

クリニカルカンファレンス6 胎児治療の最近の進歩

2) TTTS に対する胎児鏡下レーザー凝固術

座長：国立成育医療センター
千葉 敏雄国立成育医療センター周産期診療部
左合 治彦東京女子医科大学
松田 義雄

はじめに

双胎間輸血症候群(twin-twin transfusion syndrome: TTTS)は、一絨毛膜双胎(MD双胎)において双胎間に慢性の血流不均衡が起こり生じる病態で、供血児は羊水過少、受血児は羊水過多を認める。MD双胎の約10~15%に発症するといわれており、児の発育不全、心不全、脳神経障害、早産、子宮内死亡などを併発し、妊娠中期に発症した場合の予後は極めて不良である。治療法としては羊水吸引術が施行されてきたが満足する成果は得られず、新しい治療法として、原因となる胎盤吻合血管を遮断する胎児鏡下レーザー凝固術(レーザー手術)が試みられ、治療法として確立してきた。手術法、本邦における現状と治療成績、今後の展望について解説する。

胎児鏡下レーザー凝固術(レーザー手術)とは

MD双胎において双胎間の血流不均衡が著明で、羊水過少と羊水過多を同時に認める場合にTTTSという。すなわち超音波検査で、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を満たしてはじめてTTTSと診断される。レーザー手術の適応と要約を表1に示す。妊娠26週以降は娩出による新生児治療が可能であり、妊娠26週未満を適応としている。術後合併症で一番問題となるのは、子宮壁穿通による流早産であり、頸管長の著明な短縮など明らかな切迫流早産徴候がある場合は適応外としている。

手術方法の概略を図1に示す¹⁾。超音波ガイド下で経皮的にトロッカー(約4mm弱)を羊水過多の羊膜腔(受血児側)に挿入し、トロッカーを通して胎児鏡(ドイツ・カールストルツ製、米国・リチャードウルフ製)を挿入する。双胎間羊膜に沿い胎盤の端から端まで胎盤血管を観察し、双胎間の吻合血管を見出してYAGレーザーで凝固する。動脈-静脈吻

Fetoscopic Laser Photocoagulation for TTTS

Haruhiko SAGO

Department of Perinatal Medicine, National Center for Child Health and Development, Tokyo

Key words: Twin-twin transfusion syndrome · Monochorionic diamniotic twin · Fetoscopic laser photocoagulation · Laser surgery · Fetal therapy

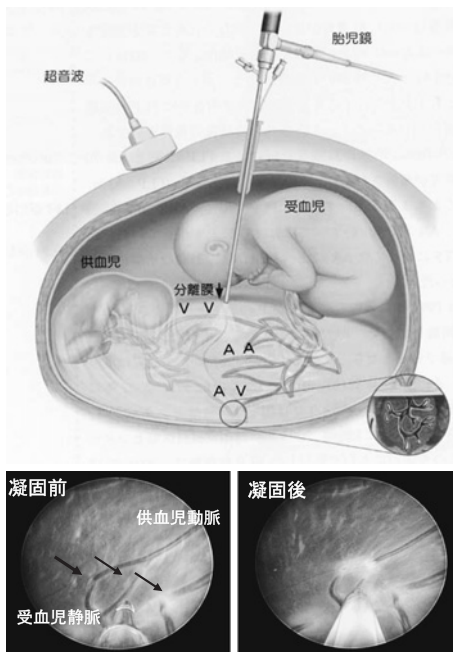
(表 1) TTTS に対するレーザー手術の適応と要約

適応

1. TTTS
MD 双胎, 羊水過多 (MVP $\geq 8\text{cm}$)・羊水過少 (MVP $\leq 2\text{cm}$)
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)



(図 1) TTTS に対するレーザー手術の模式図(文献 1)より一部改変)

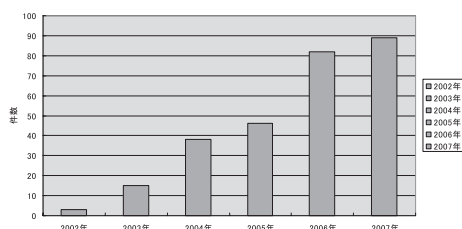
受血児側の羊水腔(羊水過多)に胎児鏡を挿入し, 胎盤表面の血管を観察し, 吻合血管をレーザー凝固する。下は胎盤吻合血管レーザー凝固像: 供血児側の動脈と受血児側の静脈との動脈-静脈吻合をレーザー凝固にて遮断。

合のみならず, 動脈-動脈吻合, 静脈-静脈吻合すべてを凝固する。両児間の血管吻合を遮断することにより, 両児間の血流不均衡は是正されるため根治療法となる。また一児死亡した場合でも健児から死児への急性血液移行を防ぐことができる。

レーザー手術の変遷と評価

De Lia et al.は, 1990年に TTTS の3例に対してレーザー手術を小開腹によって初めて行った²⁾。Ville et al.は1992年にレーザー手術を経皮的に行った1例を報告し, 1995年には45例を報告し³⁾, 以後経皮的に行われるようになった。1990年代後半から2000年代はじめにかけて, 欧米で100例以上の治療成績が相次いで報告され, 治療成績は良好で, レーザー手術は TTTS の治療法として認められるようになった⁴⁾⁵⁾。2004年には, Euro-foetus による26週未満の TTTS に対するランダム化比較対照試験で, 羊水吸引術に比べレーザー手術がより有効な治療法であることが証明された⁶⁾。その後米国の比較対照試験ではレーザー手術の有用性を示すことができなかったが, レーザー手術の治療成績が悪く, 手術手技の未熟によるためと考えられた。現在, 欧米の胎児治療の専門施設ではレーザー手術は TTTS の第一選択治療法となっている。

(表2) 本邦のレーザー手術件数の年度別推移



(表3) 本邦における TTTS に対するレーザー手術後の予後調査：対象の背景(文献11)より)

年齢(歳)	31.0±4.5
初産	101 (56%)
妊娠週数(週)	21.0±2.6
胎盤位置	
前壁	88 (49%)
後壁	93 (51%)
Quintero Stage	
Stage 1	14 (8%)
Stage 2	30 (17%)
Stage 3	113 (62%)
Stage 4	24 (13%)

本邦におけるレーザー手術

本邦においては1992年に名取らによりレーザー手術(小開腹による)の第1例が報告された⁷⁾が、その後10年間は報告がなかった。

2002年に聖隷浜松病院が経皮的なレーザー手術を開始し⁸⁾、次いで国立成育医療センター⁹⁾、その後山口大学、新潟大学(現在施行せず)、国立病院機構長良医療センター、東北大学などの施設において開始された¹⁰⁾。本邦におけるレーザー手術件数は年々増加し(表2)、2007年は89件で、この6施設(Japan Fetoscopy Group)において施行した数は2007年12月末で計277例であった。2008年4月現在、300例を超している。

本邦におけるレーザー手術成績

本邦でのレーザー手術の実施状況は、実施施設が限られており、治療適応、手術手技、術前術後の臨床評価は施設間で統一されている。そこで平成19年度厚生労働科学研究「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：左合彦彦)において、レーザー手術後の予後に関する調査研究プロトコルを作成して横断的調査研究を実施した¹¹⁾。妊娠26週未満の TTTS stage I からIVの症例をレーザー手術の適応とし、2002年7月から2006年12月までに4施設(浜松、成育、山口、長良)にてレーザー手術を施行し、分娩に至った181例を対象とした。

対象の背景、治療成績を表3、4に示す。手術施行妊娠週数の平均は21週で、stage 3と4で3/4を占めた。レーザー手術後、181例362胎児のうち出生まで至ったのは295胎児で、胎児生存率は81.5%であった。また生後28日に生存が確認できた新生児生存率は76.8%で、生後6カ月の乳児生存率は73.8%であった。生後6カ月における神経後遺症のない乳児生存率は64.9%で、生後6カ月の生存乳児における神経後遺症のない割合は89.4%であった。分娩週数の中間値は33週で、生後28日に少なくとも1児が生存(2児または1児生存)していたのは181例中163例90.1%で、生後6カ月の少なくとも1児生存割合は87.3%であった。

日本におけるレーザー手術の治療成績を、精度が高く現在最も信頼のおける Eurofoetus の比較対照試験のレーザー手術治療成績と比較して表5に示す。日本のレーザー手術は stage 3と4が多く、より重症例に施行されているが、分娩週数は33週と同じであった。手術の有効性を評価する重要な項目である、胎児生存率、少なくとも1児生存割合(生後6カ月)、神経後遺症のない乳児生存率(生後6カ月)はいずれも日本の成績が優っていた。単純比較はできないが、日本のレーザー手術の治療成績は、良好な治療成績を示す Eurofoetus の成績に優るとも劣らぬものであった。本研究は、調査研究であるが信頼性は高

(表 4) 本邦における TTTS に対するレーザー手術後の予後調査：治療成績(文献 11)より)

分娩週数(週)	32.9
胎児生存率	81.5% (295/362)
新生児生存率(生後 28 日)	76.8% (278/362)
乳児生存率(生後 6 カ月)	73.8% (267/362)
神経後遺症のない	
乳児生存率(生後 6 カ月)	64.9% (203/313)
生存乳児における(生後 6 カ月)	
神経後遺症のない割合	89.4% (203/227)
少なくとも 1 児生存割合(生後 28 日)	90.1% (163/181)
少なくとも 1 児生存割合(生後 6 カ月)	87.3% (158/181)

(表 5) TTTS に対するレーザー手術治療成績の日欧の比較(文献 3, 11)より)

治療成績	Eurofoetus N = 72	日本 N = 181
Stage 3, 4	35/72 (48%)	137/181 (76%)
分娩週数	33 週	33 週
胎児生存率	81/144 (56%)	295/362 (82%)
少なくとも 1 児生存割合 (生後 6 カ月)	55/72 (76%)	158/181 (87%)
神経後遺症のない		
乳児生存率(生後 6 カ月)	75/144 (52%)	182/296 (62%)

く、TTTS に対するレーザー手術の有効性が日本においても確認された。

レーザー手術の今後の展望

Eurofoetus[®]のランダム化比較対照試験により26週未満の重症な TTTS に対してはレーザー手術が有効な治療法であることが示され、また日本の治療成績もこれに匹敵もしくは凌駕するものであり、日本における有効性も確立できたといえる。レーザー手術は TTTS に対する第一選択治療法として、日本においても実行可能である。そのためには日常産科臨床において、TTTS を的確に診断することが求められる。すなわち、MD 双胎では常に TTTS 発症に留意して妊娠管理すること、一児(供血児)の羊水過少(最大羊水深度2cm 以下)かつ、もう一児(受血児)の羊水過多(最大羊水深度8cm 以上)という超音波所見に基づく TTTS の診断基準が一般産科医に衆知されることである。

今後の課題はレーザー手術の適応拡大である。TTTS の診断基準は満たさないが TTTS に近い所見を有し、予後不良な MD 双胎を日常臨床では経験する。これらを TTTS 関連疾患と便宜的に呼び、selective IUGR や amniotic fluid discordance などが含まれる。selective IUGR は1児に胎児発育遅延を認めるもので、amniotic fluid discordance は羊水量の不均衡を認めるものである。現在、レーザー手術の適応を TTTS に限定しているが、レーザー手術の良好な治療成績が示されるに伴い、これらの予後不良と思われる TTTS

関連疾患への適応拡大が期待されている。MD 双胎の病態は、胎盤血管吻合のみならず、胎盤領域や臍帯付着部異常など種々の因子が関与している。レーザー手術はあくまで胎盤吻合血管を凝固遮断するのみであり、胎盤血管吻合が主因となる病態しか治療できない。TTTS 関連疾患の自然歴の詳細は不明で、予後不良といえない例もある。また、selective IUGR や amniotic fluid discordance の定義や病態が明確とはいえない。したがって適応拡大には慎重に望まなければならない。前述の厚生労働科学研究(左合班)において、研究デザインを十分検討して適応拡大の臨床研究を行うことを計画している。

おわりに

日本におけるレーザー手術例は年々増加し、2008年4月には総計300例を超えた。レーザー手術後の児生存率は高く、また神経後遺症も少なく、妊娠26週未満の重症 TTTS に対してレーザー手術は有効な治療法である。レーザー手術は TTTS に対する第一選択治療法として、日本においても実行することが妥当である。レーザー手術の TTTS 関連疾患への適応拡大が今後の課題である。

謝 辞

以下の共同研究者に深謝いたします。Japan Fetoscopy Group の村越毅・石井桂介(聖隷浜松病院)、中田雅彦(山口大学)、高橋雄一郎(国立病院機構長良医療センター)、林聡(国立成育医療センター)、室月淳(東北大学)、国立成育医療センターの北川道弘(副院長)、千葉敏雄(特殊診療部)、伊藤裕司・難波由喜子(新生児科)、名取道也(研究所長)。またこの研究の一部は平成19年厚生労働科学研究補助金(H19-臨床試験-一般-009)の研究助成によった。

《参考文献》

1. 左合治彦. 双胎間輸血症候群に対する治療. Japan Fetoscopy Group 編 一絨毛膜双胎 東京:メジカルビュー社, 2007; 135—153
2. De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. Obstet Gynecol 1990; 75: 1046—1053
3. 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
4. Hecher K, Plath H, Bregenzner T, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniocentesis in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 1999; 180: 717—724
5. Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. Am J Obstet Gynecol 2003; 188: 1333—1340
6. Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniorreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004; 351: 136—144
7. 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
8. 村越 毅, 松本美奈子, 上田敏子, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 双胎間輸血症候群におけ

る胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の有用性・合併症に関する臨床的検討. 日本周産期・新生児誌 2004; 40: 823—829

9. 左合治彦, 林 聡, 和田誠司, 北川道弘, 千葉敏雄, 名取道也. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下の胎盤吻合血管レーザー凝固術. 産婦人科の実際 2004; 53: 1063—1067
10. 左合治彦, 林 聡, 千葉敏雄, 北川道弘, 名取道也, 石井桂介, 中田雅彦, 村越毅. 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の現状と将来. 周産期医学 2005; 35: 961—965
11. 左合治彦. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した双胎間輸血症候群の予後調査に関する研究 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」2008; 10—19