

2008/8004A

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成21(2009)年 3月

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20年度 総括研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成21(2009)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、奥山宏臣	
II. 分担研究報告	
1. 双胎児間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管 レーザー凝固術に関する研究 -----	12
左合治彦、伊藤裕司、岡明、村越毅、中田雅彦、室月淳、高橋雄一郎	
2. 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 -----	25
左合治彦、伊藤裕司、高橋雄一郎、室月淳、村越毅、中田雅彦	
3. 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	
4. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの自然歴：Gentle ventilation の時代の胎児治療適応基準作成をめざして -----	38
左合治彦、北野良博、奥山宏臣	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	52
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	54
V. 資料	
1. 重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術	
1) 2008年度定期モニタリングレポート -----	93
2) 新たな安全情報に関する報告書 -----	104
2. 出生前診断された先天性横隔膜ヘルニアの自然歴	
1) 研究実施計画書 -----	106
2) 症例報告書 -----	143

研究報告

「新編 日本書紀」研究報告(第10号) 研究報告(第10号)

「新編 日本書紀」研究報告(第10号) 研究報告(第10号)

I 総括研究報告

「新編 日本書紀」研究報告(第10号) 研究報告(第10号)

「新編 日本書紀」研究報告(第10号) 研究報告(第10号)

「新編 日本書紀」研究報告(第10号) 研究報告(第10号)

「新編 日本書紀」研究報告(第10号) 研究報告(第10号)

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)

研究代表者 左合治彦 国立成育医療センター周産期診療部 部長

研究要旨

研究目的：胎児治療は欧米主導で行なわれてきたが、未だに科学的根拠には乏しい。治療法として期待されている4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、先天性横隔膜ヘルニア〕に対する胎児治療法の有効性・安全性を評価して、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、後ろ向きコホート研究とTTTS関連疾患への手術適応拡大に関する研究を行った。レーザー手術を施行し、分娩に至った181例の詳細な解析を行った。TTTS関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験のプロトコルの作成を開始した。2) 胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術は、臨床試験の準備が整い症例登録を開始した。3) 胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与は、3年間の実態調査の詳細解析を行った。また胎児頻脈性不整脈に対して母体に抗不整脈剤を投与する臨床試験のプロトコル立案を行った。4) 先天性横隔膜ヘルニアは、出生前診断され、出生直後から理想的な管理ができた先天性横隔膜ヘルニアの予後に関する横断的調査研究を実施した。

結果と考察：1) TTTSに対するレーザー手術：レーザー手術を施行したTTTSの予後に関する後ろ向きコホート研究を行い、レーザー手術の有効性と安全性が確認された。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。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臨床試験が開始された。登録は順調で、臨床試験が適切に実施されていることが確認された。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。3) 胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与：日本の現状に関する研究と臨床試験に関する研究を行った。現状調査の解析から、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、胎児治療の有効性と周産期の安全性への寄与も確認された。多施設共同単群介入試験のプロトコルを立案した。4) 先天性横隔膜ヘルニア：出生直後から理想的な管理ができた先天性横隔膜ヘルニアの治療成績が明らかになりつつあり、胎児治療のプロトコル作成の貴重な資料となる。

結論：TTTSに対するレーザー手術の有効性と安全性が確認され、日本においても第一選

扱治療法として実行可能であることが示された。TTTS 関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験の準備が進んでいる。重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術は、多施設共同の臨床試験が開始され、登録が順調に進んでいる。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が把握でき、臨床試験の準備が整った。先天性横隔膜ヘルニアは、出生直後から理想的な管理ができた場合の治療成績が明らかになってきた。

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

国立成育医療センター第二専門診療部

外科医長

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准教授

奥山宏臣

兵庫県立医科大学外科准教授

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、胎児治療は後遺症なき生存を可能にする治療法である。したがって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り、治療法として期待されているが実施されていない疾患には先天性横隔膜ヘルニアがる。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や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。科学的根拠を確立し、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

A. 研究目的

近年の出生前診断技術の進歩により多く

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。

臨床的に確立されていない4つの胎児疾患（TTTS、胎児胸水、胎児頻脈性不整脈、先天性横隔膜ヘルニア）に対する胎児治療法の有効性・安全性を評価して、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）とプロトコル作成、統計解析、データマネジメントの業務委託を行った。

【研究協力者】

河本博（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・国立がんセンター東病院）、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周産期診療部胎児診療科）、難波由喜子（国立成育医療センター周産期診療部新生児科）、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. 後ろ向きコホート研究：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。

昨年度は研究実施計画書を作成し、調査を実施した。本年度は調査結果について詳細な解析を行った。また予後に影響をおよぼす術前超音波所見について多変量解析を行った。

B. TTTS 関連疾患への手術適応拡大に関する研究：TTTS 関連疾患の自然歴について検討するために、症例集積を行うとともに文献調査を行った。TTTS 関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験のプロトコルの作成を開始した。

2) 胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術

前年度は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作成して確定した。国立成育医療センターの倫理委員会で審査・承認も受け、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た。本年度は平成20年4月より臨床試験の症例登録を開始した。

3) 胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与

A. 胎児治療の日本の現状に関する研究

平成16-18の胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の現状を調査するため、前年度は全国750施設（1499診療科（産科、小児科両科に依頼のため））に対してアンケート調査を行った。本年度は2次調査を行い、データの解析を行った。

B. 胎児治療の臨床試験に関する研究

胎児頻脈性不整脈に対して母体に抗不整脈剤を投与する臨床試験のプロトコル立案を行った。多施設共同研究のためのデータセンターを国立循環器病センターに整備し、高度医療制度の申請中である。

4) 先天性横隔膜ヘルニア

出生前診断され、出生直後から理想的な

管理ができた先天性横隔膜ヘルニアの予後に関する調査研究プロトコールを作成し、参加5施設で横断的調査研究を実施した。調査対象は、2002年1月1日～2007年12月31日に出生し、出生直後から gentle ventilationによる呼吸管理を含む集中治療が行われた症例とした。

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、最終解析を行った。

手術施行妊娠週数の平均は21週で、レーザー手術後の母体死亡は無かった。合併症は腹腔内出血3例、常位胎盤早期剥離1例、肺水腫1例を認めた。術後7日以内の流産が3%で、術後28日以内の前期破水を7%に認めた。治療効果を認めなかったのは6例(3%)で、1例はTTTSで、5例はTwin anemia polycythemiaであった。

分娩週数の中間値は32週で、30%は36週以降の分娩であった。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165例で91.2%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90.1%であった。Quintero stage別にみると、生後28日の少なくとも1児生存割合は、stage 1,2: 90.9%とstage 3,4: 91.2%と差を認めなかったが、2児生存割合はstage 1,2: 81.8%でstage 3,4: 59.1%とstage 3,4で著明に減少した。

重症脳神経障害は6%に認めた。供血児には脳室内出血が多く、受血児にはPVLが多かった。生後6ヶ月に重症脳神経障害を認めない生存児を得る率は72%であった。

生後6ヶ月の生存児の5%に重症脳神経障害を認めた。

新生児死亡と関連のみられる術前超音波所見の単変量解析を行い、関連の高い所見についてさらに多変量解析を行った。オッズ比の高い項目から、供血児に対する供血児の臍帯動脈拡張期血流の逆流、途絶、静脈管血流の逆流、受血児に対する静脈管血流の逆流、胎児水腫であった。

B. TTTS 関連疾患への手術適応拡大に関する研究：TTTS 関連疾患例を集積し、自然歴について検討した。その結果、一絨毛膜双胎で、最大羊水深度が1児は3cm以下かつもう1児が7cm以上であるが双胎間輸血症候群ではなく、かつ血流異常を認める例を手術対象とするプロトコールを立案し、骨子を作成した。

2) 胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術

平成20年4月より症例登録を開始した。平成21年7月に1例目の症例登録があった。その後、症例の登録は順調に進み、今年度(平成21年3月末まで)で11例が登録された。

平成20年10月に定期モニタリングを実施した。適格性の検討を要する症例、プロトコール逸脱の可能性のある症例はみられなかった。臨床試験が適切に実施されていることが確認された。

最終治療日から30日以内の児の死亡例が2例みられ、重篤な有害事象として報告対象となることより効果安全性評価委員会へ報告されたが、予期される有害事象であり、特別な対応は不要と判断された。

3) 胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与

A. 胎児治療の日本の現状に関する研究

過去3年間（平成16-18）に胎児頻脈性不整脈は160例あり、59症例に胎児治療が行われた。有効率は80%以上であった。ジギタリスを第一選択としていることが多かったが、ソタロールやフレカイニドなどを使用している施設もみられた。胎児治療例では早産率・帝王切開率・新生児不整脈が減少していた。胎児水腫合併例の胎児治療では、新生児集中管理や死亡率低下の可能性が推測された。

B. 胎児治療の臨床試験に関する研究

国立循環器病センターに臨床事務局を置く、多施設共同の単群介入試験。共同施設は専門医師の関与のもと正確な胎児診断が可能で、かつ周産期管理の可能な施設とした。全国調査からは3年で50例前後の治療症例が見込まれる。頻脈性不整脈を上室性頻拍（さらにshortVA longVAに分類）、心房粗動に分類し、それぞれ胎児水腫合併の有無によってさらに分類し、digoxinを第一選択としたプロトコルを立案した。薬剤量は胎盤移行性、過去文献を参考に決定された。主要な評価項目は不整脈の消失で、副次評価項目は子宮内胎児死亡、胎児水腫改善、早産率、帝王切開率、新生児不整脈の有無とした。費用に関しては高度医療制度を利用し、投与薬剤分の費用のみ患者自費負担とする予定である（現在高度医療制度申請中）

4) 先天性横隔膜ヘルニア

研究実施計画書を作成して、横断的調査研究を実施した。今回調査対象となったのは117例であるが、現時点でデータクリーニングが完了し、粗解析可能な症例は76例である。プライマリアウトカムである90日生存割合は76名中59名、77.6%（95%信

頼区間(CI)：66.6~86.4%)であった。研究計画時に参考にした60%を有意に上回っていた。セカンダリアウトカムの新生児生命予後（生存期間）は最終生存確率74.2%（95%CI：62.4~82.8%）であった。Liver upの有無による最終生存確率はLiver up無：93%で、Liver up有：46%であった。

巻末に「胎児診断により出生直後から治療し得た先天性横隔膜ヘルニアの治療成績」実施計画書、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の予後に関する後ろ向きコホート研究を行い、レーザー手術の有効性と安全性が確認された。

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91.2%で、生後6ヶ月が90.1%であった。また生後6ヶ月に重症脳神経障害を認めない生存児を得る率は72%であった。この治療成績はレーザー手術の有用性を証明したEurofetusの治療成績に勝るものであり、レーザー手術の有効性が示された。また母体の生命の安全は確保され、レーザー手術の安全性も確認された。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。

最終解析の多変量解析により、予後に影響を及ぼす術前超音波所見が明らかになった。新生児死亡と関連のみられた所見は、臍帯動脈拡張期血流の逆流、途絶、静脈管血流の逆流、胎児水腫であった。

本研究は日本におけるはじめての精度の高い胎児治療の臨床研究である。本研究により、TTTSに対するレーザー手術の有用性が日本においても確認された。また、TTTS関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験はプロトコール作成中で準備段階にあるが、世界的にも新しい試みである。

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臨床試験が開始された。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。

臨床試験の予定登録数は20例で、予定研究期間は2年である。症例の登録は今年度から開始し、今年度末までに11例の登録を得た。予定登録数を上回り、登録は順調で、予定期間内(来年度)に予定登録数に達する見込みである。また定期モニタリングを実施し、臨床試験が適切に実施されていることが確認された。

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。胎児胸水に対する使用は適応外使用であり、「高度医療」で「臨床的な使用確認試験」を行うこととなった。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

今回の現状調査の解析から、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。胎児治療の有効性と周産期の安全性への寄与も確認された。しかし、胎児治療

の詳細についてはdigoxinの使用が多く認められるものの、一定のガイドラインはなく、小児循環器科医の関与の見られない診療の現状も散見された。こうした結果をふまえて、有効性と安全性を確認する非ランダム化介入試験のプロトコールを立案した。エンドポイントには不整脈の消失率をあげ、その他、早産率、帝王切開率、新生児不整脈の率も評価する。臨床試験の実施については来年度の課題である。

4) 先天性横隔膜ヘルニア

本症と出生前診断された胎児に理想的な生後治療を行った際の自然歴は、今後胎児治療を検討するに当たって必要不可欠な情報である。本研究では母体搬送、治療施設での分娩、出生直後からのgentle ventilationを含めた集中治療を理想的な生後治療と考え、本症の予後に関する横断的調査研究を実施した。現在症例の登録作業が進行中で、登録済み76名を用いた粗解析により主な有効性アウトカムが得られつつある。

本研究の第一の目的は、日本の主要施設で実施されている生後治療の成績評価である。粗解析の結果、出生前診断された本症の90日生存率は74.2%であり、諸外国からの報告(60-80%)と遜色ないことが確認できそうである。第二の目的は、出生前評価によって理想的な生後治療を行っても生命的・機能的予後が不良である一群を選別できるかどうかである。本研究により、日本における理想的な生後治療による自然歴が確認され、胎児治療を検討する subgroup 選定に不可欠な情報が得られることが期待される。

E. 結論

レーザー手術を施行した TTTS の予後に関する後ろ向きコホート研究を実施し、最終解析を行った。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った。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。また TTTS 関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験の準備を進めている。

重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術の臨床試験の症例登録を開始した。登録は順調で、予定登録数を上回り、予定期間内（来年度）に予定登録数に達する見込みである。定期モニタリングで臨床試験が適切に実施されていることが保証された。

胎児顔脈性不整脈に対する胎児治療の全国調査の解析により日本の実態が明らかになった。この結果をもとにプロトコルを立案し、臨床試験の準備が整いつつある。この臨床試験は胎児に関する薬物治療という新しい分野での、世界でも数少ない本格的な臨床試験となる。

出生直後から理想的な管理ができた先天性横隔膜ヘルニアの予後に関する調査研究を実施し、粗解析を行った。本邦における先天性横隔膜ヘルニアの治療成績は諸外国の一流施設と同等以上であることが予測される。また胎児治療を考慮すべき重症の一群を科学的に選別する基準の作成が可能となった。

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) Sago H, Hayashi S, Chiba T, Ueoka K, Matsuoka K, Nakagawa A, Kitagawa M: Endoscopic fetal urethrotomy for anterior urethral valves: A preliminary report. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(2):92-95.
- 2) Kitano Y, Sago H, Hayashi S, Kuroda T, Honna T, Morikawa N: Aberrant venous flow measurement may predict the clinical behavior of a fetal extralobar pulmonary sequestration. *Fetal Diagn Ther.* 2008;23(4):299-302.
- 3) 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
- 4) Morikawa M, Sago H, Yamada T, Hayashi S, Yamada T, Cho K, Yamada H, Kitagawa M, Minakami H: Ileal atresia after fetoscopic laser photocoagulation for twin-to-twin transfusion syndrome—a case report. *Prenat Diagn.* 2008 ;28(11):1072-4.
- 5) Morikawa N, Honna T, Kuroda T, Noya M, Ito N, Nakamura T, Ito Y, Hayashi S, Sago H, Matsuoka K: An association of gastroschisis and fatal respiratory distress: does prenatal bile aspiration cause early-onset respiratory failure in neonates? *Pediatr Surg Int.* 2008;24(10):1157-9.
- 6) Morikawa N, Kuroda T, Honna T, Kitano

- Y, Takayasu H, Ito Y, Nakamura T, Nakagawa S, Hayashi S, Sago H: The impact of strict infection control on survival rate of prenatally diagnosed isolated congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2008;24(10):1105-9.
- 7) Murakoshi T, Ishii K, Nakata M, Sago H, Hayashi S, Takahashi Y, Murotsuki J, Matsushita M, Shimno T, Naruse I H, Torii Y: Validation of the Quintero's stage III sub-classification for Twin-Twin transfusion syndrome with visible or non-visible donor bladder: insight into arterio-arterial anastomoses and umbilical arterial Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32:813-818
- 8) Hayashi T, Kaneko M, Kim K-S, Eryu Y, Shindo T, Isoda T, Murashima A, Ito Y, Sago H: Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol*. 2009;30:35-40.
- 9) 林聡, 左合治彦, 高橋雄一郎, 石井桂介, 中田雅彦, 村越毅, 千葉敏雄, 北川道弘: 双胎間輸血症候群(TTTS)のレーザー治療症例における妊娠 32 週未満分娩の検討. *産婦人科の実際* 2008, 57:727-733.
- 10) 田中秀明, 高安肇, 藤野明浩, 森川信行, 黒田達夫, 本名敏郎, 左合治彦, 林聡, 中村知夫, 伊藤裕司, 宮寄治, 野坂俊介: 巨大仙尾部奇形腫の新生児手術と周術期管理. *小児外科* 2008,40(7):823-828.
- 11) 林聡, 左合治彦, 高橋雄一郎, 石井桂介, 中田雅彦, 村越毅, 千葉敏雄, 北川道弘: 双胎間輸血症候群(TTTS)のレーザー治療症例における妊娠 32 週未満分娩の検討. *産婦人科の実際* 2008; 54 (4) :727-733.
- 12) 村越毅, 石井桂介, 左合治彦, 林聡, 中田雅彦, 高橋雄一郎, 松下充, 神農隆, 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:新生児合併症の検討. *産婦人科の実際* 2008;57(7):1183-1187.
- 13) 左合治彦: 周産期における超音波診断. *日小放誌* 2008; 24: 18-23.
- 14) 左合治彦: 超音波診断ガイド下胎児治療. *小児科診療* 2008; 71 suppl.: 451-459.
- 15) 左合治彦, 林聡, 湊川靖之, 北川道弘: TTTSに対する胎児鏡下レーザー凝固術. *産婦人科治療* 2008; 97: 177-181.
- 16) 左合治彦: 胎児採血・胎児治療. *日本産科婦人科学会研修コーナー 日産婦誌* 2008; 60: N458-468.
- 17) 左合治彦: 胎児治療の適応と限界. *日本周産期・新生児誌* 2008; 44: 916-919.
- 18) 林聡, 左合治彦, 北川道弘: 妊娠後期の異常と画像診断 双胎間輸血症候群(TTTS). *産婦人科の実際* 2008,57(3):481-486.

2.学会発表

- 1) Haruhiko Sago, Satoshi Hayashi, Naomi Kato, Yukiko Nanba, Yushi Ito, Hiroshi Kawamoto, Hiromi Hasegawa, Mari Saito, Yuichiro Takahashi, Masahiko Nakata, Keisuke Ishii, Takeshi Murakoshi:

- Fetoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome: a five-year experience in Japan. 18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Chicago, USA. 2008.8.24-28
- 2) Ishii K., Murakoshi T., Hayashi S., Matsuoka K., Sago H., Matsushita M., Shinno T., Naruse H., and Torii Y.: Recipient anemia without TAPS after laser therapy for TTTS, 3rd Eurofetus Symposium on Twin-Twin Transfusion Syndrome Monochorionic Multiple Pregnancy - Complications and Management Options. Leuven, Belgium, 2008.05.18
 - 3) 左合治彦 : クリニカルカンファレンス : 胎児治療の最近の進歩 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 横浜 2008. 4. 12.
 - 4) 左合治彦 : 要望演題 小児外科と倫理 胎児治療の進歩と限界 第45回日本小児外科学会学術集会 つくば 2008. 5. 29
 - 5) 左合治彦 : シンポジウム : 妊娠初期の胎児スクリーニングのあり方と標準化 遺伝学的検査としての超音波検査 日本超音波医学会第81回学術集会 神戸 2008. 5. 24.
 - 6) 左合治彦 : シンポジウム 周産期の倫理問題 胎児治療の適応と限界 第44回日本周産期・新生児学会 横浜 2008. 7. 15
 - 7) 林泰佑, 江竜喜彦, 進藤考洋, 金基成, 金子正英, 磯田貴義, 高橋重裕, 中村知夫, 伊藤裕司, 林 聡, 左合治彦 : 当院で経験した先天性完全房室ブロックの8例 第14回日本胎児心臓病研究会学術集会 東京 2008. 2. 9-10
 - 8) 林 聡, 左合治彦, 高橋宏典, 三浦裕美子, 北川道弘, 名取道也 : 羊水量較差を認めるMD双胎 8Amniotic fluid discordance)の臨床経過とレーザー治療の適応拡大 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 横浜 2008. 4. 12-15.
 - 9) 三浦裕美子, 左合治彦, 高橋宏典, 林聡, 加藤有美, 久須美真紀, 種元智洋, 小澤伸晃, 北川道弘, 名取道也 : 胎児肺嚢胞性疾患 29例の検討 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 横浜 2008. 4. 12-15.
 - 10) 高橋宏典, 林 聡, 三浦裕美子, 種元智洋, 久須美真紀, 加藤有美, 小澤伸晃, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也 : 肝挙上型先天性横隔膜ヘルニアの予後指標に関する検討 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 横浜 2008. 4. 12-15.
 - 11) 左合治彦, 林聡, 加藤有美, 難波由喜子, 伊藤裕司, 北川道弘, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 石井桂介, 村越毅 : 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臨床的評価, 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008. 7. 15
 - 12) 林聡, 左合治彦, 中村知夫, 中川聡, 北野良博, 高安肇, 森川信行, 本名敏郎, 北川道弘 : 先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例 52例の出生前予

- 後因子と胎児治療適応について
第44回日本周産期・新生児医学会,
横浜, 2008.7.13-15
- 13) 北野良博, 奥山宏臣, 左合治彦, 中村知夫, 森川信行, 林聡, 高安肇, 臼井規朗, 増本幸二, 川滝元良: 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療: 日本で無作為比較試験を目指す意義 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 14) 中村知夫, 高橋重裕, 伊藤裕司, 左合治彦, 林聡, 北川道弘, 本名敏郎: 重症先天性横隔膜ヘルニアに対する最適の治療法の選択のために何を考えるべきか 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 15) 高橋宏典, 高橋重裕, 塚本佳子, 伊藤裕司, 中村知夫, 林聡, 左合治彦, 北川道弘: 双胎間輸血症候群に合併した遷延性肺高血圧症の3例 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 16) 筒井淳奈, 左合治彦, 林聡, 田中秀明, 中村知夫, 伊藤裕司, 本名敏郎, 角倉弘行, 北川道弘: 当院で経験した胎児仙尾部奇形腫の検討 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 17) 高橋雄一郎, 川鐸市郎, 室月淳, 中田雅彦, 村越毅, 池田智明, 濱田洋実, 山中美智子, 伊藤裕司, 左合治彦: 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: プロトコールの概要 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 18) 林聡, 左合治彦, 加藤有美, 筒井淳奈, 難波由喜子, 中村知夫, 伊藤裕司, 北川道弘, 名取道也: 羊水量不均衡を認めるMD双胎の臨床経過とレーザー治療の適応拡大 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 19) 加藤有美, 筒井淳奈, 林聡, 左合治彦, 松岡健太郎, 北川道弘, 名取道也: 深部血管吻合の関与が考えられたMD双胎 樹脂注入法の試み 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 20) 林聡, 左合治彦, 加藤有美, 筒井淳奈, 中村知夫, 伊藤裕司, 千葉敏雄, 北川道弘, 名取道也: TRAP sequence に対するラジオ波臍帯血流遮断術(RFA)の有効性とその適応 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 21) 高橋重裕, 中村知夫, 大石芳久, 伊藤直樹, 難波由喜子, 塚本佳子, 伊藤裕司, 本名敏郎, 左合治彦: 先天性横隔膜ヘルニアの重症度予測-McGoon indexとPA indexとの比較 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 22) 上田佳子, 桂木真司, 池田智明, 左合治彦, 前野泰樹: 胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する現状調査報告 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 23) 大井理恵, 花岡正智, 堀谷まどか, 林聡, 左合治彦: 胎児先天性横隔膜ヘルニアの重症度予測 第6回日本胎

児治療学会 横浜 2008.10.10-11

- 24) 林聡, 石井桂介, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 室月淳, 村越毅, 花岡正智, 堀谷まどか, 加藤有美, 大井理恵, 難波由喜子, 伊藤裕司, 左合治彦: 羊水量較差を認める Amniotic fluid discordant 症例に対するレーザー治療の適応拡大 第6回日本胎児治療学会 横浜 2008.10.10-11
- 25) 森川守, 左合治彦, 山田俊, 山田崇弘, 島田茂樹, 林聡, 長和俊, 山田秀人, 北川道弘, 水上尚典: 北海道ではじめて胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術 (FLP) が施行された双胎間輸血症候群 (TTTS) 症例 第6回日本胎児治療学会 横浜 2008.10.10-11
- 26) 堀谷まどか, 林聡, 花岡正智, 筒井淳奈, 大井理恵, 高橋宏典, 三浦裕美子, 左合治彦, 北川道弘: TTTS 発症に対する FLP 施行前後の Combined Cardiac Output の推移について 第6回日本胎児治療学会 横浜 2008.10.10-11
- 27) 上田佳子, 左合治彦, 前野泰樹, 池田智明, 安河内聡, 稲村昇, 与田仁志, 堀米仁志, 竹田津未生, 新居元基, 川滝元良, 生水真紀夫, 清水歩: 胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療に関する全国調査 第6回日本胎児治療学会 横浜 2008.10.10-11

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

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

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
に関する研究

研究代表者	左合治彦	国立成育医療センター周産期診療部	部長
研究分担者	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
研究分担者	岡 明	東京大学大学院医学系研究科小児医学	准教授
研究分担者	村越毅	聖隷浜松病院周産期科	部長
研究分担者	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
研究分担者	室月 淳	東北大学医学部附属病院産婦人科	准教授
研究分担者	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、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 の後ろ向きコホート研究を行い、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。

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。昨年度は調査を実施し、粗解析を行った。本年度は最終解析を行ない、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、術後の分娩週数の中間値は 32 週であった。生後 28 日の少なくとも 1 児生存割合は 91.2% で、生後 6 ヶ月の少なくとも 1 児生存割合は 90.1% であった。生後 6 ヶ月の神経後遺症のない乳児生存率は 72% であった。

日本のレーザー手術の治療成績は、レーザー手術の有用性を証明した欧州の成績に優るとも劣らぬものであり、手術手技の習熟度は十分であり、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。またレーザー手術の適応を拡大し、TTTS 関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験の準備を進めている。

A. 研究目的

双胎間輸血症候群（TTTS）は、一絨毛膜
双胎（MD 双胎）の約 10-15% に発症し、胎

盤吻合血管により双胎間の慢性的血流不均
衡が生ずる疾患である。供血児の羊水過少
と受血児の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、子宮内死亡などを合併し、妊娠中期に発症した場合の予後は極めて不良である。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ついては、欧州において Eurofoetus によるランダム化比較試験で、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、その後米国で行われたランダム化比較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。

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。そこでレーザー手術を施行した TTTS の予後に関する後ろ向きコホート研究を行い、レーザー手術の有効性と安全性について評価した。日本においてレーザー手術が TTTS の第一選択治療法になりうるかどうかを検討することを目的とした。

またレーザー手術は TTTS に対してのみ適応としているが、同じ病態の TTTS 関連疾患へのレーザー手術の適応拡大に向けた臨床試験の準備も目的とした。

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、以下の研究協力者の参加を得た。

[研究協力者]

河本博(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・国立がんセンター東病院)、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周産期診療部胎児診療科)、難波由喜子(国立成育医療センター周産期診療部新生児科)、石井桂介(聖隷浜松病院周産期科)

2. 研究方法

1) レーザー手術を施行した TTTS の後ろ向きコホート研究

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、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。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。

昨年度は研究実施計画書を作成し、調査を実施し、粗解析を行った。本年度はデータのクリーニングをさらに進め、調査結果について、対象の背景、手術合併症、妊娠・分娩経過、新生児予後の観点から詳細な解析を行った。また予後に影響をおよぼす術前超音波所見について多変量解析を行った。

2) TTTS 関連疾患へのレーザー手術の適応拡大に関する研究

TTTS 関連疾患の自然歴について検討するために、症例集積を行うとともに文献調査を行った。TTTS 関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験のプロトコルの作成を開

始した。

C. 研究結果

1) レーザー手術を施行した TTTS の後ろ向きコホート研究

対象の背景を表 1 に示す。母体年齢の平均は 31 歳で、初産婦が 55% 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、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。合併症を表 2 に示す。181 例中 2 例は手術が完遂できなかったが、99% で手術を完遂した。腹腔内出血を 3 例に認め、2 例で開腹止血術を行い、1 例は妊娠中絶となった。常位胎盤早期剥離を 1 例に認め、出血が多く子宮摘除術となった。また 1 例は挿管管理を有する肺水腫となり ICU 管理を要した。術後 7 日以内の流産が 3% で、術後 28 日以内の前期破水を 7% に認めた。治療効果を認めなかったのは 6 例 (3%) で、1 例は TTTS で、5 例は Twin anemia polycythemia であった。

治療成績を表 3、表 4 に示す。分娩週数の中間値は 32 週で、24 週未満に 7% が分娩となったが、60% は 32 週以降の分娩で、30% は 36 週以降の分娩であった。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 165 例で 91.2% 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 90.1% であった。Quintero stage 別にみると、生後 28 日の少なくとも 1 児生存割合は、stage 1,2: 90.9%

と stage 3,4: 91.2% と差を認めなかったが、2 児生存割合は stage 1,2: 81.8% で stage 3,4: 59.1% と stage 3,4 で著明に減少した。

生後 6 ヶ月までに死亡した児は供血児の 31%、受血児の 17%、全体の 24% であった。そのうち供血児の 23%、受血児の 13%、全体の 18% と約 2/3 は子宮内死亡であった。生後 1 週、生後 1 週から 1 ヶ月、生後 1 ヶ月から 6 ヶ月の間にそれぞれ 1-3% が死亡している。重症脳神経障害は 6% に認めた。供血児には脳室内出血が多く、受血児には PVL が多かった。生後 6 ヶ月に重症脳神経障害を認めない生存児を得る率は 72% であった。生後 6 か月の生存児の 5% に重症脳神経障害を認めた。

新生児死亡と関連のみられる術前超音波所見の単変量解析を行い、関連の高い所見についてさらに多変量解析を行った。その結果を表 5 に示す。オッズ比の高い項目から、供血児に対する供血児の臍帯動脈拡張期血流の逆流、途絶、静脈管血流の逆流、受血児に対する静脈管血流の逆流、胎児水腫であった。

2) TTTS 関連疾患へのレーザー手術の適応拡大に関する研究

TTTS 関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験のプロトコールを作成中であり、プロトコール案の骨子を表 6 に示す。

表 1. 背景

年齢 - 才	31.0 ± 4.5
初産婦 - no. (%)	100 (55%)
手術施行妊娠週数 - wk	21.0 ± 2.4
胎盤位置 - no. (%)	
前壁	89 (49%)
後壁	92 (51%)
Quintero stage - no. (%)	
Stage 1	14 (8%)
Stage 2	30 (17%)
Stage 3	113 (62%)
Stage 4	24 (13%)

表 2. 合併症

手術合併症	
手術未完遂	2 (1.1%)
胎盤血管の出血	1 (0.6%)
母体合併症	
腹腔内出血	3 (1.7%)
腹腔内羊水流出	17 (9.4%)
常位胎盤早期剥離	1 (0.6%)
肺水腫	1 (0.6%)
妊娠合併症	
術後 7 日以内の妊娠帰結	6 (3.3%)
術後 7 日以内の前期破水	5 (2.8%)
術後 28 日以内の前期破水	13 (7.2%)
術後 7 日以内の子宮内胎児死亡	
供血児	28 (15.5%)
受血児	14 (7.7%)
治療無効	
TTTS	1 (0.6%)
Twin anemia polycythemia sequence	5 (2.8%)