

平成6年度厚生省心身障害研究

多胎妊娠の管理及びケアに関する研究 (分担研究：多胎妊娠の管理に関する研究)

DISCORDANT TWIN & TTTS 分担研究報告書

分担研究者 池ノ上克 (宮崎医科大学産婦人科)
研究協力者 岡村 州博 (東北大学医学部産婦人科)

要約

多胎児の胎内発育の評価法と具体的な対応について検討するためにまず内外の文献からreviewし、多胎妊娠に関する問題点を明けらかにした。双胎胎児発育曲線は内外において報告はあるがわが国においては後方視的検討により報告されたものである。出生前から超音波断層法などにより追跡したものは皆無であった。また双胎の予後を決定する重要な症状である双胎間輸血症候群の発生時期などは未だ解っていない。したがって、このような未解決の問題点の解決の端緒は双胎の標準発育曲線を作成することにあると思われた。

見だし語

双胎妊娠・discordant twin・発育曲線

研究方法

双胎妊娠の管理に関する問題点を明らかにするため、内外の文献から以下の点につき検討した1) 双胎の発育2) concordant twinとdiscordant twinの発育曲線とその評価3) twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS)について4) 双胎胎児の一児死亡

結果

1 双胎の発育

双胎の発育は単胎と異なり、その体重増加はおよそ25週頃には単胎に比べ遅延傾向がみられる。これは子宮の容量などの問題、またAGAの双胎では単胎と比べ臍帯動脈血管抵抗(S/D)が高いという。これにより26週以降の双胎での発育の遅れが説明できるかも知れないと (Shahら、1992)。兼子らの399例の双胎の検討では、妊娠27週以前では平均100g、35週以前では約200g、その後は約400gの差が認められるという。Leroy(1982)や、福田(1990)では、妊娠40週の双胎と単胎の平均体重差は約600gと一致した値を示している。

双胎の発育曲線を作成したものに、国内では福田ら(1991)、兼子ら、海外では

図1 胎児発育曲線 (体重)

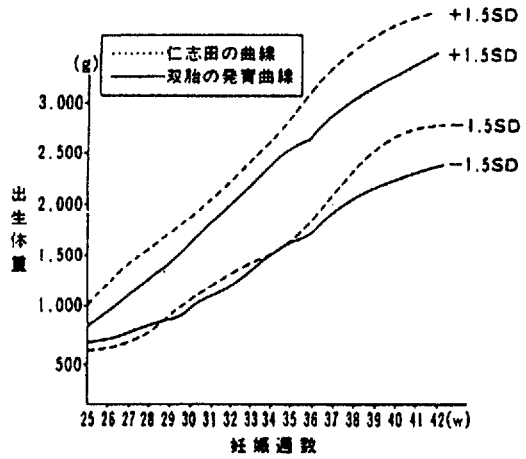
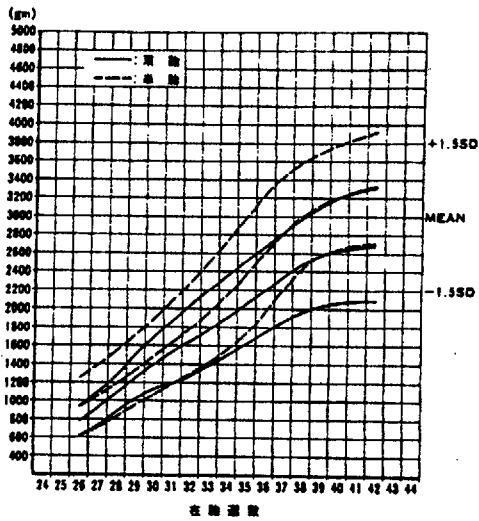


図1 双胎の発育曲線
(葛飾赤十字産院, 1978~1990)

Rodis(1990)、Socol(1984)、Naeye(1966)などの報告がある。Naeyeは、一卵性と二卵性で別々に発育曲線を作成している。これによれば双胎のうちでは二絨毛膜性双胎児の方が一絨毛膜性双胎児より重い傾向にあるという。兼子らの曲線はSFD、LFDの境界をmean \pm 1.5SDとしている。

AFD双胎の発育パターンについては兼子らの検討によれば、双胎の発育曲線において \pm 1.5SDの境界をもってAFD、LFD、SFDに分類したところ、AFD群についてはBPD、FLは

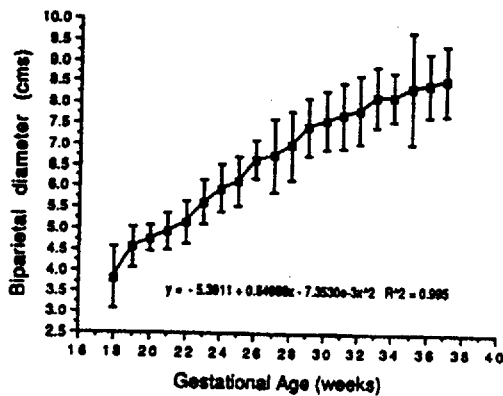


Fig. 1. BPD in twins in centimeters versus gestational age. Error bars represent mean \pm 2 SD. Inset is the polynomial equation that best fits the data.

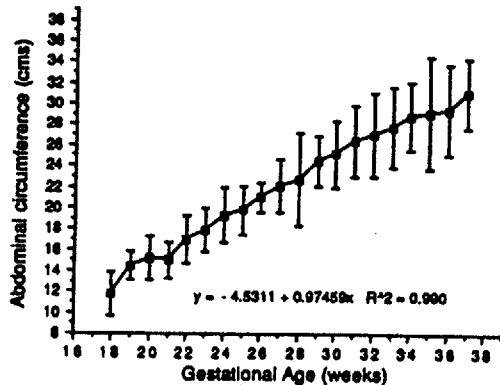


Fig. 3. Abdominal circumference in twins in centimeters versus gestational age. Error bars represent mean \pm 2 SD. Inset is the polynomial equation that best fits the data.

単胎と同様の発育を示し、ACと推定体重は35週以降発育遅延傾向にある。従って彼らはAFD群では、妊娠末期に低栄養型のasymmetricalな発育形態を示すと考えている。これに対し、SFD群ではAC、FLの発育は推定体重と同様の曲線を描き、25週頃から遅延が見られることからsymmetricalな発育形態を示すと考えている。

2 Concordant twinとdiscordant twin

双胎における胎児発育は単胎妊娠と同様に評価できないため、別個の胎児発育評価が必要になる。特に胎児同士の不均衡発育、即ちdiscordant twinは、胎児予後に関してhigh riskである。具体的には、discordant twinにおける胎児死亡のリスクはconcordant twinの6.5倍とも報告されている。

■concordant twin

concordant twinの発育曲線は1990にRodisらが作成している。

■discordant twin

★定義；共通の定義はなく、個々の論文で設定しているのが現状。

(1) 大きい方の児に対し小さい方の児が何%小さいか割合で示す。各論文で定義が異なり、またその設定に関し妥当性を調査しているもの多数。出生児体重で15から40%まで提案されているが一般的には15%あるいは25%としているものが多いようである。また、程度分類を試みているものもある。

mild discordancy ; 15以上25%未満のdiscordancy

severe discordancy ; 25%以上のdiscordancy

(2) 得られている双胎の平均体重からの偏位 (何SDか)

など。上記の定義ではdiscordant twinと発育遅延の双胎とを区別できない。さらに、AGAの双胎でもdiscordancyは生じるし、逆にSGAの双胎でも同じ体重のことがある。しかしIUGRとdiscordancyとの関係について考察した研究はない。

Blicksteinら(1987)は、124例の双胎について、出生体重差を5%刻みに分けてリスクとの関連性などを検討した(図7)。discordancy<15%までは第1児が小さい割合が高いが、それ以上だと第2児が小さい頻度が高く、20%以上の体重差があった群では、第2児が小さい頻度がずっと高い。discordancyの程度と中毒症の合併率、胎位などによる差は特にないとのこと。この研究ではクリアカットな安全限界値を設定できなかったが、15%までのdiscordancyは許容できると結論している。

問題は出生前のdiscordancyの評価であるが当然そのdetective toolはエコーによる大きさの計測である。

■疫学；定義にもよるがgrowth discordancyは全双胎の4~15~29%に見られる。またこれによるリスクの増加は特に小さい方の児に顕著である。周産期死亡率は周知のとおり、単胎はもとより、concordant twinと比べても数倍高い周産期死亡率を”ほこって”いる。平均在胎週数；35週前後で、concordant twinのそれと有意差なしという報告が多い。discordant twinに関しては、大阪府立母子保健総合医療センターの調査によれば(表1)、体重差25%以上のdiscordant twin57例のうち、一絨毛膜性、二絨毛膜性では、平均在胎週数は

特に有意差はないが、妊娠30週以前の分娩が一絨毛膜性で28.6%であるのに対し、二絨毛膜性では0%であった。これは、TTTSなどの予後不良な病態が一絨毛膜性に起きることにより羊水過多による早産傾向、あるいは一児死亡、または胎児仮死などにより termination となりやすいことを示していると思われる。

■ discordant twinの発育パターン

discordant twinの成長曲線；Rodisら(1990)が作成した曲線では、推定体重が一番早く差が出てきて、23-24週頃から成長率が緩やかになっている。各パラメータの評価についてRodisら(1990)は以下のごとく述べている。

○BPD；25週頃から2児の差が明らかになってくる。大きい方の児の発育は concordant twinのBPDと全く同じように成長する。大きい方の児と小さい方の児の成長は33-34週頃まではほぼ平行に推移するが、その後は差が開く。頭周囲長(HC)でもこれと良く似たパターンを示した。

○ACは19-20週で差が証明できて、29-30週で軽い不均衡がある。大きい方の児のACは concordant twinのそれと有意差はなかった。

○FLは直線的、平行に推移し、21-22週で差が見える。BPD、頭周囲長、ACと同じく、大きい方の児は concordant twinと区別できない。

○HC/AC比を計算すると頭とACにおける小さな違いは拡大される。従って29-30週までにはHC/AC比は有意差が存在する。HC/AC比は妊娠の進行に連れて下行傾向を示す。これは単胎でも同様に認められる。しかし discordant twinの小さい方の児は大きい方が concordant twin群ときわめてよく似ているのに、傾きは緩やかである。

○推定体重曲線 (BPDとACで計算したものとACとFLで計算したもの) どちらも大きい方の児の発育は concordant twinのそれとよく似ている。小さい方の児は23-24週で緩やかな成長率を示す。これに対し、FLとACで計算した方の推定体重は29-30週まで重なっており、このときからより緩やかなカーブとなる。

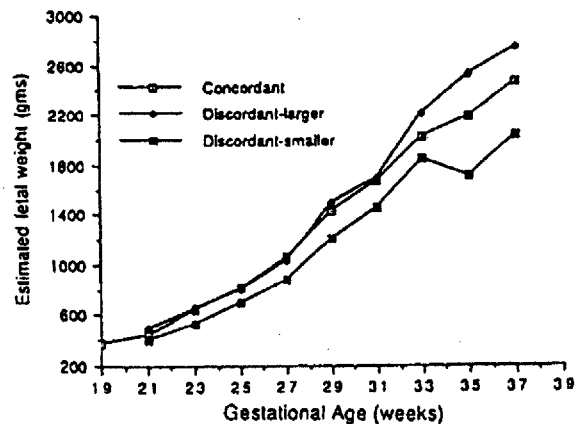
Blicksteinら (1987) によれば、在胎週数と discordancyの程度との間には関係がない。可能な説明としては、discordancyはある特定の時期から始まるわけではないという。

Weissmanら(1994)は、1st trimesterから discordancy(CRLで5日以上の差)が見られるもの5例を検討したところ、全例の小さい児に先天奇形が存在したという。従って妊娠初期に discordancyが見られるものは奇形を疑うべきであろう。

最終的に discordant twinとなる児の discordancyの徴候はすでに1st trimester、embryo stageから始まっている可能性があると考えているものもいるようだ。しかし、初期の discordancyについてはまだ十分には検討されていないようだ。

最近のより高精度の経膈超音波の開発のため、妊娠初期からの精細な観察が可能になっ

Estimated fetal weight (EFW) of concordant twins compared with EFW of larger and smaller twin of discordant pair (in grams) versus gestational age (in weeks). EFW was calculated by Shepard formula using biparietal diameter plus abdominal circumference.⁷ Note that the EFW of the larger twin in the discordant pair is quite similar to the EFW of the concordant twins.



てきた。従って、もし今後妊娠初期からの発育の差が明らかになってくる様ならば、discordancyは「予定されていた」ものである事になり、また逆に中期発症と初期発症のものがはっきりと分けられれば、discordancyの原因、あるいは病態の理解が容易になると期待される。

■growth discordancyのprediction

エコーによる胎児計測パラメータ

どのパラメータが一番相関するのか、数々の論文で評価をしている。

BPD；どの論文を見てもsensitivityはせいぜい80%で精度は低い。その理由は複雑な胎位により計測が理想的な断面でできないことが少なくないこと、crowdingによる児頭圧迫でdolicocephalusパターンを取りやすいこと、などが挙げられる。STORAZZIら(1987)によれば、もっとも出生体重と相関するのは、推定体重であるが、スクリーニングにはAC、FL、BPDの順に信頼度が高く、ACで20mm以上(週数に無関係に)あったとき、推定体重を計算し、絞るべきと述べている。Sayeghら(1993)の検討によればspecificityとnegative predictive valueが最良であったのはカットオフ値を25%と設定することだという。STORAZZIら(1987)の43例を対象とする検討では、超音波によるpredictionに関し、体重差20%をdiscordant twinと定義すると

sensitivityが一番高いのは80%のACと推定体重。

specificityが一番高いのは93%のFLと推定体重。

positive predictive v.一番高いのは80%の推定体重。

negative p. v.一番高いのは93%のACと推定体重。

であった。他の著者の検討でも似たようなデータである。胎児の身体計測による予測は今のところこれくらいが限度という事か。

■Dopplerによる知見

Gilesらは、TTTS症例11例の臍帯動脈S/D比の胎児間の差は、1単位以下(平均 0.4 ± 0.2)であったという。従ってたとえgrowth discordancyがあろうとSD比はconcordantであることをしめすという。しかしShahら(1992)の研究(図9)では、臍帯動脈S/Dについて、一般に週数の進行と共に減少するのに対しdiscordant twinの小さい方は増加すると言う結果を得た。

臍帯動脈PIに関しては、山田ら(1991)が検討しているが、これによるとdiscordant twinのうち、TTTSとなったものは二児間のPIの差が大きい(0.5以上)が、TTTSでないdiscordant twinは、差が小さかったという(図10)。

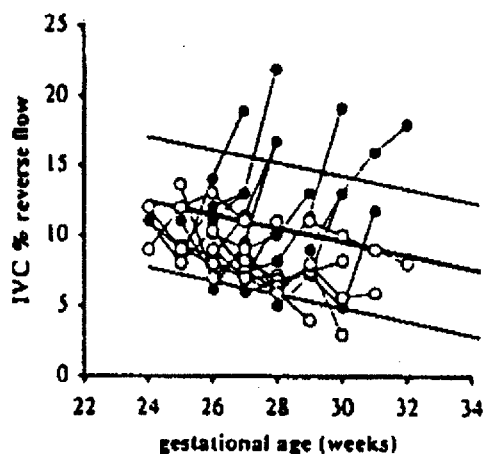
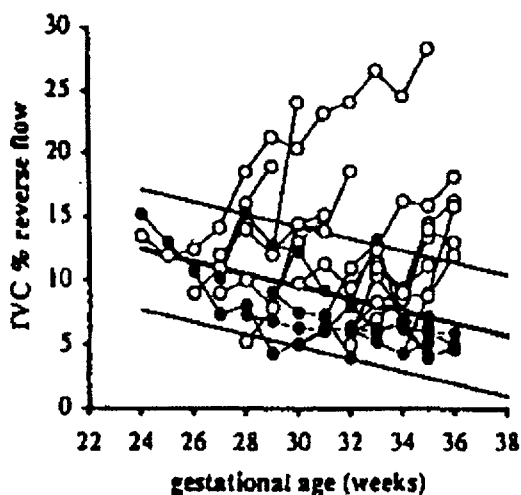
Ishimatuら(1992)によれば、TTTSの児においてその臍帯動脈RIは、供血児、受血児どちらもRI測定に関しては特異的所見は得られなかったという。但し、彼らはTTTSをHb差で定義していた。

しかし、discordancyの病態が単一であるとは限らないため、児体重のみでの評価に対する再現性は弱い感がある。実際、論文により必ずしも結果は一致しないようだ、そこで、Rizzoら(1994)は、discordant twinを、Aグループ(二絨毛膜性双胎)Bグループ(TTTS)にわけてDoppler studyをおこなった。

- (1) PI (臍帯動脈、下行大動脈、中大脳動脈)
- (2) 肺動脈、大動脈の最大収縮期ピーク流速
- (3) %リバースフロー；下大静脈
- (4) 臍帯静脈における拍動の有無

■二絨毛膜性双胎

大きい児ではPIと心臓のパラメータにおいて正常単胎と明らかな差はない。一方小さい児のPIは臍帯動脈、下行大動脈は標準よりも高く、中大脳動脈は標準よりも低い。さ



らに拡張終末期速度は小さい胎児の5例で臍帯動脈で途絶しており、15例中5例で臍帯静脈の拍動が見られた。さらに大動脈と肺動脈でピークが低くなって、同時に下大静脈%リバースフローの増加を伴っていた。

ドブラ指標値の胎児間の差 (Δ 値) では、臍帯動脈と下行大動脈のPI、下大静脈%リバースフローの有意な増加が明らかになった。これら3つのパラメータ全部で最後には有意に高くなっていった。MCA-PI、大動脈ピーク速度、肺動脈ピーク速度は妊娠の進行に伴って有意に減少した。大動脈、肺動脈ピーク速度 Δ 値は、最後には有意に低くなっていった。最後のMCA Δ 値を以前のもものと比べると、1週間前と2週間前のもとは有意差ないが、もっと早い時期のものとは有意差があった

■TTTS

大きい児も小さい児も、臍帯動脈、下行大動脈、MCAのPI値はreference limitと有意差なし。小さい児の最後の記録ではreference limitに比べ、大動脈、肺動脈ピーク速度は有意に高く、同時に下大静脈の%逆流の減少を認めた。大きい児の最後の記録を解析すると、逆のパターンが見られる。即ち、大動脈、肺動脈ピーク速度は減少し、下大静脈の%リバースフローの増加である。

小さい児に臍帯静脈の拍動は一つも認められないが、大きい児の6例（60%）に見られた。

双胎間の差（ Δ 値）では、臍帯動脈、下行大動脈、MCA-PIの Δ 値に経時的有意差はない。大動脈、肺動脈ピーク速度 Δ 値は有意に増加したが、下大静脈%リバースフロー Δ 値は減少した。しかし、週ごとのドブラ記録を互いに比較してみると、最後の記録は以前の記録と有意差がある、しかるに他の一連の記録間に有意差なし。

胎児が分娩の適応（胎児仮死対早産、前期破水など）にしたがって分けられると、ドブラ指標値に有意差はない。同様に、治療的羊水穿刺が行われた妊娠においてその手技の前後で明らかなドブラ指標値の変化は見られなかった。

■絨毛膜性

discordant twinのうち、二絨毛膜性の占める割合は低くない。Fakeye(1986)らのナイジェリアでの56例のdiscordant twinの統計では異性のdiscordant twinペアが48.2%を占めており、これはむしろconcordant twinの38.9%より優位に高かった。この結果が即ち二絨毛膜性のデータとはならないが、一絨毛膜性のみが優位にdiscordancyの危機にあるわけではない。

■growth discordancyの原因

(1) TTTS；一絨毛膜性には高頻度（90%以上といわれる）に血管吻合が存在する。この吻合血管を介して血液のシフトが起こる状態と考えられている。因みに血管吻合はかなり早期から形成されているという（William's text, 19th. ed.）。discordancyの原因としてよく引合いに出されるが、discordant twinの原因としての割合はそう高くない。全双胎の5から15%という報告があるが、定義によって異なる。ドブラによる解析を試みている論文が増えつつあるが、いわゆるTTTSで臍帯血流にドブラ所見の差が現れるのは本当に末期である。

(2) 臍帯付着異常；大阪府立母子保健総合医療センターの調査によれば、体重差25%以上のdiscordant twin 57例のうち、一絨毛膜性胎盤で小さい方の臍帯付着部位が卵膜付着の割合を調査している。やはり小さい方は卵膜付着の方に多い。

(3) 胎盤灌流不均等説；ナイジェリアの論文では胎児それぞれが占有する胎盤の量の不均等さにより、discordancyがprimaryに生じると考察している。

二絨毛膜性でこそ胎盤灌流不均等が原因で、一絨毛膜性ではこれは当てはまらないというもの、二絨毛膜性ではもともとの胎児成長能力の差であると考えられるものがある。

(4) そもそも胎齢が違う；二卵性双胎の場合、排卵の時期にずれがある場合、考えられる。

(5) 一方に染色体異常・大奇形などがある場合。これも二卵性の場合。

諸説飛び交っているが確定的なものはなさそうだ。遺伝要因と環境要因の複合である場合が想定される。

■Discordancyの程度と予後

Erkkola らは28週以降に分娩した双胎460組を対象としその予後につき検討している。discordancyは25%を境界とした。

25%以上の体重差があったもの41例 (8.9%)、20~24%の体重差があったもの40例 (8.7%) があった。

全周産期死亡は39例で周産期死亡率は4.2% (460組920新生児)。

25%以上 (26-48%) の41例中死亡は8例、

20~24%の40例中死亡は1例。

体重差25%以下のすべてのうちで周産期死亡率は3.7%で、体重差が大きいグループに比べ有意に少ない。(χ²=6.75、p<0.01) 25%以上の組の死亡例のうち7例は子宮内胎児死亡で子宮内死亡率は8.5%、25%以下の組では子宮内死亡11例、1.3%で、大きく異なっていた(χ²=20.3、p<0.001) 25%というカットオフ値だと胎児死亡率の増加と相関するが20-24%ではそのようなことは認められなかった。

3 discordant twinの一現象としてのTTTS

■定義：各論文毎に定義が異なる。条件としては一絨毛膜性胎盤であること、羊水過多

Table 1. Fetal hematologic and biochemical values by cordocentesis in monozygotic twin pairs

Case No.	GW	EFW	Wt diff. % ¹	Hb g/dl	Hb diff. g/dl	Ht %	Ht diff. %	TP g/dl	Alb g/dl	GW at birth	Wt at birth g	Chorionicity and amnionicity	Outcome
1	27	1,200	47.5	14.5	8.1	51.3	34.1	3.7	2.3	36	2,728	MD	A
		630		6.4		17.2		3.2	1.5		1,356		
2	25	1,130	40.0	13.3	1.8	43.6	4.5	2.5	1.7	30	1,238	MD	A
		680		11.5		39.1		2.0	1.6		1,228		
3	32	1,800	37.8	15.4	6.2	54.0	23	4.9	3.5	32	1,760	MD	A
		1,120		9.2		31		4.5	2.7		1,294		
4	32	2,400	33.3	17.7	5.5	47.6	11.6	4.5	2.1	35	2,706	MD	A
		1,600		12.2		36		3.1	1.8		1,948		
5	27	1,230	4.8	12.4	1.2	36.4	2.9	2.8	1.8	28	1,126	MD	A
		1,170		11.2		33.5		3.0	1.9		1,082		
6	35	1,633	22.8	19.4	2.5	52	2.3	4.8	2.8	36	1,692	MD	A
		1,360		16.9		49.7		5.0	-		1,128		

GW = Gestational week; EFW = estimated fetal weight; Wt = weight; diff. = difference; TP = total protein; Alb = albumin; MD = monozygotic-diamniotic; A = alive; D = dead.

¹ Estimated weight difference by ultrasonography/estimated weight of large twin.

Table 2. Fetal hematologic and biochemical values by cordocentesis and outcome in dichorionic twin pairs

Case No.	GW at PUBS	EFW g	Wt diff. % ¹	Hb g/dl	Hb diff. g/dl	Ht %	Ht diff. %	TP g/dl	Alb g/dl	GW at birth	Wt at birth g	Chorionicity and amnionicity	Outcome
7	33	2,250 1,150	48.2	11.6 10.5	1.1	42 40	2	4.4 3.8	2.9 2.4	33	2,365 1,000	DD	A A
8	34	2,600 1,700	34.6	12.8 11.7	1.1	43 43	0	3.9 3.6	2.2 2.1	35	2,538 1,740	DD	A A
9	32	2,070 1,210	41.3	10.8 9.7	1.1	36 37	-1	3.7 2.5	2.7 1.5	34	2,422 1,218	DD	A A
10	37	2,640 2,230	15.4	13.8 15.1	-1.3	39 44	-5	5.3 5.3	3.3 2.5	37	2,476 2,216	DD	A A
11	26	1,100 698	36.4	12.7 14.6	-1.9	39 40	-1	2.4 3.3	1.6 1.8	35	2,232 1,218	DD	A A

GW = Gestational week; EFW = estimated fetal weight; Wt = weight; diff. = difference; TP = total protein; Alb = albumin; DD = dichorionic-diamniotic; A = alive.

¹ Estimated weight difference by ultrasonography/estimated weight of large twin.

と羊水過少があること、エコーでgrowth discordancyがあること。は必須である。貧血は供血児に常に見られるものではないので、また (Vetter,1993) によれば受血児においてさえもエリスロポイエチンが働くので、HtやHtの差は診断基準としてほとんど使えない。

■病態；供血児は小さく、羊水過少を伴う。胎内一児死亡をおこすのは小さい方が多いと言われている。時に' stuck twin' の像を呈する。

受血児は大きく、羊水過多、心肥大を伴う。時に胎児水腫を呈する。

病態生理；推定の域を脱しない。羊水を含めた体液の不均等なシフトが起きているのは明らかであり、供血児から受血児への一方向性のシャントが推定されるが、一絨毛膜性胎盤の血管吻合は90%以上に見られるのに対し、一絨毛膜性双胎のうちTTTSになるのは30%以下であることから、吻合胎盤血管が病態の前提かつ「橋渡し」であることは間違いないであろうが、これがprimaryな原因ではないようだ。供血児側の胎盤血管抵抗の上昇を推定するものもあるが、少なくとも臍帯動脈SD、RIなどにはよほど病態が進行しない限り、これを示唆する所見の報告はない。血液の移行についてはわれわれの胎児採血をした結果を示す。胎児採血により双胎間の血液性状を知ることはそのときの状態を知るには直接的な良い方法と思われるがTTTSの血液状態は固定されたものではなくつねに変動する可能性を葺くんでいるものであろう。

予後；とても悪い。放置すると80%以上小さい方が胎内死亡する。また、受血児も出生後予後は悪い。

■治療；子宮内輸血、羊水穿刺など、減数処置、YAGレーザーによる吻合血管焼灼などが試みられている。

4 双胎胎児一児死亡

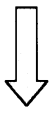
■疫学一児死亡の頻度は一絨毛膜性が二絨毛膜性より3倍多いと言われる(Carlson, 1989)。

■病因；最も一般的なのはTTTSにおける供血児にみられる。そのほか、原因不明で一児死亡を起し得る。

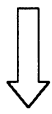
取扱；一絨毛膜性双胎における一児死亡の場合、生存児におけるPVLの発症が最大の問題である。その発症時期は全く一定しておらず、一児死亡直後のこともあれば、発症しないこともある。その他は、いわゆるdead fetus syndromeである。これは胎児死亡後4-5週間後ころより発症するとされている。

考察

以上のごとく discordant twinに関する論文は多くあるが、まず定義が曖昧であり研究者間での統一が必要であると考えられる。このためにはその程度によって予後を推定できるか、妊娠週数の違いによりどの程度の discordancyまで待機的に対処できるかを明らかにする必要がある。また、双胎の一児死亡をきたすのはどの様なときか、またdiscordant IUGR, concordant IUGRの違いなども検討しなければならない。このような条件を満たすためには双胎の発育曲線を作成するのが一義的に必要な点であろう。またTTTSに関してはdiscordant twinとは別個にその定義と予後を調査する必要性がある。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約

多胎児の胎内発育の評価法と具体的な対応について検討するためにまず内外の文献から review し、多胎妊娠に関する問題点を明けらかにした。双胎胎児発育曲線は内外において報告はあるがわが国においては後方視的検討により報告されたものである。出生前から超音波断層法などにより追跡したものは皆無であった。また双胎の予後を決定する重要な症状である双胎間輸血症候群の発生時期などは未だ解っていない。したがって、このような未解決の問題点の解決の端緒は双胎の標準発育曲線を作成することにあると思われた。