

が妊娠中絶となり、1例は新生児死亡であった。8例(61%)で妊娠34週未満に、他の6例は妊娠34週以降に分娩となった。生存した11児は明らかな神経学的異常は認めていない¹⁾。いずれの報告も症例数が少なく、現時点ではIntrauterine rescue transfusionの効果は不明であるとしているが、児の予後改善の可能性も示唆している。またこれらのCase seriesでは生存児に貧血を認めた症例のみでの検討であることを確認する必要がある。今回当院にてIntrauterine rescue transfusionを施行したTTTSの4症例では、2例が胎児死亡、2例が短期予後良好であった。予後良好であった2例はいずれも受血児であり、また輸血後のHtが40%以上となっていたが、これらの因子と予後との関連は不明である。また2例においてFLPが適応外となった時点で症候性の羊水過多に対して羊水除去を施行しているが、この2例で貧血の胎児を救命出来ていない。羊水除去による早産予防が期待されるが、詳細は不明であるが羊水除去による子宮内圧の減少が胎児胎盤循環に影響を与えた可能性が否定できない。本治療は4例ともに技術的に可能であり、また治療後に胎児貧血を改善させることが出来た。現時点では症例数が少ないため救命率や神経学的後遺症の予防効果までは言及できないが、さらなる症例の蓄積と治療効果の検討が望まれる。

結語

TTTSの症例で一児死亡を起こした4症例における生存児に対してIntrauterine rescue transfusionを施行し、2児が予後良好であった。現在本治療の効果は不明であるが、今後の検討が望まれる。

文 献

- 1) Fusi L, H Gordon. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol* 1990 ; 97 : 511-6
- 2) Bajoria R, Wee LY, Anwar S, et al., Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 2124-30
- 3) Nicolini U, A Poblete, Single intrauterine death in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet*

Gynecol 1999 ; 14 : 297-301

- 4) Tanawattanacharoen S, Taylor M, Letsky EA, et al., Intrauterine rescue transfusion in monochorionic multiple pregnancies with recent single intrauterine death. *Prenat Diagn* 2001 ; 21 : 274-8
- 5) Okamura K, Murotsuki J, Tanigawara S, et al., Funipuncture for evaluation of hematologic and coagulation indices in the surviving twin following co-twin's death. *Obstet Gynecol* 1994 ; 83 : 975-8
- 6) Nicolini U, Pisoni M, P. Cela E, et al., Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 800-3
- 7) Senat MV, Bernard JP, Loizeau S, et al., Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome : a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002 ; 20 : 360-3
- 8) Hecher K, Plath H, Bregenzler T, et al., Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1999 ; 180 : 717-724
- 9) Quintero RA, Dickenson JE, Morales WJ, et al., Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 188 : 1333-1340
- 10) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al., Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 136-144
- 11) Nakata M, Sumie S, Murata S, et al., A case of monochorionic twin pregnancy complicated with intrauterine single fetal death with successful treatment of intrauterine blood transfusion in the surviving fetus. *Fetal Diagn Ther* 2007 ; 22 : 7-9
- 12) Quarello E, Stirnemann J, Nassar M, et al., Outcome of anaemic monochorionic single survivors following early intrauterine rescue transfusion in cases of fetofetal transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 2008 ; 115 : 595-601
- 13) Mari G, Deter RL, Carpenter RL, et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 9-14
- 14) Kaufman GE, Paidas MJ, Rhesus sensitization and alloimmune thrombocytopenia. *Semin Perinatol* 1994 ; 18 : 333-49

Intrauterine rescue transfusion for the surviving twin subsequent to single fetal demise in TTTS

Keisuke Ishii, Takeshi Murakoshi, Mitsuru Matsushita, Takashi Shinno, Hiroo Naruse, Yuichi Torii

Division of Perinatology, Maternal and Perinatal Care Center, Seirei Hamamatsu General Hospital

Intrauterine rescue transfusion was performed for the surviving twin with fetal anemia due to acute fetofetal transfusion subsequent to single fetal demise in 4 cases with twin-twin transfusion syndrome. One recipient twin and one donor twin with severe anemia resulted in fetal death within a few days after rescue transfusion. One recipient twin could survive without any neurological abnormality at 5 months despite preterm birth at 27 weeks of gestation. Another recipient twin was also neurologically normal at 3 months of life. At the current moment, our work cannot elucidate the therapeutic efficacy. Further evaluation on the effect of transfusion should be needed.

原 著

胎児胸水に対する胎児治療の検討

(平成 21 年 6 月 3 日受付)

(平成 21 年 8 月 6 日受理)

国立成育医療センター周産期診療部

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

Key words
 fetal pleural effusion
 thoracoamniotic shunting
 fetal therapy

概要 【目的】胎児胸水は大量に貯留すると胎児水腫をきたし予後不良である。治療として胸水穿刺吸引術、胸腔-羊水腔シャント術（以下シャント術とする）が行われる。当院で治療を行った胎児胸水例について検討を行った。

【方法】2002 年から 2007 年の間に胎児胸水に対して胸水穿刺吸引術を施行した 26 例を対象とし後方視的に検討した。妊娠 34 週未満で、原発性胸水、または肺分画症による続発性胸水の症例に胸水穿刺吸引術を行い、急速な再貯留例にはシャント術を施行した。

【結果】26 例中 4 例は胸水吸引術のみで胸水が消失した。再貯留例 22 例中 14 例にシャント術を施行した。全例で胎児水腫を伴い、13 例でシャント術後胎児水腫は軽減し、日齢 28 日以上生存例は 11 例（79%）であった。シャント術後平均妊娠継続期間は 32 日であった。また 19%（5/26）に染色体異常を認めた。

【結論】原発性胸水や肺分画症による続発性胸水に対し、シャント術は有効であった。しかし無効な例も存在し、また染色体異常の合併も少なくなく、慎重な取り扱いが必要である。

目的

胎児胸水は、大量に貯留すると循環不全から胎児水腫をきたし、また肺低形成を起こし予後が不良である。治療法としては、胸水除去を目的として胸水穿刺吸引術ならびに胸腔-羊水腔シャント術（以下シャント術とする）が行われるが、その有効性及び安全性についてのエビデンスは乏しい。

本稿では、当センターにて胎児治療を施行した胎児胸水例の臨床像を明らかにし、胎児治療の有用性ならびに合併症などの問題点について検討する。

方法

2002 年～2007 年の期間に当院で胎児治療ならびに周産期管理を行った胎児胸水症例 26 例を対象とし、臨床像、治療効果の有無と児の予後、合併症の有無につき後方視的に検討を行った。

胎児治療の手順をフローチャートで図 1 に示す。胎児治療の適応は以下の 4 項目を満たす場合とした。①妊娠 18 週以降妊娠 34 週未満 ②原発性胸水もしくは

肺分画症（Bronchopulmonary sequestration : BPS）に伴う続発性胸水 ③形態異常（口唇口蓋裂、指趾欠損などの小奇形、肺分画症を除く）や 21 トリソミー以外

図 1 胎児治療のプロトコール

* 胸水吸引術後、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きたした例を「急速な再貯留」、穿刺後 7 日目に胸水が穿刺前と同等まで達していない例を「緩徐な再貯留」とした。

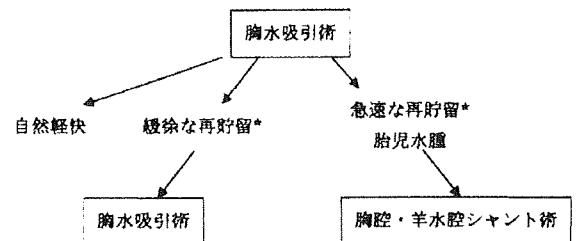
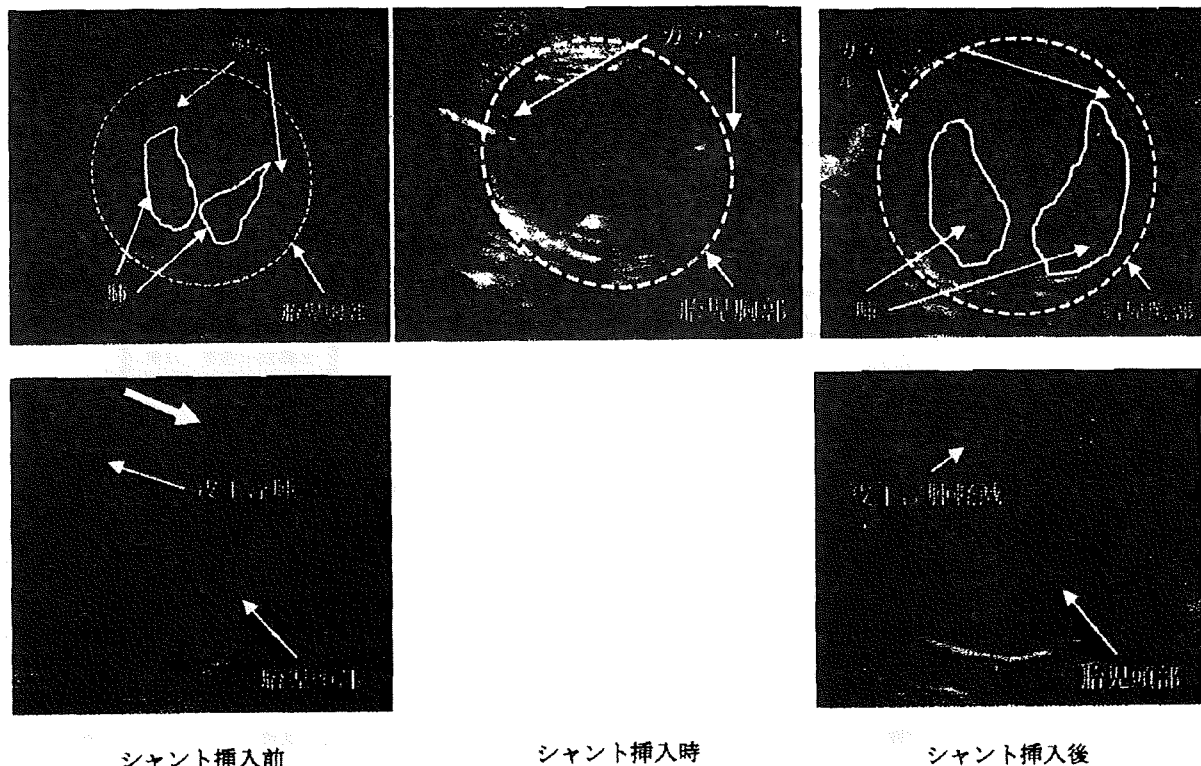


図2 胸腔・羊水腔シャント術
胎児水腫（腹水、皮下浮腫）はシャント挿入後改善した。



の染色体異常を認めない ④児の両親の同意が得られている。

胎児治療の適応があると考えられる症例に対し、まず診断と治療をかねて胸水穿刺吸引術を行い、胸水の性状を確認すると共に、胎児染色体検査の希望者に対しては同時に羊水吸引を行い、染色体検査に提出した。胎児治療の適応を確認し、急速な再貯留例（胸水穿刺吸引術後7日以内に穿刺前とほぼ同等あるいはそれ以上に再貯留した例）や胎児水腫合併例に対してはその後シャント術を施行した。また、緩徐な再貯留例（穿刺後7日目に、胸水が穿刺前と同等まで達していない例）に対しては再度胸水穿刺吸引術を施行した。

胸水吸引術やシャント術の際は、鎮静目的で塩酸ペンタゾシン（15mg）の筋肉注射、ジアゼパム（5-10mg）の静脈注射を母体へ行った。腹壁をイソジンにて消毒し、超音波ガイド下に母体腹壁に局所麻酔を施行後、吸引術の場合は21G PTC針（八光 東京）を胎児胸腔内に刺入し胸水を吸引除去した。シャント術の場合は16Gのエラストマー注入穿刺針を胎児胸腔に刺入し、ガイド針を抜き外筒内へ4.5Frダブルバスケットカテーテル（胎児用シャントチューブ：八光 東京）を挿入し、胎児胸腔に留置した（図2）。

結果

胎児胸水26例に診断と治療を兼ねてまず胸水吸引術を施行した（図3）。4例（15%）は吸引術のみで胸水が消失し、軽快した。22例（85%）は胸水の再貯留をおこした。再貯留22例のうち3例は継続治療を両親が拒否し転院となったが、2例は21トリソミーであった。5例はそれぞれcardiotocogram (CTG) 異常、染色体異常（リング染色体）、血性胸水（肉眼的に血性）、羊膜剥離、シャント術拒否のため、吸引術のみとなった。羊膜剥離の1例で、胸水吸引術を2回施行した。胸水穿刺吸引術に伴う合併症として、羊膜剥離が2例（17%）に認められた。

14例に胸腔-羊水腔シャント術を施行した（図4、表1）。シャント術を施行した14例の胸水の原因は、乳び胸10例（うち21トリソミーが2例）、BPS3例、原因不明1例であった。全例で胎児水腫を伴っており、シャント留置後13例（93%）で水腫は軽減し、治療効果を認めた。1例は妊娠27週時にシャントを留置したが肺が広がらず、無効と判断した。妊娠30週で破水し他院にて緊急帝王切開となり、高度な肺低形成のため生後数時間で死亡した。胸水の原因は不明であった。21トリソミーの1例はその後治療の継続を両親が希望

図 3 胎児胸水 26 例の経過

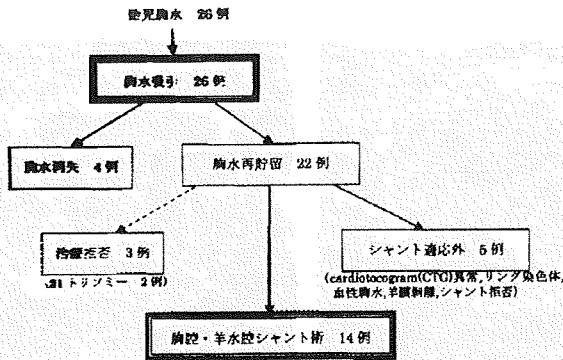


図 3 胎児胸水 26 例の経過

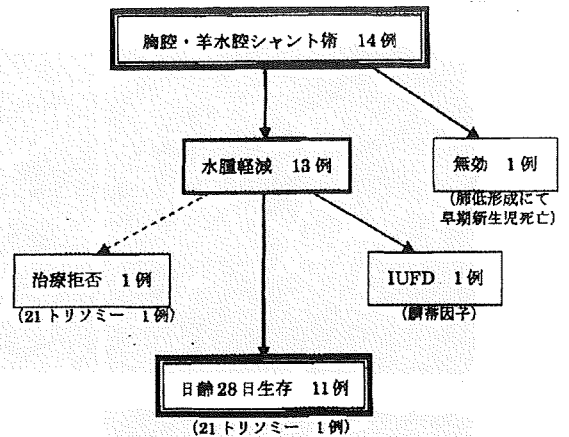


表 1 胸腔・羊水腔シャント術施行例の臨床象

症例	診断週数 (週)	出生後診断	胎児水腫	染色体核型	シャント留置期間 (日)	効果	合併症	分娩週数 (週)	体重 (g)	呼吸管理	予後
1	28	BPS	+	正常	30	+*	シャント胸腔内脱落	35	2,610	-	生存
2	27	BPS	+	正常	34	+	-	33	2,390	HFO	生存
3	31	乳び胸	+	正常	7	+	シャント閉塞	33	1,936	+	生存
4	30	BPS	+	正常	33	+	-	35	3,174	+	生存
5	32	乳び胸	+	正常	17	+	PROM, シャント子宮内脱落	35	2,316	+	生存
6	30	乳び胸	+	+ 21	21	+	PROM	33	1,410	+	生存
7	17	不明	+	正常	21	-	PROM	30	1,325	HFO	END
8	23	乳び胸	+	正常	93	+	シャント胸腔内脱落	39	2,770	-	生存
9	32	乳び胸	+	正常	9	+	-	36	2,380	+	生存
10	26	乳び胸	+	正常	25	+	PROM	31	1,478	+	生存
11	28	乳び胸	+	正常	21	+	シャント閉塞	32	1,748	+	生存
12	33	乳び胸	+	正常	-	+	-	38	3,050	-	IUFD
13	26	乳び胸	+	正常	70	+	-	38	3,220	-	生存
14	22	-	+	+ 21	-	+	-	-	-	-	-

*効果+ : Hydrops improved, END : early neonatal death, + 21 : trisomy21, IUFD : intrauterine fetal death

せず、経過不明となった。また乳び胸の 1 例は妊娠 33 週時にシャント術を施行し、その後胸水、胎児水腫ともに改善が認められたが、妊娠 38 週 3 日に突然子宮内胎児死亡となった。原因は同定できなかったが、臍帯因子が疑われた。日齢 28 日以上生存例は 11 例 (79%) であった。平均診断週数は 28 週 (17-33 週)、シャント後平均妊娠継続期間は 32 日 (7-93 日)、平均分娩週数は 34 週 (30-39 週) であった。シャントに伴う合併症として、シャント留置不全を 5 例 (36%)、シャント留置後 4 週以内の前期破水 (PROM) を 4 例 (29%) に認めた。シャント留置不全の詳細な内訳は、閉塞 2 例、胸腔内脱落 2 例、子宮内脱落 1 例であり、3 例でシャント再挿入を必要とした。胸腔内に脱落した 2 例では、生後に抜去術を必要とした (1 例は BPS 手術時に同時

に抜去)。9 例 (75%) で生後人工換気となり、うち 2 例 (17%) は高頻度振動換気法 (High frequency oscillation:HFO) による管理を必要とした。11 例 (79%) が軽快退院となった。

考察

原発性胸水は、10,000 ~ 15,000 妊娠に 1 例の頻度といわれており、乳び胸によるものが最も多い。続発性胸水は胎児心奇形、不整脈、貧血、染色体異常、肺疾患 (CCAM, BPS など)、感染症などの原因により生ずる胎児胸水が大量に貯留すると、下大静脈や心臓を圧迫するため、うっ血性心不全から胎児水腫をきたす。胸腔内圧の上昇により食道が圧排されると嚥下困難から羊水過多をきたし、また、発症時期によっては肺の圧迫により肺の低形成がおり、予後が不良となる。

表2 胸水吸引術施行例の臨床像

症例	診断週数	出生後診断	胎児水腫, 形態異常	染色体核型	効果	合併症	分娩週数	体重 (g)	呼吸管理	予後
1	19	乳び胸	+	正常	SR	-	40	2,770	-	生存
2	29	乳び胸	+	正常	-	CTG 異常	30	2,316	HFO	生存
3	28	リンパ管腫症	+	r (13)	-	羊膜剥離	34	2,367	HFO	END
4	29	リンパ管腫症	+	正常	-	血性胸水	31		+	1Y6M 死亡
5	28	BPS	-	正常	SR	-	39	3,838	-	生存
6	16	乳び胸	-	正常	SR	-	40	3,520	-	生存
7	18	乳び胸	-	正常	-	羊膜剥離	33	1,952	+	生存
8	30	乳び胸	+	正常	-	早剥	31	1,600	+	生存
9	20	乳び胸	-	正常	SR	-	38		-	生存
10	20	-	VSD	+ 21	-	-				
11	27	-	-	+ 21	-	-				
12	20	リンパ管腫症	+	正常	-	血性胸水				

+ 21: trisomy 21, END: early neonatal death, ND: neonatal death, SR: spontaneous regression

胎児胸水と診断された場合、未治療での生存率は約60%²⁾であり、胎児水腫を合併すると生存率21~35%^{2) 3)}とわけて予後が不良なため、胎児治療が行われている⁴⁾。

妊娠34週以降は児の未熟性による問題は十分管理できるため、娩出による出生後治療が優先される。胎児の胸郭の大きさとカテーテルの長さを鑑みて妊娠18週未満はシャント術が困難なため、適応は妊娠18週以降34週未満とした。適応となるのは、胸水により心不全や肺低形成が引き起こされ、胸水を除去することにより軽快する病態である。したがって、片側または両側に大量胸水を認める原発性胸水、もしくはBPSに伴う続発性胸水を絶対適応としている。

続発性胸水は、胸水が生ずる原因疾患があり、胸水吸引による胎児治療で予後の改善は認められない。したがって、通常胎児治療の適応は原発性胸水となるが、続発性胸水の中でもBPSはシャント術が有効であるといわれ^{5) 6) 7)}約9割の生存率が報告されている⁸⁾ことから、今回BPSに伴う続発性胸水も適応とした。

胎児胸水の約25%に合併奇形が認められ⁹⁾、また7~12%に染色体異常が認められる^{8) 9)}ため、治療の際には、TORCHやパルボウイルスB19など感染症の除外のほか、詳細な超音波検査、染色体検査による評価を行う必要がある。今回も26例中5例(19%)に染色体異常が認められた(うち4例は21トリソミー)。原発性胎児胸水に伴う染色体異常は、21トリソミーが約半数を占める⁹⁾といわれている。致死性の染色体異常ではないため胎児治療の適応外とは言えないが、今回の検討でも4例中3例の両親が治療の継続を希望しなかった。

シャント術を行う際には、まず胸水穿刺吸引術を行

い、急速な再貯留や胎児水腫を合併している例に対しシャント術を施行した。最初からシャント術を施行する報告も多く認められるが、なかには穿刺吸引後に自然軽快する例もあり、まずは胸水穿刺吸引術を行う方針としている。今回の検討でも、4例(15%)で自然軽快しており、シャント術の適応外であった。シャント術の適応症例を選別し、シャント術によるリスクを回避するために、まず胸水穿刺吸引術を行うのが望ましいと考えられる。

今回の検討におけるシャント術施行例の日齢28日以上生存率は79%(11/14)であった。Deurlooら¹⁰⁾による胎児水腫を伴った原発性胸水に対する胎児治療例172例のreviewによると、シャント術施行例での生存率は約6割(シャント術のみ:61%,吸引術+シャント術:67%)であり、今回の結果は勝るとも劣らない成績であった。BPSに対しても全例で治療効果が認められた。シャント術に使用するカテーテルは、欧米ではダブルビッグテールカテーテルが広く用いられている。今回使用したのはダブルバスケットカテーテルという日本独自のシャントチューブであるが、遜色ない治療効果といえる。ダブルバスケットカテーテルを用いた報告は上田ら¹¹⁾の報告した7例などがあるがまだ症例数が少なく、今後も症例の蓄積による評価が必要である。

シャント術に伴う合併症としては、シャント留置不全が5例(36%)、PROMが4例(29%)に認められた。これまでの報告では、PROMは17%¹²⁾、シャント閉塞は20%¹³⁾でみられており、ほぼ同等からやや高い頻度となった。PROM例での平均分娩週数は32週と全体より約2週早期に分娩となっており、頻度も高く、かつ予後に影響する重要な合併症である。シャント留置

不全の内訳は、閉塞が 2 例、胸腔内への脱落が 2 例、子宮内への脱落が 1 例であった。胸腔内遺残に対しては生後抜去術が必要であり（うち 1 例は BPS であり、切除術と同時に施行）、侵襲が高かった。

今回の検討より原発性胸水や肺分画症による続発性胸水に対し、胸水穿刺吸引術ならびに胸腔-羊水腔シャント術による胎児治療の有効性が支持された。しかし、シャント術が無効な例も存在し、染色体異常の合併も少なくなく、また PROM やシャントチューブの胸腔内遺残などの治療に伴う合併症もあり、慎重な取り扱いが必要である。

胎児胸水に対する胎児治療は受け入れられているが、臨床試験による評価は世界的にも行われておらず、エビデンスには乏しい。現在、厚生労働科学研究「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」（主任研究者：左合治彦）において胸腔・羊水腔シャント術の臨床試験が行われている。胎児胸水に対する胎児治療の世界でも初めての臨床試験であり、また日本における胎児治療の初めての臨床試験である。臨床試験の結果が期待される。

結 論

原発性胸水や肺分画症による続発性胸水に対し、胸水穿刺吸引術ならびにシャント術による胎児治療は有効であった。しかし中には無効な例も存在し、また染色体異常の合併も少なくなく、慎重な取り扱いが必要である。

[謝辞]

本研究の一部は平成 20 年度厚生労働科学研究補助金「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」（主任研究者：左合治彦）(H19-臨床試験-一般-009)の研究助成によった。

文 献

- 1) Longaker MT, Laberge JM, Dansereau J, et al. Primary fetal hydrothorax : natural history and management. *J Pediatr Surg* 1989 ; 24 : 573-576
- 2) Rustico MA, Lanna M, Coviello DC, et al. Fetal pleural effusion. *Prenat Diagn* 2007 ; 27 : 793-799
- 3) Wilson RD, Johnson MP. Prenatal ultrasound guided percutaneous shunts for obstructive uropathy and thoracic disease. *Semin Pediatr Surg* 2003 ; 12 : 182-189
- 4) 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
- 5) Salomon LJ, Audibert F, Dommergues M, et al. Fetal thoracoamniotic shunting as the only treatment for pulmonary sequestration with hydrops : favorable long-term outcome without postnatal surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003 ; 21 : 299-301
- 6) Hayashi S, Sago H, Kitano Y, et al. Fetal pleuroamniotic shunting for bronchopulmonary sequestration with hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006 ; 28 : 963-967
- 7) Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, et al. Fetal lung lesions : management and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 179 : 884-889
- 8) Klam S, Bigras JL, Hudon L. Predicting outcome in primary fetal hydrothorax. *Fetal Diagn Ther* 2005 ; 20 : 366-370
- 9) Waller K, Chaithongwongwatthana S, Yamasmit W, et al. Chromosomal abnormalities among 246 fetuses with pleural effusions detected on prenatal ultrasound examination : factors associated with an increased risk of aneuploidy. *Genet Med* 2005 ; 7 : 417-421
- 10) Deurloo KL, Devlieger R, Lopriore E, et al. Isolated fetal hydrothorax with hydrops : a systematic review of prenatal treatment options. *Prenat Diagn* 2007 ; 27 : 893-899
- 11) 上田敏子, 村越 毅, 沼田雅裕ほか. 胎児胸水症 12 例の臨床的検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2007 ; 43 : 1043-1047
- 12) Picone O, Benachi A, Mandelbrot L, et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions with hydrops. *Am J Obstet Gynecol* 2004 ; 191 : 2047-2050
- 13) Sepulveda W, Galindo A, Sosa A, et al. Intrathoracic dislodgement of pleuro-amniotic shunt. Three case reports with long-term follow-up. *Fetal Diagn Ther* 2005 ; 20 : 102-105

先天性横隔膜ヘルニアにおける出生前診断 リスク評価の最先端

高安 肇* 北野 良博 黒田 達夫 森川 信行
田中 秀明 藤野 明浩 種村 比呂子 武藤 充

はじめに

先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia: CDH) の出生前診断症例の増加に伴い、以前であれば出生後に新生児医療施設まで搬送できず救命不可能であったような重症例が増加している。こうした症例への対応や管理も向上しているが、生後治療で救命できない例や長期合併症を避けられない例も依然として存在する。重症例に対する胎児治療の可能性も検討されてきた。アメリカにおいて1990年代から胎児の気管を閉塞し肺の成長を促進させる胎児治療が行われるようになり、内視鏡下に気管閉塞を行う fetal endoscopic tracheal occlusion (FETO) へと治療の発展をみている。この治療についてはアメリカの randomized controlled study では有効性が認められなかった¹⁾。その後 Eurofetus のグループからは有効性を主張する報告がなされている²⁾。研究デザインの問題点もあり、いまだ胎児治療の有効性について結論が出ていないのが現状である。また、出生前診断症例に対して、そのリスク評価を胎児期に行い、出生前および出生後の治療や管理に役立てようとする試みも数多くなされてきた。

本稿では、最近の CDH の出生前診断リスク評価の現状を紹介する。リスク評価の指標の候補を考えるのに、CDH の病態より肺低形成や肺高血圧の程度を予測できるものを検討することが妥当と考えられる。肺低形成の程度を評価するうえで、

現時点では肺の成熟度 (機能) を評価するのは難しく、本稿で紹介するリスク評価の指標は、いずれも直接的 (肺の大きさそのもの) あるいは間接的 (脱出臓器の状態) に肺の成長度 (大きさ) を評価する指標であると言える。

1. 出生前診断の指標

1. 肝臓の脱出

胎児超音波検査において比較的明確で評価が容易な指標である。胸腔内に肝臓が脱出している (肝脱出) と重症であり生命予後が悪く、また中長期予後 (主に生存例の生活の質) も悪い^{3~7)}。横隔膜ヘルニア修復の際にパッチを要する危険因子でもある³⁾。しかしながら、どの程度肝臓が胸腔内に脱出している状態を肝脱出とするのかについては詳しい、もしくは明確な規定はない。脱出肝臓の容積を MRI で定量化しようとする試みもある⁸⁾。

2. 胃泡の位置

胃泡の位置も指標のひとつであるが、1990年前後に胸腔内胃泡は有意なリスクファクターであると報告されて以来⁹⁾、あまり有意な報告は認めなかったものの腹腔内に胃泡を認めた例に死亡例はなかったという報告がある⁷⁾。胃泡が胸腔内の健側にまで脱出していると生命予後が悪いという指摘もあり⁵⁾、重症例をさらに層別化するのに有用な指標であるかもしれない。

3. L/T 比

出生前超音波検査にて胎児心 4-chamber と同レベルで健側肺の面積を胸郭の面積で除したも

* 国立成育医療センター 外科
〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1)

の¹⁰⁾。後述するように lung-to-head ratio (LHR) は妊娠後期に増加する傾向があるが、L/T 比は分母を胸郭断面積としているために変動が少なく安定している、という特徴がある。L/T 比は LHR に先んじてわが国から報告された指標で世界的には普及はしていないものの、肺の成長という LHR とほぼ同じ因子を、より安定した値で評価できる重要な指標ではないかと注目される¹¹⁾。肝臓の胸腔内脱出の有無と L/T 比をあわせて評価することにより重症度と治療を層別化する試みが報告されている¹¹⁾。

4. LHR

出生前超音波検査にて胎児心 4-chamber と同レベルで健側肺の前後径もしくは最長径とそれに垂直な短径を測定し、それらを乗じたものを頭周囲長で除したものである。おおむね在胎 20 週後半に測定された値をもとに解析が行われており、生存率と強い相関がある^{2~4,7,12)}ということの世界に普及したが、最近ではその意義を疑問視する報告もある。とくに、妊娠後期では頭囲の成長が体幹、臓器に比べて緩やかとなるために LHR は在胎週数とともに増加することより、測定時期を考慮することは重要と考えられる。LHR の増加が緩慢であると生命予後が悪い⁵⁾、20 週前半の測定値は予後と相関しない¹³⁾という報告があるが、この現象を反映しているものと考えられる。最近では、この LHR の特徴を克服するため、在胎週数別の正常値に対する割合が observed/expected LHR (o/eLHR) として提唱されている^{3,14)}。o/eLHR が 25% 以下の症例は生存率 18% であり、全例で ECMO を必要とし、75% でパッチ修復を要している³⁾。また LHR を計測する際に肺の断面積を算出する方法として、上記のように肺の前後径を利用するオリジナルの方法^{2~4)}と、最大径を利用する方法^{3,14)}、主に 2 通りあることも混乱の原因の一端であると思われる¹⁵⁾。

最近では MRI による LHR の計測も試みられている^{16,17)}。MRI は超音波検査に比べデータの再現性に優れ、検者間の測定誤差も小さく、母体の体格や胎児の位置、羊水量の多少に左右されないという利点がある^{16,17)}。一方で超音波検査に比べてコストが高く、繰り返し検査しづらいという欠

点がある。今後、両者 (MRI と超音波検査) の結果を比較検討したデータの報告も新たに出てくるものと思われる。

5. ヘルニア側

右の横隔膜ヘルニアは比較的まれであるが一般に重症であり、また全例に肝臓脱出を認める。右 CDH における LHR の値など諸指標の意義は定まっていないが、現時点では右 CDH は左 CDH の重症型と同様のリスクがあると考えて良いと思われる^{5,7,18,19)}。

6. その他

胎児肺の成長度 (大きさ) を評価する系としては MRI や超音波検査にて直接容積そのものを計測する試みも増えており^{20~23)}、在胎 32 週から 34 週に MRI によって測定した肺の容積が ECMO の要不要と関連しているという報告もある。健常胎児の肺容積のデータを対照データとした解析^{24~26)}も増えており、今後の発展が期待される。

また、肺血管の評価については肺動脈の径の計測に関する報告が多い。肺動脈の径は肺の大きさを反映しており、生命予後や生後の呼吸状態を予測できる指標になる^{27~30)}。いずれも形態学的な指標で胎児肺の機能的評価は未だ不可能であるが、超音波検査で肺内の血流を直接評価することにより肺血管抵抗を評価した報告もみられるようになり、o/eLHR と強い相関を示しつつも LHR により中等度に分類される群を層別化するのに役立つ指標になる可能性が示唆されている³¹⁾。超音波診断装置の発展により、今後このような肺血流の評価が発展することが期待される。

II. 考 察

CDH 出生前診断例における予後予測を正確に行うことにより、周産期治療の戦略の層別化が可能となる。とくに複数の指標を組み合わせることにより、より正確なリスク評価が可能となり、層別化に役立つと思われる。わが国においても白井ら³²⁾は L/T 比と肝臓脱出の有無を組み合わせることにより治療指針を作成して周産期からの計画的治療を開始しており、川滝ら³³⁾は胃泡の位置と肝臓脱出の状態、重篤な羊水過多の有無により層別化

を行うことを検討している。これら重症度や治療の層別化により、重症度に関係なく同一の方針で治療を行う従来の方法に比べ必要最低限の治療を効率的に行い、過剰な治療による侵襲、弊害や医療資源の無駄を減じることが可能でもある。また、保護者へのより正確な情報提供も可能となり、心の準備にも役立つ。

紹介したごとく、多彩なリスク評価の指標が検討され、それぞれの質の向上により、さらに正確なリスク評価が可能となることが期待される。今後は、さらにさまざまな指標の提唱、報告が出てくると思われるが、それらを検討するにあたり、予後との関連を統計学的に解析した結果のみならず「その指標が何をどのように評価しているのか（肺の大きさか、機能か、肺高血圧の度合いか、どのような計測方法か、など）ということと、いつ（在胎何週付近で）評価した報告なのか」ということに留意することが肝要と思われる。

出生前診断の時期はわが国における大きな問題である。胎児治療の時期、さらにインフォームドコンセントにかかる時間などを考慮すると出生前診断は20週から24週あたりにはついていなくてはならず、30週前後に発見される例が大半を占めているわが国の現状^{5,9)}を考えると産科医に対する啓蒙は極めて重要であると考え。CDHが20週前後から診断可能なことも多く、致死的な重症例もあるが治療成績は向上しており、専門施設においてかなり正確に予後の予測が可能である、ということを広く宣伝し、早期に発見して速やかに専門施設に紹介していただくよう啓蒙する必要があるかと思われる。また、受け入れる専門施設においても正確なデータを用意し、それを熟知した専門チームによるカウンセリングを行う必要があると考える。

生後治療が標準化されつつある現在、出生前のリスク評価で予後予測が可能とのコンセンサスが得られれば、胎児治療を考慮する群を設定し、その有効性を評価する道が開けてくると思われる。現在「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の臨床応用に関する研究（H19-臨床試験一般-009）」の分科会である「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」において検討が進められている³⁴⁾。

おわりに

- 1) CDH 出生前診断症例には重症例も多いが治療の進歩により救命される例も増えており、出生前リスク評価の指標に対する検討の重要性が増している。
- 2) CDH 出生前診断症例の生命予後の指標としては肝脱出の有無と LHR が汎用されているが、LHR は測定時期により同じ症例でも値が変化するので注意を要する。L/T 比は測定時期に左右されない安定した指標であるが、現時点での報告はわが国からのものにとどまっている。
- 3) 本稿で紹介した指標は、現時点では生命予後の指標として主に認識されているが、今後解析を重ね、また複数の指標を組み合わせて評価することにより、治療の軽重（層別化）や生存例における生活の質を予測する指標となると考えられる。
- 4) 現時点でのリスク評価は胎児肺の形態評価にとどまっているが、診断装置の発達により機能的評価（肺の成熟度、肺高血圧など）も可能となることが期待される。
- 5) わが国での出生前診断時期は30週前後と遅く、今後胎児治療を検討するためには、より早期での発見が必須であり、周産期関連各科の協力と産科医への啓蒙が重要である。

文 献

- 1) Harrison MR, Keller RL, Hawgood SB, et al : A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. *N Engl J Med* 349 : 1916-1924, 2003
- 2) Doné E, Gucciardo L, Van Mieghem T, et al : Prenatal diagnosis, prediction of outcome and in utero therapy of isolated congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 28 : 581-591, 2008
- 3) Jani JC, Benachi A, Nicolaides KH, et al : Prenatal prediction of neonatal morbidity in survivors with congenital diaphragmatic hernia : a multi-

- center study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 33 : 64-69, 2009
- 4) Hedrick HL, Danzer E, Merchant A, et al : Liver position and lung-to-head ratio for prediction of extracorporeal membrane oxygenation and survival in isolated left congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 197 : 422. e1-4, 2007
 - 5) 林 聡, 左合治彦, 中村知夫, 他 : 先天性横隔膜ヘルニア出生前診断症例 55 例の出生前予後因子と胎児治療の適応について. *周産期新生児誌* 44 : 1051-1054, 2009
 - 6) Kitano Y, Nakagawa S, Kuroda T, et al : Liver position in fetal congenital diaphragmatic hernia retains a prognostic value in the era of lung-protective strategy. *J Pediatr Surg* 40 : 1827-1832, 2005
 - 7) Datin-Dorriere V, Rouzies S, Taupin P, et al : Prenatal prognosis in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol* 198 : 80. e1-5, 2008
 - 8) Cannie M, Jani J, Chaffiotte C, et al : Quantification of intrathoracic liver herniation by magnetic resonance imaging and prediction of postnatal survival in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 32 : 627-632, 2008
 - 9) Hatch EI Jr, Kendall J, Blumhagen J : Stomach position as an in utero predictor of neonatal outcome in left-sided diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 27 : 778-779, 1992
 - 10) Kamata S, Hasegawa T, Ishikawa S, et al : Prenatal diagnosis of congenital diaphragmatic hernia and perinatal care : assessment of lung hypoplasia. *Early Hum Dev* 29 : 375-379, 1992
 - 11) Usui N, Okuyama H, Sawai T, et al : Relationship between L/T ratio and LHR in the prenatal assessment of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 23 : 971-976, 2007
 - 12) Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, et al : Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 32 : 1634-1636, 1997
 - 13) Yang SH, Nobuhara KK, Keller RL, et al : Reliability of the lung-to-head ratio as a predictor of outcome in fetuses with isolated left congenital diaphragmatic hernia at gestation outside 24-26 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 197 : 30. e1-7, 2007
 - 14) Jani J, Nicolaides KH, Keller RL, et al : Observed to expected lung area to head circumference ratio in the prediction of survival in fetuses with isolated diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30 : 67-71, 2007
 - 15) 北野良博, 黒田達夫, 本名俊郎, 他 : 成育医療における胎児診療, 胎児治療最前線, 胎児横隔膜ヘルニアの内視鏡治療 (解説/特集). *産と婦* 73 : 502-508, 2006
 - 16) Kilian AK, Schaible T, Hofmann V, et al : Congenital diaphragmatic hernia : predictive value of MRI relative lung-to-head ratio compared with MRI fetal lung volume and sonographic lung-to-head ratio. *AJR Am J Roentgenol* 192 : 153-158, 2009
 - 17) Neff KW, Kilian AK, Schaible T, et al : Prediction of mortality and need for neonatal extracorporeal membrane oxygenation in fetuses with congenital diaphragmatic hernia : logistic regression analysis based on MRI fetal lung volume measurements. *AJR Am J Roentgenol* 189 : 1307-1311, 2007
 - 18) Hedrick HL, Crombleholme TM, Flake AW, et al : Right congenital diaphragmatic hernia : Prenatal assessment and outcome. *J Pediatr Surg* 39 : 319-323, 2004
 - 19) Casaccia G, Ravà L, Bagolan P, et al : Predictors and statistical models in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int* 24 : 411-444, Epub, 2008
 - 20) Cannie M, Jani JC, De Keyzer F, et al : Fetal body volume : use at MR imaging to quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. *Radiology* 241 : 847-853, 2006
 - 21) Büsing KA, Kilian AK, Schaible T, et al : Reliability and validity of MR image lung volume measurement in fetuses with congenital diaphragmatic hernia and in vitro lung models. *Radiology* 246 : 553-561, 2008
 - 22) Ruano R, Joubin L, Sonigo P, et al : Fetal lung volume estimated by 3-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging in cases with isolated congenital diaphragmatic hernia. *J Ultrasound Med* 23 : 353-358, 2004
 - 23) Jani J, Cannie M, Done E, et al : Relationship between lung area at ultrasound examination and lung volume assessment with magnetic resonance imaging in isolated congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30 : 855-860, 2007
 - 24) Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, et al : Assessment of lung area in normal fetuses at 12-32 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 26 : 718-724, 2005

- 25) Bonfils M, Emeriaud G, Durand C, et al : Fetal lung volume in congenital diaphragmatic hernia. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 91 : F363-364, 2006
- 26) Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, et al : Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. Ultrasound Obstet Gynecol 26 : 725-730, 2005
- 27) Ruano R, Aubry MC, Barthe B, et al : Predicting perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using fetal pulmonary artery diameters. J Pediatr Surg 43 : 606-611, 2008
- 28) Katayama S, Tada K, Nakanishi Y, et al : Evaluation of normal fetal branch pulmonary artery diameters measured by ultrasonography : a comparison with congenital diaphragmatic hernia. Fetal Diagn Ther 23 : 303-307, Epub, 2008
- 29) Sokol J, Shimizu N, Bohn D, et al : Fetal pulmonary artery diameter measurements as a predictor of morbidity in antenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia : a prospective study. Am J Obstet Gynecol 195 : 470-477, 2006
- 30) Ruano R, Aubry MC, Barthe B, et al : Predicting perinatal outcome in isolated congenital diaphragmatic hernia using fetal pulmonary artery diameters. J Pediatr Surg 43 : 606-611, 2008
- 31) Moreno-Alvarez O, Hernandez-Andrade E, Oros D, et al : Association between intrapulmonary arterial Doppler parameters and degree of lung growth as measured by lung-to-head ratio in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. Ultrasound Obstet Gynecol 31 : 164-170, 2008
- 32) 白井規朗, 奥山宏臣, 澤井利夫, 他 : 予測重症度に基づいた胎児横隔膜ヘルニアの治療指針. 周産期新生児誌 44 : 322, 2009, 会議録
- 33) 川滝元良, 猪谷泰史, 大山牧子, 他 : 先天性横隔膜ヘルニア (CDH) の重症度分類と治療戦略. 周産期新生児誌 44 : 320, 2009, 会議録
- 34) 北野良博, 奥山宏臣, 左合治彦, 他 : 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. 周産期新生児誌 44 : 1069-1071, 2009

学会・研究会(1)

第36回日本胆道閉鎖症研究会

会期：2009年12月12日(土)

会場：横浜情報文化センター 情文ホール
(横浜市中区 TEL: 045-664-3737)

会長：大浜用克(神奈川県立こども医療センター外科)

演題募集：主題はとくに無し。演題名・所属・演者名・抄録(400字以内)をMS Wordの添付ファイルにて下記E-mailアドレスまで。

1週間以内に受領メールがない場合下記まで連絡のこと。

演題締切：2009年10月4日(日)

事務局：神奈川県立こども医療センター外科

担当：新開真人

〒232-8555 横浜市南区六ッ川2丁目138-4

TEL 045-711-2351 FAX 045-721-3324

E-mail : mshinkai@kcmc.jp

V. 資 料

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

双胎間羊水不均衡（Twin Amniotic Fluid Discordance; TAFD）
に対する胎児鏡下レーザー手術の
多施設共同ランダム化比較試験

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

〒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

研究事務局：林 聡

国立成育医療センター 周産期診療部 胎児診療科

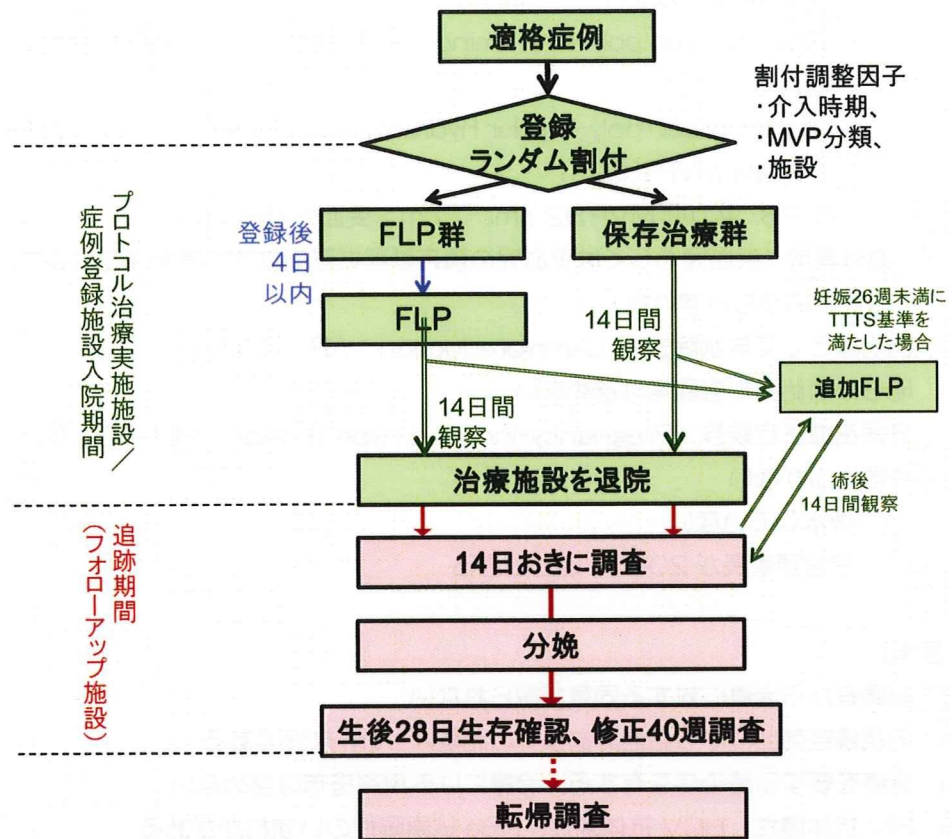
E-mail： hayashi-s@ncchd.go.jp

版変更履歴

版	変更日	変更内容	変更者
0.7	09/11/27	プロトコル案修正	里内
0.8	09/11/27	統計解析、エンドポイント加筆修正	斉藤真
0.9	10/01/05	不明点追記	林

0. 概要

0.1. シェーマ



0.2. 目的

妊娠 20～25 週未満の一絨毛膜二羊膜双胎（Monochorionic diamniotic；MD）で 2 児間の羊水量不均衡（Twin amniotic fluid discordance；TAFD）を認める症例を対象に、児の予後の改善を目的とした FLP と保存的治療の臨床比較試験を行い、生後 28 日目の生存率の改善について検討する。

0.3. デザイン

多施設共同ランダム化比較試験

0.4. 対象

以下の選択基準をすべて満たし、かつ以下の除外基準のいずれにも該当しない患者。

〔選択基準〕

- 妊娠 20 週 0 日～24 週 6 日
- 16 歳以上 45 歳未満で配偶者の同意が得られている
- MD である

- 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
 - (ア) 最大羊水深度 (Maximal vertical pocket; MVP) : 供血児側 3cm 以下かつ受血児側 7cm 以上で、双胎間輸血症候群 (Twin-twin transfusion syndrome; TTTS : 供血児側が 2cm 以下かつ受血児 8cm 以上) でない
 - ① Olygo-border/poly-hydramnios (OB/P) : $2\text{ cm} < \text{供血児 MVP} \leq 3\text{ cm}$ 、 $8\text{ cm} \leq \text{受血児 MVP}$
 - ② Olygo-border/poly-border hydramnios (OB/PB) : $2\text{ cm} < \text{供血児 MVP} \leq 3\text{ cm}$ 、 $7\text{ cm} \leq \text{受血児 MVP} < 8\text{ cm}$
 - ③ O/PB: $\text{供血児 MVP} \leq 2\text{ cm}$ 、 $7\text{ cm} \leq \text{受血児} < 8\text{ cm}$
 - (イ) 血流異常 (供血児もしくは受血児の臍帯動脈拡張期血流の途絶または逆流、静脈管血流の途絶または逆流のうちいずれか)
- 前治療として羊水除去術 (Amnioreduction; AR) はない
- 明らかな胎児形態異常は認めない。
- 妊娠高血圧症候群 (Pregnancy-induced hypertension; PIH) ではない
- 性器出血がない
- 破水していない
- 子宮頸管長が 20 mm 以上である

〔除外基準〕

- (1) 配偶者から治療に対する同意が得られない
- (2) 内視鏡穿刺部位から胎盤の端までの距離が 1cm 未満である
- (3) 治療を要する感染症を有する。治療には外用剤塗布は含めない
- (4) HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBe 抗原陽性のいずれかがある
- (5) 精神病または精神症状を合併しており、試験への参加が困難と判断される
- (6) 母体の全身状態が下記に示す American Society of Anesthesiology (ASA) Physical Status Classification (米国麻酔学会術前状態分類) で Class 3、4、5、6 である
 - Class 1 : 器質的、生理的、生化学的あるいは精神的な異常がない。手術の対象となる疾患は局在的であって、全身的 (系統的) な障害を惹き起こさないもの。
 - Class 2 : 軽度～中等度の系統的な障害がある。その原因としては外科的治療の対象となった疾患または、それ以外の病態生理学的な原因によるもの。
 - Class 3 : 重症の系統的疾患があるもの。この場合、系統的な障害を起こす原因は何であっても良いしはっきりした障害の程度を決められない場合も差し支えない。
 - Class 4 : それによって生命が脅かされつつあるような高度の系統的疾患があつて、手術をしたからといって、その病変を治療できるとは限らないもの。
 - Class 5 : 瀕死の状態の患者で助かる可能性は少ないが、手術をしなければならないもの。
 - Class 6 : 脳死患者

0.5. 治療

〔FLP 治療群〕

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を行う。

〔対照群〕

原則は保存的治療を行う。母体症状を有する羊水過多症の場合、AR を行ってもよい。

0.6. 評価項目

〔プライマリエンドポイント〕

出生後 28 日の生存児割合

〔セカンダリエンドポイント〕

- (1) プロトコル治療終了後 14 日の最大羊水深度 (Maximum vertical pocket ; MVP) 改善割合
- (2) プロトコル治療終了後 14 日の血流異常のない割合
- (3) 子宮内胎児死亡割合
- (4) TTTS 発生割合
- (5) 児の在胎週数
- (6) 供血児・受血児の標準化推定体重の推移
- (7) 児の入院期間
- (8) 生後 24 時間の合併症発生割合
- (9) 貧血 (Hb<12g/dL)、多血 (22g/dL≦Hb)、敗血症、治療を要する持続低血圧、治療を要する新生児遷延性肺高血圧症 (Persistent pulmonary hypertension of the newborn ; PPHN)、静脈血栓、肺出血、播種性血管内凝固 (Disseminated intravascular coagulation ; DIC)、消化管穿孔、胎便栓、尿管細管壊死、腎不全、尿道下裂、停留精巣、多指症、皮膚病変
- (10) 修正 40 週の重篤な神経学的合併症がない割合
- (11) 脳室内出血 (Intraventricular hemorrhage ; IVH) Grade3 以上、脳室周囲白質軟化 (Periventricular leukomalacia ; PVL)、水頭症、大脳委縮、脳梗塞、多少脳回症、髄鞘発達遅延
- (12) 修正 40 週合併症発生割合

0.7. 予定登録数と研究期間

被験者数：120 例

登録予定期間：2009 年 11 月～2012 年 10 月まで 3 年間

試験実施期間：登録期間終了後最大 24 週まで

ただし、出生児は修正 6 ヶ月、修正 1 歳半、3 歳時に転帰調査を予定する。

0.8. 問い合わせ先

臨床判断を要する事項：研究事務局（表紙、21.4）

登録手順、報告書入力などの事項：データセンター（21.9.1）

目次

0. 概要.....	3
0.1. シェーマ.....	3
0.2. 目的.....	3
0.3. デザイン.....	3
0.4. 対象.....	3
0.5. 治療.....	4
0.6. 評価項目.....	5
0.7. 予定登録数と研究期間.....	5
0.8. 問い合わせ先.....	5
1. 背景.....	9
1.1. 一絨毛膜二羊膜双胎羊水量不均衡（Twin Amniotic Fluid Discordance: TAFD）の概要.....	9
1.2. FLPの有効性・安全性.....	10
1.3. 本研究の意義.....	11
2. 用語の定義.....	12
3. 目的.....	13
3.1. 本研究の目的.....	13
3.2. 臨床的仮説.....	13
4. 適格基準.....	13
4.1. 選択基準.....	13
4.2. 除外基準.....	13
5. 登録・割付.....	15
5.1. 登録.....	15
5.2. ランダム割付と割付調整因子.....	15
5.3. 登録、登録時割付結果の連絡.....	15
6. 試験計画.....	16
6.1. 試験デザイン.....	16
6.2. 試験全体のアウトライン.....	16
6.3. 目標被験者数と試験実施予定期間.....	17
7. 試験治療.....	18
7.1. プロトコル治療.....	18
7.2. プロトコル治療の中止.....	19
7.3. 前治療、後治療.....	20
併用が禁止される治療はない。.....	20
8. 観察・検査・評価.....	21
8.1. スタディカレンダー.....	21
8.2. 治療前評価項目.....	22
8.3. 治療中所見.....	23
8.4. 登録施設入院期間.....	24
8.5. 追跡期間.....	24
8.6. 分娩時所見.....	25

8.7.	児の出生後 24 時間以内.....	25
8.8.	修正 44 週まで.....	25
8.9.	胎盤所見.....	26
8.10.	退院・転院時調査.....	26
8.11.	転帰調査.....	26
9.	有害事象の評価と報告.....	27
9.1.	AEの評価.....	27
9.2.	AEの報告.....	28
9.3.	研究代表者/事務局の責務.....	29
9.4.	効果安全性評価委員会での検討.....	29
10.	データ収集.....	30
10.1.	データの提出.....	30
10.2.	データマネジメント.....	31
11.	解析対象集団とエンドポイント.....	32
11.1.	解析対象集団の定義.....	32
11.2.	プライマリエンドポイント.....	32
11.3.	安全性のセカンダリエンドポイント.....	32
11.4.	有効性のセカンダリエンドポイント.....	33
12.	統計解析.....	35
12.1.	プライマリエンドポイントの解析と判断規準.....	35
12.2.	安全性のエンドポイントの解析.....	35
12.3.	有効性のセカンダリエンドポイントの解析.....	35
12.4.	中間解析.....	36
12.5.	最終解析.....	37
13.	倫理的事項.....	38
13.1.	被験者の保護.....	38
13.2.	インフォームドコンセント.....	38
13.3.	プライバシーの保護と被験者識別.....	39
13.4.	倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認.....	40
14.	品質管理・品質保証.....	41
14.1.	モニタリング.....	41
14.2.	記録の保存.....	41
15.	臨床試験登録.....	41
16.	利益相反と研究資金源.....	42
17.	試験参加者の費用負担と健康被害への対応.....	42
17.1.	試験参加者の費用負担.....	42
17.2.	健康被害への対応.....	42
18.	研究成果の発表.....	42
19.	試験の終了、中止、中断.....	43
19.1.	試験の終了.....	43
19.2.	試験の中止、中断.....	43
20.	プロトコルの遵守と変更.....	43