

表 3. 周産期予後 1 (妊娠・分娩・生存)

分娩週数 - wk	
中間値	32.2
Interquartile range	29.3 - 36.1
分娩週数	
< 24 wk	13 (7.2%)
24 to < 28 wk	20 (11.1%)
28 to < 32 wk	40 (22.1%)
32 to < 34 wk	36 (19.9%)
34 to < 36 wk	19 (10.5%)
≥ 36 wk	53 (29.3%)
生後 28 日生存	
0 児生存	16 (8.8%)
1 児生存	48 (26.5%)
2 児生存	117 (64.6%)
Quintero stage 1 or 2	36/44 (81.8%)
Quintero stage 3 or 4	81/137 (59.1%)
少なくとも 1 児生存	165 (91.2%)
Quintero stage 1 or 2	40/44 (90.9%)
Quintero stage 3 or 4	125/137 (91.2%)
生後 28 日生存	
0 児生存	18 (9.9%)
1 児生存	51 (28.2%)
2 児生存	112 (61.9%)
少なくとも 1 児生存	163 (90.1%)

表 4. 周産期予後 2 (死亡・脳神経障害)

	供血児	受血児	総計
生後 6 ヶ月時の全死亡	56 (30.9%)	31 (17.1%)	87 (24.0%)
子宮内胎児死亡 ≥ 24 wk	32 (17.7%)	15 (8.3%)	47 (13.0%)
胎児・新生児・乳児死亡			
子宮内	41 (22.7%)	23 (12.7%)	64 (17.7%)
生後 0-7 日	5 (2.8%)	5 (2.8%)	10 (2.8%)
生後 8-28 日	4 (2.2%)	2 (1.1%)	6 (1.7%)
生後 1-6 ヶ月	6 (3.3%)	1 (0.6%)	7 (1.9%)
重症脳神経障害	12 (6.6%)	9 (5.0%)	21 (5.8%)
脳室内出血 (grade 3 or 4)	7 (3.9%)	1 (0.6%)	8 (2.2%)
脳室周囲白質軟化症	3 (1.7%)	5 (2.8%)	8 (2.2%)
その他	2 (1.1%)	3 (1.7%)	5 (1.4%)
重症脳神経障害のみられない生後 6 ヶ月生	121 (66.9%)	141 (77.9%)	262 (72.4%)
存			
生後 6 ヶ月生存児における重症脳神経障害	4/125 (3.2%)	9/150 (6.0%)	13/275 (4.7%)

表 5. レーザー手術後の新生児死亡に対する術前超音波所見のオッズ比

供血児の超音波所見	供血児の新生児死亡	
	オッズ比(95%CI)	p-value
臍帯動脈拡張期逆流	9.29 (2.86-30.14)	0.0002
臍帯動脈拡張期途絶	3.87 (1.81-8.29)	0.0005
静脈管逆流	2.45 (0.41-14.64)	0.327

受血児の超音波所見	受血児の新生児死亡	
	オッズ比(95%CI)	p-value
静脈管逆流	2.25 (0.95-5.34)	0.065
胎児水腫	2.14 (0.76-6.05)	0.150

表 6.

双胎間輸血症候群関連疾患に対するレーザー手術の臨床試験 (プロトコール作成中)

目的: 双胎間輸血症候群関連疾患に対するレーザー手術(胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術)の有効性及び安全性を検討する

試験タイプ: 多施設共同ランダム化比較試験

primary endpoint: 児が出生後28日間以上生存した割合

対象

- ・妊娠20週0日から妊娠24週6日
- ・絨毛膜二羊膜双胎
- ・最大羊水深度が、1児は3cm以下かつもう1児が7cm以上で双胎間輸血症候群ではない
- ・血流異常を認める

治療: 羊水の多い羊水腔内に胎児鏡を挿入し、胎盤吻合血管とYAGレーザー凝固する

予定登録数と研究期間

予定登録数: 150例

予定研究期間: 3年

D. 考察

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った。昨年度は調査を実施し、粗解析を行った。今年度は最終解析を行い、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。欧州におけるランダム化比較試験 (Eurofetus) のレーザー手術治療成績は、生後28日の少なくとも1児生存割合は76%で、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52%であった。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

あった。レーザー手術の有効性が示された。

手術合併症として、181例中、腹腔内出血3例、常位胎盤早期剥離1例、肺水腫1例を認めたが、母体の生命の安全は確保された。また術後28日以内の前期破水を7%に認めた。これらよりレーザー手術の安全性も確認された。

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。

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。少なくとも1児生存割合は、TTTS の stage と関連を認めなかった。しかし、

stage3, 4 は両児生存が減少していることから、1 児死亡が増加していると推測された。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、これらは stage3, 4 の要件となる所見であった。

その他、今回の調査結果を用いて、新生児合併症、術後超音波血流異常の改善と予後、術後の児の体重増加と予後、血管凝固の順序と予後などについても解析を行う予定である。

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効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り、胎児治療の新しいエビデンスを日本から世界へ向けて発信することが期待されている。

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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

- 2) 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.
- 3) Murakoshi T, Ishii K, Nakata M, Sago H, Hayashi S, Takahashi Y, Murotsuki J, Matsushita M, Shinno T, Naruse 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
- 4) Masahiko Nakata, Masahiro Sumie, Susumu Murata, Ichiro Miwa, Masakazu Matsubara, Norihiro Sugino. Fetoscopic Laser Photocoagulation of Placental Communicating Vessels for Twin Reversed-Arterial Perfusion Sequence. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 649-652.
- 5) Masakazu Matsubara, Masahiko Nakata, Susumu Murata, Ichiro Miwa, Masahiro Sumie, Norihiro

- Sugino. Resolution of mirror syndrome after successful fetoscopic laser photocoagulation of communicating placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1167-1168.
- 6) Ishii K, Murakoshi T, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y. Transitory increase in middle cerebral artery peak systolic velocity of recipient twins after fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2008;24:470-473.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 左合治彦: 周産期における超音波診断. *日小放誌* 2008; 24: 18-23.
- 10) 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.
- 11) 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. *産婦人科診療* 2008; 97: 177-181.
- 12) 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.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 村越毅, 爪田久美子. 【緊急対応の流れがわかる 異常分娩の介助と助産師の役割】 双胎の経膈分娩. *ペリネイタルケア* 2008;27(12):1193-1197.
- 16) 村越毅, 松原茂樹. *産婦人科診療ガイドライン(産科編)の注意点 双胎管理について*. *日本産科婦人科学会雑誌* 2008;60(9):N-412-N-419.
- 17) 村越毅. 【周産期診療プラクティス】 妊娠 異常妊娠 双胎の管理. *産婦人科診療* 2008;96(増刊):588-594.
- 18) 村越毅. 【周産期脳障害の原因とその予防】 周産期脳障害の要因 多胎と周産期脳障害. *周産期医学* 2008;38(6):679-682.
- 19) 森本泰裕, 吉村 学, 折田華代, 又吉宏昭, 長溝大輔, 坂部武史, 中田雅彦. 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麻酔管理. *麻酔* 2008; 57: 719-724.
- 20) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 西原里香, 津田弘之, 川鱒市郎: 流産も含めた膜性・病態別双胎の短期予後と予後不良因子の検討: *産婦人科の実際* 2008;57:1177-1181
- 21) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 西原里香, 津田弘之, 川鱒市郎: TTTSレーザー治療の適応を満たさない

normal-polyhydramnios 13 例の臨床像
日本周産期・新生児医学会雑誌 44.
470.2008.

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) Murakoshi T., Ishii K., Shinno T., Matsushita M., Naruse H., and Torii Y.: Laser coagulation for TTTS with anterior placenta using 'Inside Trocar Technique', 3rd Eurofetus Symposium on Twin-Twin Transfusion Syndrome Monochorionic Multiple Pregnancy - Complications and Management Options. Leuven, Belgium, 2008.05.18
- 4) Nakata M., Murata S, Sumie M, Sugino N. Prenatal prediction of outcome following treatment for TTTS. - Pre- and post-operative Doppler assessment can predict fetal outcome in donor twin. Eurofetus symposium: Monochorionic multiple pregnancies - complications and management options, Leuven, Belgium, 2008.5.17-18.
- 5) Takahashi Y., Iwagaki S, Nishihara R, Tsuda H, Kawabata I Serial bladder volume measurement using 3D VOCAL mode for various abnormal monochorionic twin pregnancy. TTTS Eurofetus meeting (monochorionic multiple pregnancies complications and management options) 2008 ,LEUVEN,Belgium
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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.
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 石井桂介, 村越毅, 神農隆, 松下充, 成瀬寛夫, 鳥居裕一: 何らかの羊水量の異常を示すが胎児鏡レーザー凝固術の適応外であった一絨毛膜双胎の予後臨床転帰 胎児鏡レーザー凝固術の適応拡大にむけての検討, 第60回日本産婦人科学会, 横浜, 2008. 4. 12
- 19) 村越毅: 双胎管理について, 第60回日本産婦人科学会, 横浜, 2008. 4. 12
- 20) 土井田瞳, 吉田彩, 渡邊恵, 伊藤亜希子, 笠松敦, 依岡寛和, 榎木晋, 神崎秀陽, 石井桂介, 村越毅: MD双胎にてTTTS発症後、胎児鏡

- 下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (Fetoscopic Laser Photocoagulation:FLP)にて2児の生児を得た一症例, 第118回近畿産婦人科学会, 2008.6.14
- 21) 村越毅、石井桂介: TTTS:twin-to-twin transfusion syndrome TTTSに対する現状と今後の展開, 第18回日本産婦人科・新生児血液学会, 福岡, 2008.6.28
- 22) 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥居裕一: Selective IUGRを伴う一絨毛膜双胎の臍帯動脈血流波形による病型分類と周産期予後, 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.15
- 23) 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥居裕一: 供血児がSelective IUGRに該当するTTTS症例の胎児鏡下レーザー凝固術後の予後, 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.15
- 24) 村越毅、石井桂介、神農隆、松下充、成瀬寛夫、鳥居裕一: 胎児輸血症例の臨床的検討, 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.15
- 25) 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥井裕一: 周期的な臍帯動脈血流異常を示すSelective IUGRを伴う一絨毛膜双胎の予後, 第6回日本胎児治療学会, 横浜, 2008.10.10
- 26) 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥井裕一: 一絨毛膜双胎での胎児貧血に対する胎児輸血の試み, 第6回日本胎児治療学会, 横浜, 2008.10.10
- 27) 村越毅、石井桂介、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥井裕一: TTTSレーザー治療: 単一施設6年間の臨床経験, 第6回日本胎児治療学会, 横浜, 2008.10.10
- 28) 村越毅: ホットトピックス: 胎児診断・胎児治療の日本の現状、世界の動向
TTTSのレーザー治療, 横浜, 2008.10.10
- 29) 堀江さや子, 月原 悟, 荒田和也, 谷脇加奈, 出浦伊万里, 光成匡博, 岩部富男, 寺川直樹, 中田雅彦. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) 施行8週間後に再発した双胎間輸血症候群 (TTTS) の一例. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会, 横浜, 2008.4.12-15.
- 30) 住江正大, 中田雅彦, 村田 晋, 松原正和, 杉野法広, 三輪一知郎. 当院における胎児鏡下レーザー凝固術の治療成績. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会, 横浜, 2008.4.12-15.
- 31) 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法を用いたTTTSのレーザー治療の現状と胎児予後の予測因子の検討. 第60回日本産科婦人科学会学術講演会, 横浜, 2008.4.12-15.
- 32) 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の胎児鏡下レーザー凝固術後, 胎児水腫の消退とともにMirror症候群が軽快した1例. 第60回日本産科婦人科学会

- 学術講演会，横浜，2008.4.12-15.
- 33) 中田雅彦，村田 晋，松原正和，住江正大，杉野法広. TTTSに対するレーザー治療前後の血行動態変化と周産期予後との関連について. 第 44 回日本周産期・新生児医学会学術集会，横浜，2008.7.13-15.
- 34) 住江正大，中田雅彦，田邊 学，村田 晋，杉野法広. 当院における胎児鏡下レーザー凝固術の治療成績および児の予後に関する検討. 第 61 回日本産科婦人科学会中国四国合同地方部会，高松，2008.9.20-21.
- 35) 住江正大，田邊 学，村田 晋，中田雅彦，杉野法広. 双胎間輸血症候群を発症した二絨毛膜二羊膜性双胎の一例. 第 6 回日本胎児治療学会，横浜，2008.10-10-11.
- 36) 高橋雄一郎，岩垣重紀，西原里香，津田弘之，木越香織，岩砂智文，川鱈市郎；3D-VOCAL mode を用いた urodynamics 解析による MD 双胎における羊水量異常の進行予測. 第 6 回胎児治療学会，横浜，2008.10.10
- 37) 齋藤昌利，松田尚美，佐藤多代，鈴木則嗣，佐藤尚明，千坂泰，室月淳，岡村州博：双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を行った 7 例. 第 125 回日産婦東北連合地方部会，福島，2008. 6. 7-8
- 38) 室月淳，鈴木則嗣，岡村州博，長谷川英之，金井浩，國井周太郎，末永香緒里：ワークショップ 超音波位相差トラッキング法を用いた一絨毛膜性双胎間の循環動態の評価. 第 18 回日本産婦人科・新生児血液学会，福岡，2008. 6. 27-28
- 39) 佐藤尚明，齋藤昌利，佐藤多代，室月淳，岡村州博：内視鏡下手術の視点からみた胎児治療 - 当科における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 8 例の経験. 第 45 回日本産婦人科内視鏡学会，横浜，2008. 7. 31-82
- 40) 室月淳，松田尚美，齋藤昌利，今井紀昭，鈴木則嗣，佐藤多代，佐藤尚明，高野忠夫，岡村州博：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 8 例の経験. 第 56 回日産婦北日本連合地方部会，弘前 2008. 9. 13-14
- 41) 室月淳，齋藤昌利，今井紀昭，佐藤多代，鈴木則嗣，佐藤尚明，岡村州博：当科における胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 - 術中合併症の検討. 第 6 回日本胎児治療学会，横浜，2008.10-11
- 42) 室月淳：双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術について. 平成 20 年度青森市産婦人科医会，2008. 11. 17
- 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

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

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	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	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。使用するシャントカテーテルは日本独自の規格で、薬事法で適応外使用のため、「臨床的な使用確認試験」が求められた。精度の高い試験設定での有用性評価は世界的にもなく、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、多施設共同臨床試験を「高度医療」で開始した。

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。定期モニタリングにて臨床試験が適切に実施されていることが確認された。またプロトコールの変更や試験の継続にかかわる有害事象の発生は見られなかった。

A. 研究目的

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。

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、胎児胸水を羊水腔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。

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」に認定されているが、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、薬事法の適応外使用であった。そこで「臨床的な使用確認試験」の実施が求められた。またシャント術の臨床試験など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。

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、臨床試験を高度医療において実施した。

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）、石川浩史（神奈川県立こども医療センター産科）

2. 研究方法

前年度は重症胸水に対する胸腔一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。プロトコルの概要を示す（表1）。ま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。諸事情によりその後データセンターを国立成育医療センター臨床研究センターから日本臨床研究支援ユニットに移管した。

プロトコル、説明文書・同意書、症例登録表、症例報告書の詳細は前年度報告書を参照。

C. 研究結果

今年度はまず、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）の倫理委員会で審査・承認を受けた。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。図1に登録症例数の推移を示す。また施設別症例数（予想と実際）を表2に示す。

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保証された。巻末に定期モニタリングレポートを資料として添付する。

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。効果安全性評価委員会で検討の結果、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。巻末に新たな安全性情報に関する報告書を添付する。

巻末資料

表 1

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

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—羊水腔シャント術 (Thoraco-Amniotic Shunting)の有効性および安全性を検討する

試験タイプ:多施設共同単群試験

primary endpoint: 児が出生後28日間以上生存した割合

対象

- ・妊娠18週0日から妊娠33週6日
- ・原発性胸水または肺分画症による続発性胸水
- ・胎児胸水穿刺吸引後7日以内に胸水の再貯留を来した既往がある

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

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、研究期間2.5年

登録開始: H20年4月

参加施設: 7施設

図 1

胸腔—羊水腔シャント術の臨床試験進捗状況

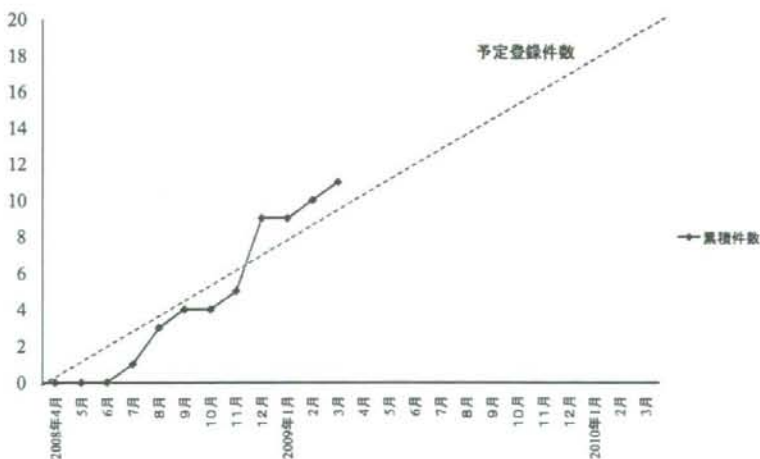


表2 施設別登録数（予想と実際）

施設名	IRB 承認日	予 想 例 数 (10)	登 録 数 (11)
国立成育医療センター	2008/3/17	2	2
聖隷浜松病院	2008/3/18	1	3
国立病院機構長良医療センター	2008/5/1	2	3
山口大学附属病院	2008/6/2	1	2
国立循環器病センター	2008/4/24	2	1
筑波大学附属病院	2008/4/21	1	0
神奈川県立こども医療センター	2008/9/4	1	0

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臨床試験が開始された。胸腔一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エビデンスはない。本研究は胸腔一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。またプロトコールの変更や試験の継続にかかわる有害事象の発生は見られなかった。

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。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。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、「臨床的な使用確認試験」が必要となり、「高度医療」で行うこととなった。バスケットカテーテルの薬事法承認ならびに胸腔一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。

E. 結論

重症胎児胸水に対する胸腔一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。

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) 左合治彦: 周産期における超音波診断. 日小放誌 2008; 24: 18-23.
 - 4) 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.
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 高橋雄一郎, 松田義雄: 胎児治療の最近の進歩 子宮内シャント術による胎児胸水の治療: 日本産科婦人科学会雑誌 2008;60:N278-N281
 - 8) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 西原里香, 津田弘之, 木越香織, 川鱒市郎: 手術をめぐる最近の話題, 胸腔-羊水腔シャント術による胎児治療の実際: 産婦人科治療 2008;97:183-185
 - 9) 高橋雄一郎, 川鱒市郎, 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-羊水腔シャント術 臨床使用確認試験 プロトコルの概要: 日本周産期・新生児医学会雑誌 44.449.2008.
 - 10) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 西原里香, 津田弘之, 川鱒市郎. 胎児医療における子宮穿孔手技の合併症についての検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 44.450.2008.
- ## 2. 学会発表
- 1) 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
 - 2) 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
 - 3) 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.
 - 4) 高橋雄一郎, 川鱒市郎, 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-羊水腔シャント術 臨床使用確認試験: プロトコルの概要 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008. 7. 13-15
 - 5) 高橋雄一郎: 胎児治療の最近の進歩 子宮内シャント術による胎児胸水の治療: 日本産科婦人科学会総会 レクチャーシリーズ. 2008. 4. 12
- ## 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
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

研究要旨：

胎児頻脈性不整脈は、まれな疾患であるが、重症例では放置すると胎児心不全、胎児水腫にいたる予後不良の疾患である。本疾患に対する経胎盤的抗不整脈薬投与（以下、胎児治療）は早くから知られ、症例報告等によりその有効性が期待される。しかし、本来健康である母体に対し、胎盤移行を念頭に置いた比較的大量の薬剤を投与する本治療法は、しかるべき専門医師により厳重な安全管理下で施行されるべきであるにも関わらず、統一された治療ガイドラインは存在しないのが実情である。そこで本研究班は、胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関し、エビデンスに基づいたガイドライン作成を目的とした。

本年の活動は昨年より引き続き、①胎児頻脈性不整脈胎児治療の現状調査を解析することで、本邦における胎児治療の実情を明らかにし、これ元に、②胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する臨床研究を計画する。本研究は胎児治療を対象とした数少ない前向き臨床研究である点、費用の面で高度医療制度を利用する予定である点を考慮すると、総合的に胎児医療の発展に寄与するものであると考えられる。

A 研究目的

本研究班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。本年度は、胎児頻脈性不整脈の胎児治療の現状調査をもとに、臨床試験を立案することを目的とした。これにより、胎児頻脈性不整脈の胎児治療に対するエビデンスが構築され、治療ガイドラインの確立へ発展すると考える。その第1段階として、我々は昨年度、胎児頻脈性不整脈の胎児治療の現状に関する調査結果の解析を行う。中間報告については昨年度の報告にも記載したが、本邦における、今までにない大規模な胎児治療に関する全国調査であり、回答率の向上とあいまって、昨年度の報告よりさらに制度の高いデータが集積されている。これらの詳細解析によって、現状の胎児治療の特徴と

問題点の把握を試みる。第2段階としては、こうして浮き彫りになった特徴や問題点を含め、より有効で安全な胎児治療法を確立するために、前向き臨床試験によってこれらを確認し、明らかにしていかななくてはならない。このためには、研究デザイン、症例数、有効性、安全性の評価項目を初めとする項目を検討し、制度の高い臨床試験計画が必要である。本年度の活動の中心目標は、この臨床試験計画立案であり、上述した、コントロールデータとしての全国調査の結果解析を初め、費用制度として必要な高度医療制度への申請などさまざまな取り組みを行っている。以下に、これらの活動内容について概説する。

B 研究方法

前記の如く、本年度の活動は大きく①②に分けられるためそれぞれについて記載する。

①胎児頻脈性不整脈の胎児治療の現状に関する調査

1) 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を行い、平成16-18の胎児不整脈治療に関する胎児治療の現状を調査する。

2) 国立循環器病センターにおいて、データ解析を行う。

②胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床研究

1) ①の調査結果をコントロールとし、前向き臨床試験（非ランダム化one arm介入試験）を計画する。

2) 国立循環器病センターに事務局をおく多施設共同研究とし、同センター事務局とともに臨床研究開発部とともにプロトコルの立案、データ管理を行う。

3) 患者費用については、保健診療が認められない胎児診療である点を考慮し、高度医療制度に申請する。

（倫理面への配慮）

本研究計画は①②とも国立循環器病センター倫理委員会の承認を得た。②については2008.11.27に承認をえたが、高度医療制度申請中であり、通過が条件である条件付き承認となった。また、臨床研究参加各施設での高度医療制度申請、倫理委員会申請については、同センターでの終了のちに開始される。

C 研究結果

①胎児頻脈性不整脈の胎児治療の現状に関する調査

本調査結果には本年度の胎児診断、治療に関連する学会において、発表した。その抜粋を別紙1に示す。

全国調査結果

1. 3年間で160症例、胎児治療例は59例
2. 胎児治療の施設集積傾向あり
3. 有効率は80%以上

4. 正確な胎児診断（特に上室性頻拍）は難しい。

5. 胎児・小児循環器科の関与のない例もあり専門家の関与で、診断率をあげる余地はある。

6. digoxin使用例が多いが、病態に応じて他剤も使用

7. 胎児治療は早産率・帝王切開率・新生児不整脈を減少

8. 胎児水腫合併例では、新生児集中管理や死亡率低下の可能性はある。

②胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床研究

国立循環器病センターに臨床事務局を置く、多施設共同研究であり、プロトコル治療の有効性・安全性を確認する非ランダム化介入試験である。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。また、各施設倫理委員会の承認を条件とした。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が、頻度がまれであり、かつ現在までの前向き研究データが世界的にも乏しいことを考え、ランダム化ではなく、one armの介入研究とした。プロトコルは上室性頻拍（さらにshortVA longVAに分類）、心房粗動に分類され、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使用する。薬剤量は胎盤移行性、過去文献を参考に決定された。また、主要な評価項目に不整脈の消失をあげ、副次評価項目の中で子宮内胎児死亡、胎児水腫改善、早産率、帝王切開率、新生児不整脈の有無を検討するとともに、児の発達についても評価する（詳細プロトコル、臨床研究の要旨は別紙2,3参照とする）なお、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）

D 考察

我々の行った、胎児胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する現状調査では、胎児治療に対する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、我々は胎児不整脈班において、プロトコールを考案し、有効性、安全性を確認する非ランダム化介入試験を計画している。エンドポイントには全国調査で判明した、有効率をあげ、その他、早産率、帝王切開率、新生児不整脈の率も評価する。また、今まで明らかにされていない胎児治療後の児の発達についても考察する予定である。臨床試験の施行については来年度の課題である。また、本臨床試験に使用する抗不整脈薬については、高度医療制度を適用する予定であり、今後、胎児診療の確立にも貢献すると思われる。

E 結論

現在立案中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。立案にあたり、海外文献の調査や、全国調査などの徹底的なコントロールデータの集積に努めた点、産科、小児科、循環器科、母性内科、薬剤師に加え、臨床研究支援の専門家の関与による総合的な立案である点、この遂行によって今までに得られなかった胎児治療に関するエビデンスが得られる点を考慮すると、胎児・周産期医療に対する貢献度は非常に大きいと考える。また抗不整脈薬に対する高度医療制度が適用されれば、さらなる本研究のみならず他分野の胎児診療の発展にも影響する可能性がある。これら多角的視点からも重要性が理解される。本臨床試験は平成21年度夏以降の施行にむけ、準備が進行中である。

F 研究発表

1) 著書

1. 前野泰樹ら 胎児頻脈性不整脈 周産期医学；特集・出生前診断と情報提供 2008 38(11)1397

2. 上田恵子ら 胎児徐脈性不整脈 周産期医学；特集・出生前診断と情報提供 2008 38(11)1393
3. 前野泰樹。目で見える最新の超音波診断。不整脈。小児科診療。2008；71(sup)：139-150
4. 工藤嘉公、前野泰樹。NICUでみる不整脈診断とその対応。Neonatal Care。2008；21：16-23
5. 岡田純一郎、前野泰樹。子宮内環境と周産期管理、出血の新生児への影響。周産期医学。2008；38：1115-1118
6. 廣瀬彰子、前野泰樹。小児疾患診療のための病態生理 1. 循環器疾患、胎児うっ血性心不全。小児内科。2008；40(sup)：

2) 論文発表：

1. Ueda K, Ikeda T. Intrapartum FHR patterns in fetus with CHD. Am J Obstet Gynecol 2009

3) 学会発表、講演

1. Maeno Y, Hirose A, Himeno W, Suda K, Iemura M, Ishii H, Kudo Y, Naoki F, Toshiharu K, Toyojiro M: Pulmonary Venous Anatomy and Obstruction in the Fetuses with Right Atrial Isomerism. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2008. 5. 27-30 (Jeju, Korea)
2. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査」2008. 7. 周産期・新生児学会 (横浜)
3. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査」2008. 10. 胎児治療学会 (横浜)
4. 上田恵子ら 「胎児上室性不整脈の胎児治療 頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査より」2008. 11. 小児心電図学会 (つくば)
5. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査より：結果報告」2009. 2. 胎児心臓病学会 (さいたま)
6. 前野泰樹。教育講演。胎児と新生児の不整脈。第6回

周産期循環管理研究会。2008.9.27-28 (久留米)

7. 前野泰樹。ホットトピックス。胎児診断胎児治療の日本の現状世界の動向。不整脈の診断と胎児治療。第6回日本胎児治療学会 2008.10.10-11 (横浜)

4) その他

第3回不整脈班タスクミーティング 2008.6 (東京)

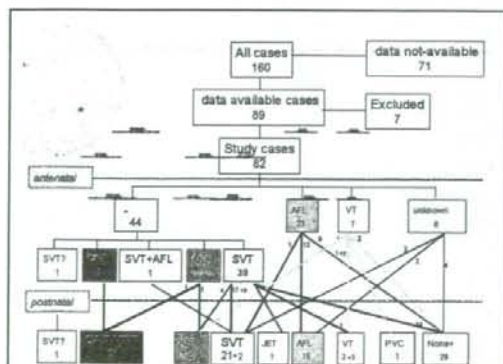
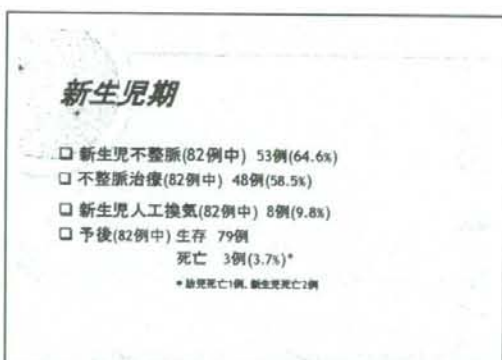
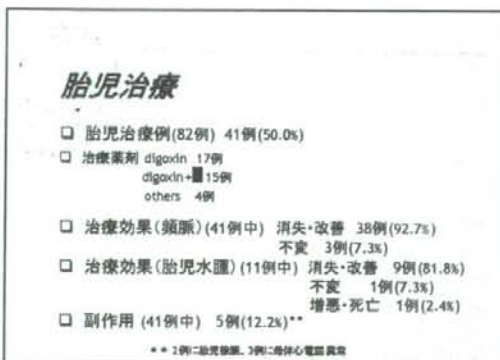
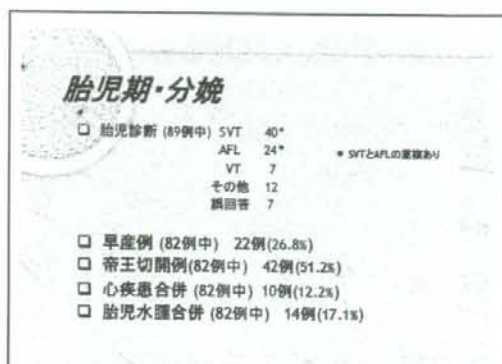
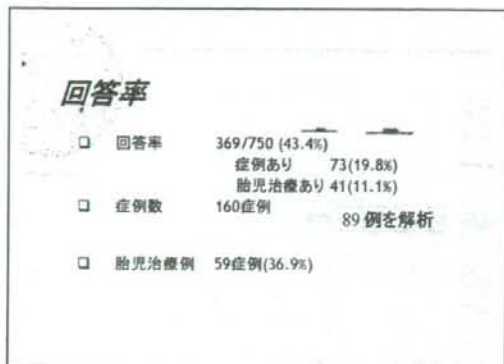
第4回不整脈班タスクミーティング 2008.10 (東京)

第5回不整脈班タスクミーティング 2009.2 (さいたま)

高度医療制度申請事前相談：2008.12.25

G 知的所有権の出願登録状況

なし



診断困難と思われた例

antenatal	postnatal
AET	AET
CAT	CAT
SVT	AET
SVT	JET
SVT	VT
AET	MAT
AFL	SVT
VT	AET
unknown	SVT
unknown	unknown

胎児治療例・非治療例の比較

	胎児治療例	非治療例	胎児治療例	非治療例
胎児死亡	0	0	0	0
出生後死亡	0	0	0	0
生存例	0	0	0	0
合計	0	0	0	0
胎児治療例	0	0	0	0
非治療例	0	0	0	0
合計	0	0	0	0

*LFD あり、LFDは出生後の統計に含まない

Hydrops fetalis

	胎児治療例	非治療例	胎児治療例	非治療例
胎児死亡	0	0	0	0
出生後死亡	0	0	0	0
生存例	0	0	0	0
合計	0	0	0	0
胎児治療例	0	0	0	0
非治療例	0	0	0	0
合計	0	0	0	0

*LFD = neonatal deathでありLFDは出生後の統計に含まない
胎児死亡あり