The Impact of Introduction of Fetoscopic Laser Surgery on Twin-to-Twin Transfusion Syndrome

Soo Hyun Kim, M.D., Euseok Jung, M.D., Mi-Young Lee, M.D.*, Byong Sop Lee, M.D., Hye-Sung Won, M.D.*, Ellen Ai-Rhan Kim, M.D., and Ki-Soo Kim, M.D.

Departments of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: Fetoscopic laser surgery (FLS) is considered an optimal therapeutic strategy for twin-to-twin transfusion syndrome (TTTS). We aimed to determine the clinical outcomes of TTTS patients since the introduction of FLS.

Methods: A retrospective study of TTTS patients born between January 2005 and December 2015 was conducted. Mortality and morbidity were compared in the FLS and non-FLS groups. The FLS group was divided into selective FLS and Solomon technique group, and subgroup analysis was performed.

Results: Of 70 pregnancies diagnosed with TTTS during the study period, FLS was performed for 35 (50%). Survival of at least one infant at discharge was achieved in 100% (35/35) of pregnancies in the FLS group and 91.4% (32/35) in the non-FLS group ($P=0.028$). Subgroup analysis revealed that the Solomon technique group had a higher dual survival rate than the selective FLS group (81.3% vs. 57.9%, $P=0.036$). Neonatal mortality was significantly lower in the FLS group than in the non-FLS group (1.7% vs. 16.4%, $P=0.005$). Severe intraventricular hemorrhage more than grade 3 was less frequent in the FLS group than in the non-FLS group (0% vs. 18.2%, $P=0.001$). The FLS group showed smaller inter-twin differences in birth weight (24.4% vs. 33.7%, $P=0.032$) and lower incidence of twin anemia-polycythemia sequence (0% vs. 43.8%, $P<0.001$).

Conclusion: Since the introduction of FLS, the survival rate of TTTS patients has improved. The Solomon technique resulted in better dual survival rates than selective FLS.

Key Words: Twin-to-twin transfusion syndrome, Fetoscopic surgery, Neonate

Received: 15 August 2016

Revised: 26 September 2016

Accepted: 27 September 2016

Correspondence to: Ki-Soo Kim

Division of Neonatology,
Department of Pediatrics, Asan
Medical Center Children's Hospital,
University of Ulsan College of
Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil,
Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3377

Fax: +82-2-3010-6978

E-mail: kskim@amc.seoul.kr

Copyright(c)

By Korean Society of Neonatology.

All right reserved.

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서론

쌍생아간 수혈 증후군(twin-to-twin transfusion syndrome, TTTS)은 단일 융모막성 쌍생아(monochorionic twin) 임신에서 관찰되는 심각한 합병증 중 하나이다. TTTS의 유병률은 쌍생아 40-60쌍 당 한 쌍의 임신에서 발생하는 것으로 추정된다¹⁻³. TTTS는 치료받지 않

는 경우 주산기 사망률이 70-100%에 이르는 것으로 알려져 있다^{4,5)}. 이처럼, 빈도가 흔하지 않지만 태아 및 신생아기 사망률을 낮추기 위해서는 적절한 치료가 중요한 질환이다.

TTTS의 병태생리에는 태반의 쌍생아간 혈관 문합(vascular anastomosis)을 통한 혈류의 불균형한 이동(shunting)이 중요한 역할을 한다⁶⁾. 이러한 비정상적인 혈관 연결을 줄이기 위한 목적으로 태아내시경 레이저 수술(fetoscopic laser surgery)이 도입되었으며 1990년에 최초로 De Lia 등에 의해 성공적인 사례가 보고되었다⁷⁾. 2004년에 보고된 무작위 임상시험(Randomized clinical trial) 연구 결과에 따르면, 중증 TTTS 환자 중 레이저 수술을 시행한 군에서 양수감압술(amnioreduction)을 시행한 군에 비해 생존율이 높았으며, 생존아들의 신경학적 합병증 빈도가 적은 것이 확인되었다⁸⁾. 이후로 현재까지 태아내시경 레이저 수술은 TTTS의 최선의 치료로 여겨지고 있으며 수술 기법에도 많은 발전이 있었다.

솔로몬 기법(Solomon technique)은 태반 혈관의 적도(vascular equator)를 따라 보이지 않는 혈관 문합에 대하여 추가적인 레이저 응고술을 시행하는 것을 말한다. 최근의 보고에 의하면, 솔로몬 기법을 시행한 경우에서 선택적 레이저 응고술(selective laser coagulation)을 시행한 경우에 비해 TTTS의 재발율이 적었고 쌍생아 빈혈-적혈구과다증(twin anemia-polycythemia sequence, TAPS)의 발생률이 낮았다⁹⁾.

국내에서도 소수의 3차 의료 기관에서 태아내시경 레이저 수술이 시행되고 있으며, 2014년부터 솔로몬 기법이 도입되었으나 아직까지 치료 성과와 관련된 보고는 전무한 상황이다. 따라서, 본 연구는 태아내시경 레이저 수술 도입 이후 쌍생아간 수혈 증후군 환자들의 치료 성적의 변화 및 솔로몬 기법 도입 이후 치료 성적의 변화 여부에 대해 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2015년 12월까지 서울아산병원 어린이병원에 입원하였던 환자 중 TTTS를 진단받은 쌍생아 70쌍을 대상으로 설정하였다. 태아사망이 발생하였던 쌍생아 임신의 경우 생존아가 출생하여 입원한 경우 분석에 포함하였다. 염색체 이상, 중대 선천성 심장질환 등 선천성 중대 기형이 동반된 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 또한, 세 쌍둥이 이상의 다태 임신도 제외하였다. TTTS의 진단 기준은 산전 초음파상 단일 용모막 쌍생아이면서 한 명은 양수 과다증, 다른 한 명은 양수 과소증인 경우로 정의하였다. 양수 과다증은 수직으로 가장 긴 양수의 깊이가 20주 이전에는 8 cm 이상, 20주 이후에는 10 cm 이상인 것으로 정의하였

고, 양수 과소증은 그 깊이가 2 cm 이하인 것으로 정의하였다⁸⁾. 모든 대상군에 대해 출생 이후 태반 조직 검사를 시행하였다.

2. 방법

환자와 산모의 의무기록을 후향적으로 고찰하였으며 서울아산병원 임상연구심의위원회 승인 하에 연구를 진행하였다(과제번호: 2016-0979).

연구 대상군을 태아내시경 레이저 수술을 시행 받은 군과 시행 받지 않은 군으로 나누어서 비교하였다. 또한, 태아내시경 레이저 수술을 시행 받은 군을 선택적 레이저 응고술(selective laser coagulation)을 시행 받은 군과 솔로몬 기법을 시행 받은 군으로 분류하여 비교하였다. 태아내시경 레이저 수술은 재태연령 16주 이상부터 26주 미만까지의 Quintero 병기(stage)¹⁰⁾ 2, 3, 4기의 중증 TTTS 또는 1기의 경우 양수과다증으로 인한 산모의 증상이 보일 경우 시행되었다. 선택적 레이저 응고술과 솔로몬 기법은 시기적으로 구분되었으며, 본 연구에서 2014년 7월 이전 레이저 수술 적용중에 해당하는 연구대상군이 선택적 레이저 응고술을 시행 받았고 2014년 7월 이후에는 솔로몬 기법을 시행 받았다.

사망률은 태아기 사망(fetal death)과 신생아기 사망(neonatal death)으로 나누어 조사하였으며 생존율은 퇴원 시점에서 쌍생아가 모두 사망한 경우, 쌍생아 중 한 명만 생존한 경우, 쌍생아 모두 생존한 경우로 구분하여 조사하였다.

기관지폐 이형성증(bronchopulmonary dysplasia, BPD)은 2001년 미국의 National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 진단기준¹¹⁾, 괴사성 장염(necrotizing enterocolitis, NEC)은 Modified Bell's staging criteria¹²⁾, 뇌실내 출혈(intraventricular hemorrhage, IVH)은 Papile의 분류 기준¹³⁾, 미숙아 망막증(retinopathy of prematurity, ROP)은 International classification of retinopathy of prematurity (ICROP) 기준¹⁴⁾에 의거하여 각각 자료를 수집하였다. 지발성 패혈증(late-onset sepsis)은 생후 1주일 이후에 시행한 혈액 또는 뇌척수액 배양 검사에서 원인균이 동정된 경우로 정의하였다.

쌍생아간 출생체중 차이는 (수혈자 출생체중-공혈자 출생체중)/수혈자 출생체중(%)으로 정의하였다. 쌍생아 빈혈-적혈구과다증은 출생 직후 시행한 혈액검사에서 쌍생아간 헤모글로빈 농도의 차이가 8 g/dL 보다 큰 경우로 정의하였다¹⁵⁾.

3. 태아내시경 레이저 수술 및 솔로몬 기법

초음파를 통해 시야를 확보한 뒤, 수혈자 쌍생아의 양막공간(amniotic cavity)에 캐놀라를 삽입하였다. 재태연령에 따라 캐놀라 크기와 태아내시경 크기를 결정하였다. 태아내시경으로 혈관 문합 부위를 확인한 이후, 레이저 기계를 이용해 확인되는 모든 문합 부위에 선택적으로 응고술을 시행하였다. 솔로몬 기법을

시행 받은 군에 속하는 쌍생아의 경우 선택적 응고술이 끝난 이후에 태반 적도부를 따라 선택적 응고술이 시행된 지점을 연결하는 부위에 응고술을 추가로 시행하였다. 모든 환자들은 레이저 수술이 끝난 직후 캐놀라를 통해 수직으로 가장 긴 양수의 깊이가 5 cm이 될 때까지 양수감압술을 시행하였다. 사이막 절개술(septostomy) 또는 태아 제대 결찰술(cord ligation)이 동시에 시행되었던 경우는 존재하지 않았다.

4. 통계학적 방법

통계 분석은 SPSS version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하였고 두 군의 크기 비교는 Student's *t*-test를 사용하였고 두 군의 비율 비교는 chi-square test나 Fisher's exact test를 이용하였다. 연속 변수는 평균값과 범위 또는 표준편차로 표시하였으며, 비연속 변수는 퍼센트로 표시하였다. *P*-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 차이가 있다고 판단하였다.

결과

연구에 포함된 총 70쌍의 쌍생아간 수혈 증후군 환자 중에서 35쌍(50%)의 쌍생아들이 레이저 수술을 시행 받았다. 35쌍 중 19쌍의 경우 일반적인 선택적 레이저 응고술을 시행 받았으며 나머지 16쌍의 경우 솔로몬 기법을 시행 받았다. 전체 연구 대상군의 출생시 평균 재태연령은 31⁺³주(23⁺⁶-37⁺⁵주)였고 출생체중은

1,440 g (282-2,800 g)이었다. 남아가 48.6%였으며 제왕절개술을 시행 받은 비율은 75.7%이었다.

1. 쌍생아간 수혈 증후군 내의 공혈자(donor)와 수혈자(recipient) 비교(Table 1)

출생 체중은 공혈자에서 1,218±555 g, 수혈자에서 1,642±597 g으로 공혈자에서 유의하게 작았으며(*P*<0.001), 적혈구 용적율(hematocrit)은 공혈자에서 42.0%, 수혈자에서 51.8%로 마찬가지로 공혈자에서 유의하게 낮았다. 1분, 5분 아프가 점수는 두 군

Table 2. Survival Outcome and Neonatal Morbidities of Fetoscopic Laser Surgery

	Non-FLS (70 fetuses, 35 pregnancies)	FLS (70 fetuses, 35 pregnancies)	<i>P</i> - value
Maternal age (yr)*	31.6 (±4.4)	32.0 (±3.1)	0.556
Gestational age (wks)*	31 ⁺⁰ (±3 ⁺⁵)	31 ⁺⁵ (±3 ⁺⁶)	0.280
Birth weight (g)*	1,393 (±585)	1,491 (±644)	0.362
Male [†]	34/70 (48.6%)	34/70 (48.6%)	1.000
Cesarean section [†]	30/35 (85.7%)	23/35 (65.7%)	0.006
Total deaths [†]	14/70 (20%)	12/70 (17.1%)	0.664
Fetal deaths	3/70 (4.3%)	11/70 (14.3%)	0.024
Neonatal deaths	11/67 (16.4%)	1/59 (1.7%)	0.005
Survival at discharge [†]			0.020
0 survivors	3/35 (8.6%)	0/35 (0%)	
1 survivor	7/35 (20%)	11/35 (31.4%)	
2 survivors	25/35 (71.4%)	24/35 (68.6%)	
At least 1 survivor	32/35 (91.4%)	35/35 (100%)	0.028
Neonatal morbidities [†]			
IVH≥grade III	12/66 (18.2%)	0/59 (0%)	0.001
Cystic PVL	1/58 (1.7%)	2/59 (3.4%)	1.000
Moderate to severe BPD	6/57 (10.5%)	6/58 (10.3%)	0.798
NEC≥stage II	3/60 (5.0%)	1/59 (1.7%)	0.619
ROP≥stage III	3/56 (5.4%)	3/59 (5.1%)	1.000
Late-onset sepsis	9/58 (15.5%)	9/59 (15.3%)	0.969
Placental biopsy-proven TTTS [†]	21/35 (61.8%)	13/35 (38.2%)	0.056
Inter-twin difference of birth weight (%)*	33.7 (±16.9)	24.4 (±16.5)	0.032
Twin anemia-polycythemia sequence [†]	14/32 (43.8%)	0/24 (0%)	<0.001

*Values are mean (±SD).

[†]Values are the number of individuals with the percentages in parentheses.

Abbreviations: FLS, fetoscopic laser surgery; IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity.

Table 1. Characteristics between Donors and Recipients

	Donors (n=70)	Recipients (n=70)	<i>P</i> -value
Birth weight (g)*	1,218 (±555)	1,642 (±597)	<0.001
Initial hematocrit (%)*	42.0 (±12.1)	51.8 (±11.2)	<0.001
Apgar score at 1 minute*	5 (3-7)	6 (3-7)	0.388
Apgar score at 5 minutes*	7 (5-9)	7 (5-9)	0.788
Neonatal deaths [†]	8/59 (13.6%)	4/67 (6.0%)	0.148
Neonatal morbidities [†]			
IVH ≥ grade III	7/59 (11.9%)	5/66 (7.6%)	0.416
Cystic PVL	2/54 (3.7%)	1/63 (1.6%)	0.595
Moderate to severe BPD	5/53 (9.4%)	7/62 (11.3%)	0.745
NEC ≥stage II	4/56 (7.1%)	0/63 (0%)	0.046
ROP ≥stage III	4/53 (7.5%)	2/62 (3.2%)	0.412
Late-onset sepsis	11/55 (20.0%)	7/62 (11.3%)	0.192

*Values are mean (±SD) or median (IQR).

[†]Values are the number of individuals with the percentages in parentheses.

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity.

간에 유의한 차이가 없었다.

신생아 사망률은 공혈자에서 13.6%, 수혈자에서 6.0%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 2단계 이상의 피사성 장염은 공혈자에서 7.1%로 수혈자 0%에 비해 많았다($P=0.046$). 3단계 이상의 뇌실내 출혈, 남성 뇌실주위 백질연화증, 중등도 이상의 기관지폐 이형성증, 3단계 이상의 미숙아 망막증, 지발성 패혈증 발생 빈도의 경우 두 군 간에 유의한 차이가 발견되지 않았다.

Table 3. Subgroup Analysis between Selective Coagulation and Solomon Technique

	Selective coagulation (38 fetuses, 19 pregnancies)	Solomon technique (32 fetuses, 16 pregnancies)	P-value
Gestational age (wks)*	31 ⁺² ($\pm 3^{+4}$)	32 ⁺² ($\pm 4^{+2}$)	0.252
Birth weight (g)*	1,402 (± 594.0)	1,595 (± 695)	0.239
Male [†]	18/38 (47.4%)	16/32 (50%)	0.826
Cesarean section [†]	12/19 (63.2%)	11/16 (68.8%)	0.728
Total deaths [†]	8/38 (21.1%)	4/32 (12.5%)	0.344
Fetal deaths	8/38 (21.1%)	3/32 (9.4%)	0.181
Neonatal deaths	0/30 (0%)	1/29 (3.4%)	0.492
Survival at discharge [†]			0.036
0 survivors	0/19 (0%)	0/16 (0%)	
1 survivor	8/19 (42.1%)	3/16 (18.7%)	
2 survivors	11/19 (57.9%)	13/16 (81.3%)	
At least 1 survivor	19/19 (100%)	16/16 (100%)	-
Neonatal morbidities [†]			
IVH $\geq$ grade III	0/30 (0%)	0/29 (0%)	-
Cystic PVL	2/30 (6.7%)	0/29 (0%)	0.492
Moderate to severe BPD	2/30 (6.7%)	4/28 (14.3%)	0.415
NEC $\geq$ stage II	0/30 (0%)	1/29 (3.4%)	0.492
ROP $\geq$ stage III	2/30 (6.7%)	1/29 (3.4%)	1.000
Late onset sepsis	7/30 (23.3%)	2/29 (6.9%)	0.145
Placental biopsy-proven TTTS [†]	12/19 (63.1%)	1/16 (6.3%)	0.001
Inter-twin difference of birth weight (%) [*]	28.1 (± 16.4)	20.2 (± 15.5)	0.069
Twin anemia-polycythemia sequence [†]	0/11 (0%)	0/13 (0%)	-
Procedure-related complications [†]	6/18 (33.3%)	2/13 (15.4%)	0.412

*Values are mean ($\pm$ SD).

[†]Values are the number of individuals with the percentages in parentheses.

[‡]Complications including intrauterine death, rupture of membrane within 24hrs, amnion dehiscence, and hematoma were noted.

Abbreviations: IVH, intraventricular hemorrhage; PVL, periventricular leukomalacia; BPD, bronchopulmonary dysplasia; NEC, necrotizing enterocolitis; ROP, retinopathy of prematurity; TTTS, twin-to-twin transfusion syndrome.

2. 태아내시경 레이저 수술을 시행 받은 군과 시행 받지 않은 군의 비교(Table 2)

전체 연구 대상군 70쌍(140명) 중 35쌍(70명)이 태아내시경 레이저 수술을 시행 받았다. 태아내시경 레이저 수술을 시행 받은 군과 시행 받지 않은 군을 비교하였을 때 산모의 연령, 출생시 재태 연령, 출생체중, 성별에는 유의한 차이가 없었다.

태아 사망률의 경우 레이저 수술을 시행 받은 군에서 14.3%, 시행 받지 않은 군에서 4.3%로 레이저 수술을 시행 받은 군에서 유의하게 높았다($P=0.024$). 신생아 사망률의 경우 레이저 수술을 시행 받은 군에서 1.7%로 시행 받지 않은 군의 16.4%와 비교하여 통계적으로 유의하게 적었다($P=0.005$). 퇴원 시점에서 적어도 한 명의 생존아가 있었던 쌍생아 임신의 비율은 레이저 수술을 시행 받은 군에서 100% (35쌍/35쌍)였으며 시행 받지 않은 군에서 91.4% (32쌍/35쌍)로 시행 받은 군에 비해 유의하게 낮았다($P=0.028$).

3단계 이상의 뇌실내 출혈은 레이저 수술을 시행 받은 군에서 0%, 시행 받지 않은 군에서 18.2%로, 레이저 수술을 시행 받은 군에서 유의하게 적었다($P=0.001$). 남성 뇌실주위 백질연화증, 중등도 이상의 기관지폐 이형성증, 3단계 이상의 미숙아 망막증, 지발성 패혈증 발생빈도의 경우 두 군 간에 유의한 차이가 발견되지 않았다.

레이저 수술을 시행 받은 군에서 시행 받지 않은 군과 비교하여 쌍생아간 출생체중의 차이(inter-twin difference of birth weight)가 유의하게 작았으며(24.4% vs. 33.7%, $P=0.032$) 쌍생아 빈혈-적혈구증가증의 빈도 또한 유의하게 적었다(0% vs. 43.8%, $P<0.001$).

3. 선택적 레이저 응고술을 시행 받은 군과 솔로몬 기법을 시행 받은 군의 비교(Table 3)

태아내시경 레이저 수술을 시행 받은 35쌍(70명)의 쌍생아 중

Table 4. Maternal Characteristics between Selective Coagulation and Solomon Technique

	Selective coagulation (n=19)	Solomon technique (n=16)	P-value
Maternal age (y)	31.6 (± 2.6)	32.4 (± 3.5)	0.249
Gestational age at laser (wks)	21 ⁺³ ($\pm 2^{+4}$)	21 ⁺⁰ ($\pm 3^{+0}$)	0.550
Quintero stage at laser			0.296
Stage 1	0 (0%)	4 (25%)	
Stage 2	6 (32%)	2 (13%)	
Stage 3	12 (63%)	9 (56%)	
Stage 4	1 (5%)	1 (6%)	

Values are mean ($\pm$ SD) or number (%).

19쌍(38명)이 선택적 레이저 응고술을 시행 받았으며, 16쌍(32명)이 솔로몬 기법을 시행 받았다. 선택적 레이저 응고술을 시행 받은 군과 솔로몬 기법을 시행 받은 군에서 산모의 연령이나 시술 당시 재태연령, Quintero 병기에는 두 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 4). 또한, 두 군 간에 재태연령, 출생체중, 제왕절개술 비율에는 유의한 차이가 없었다.

퇴원 시점에서 쌍생아간 수혈 증후군 쌍생아 두 명 모두 생존한 경우가 선택적 레이저 응고술을 시행 받은 군에서 57.9%, 솔로몬 기법을 시행 받은 군에서 81.3% 였으며 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다($P=0.036$).

3단계 이상의 뇌실내 출혈, 낭성 뇌실 주위 백질 연화증, 중등도 이상의 기관지폐이형성증, 2단계 이상의 괴사성 장염, 3단계 이상의 미숙아 망막증, 지발성 패혈증 발생빈도의 경우 두 군 간에 유의한 차이가 발견되지 않았다.

태반 조직 검사상 확인된 TTTS의 비율은 선택적 응고술을 시행 받은 군에서 63.1%, 솔로몬 기법을 시행 받은 군에서 6.3%로 솔로몬 기법을 시행 받은 군에서 유의하게 낮았다($P=0.001$). 쌍생아간 출생체중의 차이(inter-twin difference of birth weight)의 경우 두 군 간의 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 시술 관련 합병증의 경우, 선택적 응고술을 시행 받은 군에서 자궁내 사망(intrauterine death) 4례, 시술 24시간 이내 양막파수 1례, 양막결손(amniondehiscence) 및 혈종이 동반된 1례가 확인되었고, 솔로몬 기법을 시행 받은 군에서 자궁내 사망 2례가 발견되었다. 두 군 간의 비교에서 전체 시술 관련 합병증의 빈도에는 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

고찰

현재 태아내시경 레이저 수술은 보편적으로 재태연령 26주 미만의 TTTS 2기에서 4기에 해당하는 환자의 치료로 권고되고 있다¹⁶⁾. 1990년 성공적인 레이저 응고술의 첫 보고⁷⁾ 이후 수술 방식의 많은 발전이 이루어졌으며 이는 치료 성적의 호전으로 이어졌다. 최근 발표된 체계적 문헌고찰(systematic review) 결과에 따르면, 지난 25년여간 쌍생아 두 명 모두 생존할 확률이 35%에서 65%로 증가하였으며, 적어도 한 명의 쌍생아가 생존할 확률이 70%에서 80%로 증가하였다¹⁷⁾.

본 연구 결과, 태아내시경 레이저 수술을 시행 받은 군에서 시행 받지 않은 군과 비교하여 신생아기 사망률이 감소하고 쌍생아 중 적어도 한 명 이상 생존할 확률이 유의하게 증가하는 것이 확인되었다. 682쌍의 TTTS 환자를 대상으로 선택적 레이저 응고술을 시행했던 과거의 대규모 전향적 연구에 따르면, 주산기에 한 명 이상의 쌍생아가 생존할 확률이 91%, 두 명의 쌍생아가 모두 생존할

확률이 67%로 확인되었다¹⁸⁾. 본 연구에서도 한 명 이상의 쌍생아가 생존할 확률, 두 명의 쌍생아가 모두 생존할 확률이 각각 100%, 68.6%로 위 연구와 비교적 비슷한 결과를 보였다.

태아기 사망의 경우는 레이저 수술을 시행 받은 군에서 시행 받지 않은 군과 비교하여 사망빈도가 유의하게 높았다. 그러나 이를 단순히 레이저 수술의 위험성을 보여주는 결과로 해석하기는 어려울 것으로 판단된다. 과거 레이저 수술을 시행하지 않던 시기에 TTTS 산모가 적극적 치료를 받지 않고 추적관찰 소실이 되는 경우가 있었던 점을 생각해 볼 때 레이저 수술을 시행 받지 않은 군에서 태아기 사망률은 실제보다 작게 측정되었을 가능성이 있겠다. 실제로 본 기관의 연도별 TTTS 발생건수(Figure 1)를 조사한 결과, 레이저 수술 시행 이후 연도별 환자수가 증가한 경향을 보였는데 이는 TTTS 발생률의 증가 보다는 과거 환자들의 추적관찰 소실로 인한 결과로 생각된다. 또한, 레이저 수술 시행 군에서 태아 사망의 경우 대부분 레이저 수술 도입 초기에 발생하였다. 따라서, 레이저 수술의 학습 곡선을 고려해 볼 때, 도입 초기에 수술 숙련도의 부족으로 인해 태아 사망이 증가하였을 가능성도 있겠다. 실제로 1세대 집도이가 레이저 수술 능숙도를 갖추기 위해서는 60례의 수술이 필요하고 2세대 집도이의 경우는 20례의 수술을 경험해야 한다고 보고한 연구 결과도 있었으며¹⁹⁾, 본 연구에서도 첫 19례의 수술에서 8명의 태아 사망이 발생하였다.

신생아기 합병증 관련해서는 3단계 이상의 중증 뇌실내 출혈 발생률이 레이저 수술 군에서 수술을 시행 받지 않은 군에 비해 통계적으로 유의하게 낮게 조사되었다. 그러나, 낭성 뇌실주위 백질연화증 빈도의 경우 두 군 간 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 2013년에 보고된 메타 분석 결과, 쌍생아간 수혈 증후군 환자에

Figure 1. Yearly incidence and dual survival rate of twin-to-twin transfusion syndrome pregnancies in Asan Medical Center. Fetoscopic laser surgery has been performed since 2012. Solomon technique was introduced in 2014. Abbreviation: TTTS, twin-to-twin transfusion syndrome.

게 양수감압술을 시행한 경우와 레이저 수술을 시행한 경우를 비교하였을 때, 3단계 이상의 뇌실내 출혈, 2단계 이상의 낭성 뇌실 주위 백질연화증 등의 중증 뇌손상(severe cerebral injury)의 위험이 양수감압술을 시행한 경우에 7배 증가하는 것으로 보고되었다²⁰⁾. 또한, 신생아기에 사망한 환자를 제외하고 분석하였을 때에도 양수감압술 군에서 레이저 수술 군에 비해 중증 뇌손상 위험이 3배 더 유의하게 높은 것으로 확인되었다. 이 연구에서 양수감압술과 레이저 수술을 시행한 시기는 비슷하였으나 출생시 재태연령이 레이저 수술을 시행 받지 않은 군에서 더 적었고 저자들은 이 사실이 뇌손상의 빈도에 영향을 미쳤을 것이라고 추정한 바 있다. 레이저 수술을 시행한 TTTS 환자에서 신경발달 손상(neurodevelopmental impairment)의 위험인자를 분석한 다른 연구에서는 레이저 수술 시행 당시의 재태 연령이 낮을수록, Quintero 병기가 높을수록, 출생시 재태연령이 어릴수록, 출생체중이 작을수록 신경발달 손상 위험이 높은 것으로 보고되었다²¹⁾. 본 연구에서는 통계적으로 유의한 차이는 아니었지만 레이저 수술을 시행 받은 군에서 시행 받지 않은 군과 비교하여 출생시 재태연령과 출생체중이 많은 경향성을 보였다(31주 5일 vs. 31주 0일, 1,491 g vs. 1,393 g). 그러나 뇌실내 출혈의 발생률 차이를 직접적으로 야기할 정도의 재태연령 및 체중 차이로 보기는 어려울 것으로 판단된다.

이번 연구에서 레이저 수술을 시행 받은 군에서 시행 받지 않은 군과 비교하여 쌍생아 빈혈-적혈구증가증 빈도와 쌍생아간 체중 차이의 비율이 적은 것이 확인되었다. 쌍생아 빈혈-적혈구증가증은 쌍생아가 한 명은 양수과다증, 한 명은 양수과소증을 보이지 않는 상태에서 쌍생아간 큰 헤모글로빈 농도 차이를 보이는 경우로 정의된다. 단일 용모막 임신에서 자발적으로 생길 수 있으며 레이저 수술의 합병증으로 잔여 혈관 문합(residual anastomosis)에 의해 발생하기도 한다. 자발적인 쌍생아 빈혈-적혈구증가증의 발생률은 단일 용모막성 쌍생아의 1.6-5%로 알려져 있고²²⁻²⁴⁾ 레이저 수술 이후 생긴 경우의 발생률은 2-16%²⁵⁻²⁷⁾ 정도로 보고되었다. 본 연구에서는 레이저 수술을 시행 받은 군에서 쌍생아 빈혈-적혈구증가증 발생률이 0%였고 시행 받지 않은 군에서 43.8%였으며 통계적으로 유의한 차이가 확인되었다($P<0.001$). 이전 연구와 비교하여 자발적인 발생률이 레이저 수술을 시행 받지 않은 군에서 높게 확인되었으나 레이저 수술 이후에 오히려 발생률이 감소한 점은 수술의 합병증이 많지 않았다는 점에서 긍정적이라고 볼 수 있겠다.

쌍생아 빈혈-적혈구증가증보다도 태아내시경 레이저 수술의 가장 흔한 합병증은 만삭전 조기양막파수(preterm premature rupture of membrane)이다. 이전의 연구에서 만삭전 조기양막파수 전체 발생률은 28%였고 이중 수술 후 3주 이내발생률은 12%로 보고되었다²⁸⁾. 만삭전 조기양막파수 발생시 출생 재태연령이 2

주 감소하는 것으로 알려져 있으며 이에 대한 예방이 중요하다고 할 수 있겠다²⁹⁾.

출생 이후 시행한 태반 조직 검사에서 쌍생아간 수혈 증후군이 병리학적으로 확인된 경우는 레이저 수술을 시행한 군에서 38.2%로 시행하지 않은 군의 61.2%에 비해 적은 경향성을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 혈관 문합 부위에 레이저 응고술을 시행하였기 때문에 필연적인 결과로 생각되나 수술 이후에도 잔여 혈관 문합이 적지 않게 존재한다는 사실을 의미한다.

잔여 혈관 문합을 통한 혈류의 이동을 줄이고자 고안된 수술 방법이 솔로몬 기법이다. 선택적 레이저 응고술 군과 솔로몬 기법 군의 태반 조직 검사 결과 차이를 볼 때, 실제로 솔로몬 기법이 잔존 문합을 줄이는 효과가 있을 것으로 기대된다. 그리고 솔로몬 기법을 시행 받은 군에서 선택적 응고술을 시행 받은 군에 비해 쌍생아 두 명 모두 생존할 확률이 높게 나타났다(81.3% vs. 57.9%, $P=0.036$). 솔로몬 기법이 생존을 향상에 기여한다는 이전 연구 보고들이 있었다. Ruano 등³⁰⁾의 보고에 의하면 쌍생아간 수혈 증후군 쌍생아 두 명 모두가 생존할 확률이 솔로몬 기법을 시행 받은 군에서 85%로, 일반적인 레이저 수술을 받은 군의 46%에 비해 높았다. Baschat 등³¹⁾의 연구에서도 솔로몬 기법을 시행 받은 군에서 두 명 모두 생존할 확률이 높았다(84% vs. 76%). 하지만, 2014년에 시행된 무작위 임상 시험 연구⁹⁾ 결과에서 두 군 간에 유의한 생존율 차이는 발견되지 않았고 저자들은 Ruano, Baschat 등의 결과는 레이저 수술 경험의 축적으로 인해 생존율의 증가를 보였을 것이라고 언급하였다. 본 연구에서도 솔로몬 기법 군에서 생존율 증가를 보였지만 위와 같은 바이어스를 배제할 수 없을 것이다. 또한, 레이저 수술의 숙련도 증가와 더불어 신생아 치료의 점진적 발전도 이러한 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 높다.

이전 국내 연구에 의하면, TTTS 환자들의 신생아기 사망률이 27.8%로 확인되었으며 신생아기 사망률 및 급성 신부전, 2단계 이상의 뇌실내 출혈, 울혈성 심부전 등의 이환율이 대조군과 비교하여 높은 것이 보고되었다³²⁾. 따라서, 발병 시 적절한 치료를 시행하여야 하며 이후에도 신생아기 합병증에 대해서 적절한 감시가 필요하겠다. 본 연구는 국내 태아내시경 레이저 수술 도입 이후 레이저 수술 시행 여부에 따른 신생아 생존율과 신생아기 합병증 이환율을 분석한 국내 최초의 보고이다. 하지만, 후향적 연구이며 단일 기관에서 시행된 연구로 제한점이 있다. 그리고 레이저 수술을 시행 받은 군과 시행 받지 않은 군의 생존율 분석 시 Quintero 병기를 고려하지 못하였으며 태반의 위치 등 결과에 영향을 미칠 수 있는 여러 요인들을 반영하지 못하였다. 또한, 레이저 수술의 학습 곡선에 따른 변수 역시 고려하지 못하였다는 것에 제한점이 있다.

결론적으로, 태아내시경 레이저 수술 도입 이후 신생아 생존율의 증가가 본 연구에서도 확인되었다. 또한, 솔로몬 기법 도입 이후 쌍생아 두 명 모두 생존할 확률이 더욱 증가하는 것이 확인되었다.

이를 확실히 입증하기 위해서는 추후 다기관에서 시행한 전향적 연구가 필요할 것으로 보이며 향후 TTTS의 치료로 솔로몬 기법이 태아내시경 레이저 수술 시에 고려해 볼 수 있는 좋은 방안이 될 수 있을 것이다.

REFERENCES

- 1) Dickinson JE, Evans SF. Obstetric and perinatal outcomes from the australian and new zealand twin-twin transfusion syndrome registry. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:706-12.
- 2) Kontopoulos EV, Quintero RA, Chmait RH, Bornick PW, Russell Z, Allen MH. Percent absent end-diastolic velocity in the umbilical artery waveform as a predictor of intrauterine fetal demise of the donor twin after selective laser photocoagulation of communicating vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;30:35-9.
- 3) Lutfi S, Allen VM, Fahey J, O'Connell CM, Vincer MJ. Twin-twin transfusion syndrome: a population-based study. *Obstet Gynecol* 2004;104:1289-97.
- 4) Berghella V, Kaufmann M. Natural history of twin-twin transfusion syndrome. *J Reprod Med* 2001;46:480-4.
- 5) Gul A, Aslan H, Polat I, Cebeci A, Bulut H, Sahin O, et al. Natural history of 11 cases of twin-twin transfusion syndrome without intervention. *Twin Res* 2003;6:263-6.
- 6) Lopriore E, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal morbidity in twin-twin transfusion syndrome. *Early Hum Dev* 2011;87:595-9.
- 7) De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR, Jr. Fetoscopic neodymium: YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol* 1990;75:1046-53.
- 8) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136-44.
- 9) Slaghekke F, Lopriore E, Lewi L, Middeldorp JM, van Zwet EW, Weingertner AS, et al. Fetoscopic laser coagulation of the vascular equator versus selective coagulation for twin-to-twin transfusion syndrome: an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:2144-51.
- 10) Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol* 1999;19:550-5.
- 11) Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723-9.
- 12) Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am* 1996;43:409-32.
- 13) Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92:529-34.
- 14) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
- 15) Lopriore E, Slaghekke F, Oepkes D, Middeldorp JM, Vandenbussche FP, Walther FJ. Hematological characteristics in neonates with twin anemia-polycythemia sequence (TAPS). *Prenat Diagn* 2010;30:251-5.
- 16) Society for Maternal-Fetal Medicine, Simpson LL. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:3-18.
- 17) Akkermans J, Peeters SH, Klumper FJ, Lopriore E, Middeldorp JM, Oepkes D. Twenty-five years of fetoscopic laser coagulation in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review. *Fetal Diagn Ther* 2015;38:241-53.
- 18) Chmait RH, Kontopoulos EV, Korst LM, Llanes A, Petisco I, Quintero RA. Stage-based outcomes of 682 consecutive cases of twin-twin transfusion syndrome treated with laser surgery: the USFetus experience. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:393.e1-6.
- 19) Papanna R, Biau DJ, Mann LK, Johnson A, Moise KJ, Jr. Use of the Learning Curve-Cumulative Summation test for quantitative and individualized assessment of competency of a surgical procedure in obstetrics and gynecology: fetoscopic laser ablation as a model. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:218.e1-9.
- 20) van Klink JM, Koopman HM, van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther* 2013;33:81-9.
- 21) Lopriore E, Ortibus E, Acosta-Rojas R, Le Cessie S, Middeldorp JM, Oepkes D, et al. Risk factors for neurodevelopment impairment in twin-twin transfusion syndrome treated with fetoscopic laser surgery. *Obstet Gynecol* 2009;113:361-6.
- 22) Gucciardo L, Lewi L, Vaast P, Debska M, De Catte L, Van Mieghem T, et al. Twin anemia polycythemia sequence from a prenatal perspective. *Prenat Diagn* 2010;30:438-42.
- 23) Lewi L, Jani J, Blickstein I, Huber A, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:514.e1-8.
- 24) Yokouchi T, Murakoshi T, Mishima T, Yano H, Ohashi M, Suzuki T, et al. Incidence of spontaneous twin anemia-polycythemia sequence in monochorionic-diamniotic twin pregnancies: single-center prospective study. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:857-60.
- 25) Habli M, Bombrys A, Lewis D, Lim FY, Polzin W, Maxwell R, et al. Incidence of complications in twin-twin transfusion

- syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation: a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:417. e1-7.
- 26) Robyr R, Lewi L, Salomon LJ, Yamamoto M, Bernard JP, Deprest J, et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:796-803.
- 27) Slaghekke F, Lewi L, Middeldorp JM, Weingertner AS, Klumper FJ, Dekoninck P, et al. Residual anastomoses in twin-twin transfusion syndrome after laser: the Solomon randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:285. e1-7.
- 28) Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, Leleu F, Takahashi Y, Ville Y. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:1110-6.
- 29) Papanna R, Molina S, Moise KY, Moise KJ, Jr., Johnson A. Chorioamnion plugging and the risk of preterm premature rupture of membranes after laser surgery in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;35:337-43.
- 30) Ruano R, Rodo C, Peiro JL, Shamshirsaz AA, Haeri S, Nomura ML, et al. Fetoscopic laser ablation of placental anastomoses in twin-twin transfusion syndrome using 'Solomon technique'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:434-9.
- 31) Baschat AA, Barber J, Pedersen N, Turan OM, Harman CR. Outcome after fetoscopic selective laser ablation of placental anastomoses vs equatorial laser dichorionization for the treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:234 e1-8.
- 32) Heo JS, Kim C, Kim YJ, Shin SH, Lee JM, Lee J, et al. Neonatal mortality and morbidity of twin-twin transfusion syndrome. *J Korean Soc Neonatol* 2012;19:32-40.