

2021年10月5日放送

双胎間輸血症候群に対する胎児治療

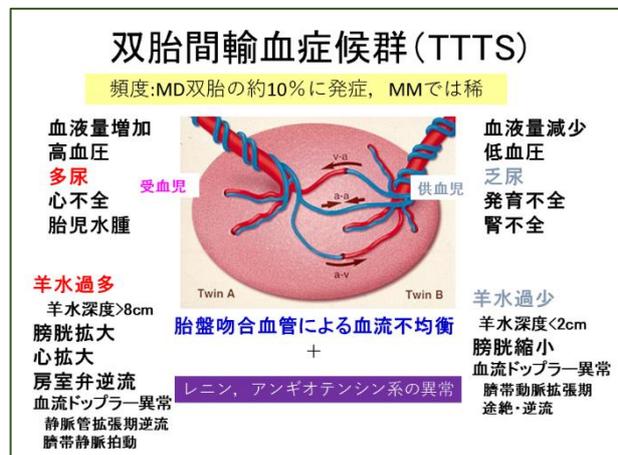
国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 胎児診療科
診療部長 和田 誠司

一絨毛膜双胎では双胎間輸血症候群 (TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome)、selective IUGR(intrauterine growth restriction)、TAPS といわれる双胎貧血多血症湖群 (Twin Anemia-Polycythemia Sequence) などの特殊な病態が存在します。それらの重症例では予後不良であるため、胎児治療や適切な分娩時期の選択、高度な新生児治療と周産期における医療が重要です。TTTS に対しては、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(Fetoscopic Laser Photocoagulation of Placental Communicating Vessels; FLP)が 1990 年代より諸外国で行われるようになり、治療効果が証明されています。日本においても FLP は標準的な治療法として保険適応にもなっています。

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

TTTS についてお話しします。一絨毛膜性双胎では 1 つの胎盤で 2 児に血液を供給しており、胎盤上に両児の吻合血管が存在します。通常は両児の血流量バランスがとれていますが、このバランスが崩れたときに TTTS が発症します。

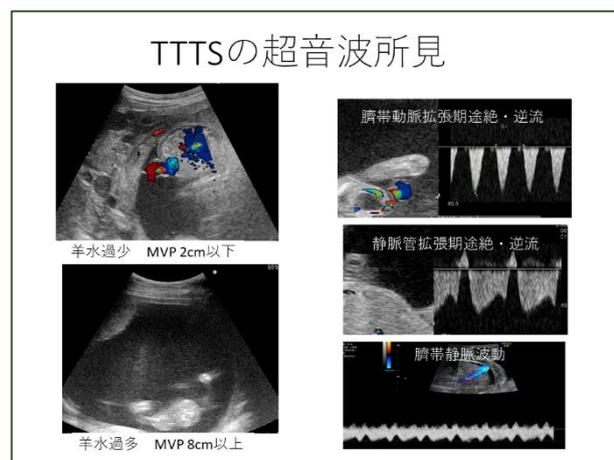
血流が増加している受血児は多尿から羊水過多になり、さらに心不全、胎児水腫に進行します。一方、血流が減少している供血児は、尿量の減少から羊水過少、発育不全となります。また、供血児ではレニン・アンギオテンシン系の活性が上昇し、それが吻合血管を介して受血児にも移行して、尿産生の亢進、ナトリウムの貯留、高血圧や心不全を引き起こしていると



推測されています。従って、吻合血管による両児の循環血漿量の不均衡、それに加えレニン・アンジオテンシン系の内分泌系の変化がより病態を悪化させています。TTTS は一絨毛膜双胎の約 10%に発症し、妊娠中期に発症した場合、無治療では胎児死亡、新生児死亡のリスクが高くなります。28 週未満に発症した未治療の TTTS の予後をまとめたレビューでは生存率が約 30%とされています。

TTTS の診断

妊娠中の TTTS の診断は超音波検査により行われます。羊水過多（最大羊水深度 8 cm 以上）かつ羊水過少（最大羊水深度 2 cm 以下）が診断には必須条件です。TTTS はさらに供血児の膀胱内に尿貯留の有無、両児のドプラ異常、胎児水腫などの所見が病態の把握に参考となります。ドプラ異常は供血児では単胎での胎児発育不全でみられる臍帯動脈拡張期の途絶や逆流、静脈管の a 波の逆流、受血児ではそれらに加え、心機能障害から心拡大や房室弁逆流がみられます。Quintero stage という進行期分類では、stage は I から V に分けられ、stage I は羊水過多かつ過少のみ、stage II はそれに加え供血児の膀胱に尿の貯留がみえなくなる、stage III はドプラ異常、stage IV は胎児水腫、stage V になると一児の胎児死亡となります。



TTTS の胎内での治療法

TTTS の胎児治療法は、かつては羊水除去術、隔膜穿破術などが行われていました。FLP が初めて報告されたのは 1990 年で、開腹で実施された 3 症例が De Lia らにより報告されました。さらに 1992 年に Ville は開腹せずに経皮的に実施したことを報告し、その後欧米を中心に多くの症例が蓄積されました。2004 年にヨーロッパで実施されたランダム化比較対照試験で、羊水除去術に比べ FLP がより有効な治療法であることが示され、産科診療において FLP は TTTS の第一選択治療法となりました。日本においては、1990 年に慶応大学で 1 例目が実施され、その後 2002 年に本格的に導入されました。

TTTSのQuintero Stage分類

Stage	所見
I	羊水過多かつ過少のみ (最大羊水深度：8 cm 以上かつ 2 cm 以下)
II	供血児の膀胱が確認不可能
III	ドップラー異常所見 臍帯動脈拡張期血流の途絶・逆流 静脈管の逆流、臍帯静脈の波動
IV	胎児水腫
V	1 児死亡

Quintero, et al. J Perinatol 1999 より改編

一絨毛膜双胎での両児の血管には動脈-静脈吻合、動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合があります。通常は、胎盤では 1 つの胎盤分葉 (cotyledon) に胎児からの動脈が流入し、酸素や栄養を含み静脈から胎児へ還流します。一絨毛膜双胎では 1 つの cotyledon に片方の動脈が流入しもう片方の

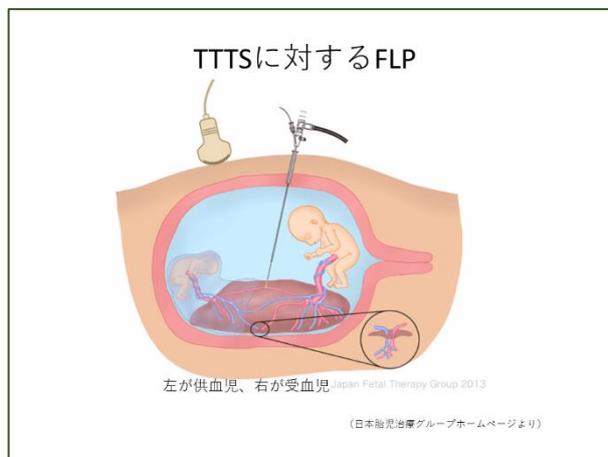
胎児の静脈へ流出する動脈-静脈吻合が存在し血液を共有しています。また、動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合は直接吻合しています。FLPは羊水腔内に胎児鏡を挿入し、両児間の吻合血管をすべてレーザーで凝固し、血流を遮断する治療です。現在ではSolomon法と言われる、無血管領域もすべて凝固し、胎盤表面に連続した凝固の線を引く方法が広く行われています。Solomon法を用いた場合は、従来法と比較するとFLP後のTTTSの再発やTAPSの発症率を減少させると報告されています。

TTTSに対するFLPの適応

我が国のTTTSにおけるFLPの適応はQuinteto stageでstage Iです。つまり羊水過多(最大羊水深度8cm以上)かつ羊水過少(最大羊水深度2cm以下)が必須条件です。妊娠週数は2013年までは26週未満としていましたが、26週-27週でFLPを行う臨床試験の結果から現在は妊娠週数の適応を拡大し、28週未満が適応となります。

FLPの治療成績

2004年に報告されたヨーロッパで行われたFLPと羊水吸引のランダム化比較試験の成績は二児生存36%、一児生存40%、二児死亡24%であり、全体の児生存率は57%、すくなくとも一児生存した率は76%でした。日本では2002年から2006年までの4施設の計181例の成績を示しており、二児生存62%、一児生存28%、二児死亡10%、全体の児生存率は76%、すくなくとも一児生存した率は90%でした。また、実施した平均妊娠週数は21週で、分娩週数は33週でした。近年の報告では、Akkermansらのシステムティック・レビューによると、1999-2012年に実施された5文献の結果から、二児生存62%、一児生存26%、すくなくとも一児生存した率は88%でした。我々の当センター単施設の2014年から2017年までの168例の成績は、二児生存79%、一児生存19%、二児死亡2%、すくなくとも一児生存した率は98%でした。一方で、FLP後の児の神経学的予後も明らかになってきており、システムティッ



FLPの治療適応と要約

適応
TTTS 1. 羊水過多(最大羊水深度>8cm)かつ羊水過少(最大羊水深度<2cm) 2. Quintero分類 I-IV 3. 妊娠16週以上、28週未満 (26週以降は MVP 10cm以上、2014年1月より適応拡大)
sIUGR 1. 小さい胎児の推定体重が1.5SD以下、あるいは両児間の推定体重差が25% 2. 妊娠16週から26週未満 3. 小さい胎児の臍帯動脈拡張期血流異常(途絶または逆流) 4. 小さい胎児の羊水過少(羊水深度2cm以下) (2014年9月より適応拡大)
要約
1. 未破水 2. 羊膜穿孔・羊膜剥離がない 3. 明らかな切迫流産徴候がない (頸管長20mm以上原則、10mm以下禁忌) 4. 母体に大きなリスクがない 5. 母体感染症がない(HBV、HCV原則、HIV 禁忌)

Sago, et al. J Obstet Gynaecol Res 2018より改編

TTTSに対するFLPの成績

	ヨーロッパ 1999-2002年 72例	日本 4施設 2002-2006年 181例	Systematic Review 5文献より 1999-2012年 926例	国立成育医療研究センター 2014-2017年 168例
生存率				
0児生存	24%	10%	10%	2%
1児生存	40%	28%	26%	19%
2児生存	36%	62%	62%	79%
すくなくとも1児生存	76%	90%	88%	98%
出生体重				
供血児		1471g		1504g
受血児		1787g		1790g
手術施行週数	20.6週	21.2週	20.9週	20.8週
分娩週数	33.3週	32.9週	32.4週	33.1週

Senat, et al. N Engl J Med 2004
Sago, et al. Prenat Diagn 2010
Akkermans, et al. Fetal Diagn Ther 2015
Kanazawa, et al. Twin Res Hum Genet 2021より改編

ク・レビューでは生存児の 14%に神経学的後遺症を有すると報告されています。

sIUGR (selective intrauterine growth restriction)

Quintero stage の羊水過多・過少を満たす TTTS の基準にはあてはりませんが、一児が発育不全 (sIUGR : selective intrauterine growth restriction) の重症例は死亡率が高く、また大きい児も合併症のない一絨毛膜双胎より予後が不良です。我が国では臨床試験の結果を受けて、重症 sIUGR に対しても、臍帯動脈拡張期血流異常と羊水過少を来す症例は FLP の適応としています。

まとめ

TTTS とその関連疾患は一絨毛膜双胎にみられる重篤な病態ですが、適切な診断と胎児治療である FLP により予後の改善を期待できます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>