

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の胎児循環への影響

宮下 進

はじめに

胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術 (FLP: fetoscopic laser photocoagulation) は双胎間輸血症候群 (TTTS: twin-to-twin transfusion syndrome) の胎児治療法として確立している。FLP の効果は、胎盤の血管吻合 (動脈 - 動脈吻合、動脈 - 静脈吻合、静脈 - 静脈吻合) の状況、供血児、受血児それぞれの心機能に影響される。胎児循環については、FLP 直後から一週間程度の短期的影響と、それ以降での中長期的影響を分けて考える必要がある。

I. 胎児心機能

胎児心機能は心拍数、心室前負荷、心室収縮能、心室後負荷、心室拡張能の 5 要素にわけると理解しやすい。胎児では心臓カテーテル検査による圧情報が得られず非侵襲的計測のみ可能であり、FLP の現在の主な対象である 26 週未満では心臓のサイズが小さいため、超音波断層法やドプラ法など従来の手法では計測精度に問題が生じることがある。

心拍数

超音波断層法、M- モード法、ドプラ法により計測する。分娩監視装置を用いた胎児心拍数モニタリングでは、基線心拍数、基線細変動、一過性頻脈、一過性徐脈などの評価が可能であるが、26 週未満の胎児では判断できない場合も多い。

前負荷

ドプラ法で計測された静脈管血流速度波形の途絶・逆流や下大静脈 PLI(preload index) の上昇、臍帯静脈速度波形の pulsation、胸腹水、浮腫の出現・増強が前負荷の上昇と関係するとされる。

収縮能

M- モード法で計測された FS(fractional shortening)、EF(Ejection fraction) や FS を心拍数と駆出時間で補整した mVcfc(mean velocity of circumferential fiber shortening) などの指標がある

後負荷

胎児では血圧を測定できないため、ESWS(end-systolic wall stress) などの指標は利用できない。ドプラ法による大動脈血流速度、房室弁逆流の出現・増強は参考になる。

拡張能

ドプラ法で計測された二相性の心室流入速度波形で、左室急速流入血流速度 (E 波) と心房収縮期流入血流速度 (A 波) の比 (E/A) が用いられるが、胎児では小児・成人とは異なり A 波が高く絶対的評価が難しい。一相性の心室流入波形は、拡張能も含んだ心機能の低下を示す。

II. 胎児心機能の評価

胎児超音波検査の指標として次のものがよく用いられる。

心胸郭面積比 (CTAR:cardiotracheic area ratio)

心四腔断面レベルでの胎児心と胸隔の面積比であり出生後の心胸郭比に相当する。うっ血性心不全ではCTARは増大し、hypovolemiaでは縮小する。CTARは心室腔の拡大でも心筋肥厚による心肥大でも増加する。

三尖弁逆流、僧帽弁逆流、肺動脈弁逆流、大動脈弁逆流
逆流の有無と程度、逆流最大速度を評価する。

心拍出量 (CO:cardiac output)

主肺動脈、上行大動脈の血管径計測と血流速度計測により、右室、左室それぞれの一回拍出量 (SV:stroke volume) と、それに心拍数を乗じたCOを求めることができる(1)(2)。

動脈系の血流速度計測

臍帯動脈、中大脳動脈、大動脈峡部、下行大動脈、胎盤表面の吻合血管など。

静脈系の血流速度計測

静脈管、上大静脈、下大静脈、臍静脈、臍帯静脈など。

III. 複合指標による循環評価

TTTSの循環評価のための複合指標として次のものが報告されている。

MPI(mocardial performance index)(もしくはTei index)

心室機能全体の指標であり、胎児でもパルスドプラを用いた計測値により以下のように算出される(3)(4)。

$$\text{MPI} = (\text{ICT(等容量収縮時間)} + \text{IRT(等容量拡張時間)}) / \text{ET(駆出時間)}$$

MPIは心室収縮能と心室拡張能の両方を反映する指標である。MPIの上昇は包括的な心室機能の低下を示すとされるが、MPI単独では病態の理解が困難な場合が多い。供血児では両心室ともMPIは正常の場合がほとんどであるが、受血児では特に右室でMPI上昇が上昇する。Rychikらの検討では、受血児では房室弁閉鎖 - 開放時間の延長がみられるが駆出時間は変化していないことから、MPIの上昇は拡張能の障害にもとづくものと推定している(5)。

表1. Cardiovascular profile score (Huhta 2004)

	2 (正常)	1 (異常)	0 (高度異常)
胎児水腫	なし	腹水, 胸水または心嚢水	皮下浮腫
心胸隔比(CTAR)	<0.35	0.35-0.50または心筋肥厚	>0.50または<0.25
静脈系ドプラ 臍帯静脈	正常	正常	pulsationあり
動脈系ドプラ 臍帯静脈	正常	拡張期途絶	拡張期逆流
	静脈管	逆流あり	
心機能 FS	>0.28	<0.28	
三尖弁	逆流なし, 二相性流入	holosystolic TR	逆流 dP/dt<400mmHg/s 一相性流入
僧帽弁	逆流なし, 二相性流入		holosystolic 逆流 dP/dt<400mmHg/s 一相性流入
肺動脈弁		逆流あり	
大動脈弁		逆流あり	

「正常(2点)」は枠内が全て満たされる場合
「異常(1点)、高度異常(0点)」は枠内に一つでも該当がある場合
5項目すべて正常ならば10点

CVPS(Cardiovascular profile score)(2)

Huhta(2004) らにより提唱されたスコアリングシステムである (表 1) . 胎児水腫、心サイズ (CTAR)、動脈系ドプラ、静脈系ドプラ、心機能の 5 項目からスコアを算出する。CVPS は受血児の短期予後と関連し、9 点未満の CVPS では 69% が 30 日以内に胎内死亡となるとされる (6) .

表 2 . Cardiovascular score (CHOP CV score 2007 を一部改変) . 心筋肥大の評価は文献 (22) による

所見	0	1	2	3
供血児 臍帯動脈 拡張期血流	正常	減少	途絶または逆流	
受血児 心筋(中隔または自由壁)肥大	<2SD	>2SD		
心胸郭比	<1/3	1/3~1/2	>1/2	
心室FS	≥30%	20~30%	≤20%	
三尖弁逆流 (color flow)	なし	<心房の25%	>心房の25%	
僧帽弁逆流 (color flow)	なし	<心房の25%	>心房の25%	
右室流入波形	二相性	一相性		
左室流入波形	二相性	一相性		
静脈管血流	正常	拡張期終末途絶	拡張期終末逆流	
臍帯静脈血流 (pulsation)	なし	あり		
肺動脈弁逆流	なし	あり		
大血管径	肺動脈>大動脈 肺動脈=大動脈 肺動脈<大動脈 右室流出路狭窄			

CV Score(Cardiovascular score)(5)

フィラデルフィア小児病院 (CHOP) の Rychik(2007) らにより記述された TTTS の重症度評価に特化したスコアであり、表 2 に示した 12 項目を評価する。Cardiovascular grade はこのスコアに基づいた重症度分類である。(表 3) CV Score の前提とする病態は、供血児での胎盤血管抵抗の上昇、受血児での循環血液量増加、容量負荷による心室拡大と房室弁逆流、心室肥大による心室コンプライアンス低下による収縮能と拡張能の低下である。左室よりも右室の変化が大きいとされるが、特徴的なのは右室拍出量低下による右室流出路、肺動脈の発育不全、二次的な肺動脈狭窄への移行を加味している点である。

表 3 . Cardiovascular grade (CHOP 2007)

Grade	CV Score
1	0～5
2	6～10
3	11～15
4	16～20

IV. FLP 前後での指標の変化

心拍出量の変化

Sueters らの報告では一絨毛膜性双胎では体重当たりの循環血液量、胎盤血流量ともに正常（単胎）児よりもともと多く、TTTS の FLP 後でも供血児、受血児とも正常（単胎）児を上回っている（供血児 696, 受血児 756, 正常単胎児 548 ml/min/kg）ことが示されている（7）。FLP 後には両児とも後負荷低下による心拍出量の増加があることが推定される。FLP 後には、特に受血児右室の収縮能および拡張能の改善による拍出量の増加と、それによる右室流出路・肺動脈弁狭窄の改善が期待できるとされている（8）。

MPI の変化

Mieghem らによる TTTS 39 例の検討によると、FLP 前の MPI は右室、左室とも受血児のほうが供血児より高値であるが、FLP 施行 48 時間以内に供血児では左室 MPI(Z score) の低下 (-0.29 ± 1.15 -0.73 ± 1.89) 傾向がみられ、受血児では MPI は右室 (2.72 ± 1.71 2.02 ± 1.89)、左室 (2.38 ± 2.52 1.84 ± 1.98) とも低下した（9）。また、静脈管の血流速度異常は供血児では 6%(2/33) から 24%(8/33) に増加し、受血児の三尖弁逆流は 37%(13/35) から 26%(9/35) に減少した。2 週間後および 4 週間後では、供血児で右室 MPI(Z score) は上昇 (-0.34 ± 1.3 0.99 ± 1.2 0.59 ± 1.4) し、受血児では右室 MPI(3.07 ± 1.63 1.58 ± 1.63 0.80 ± 1.39)、左室 MPI(2.98 ± 3.6 1.77 ± 2.23 0.68 ± 1.69) ともに低下していた。FLP 後の短期では、供血児では左室機能は改善、受血児では両室機能とも改善しているが、供血児では右室前負荷の上昇、受血児では右室前負荷の軽減を伴っていると考えられる。中長期には、供血児では左室機能は相対的に悪化し、特に 2 週間後で MPI は高値を示している。受血児では両室機能は経時的に改善している。

CV Score の変化

Rychik らによる報告（10）では、FLP 術前との比較で、術後 1 日ではスコアには変化がない（術前 6.6 ± 4.0 , 術後 1 日 6.0 ± 3.8 ）が、術後 1 週間では (4.2 ± 4.1 , $p < 0.001$) と改善を示した。術後 1 日では心室収縮能、心室拡張能のパラメータには変化が無かったが、房室弁逆流は悪化し、右室流出路狭窄、両室の MPI は改善した。術後 1 週間では、心拡大、心筋肥厚、心室拡張能は改善し、右室流出路狭窄、両室の MPI はさらに改善したが、心室収縮能と房室弁逆流には改善がみられな

かったという。

V. FLP の胎児循環への影響

FLP による吻合血管の遮断後には、短期の影響と中長期の影響が考えられる。Gratacos らによる検討では、FLP 前と一日後で臍帯静脈血流は供血児では 151 から 232ml/min/kg へと有意に増加し、静脈管血流の PI(pulsatility index) が上昇する (11)。供血児では FLP 後に一過性の胎児水腫様の変化を認めることがときおり経験され、前負荷の急激な上昇がおこるものと推定される (12)。FLP 前と一週間後で、CTAR は供血児では増加するが受血児では変化しないという報告があるが (13)、おそらくは受血児での心筋肥厚は急速には正常化しないことによる (14)。FLP 後の胎児死亡の予測因子として、供血児では推定体重と臍帯動脈拡張期逆流が、受血児では静脈管逆流が挙げられている (15)。供血児では心室前負荷および特に動脈 - 動脈吻合の遮断による後負荷の上昇、受血児では前負荷低下 (正常化) による収縮能および心拍出量の正常化に適応できない場合があり得ることが推定される。

TTTS の病態確立には、供血児の腎でレニン産生が活性化する一方、シャント血流により高レニン血症となる受血児の腎では down regulation がおこり、このレニン-アンギオテンシン系の paradoxical activation による心血管系のリモデリングが関与しているという報告がある (16)(17)。受血児ではこのリモデリングされた心臓が、FLP によるシャント血流遮断後短期に、あるいは未治療の場合は出生後短期に適応できることが生存に必要であると推定される。本稿執筆時に得られているエビデンスは不十分であるが、諸指標の変化から推定される FLP 後の短期 (FLP 直後から 1 週間程度) および中長期 (FLP 後 1-2 週間以降) における循環系への影響 (仮説) を表 4 に示した。

表 4 . FLP 後の短期 (FLP 直後から 1 週間程度) および中長期 (FLP 後 1-2 週間以降) における循環系への影響 (仮説)

	供血児			受血児		
	病態	FLP後(短期)	(中長期)	病態	FLP後(短期)	(中長期)
循環血液量	減少	正常化(増加)	正常化	増加	正常化?	正常化
胎盤血管抵抗	上昇	上昇	正常化	不定	不定	不定
レニン産生	up regulation	正常化	正常化	down regulation	正常化?	正常化
ANP	低下	正常化	正常化	上昇	正常化	正常化
血圧	不定	上昇→正常	正常化	上昇,重症では 低下	上昇	正常化
心拍出量	増加	正常化?	正常化	不定,重症では 低下	正常化?	正常化
心筋肥大	なし	なし	なし	あり	不変	改善→正常?
心拍数	不定	不定	不定	不定	不定	不定
心室前負荷	低下	上昇→正常	正常化	上昇	正常化	正常化
心室収縮能	不定	低下→正常	正常化	低下	正常化?	正常化
心室後負荷	上昇	上昇→正常	正常化	上昇	正常化	正常化
心室拡張能	不定	不定	不定	低下	正常化?	正常化

おわりに

現在、胎児心機能評価のゴールドスタンダードである胎児心臓超音波検査は、非侵襲的ではあるが得られる情報には限度があり万能ではない。また、TTTS では胎盤の状況や吻合血管の種類や数、重症度により循環系の病態も一様ではなく、複合的指標を用いても統一的な評価や児の予後の推定が困難であり(18)(19), FLPによる循環系への影響も完全に理解されているわけではない。このため、血流速度計測以外の循環系のよりプリミティブな指標での評価が求められる。新しいモダリティとして、独立成分分析法を用いた経母体腹壁胎児心電図(20)、位相差トラッキング法を用いた微小変位計測(21)が開発されつつあり、これらの臨床応用による電気生理学的評価、心筋機能評価、脈波解析や血圧の推定が将来期待される。

 

参考文献

- 1) Tutschek B, Schmidt KG: Techniques for assessing cardiac output and fetal cardiac function. Semin Fetal Neonatal Med 16: 13-21, 2011
- 2) Huhta JC: Guidelines for the evaluation of heart failure in the fetus with or without hydrops. Pediatr Cardiol 25: 274-286, 2004
- 3) Van Mieghem T, Gucciardo L, Lewi P, et al: Validation of the fetal myocardial performance index in the second and third trimesters of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 33: 58-63, 2009
- 4) 木原康樹, 竹中 克, 林 輝美: 日本超音波医学会用語・診断基準委員会

- 5) Rychik J, Tian Z, Bebbington M, et al: The twin-twin transfusion syndrome: spectrum of cardiovascular abnormality and development of a cardiovascular score to assess severity of disease. *Am J Obstet Gynecol* 197: 392-398, 2007
- 6) Shah AD, Border WL, Crombleholme TM, et al: Initial fetal cardiovascular profile score predicts recipient twin outcome in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 21: 1105-1108, 2008
- 7) Sueters M, Middeldorp JM, Lopriore E, et al: Fetal cardiac output in monochorionic twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32: 807-812, 2008
- 8) Moon-Grady AJ, Rand L, Lemley B, et al: Effect of selective fetoscopic laser photocoagulation therapy for twin-twin transfusion syndrome on pulmonary valve pathology in recipient twins. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37: 27-33, 2011
- 9) Van Mieghem T, Klaritsch P, Done E, et al: Assessment of fetal cardiac function before and after therapy for twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 200: 400-407, 2009
- 10) Rychik J, Bebbington M, Johnson M, et al: Pattern of cardiovascular disease regression following fetoscopic selective laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36(Suppl.1):14, 2010
- 11) Gratacos E, Van Schoubroeck D, Carreras E, et al: Impact of laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome on fetal Doppler indices and venous blood flow volume. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20: 125-130, 2002
- 12) Gratacos E, Van Schoubroeck D, Carreras E, et al: Transient hydropic signs in the donor fetus after fetoscopic laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome: incidence and clinical relevance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 19: 449-453, 2002
- 13) Sueters M, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, et al: The effect of fetoscopic laser therapy on fetal cardiac size in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31: 158-163, 2008
- 14) Habli M, Michelfelder E, Livingston J, et al: Acute effects of selective fetoscopic laser photocoagulation on recipient cardiac function in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 199: 412-416, 2008
- 15) Skupski DW, Luks FI, Walker M, et al: Preoperative predictors of death in twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser ablation of placental anastomoses. *Am J Obstet Gynecol* 203: 388-e11, 2010
- 16) Mahieu-Caputo D, Muller F, Joly D, et al: Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome: the renin-angiotensin system hypothesis. *Fetal Diagn Ther* 16: 241-244, 2001
- 17) Mahieu-Caputo D, Meulemans A, Martinovic J, et al: Paradoxical activation of the renin-angiotensin system in twin-twin transfusion syndrome: an explanation for cardiovascular disturbances in the recipient. *Pediatr Res* 58: 685-688, 2005
- 18) Bebbington M: Twin-to-twin transfusion syndrome: current understanding of pathophysiology, in-utero therapy and impact for future development. *Semin Fetal Neonatal Med* 15: 15-20, 2010
- 19) Stirnemann JJ, Nasr B, Proulx F, et al: Evaluation of the CHOP cardiovascular score as a

prognostic predictor of outcome in twin-twin transfusion syndrome after laser coagulation of placental vessels in a prospective cohort. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36: 52-57, 2010

- 20) 佐藤尚明, 木村芳孝, 八重樫伸生, 他: 新しい胎児心電図心拍計を用いた胎児心拍数細変動の微細構造の研究 - 胎児心拍数モニタリングの新展開. *日本産科婦人科学会雑誌* 64(2):739,2012
- 21) 宮下 進, 小澤克典, 室月 淳 他: 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下吻合血管凝固術前後での循環変動: 位相差トラッキング法による胎児血圧評価の可能性. *日本産科婦人科学会雑誌* 64(2):734,2012
- 22) Tan J, Silverman NH, Hoffman JI, et al.: Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term. *Am J Cardiol* 70: 1459-1467, 1992

胎児治療 にもどる

室月研究室トップ にもどる

カウンタ 102 (2013年5月12日より)