

## 2008 年度前期定期モニタリングレポート NCCHD0102 (PhaseII)

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

研究代表者:		試験進捗:	登録中
左合 治彦	国立成育医療センター	登録開始日:	2008 年 3 月 17 日
研究事務局:		登録終了予定:	2010 年 3 月
林 聡	国立成育医療センター	追跡終了予定:	2010 年 9 月
難波 由喜子	国立成育医療センター		
解析担当:			
斎藤 真梨	東京大学大学院 医学系研究科生物統計学		
データマネージャー:			
長谷川裕美/上原恵子	成育臨床研究センター		

研究グループへの提出日: 年月日

### 研究概要

#### 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: TAS、シャント術)の有効性及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。

#### 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  
形態異常(肺分画症、口唇口蓋裂、指趾の奇形は除く)、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) TC 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) 胎児に関して染色体異常と診断されてない(Down 症以外)。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

#### エンドポイント

primary endpoint: 児が出生後 28 日以上生存した割合

secondary endpoints: <有効性評価>術翌日にドレナージ効果がみられた割合、1回のシャント術によって胎児水腫微候が軽減した割合、プロトコル治療によって胎児水腫微候が軽減した割合、生後 24 時間以内にカテコラミンの継続投与開始が不要であった割合、生産児が呼吸器管理不要となる期間、プロトコル治療の奏効割合、分娩週数、分娩様式、治療完了割合、児生存期間、生後入院期間、生後胸水貯留期間、

## 研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

<安全性評価>有害事象(有害反応)発生割合、重篤な有害事象発生割合、児あたりのシャント術施行回数、シャント術中断の割合、カテーテルトラブルの割合、シャント術施行後1週間以内の娩出割合

### 治療方法

「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。

### 予定登録数、登録期間、追跡期間

予定登録数 20例、登録期間2年、追跡期間0.5年

### 中間解析

安全性のモニタリングおよび有効性の確認を目的とした中間解析を登録開始後1年時に行う。

### 主たる解析

全参加者が出産後28日を経過した時点(最終登録後25週以内)

### プロトコール改訂

第1回 2008年4月22日:

### 登録状況

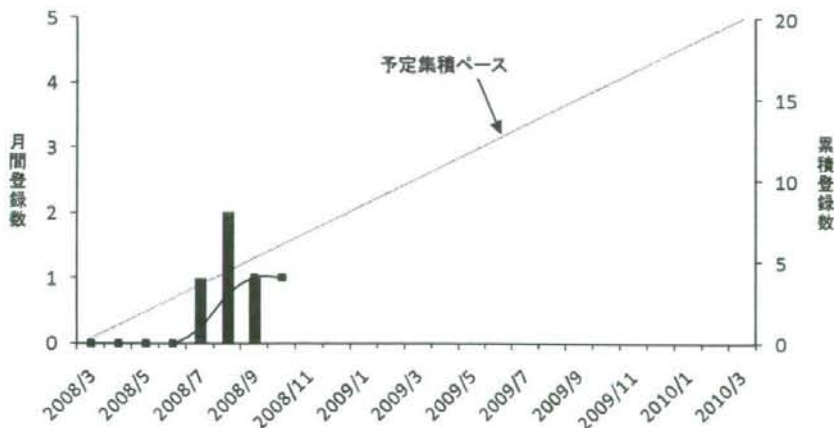
2008年10月3日現在4例

### 参加施設別登録数

施設名(医療機関)		IRB承認日	計
東北大学医学部附属病院	産婦人科		
筑波大学附属病院	産婦人科	2008/4/21	0
国立成育医療センター	胎児診療科	2008/3/17	1
神奈川県立こども医療センター	産婦人科		
聖隷浜松病院	周産期科	2008/3/18	2
国立病院機構長良医療センター	産科	2008/5/1	1
国立循環器病センター	周産期科	2008/4/24	0
山口大学医学部附属病院	周産母子センター	2008/6/2	0

網掛けの施設はIRB未承認(2008年10月3日現在)

### 集積ペース



## 研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

### 今回の定期モニタリング作業

#### モニタリングの対象

2008年9月1日までに登録された3例

#### 作業内容

- ① CRF回収状況チェック
- ② 未回収CRFの督促
- ③ マニュアルチェック
- ④ 集計

#### CRF review

実施日：2008年10月6日 reviewer：林聡先生・左合治彦先生

#### 追跡調査依頼と回収状況

追跡調査依頼施設：0施設

#### CRFの不明点問い合わせと回収状況

未回収CRFの督促と回収状況（2008年9月16日〆切）

	依頼枚数	依頼施設数	未回収枚数	未回収施設数
未回収CRF督促	24枚	2施設	0枚	0施設

CRF不明点・未記入の問い合わせと回収状況

	依頼枚数	依頼施設数	未回収枚数	未回収施設数
不明点・未記入の問い合わせ	0枚	0施設	-	-

### 適格性

#### 適格性の検討を要する症例

なし

### 背景因子など

#### 登録時背景因子

対象：2008年10月1日までに登録された4例

	症例数
年齢（歳）	
中央値	32
最小・最大	24-38
登録時点での妊娠週数	
中央値	29w4d
最小・最大	26w1d-32w3d

## 研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

### 治療前報告

対象:2008年10月1日までに治療前報告が回収された3例

背景-母体

	症例数	欠損
<b>経産回数 (回)</b>		0
0	2	
1	1	
2	0	
3回以上	0	
<b>胎盤位置</b>		0
後	2	
前	1	
<b>頸管長</b>		0
中央値	37	
最小・最大	27-41	
<b>Bishop スコア</b>		1
<b>児頭下降度</b>		
0	2	
1	0	
2	0	
3	0	
<b>頸管開大度</b>		
0	2	
1	0	
2	0	
3	0	
<b>頸管展速度</b>		
0	2	
1	0	
2	0	
3	0	
<b>子宮口の位置</b>		
0	2	
1	0	
2	0	
3	0	
<b>子宮口の硬度</b>		
0	2	
1	0	
2	0	
3	0	
<b>浮腫</b>		0
-	3	
+	0	
2+	0	
3+	0	
<b>破水</b>		0
なし	3	
あり	0	

	症例数	欠損
<b>出血</b>		0
なし	3	
あり	0	
<b>母-合併症</b>		0
<b>心不全</b>		
なし	3	
あり	0	
<b>腎全</b>		
なし	3	
あり	0	
<b>呼吸器障害</b>		
なし	3	
あり	0	
<b>その他</b>		
なし	3	
あり	0	
<b>TC 施行回数 (回)</b>		0
<b>右</b>		
0	2	
1	1	
2	0	
3回以上	0	
<b>左</b>		0
0	0	
1	3	
2	0	
3回以上	0	
<b>色 TC 施行例のみ</b>		0
<b>右</b>		
無色	1	
黄色	0	
血性	0	
不明	0	
<b>左</b>		0
無色	1	
黄色	2	
血性	0	
不明	0	
<b>混濁 TC 施行例のみ</b>		0
<b>右</b>		
なし	1	
あり	0	
不明	0	

研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

	症例数	欠損
左		0
なし	3	
あり	0	
不明	0	
細胞数 (/mm <sup>3</sup> ) TC 施行例のみ		0
右	1410	
中央値	-	
最小・最大		
左		1
中央値	9215	
最小・最大	3370-15060	

	症例数	欠損
リンパ球数 (/mm <sup>3</sup> ) TC 施行例のみ		0
右	1311	
中央値	-	
最小・最大		
左		1
中央値	8979	
最小・最大	3201-14758	
TC 以外の治療		0
なし	3	
あり	0	

背景-胎児

	症例数	欠損
胎児心拍数		0
60/分以下	0	
61-199/分以下	3	
200/分以上	0	
推定体重 (g)		0
中央値	1743	
最小・最大	1609-2029	
羊水最大深度 (mm)		0
中央値	108	
最小・最大	72-110	
右 - 胸水貯留		0
なし	1	
あり	2	
右 - 胸水深度 (mm) 胸水貯留「あり」の症例のみ		0
中央値	11.5	
最小・最大	8-15	
右-胸水断面積 (/mm <sup>2</sup> ) 胸水貯留「あり」の症例のみ		0
中央値	78	
最小・最大	52-104	
右 - 肺断面積 (mm <sup>2</sup> )		0
中央値	50	
最小・最大	22-363	
左 - 胸水貯留		0
なし	0	
あり	3	
左 - 胸水深度 (mm) 胸水貯留「あり」の症例のみ		0
中央値	15	
最小・最大	9-31	
左-胸水断面積 (/mm <sup>2</sup> ) 胸水貯留「あり」の症例のみ		0
中央値	53	
最小・最大	27-1464	

	症例数	欠損
左 - 肺断面積 (mm <sup>2</sup> )		0
中央値	34	
最小・最大	18-306	
胸郭断面積 (mm <sup>2</sup> )		0
中央値	320	
最小・最大	283-2838	
CTAR (%)		0
中央値	21	
最小・最大	16.8-25.0	
皮下浮腫		0
なし	1	
あり	2	
胎児腹水		0
なし	2	
あり	1	
UA 異常		0
なし	3	
途絶	0	
逆流	0	
DV 異常		0
なし	3	
途絶	0	
逆流	0	
TR		1
なし	2	
Grade1	0	
Grade2	0	
MR		1
なし	2	
Grade1	0	
Grade2	0	
PLI		0
中央値	0.28	
最小・最大	0.20-0.39	

研究グループ/効果安全性評価委員会/データセンターのみ

	症例数	欠損
MCAPSV (cm/sec)		0
中央値	41.6	
最小・最大	16.3-44.5	
胎児頭蓋内灰石灰化		0
なし	3	
あり	0	

	症例数	欠損
胎児形態異常	3	0
なし	3	
あり	0	
胎児心拍モニタリング異常		1
なし	2	
あり*	0	

シャント術

<シャント術 1 回目> 対象:2008 年 10 月 1 日までに CRF(シャント術-1 回目)が回収された 2 例

	症例数	欠損
手術時妊娠週数		0
中央値	29w5d	
最小・最大	28w5d-30w6d	
未施行	0	
鎮静・麻酔		
鎮静「あり」	1	0
局所麻酔「あり」	2	0
脊椎麻酔「あり」	0	0
硬膜外麻酔「あり」	0	0
その他「あり」	0	0
右-シャント挿入適応		0
適応なし	1	
適応あり	1	
右-シャント術完遂		0
未施行	1	
完了	1	
中断	0	
右-使用チューブ		1
レギュラー	0	
胸水用	0	
胸水用ショート	1	
右-シャント挿入時間		0
1 回目 (分)		
中央値	30	
最小・最大	-	
2 回目 施行症例のみ		1
中央値	-	
最小・最大	-	
1 回目で終了	1	

	症例数	欠損
3 回目 施行症例のみ		1
中央値	-	
最小・最大	-	
2 回目までで終了	1	
左-シャント挿入適応		0
適応なし	0	
適応あり	2	
左-シャント術完遂		0
未施行	1*	
完了	1	
中断	0	
左-使用チューブ		1
レギュラー	0	
胸水用	0	
胸水用ショート	1	
左-シャント挿入時間		1
1 回目 (分)		
中央値	15	
最小・最大	-	
2 回目 施行症例のみ		1
中央値	-	
最小・最大	-	
1 回目で終了	1	
3 回目 施行症例のみ		1
中央値	-	
最小・最大	-	
2 回目までで終了	1	

<シャント術 2 回目> 対象:2008 年 10 月 1 日までに CRF(シャント術-2 回目)が回収された 1 例

	症例数	欠損
手術時妊娠週数		0
中央値	29w5d	
最小・最大	28w5d-30w6d	
未施行	0	
手術時妊娠週数		
中央値		
最小・最大		
未施行		

	症例数	欠損
鎮静・麻酔		
鎮静「あり」	0	0
局所麻酔「あり」	1	0
脊椎麻酔「あり」	0	0
硬膜外麻酔「あり」	0	0
その他「あり」	0	0

研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

	症例数	欠損
右-シャント挿入適応		0
適応なし	0	
適応あり	1	
右-シャント術完遂		0
未施行	0	
完了	1	
中断	0	
右-使用チューブ		0
レギュラー	0	
胸水用	0	
胸水用ショート	1	
右-シャント挿入時間		0
1回目 (分)		
中央値	25	
最小・最大	-	
2回目 施行症例のみ		0
中央値	-	
最小・最大	-	
1回目で終了	1	
3回目 施行症例のみ		0
中央値	-	
最小・最大	-	
2回目までで終了	1	
左-シャント挿入適応		0
適応なし	0	
適応あり	1	

	症例数	欠損
左-シャント術完遂		0
未施行	1*	
完了	0	
中断	0	
左-使用チューブ		1
レギュラー	0	
胸水用	0	
胸水用ショート	0	
左-シャント挿入時間		1
1回目 (分)		
中央値	-	
最小・最大	-	
2回目 施行症例のみ		1
中央値	-	
最小・最大	-	
1回目で終了	-	
3回目 施行症例のみ		1
中央値	-	
最小・最大	-	
2回目までで終了	-	

\*シャント挿入適応「あり」だがシャント術完遂「未施行」「中断」症例の詳細

No	施設名	該当シャント術回数 対象肺	詳細	検討結果
2	聖隷浜松病院	1、2 左	穿刺を考慮するも胎児位置不良のため 施行せず	

治療経過要約

対象:2008年10月1日までの登録例 4例 (2008年10月1日までに回収されたCRFに基づいて集計)

	計
プロトコル治療中	4
プロトコル治療終了または中止	0
終了または中止の理由	
1. プロトコル治療完了	
2. プロトコル治療無効	
3. 有害事象により中止	
4. 有害事象との関連が否定できない被験者拒否による中止	
5. 有害事象との関連が否定できる被験者拒否による中止	
6. プロトコル治療期間中の胎児死亡	
7. プロトコル治療期間中の被験者(母)死亡	
8. その他の理由による中止	

## 研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

### プロトコル逸脱の可能性のある症例

#### 治療規定の不遵守

なし

#### 中止規準不遵守

なし

#### 治療変更規準不遵守

##### <シャント挿入規準>

1. 妊娠 33 週 6 日以前
2. シャント挿入対象となる胸腔に大量胸水がある
3. シャント挿入対象となる胸腔へのシャント挿入施行回数が、プロトコル治療開始後、合計 2 回以内
4. 直近のシャント術施行翌日以降に「11.2.4. シャント総合効果」で「増悪」
5. 直近のシャント術施行日の翌々日以降の超音波検査について、以下の全てを満たす。
  - (1) 直近の超音波検査施行日は 2 日以内である。
  - (2) 直近の超音波検査日より前に施行した、6 日以内の超音波検査がある。
  - (3) (2)の超音波検査以降の「11.2.4. シャント総合効果」がすべて「不変」
6. 切迫流産兆候を認めない
7. 以下のいずれの項目も満たさない

妊娠高血圧症候群・性器出血がない・破水していない・子宮頸管長が 10mm 以上である

No	施設名	該当するシャント術	不遵守項目	詳細	検討結果
2	聖隷浜松病院	2 回目	4 5(3)	1 回目終了～2 回目開始までのシャント総合効果は「軽快」または「判定不能」。ただし 1 回目シャント術前～2 回目開始までの腹水・皮下浮腫とも全て「水腫なし」。	

#### 併用療法・支持療法の不遵守

なし

#### 後治療の不遵守

なし

#### 臨床検査規定不遵守 (2 例)

No	施設名	時期	検査項目	規定からのずれ	詳細	検討結果
1	長良医療センター	登録前	Bishop スコア	未施行	DM コメント: 規定は登録前 4 日以内	
			TR			
			MR			
			頸管長			
			推定児体重			
		治療前	胸水所見 (細胞数)	未施行		
			胸水所見 (リンパ球数)			
治療 (US)	TR	+12 (24 日間未施行)	DM コメント: 規定は 7 日に 1 回評価			
	MR					



## 研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

No	施設名	時期	検査項目	規定からの ずれ	詳細	検討結果
2	聖隷浜松 病院	登録前	頸管長	-2	DM コメント:規定 は登録前 4 日	
			Bishop スコア			
			体重(母)			
			血圧			
			尿糖			
			尿タンパク			
			トキソプラズマ	未施行	DM コメント:規定 は登録前 14 日 登録後 43 日に検 査施行	

### 安全性の評価

#### 重篤な有害事象

治療関連死の疑いのある症例  
なし

治療中もしくは最終治療日から 30 日以内の死亡例 (2 例)

\*生後に発生した有害事象の場合は出生時の日数・週数

No	施設名	時期		妊娠週数* 生後日数	有害事象名 と詳細 (担当医・研究事務局 報告の要約)	プロトコール 治療との 因果関係	グループ 検討結果	DSMC 判定
		最終プロトコ ール治療日 からの日数*						
	聖隷浜松 病院				新生児死亡 詳細不明			
4	成育医療 センター	新生児	28 週 1 日	23 時間	新生児死亡 母体妊娠高血圧症候 群と子宮収縮抑制困難 のため緊急帝王切開を 施行し、出生。出生直 後より呼吸状態不良で 挿管・人工呼吸管理施 行したが反応せず。分 画肺の外科的切除を 行ったが、改善なく死 亡。	Not related	予期される有 害事象。各施 設へ周知済 み。それ以外 の対応は不 要。	

Grade4 の有害事象または予期されないGrade3 の有害事象  
なし

## 研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

### 一般的な有害事象

対象：対象：2008年10月1日までにCRF(有害事象)が回収された2例  
シヤント術中～術当日

	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	欠損
疼痛	0	2	0	0	0	-
胎児出血	2	0	0	0	0	-
母胎出血	2	0	0	0	0	-
胎児徐脈	2	0	0	0	0	-
破水	2	0	0	0	0	-
切迫早産	0	0	1	1	0	-

### 術後～分娩開始直前

	Grade0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	欠損
破水	2	0	0	0	0	-
切迫早産	0	0	1	1	0	-
羊水過多	0	1	1	0	0	-
子宮内感染	2	-	0	0	0	-
妊娠高血圧症候群	2	0	-	0	0	-
常位胎盤早期剥離	2	0	-	0	0	-
胎児機能不全	2	0	-	0	0	-
カテーテル脱落(右)	0	0	1	0	0	1*
カテーテル脱落(左)	1	0	0	0	0	1*

\*カテーテル未留置の場合は、欠損としてカウントすることとした。(2008年10月6日CRFレビュー)

### その他の有害事象

なし

## 研究グループ／効果安全性評価委員会／データセンターのみ

### 有効性の評価

#### 全生存期間

対象： 全登録例

起算日： 登録日

イベント： あらゆる原因による死亡

打ち切り： 生存例では最終生存確認日、追跡不能例では追跡不能となる以前で生存が確認されていた最終日

対象例 4 例のため曲線は省略

#### 無増悪生存期間

対象： 全登録例

起算日： 登録日

イベント： 増悪と判断された日またはあらゆる原因による死亡のうち早いほう

打ち切り： 臨床的に増悪がないことが確認された最終日

対象例 4 例のため曲線は省略



## 新たな安全性情報に関する報告書

2008年10月31日

### 症例に関する情報

試験名	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	症例登録番号	3
-----	-------------------------------	--------	---

### 有害事象の内容と治療との因果関係 《担当医：AE報告書》

有害事象の内容	分類 <sup>1)</sup>	程度	有害事象が確認された最初の日	プロトコル治療との因果関係 <sup>2)</sup>
予期性 新生児死亡	<input checked="" type="checkbox"/> 死亡— <input type="checkbox"/> プロトコル治療中 <input checked="" type="checkbox"/> 最終プロトコル治療後30日以内 <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療後31日以降	<input type="checkbox"/> 軽症 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重症 <input checked="" type="checkbox"/> 致死症	2008年9月18日	<input type="checkbox"/> definite <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> unlikely <input checked="" type="checkbox"/> not related <input type="checkbox"/> unassessable
<input type="checkbox"/> 予期されないもの <input checked="" type="checkbox"/> 予期されるもの	<input type="checkbox"/> 生命を脅かすもの <input type="checkbox"/> 入院/入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害・機能不全 <input type="checkbox"/> 先天異常			
<input type="checkbox"/> 予期されないもの <input type="checkbox"/> 予期されるもの	<input type="checkbox"/> 死亡— <input type="checkbox"/> プロトコル治療中 <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療後30日以内 <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療後31日以降	<input type="checkbox"/> 軽症 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重症 <input type="checkbox"/> 致死症	月 日	<input type="checkbox"/> definite <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> unlikely <input type="checkbox"/> not related <input type="checkbox"/> unassessable

### 《研究事務局：AE対応報告書》

本事例では胎児胸水-羊水腔シャント術後、胎児胸水貯留は改善した。シャント術後の経過に問題は認められなかった。胎児胸水-羊水腔シャント術が、新生児死亡に直接影響したわけではないが、シャント術が有効でなかったことによる肺低形成による新生児死亡であり、プロトコル治療内容に問題があったわけではないと考える。従って現時点では、プロトコル変更等の対応は必要なく、試験続行可能と考える。ただし、今後データを累積し、その時点で対応を検討する必要がある。そのためにも他の研究者との情報共有が必要と考え、本事例について情報提供した。

### 《効果安全性評価委員会：試験継続可否の判定》

安全性に留意すれば試験継続に問題はない

試験を継続するためには(  プロトコル、 説明同意文書 )の変更が必要

患者登録を中止し、講ずべき措置を検討する必要がある

試験を中止せざるを得ない

その他

### 特記事項：

なし



## 新たな安全性情報に関する報告書

2008年10月31日

### 症例に関する情報

試験名	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	症例登録番号	4
-----	-------------------------------	--------	---

### 有害事象の内容と治療との因果関係 《担当医：AE報告書》

有害事象の内容	分類 <sup>1)</sup>	程度	有害事象が確認された最初の日	プロトコル治療との因果関係 <sup>2)</sup>
予期性				
新生児死亡	<input checked="" type="checkbox"/> 死亡- <input type="checkbox"/> プロトコル治療中 <input checked="" type="checkbox"/> 最終プロトコル治療後30日以内 <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療後31日以降	<input type="checkbox"/> 軽症 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重症 <input checked="" type="checkbox"/> 致死症	2008年9月23日	<input type="checkbox"/> definite <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> unlikely <input checked="" type="checkbox"/> not related <input type="checkbox"/> unassessable
<input type="checkbox"/> 予期されないもの <input checked="" type="checkbox"/> 予期されるもの	<input type="checkbox"/> 生命を脅かすもの <input type="checkbox"/> 入院/入院期間の延長 <input type="checkbox"/> 障害・機能不全 <input type="checkbox"/> 先天異常			
<input type="checkbox"/> 予期されないもの <input type="checkbox"/> 予期されるもの	<input type="checkbox"/> 死亡- <input type="checkbox"/> プロトコル治療中 <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療後30日以内 <input type="checkbox"/> 最終プロトコル治療後31日以降	<input type="checkbox"/> 軽症 <input type="checkbox"/> 中等症 <input type="checkbox"/> 重症 <input type="checkbox"/> 致死症	月 日	<input type="checkbox"/> definite <input type="checkbox"/> probable <input type="checkbox"/> possible <input type="checkbox"/> unlikely <input type="checkbox"/> not related <input type="checkbox"/> unassessable

### 《研究事務局：AE対応報告書》

本事例では胎児胸水-羊水腔シャント術後、胎児胸水貯留は改善した。しかし、母体の産科合併症でシャント術後比較的早期に娩出せざるをえなかった。  
 胎児胸水-羊水腔シャント術が、新生児死亡に直接影響したわけではないが、シャント術が有効でなかったことによる肺低形成による新生児死亡であり、プロトコル治療内容に問題があったわけではないと考える。従って現時点では、プロトコル変更等の対応は必要なく、試験続行可能と考える。  
 ただし、今後データを集積し、その時点で対応を検討する必要がある。そのためにも他の研究者との情報共有が必要と考え、本事例について情報提供した。

### 《効果安全性評価委員会：試験継続可否の判定》

- 安全性に留意すれば試験継続に問題はない
- 試験を継続するためには(  プロトコル、 説明同意文書 )の変更が必要
- 患者登録を中止し、講ずべき措置を検討する必要がある
- 試験を中止せざるを得ない
- その他

### 特記事項：

なし

厚生労働科学研究：医療技術実用化総合研究事業：臨床試験推進研究：  
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

**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：  
胎児治療の適応基準に向けて**

**研究実施計画書**

**Congenital Diaphragmatic Hernia (CDH)  
Retrospective Cohort Study 2008**

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 胎児診療科  
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
TEL: 03-3416-0181 (代)  
E-mail: [sagou-h@ncchd.go.jp](mailto:sagou-h@ncchd.go.jp)

研究事務局：北野 良博  
埼玉県立小児医療センター 小児外科  
〒339-8551 埼玉県さいたま市岩槻区馬込 2100  
TEL: 048-758-1811  
E-mail: [a2006726@pref.saitama.lg.jp](mailto:a2006726@pref.saitama.lg.jp)

実施計画書 (ver. 1.0) : 2008 年 6 月 23 日作成

## 0 概要

### 0.1. 研究デザイン

多施設共同調査研究、retrospective cohort study

### 0.2. 目的

先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia; CDH) に対する理想的な生後治療 (胎児診断により可能となった、高次医療施設における生直後からの治療) の成績を把握する。生命予後あるいは機能的予後が不良となる患児の集団 (胎児治療の適応) を同定し、予後因子を特定する。

プライマリ・アウトカム:

90 日生存割合

セカンダリ・アウトカム:

新生児生命予後 (生存期間)

新生児機能予後 (6 ヶ月、18 ヶ月、3 歳の時点で重篤な合併症がない児の割合)

新生児神経学的予後 (6 ヶ月、18 ヶ月、3 歳の時点で神経学的障害がない児の割合)

重篤な合併症なく退院した割合

初回入院時の入院期間

初回酸素投与期間

初回一酸化窒素 (NO) 投与期間

根治術施行割合

根治術後のヘルニア再発割合

その他の合併症 (上記「新生児機能予後」の「重篤な合併症」および「新生児神経学的予後」の「神経学的障害」以外) 発生件数

### 0.3. 対象

各調査実施施設 (0.6.) で出生した新生児のうち、以下の規準をすべて満たす全患児を調査対象とする。

- 1) 2002 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日に出生した。
- 2) CDH と出生前診断された (疑診を含む)。
- 3) 単胎である。
- 4) 当該疾患以外の重篤な胎児奇形 (染色体異常、致命的な心疾患) がない。

- 5) 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。

#### 0.4. 調査方法

2008年8月～10月の間に、調査実施施設で、全対象児の診療情報記録を元に症例調査票を作成し、CDH治療成績についての調査を行う。

#### 0.5. 解析

- 1) 児の生存割合・期間、合併症のない生存割合などについての推定
- 2) 出生前検査による予後因子解析
- 3) 生存例の退院時および遠隔期(18ヵ月および3歳時)の重篤な合併症、神経学的障害
- 4) その他探索的解析

#### 0.6. 調査実施施設

国立成育医療センター 胎児診療科、新生児科、外科  
神奈川県立こども医療センター 新生児科、産科  
大阪大学附属病院 小児外科  
大阪府立母子保健総合医療センター 小児外科  
九州大学附属病院 小児外科

#### 0.7. 問い合わせ先

研究内容に関すること、症例調査票の記載に関すること：

研究事務局 北野 良博  
埼玉県立小児医療センター 小児外科  
〒339-8551  
埼玉県さいたま市岩槻区馬込 2100  
TEL: 048-758-1811  
E-mail: [a2006726@pref.saitama.lg.jp](mailto:a2006726@pref.saitama.lg.jp)

症例調査票の問い合わせや調査方法に関すること：

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 胎児診療科  
〒157-8535  
東京都世田谷区大蔵 2-10-1  
TEL: 03-3416-0181 (代)  
E-mail: [sagou-h@ncchd.go.jp](mailto:sagou-h@ncchd.go.jp)



## 目次

<b>0 概要</b> .....	<b>107</b>
0.1. 研究デザイン.....	107
0.2. 目的.....	107
0.3. 対象.....	107
0.4. 調査方法.....	108
0.5. 解析.....	108
0.6. 調査実施施設.....	108
0.7. 問い合わせ先.....	108
<b>1 背景</b> .....	<b>112</b>
1.1. 先天性横隔膜ヘルニア (CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA; CDH) の概要 .....	112
1.2. 本研究の位置づけと研究デザイン選択の根拠.....	117
1.3. 結果解釈の判断規準について .....	118
<b>2 本研究で用いる規準・定義</b> .....	<b>120</b>
2.1. CDHの定義.....	120
2.2. GENTLE VENTILATIONの定義.....	120
2.3. (あきらかな) 肝脱出の定義.....	120
2.4. LHRの定義.....	120
2.5. L/T比の定義.....	120
2.6. 胃泡の位置の定義.....	121
2.7. 羊水過多の定義.....	121
<b>3 目的</b> .....	<b>121</b>
3.1. アウトカム .....	121
3.2. 予後予測モデルの作成.....	125
<b>4 調査方法</b> .....	<b>126</b>
4.1. 対象.....	126
4.2. 調査手順.....	126
4.3. 調査項目.....	126
4.4. 記録の保管.....	129
4.5. 研究実施計画の遵守と変更.....	129

<b>5</b>	<b>統計的事項</b> .....	<b>131</b>
5.1.	プライマリ・アウトカム（新生児生命予後）の解析.....	131
5.2.	セカンダリ・アウトカムの解析.....	131
5.3.	予後の探索的解析方針.....	131
<b>6</b>	<b>倫理</b> .....	<b>133</b>
6.1.	インフォームド・コンセント.....	133
6.2.	プライバシーの保護と患者識別.....	133
6.3.	研究に関する情報公開.....	133
6.4.	調査実施施設のIRBの承認.....	134
<b>7</b>	<b>研究組織</b> .....	<b>135</b>
7.1.	本研究を実施する研究班.....	135
7.2.	研究代表者.....	135
7.3.	研究事務局.....	135
7.4.	データセンター.....	135
7.5.	調査実施施設.....	136
7.6.	研究協力者.....	136
<b>8</b>	<b>研究結果の発表</b> .....	<b>137</b>
<b>9</b>	<b>参考文献</b> .....	<b>138</b>
<b>10</b>	<b>付録</b> .....	<b>142</b>
10.1.	LHR測定法.....	142

## 略号の定義

AUC	Area under the curve	曲線下面積
CDH	Congenital diaphragmatic hernia	先天性横隔膜ヘルニア
CPAP	Continuous positive airway pressure	持続性気道内陽圧
CRF	Case report form	症例調査票
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
FETO	Fetal endoscopic tracheal occlusion	内視鏡的胎児気管閉塞術
FiO <sub>2</sub>	Fraction of inspiratory oxygen	吸入酸素濃度
GERD	Gastroesophageal reflux disease	胃食道逆流性疾患
HFOV	High frequency oscillatory ventilation	高頻度振動換気
IMV	Intermittent mandatory ventilation	間欠的強制換気
IRB	Institutional review board	倫理審査委員会
IVH	Intraventricular hemorrhage	脳室内出血
L/D ratio	Liver diaphragm ratio	肝横隔膜比
LHR	Lung to head circumference ratio	肺頭囲比
L/T	Lung to thorax transverse area	肺胸郭断面積
MAP	Mean airway pressure	平均気道内圧
MRI	Magnetic resonance imaging	核磁気共鳴画像法
PaCO <sub>2</sub>	Partial pressure of arterial carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PaO <sub>2</sub>	Partial pressure of arterial oxygen	動脈血酸素分圧
PEEP	Positive end-expiratory pressure	呼気終末持続陽圧
PGE <sub>1</sub>	Prostaglandin E <sub>1</sub>	プロスタグランジンE <sub>1</sub>
PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>	プロスタグランジンI <sub>2</sub>
PIP	Peak inspiratory pressure	最大吸気圧
PPHN	Persistent pulmonary hypertension of the newborn	新生児遷延性肺高血圧
PVL	Periventricular leukomalacia	脳室周囲白質軟化症
ROC	Receiver operating characteristic	受信者動作特性
SpO <sub>2</sub>	Percutaneous oxygen saturation	経皮的動脈血酸素飽和度
SV	Stroke volume	1回拍出量
UCSF	University of California, San Francisco	カリフォルニア大学サンフランシスコ校

## 1 背景

### 1.1. 先天性横隔膜ヘルニア (Congenital Diaphragmatic Hernia; CDH) の概要

#### 1.1.1. はじめに

出生前診断と母体搬送の普及により、多くの先天性外科疾患が出生直後から治療できるようになり、治療成績も改善されてきたが、CDHは今でも治療に難渋することの多い外科疾患である<sup>1-3</sup>。以前であれば新生児医療施設まで搬送できなかったような（出生直後に死亡した）超重症児でも現在では搬送できるようになったことにより、CDHの治療の難しさに直面する機会が増えたと考えられている<sup>4,6</sup>。また、出生直後から適切な管理を行うことにより従来救命できなかった患児の多くを救命できるようになった一方、長期的合併症が増えつつある<sup>7-9</sup>。

このような背景をもとに、CDHに対する胎児治療が開発されたが、胎児治療によって最終的にCDHの予後が改善されるか否かの結論は出ていない。その理由として、1) 胎児治療方法の開発・改良と同時期に出生後の治療方法（特に呼吸管理方法）も改善してきたため、アメリカのランダム化比較試験では、当初予後不良と考えられた（胎児治療の適応と考えられた）集団での出生後治療による成績が予想以上に良かったこと<sup>10</sup>、2) ヨーロッパで行われた試験はランダム化比較試験ではなく、胎児治療をしなかった患児が胎児治療をした患児と同一施設で治療されていない（生後治療の水準が異なる可能性が高い）こと<sup>11,12</sup>が挙げられる。

本邦において出生後治療の方法が安定した現在、出生後治療では予後が不良と判断される集団を同定し、胎児治療の有効性を正確に評価することは、国際的に重要な意義を有している。

#### 1.1.2. 病態と予後

CDHは、腹腔内臓器が横隔膜の欠損孔を通して胸腔内へと脱出する先天奇形である。単純な解剖学的異常であるが、脱出した臓器が胎児肺の成長を妨げるために肺低形成を合併する。染色体異常、心奇形、臍帯ヘルニアなどの重篤な奇形を伴うことも多く、肺低形成の程度と合併奇形が予後を規定する重要な因子といえる<sup>13,14</sup>。重篤な合併奇形を有する場合の予後は絶対的に不良で、胎児治療の適応はないため、本研究の主たる対象からは除外する。