

ダウン症候群に続発する胎児胸水の実態調査

研究分担者

左合 治彦 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター長
湯元 康夫 九州大学病院 総合周産期母子医療センター 助教

研究協力者

左 勝則 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 産科臨床研究員

研究要旨：

胎児胸水症は全妊娠の 1/12,000 の頻度と報告されている。自然寛解する症例から胎児水腫に進行する症例まで様々であり、重症例に対しては胎児胸腔 羊水腔シャント術が有効との報告もみられる。胎児胸水には、乳糜胸と呼ばれる原発性胎児胸水と肺分画症やダウン症候群に伴う続発性胎児胸水がある。本研究の目的は胎児胸水の原因のひとつであるダウン症候群の症例を集積し、臨床的特徴を抽出することである。

国内周産期センターのうち、調査研究の応諾が得られた施設において 2007 年 1 月から 2011 年 12 月までの間に、胎児胸水と出生前診断された胎児胸水 442 例の中から、ダウン症候群に続発した 91 例を対象とした。生存率は 57.1%であったものの、胎児水腫群では有意に死亡率が高かった。ダウン症候群に伴う胎児胸水には、特有の合併奇形を 38.4%に認めていたが、合併奇形の有無と児死亡には関連はみられなかった。胎児治療として胸水穿刺術、胸腔-羊水腔シャント術が各々、34.1%(31/91 例)、14.3%(13/91 例)に施行されていた。胎児治療群において生存率が高いという結果は得られず、胎児治療の有無が児の生存率を上昇させる因子となっていなかった。胎児胸水に対する胸水穿刺術ならびに胸腔-羊水腔シャント術は有用と報告されている。しかしながら、ダウン症候群に続発する胎児胸水においては胎児治療の有効性は明らかとは言えなかった。

胎児胸水研究グループ

研究分担者：

左合 治彦（研究グループ総括責任者）

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター長

石井 桂介

大阪府立母保健総合医療センター

産科副部長

松岡 健太郎

国立成育医療研究センター

病理診断科医長

湯元 康夫

九州大学病院

総合周産期母子医療センター助教

高橋 雄一郎

国立病院機構長良医療センター

産科医長

研究協力者：

加藤 聖子

九州大学病院

産科婦人科教授

和田 誠司

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター胎児診療科医長

左 勝則

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター産科臨床研究員

A．研究目的

胎児胸水症は全妊娠の1/12,000の頻度と報告されている。自然寛解する症例から胎児水腫に進行する症例まで様々である。重症例に対しては胎児胸腔 羊水腔シャント術が有効との報告も散見される。特に乳

糜胸と呼ばれる原発性胎児胸水と肺分画症に伴う続発性胎児胸水には胎児治療が有効な症例が多いと考えられている。

我が国では報告されている胎児胸水の症例数は少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や胎児治療の有効性に関する多症例での報告は存在しない。そのため、胎児胸水の胎児治療の適応や治療指針を定める基盤となる情報を集積する必要がある。本研究の目的は胎児胸水の原因のひとつであるダウン症候群の症例を集積し臨床的特徴を抽出することである。

B．研究方法

一次調査、二次調査の研究方法の詳細については胎児胸水に関するもう一つの分担研究である「胎児胸水に関する全国調査(2007-2011)：特に原発性胸水について」を参照。

国内周産期センターのうち、調査研究の応諾が得られた施設において2007年1月から2011年12月までの間に胎児胸水と出生前診断された胎児胸水442例の中からダウン症候群に続発した91例を対象とし、他施設共同研究として調査票を用いた調査を実施した。

対象91例において、臨床的特徴を抽出するとともに、胎児水腫群(63例)と非胎児水腫群(28例)における胸水自然寛解率、生存率等を比較検討した。さらに、児死亡に対するリスク因子を抽出するため、ロジスティック回帰分析により各要因のオッズ比を算出した。

解析はSTATA SE ver 12.1 (College Station, USA)を用いて行い、p値<0.05を統計学的有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究は、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)を遵守し、倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 対象91例の背景：
母体年齢は 35.1 ± 4.9 歳、胎児胸水の診断週数は 29.2 ± 3.7 週、生存率は 57.1% (52/91 例)であった。胎児水腫を 69.2% (63/91 例)に認めた。胸水穿刺術は 34.1% (31/91 例)に、胸水羊水腔シャント術は 14.3% (13/91 例)に施行されていた。(Table.1)

Table 1. Baseline characteristics of fetal pleural effusion complicated with trisomy 21 (n=91)

Characteristics	Total (n=91)
Age, mean \pm SD	35.1 \pm 4.9
Nulliparous, n(%)	34 (37.4%)
Multiple birth, n(%)	2 (2.2%)
Gestational weeks at diagnosis, mean \pm SD	29.2 \pm 3.7
US findings	
Hydrops fetalis, n(%)	63 (69.2%)
Bilateral pleural effusion, n(%)	74 (81.3%)
Polyhydroamnious, n(%)	43 (47.3%)
Diagnosed during pregnancy, n(%)	28 (30.8%)
Diagnosed after pregnancy, n(%)	63 (69.2%)
Fetal therapy	
No therapy, n(%)	47 (51.6%)
Thoracocentesis only, n(%)	31 (34.1%)
TAS, n(%)	13 (14.3%)

SD, standard deviation; TAS, thoracoamniotic shunting

2) 胎児水腫群と非胎児水腫群での比較：自然寛解率は、胎児水腫群で 4.8% (3/63 例) 非胎児水腫群で 10.7% (3/28 例) であり、両群間に有意差を認めなかった (p=0.37)。分娩週数は胎児水腫群で 33.1 ± 2.6 週、非胎児水腫群で 36.1 ± 3.4 週であり、有意に胎児水腫群で分娩週数が早いという結果であった。 (p=0.0001)。生存率は胎児水腫群で 47.6% (30/63 例)、非胎児水腫群で

78.6% (22/28 例) と非胎児水腫群で有意に生存率が高いという結果であった (p=0.006)。合併奇形を全体の 38.4% (35/91 例) に認め、内訳は先天性心疾患 23 例、消化器疾患 7 例、一過性骨髄異常増殖症 5 例であった。合併奇形の頻度は、胎児水腫群と非胎児水腫群で頻度に差を認めなかった。 (Table.2, 3)

Table 2. Pregnancy outcomes of isolated pleural effusion complicated with trisomy 21 stratified by hydrops fetalis (n=91)

	Total (n=91)	No hydrops (n=28)	Hydrops (n=63)	p value ¹
PIH, %(n)	0.0% (0)	0.0% (0)	0.0% (0)	NA
Mirror syndrome, %(n)	1.1% (1)	0.0% (0)	1.6% (1)	1
Natural remission, %(n)	6.6% (6)	10.7% (3)	4.8% (3)	0.37
pPROM, %(n)	8.8% (8)	14.3% (4)	6.4% (4)	0.25
Gestational age at delivery, mean ± SD	34.0 ± 3.2	36.1 ± 3.4	33.1 ± 2.6	0.0001
Birth weight, mean ± SD	2278 ± 703	2462 ± 647	2194 ± 717	0.09
Male, %(n)	65.9% (60)	71.4% (20)	63.5% (40)	0.46
Delivery mode, %(n)				
Transvaginal delivery	31.9% (29)	39.3% (11)	28.9% (18)	
Planned cesarean section	12.1% (11)	14.3% (4)	11.1% (7)	0.44
Emergency cesarean section	56.0% (51)	46.4% (13)	60.3% (38)	

¹ Continuous variables were tested by student's t-test and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

PIH, pregnancy induced hypertension; pPROM, preterm premature rupture of membrane
SD, standard deviation;

Table 3. Perinatal and infant outcomes of fetal pleural effusion complicated with 21 trisomy stratified by hydrops fetalis (n=91)

	Total (n=91)	No hydrops (n=28)	Hydrops (n=63)	p value ²
Total survival, %(n)	57.1% (52)	78.6% (22)	47.6% (30)	0.006
Fetal death, %(n)	90.1% (9)	0.0% (0)	14.3% (9)	0.05
Neonatal death, %(n)	15.9% (13)	10.7% (3)	18.5% (10)	0.53
Infantile death, %(n)	18.7% (17)	10.7% (3)	22.2% (14)	0.25
Neonatal and infantile outcomes¹	(n=82)	(n=28)	(n=54)	
Pleural effusion at birth, %(n)	87.8% (72)	85.7% (24)	88.9% (48)	0.73
Ascitis at birth, %(n)	45.1% (37)	10.7% (3)	63.0% (34)	<0.001
Skin edema, %(n)	59.8% (49)	14.3% (4)	83.3% (45)	<0.001
Anomaly of neonate				
Cardiovascular anomaly, %(n)	28.1% (23)	35.7% (10)	24.1% (13)	0.27
Gastrointestinal anomaly, %(n)	8.5% (7)	10.7% (3)	7.4% (4)	0.69
Blood anomaly, %(n)	5% (6.1)	0.0% (0)	9.3% (5)	0.47
Mechanical ventilation, %(n)				
Mechanical ventilation, %(n)	80.5% (66)	60.7% (17)	90.7% (49)	0.001
Nasal DPAP	24.2% (16)	17.9% (5)	20.4% (11)	0.79
IMV	68.2% (45)	39.3% (11)	63.0% (34)	0.04
HFO	48.5% (32)	21.4% (6)	48.2% (26)	0.02
Nitric oxide use	22.7% (15)	21.4% (6)	16.7% (9)	0.76
Duration of mechanical ventilation, %(n)				
< 1 week	18.3% (15)	21.4% (6)	16.7% (9)	
8-28 days	34.2% (28)	25.0% (7)	38.9% (21)	0.005
more than 29 days	28.1% (23)	14.3% (4)	35.2% (19)	
HOT, %(n)	3.7% (3)	0% (0)	3% (5.6)	0.55

¹ Excluded fetal death cases (n=82)

² Continuous variables were tested by student's t-test and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

NA, not available; DPAP, nasal directional positive airway pressure; IMV, intermittent mandatory ventilation; HFO, high frequency oscillation; HOT, home oxygen therapy

3) 児死亡に対するリスク因子の抽出：

児死亡に対するリスク因子として、診断時週数、胎児水腫の有無、合併奇形の有無、胎児治療の有無を検討した。診断時週数は、有意に児死亡と関連しており、1週増加毎のオッズ比が0.77 (95% 信頼区間, 0.66-0.89)であった。同様に胎児水腫も有意に児死亡と関連しており、非胎児水腫合併例に対するオッズ比は4.0 (95% 信頼区間, 1.4-11.3)であった。両側性胎児胸水、および羊水過多のオッズ比は、それぞれ2.9 (95% 信頼区間, 0.87-9.8)、2.3 (95%信頼区間, 0.98-5.4)であったが、統計学的有意差は認めなかった。一方で、合併奇形の有無ならびに胎児治療の有無は児死亡には関連していなかった。(Table.4)

D. 考察

1) ダウン症

91例のダウン症候群に合併する胎児胸水の臨床経緯を明らかにすることができた。ダウン症候群に伴う胎児胸水の諸家の報告はほとんどされておらず、本研究は91例のダウン症候群に合併する胎児胸水の臨床的特徴を抽出することができた貴重な研究である。生存率は57.1%であったものの、胎児水腫群では有意に死亡率が高かった。胎児水腫群では非胎児水腫群に比し分娩に至った週数が有意に早く、胸水単独例よりも呼吸循環管理を要することのみならず児の未熟性も加わることが生存率を下げる原因と思われた。

Table 4. Crude odds ratio (OR) for total death (n=91)

Factor	OR	95% CI	P value
Gestational age at diagnosis (Ref: 1 week increase)	0.77	0.66 to 0.89	0.001
Hydrops (Ref: no hydrops)	4.0	1.4 to 11.3	0.008
Bilateral pleural effusion (Ref: unilateral)	2.9	0.87 to 9.8	0.08
Hydramniotic (Ref: no hydramniotic)	2.3	0.98 to 5.4	0.05
Anomaly of neonate			
Cardiovascular anomaly (Ref: no cardiovascular anomaly)	0.7	0.27 to 1.8	0.46
Gastrointestinal anomaly (Ref: no gastrointestinal anomaly)	1	0.21 to 4.7	1
Blood anomaly (Ref: no blood anomaly)	2.1	0.33 to 13.1	0.43
Fetal therapy (Ref: no therapy)			
Thoracocentesis only	1.7	0.66 to 4.2	0.29
TAS	2.1	0.59 to 7.1	0.98

OR, odds ratio; CI, confidence interval; TAS, thoracoamniotic shunting

2) 合併奇形

ダウン症候群に伴う胎児胸水には、特有の合併奇形を 38.4%に認めていた。しかしながら、合併奇形の有無は胎児死亡のリスク因子となっていないことが明らかとなった。

3) 胎児治療

胎児治療として胸水穿刺術、胸腔-羊水腔シャント術が各々、34.1%(31/91例)、14.3%(13/91例)に施行されていた。胎児胸水に対する胸水穿刺術ならびに胸腔-羊水腔シャント術の有用性の報告は多数なされており、本邦でも Takahashi らが多施設共同研究の結果から原発性胎児胸水に対する胎児治療の有用性を報告している。しかし、ダウン症候群では、胎児治療群において生存率が高いという結果は得られず、胎児治療の有無が児の生存率を上昇させる因子となっていなかった。

本研究は、調査票による観察研究であり個々の重症度や特徴まで正確に反映されたものではないため、胎児治療の有用性がないと言い切れるものではない。

E . 結論

91例のダウン症候群に合併する胎児胸水の臨床的特徴を抽出した。胎児治療の有無が児死亡のリスク因子とはならず、その有用性は証明され得なかった。調査票による観察研究であり胎児治療の有用性がないと言い切れるものではないが、少なくとも明らかかな有用性は認められなかった。前向き試験の検討の余地がある。

F . 研究発表

1. 学会発表

高橋雄一郎，川鱒市郎，左合治彦，石井桂介，中田雅彦，村越毅：胎児治療に関する有害事象共通用語基準（CTCAE）の提案～胸腔-羊水腔シャント術（TAS）を例に～．第49回日本周産期・新生児医学会学術集会，横浜，2013.7.16

G . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし