

V. 資料(研究計画書、説明・同意書)

厚生労働科学研究:医療技術実用化総合研究事業:臨床試験推進研究:

科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究

**胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した
双胎間輸血症候群の予後調査**

TTTS-FLP-RS 2007

研究代表者:	国立成育医療センター 周産期診療部胎児診療科	左合 治彦
研究事務局:	聖隷浜松病院 総合周産期母子医療センター	村越 毅

実施計画書作成 2007年11月14日

0. 概要

0.1. 目的

妊娠16～25週までの双胎間輸血症候群 Stage I～IV に対する、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の本邦での実行可能性を検討する。探索的に予後因子、予測因子の検討および重症度を有効性の短期指標とした場合の有用性についての検討も行う。

試験タイプ: 多施設共同調査研究

primary outcome: 全胎児の子宮内外での生存期間(28日、6ヶ月、1年半、3年の時点生存割合)

0.2. 対象

2002年7月1日～2006年12月31日に対象施設(別記)で胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を施行した、妊娠16週0日から妊娠25週6日の双胎間輸血症候群の妊娠女性、胎児/出生児

0.3. 調査方法

2008年1月～3月までの間に、本研究実施施設で、全対象症例について診療情報記録を元に調査を行う。

0.4. 解析方法

1. 児の生存割合・期間、神経学的後遺症のない生存割合などについての推定
2. 妊娠期間の算出
3. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術に関連する有害事象発生割合と有害事象内容の記述
4. 手術方法、背景の詳細が1.～3.に対してもつ影響の探索的解析(予後因子解析)
5. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術による重症度所見の改善度の短期有効性指標としての有用性解析
6. その他探索的解析

0.5. 調査実施施設

国立成育医療センター 胎児診療科
 聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター 周産期科
 山口大学医学部附属病院 周産母子センター
 国立病院機構長良医療センター 産科

0.6. 問い合わせ先

研究内容に関すること、症例調査票の記載に関すること: 研究事務局 村越 毅(10.3.)
 症例調査票の問い合わせや調査方法に関すること: 研究代表者 左合 治彦(10.2.)

目次

0.	概要	2
0.1.	目的	2
0.2.	対象	2
0.3.	調査方法	2
0.4.	解析方法	2
0.5.	調査実施施設	2
0.6.	問い合わせ先	2
1.	目的	6
2.	背景	6
2.1.	双胎間輸血症候群(TWIN-TO-TWIN TRANSFUSION SYNDROME: TTTS)の概要	6
2.1.1.	はじめに	6
2.1.2.	病態と予後	6
2.1.3.	治療の現状	6
2.1.4.	胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)の有効性・安全性	6
2.1.5.	胎児治療の臨床導入後の予後因子・予測因子について	8
2.2.	本研究の目的と研究デザイン選択の根拠	8
2.2.1.	本研究の目的	8
2.2.2.	研究デザインとアウトカム	8
2.3.	結果解釈の判断規準について	9
3.	本研究で用いる規準・定義	10
3.1.	双胎間輸血症候群の定義	10
3.2.	QUINTEROのSTAGE分類	10
4.	対象	10
4.1.	調査対象	10
4.2.	主たる解析対象集団	10
5.	アウトカムの定義	11
5.1.	アウトカムに使用される用語の定義	11
・	全妊娠女性	11
・	全胎児	11
・	全新生児	11
・	全FLP施行数	11
・	分娩期間	11
・	流産	11
・	子宮内胎児死亡(intra uterine fetal death: IUFD)	11
・	分娩時死亡	11
・	死産	11
・	修正日齢/修正月齢	11
5.2.	有効性アウトカム	11
5.2.1.	胎児死亡割合	11
5.2.2.	新生児生存期間 neonatal Overall Survival (nOS)	11
5.2.3.	N児以上生存している期間 N neonatal Survival per mather (NnS) (N=1 or 2)	11

・ 時点割合	12
5.2.4. 特定時点の重症神経学的合併症を伴わない新生児の生存割合neurological complication-free neonatal survival proportion (NCFS)	12
5.2.5. 特定時点の重症神経学的合併症を伴わない新生児がN児以上生存している割合neurological complication-free neonatal survival proportion (NCFS)	12
・ 特定時点と神経合併症	12
5.2.6. 分娩週数(分娩継続期間)	12
5.2.7. 妊娠0日からの生存期間(児)	12
5.2.8. 退院までの時間(児)	12
5.2.9. 出生後28日の全合併症発生割合	12
5.2.10. 推定体重の推移	12
5.3. 安全性アウトカム	13
5.3.1. 治療関連胎児死亡割合	13
5.3.2. FLPによる母体有害事象発生割合	13
5.3.3. FLPによる胎児有害事象発生割合	13
5.3.4. 分娩様式	13
5.3.5. 分娩時所見	13
5.3.6. 分娩時胎児死亡割合	13
5.4. 短期的治療評価アウトカム	13
5.4.1. 奏効の定義	13
・ 評価所見の定義	13
・ ベースライン評価	13
・ 効果判定	13
・ 最良効果	14
5.4.2. 特定時点での奏効割合(奏効率)Response proportion (Response rate)の定義	14
5.4.3. 全奏効割合の定義(奏効率)Response proportion (Response rate)	14
6. 統計的事項	14
6.1. PRIMARY OUTCOMEに対する主たる解析	14
6.2. 他のアウトカムに対する主たる解析	14
6.3. 予後に対する探索的解析方針	14
6.4. 奏効割合、最良総合割合の予後予測指標としての有用性の検討	14
7. 調査項目	14
7.1. FLP施行前情報	14
7.2. 児に関する転帰情報	15
7.3. FLP施行時情報	15
7.4. FLP施行後情報	15
7.5. US所見に関する情報	15
7.6. 分娩時情報	15
7.7. 新生児に関する情報	15
7.8. 新生児に関する追跡情報	15
7.9. 新生児(RECIPIENT)に関する追跡情報	15
8. データ収集	15
8.1. 症例調査票(CASE REPORT FORM:CRF)	15
8.1.1. 症例調査票の種類	15
8.1.2. CRFの送付方法	16
8.1.3. CRF記載内容に関する問い合わせ	16
9. 倫理的事項	17

9.1.	研究対象者への配慮.....	17
9.2.	プライバシーの保護と患者識別.....	17
9.3.	研究実施の情報公開.....	17
9.4.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認.....	17
9.4.1.	試験参加開始時の承認.....	17
9.5.	研究計画書の内容変更について.....	17
9.5.1.	症例調査票の修正.....	17
10.	研究組織.....	18
10.1.	本研究を実施する研究班.....	18
10.2.	研究代表者.....	18
10.3.	研究事務局.....	18
10.4.	参加施設.....	18
10.5.	他の研究者.....	18
11.	研究結果の発表.....	19
12.	略号の定義.....	19
13.	参考文献.....	19
14.	付表APPENDIX.....	19

1. 目的

妊娠 16 週～25 週までの双胎間輸血症候群 Stage I～IV に対する、胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の本邦での実行可能性を検討する。探索的に予後因子、予測因子の検討および重症度を有効性の短期指標とした場合の有用性についての検討も行う。

2. 背景

2.1. 双胎間輸血症候群(Twin-to-Twin Transfusion Syndrome: TTTS)の概要

2.1.1. はじめに

昨今、少子化、成育医療の供給不足が社会問題となっている。妊娠、出産、新生児・小児医療どの段階のものも医療技術の改善・発展が解決の一翼を担うものと考えられるが、なかでも重要課題の一つにハイリスク妊娠への対応が挙げられる。不妊治療の普及に伴い多胎妊娠が急増しており、ハイリスク妊娠の中でも多胎妊娠の管理が周産期医療における大きな課題である。多胎妊娠のほとんどは双胎妊娠であり、2/3 は二絨毛膜二羊膜(以下 DD と略)双胎で、1/3 は一絨毛膜二羊膜(以下 MD と略)双胎である。DD 双胎に比べ MD 双胎は、胎児死亡リスク、新生児期以降の心身障害の発生リスクが高く、MD 双胎の予後の改善は早急に取り組むべき課題である。

2.1.2. 病態と予後

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、胎盤双胎間輸血症候群(Twin-twin transfusion syndrome, 以下 TTTS と略)の発症にある。MD 双胎は双胎間で1つの胎盤を共有するため、程度の差はあるが両児の胎盤血管に吻合を認める。TTTS は胎盤吻合血管により双胎間に慢性的の血流不均衡がおこりひきおこされる病態で、供血児は循環血液量が減少し、低血圧、乏尿、羊水過少、発育不全、腎不全をひきおこし、受血児は循環血液量が増加し、多尿、羊水過多、心不全、胎児水腫をひきおこす。MD 双胎の約 10-15%に発症するといわれている。

TTTS は妊娠 16 週以降のどの期間においても生じうる。妊娠後期(26 週以降)においては、児の新生児管理が可能であり、妊娠継続を中断し分娩後の新生児管理により救命できる可能性が大である。しかし、妊娠中期(妊娠 26 週未満)に発症した場合は、新生児管理が困難である。無治療では流産、胎児発育不全、胎児水腫、子宮内胎児死亡という転帰をたどり、全胎児の死亡割合が90%以上となる¹⁾。このため、妊娠中期を対象に様々な介入が試みられている。

2.1.3. 治療の現状

治療法としては羊水過多に対する羊水吸引除去術(以下 AR と略)が一般におこなわれている。AR が有効で妊娠継続延長が可能な症例があり、児(胎児と出生後の児を含む)の生存率が 50-60%と改善したが、生存児の 20-25%に脳神経障害の後遺症を残した²⁾。早期発症の重症型では無効例が多く、生存例でも脳神経障害が多いなど満足な成績が得られていない。また羊水吸引除去術は比較的侵襲の少ない治療法だが、1回の穿刺で約 4%の破水リスクがあるといわれており、頻回の穿刺が必要になる場合は破水や感染のリスクが高くなる。また人工的に両児の隔壁羊膜に穴をあける羊膜穿破術が試みられたが、両児の臍帯がからまる臍帯相互巻絡をおこし両児が死亡するリスクが極めて高いため行われなくなった。そこで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を用いて凝固する治療法(胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(Fetoscopic Laser Photocoagulation:以下 FLP と略))が導入され³⁾、欧米で積極的な取り組みがなされ⁴⁾、良好な成績が報告されるようになってきた⁵⁾⁶⁾。

2.1.4. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)の有効性・安全性

1990 年に De Lia らは、TTTS の 3 例に対して FLP (小開腹による)を初めて行い報告した³⁾。1995 年に Ville らは経皮的に FLP を行い、45 例の児生存率は 53%であった⁴⁾。それ以後 FLP は原則経皮的に行なわれるようになった。1999 年に Hecher らは FLP73 例と AR43 例の成績を比較し、児生存率(FLP:61%、AR:51%)は両者に有意差がないが、少なくとも1児が生存する率(FLP:79%、AR:60%)と脳異常所見率(FLP:6%、AR:18%)で明らかに FLP が優っていると報告した⁵⁾。2003 年に Quintero らも FLP95 例と AR78 例の成績を比較し、児生存率(FLP:64%、AR:58%)は両者に差はないが、少なくとも1児が生存する率(FLP:83%、AR:67%)と脳障害率(FLP:4%、AR:24%)で明らかに FLP の成績が良好であると同様の報告をした⁶⁾。これらの報告は後方視的研究であったが、2004 年に Eurofetus のランダム割り付けによる FLP72 例と AR70 例の比較研究が報告された⁷⁾。その結果、児生存率(FLP:57%、AR:41%)、少なくとも 1 児が生存する率(FLP:76%、AR:56%)、脳障害率(FLP:7%、AR:20%)のすべてにおいて FLP が優っていた。26 週未満の重症な TTTS に対しては AR に比べ FLP がより有効な治

療法であることが明らかになってきた7)。

尚、米国でもARとFLPの比較試験が行われ、2007年10月にFLPの有用性は十分でないと報告された。しかし被験者紹介が進まず、5年間でFLP,ARが各20例で試験中止となっており、またFLPによる生存割合が供血児で50%、受血児で30%と非常に低く、術者の技術的未熟性が指摘され、検証試験とは見なせないものである8)。

FLPの安全性に関しては、HecherらはFLP73例中、子宮壁からの出血2例、胎盤血管からの出血1例がおき、術中に視野が得られず2例は中絶に終わったと報告している5)。流産率は12%であった。Senatら(Eurofetus)はFLP72例で、破水率は術後7日以内が6%、術後28日以内が9%で、また羊水腹腔内流出を2例(3%)、常位胎盤早期剥離を1例(1%)に認めたと報告した7)。

表 2-1 AR vs. FLP 有効性について

TTTSの治療成績(レーザー凝固術 VS 羊水吸引術)

	Hecher(1999)		Quintero(2003)		Euro fetus(2004)	
	レーザー (73例)	羊水 (43例)	レーザー (95例)	羊水 (78例)	レーザー (70例)	羊水 (69例)
2児生存	42%	42%	44%	49%	36%	26%
1児生存	37%	19%	38%	18%	41%	26%
0児生存	21%	40%	17%	33%	23%	49%
少なくとも1児生存	79%	60%	83%	67%	77%	51%
全胎児生存率	61%	51%	64%	58%		
分娩週数	33w	30w	32w	29w	33w	29w
脳異常所見	6%	18%	4%	24%	9%	21%

表 2-1 AR vs. FLP 安全性について

母体合併症

Hecher (AJOG 1999)	レーザー(N=73)	羊水(N=43)
子宮壁より出血	2	0
胎盤血管より出血	1	0
Eurofetus (NEJM 2004)	レーザー(N=72)	羊水(N=68)
羊水腹腔内流出	2	0
胎盤早期剥離	1	2

2.1.5. 胎児治療の臨床導入後の予後因子・予測因子について

生命、神経学的予後因子・予測因子同定に関して様々な報告がみられる。検討されているのは、施行妊娠週数、Quintero stage 分類、血流ドプラ異常などがある。ただ双胎間輸血症候群の定義を満たす対象は比較的均質で、予後因子としてコンセンサスが得られているものは少ない。現在予後因子として確立しているのは Quintero stage 分類のみである。その他血流ドプラ異常のうち、供血児の臍帯動脈血流、受血児の静脈管血流との関連や、直接的に重症度を表す心不全徴候と関連する Crombleholme らが提唱する受血児心不全重症度スコア(The fetal cardiovascular profile score (CVPS))が予後予測として重要視されている。本研究では確立した予後因子・予測因子であり、互いに独立した事象と考えられるものに加え、生理的・臨床的に重要と考える、頸管長、治療介入の妊娠週数、経産数(6.3.参照)で生後生存期間を中心に有効性のアウトカムに対する影響を検討する。

2.2. 本研究の目的と研究デザイン選択の根拠

2.2.1. 本研究の目的

TTTS に対する FLP の治療評価に関する報告は少なくない(2.1.4)。欧州では EuroFetus による AR との比較試験で有効中止となった結果を受け、既に胎児治療が行える専門医療機関における標準治療となっており、米国でも上記比較試験実施施設の一部を除き、専門医療機関では治療選択の第 1 候補であることに違いはない。本邦でも、厚生労働省から「先進医療」の認定をうけている治療であり、実地臨床上、専門医療機関での第 1 選択となっている。

一方、現在まで本邦からは、TTTS に対しての FLP について、ケースシリーズを超える精度での研究報告は見られない。欧米と同じ対象(適応)に対して同じ治療法が行われており、術者も欧米の専門機関で研修を受けた医師に限られていることから、本邦での治療実行可能性に問題ないと思われるが、技術上の問題点などの有無を確認するためにも、複数治療実施施設での治療評価は必要と考えた。そのため、本研究の第 1 の目的は本邦における TTTS 実行可能性を確認することとする。

また、現在 TTTS に対して FLP がほぼ標準として確立したことを受け、以下が最大の関心事となっている。

1. FLP 後、出生した児の神経学的合併症の頻度や成長障害を同定する
2. 予後因子同定により FLP 治療が最大のメリットを得る集団を特定する

そのため、本研究でも FLP 施行例についての予後検討を第 2 の目的とした。

さらにこれまで有効性のアウトカムとして、直接の治療効果を示すものは存在しない。そこで重症度などに用いられるエコー所見についての改善などを指標とした奏効評価の意義を、生存など有用性の最終的なアウトカムに対する関係を中心に検討することを、本研究の付随的な目的とした。

2.2.2. 研究デザインとアウトカム

本邦でも治療法および治療対象は欧米とほぼ同一であり、TTTS の FLP は標準治療として実施されている。介入研究の方が治療評価の精度は高いが、実行可能性確認が主たる目的であり、治療そのものは試験性に乏しい点、研究に掛かる費用、人的労力をも考慮すると、治療前の状態や治療内容などを患者背景として治療後の追跡を行うコホート研究か、これまでの症例について調査研究を行うことが適切と考えられた。

さらに、本邦での FLP の臨床導入は、実施施設、適応対象をかなり細かく規定した上で行われているという特殊事情がある。実施施設は本研究参加施設とほぼ一致しており、本研究参加施設での臨床導入(2002 年 7 月)から FLP を受けた妊娠女性数は約 200 人に達している。治療の適応は Eurofetus の RCT の適格・除外規準とほぼ同じ(4.2.)であり、先行研究の結果との比較を行う上で選択する解析対象も実地臨床上の実施数とほぼ一致する。結果、評価者による解釈の違いもなく、行政情報(住民基本台帳など)によりデータ欠損も保管できる「生死」をアウトカムの主たる評価項目とすれば、調査研究であってもコホート研究とあまり変わらない精度で実行可能性を検討できる結果をえることが可能であると考えた。

以上より、治療評価の primary outcome を「生存期間」として FLP 臨床導入後、(生存していれば少なくとも生後 6 ヶ月が経過していることが想定される)2006 年末日までの全施行例を対象に調査研究を行うこととした。主たる解析対象集団は 4.2 とする。生存期間は重要な先行研究でも主要な評価項目の一つである。多くは時点割合を算出しているため、本研究でも先行研究との比較のために胎児期について「胎児死亡割合」を、生後について「28 日、6 ヶ月、1.5 年、3 年の時点生存割合(「全胎児の子宮内外の生存割合」)」を全胎児、供血児、受血児に対して算出する。日月年齢には先行研究(特に Eurofetus の RCT)と同様修正割合を用いる。なお、解析対象例数 200 例では、生後 28 日、6 ヶ月の生存割合は 95%信頼区間で最大でも±10%を超えない精度で求めることが可能である。

他の主なアウトカム：(有効性のアウトカムは二重下線、安全性のアウトカムは波下線で示す)

1. 「何ら合併症がなく、成長障害のない正常児」で 2 児の出産ができることが最終治療目標であるが、これに対して頻用される、「神経学的合併症がない」もしくは「成長障害のない」児の生存割合も、実行可能性の判断補助としての有効性アウトカムとする。分母は全胎児数および妊娠数として検討する。神経学的合併症についてはカルテ記載項目で欠損をできるだけ少ない項目とするため、健診時期(6ヶ月、1歳半、3歳)に一致させ、かつ、最小限の項目(5.2.2.参照)とした。そのため「明らかな重症神経合併症がない」程度の評価とはなるものの先行研究との比較は可能と考えた。ただし1ヶ月の時点では神経学的評価は難しいため、別の条件付生存割合を定義した(2の(イ)参照)。
2. 治療の直接の効果は、血流不均衡の改善による羊水量や血流異常の修正にあるが、結果得られるのは、羊水過多・過少の正常化、胎児心不全の改善による胎児成熟である。
 - (ア) 羊水過多による切迫流早産を予防し妊娠継続が期待できるが、先行研究のいくつかで「分娩週数」、「治療後妊娠継続期間」をアウトカムとして設定している。本研究では「分娩週数」を有効性アウトカムとする。治療後の妊娠継続については短期間(先行研究では治療関連死は24時間以内が大半で7日以降の報告は例外的)での妊娠継続中断割合を治療の安全性の指標として採用することとする。具体的には「治療関連胎児死亡」とする。
 - (イ) 胎児成熟の指標は分娩後の生死および新生児科による入院管理の要不要などが用いられている。このうち生存に関わらない後者について、「生後初回退院までの期間」を設定する。またこれを安全性の点から定義した施設退院規準によらない「生後1ヶ月の全合併症発生割合」もアウトカムとした。
3. 治療の安全性としては、2.の(イ)の他、主に FLP により発生する有害事象の評価として「FLP による胎児有害事象発生割合」および「FLP による母体有害事象発生割合」をそれぞれ有害事象項目の記述も含めてアウトカムとする。また「分娩様式」と「分娩時所見」により、分娩時に判明する晚期有害事象を検討する。

短期有効性指標について:

本研究の付随的な目的である。現在最も重要な予後因子であり、重症度分類の構成要素である、1. 供血児側羊水過少かつ受血児側羊水過多、2. 供血児膀胱が確認できる、3. 臍帯動脈拡張期血流途絶・逆流、4. 静脈管逆流、5. 臍帯静脈拍動、6. 胎児水腫、それぞれの項目の有無について、術前をベースラインとして術後の経時的な変化を調査し、さまざまに奏効を定義することで、生存に関するアウトカムの surrogacy(短期代替指標可能性)として使用可能であるかどうかを検討する。予定する奏効定義について代表的なものを 5.4.1 に記載した。

2.3. 結果解釈の判断規準について

本研究は調査研究であるが、TTTS に対する FLP の本邦での実行可能性の検討を第一の目的とするため、実行可能性のあり・なしについての判断規準を設定しておくことが適切と考えた。実行可能性が乏しいという結論になった場合は、本調査研究の詳細から、治療方法について再検討し、試験設定での再評価を前提とする。判断は調査研究でも信頼性のおける生死のみをイベントとしたアウトカムの生存期間をもちいて行うこととし、規準は、最も信頼の置ける Eurofetus の RCT での primay endpoint、全妊娠女性を分母とし生後1ヶ月時点で1児以上生存している母親を分子とした割合(「1児以上が生後1ヶ月以上生存した妊娠女性割合」)および最も重要視している endpoint である「1児以上が生後6ヶ月以上生存した妊娠女性割合」のいずれもで当該 RCT での推定値の 95%信頼区間下限を上回ることにする。なお当該 RCT は有効中止となった試験のため、1群 70 例と推定値の信頼区間は比較的広いことからこの規準を上回るという設定は妥当と考えた。方法の詳細は 6.1 参照。

3. 本研究で用いる規準・定義

3.1. 双胎間輸血症候群の定義

以下の項目を満たす。

1. 超音波検査で一絨毛膜二羊膜双胎が確認される
2. 超音波検査で一側の羊水腔の最大羊水深度が8cm以上(これを羊水過多という)、他側羊水腔の最大羊水深度が2cm未満(これを羊水過少という)である
3. 2.の原因が双胎間の血管吻合以外であると想定されない

3.2. QuinteroのStage分類

- Stage I: 供血児の膀胱が見える かつ いずれの児にも血流異常がない
- Stage II: 供血児の膀胱が見えない
- Stage III: 両児のいずれかに以下の血流異常を認める
 - ◇ 臍帯動脈拡張期血流途絶・逆流
 - ◇ 静脈管逆流
 - ◇ 臍帯静脈拍動
- Stage IV: いずれかの児に胎児水腫を認める。胎児水腫とは以下のいずれか1つを認める場合を意味する。
 - ◇ 胎児胸水
 - ◇ 胎児腹水
 - ◇ 胎児の頭部のいずれかで5mm以上の皮下浮腫
- Stage V: 胎児死亡

4. 対象

4.1. 調査対象

各調査研究実施施設で、以下の規準をすべて満たす全症例を調査する。

- 1) 2002年7月1日～2006年12月31日にFLPを施行
- 2) 双胎間輸血症候群である
- 3) 次のいずれかを満たす

FLP施行前に本人および配偶者から、包括的な診療情報の研究利用への同意が確認できる
本研究への診療情報の利用が本人(母親)および配偶者から書面で同意を得ている

4.2. 主たる解析対象集団

調査対象のうち治療前に以下を満たすものを主たる解析対象とする。治療前の確認期間などについては定めない。

- 1) 妊娠16週0日から妊娠25週6日
- 2) QuinteroのStage分類でstage I～IV
- 3) 未破水である
- 4) 羊膜穿破・羊膜剥離がない
- 5) 切迫流産および切迫早産の明らかな徴候がない(頸管長が原則20mm以上)
- 6) 重篤な胎児奇形がない
- 7) 重篤な合併症がない
- 8) HIV感染が認められない

5. アウトカムの定義

本研究でもちいる治療評価のアウトカムを記載する。なお煩雑になるのを避けるため、以下で定義するアウトカムのうち対象を部分対象に変更した場合、time-to-event 型のアウトカムにおけるイベントと打ち切りの定義の変更および時点生存割合などの定義については主要なもの以外は記載せず、解析報告で対象を明記することとする。ただし実行可能性の判断に用いる「1 児以上が生後 6 ヶ月以上生存した妊娠女性割合」は定義した。

5.1. アウトカムに使用される用語の定義

- ・ 全妊娠女性
調査対象となった妊娠女性
- ・ 全胎児
調査対象となった妊娠女性が初回 FLP 施行時に有する胎児
 - ・ 供血児(ドナー胎児)
調査対象となった妊娠女性が有する 2 胎児のうち、初回 FLP 施行時羊水過少が認められた胎児
 - ・ 受血児(レシピエント胎児)
調査対象となった妊娠女性が有する 2 胎児のうち、初回 FLP 施行時羊水過多が認められた胎児
- ・ 全新生児
分娩終了時に生存が確認できた新生児数。供血児、受血児についての定義は分娩後も同様とする。
- ・ 全FLP施行数
初回かどうかは問わず FLP 施行時を単位として、FLP 施行直前の妊娠女性が有する全胎児の延べ数
- ・ 分娩期間
陣痛発来、帝王切開術開始のいずれか早い方から分娩様式を問わず分娩終了までの期間。
- ・ 流産
22 週未満の妊娠の終結
- ・ 子宮内胎児死亡(intra uterine fetal death: IUFD)
分娩期間前に確認された胎児死亡
- ・ 分娩時死亡
分娩期間の死亡
- ・ 死産
娩出した胎児が死亡している状態。胎児死亡時期については問わない
- ・ 修正日齢/修正月齢
新生児に対して、分娩予定日を出生日とした時の生存期間。尚 1 ヶ月は 30 日として計算する。1 年は 12 ヶ月 = 30 × 12 日とせず、起算日に対して翌年の同月同日に至った時とする。

5.2. 有効性アウトカム

5.2.1. 胎児死亡割合

妊娠女性数を分母に子宮内胎児死亡なし/子宮内 1 児死亡/子宮内 2 児死亡について記述する。Stage ごとに算出する。流産数を分子とする割合も算出。分母は全妊娠女性数とする。

5.2.2. 新生児生存期間neonatal Overall Survival (nOS)

全胎児を対象に、分娩日を起算日とし、あらゆる原因による死亡をイベントとした生存期間。胎児死亡および分娩時死亡は 0 日にイベントとする。追跡不能および最新の調査で生存している場合は、最終生存確認日をもって打ち切りとする。以下に定義する時点割合(「全胎児の子宮内外の生存期間」)が primary outcome である。

5.2.3. N児以上生存している期間 N neonatal Survival per mother(NnS) (N=1 or 2)

全妊娠女性を対象に、分娩日を起算日とし、どのような原因であれ、2-N 児が死亡した時をイベントとした生存期間。胎児死亡および分娩時死亡は 0 日のイベントとする。分娩後の女性が追跡不能および N 児以上生存している場合は、N 児以上が生きていることを確認した最新の日をもって打ち切りとする。以下に定義する時点割合も合わせて評価する。

- ・ **時点割合:**
 - 5.2.2.、5.2.3.いずれの場合も、「時点」は以下のように定義する。
 - 「1ヶ月」は分娩後28日目とする。
 - 「6ヶ月」は修正月齢で6ヶ月に達した日＝予定分娩日から180日目とする。
 - 「1歳半」は修正月齢で1歳6ヶ月に達した日＝予定分娩日の翌年の同月同日から180日目とする。
 - 「3歳」は修正月齢で3歳に達した日＝予定分娩日の3年後の同月同日とする。
- 5.2.4. **特定時点の重症神経学的合併症を伴わない新生児の生存割合 neurological complication-free neonatal survival proportion (NCFS)**

特定時点に特定時点ごとに定義された神経合併症があることが確認されず、かつ特定時点に生存している新生児の割合。分母は全胎児数とする。Stageごとにも算出する。
- 5.2.5. **特定時点の重症神経学的合併症を伴わない新生児がN児以上生存している割合 neurological complication-free neonatal survival proportion (NCFS)**

特定時点に特定時点ごとに定義された神経合併症があることが確認されず、かつ特定時点に生存している新生児がN児以上いる分娩後の女性の全妊娠女性を分母とする割合。

 - ・ **特定時点と神経合併症**
 - 5.2.4.と5.2.5.について「特定時点」と「特定時点毎の神経合併症」は以下とする。
 - 「6ヶ月」: 6ヶ月健診時(健診日の月齢は問わない)に以下のいずれかを満たす場合、神経合併症がなしとする。
 - ・ 頸定している
 - 「1歳半」: 1歳半健診時(健診日の月齢は問わない)に以下のいずれかを満たす場合、神経合併症がなしとする。
 - ・ 3歩以上独歩
 - 「3歳」: 3歳健診時(健診日の月齢は問わない)に以下のいずれかを満たす場合、神経合併症がなしとする。
 - ・ 歩行可能(麻痺なし)
- 5.2.6. **分娩週数(分娩継続期間)**

全妊娠女性を対象に、分娩予定日280日前を起算日とし、分娩をイベントとした期間。子宮内胎児死亡は死亡確認日をもってイベントとする。分娩予定日を妊娠40週0日としたときの妊娠週日で示す。
また、単純な全妊娠女性の分娩日の中央値と22週未満、22週以上26週未満、26週以上30週未満、30週以上33週未満、33週以上36週未満、36週以上についての分布も示す。
- 5.2.7. **妊娠0日からの生存期間(児)**

分娩予定日280日前を起算日とし、あらゆる原因による死亡をイベントとした生存期間。追跡不能および最新の調査で生存している場合は、最終確認日をもって打ち切りとする。
- 5.2.8. **退院までの時間(児)**

全新生児を対象に、分娩日を起算日とし、初回退院日をイベントとした期間。追跡不能例および死亡例は、出生後365日をもって打ち切りとする。
- 5.2.9. **出生後28日の全合併症発生割合**

分母は全新生児数とし、分娩日を0日目として28日目までの間に以下の合併症が少なくとも1つ以上生じた新生児数を分子とした割合。受血児、供血児それぞれについても算出。

合併症:

 - ・ 胎児脳室内出血 (Intraventricular Hemorrhage:IVH) gradIII、GradeIV
[GradeIII: 脳室拡大のある脳室内出血] [GradeIV: 脳実質内出血を伴った脳室内出血]
 - ・ 脳室周囲白質軟化症
 - ・ 人工呼吸管理を要する呼吸機能の未熟性もしくは障害
 - ・ その他の重篤な合併症
- 5.2.10. **推定体重の推移**

胎児の推定体重の経時推移をプロットし、妊娠週数(月)ごとに中央値と範囲を算出する。Donor, RecipientごとあるいはQuinteroのStageごと(I・II/III・IV)にも検討する。

5.3. 安全性アウトカム

5.3.1. 治療関連胎児死亡割合

分母を全 FLP 施行数とし、FLP 施行日を 0 日目として 7 日目までの間に 1 児以上の子宮内胎児死亡が認められた妊娠女性数を分子とする割合。FLP 施行日翌日までの間に 1 児以上の子宮内胎児死亡が認められた妊娠女性数を分子とする割合も「治療後 24 時間以内の胎児死亡割合」として算出。FLP 施行数を分母とし、子宮内胎児死亡した供血児数、受血児数を分子とする割合も算出。

5.3.2. FLPによる母体有害事象発生割合

全 FLP 施行数を分母とし、FLP 施行日を 0 日目として 28 日目まで、もしくは新たに FLP を施行するまでのどちらか早い方の間に母体に有害事象が発生した妊娠女性数を分子とする割合。

5.3.3. FLPによる胎児有害事象発生割合

全 FLP 施行数を分母とし、FLP 施行日を 0 日目として 28 日目まで、もしくは新たに FLP を施行するまでのどちらか早い方の間に胎児のいずれかに有害事象が発生した妊娠女性数を分子とする割合。

5.3.4. 分娩様式

分娩した妊娠女性数を分娩様式毎に集計。

5.3.5. 分娩時所見

分娩時異常所見について、所見毎に分娩した女性数を集計。

5.3.6. 分娩時胎児死亡割合

分母を全妊娠女性数とし、子宮内胎児死亡とは確認されなくて、分娩期間終了までに 1 児以上の死亡が確認された妊娠女性数を分子とする割合。子宮内胎児死亡とは確認されず分娩期間終了までに死亡が確認された胎児数(0,1,2)毎の妊娠女性数も集計。

5.4. 短期的治療評価アウトカム

5.4.1. 奏効の定義

以下は必ず行う定義を記載してある。解析時に必要に応じて定義は変更する。

評価所見の定義

- ①血児羊水過少(羊水深度2cm未満)かつ受血児羊水過多(羊水深度8cm以上)
- ②胎児超音波検査での供血時の膀胱が invisible
- ③臍帯動脈拡張期血流途絶もしくは逆流
- ④静脈管逆流
- ⑤臍帯静脈拍動
- ⑥胎児水腫(頭部皮下浮腫 5mm 以上、胎児腹水、胎児胸水のいずれか 1 つ以上の症状がある)

ベースライン評価

初回 FLP 施行直前の所見に基づき①～⑥のそれぞれの有無もしくは判断不能の評価をベースラインとする。

効果判定

・CR: complete Response: 完全奏効

①～⑥のすべてが無いと確認できる

・PR: Partial Response: 部分奏効

定義 1: ②～⑥が「無」と確認できる。①は判断不能もしくは「有」ことが確認される。

定義 2: ②～⑥のうちベースライン評価で「有」が確認されたものが一つ以上「無」と確認でき、かつ、②～⑥のうちベースライン評価で「無」もしくは「判断不能」とされたもののうち「有」とされた項目がない。Stage1ではPRは定義されない。

・PD/RD: Progression/reccurance: 増悪・再発

ベースライン評価で「無」もしくは「判断不能」とされたものの一つ以上が「有」と確認された

・NA: not assessable: 評価不能

評価欠損の場合

・SD: stable disease: 変化無し

評価は存在するが、CR、PR、PD/RD のいずれとも判定できない場合

最良効果

妊娠女性について FLP 施行時から妊娠の終結もしくは次の FLP 施行時までのいずれか早い方までの期間で最も良い効果。CR>PR>SD>PD/RD>NA の順に良いものとする。

5.4.2. 特定時点での奏効割合(奏効率) Response proportion (Response rate) の定義

全 FLP 数を分母とし、そのうち特定時点で CR または PR のいずれかである患者の割合。特定時点は①妊娠 28 週以上 29 週未満、②FLP 施行後 21 日以上 29 日未満などを予定する。

5.4.3. 全奏効割合の定義(奏効率) Response proportion (Response rate)

全妊娠女性を分母とし、最良効果が CR、PR の妊娠女性を分子とした割合

6. 統計的事項

6.1. Primary outcome に対する主たる解析

Kaplan-Meier 法を用いて累積死亡率を推定する。Kaplan-Meier 法に伴う標準誤差は Greenwood の公式で推定する。合わせて追跡対象児数を分母とした 1 ヶ月、6 ヶ月、1 歳半、3 歳の時点生存割合も算出する(「全胎児の子宮内外の生存割合」)。

実行可能性の判断: 6 ヶ月の時点生存割合・1 児以上生存割合・2 児以上生存割合についてそれぞれ Eurofetus の報告から正確な 95%信頼区間を計算し、本研究の推定値がこれを下回らないことを有意水準片側 5%で検証する。多重性の調整は行わない。

6.2. 他のアウトカムに対する主たる解析

死亡割合、出生後一定期間の生存割合、重症合併症を伴わない生存割合は、割合と正確な 95%信頼区間を算出する。Stage ごとの割合と信頼区間、Donor/Recipient それぞれの割合と 95%信頼区間も算出する。

分娩週数、妊娠 0 日からの生存期間、退院までの時間の解析では Kaplan-Meier 法を用いて累積発生率を推定する。治療評価の Outcome のうち、妊娠継続期間なども Eurofetus の報告と探索的に比較を行う。

相対リスクは割合の比あるいはポアソン回帰により推定されるリスク比として算出する。モデルに基づく児の outcome についての解析では双子内相関を考慮した解析を行う。

6.3. 予後に対する探索的解析方針

有効性のアウトカムについて、ポアソン回帰、Cox 回帰を用いて患者背景因子などをもちいて探索的なリスク評価も行う。

安全性のアウトカムについても、適切かつ必要であれば解析時に同様のリスク評価を追加する。

予定する共変量:

Quintero stage I、II、III、IV、供血児羊水過少かつ受血児羊水過多、胎児超音波検査での供血時の膀胱の検出可能性、臍帯動脈拡張期途絶・逆流、静脈管の逆流、臍帯静脈の連続する波動、胎児水腫、頸管長、経産数、FLP 施行時妊娠週数、妊娠 28 週における Quintero stage の再評価(他の週数でも検討)

6.4. 奏効割合、最良総合割合の予後予測指標としての有用性の検討

特定時点での奏効判定、最良効果の判定、評価所見①~⑥それぞれの判定ごとに nOS、NnS の時点生存割合を算出し、生存割合(nOS, 1nS, 2nS)や重症神経合併症を伴わない生存割合と最も高く相関する判定を探索する。新生児生存率を結果変数、奏効を説明変数とし、奏効の生存の予測力を検討する。

7. 調査項目

7.1. FLP 施行前情報

- 1) 妊娠経過: 分娩予定日、経産回数
- 2) 妊娠継続状態: 破水の有無、羊膜穿破・剥離の有無、頸管長
- 3) 合併症: 重篤な合併症の有無、HIV 感染の有無
- 4) 胎児 (Donor) US 所見: 臍帯動脈血流異常の有無、静脈管血流異常の有無、臍帯静脈血流異常の有無、膀胱確認の有無、胎児水腫所見(5mm 以上の頭部皮下浮腫の有無、胸水の有無、腹水の有無)、羊水深度、推定体重

- 5) 胎児奇形の有無(Donor)
- 6) 胎児(Recipient)US 所見:臍帯動脈血流異常の有無、静脈管血流異常の有無、臍帯静脈血流異常の有無、胎児水腫所見(5mm以上の頭部皮下浮腫の有無、胸水の有無、腹水の有無)、羊水深度、推定体重
- 7) 胎児奇形の有無(Recipient)
- 8) Quintero の Stage 分類

7.2. 児に関する転帰情報

- 1) Donor 転帰情報:転帰(生存または死亡の別、最終生存確認日または死亡日・死亡時期・死亡の状況)
- 2) Recipient 転帰情報:転帰(生存または死亡の別、最終生存確認日または死亡日・死亡時期・死亡の状況)

7.3. FLP施行時情報

- 1) FLP 実施情報:FLP 施行日、FLP 施行時妊娠週数、FLP 完遂の有無、Sequential 法の有無、術中血管吻合(AA、VV、AV)、羊水還流の有無、羊水吸引量
- 2) FLP 中合併症:子宮壁出血の有無、胎盤血管出血の有無、破水の有無、その他の合併症の有無

7.4. FLP施行後情報

- 1) FLP 後合併症(FLP 終了-分娩開始まで):腹腔内出血の有無、腹腔内羊水漏出の有無、母肺水腫の有無、胎盤早期剥離の有無、前期破水の有無、その他の FLP 後合併症の有無
- 2) FLP 再施行の有無、FLP 再施行回数、初回 FLP 再施行日、FLP 再施行に関する詳細

7.5. US所見に関する情報

- 1) Donor FLP 後 US 所見(FLP 終了-分娩開始まで随時):7.1.4)と同様
- 2) Recipient FLP 後 US 所見(FLP 終了-分娩開始まで随時):7.1.5)と同様

7.6. 娩時情報

- 1) 分娩情報:分娩日、分娩様式、分娩理由、胎盤検索状況
- 2) Donor 出生時所見:死産の有無、体重、身長、Apgar Score(1分、5分)、その他出生時異常の有無
- 3) Recipient 出生時所見:死産の有無、体重、身長、Apgar Score(1分、5分)、その他出生時異常の有無

7.7. 新生児に関する情報

- 1) Donor 新生児期合併症:頭部異常の有無(IVH、PVL、その他)、心機能異常の有無(厳重な管理を要する心不全、その他)、人工呼吸器管理の有無その他の合併症、初回退院日
- 2) Recipient 新生児期合併症:頭部異常の有無(IVH、PVL、その他)、心機能異常の有無(厳重な管理を要する心不全、その他)、人工呼吸器管理の有無その他の合併症、初回退院日

7.8. 新生児に関する追跡情報

- 1) 4-6ヶ月ごろ身体所見(修正):身長、体重、頸定の有無
- 2) 1歳半ごろ身体所見(修正):身長、体重、
- 3) 1歳半ごろ発達所見(修正):運動、有意語
- 4) 3歳ごろ身体所見:身長、体重
- 5) 3歳ごろ発達所見:運動、言語(発語)、社会性、その他特記すべき所見

7.9. 新生児(Recipient)に関する追跡情報

Donorと同様(7.8.1)-5))

8. データ収集

8.1. 症例調査票(Case Report Form:CRF)

8.1.1. 症例調査票の種類

本試験で用いる症例調査票(Case Report Form : CRF)は以下のとおり。調査票の大分類は7章の小項目に一致している。

- 1) 治療前報告(背景)
- 2) 追跡調査(転帰)
- 3) FLP 所見記録
- 4) FLP 後記録(FLP 終了-分娩)

- 5) FLP 後 US 所見記録(FLP 翌日-分娩)
- 6) 分娩所見記録
- 7) 新生児期所見記録(分娩後-初回退院)
- 8) 追跡調査(Donor)
- 9) 追跡調査(Recipient)

8.1.2. CRFの送付方法

CRFは各施設にあらかじめ、1症例に1セット送付される。CRFの作成(記載)後、CRFを研究代表者に送付する。これは2007年2月末日までに完了する。

CRFの送付先:

〒157-8535

東京都世田谷区大蔵2-10-1

国立成育医療センター 胎児診療科 左合 治彦

8.1.3. CRF記載内容に関する問い合わせ

研究代表者はCRF受領後、CRF記載の不備および不明点などについて確認し、各施設に問い合わせを行う。各施設は問い合わせにできるだけ早く回答し返送する。問い合わせのやりとりは原則として書面郵送による。問い合わせは2007年3月末日までに完了予定とする。

9. 倫理的事項

本研究に関する全ての研究者は、疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年度文部科学省・厚生労働省告示第1号: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>)に従って本研究を実施する。

9.1. 研究対象者への配慮

本研究の対象者は、原則として FLP 施行前に、診療情報の研究利用に同意している。しかし診療記録上同意を確認できない可能性がある。また説明が必ずしも研究利用に関して明記していない場合もありえる。本研究は症例報告ではなく、治療経過の詳細を公表することは予定しておらず、経過の一部を公表する際も施設名や生年月日など個人同定が可能な情報の公表は避けることとしている。従って、「疫学研究に関する倫理指針」第3の1の(2)の[2]のイの人体から採取された資料を用いない観察研究で既存資料等のみを用いる場合に当たるため、必ずしも研究対象者への同意は必要ないと思われるが、上記のような同意確認が不明な場合は、各施設の研究者の判断に基づき、書面にて同意確認を行うものとする。書面例は別添「診療情報の研究利用に関するお願い」を参照。

9.2. プライバシーの保護と患者識別

研究対象者の氏名、イニシャル、カルテIDはCRFに含まれない。CRFに含まれる個人識別因子は、アウトカムや背景因子として研究に必要な性別、生年月日、児の生年月日にかざられる。そのため CRF 送付先となる研究代表者には個人同定可能な情報はほとんどない。また、CRF、データベースは本研究計画書に記載の研究者(研究協力者を含む)以外がアクセスできない用に管理・保管をつとめる。また、CRF、データベースは最終結果を紙面公表した後2年間は研究代表者が所属医療機関(本試験の場合国立成育医療センター)内に、厳重に保管する。

注: 一般に研究を行う際、施設間での情報の授受が発生するが、その際対象者取り違えを防ぐため、個人識別因子を含むことが必須とされる。本研究では各施設で、対象者に、施設のルールに従って研究用の識別番号を付与し、それを個人識別因子として用いる。研究用の識別番号が対象者の診療情報との間の連結可能因子となるように、各施設は管理・保管する。

9.3. 研究実施の情報公開

本研究は 9.1. に示すとおり、各施設で既に研究対象者には包括的な研究利用の同意を得ているが、同意取得時は具体的な調査計画が未完成であったため、調査実施について情報公開を行う。方法は各施設で倫理委員会承認後、研究内容について、および、個人情報に関する研究対象者からの依頼・苦情・問い合わせ等の初期対応を各施設の診療グループ責任者がうけること、本研究が公的助成金で行われることを明記して、各施設がもつホームページに掲載する。ホームページ掲載が難しい場合は他の施設のホームページで代用する。

9.4. 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

9.4.1. 試験参加開始時の承認

本研究への参加に際しては、本研究実施計画書が各施設の倫理審査委員会で承認されなければならない。倫理審査委員会の承認が得られたら、各施設は調査を開始し、CRF を研究代表者に送付する。倫理委員会承認文書は各施設で責任を持って保管する。

本研究計画書は多施設共同研究の計画書であるため、誤字、脱字などを除き、記載内容の変更は不相当となる。そのため記載内容の変更を伴う承認の場合は研究参加について不承認とし、当該施設での調査は行わない。

9.5. 研究計画書の内容変更について

解析中、もしくは解析終了後、追加調査の必要が生じた場合も、診療情報記録のみを用いる場合は、研究計画書の内容変更を行うが、研究グループとしては各施設の倫理審査委員会へは審査依頼は行わず、報告にとどめる。ただし、内容変更について、各施設の倫理審査委員会(または IRB)の審査承認を要するか否かは各施設の取り決めに優先する。

9.5.1. 症例調査票の修正

試験開始後に、記録用紙に必要なデータ項目の欠落や不適切なカテゴリー分類等の不備が判明した場合、「8. 調査項目」で規定した収集データの範囲を超えない限りにおいて、研究代表者と研究事務局の合意の上で症例調査票の修正を行う。研究計画書本文の改訂を要さない記録用紙の修正は研究グループとして研究計画変更としない。症例調査票の修正に関する施設倫理委員会への報告や改訂申請の有無は施設の規定に従う。

10. 研究組織

10.1. 本研究を実施する研究班

本研究は下記の研究班で施行する。研究班を構成する主任・分担研究者、研究協力者が研究者である。

- 厚生労働省 厚生労働科学研究費 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」(H19-臨床試験-一般-009)

主任研究者: 国立成育医療センター 周産期診療部胎児診療科 左合 治彦

10.2. 研究代表者

左合 治彦

国立成育医療センター 周産期診療部胎児診療科

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

TEL: 03-3416-0181 (代)

E-mail: sagou-h@ncchd.go.jp

本研究の責任者。本研究の発案、運営・管理および資金等の作成文書の最終責任を担う。また、プロトコル各章で規定する業務を行う。

10.3. 研究事務局

村越 毅

聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター 周産期科

〒430-8858 静岡県浜松市住吉 2-12-12

TEL: 053-474-2222

E-mail: t_murakoshi@mbg.nifty.com

研究代表者を補助する。プロトコルの作成、調査票の作成、効果・安全性評価委員会への審査依頼書作成、参加施設間の連絡調整と会議時期の設定、総括報告書の作成、試験中に生じたプロトコル解釈上の疑義の調整、等の業務を行う。

10.4. 参加施設

本研究は以下の施設で施行する。以下の施設以外の参加施設の追加を行う場合はプロトコル改訂を行うとともに、追加施設の倫理審査委員会の承認を得る。その他の施設の倫理審査委員会には報告のみとする。ただし施設内規定により倫理審査委員会の審査を必要とする場合はこの限りではない

施設名(医療機関)	科名	主任・分担研究者	研究協力者
国立成育医療センター	胎児診療科	左合 治彦	林 聡
聖隷浜松病院総合周産期母子医療センター	周産期科	村越 毅	石井 桂介
山口大学医学部附属病院	周産母子センター	中田 雅彦	
国立病院機構長良医療センター	産科	高橋 雄一郎	

参加施設の業務は、当該施設の医療機関の長への研究実施の申請、症例選定および症例調査票の作成(記入)・修正とする。尚、必要な場合、症例に対して情報利用についての同意書を得る。

10.5. 他の研究者

新生児期調査方法担当: 国立成育医療センター 周産期診療部新生児科 伊藤 裕司
東京大学大学院医学系研究科小児科 岡 明
国立成育医療センター 周産期診療部新生児科 難波 由貴子

新生児の予後調査に関する評価方法と調査方法を提案する

解析計画作成・解析担当: 東京大学大学院医学系研究科生物統計学 齊藤 真梨
解析計画を作成し、解析を行って研究代表者、研究事務局に解析報告を提出する。

また、結果公表時の解析方法記載、解析結果の校正を行う。

症例調査票データベース作成・管理の支援: 国立成育医療センター 長谷川 裕美

症例調査票作成、データベース作成をおこなう。

調査票の収集・問い合わせについて研究代表者の補助、アドバイスをを行う。

公表時のデータチェック、解析方法の記載などを行う。

11. 研究結果の発表

主たる公表論文は最終解析終了後に英文誌に投稿する。

原則として、研究結果の主たる公表論文の著者は筆頭を研究代表者もしくは研究事務局とし、調査を実施した全施設を症例数の多い順に1施設3人まで著者とする。尚著者数は論文の投稿規定による制限に従う。

すべての共著者は投稿前に論文内容を review し、発表内容に合意した者のみとする。内容に関して議論にても合意が得られない場合、研究代表者はその研究者を共著者に含めないことができる。

学会発表は複数回に及ぶ場合、研究事務局、研究代表者、登録の多い施設の研究責任者中から、持ち回りで発表を行うこととする。発表者は研究代表者が決定する。ただし、学会発表に際しては、発表準備および発表内容について研究事務局が責任をもつ。

12. 略号の定義

AR	Amnio Reduction	羊水吸引除去術
FLP	Fetoscopic Laser Photocoagation	胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術
IVH	Intraventricular Hemorrhage	脳室内出血
MD	Monochorionic Diamniotic	一絨毛膜二羊膜
TTTS	Twin-to-Twin Transfusion Syndrome	双胎間輸血症候群

13. 参考文献

- 1) Saunders NJ, Snijders RJM, Nicolaides KH, et al: Therapeutic amniocentesis in twin-twin transfusion syndrome appearing in the second trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, **166**:820-824, 1992.
- 2) Mari G, Roberts A, Detti L, et al: Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome: Results of the International Amniocentesis Registry. *Am J Obstet Gynecol*, **185**:708-715, 2001.
- 3) De Lia JE, Cruikshank DP, Keye WR: Fetoscopic neodymium:YAG laser occlusion of placental vessels in severe twin-twin transfusion syndrome. *Obstet Gynecol*, **75**:1046-1053, 1990.
- 4) Ville Y, Hyett J, Hecher K, et al: Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med*, **332**:224-227, 1995.
- 5) Hecher K, Plath H, Bregenzler T, et al: Endoscopic laser surgery versus serial amniocentesis in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, **180**:717-724, 1999.
- 6) Quintero RA, Dickinson JE, Morales WJ, et al: Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, **188**:1333-1340, 2003.
- 7) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al: Endoscopic laser surgery versus serial amniorreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* **351**:136-144, 2004.
- 8) Crombleholme TM, Shera D, Lee H, et al: A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol*, **197**:396.e1-e9, 2007.

14. 付表Appendix

・ 症例調査票一式