

原 著

双胎間輸血症候群の心筋病理—受血児における心筋肥厚の臨床病理学的意義—

¹東京女子医科大学病院病理科（部長：小林槇雄教授）²東京女子医科大学病理学第一講座³日本赤十字社医療センター新生児科⁴日本赤十字社医療センター病理部ヨダ ヒトシ^{1,3}・カワカミ タダシ³・タケムラ タミコ⁴・ニシカワ トシオ¹・コバヤシ マキオ^{1,2}
与田 仁志^{1,3}・川上 義³・武村 民子⁴・西川 俊郎¹・小林 槇雄^{1,2}

（受理 平成20年9月18日）

Myocardial Pathology of Twin-to-twin Transfusion Syndrome: Clinicopathological Significance of Myocardial Hypertrophy in Recipient Twins**Hitoshi YODA^{1,3}, Tadashi KAWAKAMI³, Tamiko TAKEMURA⁴,
Toshio NISHIKAWA¹ and Makio KOBAYASHI^{1,2}**¹Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University²Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University³Department of Neonatology, Japanese Red Cross Medical Center⁴Department of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

Twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS) is associated with monochorionic diamniotic twins and significantly affects perinatal prognosis. Although its pathophysiology remains unclear, it is generally thought to result from the transfusion of blood from the donor twin to the recipient twin via vascular anastomoses within the placenta. In particular, recipient twins often develop cardiovascular abnormalities attributed to excessive volume loading of the heart in the womb, such as cardiomegaly, myocardial hypertrophy, and atrioventricular valvular regurgitation. The present study is a pathological study on the causes and clinical significance of myocardial hypertrophy in recipient twins based on findings on myocardial pathology obtained from seven autopsy cases of severe TTTS. Histological examination revealed that the ventricles of recipient twins had a larger diameter of myocardial cells in addition to a smaller number of cells per unit area compared to controls, suggesting hypertrophy of myocardial cells. Therefore, cardiomegaly was thought to be primarily caused by myocardial cell hypertrophy. Although myocardial cell hypertrophy occurs with endocardial fibroelastosis, interstitial edema and disarray were not considered specific findings. These findings support the results of a follow-up using echocardiography, which showed that myocardial hypertrophy in recipient twins reflects a state of excess afterload or hypertension in the womb, and that in cases of survival, regression from this state after birth leads to improvements in myocardial hypertrophy after several months.

Key words: twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS), recipient twin, cardiomegaly, pathology, myocardial hypertrophy

緒 言

近年の生殖医療技術の進歩と普及に伴い多胎児の出生は年々増加傾向にある中で、多胎の管理は周産期医療においても専門性が高く、多胎児入院の大部

分は総合周産期母子医療センターおよび地域周産期母子医療センターに集中している。特に、1絨毛膜性2羊膜性双胎（monochorionic diamniotic；MD twin）では約15%に双胎間輸血症候群（twin to twin

transfusion syndrome ; TTTS)が発生することが知られ¹⁾, 2絨毛膜性2羊膜性双胎(dichorionic diamniotic ; DD twin)に比し周産期管理に難渋する症例が多く, MD twin 例の予後を不良にする因子と言われる. TTTSは胎盤を介した血流や胎盤容積の不均衡により受血児 recipient・供血児 donorとして表現される不均衡双胎が発現する病態で, 受血児では羊水過多, 多血症, 体重増加, 胎児水腫などの症状が見られ, 供血児では逆に羊水過少, 貧血, 子宮内発育不全, 腎不全などの症状を持つのが典型例である.

また, 受血児においてはその循環血液量の増加による容量負荷や高血圧や流出路障害による圧負荷が相互に影響して循環器系の合併症が多い. 特に頻度の高いものとして, 心筋肥厚, 房室弁逆流, 持続性肺高血圧症など構造奇形でないものが多いのが特徴である^{2)~5)}. このような受血児の心合併症は胎児期より観察され, 胎児心不全や出生後の心不全となり, TTTSの周産期予後を不良にする因子であると考えられる. しかし, その特徴的な心室壁の肥厚と心内膜の高輝度所見を認める肥大型心筋症様の病理学的検討や成因については未だ不明な点が多々存在する. また, 生存児の生後心エコー所見からは可逆的な心筋肥厚が特徴的とされる^{2)6)~8)}一方で, 重症例では胎内死亡例に到る症例があるなどそのスペクトラムには幅があるのが実情である.

増加する多胎児の生命予後を不良にする要因として, MD twin の存在, 中でも TTTS が大きな影響を及ぼしていることを検証し, 予後不良因子の原因を追及する. さらに, その中でもいまだ, 原因が明らかでなく病理学的検討が不十分とされる受血児の心筋肥厚について, 今回得られた貴重な剖検例から臨床病理学的意義を探ることを主眼とした. 近年, この領域においては, 超音波技術の進歩により胎児期での観察も可能となり, 重症例は2nd trimester から発症し, いわゆる慢性の TTTS の状態となる. その場合, ほとんどの症例で受血児の心筋壁肥厚が心エコー検査で観察され, これを持って慢性化の証拠とみなすことも可能と言われる³⁾⁶⁾⁹⁾. また, その心筋肥厚は高血圧, 多尿など出生直後の臨床所見との関連性も指摘され, 出生後に徐々に改善し, 数カ月の経過で正常化する例が多いことも報告され, 心筋肥厚は可逆的病変の可能性が高い^{2)6)~8)}.

今回は重症 TTTS の剖検例から受血児の心筋病理所見を検討することにより, その成因と臨床的意義を考察した. 成因が明らかになることで周産期の

管理にも大きな影響を及ぼす可能性がある.

対象と方法

1993~2006年の14年間に日本赤十字社医療センターに入院した多胎児1,126名について, 同期間に当センターに入院した単胎児4,904名と比較し多胎例の mortality と morbidity を中心に後方視的に検討した. また, 多胎児の中でも MD twin 307例と DD twin 819例別の検討を加え, さらに MD twin においては TTTS を胎児期より羊水過多・過少のある MD twin とした上で²⁾, TTTS 125例と非双胎間輸血症候群 (non TTTS) 182例の予後の比較を試みた. mortality と morbidity の検討では体重差による評価を試み, 全体例の他にそれぞれ2,000g未満での検討, さらに1,500g未満, 1,000g未満と体重群を絞った上での検討を行った.

特に予後に影響を与えた TTTS 125例を今回の調査対象とし, TTTS の診断は胎児エコーで羊水過多・過少のある MD twin とした. 中でも, 出生前後のエコー所見など詳細な検討が可能であった21組42例を選択し, 周産期情報, 胎児エコー所見, 出生後合併症などの臨床像を予後不良群と良好群に分けて検討した.

今回対象とした TTTS 125例のうち死亡例は23例(受血児12例, 供血児11例)あり, 剖検が許可された7例の受血児(胎内死亡1例を含む)を病理学的検討の対象とし, 心病変の種類, 心筋肥厚の特徴, 付随所見などを検討した. 具体的な心筋病理の検討項目としては, 肉眼的所見として, ①心臓重量および体重比, ②内腔の状態, ③心筋壁厚(左室および右室)を比較し, 組織学的所見として, ④心筋細胞径(左室および右室), ⑤心筋細胞腫大の有無, ⑥単位面積あたりの心筋細胞数(左室および右室), ⑦間質の浮腫の有無, ⑧グリコーゲン沈着の有無, ⑨心筋細胞の錯綜配列の有無, ⑩心内膜線維弾性症の有無, ⑪好酸性虚血性変化の有無とした.

これらの心筋病理所見を検討するに当たり, 比較対照のコントロール例を設け, TTTS 以外の死因で死亡した, 早産児剖検例(単胎)を死亡日齢, 在胎週数, 出生体重をマッチさせて用いた(matched control). また, 対象となった受血児のペアとなる供血児の中で剖検が可能であった3例も検討症例に加えた.

心筋細胞の径の測定は10視野をランダムに選定し, ミクロメーター(オリンパス社)を用いて定量的に細胞の横径を200個計測して平均値を算出し

表1 多胎児の死亡率

		全体	< 2,000g	< 1,500g	< 1,000g
		(6,030)	(2,386)	(1,203)	(527)
多胎例 (1,126)	ns	4.3%	6.3%	11.8%	25.8%
単胎例 (4,904)		4.8%	8.4%	11.9%	18.0%
		(1,126)	(758)	(348)	(132)
MD twin (330)	**	9.1%	10.8%	21.0%	46.5%
DD twin (796)		2.6%	3.7%	7.3%	15.7%
		(330)	(225)	(119)	(45)
TTTS (125)	**	18.4%	22.3%	27.5%	55.2%
non TTTS (205)		2.7%	4.5%	11.1%	28.6%

** p < 0.01

MD: monochorionic diamniotic, DD: dichorionic diamniotic, TTTS: twin to twin transfusion syndrome.

た。心筋細胞数の測定は同じくランダムに選定した10視野を、対物レンズ×40にてマイクロメーターを用いて単位面積(25×25μm²)あたりの個数の平均を算出した。上記の所見はいずれも hematoxylin and eosin (HE) 染色法で検討し、心筋細胞の腫大、間質の浮腫、錯綜配列も同様に HE 染色法を元に観察し、グリコーゲン沈着は periodic acid Schiff (PAS) 染色法で、心内膜線維弾性症は elastica van Gieson (EVG) 染色で検討した。

統計学的検討は連続変数の2群間の平均値の差は t 検定で検討し、カテゴリー変数については χ² 検定を行い、p 値 0.05 未満を有意差ありとした。

結 果

多胎児 1,126 名の生命予後を検討した結果を表 1 に示した。多胎児の死亡率は全体重群で 4.3% であり、単胎児 4,904 名の死亡率(4.8%)との差は見られず、体重群を 2,000g 未満に絞っても死亡率は 6.3 vs 8.4% と統計学的有意差は生じず、同様に 1,500g 未満、1,000g 未満の体重群に限定しても各々 11.8 vs 11.9%, 25.8 vs 18.0% と統計学的差異はなかった。しかし、双胎例では MD twin 307 例と DD twin 819 例で比較したところ、すべての体重区分で MD twin が DD twin に比し死亡率が高い結果となった(全体で 8.5 vs 2.6%)。さらに MD twin では TTTS 125 例と non TTTS 182 例で比較を試みた。TTTS で non TTTS よりさらに死亡率が高い結果であり(全体で 18.4 vs 2.7%)、MD twin の死亡率の高さは TTTS の予後不良を反映した結果となった。特に、生殖技術の進歩で増加傾向にある DD twin における死亡率は、今回の結果からは有意に高いとは言えない結果であった。

TTTS の調査期間の例数は 125 例であったが、在胎期間別の生存率を図 1 に示した。22 週台、23 週台での生存例はなく、26 週台で生存率が 50% を示した。当センターでの平均生存率が 50% を越えるのは 23 週台であることを考慮すると 3 週の妊娠期間の延長がないと同等の成績は期待できないことになる。

羊水除去など周産期管理を要した重症 TTTS 21 組 42 例では出生前後のエコー所見など、特に詳細な分析が可能であった。それらの重症 TTTS の生命予後は受血児で胎内死亡 3 例、生後死亡 4 例で、供血児は胎内死亡 3 例、生後死亡 6 例と極めて不良で、両児の生存が得られたものは 11 組に留まった。死亡例が含まれる予後不良群と両児が生存した予後良好例を比較検討した。すなわち、胎児情報として発症時期、推定体重差、amnion fluid index (AFI)、羊水穿刺量、胎児水腫や供血児が子宮壁に張り付いた状態 (stuck twin) の有無、房室弁逆流、total cardiac dimension (TCD)、cardiac thoracic area ratio (CTAR)、ejection fraction (EF)、臍帯動脈の resistance index (RI) などの胎児心機能を検討した結果を表 2 に示した。ここでは診断妊娠週数(24.1 vs 20.7 w)と AFI (32.7 vs 49.1) や羊水穿刺量 (1.8 vs 6.1l) などの羊水情報、stuck twin の有無(3/11 vs 9/10)において両児生存の予後良好群と死亡例を含む予後不良群との間で統計学的に差が見られたが、胎児水腫の有無、膀胱の確認、房室弁逆流 CTAR, EF, RI などの心機能では有意差を認めなかった。出生時の情報として出生前管理期間、在胎期間、出生体重、体重差、Hb 値差、APGAR score、また新生児合併症として腎不全、dry lung syndrome、intraventricular

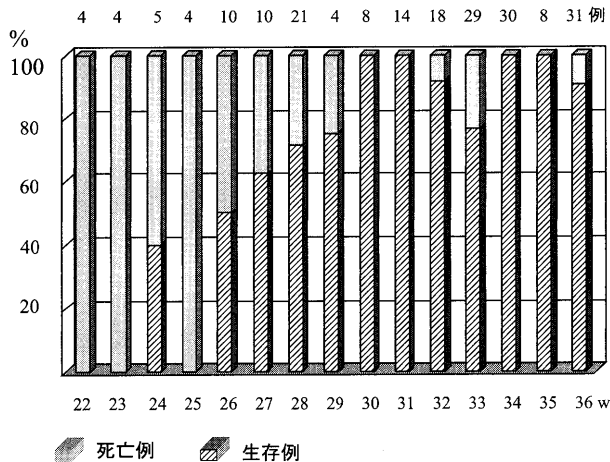


図1 双胎間輸血症候群 (TTTS) の週数別死亡率
在胎期間 26 週以下の双胎間輸血症候群の死亡率は 50% を上回り、極めて生命予後が不良と言える。各在胎期間の例数を上段に示した。

表2 重症 TTTS: 生命予後からみた周産期情報の比較

	両児生存 11 組	死亡例含む 10 組	p
診断妊娠週数 (w)	24.1 ± 2.9	20.7 ± 2.1	< 0.05
推定体重差 (%)	39.8 ± 8.8	30.7 ± 21.2	NS
AFI	32.7 ± 6.0	49.1 ± 19.7	< 0.05
羊水穿刺量 (l)	1.8 ± 1.1	6.1 ± 3.5	< 0.01
胎児水腫	3/11	6/10	NS
stuck twin	3/11	9/10	< 0.05
膀胱狭小	2/11	5/10	NS
卵膜附着	6/11	7/10	NS
房室弁逆流	7/11	5/10	NS
CTAR (R)	45.7 ± 11.6	46.4 ± 19.9	NS
EF (R)	62.7 ± 19.8	70.7 ± 27.4	NS
RI (D)	0.7 ± 0.1	0.8 ± 0.4	NS

AFI: amnion fluid index, CTAR: cardiac thoracic area ratio, EF: ejection fraction, RI: resistance index, R: recipient, D: donor.

表3 重症 TTTS: 生命予後からみた出生時の臨床像の比較

	両児生存 11 組	死亡例含む 10 組	p
産科管理期間 (d)	46.5 ± 19.9	27.6 ± 15.8	< 0.05
在胎期間 (w)	30.7 ± 3.2	26.3 ± 2.4	< 0.05
出生体重 (R) g	1,574 ± 512	890 ± 419	< 0.05
出生体重 (D) g	1,102 ± 306	616 ± 134	< 0.01
出生体重差 (%)	30.1 ± 18.1	21.9 ± 23.9	NS
Hb 値差 (g/dl)	0.3 ± 3.8	- 2.2 ± 5.6	NS
APGAR 1 分値 (R)	5.0 ± 3.4	2.6 ± 2.3	NS
APGAR 1 分値 (D)	5.9 ± 3.2	3.3 ± 2.4	NS
腎不全	0/11	5/10	< 0.05
Dry lung syndrome	0/11	5/10	< 0.05
IVH	0/11	2/10	NS

IVH: intraventricular hemorrhage.

hemorrhage (IVH) の有無を検討したところ、出生前管理期間 (46.5 vs 27.6d), 在胎期間 (30.7 vs 26.3 w), 受血児出生体重 (1,574 vs 890g) 供血児出生体重 (1,102 vs 616g) のほかに腎不全の有無 (0/11 vs 5/10), dry lung syndrome の有無 (0/11 vs 5/10) などの合併症で生命予後に有意差がみられた (表3)。病理学的検討の主眼とした受血児の心筋肥厚は全例で観察できることから胎内での TTTS が慢性化した所見であると考えられた。

以下に、典型的な TTTS の臨床所見を示す。いずれも受血児の心筋肥厚が特徴である。図2は典型的な重症 TTTS の胎児エコー所見である。すなわち、供血児は stuck twin で、受血児は腹水を伴う胎児水腫を呈している。受血児の心エコーでは心室壁 (心室中隔・左室後壁) の心筋肥厚と心内膜の高輝度所見が認められ (図3)、四腔断面にて三尖弁逆流、僧

帽弁逆流が目立つ。三尖弁逆流の流速は 4.2m/sec で簡易ベルヌーイの式 (圧較差 = 4 × 流速²) より右室・右房の圧較差は 70mmHg となり、右心室の収縮期圧が胎児としてはかなり高圧となっている (図4)。図5は出生後の全身像で、両児の体格差が明らかで典型的な TTTS である。受血児は胎児水腫のまま出生したが、両児の色調差は明らかでなく、供血児の貧血は認めない。図6は出生後の両児の胸腹部 X 線像で、受血児の心拡大、腹水、皮下浮腫が顕著である。供血児は臨床的に dry lung syndrome を合併していた。出生後の受血児の心エコー図では胎児期と同様に房室弁逆流を認め、心室壁 (心室中隔・左室後壁) の心筋肥厚と心内膜の高輝度所見を認める (図7)。受血児剖検例の心筋肥厚所見は典型例では図8に示すように肥厚が著しいために心内腔が極めて狭小化している。

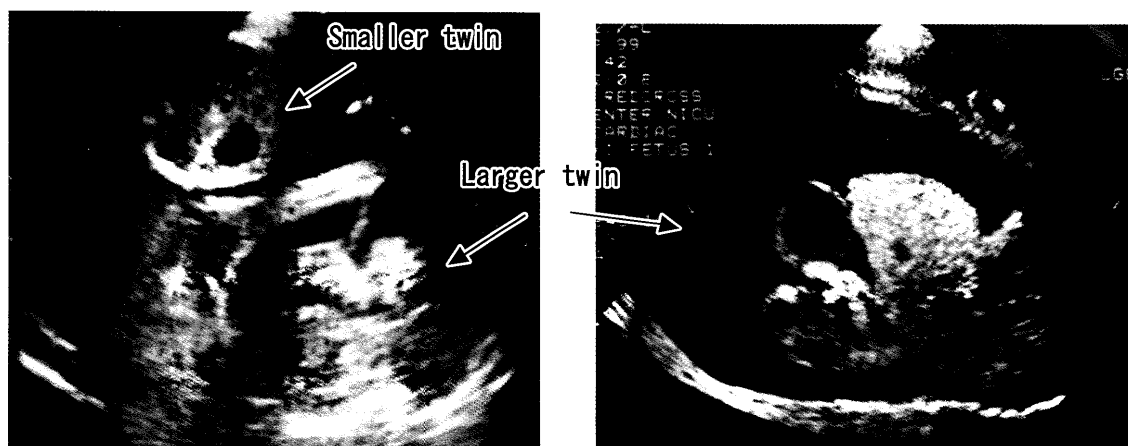


図2 TTTSの胎児エコー所見

羊水過多の受血児 (larger twin) と羊水過少の供血児 (smaller twin) を同時に描出した胎内での観察所見で、在胎期間 21 週で発症し、amniotic fluid index (AFI) は 37 と高値。供血児は子宮壁に張り付いた (stuck) 状態で、受血児は胎児腹水を伴う胎児水腫の状態である (Quintero の staging IV)。

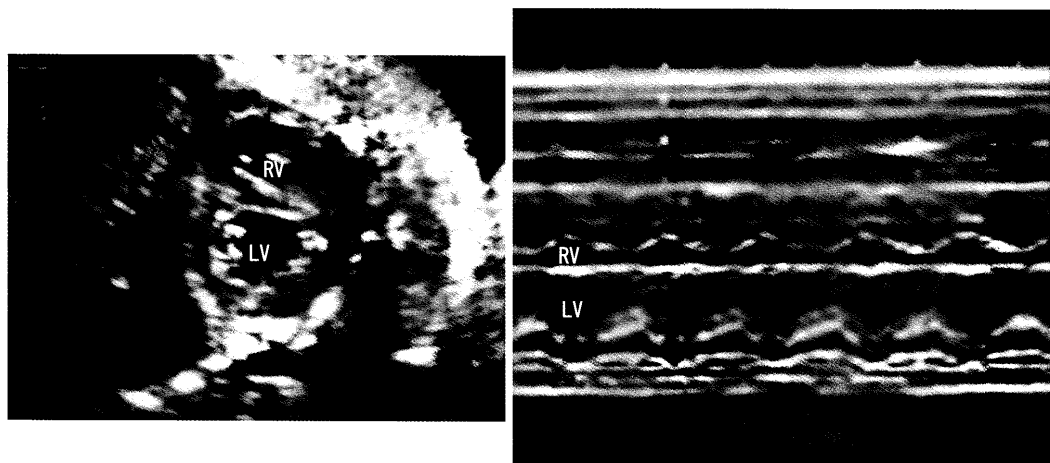


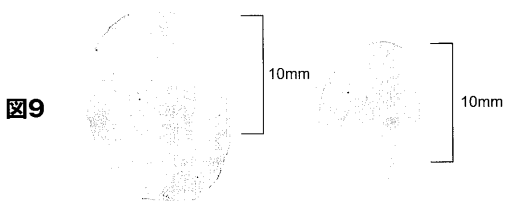
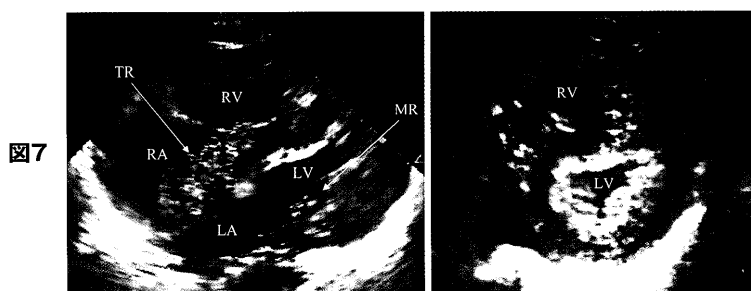
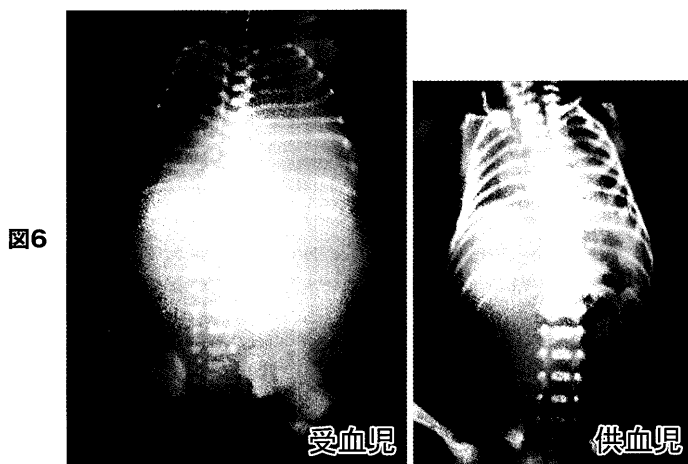
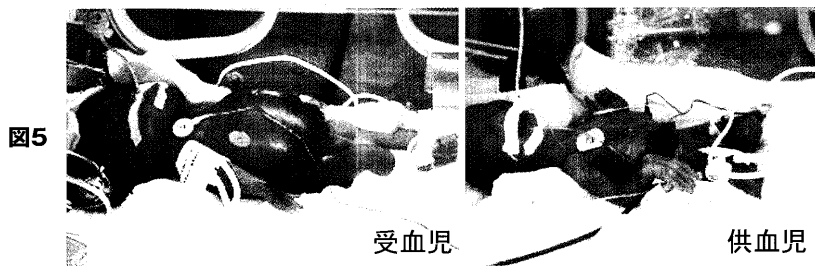
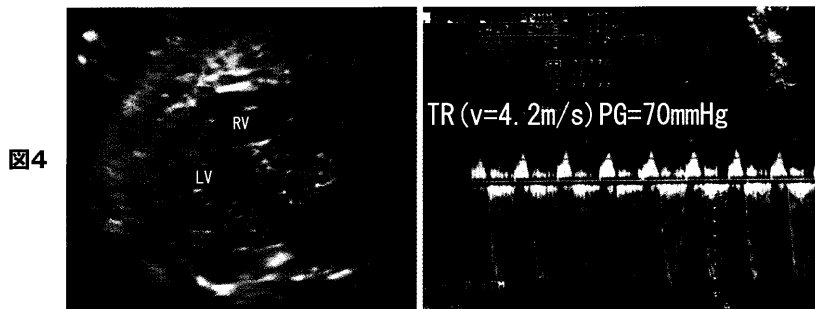
図3 受血児の胎児心エコー所見 (1)

図2の症例の胎内での受血児の心筋肥厚・内膜増生 (胎児期) を示す。心筋壁厚は心室中隔壁で 5.1mm、左室後壁で 6.6mm と正常に比し、肥厚が著しい。正常値の目安: 週数の 1/10mm 以下 (20w → 2mm 以下, 30w → 3mm 以下, 40w → 4mm 以下)。

今回対象とした TTTS 125 例のうち死亡例は 23 例 (受血児 12 例, 供血児 11 例) あり, 病理学的検討が可能であった剖検受血児 7 例の臨床像を示す (表 4)。在胎期間は平均 25.7 ± 1.2 (23~28) 週, 出生体重は平均 737 ± 219 (392~1,166) g, 平均 APGAR は 0.9 ± 0.3 (0~2) 点であった。死亡日齢は平均 0.9 ± 1.1 (0~1) 日で死亡原因は心不全 2 例, 腹腔内出血 2 例, 頭蓋内出血 1 例, 敗血症 1 例, 心室瘤 (胎内死亡) 1 例であった。一方, コントロール群とした, TTTS 以外の早産死亡児の在胎期間は平均 24.3 ± 1.5 (22~27) 週, 出生体重は平均 672 ± 207 (379~1,104) g, 平均 APGAR は 2.0 ± 2.1 (0~5) 点であった。死亡日齢は平均 1.0 ± 2.2 (0~5) 日で死亡原因は

dry lung syndrome による呼吸不全 3 例, 頭蓋内出血 2 例, 敗血症 2 例であった (表 5)。

対象の受血児 7 例の心臓病理として, 心重量は 8.4 ± 3.1 g, 対体重比 $1.4 \pm 0.4\%$, 左室壁厚は 6.3 ± 1.8 mm 右室壁厚は 5.6 ± 0.5 mm で, 肉眼上およびルーペ像でも心室内腔がほとんど認められない症例が 5 例あった (図 9)。一方, コントロール群では心重量は 3.8 ± 0.8 g, 対体重比 $0.6 \pm 0.1\%$, 左室壁厚は 3.1 ± 0.4 mm 右室壁厚は 2.7 ± 0.5 mm で, 左室内腔は全例で十分保たれていた (表 6)。受血児 7 例の心重量を体重別正常心筋重量と比較した図 10 を示す。いずれにおいても正常上限か, または, それを上回るものであった。



組織学的な計測値として、心筋細胞径と心筋細胞数をそれぞれ左室、右室について検討した。図11は心筋細胞径を、図12は心筋細胞数を前述した方法により平均値を受血児群とコントロール群で比較したものである。左室、右室ともに受血児群で心筋細胞径は大きく、心筋細胞数は受血児群で少ない。すなわち、心筋細胞径は対象受血児群では左室で $7.0 \pm 0.5 \mu\text{m}$ 、右室で $7.2 \pm 0.6 \mu\text{m}$ であったのに対し、コントロール群では左室で $5.9 \pm 0.5 \mu\text{m}$ 、右室で $5.9 \pm 0.4 \mu\text{m}$ であった（正常新生児の心筋細胞径は $4 \sim 6 \mu\text{m}$ とされる¹⁰⁾）。また、単位面積（ $250 \mu\text{m}^2$ ）あたりの心筋細胞数は受血児群では左室で 271 ± 33 、右室で 265 ± 30 であったのに対し、コントロール群では左室で 335 ± 38 、右室で 329 ± 34 であった（表6）。すなわち、受血児では心筋壁の肉眼的計測において、コントロール群に比し有意に厚い心筋壁を有するのみでなく、組織学的計測においても心筋細胞径が大きく、かつ単位面積あたりの細胞数が少ないことが判明した。内因としては心筋細胞の肥大が示唆される結果となった。したがって、受血児の心筋壁肥厚の原因としては心筋細胞の増生というより心筋細胞の肥大が主要な要因であると考えられる。同様に、受血児7例とペアとなる供血児のうち剖検が可能であった3例との比較を表7と表8に示す。供血児はコントロール群と類似の所見で、受血児との比較では同じく、受血児では供血児に比し心筋細胞径が大きく、かつ単位面積あたりの細胞数が少ない傾向にあった。

問質の浮腫（図13）の有無は程度の差はあるものの受血児7例、コントロール群7例いずれにも存在する所見で、固定の段階で生じるアーチファクトと

の鑑別が困難で特異的な所見とは言い難い結果であった。心筋細胞の腫大（図14）は対象の受血児では7例全例で認められた所見であるが、コントロール群でも7例中5例で部分的に認め、受血児に特異的な所見とは言えなかった。心筋細胞の錯綜配列（図15）は受血児群でもコントロール群でも心室中隔移行部で局所的わずかに認められる、生理的な範疇の所見のみで主病変ではなかった。程度の差はあるものの心内膜線維弾性症（図16）は対象の受血児では全例で認めたのに対し、コントロール群ではそれを認めた症例はなく、心内膜線維弾性症は特異的な所見の一つと考えられた。また、心内膜の好酸性虚血性変化（図17）を認める症例は双方で3例に止まり、非特異的な所見と考えられた。心筋細胞内のグリコーゲン沈着は受血児、コントロール群いずれにも存在しなかった。心筋肥厚の主因は典型例では心筋細胞の肥大所見であると考えられる結果となった。

なお、受血児のペアとなる供血児3例の病理所見の特徴はコントロール群に類似した所見で、少なくとも心筋については特徴的な所見は存在しなかった。

考 察

多胎児の生命予後を不良にする要因として、MD twinの存在、中でもTTTSが大きな影響を及ぼしていることは明らかであった。TTTSは胎盤を介した血流の不均衡により、受血児では羊水過多、多血症、体重増加のほかに重症例では胎児水腫などの症状が見られ、逆に供血児では羊水過少、貧血、子宮内発育不全、腎不全などの症状を発現する。しかし、TTTSには幅広いスペクトラムがあり、古典的な評価法である体重差やHb値差にこだわらず、

図4 受血児の胎児心エコー所見 (2)

図2の症例の胎内においての受血児の房室弁逆流所見を示す。弁逆流速度より受血児の心室圧が高いと推定される（簡易ベルヌーイの定理： $PG = 4V^2$ より心室圧は70mmHg以上と推定）。受血児の胎児水腫の原因の一つと考えられる。

図5 重症TTTS全身像

羊水穿刺を繰り返し必要とし受血児が胎児水腫に到った重症TTTS（Quintero分類IV）。在胎期間27週で出生したTTTSの出生後の全身像。両児の体格差が明らかな典型的なTTTSである（受血児1,865g、供血児500g）。受血児（左）は胎児水腫のまま出生したが、両児の色調差は明らかでなく、供血児（右）の貧血は認めない。本症例での胎盤血管吻合は動脈動脈間と動脈静脈間が存在した。

図6 重症TTTSの胸腹部X線図

出生後の両児の胸腹部X線図で、受血児の心拡大、腹水、皮下浮腫が顕著である。供血児は臨床的にdry lung syndromeを合併していた。

図7 受血児の出生後心エコー所見

胎児期と同様に房室弁逆流（TR, MR）を認め、心室壁（心室中隔・左室後壁）の心筋肥厚と心内膜の高輝度所見を認める。図左は四腔断面で、図右は心室短軸像である。心室壁は中隔5.6mmで、左室後壁5.8mmである。

図8 受血児の心筋肥厚と内腔の狭小化

受血児剖検例の心筋肥厚所見は典型例では肥厚が著しいために心内腔が極めて狭小化している。症例1在胎期間27週、体重813gの症例。

図9 受血児の心筋肥厚と内腔の狭小化（ルーベ像）

ルーベ像でも心室内腔がほとんど認められない症例が対象7例中5例に認められた。図右はコントロール群の心室短軸断面のルーベ像で、図左で見られるTTTS受血児の心筋肥厚は一目瞭然である。左は症例7で在胎期間25週、出生体重758gで心重量は8.0g。右はコントロール群の在胎期間25週、出生体重724gの例で心重量は3.2g。

表4 受血児7剖検例のプロフィール

症例	1	2	3	4	5	6	7
在胎期間 (w)	27	26	25	25	28	24	25
出生体重 (g)	813	1,166	396	562	726	740	758
APGAR (1分値)	1	1	1	1	0	1	1
性別	女	男	女	女	女	男	女
死亡日齢	3	1	0	0	胎内	2	0
心重量 (g)	-	14	4	6.1	10.5	7.6	8
% 体重	-	1.8	1.1	1.5	1.9	1	1.1
LV (mm)	10	5	6	5	5	5	8
RV (mm)	6	4.5	6	5.5	5	6	6
LV 内腔狭小化	あり	なし	なし	あり	あり	あり	あり
心筋細胞腫大	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
間質浮腫	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
心筋細胞径 (LV) μm	7.1	6.8	6.87	7.11	6	7.5	8
心筋細胞径 (RV) μm	8.25	7.4	7.2	6.94	6.5	7.3	8.4
グリコーゲン	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし
心筋細胞数 (LV)	230	310	304	250	304	228	270
心筋細胞数 (RV)	222	316	294	270	260	236	254
錯綜配列	あり	あり	なし	あり	なし	なし	なし
心内膜線維弾性症	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
好酸性虚血性変化	あり	あり	なし	なし	あり	なし	なし

表5 受血児とコントロール群の患者背景の比較

	TTTS 受血児 死亡例7例	対照7例	p
在胎期間 (w)	25.7 \pm 1.2	24.3 \pm 1.5	0.08
出生体重 (g)	737 \pm 219	672 \pm 207	0.5
APGAR (1分値)	0.9 \pm 0.3	2 \pm 2.1	0.22
死亡日齢	0.9 \pm 1.1	1.5 \pm 2.2	0.54

羊水過多過少の存在する MD twin, いわゆる羊水過多過少症候群 (twin of polyhydramnios-oligohydramnios syndrome; TOPS) という概念が Chescheir¹¹⁾らにより提唱された。これにより胎児期から羊水の過多過少をもって診断することが一般的となり、胎内評価や胎内治療の基準となっている。すなわち, Quintero ら¹²⁾の TTTS の staging 分類 (図1) では, ①羊水過多過少の存在, ②供血児の膀胱が見えない, ③胎児血流異常, ④胎児水腫の合併, ⑤胎内死亡というように重症化を進行度の順に staging を作り, 近年進歩した反復羊水穿刺や胎盤吻合血管に対する選択的レーザー焼灼術における治療開始や治療効果の基準となっている¹³⁾¹⁴⁾。その治療過程で心筋病変の変化や治療後にも発生する持続性肺高血圧症の存在も報告されている¹⁵⁾¹⁶⁾。

TTTS では, 周産期の予後に最も影響を及ぼす可能性のある心機能について多くの報告があり, 受血児に伴う心合併症の存在が注目されている。受血児においてはその循環血液量の増加による容量負荷や

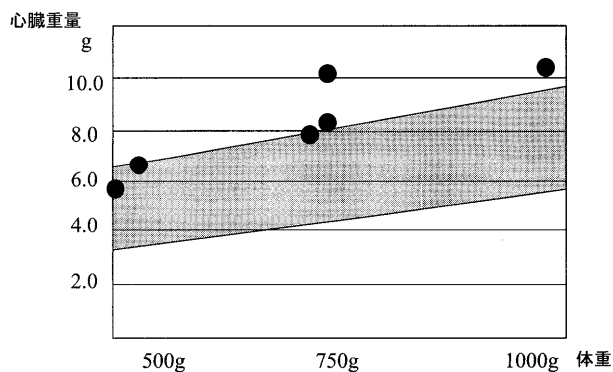


図10 対象受血児の心臓重量(体重別平均値との比較) 体重別の正常心臓重量と比較した受血児6例の心臓重量を示す。いずれにおいても正常上限か, または, それを上回るものであった。1例は固定後の重量しか得られず省いた。

高血圧や流出路障害による圧負荷が相互に影響するために循環器系の合併症が多いといえる。特に頻度の高いものとして, 心筋肥厚, 房室弁逆流, 持続性肺高血圧症など構造奇形でないものが多い^{2)~5)}が, 肺動脈弁狭窄に進展している例もあり, 重度のものでは手術治療やカテーテル治療が必要で, その成原因由とともに注目されている^{2)9)17)~19)}。これら心筋肥厚を伴う受血児は出生時の状態が不良な割に高血圧を呈する例が多く, 胸部 X 線ではほとんどが心胸郭比 (CTR) 60% 以上の心拡大を示すなどの特徴を有している。心エコー所見では体重別正常心筋壁厚

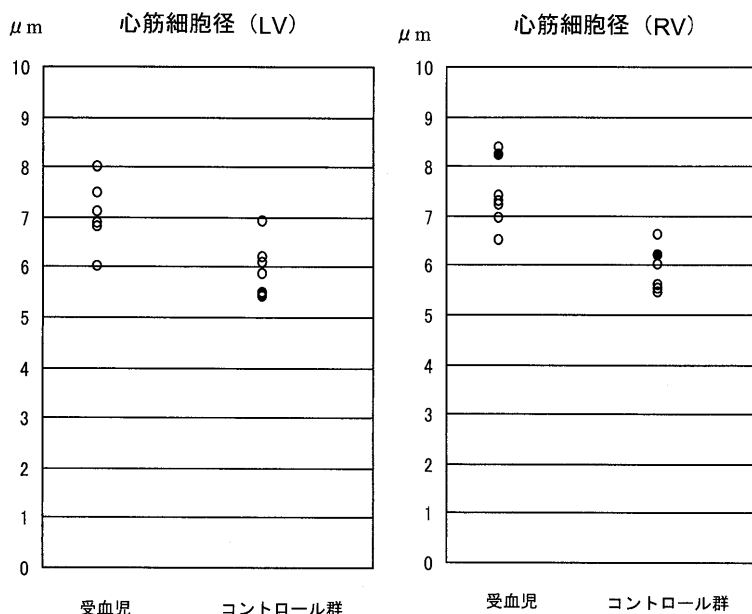


図 11 受血児とコントロール群の心筋細胞径の平均値

いずれも左列は受血児で、右列はコントロール群（左図は左室、右図は右室での計測）。受血児群では左室で $7.0 \pm 0.5 \mu\text{m}$ 、右室で $7.2 \pm 0.6 \mu\text{m}$ であったのに対し、コントロール群では左室で $5.9 \pm 0.5 \mu\text{m}$ 、右室で $5.9 \pm 0.4 \mu\text{m}$ であり、いずれも有意差を認めた。

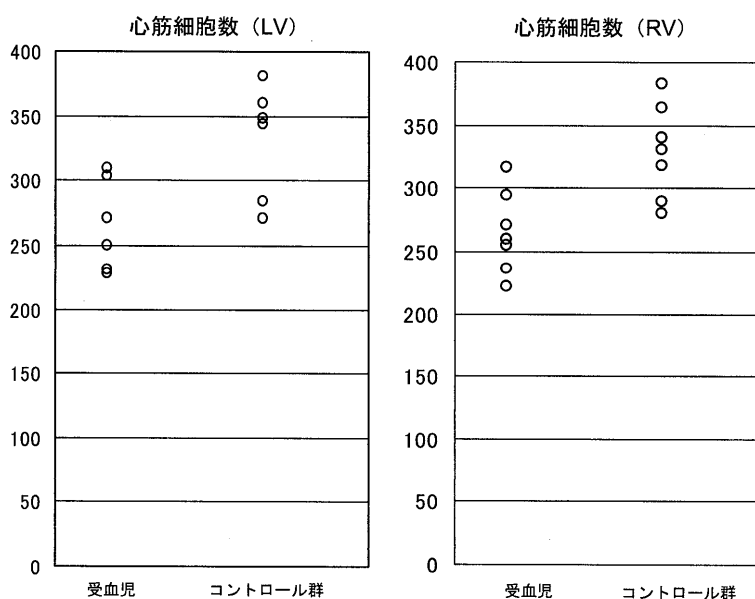


図 12 受血児とコントロール群の心筋細胞数の平均値

いずれも左列は受血児で右列はコントロール群（左図は左室、右図は右室での計測）。単位面積あたりの心筋細胞数は受血児群では左室で 271 ± 33 、右室で 265 ± 30 であったのに対し、コントロール群では左室で 335 ± 38 、右室で 329 ± 34 であり、いずれも有意差を認めなかった。

の +2SD を越える心筋肥厚が存在した。左室駆出率は正常なものが多いが、初期の収縮力低下を示すものもあり、これらは収縮力の改善後に心筋肥厚が明瞭化する。心筋肥厚は 10 日から 2 ヶ月の経過で正常化に向かい、可逆的な所見と考えられる⁶⁾ことからいわずに肥大型心筋症とは別の病態であることは明ら

かである。心機能に影響を及ぼすと考えられる胎盤機能評価として臍帯動脈血流に関する報告では受血児では pulsatility index (PI), RI で高値を示し、胎盤内の血管抵抗の高さを意味するものと考えられる²⁰⁾²¹⁾。胎児心エコーや出生後の観察でも受血児の高血圧は胎内での長期間の血流不均衡から生じる循

表6 受血児とコントロール群の心筋病理所見の比較

	TTS 受血児 死亡例 7 例	対照 7 例	p
心重量 (g)	8.4±3.1	3.8±0.9	0.007
% 体重	1.4±0.4	0.6±0.4	0.0028
LV 壁 (mm)	6.3±1.8	3.1±0.4	0.0037
RV 壁 (mm)	5.6±0.5	2.7±0.5	0.0001
LV 内腔狭小化	5	0	0.0256
心筋細胞腫大	7	5	0.445
間質浮腫	7	7	1
心筋細胞径 (LV) μm	7±0.5	5.9±0.5	0.0014
心筋細胞径 (RV) μm	7.2±0.6	5.9±0.4	0.0008
グリコーゲン沈着	0	0	1
心筋細胞数 (LV)	271±33	335±38	0.0063
心筋細胞数 (RV)	265±30	329±34	0.0033
錯綜配列	3	2	1
心内膜線維弾性症	7	0	0.0013

環器系病変である可能性が高い²²⁾。心筋肥厚の著明な症例ほど出生前後の心不全も無視できず、その観察は出生前後を通じて重要である。我々の検討では胎内での三尖弁逆流が胎児水腫との関係が示唆されるのみで、心合併症により生命予後に有意差は生じなかったのは、出生後の胎児水腫の管理が奏功すれば予後の改善は期待できることを示している。

今回の受血児剖検例で見られた心臓重量の増加や心筋壁の肥厚について、肉眼的検討とともに組織学的検討を行った結果では、受血児心臓はコントロール群より心筋肥厚により重量が大きく、さらに組織学的検討により、受血児の心筋肥厚はコントロール群より心筋細胞径が大きく、かつ単位面積あたりの細胞数が少ないことより心筋肥厚の原因としては心筋細胞の肥大が示唆される結果となった。ただし、断面でみた心筋細胞径×単位面積あたりの心筋細胞数でみると受血児とコントロール群では心重量や断面面積でみるほどの差はなく心筋細胞の増生を否定できるものではない。ほかに心筋肥厚をきたす要因として挙げられる間質の浮腫や心筋細胞の明るい胞体を有する腫大所見、心筋細胞の錯綜配列はコントロール群にも存在する非特異的所見であったため、心筋肥厚の原因としては間質の増大や心筋細胞の腫大ではなく、心筋細胞自体の肥大が主な要因であると考えられる。程度の差はあるものの心内膜線維弾性症は受血児全例で認められた所見で受血児心筋に特異的な所見の一つと考えられた。

報告によれば、受血児における心筋肥厚は古くは Naeye ら²³⁾²⁴⁾の報告に始まる。そこでは心筋のみならず肝、腎、脾、副腎など多臓器の肥大が TTS 受血

表7 受血児と供血児の患者背景の比較

	TTS 受血児 死亡例 7 例	TTS 供血児 死亡例 3 例	p
在胎期間 (w)	25.7±1.2	26±0.8	0.66
出生体重 (g)	737±219	715±236	0.89
APGAR (1 分値)	0.9±0.3	1±0.8	0.85
死亡日齢	0.9±1.1	3.6±2.8	0.24

表8 受血児と供血児の心筋病理所見の比較

	TTS 受血児 死亡例 7 例	TTS 供血児 死亡例 3 例	p
心重量 (g)	8.4±3.1	3.6±0.4	0.007
% 体重	1.4±0.4	0.7±0.06	0.004
LV 壁 (mm)	6.3±1.8	3±1	0.0101
RV 壁 (mm)	5.6±0.5	3.25±0.75	0.0381
LV 内腔狭小化	5	0	0.167
心筋細胞腫大	7	2	0.645
間質浮腫	7	2	0.645
心筋細胞径 (LV) μm	7±0.5	5.4±0.2	0.0002
心筋細胞径 (RV) μm	7.2±0.6	5.5±0.09	0.0003
グリコーゲン沈着	0	0	1
心筋細胞数 (LV)	271±33	364±11	0.0003
心筋細胞数 (RV)	265±30	346±31	0.0315
錯綜配列	3	1	0.672
心内膜線維弾性症	7	0	0.0159

児の特徴とされており、心筋については心筋細胞数の増加、すなわち細胞増生と個々の細胞の肥厚が原因という説である。今回の検討でも否定はできないものの、その後の周産期医学の進歩で経験された生存例の追跡により、次第に正常化することより心筋細胞の増生は妥当性を持たないと思われる。また、心筋細胞ではなく、間質の浮腫が心筋肥大の主因とする、Nakayama ら²⁵⁾、竹内ら²⁶⁾の報告は、今回の検討でも事実存在した所見であるが、コントロール群でも存在し、TTS 受血児特有の所見とは言い難く、生存例での自然軽快が間質の浮腫であれば比較的急速に改善すると予想されるのに反し、実際の改善に数週から数ヶ月と、ある程度の期間を要することからも間質浮腫は主病変ではないと思われる。間質の浮腫は死亡日齢にも影響するであろうが今回はコントロール群とも死亡日齢で差はない点も付記する。また、受血児の心筋肥厚は心筋細胞の錯綜配列を伴う点で肥大型心筋症の特徴を有するとする報告²⁷⁾も見られるが、逆に錯綜配列は認めないとする報告もあり²⁸⁾、自然軽快する自然歴と今回の検討で明らかになったように、錯綜配列は特異的所見とは言えない。その他の報告では心筋細胞の肥大として報告しているがその頻度も少なく真に TTS 症例

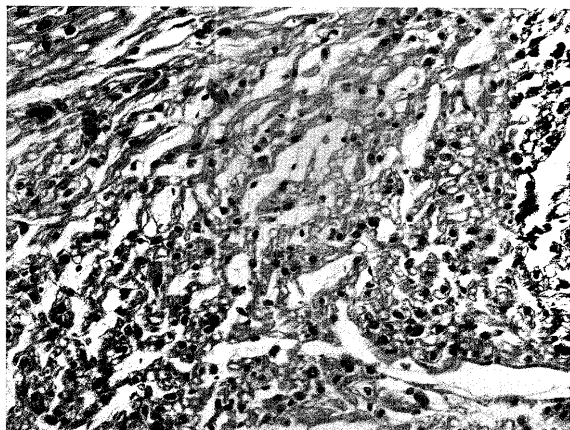


図13 心筋細胞間の間質浮腫（症例1）
受血児7例全例，コントロール群でも7例全例で認め
た。HE染色40×。

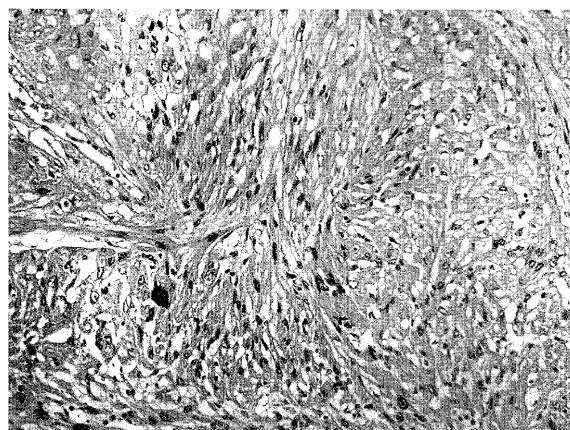


図15 肥大心筋細胞の錯綜配列（症例7）
受血児群で3例，コントロール群で2例，心室中隔移行
部で局所的わずかに認められた所見である。HE染色
20×。

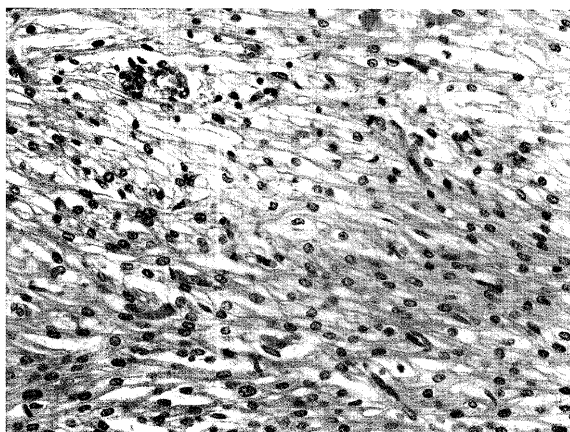


図14 心筋細胞の浮腫状腫大（症例1）
受血児では7例全例で，コントロール群でも7例中5例
で認めた。HE染色40×。

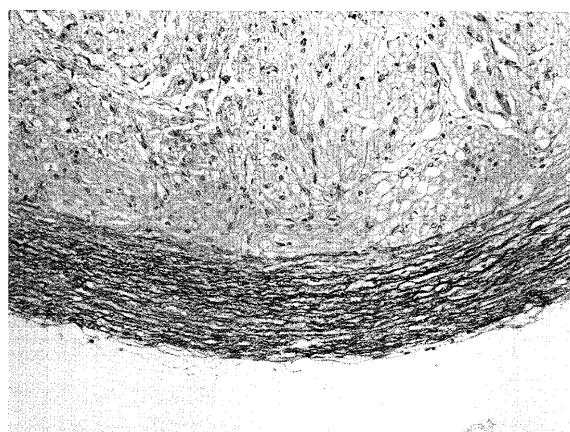


図16 心内膜線維弾性症（症例1）
受血児群では部分的なものを含んで全例に認めた所見
であるが，コントロール群では認めなかった。EVG染色
20×。

のみを対象としていなかった可能性が残る²⁹⁾³⁰⁾。今回の検討では心内膜線維弾性症も特異的な所見の一つと考えられたが，これについて述べている論文は少なく，わずかにZosmerらが肺動脈狭窄病変を合併した例で述べているに過ぎない²⁾。

近年，TTTSの胎児循環において，供血児から受血児に移行するrenin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)の意義が注目されている^{31)~33)}。供血児から受血児への血液移行により，受血児の循環血液量は増加し，前負荷が過剰状態となるとatrial natriuretic peptide (ANP)やB-type natriuretic peptide (BNP)などのナトリウム利尿ペプチド (NP)やエンドセリンなどの分泌が亢進し，尿産生は増加する³⁴⁾。一方，供血児の循環血液量は減少し，腎血流減少により胎児尿量の減少とともにRAA系ホルモンは供

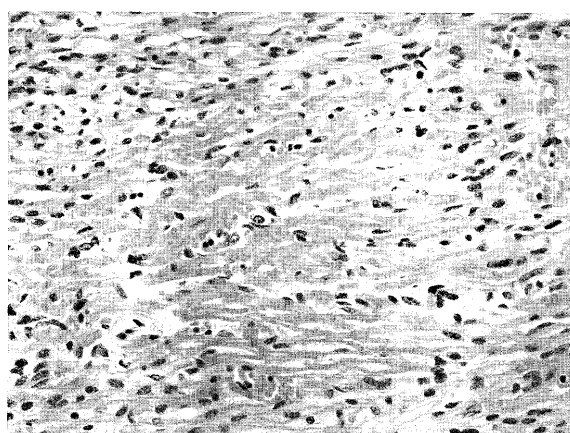


図17 心筋細胞の好酸性虚血性変化（症例1）
双方で3例に止まり，非特異的な所見と考えられた。HE
染色40×。

血児腎臓で分泌亢進し、血管吻合を通じて受血児に移行する。そのため受血児は循環血液量過多にも関わらず、RAA系ホルモンが高値となり矛盾したホルモン環境となる("Two kidney, one clip" model³⁶⁾)。このparadoxical RAAS activationにより、受血児心臓は前負荷過剰に加えて、RAA系ホルモンによる全身の血管収縮のため、後負荷過剰状態に直面することで血管閉塞性病変や高血圧、心筋症が惹起される³⁶⁾³⁷⁾。さらにRAA系ホルモンそのものの心筋の線維化・肥厚化作用もあり、胎児心筋症に類似の状態になりうると説明される。今回の心筋病理から得られた心筋肥厚の主要因が個々の心筋細胞の肥大であることはRAA系ホルモンによる全身の血管収縮という後負荷過剰状態を病理的に裏付けるものと言える。言うなれば、受血児の高血圧性求心性心肥大は心筋細胞肥大の結果であり、心内膜線維弾性症を伴う特徴を有し、そのため、生後、後負荷過剰状態からの脱却により、高血圧の改善とともに、生存例においては期間に差はあるものの徐々に心筋壁肥厚所見が改善する様子が心エコー検査で追跡されていることを支持する所見である。このことは出生後の児の管理においても血管拡張剤を使用することで後負荷軽減を図るなど治療面でも考慮に値するものと言える。

今回のTTTS受血児の心筋病理はコントロール群をおいての検討であるが例数が少なく、統計学的にはまだ不十分であると言わざるを得ない。また、病理所見を中心とした検討であり、心筋肥厚の成因を追求するにはさらに内分泌学的検討も同時に行う必要があると思われるが今回は後方視的検討であり実施できていない。

結 論

多胎児の生命予後・神経学的予後を不良にする要因として、TTTSの存在が大きく影響していることは明らかであった。さらに、受血児に伴う心合併症の存在が注目され、頻度の高い心筋肥厚について臨床病理学的意義を明らかにした。受血児の心重量はコントロール群の心重量を上回るもので、有意に心筋壁肥厚を認めた。組織学的所見では左室、右室ともにコントロール群に比し心筋細胞径が大きく、かつ単位面積あたりの細胞数が少ないことより、心筋細胞の肥大が主要な要因であると考えられた。さらに、その心筋肥大は心内膜線維弾性症を伴うといった、受血児の胎内での高血圧や後負荷過剰状態を反映した特徴を有した。その他、心筋肥大の原因とし

て考えられた間質浮腫や心筋細胞の錯綜配列、心筋細胞内のグリコーゲン沈着は特異的所見とは言えなかった。今回の調査で明らかになったように双胎の予後を不良にするTTTSについて、その心筋病理から受血児の心筋肥厚の成因と特徴が明らかにされたことで、血管拡張剤使用を考慮するなど、より適切な周産期治療につながる可能性が出てきたと言える。

文 献

- 1) Lopriore E, Vandenbussche FP, Tieersma ES et al: Twin-to-twin transfusion syndrome: new perspectives. *J Pediatr* **127**: 675-680, 1995
- 2) Zosmer N, Bajoria R, Weiner E et al: Clinical and echographic feature of in utero cardiac dysfunction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *Br Heart J* **72**: 74-79, 1994
- 3) 澤田宏志, 長田郁夫, 白木和夫: 双胎間輸血症候群の心合併症に関する検討. *日小児会誌* **103**: 715-719, 1999
- 4) Hyodo HM, Unno N, Masuda H et al: Myocardial hypertrophy of the recipient twins in twin-to-twin transfusion syndrome and cerebral palsy. *Int J Gynecol Obstet* **80**: 29-34, 2003
- 5) 与田仁志, 川上 義, 杉本充弘ほか: 重症双胎間輸血症候群の胎児心機能を含む胎児情報とその臨床像. *産婦の実際* **53**: 2079-2087, 2004
- 6) 与田仁志, 川上 義, 赤松 洋: 双胎間輸血による受血児の心筋肥厚について—剖検例を含む自験例7組の双胎の臨床病理学的考察—. *日新生児誌* **31**: 402-408, 1995
- 7) Simpson LL, Marx GR, Elkadry EA et al: Cardiac dysfunction in twin-twin transfusion syndrome: a prospective longitudinal study. *Obstet Gynecol* **92**: 557-562, 1998
- 8) Fesslova V, Villa L, Nava S et al: Fetal and neonatal echocardiographic finding in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* **179**: 1056-1062, 1998
- 9) Marton T, Hajdu J, Papp C et al: Pulmonary stenosis and right ventricular hypertrophy in the recipient fetus as a consequence of twin-to-twin transfusion. *Prenat Diagn* **21**: 452-456, 2001
- 10) 西川俊郎: 小児の心内膜心筋生検組織に関する基礎的研究. *東女医大誌* **52**: 1282-1295, 1982
- 11) Chescheir NC, Seeds JW: Polyhydramnios and oligohydramnios in twin gestations. *Obstet Gynecol* **71**: 882-884, 1987
- 12) Quintero RA, Morales WJ, Allen MH et al: Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* **19**: 550-555, 1999
- 13) Quintero RA, Morales WJ, Mendosa G et al: Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome. Evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv* **53**: s97-s103, 1998
- 14) Nicolini U, Poblete A, Bosschetto C et al: Complicated monochorionic twin pregnancies: experience with bipolar cord coagulation. *Am J Obstet Gynecol* **185**: 703-707, 2001

- 15) **Barrea C, Alkazaleh F, Ryan G et al:** Prenatal cardiovascular manifestations in the twin-to-twin transfusion syndrome recipients and the impact of therapeutic amnioreduction. *Am J Obstet Gynecol* **192**: 892-902, 2005
- 16) **Desing B, Lopriore E, Blom N et al:** Risk of persistent pulmonary hypertension of the neonate in twin-to-twin transfusion syndrome. *Neonatology* **92**: 134-138, 2007
- 17) 瀬口正史, 山守かずみ, 西尾公男ほか: 極低出生体重児に合併した重症肺動脈弁狭窄症に対する経皮的バルーン弁形成術. *日小児循環器会誌* **12**: 63-67, 1996
- 18) **Lougheed J, Sinclair BG, Fung KFK et al:** Acquired right ventricular outflow tract obstruction in the recipient twin in twin-twin transfusion syndrome. *J Am Coll Cardiol* **38**: 1533-1538, 2001
- 19) **Nizard J, Bonnet D, Fermont L et al:** Acquired right ventricular outflow tract anomaly without systemic hypertension in recipient twins in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* **18**: 669-672, 2001
- 20) **Giles WB, Trudinger BJ, Cook CM:** Fetal umbilical artery flow velocity-time waveforms in twin pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* **92**: 490-497, 1985
- 21) **Giles WB, Trudinger BJ, Cook CM:** Doppler umbilical artery studies in twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* **76**: 1097, 1990
- 22) **Nicosia RF, Krouse TB, Mobini J:** Congenital aortic intimal thickening. Its occurrence in a case of twin-transfusion syndrome. *Arch Pathol Lab Med* **105**: 247-349, 1981
- 23) **Naeye RL:** Human intrauterine parabiotic syndrome and complication. *N Engl J Med* **268**: 804-809, 1963
- 24) **Naeye RL:** Organ abnormalities in a human parabiotic syndrome. *Am J Pathol* **46**: 829-842, 1965
- 25) **Nakayama M, Imai S, Suehara N:** Cardiomyopathy of recipient in discordant twins. *Teratology* **44**: 26B, 1991
- 26) 竹内 真, 中山雅弘, 末原則幸: 双胎間輸血症候群における心臓病理所見の検討. *産婦の進歩* **51**: 441-443, 1999
- 27) 福島直文, 名古 靖, 田端祐之ほか: 双胎間輸血が原因と思われる続発性肥大型心筋症1例. *日新生児会誌* **28**: 307-312, 1992
- 28) 白石 公, 日野玉喜, 吉田菜穂子ほか: 一卵性双生児の同胞に肥大型心筋症様の広範な心筋肥厚を呈した新生児の1例. *日新生児会誌* **23**: 728-733, 1987
- 29) **Rose I:** Pathomorphologic change of the cardiovascular system in twin. *Acta Genet Med* **22**: 27, 1974
- 30) **Galea J, Scott JM, Goel KM:** Fetofetal transfusion syndrome. *Arch Dis Child* **57**: 781-794, 1982
- 31) **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
- 32) **Kilby MD, Platt C, Whittle MJ et al:** Renin gene expression in fetal kidneys of pregnancies complicated by twin-twin transfusion syndrome. *Pediatr Dev Pathol* **4**: 175-179, 2001
- 33) **Mahieu-Caputo D, Dommergues M, Delezoide AL et al:** Twin-to-twin transfusion syndrome. Role of the fetal renin-angiotensin system. *Am J Pathol* **156**: 629-636, 2000
- 34) 豊島勝昭, 川滝元良, 前野泰樹ほか: 一絨毛膜性双胎の胎児・新生児循環の心臓内分泌的検討. *日周産期・新生児会誌* **43**: 999-1003, 2007
- 35) **Wood JM, Gulati N, Michel JB et al:** Two-kidney, one clip renal hypertension in the marmoset. *J Hypertens* **4**: 251-254, 1986
- 36) **Becker KM, Booz GW, Dostal DE:** Cardiac action of angiotensin II: Role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol* **54**: 227-227, 1992
- 37) **Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA:** The renin-angiotensin-aldosterone system: Cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. *Am J Med Sci* **326**: 15-24, 2003