

双胎貧血多血症に対し待機的管理を行った一例

松尾 美結¹⁾・村田 晋²⁾・末田 充生²⁾・品川 征大²⁾
三原由実子²⁾・前川 亮²⁾・杉野 法広²⁾

1) JCHO 徳山中央病院 産婦人科

2) 山口大学医学部附属病院 産婦人科

A case of twin anemia-polycythemia sequence followed by expectant management

Miyu Matsuo¹⁾・Susumu Murata²⁾・Mitsuo Sueta²⁾・Masahiro Shinagawa²⁾
Yumiko Mihara²⁾・Ryo Maekawa²⁾・Norihiro Sugino²⁾

1) Departure of Obstetrics and Gynecology, Japan Community Health care Organization Tokuyama Central Hospital

2) Departure of Obstetrics and Gynecology, Yamaguchi University School of Medicine

双胎貧血多血症 (TAPS) は一絨毛膜性双胎の一児が貧血, もう一児が多血となる疾患である。一絨毛膜二羊膜性双胎の3-5%に生じる比較的稀な合併症である。妊娠中の治療としては, 待機的管理, 分娩, レーザー治療, 胎児輸血などが選択されるが, 適切な治療及び管理方針は定まっていないのが現状である。我々は入院中にTAPSと診断し, 分娩まで入院管理を行った症例を経験した。症例は37歳, 経産婦で, 妊娠29週3日で切迫早産のため入院となった。妊娠30週5日で胎児期TAPS stage 1の診断に至り, 待機的管理を行った。妊娠31週3日に胎児期TAPS stage 2の診断となった。妊娠34週5日に貧血児の胎児機能不全の診断で緊急帝王切開により分娩に至った。分娩直後の静脈血血液検査で両児間のHb差 19.5mg/dlであり, 新生児期TAPS stage 4の診断となった。本症例について報告するとともに, TAPSの診断や管理についてまとめる。

The twin anemia-polycythemia sequence (TAPS) is a rare complication occurring in 3-5% of monochorionic twins. Several treatment options are available for TAPS, including expectant management, delivery, fetoscopic laser treatment, and intrauterine transfusion. However, the appropriate treatment and management strategies for TAPS have not been established. We encountered a patient diagnosed with TAPS during hospitalization, managed expectantly until delivery. A 37-year-old multiparous woman was admitted to our hospital with threatened preterm labor at 29 weeks and 3 days of gestation. She was diagnosed with antenatal TAPS stage 1 at 30 weeks 5 days of gestation and was managed expectantly. She was diagnosed with antenatal TAPS stage 2 at 31 weeks and 3 days of gestation. She underwent an emergency cesarean section at 34 weeks 5 of gestation with a diagnosis of non-reassuring fetal status in the donor fetus with TAPS. The intertwined hemoglobin difference was 19.5mg/dL on venous blood sampling in newborn infants, and this difference was diagnosed as neonatal TAPS stage 4.

キーワード: 双胎貧血多血症, 一絨毛膜二羊膜性双胎

Key words: TAPS, MD twin

緒 言

双胎貧血多血症 (twin anemia polycythemia sequence: TAPS) は, 一絨毛膜二羊膜性双胎 (MD双胎) の一児に貧血, 他児に多血を来す疾患である。MD双胎の3-5%に自然発症するとされ, MD双胎における合併症としては比較的稀な疾患である¹⁾。非常に細い胎盤吻合血管による緩徐な血流異常により発症するとされる。妊娠中に診断されず分娩後に診断に至る症例もある。妊娠中の治療としては, 児の状態や週数に応じて待機的管理, 分娩, レーザー治療, 胎児輸血などが選択されるが, 適切な治療及び管理方針は定まっていないのが現状である。今回, 切迫早産に対する入院加療中に

TAPSの診断に至り, 適切なタイミングで分娩を行えた症例を経験したので報告する。

症 例

症例は37歳, 4妊1産 (経陰分娩1回, 流産2回) であった。前医でクロミフェンタイミング療法で妊娠成立し, MD双胎と診断された。妊娠8週時に妊娠管理目的で当科紹介となった。以降外来管理を行っていたが, 妊娠29週3日, 切迫早産の診断で入院となった。同日より子宮収縮抑制薬の投与を開始した。入院時の経腹超音波検査で両児間に体重較差や羊水量較差は認めなかったが, 一児の中大脳動脈最高血流速度 (MCA-PSV) は1.92 MoM (正常値 1.0 MoM~1.5 MoM) であった。

同日複数回測定し、1.46–1.87 MoM程度と明らかな胎児貧血とは診断できず経過観察の方針とした。もう一児のMCA-PSVは正常範囲内であった。その後、妊娠30週5日に一児のMCA-PSV 1.54 MoM、もう一児のMCA-PSV 0.79 MoMと較差を認めた。羊水量の較差は認めず、胎児期TAPS stage 1と診断した。その他明らかな異常はなく、両児とも健常性は維持されており経過観察とした。妊娠31週3日にMCA-PSV 1.8 MoM、0.6 MoMとなり胎児期TAPS stage 2と診断した。同時期より、超音波検査で胎盤の輝度差や多血児のstarry sky liverが出現した(図1)。貧血児に心拡大や胸腹水など心不全

を示唆する所見は認めず、両児とも健常性は維持されていた。切迫早産の症状は軽快し、妊娠32週には子宮収縮抑制薬の持続投与は不要となったが、TAPSの周産期予後を考慮し患者や家族と相談のうえ入院管理を継続した。以降、両児のMCA-PSVに著明な悪化はなく、その他胎児血流異常は出現せず経過した(図2)。妊娠34週5日に貧血児の胎児心拍モニタリングでsinusoidal pattern様の所見(図3)と明らかな胎動減少を認め、BPS 2点(羊水量のみ)であった。胎児機能不全の診断で、同日緊急帝王切開により児を娩出した。出生児は、第1子2019g、女児、Apgar score 8点/9点(1

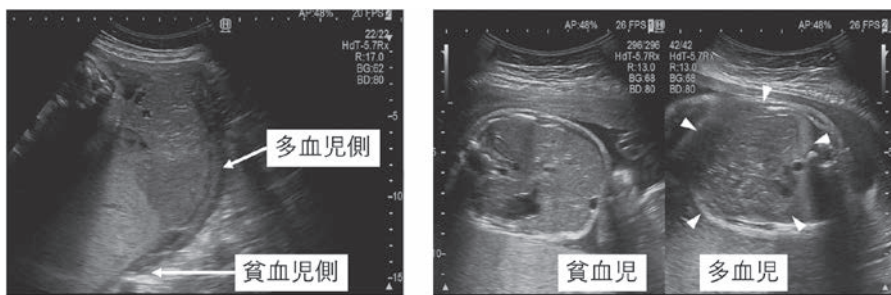


図1 胎児超音波所見(妊娠31週3日)
左: placental dichotomy 右: starry sky liver (矢頭)

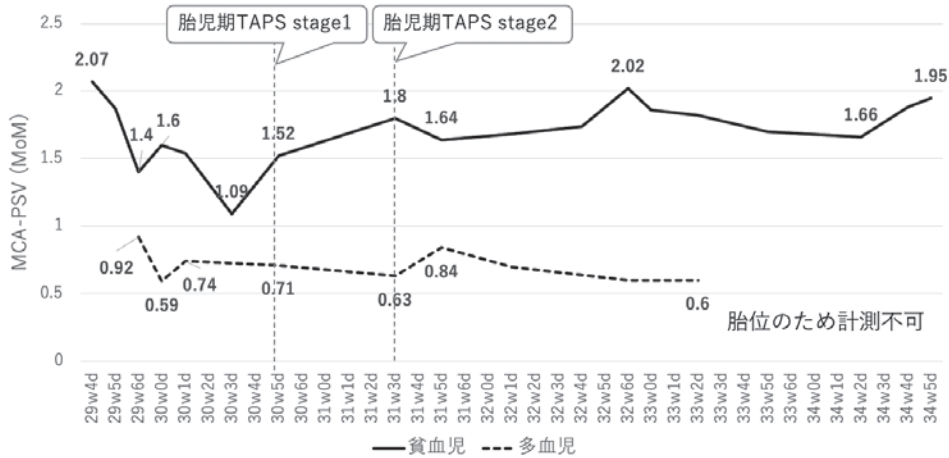


図2 入院後のMCA-PSV MoM値の推移

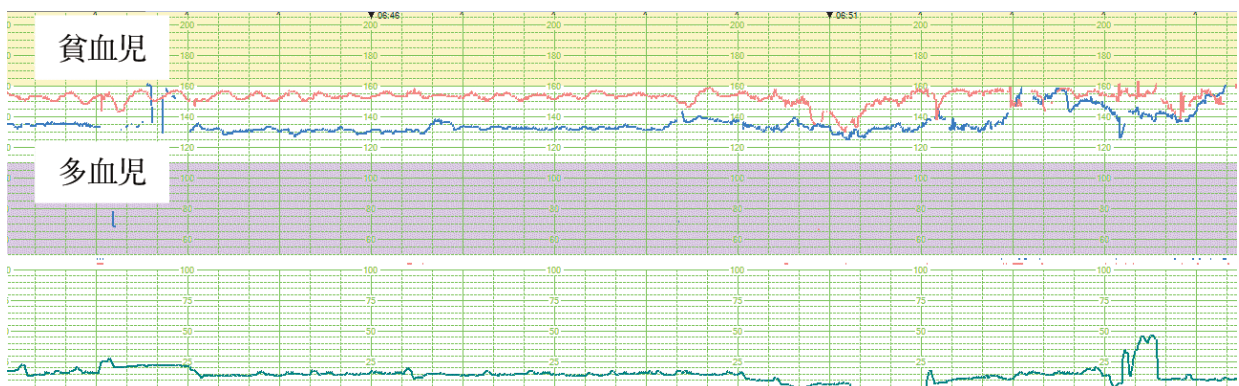


図3 CTG所見(妊娠34週5日)
貧血児にsinusoidal pattern様の所見を認めた

分値/5分値), 臍帯動脈血pH 7.341, 第2子1625g, 女児, Apgar score 1点/7点(1分値/5分値), 臍帯動脈血pH 7.232であった。両児の皮膚の色調に著明な差を認めた(図4)。胎盤の色素注入検査では, 動脈-動脈吻合2本, 貧血児から多血児への動脈-静脈吻合1本のいずれも細い吻合血管を認めた(図4)。児は両児とも当院NICUに入院となり, 入院直後の静脈血血液検査で第1子:Hb 25.4mg/dl, 網状赤血球 6.3%, 第2子:Hb 5.9mg/dl, 網状赤血球 17.3%であり新生児期TAPS stage 4の診断に至った。両児とも出生当日に部分交換輸血を施行された。第1子(多血児)は日齢33(修正39週3日), 第2子(貧血児)は日齢40(修正40週3日)

に自宅へ退院となった。尚, TAPSとの直接の因果関係は不明だが, 貧血児は入院中の頭部MRI検査で脳室周囲白質軟化症を指摘された。退院時点では両児とも明らかな神経学的異常は指摘されていない。

考 案

TAPSはMD双胎において一児が貧血, 他児が多血となる疾患である。双胎間輸血症候群(TTTS)と異なり, 羊水量の較差は来さない。病態としては, 非常に細い胎盤吻合血管を介した慢性的で緩徐な血液移動のため発生すると言われている¹⁾。自然発症のTAPSとTTTSに対するレーザー治療(FLP)後に生じる医原

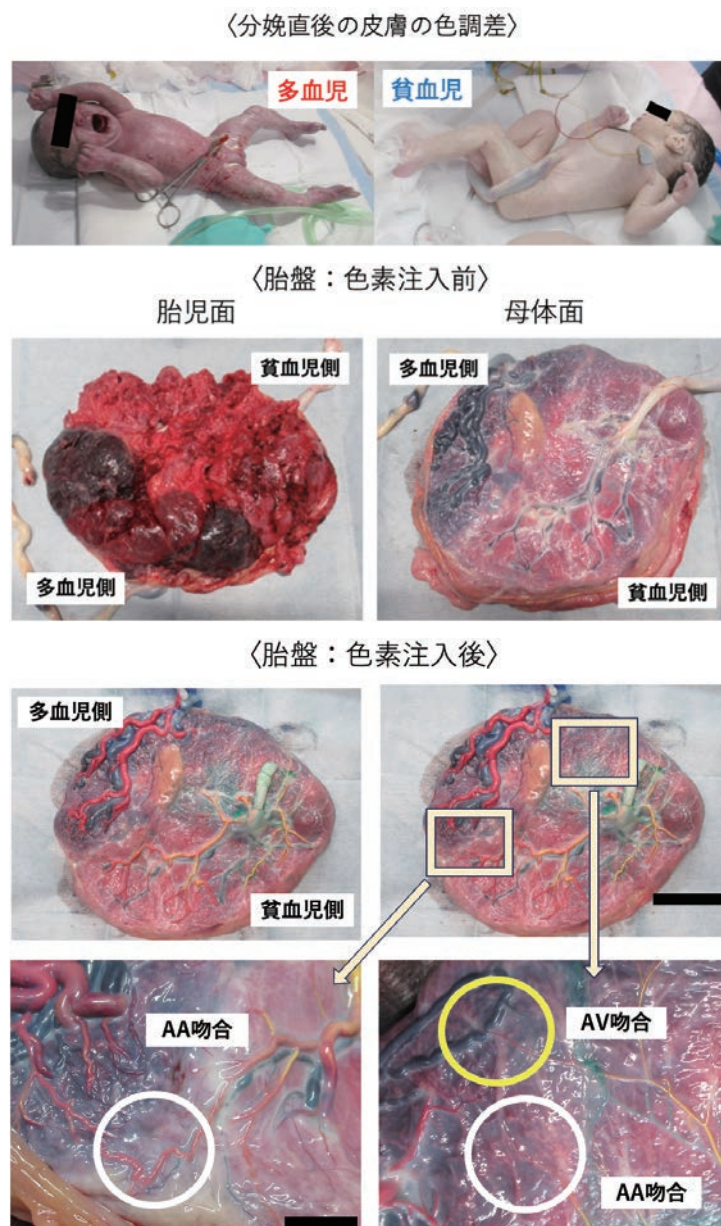


図4 分娩直後の新生児所見, 胎盤所見

(色素注入検査: 多血児の臍帯動脈に赤・臍帯静脈に青, 貧血児の臍帯動脈に黄色・臍帯静脈に緑色を注入)
AA吻合: 動脈-動脈吻合, AV吻合: 動脈-静脈吻合

性TAPSの2つが知られており、自然発症はMD双胎の3-5%、医原性発症はFLP症例の2-16%と報告されている。また、自然発症のTAPS 249例中30例(12%)は分娩後に診断されており、妊娠中に診断に至らない症例も存在する²⁾。

自然発症の胎児期TAPSの診断週数の中央値が23.7週、TTTSに対するFLP施行週数の中央値が20-21週であることを踏まえると、TTTSに比べ発症時期がやや遅い傾向がある。さらに、TAPSは妊娠15週から35週まで広く発症時期が報告されており、妊娠中期以降どの時期でも発症する可能性に注意する必要がある²⁾。

TAPSの診断には胎児または新生児のヘモグロビン値が必要であるが、妊娠中の診断やステージ分類には非侵襲的な超音波検査でのMCA-PSV測定が用いられている。MCA-PSVの上昇は胎児の貧血を反映するとされる³⁾。胎児期TAPSの診断基準は、「一児のMCA-PSV > 1.5 MoMかつもう一児のMCA-PSV < 1.0 MoM」とされ、(表1)のようなステージ分類がされている⁴⁾。本症例でもこれらに則って診断した。一方、この診断基準の感度及び特異度についての研究⁵⁾では、特異度100%に対し、感度46%と低いことが報告された。同研究では、両児間のMCA-PSV

の較差(Δ MCA-PSV)を用いた方が感度が高く、 Δ MCA-PSV > 0.5 MoMをカットオフとした場合、感度83%、特異度100%であったと報告している。ただし、TTTSに合併あるいはFLP後のTAPSに関しての統計で、いずれの診断基準を使用しても周産期予後に差はないとする報告もある⁶⁾。

TAPSでは前述のように羊水量の較差を来さないためBモードでの超音波検査のみでは異常に気付くのは難しく、このことがTAPSの妊娠中の診断率が低い要因の一つであると考えられる。TAPSの発症頻度は低いが、MD双胎の妊娠管理ではMCA-PSVの計測を積極的に行い、異常を疑った場合には胎児貧血の原因となるその他の疾患の可能性とともに、TAPSの可能性を念頭に置く必要がある。

TAPS症例において、MCA-PSV以外に非侵襲的に得られる所見として、超音波検査でのplacental dichotomy(胎盤の輝度差)、starry sky liver、胎児心拡大が挙げられる⁷⁾。placental dichotomyは貧血児の胎盤領域が高輝度、多血児の胎盤領域が低輝度に描出される所見である。貧血児の胎盤は水腫状に厚く、多血児の胎盤は薄いという厚さの差を伴う場合もある。娩出後の胎盤でも両児の胎盤領域に肉眼的な色調の差が見られることが知られており、娩出胎盤のデジタル写真を解析した研究で、胎盤の色調の差が新生児のHb値の差と相関していたとする報告がある⁸⁾。娩出胎盤の色調差と超音波でのplacental dichotomyの関連は不明だが、今後研究が進めばplacental dichotomyの所見がTAPSの診断や重症度の評価に寄与する可能性は考えられる。Starry sky liver(starry sky appearance)は、腹部超音波検査において急性肝炎などでみられる所見である。肝実質のエコー輝度が低下し(空)、門脈が高輝度に際立って見える(星)ためこのように呼ばれる。肝細胞の浮腫を反映していると考えられており、急性肝炎のほかに白血病や腫瘍の肝細胞浸潤や、感染症、右心不全、妊婦ではHELLP症候群などで見られるとされる⁹⁾。同様の所見がTAPSの多血児で見られることが報告されているが、具体的な機序は不明である。また、TTTSの受血児においてstarry sky liverが初期徴候として見られたとする報告もある¹⁰⁾。胎児心拡大はTAPSに特徴的な所見とは言い難いが、貧血児に見られることが報告されており、貧血に対しての代償的な変化と考えられる。TAPSの病態の重症度が高くないと想定されるStage 1の時点で、既に40%以上に貧血児の胎児心拡大を認めていたとされ⁷⁾、胎児貧血に対して初期から循環動態に代償的な変化が生じることが示唆される。

これらの超音波所見の頻度に関する報告⁷⁾では、 Δ MCA-PSVをもとに胎児期TAPSと診断された症例のうち44%にplacental dichotomyを、66%に多血児の

表1 TAPSの診断基準とステージ分類(文献4より作成)

胎児期TAPS	
診断基準	貧血児：MCA-PSV > 1.5 MoM かつ 多血児：MCA-PSV < 1.0 MoM
Stage 1	貧血児：MCA-PSV > 1.5 MoM かつ 多血児：MCA-PSV < 1.0 MoM.かつ 他の胎児機能不全兆候を認めない
Stage 2	貧血児：MCA-PSV > 1.7 MoM かつ 多血児：MCA-PSV < 0.8 MoM かつ 他の胎児機能不全兆候を認めない
Stage 3	Stage1または2に加え、 貧血児に明らかな血流異常*を認める
Stage 4	貧血児の胎児水腫
Stage 5	TAPSによる一児あるいは両児の子宮内胎児死亡
*明らかな血流異常：臍帯動脈血流の拡張末期途絶・逆流 臍帯静脈血流のpulsation 静脈管血流の拍動指数(PI)の上昇	
新生児期TAPS	
診断基準	両児間のHb較差 > 8.0 g/dl かつ以下の少なくとも1つを満たす ・網状赤血球数比率>1.7 ・細い胎盤吻合血管(直径<1mm)のみを認める
Stage 1	Hb較差 > 8.0 g/dl
Stage 2	>11.0 g/dl
Stage 3	>14.0 g/dl
Stage 4	>17.0 g/dl
Stage 5	>20.0 g/dl

starry sky liverを、70%に貧血児の心拡大を認めた。また、自然発症の胎児期TAPSでは医原性のものと比較してplacental dichotomyの頻度が高かった。TAPS症例の86%で3つの超音波所見のうち少なくとも1つを認め、胎児期TAPSのステージが進行するほどこれらの所見の頻度が高かったとされている。他の報告²⁾でも自然発症の胎児期TAPS症例の44%にplacental dichotomyを、47%に多血児のstarry sky liverを認めたとされる。本症例でもStage 1から2への進行を認めた頃からplacental dichotomyやstarry sky liverを認めるようになった。これらの所見の感度や特異度は明らかになっていないが、今後データが集積すればこれらの所見が胎児期TAPSの診断や重症度判定の一助となるかもしれない。

妊娠中に胎児期TAPSの診断に至った場合の管理方針としては、待機的管理、レーザー治療、子宮内胎児輸血、分娩が挙げられる。また、海外ではselective feticideも報告されている。Tollenaar et al.の報告²⁾では、自然発症の胎児期TAPS 219例のうち23% (51例)が待機的管理、39% (86例)がレーザー治療、12% (26例)が胎児輸血、16% (34例)が分娩を選択されていた(図4)。また、胎児期TAPS全体において、管理方針の選択は施設により大きく異なっていたことが報告されている¹¹⁾。

待機的管理について、Stage 1・2の重症度が低いことが想定される症例においては綿密なモニタリングを行いながらの経過観察が可能であるとされる。待機的管理中に自然治癒する場合もあり、待機的管理症例(自然発症・医原性を含む)の16%で自然治癒を認めたとする報告もある¹¹⁾。このため、積極的な治療介入の有効性が高いと考えられる場合以外は待機的管理を第一選択とすべきとの意見もある¹²⁾。一方で、ステージの進行やその他胎児状態の悪化を疑う所見を認めた場合は介入を検討する必要がある。TAPSは一般的に急速に進行するような疾患ではなく、待機的管理の場合に入院管理が必要であるか否かは不明である。本症例の経験からは、異常に早期に気づき介入するためには入院管理が望ましいように思われた。

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)はTAPSの病態の原因に介入できる唯一の治療法である。本邦ではTTTSに対しては妊娠16週から26週で保険適応となっているが、現在TAPSに対する適応はない。また、TTTSと異なり羊水過多・過少がないことや、吻合血管が細く同定が難しいことなど技術的にも難易度が高いと考えられる。海外での後方視的研究において、TAPS症例に対するFLPは診断後の妊娠期間の延長が期待できることが示唆された(待機的管理群8週、子宮内胎児輸血群5週、FLP群11週)。また、分娩時の両児のHb較差はFLP症例で有意に小さかったことが報告さ

れている(待機的管理群 13.1 ± 4.0 、子宮内胎児輸血群 14.9 ± 2.9 、FLP群 3.1 ± 2.1)¹³⁾。週数や症例によっては、FLPを行うことが最善の選択肢となる可能性が考えられる。

子宮内胎児輸血については、TAPSの病態を改善する治療ではなく一時的な対応であると言える。また、副作用として多血児の過粘稠症候群の悪化が挙げられ、下肢の皮膚壊死などの症例も報告されている。

このように、一絨毛膜性双胎の管理指針が定まりつつある現代においてさえ胎児期TAPSの適切な管理方法は定まっておらず、管理ごとの予後に関するデータも限られている。現在ランダム化比較試験¹⁴⁾が進行中であり、結果が待たれる。

自然発症の胎児期TAPSの予後については、文献によって幅はあるが医原性死亡も含め胎児死亡率11%、周産期死亡率15%²⁾とする報告もあり、予後不良となる症例が存在する。分娩週数の中央値は32週前後と報告されている。生存症例においては、早産の影響に加え貧血や多血による影響が予後に関与する。多くの症例で出生後早期に輸血や部分交換輸血による加療を要する。長期的な神経学的予後に関する報告¹⁵⁾では、2-6歳時点での評価で貧血児の44%、多血児の18%に神経発達障害を認めたとされている。

また、貧血児と多血児を比較すると、貧血児の予後がより不良とする報告が多い。胎児死亡および周産期死亡は貧血児に多く、FGRやSGAの症例も有意に多い。また、前述の神経学的予後に関する報告において、多血児に対する貧血児の神経発達障害のオッズ比は4.1倍であった。また、貧血児の34例中2例に脳性麻痺を、5例に両側性難聴を認めたと報告された。これらは多血児には報告されなかった。神経発達障害の独立したリスク因子は早い分娩週数と重度の貧血(胎児輸血の必要性、MCA-PSV >1.7 MoM、出生時の輸血の必要性で定義)であった¹⁵⁾。貧血が重度となる前に娩出すべきであると考えられるが、一方で妊娠期間の延長も重要である。娩出時期の決定は各施設における新生児管理の対応力も考慮して決定されることとなる。

本症例では、診断時妊娠30週とFLPを考慮する週数は超えており、胎児健全性は維持されていたことから待機的管理を選択した。結果的に診断後4週間程度妊娠期間を延長でき、入院管理としていたことからNRFS兆候に早期に気づき迅速に娩出できたと考えられる。一方で、明らかな胎児期TAPS stage 3以上への進行は確認できていなかったものの、出生後は貧血児に重度の貧血を認め新生児期TAPS stage 4であった。両児とも退院時点では明らかな神経学的異常は指摘されていないが、特に貧血児に関して今後の神経発達を慎重にフォローアップしていく必要があると考えられる。また、本症例の経過か

ら、超音波所見や胎児期のステージは必ずしも貧血の重症度や新生児期のステージを正確に反映するわけではないことが示唆された。TAPS症例の管理については現状では胎児心拍モニタリングやBPSなどで総合的に胎児健康性を評価しつつ待機的管理、または26週未満では症例に応じてFLPを考慮することが妥当な印象である。今後はランダム化比較試験などに基づく管理方針の確立が期待される。

文 献

- 1) Groene SG, Tollenaar LSA, Middeldorp JM, Lopriore E. Neonatal management and outcome in complicated monochorionic twins: What have we learned in the past decade and what should you know? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2022; 48: 218-228.
- 2) Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Colmant C, Lanna M, Weingertner AS, Ryan G, Arévalo S, Klaritsch P, Tavares de Sousa M, Khalil A, Papanna R, Gardener GJ, Bevilacqua E, Kostyukov KV, Bahtiyar MO, Kilby MD, Tiblad E, Oepkes D, Lopriore E. Spontaneous twin anemia polycythemia sequence: diagnosis, management, and outcome in an international cohort of 249 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2021; 224: 213. e1-11.
- 3) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J, Blackwell SC. Noninvasive diagnosis by doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *N Engl J Med* 2000; 342: 9-14.
- 4) Slaghekke F, Kist WJ, Oepkes D, Paskan SA, Middeldorp JM, Klumper FJ, Walther FJ, Vandenbussche FP, Lopriore E. Twin anemia-polycythemia sequence: diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Fetal Diagn Ther* 2010; 27: 181-190.
- 5) Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, Haak MC, Klumper FJ, Oepkes D, Slaghekke F. Improved prediction of twin anemia-polycythemia sequence by delta middle cerebral artery peak systolic velocity: new antenatal classification system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53: 788-793.
- 6) Mustafa HJ, Cermak R, Pedersen N, Harman C, Turan OM. Perinatal outcomes of pregnancies with twin-anemia polycythemia sequence complicating twin-to-twin transfusion syndrome using different twin-anemia polycythemia sequence diagnostic criteria. *Prenatal Diagnosis* 2022; 42: 985-993.
- 7) Tollenaar LSA, Lopriore E, Middeldorp JM, Klumper FJCM, Haak MC, Oepkes D, Slaghekke F. Prevalence of placental dichotomy, fetal cardiomegaly and starry-sky liver in twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 395-399.
- 8) Tollenaar LSA, Zhao DP, Middeldorp JM, Slaghekke F, Oepkes D, Lopriore E. Color difference in placentas with twin anemia-polycythemia sequence: An additional diagnostic criterion? *Fetal Diagn Ther* 2016; 40: 123-127.
- 9) Radiopaedia.org. Starry sky appearance (ultrasound). Radiopaedia. Available at: <https://radiopaedia.org/articles/starry-sky-appearance-ultrasound-1> [2023.04.29]
- 10) Segev Y, Goldberg Y, Riskin-Mashiah S, Berdicef M, Lavie O, Auslender R. Starry sky pattern of fetal liver sonogram as first sign of twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 39: 723-725.
- 11) Tollenaar LSA, Slaghekke F, Lewi L, Ville Y, Lanna M, Weingertner A, Ryan G, Arévalo S, Khalil A, Brock CO, Klaritsch P, Hecher K, Gardener G, Bevilacqua E, Kostyukov KV, Bahtiyar MO, Kilby MD, Tiblad E, Oepkes D, Lopriore E; Collaborators. Treatment and outcome of 370 cases with spontaneous or post-laser twin anemia-polycythemia sequence managed in 17 fetal therapy centers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56: 378-387.
- 12) Baschat AA, Miller JL. Pathophysiology, diagnosis, and management of twin anemia polycythemia sequence in monochorionic multiple gestations. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2022; 84: 115-126.
- 13) Slaghekke F, Favre R, Peeters SH, Middeldorp JM, Weingertner AS, van Zwet EW, Klumper FJ, Oepkes D, Lopriore E. Laser surgery as a management option for twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 304-310.
- 14) NIH National Library of Medicine. The TAPS Trial - Fetoscopic Laser Surgery for Twin Anemia Polycythemia Sequence. *ClinicalTrials*.

gov. Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04432168> [2023.04.29]

- 15) Tollenaar LSA, Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Haak MC, Klumper FJCM, Tan RNGB, Rijken M, Van Klink JMM. High risk of long-term neurodevelopmental impairment in donor twins with spontaneous twin anemia-polycythemia sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 55: 39-46.

【連絡先】

松尾 美結
JCHO 徳山中央病院産婦人科
〒745-8522 山口県周南市孝田町1番1号
電話：0834-28-4411 FAX：0834-29-2579
E-mail：pinetail12@gmail.com

