表7では、同一プロトコールを用いた、前方視試験による厳格な登録であっても、症例の合併症などに幅があり、胸水症例の本来治療効果が上がるであろう、均一な症例選択の難しさを表している。

おわりに

本試験は、胎児胸水症例では、日本のみならず世界で初の多施設共同、前方視試験である。日本の胎児治療の臨床研究においても画期的なことと言える。しかし対照をおかない、という点で、

最高レベルのエビデンスの構築には至らなかった。これはわが国における過去の使用経験から、効果が一定以上に存在するという情報が存在しており、比較試験が行いにくい臨床現場の状況を総合的に判断しての苦渋の決断であった。

本試験の一定の生存率や、比較的安全に行える点が確認され、薬事承認に繋がったことから、より多くの胎児、母体、さらにはご家族にとって福音となったのではと考えられる。しかし、厳密な適応や、合併症の改善など、まだ残された研究課題も多く、本シャントチューブを用いた臨床研究はスタートしたばかりと言えよう。

<研究代表者>

高橋雄一郎¹，川鯨市郎¹，中田雅彦^{2,3}，住江正大^{3,8}，村越 毅⁴，石井桂介^{4,5}，池田智明^{6,7}，桂木真司⁶，林聡⁸，左合治彦⁸

国立病院機構長良医療センター¹，徳山中央病院²，山口大学医学部附属病院³，聖隷浜松病院⁴，大阪府立母子保健総合医療センター⁵，国立循環器病研究センター⁶，三重大学産婦人科⁷，国立成育医療研究センター⁸

文 献

- 1) Weber AM et al : Fetal pleural effusion : a review and meta-analysis for prognostic indicators. Obstet Gynecol 79 : 281-286, 1992
- 2) Longaker MT et al : Primary fetal hydrothorax : natural history and management. J Pediatr Surg 24 : 573-576, 1989
- 3) Nicolaides KH et al : Thoraco-amniotic shunting. Fetal Diagn Ther 5 : 153-164, 1990
- 4) 千葉喜英 : 胎児医療の現状と将来. 産婦治療 841-849, 2001
- 5) 宮下 進 : 胎児胸腔一羊水腔シャント術後患者の転帰. 小児外科 36 : 1477-1481, 2004
- 6) 左合治彦ほか : 重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術に関する研究 平成19年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業) 研究報告書「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究」, 25-29, 2008
- 7) 池田智明, 前野泰樹 : 胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療に関する研究 平成20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」, 30-37, 2009

8) 左合治彦：平成 19-21 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）総括研究報告書「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」, 2010

9) Takahashi Y et al : Thoraco-amniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. Prenat Diagn (in press). 2012

10) 「有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳 JCOG

版] (略称 : CTCAE v4.0-JCOG)
http://www.jcog.jp/doctor/tool/CTCAEv4J_20111217.pdf

11) Deurloo KL et al : Isolated fetal hydrothorax with hydrops : a systematic review of prenatal treatment options. Prenat Diagn 27 : 893-899, 2007

12) Seeds JW et al : Results of treatment of severe fetal hydrothorax with bilateral pleuroamniotic catheters. Obstet Gynecol 68 : 577-580, 1986


産婦人科の実際
Vol.59 No.11 10月臨時増刊号 2010

外来診療において遭遇する徴候・症候および疾患に対して、
 第一部では診断の道筋、第二部では外来で出来る治療に重点をおいて解説!!

特集
40号

外来診療マニュアル

企画 堤 治



..... **主 要 内 容**

第一部

I. 周産期 1. 妊娠の診断と妊娠初期の管理 2. 妊娠中の出血 3. 妊娠中の悪心、嘔吐 ほか

II. 不妊・内分泌 1. 不妊 2. 原発無月経 3. 続発性無月経 4. 思春期早発症 5. 早発閉経, 最新の治療 ほか

III. 婦人科・腫瘍 1. 不正出血 2. 水様帯下 3. 下腹部痛 4. 子宮腫大 5. 付属器腫瘍 ほか

IV. ヘルスケア 1. 尿失禁, 排尿障害 2. 過多月経・月経困難症の診断 3. 外陰部搔痒感・帯下 ほか

第二部

I. 周産期 1. 流産・習慣流産 2. 切迫流・早産 3. 異所性妊娠 4. 頸管無力症既往妊婦の管理方針について ほか

II. 不妊・内分泌 1. 卵管性不妊 2. 男性不妊 3. 排卵誘発 4. 子宮内膜症合併不妊 5. 子宮筋腫合併不妊 ほか

III. 婦人科・腫瘍 1. 外陰炎 2. 外陰の嚢胞 3. 性感染症 4. 子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) ほか

IV. ヘルスケア 1. 避妊法の選択と指導の実際 2. 過多月経・月経困難症の治療 3. 更年期不定愁訴 ほか

B5判 364頁 116図 原色17図

定価 7,560円(本体7,200円+税5%)

2010-11

金原出版

〒113-8687 東京都文京区湯島2-31-14 TEL03-3811-7184 (営業部直通) FAX03-3813-0288
 振替 00120-4-191269 ホームページ <http://www.kanehara-shuppan.co.jp/>

胎児不整脈治療*

桂木 真司¹ 三好 剛一 池田 智明

胎児不整脈の診断から治療まで

① はじめに

胎児不整脈は妊婦健診での胎児超音波検査、胎児心拍数モニター施行時に発見されることが多い。胎児不整脈は、期外収縮、胎児頻脈、胎児徐脈に大別される。発見した時、1)胎児は元気であるのか、2)緊急に診断、治療する必要があるのか、3)高次施設へ搬送する必要があるのかを判断する。そのためには、胎児不整脈の種類と頻度、それぞれの基本的な病態の基礎知識と胎児健康度の評価法を頭の中で整理しておくことが大切である。本稿では、まず、頻度、診断方法、病態を解説した後、症例を挙げ治療方針を述べる。

② 胎児不整脈の診断方法

不整脈の一般的な診断には心電図が不可欠である。しかし、胎児期には特殊な方法を用いないと、直接心電図を記録することができない。たとえば、母体体表からの胎児心電図、胎児直接心電図、胎児心磁図などであるが、臨床的には一般に普及していない。このような状況下で、胎児超音波法検査は有用である。Mモード法による心収縮率の評価やカラードプラ法による弁逆流、心拡

大の程度や胎児水腫の有無などを検査することは、胎児の心機能評価という点からも有用である。エコー上の心房と心室の収縮を、それぞれ心電図におけるP波とQRS波に相当させ、その時間関係から診断する。具体的な診断方法を、以下に記載する。診断には、Mモード法とドプラ法が有用である。

1. Mモード法

Mモード法では、四腔断面において、心房と心室の両方を通る位置にカーソルを設定し、両方の収縮を同時記録する。この際、2本のカーソルが同時記録できる機種では、比較的容易に記録が可能である。あるいは、大動脈弁と左心房を通る位置にカーソルを設定し、大動脈弁の解放を心室の収縮として捉える方法がある。

2. ドプラ法

上大静脈(SVC)と上行大動脈(AA)の同時記録により、房室伝導時間を判定し、胎児不整脈の診断を行う方法である(図1)¹⁾。Mモード法と比べ、心房と心室の収縮関係をより正確に判断できるため、胎児頻脈の治療法の選択に際して有用である。

* Managements for Fetal Arrhythmia

¹ 国立循環器病研究センター周産期・婦人科(〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1) Shinji Katsuragi, Takekazu Miyoshi, Tomoaki Ikeda: Department of Perinatology, National Cerebral and Cardiovascular Center

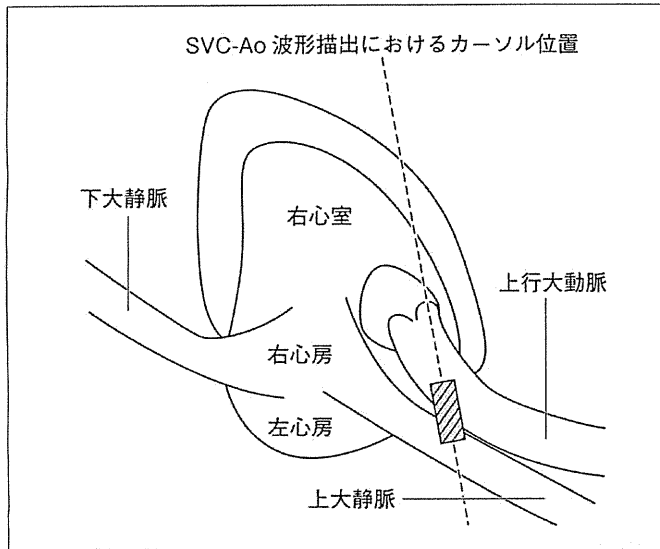


図1 ドプラ法

胎児のSVC波形を出し、それにAo波形を入れるようにするのがポイントである。

SVCとAAが並走する部分で、両血管にまたがる部位にサンプリングボリュームを設定し、両血管の血流波形を同時記録する。SVC波形の、僅かな逆流が始まるところを心房収縮(A)(心電図上のP波とする)、上行大動脈血流が始まるところを心室収縮開始(V)(心電図上のQRS波とする)として判断する。このAV間隔を心電図上のPR間隔に相当するものとして、不整脈診断を行う。

3. Tissue Doppler(組織ドプラ)法

近年開発されたドプラ法では、心筋の動きを解析することにより、心房と心室の収縮時相の、より正確な解析が可能となり、今後の臨床応用が期待される²⁾。

なお、胎児不整脈の診断時には、先天性心疾患、ほかの合併症、胎児水腫の有無を確認する。また、胎児心拍数モニターでの評価が困難な場合は、biophysical profile score(BPS)³⁾、また、胎児不整脈による心不全徴候の有無を評価するためにcardiovascular profile score¹⁾も併せて胎児のwell-beingの評価を行う。母親の胎動カウントも有用である。

③ 胎児不整脈の分類

1. 胎児頻脈性不整脈

胎児頻脈性不整脈の割合は全妊娠の0.1%以下

表1 胎児頻脈性不整脈治療に関するアンケート調査(平成19年)

対象：胎児上室性頻拍，心房粗動
・41例の治療例のうち37例が頻脈改善(有効率90%)，子宮内胎児死亡1例。
・胎児水腫11例においても9例頻脈の改善を認めた。(有効率82%)

表2 抗不整脈薬臨床試験対象基準

1. 胎児心拍180bpm以上が持続するもので以下と診断されるもの
1. 上室性頻拍
2. 心房粗動
*頻脈性不整脈の持続とは、胎児心拍数モニタリング40分、胎児心エコーで30分の50%以上に認めるもの
2. 妊娠22週以降37週未満
3. 単胎
4. 試験参加について、患者本人(母体)から文書で同意が得られている

である。多くは上室性頻脈、心房粗動である。重症例は胎児心不全、胎児水腫に進行し、子宮内胎児死亡、新生児死亡の原因となる。胎児頻脈性不整脈に対する治療状況を把握するために行った厚生労働省科学研究「胎児頻脈性不整脈治療に関するアンケートによる全国調査」の結果は表1のとおりである。胎児上室性頻拍、心房粗動に対して治療が行われた41例のうち、有効例は90%、子宮内胎児死亡例は1例であった。胎児水腫11例においては9例頻脈の改善を認めた。続いて、2010年10月から厚生労働省科学研究「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」の前向き試験が開始された。全国12の研究参加施設において登録症例にプロトコール治療を行っている。対象を表2に、プロトコールを図2に示す。5年間で50例の解析を行う予定である。対象疾患は1)上室性頻脈、2)心房粗動である。現在4症例の蓄積がなされ研究進行中である。研究の一部を紹介する。診断は前述のMモード法か、Ao-SVCのドプラ法による。

1) 上室性頻拍(図3)

心房収縮と心室が1:1伝導であるもので、その原因の多くは、WPW症候群に伴う房室性回帰性頻拍(atrioventricular reciprocating tachycari-

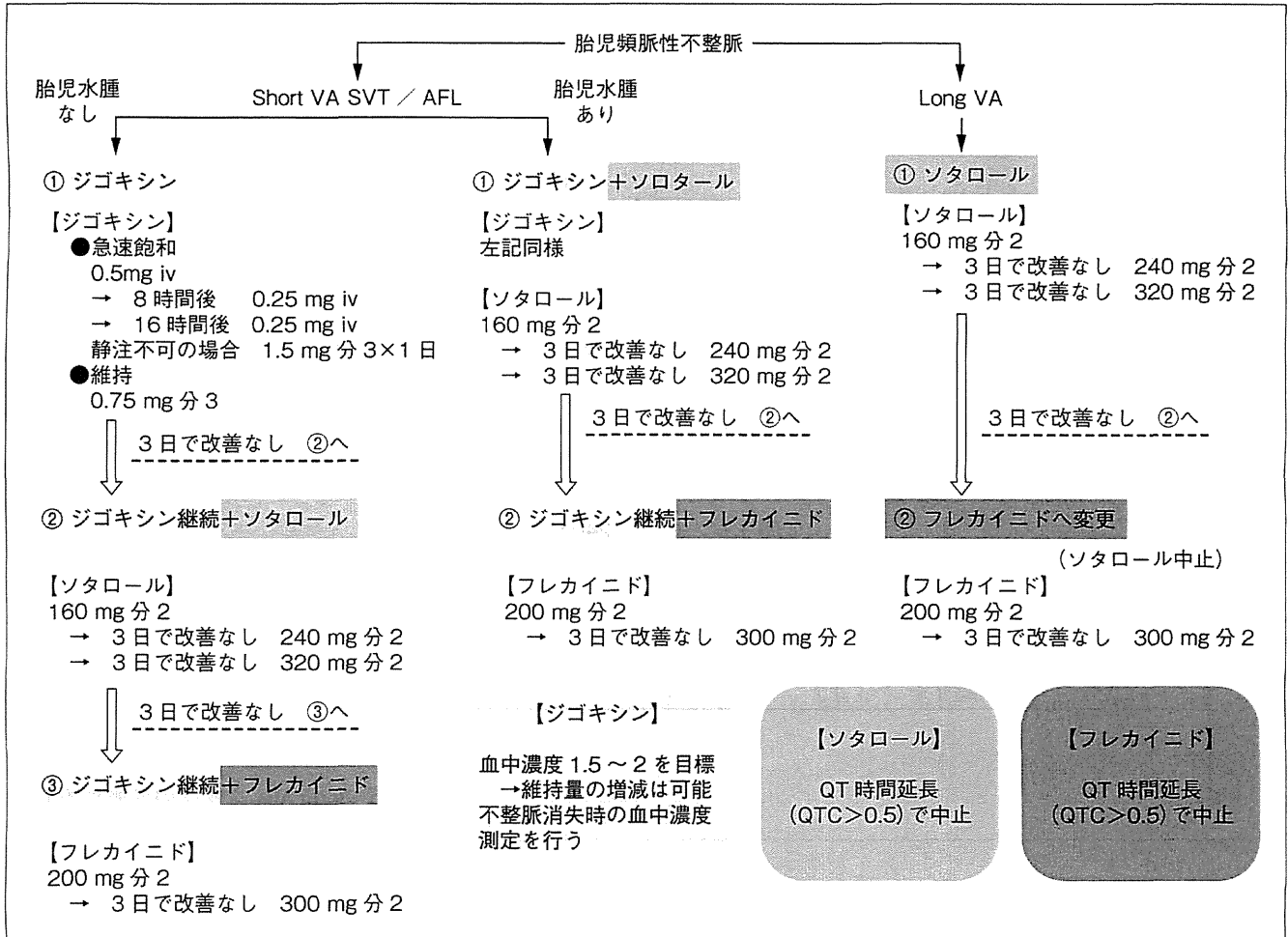


図2 プロトコール

図3 上室性頻脈の Mモード法による診断

Mモード法にて胎児上室性頻脈を診断する。心室と心房は1:1でレートはいずれも230 bpm. 心房および心室の収縮間隔は一定である。上室性頻脈と診断される。

エコーのコツ：写真のように、両房室弁を結ぶ線と角度をつけずに測定するほうが、心房の動きを拾いやすい。

