

多胎児の合併症とNICU管理上の問題点

—在胎32週以下の双胎未熟児の周産期管理と予後—

(分担研究：多胎児ケアのあり方に関する研究)

研究協力者：小口弘毅

共同研究者：佐藤雅彦、山田俊彦、上野信弥、野渡正彦、蒲原孝

要約：双胎間輸血症候群（以下TTTS）における双胎1児死亡の生存児の神経学的予後は極めて不良であると報告されている。本研究では32週以下の未熟児出生となった両児生存双胎の発達予後も不良であり、その病因として脳室周囲白質軟化症（以下PVL）が重要であると報告してきた。過去13年間に北里大学病院NICUに入院した両児生存出生の双胎未熟児51組102例の周産期管理の問題点と予後についてまとめた。調査期間の初期に出生した在胎26週以下の超低出生体重児の生命予後は不良であった。生存例82例中のPVLが確認された11例で、生存例におけるPVL発症頻度は13.4%と高く、ほとんどの症例が26週と27週に偏在していた。さらにハイリスク群であるTTTSは20組（39.2%）であったが、この群の早期新生児死亡は10例25%、また生存例30例の中ではPVLは9例（30.0%）と予後に大きな問題が認められた。臨床的な後方視的検討からは、PVLの内9例（PVL症例の81.8%）では発症時期は胎内あるいは分娩時と予想され、双胎の胎児管理あるいは分娩時期の適切な決定が予後の改善にかかわる重要な因子と考えられた。

見出し語：双胎、双胎間輸血症候群（TTTS）、脳室周囲白質軟化症（PVL）

緒言：双胎妊娠は未熟児出生の重要な原因であると同時に、TTTSなどに起因する病的な胎内環境などが要因となり高率に中枢神経系の後遺症を残すことが大きな問題となっている。双胎における後遺症の発生は、1絨毛膜性双胎の1児死亡に際して、胎盤血管吻合の存在下に線溶系の亢進あるいは急激な双胎間の血液のシフトが起こり、その結果生存児に広範な脳損傷をきたすと考えられている。しかし、両児共に生存出生でも、双胎間輸血の胎内循環が起きている場合、あるいはその結果、双胎間の体重差が20%を越えるような場合には、PVLの発症頻度は非常に高いことが我々の報告から次第に明らかになってきている。

研究方法：1982年からの14年間に北里大学病院産婦人科に入院して両児出生となった在胎32週以下の双胎未熟児51組102症例を対象として、その周産期経過および予後について後方視的に検討を行った。

研究成績：

1.在胎32週以下の双胎未熟児の全体像：院内出生は45組（88.2%）、院外出生は6組（11.8%）で圧倒的に院内出生が多かった。平均在胎週数は 29.5 ± 2.4 週、平均出生体重は 1261.1 ± 399.7 gであった。分娩様式については帝王切開が24回で、2組のみ第1児が経膈、2児が帝王切開で出生している。死亡は20例で19.7%、その内早期新生児死亡は17例、遠隔死亡は3例であった。胎盤の膜性診断は、1絨毛膜性が33組（64.7%）、2絨毛膜性が18組（35.3%）であった。1絨毛膜性胎盤所見に加えて、次の3項目の内1つ以上（2児間の体重差20%以上・2児間のHb差5.0g/dl以上・羊水過多あるいは過少の存在）を認める場合にTTTSとしたが、この定義を用いると20組（39.2%）が該当した。両児間の体重差が20%以上のdiscordant twinは18組（35.3%）であり、その平均体重差は35.3%であった。胎児奇形は6例（5.8%）で、内4例は先天性心奇形（心室中隔欠損、総肺静脈還流異常、肺動脈欠損、三尖弁形

成異常)、1例は胎便性腹膜炎、1例はDandy-Walker症候群であり、4例が先天奇形のために死亡した。

2.自然妊娠と人工受精による双胎の比較：院内出生の45組について調査したが、1例のみがAIHによる人工受精であり、他は全例が自然妊娠であった。後者の内、5例はクロミッドなどの排卵誘発剤を用いた妊娠であった。従って、今回の調査では自然妊娠と人工受精による双胎の周産期予後については比較検討することは出来なかった。

3.中枢神経系の後遺症：15例が脳性麻痺と診断され、生存例82例における脳性麻痺の発症頻度は18.2%であった。初期の3例では頭部エコーの検査は行われていない。入院中の経時的頭部エコー記録にてPVLの発症が確認されたのは11例である。1例では頭部エコー上periventricular cystsは確認されなかったが、退院後に脳性麻痺と診断され、MRIにてPVLと判定された。2組では両児共に脳性麻痺となったが、他の11組の双胎では1例は脳性麻痺で、他児は全く正常な発達を呈した。頭部エコーにてPVLと診断された11例の臨床データを表1に示す。

症例	PVLの範囲	cysts出現日令	絨毛	TTTS	Asphyxia*
1	F	4	1	-	-
2	F	12	1	+	-
3	W	10	1	+	+
4	W	12	1	+	+
5	W	12	1	+	-
6	W	14	1	+	-
7	W	12	1	+	-
8	W	14	2	-	+
9	W	36	2	-	-
10	W	14	2	-	-
11	M	12	1	+	+

F: focal W: wide spread M: multicystic

Asphyxia*: fetal asphyxia or intrapartum asphyxia

2例を除くと頭部エコー上のcystsは多発性かつ広範囲であり (wide spreadあるいはmulticystic type)、中等症以上のPVLと考えられた。PVL出現時期をみると症例9を除く10例は生後2週間以内に最初のcystic changeが確認されている。1絨膜性胎盤および臨床所見からTTTSと診断されたのは7例であり、PVL発症群でのTTTSの頻度は63.6%とPVLの発症要因として重要であると推定された。周産期の臨床経過を詳細に検討したが、2例ではPVLの原因は出生後の呼吸循環不全であり、また3例は分娩中に遷延性の胎児除脈、仮死であると推定したが、他の6例はTTTSによる胎内発症のPVLと考えられた。生存例において頭蓋内出血は11例に認められたが、Pappileの分類で3度以上の症例はなく、予後に影響を与えるものではないと考えられた。頭蓋内出血とPVLの一致例は2例で、頭蓋内出血単独例は9例であったが、これらの症例の発達予後には問題はなかった。片側性の大きな脳梗塞 (右半球、3x4 cm大) を1例に認めたが、生後2才6ヶ月の時点で发育発達は正常である。従って、PVL、頭蓋内出血および脳梗塞の少なくとも1つ以上を併発した症例は21例であり、生存例の25.6%を占めていた。

考案：吉岡等が双胎1児胎内死亡に起因する子宮内の血管内凝固機転が生存胎児の広範な脳損傷であると報告して以来、双胎の中枢神経障害が目され、その後の調査から双胎妊娠における中枢神経系の後遺症の頻度は単胎に比較して有意に高いことが認識されるようになった^{1)、2)}。しかし、我々が示した両児生存の未熟児双胎の成績から、胎内1児胎内死亡のような極端な循環破綻が起こらない場合でも胎児の脳損傷の可能性が高いことが示唆された³⁾。脳損傷の原因として最も高率に見られたのはPVLであり、次いで頭蓋内出血も11例に見られたが後遺症の原因とは考えられなかった。また1例ではあるが脳梗塞の症例を認めた。急性期の経過が重篤で呼吸循環不全に陥った未熟児のみならず、出生後の臨床経過が比較的順調で、在胎週数も27週に達している双胎未熟児にむしろ多くのPVL発症が認

められた。しかし、PVL発症群の胎内環境について検討すると、出生後の経過は良好であっても、1絨膜性胎盤、羊水過多、discordancyなどのハイリスク因子を多く認め、双胎間輸血に起因する循環障害が中枢神経系の損傷の要因となったと推察される。Larrocheは胎内で胎盤血管吻合が存在する場合、妊娠後期まで維持されていた"hemodynamic interdependency"が破水による羊水過少や分娩進行などの要因により破綻し、胎児循環不全に陥ることにより脳の虚血性病変すなわちPVLが発症する可能性を示唆している⁴⁾。胎児水腫、あるいは胎内死亡となるような重篤な双胎間輸血症候群でなくとも、血管吻合を通じる慢性的な少量の血液シフトによる循環血液量低下をきたしている状況では、分娩前後の循環動態の変化に適応できず、脳の虚血性病変をきたす可能性は十分にあると我々も考えている。

結論：32週以下で出生する未熟児双胎においては、双胎間輸血症候群の頻度は極めて高く（39.2%）、これは早産の要因となる羊水過多を来すのみならず、胎内発症の脳の虚血性病変の原因となることが示唆された。すなわち1絨膜性双胎で胎盤血管吻合がある場合には、妊娠後期に胎児-胎盤循環の均衡が破られてくると、胎児循環さらには脳循環の低下を招き、高率にPVLを発症するのではないかと推論した。従って、産科的情報として羊水過多、discordancyなどの双胎間輸血症候群を示唆する所見がみられる場合には、胎内発症のPVLの可能性が高いので、予防的な側面からも出生前からの胎児循環特に脳循環に関する詳細な分析が必要であると考えられる。

参考文献：

- 1) Yoshioka H, Kadomoto Y, Mino M, Morikawa Y, Kasubuchi Y, Kusunoki T : Multicystic encephalomalacia in liveborn twin with a stillborn macerated co-twin. J. Pediatr.,95:798,1979.
- 2) Moore CM, McAdams AJ, Sutherland J : Intrauterine disseminated intravascular coagulation : A syndrome of multiple pregnancy with a dead twin fetus. J. Pediatr.,74:523,1969.
- 3) 小口弘毅、山田俊彦、佐藤雅彦、上野信弥、野渡正彦、蒲原孝：在胎32週以下の双胎未熟児の周産期管理の問題点、第11回周産期学会シンポジウム、11：43、1993.
- 4) Larroche JC, Droulle P, Delezoide AL, Narcy F, Nessmann C : Brain Damage in Monozygous Twins. Biol. Neonate,57:261,1990.

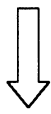
北里大学医学部小児科

Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, 1-15-1
Kitasato, Sagami-hara, Japan



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: 双胎間輸血症候群(以下 TTTS)における双胎 1 児死亡の生存児の神経学的予後は極めて不良であると報告されている。本研究では 32 週以下の未熟児出生となった両児生存双胎の発達予後も不良であり、その病因として脳室周囲白質軟化症(以下 PVL)が重要であると報告してきた。過去 13 年間に北里大学病院 NICU に入院した両児生存出生の双胎未熟児 51 組 102 例の周産期管理の問題点と予後についてまとめた。調査期間の初期に出生した胎 26 週以下の超低出生体重児の生命予後は不良であった。生存例 82 例中の PVL が確認された 11 例で、生存例における PVL 発症頻度は 13.4%と高く、ほとんどの症例が 26 週と 27 週に偏在していた。さらにハイリスク群である TTTS は 20 組(39.2%)であったが、この群の早期新生児死亡は 10 例 25%、また生存例 30 例の中では PVL は 9 例(30.0%)と予後に大きな問題が認められた。臨床的な後方視的検討からは、PVL の内 9 例(PVL 症例の 81.8%)では発症時期は胎内あるいは分娩時と予想され、双胎の胎児管理あるいは分娩時期の適切な決定が予後の改善にかかわる重要な因子と考えられた。