

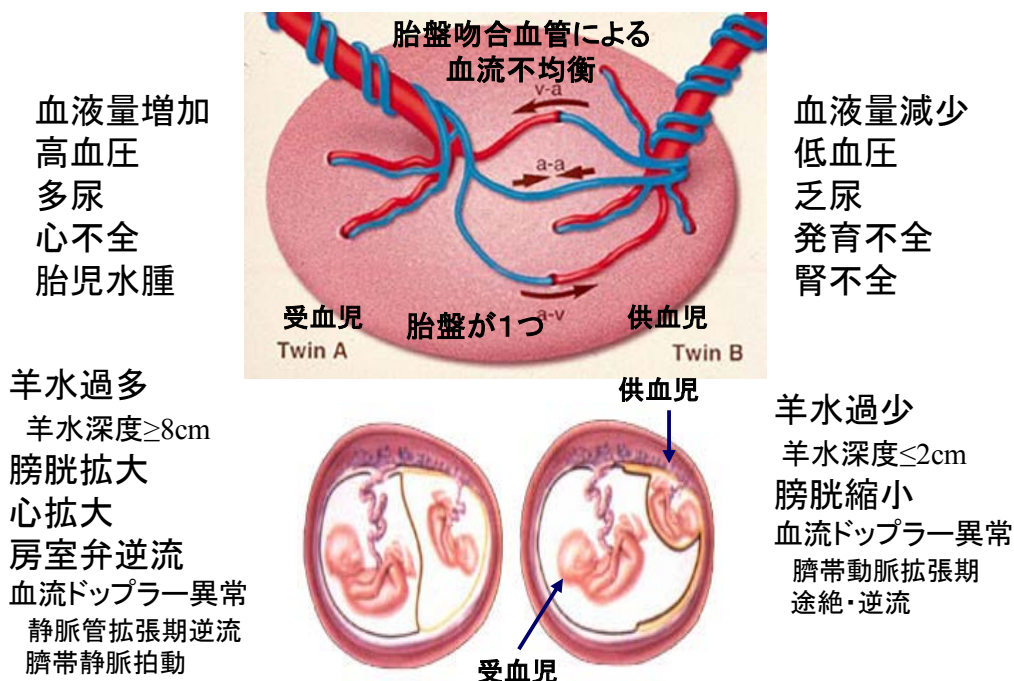
双胎間輸血症候群に対する

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（レーザー手術）の説明書

双胎間輸血症候群とは

胎児は臍帯を通じて胎盤と血液のやりとりをし、胎盤において母体から酸素や栄養を受け取ります。一絨毛膜二羊膜双胎は双子であってもこの胎盤が1つのため、ふたりの胎児で胎盤を共有しており、胎盤においてふたりの胎児の間に血管のつながり（吻合血管）があります。双胎間輸血症候群（Twin-twin transfusion syndrome: TTTS）とは、この胎盤の吻合血管により双胎間に慢性の血流アンバランス（不均衡）が生じ、ひき起こされる病態です。一絨毛膜二羊膜双胎の約10%におこるといわれています。吻合血管を通して血液を送る方を供血児(donor)といい、血液をもらう方を受血児(recipient)といいます。供血児は循環血液量が減少し、貧血、低血圧、乏尿、羊水過少、胎児発育不全、腎不全をひきおこし、最後には胎児死亡に至ります。受血児は循環血液量が増加し、多血、高血圧、多尿、羊水過多、心不全、胎児水腫をひきおこし、最後にはこちらも胎児死亡に至ります。母体は受血児の羊水過多により流産、前期破水、早産をきたしやすく、妊娠中期に双胎間輸血症候群を発症した場合は、治療されないと児の死亡率がきわめて高く、また生存しても脳神経障害を残す可能性が高い重篤な疾患です。

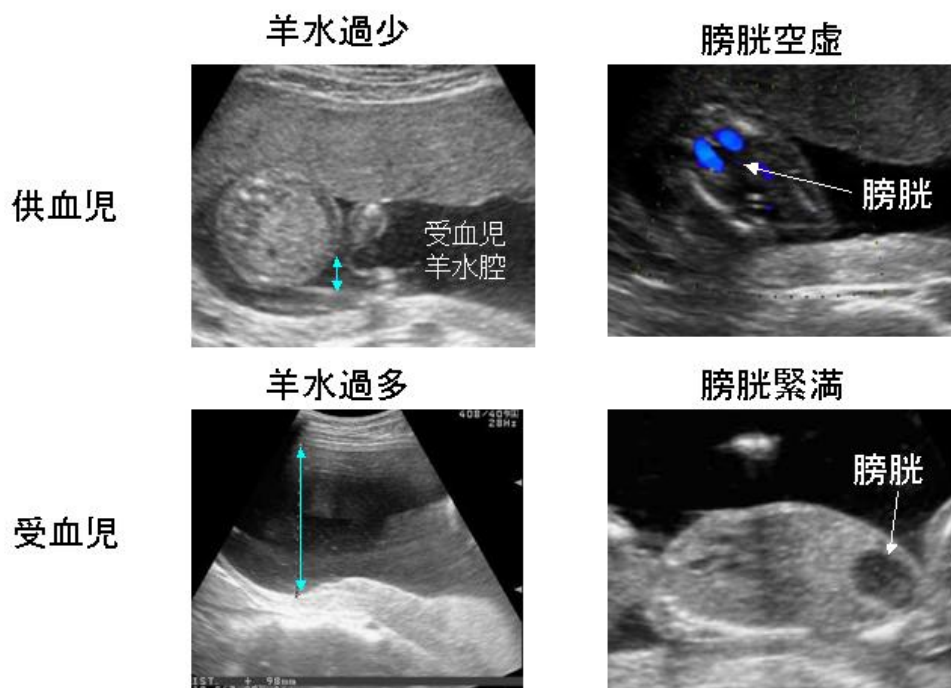
双胎間輸血症候群(TTTS)



双胎間輸血症候群の診断

双胎間輸血症候群の診断は超音波検査で行います。一絨毛膜二羊膜双胎で、供血児は羊水過少（最大羊水深度 2cm 以下）で膀胱が小さく、受血児は羊水過多（最大羊水深度 8cm 以上）で膀胱が大きいという所見があると診断します。供血児は発育不全となり、両児に著明な体重差を認めることが多いですが、認めない場合もあります。

TTTSの超音波所見



双胎間輸血症候群の重症度分類

重症度分類としては Quintero 分類が広く用いられています。必ずしもこの重症度に沿い病状が進行するわけではありません。重症度が進行するほど一般には予後は不良です。

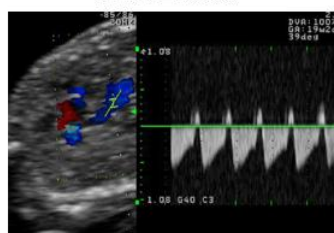
TTTSのStage分類(Quintero)

| | |
|-----------|---|
| Stage I | 羊水過多・過少 MVP: 8cm以上/2cm以下 |
| Stage II | 供血児の膀胱が確認不可能 |
| Stage III | ドップラー異常所見 臍帯動脈拡張期途絶・逆流 静脈管逆流、臍帯静脈波動 |
| Stage IV | 胎児水腫 |
| Stage V | 1児死亡 |

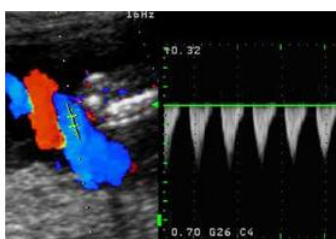
進行すると臍帯動脈拡張期途絶・逆流、静脈管逆流、臍帯静脈波動などのドプラ血流波形異常がみられます。

ドプラ血流波形異常

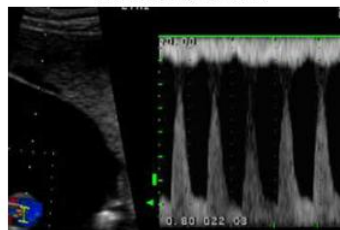
静脈管逆流



臍帯動脈拡張期途絶



臍帯静脈波動



双胎間輸血症候群の治療法

双胎間輸血症候群の治療法として現在有用と考えられているのは

- 1) 羊水吸引除去術
- 2) 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（レーザー手術）

の二つがあります。また安静により病状の進行をおくらせることが可能な場合があり、切迫流早産の予防の意味からもまず安静にすることが重要です。

羊水吸引除去術

羊水吸引除去術は羊水過多となった受血児側の羊水を吸引除去するもので一般に行なわれています。羊水量を正常化して切迫早産や前期破水を予防し、妊娠期間の延長をはかるものです。この治療による児の生存率は約 60%です。しかし生存児の 20-25%に脳神経障害の後遺症を残します。また羊水吸引除去術は比較的侵襲の少ない治療法ですが、1回の穿刺で約 4%の破水のリスクがあるといわれており、頻回の穿刺が必要になる場合は破水や感染のリスクが高くなります。

1回の羊水吸引除去術で双胎間輸血症候群が改善する例がありますが、多くは羊水吸引除去術を繰り返すが改善せず次第に病状が悪化します。羊水吸引除去術は双胎間輸血症候群の軽症例には有効であることがありますが、重症例には無効であることが多く、レーザー手術が行えない場合やレーザー手術を希望されない場合に行っています。

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（レーザー手術）

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術は、双胎間輸血症候群の原因と考えられている双胎間の血管のつながりを遮断（吻合血管を凝固）して両児間の血流不均衡を是正する根本的治療法です。母体のおなかから受血児の羊水過多腔に胎児用の内視鏡（胎児鏡）を入れて、胎盤表面を観察して双胎間の胎盤吻合血管をレーザーにて凝固して遮断する手術です。関連していると思われる血管はすべて凝固遮断します。最後に多い羊水を抜いて手術を終わります。通常、手術時間は 1-2 時間です。また一児死亡した場合にみられる死児への急性の血液移行（これがもう一児の死亡や脳障害に関与すると考えられている）が防げ、一児死亡した場合の合併症の予防にもなります。ただ母体に麻酔をかけ、母体のおなかから胎児鏡を子宮内に入れて治療を行うため、羊水吸引除去術に比べると大掛かりで、出血や破水などの合併症による母体や胎児へのリスクが高くなります。したがって、現在は以下のような条件をそろっている場合にレーザー手術を行っています。

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の適応と要約

適応

1. TTTS

MD 双胎, 羊水過多 (MVP \geq 8cm)・羊水過少 (MVP \leq 2cm)

2. 妊娠16週以上、26週未満

要約

1. 未破水

2. 羊膜穿破・羊膜剥離がない

3. 明らかな切迫流早産徴候がない

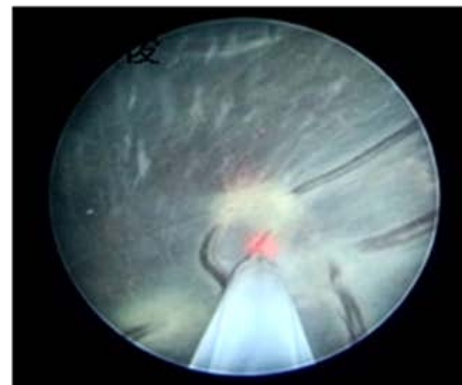
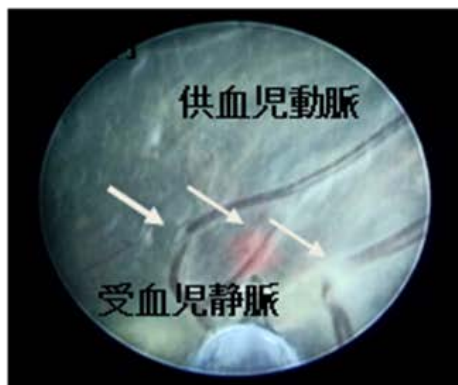
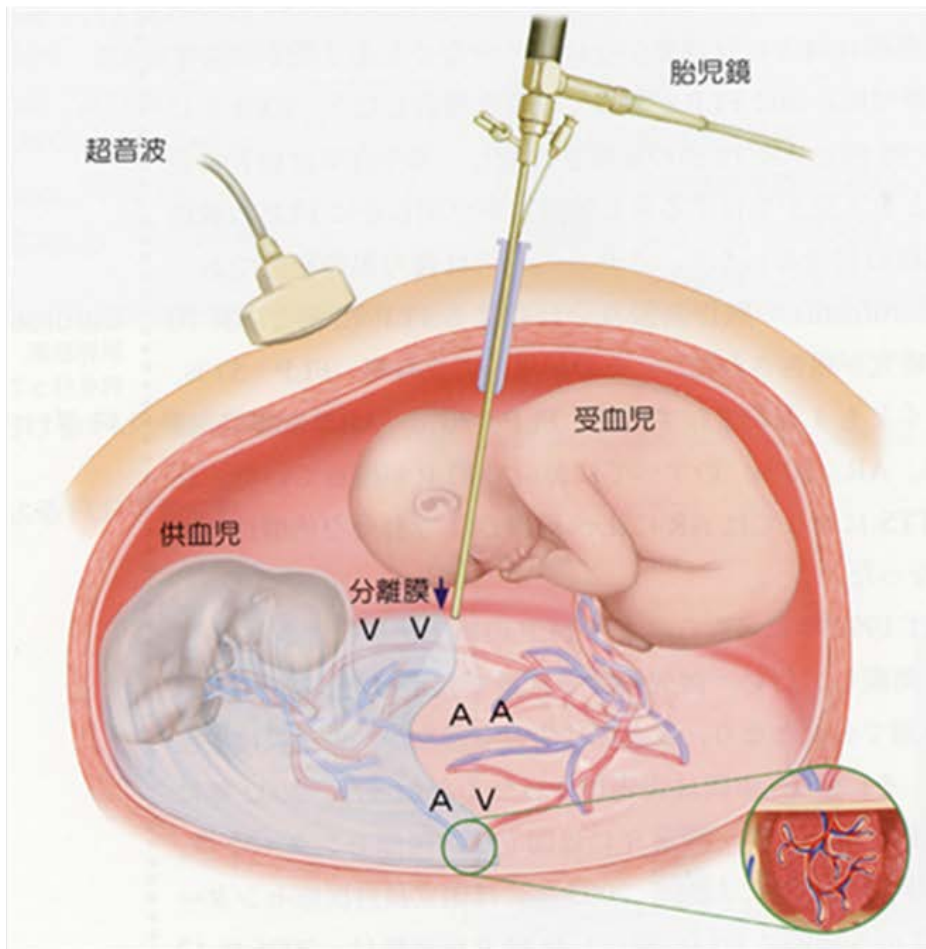
(頸管長20mm以上原則、10mm以下禁忌)

4. 重篤な胎児奇形がない

5. 母体に大きなリスクがない

6. 母体感染症がない (HBV, HCV原則、HIV 禁忌)

レーザー手術の模式図



胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の治療成績

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術は根本的治療法ですが、母体・胎児に対して羊水吸引除去術に比較して侵襲が大きくなります。そこで羊水吸引除去術と胎盤吻合血管レーザー凝固術の治療成績を比較してみると、少なくとも1児が生存する率と脳異常所見率で明らかに胎盤吻合血管レーザー凝固術が優っています。胎盤吻合血管レーザー凝固術により双胎間輸血症候群重症例における児の生存率を上げることと脳神経障害をおこす率を下げる事が可能となりました。現在、双胎間輸血症候群に対して、胎盤吻合血管レーザー凝固術は第一選択治療法といわれています。

羊水吸引術との治療成績比較

TTTSの治療成績(レーザー凝固術 VS 羊水吸引術)

| | Hecher(1999) | | Quintero(2003) | | Euro fetus(2003) | |
|-----------|---------------|-------------|----------------|-------------|------------------|-------------|
| | レーザー (73例) | 羊水 (43例) | レーザー (95例) | 羊水 (78例) | レーザー (70例) | 羊水 (69例) |
| 2児生存 | 42% | 42% | 44% | 49% | 36% | 26% |
| 1児生存 | 37% | 19% | 38% | 18% | 41% | 26% |
| 0児生存 | 21% | 40% | 17% | 33% | 23% | 49% |
| 少なくとも1児生存 | 79% | 60% | 83% | 67% | 77% | 51% |
| 児生存率 | 61% | 51% | 64% | 58% | | |
| 分娩週数 | 33w | 30w | 32w | 29w | 33w | 29w |
| 脳異常所見 | 6% | 18% | 4% | 24% | 9% | 21% |

日本における胎児鏡下レーザー手術の治療成績

日本においては2002年からレーザー手術が行われるようになりました。2002年7月から2006年12月までに4施設（国立成育医療センター、聖隷浜松病院、山口大附属病院、国立病院機構長良医療センター）にてレーザー手術を施行した181例について調査を行いました。（平成19年度厚生科学研究費補助金：医療技術実用化総合研究事業「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）

手術施行妊娠週数の平均は21週で、術後の分娩週数の中間値は33週でした。生後6ヶ月に少なくとも一人の児が生きている割合は90%で、そのうち重症脳神経障害を認めたのは5%でした。

日本のレーザー手術の治療成績は、レーザー手術の有用性を証明した欧州の成績に優るとも劣らぬものであります。

生存率

| | |
|------------|-------------|
| 生後28日生存 | |
| 0 児生存 | 16 (8.8%) |
| 1 児生存 | 48 (26.5%) |
| 2 児生存 | 117 (64.6%) |
| 少なくとも1 児生存 | 165 (91.2%) |
| 生後6ヶ月生存 | |
| 0 児生存 | 18 (9.9%) |
| 1 児生存 | 51 (28.2%) |
| 2 児生存 | 112 (61.9%) |
| 少なくとも1 児生存 | 163 (90.1%) |

妊娠帰結

| | |
|---------------|------------|
| 妊娠合併症 | |
| 術後7日以内流産 | 4 (2.2%) |
| 前期破水(術後7日以内) | 7 (3.9%) |
| 前期破水(術後28日以内) | 14 (7.7%) |
| 分娩週数- wk | |
| 中間値 | 32.9 |
| 分娩週数- no. | |
| < 24 wk | 13 (7.2%) |
| 24 to < 28 wk | 20 (11.1%) |
| 28 to < 32 wk | 40 (22.1%) |
| 32 to < 34 wk | 36 (19.9%) |
| 34 to < 36 wk | 19 (10.5%) |
| ≥ 36 wk | 53 (29.3%) |

日本におけるレーザー手術成績のまとめ(181例)

| | |
|------------------|-----|
| 手術施行週数 | 21週 |
| 分娩週数 | 33週 |
| 術後流産(7日以内) | 2% |
| 術後PROM(28日以内) | 8% |
| 児死亡(胎児から生後6ヶ月) | 24% |
| 少なくとも1児生存(生後28日) | 91% |
| 少なくとも1児生存(生後6ヶ月) | 90% |
| 重篤な脳神経障害 | 5% |

欧米と日本のレーザー手術成績

| | Hecher(1999) (N=73) | Quintero(2003) (N=95) | Eurofoetus(2004) (N=72) | 日本(2009) (N=181) |
|-----------|------------------------|--------------------------|----------------------------|---------------------|
| 2児生存 | 42% | 44% | 36% | 62% |
| 1児生存 | 37% | 38% | 40% | 28% |
| 少なくとも1児生存 | 79% | 83% | 76% | 90% |
| 児生存率 | 61% | 64% | 57% | 76% |
| 流産率 | 9% | 8% | 17% | 2% |
| 分娩週数 | 33w | 32w | 33w | 33w |
| 術後在胎期間 | 13.3w | 10.3w | 12-14w | 12w |
| 脳異常所見 | 6% | 4% | 7% | 5% |

手術の母体に及ぼす影響

レーザー手術で最も多く、最も重要な副作用は流産・早産です。妊娠 22 週未満に分娩となるのを流産、妊娠 37 週未満に分娩となるのを早産といいます。手術前にはすでに羊水過多の状態になっているため、頻回の子宮収縮や頸管長（子宮口の長さ）の短縮が見られる場合が多くなります。そして手術の刺激と胎児鏡を子宮内に挿入することで、陣痛発来や前期破水、羊膜剥離（羊膜が子宮壁から離れる）する可能性があります。術後 1 ヶ月以内の前期破水が約 8%に起こります。前期破水をおこすと陣痛がはじまりやすくなり、子宮内へ細菌が入りやすくなります。羊膜剥離も流産の原因になります。流産・早産の予防は安静、子宮収縮抑制剤、また破水した場合は感染予防のために抗生剤を使用します。妊娠 36 週以降の分娩例も増えてきていますが、平均分娩週数は 33 週で、早産になることが多いといえます。そのため、流産・早産を予防することが手術後の最も大切な治療です。

子宮壁の損傷から出血の危険性がありますが、押さえることでほとんどが止血します。また、おなかの中へ羊水が漏れることは時々ありますが、そのまま数日以内に軽快します。

稀ではありますが、手術が困難となることがあります。その理由は、術前や術中の出血などで羊水の混濁がひどい場合、胎盤血管をレーザー凝固した血管からの出血が多量な場合、両児間の吻合血管が多すぎて治療が困難な場合などです。他にも術中の予期しない事態が発生した場合は、手術を途中で中止する場合があります。また通常の妊娠経過でもおきる胎盤早期剥離や肺水腫などの合併症が手術を契機として起こることがあります。胎盤早期剥離をおこした場合、母児ともに危険な状態となり、輸血や手術が必要となります。

前述した日本で行われた 181 例の合併症を以下に示します。

合併症

| | |
|------------------|------------|
| 手術合併症 | |
| 手術未完遂 | 2 (1.1%) |
| 胎盤血管の出血 | 1 (0.6%) |
| 母体合併症 | |
| 腹腔内出血 | 3 (1.7%) |
| 腹腔内羊水流出 | 17 (9.4%) |
| 常位胎盤早期剥離 | 1 (0.6%) |
| 肺水腫 | 1 (0.6%) |
| 妊娠合併症 | |
| 術後 28 日以内の前期破水 | 14 (7.7%) |
| 術後 7 日以内の子宮内胎児死亡 | |
| 供血児 | 28 (15.5%) |
| 受血児 | 14 (7.7%) |
| 治療無効 | 6 (3.4%) |

国立成育医療センターにおける手術経験

2003 年 2 月より開始し、2015 年 3 月までに胎児鏡下胎盤血管レーザー凝固術を約 450 例施行しました。近年は 50-60 例/年の手術を行っています。現在、日本で手術数が最も多い施設です。

当センターのレーザー手術成績 2003-2010 : 230 例 うち転帰判明 198 例

| | |
|--------------|------------|
| 施行週数(median) | 21.2 wk |
| 分娩週数(median) | 33.3 wk |
| 生存率 | |
| 0 児生存 | 9 例(4%) |
| 1 児生存 | 47 例 (24%) |
| 2 児生存 | 142 例(72%) |
| 少なくとも 1 児生存 | 96% |
| 分娩時産科合併症 | |
| 常位胎盤早期剥離 | 7 例 (3.5%) |
| 弛緩出血 | 5 例 (2.5%) |
| 肺水腫 | 4 例 (2%) |
| 肺塞栓 | 3 例 (1.5%) |
| Mirror 症候群 | 2 例 (1%) |
| 羊水塞栓 | 1 例 (0.5%) |

手術の胎児に及ぼす影響

術後胎児が子宮内で亡くなることがあります。これは手術により血流を改善しますが、胎児の状態が不良でその変化に対応できないため、また固有の胎盤の領域が小さいためにおこるといわれています。特に血流異常があるとリスクが高くなるといわれています。また早産などで生まれたために生後に亡くなる場合もあります。児が二人とも生きる率は約60%、片方の児だけが生きる率は約30%で、両児とも亡くなる率は約10%です。また生きている児に脳神経障害がみられることがあります。約5%です。これは手術の影響というよりは、手術前の状態や早産などの未熟性によるものと考えられています。双胎間輸血症候群をおこしていない双胎でも約数%あるといわれております。手術の直接的な影響により児に後遺症を残すということはいわれておりません。

レーザー手術後の臨床経過

術後、翌日まではベッド上で安静となり、翌日から歩行と食事が開始します。術後おなかの張りをおさえる薬（子宮収縮抑制剤）を投与するため、動悸や体がだるくなることがありますが、次第によくなってきます。この薬は約1～2週間使用し、子宮収縮の具合や頸管長（子宮口の長さ）をみて中止します。術後14日目の診察で経過が良好であれば退院となりますが、患者さんの状態によっては長くなる場合もあります。

麻酔について

麻酔方法は主に硬膜外麻酔と脊椎麻酔で背中から麻酔薬を注入して下半身の痛みを除く方法と、胎児の動きを少なくするために鎮静剤を投与する方法の組み合わせです。麻酔における副作用の可能性はありますが、リスクはきわめて低いと考えられます。

児のフォローアップについて

この手術はまだ新しい手術です。手術を受けた児の発育や発達を見守っていくことが重要であると考えています。小児科の先生と連携をとりながらフォローをさせていただきます。生後1才6ヶ月と3才の時点では当センターで診察をご依頼する場合があります。

費用について

この治療は、はじめは先進医療として患者さんの全額自己負担で行われてきましたが、2012年4月より保険診療で行われております。

治療結果の公表と個人情報保護

新しい治療法を臨床に導入した場合は、その効果や安全性についてのデータを蓄積し、学問的に公表していくことが必要です。そこで本治療にかかわる記録や画像などを、学術集会、論文、患者さん用資料に使わせていただくことがあります。その場合は、個人が特定できる情報は削除し、個人情報保護には万全の配慮をいたします。

担当医師

国立成育医療研究センター 周産期センター センター長

さごう
左合

はるひこ
治彦

同

周産期センター胎児診療科 医長
医員
医員

和田 誠司
小澤 克典
杉林 里佳