総説**REVIEW ARTICLE****双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー凝固術**

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

(平成 28 年 2 月 29 日受理, 平成 28 年 3 月 8 日掲載決定)

Fetoscopic Laser Photocoagulation for Twin-twin Transfusion Syndrome

Haruhiko Sago

*Center of Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine,
National Center for Child Health and Development*

(Received February 29, 2016, Accepted March 8, 2016)

要 旨

双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome: TTTS) に対する胎児鏡下レーザー凝固術 (fetoscopic laser photocoagulation: FLP) は、内視鏡下に胎盤吻合血管をレーザー凝固・遮断する根治療法であり、TTTS の第一選択治療法である。FLP の治療成績は良好で胎児治療例の大半を占めている。FLP はレーザー治療が周産期医療に応用されてめざましい成果を上げている。

キーワード：胎児治療, 胎児鏡, レーザー治療, 一絨毛膜双胎, 双胎間輸血症候群

Abstract

Fetoscopic laser photocoagulation which ablates placental vascular anastomoses is an effective first-line treatment option for twin-twin transfusion syndrome. Fetoscopic laser photocoagulation is a successful application of laser therapy for perinatal medicine.

Key words : fetal therapy, fetoscope, laser therapy, monochorionic twin, twin-twin transfusion syndrome

1. はじめに

子宮内の胎児に対して治療行為を行う胎児治療の歴史は新しい。1980 年代超音波診断技術の発達とともに、超音波ガイド下で下部尿路閉塞に対する膀胱・羊水腔シャント術、胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術などの胎児治療が行なわれるようになった。1990 年双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome: TTTS) に対して、胎児鏡下で胎盤吻合血管をレーザーで凝固する胎児鏡下レーザー凝固術 (fetoscopic laser photocoagulation:

FLP) が行われ、その後普及して FLP が胎児治療例の大半を占めるようになった¹⁾。この稿ではレーザー治療が周産期医療に応用されて成功している FLP について概説する。

2. 双胎間輸血症候群 (TTTS)

一絨毛膜双胎は、1 つの胎盤を双胎間で共有するため双胎間に胎盤吻合血管が存在する。この胎盤吻合血管により双胎間の血流不均衡が慢性的に起こり病的状態に至

ったものを TTTS という。一絨毛膜双胎の約 10% に発症するといわれており、妊娠中期に発症した場合は、流産、胎児発育不全、胎児水腫、子宮内胎児死亡などにより児の死亡率が高く、また生存しても高率に脳神経障害をきたす予後不良な疾患である¹⁾。

TTTS は超音波検査による羊水量によって診断される。児の血流不均衡は尿産生量の差、それは羊水量の差として表れる。一絨毛膜双胎において、一児は羊水過少(最大羊水深度 2 cm 以下)で膀胱が小さく(すなわち供血児)、もう一児は羊水過多(最大羊水深度 8 cm 以上)で膀胱が大きい(すなわち受血児)を同時に認める場合に TTTS と診断する。

FLP は TTTS の病因と考えられる両児間の胎盤血管吻合を遮断する手術法で、両児間の血流不均衡を是正する根治療法である¹⁾。また一児死亡した場合も健児から死児への急性血液移行を防ぎ、一児死亡による健児への影響を回避できる。

3. FLP の適応と要約

FLP 手術の適応²⁾ は 1) TTTS である。すなわち一絨毛膜二羊膜双胎で一児に羊水過少(最大羊水深度 2 cm 以下)、かつもう一児に羊水過多(最大羊水深度 8 cm 以上)を認める。2) 妊娠 16 週以上、26 週未満である。

FLP 手術の要約²⁾ は 1) 未破水、2) 羊膜穿破・羊膜剥離がない、3) 明らかな切迫流産徴候がない(頸管長 20 mm 以上を原則とする、10 mm 以下は禁忌)、4) 母体に大きなリスクがない 5) 母体感染症がない(hepatitis B virus (HBV) 感染、hepatitis C virus (HCV) 感染がないことを原則とする、human immunodeficiency virus (HIV) 感染は禁忌) である。

4. FLP の手術方法

手術の手順は、穿刺部位の選定、トロカー挿入、胎盤表面の観察、吻合血管のレーザー凝固、羊水吸引除去、トロカーの抜去となる^{3,4)}。手術方法の模式図を Fig.1 に示す。

Fig.1 Diagram of fetoscopic laser photocoagulation (FLP).

胎盤、臍帯付着部位、供血児の体軸などより穿刺部位を選定し、超音波ガイド下で経皮的にトロカー(約 4 mm 弱)を羊水過多の羊膜腔(受血児側)に挿入する。トロカーを通して胎児鏡(スコープ 2 mm、外筒約 3 mm: ドイツ・カールストルツ製)を子宮内へ挿入して、胎盤表面の血管を観察する。通常視野のよい硬性内視鏡を用いているが、前壁胎盤などで湾曲したシーすを用いる時は半軟性内視鏡を用いている。胎盤の端から端まで観察して動脈-静脈吻合、動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合など双胎間の吻合血管をすべて見出して、Nd:YAG レーザーを用いて凝固する(Fig.2)。Nd:YAG レーザー装置はドルニエ medilas fibertom 8100、ファイバーは 0.6 mm の非接触型のディスポーザブルライトベアガイドファイバー(ドルニエメドテックジャパン株: 東京)を使用している。レーザーファイバーは胎児鏡が焼けないように胎児鏡の先から 1 cm ほど出して使用するが、胎盤表面に接触しないように注意する。レーザーファイバー先端は凝固する血管から 5 mm ほど離してレーザーを照射する。通常 1 回の照射は、レーザーの出力 30 W で数秒(3 秒以内)の照射で凝固している。細い血管も見逃さないように留意する。近接して吻合が疑わしい血管は凝固する。最後に吻合血管凝固部を繋ぐように一見吻合血管がないとおもわれる部分もレーザー凝固し、胎盤の端から端までレーザー凝固した痕で 1 つの胎盤を 2 つに分断するようにする⁵⁾。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が是正され、また一児死亡した場合も、死児への血液移行がおこらず他児への影響が防げる。

トロカー内より胎児鏡と外筒を抜去し、トロカーを用いて受血児の羊水を除去した後、トロカーを抜去する。

Fig.2 Fetoscopic images of placental vascular anastomose, (a) before coagulation (vascular anastomoses in white arrows), (b) after coagulation (vascular anastomoses in black arrows).

5. FLP の治療成績

FLP の歴史は 1990 年に De Lia らが TTTS の 3 例に対して開腹して FLP を行ったのが最初である⁶⁾。1992 年に Ville らは経皮的に FLP を行った 1 例を報告し⁷⁾、1995 年には 45 例を経皮的に施行し、全例で手術が完遂でき、児生存率は 53% で、少なくとも一児生存率が 71% と報告した⁸⁾。これ以降、FLP は原則的には経皮的に行なわれるようになった。

FLP 例と羊水吸引除去術例(amnioreduction: AR)の

成績を比較する後方視的研究では、児生存率は両者に差はないが、少なくとも一児が生存する率と脳障害率で明らかに FLP の成績が良好であった^{9,10)}。2004 年に Eurofetus による FLP と AR のランダム化比較対照試験の結果が報告された (FLP72 例と AR70 例)¹¹⁾。その結果、児生存率 (FLP: 57%, AR: 41%), 少なくとも一児が生存する率 (FLP: 76%, AR: 56%), 脳障害率 (FLP: 7%, AR: 20%) のすべてにおいて FLP が優っていた。26 週未満の TTTS に対しては AR に比べ FLP がより有効な治療法であることが証明され、FLP が TTTS の第一選択治療となった。

本邦では 2002 年に導入され、2002 年 7 月から 2006 年 12 月までに FLP を施行した 181 例 (362 児) の治療成績は、児生存率は 76% で、二児生存率は約 60%, 一児生存率は約 30% で、少なくとも一児生存率は 90% であり、神経後遺症を認めた割合は 5% と良好な成績であった¹²⁾。これらの成果により 2012 年 4 月に FLP は胎児治療法として初めて保険収載された¹³⁾。本邦の FLP 施行例は 2013 年末までに 1000 例を越え、年間約 150 例が施行され、治療成績は少しずつであるが年々向上し、少なくとも一児生存率は 95% に達している¹³⁾。

6. FLP の適応拡大

FLP は胎盤吻合血管を凝固・遮断する治療であり、胎盤吻合血管に起因すると考えられる TTTS と同様の病態には FLP が有効であると考えられ、従来では FLP 適応と認められない状態に対して適応を拡大している¹³⁾。

1) 妊娠適応期間の延長 (28 週未満)

FLP の適応は原則妊娠 26 週未満であるが、妊娠 28 週未満では TTTS の新生児治療成績は不良である。安全性試験を行ったがその結果は良好で、妊娠 26 週以上 28 週未満の TTTS で受血児の羊水過多が最大羊水深度 10 cm 以上では FLP の適応としている²⁾。

2) Selective Intrauterine Growth Restriction (sIUGR)

羊水過少・過多の TTTS の診断基準を満たさないが、一児の胎児推定体重が $-1.5SD$ (SD : standard deviation) 以下の selective intrauterine growth restriction (sIUGR) で、小さい児の羊水過少 (最大羊水深度 1 cm 以下) と血流異常 (臍帯動脈拡張期途絶・逆流) を認める例の予後はきわめて不良である。これらの症例に FLP を施行した早期安全性試験では良好な成績が得られた¹⁴⁾ ので、羊水過少 (最大羊水深度 2 cm 以下) と血流異常を認める sIUGR を新たに FLP の適応としている²⁾。

7. おわりに

日本の出生数は年々減少し、現在約 100 万である。その約 1% がハイリスクな多胎妊娠である。多胎妊娠のほとんどは双胎妊娠 (約 40% の一絨毛膜双胎と約 60% 二絨毛膜双胎) で、一絨毛膜双胎は TTTS を来すため特にリスクが高い。FLP は TTTS に対する根治療法であり、一絨毛膜双胎の予後の改善に寄与している。レーザー治療が周産期医療に応用された FLP はめざましい成果を上げている。今後もレーザー治療が周産期医療に応用されることを期待したい。

利益相反の開示

開示すべき利益相反なし。

参考文献

- 1) 左合治彦: 胎児治療. 日本産科婦人科学会誌, 66: 2012-2018, 2014.
- 2) 日本胎児治療グループ Japan Fetal Therapy Group. (<http://fetusjapan.jp/>)
- 3) 左合治彦: 胎児鏡下胎盤吻血管レーザー凝固術 (FLP), Japan Fetoscopy Group 編, 一絨毛膜双胎, 135-153, 2007, メジカルビュー社.
- 4) 左合治彦: 胎児手術 双胎間輸血症候群, OGS NOW, 126-133, 2013, メジカルビュー社.
- 5) A. Baschat, J. Barber, N. Pedersen, O.M. Turan, C.R. Harman: Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 234: e1-e8, 2013.
- 6) J.E. De Lia, D.P. Cruikshank, W.R. Key: Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol*, 75: 1046-1053, 1990.
- 7) Y. Ville, K. Hecher, D. Ogg, R. Warren, K. Nicolaides: Successful outcome after Nd:YAG laser separation of chorioangiopagus-teins under sonoendoscopic control. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2: 429-431, 1992.
- 8) Y. Ville, J. Hyett, K. Hecher, K. Nicolaides: Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*, 332: 224-227, 1995.
- 9) K. Hecher, H. Plath, T. Bregenzner, M. Hansmann, B.J. Hackelöer: Endoscopic laser surgery versus serial amniocentesis in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 180: 717-724, 1999.
- 10) R.A. Quintero, J.E. Dickinson, W.J. Morales, P.W. Bornick, C. Bermúdez, R. Cincotta, F.Y. Chan, M.H. Allen: Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, 188: 1333-1340, 2003.
- 11) M.V. Senat, J. Deprest, M. Boulvain, A. Paupe, N. Winer, Y. Ville: Endoscopic laser surgery versus serial amniorreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*, 351: 136-144, 2004.
- 12) H. Sago, S. Hayashi, M. Saito, H. Hasegawa, H. Kawamoto, N. Kato, Y. Nanba, Y. Ito, Y. Takahashi, J. Murotsuki, M. Nakata, K. Ishii, T. Murakoshi: The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn*, 30: 1185-1191, 2010.
- 13) 左合治彦: 胎児治療の今後. 日本周産期・新生児学会誌, 50: 1175-1177, 2015.
- 14) K. Ishii, M. Nakata, S. Wada, T. Murakoshi, H. Sago: Feasibility and preliminary outcomes of fetoscopic laser photocoagulation for monochorionic twin gestation with selective intrauterine growth restriction accompanied by severe oligohydramnios. *J Obstet Gynaecol Res*, 41: 1732-1737, 2015.

著者紹介

左合 治彦 (Haruhiko Sago)

1982 年 東京慈恵会医科大学卒業.
1982-87 年 三井記念病院外科レジデント, チーフレジデント. 1987-93 年 東京慈恵会医科大学産婦人科助手. 1993-94 年 米国南カルフォルニア大学医学部留学. 1994-98 年 米国カルフォルニア

大学サンフランシスコ校医学部留学. 1999 年 東京慈恵会医科大学産婦人科 講師. 2002 年 国立成育医療センター周産期診療部胎児診療科医長. 2008 年 国立成育医療センター周産期 診療部長. 2013 年 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター長. 2016 年 国立成育医療研究センター 副院長 (現在に至る). 併任: 東京慈恵会医科大学 客員教授, 東北大学 客員教授, 福岡大学 臨床教授. 日本産科婦人科学会専門医, 日本臨床遺伝専門医, 日本超音波医学会超音波専門医, 日本周産期・新生児医学会周産期 (母体・胎児) 専門医, 日本臨床細胞学会指導医, Diplomate of the American Board of Medical Genetics. 日本人類遺伝学会理事.