

厚生労働科学研究費補助金
医療技術実用化総合研究事業

科学的根拠に基づく胎児治療法の
臨床応用に関する研究

(H19-臨床試験-一般-009)

平成 19 年度 総括研究報告書

主任研究者 左合 治彦

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

| | |
|---|-----|
| I. 総括研究報告 | |
| 科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究 ----- | 1 |
| 左合治彦、池田智明、伊藤裕司、岡明、村越毅、中田雅彦、 室月淳、高橋雄一郎、北野良博、前野泰樹 | |
| II. 分担研究報告 | |
| 1. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した 双胎児間輸血症候群の予後調査に関する研究 ----- | 10 |
| 左合治彦、伊藤裕司、村越毅、中田雅彦、高橋雄一郎 | |
| 2. 双胎間輸血症候群における胎児レーザー治療後の 神経学的後遺症に関する研究 ----- | 20 |
| 伊藤裕司、岡明 | |
| 3. 重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術に関する研究 ----- | 24 |
| 左合治彦、伊藤裕司、高橋雄一郎、室月淳、村越毅、中田雅彦、北野良博 | |
| 4. 胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療に関する研究 ----- | 30 |
| 池田智明、前野泰樹 (資料) 胎児頻脈性不整脈の全国調査結果 | |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- | 37 |
| IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- | 38 |
| V. 資料 | |
| 1. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した双胎間輸血症候群の予後調査 | |
| 1) 実施計画書 ----- | 71 |
| 2) 症例調査書 ----- | 90 |
| 2. 重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術臨床使用確認試験 | |
| 1) 実施計画書 ----- | 100 |
| 2) 説明文書・同意書 ----- | 163 |
| 3) 症例登録票 ----- | 185 |
| 4) 症例調査書 ----- | 186 |

厚生労働科学研究費補助金

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
総括研究報告書

科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究
(H19-臨床試験-一般-009)

主任研究者 左合治彦 国立成育医療センター周産期診療部胎児診療科 医長

研究要旨

研究目的：胎児治療の歴史は新しく、欧米主導で行なわれてきた。治療法として期待され実施されている3つの胎児疾患〔双胎間輸血症候群（TTTS）、胎児胸水、胎児頻脈性不整脈：後2者は医療機器、薬剤が適応外使用〕に対する胎児治療法の有効性・安全性を評価して、3つの胎児治療法を臨床的に確立することを目的とする。

研究方法：1) TTTS に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（レーザー手術）は、予後調査と頭部 MRI 検査による神経学的後遺症の研究を行った。予後に関する調査研究プロトコルを作成して、レーザー手術を施行し、分娩に至った181例の横断的調査研究を実施した。2) 胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術は、臨床的な使用確認試験の実施計画を申請し、多施設共同臨床試験のプロトコルを作成した。3) 胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与は、3年間の治療実態をアンケート調査し、また関連する文献を調査した。

結果と考察：1) TTTS に対するレーザー手術：日本におけるレーザー手術施行例181例の精度の高い治療成績が明らかとなった。少なくとも1児生存割合（生後28日）90.1%と児の生存率は高く、生存児の9割は正常な神経発達で神経後遺症がなく、レーザー手術の有効性が確認された。日本のレーザー手術の治療成績は欧州の成績に優るとも劣らぬものであり、レーザー手術がTTTSの第一選択治療法として実行可能であることが示された。2) 胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術：重症胎児胸水に対するバスケットカテーテルを用いたシャント術の有効性と安全性を確認する試験設定での研究実施の準備が整った。

「臨床的な使用確認試験」であり、バスケットカテーテルの薬事法承認ならびに胸腔-羊水腔シャント術が標準的治療として認定されるための貴重な情報となる。胸腔-羊水腔シャント術の介入試験であり、世界でも初めてである。3) 胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与：全国調査から、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の現状把握がなされた。単剤・多剤併用治療の選択、治療中止の基準は各施設で異なっており、統一した治療プロトコルの作成が必要である。

結論：TTTS に対するレーザー手術は有効性が確認され、日本においても標準的治療として実行可能であることが示された。重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術は、多施設共同の臨床確認試験実施の準備が整い、症例登録を開始する。胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与は、日本の胎児治療の現状を把握した。

分担研究者

池田智明

国立循環器病センター周産期科部長

伊藤裕司

国立成育医療センター周産期診療部

新生児科医長

岡 明

東京大学大学院医学系研究科

小児医学講座准教授

村越毅

聖隷浜松病院

総合周産期母子医療センター部長

中田雅彦

山口大学医学部附属病院

周産母子センター准教授

室月淳

東北大学医学部附属病院産婦人科准教授

高橋雄一郎

国立病院機構長良医療センター産科医員

北野良博

埼玉県立こども医療センター

小児外科科長

前野泰樹

久留米大学小児科

総合周産期母子医療センター講師

A. 研究目的

近年の出生前診断技術の進歩により多くの胎児疾患が出生前に診断されるようになってきた。疾患を胎児期に治療することができれば理想的であり、少子化が深刻な日本において、胎児治療は厚生労働行政の重要な課題である。胎児治療対象となる疾患は限られており、治療法として期待され実施されている疾患には双胎間輸血症候群

(TTTS)、胎児胸水、胎児頻脈性不整脈がある。これらの疾患に対する胎児治療法は欧米では受け入れられているが、根拠となるエビデンスは乏しい。また日本では、使用する薬剤や医療機器（シャントカテーテル）は対象が胎児の場合は適応外の用法となり、臨床応用の妨げとなってきた。そこで胎児治療法の有効性及び安全性の確認が必要であり、臨床試験によるエビデンスの確立が求められている。科学的根拠に基づいて、胎児治療法を実用化して臨床応用することは国民保健医療の急務である。

胎児治療の歴史は新しく、欧米主導で行なわれてきた。TTTS に対する胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術（レーザー手術）、胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術、胎児頻脈性不整脈に対する抗不整脈剤投与は有用性があると思われるが、報告はほとんどが症例集積研究で、介入試験はほとんどない。TTTS に対するレーザー凝固術は、最近、欧州において多施設共同による臨床試験が行われ、臨床応用可能であることが示された。日本では学会による胎児治療例の登録が試みられたが、治療法の評価には至っていない。

治療法として期待され実施されている3つの胎児疾患（TTTS、胎児胸水、胎児頻脈性不整脈：後2者は医療機器、薬剤が適応外使用）に対する胎児治療法の有効性・安全性を評価して、3つの胎児治療法を臨床的に確立することを目的とする。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加

を得た。また、支援機構として国立成育医療センター臨床研究センター、またNPO日本臨床研究支援ユニット、スタットコム（株）とプロトコール作成、統計解析、データマネージメントの業務委託を行った。

【研究協力者】

河本博（国立成育医療センター臨床研究センター・都立駒込病院小児科）、長谷川裕美（国立成育医療センター臨床研究センター）、斉藤真梨（東京大学疫学・生物統計学）、大橋靖雄（東京大学疫学・生物統計学）、林聡（国立成育医療センター胎児診療科）、難波由喜子（国立成育医療センター新生児科）、石井桂介（聖隷浜松病院周産期科）、濱田洋美（筑波大学産婦人科）

2. 研究方法

1) TTTSに対するレーザー手術

A. 予後調査に関する研究：レーザー手術は同一の適応基準、手術法により、主任・分担研究者の施設のみで行われている。レーザー手術後の予後に関する調査研究プロトコールを作成して、横断的調査研究を実施した。妊娠 26 週未満の TTTS stage I から IV の症例をレーザー手術の適応とし、2002 年 7 月から 2006 年 12 月までに 4 施設にてレーザー手術を施行し、分娩に至った 181 例を対象とした。

B. 神経学的後遺症に関する研究：頭部 MRI を施行して、レーザー手術後の児の神経学的予後の短期的評価を行った。TTTS に対して国立成育医療センターでレーザー手術を施行した双胎 42 組 84 児のうち生存している 58 名を対象とした。

2) 胎児胸水に対する胸腔一羊水腔シャント術

臨床的な使用確認試験の実施計画を申

請した。介入試験の臨床試験プロトコールを作成し、研究打ち合わせ・班会議で検討した。臨床試験実施予定施設は、主任・分担研究者の施設に、先進医療の承認を受けた施設（筑波大学、神奈川県立こども医療センター）を加えて 8 施設とした。

3) 胎児頻脈に対する抗不整脈剤投与

日本における治療実態を明らかにするために、全国 760 施設にアンケート用紙を配布し、web 上で回答を得た。調査期間は平成 16 年から 18 年の 3 年間とした。また治療プロトコール作成のため、関連する文献を調査した。

C. 研究結果

1) TTTS に対するレーザー手術

A. 予後調査に関する研究：181 例全例の調査は完了し、最終解析中であるが、粗解析により主な有効性アウトカムを得た。手術施行妊娠週数の平均は 21 週で、stage 3 と 4 で 3/4 を占めた。レーザー手術後の胎児生存率は 81.5%(295/362)、生後 28 日の新生児生存率は 76.8%(278/362)、生後 6 ヶ月の乳児生存率は 73.8%(267/362)、生後 6 ヶ月の神経後遺症のない乳児生存率は 64.9%(203/313)、生後 6 ヶ月生存乳児の神経後遺症のない割合は 89.4%であった。分娩週数の中間値は 33 週で、生後 28 日の少なくとも 1 児生存割合は 90.1%(163/181)で、生後 6 ヶ月の少なくとも 1 児生存割合は 87.3%(158/181)であった。

B. 神経学的後遺症に関する研究：生存児 58 名中、頭部 MRI 未施行の 1 名を除く 57 名について、画像評価を行った。43 名 (75%) は正常画像で、軽微な画像異常を

含めて 51 名 (89%) が、今後の正常な運動発達が見込まれた。

2) 胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術

臨床的な使用確認試験のプロトコールを作成し、修正を加えて確定した。対象は原発性胎児胸水あるいは肺分画症で、大量の胸水を認め、1 回の胸水穿刺吸引術が無効であった母体と胎児。2 回の再挿入は可能とし、両側胸水はそれぞれに行う。生後 28 日の生存が可能であった割合を主要評価項目として、予定登録数 20 例、登録期間 2 年、追跡期間 6 ヶ月、総研究期間 2.5 年間とした。平成 20 年 2 月に国立成育医療センターの倫理委員会審査・承認を受けた。他の試験実施予定施設では倫理委員会の審査中である。国立成育医療センター臨床研究センターでデータ管理体制を整備し、平成 20 年 4 月より症例登録開始予定である。

3) 胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与

胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療は、過去 3 年間 (平成 16-18) に 59 症例におこなわれており、ジギタリスを第一選択としていることが多かった。しかし、他剤 (ソタロール、フレカイニド) 選択を行う施設も見られ、単剤治療、多剤併用治療の選択、治療中止の基準は各施設で異なっていた。予後は おおむね良好で、約 90% で頻脈の改善を、80% に胎児水腫改善をみた。

巻末に「胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した双胎間輸血症候群の予後調査」の実施計画書、症例報告書と「重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術臨床使用確認試験」の実施計画書、説明同意書・同意書、症例登録票、症例報告書を資料として添付する。

D. 考察

1) TTTS に対するレーザー手術

レーザー手術を施行した TTTS の予後に関する横断的調査研究を実施し、日本におけるレーザー手術施行例 181 例の精度の高い治療成績が明らかになった。レーザー手術後の児の生存率は高く、日本のレーザー手術の治療成績は欧州の成績に優るとも劣らぬものであり、手術手技の習熟度も十分であると判断できた。また神経後遺症に関する研究では、生存児の 9 割は神経後遺症がなく正常な神経発達が望めることが、頭部 MRI 検査によって確認された。日本においても欧米の胎児治療の専門施設と同じく、レーザー手術が TTTS の第一選択治療法として実行可能であることが示された。

胎児治療における数少ない臨床試験である欧州 (Eurofoetus) の介入試験でレーザー手術の有用性は示されている。治療成績が先行研究より優っており (少なくとも同等以上であり)、日本におけるレーザー手術の有効性が確立できたといえる。本研究は観察研究であるが、日本において、胎児治療のエビデンスをはじめて確立したものである。

2) 胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術

重症胎児胸水に対するバスケットカテーテルを用いたシャント術の有効性と安全性を確認する試験設定での研究実施の準備が整った。胸腔—羊水腔シャント術は胎児胸水に対する標準的治療としてみなされているが、欧米を含め世界的にも試験設定での精度の高い情報はない。本研究は胸腔—羊水腔シャント術の介入試験であり、世界で

も初めてである。胸腔—羊水腔シャント術の有用性に関するエビデンスをはじめて確立する研究として期待される。

本研究は重症胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術の「臨床的な使用確認試験」であり、バスケットカテーテルの薬事法承認ならびに胸腔—羊水腔シャント術が標準的治療として認定されるための貴重な情報となる。

3) 胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与

今回の現状調査から、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の現状把握がなされたものの、どの治療法が有効か、安全かを評価するに十分な情報は得られず、エビデンス確立のために臨床試験の必要性をあらためて確認した。第一選択薬はジギタリスでよいが、単剤・多剤併用治療の選択、治療中止の基準は各施設で異なっており、統一した治療プロトコルの作成が必要である。小児循環器専門医のいない施設でも治療が行われている現状も明らかとなり、治療を行う体制の確立も今後の課題である。

4) 胎児治療の臨床試験

胎児治療に関する臨床試験は、世界的にも数例認められるのみで極めて少ない。日本においては本研究が初めての試みであり、研究の意義は大きい。胎児治療は、母体を介して胎児に治療を行うため、被検者は母体でありかつ胎児である。そのためプロトコル作成に関しては、併用薬剤、有害事象、評価項目などの点で、通常の臨床試験と異なる設定や工夫が求められる。また、胎児治療と妊娠・分娩管理は産科医が行うが、出生した児の管理は新生児科で行われる。したがって、産科と新生児科の密接な連携が不可欠である。胎児治療の臨床試験

は新しい試みであり、成人や小児を対象とした臨床試験とは異なる点も多い。プロトコルの作成や研究を実施するにあたっては、臨床試験の専門家を加えた胎児治療に特化した共同研究グループが必要である。

E. 結論

レーザー手術を施行した TTTS の予後に関する横断的調査研究と頭部 MRI による神経後遺症の研究を実施した。日本のレーザー手術の治療成績は欧州の成績に優るとも劣らぬものであり、TTTS に対するレーザー手術の有効性が日本においても確認され、レーザー手術は TTTS に対する標準的治療として実行可能であることが示された。

重症胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術の「臨床的な使用確認試験」を申請した。臨床試験の研究実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得た。データ管理体制を整備し、平成 20 年 4 月より症例登録を開始する予定である。

胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の全国調査と、海外文献の検討をおこなった。母体へのジギタリス投与は、有効と考えられているが、詳細な投与量、多剤併用等に関しては一定の方針を認めなかった。この結果をもとに来年度は臨床試験の準備を予定している。

F. 健康危険情報

該当する情報はない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Watanabe N, Ebina S: Prenatal diagnosis

- of chondrodysplasia punctata tibia-metacarpal type using multidetector CT and three-dimensional reconstruction. *Pediatr Radiol* 2007; 37:1151-1154.
- 2) Ishii K, Hayashi S, Nakata M, Murakoshi T, Sago H, Tanaka K. Ultrasound assessment prior to laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome for predicting intrauterine fetal demise after surgery in Japanese patients. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(2):149-54.
 - 3) Ono K, Kikuchi A, Miyashita S, Iwasawa Y, Miyachi K, Sunagawa S, Takagi K, Nakamura T, Sago H: Fetus with prenatally diagnosed posterior mediastinal lymphangioma: characteristic ultrasound and magnetic resonance imaging findings. *Congenit Anom* 2007 ;47(4):158-60.
 - 4) Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Matsuoka K, Sago H, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y: Anemia in a recipient twin unrelated to twin anemia-polycythemia sequence subsequent to sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2008;28:262-263
 - 5) 左合治彦 : 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術. *日本周産期・新生児誌* 2007; 43: 995-998.
 - 6) 左合治彦 : 妊娠中後期の胎児超音波診断. *日産婦神奈川地方部会誌* 2007; 43: 124-127.
 - 7) 左合治彦 : 胎児心疾患に対するインターベンション. *小児科診療* 2007; 39: 215-220.
 - 8) 左合治彦, 湯元康夫, 種元智洋, 林聡, 北川道弘 : 日常診療で発見されやすい胎児異常—出生後治療につながる疾患を中心に—. *産婦人科の実際* 2007,56:813-820.
 - 9) 左合治彦 : 産科超音波診断 胎児異常スクリーニングの手順. *臨床婦人科産科* 2007,61(8):1016-1023.
 - 10) 左合治彦, 林聡, 湊川靖之, 北川道弘, 名取道也 : 胎児の超音波診断. *Jpn J Med Ultrasonics* 2007,34(4):427-437.
 - 11) 左合治彦 : 泌尿器科疾患の出生前診断と胎児治療. *小児外科* 2007; 39: 876-880.
 - 12) 左合治彦 : 周産期における超音波診断. *日小放誌* 2008; 24: 18-23.
- ## 2.学会発表
- 1) Sago H, Hayashi S, Chiba T, Kitagawa M, Takahashi Y, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T : Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome in Japan. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
 - 2) Murakoshi T, Ishii K, Nakata M, Sago H, Hayashi S, Takahashi Y, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y: Validation of Quintero Stage 3 subclassification for twin-twin transfusion syndrome with or without visible bladder. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
 - 3) Nakata M, Murakoshi T, Sago H, Ishii K, Hayashi S, Murata M, Miwa I, Sumie M,

- Sugino N: Sequential laser coagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome: a new approach to prevent fetal demise of a donor. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
- 4) 左合治彦: 特別講演: 胎児治療と出生前診断 第7回関西出生前診断研究会 学術集会 神戸 2007. 3. 10
 - 5) 左合治彦: シンポジウム: 妊娠中期の胎児異常スクリーニング 胎児腹部疾患の超音波診断 日本超音波医学会 第80回学術集会 鹿児島 2007. 5. 19.
 - 6) 左合治彦: シンポジウム: 勃興しつつある新たな画像診断 周産期医療における超音波診断 第43回日本小児放射線学会 東京 2007. 7. 10
 - 7) 左合治彦: ワークショップ 一絨毛膜双胎の周産期管理 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 第43回日本周産期・新生児学会 東京 2007. 6. 16
 - 8) 左合治彦: シンポジウム: 胎児治療と倫理 胎児治療の現況 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19
 - 9) 左合治彦: ナイトセミナー: 成育医療 胎児治療の現状 第25回日本染色体遺伝子検査学会総会・学術集会 東京 2007. 11. 17
 - 10) 左合治彦: 特別講演: 胎児診断の現状 第25回日本こども病院神経外科医会 東京 2007. 11. 24
 - 11) 林 聡, 左合治彦, 湯元康夫, 井原規公, 種元智洋, 野矢三樹, 中村知夫, 伊藤裕司, 金 基成, 金子正英, 磯田貴義, 北川道弘, 名取道也: Twin-reversed arterial perfusion (TRAP) sequence のポンプ児に肺動脈弁狭窄を認めた1例 第13回日本胎児心臓病研究会学術集会 久留米 2007. 2. 10-11
 - 12) 加藤有美, 種元智洋, 左合治彦, 川上香織, 高橋宏典, 小澤伸晃, 久保隆彦, 北川道弘, 名取道也: 顕微受精後の二卵性一絨毛膜双胎の一例 第59回日本産婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
 - 13) 川上香織, 林 聡, 左合治彦, 塚原優己, 久保隆彦, 北川道弘, 名取道也: 一絨毛膜二羊 膜 (MD) 双胎の臨床経過と胎盤病理所見の検討 第59回日本産婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
 - 14) 石井桂介, 菊池 朗, 高桑好一, 田中憲一, 高橋雄一郎, 林 聡, 中田雅彦, 村越 毅, 左合治彦: TTTS における胎盤吻合血管の検討 (特に動脈動脈吻合の頻度について) 第59回日本産婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
 - 15) 林 聡, 左合治彦, 石井桂介, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 村越 毅, 千葉敏雄, 北川道弘, 名取道也: TTTS (TTTS) にてレーザー治療後の妊娠 32 週未満分娩例の検討 第59回日本産婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
 - 16) 村越 毅, 左合治彦, 林 聡, 中田雅彦, 石井桂介, 高橋雄一郎, 塩島 聡, 松下 充, 神農 隆,

- 成瀬寛夫, 鳥居裕一 : TTTS に対する胎盤鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術: 新生児合併症の検討 第 59 回日本産婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
- 17) 井原規公, 林 聡, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也 : 子宮内造血幹細胞移植により作成した 100% ドナーキメラマウスにおける GVHD 抑制に関する T 細胞の役割 第 59 回日本産婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
- 18) 湯本康夫, 左合治彦, 井原規公, 渡場孝弥, 林 聡, 北川道弘, 名取道也 : 胎児胸水に対する胎児治療の検討 第 59 回日本産婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
- 19) 渡場孝弥, 左合治彦, 林 聡, 井原規公, 渡邊典芳, 北川道弘, 名取道也 : ヘリカル CT を用いた胎児骨系統疾患の診断 59 回日本産婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
- 20) 石井桂介, 菊池朗, 高桑好一, 田中憲一, 高橋雄一郎, 林聡, 中田雅彦, 村越毅, 左合治彦. TTTS における胎盤吻合血管の検討 特に動脈動脈吻合の頻度について. 第 59 回日本産科婦人科学会 京都 2007. 4. 14-17
- 21) 鏡 雅代, 山澤一樹, 左合治彦, 柴崎 淳, 幸山洋子, 林谷美智子, 中田裕生 : 14 番染色体父性片親性ダイソミー (pUPD14) の臨床、遺伝子診断、発症機序について 第 43 回日本周産期・新生児医学会 東京 2007. 7. 8-10
- 22) 山口解冬, 齊藤 誠, 藤田正樹, 高橋重裕, 伊藤直樹, 塚本桂子, 中村知夫, 伊藤裕司, 左合治彦 : ステロイド治療を行った先天性乳糜の 3 例 第 43 回日本周産期・新生児医学会 東京 2007. 7. 8-10
- 23) 花井彩江, 高橋重裕, 伊藤裕司, 中村知夫, 左合治彦, 渡辺典子 : Meningeal melanocytoma による頭部巨大腫瘍の一例 第 43 回日本周産期・新生児医学会 東京 2007. 7. 8-10
- 24) 難波由喜子, 中村知夫, 伊藤裕司, 林 聡, 左合治彦, 北川道弘, 千葉敏雄 : TTTS に対する胎盤鏡下レーザー凝固術施行後 42 組の短期予後と頭部 MRI 第 43 回日本周産期・新生児医学会 東京 2007. 7. 8-10
- 25) 林 聡, 左合治彦, 湯元康夫, 種元智洋, 中村知夫, 伊藤裕司, 千葉敏雄, 北川道弘, 名取道也 : TTTS に対する胎盤鏡下レーザー凝固術の治療成績と合併症 第 43 回日本周産期・新生児医学会 東京 2007. 7. 8-10
- 26) 三浦裕美子, 左合治彦, 高橋宏典, 林 聡, 久保隆彦, 北川道弘, 名取道也 : 胎児上室性頻拍に対する胎児治療の 4 例 第 30 回日本産科婦人科 ME 学会 仙台 2007. 8. 25-26
- 27) 高橋宏典, 左合治彦, 林 聡, 三浦裕美子, 小沢伸晃, 三原喜美恵, 右田王介, 奥山虎之, 北川道弘 : トリソミー 9 モザイクの 3 症例 日

本人類遺伝学会第 52 回大会 東京
2007. 9. 12-15

- 28) 林 聡, 左合治彦, 神部友香理, 高橋宏典, 三浦裕美子, 中村知夫, 伊藤裕司, 中川 聡, 北野良博, 森川信行, 本名敏郎, 黒田達夫, 谷 千尋, 岡田良行, 北川道弘, 名取道也: 超重症横隔膜ヘルニアに対する出生後治療の限界と胎児治療の適応 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19-20
- 29) 高安 肇, 寺脇 幹, 本名敏郎, 黒田達夫, 森川信行, 田中秀明, 藤野明浩, 左合治彦, 林 聡, 伊藤裕司, 中村知夫, : 先天性横隔膜ヘルニア出生前診断例の中長期予後の検討 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19-20
- 30) 林 聡, 高橋宏典, 左合治彦, 三浦裕美子, 種元智洋, 伊藤裕司, 中村知夫, 中川 聡, 北野良博, 森川信行, 本名敏郎, 黒田達夫, 北川道弘, 名取道也: 胎児先天性横隔膜ヘルニアの予後指標としてのLung/Head ratio(LHR)の有用性について 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19-20
- 31) 高橋宏典, 林 聡, 左合治彦, 三浦裕美子, 種元智洋, 伊藤裕司, 中村知夫, 中川 聡, 北野良博, 高安 肇, 森川信行, 本名敏郎, 黒田達夫, 北川道弘, 名取道也: 肝拳上型先天性横隔膜ヘルニアの予後指標の検討 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19-20
- 32) 左合治彦, 林 聡, 藤田正樹, 田中秀明, 宮寄 浩, 遠山悟史, 松岡健太郎, 中村知夫, 伊藤裕司, 黒田達夫, 本名敏郎, 野坂俊介, 角倉弘行, 近藤陽一, 阪井裕一, 北川道弘, 名取道也: ラジオ波凝固による腫瘍血流遮断術を施行した胎児仙尾部奇形腫の1例 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19-20
- 33) 石井桂介, 村越 毅, 黒崎 亮, 平久進也, 松下 充, 神農 隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一, 林 聡, 左合治彦, 松岡健太郎: 胎児鏡下レーザー凝固術 (FLP) 後に受血児の中大脳動脈収縮期最高血流速度 (MCA-PSV) の持続的上昇を認めたが、Twin anemia polycythemia sequence では無かった2症例 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19-20
- 34) 三浦裕美子, 左合治彦, 高橋宏典, 林 聡, 中村知夫, 伊藤裕司, 北川道弘, 名取道也, 久保隆彦: 胎児胸水に対する胎児治療の検討 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19-20

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した双胎間輸血症候群の予後調査
に関する研究

| | | | |
|-------|-------|-----------------------|-----|
| 主任研究者 | 左合治彦 | 国立成育医療センター周産期診療部胎児診療科 | 医長 |
| 分担研究者 | 伊藤裕司 | 国立成育医療センター周産期診療部新生児科 | 医長 |
| 分担研究者 | 村越毅 | 聖隷浜松病院周産期科 | 部長 |
| 分担研究者 | 中田雅彦 | 山口大学医学部附属病院周産母子センター | 准教授 |
| 分担研究者 | 高橋雄一郎 | 国立病院機構長良医療センター産科 | 医員 |

研究要旨

双胎間輸血症候群（TTTS）は妊娠中期に発症した場合の予後は極めて不良で、羊水吸引術が施行されてきたが満足する成績が得られず、原因となる胎盤吻合血管を遮断する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（レーザー手術）が導入された。レーザー手術を施行したTTTSの予後に関する横断的観察研究を行い、レーザー手術の有効性と安全性について評価し、日本においてTTTSの第一選択治療法として実行可能かどうかを検討した。

レーザー手術後の予後に関する調査研究プロトコルを作成し、横断的調査研究を実施した。妊娠26週未満のTTTS stage IからIVの症例をレーザー手術の適応とした。2002年7月から2006年12月までに4施設にてレーザー手術を施行し、分娩に至った181例を対象とした。現在最終解析中であるが、粗解析により主な有効性アウトカムを得た。

レーザー手術後の胎児生存率は81.5%(295/362)、生後28日の新生児生存率は76.8%(278/362)、生後6ヶ月の乳児生存率は73.8%(267/362)、生後6ヶ月の神経後遺症のない乳児生存率は64.9%(203/313)であった。分娩週数の中間値は33週で、生後28日の少なくとも1児生存割合は90.1%(163/181)で、生後6ヶ月の少なくとも1児生存割合は87.3%(158/181)であった。

日本のレーザー手術の治療成績は欧州の成績に優るとも劣らぬものであり、手術手技の習熟度も十分であると判断でき、日本においても欧米の胎児治療の専門施設と同じく、レーザー手術がTTTSの第一選択治療法として実行可能であることが示された。また本研究は、日本において、胎児治療のエビデンスをはじめて確立したものである。

A. 研究目的

双胎間輸血症候群（TTTS）は、胎盤吻合血管により双胎間の慢性的な血流不均衡が生

じ引きおこされる病態で、一絨毛膜双胎（MD双胎）の約10-15%に発症するといわれている。羊水過少と羊水過多を同時に認め、

児の発育不全、心不全、脳神経障害、早産、子宮内死亡などを併発し、妊娠中期に発症した場合の予後は極めて不良である。治療法としては羊水過多に対する羊水吸引術が施行されてきたが満足する成績が得られなかった。そこで新しい治療法として、原因となる胎盤吻合血管を遮断する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(レーザー手術)が導入された。

TTTS に対するレーザー手術の治療評価に関する報告は少なくない。欧州では Eurofoetus による比較対照試験で、羊水吸引術に比べレーザー手術が有効であることが示された。その結果、欧米の胎児治療の専門施設ではレーザー手術は TTTS の第一選択治療法となっている。しかし、米国の比較対照試験ではレーザー手術の有用性を示すことができなかった。これはレーザー手術の治療成績が悪いため、手術手技の未熟によると考えられた。したがって、手術治療に関する臨床研究では、手術手技の習熟度が治療評価に大きな影響を与える。

本邦では TTTS に対するレーザー手術について、ケースシリーズを越える精度の研究報告はなされていない。そこでレーザー手術を施行した TTTS の予後に関する横断的観察研究を行い、レーザー手術の有効性と安全性について評価し、日本においてレーザー手術が TTTS の第一選択治療法として実行可能かどうかを検討することを目的とした。本邦でのレーザー手術の実施状況は、実施施設が数施設に限られており、治療適応、手術手技、術前術後の臨床評価は施設間で統一されている。また治療対象、治療法は欧米とほぼ同一である。介入試験の方が治療評価の精度は高いが、実行可能

性確認が目的であり、治療そのものの試験性は乏しいため、調査研究を行うことが適切と考えた。

B. 研究方法

1. 研究体制

本研究を実施するにあたって、前述の分担研究者に加え、以下の研究協力者の参加を得た。

[研究協力者]

河本博(国立成育医療センター臨床研究センター・都立駒込病院小児科)、長谷川裕美(国立成育医療センター臨床研究センター)、斉藤真梨(東京大学疫学・生物統計学)、林聡(国立成育医療センター胎児診療科)、難波由喜子(国立成育医療センター新生児科)、石井桂介(聖隷浜松病院周産期科)

2. 研究方法

レーザー手術を施行した TTTS の予後調査の研究実施計画書を立案し、作成した。研究打ち合わせと3回の班会議(分担1回、全体2回)で研究実施計画書を検討し、確定した。各施設の倫理委員会で研究実施計画の審査・承認を得た。平成20年1月に各施設へ症例報告書を送付し、回答を依頼した。

妊娠26週未満の TTTS stage I からIVの症例をレーザー手術の適応とした。レーザー手術は各施設の倫理委員会承認後、患者夫婦の同意を得て施行し、経皮的に胎児鏡を受血児羊水腔内に挿入して胎盤吻合血管をNd:YAGレーザーにてすべて凝固した。2002年7月から2006年12月までに4施設にてレーザー手術を施行し、分娩に至った181例を対象とした。

平成20年2月に各施設から症例報告書を

回収し、データ入力・処理を行い、調査結果を解析した。

研究実施施設

1. 国立成育医療センター
2. 聖隷浜松病院
3. 山口大学附属病院
4. 国立病院機構長良医療センター

C. 研究結果

レーザー手術を施行した TTTS の予後に関する調査研究プロトコルを作成して、横断的調査研究を実施した。データクリーニングが完了し、現在解析中である。最終解析結果は来年度の報告となるが、粗解析により背景と有効性アウトカムの一部を得た。

今回調査対象となった 181 例全例から症例調査票を回収できた。対象の背景を表 1 に示す。初産婦が半数以上で、手術施行妊娠週数の平均は 21 週であった。胎盤の位置は前壁、後壁がそれぞれ半数であった。Quintero stage による TTTS の進行度は、

stage 3 が約 6 割で、stage 3 と 4 で 3/4 を占めた。

レーザー手術後の母体死亡は無かった。予後調査によるレーザー手術の治療成績を表 2、表 3 に示す。181 例 362 胎児のうち、レーザー手術後、出生まで至ったのは 295 胎児で、胎児生存率は 81.5%であった。また生後 28 日に生存が確認できた新生児生存率は 76.8%で、生後 6 ヶ月に生存が確認できた乳児生存率は 73.8%であった。生後 6 ヶ月における神経後遺症のない乳児生存率は 64.9%で、生後 6 ヶ月の生存乳児における神経後遺症のない割合は 89.4%であった。分娩週数の中間値は 33 週で、生後 28 日に少なくとも 1 児が生存 (2 児生存または 1 児生存) していたのは 181 例中 163 例で 90.1%であった。同様に生後 6 ヶ月の少なくとも 1 児生存割合は 87.3%であった。

巻末に試験実施に用いた文書を資料として添付する。

1. 研究実施計画書
2. 症例報告書

表1 対象の背景

| | |
|----------------|------------|
| 年齢(才) | 31.0 ± 4.5 |
| 初産 | 101 (56%) |
| 妊娠週数(週) | 21.0 ± 2.6 |
| 胎盤位置 | |
| 前壁 | 88 (49%) |
| 後壁 | 93 (51%) |
| Quintero Stage | |
| Stage 1 | 14 (8%) |
| Stage 2 | 30 (17%) |
| Stage 3 | 113 (62%) |
| Stage 4 | 24 (13%) |

表2 治療成績 1

| | |
|-----------------|-----------------|
| 胎児生存率 | 81.5% (295/362) |
| 新生児生存率(生後28日) | 76.8% (278/362) |
| 乳児生存率(生後6ヶ月) | 73.8% (267/362) |
| 神経後遺症のない | |
| 乳児生存率(生後6ヶ月) | 64.9% (203/313) |
| 生存乳児における(生後6ヶ月) | |
| 神経後遺症のない割合 | 89.4% (203/227) |

表3 治療成績 2

| | |
|--------------------|-----------------|
| 分娩週数(週) | 32.9 |
| 少なくとも1児生存割合(生後28日) | 90.1% (163/181) |
| 少なくとも1児生存割合(生後6ヶ月) | 87.3% (158/181) |

表4 治療成績の日欧の比較

| 治療成績 | Eurofetus N=72 | 本研究 N=181 |
|------------------------|-------------------|---------------|
| Stage 3, 4 | 35/72 (48%) | 137/181 (76%) |
| 分娩週数 | 33 週 | 33 週 |
| 胎児生存率 | 81/144 (56%) | 295/362 (82%) |
| 少なくとも1児生存割合 (生後6ヶ月) | 55/72 (76%) | 158/181 (87%) |
| 神経後遺症のない | | |
| 乳児生存率(生後6ヶ月) | 75/144 (52%) | 182/296 (62%) |

Eurofetus: Senat et al. N Engl J Med 2004;351:136-44

D. 考察

レーザー手術を施行した TTTS の予後に関する横断的調査研究を実施した。プロトコルを作成し、臨床試験に準じた症例調査票を用い、データマネージメント、統計家による統計処理を行った。レーザー手術の実施は 4 施設で、また治療適応、手術手技、術前術後の臨床評価を施設間で統一していた。したがって、調査研究であるが、データの信頼性は高く、精度の高い研究といえる。現在最終解析中であるが、粗解析により主な有効性アウトカムが得られた。

レーザー手術後の少なくとも 1 児生存割合は、生後 28 日が 90.1% で、生後 6 ヶ月が 87.3% であった。また児の生存率は、生後 28 日が 76.8% で、生後 6 ヶ月が 73.4% であった。どちらも生後 28 日に比べ、生後 6 ヶ月は約 3% の低下にとどまっており、生存に関しては生後 28 日も生後 6 ヶ月もそれほど差がないことが示された。神経後遺症の有無については生後 28 日では判断できないので、生後 6 ヶ月で判断した。生後 6 ヶ月の神経後遺症のない乳児生存率は 64.9% であったが、生後 6 ヶ月の生存乳児における神経後遺症のない割合は 89.4% で、生存できれば 9 割は神経後遺症がないといえる。このように日本におけるレーザー手術施行例 181 例の精度の高い治療成績が明らかになった。

本研究から得た日本におけるレーザー手術の治療成績を、欧州における比較対照試験 (Eurofetus) のレーザー手術治療成績と比較して表 4 に示す。Eurofetus の治療成績は精度が高く、また治療成績も良好で現在最も信頼のおける成績である。日本のレーザー手術は stage 3 と 4 が多く、より重

症例に施行されているが、分娩週数は 33 週と同じであった。手術の有効性を評価する重要な項目である、胎児生存率、少なくとも 1 児生存割合 (生後 6 ヶ月)、神経後遺症のない乳児生存率 (生後 6 ヶ月) はいずれも日本の成績が優っていた。すなわち、日本のレーザー手術の治療成績は欧州の成績に優るとも劣らぬものであり、手術手技の習熟度も十分であると判断でき、日本においても欧米の胎児治療の専門施設と同じく、レーザー手術が TTTS の第一選択治療法として実行可能であることが示された。

本研究は日本におけるはじめての胎児治療の臨床研究である。いままでは胎児治療例が少なく、また比較的多くの施設できわめて少数例を施行しており、加えて異なった適応や方法を用いており、臨床研究を行う体制になかった。そのため、胎児治療法の有効性や安全性の確認ができず、臨床応用への障害となっていた。本研究により、TTTS に対するレーザー手術の有効性が日本においても確認され、レーザー手術は TTTS に対する標準的治療として実行可能であることが示された。本研究は、日本において、胎児治療のエビデンスをはじめて確立したものである。

E. 結論

レーザー手術を施行した TTTS の予後に関する横断的調査研究を実施した。日本のレーザー手術の治療成績は欧州の成績に優るとも劣らぬものであり、手術手技の習熟度も十分であると判断でき、日本においてもレーザー手術が TTTS の第一選択治療法として実行可能であることが示された。本研究は、日本において、胎児治療のエビデ

ンスをはじめて確立したものである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 13) Ishii K, Hayashi S, Nakata M, Murakoshi T, Sago H, Tanaka K. Ultrasound assessment prior to laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome for predicting intrauterine fetal demise after surgery in Japanese patients. *Fetal Diagn Ther*. 2007;22(2):149-54.
- 14) Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Matsuoka K, Sago H, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y: Anemia in a recipient twin unrelated to twin anemia-polycythemia sequence subsequent to sequential selective laser photocoagulation of communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28:262-263
- 15) Koshiishi T, Osada H, Hata A, Furugen Y, Murakoshi T, Mitsunashi N. Prenatal rupture of right ventricular diverticulum: a case report and review of the literature. *Prenat Diagn* 2007;27:1154-1157.
- 16) Yamamoto M, Essaoui M, Nasr B, Malek N, Takahashi Y, Moreira de Sa R, Ville Y. Three-dimensional sonographic assessment of fetal urine production before and after laser surgery in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30(7):972-6.
- 17) Yamamoto M, Nasr B, Ortqvist L, Bernard JP, Takahashi Y, Ville Y. Intertwin discordance in umbilical venous volume flow: a reflection of blood volume imbalance in twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(3):317-20.
- 18) 左合治彦：胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術. *日本周産期・新生児誌* 2007; 43: 995-998.
- 19) 村越毅. 双胎間輸血症候群の管理. *日本産科婦人科学会雑誌* 2007;59:N588-N595.
- 20) 村越毅. 多胎の超音波管理. *産婦人科治療* 2007;94:72-78.
- 21) 村越毅. 超低出生体重児の予後に影響する出生前の要因 多胎妊娠. *周産期医学* 2007;37:455-458.
- 22) 村越毅. 妊娠初期 多胎妊娠の膜性診断を正確に. *臨床婦人科産科* 2007;61:994-100
- 23) 村越毅. 双胎間輸血症候群. *産婦人科の実際* 2007;56:1849-1855.
- 24) 村越毅. 多胎の超音波管理. *産婦人科治療* 2007;94:72-78.
- 25) 中田雅彦：双胎間輸血症候群 (TTTS) に対するレーザー治療. *小児科診療* 2007; 70: 603-608.
- 26) 中田雅彦：双胎間輸血症候群における胎児血行動態に基づいた治療戦略. *日本産科婦人科学会雑誌* 2007; 59: 1808-1813.
- 27) 高橋雄一郎、岩垣重紀、西原里香、津田弘之、川鱒市郎.:MD 双胎管理の現状と病因
別短期予後. *東海産婦人科学会雑誌* ; 2007; 44:173-179

2.学会発表

- 1) Sago H, Hayashi S, Chiba T, Kitagawa M, Takahashi Y, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T : Fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome in Japan. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
- 2) Murakoshi T, Ishii K, Nakata M, Sago H, Hayashi S, Takahashi Y, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y: Validation of Quintero Stage 3 subclassification for twin-twin transfusion syndrome with or without visible bladder. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
- 3) Nakata M, Murakoshi T, Sago H, Ishii K, Hayashi S, Murata M, Miwa I, Sumie M, Sugino N: Sequential laser coagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome: a new approach to prevent fetal demise of a donor. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
- 4) M. Sumie, M. Nakata, S. Murata, I. Miwa, N. Sugino, Successful treatment for reversal of twin-twin transfusion syndrome by fetoscopic laser photocoagulation of placental communicating vessels. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
- 5) Murakoshi T, Ishii K.: Validation of the Quintero's Stage III sub-classification for TTTS with or without visible donor bladder. 2nd Eurofetus Symposium on Twin-Twin Transfusion Syndrome, Hamburg, Germany. 2007.06.01-02
- 6) Nakata. M, Murakoshi. T, Sequential laser method to improve fetal survival rate in case with abnormal umbilical arterial blood flow in a donor twin. 2nd Eurofoetus Symposium: Twin-to-Twin Transfusion Syndrome in Hamburg, Germany 2007.6.1-2.
- 7) Murakoshi T, Ishii K, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y.: Preoperative ultrasound view of placental surface vessels in Twin-Twin transfusion syndrome. 17th Japan-Taiwan Symposium on Obstetrical, Gynecological Ultrasound & Perinatology, Sendai, Japan. 2007.08.25-26
- 8) Murakoshi T, Ishii K, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y.: Preoperative ultrasound view of placental surface vessels in twin-twin transfusion syndrome. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
- 9) Ishii K, Murakoshi T, Sinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y.: Transitory changes in middle cerebral artery peak systolic velocity of the recipient twins after fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. 17th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Florence, Italy. 2007.10.7-11
- 10) Murakoshi T.: Fetoscopic laser surgery for TTTS: Diagnosis, Indication,