

患として今後、この病態の概念および診断基準、TTTS との位置づけなどに関する研究が必要である。

これらの疾患概念が明確に定義されたことで、現在胎児治療の適応となっている狭義の TTTS 以外で、胎児治療の適応となる疾患群を明らかにすることが可能となり、今後の胎児治療適応拡大への研究の足がかりとなる。

## E. 結論

TTTS の概念および診断基準についての見解を提言した。また、広義の TTTS の概念と双胎間羊水不均衡の概念も明確にすることで、今後 TTTS に対して研究を行うときの共通の疾患概念基準を作成した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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
2. Sumie M, Nakata M, Murata S, Miwa I, Sugino N. Two cases of reversal of twin-twin transfusion syndrome diagnosed by measuring hourly fetal urine production. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35: 983-986
3. Yoshimura K, Aiko Y, Inagaki H, Nakata M, Hachisuga T. Prenatal spontaneous

disruption of the dividing membrane in monochorionic diamniotic twins detected at the time of fetoscopic laser photocoagulation. J Obstet Gynaecol Res 2009; 35:1129-1131.

4. Ishii K, Murakoshi M, Takahashi Y, Shinno T, Matsushita M, Naruse H, Torii Y, Sumie M, Nakata M. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. Fetal Diagn Ther 2009; 26:157-61
5. 中田雅彦. 多胎妊娠 母児のリスクとその管理 双胎間輸血症候群の管理と治療. 臨床婦人科産科 63(3): 245-249, 2009.
6. 中田雅彦. Discordant twinの診断と管理 双胎間輸血症候群とレーザー手術. 産婦人科の実際 58(1): 59-63, 2009.
7. 中田雅彦: 双胎, 「必携 ハイリスク妊娠の診療を極める」江口勝人編, 266-275 頁, 永井書店, 大阪市, 2009 年.
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・新生児医学会雑誌 2009; 45: 1226-1228.
9. 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
10. 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.

11. 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.
12. 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・新生児医学会雑誌 2009；45：1239-1247.
13. 林 聡、左合治彦：Amniotic fluid discordance (AFD). 産婦の実際 2009, 58(1):35-40.
14. 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（amniotic fluid discordance）の臨床経過とレーザー治療の適応 産婦の実際 2009、58（6）：951-954
15. 村越毅。【アウトカムからみた周産期管理】多胎におけるレーザー治療。周産期医学 2009;39(10):1375-1380.
16. 村越毅。【周産期救急そのときどうする!? 明日にでも起こりうる 69 の危機に立ち向かう】妊娠編 妊娠中、双胎の一児が亡くなってしまった TTTS など 健診でわかる異常。ペリネイタルケア 2009;01(2009 新春増刊):77-81.
17. 村越毅。【Discordant twinの診断と管理】一絨毛膜双胎におけるDiscordant twin. 産婦人科の実際 2009; 58(1): 23-28.
18. 村越毅。【ハイリスク妊婦への情報提供実例集】多胎(双胎)妊娠。周産期医学 2009;39(3):319-327.
19. 村越毅。【産婦人科専攻医の研修 何を教える?何を学ぶ?(周産期編)] 多胎(妊娠後期) 診断と対応のポイント。産科と婦人科 2009;76(5):581-586.
20. 村越毅。【異常に気付く力を伸ばそう! 超音波検査 ベーシック問題集 17】多胎妊娠と診断し、管理していたが… …。ペリネイタルケア 2009; 28(7): 684-687.
21. 村越毅。【胎児の診断と治療 最近のトピックス】【治療の最前線】TTTS レーザー治療 その現状と将来。臨床婦人科産科 2009;63(7):945-953.
22. 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥居裕一。双胎間輸血症候群での一児胎児死亡症例における胎児輸血(Intrauterine rescue transfusion)の試み。日本周産期・新生児医学会雑誌 2009;45:147-151.
23. 石井桂介。【Discordant twin の診断と管理】 Selective IUGR. 産婦人科の実際 2009;58(1):29-33.
24. 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、成瀬寛夫、鳥居裕一、高橋雄一郎、住江正大、中田雅彦：胎児鏡下レーザー凝固術の適応拡大に向けた早期発症 Selective IUGRの予後因子の検討 日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 1231-1232.
25. 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：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よる母体合併症の検討-多施設共同、後方視的調査研究-日本周産期・新生児医学会雑誌 2009; 45: 1229-1230.
26. 高橋雄一郎、岩垣重紀、西原里香、津

田弘之, 岩砂智丈, 木越香織, 川鱒市郎. 【Discordant twinの診断と管理】 Discordant twinの診断と見かた 病態の考え方、定義、および超音波による診断法(解説/特集) : 産婦人科の実際 2009; 58: 7-15

## 2.学会発表

- 1) Yuichiro Takahashi, Shigenori Iwagaki, Rika Nishihara, Hiroyuki Tsuda Tomotake Iwasa, Kaori Kigoshi, Ichiro Kawabata. Prediction of amniotic fluid progress of monochorionic twins by fetal urodynamics using 3D VOCAL mode ultrasonography. Monochorionic Multiple Pregnancies Complications and Management Options. Barcelona. 2009. 5.22-23
- 2) Yuichiro Takahashi, Haruhiko Sago, Satoshi Hayashi Keisuke Ishii, Takeshi Murakoshi, Masahiko Nakata, Jun Murotsuki (Japan fetoscopy group); Maternal complication of laser surgery for TTTS from Japan fetoscopy group registration from 181 cases in 2002-2006. Monochorionic Multiple Pregnancies Complications and Management Options. Barcelona. 2009.5.22-23
- 3) Keisuke Ishii, Takeshi Murakoshi, Yuichiro Takahashi, Masahiro Sumie, Masahiko Nakata, Mitsuru Matsushita, Takashi Shinno, Hiroo Naruse, Yuichi Torii. Prognosis of MC with selective intrauterine growth restriction under perinatal management where selective feticide is not in the options. Monochorionic Multiple Pregnancies Complications and Management Options. Barcelona. 2009.5.22-23
- 4) Hayashi S, Ishii K, Kato N, Takahashi Y, Nakata M, Murotsuki 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 : 19<sup>th</sup> World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg. 2009.9.13-17
- 5) 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 : 19<sup>th</sup> World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg. 2009.9.13-17
- 6) 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 : 19<sup>th</sup> World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg. 2009.9.13-17
- 7) M. Nakata, S. Murata, M. Sumie, N. Sugino . Prediction of fetal outcome following laser therapy for twin-twin transfusion syndrome by pre and post-operative Doppler changes of umbilical artery. 19<sup>th</sup> World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology,

- Hamburg. 2009.9.13-17
- 8) M. Sumie, M. Nakata, S. Murata, N. Sugino. Twin-twin transfusion syndrome in monozygotic dichorionic-diamniotic twin pregnancy - a case report. 19<sup>th</sup> World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Hamburg. 2009.9.13-17
  - 9) Sago H : The Current State of Fetal Therapy in Japan 11th Korea - Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology Soul.2009.9.25
  - 10) Kaori Kigoshi, Tomotake Iwasa, Hiroyuki Tsuda, Rika Nishihara, Shigenori Iwagaki, Yuichiro Takahashi, Ichiro Kawabata Signs of acute deterioration of abnormal monochorionic twins under intensive perinatal management; The 19th Japan-Taiwan Symposium on Obstetrical/Gynecological Ultrasound & Perinatology, Kawagoe. 2009.9.26-27
  - 11) 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
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) 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1例. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
  - 15) 中田雅彦,田邊学,村田晋,住江正大,杉野法広. 双胎間輸血症候群における臍帯動脈血流異常と周産期予後との関連についての検討. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
  - 16) 村越毅,石井桂介,神農隆,松下充,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臨床的検討 単一施設6年間における成績および合併症の検討、第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
  - 17) 三谷有由起,南佐和子,八木重孝,城道久,池島美和,松岡俊英,北野玲,梅咲直彦,石井桂介,村越毅 一児死亡ののち胎児輸血を受け良好な経過が得られた一絨毛膜双胎生児の症例について、第61回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2009.4.3-5
  - 18) 石井桂介,村越毅,松下充,神農隆,成瀬寛夫,鳥居裕一 Selective IUIGR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予後(胎児鏡ドレーザー凝固術の適応拡大に向けて) 、第61回日本産科婦人科学会学術

- 講演会 京都 2009.4.3-5
- 19) 住江正大, 村田晋, 中田雅彦, 杉野法広, 松浦真砂美. 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 82 回日本超音波医学会学術集会, 東京, 2009.22-24
- 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) 石井桂介 妊娠 26 週未満に診断した一児が FGR(IUGR)である一絨毛膜双胎(Selective IUGR)の問題点一 臍帯動脈血流波形による病型分類に基づく予後の検討一、第 27 回周産期学シンポジウム、福島、2009.1.17
- 22) 岩垣重紀, 高橋雄一郎, 西原里香, 津田弘之, 岩砂智丈, 木越香織, 川緒市郎.MD双胎における心拡大の疫学、第 45 回日本周産期・新生児医学会、名古屋、2009.7.12-14
- 23) 住江正大, 村田晋, 中田雅彦, 杉野法広. 一絨毛膜性双胎における一児あるいは両児胎児死亡前の超音波所見の検討. 第 45 回日本周産期・新生児医学会、名古屋、2009.7.12-14
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 村越毅, 石井桂介, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一 1 絨毛膜 2 羊膜双胎の自然史 1st trimesterからの観察研究、第 45 回日本周産期・新生児医学会、名古屋、2009.7.12-14
- 29) 石井桂介, 村越毅, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一 一絨毛膜双胎での一児胎児死亡後の生存児に対する胎児輸血の試み、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, 高橋雄一郎, 住江正大, 中田雅彦, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一、ワークショップ 胎児鏡下レーザー凝固術の適応拡大に向けた早期発症Selective IUGRの予後因子の検討、第 45 回日本周産期・新生児医学会、名古屋、2009.7.12-14

- 31) 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
- 32) 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—多施  
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
- 33) 中田雅彦, 村田晋, 住江正大, 杉野法  
広, 山本暖胎児鏡にて診断した双胎間  
輸血症候群に合併したAmniotic band  
syndromeの一例. 第45回日本周産期・  
新生児医学会、名古屋、2009.7.12-14
- 34) 木越香織 高橋雄一郎 岩垣重紀  
西原里香 岩砂智丈 川鱈市郎 一絨  
毛膜双胎の緊急対応を要する循環不  
全予知因子の検討 ～子宮収縮と静脈  
系血流異常～、日本母体胎児医学会、  
東京 2009.9.26-27
- 35) 西原里香、高橋雄一郎、木越香織、岩  
砂智丈、岩垣重紀、川鱈市郎；様々な  
転機をとった一絨毛膜性双胎5例に  
おける母体血清hCGの変化、第7回胎  
児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 36) 中田雅彦, 村田晋, 住江正大, 杉野法  
広. 胎児鏡手術におけるドリペネムの  
羊水の移行に関する検討. 第7回胎児  
治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 37) 住江正大, 中田雅彦, 村田晋, 杉野法広,  
TTTSに対する胎児鏡下レーザー凝固  
術の治療成績 -山口大学における  
TTTS症例の予後報告-. 第7回胎児治  
療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 38) 高橋雄一郎、岩垣重紀、西原里香、岩  
砂智丈、木越香織、川鱈市郎: TTTS  
レーザー治療後に急激な経過をたど  
った重症セプシスの一例、第7回胎  
児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 39) 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 を伴う一絨毛膜双  
胎の予後 第7回胎児治療学会 岐阜  
2009.11.13-14
- 40) 村越毅、石井桂介、神農隆、松下充、  
成瀬寛夫、鳥居裕一 双胎間輸血症候  
群(TTTS)に対する胎児鏡下胎盤吻合  
血管レーザー凝固術(FLP)における術  
後1週間以内分娩症例の検討、第7回  
胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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 II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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 中田雅彦. 一絨毛膜双胎の管理-胎児鏡による胎内治療の現状と展望-. 第4回築後新生児研究会, 福岡, 2009
- 50) 木越香織 高橋雄一郎 岩垣重紀 西原里香 岩砂智丈 川鱈市郎:一絨毛膜双胎の緊急対応を要する循環不全予知因子の検討 ~子宮収縮と静脈系血流異常~ 東海産科婦人科学会、名古屋、2009.9
- 51) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、津田弘之、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎:MD双胎における胎児心不全の評価は可能か?~Cardiomegaly in larger twinの三例~第15回日本胎児心臓病研究会、さいたま 2009.2.13-14
- 52) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、津田弘之、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎:1st trimesterから観察したMD双胎のTTTS及び関連疾患発症の疫学.第124回東海産婦人科学会、名古屋 2009.2.15
- 53) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎:Fetal emergency ~その時産科医は何ができるのか?~ 第146回岐阜県小児科懇話会、岐阜、2009.12.10
- 54) 岩垣重紀、高橋雄一郎、西原里香、岩砂智丈、木越香織、川鱈市郎:双胎妊娠における母体腎機能の検討.岐阜県周産期研究会、岐阜、2009.3.28
- 55) 石井桂介、村越毅、松下充、神農隆、安達博、渋谷伸一、成瀬寛夫、鳥居裕一>Selective IUGRを伴う一絨毛膜双胎のGratacos分類に基づく周産期予後平成21年新潟大学産科婦人科学教室同窓会集談会、新潟、2009.12.12
- 56) 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

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

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

|       |       |                      |     |
|-------|-------|----------------------|-----|
| 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     | 部長  |
| 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 | 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 | 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

一絨毛膜二羊膜双胎（MD 双胎）が胎児/新生児死亡や新生児期以降における障害のハイリスクとされる主な原因は、一児の羊水過少（羊水最大深度 2 cm 以下）と他児の羊水過多（羊水最大深度 8 cm 以上）を呈する双胎間輸血症候群（Twin-twin transfusion syndrome；TTTS）であったが、胎児鏡下に原因となる胎盤吻合血管を凝固する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術（Fetoscopic laser photocoagulation；FLP）により TTTS の予後は著しく改善された。しかし TTTS の診断基準を満たさないが両児の羊水量の不均衡を呈し、TTTS と類似した病態を呈する双胎間羊水量不均衡（Twin amniotic fluid discordance；TAFD）症例に対しては、現在 FLP は適応とされておらず、その他の有効な治療法もないため、実際の臨床の現場ではその管理に苦慮しているのが現状である。研究参加施設における TAFD の臨床予後について後方視的調査を行った結果、TAFD は予後不良な経過をたどることが明らかとなり、FLP が行われるようになった現在では TTTS に代わって MD 双胎の主な予後増悪因子となっている。TTTS の予後が改善された今日、TAFD 症例に対する治療確立が取り組むべき重要課題であると考え、TAFD に対する FLP の有効性に関する RCT のプロトコールを作成した。

A. 研究目的

一絨毛膜性双胎（MD 双胎）は双胎間で 1 つの胎盤を共有し、両児間に個体差はあるが胎盤表面に吻合血管を認める。通常はこの吻合血管を介して両児間の血流のバランスはとれているが、胎盤吻合血管の本数やその種類により双胎間に急性あるいは慢性の血流不均衡が生じ、結果として双胎間の羊水量に不均衡を生じることがある。この

羊水量不均衡の最重症型が双胎間輸血症候群（TTTS）と考えられる。TTTS は MD 双胎の約 10% に発症するといわれ、妊娠 26 週未満に TTTS を発症した場合には新生児治療が困難であり、無治療では流産、胎児発育不全、胎児水腫、子宮内胎児死亡、あるいは新生児死亡という転帰をたどり全児死亡割合が 90% 以上と予後不良な疾患である。長年、TTTS に対する有効な治療が存在

せず、周産期管理に苦慮していたが、現在では胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術：レーザー手術（Fetoscopic Laser Photocoagulation:FLP）が行われるようになり、TTTSの予後は著しく改善されるようになってきた。一方で、TTTSの診断を満たさないが羊水不均衡を示す症例の中には、未だ予後不良な疾患が多く含まれていることが明らかとなり、Twin Amniotic Fluid Discordance(TAFD)という新しい概念が出てきた。本研究の目的はTAFD症例に対する管理・治療法の確立とし、まず本邦におけるTAFD症例を後方視的調査の結果を検討し、予後不良なTAFDに対するFLPの有効性に関する臨床比較試験の妥当性について検討し臨床比較試験のためのプロトコル作成を行う。

## 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（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）、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）

### 2. 研究方法

研究実施施設 5 施設において 2002 年 4 月から 2008 年 10 月末までの TAFD 症例の 84 例の臨床経過について後方視的調査を行い、その臨床予後について検討を行った。

妊娠 26 週未満で両児の羊水最大深度

(MVP)に差を認める羊水不均衡症候群を対象とした。羊水不均衡症候群(TAFD)の定義は羊一児の MVP が 3cm 以下で他児の MVP が 7cm で現在の TTTS の診断基準（供血児 MVP2cm 以下、受血児 MVP8cm 以上）を満たさないものと定義した。

5 施設における TAFD の臨床経過をもとに、FLP の治療対象となる TAFD を設定し、臨床比較試験のためのプロトコルを作成した。

## 研究実施施設

1. 国立成育医療センター
2. 聖隷浜松病院
3. 山口大学附属病院
4. 国立病院機構長良医療センター
5. 東北大学附属病院

## C. 研究結果

TAFD84 症例のうち 48 例 (57%) が TTTS に進行し、そのうち 13 例 (15%) が FLP の適応外とされる 26 週以降の進行例であった。さらに超音波血流ドプラにて 2 児のうちどちらかに血流異常を認めた 51 症例で見ると、34 症例 (67%) が TTTS に進行し、そのうち 9 例 (18%) が 26 週以降に進行した症例であった。(図 1) 26 週以降に TTTS に進行した症例の児の予後は、供血児、受血児合わせた 26 児のうち後遺症なき生存児は 12 児 (46%)、超音波血流ドプラで血流異常を認めた 9 症例 (18 児) では 7 児 (39%) と予後不良であった。(図 2) 一方、TTTS に進行しなかった 36 症例 (72 児) の予後を見ると、後遺症なき生存児は 53 例 (74%) で、超音波血流ドプラにて血流異常を認めた 17 症例 (34 児) では、後遺症

なき生存児は 19 児 (56%) と、TTTS に進行しなくても、その予後は必ずしも良好とはいえなかった。また血流異常を認める症例においては、さらにその予後は不良であることが明らかにされた。(図 3)

巻末に本研究で作成した TAFD に対する FLP の有効性に関する臨床比較試験のプロトコルを添付する。

1. 研究実施計画書

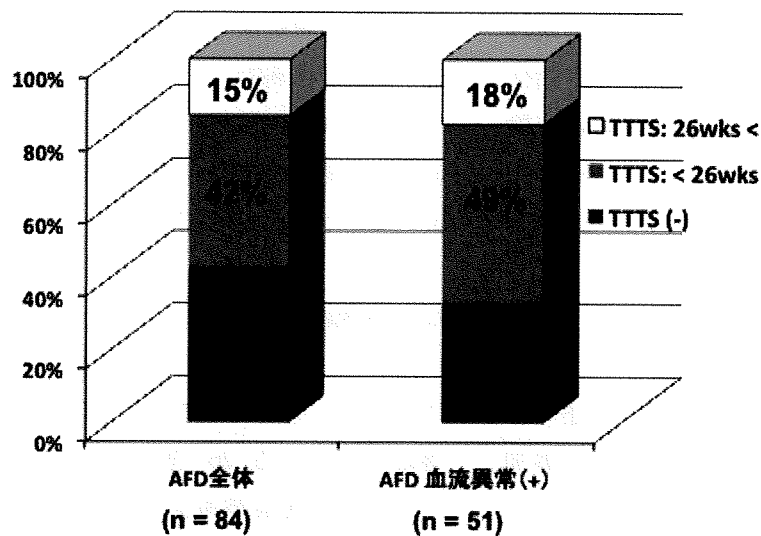


図1. TAFD症例のTTTS進行例の割合

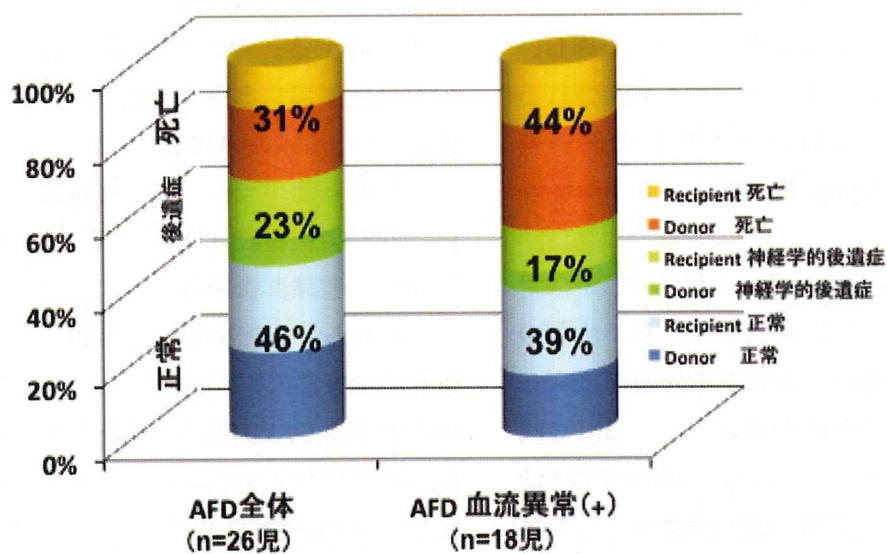


図2. 26週以降TTTS進行例の生後予後

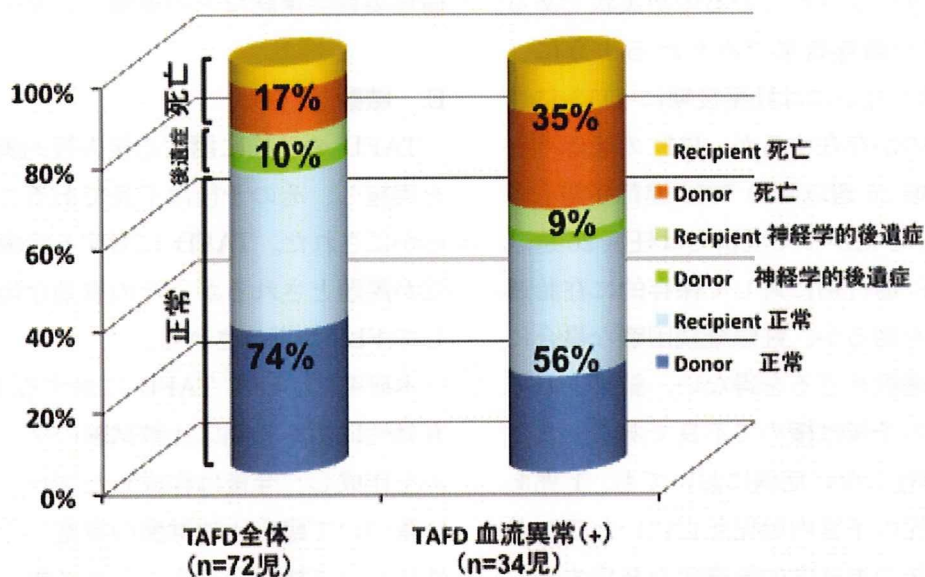


図3. TTTS進行のないTAFDの生後予後

#### D. 考察

本研究ではTAFDの臨床予後に関する後方視的調査研究を5施設において実施し、TAFDに対するFLPの有効性が期待されることから、今回TAFDに対するFLPの有効性に関する臨床比較試験のプロトコールを作成した。

TAFDの最重症型と考えられるTTTSに対する治療法として、双胎間の血流不均衡の原因となる胎盤吻合血管を胎児鏡下にレーザーで凝固するFLPが導入され、良好な成績が報告されるようになった。現在ではFLPはTTTSに対する第一選択治療法として考えられるようになってきている。しかし現在FLPは妊娠26週未満のTTTS症例においてのみ適応とされているため、羊水量不均衡を認めるがTTTSの診断基準を満たさないTAFD症例は適応外とされる。このため、TAFD症例に対して現在のところ保存的治療による管理がなされているのが実状である。

本研究の調査結果でみられるように、TAFD症例のなかには妊娠後期にTTTSに進行するものが存在するが、FLPの適応外とされる妊娠26週以降のTTTS進行症例も多く認めた。したがって現状では妊娠26週以降のTTTS進行例に対して保存的に在胎週数の延長を図るか、妊娠継続困難な場合には分娩を選択せざるを得ない。結果として児の生後の予後は極めて不良である。またTTTSに進行しない症例においても、1児あるいは両児の子宮内胎児死亡にいたることや、出生後の神経学的後遺症を発症することがあるため、TAFD症例は、TTTSに進行しなくても必ずしも予後が良好ではないことが本研究において明らかとされた。

このようにFLPによりTTTSの予後が著し

く改善された今日においてTAFDは次の周産期領域における治療法を確立されるべき疾患と考える。今回の調査研究から、FLPの有効性に関する臨床比較試験の必要性があげられ、臨床比較試験のプロトコールの作成を行った。今後は、この臨床比較試験は、FLP実施施設3施設（国立成育医療センター、聖隷浜松病院、山口大学）において行われる。実施期間は3年間でFLP群と保存的治療群に割り付けしたのち、各群60例の計120例で実施の計画としている。検討されるプライマリエンドポイントは出生後28日の生存児割合とし、セカンダリエンドポイントとして修正40週の重篤な神経学的合併症がない児の割合などの項目について検討を行う。

今後は臨床資格試験に必須とされるフォローアップ施設との協力体制を構築することと、実際に臨床比較試験の実施に向けた倫理委員会承認などの準備が必要とされる。

#### E. 結論

TAFDの予後に関する後方視的調査研究を実施し、その予後は不良であることが明らかにされた。TAFDに対する治療法の確立が課題とされるが、その有効な治療法としてFLPが期待される。

本研究においてTAFDに対するFLPの有効性に関する臨床比較試験のプロトコールを作成し、今後は作成したプロトコールに基づいて臨床比較試験の実施しその有効性について検討を行うことが必要とされる。

#### G. 研究発表

##### 1.学会発表

- 1) Hayashi S, Ishi K, Takahashi Y, Nakata

M. Murotsuki, J. Murakoshi, T. Sago, H.  
Perinatal outcome of monochorionic twin  
pregnancies complicated by amniotic fluid  
discordance without twin-twin transfusion  
syndrome. 19<sup>th</sup> World Congress on  
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology,  
2009, OP18.04

- 2) 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
- 3) 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、伊藤裕司、左合治彦：  
Amniotic fluid discordance (AFD) の  
予後とレーザー治療適応拡大に向けた  
戦略 第 45 回日本周産期・新生児医学  
会 名古屋 2009. 7. 12-14
- 4) 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 回日本胎児治療学会 岐  
阜 2009. 11. 13-14

## 2. 論文発表

- 1) 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

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 林 聡, 左合治彦 : Amniotic fluid  
discordance (AFD). 産婦の実際  
2009, 58(1):35-40.
- 7) 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 (amniotic  
fluid discordance) の臨床経過とレー  
ザー  
治療の適応 産婦の実際 2009、  
58 (6) : 951-954

## 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 | 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 | 室月淳   | 宮城県立こども病院産科          | 部長  |
| 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 H20 年度から開始し、H22 年 1 月 24 日時点で 21 例の登録を得た。予定登録数を既に上回り、登録は順調で、3 月までの予定登録数の 20 例を越えた。H20 年度の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（既報告）。1 例、治験開始後に先天異常が判明し家族の希望にて中止となった。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今年、3 月の登録終了後、半年の観察期間を経て回収されたデータの解析を行う予定である。

**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」に認定されていたが、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

H19 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ールを作成して確定した。プロトコールの概要を示す（表1、既報告）。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。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。

プロトコール、説明文書・同意書、症例登録表、症例報告書の詳細はH19年度報告書を参照。

## C. 研究結果

H20 年度に試験実施予定施設（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22年1月末まで）までで21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（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保証された（H20 既報告）。

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（既報告）。1 異常）が判明し家族の希望にて中止となっ  
 例、治験開始後に先天異常（胎児の染色体 た。

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 月間登録数と累積登録数の推移 (H20.4~H22.1月末)

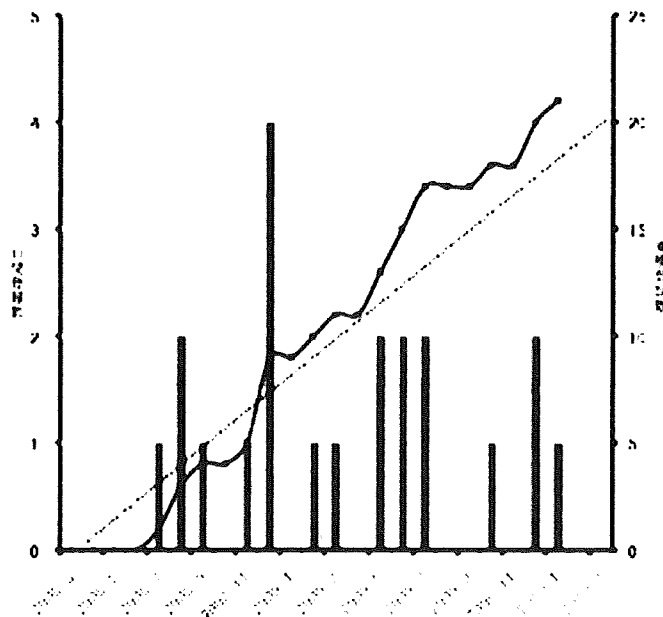


表2 本年度施設別登録数（予想と実際）

| 施設名 H21 年度（1年間） | IRB 承認日   | 予 想 例 数<br>(10) | 登 録 数<br>(11) |
|-----------------|-----------|-----------------|---------------|
| 国立成育医療センター      | 2008/3/17 | 2               | 4             |
| 聖隷浜松病院          | 2008/3/18 | 1               | 0             |
| 国立病院機構長良医療センター  | 2008/5/1  | 2               | 2             |
| 山口大学附属病院        | 2008/6/2  | 1               | 3             |
| 国立循環器病センター      | 2008/4/24 | 2               | 2             |
| 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H20年度から開始し、H22年度末までに21例の登録を得た。予定登録数の20例を上回り、登録は順調で、既に予定期間内（H22年3月まで）に予定登録数を越えることができた。H20年度に報告したが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、2年間で予定の20例を越える21例が登録された。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。

半年間の観察期間の後にデータを解析し、報告をまとめる方針である。

#### G. 研究発表

論文発表

1)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.

2) 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

3) 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.

4) 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.

#### 学会発表

1) Sago H: The Current State of Fetal Therapy in Japan 11th Korea - Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology Soul, Korea 2009.9.25

2) 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

3) 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

4) 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

5) 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

6) 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

7) 高橋雄一郎, 川緒市郎, 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

8) 岩垣重紀, 高橋雄一郎, 西原里香, 岩砂智丈, 木越香織, 川緒市郎: 胸腔羊水腔シャント造設後再貯留例に対して羊水除去術は有効か? 第 7 回胎児治療学会 岐阜 2009.11.13-14

#### 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：**我々は、胎児治療の分野のうち、胎児不整脈に着目し研究を進めてきた。昨年度は、重症胎児頻脈性不整脈に対する、経胎盤的抗不整脈薬投与（以下、胎児治療）について、その、安全性と、有効性のエビデンスを確立すべく臨床試験を立案した。研究計画は、全国調査による後方視的データをもとに作成され、我々、研究班で考案した、現段階において最も有効と思われるプロトコルを用いた前向き臨床試験である。今年度は、本研究の立案が完了し、研究計画書、患者同意書等の完成に至っている。更に、臨床試験開始にあたり、高度医療制度を利用すべく、高度医療評価会議に申請し、承認の見込みである。承認されれば、胎児領域に対する薬物治療としては、本邦で初の、高度医療制度適応となり、胎児頻脈性不整脈の胎児治療のエビデンス確立が期待されるばかりか、胎児医療全体の発展に寄与すると考えられる。加えて本年度は、徐脈性不整脈の胎児治療のエビデンスを集積すべく全国調査も実施したので、この中間結果も報告する。

## 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、昨年を引き続き、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。本研究は本邦で初の胎児領域における薬物を用いた前向き臨床試験となり、そのデータは胎児医療発展に将来的な貢献をはたし、胎児医療の一つの転換点となることが期待されている。そのため、研究に先立ち、将来的な保険治療収載も念頭に置いて本臨床試験を高度医療に申請した。さらに、今年度は、胎児不整脈のもう一つの大きな柱となる、胎児徐脈性不整脈の胎児治療に関しても研究がスタートした。これは、頻脈に対する経胎盤的抗不整脈薬治療同様、いまだ、エビデンスに乏しい経胎盤的ステロイド、あるいは $\beta$ 刺激薬の投与治療に対して、全国調査を行い、現状を把握することを目

的とした。母体への副作用や適応症例、その効果に明確な回答のだされていない、胎児徐脈についての胎児治療について本調査によって、後方視的データが集積され、より有効で、安全な治療指針の完成に一步近づくものとする。本年度はこの中間結果が得られたため、これも合わせて報告する。

## B 研究方法

前記の如く、本年度の活動は大きく2つ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に関する臨床試験

1) 昨年度までに得られた、後方視的調査をもとに、前向き臨床試験(非ランダム化one arm介入試験)を計画する。研究は、国立循環器病センターに事務局とデータセンターをおく多施設共同研究とし、本年度はプロトコルの立案完成、実施準備をおこなう。