

施設名 _____ 0,0000 施設登録番号 登録番号

<母体情報>

1. 母生年月日 西暦 年 月 日
2. 分娩予定日 西暦 年 月 日
3. 経産数 回
4. 破水 なし あり
5. 羊膜穿破 なし あり
6. 羊膜剝離 なし あり
7. 頸管長 mm
8. 重篤な合併症 なし あり→(詳細: _____)
9. HIV感染 - +

<胎児情報>

10. Donor US所見
- UA異常 なし 途絶 逆流 US確認日 _____年 _____月 _____日
- DV異常 なし 途絶 逆流
- UV異常 なし 拍動
- Bladder visible invisible

Hydrops: 頭部皮下浮腫 5mm未満 5mm以上

胎児胸水 なし あり

胎児腹水 なし あり

MCA cm/sec

TR なし grade1 grade2

MR なし grade1 grade2

羊水深度 mm

推定体重 g

【TR、MRの定義】
grade1はドブラで逆流波を認めるが、心房面積の30%未満
grade2はドブラで逆流波が心房面積の30%以上

11. Donor 胎児奇形 なし あり→(詳細: _____)

12. Recipient US所見
- UA異常 なし 途絶 逆流 US確認日 _____年 _____月 _____日
- DV異常 なし 途絶 逆流
- UV異常 なし 拍動

Hydrops: 頭部皮下浮腫 5mm未満 5mm以上

胎児胸水 なし あり

胎児腹水 なし あり

MCA cm/sec

TR なし grade1 grade2

MR なし grade1 grade2

羊水深度 mm

推定体重 g

13. Recipient 胎児奇形 なし あり→(詳細: _____)

14. Quintero分類 10 I 20 II 30 III 40 IV

コメント

DC	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
記	query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
入	()	()	()	()	()	()
欄	memo					

施設名 _____ 0,0000 (母)施設登録番号 登録番号

<Donor転帰>

生存 Donor最終生存確認日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

死亡 Donor死亡日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

死亡時期

- 1 流産 ▶ 分娩所見記録/新生児期所見記録/追跡調査(Donor)の提出は不要
- 2 IUFD (FLP後24時間未満)
- 3 IUFD (FLP後24時間以後)
- 4 分娩時死亡
- 5 新生児死亡
- 6 乳児死亡(1歳まで)
- 8 その他(_____)
- 9 不明

死亡の状況

<Recipient転帰>

生存 Recipient最終生存確認日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

死亡 Recipient死亡日 西暦 _____ 年 _____ 月 _____ 日

死亡時期

- 1 流産 ▶ 分娩所見記録/新生児期所見記録/追跡調査(Recipient)の提出は不要
- 2 IUFD (FLP後24時間未満)
- 3 IUFD (FLP後24時間以後)
- 4 分娩時死亡
- 5 新生児死亡
- 6 乳児死亡(1歳まで)
- 8 その他(_____)
- 9 不明

死亡の状況

コメント

DC 記入 欄	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
	query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
	()	()	()	()	memo	

施設名

0,0000

施設登録番号

0,0000

登録番号

0

1. FLP施行日

西暦 年 月 日

2. FLP時妊娠週数

週 日

3. 胎盤位置

1 後 2 前

4. FLP完遂

1 完遂 2 不完遂 → (理由: _____)

5. Sequential法

0 なし 1 あり

(AA→VV→AVDR→AVRDの順に吻合血管を凝固する方法)

6. 術中吻合血管 (複数選択可)

11 AA 22 VV 12 AV

7. 羊水還流

0 なし 1 あり

8. 羊水吸引量+羊水流出血量

ml

9. 人工羊水注入量

ml

<FLP施行中合併症 ~FLP開始から終了まで~ >

10. 子宮壁出血

※羊水混濁をきたす程度のもの

0 なし 1 あり

11. 胎盤血管出血

0 なし 1 あり

12. 破水

0 なし 1 あり

13. その他

0 なし 1 あり (詳細: _____)

コメント

DC
記入
欄

receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
()	()	()	()	()	memo

施設名 _____

0.0000

施設登録番号

0.0000

登録番号

0

IUFD・流産については、追跡調査用紙(転帰)に記載

1.FLP施行後合併症 (FLP終了から分娩開始まで)

腹腔内出血 0□ なし 1□ あり → 発現日 _____年__月__日

腹腔内羊水漏出 0□ なし 1□ あり → 発現日 _____年__月__日

卵膜剥離 0□ なし 1□ あり → 発現日 _____年__月__日

隔膜穿孔 0□ なし 1□ あり → 発現日 _____年__月__日

肺水腫 0□ なし 1□ あり → (0□ 酸素投与のみ 1□ 要挿管管理) → 発現日 _____年__月__日

胎盤早期剥離 0□ なし 1□ あり → 発現日 _____年__月__日

PROM(36週未満) 00□ なし 10□ あり → (11□ 完全 12□ 高位 18□ その他) → 発現日 _____年__月__日

その他 0□ なし 1□ あり → 1.(詳細: _____) 発現日 _____年__月__日
(IUFD・流産を除く)

2.(詳細: _____) 発現日 _____年__月__日

3.(詳細: _____) 発現日 _____年__月__日

4.(詳細: _____) 発現日 _____年__月__日

5.(詳細: _____) 発現日 _____年__月__日

2.FLP再施行 0□ なし 1□ あり → FLP再施行回数 _____回

初回FLP再施行日 西暦 _____年__月__日

詳細

コメント

DC 記入 欄	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
	query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
	()	()	()	()	()	memo

JFG FLP後US所見記録(FLP終了-分娩)

胎児治療TTTS-FLP

このコピーを必ず保管

施設名

0.0000

施設登録番号

0.0000

登録番号

0

FLP翌日から分娩開始までに行った全てのUS検査について、ご記入下さい。

US検査日	年 月 日	年 月 日	年 月 日			
<Donor US所見>						
UA異常	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流			
DV異常	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流			
UV異常	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 拍動	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 拍動	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 拍動			
Bladder	0 <input type="checkbox"/> visible 1 <input type="checkbox"/> invisible	0 <input type="checkbox"/> visible 1 <input type="checkbox"/> invisible	0 <input type="checkbox"/> visible 1 <input type="checkbox"/> invisible			
Hydrops: 頭部皮下浮腫	0 <input type="checkbox"/> 5mm未満 1 <input type="checkbox"/> 5mm以上	0 <input type="checkbox"/> 5mm未満 1 <input type="checkbox"/> 5mm以上	0 <input type="checkbox"/> 5mm未満 1 <input type="checkbox"/> 5mm以上			
胎児胸水	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり			
胎児腹水	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり			
MCA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/sec	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/sec	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/sec			
TR	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2			
MR	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2			
羊水深度	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm			
推定体重	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g			
<Recipient US所見>						
UA異常	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流			
DV異常	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流	00 <input type="checkbox"/> なし 11 <input type="checkbox"/> 途絶 12 <input type="checkbox"/> 逆流			
UV異常	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 拍動	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 拍動	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> 拍動			
Hydrops: 頭部皮下浮腫	0 <input type="checkbox"/> 5mm未満 1 <input type="checkbox"/> 5mm以上	0 <input type="checkbox"/> 5mm未満 1 <input type="checkbox"/> 5mm以上	0 <input type="checkbox"/> 5mm未満 1 <input type="checkbox"/> 5mm以上			
胎児胸水	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり			
胎児腹水	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> あり			
MCA	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/sec	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/sec	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> cm/sec			
TR	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2			
MR	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2	0 <input type="checkbox"/> なし 1 <input type="checkbox"/> grade1 2 <input type="checkbox"/> grade2			
羊水深度	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> mm			
推定体重	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g			
コメント						
<div style="border: 1px dashed black; padding: 5px; width: fit-content; margin-left: auto;"> 【TR, MRの定義】 grade1はドブラで逆流波を認めるが、心房面積の30%未満 grade2はドブラで逆流波が心房面積の30%以上 </div>						
DC 記入 欄	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
	query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
	()	()	()	()	()	()
	memo					

施設名 _____ 0.0000 施設登録番号 登録番号

<Donor新生児期合併症>

1. 中枢神経 なし あり 該当するもの全てにチェック IVH(I) IVH(II) IVH(III) IVH(IV)
 PVL
 その他(詳細: _____)

2. 心臓・循環...大動脈狭窄など なし あり 該当するもの全てにチェック 嚴重な管理を要する心不全
 その他(詳細: _____)

3. 人工呼吸器管理(=挿管) なし あり(挿管を一度以上行った場合)

4. その他の合併症 なし あり 1.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日
 ...消化管穿孔など
 2.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日
 3.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日
 4.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日
 5.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日

5. 初回退院日 西暦 年 月 日

<Recipient新生児期合併症>

6. 中枢神経 なし あり 該当するもの全てにチェック IVH(I) IVH(II) IVH(III) IVH(IV)
 PVL
 その他(詳細: _____)

7. 心臓・循環...大動脈狭窄など なし あり 該当するもの全てにチェック 嚴重な管理を要する心不全
 その他(詳細: _____)

8. 人工呼吸器管理(=挿管) なし あり(挿管を一度以上行った場合)

9. その他の合併症 なし あり 1.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日
 ...消化管穿孔など
 2.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日
 3.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日
 4.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日
 5.(詳細: _____) 発現日 _____ 年 月 日

10. 初回退院日 西暦 年 月 日

コメント

DC	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
記	query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
入	()	()	()	()	memo	
欄						

施設名 _____ 0.0000

(母)施設登録番号

登録番号

<4-6ヶ月ごろ身体所見 (修正)>

身体所見観察日 _____ 年 月 日

Donor身長 cm

Donor体重 . kg

Donor顎定 0 なし 1 あり

<1歳半ごろ身体所見 (修正)>

身体所見観察日 _____ 年 月 日

Donor身長 cm

Donor体重 . kg

<1歳半ごろ発達所見>

- Donor運動
- 1 独りで座れない
 - 2 独りで座れるが、立位がとれない
 - 3 立位がとれるが2歩までしか歩けない
 - 4 3歩以上独歩

Donor有意語 0 なし 1 1~2つあり 2 3つ以上あり

<3歳ごろ身体所見>

身体所見観察日 _____ 年 月 日

Donor身長 cm

Donor体重 . kg

<3歳ごろ発達所見>

- Donor運動
- 1 独りで座れない
 - 2 独りで座れるが、歩けない
 - 3 歩行可能(麻痺あり) ▶ 歩行時装具使用 0 なし 1 あり
 - 4 歩行可能

Donor言語-発語 0 話せない 1 単語レベルの発語 2 話せる

該当する場合はチェック 質問に対して回答せず、自分本意に話す

Donor社会性

*該当する項目すべてにチェック

- 目が合いにくい 過度に自分本意に行動し指示が通りにくい
- 問題なし その他の問題()

Donorその他特記すべき所見 0 なし 1 あり → (詳細:)

コメント

DC 記 入 欄	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
	query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
	()	()	()	()	()	memo

施設名 _____ 0.0000 (母)施設登録番号 登録番号

<4-6ヶ月ごろ身体所見 (修正)>

身体所見観察日 _____ 年 月 日

Recipient身長 cm

Recipient体重 kg

Recipient頸定 0 なし 1 あり

<1歳半ごろ身体所見 (修正)>

身体所見観察日 _____ 年 月 日

Recipient身長 cm

Recipient体重 kg

<1歳半ごろ発達所見 (修正)>

- Recipient運動
- 1 独りで座れない
 - 2 独りで座れるが、立位がとれない
 - 3 立位がとれるが2歩までしか歩けない
 - 4 3歩以上独歩

Recipient有意語 0 なし 1 1~2つあり 2 3つ以上あり

<3歳ごろ身体所見>

身体所見観察日 _____ 年 月 日

Recipient身長 cm

Recipient体重 kg

<3歳ごろ発達所見>

- Recipient運動
- 1 独りで座れない
 - 2 独りで座れるが、歩けない
 - 3 歩行可能(麻痺あり) ▶ 歩行時装具使用 0 なし 1 あり
 - 4 歩行可能

Recipient言語-発語 0 話せない 1 単語レベルの発語 2 話せる

該当する場合はチェック 質問に対して回答せず、自分本意に話す

Recipient社会性

*該当する項目すべてにチェック

- 目が合いにくい
- 過度に自分本意に行動し指示が通りにくい
- 問題なし
- その他の問題()

Recipientその他特記すべき所見 0 なし 1 あり → (詳細:)

コメント

DC 記 入 欄	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
	query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
	()	()	()	()	()	memo

施設名 _____ 0.0000 (母)施設登録番号 登録番号

下記CRF(9種類)の記入者氏名を記載

記入者氏名(自署)	記入日(西暦)	年	月	日
-----------	---------	---	---	---

※ 記入者が上記と異なる用紙がある場合は、その用紙名の横に記入者氏名(自署)と記入日を記載

- ・ 治療前報告(背景)

- ・ 追跡調査(転帰)

- ・ FLP所見記録

- ・ FLP施行後記録(FLP終了-分娩)

- ・ FLP後US所見記録(FLP後-分娩)

- ・ 分娩所見記録(22週以降の娩出)

- ・ 申請時期所見(分娩後-初回退院)

- ・ 追跡調査(Donor)

- ・ 追跡調査(Recipient)

上記CRF(9種類)の記載内容を確認

(主任研究者・分担研究者・研究協力者がCRFを記入した場合は、この欄記載不要→記入者欄のみでOK)

主任研究者・分担研究者・研究協力者氏名(自署)	確認日(西暦)	年	月	日
-------------------------	---------	---	---	---

DC 記入 欄	receive1()	check1()	check2()	input1()	input2()	confirm1()
	query1()	receive2()	check3()	input3()	confirm2()	fix()
	()	()	()	()	()	()

memo

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

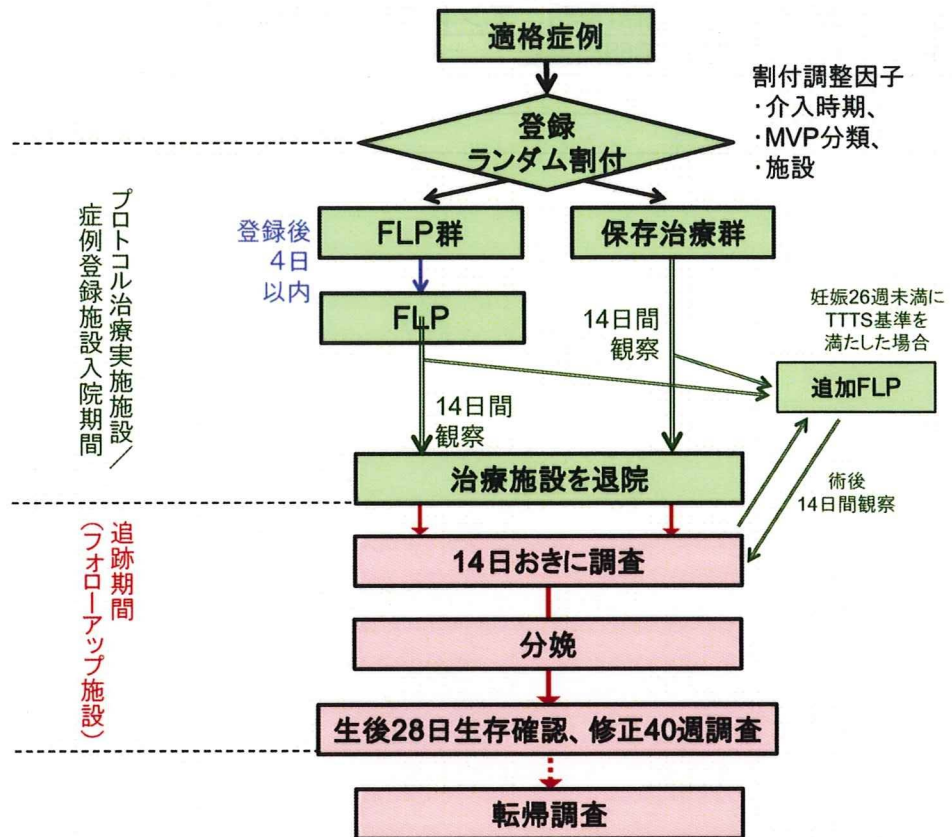
E-mail： hayashi-s@ncchd.go.jp

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-hydraminos (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 hydraminos (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: 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

20.1.	プロトコルの遵守	43
20.2.	プロトコルからの逸脱	43
20.3.	プロトコルの変更	44
21.	研究組織	45
21.1.	本試験を実施する研究班	45
21.2.	本試験を支援する組織・研究班	45
21.3.	研究代表者	45
21.4.	研究事務局	45
21.5.	研究グループ	46
21.6.	研究参加施設	46
21.7.	効果安全性評価委員会	47
21.8.	委託業務	47
22.	略号の定義	48
23.	参考文献	49

1. 背景

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

1.1.1. 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おり、解決されるべき課題の一つにハイリスク妊娠への対応が挙げられる。なかでも不妊治療の普及に伴い急増する多胎妊娠の管理がハイリスク妊娠の大きな課題の一つである。多胎妊娠の多くは双胎妊娠であり、双胎妊娠には二絨毛膜二羊膜 (Dichorionic diamniotic ; DD) 双胎と一絨毛膜二羊膜 (Monochorionic diamniotic ; MD) 双胎があるが、MD 双胎は DD 双胎と比較し、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、予後の改善が重要課題である。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。そのため TAFD 症例は未だ予後不良な経過をたどることが多く、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。

1.1.2. 病態と予後

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。胎盤吻合血管により双胎間に急性あるいは慢性に血流不均衡がひきおこされると TAFD を生じることがあり、TAFD の最重症型が TTTS と考えられる。

現在 TTTS の診断基準は供血児の羊水過少 (羊水最大深度 2 cm 以下) と受血児の羊水過多 (羊水最大深度 8 cm 以上) とされているが、TAFD 症例は胎盤吻合血管を介した慢性的な血流不均衡により両児間の羊水量不均衡を生じた状態であり、TTTS と病態は類似しているがその診断基準を満たさず、TTTS の前段階と考えることもできる。しかし TAFD の概念は新しく、その臨床経過についてまとまった研究はほとんどないのが現状である。Huber らの研究²⁾では、TAFD 症例 83 例のうち、TTTS に進行し FLP が必要となった症例は 10 例 (12%) であった。また TTTS に進行しなかった 73 例、146 児の予後は、15 児が子宮内胎児死亡 (10%)、6 児が新生児死亡 (4%) であったと報告している。また林らによる 84 例の TAFD 症例を対象とした後方視的予後調査³⁾では、48 例 (57%) が TTTS に進行し、そのうち 13 例 (27%) が FLP の適応外とされる 26 週以降の進行例であった。また TTTS に進行しなかった 36 例 72 児のうち神経学的後遺症なく生存した児は 53 児 (74%) であった。また TAFD 症例において供血児もしくは受血児のどちらかに臍帯動脈もしくは臍帯静脈管の血流異常を認めた 51 症例では、その臨床経過はさらに不良であり、51 例中 31 例 (61%) が TTTS に進行し、9 例 (29%) が 26 週以降の進行例であった。TTTS に進行しなかった 20 例 40 児のうち神経学的後遺症なく生存した児は 20 児 (50%) と、TTTS に進行しない症例でも決して予後が良好とはいえない結果であった。このように TAFD は TTTS に類似した病態であるが、TTTS と比較し重症度が捉えにくく、臨床経過も TTTS に進行するものから TTTS に進行しないものまでさまざまである。またその進行は慢性的であり、TTTS に進行して

も妊娠 26 週以降の症例に対しては FLP の適応外とされるため、従来の管理方法で対応せざるを得ないのが現状である。TTTS の予後が不良であることはすでに知られているとおりである。

1.1.3. TAFD 症例に対する治療の現状

現在、TAFD 症例では保存的に経過観察をするのみであり、有効な治療法がない。

TAFD の最重症例と考えられる 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 が導入されて以来⁴⁾、欧州において積極的な取り組みがなされ⁵⁾、良好な成績が報告されるようになり⁶⁾⁷⁾⁸⁾、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。

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、現在 TAFD 症例に対して保存的治療による管理がなされているのが現状である。また林らの報告³⁾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、妊娠 26 週以降の TTTS 進行症例も現在の FLP の適応にならない。その理由は、26 週以降では新生児管理が可能な時期とされることと、胎盤表面の吻合血管が太くなり凝固が困難とされることである。したがって妊娠 26 週以降の TTTS 進行例では、保存的に在胎週数の延長を図り、困難な場合には分娩を選択せざるを得ないのが現状であり、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併発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。(表 1.1)

表 1.1. TAFD 全体の予後 (donor または recipient の、UA、DV いずれかに血流異常あり、羊水分類なし: OB/P、OB/PB、O/PB の全てを含む)

	TAFD(n = 42 x 2 児)		
	神経合併症なく生存	神経合併症あり生存	死亡
TTTS ならず	20 (50%)	4 (10%)	16 (40%)
26w 未満 TTTS+FLP	31 (82%)	1 (3%)	6 (16%)
26w 未満 TTTS+FLP なし	2 (33%)	0 (0%)	4 (67%)
26w 以降 TTTS+FLP なし	6 (33%)	4 (22%)	8 (45%)

1.2. FLP の有効性・安全性

FLP は TTTS に対する治療法として考案されたものであるが、世界で最初に行われた FLP は 1990 年に De Lia らにより 3 例の TTTS 症例に対して行われた⁴⁾。その後、FLP の有効性に関するレトロスペクティブな研究が報告され^{5) 6) 7)}、2004 年には Eurofetus による FLP 72 例と羊水除去術 (amnioreduction: AR) 70 例のランダム化比較試験が報告された⁸⁾。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 が優ることが示され、妊娠 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となった。(表 2.1)

FLP の安全性に関し、Hecher らは FLP 73 例中、子宮壁からの出血 2 例、胎盤血管からの出血