

200918003A

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21年度 総括研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成22(2010)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21年度 総括研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成22(2010)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

II. 分担研究報告

1. 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
有害事象に関する研究 ----- 12
左合治彦、高橋雄一郎、伊藤裕司、村越毅、中田雅彦、室月淳
2. 胎児治療における有害事象の共通用語作成に関する研究 ----- 25
左合治彦、高橋雄一郎、伊藤裕司、村越毅、中田雅彦、室月淳
3. 双胎間輸血症候群に対するレーザー治療後のリスク因子の検討
に関する研究 ----- 33
左合治彦、村越毅、伊藤裕司、岡明、中田雅彦、室月淳、高橋雄一郎
4. 双胎間輸血症候群の定義に関する見解 ----- 48
左合治彦、村越毅、中田雅彦、室月淳、高橋雄一郎、林聡、石井桂介
5. 双胎間羊水不均衡に対するレーザー治療の臨床試験に関する研究 ----- 63
左合治彦、伊藤裕司、村越毅、中田雅彦、高橋雄一郎
6. 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 ----- 69
左合治彦、高橋雄一郎、伊藤裕司、室月淳、村越毅、中田雅彦
7. 胎児不整脈に対する胎児治療に関する研究 ----- 74
池田智明、前野泰樹
8. 胎児横隔膜ヘルニアに対する gentle ventilation の治療成績：
本邦における多施設共同研究 ----- 79
左合治彦、北野良博、奥山宏臣
9. 胎児左横隔膜ヘルニアにおける胃右胸腔内脱出の意義に関する研究 ----- 92
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	-----	105
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	-----	108
Ⅴ. 資料		
1. 双胎間羊水不均衡に対するレーザー治療の臨床試験		
1) 実施計画書	-----	165
2. 胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の臨床試験		
1) 実施計画書	-----	214
2) 説明文書・同意書	-----	243

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)

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羊水不均衡症への手術適応拡大に関する研究を行った。有害事象、リスク因子について解析した。羊水不均衡症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、臨床試験の症例登録を継続した。3）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ールを作成した。また徐脈性不整脈の全国調査を行った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117例の予後に関する横断的調査研究の詳細解析を行った。

結果と考察：1）TTTSに対するレーザー手術：レーザー手術の有害事象についてまとめ、これを基に胎児治療における有害事象の共通用語を作成した。またレーザー手術のリスク因子について検討し、TTTSの定義に関する見解をまとめた。双胎間羊水不均衡症に対するレーザー手術の臨床試験の準備が整った。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の登録は順調で、予定期間内に終了する予定である。3）胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与：多施設共同単群介入試験のプロトコールが完成し、高度医療に申請し、臨床試験の準備は整った。また胎児徐脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査の中間報告をまとめた。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90日生存は79%と良好であったが合併症なき退院は63%であった。肝脱出と胃泡の位置が予後判定に有用であることを明らかにした。

結論：TTTSに対するレーザー手術の有害事象とリスク因子についての検討により、安全性について確認され、また有害事象共通用語、TTTSの定義、プロトコールにより双胎間羊水不均衡症に対するレーザー手術の臨床試験の準備が整い、レーザー手術のさらなる発展が期待される。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

が順調に進み完了予定で、成果が得られる。胎児頻脈性不整脈に対する薬剤投与は、臨床試験の準備が整い、薬剤による胎児治療のはじめての臨床試験が開始される。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、予後予測因子が明らかになり、胎児治療の基盤ができた。

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

杏林大学医学部附属病院

小児科教授

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長

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教授

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に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

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

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につい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、多くの研究協力者の参加を得た。以下に主な研究協力者をあげる。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、データマネージメントの業務委託を行った。

【研究協力者】

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）

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：4施設にてレーザー手術を施行し分娩に至った181例を対象として調査し、昨年度は治療成績について詳細な解析を行った。本年度は有害事象やリスク因子について検討を加えた。またこれらをもとに、胎児治療一般に使える有害事象の共通用語を作成した。またTTTSの定義に関して考察し提言を行った。

B. 双胎間羊水不均衡症への手術適応拡大

に関する研究：TTTSに近い羊水不均衡症84例の予後について検討した。羊水不均衡症に対するレーザー手術の臨床試験のプロトコルを作成した。

2) 胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術

平成20年4月より臨床試験の症例登録を開始し、試験を継続した。

3) 胎児不整脈に対する胎児治療

A. 胎児頻脈性不整脈に対する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を作成した。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、高度医療制度へ申請した。

B. 胎児徐脈性不正脈の日本の現状に関する研究

2002-2008年の胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療の現状を調査するため、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。

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して昨年度は参加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117例で、今年度は詳細な解析を行った。

C. 研究結果

1) TTTSに対するレーザー手術

A. 後ろ向きコホート研究：181例につ

いて、有害事象ならびにリスク因子の解析を行った。母体死亡はなかったが、母体の生命を脅かす可能性のある合併症を3例認めた。常位胎盤早期剥離、mirror症候群、肺塞栓が各1例であった。その他頻度の多い合併症は早産、前期破水であった。

またこれらレーザー手術で認めた有害事象を基にして、文献的に報告されているものや理論的に考え得るものを加えて、胎児治療一般に通用する有害事象の共通用語を作成した。

予後を左右する最大のリスク因子はレーザー治療後早期分娩であることが判明した。

TTS の概念については明確でない部分があり、広義の TTS、狭義の TTS について定義し、双胎間羊水不均衡症との関係についても見解を述べた。

B. 双胎間羊水不均衡症への手術適応拡大に関する研究：双胎間羊水不均衡症の 1/2 は 26 週未満に TTS に進行したが、残りの 1/2 は 26 週以後に TTS に進行または TTS に進行しないものであったが、その予後は不良であった。そこでレーザー手術により予後の改善が期待されるため、臨床試験のプロトコールを作成した。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。

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、平成 22 年 3 月初旬まで 22 例が登録された。

臨床試験は適切に実施されていることが確認され、予定数の 20 例を越えたので平成 22 年 3 月末で登録を終了する予定である。

3) 胎児不整脈に対する胎児治療

A. 胎児頻脈性不整脈に対する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10施設とし、5年で50例予定とした。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、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドを用いたプロトコールを作成した。費用に関しては高度医療制度を利用し、現在高度医療制度申請中である。

B. 胎児徐脈性不整脈の日本の現状に関する研究

胎児徐脈性不整脈は93例あり、62例について詳細が判明した。治療はステロイドのみ7例、β刺激剤12例、併用7例であった。胎児水腫がみられる前に治療を行えば80%以上が予後良好であったが、胎児水腫がみられた後では治療を行っても改善が期待できるのは10%であった。

4) 先天性横隔膜ヘルニア

横断的調査研究 117 例の詳細解析を実施した。分娩様式は経膣／帝王切開 55／62 例、分娩週数 38(28-42) 週、出生体重 2.78(1.04-4.04)kg、病変左／右／両側 109/6/2 例であった。HF0116 例(99%)、N0 94 例(80%)、ECM019 例(16%)に使用した。根治術は 104 例に施行し、直接／パッチ閉鎖 54／50 例であった。90 日生存 92 例(79%)、合併症なき退院 74 例(63%)であった。

また左CDH 109例において、肝脱出、胃泡の位置の影響をロジスティック回帰分析

により検討した。全例の合併症なき退院率は65.1%であった。胃の位置は0：腹腔内、1：左胸腔内、2：胃泡の半分未満が右胸腔内、3：胃泡の半分以上が右胸腔内の4段階に分類した。肝脱出(OR 17.6、95%CI 6.6-47.1)、胃泡の位置(OR 16.8、95%CI 5.1-55.2)は有意であった。肝脱出のある症例のなかで、胃泡の位置がgrade 3の症例(n=21)とgrade 0-2の症例(n=19)の合併症なき退院率は各々9.5%と47.4%で有意差を認めた(p=0.0123)。

巻末に「双胎間羊水不均衡症に対するレーザー治療の臨床試験」実施計画書、ならびに「胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の臨床試験」実施計画書、説明文書・同意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の後ろ向きコホート研究を継続し、レーザー手術の有害事象についてまとめた。治療成績が良好であることを昨年明かにしたが、母体の生命を脅かす可能性のある合併症は発生しうることを再認識した。またこれらの有害事象から、胎児治療一般に通用しうる有害事象の共通用語を作成した。胎児治療に関する有害事象共通用語は今までなく、今後の胎児治療に関する臨床試験において寄与すること大である。

またリスク因子が明らかとなり、レーザー手術後早期分娩を防ぐことが、今後治療成績をより一層向上させるためには重要である。

TTTSの定義に関しては、レーザー手術の導入により明確にされた面があり、狭義

と広義を混同して使用してきたために臨床では混乱を招いていた。狭義、広義のTTTS、双胎間羊水不均衡症についての定義の見解は、今後この領域でレーザー手術を推進していくためにはきわめて重要である。

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。双胎間不均衡症に対するレーザー手術の臨床試験の準備が整い、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、登録が順調に行われ、予定期間内に予定登録数に達し、臨床試験の完了予定である。

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。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資料となる。

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) 胎児不整脈に対する薬剤投与

胎児頻脈性不整脈に対して薬剤投与を行う胎児治療の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が完成し、高度医療へ申請した。臨床試験の準備は整った。母体へ薬剤を投与する胎児治療に臨床試験は世界でも初めてである。

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。出生前診断された本症の 90 日生存は 79%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た。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。肝脱出と胃泡の位置により予後不良例を予測できることが示され、胎児治療を検討する際の有力な指標となる。

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継続し、有害事象とリスク因子を明らかにした。有害事象共通用語の作成、ならびに TTTS の定義に関する見解を提言した。双胎間羊水不均症に対するレーザー手術の臨床試験の準備が整い、レーザー手術の今後の展開を推進する。

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は予定登録数を上回り完了予定である。

胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の臨床試験の準備が整った。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により、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り、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が明らかとな

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) 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.
- 2) Ishihara K, Amano K, Takaki E, Ebrahim AS, Shimohata A, Shibasaki N, Inoue I, Takaki M, Ueda Y, **Sago H**, Epstein CJ, Yamakawa K: Increased lipid peroxidation in Down's syndrome mouse models. *J Neurochem*. 2009. 110: 1965-1976.
- 3) Ishihara K, Amano K, Takaki E, Shimohata A, **Sago H**, J Epstein C, Yamakawa K : Enlarged Brain Ventricles and Impaired Neurogenesis in the Ts1Cje andTs2Cje Mouse Models of Down Syndrome. *Cereb Cortex*. 2009 Aug26.
- 4) Nakata M, Murakoshi T, **Sago H**, Ishii K, Takahashi Y, Hayashi S, Murata S, Miwa I, Sumie M, Sugino N. : Modified sequential laser photocoagulation of placental communicating vessels for twin-twin transfusion syndrome to prevent fetal demise of the donor twin. : *J Obstet Gynaecol Res* 2009.35.640-647

- 5) Hisano M, Suzuki R, Sago H, Murashima A, Yamaguchi K: Vitamin B6 deficiency and anemia in pregnancy. Eur J Clin Nutr. 2009 Nov 18.
- 6) Takahashi S, Oishi Y, Ito N, Nanba Y, Tsukamoto K, Nakamura T, Ito Y, Hayashi S, Sago H, Kuroda T, Honna T: Evaluating mortality and disease severity in congenital diaphragmatic hernia using the McGoon and pulmonary artery indices. J Pediatr Surg 2009;44:2101-2106
- 7) 三浦裕美子, 左合治彦, 高橋宏典, 林聡, 中村知夫, 伊藤裕司, 久保隆彦, 北川道弘. 胎児胸水に対する胎児治療の検討. 日本周産期・新生児誌 2009; 45: 1311-1316.
- 8) 左合治彦, 林聡, 加藤有美, 難波由喜子, 伊藤裕司, 室月淳, 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レーザー手術の治療効果. 日本周産期・新生児誌 2009; 45: 1226-1228.
- 9) 左合治彦: 林 聡, 穴見 愛: 胎児超音波スクリーニングの実際・産婦人科治療 2009 ; 98 : 846-853.
- 10) 左合治彦: 林 聡, 穴見 愛: 出生前診断の倫理と実際・小児外科 2009 ; 41:457-460
- 11) 左合治彦: 一絨毛膜双胎の異常に対する胎児手術・日産婦東京地方部会誌 2009;58:288-292.
- 12) 左合治彦: 林 聡、青木宏明: アウトカムからみた周産期管理 胎児治療 周産期医学 2009 ; 39 : 1381-1385.
- 13) 左合治彦, 林 聡, 穴見 愛, 須郷慶信, 堀谷まどか, 佐々木愛子, 大井理恵, 種元智洋, 北川道弘, 名取道也: 胎児治療の倫理と胎児治療法の臨床的評価 日本周産期・新生児誌 2009; 45: 1239--1247.
- 14) 種元智洋, 左合治彦: 早産児の成長・発達の異常とその予防. 子宮内胎児発育に影響を及ぼす要因-FGR. 周産期医学 2009;39:571-575
- 15) 小澤伸晃、左合治彦: III 染色体異常、先天異常—11 過剰マーカー染色体 小児内科 41 増刊号 2009.41.243-247.

2.学会発表

- 1) Anami A, Hayashi S, Sugo Y, Sago H : The characterization of ultrasound examination to predict twin one fetal demise in monochorionic diamniotic twin pregnancies : 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg, Germany. 2009.9.13-17
- 2) Hayashi S, Ishii K, Kato N, Takahashi Y, Nakata M, Murotuki J, Murakoshi T, Nanba Y, Ito Y, Sago H : Perinatal outcome of monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without twin-twin transfusion syndrome : 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg, Germany. 2009.9.13-17
- 3) Hayashi S, Sago H, Hanaoka M, Horiya M, Anami A, Nakamura T, Ito Y, Chiba T, Kitagawa M, Natori M : Postnatal outcome in twin reversed arterial

- perfusion treated with radiofrequency ablation : 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg, Germany. 2009.9.13-17
- 4) Sago H, Hayashi S, Kato N, Nanba Y, Ito Y, Hasegawa H, Kawamoto H, Saito M, Murotsuki J, Takahashi Y, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T : Risks and the outcome of twin-to-twin transfusion syndrome after fetoscopic laser surgery : 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg, Germany. 2009.9.13-17
 - 5) Hanaoka M, Hayashi S, Horiya M, Anami A, Oi R, Sago H : The human chorionic gonadotropin and fetoscopic laser photocoagulation for twin-twin transfusion syndrome : 19th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg, Germany. 2009.9.13-17
 - 6) Sago H : The Current State of Fetal Therapy in Japan 11th Korea – Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology : Soul, Korea 2009.9.25
 - 7) 左合治彦 : シンポジウム 産婦人科領域における最新の手術 : 一絨毛膜双胎の異常に対する胎児手術 日本産科婦人科学会 東京地方部会第 350 回例会 東京 2009. 5. 16
 - 8) 左合治彦 : 林聡, 加藤有美, 難波由喜子, 伊藤祐司, 室月淳, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 石井桂介, 村越毅 : ワークショップ 双胎間輸血症候群に対するレーザー手術の治療効果 第 45 回日本周産期・新生児医学会、名古屋、2009. 7. 12-14
 - 9) 左合治彦 : 林聡, 穴見愛, 須郷慶信, 堀屋まどか, 佐々木愛子, 大井理恵, 種元智洋, 北川道弘, 名取道也 : ワークショップ 胎児治療の倫理と胎児治療の臨床的評価 第 45 回日本周産期・新生児医学会、名古屋、2009. 7. 12-14
 - 10) 左合治彦 : 胎児治療における臨床研究の展開 第 37 回宮城県周産期医療懇話会 仙台 2009. 1. 24
 - 11) 左合治彦 : 胎児治療の現状と展望 第 47 回山陰小児外科内科・周産期研究会 松江 2009. 1. 31
 - 12) 左合治彦 : 第 4 回国立循環器周産期科サマーセミナー 科学的根拠に基づく胎児治療 : レーザー手術とシャント術 大阪 2009. 7. 25
 - 13) 左合治彦 : 多胎の子育て支援まほろばシンポジウム 多胎医療の新しい取り組みと将来への視点 奈良 2009. 8. 30
 - 14) 左合治彦 : 日本における胎児治療の現状 第 23 回横浜市西部地域産婦人科研究会 横浜 2009. 11. 10
 - 15) 上田恵子, 桂木真司, 岩永直子, 山中薫, 根木玲子, 吉松淳, 池田智明, 左合治彦 : 胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査 : 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 (胎児不整脈班) 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009. 4. 3-5
 - 16) 加藤有美, 花岡正智, 堀谷まどか, 筒井淳奈, 大井理恵, 久須美真紀, 林聡, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也 : 樹脂注入法により深部血管吻合の関与が考えられたMD双胎 第 61 回日本産科婦人

- 科学会 学術講演会 京都
2009. 4. 3-5
- 17) 林聡, 花岡正智, 堀谷まどか, 穴見愛, 加藤有美, 大井理恵, 左合治彦, 北川道弘, 名取道也: 羊水量較差を認めるMD双胎 (Amniotic fluid discordance) に対するレーザー治療の適応拡大に関する検討 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009. 4. 3-5
- 18) 堀谷まどか, 林聡, 花岡正智, 大井理恵, 筒井淳奈, 加藤有美, 久須美真紀, 高橋宏典, 三浦裕美子, 左合治彦, 北川道弘: 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤血管吻合レーザー凝固術後の Combined Cardiac Output による治療効果予測 第 61 回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009. 4. 3-5
- 19) 須郷慶信, 本間綾子, 穴見愛, 林聡, 左合治彦: 正常胎児における Lung to head ratio (LHR) の正常曲線の作成 日本超音波医学会第 82 回学術集会 東京 2009. 5. 22-24
- 20) 堀谷まどか, 林聡, 須郷慶信, 花岡正智, 筒井淳奈, 穴見愛, 大井理恵, 佐々木愛子, 左合治彦, 北川道弘: TTTS 発症に対する FLP 施行後の Combined Cardiac Output による治療効果予測 日本超音波医学会第 82 回学術集会 東京 2009. 5. 22-24
- 21) 林聡, 石井桂介, 加藤有美, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 室月淳, 村越毅, 難波由喜子, 伊藤祐司, 左合治彦: Amniotic fluid discordance (AFD) の予後とレーザー治療適応拡大にむけた戦略 第 45 回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 22) 花岡正智, 林聡, 堀谷まどか, 穴見愛, 青木宏明, 大井理恵, 種元智洋, 荒田尚子, 左合治彦, 北川道弘: TTTS に対する胎児鏡下吻合血管レーザー凝固術後のホルモンの見地からの評価 第 45 回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 23) 穴見愛, 林聡, 須郷慶信, 堀谷まどか, 筒井淳奈, 高橋宏典, 左合治彦: 当センターにおける MD 双胎の一児子宮内死亡例についての検討 第 45 回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 24) 高橋雄一郎, 川鯨一郎, 室月淳, 中田雅彦, 村越毅, 池田智明, 濱田洋実, 石川浩史, 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開始後の経過 第 45 回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 25) 小澤伸晃, 井原規公, 松岡健太郎, 宮田あかね, 花岡正智, 大井理恵, 渡邊典芳, 塚原優己, 久保隆彦, 左合治彦: ワークショップ夫婦染色体異常と胎児染色体異常 第 45 回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 26) 北野良博, 左合治彦, 奥山宏臣, 臼井規朗, 窪田昭男, 稲村昇, 中村知夫, 林聡, 森川信行, 高安肇: ワークショップ出生前診断された先天性横隔膜ヘルニア: Gentle ventilation 時代の自然歴 第 45 回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 27) 中村知夫, 高橋重裕, 難波由喜子, 塚本桂子, 垣内五月, 伊藤祐司, 左合治彦, 林聡, 北野良博, 黒田達夫: ワークシ

- ヨ ップ国立成育医療センターにおける先天性横隔膜ヘルニア患者での難聴発症の現状 第45回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 28) 高橋雄一郎, 左合治彦, 村越毅, 中田雅彦, 林聡, 石井桂介, 室月淳: ワークショップ 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よる母体合併症 第45回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 29) 室月淳, 左合治彦, 村越毅, 中田雅彦, 高橋雄一郎, 林聡, 石井桂介, 加藤有美, 難波由喜子, 伊藤祐司: ワークショップ 双胎児間輸血症候群に対するレーザー手術における新生児合併症—他施設共同調査研究 第45回日本周産期・新生児医学会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 30) 石井桂介, 村越毅, 林聡, 左合治彦, 住江正大, 中田雅彦, 高橋雄一郎, 松下充, 神農 隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一: 高度の羊水過少と臍帯動脈拡張期血流異常を認めるSelective IUGR を伴う—絨膜胎盤双胎の予後 第7回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14
- 31) 林聡, 石井桂介, 江川真希子, 加藤有美, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 室月 淳, 村越 毅, 難波由喜子, 伊藤裕司, 岡 明, 左合治彦: 双胎間輸血症候群関連疾患 Twin amniotic fluid discordance (AFD) に対するレーザー治療の有効性に関するランダム化比較試験実施に向けて 第7回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14
- 32) 花岡正智, 林 聡, 荒田尚子, 堀谷まどか, 久保孝彦, 左合治彦: TTTSにおけるhCGと母体甲状腺機能への影響 第7回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14
- 33) 松岡健太郎, 林 聡, 左合治彦, 中川温子, 名取道也: 無心体における臍帯附着部位と血管吻合形式および臍帯血管数の検討 第7回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14
- 34) 杉林里佳, 林 聡, 須郷慶信, 江川真希子, 高橋宏典, 三原慶子, 久保隆彦, 左合治彦: TTTSレーザー手術後4週間以内に流早産に至った14例の検討 第7回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14
- 35) 江川真希子, 林 聡, 須郷慶信, 杉林里佳, 高橋宏典, 三原慶子, 久保隆彦, 左合治彦: 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) 後羊膜剥離を起こした症例の検討 第7回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14
- 36) 三原慶子, 林 聡, 須郷慶信, 杉林里佳, 江川真希子, 久保隆彦, 左合治彦, 名取道也: TTTSレーザー手術における術後超音波所見の推移に関する検討 第7回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14
- 37) 林 聡, 須郷慶信, 杉林里佳, 江川真希子, 丸子, 久保隆彦, 難波由喜子, 伊藤裕司, 左合治彦: 双胎間輸血症候群 (TTTS) Stage I に対するレーザー手術の成績と適応の妥当性について 第7回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14
- 38) 森川 守, 山田 俊, 山田崇弘, 島田茂樹,

小山貴弘, 長 和俊, 水上尚典, 左合治彦: 当科において胎児鏡下吻合血管凝固術 (FLP) を施行された双胎児間輸血症候群 (TTTS) の 4 例 第 7 回胎児治療学会 岐阜 2009. 11. 13-14

- 39) 難波由喜子, 林 聡, 高橋重裕, 垣内五月, 花井彩江, 和田友香, 塚本桂子, 中村和夫, 伊藤裕司, 左合治彦: 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が施行された児の検討: 短期予後及び 2 歳以降の発達予後 第 54 回日本未熟児新生児学会・学術集会 横浜 2009. 11. 29-12. 1

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の
有害事象に関する研究

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	高橋雄一郎	国立病院機構長良医療センター産科	医長
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	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	宮城県立こども病院産科	部長

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¹⁾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、レーザー手術の有害事象についてまとめ、その安全性について評価した。妊娠26週未満のTTTS stage 1から4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。レーザー手術後の治療成績は平成20年度に報告したが、概略は、分娩週数の中間値は33週、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、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る。

海外での報告では、miscarriage（妊娠24週未満）は12/175(7%)²⁾、術後1週間以内の流産8/69(11.6%)¹⁾であり、本邦の今回の成績は少なくとも下回るものではない。本邦において母体死亡の報告はない。しかし一定の割合で母体生命に関わるような重篤な合併症が存在した。この点からも術前評価、術中術後、元の施設への搬送後であっても集中的な管理が必要であることが認識され、更なる研究の余地がある。特に早産、PROMに関しては全期間を通じて発生しうるため、術後経過が安定していても集中的な管理が不可欠であることが判明した。さらなる児の予後の改善、母体の安全の為には、合併症、有害事象に関する系統的な研究の継続が望まれる。

A.研究目的

双胎児間輸血症候群 (TTTS) にたいする胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) は世界的に第一選択治療となりつつある¹⁾。しかし侵襲的な手術手技であり母体の合併症に関しては十分な注意が必要であるが、報告はまだ少ない¹⁾⁻³⁾。本邦における FLP 後の母体合併症に関して解析したので報告する。

B.研究方法

2002年7月1日～2006年12月31日に TTTS に対して FLP を施行した 181 例。後方視的な調査研究であり、文書による患者の同意と研究に関する倫理委員会の承認を得た。本期間に 4 施設 (聖隷浜松病院、成育医療センター、山口大学、長良医療センター) での成績をデータセンターにて回収し、解析が行われた。今回「母体合併症」とは児に発生した合併症を除いた、すべての主な合併症、有害事象とした。有害事象とは、有害事象共通用語規準 (<http://plaza.umin.ac.jp/thymus/JART01/jcog.pdf>) によれば「治療や処置に際して観察される、あらゆる好ましくない意図しない徴候 (臨床検査値の異常も含む)、症状、疾患であり、治療や処置との因果関係は問わない。」とあり、その概念に沿って今回は治療や疾患との直接の因果関係の検討は行わない記述的報告とした。

FLP の適応は妊娠 16 週以降 26 週未満の TTTS で、本邦では術前の子宮頸管長が 2cm 以下のものは適応とはしなかった。母体経

皮的に胎児鏡を羊水腔内に挿入して、モニターで観察しながら胎盤吻合血管を Nd YAG レーザーにて凝固し、羊水過多の程度に応じて羊水除去も併せて行った。麻酔は全身麻酔、硬膜外併用局所麻酔や局所麻酔単独である。母体年齢、手術施行妊娠週、分娩週数の中間値、範囲はそれぞれ 30 歳 (15-41)、21.0 週 (16.6-25.8)、32.8 週 (19.4-40.1; 流産を含む) であった。最大羊水ポケットは供血児、受血児それぞれ 0.7cm (0-2.0) / 10.2cm (6.5*-16.9) であり、術前の子宮頸管長は 3.3cm (0.6**-6.4cm) で術後の羊水除去は 1100ml (0-4200ml) 施行された。(*羊水除去後、**点滴により頸管長が 2cm 以上に改善) 治療無効例は 3% であった。少なくとも 1 児生存率は日令 6 ヶ月で 90%、神経後遺症は 6% に認められた。これらの成績は近年の報告¹⁾と比較して遜色ない結果である。

C.研究結果

現在まで母体死亡は認めていない。3% が流産となった。早産の週数の内訳は 28 週未満で 15%、28 週以降の分娩は 148/181 (82%) であったが、36 週をこえたものは 20% であった。PROM の発症は術後 7 日目以内 3.9%、次の 1 週間で 3.9% であり、全体ではその後 26% が PROM となった (図 1,2)。手術時では、子宮壁からの出血 6 例 (3.3%)、胎盤表面出血、一時的な高血圧、肺水腫、破水、絨毛膜下血腫など各 1 例が発生した。分娩まででは破水や早産と関連する卵膜剥離 33 例 (18.3%) が認められた (表 1)。

管理を誤れば母体死亡に至る可能性のあった重篤な3症例の経過を以下に示す。

<症例1>妊娠23週4日TTTSstage IIIにてFLP施行。術直後より胎盤後血腫出現。徐々に増大し、常位胎盤早期剥離、胎胞脱出、破水となり、両児とも徐脈出現し緊急帝王切開術を施行するも両児死亡。術後弛緩出血をきたし、出血性ショックとなり子宮摘出を施行し、救命し得た。

<症例2>妊娠21週3日TTTS stageIVにてFLP施行。術後4-5日目より、母体のMirror症候群が発症。酸素、アルブミン製剤、利尿剤投与され10日目頃には軽快。12日目に、Acinetobacter属による肺炎、敗血症、DICを発症。集中治療の後26日目(妊娠25週1日)に軽快退院。その後、妊娠37週にて健康な双胎を出産。後遺症は認めていない4)。

<症例3>妊娠24週1日TTTS stage IにてFLP施行。術後5時間後、両鎖骨下の痛み、深く息を吸う、しゃべると痛みがある、との訴えがあり。胸部XPにて肺水腫は否定。聴診、血圧、酸素飽和度正常、動脈血液ガスは正常。血液検査上d-ダイマー31.8と軽度上昇。症状から微少血栓による肺塞栓症と診断し酸素投与、ヘパリン、補液、抗生剤の投与にて軽快した。

F. 参考文献

1) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin

D. 考察

海外での報告では、miscarriage (妊娠24週未満)は12/175(7%)²⁾、術後1週間以内の流産8/69(11.6%)¹⁾であり、本邦の今回の成績は少なくとも下回るものではない。本邦において母体死亡の報告はない。しかし一定の割合で母体生命に関わるような重篤な合併症が存在した。この点からも術前評価、術中術後、元の施設への搬送後であっても集中的な管理が必要であることが認識され、更なる研究の余地がある。特に早産、PROMに関しては全期間を通じて発生しうるため、術後経過が安定していても集中的な管理が不可欠である。さらなる児の予後の改善、母体の安全の為には、合併症、有害事象に関する系統的な研究の継続が望まれる。(2009. 新生児誌一部改変)⁵⁾

E. 結論

本邦における双胎児間輸血症候群のレーザー治療におけるおもだった有害事象についてまとめた。母体死亡は認めていない。しかし母体生命を脅かす可能性のある合併症は発生しうるということが判明した。頻度が多い合併症は、早産、前期破水であり、更なる対策を講じる為にも今後の有害事象に対する系統的な研究が必要であると考えられる。

transfusion syndrome. N Engl J Med 2004; 351:136-44.

2) Robyr R, Lewi L, Salomon LJ et al.