

20114042A

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

胎児不整脈に対する胎児治療の臨床研究

(H23-臨研推-一般-004)

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成 24 (2012) 年 3 月

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

胎児不整脈に対する胎児治療の臨床研究

(H23－臨研推－一般－004)

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成24(2012)年3月

目 次

I. 総括研究報告

胎児不整脈に対する胎児治療の臨床研究 左合治彦	-----1
----------------------------	--------

II. 分担研究報告

1. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤抗不整脈薬投与に関する研究

i) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験 池田智明、前野泰樹	-----10
---	---------

2. 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

i) 児の予後評価に関する研究① 北島博之	-----17
ii) 児の予後評価に関する研究②・胎児頻脈性不整脈の児の予後評価 伊藤裕司	-----22
iii) 長期フォローアップのための胎児心疾患データベースの作成 稲村 昇	-----28

3. 胎児における臨床試験推進に関する研究

i) 胎児鏡下レーザー手術を安全に施行するための治療技術に関する研究 村越 毅	-----31
ii) 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の 早期安全性試験の研究 石井桂介	-----36
iii) 胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術 (Fetal Endotracheal Occlusion; FETO)の臨床試験に関する研究 林 聡	-----42
iv) 胎児治療後の予後因子評価における在胎期間の影響の評価方法に関する研究 斎藤真梨	-----46

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	51
Ⅳ. 研究成果の刊行物・別刷	-----	54
V. 資料		
1. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験		
1) 実施計画書	-----	194
2) 説明文書・同意書	-----	224
3) 症例登録票・報告書	-----	237
4) 安全性評価委員会に関する標準業務手順書	-----	297
5) 安全性評価委員会 症例評価・報告書・回答	-----	303
2. 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験		
1) 実施計画書	-----	327
2) 説明文書・同意書	-----	357
3. 胎児胸水排出用シャント審議結果報告書	-----	369

I . 総括研究報告

胎児不整脈に対する胎児治療の臨床研究
(H23-臨研推-一般-004)

研究代表者 左合治彦 国立成育医療研究センター 周産期センター長

研究要旨

研究目的: 薬剤の適応外使用のため、臨床応用が進まない胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤抗不整脈剤治療の臨床試験を実施して、薬剤の有効性と母児に対する安全性を評価して治療法を臨床的に確立するとともに、胎児治療を受けた児の予後評価やその他の胎児治療における研究を通して胎児治療の臨床応用を推進することを目的とする。

研究方法: 1) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床研究は、臨床試験の症例登録を開始し、試験を継続した。また安全性について安全性評価委員会で検討した。2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究は、過去の症例における胎児頻脈性不整脈の児のフォローアップの現状を調査して検討した。また長期フォローアップのための胎児心疾患の長期データベース作成に必要な情報と採取状況について検討した。3) 胎児における臨床試験推進に関する研究は、胎児鏡下レーザー手術を安全に施行するための治療技術に関する研究、重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験に関する研究、胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術(FETO)の臨床試験に関する研究、胎児治療後の予後因子評価における在胎期間の影響の評価方法に関する研究を行った。

結果と考察: 1) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床研究: 経胎盤的抗不整脈薬投与の有効性と安全性を評価する臨床試験の症例登録が開始された。初年度であり症例登録数は8例と少なかったが、8例中6例に治療効果を認め、治療効果は期待できた。これは薬剤による胎児治療の介入試験であり、世界でも初めてである。2) 児の予後評価体制に関する研究: 過去の症例における胎児頻脈性不整脈の児のフォローアップの現状は、連絡がとれない例も少なくなく、また発達検査は行われていなかった。現状のフォローアップ体制や情報収集体制では不十分であり、新たな体制の整備が不可欠である。通院施設から離れても連絡がとれるようなコールセンターやインターネットを活用し、また発達検査などもできる児の予後評価体制を整備していく必要がある。3) 胎児における臨床試験推進に関する研究: 胎児鏡下レーザー手術は手術技術の改良でより安全に施行できることが明らかになった。「重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験」の臨床試験の準備が整い、症例登録が開始した。「胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術(FETO)の臨床試験」は臨床試験の準備がほぼ整った。胎児治療の予後因子の解析における在胎週数の影響について因果モデルを用いた中間変数を考慮した解析によって適切に解析できることを明らかにした。重症胎児胸水に対する胸腔一羊水腔シャント術のカテーテルは平成23年11月に薬事承認を得ることができた。また双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術も平成24年4月より保険収載となる。

結論: 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の有効性と安全性を評価する臨床試験が本格的に開始された。これは胎児に対して薬剤の適応を認めることを求める画期的な研究である。胎児治療を受けた児の予後評価のためには、現状のフォローアップ体制や情報収集体制では不十分であり、新たな体制の整備が不可欠である。胎児鏡を用いた胎児治療の研究や胎児治療成績を解析する統計に関する研究も着実に進んでおり、胎児における臨床研究の推進がなされている。胸腔一羊水腔シャント術カテーテルの薬事承認や胎児鏡下レーザー手術の保険収載など研究成果が行政に反映されるようになってきた。

研究分担者

池田 智明

三重大学 産婦人科教授

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准教授

北島 博之

大阪府立母子保健総合医療センター

新生児科部長

伊藤 裕司

国立成育医療研究センター

周産期センター新生児科医長

村越 毅

聖隷浜松病院

総合周産期母子医療センター部長

石井 桂介

大阪府立母子保健総合医療センター

産科副部長

林 聡

国立成育医療研究センター

周産期センター胎児診療科医長

斉藤 真梨

横浜市立大学臨床統計学・疫学助手

A. 研究目的

疾患を胎児期に治療できれば、後遺症なき生存が期待できる。胎児治療は国民から期待される新しい医療として重要な課題である。胎児頻脈性不整脈は、胎児心不全から胎児水腫、胎児・新生児死亡に至る予後不良な疾患である。母体に抗不整脈剤を投与し、胎盤を経由して薬剤を胎児に投与して胎児の不整脈を治療する胎児治療法は、治療効果が期待されている。しかし、薬剤は胎児に対しては適応外使用であり、臨床応用が妨げられて来た。薬剤の胎児に対する有効性と安全性を評価して、治療法として臨床的に確立することが強く望まれている。

薬剤の適応外使用のため、臨床応用が進まない胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤抗不整脈剤治療は、臨床試験が先進医療第3項(高度医療)において実施が認められた。この胎児治療の臨床試験を

実施して、薬剤の有効性と母児に対する安全性を評価して治療法を臨床的に確立するとともに、胎児治療を受けた児の予後評価やその他の胎児治療における研究を通して胎児治療の臨床応用を推進することを目的とする。

B. 研究方法

1) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床研究

臨床試験プロトコール、倫理委員会申請、データセンター準備などの臨床試験ができる体制を整備した。平成22年10月より臨床試験の症例登録を開始し、研究協力11施設において症例登録ができる体制を整備し、試験を継続した。また安全性について安全性評価委員会で検討した。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

過去の症例における胎児頻脈性不整脈の児のフォローアップの現状を調査して検討した。A. 大阪府立母子保健総合医療センターにおける平成12年以降の症例を対象とした。B. 国立成育医療研究センターにおける平成14年以降の症例を対象とした。

また長期フォローアップのための胎児心疾患の長期データベース作成に必要な情報と採取状況について検討した。C. 大阪府立母子保健総合医療センターにおいて胎児心エコー検査を受けた4009例を対象とした。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

A. 胎児鏡下レーザー手術を安全に施行するための治療技術に関する研究

聖隷浜松病院において双胎間輸血症候群に対して胎児鏡下レーザー手術を施行した152例を対象として、各種の手術技術法に関して検討した。

B. 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験に関する研究

介入試験の臨床試験プロトコールを作成し、研究打ち合わせ・班会議で検討した。また研究協力5施設において倫理委員会に申請した。

C. 胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気

管閉塞術(FETO)の臨床試験に関する研究

介入試験の臨床試験プロトコールを作成し、国立成育医療研究センターの倫理委員会に申請した。

D. 胎児治療後の予後因子評価における在胎期間の影響の評価方法に関する研究

先行研究における双胎間輸血症候群のコホートデータに対して因果モデルを用いて中間変数を考慮した解析を行い、予後因子における在胎期間の影響を評価した。

C. 研究結果

1) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床研究

平成24年2月末までの症例登録数は8例であった。計画の約60%の登録状況であった。8例中6例に治療効果を認め、4例は頻脈の完全消失、2例に胎児心拍数の低下を認めた。また安全性評価委員会からジゴキシン、ソタロール、フレカイニドの投与量と母体の安全性、薬剤の減量・中止基準などについて指摘を受け、対応するとともに研究計画書に加筆した。また本試験の認知度を高め症例登録を促進するために、パンフレットの作成や臨床研究のホームページを整備した。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

A. 児の予後評価に関する研究①

大阪府立母子保健総合医療センターで12年間の胎児頻脈性不整脈の児は12例で、先天性心疾患のない児8例中5例、先天性心疾患のある児4例中3例と連絡がとれた。1例は発作をおこしているが、7例は元気で順調に発育していた。連絡がとれない原因は住所変更であった。

B. 児の予後評価に関する研究②

国立成育医療研究センターで10年間の新生児頻脈性不整脈は13例で、胎児治療を受けたのは4例であった。生後全例抗不整脈薬の投与を受けていたが、3才までには中止していた。臨床心理士による発達検査は行われていなかった。

C. 長期フォローアップのための胎児心疾患データベース作成に関する研究

胎児心エコー4009例の結果は、異常なし2269例、

心疾患307例、不整脈326例であった。母体の情報と出生後の新生児のデータが不足していた。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

A. 胎児鏡下レーザー手術を安全に施行するための治療技術に関する研究

1) Mapping system 2) Sequential order ablation 3) Trocar assisted technique 4) Line drawing method を用いることで99%の症例で手術が完遂でき、吻合血管の残存は2.6%であった。

B. 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験に関する研究

臨床試験のプロトコールを確定した。対象は妊娠20-25週未満の一絨毛膜二羊膜双胎で、1児の推定体重が-1.5SD以下の発育不全で、発育不全児の羊水深度が1cm以下で臍帯動脈拡張期の血流異常を認める。しかし、双胎間輸血症候群または双胎間羊水不均衡でない。主要評価項目は、手術の完遂と重篤な母体有害事象。予定登録数は10例で、登録期間は1年。倫理委員会の承認を得て、平成24年1月より症例登録を開始した。

C. 胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術(FETO)の臨床試験に関する研究

臨床試験のプロトコールを確定した。対象は妊娠26-30週未満の左胎児先天性横隔膜ヘルニアで、肝臓挙上型で胃泡の半分以上が右胸腔内にある(Grade3)。主要評価項目は、手術の完遂、重篤な母体有害事象、児の生後90日生存割合とした。予定登録数は10例で、登録期間は3年。国立成育医療研究センター倫理委員会の承認を得た。

D. 胎児治療後の予後因子評価における在胎期間の影響の評価方法に関する研究

臍帯動脈血流異常の周産期死亡や合併症におけるリスクは、早産を経由する間接効果は2%と低く、臍帯動脈血流異常そのものが重要は予後因子であることが明らかとなった。

また先行研究: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)の課題に対する研究を継続し、重症胎児胸水に対する胸腔一羊水腔シャント術のカテーテルは平成23年11

月に薬事承認を得ることができた。また双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術も平成24年4月より保険収載となる。

巻末に①「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」実施計画書、説明文書・同意書、症例登録票・報告書、安全性評価委員会に関する標準業務手順書、安全性評価委員会・症例評価・報告書・回答、②「重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験」実施計画書、説明文書・同意書、③胎児胸水排出用シャント審議結果報告書を資料として添付する。

D. 考察

1) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床研究

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の有効性と安全性を評価する臨床試験が本格的に開始された。これは薬剤による胎児治療の介入試験であり、世界でも初めてである。また胎児に対して薬剤の適応を認めることを求める画期的な研究である。

症例登録数は8例、計画の約60%の登録状況であった。5年間で50例の登録予定であり、初年度ではあるが登録症例が少なかった。8例中6例に治療効果を認め、治療効果は期待できた。登録数が少なかった原因の1つは登録外施設において該当症例の治療が行われているためである。研究登録施設が11施設しかなく、遠隔地域から参加しにくい状況にあるため、新たに5施設が参加できるように準備を進めている。また研究ホームページを充実して研究参加を呼びかけている。

実際に母体の安全性を確保しつつ胎児に有効な薬物濃度を確保することは難しい場合にも直面し、研究計画の一部見直しも行った。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

研究分担者の施設において、過去の症例における胎児頻脈性不整脈の児のフォローアップの現状を調査した。約1/3の症例で連絡がとれず、フォローアップできていないことが判明した。またフォローアップしている

例の予後は良好であったが、発達検査は行われていなかった。また胎児心疾患のデータベースという視点で見ると、施設内においても母体、胎児、新生児の情報は関連付けされておらず、情報収集が困難であることが判明した。胎児治療を受けた児の予後評価のためには、現状のフォローアップ体制や情報収集体制では不十分であり、新たな体制の整備が不可欠である。通院施設から離れても連絡がとれるようなコールセンターやインターネットを活用し、また発達検査などもできる児の予後評価体制を整備していく必要がある。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

重症胎児胸水に対する胸腔一羊水腔シャント術のカテーテルは平成23年11月に薬事承認を得ることができた。これは先行研究で臨床試験を実施した成果により薬事承認を得ることができた。高度医療が薬事承認に結びついたという実績とともに、胎児治療に関する器具の薬事承認は初めてでありその意義は大きい。また双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術も平成24年4月より保険収載となる。これも先行研究により日本の良好な治療成績を明らかにしたことによる。しかし、成果を医療行政に反映させるには研究の継続が不可欠であり、本研究により研究を継続していることが大きな要因と考えられる。

双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術は手術技術の改良でより安全に施行できることが明らかになった。また胎児鏡下レーザー手術の適応拡大として「重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験」の臨床試験の準備が整い、症例登録が開始した。「胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術(FETO)の臨床試験」は臨床試験の準備がほぼ整った。胎児治療の予後因子の解析において在胎週数の影響がいつも問題となったが、因果モデルを用いた中間変数を考慮した解析によって適切に解析できることが判明した。

胎児治療の薬事承認や保険収載など研究成果が行政に反映されるようになってきた。胎児鏡を用いた胎児治療の研究や胎児治療成績を解析する統計に関する研究も着実に進んでおり、胎児における臨床研究の推進がなされている。

E. 結論

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の有効性と安全性を評価する臨床試験(薬剤による胎児治療の介入試験で世界でも初めて)が本格的に開始された。これは胎児に対して薬剤の適応を認めることを求める画期的な研究である。初年度であり登録症例が少なかったが、8例中6例に治療効果を認め、治療効果は期待できた。

過去の症例における胎児頻脈性不整脈の児のフォローアップの現状は十分といえる状況ではなく、胎児治療を受けた児の予後評価のためには、新たな体制の整備が不可欠である。通院施設から離れても連絡がとれるようなコールセンターやインターネットを活用し、また発達検査などできる児の予後評価体制を整備していく必要がある。

胎児鏡下レーザー手術の手術技術の改良の研究、重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験、胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術(FETO)の臨床試験など胎児鏡を用いた胎児治療の研究、ならびに胎児治療成績を解析する統計に関する研究も着実に進んでおり、胎児における臨床研究の推進がなされている。胸腔一羊水腔シャント術カテーテルの薬事承認や胎児鏡下レーザー手術の保険収載など研究成果が行政に反映されるようになってきた。

F. 健康危険情報

該当する情報はない

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hanaoka M, Hayashi S, Saito M, Morita M, Sago H. : Decrease in high human chorionic gonadotropin in twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(3):189-93.
- 2) Ishii K, Murakoshi T, Hayashi S, Saito M, Sago H., Takahashi Y, Sumie M, Nakata M, Matsushita M, Shinno T, Naruse H, Torii Y. : Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins

with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(1):22-26.

- 3) Ishii K, Saito M, Nakata M, Takahashi Y, Hayashi S, Murakoshi T, Murotsuki J, Kawamoto H, Sago H. : Ultrasound prognostic factors after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome to predict survival at 6 months. *Prenat Diagn.* 2011 Nov;31(11):1097-100.
- 4) Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Matsumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. : The Japanese experience with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia based on a multi-institutional review. *J Pediatr Surg.* 2011; 27(4):373-378
- 5) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto K, Takayasu H, Nakamura T, Ishikawa H, Kawataki M, Hayashi S, Inamura N, Nose K, Sago H. : Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia: a multicenter survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37(3):277-282
- 6) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Masumoto K, Sago H. : Reliability of the lung to thorax transverse area ratio as a predictive parameter in fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2011;27(1):39-45
- 7) Usui N, Kitano Y, Okuyama H, Saito M, Masumoto K, Morikawa N, Takayasu H, Nakamura T, Hayashi S, Kawataki M, Ishikawa H, Nose K, Inamura N, Sago H. : Prenatal risk stratification for isolated congenital diaphragmatic hernia: results of a Japanese multicenter study. *J Pediatr Surg.* 2011; 46(10):1873-80.
- 8) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H., Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S,

- Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T.: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: - nationwide survey in Japan -. *Circ J.* 2012;76(2):469-76.
- 9) Matsuoka K, Hayashi S, Urano F, Zhu LJ, Okita H, Sago H, Nakazawa A.: Squamous metaplasia in the cyst epithelium of type 1 congenital pulmonary airway malformation after thoracoamniotic shunt placement. *Hum Pathol.* 2012 Mar 2. [Epub ahead of print]
- 10) 青木宏明, 林聡, 金子正英, 伊藤裕司, 村島温子, 左合治彦: ベタメタゾンとリトドリンを用いた胎児心ブロック胎内治療の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2011;47(3)601-606
- 11) 左合治彦, 住江正大, 林聡:【羊水の臨床】 双胎間輸血症候群と羊水異常. *産科と婦人科* 78(10) 1211-1215
- 12) 左合治彦, 住江正大, 上田英梨子, 小川浩平, 林聡:【小児医療における診断・治療の進歩】 治療技術 胎児治療. *小児科* 2011; 52(12) 1715-1720
- 13) 林聡, 石井桂介, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 室月淳, 村越毅, 斉藤真梨, 左合治彦: TTTS に対する FLP の適応は拡大すべきか TTTS 管理の Up-to-date 羊水不均衡症(Twin Amniotic fluid discordance)の予後とレーザー治療適応拡大への試み. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2011;47(4)781-783
- 14) 石井桂介, 林聡, 斉藤真梨, 住江正大, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 村越毅, 室月淳, 左合治彦: TTTS に対する FLP の適応は拡大すべきか TTTS 管理の Up-to-date 一絨毛膜双胎における Selective IUGR の生命予後因子(FLP の適応としての検討). *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2011;47(4)788-790
- 15) 左合治彦, 池ノ上克: クリニカルディベート 周産期 一絨毛膜双胎娩出のタイミング 胎児鏡下レーザー凝固術積極的適応の立場に立って. *日本産科婦人科学会雑誌* 2011;63(12)N-191-195
- 16) 左合治彦: 胎児治療 Up-to-date. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2011;47(4)737-739

2.学会発表

- 1) Ishii K, Saito M, Takahashi Y, Hayashi S, Nakata M, Murakoshi T, Murotsuki J, Sago H. Ultrasound prognostic factors in the period a week two after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Los Angeles, USA, 2011. Sep.18-22
- 2) Seung chik Jwa, Sago H, Usui N, Saito M, Nakamura T, Nosaka S, Taguchi T, Kanamori Y, Yoneda A, Kitano Y. Antenatal prognostic factors for fetal sacrococcygeal teratoma; a multicenter survey in Japan. 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Los Angeles, USA, 2011. Sep.18-22
- 3) Hayashi S, Kitano Y, Takahashi S, Fujinaga H, Nakamura T, Ito Y, Kuroda T, Sago H. The impact of stomach position for a criteria of fetal endoscopic tracheal occlusion in fetal left congenital diaphragmatic hernia. 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Los Angeles, USA, 2011. Sep.18-22
- 4) Sago H, Hayashi S, Tanaka H, Miyazaki O, Nosaka S, Matsuoka K, Ito Y, Kuroda T, Honna T. Radiofrequency ablation of fetal sacrococcygeal teratoma. 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Los Angeles, USA, 2011. Sep.18-22
- 5) Hanaoka M, Hayashi S, Sago H. Association of Human Chorionic Gonadotropin and Twin-reversed Arterial Perfusion Sequence. 1st Taiwan-Korea-Japan Symposium in Maternal-Fetal Medicine, Gifu, Japan, 2011. Aug.28
- 6) Miyoshi T, Maeno Y, Inamura N, Sago H, Kato H,

- Hayashi S, Yasukochi S, Kawataki M, Hagiwara A, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Omoto A, Nii M, Murotsuki J, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Yamamoto H, Nishimura K, Katsuragi S, Ikeda T. Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: A nationwide questionnaire survey in Japan. 1st Taiwan-Korea-Japan Symposium in Maternal-Fetal Medicine, Gifu, Japan, 2011. Aug.28
- 7) Seung chik Jwa, Sago H, Usui N, Saito M, Nakamura T, Nosaka S, Taguchi T, Kanamori Y, Yoneda A, Kitano Y. Antenatal prognostic factors for fetal sacrococcygeal teratoma; a multicenter survey in Japan. 1st Taiwan-Korea-Japan Symposium in Maternal-Fetal Medicine, Gifu, Japan, 2011. Aug.28
- 8) Sago H. The current state of fetal therapy in Japan especially laser surgery for TTTs. 9th The Japan Society of Fetal Therapy, Fukuoka, Japan, 2011.Dec.2-3
- 9) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Okuyama H, Taguchi T. Indications for fetal intervention in patients with congenital diaphragmatic hernia and sacrococcygeal teratoma in Japan. 9th The Japan Society of Fetal Therapy, Fukuoka, Japan, 2011.Dec.2-3
- 10) 高橋雄一郎, 川緒市郎, 中田雅彦, 住江正大, 村越毅, 石井桂介, 池田智明, 桂木真司, 林聡, 左合治彦. (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 厚生労働科学研究班) 重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術の治療効果と安全性に関する臨床使用確認試験. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会, 大阪, 2011. 4.15-17
- 11) 石井桂介, 高橋雄一郎, 林聡, 中田雅彦, 村越毅, 室月淳, 左合治彦. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術後の慢性期における予後因子. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会, 大阪, 2011. 4.15-17
- 12) 小川浩平, 林聡, 本村健一郎, 左勝則, 杉林里佳, 江川真希子, 加藤有美, 青木宏明, 佐々木愛子, 左合治彦, 北川道弘. 当センターにおける胎児胸水症例の予後規定因子の検討. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会, 大阪, 2011. 4.15-17
- 13) 杉林里佳, 林聡, 本村健一郎, 堀谷まどか, 小川浩平, 江川真希子, 青木宏明, 佐々木愛子, 左合治彦, 北川道弘. 胎児水腫を来した先天性心疾患症例の検討. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会, 大阪, 2011. 4.15-17
- 14) 左勝則, 林聡, 三輪照未, 堀谷まどか, 小川浩平, 杉林里佳, 江川真希子, 青木宏明, 左合治彦, 北川道弘. MD 双胎一児死亡妊娠における予後予測に関する検討. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会, 大阪, 2011. 4.15-17
- 15) 江川真希子, 林聡, 本村健一郎, 左勝則, 小川浩平, 杉林里佳, 青木宏明, 佐々木愛子, 左合治彦, 北川道弘. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術後の羊膜剥離の検討. 第63回日本産科婦人科学会学術講演会, 大阪, 2011. 4.15-17
- 16) 左合治彦. 胎児治療 Up-to-date. 第47回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 17) 林聡, 石井桂介, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 室月淳, 村越毅, 齊藤真梨, 左合治彦. 羊水不均衡症(Twin Amniotic fluid discordance)の予後とレーザー治療適応拡大への試み. 第47回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 18) 三輪照未, 林聡, 鈴木朋, 杉林里佳, 江川真希子, 青木宏明, 梅原永能, 中村知夫, 伊藤裕司, 北川道弘, 左合治彦. 胎児左先天性横隔膜ヘルニアにおける胎児 MRI を用いた胸腔内拳上肝臓の定量化による予後予測の有用性. 第47回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 19) 鈴木朋, 林聡, 青木宏明, 江川真希子, 三輪照

- 未, 堀谷まどか, 小川浩平, 杉林里佳, 梅原永能, 佐々木愛子, 左合治彦. TTTS レーザー治療後の早産における予測因子の検討. 第 47 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 20) 江川真希子, 林聡, 松岡健太郎, 本村健一郎, 三輪照未, 堀谷まどか, 鈴木朋, 小川浩平, 佐々木愛子, 梅原永能, 左合治彦. 双胎間輸血症候群に対するレーザー術後、吻合血管遺残症例の臨床経過に関する検討. 第 47 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 21) 臼井規朗, 左合治彦, 田口智章, 金森豊, 米田光宏, 中村知夫, 野坂俊介, 左勝則, 北野良博. 本邦における胎児仙尾部奇形腫の治療成績: 本邦における多施設共同研究(第 1 報). 第 47 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 22) 左勝則, 左合治彦, 臼井規朗, 中村知夫, 野坂俊介, 田口智章, 金森豊, 米田光宏, 北野良博. 胎児仙尾部奇形腫の周産期リスク因子に関する検討: 本邦における多施設共同研究(第 2 報). 第 47 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 23) 中村知夫, 臼井規朗, 左勝則, 左合治彦, 野坂俊介, 田口智章, 金森豊, 米田光宏, 北野良博. 胎児仙尾部奇形腫の生後の呼吸循環管理に関する因子の検討: 本邦における多施設共同研究(第 3 報). 第 47 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 24) 宗崎良太, 臼井規朗, 左勝則, 左合治彦, 野坂俊介, 中村知夫, 金森豊, 米田光宏, 北野良博, 田口智章. 胎児仙尾部奇形腫の周術期合併症および後遺症に関する検討: 本邦における多施設共同研究(第 4 報). 第 47 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 25) 林聡, 北野良博, 高橋重裕, 藤永英志, 中村知夫, 伊藤裕司, 黒田達夫, 名取道也, 北川道弘, 左合治彦. 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術の適応基準に関する検討. 第 47 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 26) 高橋雄一郎, 川緒市郎, 中田雅彦, 住江正大, 村越毅, 石井桂介, 池田智明, 桂木真司, 林聡, 左合治彦. 重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シヤント術の治療効果と安全性に関する臨床使用確認試験. 第 47 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 札幌, 2011. 7.10-12
- 27) 石井桂介, 林聡, 齊藤真梨, 住江正大, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 村越毅, 室月淳, 左合治彦. Selective IUGR を伴う一絨毛膜双胎の予後因子の検討, および胎児鏡下レーザー凝固術の臨床試験(早期安全性試験)の案内. 第 34 回日本母体胎児医学会, 岐阜, 2011. 8.26-27
- 28) 桂木真司, 前野泰樹, 稲村昇, 左合治彦, 賀藤均, 林聡, 安河内聰, 川滝元良, 萩原聡子, 堀米仁志, 与田仁志, 竹田津未生, 生水真紀夫, 尾本暁子, 新居正基, 室月淳, 小原延章, 清水渉, 白石公, 坂口平馬, 山本晴子, 三好剛一, 池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤の抗不整脈投与に関する臨床試験. 第 34 回日本母体胎児医学会, 岐阜, 2011. 8.26-27
- 29) 三好剛一, 前野泰樹, 稲村昇, 左合治彦, 賀藤均, 林聡, 安河内聰, 川滝元良, 萩原聡子, 堀米仁志, 与田仁志, 竹田津未生, 生水真紀夫, 尾本暁子, 新居正基, 室月淳, 清水渉, 白石公, 坂口平馬, 山本晴子, 西村邦宏, 桂木真司, 池田智明. 胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討(胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より). 第 34 回日本母体胎児医学会, 岐阜, 2011. 8.26-27
- 30) 伊藤由紀, 松岡健太郎, 本村健一郎, 三輪照未, 江川真希子, 林聡, 田中忠夫, 左合治彦, 中澤温子. 一絨毛膜性多胎胎盤血管吻合検索の現状と問題点. 第 9 回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 31) 住江正大, 林聡, 上田英梨子, 本村健一郎, 三輪照未, 鈴木朋, 今野秀洋, 杉林里佳, 梅原永能, 左合治彦. Cardiovascular score を用いた双

- 胎間輸血症候群のレーザー治療前後における循環動態変化に関する検討. 第9回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 32) 今野秀洋, 林聡, 鈴木朋, 住江正大, 江川真希子, 左合治彦. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー術後に羊膜穿孔を合併し、その後の臍帯相互巻絡にて子宮内胎児死亡した TTTS 症例の検討. 第9回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 33) 石井桂介, 林聡, 斉藤真梨, 住江正大, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 村越毅, 室月淳, 左合治彦. 重症 Selective IUGR を伴う一絨毛膜双胎に対する胎児鏡下レーザー凝固術の臨床試験の案内. 第9回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 34) 松岡健太郎, 山田健二, 佐藤泰樹, 伊藤由紀, 林聡, 左合治彦, 中澤温子. 肺形成不全疾患群における肺形成の病理学的検討. 第9回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 35) 三輪照未, 林聡, 江川真希子, 住江正大, 高橋重裕, 中村知夫, 伊藤裕司, 久保隆彦, 北川道弘, 名取道也, 左合治彦. 胎児左先天性横隔膜ヘルニアにおける胎児 MRI を用いた胸腔内拳上肝臓の定量化による予後予測. 第9回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 36) 林聡, 住江正大, 高橋重裕, 中村知夫, 伊藤裕司, 金森豊, 久保隆彦, 名取道也, 北川道弘, 左合治彦. 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術のプロトコール作成と実施に向けた動物実験. 第9回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 37) 江川真希子, 林聡, 上田英梨子, 小川浩平, 住江正大, 宮寄治, 左合治彦. 当院で経験した胎児脊髄膜瘤 44 例の検討. 第9回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 38) 宗崎良太, 田口智章, 臼井規朗, 左勝則, 左合治彦, 野坂俊介, 中村知夫, 金森豊, 米田光宏, 北野良博. 本邦の多施設共同研究における胎児仙尾部奇形腫の周術期合併症および後遺症の検討. 第9回日本胎児治療学会, 福岡, 2011. 12.2-3
- 39) 杉林里佳, 林聡, 高橋健, 黒田くみ子, 住江正大, 賀藤均, 左合治彦. 双胎間輸血症候群に対し胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を受けた児の心疾患に関する検討. 第18回日本心臓病学会学術集会, つくば, 2012. 2.17-18
- 40) 高橋重裕, 中村知夫, 伊藤裕司, 林聡, 左合治彦, 金森豊, 賀藤均, 田口智章, 早川昌弘, 奥山宏臣, 稲村昇, 藤野裕士, 臼井規朗. 先天性横隔膜ヘルニアにおける心疾患合併例の検討:わが国における全国調査から. 第18回日本心臓病学会学術集会, つくば, 2012. 2.17-18
- 41) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村昇, 安河内聡, 川滝元良, 堀米仁志, 与田仁志, 竹田津未生, 生水真紀夫, 新居正基, 賀藤均, 林聡, 萩原聡子, 尾本暁子, 清水渉, 白石公, 坂口平馬, 西村邦宏, 桂木真司, 池田智明. 胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療についての検討(胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より). 第18回日本心臓病学会学術集会, つくば, 2012. 2.17-18
- 42) 金子正英, 中釜悠, 濱猛浩, 小野博, 三崎泰志, 賀藤均, 杉林里佳, 住江正大, 林聡, 左合治彦. 胎児頻脈性不整脈症例の出生後経過. 第18回日本心臓病学会学術集会, つくば, 2012. 2.17-18
- 43) 住江正大, 鈴木朋, 今野秀洋, 小川浩平, 上田英梨子, 黒田くみ子, 林聡, 三崎泰志, 小野博, 金子正英, 金子幸裕, 賀藤均, 左合治彦. 胎児治療を考慮した卵円孔閉鎖を伴う完全大血管転位症 I 型の 1 例. 第18回日本心臓病学会学術集会, つくば, 2012. 2.17-18

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 分担研究報告

1. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤抗不整脈薬投与
に関する研究

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験

研究分担者 池田智明 三重大学産婦人科 教授
前野泰樹 久留米大学小児科 准教授

研究要旨

胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約 0.1%以下の胎児に認める。予後は自然軽快するものもあるが、頻脈の持続時間や、程度の強いものは胎児心不全、胎児水腫、胎児死亡にいたるものもある。こうした胎児頻脈性不整脈に対し、母体に対する抗不整脈薬投与が胎児の頻脈性不整脈を治療する事が知られている。平成 19 年に本邦で施行したアンケート調査では治療例 41 例中 37 例において胎児頻脈が改善し、新生児不整脈の出現率も 79%から 48%に減少させた。また早産率、帝王切開率を有意に減少させた。

臨床試験の予定登録数は 50 例で、予定研究期間は 5 年間である。症例の登録は平成 22 年 10 月から開始し平成 24 年 2 月までに 8 例の登録を得た。予定登録数の 60%の登録状況である。症例登録増加のために本研究のさらなる認知徹底と研究登録施設の増加が必要であると考えられる。安全性評価委員会をジゴキシンを使用した 3 症例登録後とソタロールを使用した 1 例を登録後に計 2 回施行した。臨床試験が適切に実施されている事が確認された。また、プロトコー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。

共同研究者

稲村昇 大阪府立母子保健総合医療センター
左合治彦 国立成育医療研究センター
賀籐均 国立成育医療研究センター
林聡 国立成育医療研究センター
安河内聰 長野県立こども病院
小松篤史 長野県立こども病院
川滝元良 神奈川県立こども医療センター
萩原聡子 神奈川県立こども医療センター
堀米仁志 筑波大学
与田仁志 東邦大学医療センター大森病院
竹田津未生 埼玉医科大学国際医療センター
板倉敦夫 埼玉医科大学
生水真紀夫 千葉大学
尾本暁子 千葉大学
新居正基 静岡県立こども病院
室月淳 宮城県立こども病院
小原延章 国立循環器病研究センター
清水渉 国立循環器病研究センター

白石公 国立循環器病研究センター
坂口平馬 国立循環器病研究センター
山本晴子 国立循環器病研究センター
桂木真司 国立循環器病研究センター
三好剛一 国立循環器病研究センター

A. 研究目的

胎児頻脈性不整脈は 1 分間に 180(200)以上の心拍数と定義される。上室性頻脈が約 70%、心房粗動が約 30%でこの 2 つで大部分を占める。胎児頻脈性不整脈の頻度は全妊娠の約 0.05%である。頻脈の持続時間や、程度の強いものは胎児心不全、胎児水腫、胎児死亡にいたるものもある。平成 19 年に本邦で施行したアンケート調査において胎児頻脈性不整脈に対し、経母体的抗不整脈薬投与が胎児の頻脈性不整脈に与える改善効果を検証した。治療例 41 例中 37 例において胎児頻脈が改善し、新生児不整脈の出現率も 79%から 48%に減少させた。また早産率、帝王切開率を有意に減少させた。しかしながら、

治療方針は一定しておらず、同じ薬剤でも治療量が異なったり、また、母体の心機能の評価を行っていない施設なども散見された。

今回は胎児頻脈性不整脈治療に対する前向きのプロトコール治療を作成し、治療の有効性、安全性を検証した。即ち、胎児上室性頻脈、心房粗動を対象として経母体的な抗不整脈薬投与による胎児頻脈性不整脈の治療効果と治療の安全性を評価する事を目的とする。

B. 研究方法

前年度は「胎児頻脈性不整脈に対する経母体的抗不整脈薬投与」の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)。また、国立循環器病研究センターの倫理委員会にて審査・承認も受け、国立循環器病研究センター研究開発基盤センターでデータ管理体制を整備した。倫理委員会の承認を研究協力11施設(国立循環器病研究センター、久留米大学、大阪府立母子医療センター、国立成育医療センター、神奈川県立こども病院、静岡県立こども病院、埼玉医科大学、千葉大学、筑波大学、東邦大学、長野県立こども病院)全てにおいて終了した。その後前年度の平成22年10月より臨床試験の症例登録を開始した。本年度も平成23年4月より引き続き、症例登録を継続した。

巻末に研究計画書(資料1)、患者同意書(資料2)、記載マニュアル(資料3)、臨床データ記載シート(資料4)を記載した。

胎児頻脈性不整脈(上室性頻拍、心房粗動)の臨床試験に対して同意を得たものに経母体的に抗不整脈薬投与を行い胎児頻脈の改善率、母体の安全性に関する解析を行った。参加施設は全国11施設。研究期間は平成22年から5年間、50症例の症例集積を目標とした。

(倫理面への配慮)

本臨床試験は他施設共同試験であり、各施設における倫理委員会の承認のもと実施した。患者の個人情報が特定できないように事務局から配布されたID番号と共に臨床情報が保存した。

C. 研究結果

①症例の登録状況

今年度(平成24年2月末まで)は5例の症例登録があった。目標登録数は年間10例であるので50%の登録状況である(図1参照)。現在累積8症例が症例登録されている。平成22年10月からの研究の登録開始からの累積では60%の登録状況である。

図1に登録症例数の推移を示す

②胎児治療効果

8例中6例に治療効果を認めた。4例に胎児頻脈の完全消失、2例に胎児心拍数の低下を認めた。

③母体の安全性評価

当臨床研究は胎児の頻脈性不整脈に対して、経母体的に抗不整脈薬を投与するプロトコールであり、母体の薬剤投与による臨床状況をモニタリングし安全性を確保する事が重要である。

研究計画書に準拠し今年度は安全性評価委員会を2回開催した。

第1回安全性評価委員会の課題と回答(要旨)

(症例1-3:ジゴキシン使用3症例の評価)

課題(1)薬剤投与量が多い

(回答)Flecainide の上限は、薬剤効用量にても200mg/m²が1日最高用量と記載されており、400mg/日は超過している。指摘どおりに300mg/日と減量、変更した。一般の成人投与量は200mg/日ですが、大阪府立母子保健総合医療センターにて、200mgでは無効で300mgに増量した時点で改善した症例の経験があったので対表面積あたりの投与量を参考とする事とした。

Sotalol に関しては、筑波大学と大阪府立母子保健総合医療センターの経験で、320mg/日まで上げて、初めて不整脈が是正された例の報告があった。国際的な文献では、最高投与量は480mg/日とされている報告もある。さらに、薬品効用量でも320mg/日が最高用量と記載されていることも考え合わせ、母体心電図や副作用を充分注意していくことで、この用量設定を続けさせていただくこととした。ただ、母体安全により一層の注意を行うために、「ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドの全てに関して、母体・胎児副作用が生じた場合には主治医の判断で減量する。」という文言を研究計画書

に加筆した。

課題(2)薬剤を増やす基準は決められているが、妊娠の中断以外に薬剤を中止もしくは減量する基準が記載されていない。

(回答)文献より、第2選択薬剤を開始した後に最初の薬剤を中止としている報告例はなく、併用しているものが多いことを再確認した。薬剤併用による合併症が生じた場合は、その原因と考えられる薬剤の使用は主治医が十分に状況判断を行い減量もしくは中止とすることとした。「ジゴキシン、ソタロール、フレカイノドの全てに関して、母体・胎児副作用が生じた場合には主治医の判断で減量する。」という文言を研究計画書に加筆した。

課題(3)胎児水腫の基準については、初回の治療の選択、治療変更の基準にかかわる問題であり、再度検討を要する。(皮下浮腫の程度の基準の見直し、測定部位の標準化が必要)

(回答)2つの本邦の教科書、及び5つの海外の主要文献から胎児水腫の超音波診断による定義を再確認した。

「皮下水腫は、胎児エコーにて5mm以上の皮下組織の厚み。測定部位は頭皮とする。」という定義を採用した。

課題(4)胎児治療のもっとも重要な目的(試験のend-point)は、胎児の異常の根治ではなく、胎児のoutcomeを改善することであり、胎児の状態を改善して出生後の治療を行いやすくようなend-pointの設定を考え直してもよいだろう。

(回答)これまでの、後方視的研究においては、症例A-002のように、心拍数が180bpm未満となったにも関わらず、胎児水腫が進行したという例が無かったため、試験のend-pointをFHR<180bpmと設定していた。End-pointの変更は研究計画自身の変更につながり、変更は行わない。今回の安全性評価委員会よりのご指摘に関する対応としてEnd-pointの変更ではなく、胎児治療の目標を「洞調律に戻ること、または、FHR<180bpmかつ、胎児水腫の進行がないこと。」で対応する事が適切であると判断した。

これは、研究計画書p15に記載した。

第2回安全性評価委員会の課題と回答(要旨)

(症例4:ジゴキシン使用1症例の評価)

課題(1)妊娠中の母体BNP値の変動に関して、正常妊娠でのBNPの変動と正常範囲のデータ集積、および必要性判断の上、胎児治療中の許容範囲の上限設定。

(回答)心機能が正常な妊婦においても妊娠中、分娩後に一過性のBNP上昇がみられる事がある。国立循環器病研究センターにおけるデータを資料として報告した。また、ジギタリス使用に伴うBNP上昇の報告の参考文献二つを呈示した。BNPが100pg/mlを超えるときは左心機能の低下、肺高血圧の有無を心エコーを用いて検査を心不全の有無を確認する事を各研究施設に依頼する方針を決定した。国立循環器病研究センターにおいて正常妊娠のBNPデータの集積も行うこととした。

課題(2)症例のCRFに主治医の治療変更に関する判断理由などのコメント記載をする。

(回答)各症例において薬剤の増量、減量、変更に関する主治医の判断理由を記載する用紙を作成した。これをCRFの別紙として各施設に送付し、事務局が管理することとした。

課題(3)母体心電図のQTc時間の測定・計算方法について特に妊娠後期の頻脈傾向時に対応できるようにFredericia法も併用し、母体心電図のコピーも添付する。

(回答)母体心電図のQTc時間の計算方法としてBazett式とFredericia式を併用し、計算式を明記することとした。また、母体心電図のコピー(治療前・治療開始2日後・最大用量使用時)をCRFに添付することとした。

課題(4)出生後に胎児診断と治療の妥当性を評価できるよう、出生後の診断と経過を報告し、可能であれば新生児心電図等のコピーを添付する。

(回答)出生後の児の経過に関してCRFのみでは判断しきれぬ場合、事務局から各施設へ児の状態と不整脈の最終診断の情報を問い合わせ致します。また、必要に応じて新生児心電図の写し、治療経過をCRFに添付することとした。

表 1

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験

1. 目的

胎児不整脈に対する経胎盤的治療の有効性、安全性を評価する臨床試験を行う。
 有効性の評価として、治療前後の胎児頻脈の改善を検討する。
 また、母体、胎児、新生児の安全性・新生児不整脈の評価を行う。

2. 対象

- ①胎児心拍数180回/分以上が持続するもの
 - 1. 上室性頻拍 2. 心房粗動
- ②妊娠22週以降37週未満
- ③単胎
- ④試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている。

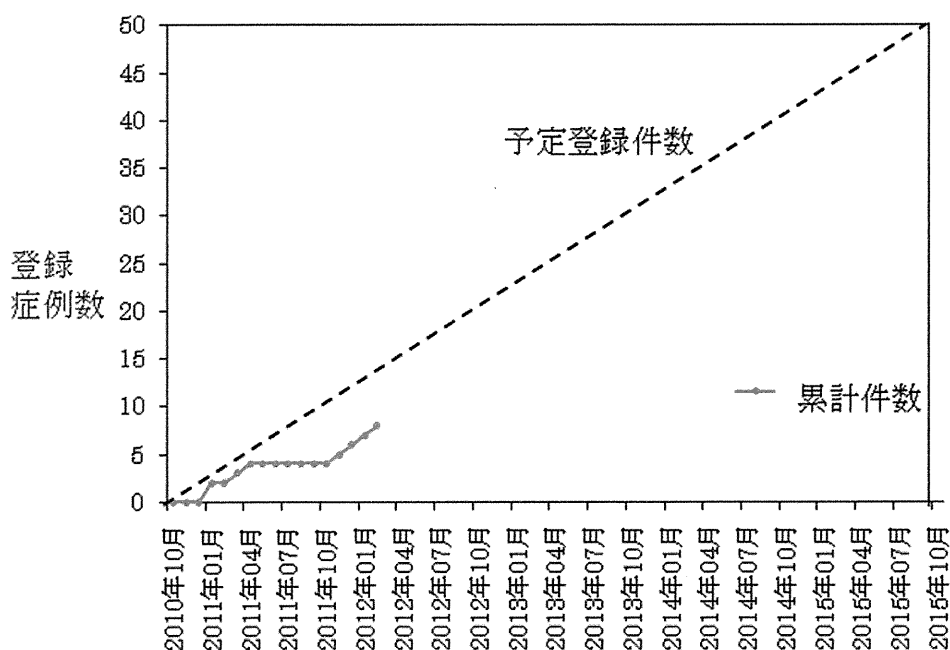
3. 治療

臨床試験プロトコールに定められた薬剤を母体に投与する。
 母体の安全性に関する心電図、心エコー検査、等も規定されている。

4. 予定登録数と研究期間

- 予定登録数：50例
- 予定研究期間：登録期間5年
- 登録開始：平成22年10月
- 参加施設：11施設

図 1 胎児頻脈性不整脈治療臨床試験進捗状況



D. 考察

心房粗動例においては4例で胎児頻脈の消失を認め有効率が高かった。上室性不整脈例においては治療効果判定に心臓腫瘍、奇形症候群合併例が3例中2例あり、影響を与えた可能性があり、今後の症例蓄積が必要であると考えられた。

今年度(平成24年2月末まで)は5例の症例登録があった。目標登録数は年間10例であるので50%の登録状況である。現在累積8症例が症例登録されている。平成22年10月からの研究の登録開始からの累積では60%の登録状況である。5年間で50症例の蓄積予定であるので、登録開始1年目ではあるが、登録症例が少ない現状である。この原因の一つが登録外施設において該当症例の治療が行われている現状がある。プロトコルの認知徹底を行うために、研究班ではパンフレットを作成し、また臨床研究のホームページを充実して研究参加に呼び掛けている。(平成24年1月より)。また研究登録施設が全国に11か所しかなく、当治療は入院治療となるため、遠隔地域からの患者さまは参加しにくい事も考慮し各地域に参加施設の増加を計画している。平成23年11月に宮城県立こども病院に参加頂き、倫理委員会に書類を提出中である。また、平成24年1月から、北海道大学、東北大学、昭和大学、聖霊浜松病院、徳山中央病院へ研究参加を依頼している。この研究には産婦人科、小児循環器科、循環器内科、の集約的治療が必要であるため、研究班としても慎重に施設選定を行っている。

試験の安全性のモニタリング評価においては安全性評価委員会を2度開催した。試験が安全に推進できるよう、母体および胎児のプロトコル治療中の安全性確保に関するさまざまな意見が出され、評価内容は会議にて伝達が行われている。臨床試験の中止が危惧されるような重篤な有害事象、臨床試験プロトコルの問題点は指摘されず、試験継続となっている。

E. 結論

胎児頻脈性不整脈に対する経母体的な抗不整脈薬投与の有効性に関して症例の蓄積が開始された。合計5年間で50例を目標として解析を行う予定である。現在のところ、胎児治療の有効性は登録8例中6例に認め

た。母体、児に対する重篤な有害事象は現在出現していない。安全性評価委員会の勧告を順守し研究を継続する予定である。

F. 健康危険情報

本研究において母体の健康に対して著しい副作用は生じていなかった。しかしながら、抗不整脈薬を使用する研究であるので、母体、胎児の薬剤による副作用に敏感に反応するように、各施設に指導を行った。またジゴキシン使用3例、ソタロール使用1例で安全性評価委員会を行い勧告内容を委員に報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表

原著論文

1. Maeno Y, Hirose A : Screening of Fetal Heart for the Congenital Heart Disease. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2011.5.1 33-38
2. Okada J, Iwata S, Hirose A, Kanda H, Yoshino M, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O Levothyroxine replacement therapy and refractory hypotension out of transitional period in preterm infants. Clin Endocrinol 2011;74:354-64.
3. Takekazu Miyoshi, Yasuki Maeno, Haruhiko Sago, Tomoaki Ikeda, et al. Evaluation of Transplacental Treatment for Fetal Vongenital Brady arrhythmia =nationwide Survey in Japan- Circulation Journal 2012;76:469-476

2. 著書・総説

1. 前野泰樹:胎児不整脈の診断と治療. 周産期医学 2011.41.1 59-64
2. 前野泰樹:胎児不整脈. 小児不整脈 2011. 改訂第2版 204-214
3. 桂木真司 池田智明 産婦人科の薬剤使用プラクティス 胎児不整脈 産婦人科の実際 2011;60:1702-1713

3. 学会発表