

0. 概要

0.1. 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; TAS、シャント術)の有効性及び安全性を検討する。有効性評価としてシャント術により期待される直接効果(水腫症の改善、胎児の肺低形成予防、妊娠期間の延長)の検討も行う。

試験タイプ: 多施設共同有効性・安全性試験

primary endpoint: 児が出生後 28 日間以上生存した割合

0.2. 対象

- 1) 妊娠 18 週 0 日から妊娠 33 週 6 日
- 2) 16 歳以上 45 歳未満
- 3) 単胎である
- 4) 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
 - ① 片側または両側の大量胸水
 - ② 以下のいずれの項目も確認できない
 - 以下を除く形態異常: 肺分画症、口唇口蓋裂、指趾の奇形
 - 200/分以上の頻脈
 - 60/分以下の徐脈
 - 頭蓋内石灰化
 - 胎児貧血を示唆する、中大脳動脈最大血流速度の上昇
- 5) 胎児胸水穿刺吸引後 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来した既往がある
- 6) TC 療法以外に胎児胸水に対する前治療はない
- 7) 間接クームス陰性である
- 8) 胎児に関して、Down 症以外の染色体異常と診断されてない。診断に染色体検査は必須ではない
- 9) Mirror 症候群ではない
- 10) 妊娠高血圧症候群ではない
- 11) 性器出血がない
- 12) 破水していない
- 13) 子宮頸管長が 10mm 以上である
- 14) 試験参加について被験者本人と配偶者から文書で同意が得られている

0.3. 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」

胎児胸水が片側の場合は片側に、両側の場合は両側それぞれに、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。シャント術後に胎児胸水減少がみられた場合は胎児胸水に対する追加治療は行わず標準的な妊娠分娩管理(経過観察)をする。シャント術後、胸水増加もしくは減少しない、胸水減少はみられたが再貯留した場合、追加でシャント術を行う。チューブ留置失敗も含め、シャント術は片側につき 2 回(両側では 2×2 回)まで追加できる。

0.4. 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、総研究期間 2.5 年

0.5. 問い合わせ先

適格規準、治療変更規準など、臨床的判断を要するもの: 研究代表者・研究事務局(表紙、16.4.)

登録手順、記録用紙(CRF)記入など: 国立成育医療センター臨床研究センター データセンター(16.8.)

研究者などの登録、有害事象報告の手続き: 同 臨床研究センター オペレーションセンター(16.8.)

試験情報ウェブ・サイト: <http://www.ncchd.go.jp/cct/>

目次

0.	概要	2
0.1.	目的.....	2
0.2.	対象.....	2
0.3.	治療.....	2
0.4.	予定登録数と研究期間.....	2
0.5.	問い合わせ先.....	2
1.	目的	6
2.	背景と試験計画の根拠	7
2.1.	対象.....	7
2.2.	対象に対する標準治療.....	7
2.3.	転帰.....	9
2.4.	予後因子/予測因子.....	9
2.5.	シャント術関連有害事象.....	10
2.6.	対象集団選択の根拠.....	10
2.7.	治療計画設定の根拠.....	12
2.8.	試験デザイン.....	15
2.9.	試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約.....	19
2.10.	本試験の意義.....	19
3.	本試験で用いる規準・定義	20
3.1.	用語の定義.....	20
3.2.	試験に関連する機関・組織・施設・人の名称に関する定義.....	20
4.	選択規準	21
4.1.	適格規準(組み入れ規準).....	21
4.2.	除外規準.....	21
5.	登録・割付	22
5.1.	登録.....	22
5.2.	割付.....	23
6.	治療計画と治療変更規準	24
6.1.	プロトコール治療.....	24
6.2.	プロトコール治療中止・完了規準.....	25
6.3.	プロトコール治療中の治療変更関連の規準.....	26
6.4.	併用療法・支持療法.....	27
6.5.	後治療.....	28
7.	医療機器情報と予期される有害反応	29
7.1.	医療機器.....	29
7.2.	予期される有害反応.....	29
7.3.	有害事象(ADVERSE EVENT: AE)/有害反応(ADVERSE REACTION: AR)の評価.....	31
7.4.	有害事象と治療との因果関係および死亡の場合の有害事象との因果関係.....	31
8.	評価項目・臨床検査・評価スケジュール	33
8.1.	治療前評価項目.....	33
8.2.	治療期間中の安全性評価.....	33

8.3.	治療期間中の有効性評価	35
8.4.	治療終了後の安全性評価	35
8.5.	治療中止後、妊娠中の有効性評価	36
8.6.	治療中止し分娩後、もしくは、治療完了後の有効性評価	36
8.7.	後治療に関する項目	36
8.8.	スタディカレンダー	37
9.	データ収集	39
9.1.	記録用紙(CASE REPORT FORM:CRF)	39
10.	有害事象の報告	40
10.1.	発現通知、報告義務のある有害事象	40
10.2.	施設研究責任者の報告義務と報告手順	41
10.3.	研究代表者/研究事務局の責務	41
10.4.	オペレーションセンター・データセンターの責務	42
10.5.	効果・安全性評価委員会での検討	42
11.	効果判定とエンドポイントの定義	43
11.1.	効果判定するための測定法や指標についての定義	43
11.2.	シャント効果判定(RESPONSE EVALUATION CRITERIA FOR SHUNTING)	43
11.3.	解析対象集団の定義	44
11.4.	エンドポイントの定義	45
12.	統計的事項	48
12.1.	主たる解析と判断規準	48
12.2.	中間解析と試験の早期中止	48
12.3.	SECONDARY ENDPOINTS の解析	48
12.4.	最終解析	49
13.	倫理的事項	50
13.1.	被験者の保護	50
13.2.	インフォームドコンセント	50
13.3.	プライバシーの保護と被験者識別	51
13.4.	プロトコルの遵守	51
13.5.	施設の倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認	51
13.6.	プロトコルの内容変更について	52
14.	モニタリングと監査	53
14.1.	モニタリング	53
14.2.	施設訪問監査	54
15.	特記事項	55
15.1.	シャント効果判定(RESPONSE EVALUATION CRITERIA FOR SHUNTING)の施設外校閲	55
15.2.	「臨床的な使用確認試験」として施行することに関連する事項	55
16.	研究組織	56
16.1.	本試験を実施する研究班	56
16.2.	本試験を支援する組織・研究班	56
16.3.	研究代表者	56
16.4.	研究事務局	56
16.5.	参加施設	56

16.6.	本試験の研究グループ	57
16.7.	臨床試験審査委員会	57
16.8.	効果・安全性評価委員会	57
16.9.	監査委員会	58
16.10.	データセンター／オペレーションセンター	58
16.11.	国立成育医療センター臨床研究センター運営委員会	58
17.	研究結果の発表	59
18.	略号の定義.....	60
19.	参考文献.....	61
20.	付表 APPENDIX.....	63

1. 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; TAS、シャント術)の有効性及び安全性を検討する。有効性評価としてシャント術により期待される直接効果(水腫症の改善、胎児の肺低形成予防、妊娠期間の延長)の検討も行う。

試験タイプ: 多施設共同有効性・安全性試験

primary endpoint: 児が出生後 28 日間以上生存した割合

secondary endpoints:

(有効性評価項目)

術翌日にドレナージ効果がみられた割合

1 回のシャント術によって胎児水腫徴候が軽減した割合

プロトコール治療によって胎児水腫徴候が軽減した割合

生後 24 時間以内にカテコラミンの継続投与を開始した割合

生産児が呼吸器不要となる期間

プロトコール治療の奏効割合

治療完了割合

分娩週数(35 週以降に分娩できた割合、分娩週数中央値)

分娩様式

児生存期間

生後入院期間

生後胸水貯留期間

(安全性評価項目)

児あたりのシャント術施行回数

シャント術中断の割合

カテーテルトラブルの割合

シャント術施行後 1 週間以内の娩出割合

有害事象発生割合

重篤な有害事象発生割合

2. 背景と試験計画の根拠

2.1. 対象

2.1.1. はじめに

少子化問題は、医療のみならず日本社会の緊急課題である。周産期医療の充実、すなわち妊娠、出産、新生児すべての段階の医療技術の開発は解決策の1つとして期待されている。一方、技術革新により可能となった生殖医療、出生前診断、未熟児医療では医療倫理・経済的上の適正化が問われてもいる。正常な新生児発達を望める低侵襲な胎児治療の開発は、医療経済上も効率的であり、これらの問題に対して厚生行政上重要な位置を占める。

胎児期に診断可能な異常の多くは、出生後の適切な内科的・外科的治療により対応可能であるため、胎児治療の対象は限られる。現在は、胎児死亡する疾患、出生後の治療では手遅れとなり生存が望めない疾患や極めて重大な障害を残す疾患を治療対象としている。胎児胸水はその一つであり、治療法には、既に世界中で実施されている胎児胸腔—羊水腔シャント術(Thoraco-Amniotic Shunting; TAS、シャント術)がある。本邦でも、従来、高度先進医療として厚生労働省に認定されてきたが(平成20年1月現在「時限的先進医療」)、治療に使用するシャントカテーテルが医療機器としての承認を得ていないこと、治療法の有効性と安全性の評価が一般化(保険導入)には不十分であることから、適切な臨床研究が求められてきた。

2.1.2. 胎児胸水の病態と予後

胎児胸水は12,000の妊娠に1の割合で生じるとされる¹⁾。胎児胸水は胎児の胸腔内に液体の貯留する状態の総称で、さまざまな疾患で生じる。片側の場合も、両側の場合も含む。また胸水に加えて皮下浮腫または腹水が存在する場合は胎児水腫と呼ばれる。

胎児胸腔に大量に長期間貯留すると、下大静脈や心臓の圧迫からうっ血性心不全が、肺の圧迫から肺低形成が、縦隔圧排により羊水過多が生じることになる。子宮内胎児死亡、早産、新生児死亡を来しやすく、きわめてリスクが高い。心不全が進行し胎児水腫に至った場合の胎児・新生児死亡率は52-75%とされる¹⁾。また、早産となった場合、35週未満では新生児死亡率は70%にのぼる¹⁾。子宮内胎児死亡の原因の多くは、うっ血性心不全による循環不全であり、新生児死亡の原因の多くは、肺低形成による呼吸不全である。

臨床経過は一律ではなく、自然寛解もみられる(22%との報告もある²⁾)一方で、中等度の胸水から急に高度な胸水となり、胎児水腫に進展、死亡する例もある。自然寛解例は、胎児水腫がなく、片側性胸水であることが多いといわれているが、現時点で臨床経過を正確に予測する予後因子やモデルは存在しない。

胎児胸水の大分類と基本対応、本試験の対象

胎児胸水は原因により原発性と続発性に分けられる。原発性とは胸水以外に異常を認めないもので、先天性乳糜胸による。続発性とは他の疾患の一部分症として胸水がみられる場合で、心疾患、血液疾患、感染症、染色体異常、肺嚢胞性疾患などがある。対応は原因によって異なる。続発性の場合、基礎疾患によって生じた心不全の部分症であるため、胸水への対症的な治療のみでは不十分で、基礎疾患に対する治療が必要である。一方、原発性胸水の場合、心不全は胸水貯留の進行の結果生じるため胸水貯留への対症療法が心不全の治療となり、かつ胎児肺の発達阻害を防ぎ、出生後の呼吸機能を確保する有効な治療手段となり得る。このため、原発性胎児胸水例に対して、胸水による胸腔内臓器圧排の解除を目的とした介入が胎児治療として検討されるようになった。また、続発性の中でも胸腔内に限局した異常による胸水は、同様な理由で介入が試みられている。

胎児治療は母体を介して子宮内の胎児に医療介入を行うという特殊性から、可能な限り少ない侵襲の下、確実な効果を得ることが倫理的にも医学的にも求められる。本研究では、論理的に効果が十分期待できる、原発性胸水および胸腔内に限局した異常による続発性胸水を対象に、比較的安定した介入法の評価を行うことを目的とした。

2.2. 対象に対する標準治療

胸水による圧排解除に対して、歴史的には母体表面から穿刺により胎児胸水を吸引して除くことがまず試みられた。胎児胸水穿刺除去術(胸腔穿刺術、thoracocentesis:TC療法)と呼称される。これは超音波ガイド下に20-21Gの針で母体腹壁から子宮内の胎児胸腔内へ穿刺し胸水を吸引する方法で、穿刺針が細いため1回の穿刺による侵襲は低く、現在も有用な方法とされるものである。

胸腔穿刺術(TC療法)の有効性

1-2 回施行することで軽快する症例もあるが、7日以内に再貯留することが多く、通常は多数回の施行が必要となる。したがって、TC療法とは繰り返し(repetitive)施行とほぼ同義である(以後繰り返し施行をTC療法とする)。Aubard et al.²は1990年代後半にTC療法についてmetanalysisを報告している²。17-37週の胎児胸水29例を対象として胸水吸引を行なった結果、13例(45%)が胸水の増量により、出生前あるいは出生後死亡となっている。生存例については7例(24%)で胸水は消失し、9例(31%)で胸水が再貯留していた。胎児水腫の有無による児の生存率は、胎児水腫例では10%で、胎児水腫のない症例では60%と報告している。また最近Rusticoら³が過去の文献報告例35例をまとめ総説を記しており、妊娠中絶となった3例を除いた32例の成績として、胎児死亡あるいは新生児死亡例が11例(31%)で、生存例は21例(60%)であった。また胎児水腫症例の生存例は11例(50%)と不良であった。

以上より、妊娠管理のみ(自然経過)の場合と比して10~20%の周産期死亡割合の減少効果がある治療と位置づけられる。

胎児胸腔—羊水腔シャント術の開発経緯

一方、TC療法で要する頻回施行は、手技に伴う母体の苦痛や穿刺の刺激や感染による破水や切迫早産のリスクの上昇が避けられない。そこで頻回施行による有害事象発生リスクの最小化と穿刺吸引効果の持続を目的に胎児胸腔—羊水腔シャント術が1986年にSeedsらによって初めて報告された⁴。これは超音波ガイド下に胎児の胸腔と羊水腔を結ぶカテーテルを留置して、胎児胸水を羊水腔中に持続的にドレナージュしようという方法である。以来、国際的な専門医らの交流などにより、カテーテルの開発、技術の安定化が図られると同時に、シャント術の治療例の蓄積^{2, 5}(Nicolaidis1990; Aubard1998)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いう専門医のコンセンサスが形成されてきた。胎児胸水報告例を解析した最近の報告³(Rustico2007)では、胎児治療を行わなかった場合の生存率は59%で、胎児水腫を伴う場合は35%であった。TC療法を施行した場合の生存率は60%で、胎児水腫を伴う場合は50%であった。胸腔—羊水腔シャント術を施行した場合の生存率は全体で66%、胎児水腫を伴う場合は62%と治療を行わなかった場合やTC療法に比較して良好であった。

比較試験の報告はないものの、現在では、胸水穿刺では再貯留してしまい頻回のTC療法が必要となる例および胎児水腫など胎児心不全例や、胎児心不全に進行する可能性が高く、すでに重症と考えられる例(以後、これらを「重症胎児胸水」と呼ぶ)に対して、世界的に標準治療と見なされている。ただ臨床試験など精度の高い有用性評価が存在しないことが問題であり、標準治療としてのエビデンス形成が必須となっている。また、本邦においてはさらに2つの問題がある。

1. 調査報告としても、ケースシリーズを超える治療評価が本邦には存在しない。
2. シャント用のカテーテルは胎児胸壁を境にして持続留置できるように、両端が脱落防止用にバスケット様形態をしている。これをバスケットカテーテルと呼んでおり日本ではこれが用いられている。日本独自の規格であるため欧米のエビデンスを外挿するにおいては一定の不確定性を残す。

以上より、世界的な要請、本邦の事情を考慮し、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安全性と有用性を確認するために試験設定での研究実施を計画した。

なお、胎児胸水へのその他の治療法としては、貯留した胸水を排除するのではなく、貯留しないように治癒を目的に行われる胸腔内癒着促進術(Pleurodesis)がある。胎児胸腔内へOK-432などの癒着促進薬剤もしくは母体末梢血液を注入し、臓器側胸膜と壁側胸膜を癒着させて治療を行うものである。ただ症例報告はあるが、多数例の報告はなく治療効果は不確かで、治療法として一般には認められていない。Pleurodesisに関する報告を以下に要約する。また胸腔—羊水腔シャント術、TC療法、Pleurodesisの成績について表にまとめる。

Pleurodesisに関するエビデンス

Tanemuraら⁶、Okawaら⁷が成人症例の臨床経験に基づき、胎児胸水症例にOK-432を使用した胎児治療を報告したのが最初である。以後現在までOK-432を用いた治療評価は行われておらず、総数9例の症例報告にとどまる⁸⁻¹¹。1例にOK-432による胎児治療の8週間後に母体死亡となった症例の報告がされている⁸。OK-432との因果関係は明らかではないが、治療開発上、リスクとして考慮する必要性を示唆する。

その他のPleurodesisによる治療として、母体末梢血液の胎児胸腔内注入し、胸水減少効果を認めて生児を得た1症例の報告がある³。

表 2-1 胸腔穿刺術あるいはPleurodesisによる胎児胸水に対する治療成績

	胎児水腫症例	胎児水腫の無い症例	合計
シャント術	125 例	33 例	158 例
妊娠中絶	4 (3%)	3 (9%)	3 (9%)
子宮内胎児死亡	20 (16%)	—	1 (3%)
新生児死亡	24 (19%)	3 (9%)	10 (28%)
生存	77 (62%)	27 (82%)	21 (66%)
TC 療法	22 例	13 例	35 例
妊娠中絶	3 (14%)	—	3 (9%)
子宮内胎児死亡	1 (4%)	—	1 (3%)
新生児死亡	7 (32%)	3 (23%)	10 (28%)
生存	11 (50%)	10 (77%)	21 (60%)
Pleurodesis	6 例	4 例	10 例
妊娠中絶	—	—	—
子宮内胎児死亡	2	—	2 (20%)
新生児死亡	1	1	2 (20%)
生存	3	3	6 (60%)

文献9)から改変

2.3. 転帰

病態が進行すると原因は 2.1.2 のとおり、心不全から胎児死亡、また心不全、肺低形成による呼吸不全から新生児死亡に至る。また早産となった場合は、児の未熟性により、呼吸不全、脳神経障害、未熟児網膜症などを発症することがある。娩出に至った例では多くの場合胸水貯留が持続するため、引き続きドレナージが必要となるが、基礎疾患がないこともあり、自然軽快することが一般である。一部胸水貯留が長期化する例にはステロイドなどの薬物治療やOK-432 によるpleurodesisが必要となる場合もあるが、やはり自然軽快し、多くの場合ほとんど後遺症を残さない。Nicolaidisの報告でも 29 生存例(43 例中)全例が乳児期に至っても呼吸障害を含め重大な合併症がないとしている⁵。肺分画症の場合も、外科手術は早晚必要になっても、ほとんど同様で、呼吸障害も残らない。ただし昨今の新生児管理技術の改善ともなっており、呼吸器管理が必要な児が生存する可能性が出現したため、未熟性による合併症や人工呼吸器管理が必要な呼吸障害を伴った生存も転帰として考えられる。以上より、本試験では治療評価に必要な十分な転帰情報として、試験期間中の生存/死亡と死亡理由、有害事象に関する調査の中での短期合併症、人工呼吸器の使用の有無および生後の胸水貯留の有無と介入を対象とした。

2.4. 予後因子/予測因子

胎児胸水全体を対象とした、治療後の状態も含めた予後因子については、シャント術開発早期に少数例でNicolaidisらが検討し、合併奇形(横隔膜ヘルニアなど)、両側>片側貯留、シャント増設後 1-3 週間に改善しない胎児水腫(かつ/または羊水過多症)の3因子と報告している。本邦では宮下が2004年に12例での症例検討で娩出時期との生存と強い関係があるとしている以外にはなく、世界的にも文献レビュー¹²⁾やガイドライン(NICE(2006))で予後についての記載がみられるのみで確立した予後因子はない。しかし、これまでの症例検討を含む報告と²、病態を考慮すると、本試験の対象である重症胎児胸水(穿刺後再貯留例および胎児水腫)が胎児胸水における生命予後に及ぼす影響は大きい。また、本試験対象に限った場合、片側性か両側性か、がこれまでの報告にも共通したものであり、重要と思われる。なお分娩時週数も予後と関連することが知られているが¹²、治療前情報でないため予測因子とはなり得ない。

本試験では片側胸水、両側胸水の別の他、探索的に予後不良因子の検討が可能ないように以下の因子を治療前情報としての調査対象とする(8.1 参照)。

治療前の母体背景として、妊娠状態に関するもの(経産回数、診断時妊娠週数、内診所見、頸管長、尿タンパク、尿糖など)、母体合併症(心不全、腎不全、呼吸器障害など)、および胎児背景として、胎盤位置、胎児推定体重、胸水に関わるもの(貯留胸水量の超音波計測所見、胸水性状など)、胎児循環所見(血流ドプラ所見など)、胎児肺所見(肺の超音波計測所見)。

2.5. シヤント術関連有害事象

ここでは、シヤント術に関連する有害事象を詳記することで、シヤント術のリスクを明らかにし、試験中の調査項目および有害事象報告の必要性の判断を容易にすることを目的として記載する。また、14.1.2.の有害事象の許容範囲の設定は以下を根拠とする。

胎児胸腔-羊水腔シヤント術の合併症は術中に生じるものと術後のものに分かれる。シヤント術中の合併症としては挿入時の損傷がある。Sepulveda¹³の報告には、13 例中 1 例で、穿刺により胎児胸壁が損傷し外傷性の血胸を生じたとある。他にもWilson¹⁴は、19 例中 1 例に妊娠 23 週でシヤント挿入の際、血管損傷による出血がみられ、それに起因すると思われる妊娠 27 週の胎児死亡を報告している。Smith¹⁵の報告にも胎児出血による胎児死亡が 21 例中 1 人みられる。以上から胸壁損傷による臨床的に問題となる出血は 5%前後の頻度で発生する可能性を示唆している。その他の有害事象報告はみられず、実地臨床上前問題となるものはあまりないが、母体の腹壁からの出血、鎮静・麻酔などに関連する有害事象が考えられる。胎児出血を含め、これらについては術中の有無について確認する(8.3.1.)。

合併症の多くはシヤント術後に起こる。上記Smith¹⁵の報告では、21 例中シヤント術後の胎児死亡が 1 例あり、出血が原因ではなく、常位胎盤早期剥離が原因であったとしている。この例は、妊娠 30 週に経胎盤的にシヤントを挿入したところ胎児徐脈が起こり、緊急帝王切開をしたが新生児死亡となった例であった。またPicone¹⁶の 54 例の報告では、因果関係ははっきりしないが、シヤント挿入後 1 週間で絨毛膜羊膜炎、前期破水を起こし、出生児が呼吸不全で死亡している 1 例があった。Adzick¹⁷の報告では、先天性肺嚢胞性腺腫様奇形(CCAM)に嚢胞羊水腔シヤントを留置した 6 例中 1 例で、術後 4 日目で破水し胎児死亡となった。感染、前期破水、流早産、胎児死亡(常位胎盤早期剥離など産科合併症による)などとまとめられる。胎児死亡とは関係のない早産(37 週未満の分娩)はよく見られる有害事象である²。感染、流早産は術後必ず評価する安全性項目に設定する。また常位胎盤早期剥離などはハイリスク妊娠で発生しやすいので、これらの産科合併症が発生しやすいハイリスク妊娠でないことについては適格規準で必要な水準の設定をしている。またCCAMは本試験の対象外とすることで安全性の確保とした。

また、術後の稀な合併症として、低タンパク血症、羊水塞栓症が挙げられる。前者の報告はあり、後者の報告はない。前者については報告があるが、胎児血中タンパクが把握できないことやその意義が不明であり評価項目としない。後者は理論的には起こりうる致死的な有害事象である。未知の重篤な有害事象同様に発現通知対象とし、通常の CRF 記載項目とはしない。

カテーテルトラブル

シヤントカテーテルの羊水腔内もしくは胎児鏡腔内への脱落やカテーテル閉塞を総称したものである。カテーテルトラブルは非常に頻度が高く、この治療で最も問題となるデメリットといえる。このうち、カテーテル閉塞は直接内腔を調べない限り診断不能である。カテーテル挿入後も胸水の減少がみられない場合は、カテーテル閉塞によるのか、カテーテルは開通しているがシヤント術が有効でない病態なのかの判断ができない。実地臨床ではカテーテル閉塞も無効例としてシヤント術の有用性を考えているが、単なる閉塞で治療中止とした場合に失われる治療メリットを勘案し、本試験では胸水再貯留が見られた場合も 2.7 で定める施行回数内はカテーテル閉塞であると考え、規定回数を超える場合は胸水再貯留の原因によらず治療無効と考えることにした。

シヤントカテーテルの脱落は 13 例中 3 例(23%)との報告がみられる¹³。この 3 例ではシヤントカテーテルが胎児胸腔内に脱落し、出生後も特に除去せずに経過を観察しており、フォローアップ中の無症状であることも報告している。国立成育医療センターでも 12 例中 3 例に認められている。このうち胸腔内脱落は 1 例であり、肺分画症の手術時に抜去した。またPicone¹⁶の報告では、54 例中 1 例に両側に入れたカテーテルがいずれも脱落した例があり、羊水腔内と胎児胸腔内へ一つずつ脱落し、胸腔内のカテーテルは出生後に胸腔鏡にて抜去している。

羊水腔中への脱落は妊娠継続に問題なく、胎児娩出後に自然除去できる。ただ、胎児胸腔への脱落の場合は、無症状経過もあり得るが、胸膜炎や疼痛の原因などになることも考えられ、外科的・内視鏡的な介入による除去処置が必要となる。

2.6. 対象集団選択の根拠

原発性胎児胸水もしくは胸腔内に限局した異常による続発性胎児胸水を試験対象とする。しかし胎児が子宮腔内にあるという特殊性から診断手技の精度に限界がある点や、基礎疾患診断(染色体検査などを含む)に要する時間の点で、実地臨床上前この対象を確実に同定するのは容易ではなく、様々な病態診断の上に成り立つ。本試験で

は専門医の高度かつ個別的な診断技術のみによるのではなく、適切な時期に専門施設へ紹介等が可能となるように、一般医でも理解可能な客観的な指標を用いてこの対象を規定する条件設定を行った。その具体的な根拠を(1)～(3)に述べる。また介入の有用性には、治療に適した胎児胸水の病態のみではなく、妊娠継続可能な母体状態や、成長過程にある胎児・新生児の週数も大きく影響する。そのため(4)に母体状態についての、(5)に妊娠週数についての条件設定根拠を詳述した。

(1) 重症胎児胸水

胎児胸水は自然寛解することもあるため、過剰介入を避けることを必要条件とした。ただ介入前情報から臨床経過の予測を行うことは困難である。そこで重症度を、1. 前治療、2. 超音波所見、の2点から以下のように設定した。

1. 胎児水腫例でも1回のTC療法により寛解となることは皆無ではない。TC療法は技術的にも容易であり、安全性も高いことから、1回のTC療法により寛解する例を対象から除外するメリットおよび1回のTC療法が余分に施行されることになるデメリットを考慮して、重症例は1回以上のTC療法無効例とした。無効についてはTC療法後に再貯留に要する時間として有効といえない期間(1週間)として規定した(適格規準5)。なお、TC療法以外の前治療歴を有する例は、シャント術の有効性・安全性に影響することもある点から対象としない(適格規準6)。
2. 胎児水腫は胎児心不全の終末像であり、胎児水腫があれば高度の循環不全がすでに存在する。胎児水腫のみを適応とすると、胎児水腫発症前の潜在的重症例などの理論的に最も治療メリットの高いと考えられる例が対象とならなくなる。そこで「循環不全が存在する」程度の貯留胸水量がある例も対象とする。これを「大量胸水」を有する例と規定した(適格規準4)①。「大量胸水」では規定としては曖昧であるが、過剰侵襲が危惧される様な胸水量が少ない例では実際にはシャント術を施行することができない。実地臨床上は、十分に穿刺術施行可能な胎児胸水量となり、意図は達成できると考える。

(2) 胸腔内に限局した異常による胎児胸水(適格規準4)の②の「肺分画症以外の胎児形態異常」

胎児胸水の原因となる胸腔内に限局した異常のうち、本試験ではこのうち肺分画症のみを適格規準として設定する。肺分画症とは、気管支と交通を欠き機能を有さない肺の嚢胞性腫瘍であり、胸水貯留を認めるのは一部である。機序は不明であるが、腫瘍よりの胸水産生が胸水貯留の原因となっている。この点で胸水貯留への対症療法の効果が期待でき、介入効果の点で原発性胸水と違いがない。症例は少ないが、この対象での効果を示唆する報告もある¹⁸。なお肺分画症は超音波で診断可能である。

(3) 原発性胸水

原発性は続発性でないことと定義される。続発性の基礎疾患およびその一般的な診断方法、適格規準項目を以下の表にまとめた。

基礎疾患	診断方法	適格規準項目
胎児心奇形	胎児心臓超音波	4)の②
胎児不整脈	胎児心臓超音波	4)の②
奇形症候群 ^{※3}	胎児超音波による形態異常	4)の②
TORCH 症候群	胎児超音波で頭蓋内石灰化検出 IgM 抗体	4)の②
胎児貧血	胎児超音波(血流測定)	4)の②
血液型不適合症候群	母体血液型と母体血液の間接ク ームス陽性	7)
染色体異常 ^{※1}	超音波による特徴的形態異常 (染色体検査)	8)
多胎 ^{※2}	超音波など	3)

※1 染色体異常はさまざまな異常を伴うことが多く、そのために心不全が起こっていることが多い。ただし、Down 症については心奇形など形態異常が見られない場合は除外しない。

※2 多胎は双胎間輸血症候群などの結果おこる場合もあるため、ここに記載したが、介入の困難さや介入自体による妊娠中断の可能性などリスクが異なることもあり、単胎に限っている。

※3 明らかにそれだけで続発性胸水の原因とはならない奇形である口唇口蓋裂、指趾の奇形は除く。

(4) 妊娠継続可能な母体状態

母体に治療が必要な状態がある場合(A)と、子宮などの状態により直接的に妊娠継続が難しくなっている場合(B)の2種がある。(3)同様以下にまとめる。

	状態		診断方法	適格規準項目
(A)	妊娠に関連する異常	Mirror 症候群	診察、血液	9)
		妊娠高血圧症候群	血圧、尿	10)
		超高齢出産	問診	2)
	妊娠に関係ない疾患	感染症・精神疾患・ステロイド治療中	診察	除外規準
(B)	分娩に関する症状	性器出血	診察	11)
		破水	診察	12)
		子宮頸管長短縮(10mm 未満)	診察	13)

(5) 妊娠週数について(適格規準 1)

下限は、通常子宮内穿刺術を行うのは妊娠 16 週以降である。シャント術を安全に行うために胎児の十分な大きさが確保できる 18 週とした。

上限は、子宮内治療より娩出による新生児管理のベネフィットが大きくなると想定される週数で、妊娠 33 週 6 日とした³(Rustico)。

(6) 除外規準について

低侵襲な妊娠時の治療であることから、標準的な除外規準より、妊娠に関わる項目、臓器障害に関わる項目を除いたものを設定する。また胎児治療特異的な問題として、治療に際して母親の血液の混入が避けられない。血液を介した感染経路をもつ、罹患頻度の低くないウイルス感染である HIV、HBV、HCV については一定の条件を設定した。

妊婦の年齢と試験同意に関する条件(適格規準 14):

本試験治療は胎児治療としてはみなし標準とされるが、胎児治療は医療開発上も制度上も先進的な治療である。一般化している治療や疾患領域とは異なるため、試験参加には、十分な治療に対する理解が必要、かつ、法的に一個人としての権利／義務を有する成年女性が適切と考えた(適格規準 2))。さらに、治療対象が「胎児」という性質上、他の疾患以上に家族特に配偶者／パートナーへの配慮も必須である。不当に治療対象を限定するのは避けるべきであるが、見出生後に発生する権利／義務などと、現在の社会通念を考慮し、婚姻関係にあるパートナー(=配偶者)の試験参加同意も必須とした。

2.7. 治療計画設定の根拠

本試験では、胎児胸水(を有する妊娠女性)に対して施行する胎児胸腔-羊水腔シャント術を試験治療とする。本試験参加施設では、シャント術の手技については学会等を通じた相互検討で十分に標準化され、先進医療認定施設およびそれに準ずる施設であるため技術水準も一定の保証がある。また術名通り胎児胸腔と羊水腔にカテーテルでシャントを形成して胸水をドレナージするのみで多くの処置が組み合わせる術式でもない。そのため術方法詳細はむしろ不要とも言えるが、シャント術前後の処置および治療部位、手術施行回数など介入の有効性・安全性に大きな影響をもつ多くの点については規定の必要がある。これらの点が、胎児治療を行わない妊娠管理およびIC 療法に対するのメリット・デメリットを検討する際に最も重要となり治療選択に影響する。以下に、現在得られている知見から治療設定の根拠を示す。なお試験中はモニタリングによる最適化が可能となるよう、煩雑とはなるが治療規準はできるだけ設定することを目標とした。

1) シャント術施行時の麻酔

シャント術は超音波ガイド下治療で、母体や胎児への侵襲が少ないのが特徴である。したがって、シャント術施行時の鎮静・鎮痛も術前の妊婦の精神的安定や母体穿刺部の局所麻酔または区域麻酔など局所処置を目的としたもので十分となる。この場合の処置は各施設の採用薬状況により様々であるのが実態であるが、処置の違いにより本治療施行可能性や治療結果に影響があるとは思えない。そのためプロトコル治療として術前処置を規定しないものとした。ただ、上記目的を超える術前侵襲である、全身麻酔、吸入麻酔薬の使用は、麻酔そのもののリスクも懸案となるので「許容されない支持療法」に設定し、さらに不要な侵襲である筋弛緩剤、小児における禁忌薬となっている麻酔薬プロポフォールも安全性の点から同様の設定にした。なお術施行時の鎮静・鎮痛については「推奨される併用療法・支持療法」に例を記載する。

2) 両側胸水の場合の対応

シャントカテーテルの挿入は胸水による縦隔臓器圧排解除を目的としている。両側胸水の場合は 2 カ所に縦隔臓器圧排の原因があるため、目的達成のためには両側とも胸水を排除することが片側のみよりも効果が高いと考えられる。そのため世界中で標準的に行われており、両側胸水に対する片側だけのシャント術は検討された報告もない。本試験では両側胸水であれば両側にシャントカテーテルを挿入することとした。

両側胸水例の中には、一側の胸水量が適格規準 4)の①を満たさず、片側胸水貯留と縦隔臓器圧排機序が同一とみなせる場合もある。この場合胸水貯留の少ない胸腔は反対側の胸水からの圧迫により、胸腔はむしろ狭くなっていることもあり、技術的にも困難で効果も期待できないことからシャント術の対象としない。ただし、当初胸水貯留が多い胸腔からシャント効果で胸水除去され、当初胸水貯留が少ない胸腔の胸水増大がみられ適格規準 4)の①を満たした場合には治療対象となるよう規定する。

3) シャント術の技術的問題への対応とシャント術施行回数

シャント術は超音波ガイドの非直視下での限局された領域に対する高い精度を必要とする処置であり、胎盤や胎児の位置によっては適切な場所に穿刺針を挿入できない、カテーテルの先端が子宮壁に陥入してしまう、留置がうまくいかず抜けてしまうなど、一度で完了することが難しい場合がある。またカテーテル径が小さいことから胸腔ドレナージでみられるカテーテル閉塞の頻度も少なくない(2.5.参照)。

シャント術開発根拠の一つに TC 療法に対して子宮への頻回の穿刺侵襲を避けられるということがあった。またシャント術で使用する穿刺針は径が大きく TC 療法以上の侵襲であることも考慮すると、シャント術再試行は TC 療法を継続した場合の繰り返し回数以下とする必要がある。典型的な例として妊娠 28 週(対象例の妊娠週数中央値)が妊娠 36 週(生物学的に満期に相当)で分娩に至る場合、本試験で想定する最遅貯留時間 7 日での TC 療法繰り返し施行回数は 8 回となる。本試験での再挿入を片側胸腔について 2 回(合計 3 回までの子宮穿刺)とすると、両側胸水の場合、最大回数施行しても 6 回にとどまる。実地臨床上も再試行回数は同程度であり、合計回数も 6 回まで施行する例は無効治療の繰り返しと見なし行うことはない。以上より、本試験では片側につき 3 回までの最大施行回数を設定することにした。

なお、1 回の手術で穿刺を 2 回施行することと、2 回の手術で穿刺を 1 回ずつ施行することについて、同様に扱うことにしているが、これは本治療では麻酔制限もしていることから、治療目的である妊娠継続の維持と胎児心肺への影響除去に対する治療ベネフィット上は大きな変わりがないと判断したことによる。ただし治療費用と母体への心理的影響に違いは異なる。

4) シャント無効とカテーテル閉塞の判断(シャント術再挿入規準とプロトコール治療無効中止の規準の設定)

2.5.および上記の再試行回数の上限から片側胸腔の 2 回までの胸水再貯留はシャント術無効とはせず閉塞とみなすことにする。したがって、片側胸腔で 3 回の再貯留は無効としプロトコール治療中止とする。

なお、シャント術再試行時は、治療開始時と同様、本試験の適格性検討の際に重要な胎児への介入が正当化できる妊娠週数であること、妊娠状態が安定していることを条件として設定し、過剰介入可能性を減じることとした。

5) 両側胸水で一側が治療中止となっている場合の反対側のみにシャント術を追施行することについて

本試験治療では一側胸水について合計 3 回のシャント術を許容し、両側の場合も他側にかかわらず可能とした。この場合、カテーテルトラブルなどにより片側 3 回の施行後再貯留がみられ、経過観察となった後、反対側に追加シャント術を行うことが可能となる。反対側の追加シャント術の効果があっても、片側胸水に対して胎児治療を行わず保存的に管理する場合と同様の状態であり、縦隔圧迫の解除は十分といえないが、片側肺低形成を予防できる可能性があり、本試験では片側中止となっても治療中止とはしないこととした。

6) シャントチューブの選択について

シャントチューブには、径と長さの違いのある 3 種がある。現在チューブ選択については各施設の各医師個別に治療進行とあわせて最適化しているのが実態である。チューブ形態や挿入方法、穿刺に用いる(最も子宮侵襲に影響する)エラストマー針径も同様であることから、本試験ではチューブ種による治療効果の違いは少ないと考え、さらにチューブ種選択を一様にすることで実施上の混乱による安全性の低下も無視できないことから、チューブ選択については規定しないものとし、モニタリング中に問題が明らかになれば規定を検討することとした。

7) 妊娠管理について

本試験ではシャント術を併用した妊娠管理法がプロトコール治療であるが、シャント術は低侵襲かつ補助的な処置であり、妊娠管理法そのものに特別な配慮が必要とはならない。妊娠管理法については新規的な対処法などはないため、本プロトコールでは治療規定をおかず、通常の妊婦健診および子宮収縮などに対する一般的対応（安静、リトドリン投与、マグネシウム投与）を行うこととした。

羊水吸引術の位置づけ

本試験対象では病態に関連して、羊水過多が生じることが少なからず想定される。胸水が増悪したことによる羊水嚥下困難な場合、シャント効果は認められる一方で胸水産生が大量の場合、の 2 つが主たる原因である。この場合の対処として羊水吸引が行われることがある。子宮穿刺することから、妊娠期間中の総子宮穿刺回数が増えるため、規定が必要である。羊水吸引術の妊娠期間延長効果が必ずしも確定的ではないことから、本試験ではプロトコール治療とせず、原則として施行しないこととした。ただし、羊水過多による母体全身症状が顕著な場合は、有害事象対応が児の状況によらず必要となる。このため実地臨床で羊水吸引術を制限することは不適と考えられ、一部適応検討の対象として支持療法に特記した。

8) 胎児娩出規準について

分娩決定は胎児胸水貯留による胎児の状態のみで行われる訳ではなく、妊娠状態、母体状態、妊娠週数がむしろ強い要素となる。一方妊娠継続期間の延長そのものが治療目的であり、分娩介入のあり方で胎児治療の有効性・安全性に影響する（胎児治療の効果を減じる可能性もある）。そのためハイリスク分娩の際の実地臨床を反映した胎児娩出規準を設定し、胎児生存を目的に通常分娩適応を大きく逸脱した分娩が行われないようにコンプライアンスをみると同時に、試験を通じて分娩適応の最適化を図ることとした。

また、「通常」は「試験的な要素のない」である。これを新生児医療の発達を考慮し換言すると「正常胎児では新生児生存が 9 割程度認められる」とするのが適当と考える。妊娠週数 26 週以降の分娩に限り胎児娩出規準を設定する。妊娠週数 26 週未満の娩出は試験的な介入と位置づけることになるが、試験期間中モニタリング状況で規準は再検討する。また 28 週以降は胎児心拍検査(Non-Stress Test: NST)が可能となるため娩出規準に「胎児機能不全」を加えている。

9) 胎児娩出方法について

分娩様式に関しては新生児科からの要請、施設の設備や体制なども大きく影響し、胎児・母体の状態のみでの規準設定は通常診療のもつ安定性を阻害する可能性が高い。また本治療対象での分娩様式は 9 割以上が帝王切開であり、経膈分娩となることは稀であること、娩出は日常診療としても最も多い処置のため技術水準には違いがないと考えられることから、娩出方法については施設で最良の方法をとることとし詳細は規定しない。しかし、本試験が生後の児の呼吸機能の確保を目的とすることから、治療評価に影響する可能性のある早産児で呼吸窮迫症候群について、予防法として確立したステロイドの分娩前複数回投与については、プロトコール治療に設定した¹⁹⁻²¹。

10) 経過観察の位置づけと治療完了について

本治療の目的に妊娠継続期間の延長にあるが、「通常」の分娩が行えた場合、臨床的には治療完了として理解しやすい。また本試験では介入はシャント術のみであるが、シャントカテーテル留置後に治療効果が発現していくため、経過観察が治療の中心であり、無効が判断されるまでの新たな介入はシャント術の効果を阻害する可能性もある。このため治療評価上も追加治療をしないで術後妊娠管理をすることをモニタリングする必要が生じる。従って、治療効果があり追加治療が不要と考えられる場合の経過観察中もプロトコール治療とし、分娩が完了したときにプロトコール治療完了と定義することとした。

11) 治療中の管理について

プロトコール治療中といっても、胎児・母体状態が安定していれば、入院の必要性はない。そのためシャント術の影響が無くなる期間以降では、治療評価よりも治療負担の軽減を目的に外来管理を許容した。なお、外来中の治療評価間隔は必然的に入院中よりも長くなり、治療の過大評価につながる可能性もある。これに対しては妊婦健診のため通常診療でも 2 週を超える経過観察とはならないこと、外来管理可能規準をおくことで状態が良くない胎児の検査間隔を不当にのばすことが無いことの治療評価信頼性の担保とした。

2.7.1. 後治療

プロトコール治療終了後は、分娩前である場合と分娩後である場合が考えられる。分娩前はプロトコール治療中止の場合で、結果として本治療無効の胎児胸水症例となる。TC 療法の再試行、試験的治療 (pleurodesis など)、経過観察、胎児の状態悪化などがあれば緊急娩出などが考えられるが、いずれも高い有効性をもつとされる治療はない。そのため治療評価に大きな影響と考え、シャント術の再試行以外の後治療は規定しない。ただ後治療内容は調査し、有効性・安全性への影響は確認する。

プロトコール治療終了後、分娩後である場合は、分娩時死亡を除き、プロトコール治療完了例となる。この時は胸水貯留への対応を中心に新生児管理がなされる (2.3. 参照)。分娩様式と同様の理由で、各新生児施設での最適な方法とするが、胸水に対する試験治療への参加は治療評価に影響するため許容しないものとする。なお、分娩前のプロトコール治療終了後生産した新生児についても同様に考える。

2.8. 試験デザイン

本試験治療は、欧米の調査でも生存割合について一定した有効性が伝えられており、胎児治療可能な専門施設では、欧米では標準的に施行されている。本邦でも、2007 年 11 月現在時限的先進医療になっており、先進医療実施施設を含む数専門施設での標準的治療となっている。しかし、欧米も含め世界的に試験設定での精度の高い情報はなく、本邦では調査報告としても症例報告を超えるものがみられない。この状況を鑑み、試験設定で行うことでモニタリング上、生じる問題などへの対応による治療法の最適化、および、これまでに得られている調査よりも高い有効性、安全性に関する情報の獲得が必要と考え、同時にこれらを実地臨床として本試験治療を継続する科学的根拠とすることを主たる目的として本研究を計画した。このため、エンドポイントについて一定の精度で推定できるように症例設定をする単治療群の試験デザインが適切と考え、治療法のスクリーニングに頻用される多段階デザインは用いず、有効性評価に対して通常行う多重性調整をしない簡単なデザインを採用した。有効中止、無効中止を想定しないため、中間解析は行わないが、エンドポイントの定義に問題がないかどうかなど内的妥当性を確認のために、登録症例数を加味して適切な時期にモニタリングにあわせて施行する。

本試験に引き続く試験

本試験は「使用確認試験」で治療開発の最終段階の位置づけであるため、現時点では後継試験は予定していない。本試験治療の有効性が想定よりも大幅に下回ることがあれば、TC 療法や経過観察などとの比較試験を検討する。安全性について重要な問題が明らかになる、もしくは、他の治療との併用でより高い有用性が得られる可能性が示唆されることがあれば、引き続き治療法開発を検討する。

2.8.1. エンドポイントの設定根拠

Primary endpoint

本試験対象の重症胎児胸水例での死亡リスクは、胎児水腫例とほぼ同様と考えられる。2.2. から調査研究ベースでは新生児生存 ("perinatal survival") が、胎児治療を施行しない場合 35%、TC 療法施行の場合 50%、シャント術施行の場合 62% のとされ、治療により改善傾向にあるものの生命予後不良である。リスクベネフィットを計る上で最優先にすべきは生存といえるが、現在までに確立した標準的 survival endpoint はなく、胎児治療が比較的新しく開発途上技術であることから、長期の生存は適切な指標とはいえない。ただ短期生存が正当性をもつには、「短期」以降の死亡リスクを正常集団と同一程度とみなす根拠が必要となる。これについては、2つの key レポートに求められる。

- Nicolaidis (1990) ⁵ の胎児胸水に対する介入の調査研究: 43 例中、14 死亡例はすべて胎児期もしくは新生児期であり、残りの生存例は 3 ヶ月～6 歳までの追跡で呼吸障害もなく死亡はみられない

• Bemaschek (1994) ¹² の文献レビュー: 報告されている死亡例はすべて胎児期および新生児期であるさらに primary endpoint とするには、過去の報告で採用されていることが結果解釈の上で重要である。これについては、胎児治療の systematic review において、Knox (2006) ²² が 'gross perinatal survival'、Deurloo (2007) ²³ が perinatal survival (生後 24 時間以上) を、胎児胸水の自然歴報告においては Lonaker (1989) ¹、Weber and Philipson (1992) ²⁴、Aubard (1998) ² が perinatal mortality を用いていることに求められる。以上より本試験では「新生児生存」を primary endpoint として設定する。生存をエンドポイントとする場合、登録時を起点とする time-to-event 型の変数を定義して推定することがほとんどの医学領域で標準である。しかし本試験対象は分娩という特殊なイベントが存在すること、起点を診断時とした場合の生存期間の解釈が困難であり、妊娠週数が臨床的にも大きな意味をもつことから、単純な割合を採用することにした。そのため期間設定に

は妥当性が問われる。上記から「新生児生存」の観察期間は1日～1ヶ月が考えられるが、新生児管理の発達によって一定時間の生命維持が可能である点から、長めの「1ヶ月」を採用し「生後28日以上生存した児の割合」とした。

Secondary Endpoints (有効性評価)

本試験治療は①胸腔内の胸水を羊水腔にドレナージすることで、②胸腔内臓器圧迫を排除することを目的とした対症療法であり、治癒を目指すのではなく③できるだけ正常な妊娠経過を目指すものである。胎児治療としての有用性は生存で計るべきだが、本治療の直接的な効果(①)やそれにより現れる一次的(②)、二次的(③)な結果についても確認しておくことが有用性の解釈を容易にする。またprimary endpointでは生存しか問題にしていなが、さまざまな支持療法の発達から20年前には生存が難しかった状態での長期生存も可能となっている。そこでどの様な状態で生存するかが治療の有用性で重要な情報になりつつある。①～④に関して、それぞれをsecondary endpointsとするが以下に設定根拠を述べる。

① ドレナージの効果

これまでの研究報告ではシャント術のドレナージ効果の直接評価は見あたらない。ドレナージ効果に関して、現在実地臨床で参考しているのは、(A)超音波所見上、挿入後のチューブ先端付近にシャント流が検出できるかどうか、(B)シャント術を施行した胸腔の胸水が減少したかどうか、である。

(A)については本試験の調査項目とはするが、シャント流を検出するには胎児胸腔-羊水腔圧が高いことが必要条件となるため、ドレナージ効果を過小評価する。(B)については術中の胸水減量を考慮しなければならない。カテーテル留置は胸水が多い方が容易であることからエラスト挿入時に胸水吸引しないが、術中のエラスト針からの漏れなどで多少は胸水が失われる。ただ胸水は常に産生されるため、通常少ないドレナージ効果であっても存在しなければ、効果判定する翌日ですら治療前に比しての減少状態を維持できない。従って、治療前に比して少ない状態を維持できているかどうかを効果の判断とすることは比較的感度の高い方法である。また実地臨床でも術翌日の効果判定が(胎児水腫症が不変であることを前提として)胸水の減少がみられなければ追加シャント術をする。以上よりsecondary endpointとしてはシャント術を単位とした術翌日の胸水量減少の割合を「術翌日にドレナージ効果がみられた割合」として設定することとした。なお、胸水減量の評価については標準的な測定法がないため、評価規準は臨床的に増量、不変、明らかに減量(軽快)、消失、評価不能を定義して用いる(11.2.1「一側胸水臨床評価」)。定量性をもつ超音波計測値について、本試験で定義した胸水深度のほか、他の疾患(先天性横隔膜ヘルニアなど)で用いられるものなどがあるが、臨床解釈が現時点で困難である。本試験でのendpointの構成要素としては用いないが、胸水の臨床評価にあわせて測定しておき、試験終了後、臨床評価との関係を検討し、超音波計測値を利用した評価規準・評価法の提案を行う(11.1)。

② 胸腔内圧迫を排除する効果

胸腔内圧迫の排除で得られる効果は(A)心不全徴候の軽減・消失と(B)正常な肺の成熟にある。いずれに対してのこれまでの調査研究では評価指標はみられないため、臨床的に解釈しやすい指標を定義して用いる。

(A)心不全徴候として臨床で確立しているのは皮下浮腫、腹水の胎児水腫徴候のみであり、超音波所見で確立したものはない。そこで現段階で有用な評価として、胎児水腫徴候の軽減・消失をエンドポイントにすることとした。①のドレナージ効果とは異なり、胎児水腫徴候は症状であるため、即時的な反応が見られるわけではない。また胸腔内圧迫の排除効果は一時的に胸水が減量したかどうかは関心事ではない。以上より、1回のシャント術による(シャント術施行後から次のシャント術もしくは分娩の早いほうまでの期間における)最大の胎児水腫徴候改善の割合、および、プロトコール治療終了直後の心不全状態(臨床的心不全があるかどうか)をそれぞれエンドポイントに設定する。①同様、胎児水腫徴候の軽減効果について標準的な評価法がないため、評価基準は超音波検査上、増悪、不変、軽快、消失、評価不能を定義して用いる(11.2.3「胎児水腫徴候評価」)。なお①同様、心不全と関連する超音波計測の行い、臨床評価との関連を探索する。

加えて、生直後の心不全状態が胎児治療の循環系に対する成果といえるが、これを臨床的解釈が容易な、総合的心不全診断とも言えるカテコラミン適応を指標として評価する。本疾患はDown症を除き全身的な基礎疾患が無いことが前提なので、極度の心不全でもカテコラミンが控えられることはないと考える。

さらに補助的情報として生直後に超音波心機能評価(EF、FS、ELVDD)、血清心不全マーカー(BNP、hANP)確認をする。

(B) 胸水貯留がある場合、胸水貯留がある胸郭の肺は通常成人でいう「虚脱」した状態であるため、超音波上の肺面積・容積が肺成熟の良い指標にはなりにくい。また肺実質の大きさが十分であっても(未熟性を含め)呼吸機能が十分でなければ治療目標達成といえない。その他の方法でも、妊娠中に妊娠維持に影響を及ぼすことのない非侵襲的な方法で肺成熟を推測する方法もないことから、プロトコール治療終了・分娩後の呼吸機能を肺低形成予防効果の指標とする。一般に呼吸機能は成人でも最も有用なのは症状に関する評価とされ、次いで整理検査としての呼吸機能検査、血ガスなどとなるが評価は容易ではない。ただし本試験対象では生後生存できるかどうか、成長に大きな支障が生まれない状態かどうかが問題であるため、微細な異常等を検出するような感度は不要である。以上より、本試験対象が肺分画症を除き、基礎疾患がないことを考慮すると、呼吸器依存かどうか、酸素投与が必要かどうかを指標にすれば一応の評価が可能と考えられる。早産の場合は未熟性のために正常な肺成熟でも呼吸器、酸素は必要となるものの、本治療は妊娠期間の延長も目的としていることから、本治療の肺低形成予防に対する有用性評価が可能と考えた。ただ呼吸器管理、酸素投与期間がどの程度であれば肺低形成を反映するかは不明のため、呼吸器管理(+CPAP管理)不要となる期間、酸素投与不要となる期間そのものを、いずれも不要と判断した日をイベントとする time-to-event 型変数を設定し、Kalpan-Meier 法を応用した累積曲線から推定することとした。なお、生直後の酸素化が非常に悪いなど検査所見でも重症の肺機能不全を評価することは可能と考えられるため、新生児科で臨床的に用いられている $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 、Oxidation Index= $(\text{FiO}_2 \times \text{平均気道内圧}) \times 100 / \text{PaO}_2$ は補助的な評価に用いる。

シャント術の総合効果

胸水と胎児水腫徴候をどちらの胎児症状も含んだ、総合的なシャント効果について、シャント術ごとの評価を行う。実地臨床では、この評価に近い規準で、治療効果やシャント術追加を判断している。具体的には胎児胸水の臨床評価と胎児水腫徴候評価を組み合わせたもので、11.2.2.のように定義した。プロトコール治療終了直前のシャント術総合効果を「プロトコール治療の奏効割合」として評価する。なお、この規準は治療評価目的に定義したものであるが、臨床診断を元に行っているため、治療変更の規準にも用いる。

③ 正常な妊娠経過の達成について

本試験治療が妊娠管理の一法であることから、児の成長と妊娠経過の評価は主たる目的の一つである。ただ児の成長評価で通常用いられるのは推定体重があるが、浮腫等のため信頼性のある評価が難しく適切とはいえない。一方、妊娠・分娩に関しては、未治療例における自然経過では妊娠 35 週未満の早産の場合の死亡率は 70%(Longaker 1989)、本邦では宮下(2004)²⁵が妊娠 33 週未満で娩出せざるを得なかった症例では 6 例中 1 例でしか救命できなかったと報告している(妊娠 33 週以降では 6 例 5 例の救命が可能であった)ことなどから、分娩週数は臨床的に解釈しやすいエンドポイントとなる。分娩様式も参考にする。分娩は母体、胎児の状況により適切な時期が異なる場合があることから、妊娠週数が一定時期を超える症例割合よりも、産科的に「通常の分娩」を達成で定義したプロトコール治療完了の症例割合を評価することが現実在即した妊娠・分娩管理の評価になると考え、「治療完了割合」もエンドポイントとして設定する。

本試験では週数によらず、TC 療法無効という時点で、ある程度死亡リスクを均一化している、本来プロトコール治療が有用であれば、妊娠週数がどうあれ、死亡リスクを同様に減じるであろうことから、登録時を起算日とした「児生存期間」も評価項目とした。

④ どのような状態で生存するか

本試験対象で生後臨床上問題となるのは心不全、呼吸不全である。呼吸不全については②の(B)でも「生産児が呼吸器不要となる期間」として評価している。心不全、呼吸不全いずれの場合も要請される介入には入院管理を挙げることができる。これより②の(B)と同様の評価法で、入院管理不要となる期間＝退院までの期間をエンドポイント設定する。さらに入院管理が必要な期間に、大きな影響がある生後の胸水貯留期間も評価する。これらいずれも時間を加味した推定を行えるよう time-to-event 型の変数を採用する。

以上、有効性に関する secondary endpoints を設定した。なお、本試験対象疾患に対しての先行研究ではこれらエンドポイントに対しての評価はないが、2.7. 8)で述べた呼吸促進症候群予防の胎児治療(ステロイド)の評価として 2 つ以上の大規模比較試験で、本試験同様の新生児生存、退院までの機関、呼吸器・酸素投与が必要な期間など本試験と同様のエンドポイントでの評価はみられ、得られる推定値の解釈は可能と考えた。

Secondary endpoints (安全性評価)

TC 療法下での妊娠に比しての侵襲程度と有害事象の発生頻度と程度が評価できればよい。侵襲の程度に関しては、2.7.の3)の通り、プロトコール治療としてシャント術の繰り返し回数に制限は設けており、TC 療法を超えることはないが、実際にシャント回数が多い場合はシャント術の有効性にも関わる。これを児あたりのシャント術施行回数として評価する。この場合胎児死亡がシャント術安全性の過大評価につながるが、術まもなくの胎児死亡は実地臨床ほとんどないと想定されることから、特に調整は考えない。

またシャント術中断は結果として無駄な侵襲であるため、より直接的にデメリットを把握できシャント術の実行可能性の検討にもつながることから、全シャント術中のシャント術中断の割合の評価も行う。これに対して、カテーテル留置は成功後のトラブルで結果として無駄な侵襲となってしまう可能性のある、カテーテル閉塞(2 回までのシャント術後再貯留と同値)、(生後外科的侵襲が発生する可能性のある)カテーテル脱落の全シャント術中に占める割合もエンドポイントとする。

有害事象については、通常の試験の通り、シャント術中、妊娠中、分娩時、生後の重要な(CRF 上、発生の有無の確認を要する)有害事象項目それぞれの母体、児を単位とする発生割合と被験者単位の重篤な有害事象発生割合はエンドポイント設定するが、本試験が妊娠管理を前提とした治療であることから、術後の妊娠継続破綻を有害事象と考えて、シャント術施行後 1 週間以内の娩出割合を検討することとした。

なお、両側胸水・片側胸水でシャント術回数が必然的に異なるため、全てのエンドポイントについて両側・片側それぞれにも算出する。

2.8.2. 臨床的仮説と登録数設定根拠

本試験対象はTC 療法後の再貯留例を対象としており、この場合、TC 療法を続けても自然経過の上限程度であると想定される。そこで症例数については、本試験治療の primary endpoint について自然経過を上回る信頼限界をえる精度とすることが適切と考えた。2.1.2. から過去の調査報告によると胎児胸水全体での生存割合は上限で約 50%、一般に 30%程度とされる。一方、本試験治療を施行した場合は、2.2 より米国の調査研究では 70%前後の生存割合が報告されており、当センターでの平成 14 年から 19 年までの 5 年間の 14 例の施行においては、全例胎児水腫を伴っていたが、その中 9 例(64%)に胎児水腫の軽減をみとめ、12 例(86%)が生存という結果を得ている。

以上より、Primary endpoint である出生後 28 日生存割合の真値が 70%と仮定する。このとき、90%信頼区間の下限が 50%を超える精度を得るためには 20 例が必要である。

安全性情報に関しても、発現頻度が高いことが予測される有害事象(カテーテルトラブル: 3 例/12 例(25%))は 95%以上の確率で検出可能である。その他の頻度不明あるいは低頻度な有害事象について、発生頻度が稀な有害事象を 95%の確率で検出するために必要な症例数は 3/発生頻度であるという統計的根拠に基づく法則(rule of three (Porta&Hartzema 198726))を用いて検討すると、例えば発生頻度が 3%の有害事象なら約 100 例、1%なら 300 例が必要となる。本試験中にこの規模の症例数を確保し安全性を検証することは現実的ではないため、安全性情報に対しては精度をもとめず、必要ならば有害事象発生例についての詳細な検討を行うものとする。また有害事象の発生頻度について、より詳細に検討が必要となった場合は、症例数追加を考慮するとともに、本試験の結果に加え、過去の使用実績も含めての検討、必要ならば試験終了後も継続的に調査施行について検討する。

2.8.3. 被験者集積見込みと研究参加施設選定、試験期間設定の根拠

過去 5 年程度の実績から、本試験参加施設でそれぞれ試算した結果、重症胎児胸水例は年間 10 例(16.5) + α 程度と推測される。シャント術はこの対象には標準的となっていることから試験的要素が少ないため、通常の試験と比して、同意取得率は高いと想定される。本試験では年間登録適格例を 10 例と見込む。予定登録数が 20 例より登録期間を 2 年と設定した。シャント術に要するのは 1 日であるが、妊娠・分娩管理法の検討であるため妊娠期間はプロトコール治療期間である。従って、登録時妊娠週数が 18 週の場合では最大 5 ヶ月程度をプロトコール治療期間として要する事になる。primary endpoint の評価に要する生後 1 ヶ月の期間と併せて登録終了後の追跡期間は 6 ヶ月とする。以上より総試験実施期間を 2.5 年とすることにした。なお、中間解析は下記の通り実施するが、無効中止は想定しないため、登録休止は予定しない。

2.9. 試験参加に伴って予想される利益と不利益の要約

診療上の利益と不利益

本試験に参加することで、本試験治療を受けることができる。また、本試験治療により生じた有害事象等の補償は、通常の一般診療同様に適切な医療対応による。したがって、陣痛抑制などの保存的治療を選択した場合と比して、試験参加に伴う診療上の利益・不利益はない。参加しない場合に、本試験治療と同様の医療を受けることは自由診療としてのみ可能であり、有害事象が生じたときの補償も施設対応となるため、本試験治療と同様の治療を試験参加しないで行うことは、原則として、各医療機関での定めに従い個別に承認を得る必要がある。また、本試験では出生後の評価として血液検査を行なうが、日常診療で行われる範囲上限と考えられる。一部の児に対しては日常診療を少し超える採血量となる可能性がある。これにより児の診療上、多少負担が増加する可能性がある。

経済上の利益と不利益

本試験の試験治療は評価療養指定の医療技術であり、平成 20 年 3 月末日までは「時限的先進医療」、その後は「臨床的な使用確認試験」として行われる。そのため、先進医療実施施設として厚生労働省から許可された施設では評価療養として行われる。また、2008 年 1 月現在で先進医療実施施設として許可を得ていない施設も、許可申請を提出するもしくは提出予定であり、試験開始予定の 3 月 1 日には本試験に参加する全施設で許可が得られる予定である。なお、2008 年 4 月 1 日以降は全参加施設が、臨床的な使用確認試験参加施設として厚生労働省に承認を受けているため、シャント術に関わる経費を除く医療費は保険診療として行うことが可能となる。そのため、本試験参加者は、自由診療ではなく行うことができ、経済上の利益となる。保険診療部分については、日常診療の範囲内で行われるため、本試験に参加することにより、通常の一般診療と比して特別に負担する費用が発生することはない。経済上の利益・不利益は存在しない。

施設(医療機関)に対する注意事項

医療機関には評価療養として行うことの対価を得るため経済上の損失はない。

2.10. 本試験の意義

本試験は重症胎児胸水に対する、シャント術の介入試験であり、本邦のみならず世界的にもはじめての臨床試験である。シャント術の治療例の蓄積^{2, 5}から、大量胎児胸水に対してシャント術が有用であるだろうという専門医のコンセンサスが形成されており、世界的な標準治療とみなされているが、その根拠となる精度の高い有用性評価は存在しなかった。本試験によりそのエビデンスを確立することができる。また本邦で用いているダブルバスケットカテーテルは、欧米で用いているカテーテルとは異なっている。ダブルバスケットカテーテルは現在、薬事法上規定される厚生労働省による承認を得ていないため、シャント術は高度先進医療に認定されているが、先進医療への移行に伴い「時限的」という扱いになった。本試験によりダブルバスケットカテーテルを用いたシャント術の安全性、有用性が証明されれば、胎児シャントチューブ(ダブルバスケットカテーテル挿入に用いるセット)の承認に向けての貴重な基礎資料となる。

3. 本試験で用いる規準・定義

3.1. 用語の定義

胎児治療は妊娠・分娩に関わる用語はが多い。以下に用語の定義を記載する。なお、本試験では胎児を、被験者と胎盤を通じてつながっている一個体と考えることを前提とする。

用語	定義
児	被験者が妊娠する胎児に対して、胎児期及び生後を通して、妊娠0日から生存している個体と考えた場合の呼称
母体	胎児を別の個体として被験者に含まないものとして考えたときの被験者の身体
新生児	生後 28 日を超えない出生後の児
乳児	生後 28 日を超え、1 歳未満の出生後の児
早産	37 週未満の妊娠の終結
死産	娩出時に胎児死亡を確認
子宮内胎児死亡	分娩開始時点以前に確認された児の死亡
分娩時死亡	分娩開始時から分娩終了時まで確認された児の死亡

3.2. 試験に関連する機関・組織・施設・人の名称に関する定義

機関・組織・施設には、研究実施する「施設」、「施設」の所在である「医療機関」、中央組織の「データセンター」、「オペレーティングセンター」、各種委員会（「効果・安全性評価委員会」、「監査委員会」、「臨床研究センター運営委員会」）がある。

人については、研究者の役割名称として、「研究代表者」、「研究事務局」、「施設研究責任者」、「施設コーディネーター」、「担当医」、「CRC」が、中央組織の「担当データマネージャー」、「統計担当」、「プロトコルコーディネーター」、「有害事象報告事務局」、「委員会事務局」の用語を用いる。

これらの定義の詳細については、16 章および別添（「施設・研究者の定義」）もしくは国立成育医療センター 臨床研究センターのウェブ・サイト (<http://www.ncchd.go.jp>) を参照。

4. 選択規準

登録時に、以下の適格規準をすべてみたし、除外規準のいずれにも該当しない被験者を登録適格例とする。

4.1. 適格規準(組み入れ規準)

- 1) 妊娠 18 週 0 日から妊娠 33 週 6 日
- 2) 16 歳以上 45 歳未満
- 3) 単胎である
- 4) 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
 - ① 片側または両側の大量胸水
 - ② 以下のいずれの項目も確認できない
 - 以下を除く形態異常：肺分画症、口唇口蓋裂、指趾の奇形
 - 200/分以上の頻脈
 - 60/分以下の徐脈
 - 頭蓋内石灰化
 - 胎児貧血を示唆する、中大脳動脈最大血流速度の上昇
- 5) 胎児胸水穿刺吸引後 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来した既往がある
- 6) TC 療法以外に胎児胸水に対する前治療はない
- 7) 間接クームス陰性である
- 8) 胎児に関して、Down 症以外の染色体異常と診断されていない。診断に染色体検査は必須ではない
- 9) Mirror 症候群ではない
- 10) 重症妊娠高血圧症候群[収縮期血圧 160mmHg 以上、かつ、拡張期血圧 110mmHg 以上、かつ、24 時間尿タンパク 2g 以上]ではない
- 11) 性器出血がない
- 12) 破水していない
- 13) 子宮頸管長が 10mm 以上である
- 14) 試験参加について被験者本人と配偶者のいずれからも文書で同意が得られている。

4.2. 除外規準

- 1) 治療を要する感染症を有する。治療には軟膏塗布は含めない
- 2) HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBe 抗原陽性、いずれかがある
- 3) 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