

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. 19th 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。

対象は原発性胎児胸水あるいは肺分画症で、大量の胸水を認め、1回の胸水穿刺吸引術が無効であった母体と胎児。治療法は、超音波ガイド下で母体腹壁から穿刺針を挿入し、胎児の胸腔と羊水腔をつなぐバスケットカテーテルを挿入し、胸水を持続的に羊水腔へドレナージする。2回の再挿入は可能とし、両側胸水はそれぞれに行う。生後28日の生存が可能であった割合を主要評価項目として、予定登録数20例、登録期間2年、追跡期間6ヶ月、総研究期間2.5年間とした。

症例の登録はH20年4月から開始し、H22年1月末時点で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、H22年3月末で登録と終了する。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。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。本結果は、胎児胸水の治療における日本発世界初めての臨床安全性確認試験であり、その安全性、有効性が証明されれば、世界的なニーズに発展していく可能性が十分期待される。

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年度は参加施設における胸腔-羊水腔シャント術の実施方法の聞き取り調査を行い、また海外文献を詳細に調査して、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ルを立案し、作成した。頻回の研究打ち合わせと5回の班会議（分担2回、全体3回）でプロトコルを検討し、確定した。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。症例登録後、定期モニタリングを施行しプロトコルの進行上の問題点がないか検討した。登録後データ集積、結果解析施行し、論文報告をする。

C. 研究結果

重症胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術の介入試験である、多施設臨床試験プロ

トコールを作成した。プロトコールの概要を示す(表1)。各施設が異なる治療プロトコールで施行しており、プロトコール治療の統一に難渋した。また、胎児治療においては妊娠中の母体を介して胎児に治療を行うため、有害事象に関しては、母体と妊娠経過と胎児に関して考慮する必要があり、先例もなく、有害事象項目の多くは新たに設けた。

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)までに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。

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

巻末に試験実施に必要なすべての文書を資料として添付する。

1. 研究実施計画書
2. 説明文書・同意書
3. 症例登録票
4. 症例報告書

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)

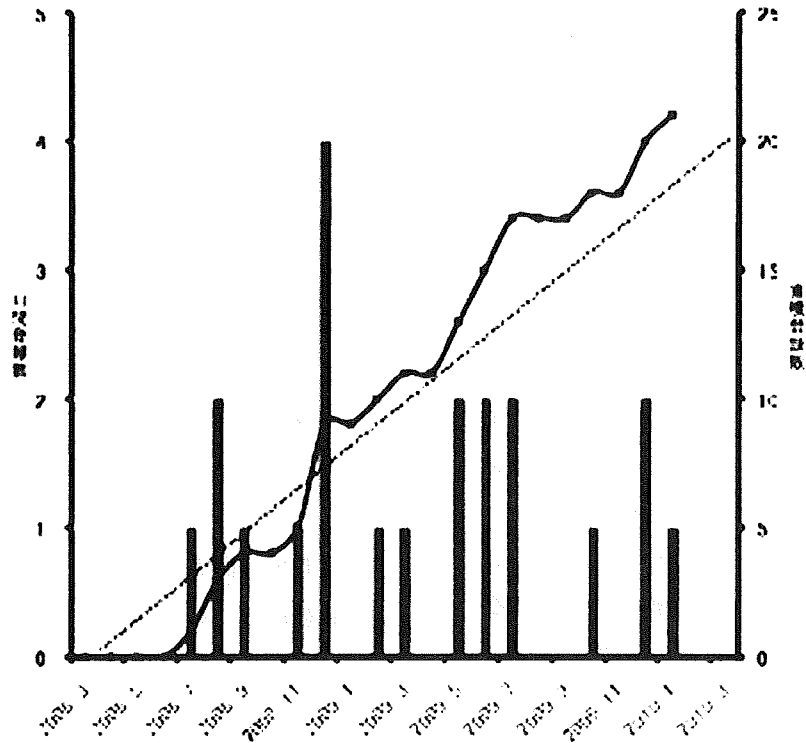


表2 本年度施設別登録数 (予想と実際)

| 施設名 | H21 年度 (1年間) | IRB 承認日 | 予想例数 (10) | 登録数 (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—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—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—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。

胎児治療に関する臨床試験は、世界的にも数例認められるのみで極めて少ない。日

本においては初めての試みであり、研究実施計画を立てる中でいくつかの問題点が浮かび上がった。まず、母体を介して胎児に治療を行うため、被検者は母体でありかつ胎児である。そのためプロトコル作成に関しては、併用薬剤、有害事象、評価項目などの点で、通常の臨床試験と異なる設定や工夫が求められる。また、胎児治療と妊娠・分娩管理は産科医が行うが、出生した児の管理は新生児科で行われる。したがって、産科と新生児科の密接な連携が不可欠である。胎児治療の臨床試験は全く新しい試みであり、成人や小児を対象とした臨床試験とは異なる点も多い。プロトコルの作成や研究を実施するにあたっては、胎児治療に特化した共同研究グループが必要である。

E. 結論

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、報告をまとめる予定である。

G. 研究発表

論文発表

- 1) 上田敏子, 村越毅, 沼田雅裕, 坪倉かおり, 松本美奈子, 安達博, 渋谷伸一, 成瀬寛夫, 鳥居裕一, 上田昌代. 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.
- 2) 村越毅. 胎児治療の最前線. 本邦にお

- ける現状と今後の展望. 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌 2007;44:56-62.
- 3) Kitano Y, Sago H, Hayashi S, Kuroda T, Honna T, Morikawa N: Aberrant venous flow measurement may predict the clinical behavior of a fetal extralobar pulmonary sequestration. Fetal Diagn Ther. 2008;23(4):299-302.
 - 4) 左合治彦: 超音波診断ガイド下胎児治療. 小児科診療 2008; 71 suppl.: 451-459.
 - 5) 左合治彦: 胎児採血・胎児治療. 日本産科婦人科学会研修コーナー 日産婦誌 2008; 60: N458-468.
 - 6) 左合治彦: 胎児治療の適応と限界 日本周産期・新生児誌 2008; 44: 916--919.
 - 7) 高橋雄一郎, 松田義雄: 胎児治療の最近の進歩 子宮内シャント術による胎児胸水の治療: 日本産科婦人科学会雑誌 2008;60:N278-N281
 - 8) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 西原里香, 津田弘之, 木越香織, 川齋市郎: 手術をめぐる最近の話題, 胸腔-羊水腔シャント術による胎児治療の実際: 産婦人科治療 2008;97:183-185
 - 9) 高橋雄一郎, 川齋市郎, 室月淳, 中田雅彦, 村越毅, 池田智明, 濱田洋実, 山中美智子, 伊藤裕司, 左合治彦: 重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術 臨床使用確認試験 プロトコルの概要: 日本周産期・新生児医学会雑誌 44.449.2008.
 - 10) 高橋雄一郎, 岩垣重紀, 西原里香, 津田弘之, 川齋市郎. 胎児医療における子宮穿刺手技の合併症についての検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 44.450.2008.
 - 11) 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.
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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) 左合治彦: 特別講演: 胎児治療と出生前診断 第7回関西出生前診断研究会 学術集会 神戸 2007. 3. 10
- 2) 左合治彦: シンポジウム: 胎児治療と倫理 胎児治療の現況 第5回日本胎児治療学会 大阪 2007. 10. 19
- 3) 湯本康夫, 左合治彦, 井原規公, 渡場孝弥, 林聡, 北川道弘, 名取道也: 胎児胸水に対する胎児治療の検討 第59回日本産科婦人科学会学術講演会 京都 2007. 4. 14-17
- 4) 山口解冬, 齊藤誠, 藤田正樹, 高橋重裕, 伊藤直樹, 塚本桂了, 中村知夫, 伊藤裕司, 左合治彦: ス

- テロイド治療を行った先天性乳糜の3例 第43回日本周産期・新生児医学会 東京 2007.7.8-10
- 5) 左合治彦：要望演題 小児外科と倫理 胎児治療の進歩と限界 第45回日本小児外科学会学術集会 つくば 2008.5.29
- 6) 左合治彦：シンポジウム 周産期の倫理問題 胎児治療の適応と限界 第44回日本周産期・新生児学会 横浜 2008.7.15
- 7) 三浦裕美子, 左合治彦, 高橋宏典, 林聡, 加藤有美, 久須美真紀, 種元智洋, 小澤伸晃, 北川道弘, 名取道也：胎児肺嚢胞性疾患29例の検討 第60回日本産科婦人科学会学術講演会 横浜 2008.4.12-15.
- 8) 高橋雄一郎, 川鱈市郎, 室月淳, 中田雅彦, 村越毅, 池田智明, 濱田洋実, 山中美智子, 伊藤裕司, 左合治彦：重症胎児胸水に対する胸腔一羊水腔シャント術 臨床使用確認試験：プロトコルの概要 第44回日本周産期・新生児医学会, 横浜, 2008.7.13-15
- 9) 高橋雄一郎：胎児治療の最近の進歩 子宮内シャント術による胎児胸水の治療：日本産科婦人科学会総会 レクチャーシリーズ. 2008.4.12
- 10) Sago H：The Current State of Fetal Therapy in Japan 11th Korea - Japan Joint Conference of Obstetrics and Gynecology Soul, Korea 2009.9.25
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 高橋雄一郎, 川鱈市郎, 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一羊水腔シャント術 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
- 17) 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: 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
分担研究者 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：本研究は胎児不整脈に対する胎児治療のエビデンスを目標とした研究であり、胎児頻脈性不整脈と、胎児徐脈の経胎盤的抗不整脈治療(胎児治療)に関する研究を実施した。胎児頻脈性不整脈の胎児治療については、過去に、本邦における現状把握がなされていなかったため、平成19年には全国調査を行った。これによって、得られた、後方視的データをもとに、20-21年度は全国調査の結果をもとに経胎盤的抗不整脈薬投与の安全性、有効性のエビデンスを確立すべく、臨床試験を立案した。これは、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て行なわれる前向き臨床試験である。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。胎児徐脈についての研究は、頻脈同様に現状把握のための全国調査として平成21年度に開始され、中間結果ではあるが、胎児治療の対象、時期に関する考察となりうる結果を得ている。

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。重症胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗胎盤的抗体不整脈薬投与は、本邦において比較的良好に施行されているにも関わらず、そのエビデンスに基づくガイドラインは設定されておらず、治療の現状すら把握されていなかった。こうした現状に対し、標準化された、治療法の確立が急務と考え、我々は胎児の薬物療法としては初めてとなる臨床試験を計画した。そのために、まず、本邦における胎児治療の現状を全国規模で調査し、その精度の高いデータによって、現状の胎児治療の特徴と問題点を把握した。その上で、浮き彫りになった特徴や問題点を背景に、より有効で安全な胎児治療法を確立すべく、前向き臨床試験の研究デザインを計画した。さらに、今ま

では保健診療外であった胎児治療に対し、その標準化をはかった上での将来的な保険収載も念頭におき、高度医療評価会議への申請も行なっている。

つまり、胎児頻脈性不整脈に対する我々の研究は、本研究を通して、胎児治療へのエビデンスを確立するのみならず、胎児医療そのものに対する制度的転換点となることも期待されるものである。

また、もう一つの柱である胎児徐脈についても、研究を開始した。現在、その代表的疾患である先天性完全房室ブロックに対するステロイド等の経胎盤的投与によって、胎児の心機能をはじめとする予後改善を見込んだ治療が行なわれているものの、確定した治療対象、治療時期、治療方法は得られていない。2001まで症例は前野らの多施設共同研究において、発表されているが、将来的に臨床試験

にむけた現状把握を行なうには、以後の最新のデータを集積する必要があった。そこで、我々は、2002-2008の胎児徐脈の胎児治療に対する全国調査より研究をスタートした。

B. 研究方法

①胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査

1) 全国750施設（1499診療科（産科、小児科両科に依頼のため））に対してアンケートを行い、2004-2006年に管理された胎児頻脈性不整脈に関し、胎児治療を含めた現状を調査する。

2) 国立循環器病センターにおいて、データ解析を行う。

②胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床研究

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

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

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

③胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査

1) 全国750施設（1499診療科（産科、小児科両科に依頼のため））に対してアンケート（web登録）を行い、2000-2008年に管理された胎児徐脈に関し、胎児治療を含めた現状を調査する

2) 国立循環器病センターにおいて、データ解析を行う。

C. 研究結果

①胎児頻脈性不整脈の胎児治療の現状に関する調査

全国調査結果

1. 回答率は43%

1. 3年間で160症例、胎児治療例は59例

2. 胎児治療の施設集積傾向あり

3. 有効率は80%以上

4. 正確な胎児診断（特に上室性頻拍）は難しい。

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

6. digoxin使用例が多いが、病態に応じて他剤も使用

7. 胎児治療は早産率・帝王切開率・新生児不整脈を減少

8. 胎児水腫合併例では、新生児集中管理や死亡率低下の可能性がある。

②胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床研究

国立循環器病センターに、データセンターをおく多施設共同研究前向き臨床試験である。本試験はプロトコール治療の有効性・安全性を確認する非ランダム化介入試験であり、概要については昨年度に完成され、平成20年度に国立循環器病センターにて倫理委員会の承認を受けている。さらに続けて、厚生労働省の高度医療評価会議に申請し、H21. 12. 9の高度医療評価会議にて、条件付き承認をえるという発展をみた。研究は10施設で行なう多施設共同研究であるが、初回申請は、倫理委員会の準備がととのった、国立循環器病センター、久留米大学、大阪府立母子保険総合医療センターとなった。（随時、追加予定）。

また、実施準備については、国立循環器病

センター臨床研究開発部にデータセンターをおき、各種委員会の準備、症例登録票、実施マニュアルの作成などの、準備が進行している。

巻末に資料として、研究計画書、患者同意書を添付する。

③胎児徐脈性不整脈の胎児治療に関する研究

H21.2.15現在回答率50%であり、症例は93例集積された。このうち 詳細データ入力終了している62例を解析したところ、38例が完全房室ブロック、13例が2度ブロックであった。このうち、心疾患合併例が20例、母体自己抗体陽性例は27例に認められた。胎児治療開始前に胎児水腫をともなっていた症例は20例、心機能が低下していたという症例は19例であった。治療はステロイドのみが6例、B刺激薬が12例、併用が7例であった。非胎児治療症例での死亡は9例（11%）、胎児治療群の死亡が7例（28%）あった。これら死亡症例のうち治療群の6例と、非治療群の8例に胎児水腫を伴っており、胎児水腫の群で予後が不良であることが推測された。診断時、あるいは、治療開始時に心機能低下があった群は16例中6例（37.5%）が胎児死亡、7例（43.8%）が出生後も心機能低下を認めたのに対し、心機能正常の31例中での胎児死亡は0、出生後の心機能低下は4例（12.9%）で心機能が予後に関わる事が示された。心機能低下やその進行形である胎児水腫に至った症例は胎児治療をしなければ全例予後不良、治療をおこなっても、改善が期待できるのは10%前後にとどまり、60%以上は増悪することも判明した。しかし、一方で、出現しないうちに胎児治療を開始すればそのまま、正常で出生できる症例が80%以上程に上る事も

示唆された。

D. 考察

我々の行った、胎児胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する現状調査では、胎児治療に対する有効性と周産期の安全性への寄与も確認された。しかし、胎児治療の詳細についてはdigoxinの使用が多く認められるものの、一定のガイドラインはなく、小児循環器の関与の見られない診療の現状も散見された。こうした結果をふまえ、我々は胎児不整脈班において、プロトコールを考案し、有効性、安全性を確認する非ランダム化介入試験を計画した。これは、胎児領域において、世界でも過去に例をみない薬物療法による臨床試験であり、非常に慎重な立案が求められた。立案にあたっては、海外文献の調査や、全国調査などの徹底的なコントロールデータの集積に努め、産科、小児科、循環器科、母性内科、薬剤師に加え、臨床研究支援の専門家の関与による総合的な立案を試みた。エンドポイントには全国調査で判明した、胎児頻脈の消失・改善をあげ、その他、早産率、帝王切開率、新生児不整脈の率も評価する。また、今まで明らかにされていない胎児治療後の児の発達についても考察する予定である。また、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。徐脈の全国調査も同様に現状を把握するところより出発し、エビデンス確立、加えて、保険医療としての確立をめざす第一歩をふみだしている。これらより、本研究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。本臨床試験は、高度医療の正式承認をまって、平成21年度夏以降の開始が予定されて

いる。

また、胎児徐脈については研究が開始されたばかりではあるが、全国調査より、胎児治療の効果についての治験が得られている。胎児頻脈に対する胎児治療がその進行例である胎児水腫合併例に対しても80%以上の有効性を持っていたのに対し、徐脈に対する治療は進行した心機能の低下、胎児水腫例に対する改善効果は湯上ではなく、むしろ進行の防止に寄与しているという結果であった。本調査は、中間報告の段階であるが、今後、使用薬剤による差異、母体副作用等も考察に含め、治療対象症例や治療開始時期に対する考察を行なっていく必要がある。

E. 結論

胎児不整脈の胎児治療について、科学的根拠に基づいた治療方法確立のための研究を行なった。胎児頻脈性不整脈に対しては、胎児治療の有効性が期待されるため、前向き臨床試験によってこれを確認し高度医療制度を通じて、胎児医療分野での確立をめざす。同様に徐脈についても、全国規模で症例が徐々に集積されておりエビデンスを確立するための足がかりとなる胎児治療に関する考察がなされることが期待される。

F. 研究発表

1) 著書

1. Maeno Y : Prenatal diagnosis of congenital heart disease. Crawford MH, DiMarco JP, et al. Eds. Cardiology 3rd ed. Mosby London. 1229-1238 2009

2. 池田智明

周産期医療システムの再構築 産科救命救急への対応

産婦人科の実際・金原出版株式会社 58 巻
6号 875-880 2009

3. 姫野和家子：前野泰樹：不整脈の胎内治療 胎児の診断と治療—最近のトピックス「治療の最前線」. 臨床婦人科産科 医学書院 63(7) : 937-943 2009

4. 前野泰樹：これだけは知っておきたい産科の超音波診断 胎児心臓スクリーニングのコツ. 産婦人科治療 永井書店 98:870-877 2009

5. 前野泰樹：一胎児疾患の薬物療法—胎児不整脈. 周産期医学 東京医学社 39: 1577-1582 2009

6. 上田恵子：胎児先天性心スクリーニングペリナイタルケア 2008. 新春増刊 57-60

7. 上田恵子ら 胎児徐脈性不整脈 周産期医学：特集・出生前診断と情報提供 2008 38(11)1393

8. 工藤嘉公、前野泰樹。NICUでみる不整脈診断とその対応。Neonatal Care。2008;21:16-23

9. 岡田純一郎、前野泰樹。子宮内環境と周産期管理、出血の新生児への影響。周産期医学。2008;38:1115-1118

10. 廣瀬彰子、前野泰樹：小児疾患診療のための病態生理 1. 循環器疾患、胎児うっ血性心不全. 小児内科. 東京医学社 40(sup) 2008

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

12. 前野泰樹：目で見える最新の超音波診断。不整脈。小児科診療。2008; 71(sup) : 139-150

13. 前野泰樹。EBMに基づく胎児心臓病の診断治療：胎内治療の可能性は？EBM小児疾患の治療。 中外医学社 2007-2008:62-66

14. 前野泰樹、神田洋、藤野浩。先天性不整

脈（先天性心房粗動、先天性上室性頻拍、先天性心室頻拍、先天性完全房室ブロック）。

日本臨床 循環器症候群（第2版）。日本臨床社 408-412

15. 前野泰樹、広瀬彰子、神戸太郎。胎児不整脈。日本臨床 循環器症候群（第2版）。

日本臨床社 419-424 2007

16. 前野泰樹、廣瀬彰子。胎児・新生児異常の治療とその予後：胎児不整脈。産婦人科の実際。

金原出版 2007;56:875-881

17. 前野泰樹。循環器疾患の基礎知識と管理：先天性心疾患の診断と治療。Neonatal Care。

メディカ出版 2007;20:18-30

2) 論文発表：

1. Kanbe T, Maeno Y, Fujino H,

et.al.:Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress : Acta Paediatrica. 2009;98:1421-1425

2. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, et.al. : Fetal arrhythmia : Prenatal diagnosis and perinatal management. J Obstet Gynaecol Res 2009 ; 35 : 623-629

3. Parer JT, Ikeda T, King TL. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development report on fetal heart rate monitoring. Obstet Gynecol. 114(1):136-8. 2009

4. Ueda K, Ikeda T, Maeno Y et. at., The obstetrical impact on the clinical course of fetal tachycardia. A retrospective data analysis from Japanese national survey. Submitting

5. Ueda K, Ikeda T, Katsuragi S et. al. Case report: Spontaneous in Utero Recovery of a

Fetus in a Brain Death-like State. AJOR 2009 in press

6. Ueda K, Ikeda T, Iwanaga N, et.al.

Intrapartum fetal heart rate monitoring in cases of congenital heart disease. Am J Obstet Gynecol. 201(1):64. e1-6. Epub 2009

7. 廣瀬彰子、前野泰樹。小児疾患診療のための病態生理 1. 循環器疾患、胎児うっ血性心不全。小児内科。2008;40(sup):

8. Maeno Y, Hirose A, Kanbe T. Fetal arrhythmias. Nihonrinshyou 2007 Aug 28;Suppl 4:419-24.

9. Maeno Y, Kanda H, Fujino H.

Congenital arrhythmia (congenital atrial flutter, congenital supraventricular tachycardia, congenital ventricular tachycardia, congenital complete atrioventricular block) Nihonrinshyou 2007 Aug 28;Suppl 4:408-12.

10. Parer JT, Ikeda T. A framework for standerdised management of intrapartum fetal heart eate patterns. Am J Obstet Gynecol 197:26e1-6. 2007

11. 前野泰樹、神戸太郎、廣瀬彰子ら。産科外来での胎児心エコー外来開設と先天性心疾患の胎児診断状況。小児循環器学会雑誌、2007 ; 23 : 14-18

12. 前野泰樹、岡田純一郎、神戸太郎ら。乳幼児の心臓とSIDS。日本SIDS学会雑誌、2007 ; 7 : 23-26

3) 学会発表、講演

1. Tomoaki Ikeda

「The Important Role of Obstetricians on the Medical Care for patients with Congenital Heart Disease」

第73回日本循環器学会総会・学術集会 シンポジウム 19 成人先天性心疾患の診療体制について 3.20-22/'09

2. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査と臨床試験」2009. 4. 日本産婦人科学会 (京都)

3. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査」2009. 7. 周産期・新生児学会 (名古屋)

4. 上田恵子ら 「胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査 (中間報告)」2009. 12. 未熟児新生児学会 (横浜)

5. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査より:結果報告」2009. 2. 胎児心臓病学会 (さいたま)

6. Maeno Y, Hirose A, Himeno W, Suda K, Iemura M, Ishii H, Kudo Y, Naoki F, Toshiharu K, Toyojiro M: Pulmonary Venous Anatomy and Obstruction in the Fetuses with Right Atrial Isomerism. The 2nd Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2008.5.27-30 (Jeju, Korea)

7. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査」2008. 7. 周産期・新生児学会 (横浜)

8. 上田恵子ら 「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査」2008. 10. 胎児治療学会 (横浜)

9. 上田恵子ら 「胎児上室性不整脈の胎児治療
頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査より」
2008. 11. 小児心電図学会 (つくば)

10. 前野泰樹。教育講演。胎児と新生児の不整脈。第6回周産期循環管理研究会。

2008. 9. 27-28 (久留米)

11. 前野泰樹。ホットトピックス。胎児診断胎児治療の日本の現状世界の動向。不整脈の診断と胎児治療。第6回日本胎児治療学会 2008. 10. 10-11 (横浜)

12. 上田恵子、池田智明ら:胎児先天性心疾患が分娩に及ぼす影響 (シンポジウム:先天性心疾患と分娩) 第14回 胎児心臓病研究会

13. 前野泰樹:胎児不整脈の診断と治療 (教育セミナー) 第14回 胎児心臓病研究会

14. 前野泰樹:先天性心疾患の出生前診断、胎児心エコー検査ガイドラインの活用法 (教育セミナー) 第14回 胎児心臓病研究会

15. 根木玲子:超音波による胎児診断の有用性について (シンポジウム) 超医第34回関西地方会

4) その他

第1回不整脈班タスクミーティング
第2回不整脈班タスクミーティング
第3回不整脈班タスクミーティング 2008.6 (東京)
第4回不整脈班タスクミーティング 2008.10 (東京)
第5回不整脈班タスクミーティング 2009.2 (さいたま)
高度医療制度申請事前相談: 2008.12.25
第5回不整脈班タスクミーティング 2009.4 (奈良)
第6回不整脈班タスクミーティング 2010.2 (大阪)
高度医療制度評価会議: 2009.12.9

G 知的所有権の出願登録状況

なし

胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査

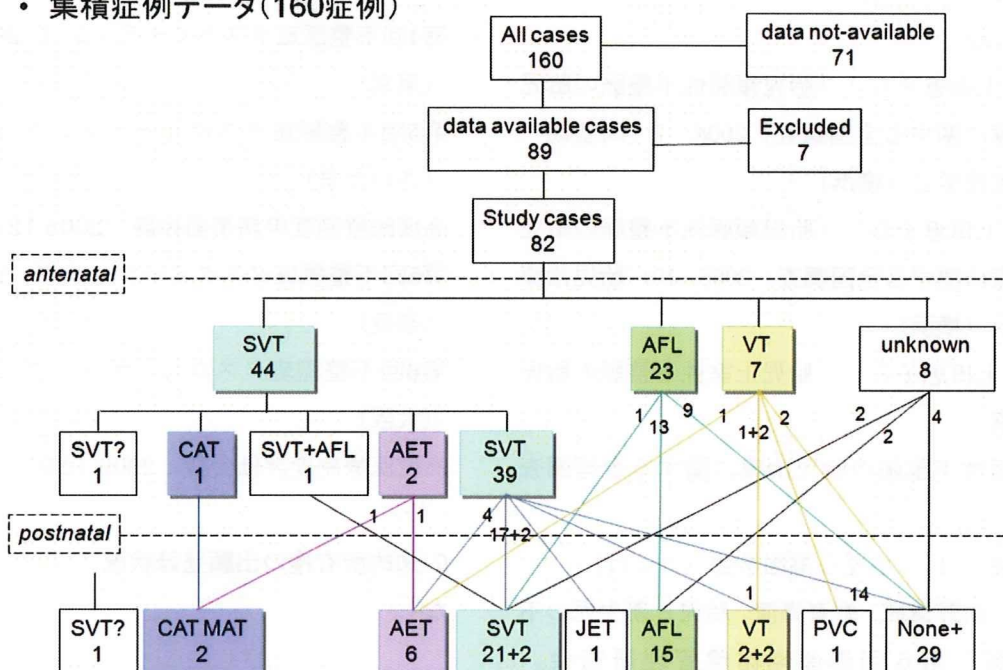
- ・ 全国750施設、1499科(産科、小児科); アンケート調査
- ・ 回答施設 369施設 (43.4%)
- ・ 症例数 160例 (登録 89例) 重複あり
上室性頻拍(SVT) 44, 心房粗動 (AFL) 23, 心室頻拍(VT) 7, その他 8,
- ・ 胎児治療例 59例(登録 41例)
ジゴキシン17, ジゴキシン+フレカイニド7, ジゴキシン+ソタロール5, ソタロールのみ3 併用6
治療対象疾患: CAVB19, AVB5, LQT+CAVB1, 洞性徐脈2
胎児頻脈に対する効果: 有効例 38(41例中)(92.7%)
胎児水腫に対する効果: 有効例 9(例中)(81.8%)
胎児治療の副作用: 5例
- ・ 背景因子・予後
心疾患: 10/62 (12.2%),
胎児水腫: 14/27 (17.1%)
早産例: 22/62(26.8%)
帝王切開例: 42/62(51.2%)
新生児不整脈: 53/62(64.6%)
死亡: 3 (3.7%)

胎児治療は、80%以上に有効
早産、帝王世界、新生児不整脈も減少させる

- ➡ 胎児治療群(12.2%) << 非胎児治療群(41.5%)
- ➡ 胎児治療群(29.7%) << 非胎児治療群(70.3%)
- ➡ 胎児治療群(48.8%) << 非胎児治療群(80.0%)

胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査

- ・ 集積症例データ(160症例)



胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査

胎児治療例・非治療例の比較

| | 計 | (%) | 胎児治療あり | (%) | 胎児治療なし | (%) |
|-----------|----|------|--------|------|--------|------|
| 症例数 | 82 | - | 41 | - | 41 | - |
| 心構造異常合併 | 10 | 12.2 | 5 | 12.2 | 5 | 12.2 |
| 胎児水腫合併 | 14 | 17.0 | 11 | 26.8 | 3 | 7.3 |
| 循環器専門医の関与 | 61 | 74.4 | 36 | 87.8 | 25 | 61 |
| 帝王切開 | 42 | 51.9 | 13 | 31.7 | 28 | 70 |
| 早産 | 22 | 27.2 | 5 | 12.2 | 16 | 40 |
| 新生児不整脈 | 53 | 65.4 | 20 | 48.8 | 32 | 80 |
| 新生児不整脈治療 | 48 | 59.3 | 25 | 61 | 22 | 55 |
| 人工換気 | 8 | 9.9 | 2 | 4.9 | 5 | 12.2 |
| 胎児/新生児死亡 | 3* | 3.7 | 1 | 2.4 | 2* | 4.9 |

*IUFD 1例あり、IUFDは出生後の検討に含めない

胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査

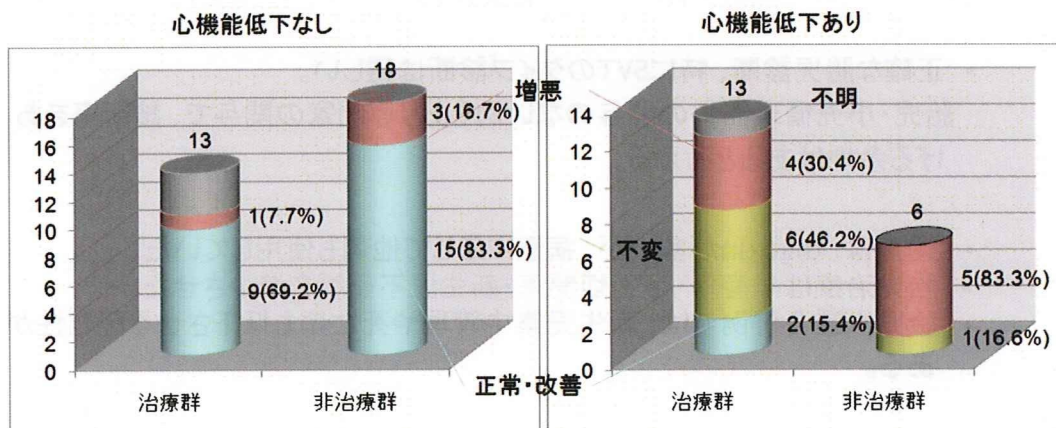
- 3年間で160例の症例があり、治療例は59例
- 胎児治療の施設集積傾向も認められた。
- 胎児治療の有効率は、胎児水腫を合併例を含めても80%以上
- 正確な胎児診断、特にSVTのタイプ診断は難しい。
胎児・小児循環器科の関与のない例もあり専門家の関与で、診断率をあげる余地はあると考える。
- 治療は、digoxinが多いが、病態に応じて他剤も使用していた。
- 胎児治療は早産率・帝王切開率・新生児不整脈を減少させた。
- 胎児水腫合併例では、新生児集中管理や死亡率も低下させる可能性がある。

胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査

- ・ 全国750施設、1499科(産科、小児科); web (<https://akademi.jp/fb/>) 調査
- ・ 回答施設 379施設 (50.5%)
- ・ 症例数 93例 (登録 62例) 重複あり
 - 完全房室ブロック (CAVB) 39, 2度房室ブロック (2AVB) 13, QT 延長症候群 (LQT) 3, 洞性徐脈 8, その他 4
- ・ 胎児治療例 37例 (登録 28例)
 - ステロイド6, Bブロック12, 併用7
 - 治療対象疾患 : CAVB19, AVB5, LQT+CAVB1, 洞性徐脈2
 - 治療開始週数 : 27 ± 7 週, 治療開始心室心拍 : 64 ± 8 bpm
- ・ 背景因子
 - 心疾患 20/62 (32.3%),
 - 母体自己抗体 27/62 (43.5%),
 - 胎児水腫 20/27 (32.3%)
- ・ 予後
 - 生存 45 (73%)
 - 死亡 17 (27%)

胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査: 結果

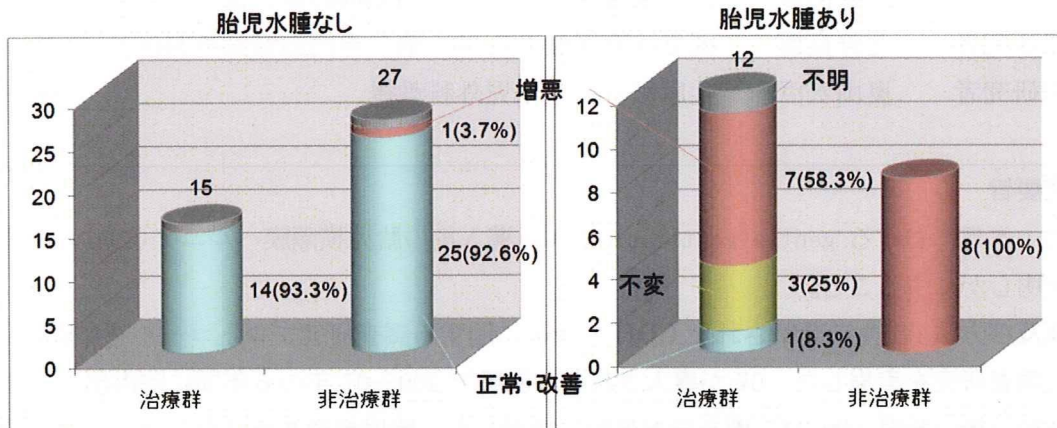
- ・ 胎児治療効果 : 心機能低下に対して
 - 診断時に心機能がある症例と、ない症例に分類し、効果を比較
 - (効果は主治医の判断による改善、増悪などの判定とし、出生後死亡例は、増悪群に含めた)



→ 治療群では、心機能の更なる増悪はおさえられた。

胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査:結果

- 胎児治療効果:胎児水腫に対して
 診断、胎児水腫合併症例と、非合併症例に分類し、効果を比較
 (効果は主治医の判断による改善、増悪などの判定とし、出生後死亡例は、増悪群に含めた)



→ 非治療群は、全例予後不良、治療群も改善は10%

胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査:まとめ

- 現在50%ほどの回答率であるが、90例以上の症例があることが示された。
- 胎児治療は主に完全房室ブロックの症例に対して行われており、ステロイド、B刺激薬やその併用による治療であった。
- 背景因子として、心疾患合併が30%ほどに認められた。また、母体に自己抗体が陽性であった症例は43%であった。
- 全体の死亡例は30%近くに見られた。
- 胎児治療は、心機能低下例や、胎児水腫等に対する改善効果は示されなかったものの、心機能低下の進行を抑えている可能性があることが考えられた。一方、心機能低下症例や、胎児水腫症例を治療しなかった場合には、余語不良と関連することも示唆された。

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

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 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
分担研究者 奥山宏臣 兵庫医科大学小児外科教授

研究要旨

目的：本邦における gentle ventilation (GV) 導入後の胎児横隔膜ヘルニア (CDH) の治療成績を明らかにすること。

対象及び方法：出生前診断された CDH の予後に関する調査研究プロトコールを作成し、横断的調査研究を実施した。GV が導入された 5 施設で 2002-07 年の 6 年間に院内出生した合併奇形の無い胎児 CDH 117 例を後方視的に検討した。胎児超音波所見ならびに出生後治療を検討項目とし、90 日生存および合併症なき退院を主たる評価項目とした。退院時合併症とは、酸素・人工呼吸等の呼吸補助、胃瘻等による栄養補助、血管拡張剤による循環補助とした。胎児の重症度として健側肺の lung-to-thoracic transverse area ratio (L/T 比) ならびに lung to head ratio (LHR) を用いた。これらのデータを、90 日生存 vs. 90 日未満死亡、合併症なき退院 vs. 合併症あり退院 (死亡例を含む) のそれぞれの 2 群間で比較した。数値データは median (range) で示し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結果：診断週数 29 (17-40) 週、羊水過多 24 例、L/T 比 0.11 (0.04-0.25)、LHR 1.56 (0.37-4.23) で、分娩様式は経膈/帝王切開 55/62 例であった。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。HF0 116 例 (99%)、NO 94 例 (80%)、ECMO 19 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。2 群間の比較では、90 日生存ならびに合併症なき退院症例では、L/T 比、LHR が有意に高値であった。

結論：出生前診断された CDH に対する GV の治療成績は良好であったが、退院時の合併症の率は依然として高値であり、今後新たな治療戦略が必要と考えられた。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア (CDH) は小児外科医や新生児科医にとって最も治療困難な疾患の一つであり、近年、高頻度人工換気 (HF0)、一酸化窒素吸入療法 (NO)、人工肺による呼

吸補助 (ECMO) などの新しい治療法が取り入れられてきた。それらの中でも低形成肺の圧損傷を最小限とする gentle ventilation (GV) という概念は、CDH 治療成績の改善に最も大きな貢献をしてきたと考えられる。加