

- Technique of Laser surgery, and outcomes. 9th International Conference of Indian Society of Perinatal Diagnosis and Therapy, Chennai, India. 2007.11.23
- 11) Murakoshi T.: Sectio Parva for fetal preservation of MD twin pregnancies: Application for 'En Caul' cesarean section. 9th International Conference of Indian Society of Perinatal Diagnosis and Therapy, Chennai, India. 2007.11.23
 - 12) Murakoshi T.: Fetoscopic laser surgery for TTTS: Diagnosis, Indication, Technique of Laser surgery, and outcomes. 16th Pune Annual Conference of Obstetrics and Gynecological Society, Pune, India. 2007.11.25
 - 13) Takahashi Y., Kawabata I, Murakoshi, T. Complication of fetoscopic laserphotocoagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome. 16th annual congress, Pune obstetrics and gynecology. 2007.11.25
 - 14) Takahashi Y., Kawabata I, Murakoshi, T. "Watching steps for complications of fetoscopic laserphotocoagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome". 9th Indian society of prenatal diagnosis and therapy, Chennai, India. 2007.11.23
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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 : 双胎間輸血症候群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
 - 18) 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 : 双胎間輸血症候群 (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
 - 19) 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 : 双胎間輸血症候群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
 - 20) 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 : 双胎間輸血症候群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
 - 21) 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 : 双胎間輸血症候群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
- 22) 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
- 23) 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. 双胎間輸血症候群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
- 24) 石井桂介, 村越毅, 黒崎亮, 中島紗織, 三宅法子, 塩島聡, 神農隆, 松下充, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 聖隷浜松病院における双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー凝固術の成績 平成 19 年度春季日本産科婦人科学会静岡県地方部会学術集会 静岡 2007.6.24
- 25) 村越毅, 中島紗織, 黒崎亮, 松下充, 神農隆, 石井桂介, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 胎盤吻合血管レーザー凝固術導入前後による一絨毛膜二羊膜双胎の予後についての検討. 第 43 回日本周産期・新生児医学会 東京 2007.7.7-9
- 26) 石井桂介, 村越毅, 神農隆, 松下充, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 胎児鏡下レーザー治療後に中大脳動脈収縮期最高血流速度の上昇を認めた受血児の予後. 第 43 回日本周産期・新生児医学会 東京 2007.7.7-9
- 27) 村越毅, 石井桂介, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の技術的工夫 : Inside Trocar 法の実際と前壁胎盤における有用性の検討 第 5 回日本胎児治療学会 大阪 2007.10.19-20
- 28) 石井桂介, 村越毅, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 胎児鏡下レーザー凝固術後に中大脳動脈収縮期最高血流速度の一過性上昇を認めた受血児の予後 第 5 回日本胎児治療学会 大阪 2007.10.19-20
- 29) 石井桂介, 村越毅, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 胎児鏡下レーザー凝固術後に中大脳動脈収縮期最高血流速度の持続的上昇を認めた 2 症例 第 5 回日本胎児治療学会 大阪 2007.10.19-20
- 30) 石井桂介, 村越毅, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 受血児の胎児死亡後に生存した供血児に対して胎児輸血を施行したが救命できなかった TTTS の症例 第 5 回日本胎児治療学会 大阪 2007.10.19-20
- 31) 中田雅彦. シンポジウム : 多胎妊娠の予防と管理 双胎間輸血昇降文にお

- ける胎児血行動態に基づいた治療戦略, 第 59 回日本産科婦人科学会学術講演会, 京都, 2007. 4.14-17.
- 32) 三輪一知郎, 住江正大, 村田 晋, 松原正和, 中田雅彦, 杉野法広 : Persistent TTTS に対して二度の胎児鏡下レーザー凝固術を施行した 1 症例. 第 5 回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19
- 33) 松原正和, 中田雅彦, 村田 晋, 三輪一知郎, 住江正大, 杉野法広 : TTTS に対する胎児鏡下レーザー凝固術後に Mirror 症候群の改善が得られた一例. 第 5 回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19-20.
- 34) 中田雅彦, 村田 晋, 三輪一知郎, 松原正和, 住江正大, 杉野法広 : Sequential method を用いた TTTS のレーザー治療の現況と胎児予後の予測因子の検討. 第 43 回日本周産期・新生児医学会 東京 2007.7.8-10.
- 35) 住江正大, 中田雅彦, 村田 晋, 三輪一知郎, 杉野法広 : TTTS に対する胎児鏡下レーザー凝固術施行前後の胎児循環動態. 日本超音波医学会 第 80 回学術集会. 鹿児島 2007.5.18-20.
- 36) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 西原里香, 津田弘之, 川鱈市郎. MD 双胎管理の現状と病因別短期予後. 第 121 回東海産科婦人科学会. 2007.9.2
- 37) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 塚本有佳子, 川鱈市郎. 臍帯付着部が近い TTTS に対する FLP の適応について - コチルドン共有型と非共有型. 第 43 回日本周産期新生児学会. 2007.7.9
- 38) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 塚本有佳子, 川鱈市郎. 胎児輸血施行し脳障害を回避し得た MD 双胎一児死亡後の重症貧血例. 第 43 回日本周産期新生児学会. 2007.7.9
- 39) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 塚本有佳子, 川鱈市郎. 膜性別にみたハイリスク双胎 121 例の短期予後と病因分析. 第 43 回日本周産期新生児学会. 2007.7.10
- 40) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 塚本有佳子, 中島豊, 川鱈市郎. 続報 : 長良医療センターにおける TTTS のレーザー治療 8 例の成績. 第 37 回岐阜県周産期懇話会. 2007.3.24

H. 知的所有権の出願登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金

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 分担研究報告書

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

分担研究者：伊藤裕司 国立成育医療センター新生児科医長
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児医学准教授
研究協力者：難波由喜子 国立成育医療センター新生児科医員

研究要旨 一絨毛膜性双胎における双胎間輸血症候群 (TTTS) の治療法として胎児鏡下胎盤血管レーザー凝固術 (レーザー手術) が注目されている。本研究では、レーザー手術施行例での神経学的予後を、新生児期の頭部 MRI 検査を中心に検討した。その結果、治療前の一般データと比較して生命予後の改善傾向が認められる上、神経学的にも運動麻痺などの後遺症を残す頭部 MRI 異常を呈したのは約 1 割のみであり、良好な結果が得られた。これまで TTTS での神経学的な予後評価は十分にはされてきていなかったが、今後レーザー手術治療を進める中で、知的発達や行動など長期的な予後も含めた TTTS の予後と治療効果の評価が重要であると考えられた。

A. 研究目的

一絨毛膜性双胎では、妊娠中期に児の状態が悪化することがあり、胎児・新生児死亡率 10% 以上と高く (Sebire 1997)、一児死亡の場合には残存児の神経後遺症が 31% と高率に認められる (日産婦 1997)。その背景となる病態として、胎盤レベルで、双胎の動静脈血流間に吻合が生じ一方の児 (供血児) から他方の児 (受血児) に血流を生じ不均衡となる双胎間輸血症候群 (TTTS) が重要であり、約 40-50% の死亡率と、10-20% の神経後遺症が認められる (Dickinson 2000、Loprine 2003)。現在本研究班により、TTTS に対して、胎児鏡下胎盤血管レーザー凝固術 (レーザー手術) が治療として行われてきている。今後、治療的な効果の評価としては、周産期の生命予後に加えて、神経学的な後遺症の評価が必須である。

胎児新生児期の神経後遺症に関する評価法として、脳虚血などによる破壊性病変については新生児期の頭部 MRI が極めて有用であり、その後の神経学的な予後の推測が可能である (Nanba 2007)。一方で、知的予後に関しては、慢性的な

脳血流低下による栄養因子などによる影響が考えられ、画像評価のみでは、軽度の知的発達や行動などの異常を推測することは不可能であり、長期のフォローアップによる評価が必要となる。

今年度、我々はまず、レーザー手術を施行した TTTS 児について、短期的な生命予後と、新生児期に頭部 MRI での評価を行い神経画像的な病変のパターンの分類、病態の推測を行った。

B. 研究方法

レーザー手術は、同センター倫理委委員会の承認の下、両親が治療を希望した場合に施行され、書面によるインフォームドコンセントを得た。TTTS と診断され、妊娠 16 週以上 26 週未満を対象とした。

平成 15 年 5 月から平成 18 年 10 月までに国立成育医療センターにてレーザー手術を行った双胎 42 組 84 人を対象とした。その後、生存児 58 名の内、1 名を除き同センターにて頭部 MRI を施行し、神経後遺症の短期的な評価を行った。頭部 MRI は、満期前後の NICU 退院時に施行された、下記の基準で分類した。

①正常

②軽微な画像異常（局所性の軽い画像所見を認めるが、運動障害などの有意な後遺症を呈さないと判断され病的意義が不明なもの）

③画像異常

C. 研究結果

①生命予後

表1 レーザー手術施行児の周産期生命予後

| 生命予後 | 患児数 | % |
|---------|-----|----|
| 子宮内胎児死亡 | 21 | 25 |
| 出生後死亡 | 5 | 6 |
| 生存 | 58 | 69 |

生存率は69%であった。42組中15組はレーザー手術施行時の双子の推定体重差が40%以上（以下、体重差>40%群）と高度であり、レーザー手術後一児死亡10組の内7組が体重差>40%群の重症TTTSであった。

②頭部MRI所見による神経後遺症評価

表2 生存児の頭部MRI所見

| | 患児数 | % (57名中) |
|--------------------|-----|----------|
| 正常 | 43 | 75 |
| 軽微な画像異常（運動発達正常見込み） | 8 | 14 |
| 画像異常あり | 6 | 11 |

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。軽微な画像異常は、非常に限局した信号異常などで病的意義に乏しく、神経後遺症に至らないと判断された所見のみに分類された。43名(75%)画像正常で、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。

③TTTS重症例（体重差>33%群）の予後

表3

| | 双胎数(組) | 頭部MRI所見 |
|------|--------|---------|
| 両児死亡 | 5 | |

| | | | |
|------|---|---------------|---|
| 一児死亡 | 8 | 頭部MRI正常 | 7 |
| | | 頭部MRI異常 | 1 |
| 両児生存 | 5 | 頭部MRI正常(2名とも) | 2 |
| | | 頭部MRI異常(1名以上) | 3 |

TTTS重症と考えられる体重差>33%群は、延べ42児中18児が死亡していたが、一児死亡の場合の生存児では、8児中1児のみの画像異常を認め、良好な神経学的予後であった。両児生存例では、レーザー手術後経過が良好で36週以降で出生した2組については、頭部画像も正常であった。その他の3組は31週以下で分娩に至っており、レーザー手術後の胎児の状況が不良であったことが示唆され、神経後遺症を全組で少なくとも1児には認めた。

④レーザー手術後胎児一児死亡を来した双子の生存児の神経学的予後

レーザー手術後の胎児一児死亡は9例であったが、そのうち7例が供血児であった。頭部MRIにて画像異常を呈したのは、生存児9名中1名のみであった。

⑤頭部MRI所見の分類

頭部MRI異常を認めた8例は、前例31週以下で分娩に至っていた。

表4 頭部MRI異常の分類

| | 患児数 | 供血児 | 受血児 |
|-----------|-----|-----|-----|
| 脳室周囲白質軟化症 | 4 | 1 | 3 |
| 脳皮質形成異常 | 1 | 1 | 0 |
| 脳梗塞(局所性) | 1 | 0 | 1 |
| 髄鞘化遅延 | 1 | 1 | 0 |
| 大脳委縮 | 1 | 1 | 0 |

脳室周囲白質軟化症(PVL)の所見が最も多く、8例中4例に認められた。この内、受血児に認められた2例では、脳室周囲白質のT1強調画像での高信号のみの所見であり、軽症と考えられた。

脳皮質形成異常を認めた1例では、病変は頭

頂部付近に認められ、同部の脳回が形成される20週過ぎに侵襲があったことが画像上示唆された。同時期に状態が悪化しレーザー手術に至っており、TTTSによる脳循環障害が、その時点での神経前駆細胞の大脳皮質への遊走を障害した機転に合致する所見であった。

D. 考察

①今回の検討はレーザー手術未施行群を対照としての検討ではないが、生命予後及び神経学的な予後については、これまでの報告と比較して良好であった。特に、これまでの報告では新生児期の頭部MRIによる検討などはなされておらず、今回、画像的に評価した上でも生存児の約9割に、今後正常な運動発達が見込まれており、生存児についても神経学的な予後が改善していることが示唆された。今後、知的発達や、発達障害・行動異常などについては、さらに長期的なフォローが必要であり、来年度以降の課題と考えられる。

②特にTTTS重症群でも、他児死亡の場合の生存児において、頭部画像所見が7例中6例で正常であり、良好な予後を示した。また全体でも他児死亡の場合の生存児では9例中8例が頭部画像は正常であった。

しかし、両児生存した5組中3組で、1児以上に神経画像上の異常を呈しており、今後の胎児治療を進める上で改善する余地がある部分と考えられた。

③頭部MRI所見では、8例中4例がPVLの所見であり、TTTSによる大脳白質の循環不全が病態と考えられた。受血児に多いが、供血児でも認められた。しかし、受傷機転について早産例では出生後の因子も否定できないと考えられる。

脳皮質形成異常は、遺伝子異常や胎生中期までの感染・循環障害などの外因性因子によって起るが、TTTSでは、神経前駆細胞が脳室周囲の胚細胞層から大脳皮質に遊走する時期の脳循環障害が病態と推測される。今回認められた画像

上の病変分布は、TTTS病態が悪化しレーザー手術に至った時期に合致する所見と考えられ、今後の治療時期を考える上でも貴重な症例と考えられた。

④今回検討したレーザー手術施行されたTTTS児の中枢神経系病変については、TTTS自体による循環動態以外にも、レーザー手術時の循環動態の大きな変化に伴う脳循環への一時的な影響などの因子の可能性も考えられ、今後検討が必要と思われた。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Nagasawa T, Kimura I, Abe U, Oka A. HHV-6 encephalopathy with clusters of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 2007;33:98-104.

(2) Nanba Y, Matsui K, Aida N, Sato Y, Toyoshima K, Kawataki M, Hoshino R, Ohyama M, Itani Y, Goto A, Saito, Y, Oka A. Detection of T1 hyperintensity in region of the corona radiata connecting with posterior limb of the internal capsule on magnetic resonance imaging at near term is sensitive in predicting gross motor problems in premature infants *Pediatrics* 2007;120:e10-19

(3) Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, Oka A, Takashima S. Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2007;36:170-174

(4) Abe Y, Nagasawa T, Monma C, Oka A. Infant botulism due to *Clostridium butyricum* type E toxin. *Pediatr Neurol* 2008;38:55-57.

(5) Saito Y, Toyoshima M, Oka A, Zhuo L, Moriwaki SI, Yamamoto O, Kanzaki S, Hanaki

KI, Ninomiya H, Nanba E, Kondo A, Maegaki Y,
Ohno K. Mental retardation, spasticity,
basal ganglia calcification, cerebral white
matter lesions, multiple endocrine defects,
telangiectasia and atrophic skin: A new
syndrome? Brain Dev (in press)

(6) Takano K, Shimono M, Shiota N, Kato A,
Tomioka S, Oka A, Ohno K, Sathou H. Infantile
neuronal ceroid lipofuscinosis: The
first reported case in Japan diagnosed by
palmitoyl-protein thioesterase enzyme
activity deficiency. Brain Dev(in press)

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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

| | | | |
|-------|-------|-----------------------|-----|
| 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 | 高橋雄一郎 | 国立病院機構長良医療センター産科 | 医員 |
| 分担研究者 | 室月淳 | 東北大学医学部附属病院産婦人科 | 准教授 |
| 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 | 北野良博 | 埼玉県立こども医療センター小児外科 | 科長 |

研究要旨

重症胎児胸水は致死率が高くきわめて予後不良であるが、胸腔—羊水腔シャント術で胸水を持続的に除去することで予後の改善が期待できる。しかし、精度の高い有用性評価がなく、また使用するシャントカテーテルが薬事法で未承認のため、「臨床的な使用確認試験」が求められた。重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術の有効性と安全性を確認し、先進医療として継続できる治療法の最適化を図ることを目的として、多施設共同での臨床試験を計画した。

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。治療法は、超音波ガイド下で母体腹壁から穿刺針を挿入し、胎児の胸腔と羊水腔をつなぐバスケットカテーテルを挿入し、胸水を持続的に羊水腔へドレナージする。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。

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。

A. 研究目的

原発性胎児胸水の頻度は約1万出生に1といわれている。胎児胸水が大量に貯留すると下大静脈や心臓を圧迫し、うっ血性心不全から胎児水腫に至る。また肺が長期間圧迫されると肺低形成をきたすとともに、縦隔圧排により羊水過多をきたし早産とな

りやすい。自然寛解する例もあるが、多くは進行して胎児水腫や羊水過多をきたし、子宮内胎児死亡や早産となり予後がきわめて不良である。胎児水腫を伴う場合の死亡率は52-75%といわれている。

胸水による圧排を解除のために胎児胸水穿刺除去術が行われるが、すぐ再貯留する

ために頻回の穿刺が余儀なくされる場合も多い。そこで超音波ガイド下に胎児の胸腔にカテーテルを留置して、胎児胸水を羊水中に持続的に排液する胸腔-羊水腔シャント術が行われるようになった。シャント術の目的は胸水を持続的に除去することで、下大静脈や心臓への圧迫をとり、循環状態を改善し、胎児水腫の改善や胎児水腫への進行を抑えることである。また肺への圧迫をとり、肺低形成を予防することである。

海外でのシャント術の治療症例の蓄積から、大量胎児胸水に対して胸腔-羊水腔シャント術が有用であるだろうと推測され、世界的な標準治療とみなされている。日本においても高度先進医療に認定され、一部の施設で施行されている。しかし、臨床試験などの精度の高い有用性評価はなく、有効性に関するエビデンスは確立されていない。また、日本で用いられているシャント用のカテーテルはバスケットカテーテルという日本で開発された独自の規格であり、胎児に用いる評価はなされていない。したがって、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ための臨床試験が求められている。

「高度先進医療」が「先進医療」に変更となる際に、シャントカテーテルが薬事法の適応外使用のため、胸腔-羊水腔シャント術は平成20年3月までの時限付き先進医療となり、「臨床的な使用確認試験」の実施が求められた。そこで、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に関するエビデンスを確立し、先進医療として継続できる治療法の最適化をはかることを目的として、試験

設定での研究実施を計画した。

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、以下の研究協力者に参加いただいた。

[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）、濱田洋美（筑波大学産婦人科）

2. 研究方法

まず、平成19年9月に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」の実施計画を申請した。同11月には実施計画申請書を修正して提出した。

参加施設における胸腔-羊水腔シャント術の実施方法の聞き取り調査を行い、また海外文献を詳細に調査して、重症胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術の臨床試験プロトコルを立案し、作成した。頻回の研究打ち合わせと5回の班会議（分担2回、全体3回）でプロトコルを検討し、確定した。

C. 研究結果

重症胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術の介入試験である、多施設臨床試験プロトコルを作成した。各施設が異なる治療プロトコルで施行しており、プロトコル治療の統一に難渋した。また、胎児治療

においては妊娠中の母体を介して胎児に治療を行うため、有害事象に関しては、母体と妊娠経過と胎児に関して考慮する必要があり、先例もなく、有害事象項目の多くは新たに設けた。

平成20年2月に国立成育医療センターの倫理委員会で審査・承認を受けた。他の試験実施予定施設（国立循環器病センター、神奈川県立こども医療センター、筑波大学附属病院、聖隷浜松病院、山口大学附属病院、国立病院機構長良医療センター）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。

巻末に試験実施に必要なすべての文書を資料として添付する。

1. 研究実施計画書
2. 説明文書・同意書
3. 症例登録票
4. 症例報告書

以下に臨床試験実施計画の概要を示す。

試験名：重症胎児胸水に対する胸腔一羊水腔シャント術臨床使用確認試験

0.1. 目的

重症胎児胸水の合併症発症・進行予防法としての胸腔一羊水腔シャント術（Thoraco-Amniotic Shunting; TAS、シャント術）の有効性および安全性を検討する。有効性評価としてシャント術により期待される直接効果（水腫症の改善、胎児の肺低形成予防、妊娠期間の延長）の検討も行う。

試験タイプ：多施設共同有効性・安全

性試験

primary endpoint：児が出生後28日間以上生存した割合

0.2. 対象

- 1) 妊娠18週0日から妊娠33週6日
- 2) 16歳以上45歳未満
- 3) 単胎である
- 4) 4日以内の直近の超音波検査で胎児所見が以下のすべてを満たしている
 - ① 片側または両側の大量胸水
 - ② 以下のいずれの項目も確認できない

以下を除く形態異常：

肺分画症、口唇口蓋裂、指趾の奇形

200/分以上の頻脈

60/分以下の徐脈

頭蓋内石灰化

胎児貧血を示唆する中大脳動脈最大血流速度の上昇

- 5) 胎児胸水穿刺吸引後7日以内に穿刺前とほぼ同等あるいはそれ以上の胸水の再貯留を来した既往がある
- 6) 胸水穿刺吸引療法以外に胎児胸水に対する前治療はない
- 7) 間接クームス陰性である
- 8) 胎児に関して、Down症以外の染色体異常と診断されていない。診断に染色体検査は必須ではない
- 9) Mirror症候群ではない
- 10) 妊娠高血圧症候群ではない
- 11) 性器出血がない

- 12) 破水していない
- 13) 子宮頸管長が 10mm 以上である
- 14) 試験参加について被験者本人と配偶者から文書で同意が得られている

0.3. 治療

「片側 2 回までの追加施行を許容したシャント術+標準的妊娠分娩管理」

胎児胸水が片側の場合は片側に、両側の場合は両側それぞれに、胎児胸腔と羊水腔の間にシャントチューブを 1 本留置（シャント術）する。シャント術後に胎児胸水減少がみられた場合は胎児胸水に対する追加治療は行わず標準的な妊娠分娩管理（経過観察）をする。シャント術後、胸水増加もしくは減少しない、胸水減少はみられたが再貯留した場合、追加でシャント術を行う。チューブ留置失敗も含め、シャント術は片側につき 2 回（両側では 2×2 回）まで追加できる。

0.4. 予定登録数と研究期間

予定登録数：20 例

予定研究期間：登録期間 2 年、

追跡期間 0.5 年、総研究期間 2.5 年

D. 考察

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。

バスケットカテーテルは両端が脱落防止用にバスケット様形態をしており、日本で開発された独自の規格である。欧米では、別規格のシャントカテーテルが用いられており、欧米の治療成績はこれを用いたものである。したがって、欧米の治療成績を外挿する場合にもこの点が問題となった。バスケットカテーテルは薬事法の承認を得ているが、胎児胸水に対する使用は適応外使用であり、この点が「高度先進医療」から「先進医療」への移行時に問題となり、時限付きの扱いになった。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。

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。日本においては初めての試みであり、研究実施計画を立てる中でいくつかの問題点が浮かび上がった。まず、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。そのためプロトコール作成に関しては、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全く新しい

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。プロトコールの作成や研究を実施するにあたっては、胎児治療に特化した共同研究グループが必要である。

F. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 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.
- 34) 上田敏子, 村越毅, 沼田雅裕, 坪倉かおり, 松本美奈子, 安達博, 渋谷伸一, 成瀬寛夫, 鳥居裕一, 上田昌代. 胎児胸水症 12 例の臨床的検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2007;43:1043-1047.
- 35) 村越毅. 胎児治療の最前線。本邦における現状と今後の展望. *日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌* 2007;44:56-62.
- 36) 村越毅. 胎児治療における感染防御対策. *小児外科* 2007;39:1421-1424.
- 37) 村越毅. 当施設における早産児の娩出方法. *周産期医学* 2008;38:207-212.

2. 学会発表

- 41) Takahashi Y, Kawabata I. Jehangir Hospital lecture, Our new trial for fetal medicine, fetal therapy and diagnosis IUGR amniocentesis, tocolysis, thoraco-amniocentesis for pleural effusion, fetal gamma globulin infusion for CMV infection. 2007.11.26
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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

- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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

- 51) 高橋雄一郎. ここまで来ました胎児医療. 第 25 回日本超音波医学会中部地方会ワークショップ. 2007.7.1

H. 知的所有権の出願登録状況

なし

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

胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療に関する研究

分担研究者 池田智明 国立循環器病センター周産期治療科部長
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

研究要旨：今年度は、胎児頻脈性不整脈胎児治療に関連した全国調査と、海外文献の検討をおこなった。本邦においては、胎児治療としてジギタリスによる経胎盤の薬物投与が比較的高率に施行され、有効と考えられているものの、詳細な投与量、多剤併用等に関しては一定の方針がみとめられなかった。これらの結果と海外文献検索によって集積された症例報告に基づき、治療ガイドライン作成に向けた、前向き研究を来年度の研究課題とした。

A 研究目的

本研究は胎児不整脈に対する胎児治療のガイドライン作成を目的とするものである。本年度の活動は第一に胎児頻脈性不整脈の胎児治療に行われた。胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関しては、現在まで本邦において全国調査が行われたことはなかった。そこでまず、後方視的アンケート調査を行うことで、現状の把握を目的とした。本邦における、こうした全国調査は今までにない大規模な調査であり、海外文献上にも見られない。よって、使用薬剤や有効性、安全性の現状について把握することで、治療のエビデンス構築への第一歩となると考えられた。また、一方では、客観的情報の収集を目的として、現在までに報告された海外文献からも、胎児頻脈性不整脈の胎児治療について、コンセンサスの得られている事項の抽出を行った。

B 研究方法

1) 胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する現状調査：全国の周産期基幹施設（日本産婦人科学会基幹施設+周産期新生児学会研修施設）にアンケート用紙を配布し、web上での回答を依頼した。

(<http://ssl.e-ult.jp/taiji/>)。内容は1次、2次に分かれ、2次では症例についての詳細を質問した。また、対象症例は平成16-18年の3年間とした。本調査は国立循環器病センター倫理委員会の承認のもと行われた。

2) 胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する海外文献の検討：関連する海外文献を収集し、重要と思われる論文を選択した。また重要論文は抄録を和文訳し、検討しやすい資料とした。

C 結果

1) 胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する現状調査：1499 診療科、750 施設のうち 369 施設 (43.4%) 回答を得た。結果の詳細に関しては資料 (胎児頻脈性不整脈の全国調査結果) を添付する。胎児頻脈症例は過去 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。症例予後は おおむね良好で、ほぼ 90% で頻脈の改善を 80% に胎児水腫改善をみた。

2) 胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する海外文献の検討：本研究に関連すると思われる海外文献のうち重要と思われる 52 文献を選び出し、文献を詳細に検討した。また文献の抄録は和文訳した。検討した文献の一覧と抄録和文訳の添付は省略した。

D 考察

現状調査から、胎児頻脈性不整脈の症例自体はまれであるが、胎児治療は約半数に行われている事がわかった。また、治療例の予後は良好で、胎児治療の有効性を現状調査からも伺うことができた。実際の治療について詳細に検討してみたところ、ジギタリスを第一選択で多くの施設が使用していた。しかし一方では、他剤 (ソタロール、フレカイニド) 選択を行う施設も見られ、治療薬の選択に多様性があった。単剤治療、多剤併用治療の選択、治療中止や分娩決定への基準も一定でないことが伺われた。本邦では、現状において胎児頻脈性不整脈の統一された治療指針は出されていない。しかし各施設での経験あるいは、文献検索等

により、治療の有効性は明白であるという情報を得て、各々の方法で治療は行われているといった現状が見えてきた。海外文献の検討でも胎児治療の有効性は確認されており、より母体に安全で、より有効な薬剤はどれであるかといった検討に移ってきていることがわかった。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は何らかの形で、前方視的研究を行う必要性をあらためて確認した。また、治療方法の詳細を検討する段階では専門医による詳細な不整脈タイプの検討も必要で有ると思われたが、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、今後どのような施設単位で治療を行うのが望ましいのかを考察する事が課題となった。

E 結論

胎児頻脈性不整脈胎児治療に関連した全国調査と、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ものの、詳細な投与量、多剤併用等に関しては一定の方針がみとめられなかった。この結果をもとに来年度の前方視的研究に対する準備を検討している。

F 研究発表

1) 著書

1. 前野泰樹。EBM に基づく胎児心臓病の診断治療：胎内治療の可能性は？EBM 小児疾

患の治療。2007-2008:62-66

2. 前野泰樹、神田洋、藤野浩。先天性不整脈（先天性心房粗動、先天性上室性頻拍、先天性心室頻拍、先天性完全房室ブロック）。日本臨床 循環器症候群（第2版）。408-412
3. 前野泰樹、広瀬彰子、神戸太郎。胎児不整脈。日本臨床 循環器症候群（第2版）。419-424
4. 前野泰樹、廣瀬彰子。胎児・新生児異常の治療とその予後：胎児不整脈。産婦人科の実際。2007;56:875-881
5. 前野泰樹。循環器疾患の基礎知識と管理：先天性心疾患の診断と治療。Neonatal Care 2007;20:18-30

2) 論文発表：

1. Parer JT, Ikeda T. A framework for standardised management of intrapartum fetal heart rate patterns. Am J Obstet Gynecol 197;26e1-6. 2007
2. 前野泰樹、神戸太郎、廣瀬彰子、姫野和家子、岸本慎太郎、籠手田雄介、藤野浩、須田憲治、林龍之介、堀大蔵、嘉村敏治、松石豊次郎。産科外来での胎児心エコー外来開設と先天性心疾患の胎児診断状況。小児循環器学会雑誌、2007 ; 23 : 14-18
3. 前野泰樹、岡田純一郎、神戸太郎、広瀬彰子、神田 洋、藤野 浩、岩田欧介、須田健治、松石豊治郎。乳幼児の心臓と SIDS。日本 SIDS 学会雑誌、2007 ; 7 : 23-26
4. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T. Fetal arrhythmias. Nihonrinshyou 2007 Aug 28;Suppl 4:419-24.
5. Maeno Y, Kanda H, Fujino H.

Congenital arrhythmia (congenital atrial flutter, congenital supraventricular tachycardia, congenital ventricular tachycardia, congenital complete atrioventricular block) Nihonrinshyou 2007 Aug 28;Suppl 4:408-12.

3) 学会発表、講演

1. 上田恵子、池田智明ら：胎児先天性心疾患が分娩に及ぼす影響（シンポジウム：先天性心疾患と分娩）第14回 胎児心臓病研究会
- 2 前野泰樹：胎児不整脈の診断と治療（教育セミナー）第14回 胎児心臓病研究会
3. 前野泰樹：先天性心疾患の出生前診断、胎児心エコー検査ガイドラインの活用法（教育セミナー）第14回 胎児心臓病研究会
4. 根木玲子：超音波による胎児診断の有用性について（シンポジウム）超医第34回関西地方会

4) 原稿、著書

1. 上田恵子：胎児先天性心スクリーニングペリナイタルケア 2008. 新春増刊 57-60
2. 吉松淳：基本的機器の原理と使用方法 分娩監視装置 ペリナイタルケア 2008. 新春増刊 10-11
3. 吉松淳：基本的機器の原理と使用方法 胎児心拍検出器 ペリナイタルケア 2008. 新春増刊 12-17

H 知的所有権の出願登録状況

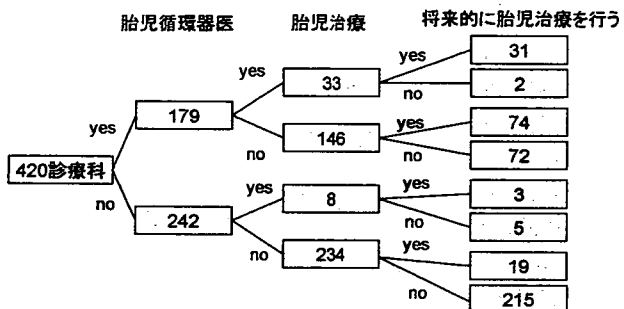
なし

資料 胎児頻脈性不整脈の全国調査結果

胎児頻脈性不整脈全国調査
(1次アンケート 2008.3.7現在)

1. 回答診療科数 420/1499 (28%)
 - 産科 184/749 (24.6%) (46施設のみ両科返答)
 - 小児科 230/750 (30.7%)
 - その他 3/750 (回答を両科でひとり)
 - 回答のあった施設(産科or小児科) 369/750 (43.4%)
2. 症例の有無
 - 症例経験施設 72/247施設 症例数160
 - 産科 35/184 (36.7%) 施設
 - 小児科 38/230 (63.3%) 施設
3. 胎児治療の有無
 - 治療数59 / 症例数160 (36.9%)
 - 胎児治療を行った施設41
4. 今後胎児治療を行う
 - 126/420施設

胎児頻脈性不整脈全国調査
(1次アンケート 2008.3.7現在)



胎児頻脈性不整脈全国調査
(2次アンケート 2008.3.7現在)

89症例 母体情報

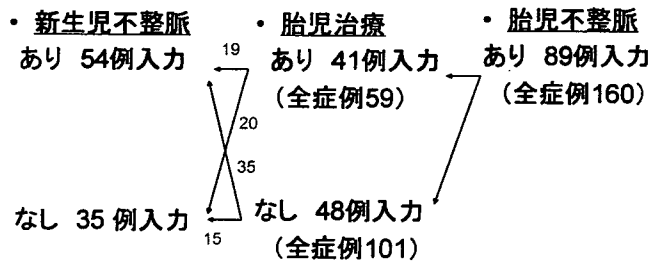
- 家族歴 4
- 既往歴 7
- 分娩方法 帝王切開 44
 - 経膈分娩 43 (鉗子or吸引 2)
- 産科合併症 3(てんかん1、重症筋無力症1、IDDM1)
- 分娩週数
 - 25w 1
 - 25-29w 1
 - 30-36w 22
 - 37-39w 49
 - 40w - 15

胎児頻脈性不整脈全国調査 (2次アンケート 2008.3.7現在)

89(83)症例 胎児情報 (71例は未入力か?)

胎児診断 心室頻拍 7 心房粗動 24
 上室性頻拍 40 不明 6
 その他 14 (PAC 6?ミス入力)
 診断に循環器医の関与 57 (診断に関与しなかったのは31例)
 VA時間の評価 38
 心構造異常の合併 8 (心臓腫瘍1、Ebstein奇形1、心筋肥厚1、
 VSD疑い1、VSD、IAA(B)、hypoLV1、ASD1、不明1、left
 isomerism、AVSD 1)
 胎児水腫の合併 14

胎児頻脈性不整脈全国調査 (2次アンケート 2008.2.15現在)



胎児頻脈性不整脈全国調査 (2次アンケート 2008.3.7現在)

41入力症例/59 胎児治療 (18例未入力)

胎児治療 41
 胎児治療開始週数
 -25w 2
 25-29w 8
 30-36w 28
 37-39w 2
 40w - 0
 母体内服 40 (母体静注併用6)

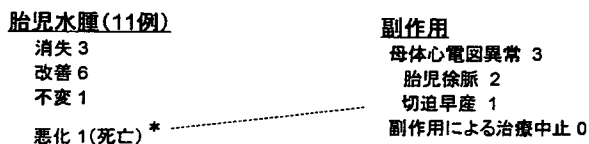
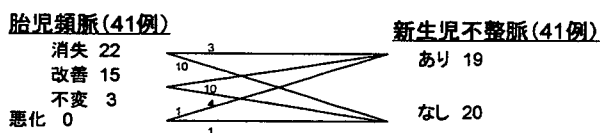
内服薬種類

- ジゴキシン 33(単剤22)
- ジゴキシン+フレカイニド 11
- フレカイニド 7
- 全例ジゴキシン併用
- ソタロール 8(単剤3)
- ソタロール+ジゴキシン 4
- ソタロール+ジゴキシン+フレカイニド 1
- プロプラノロール 4(単剤3)
- プロプラノロール+リドカイン+その他※ 1
- リドカイン 1
- プロプラノロール+その他※1

※ : (メキシチール、マグネシウム)

胎児頻脈性不整脈全国調査
(2次アンケート 2008.3.7現在)

41入力症例/59 胎児治療



* SVT 胎児水腫合併にて23週より3剤胎児治療行うも胎児水腫増悪、死亡(26週2日 1580g)

胎児頻脈性不整脈全国調査
(2次アンケート 2008.2.15現在)

48入力症例/101 非胎児治療 新生児不整脈 35



胎児頻脈性不整脈全国調査

(2次アンケート 2008.3.7現在)

89(入力)症例 新生児情報

• 89症例 新生児情報

| | | |
|---------------------|----|-----------------------|
| <u>出生体重(2例未入力)</u> | | <u>心構造異常の合併 11</u> |
| - 2000g | 6 | 心臓腫瘍1、 |
| 2000-2500g | 10 | Ebstein奇形2(1例は出生前なし) |
| 2500-3000g | 41 | 心筋肥厚 PDA ASD 1 |
| 3000-3500g | 23 | VSD ASD PDA 1、 |
| 3500g- | 7 | VSD, IAA(B), hypoLV1、 |
| <u>出生週数(データ不完全)</u> | | ASD4、 |
| 25-30w | 1 | TAPVC II a 1 |
| 31-36w | 17 | (出生前不明であったもの出生後はなし) |
| 37-39w | 7 | |
| 40w- | 1 | |

胎児頻脈性不整脈全国調査

(2次アンケート 2008.3.7現在)

• 新生児不整脈 54例

(ミス入力(4)あり 50?)

| | |
|-----|----|
| VT | 3 |
| AFL | 15 |
| SVT | 23 |
| LQT | 1 |
| WPW | 1 |
| AT | 5 |
| その他 | 4 |

胎児頻脈性不整脈全国調査

(2次アンケート 2008.2.15現在)

• 41/54症例 新生児治療

| | |
|-------------------|---------------------|
| 新生児治療 41 | 新生児投薬 |
| 転機 生存 41/41 | ジゴキシン25(胎児治療から継続12) |
| 新生児治療 投薬 40 | フレカイニド9(胎児治療から継続3) |
| 投薬+徐細動 9 | ソタロール2(胎児治療から継続2) |
| 投薬+ペースメーカー2 | アミオダロン1 |
| 投薬+icebag1 | プロプラノロール14 |
| ペースング 2(VT1 AFL1) | ベラバミル1 |
| 除細動16 | リドカイン3 |
| 投薬+徐細動 9 | ATP13 |
| 高次機関に搬送1 | その他6 |