

I 研究の背景

尿蛋白は腎障害と深く関連していることがわかっているが、尿中の蛋白量は活動性によって変わってくるため、24時間の蓄尿を行い1日蛋白量として評価する必要がある。随時尿での評価は尿の濃縮により尿中蛋白の値は大きく違ってくるため絶対値としては評価できない。

そこで尿中蛋白量を評価する方法として尿蛋白/クレアチニン比が頻用されている。蛋白尿が尿中の濃度に依存しているため、濃縮尿で疑陽性・希釈尿で疑陰性を生じやすい。尿蛋白/クレアチニン比は尿の濃度によらず、尿蛋白が有意か否かを判断する有用な指標である。

蛋白尿/クレアチニン比は今までの研究により^{1) 2)}、24時間尿蛋白量とよく相関することがわかっておりその正常値は0.2以下といわれている¹⁾。小児科領域、とりわけ乳児では24時間の蓄尿は非常に困難かつ蓄尿量が不正確となりがちであり完全に信頼できる検査値とは言い難い。

このような特性がある小児、特に乳児において尿中の蛋白量を推定するのに随時尿で行える尿蛋白/クレアチニン比で代用することが可能であれば日常診療上非常に有用である。

しかしながらこれまでの文献では、小児での正常値、とくに乳児の基準値は報告されておらず、本邦では腎・尿路疾患のある児での2歳から19歳までのデータ²⁾があるのみである。さらに乳児期は腎機能(GFR)が月齢ごとに大きく異なり^{3) 4)}、尿中のCr値もGFRに左右される。また血中のCr値は筋肉量に相関があり、乳児期では急速な成長を遂げていることより各月齢でのCr値も一定ではないと思われる。

そのため月齢に応じた尿蛋白/クレアチニン比を求める必要があるが、現在報告されているものとしてはPediatric Nephrology 5th ed.に1-5ヶ月、5-12ヶ月の値があるのみ⁵⁾ (table1)である。しかし海外でのデータであり日本人に当てはまるかは不明である。現在のところ日本人の乳児の報告はまだないため今回の調査を行う。

(Table1) Normal Value of protein excretion as a function of age
proteinuria

age(yr)	g/mol Cr	g/g Cr
0.1-0.5	80	0.7
0.5-1.0	60	0.55
1-2	45	0.4
2-3	30	0.3
3-5	20	0.2
5-7	19	0.15
7-17	18	0.15

II 目的

日本人乳児での各月齢ごとの尿蛋白・クレアチニン比の正常範囲を決定する。

III 対象

佐賀県の乳児健康診断を受けに来た乳児を対象とする。

健康診断は出生時より 12 ヶ月まで任意の時期に 2 回受けることができる。

A 選択基準

- ① 検診を受けに来た乳児で月例 1 から月齢 12 未満の児。
- ② 尿検査（テストテープ）にて、潜血がみられなかったもの^{※1}。
- ③ 問診にて過去に腎・泌尿器系の異常を指摘されたことがない児。
- ④ 問診にて腎・泌尿器系疾患の家族歴がない児。
- ⑤ 本研究の趣旨を保護者に説明し、保護者の同意が得られた児^{※2}。

※1・・・検査は研究施設にて施行する。

※2・・・同意書は健診時にカルテに保存する。

B 除外基準

下記に該当する患者は対象から除外する。

① 腎泌尿器疾患のあるもの。

→ 調査票・尿検査による潜血（2+以上）の有無

以下問診表にて聴取

- ・ 感染症のあるもの。（1 週間以内に発熱もしくは抗生剤内服している児）
- ・ 炎症性疾患のあるもの。
- ・ 脱水を伴っていると考えられるもの。（嘔吐を頻回に繰り返している児）
- ・ 筋肉疾患のあるもの。
- ・ 染色体異常を含めた奇形症候群のもの。
- ・ 悪性腫瘍の合併またはその既往があるもの。
- ・ 腎機能障害を引き起こすと考えられる薬物を使用中のもの^{※3}。
- ・ 重篤な心・肝・脾疾患のあるもの。

※3・・・使用中の薬剤についてはわかる範囲で具体名を記入してもらう。

② 検査に十分な検体量が採取できなかった児。

③ 低出生体重児・早期産児は除外する。

IV 方法

1 試験の方法

a 試験の種類・デザイン

- ・人体から採取された試料（尿）を用いる観察研究

b 試験のアウトライン

検査項目として

- ・尿中蛋白定量・尿中クレアチニン定量、尿定性
- ・身長・体重・性別・月齢
- ・健康状態に関する簡単な問診（腎尿路系の異常の有無も含む）の聴取

c 併用薬

抗生物質、抗菌薬の使用者は試験より除外

d 検査

尿検査は当院院内ラボにて行うこととする。

2 登録方法

登録はⅢ-A の選択基準をみたす健康と思われる乳児で、かつ保護者の同意が得られた児を登録する。

登録に際し

- 1) 文書による同意を取得する。
- 2) 試験責任医師あるいは試験分担医師が保管する被験者識別番号リストに、同意取得日および被験者と被験者識別番号を対応させるために必要な事項を記載する。
- 3) 患者のプライバシーを保護するために、登録には各施設で患者名を匿名化する。

3 評価項目

蛋白・クレアチニン比の月齢別の正常値を作成する。

月齢は1～4ヶ月未満、4～7ヶ月未満、7～10ヶ月未満、10～12ヶ月以下に分ける。

4 観察・検査項目

1) 患者背景

以下の項目を問診表・調査票に記載する。

性別・月齢・身長・体重・併用薬・既往歴・家族歴

2) 検査項目

尿中クレアチニン・尿中蛋白・尿定性

V 目標症例数および予定期間

目標症例数：各月齢ごとに20例ずつを目標とする。

予定期間は登録開始より4ヶ月間とする。

VI 研究実施施設（協力病院）

佐賀県立病院好生館

国立病院機構佐賀病院

新栄こどもクリニック

大田小児科

八木産婦人科

嬉野医療センター（未定）

VII プライバシー保護に関する配慮

1. 患者の同意

研究担当医師は、患者に下記内容について文書を示し十分説明した後、参加については文書により患者本人または代諾者の自由意思による同意を得る。なお、同意取得の年月日を同意書の所定の欄に記入する。

①調査の目的および方法

②危険性

③この調査への参加について

④調査の中止について

⑤人権、プライバシーの保護について

2. 患者の機密保護

研究の実施、症例記録報告、取扱い等においては、患者情報の機密保持について十分に配慮する。

VIII その他

1. 症例の取り扱い

研究総括医師は調査終了後、解析前に研究規約違反例などの症例について、その取扱いを検討する。

参照)

- 1) J M Ginsberg ,BS Chahg :NEJM Volume309:1543-1546 :Use of single voided urine sample to estimate quantitative proteinuria.
- 2) Price,C Newall,R Clinical Chemistry 51:9 (2005)
- 3) Yukiko Mori,Mitufumi Mayumi Pediatr Nephrol(2006)21:683-687
Urinary creatinine excretion and protein/creatinine ratios vary by body size and gender in children.
- 4) Ellis D Avner William E Harmon • Pediatric Nephrology 5th edition P25-28
- 5) 瀧 正史 : 尿中クレアチニン、クレアチニンクリアランス (CCr) 小児科臨床 (Suppl) : 549-551、1996
- 6) Ellis D Avner William E Harmon • Pediatric Nephrology 5th edition P400-401

重症双胎間輸血症候群児に対する内視鏡
下レーザー治療と羊水除去治療の比較
Endoscopic Laser Surgery versus Serial
Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin
Transfusion Syndrome

N Engl J Med 2004;351:136-44

背景

羊水除去療法について

- Feingold et al (J Perinat Med, 1986;14(4):267-70)
- Acute polyhydramnios complicating monozygous twin pregnancies—case report of amniocentesis.
- Mahony et al (Am J Obstet Gynecol 1990;163:1513-1522)
- The "stuck twin" phenomenon: ultrasonographic findings, pregnancy outcome, and management with serial amniocenteses.
- Improve fetal hemodynamics by decreasing pressure of placental vascular anastomoses responsible for TTTS.
- Survival rate 18-83%
- Neurological complication ranging 5-58%

背景

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術について

- De Lia (Obstet Gynecol, 1990 Jun;75(6):1048-53)
- Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome.
- Y. Villa et al (N Engl J Med 1995;332:224-7)
- Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome: LPCV for 25 pregnant women
- Hachler et al (Am J Obstet Gynecol 1999;180:717-724)
- Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome
- Hamburg, non randomized comparative study
- Quintero et al (Am J Obstet Gynecol 2003;188:1333-1340)
- Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome.
- Primary outcome: neonatal survival at least 1 twin
- Intact neurologic survival was lower in the serial amniocentesis group than SLPCV group (51.3% vs 78.9%), particularly in stage III and stage IV (23.5% vs 72.7% in stage IV).

背景

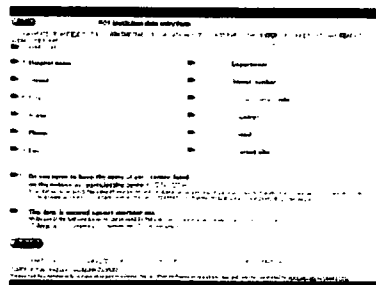
胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術について

- 日本
- 1992年 慶応大学病院でレーザー治療。
- 2001年～2002年 聖隷浜松病院総合周産期母子医療センターの村越医師が米国フロリダ州のQuintero医師の元へ留学し、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の技術を習得し帰国。
- TTTSに対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術
- 2002年7月～聖隷浜松病院
- 2003年2月～国立成育医療センター
- 2004年2月～山口大学病院
- 2004年5月～新潟大学病院
- 2005年12月～長良医療センター(岐阜)
- 現在、これらの病院では Japan Fetoscopy Group(日本胎児鏡治療グループ)として、共同研究体制の整備を図っている。

研究デザイン

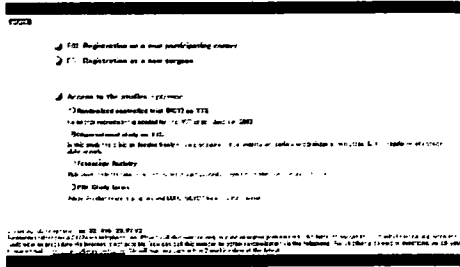
- 欧州胎児治療グループ(Eurofetus)
- 多国家、多施設を対象とし、Webで参加病院を登録。参加各施設内倫理委員 (IRB: Institutional Review Board) の承認を得た。
- Webベースで患者登録・ランダム化割付。(password-protected Web-based system)
- 結果はIntention-to-treatの原則に従って解析した。

Web登録



EUROFOETUS telephone : xx-32-496-23.99.92
eurofoetus@eurofoetus.org

Webでの治療割付



適格規準

- 受血児:羊水過多、尿量増多
- 最大羊水深度
8.0 cm 以上 (在胎20週未満)
10.0 cm 以上 (在胎20週以降)
- 胎児膀胱の緊満
- 供血児:羊水過少、乏尿
- 最大羊水深度
2.0 cm 以下

除外規準

- 胎児死亡
- 胎児奇形
- 破水
- 分娩を要する母の状態
- TTTSに対する何らかの先行治療

レーザー治療

- 3 センターに集約
- 部分あるいは局所麻酔
- 3.3-mm cannula
- 2-mm fetoscope(50,000 pixels, model 11630, Karl Storz; developed in collaboration with Gerard Barki)
- neodymium:yttrium–aluminum–garnet or diode laser with a fiber that had a diameter of 400 to 600 μ m

羊水除去

- レーザー治療を行う3センターおよび、その他14の胎児治療施設。

周産期管理

- 関連病院で治療後の周産期管理を行った。
- 新生児管理にあたる新生児科医は盲検化から外れた。
- 評価する新生児科医は盲検化を保った。

評価項目

- 主要評価項目
 1. 1児以上の周産期生存率
 2. 周産期から月齢7-12ヶ月までの生存率
 3. 周産期から月齢7-12ヶ月までの神経合併症の発生率
- 副次的評価項目
 1. 母体合併症(早期破水、腹腔内出血、腹腔内羊水漏出、絨毛膜羊膜炎、羊水塞栓)
 2. 胎児合併症

定義

- 周産期:
 - 割付～生後28日目まで
- 有意な神経学的合併症:
 - 脳室内出血(GradeⅢ,Ⅳ)
 - 嚢胞性脳室周囲白質軟化症

F98 Infant follow-up at 7-12 months (page 1)

01. Date of completion of this form: _____

02. Death: No Yes

03. Date of death: _____

04. Weight: _____

05. Length: _____

06. Head circumference: _____

07. Clinical examination:

- 1. Normal 2. 1 3. 2 4. 3 5. 4 6. 5 7. 6 8. 7 9. 8 10. 9 11. 10 12. 11 13. 12 14. 13 15. 14 16. 15 17. 16 18. 17 19. 18 20. 19 21. 20 22. 21 23. 22 24. 23 25. 24 26. 25 27. 26 28. 27 29. 28 30. 29 31. 30 32. 31 33. 32 34. 33 35. 34 36. 35 37. 36 38. 37 39. 38 40. 39 41. 40 42. 41 43. 42 44. 43 45. 44 46. 45 47. 46 48. 47 49. 48 50. 49 51. 50 52. 51 53. 52 54. 53 55. 54 56. 55 57. 56 58. 57 59. 58 60. 59 61. 60 62. 61 63. 62 64. 63 65. 64 66. 65 67. 66 68. 67 69. 68 70. 69 71. 70 72. 71 73. 72 74. 73 75. 74 76. 75 77. 76 78. 77 79. 78 80. 79 81. 80 82. 81 83. 82 84. 83 85. 84 86. 85 87. 86 88. 87 89. 88 90. 89 91. 90 92. 91 93. 92 94. 93 95. 94 96. 95 97. 96 98. 97 99. 98 100. 99 101. 100 102. 101 103. 102 104. 103 105. 104 106. 105 107. 106 108. 107 109. 108 110. 109 111. 110 112. 111 113. 112 114. 113 115. 114 116. 115 117. 116 118. 117 119. 118 120. 119 121. 120 122. 121 123. 122 124. 123 125. 124 126. 125 127. 126 128. 127 129. 128 130. 129 131. 130 132. 131 133. 132 134. 133 135. 134 136. 135 137. 136 138. 137 139. 138 140. 139 141. 140 142. 141 143. 142 144. 143 145. 144 146. 145 147. 146 148. 147 149. 148 150. 149 151. 150 152. 151 153. 152 154. 153 155. 154 156. 155 157. 156 158. 157 159. 158 160. 159 161. 160 162. 161 163. 162 164. 163 165. 164 166. 165 167. 166 168. 167 169. 168 170. 169 171. 170 172. 171 173. 172 174. 173 175. 174 176. 175 177. 176 178. 177 179. 178 180. 179 181. 180 182. 181 183. 182 184. 183 185. 184 186. 185 187. 186 188. 187 189. 188 190. 189 191. 190 192. 191 193. 192 194. 193 195. 194 196. 195 197. 196 198. 197 199. 198 200. 199 201. 200 202. 201 203. 202 204. 203 205. 204 206. 205 207. 206 208. 207 209. 208 210. 209 211. 210 212. 211 213. 212 214. 213 215. 214 216. 215 217. 216 218. 217 219. 218 220. 219 221. 220 222. 221 223. 222 224. 223 225. 224 226. 225 227. 226 228. 227 229. 228 230. 229 231. 230 232. 231 233. 232 234. 233 235. 234 236. 235 237. 236 238. 237 239. 238 240. 239 241. 240 242. 241 243. 242 244. 243 245. 244 246. 245 247. 246 248. 247 249. 248 250. 249 251. 250 252. 251 253. 252 254. 253 255. 254 256. 255 257. 256 258. 257 259. 258 260. 259 261. 260 262. 261 263. 262 264. 263 265. 264 266. 265 267. 266 268. 267 269. 268 270. 269 271. 270 272. 271 273. 272 274. 273 275. 274 276. 275 277. 276 278. 277 279. 278 280. 279 281. 280 282. 281 283. 282 284. 283 285. 284 286. 285 287. 286 288. 287 289. 288 290. 289 291. 290 292. 291 293. 292 294. 293 295. 294 296. 295 297. 296 298. 297 299. 298 300. 299 301. 300 302. 301 303. 302 304. 303 305. 304 306. 305 307. 306 308. 307 309. 308 310. 309 311. 310 312. 311 313. 312 314. 313 315. 314 316. 315 317. 316 318. 317 319. 318 320. 319 321. 320 322. 321 323. 322 324. 323 325. 324 326. 325 327. 326 328. 327 329. 328 330. 329 331. 330 332. 331 333. 332 334. 333 335. 334 336. 335 337. 336 338. 337 339. 338 340. 339 341. 340 342. 341 343. 342 344. 343 345. 344 346. 345 347. 346 348. 347 349. 348 350. 349 351. 350 352. 351 353. 352 354. 353 355. 354 356. 355 357. 356 358. 357 359. 358 360. 359 361. 360 362. 361 363. 362 364. 363 365. 364 366. 365 367. 366 368. 367 369. 368 370. 369 371. 370 372. 371 373. 372 374. 373 375. 374 376. 375 377. 376 378. 377 379. 378 380. 379 381. 380 382. 381 383. 382 384. 383 385. 384 386. 385 387. 386 388. 387 389. 388 390. 389 391. 390 392. 391 393. 392 394. 393 395. 394 396. 395 397. 396 398. 397 399. 398 400. 399 401. 400 402. 401 403. 402 404. 403 405. 404 406. 405 407. 406 408. 407 409. 408 410. 409 411. 410 412. 411 413. 412 414. 413 415. 414 416. 415 417. 416 418. 417 419. 418 420. 419 421. 420 422. 421 423. 422 424. 423 425. 424 426. 425 427. 426 428. 427 429. 428 430. 429 431. 430 432. 431 433. 432 434. 433 435. 434 436. 435 437. 436 438. 437 439. 438 440. 439 441. 440 442. 441 443. 442 444. 443 445. 444 446. 445 447. 446 448. 447 449. 448 450. 449 451. 450 452. 451 453. 452 454. 453 455. 454 456. 455 457. 456 458. 457 459. 458 460. 459 461. 460 462. 461 463. 462 464. 463 465. 464 466. 465 467. 466 468. 467 469. 468 470. 469 471. 470 472. 471 473. 472 474. 473 475. 474 476. 475 477. 476 478. 477 479. 478 480. 479 481. 480 482. 481 483. 482 484. 483 485. 484 486. 485 487. 486 488. 487 489. 488 490. 489 491. 490 492. 491 493. 492 494. 493 495. 494 496. 495 497. 496 498. 497 499. 498 500. 499 501. 500 502. 501 503. 502 504. 503 505. 504 506. 505 507. 506 508. 507 509. 508 510. 509 511. 510 512. 511 513. 512 514. 513 515. 514 516. 515 517. 516 518. 517 519. 518 520. 519 521. 520 522. 521 523. 522 524. 523 525. 524 526. 525 527. 526 528. 527 529. 528 530. 529 531. 530 532. 531 533. 532 534. 533 535. 534 536. 535 537. 536 538. 537 539. 538 540. 539 541. 540 542. 541 543. 542 544. 543 545. 544 546. 545 547. 546 548. 547 549. 548 550. 549 551. 550 552. 551 553. 552 554. 553 555. 554 556. 555 557. 556 558. 557 559. 558 560. 559 561. 560 562. 561 563. 562 564. 563 565. 564 566. 565 567. 566 568. 567 569. 568 570. 569 571. 570 572. 571 573. 572 574. 573 575. 574 576. 575 577. 576 578. 577 579. 578 580. 579 581. 580 582. 581 583. 582 584. 583 585. 584 586. 585 587. 586 588. 587 589. 588 590. 589 591. 590 592. 591 593. 592 594. 593 595. 594 596. 595 597. 596 598. 597 599. 598 600. 599 601. 600 602. 601 603. 602 604. 603 605. 604 606. 605 607. 606 608. 607 609. 608 610. 609 611. 610 612. 611 613. 612 614. 613 615. 614 616. 615 617. 616 618. 617 619. 618 620. 619 621. 620 622. 621 623. 622 624. 623 625. 624 626. 625 627. 626 628. 627 629. 628 630. 629 631. 630 632. 631 633. 632 634. 633 635. 634 636. 635 637. 636 638. 637 639. 638 640. 639 641. 640 642. 641 643. 642 644. 643 645. 644 646. 645 647. 646 648. 647 649. 648 650. 649 651. 650 652. 651 653. 652 654. 653 655. 654 656. 655 657. 656 658. 657 659. 658 660. 659 661. 660 662. 661 663. 662 664. 663 665. 664 666. 665 667. 666 668. 667 669. 668 670. 669 671. 670 672. 671 673. 672 674. 673 675. 674 676. 675 677. 676 678. 677 679. 678 680. 679 681. 680 682. 681 683. 682 684. 683 685. 684 686. 685 687. 686 688. 687 689. 688 690. 689 691. 690 692. 691 693. 692 694. 693 695. 694 696. 695 697. 696 698. 697 699. 698 700. 699 701. 700 702. 701 703. 702 704. 703 705. 704 706. 705 707. 706 708. 707 709. 708 710. 709 711. 710 712. 711 713. 712 714. 713 715. 714 716. 715 717. 716 718. 717 719. 718 720. 719 721. 720 722. 721 723. 722 724. 723 725. 724 726. 725 727. 726 728. 727 729. 728 730. 729 731. 730 732. 731 733. 732 734. 733 735. 734 736. 735 737. 736 738. 737 739. 738 740. 739 741. 740 742. 741 743. 742 744. 743 745. 744 746. 745 747. 746 748. 747 749. 748 750. 749 751. 750 752. 751 753. 752 754. 753 755. 754 756. 755 757. 756 758. 757 759. 758 760. 759 761. 760 762. 761 763. 762 764. 763 765. 764 766. 765 767. 766 768. 767 769. 768 770. 769 771. 770 772. 771 773. 772 774. 773 775. 774 776. 775 777. 776 778. 777 779. 778 780. 779 781. 780 782. 781 783. 782 784. 783 785. 784 786. 785 787. 786 788. 787 789. 788 790. 789 791. 790 792. 791 793. 792 794. 793 795. 794 796. 795 797. 796 798. 797 799. 798 800. 799 801. 800

結果

- 2回目の中間解析(144人)での評価
- うち2人はWeb登録時に重複登録となり除外。
- 142人が割付られた。
- レーザー治療群 72人
- 羊水除去群 70人

結果

- プリント参照

Variable	Laser Group (N=72)	Amnio-reduction Group (N=70)	P Value
Survived at 6 mo — no./total no. of pregnancies (%)			
0 Survivors	17/72 (24)	34/70 (49)	
1 Survivor	29/72 (40)	18/70 (26)	
2 Survivors	26/72 (36)	18/70 (26)	
At least 1 survivor	55/72 (76)	36/70 (51)	0.002
Quintessence stage 1 or 2*	32/37 (86)	21/36 (58)	0.007
Quintessence stage 3 or 4*	23/35 (66)	15/34 (44)	0.07
Gestational age at delivery — wk			0.004
Median	33.3	29.0	
Interquartile range	26.1–35.6	21.6–33.3	
Gestational age at delivery — no. of pregnancies (%)			0.005†
<24 wk	12 (17)	4 (12)	
24 to <27 wk	9 (12)	22 (31)	
28 to 31 wk	9 (12)	18 (26)	
32 to <33 wk	9 (12)	7 (10)	
34 to 35 wk	17 (24)	11 (16)	
≥36 wk	16 (22)	4 (6)	
Cesarean section — no./total no. of pregnancies	34/60 (57)	34/49 (69)	0.17

考察

- レーザー治療群は、周産期および、生後6ヶ月までの期間の一児生存率が高く、主要神経合併症の合併率が低かった。
- レーザー治療群は、さほどではないが、治療7日以内の妊娠中断が高率であった。胎盤血管の損傷が原因かもしれない。

考察

- 羊水除去群では新生児死亡率が高率であった。出産時期がレーザー治療群より早期であることが関連していると考えられる。

考察

中間解析について

- 中間解析では評価項目を
“周産期(つまり生後28日まで)一児生存率”
↓
“一児でもNICUを退院した双胎の一児生存率”
として評価したが、この評価のほうがより周産期死亡率に関連した評価といえる。生後28日の時点でNICU入院中の生存児がいる。

考察

Quinteroのステージングについて

- Quinteroのステージング評価では、いままで StageⅢおよびⅣに有効と考えられていたレーザー治療が、Stage I およびⅡにおいても高い生存率を示した。

考察

本研究の制限 (limitation)

- 胎盤位置の違いで群間差がある:
- 胎盤位置の差異というサブグループを多変量解析すると、群間差は有意ではなかった。
- 周産期管理が標準化していない:
- 周産期施設の差は大きくなく、治療にあたる新生児科医は介入治療を十分に把握している。また、評価の新生児科医の盲検化は保たれている。

Quintero stage of the Study

	Laser	Amnio-reduction	Total
Stage1 (abnormal amniotic fluid levels alone)	6(8)	5(7)	12(8)
Stage2 (collapsed bladder)	31(43)	31(44)	62(44)
Stage3 (abnormal Doppler Flow)	34(47)	33(47)	67(47)
Stage4 (hydrops)	1(1)	1(1)	2(1)
	72	70	142

Location of placenta

Survivors	Laser	Amnio-reduction
Anterior	30	40
0	4	21
1,2	26	19
Posterior	42	30
0	13	13
1,2	29	17

Procedures and complication

	Laser (n=72)	Amnio-reduction (n=70)
Pregnancy Loss	12	8
Pregnancy Loss (7d within procedure)	8	2
Intrauterine death (7d within procedure)	16/138	9/136

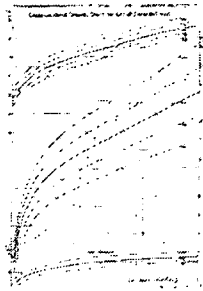
Intrauterine death

	Laser	Amnio-reduction
Intrauterine death	27	29
1 death	23/144	19/140
2 death	4/144	10/140
Death before procedure	2/144	2/140
Death within 7days after procedure	16/138	9/136

Quintero and Outcome

Survival at 6mo	Laser	Amnio-reduction
0	17	34
1	29	18
2	26	18
1+2	55	36
Quintero 1,2	32 (/37=86%)	21 (/36=58%)
Quintero 3,4	23 (/35=66%)	15 (/34=44%)

臨床研究 「体重増加不良failure to thrive」



2007.5.18
 国立成育医療センター
 総合診療部 客員研究員

聖バルナバ病院 小児科
 太田秀紀

はじめに

- 乳幼児の体重増加の経過は成長・発達面はもちろん、心身ともに健康な状態であるか否かの重要な指標である。
- 乳幼児健診においても体重増加は最重要チェック項目であり、総合診療部外来では年間30-50例程度の紹介患者がいる
- 母親を代表とする家族の不安も強く、児への対応に苦慮する。
- FTTの原因は多岐にわたり、治療・介入方法も様々であることから小児科医にとっても悩ましい症候である。

FTT 現状

- 総合診療部外来
 2004年10月～2006年3月までの統計

「FTTを主訴に来院、医師がFTTを指摘」したケース： 55例

器質的疾患のない(non organic FTT)ケース： 45例(81.1%)

うち入院加療を要したケース： 12例(26.7%)

- 1-2人/月は新患として受診あり
- non organic FTTが大部分
- Non organicであっても入院加療を要する場合がある

FTT 現状

- 厚生労働省「平成17年度乳幼児栄養調査」

授乳時期に困ったこと：

- 1位.母乳が不足気味 32.2%
- 2位.母乳がでない 15.5%
- 3位.外出の際に授乳できる場所がない 14.7%
- 4位.赤ちゃんがミルクを飲むのを嫌がる 11.4%
- 5位.母親の健康状態 9.6%
- 6位.赤ちゃんの体重の増えがよくない 9.4%
- 7位.赤ちゃんが母乳を飲むのを嫌がる 8.4%

FTT 現状

- 厚生労働省「平成17年度乳幼児栄養調査」

授乳時期に困ったこと：

- 1位.母乳が不足気味 32.2%
- 2位.母乳がでない 15.5%
- 3位.外出の際に授乳できる場所がない 14.7%
- 4位.赤ちゃんがミルクを飲むのを嫌がる 11.4%
- 5位.母親の健康状態 9.6%
- 6位.赤ちゃんの体重の増えがよくない 9.4%
- 7位.赤ちゃんが母乳を飲むのを嫌がる 8.4%

FTT 現状

- 厚生労働省「平成17年度乳幼児栄養調査」

授乳時期に困ったこと：

- 1位.母乳が不足気味 32.2%
- 2位.母乳がでない 15.5%
- 3位.外出の際に授乳できる場所がない 14.7%
- 4位.赤ちゃんがミルクを飲むのを嫌がる 11.4%
- 5位.母親の健康状態 9.6%
- 6位.赤ちゃんの体重の増えがよくない 9.4%
- 7位.赤ちゃんが母乳を飲むのを嫌がる 8.4%

FTT 現状

○厚生労働省「平成17年度乳幼児栄養調査」

授乳時期に困ったこと:

- 1位.母乳が不足気味 32.2%
- 2位.母乳がでない 15.5%
- 3位.外出の際に授乳できる場所がない 14.7%
- 4位.赤ちゃんがミルクを飲むのを嫌がる 11.4%
- 5位.母親の健康状態 9.6%
- 6位.赤ちゃんの体重の増えがよくない 9.4%
- 7位.赤ちゃんが母乳を飲むのを嫌がる 8.4%

→FTT:母親の悩みは深く、ニーズは大きい

FTT 問題点

○問題点① FTTの明確な定義がない

FTTとは？（定義）

Box 1: Anthropometric criteria of failure to thrive

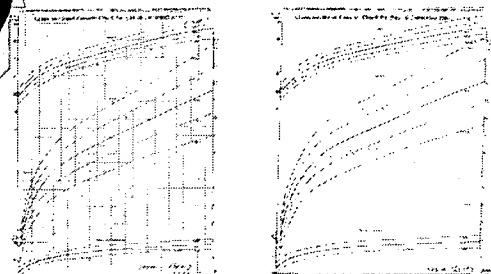
- Weight <75% of median weight for chronological age (Gomez criterion)
- Weight <80% of median weight for length (Waterburton)
- Body mass index for chronological age <5th centile
- Weight for chronological age <5th centile
- Length for chronological age <5th centile
- Weight deceleration crossing more than two major centile lines; centile lines used: 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 from birth until weight within the given age group
- Conditional weight gain <lowest 5% adjusted for regression towards the mean from birth until weight within the given age group

Failure to thrive: the prevalence and concurrence of anthropometric criteria in a general infant population

E M Green, J Pearson, A H Beaumont, E Dale, T Langman and C M Wright
Arch Dis Child 2002; 87: 108-114. Original published online 03 Mar 2002
doi:10.1136/adc.2002.046221

- 明確な定義はない
- 「乳幼児期のその年齢において期待される体重増加がみられない、あるいは体重減少が認められるといった状態を指す。」
- 過去の文献では様々な基準が設けられている
- いずれにせよ成長曲線をどう読むかが重要

FTT児の成長曲線



問題点① FTTの明確な定義がない

- 国内外の文献ではFTTの定義について明確なものは少なく、ばらつきが大きい。
- SGA児の評価や、もともと小さな経過で推移している場合の評価は難しい。
- 成長曲線では軽症と思われるFTTでも臨床的には社会的問題などによって長期フォローが必要な場合がある。
- どの程度の体重減少あるいは増加不良が「介入すべきFTT」なのか？

○問題点② 原因が複雑で把握しにくい

○ 問題点④ 長期的予後について

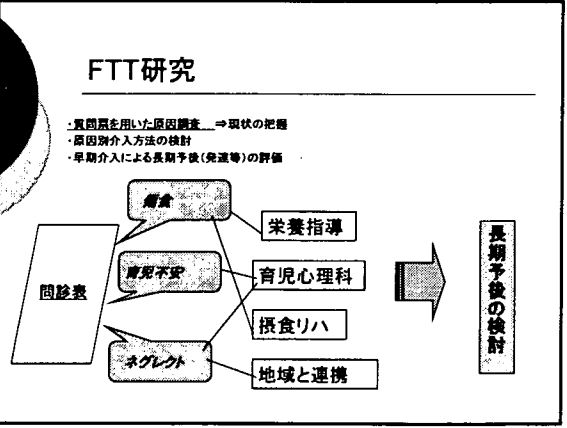
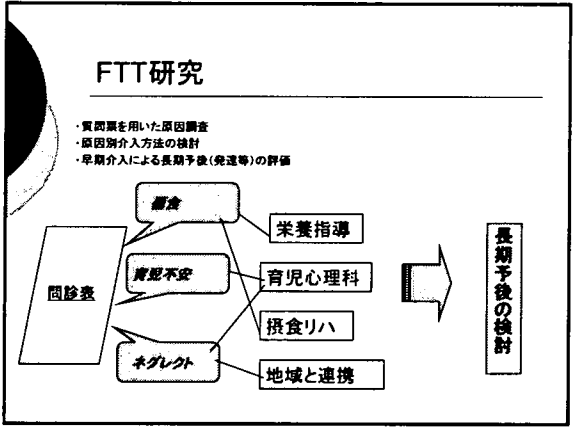
FTT予後

SIGNALS
 Why is the long term outcome for children who had a brief episode of failure to thrive?
 A Child Hope

- **Growth**
 既存の全ての報告でFTT児はそうでない児と比べ体重は軽く、身長は低かった。
- **Psychomotordevelopment**
 学習障害の発症率が高まるとの報告
 対象群と比較しやIQ値が落ちる可能性
- **Behavior**
 学校内での問題行動の割合増加の報告

問題点③ 長期的予後について

- 学童期以降も低身長・低体重のリスクが高まるといえる
- 将来の精神運動発達遅滞・学習障害・行動異常などのリスクが高まる、あるいは予測因子といえる可能性
- 早期介入で上記が避けられる可能性



Non organic FTTの原因

- 2004年～2006年の成育医療センター総合診療部外来症例の解析結果(資料1)

原因を分類すると・・・

- ・児の“食べない”キャラクター
- ・母親の問題
- ・その他の療育環境

Non organic FTTの原因(仮説)

○ 過去の症例より原因を分類すると…

①児の“食べない”キャラクター

- ・哺乳力低下
- ・食に興味がない
- ・行動異常(じっとできない)

②母親の問題

- ・栄養、食に関する間違った知識・認識不足
- ・育児不安・疲労
- ・性格

③その他の療育環境

- ・育児サポートの不足
- ・父親の役割
- ・ネグレクト・虐待

Non organic FTTの原因(仮説)

○ ①～③のうちの単独あるいは複合した問題が乳児期のnon organic FTTの原因である。

○ ただ、①、②、③それぞれに小項目が作れる→よりFTTのリスク因子といえるものがあるのか？

(例:③環境因子の中でも「父親のサポートがない」のはFTTハイリスクである、など)

○ 原因が分類できれば、その後の治療方針(介入方法)もほぼ決まる。

質問票を用いた体重増加不良児の特性および療育環境の調査

○ 目的

質問票を用いて器質的疾患をもたないFTT(non organic FTT)児の特性と療育環境の傾向を明らかにする

○ 基本デザイン

外来にて質問票を直接手渡しし、自記式記載法で回収し解析を行う。

○ 対象

・FTT群:
国立成育医療センター総合診療部FTT外来を初回受診となった1歳以下の児

・非FTT群:
世田谷区内の小児科開業医あるいは保健所で乳幼児健診(3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、12ヶ月)を受診した1歳以下の児。

○ 研究期間・目標症例数:

研究開始から1年間でFTT群:目標30例
非FTT群:目標120例(3ヶ月30例、6ヶ月30例、9ヶ月30例、12ヶ月30例)

評価手法:質問票調査

○ 質問票は資料2を用いる。(※今後更に改定予定)

既存の文献で質問票を用いたとされるものはあるが、質問票の具体的呈示がされているものはなく、またこの分野でのgold standardと呼べるものも存在しないため、新規作成することとした。

・過去のFTT症例の原因分類を資料2のように解析した結果、問題点は①「児自身の“食べない”特性」
②「療育者(母)の問題」
③「その他、環境因子」に大別できるという仮説。

・大項目のそれぞれについての具体的事例を小項目に分類し、各項目に対応する質問を用意した。(資料3)

質問項目 一覧

①文の整理

1. 確認
 - 出てくつない A-8
 - 出てくつない A-7, A-10
 - 出てくつない A-9
2. 主要(成長曲)
 - 成長曲がない B-9, B-12
 - 成長曲 B-12
3. 実行時の異常
 - 異常な異常: ことわり B-16
 - 異常 B-17
4. 母子関係の悪化
 - 母子関係悪化(虐待) F-1, F-2

②文の整理

1. 年齢、性別に関する事項
 - 出生時期 B-1, B-2, B-3
 - 胎月 A-21(産後), A-22(人工乳), A-4(a)(母乳量の内訳) B-5, B-6, B-4, B-6
 - 出生時期の年齢(産後の期間) B-5 (産後の期間) B-13, 14
2. 年齢、性別の年齢
 - 年齢の年齢、性別の年齢 B-9, B-10
 - 年齢 B-11

③、精神科医

- 産後 C-6, D-3
- 不安定
- つづ D-3
- 精神科医の既往 F-6
- 治療
- 育児全般のことわり
- 働いているかどうか D-7
- 食事内容のことわり

④文の整理

1. 文脈から成長曲の整理
 - 2-3, 4-5(年齢)の内容について
2. 育児サポートの子
 - 育児サポート: 育児サポート C-1, C-2
 - その他の育児サポートの既往 D-4, D-6, D-7, D-9
 - 育児サポートの既往 D-5, D-6
 - 育児サポートの既往 C-4
 - 地域での育児の既往: 感受 F-4, F-5, F-6
 - 育児サポート C-3, C-5
 - 育児サポート B-2, B-4, C-5, C-8, D-2
 - 育児サポート D-4, D-8
 - 育児サポート C-7

質問票作成の過程

- 総合診療部FTT外来メンバーで質問票の草案を作成。臨床研究センターFTT勉強会で過去の当院でのFTT症例の成長曲線・臨床経過を解析し改訂を行った。
- 成育医療センター 職員官舎内の母親6名を対象に自由回答式質問票による予備調査を行い、質問内容の検討を行った。(ボリューム、回答時間、感想、質問項目のリストアップなど)
- 栄養部、こころの診療部など関連部門の担当者とも協議

FTTの定義についての検討

- FTTの定義
 - 国内外の文献ではFTTの定義について明確なものは少なく、ばらつきが大きい。
 - FTT診断時期のピークが生後6.7ヶ月頃で、1歳未満で診断されるケースはnon organic FTT症例の83.3%であった。(当院)
 - 当院の過去のFTT児の成長曲線を解析した結果、-1SD未満の体重変化の症例では医療的介入の必要性がなく、-1SD以上の体重変化を認める場合に継続的なフォローが必要であった。
- 以上より、本研究におけるFTT児の定義は「1歳までに成長曲線において-1SD以上の体重変化を認めたもの」とする。
- ※SGA児の場合、生後1ヶ月の重化をカウントしない
- ※meanより上の曲線上でSD値が1SD以上変動した症例は含めない

研究の手順

- FTT群:
 - 初回外来終了時に担当医より母親に質問票を直接手渡しする。(年齢、性別、初診時計測値を担当医が記載)
 - ↓
 - 母親自身に記載してもらう
 - ↓
 - 次回外来時に担当医が回収する
- 非FTT群:
 - 検診前に担当医または看護婦より母親に質問票を直接手渡しする。
 - ↓
 - 外来で母親自身に記載してもらう
 - ↓
 - 当日担当医または看護婦が回収する。

解析手法

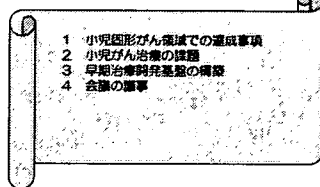
- FTT群、非FTT群それぞれの回答内容の群間比較を行う

今後の予定

- 非FTT群の設定
- 成育医療懇話会(5/26)、世田谷区医師会の集会で説明会を実施
- 倫理委員会へ提出(6月)
- 実施施設決定後に調査開始予定

再発小児がんプロジェクト

— 小児がん治療の課題とTI療法開発の経緯 —



日本の小児固形がん領域で近年達成されたこと

- 疾患ごとに、1st lineを検討する環境構築は進んだ
- 1st lineで検討中の標準的治療レジメンの普及が進んだ
- 標準的治療に使用する薬剤の、適応外使用が解消された
- 医師主導試験により、比較的新しい薬剤の適応にも可能性をつないだ

小児がん治療の課題

(世界共通)

課題 1 長期生存者の晩期合併症コントロール

米国では調査がすすむ。日本でも科研費がつく

課題 2 予後不良・再発例に対する治療開発

予後不良例に関しては臨床研究の中心

再発例については新規薬剤の後期開発対象

課題 2' 思春期・青年期 (AYA) 患者の治療

(日本固有)

課題 3 系統的な治療開発 (phase I/II) 基盤がない

再発例の標準治療検討および早期開発を行う試験基盤なし

課題 4 患者管理法 (特に血球減少期) の検討が少ない

早期治療開発基盤の構築

- 欧米でもphase I/II段階の薬剤の開発
- 欧米では後期phase IIに入っている薬剤・レジメンの最適化への貢献
- 戦略的な薬剤承認獲得

以上を目的に、

早期治療開発基盤を本試験とイリノテカン試験を利用して試験ネットワークを構築

(1st lineの試験は対象外。個々の疾患グループに任せる)

(必ず毎年1課題は医師主導試験もしくは厚生労働科研を獲得)

そこで、今日の議事は

- はじめに+TI療法の簡単な概略
- TI療法に関する会議
 - TI療法試験の今後のスケジュール
 - TI療法試験概略
 - TI療法試験における問題点の検討
- 新規治療検討への提言
 - Binorelbineについて
 - グリーベックについて
 - その他の提案 (alimta, avastin, irressaなど)
- 今後の会議について
 - 議長施設。調整業務など

再発例に対する標準治療開発

—トポテカン選択の簡単な理由—

現状①: 日本での小児固形がんに標準治療薬以外の薬を用いた試験は「イリノテカン医師主導試験」以外はない。

現状②: 疾患によらず、再発例に対して、世界的に標準治療の検討は少ない

目標: 2nd lineの日本での開発環境の構築

+ 現在保険適応外の薬剤に対して「2課長通知」を使った適応外申請

薬剤適定: 世界的に有用性が確立しつつあり、今後の実地臨床(1st lineでなくても)、必ず使用することになる薬剤をtargetとした。……topotecan

試験環境: ・試験実施可能施設を中心に行う(拡張予定)

・公的資金で実施

・成育Cの臨床研究センターもデータセンターとしてinvolveする。

トポテカン+イホマイド併用療法 第I/II相試験

目的: 疾患を問わず、最も使用されるE療法(イホマイド+エトポシド)とCycloTopo(エンドキサン+トポテカン)に対して、開発するT(トポテカン+イホマイド)療法が有用な場合、ランダム化第II相試験をおこなうことで、再発例での治療選択に資する。また、初発時標準治療の候補レジメンの選定も目的とする。前段階としてT療法の第I/II相試験を行う。

・第I相部分: CycloTopoを利用し、エンドキサンに対するcounter doseを目標に用量を4レベルのみで設定

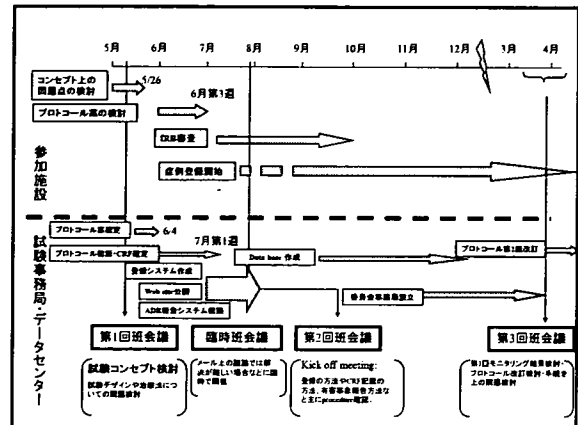
・第II相部分: 「4コースの完遂割合」をエンドポイント

- ① 安全性も評価
- ② 小児がん早期試験の効果判定では重度をもつ「増悪をきたさない」を直接評価

予定登録数と研究期間

予定登録数: 35例(第I相: 12~20例、第II相: 推奨用量で約20例の追加)

研究期間: 登録期間3年(I相1.5年)、追跡期間1年、総研究期間4年



Topotecan + ifosfamide p/II 概略

試験目標

- 2nd line(再発例)レジメンの開発
- 新規薬品の2課長通知(3項目)による適応外申請の基礎資料とする

有望な新規薬剤を含む多剤併用レジメンの開発対象
○世界的には後期phaseII以上の検討が終了している適応外薬品
.....topotecan

Topotecanの開発の現状

- 小児固形がんでは、疾患を問わず、CYと併用する regimenで、2nd line regimenの標準に近い薬
- FDAでは(他の薬剤と同様)試験設定の時のみ使用できるという許可薬。EMAでも未承認。
- 1st lineとしては検討中。IRS-VではVACとVAC+VTCでは優越性を証明できなかった(personal communication)
- 他の新規薬剤との早期検討およびradiosensitizerとしての検討
- 今でも小児関係で10以上のtrialが進行中
- 最も開発が盛んな領域は婦人科癌

Topotecanの特徴

- Topoisomerase II阻害薬
- Clearanceがよく(300ml/min/m²)、活性物質は半日でほぼwash out
- 中枢神経移行がよい(ITのphaseII終了、phaseII中)
- 下痢、出血性膀胱炎はなく、血液毒性のみが中心
- Radiosensitizerとしても有望(radiationとの併用が脳腫瘍で盛ん)

Topotecan単剤の有効性

- 単剤のphaseII(主なもの)

試験番号	試験名	薬剤	対象疾患	併用薬剤	研究主体
1	30分投与(固定) + Topo 250mg/m ² (2日)	Evermic	111	患者本人	PCG
2	1時間投与(固定) + Topo 250mg/m ² (2日)	再発固形がん	283	再発固形がん	CCO
4	30分投与(固定) + Topo 250mg/m ² (2日)	再発固形がん	28	再発固形がん	CCO
5	30分投与(固定) + Topo 250mg/m ² (2日)	再発固形がん	28	再発固形がん	CCO

単剤の奏効は良くない。

Topotecanの併用療法

- 併用で相加・相乗効果を認める薬剤

アルキル化剤、白金製剤、Topo阻害剤 (sequential useのみ)

- 成人領域では白金製剤との併用がgold

○ 白金製剤の開発は早かった。アルキル化剤で最も有望であったIFOは成人固形がんに対して(特に、婦人科がん、小細胞肺癌)で1990年代後半から検討。

- 血液毒性が強く、治療関連死が出現したため、予後が悪く、riskの比重が大きい成人癌では(他の薬剤もあるため)開発中止。
- 小児がんでは、少量のCYと併用することでIFOを避けて開発開始(白金製剤よりも軟部肉腫・小児固形がんではアルキル化剤の方が単剤の効果が高いのが一般であるという背景から)

Topotecanの併用薬

- 後期phaseII(各疾患ごとの検討)以上:

○ CY(cycloTopo: Topo 0.75mg/m² iv + CY 250mg/m² iv × 5日)

- phaseIIまで:

- Oral Topo + CY oral (palliation, 脳腫瘍)
- CY + etoposide (再発neuro)
- etoposide (再発neuro)
- adriamycin+VCR (再発neuro)

- phaseIまで

- Carboplatin (再発固形がん+標準のない予後不良がん初発)
 - 独で再発EwingにphaseIIが進行中?
- CDDP (再発固形がん)

開発が避けられたIFOをのぞき、アルキル化剤、topo阻害剤、白金製剤のうち、単剤の有効性が高い薬剤はほぼ検討されている

Topotecan 併用療法の有効性

- 併用のphaseII (windowは除く)

試験番号	試験名	併用薬剤	対象疾患	併用薬剤	研究主体
1	phaseII	Topo 250mg/m ² iv + CY 250mg/m ² iv × 5日 (2日)	再発固形がん	患者本人	PCG
2	phaseII	Topo 100mg/m ² iv + CY 100mg/m ² iv × 5日 (2日)	再発固形がん	再発固形がん	CCO
3	phaseII	Topo 100mg/m ² iv + CY 100mg/m ² iv × 5日 (2日)	再発固形がん	再発固形がん	CCO
4	phaseII	Topo 100mg/m ² iv + CY 100mg/m ² iv × 5日 (2日)	再発固形がん	再発固形がん	CCO

- 少なくともPOGIによるCycloTopoのPIIではIFO、CYの使用歴とresponseには関係はなさそう。

TI療法のprofile

- 成人でのTI療法の報告

試験番号	併用薬剤	対象疾患	併用薬剤	研究主体
phaseII	Topo 100mg/m ² iv + CY 100mg/m ² iv × 5日 (2日)	再発固形がん	再発固形がん	CCO
phaseII	Topo 100mg/m ² iv + CY 100mg/m ² iv × 5日 (2日)	再発固形がん	再発固形がん	CCO
phaseII	Topo 100mg/m ² iv + CY 100mg/m ² iv × 5日 (2日)	再発固形がん	再発固形がん	CCO

TI療法の対象

- 目的から、再発固形がん
- 毒性も低くない多剤併用療法の対象
- 他の薬剤では1st lineでの検討もあり
- 「heavily treated」を対象に開発した治療は、初回再発例など「not heavily treated」では用量などが最適とはいえないとされる

Evidence 1: (meta-analysis) heavily treatedとそうでない場合のMTDIに1レベル以上の差があることが示唆

Evidence 2: (meta-analysis) で小児と成人でMTDIには差がないか、むしろ小児の方が少量となる場合もある。違いの要因としてもっと大きいのは治療歴

つまり・・・

無増悪生存期間の延長(長期生存で20-30%)を治療目標とする「再発」小児がん症例が対象

= 1st line治療中の増悪や初回再発例

適格相違ではこれを既治療歴(コース数)と薬剤(造血能で表現)