

クリニカル・カンファレンス

2. 多胎妊娠の管理—最近の知見

3) 疾病双胎の管理～双胎間輸血症候群の病態と治療～

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター

医長

村越 毅

座長：福岡大学教授

瓦林達比古

はじめに

双胎妊娠では、膜性診断によるリスクをしっかりとらえて管理を行うことが重要である。特に一絨毛膜双胎では、双胎間輸血症候群、双胎一児死亡に伴う生存児のリスク、無心体、臍帯相互巻絡（1羊膜双胎）などの特徴的な疾患群が存在する。中でも双胎間輸血症候群（TTTS: twin-twin transfusion syndrome）は一絨毛膜双胎の10～20%に起こり、比較的遭遇する疾患である。TTTSの早期発症例はいまだ予後不良であり、重症例においては羊水除去による治療では成績に限界がある¹⁾²⁾。TTTSの原因である胎盤血管吻合を内視鏡的にレーザーで遮断することは本疾患の根本的な治療と考えられており、欧米では近年盛んに行われている^{3)～9)}。羊水除去との成績の比較では、レーザー治療において神経学的予後不良例が有意に減少している⁴⁾。また、TTTSのstage分類別ではstageⅢ、Ⅳの重症例では生存率・後遺症ともにレーザー治療群において有意に改善を認めている¹⁰⁾。本稿では、TTTSの病態と治療成績、レーザー治療の実際と治療効果について解説する。

双胎間輸血症候群の病態

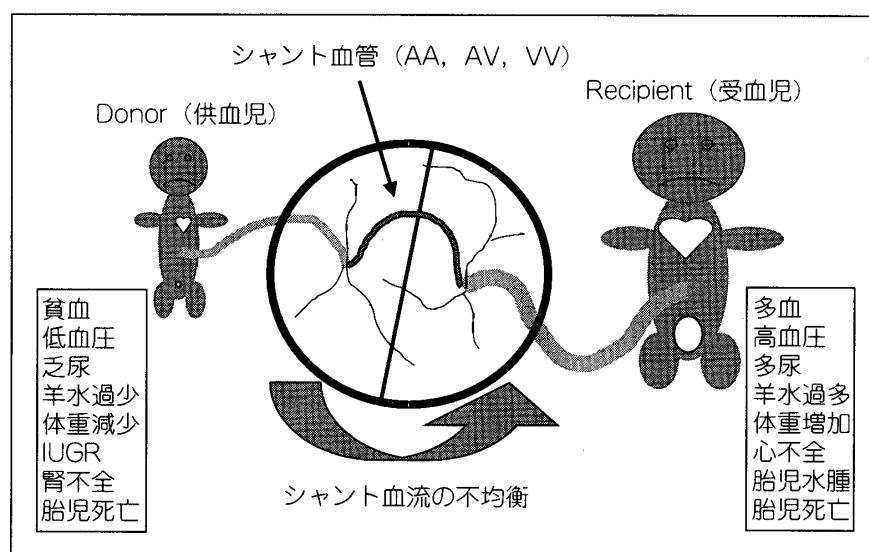
一絨毛膜双胎の胎盤では両児間に血管吻合が存在し常にシャント血流が存在するが、通常は平衡状態にあるため病的な状態とはならず経過する。この平衡状態が破綻し、シャント血流のアンバランスが生じることで循環動態が変化しTTTSが発症すると考えられている。胎児期の症状としては、供血児では貧血、低血圧、尿量減少（乏尿）、羊水過少、胎児発育遅延、腎不全などを認め、受血児では多血、高血圧、尿量増加（多尿）、羊水過多、体重増加、心不全、胎児水腫などを認める。いずれの児も病態が進行した場合は最終的には胎児死亡となる（図1）。

Management of Abnormal Twin Pregnancy ; Pathophysiology and Treatment for Twin-twin Transfusion Syndrome

Takeshi MURAKOSHI

Division of Perinatology, Maternal and Perinatal Care Center, Seirei Hamamatsu General Hospital, Shizuoka

Key words : Twin-twin transfusion syndrome · Fetoscopy · Laser · Amnioreduction · Anastomoses



(図1) 双胎間輸血症候群の病態

胎盤でのシャント血流の不均衡により両児間の血流移動のアンバランスが生じることにより双胎間輸血症候群が発症すると考えられている。

診 断

新生児期の所見からみた古典的診断基準（一絨毛膜双胎，両児間のHb差が5g/dl以上，両児間の体重差が20～25%以上）では，胎児期を中心としたTTTSの周産期管理の病態を適切に評価できないため，羊水過多/羊水過少を中心とした診断基準を用いる（図2）¹¹⁾¹²⁾．一絨毛膜双胎であることに加えて，①多尿による羊水過多（羊水深度>8cm，膀胱が大きい）と②乏尿による羊水過少（羊水深度<2cm，膀胱がみえないか小さい）を同時に満たすことが診断基準として必要である．胎児奇形や前期破水など羊水過多・過少を来す疾患は除外される．また，受血児（羊水過多児）の心拡大や房室弁逆流などの心負荷や心機能の低下を示す所見もTTTSの管理・治療を行ううえで大切である^{13)～17)}．

一絨毛膜二羊膜（MD: monochorionic-diamniotic）双胎の管理では羊水量と胎児膀胱の妊娠初期からの観察が重要である．羊水量のアンバランスが起きると羊膜が凸状に描出される．病態の進行に応じて羊膜は胎児小部分にテント状に張り著明な羊水量の差を認める．完全なstuck twinとなると供血児の羊水腔はほとんど描出されず（羊膜の描出も困難），供血児は子宮壁や胎盤に圧迫されて描出される（図3）¹⁵⁾．

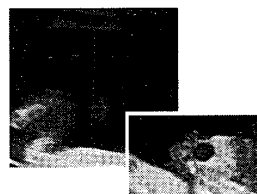
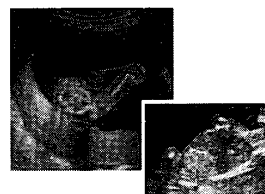
重症度の判定には，Quintero et al. によるTTTSのstage分類が広く使用されている¹⁰⁾¹²⁾¹⁸⁾．TTTSの診断基準を満たしたうえで，以下のstage I～stage Vまでに分類される（図4）．Stage I：供血児の膀胱がいまだみえる．Stage II：供血児の膀胱がみえない．Stage III：重大な血流異常を認める（臍動脈拡張期途絶逆流，静脈管の逆流波，臍静脈の連続した波動のいずれかを認める）．Stage IV：胎児水腫．Stage V：胎児死亡．

胎盤血管吻合

吻合血管はその形態により，動脈—動脈（AA），静脈—静脈（VV），動脈—静脈（AV）

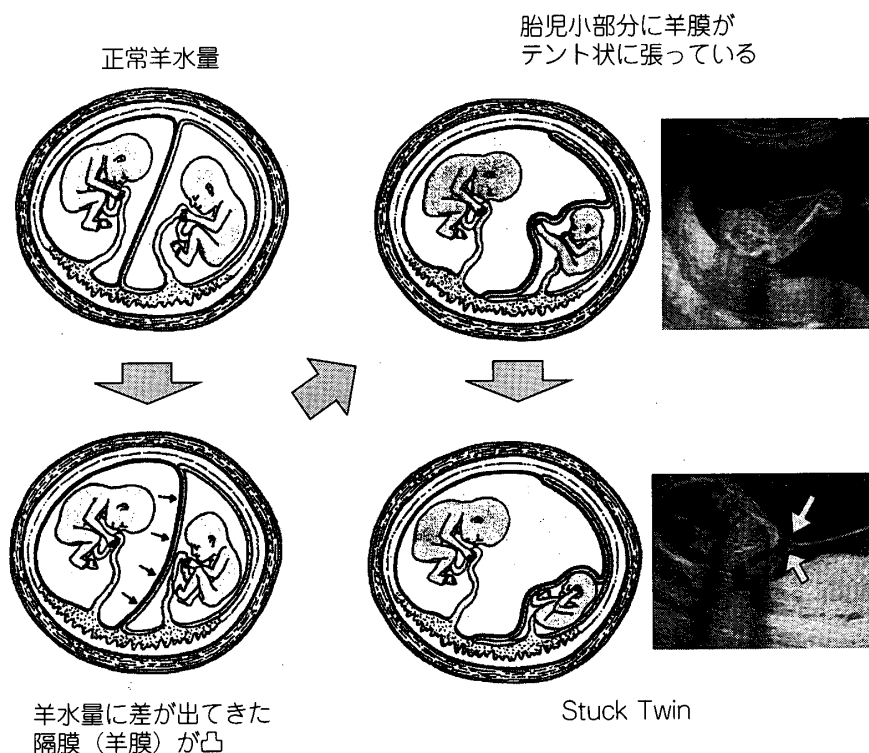
TTTSの診断基準

- ・一絨毛膜二羊膜双胎である
- ・羊水過多(多尿)・羊水過少(乏尿)が同時に存在する
 - ・ Polyhydramnios > 8cm
 - 羊水過多児の膀胱は大きく多尿
 - ・ Oligohydramnios < 2cm
 - 羊水過少児の膀胱は小さいかみえない
- ≡ Stuck Twin

Polyhydramnios > 8cm,
large distended bladderOligohydramnios < 2cm,
small or invisible bladder

- * 体重差とヘモグロビン差は診断基準としては考慮しない
- * 羊水過多・過少をきたす胎児異常や前期破水は除外する

(図2) 双胎間輸血症候群の診断基準



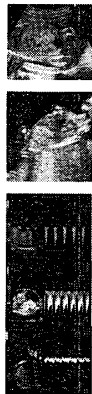
(図3) 双胎間輸血症候群の進行と stuck twin

完全な stuck twin となると供血児の羊水腔は描出が困難となる。

吻合の3種類に分類される。また、存在部位によって表在性(AAおよびVV吻合)と深在性(AV吻合)に分類される。

AA吻合とVV吻合は両児の動脈もしくは静脈同士が解剖学的に直接吻合している。つ

Staging of TTTS

- | | | |
|-------------|--|---|
| ・ Stage I | 供血児の膀胱がみえる |  |
| ・ Stage II | 供血児の膀胱がみえない | |
| ・ Stage III | 重大な血流異常
AREDV of Um Artery
reverse flow in ductus venosus
pulsatile flow in Um Vein | |
| ・ Stage IV | 胎児水腫 | |
| ・ Stage V | 胎児死亡 | |

(図4) 双胎間輸血症候群の重症度分類

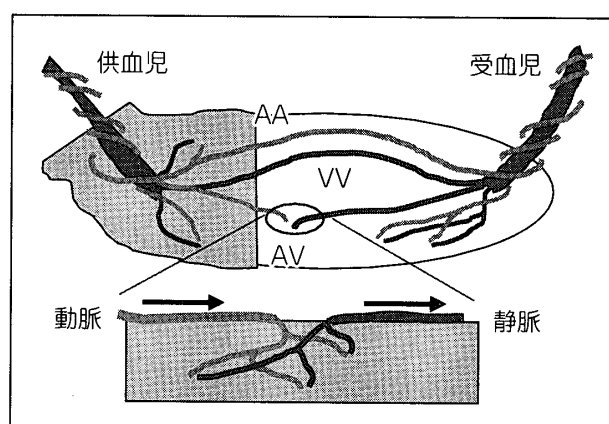
まり、一方の児の臍帯から胎盤へ向かう動脈(静脈)が終端を持たずそのまま直接もう一方の児の臍帯へつながっている。一方、AV 吻合は真の意味での血管吻合ではなく、cotyldon を介した血流の移動であることを理解することが重要である。すなわち、一方の胎児より出た動脈(feeding artery)が cotyldon を介して自分自身ではなくもう一方の胎児の静脈(drainage vein)へ走行するものとして理解できる(図5)¹⁹⁾。

特にAV 吻合は深部の吻合と呼ばれているため、胎盤深部であたかもAV-malformationの如く動静脈が直接吻合していると誤解されやすいので注意が必要である。いずれの吻合(AA, AV, VV)も胎盤表面の観察で同定できる。

治療方法

TTTS の治療は、胎外生活可能な時期であれば娩出後に直接新生児治療を行うことが可能であるが、胎外生活が十分でない未熟な時期(特に妊娠26週未満)においては確立された治療がなくさまざまな治療が試みられてきた。現在は羊水除去^{1)2)20)~22)}とシャント血管のレーザー焼灼術^{3)~10)23)28)}が選択される治療方法となり得ている。

1. 羊水除去(amniocentesis)



(図5) 一絨毛膜双胎における胎盤血管吻合
動脈—動脈(AA) 吻合と静脈—静脈(VV) 吻合はそれぞれの胎児間の血管に終端を認めず連続して走行している。動脈—静脈(AV) 吻合は一方の胎児からでた動脈(feeding artery)が cotyldon を介しもう一方の胎児の静脈(drainage vein)へ走行するものである。AV 吻合は解剖学的な意味での血管同士の吻合ではないことに注意が必要である。

(表1) 双胎間輸血症候群における周産期予後

Stage	羊水除去 (n = 156)			レーザー (n = 190)		
	死亡	生存	後遺症	死亡	生存	後遺症
I	1	21 (95.5%)	0 (0%)	10	32 (76.2%)	0 (0%)
II	8	38 (82.6%)	4 (8.7/10.5%)	23	47 (67.1%)	1 (1.4/2.1%)
III	30	24 (44.4%)	15 (27.8/62.5%)	27	29 (51.8%)	2 (3.6/6.9%)
IV	27	7 (20.6%)	4 (11.8/57.1%)	8	14 (63.6%)	1 (4.5/7.1%)
Total	66	90 (57.7%)	23 (14.7/25.6%)	68	122 (64.2%)	4 (2.1/3.3%)
p	< 0.01			0.08		

Quintero RA, Dickinson J 2003

後遺症：periventricular leukomalacia, cerebral palsy, intraventricular hemorrhage III or IV (全体 % / 生存児 %)

積極的に羊水量を減少させ妊娠期間の延長をはかることが最大の目的となる。一部の TTTS では羊水除去による減圧効果で病態の進行が停止したり改善することもあるが、大部分の症例では妊娠期間延長のための対症療法である^{20)~22)}。両児間の隔膜を穿刺することにより stuck twin の状態を改善させ治療効果を期待する方法として羊膜穿刺・切開 (amniotic septostomy) が報告された²⁴⁾²⁵⁾が、羊水除去に比較して明らかな有用性が示されていない。また、septostomy により人工的に一羊膜の状態となり臍帯相互巻絡を引き起こした報告²⁶⁾²⁷⁾もあり注意が必要である。

2. 選択的胎盤吻合血管レーザー焼灼術 (Selective Laser Photocoagulation of Communicating Vessels : SLPCV)

TTTS の原因が胎盤における両児間の血管吻合であれば、その吻合を遮断することによりこの病態は改善するはずである。このポリシーのもとに1990年に De Lia et al.⁶⁾により最初に報告された。1995年に治療成績⁷⁾⁸⁾が報告されて以来、欧米を中心に研究されている治療法である。当初は胎盤での吻合血管を確実に診断同定する技術が開発されておらず、隔膜を通過している血管をすべて焼灼するなどの非選択的な血管焼灼が行われていたため⁹⁾²³⁾、羊水除去に比較して明らかな有用性は報告されなかった。しかし、Quintero et al. による選択的胎盤吻合血管レーザー焼灼術の開発により両児間の吻合血管のみを選択的に焼灼し、正常血管を温存することが可能となってから治療成績は向上した⁹⁾¹⁰⁾。26週未満で stage II 以上の TTTS が本治療の適応と考えられている。

成 績

重症度 (stage) を考慮しなければ、羊水除去およびレーザー治療での児生存率は60~80%と報告され^{1)~3)5)~8)20)~22)}ほぼ同様の生存率であるが、神経学的予後に関してはレーザー治療の方が良好な成績である⁴⁾¹⁰⁾。

Quintero et al. による成績 (表1)¹⁰⁾では、羊水除去において予後は重症度に依存し、児生存率は、stage I : 95.5%, stage II : 82.6%, stage III : 44.4%, stage IV : 20.6%であった。また、神経学的予後不良例はそれぞれ、0%, 10.5%, 62.5%, 57.1%であり重

症度に伴い予後不良となっている。レーザー治療症例では、生存率も予後不良例も重症度 (stage) にはあまり依存せず、stage I～IVまでほぼ一定の値であることが特徴的である (生存率: stage I: 76.2%, stage II: 67.1%, stage III: 51.8%, stage IV: 63.6%, 神経学的予後不良例: stage I: 0%, stage II: 2.1%, stage III: 6.9%, stage IV: 7.1%)。レーザー治療症例においては、胎盤吻合血管が遮断されることにより本来の病態 (双胎間輸血) は治癒可能であることを示唆している。一方、独立した循環動態となったそれぞれの児が生存するための十分な胎盤量がないと軽症例でも胎児死亡を起こす可能性があると考えられる。

この結果からは、stage I では、羊水除去を選択し、stage III, IVではレーザー治療を選択することが妥当であると考えられる。また、stage II に関しては妊娠週数や生存率、神経学的予後を考慮し個別に選択することが望ましい。

当センターでの現状

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターでは倫理委員会の承認を得て2002年7月より重症 TTTS に対して選択的胎盤吻合血管レーザー焼灼術を開始し²⁸⁾、現在までに6症例に対して治療を完遂した。3例に胎盤専有面積不足によると考えられる供血児の胎児死亡を起こしたが、他の3症例は治療後 stuck が解除され TTTS の病態は治癒したと考えられた。分娩に至った5例の新生児はいずれも後遺症なく生存している。

おわりに

双胎妊娠では膜性診断をしっかりと行い、膜性診断別リスクを理解した管理が重要である。特に一絨毛膜双胎であれば TTTS のリスクを念頭に置いて初期から両児の羊水量・隔膜の状態・膀胱の大きさなどを評価する。重症例では妊娠16～18週くらいから症状が顕著化する症例もあるため初期だからといって安心はできない。TTTS の診断が確定したら stage による重症度評価を行い、治療のタイミングを逸しないような管理が必要である。重症例に対しては選択的胎盤吻合血管レーザー焼灼術も今後考慮される治療法であると考えられる。

《参考文献》

- 1) Mahony BS, Petty CN, Nyberg DA, et al. The stuck twin phenomenon: ultrasonographic findings, pregnancy outcome and management with serial amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1513—1522
- 2) Saunders NJ, Snijders RJ, Nicolaides KH. Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 820—824
- 3) Ville Y, Hecher K, Gagnon A, et al. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 446—453
- 4) Hecher K, Plath H, Bregenzner T, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 717—724
- 5) Ziklunig L, Hecher K, Bregenzner T, et al. Prognostic factors in severe twin-twin transfusion syndrome treated by endoscopic laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14: 380—387

- 6) De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR. Fetoscopic neodymium : YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990 ; 160 : 485—489
- 7) De Lia JE, Kuhlmann RS, Hartstad TW, et al. Fetoscopic laser ablation of placental vessels in severe previable twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995 ; 172 : 1201—1211
- 8) Ville Y, Hyett J, Hecher K, et al. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995 ; 332 : 224—227
- 9) Quintero R, Morales W, Mendoza G, et al. Selective photocoagulation of placental vessel in twin-twin transfusion syndrome : Evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv* 1998 ; 53 : s97—s103
- 10) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al. Stage based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 1333—1340
- 11) Bruner JP, Anderson TL, Rosemond RL. Placental pathophysiology of the twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence and the twin-twin transfusion syndrome. *Placenta* 1988 ; 19 : 81—86
- 12) Quintero R, Morales W, Allen M, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999 ; 19 : 550—555
- 13) 村越 毅. 病態および胎児心機能評価よりみた双胎間輸血症候群. *J Med Ultrasonics* 2001 ; 28 : J329—J330
- 14) 村越 毅. 胎児 intervention 双胎間輸血症候群に対する手術. 武谷雄二, 千葉喜英, 編 新女性医学大系33 産科手術と処置 東京 : 中山書店, 2000 ; 358—369
- 15) 村越 毅. 胎児治療—双胎間輸血症候群. 千葉喜英, 編 図説産婦人科 VIEW 37 出生前診断と治療 東京 : メジカルビュー社, 1999 ; 160—169
- 16) Murakoshi T, Yamamori K, Tojo Y, et al. Pulmonary stenosis in recipient twins in twin-to-twin transfusion syndrome : Report on 3 cases and review of the literature. *Croat Med J* 2000 ; 41 : 252—256
- 17) Zosmer N, Bajoria R, et al. Clinical and echocardiographic features of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* 1994 ; 72 : 74—79
- 18) 村越 毅. 双胎の画像診断. 産婦人科治療 2001 ; 83 : 189—196
- 19) 村越 毅, Quintero RA. 双胎間輸血症候群における胎盤血管吻合 ～内視鏡による観察～. *臨床婦人科産科* 2002 ; 56 : 1382—1387
- 20) Elliot JP, Urig MA, Clewell WH. Aggressive therapeutic amniocentesis for treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 537—540
- 21) Feingold M, Cetrulo CL, Newton ER, et al. Serial amniocentesis in the treatment of twin to twin transfusion complicated with acute polyhydramnios. *Acta Genet Med Germellol* 1986 ; 35 : 107—113
- 22) Mari G, Roberts A, et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome : results of the International Amnioreduc-

- tion Registry. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185 : 708—715
- 23) 名取道也, 田中 守, 河野八朗, 石本人士, 森定 優, 小林俊文, 野澤志朗. YAGレーザーを用いた胎盤血管凝固術を施行した双胎間輸血症候群の1例. 日産婦誌 1992 ; 44 : 117—120
- 24) Saad GR, Olson G, Belfort MA, et al. Amniotomy : A new approach to the stuck twin syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 429
- 25) Saad GR, Belfort MA, et al. Amniotic septostomy for the treatment of twin oligohydramnios-polyhydramnios sequence. Fetal Diagn Ther 1998 ; 13 : 86—93
- 26) Feldman DM, Odibo A, Campbell WA, et al. Iatrogenic monoamniotic twins as a complication of therapeutic amniocentesis. Obstet Gynecol 1998 ; 91 : 815—816
- 27) Suzuki S, Ishikawa G, Sawa R, et al. Iatrogenic monoamniotic twin gestation with progressive twin-twin transfusion syndrome. Fetal Diagn Ther 1999 ; 14 : 98—101
- 28) 村越 毅, Quintero RA, et al. 双胎間輸血症候群における内視鏡下胎盤血管吻合レーザー焼灼術～米国での実情と, 当院での取り組み～, 聖隷浜松病院医学雑誌 2002 ; 2 : 3—12