

分娩週数の中央値は 33 週であり、3.9%が流産となった。TTTS の再発は 1 例 (0.7%) であり、TAPS は 2 例 (1.3%) に認めた。これらを含む 4 例 (2.6%) のみに吻合血管の残存を認めた。また、重篤な母体合併症は認めなかった。

表 2. Pregnancy outcome and survival rates (n=152)

Gestational age at delivery (weeks)	33 (19 – 40)
Miscarriage (delivery < 22 weeks)	6 (3.9%)
Recurrent TTTS	1 (0.7%)
TAPS	2 (1.3%)
Residual anastomoses	4 (2.6%)
Over all survival (n=304)	237/304 (78%)
Neurological sequelae (n=237)	13/237 (5.5%)
2 survivors	96 (63%)
1 survivor	45 (30%)
0 survivor	11 (7%)
At least 1 survivor	141 (93%)

Data are shown as median (range) or number (%)

D. 考察

我々の行っている技術を必要に応じて使用することで、確実(再発や吻合血管の残存を少なくする)に、かつ、安全に(母体合併症がなく)FLP を完遂することが可能であった。また、児の生存率および神経学的後遺症は欧米での先進施設に比較しても遜色がなく優れており、かつ、TTTS の再発や吻合血管の残存は圧倒的に減少させることが可能であった。

現在、早期安全性試験を施行中の、1) 血流異常を伴う TAFD、2) 重症羊水過少と血流異常を伴う selective IUGR、3) 26-27 週の TTTS においても、羊水量が少なかったり、working space が少なかったりすることで、技術的にレーザー凝固が困難であることが予測されるが、これらに対しても、mapping を確実にを行い、trocar assisted technique を用いることで安全かつ確実に治療が完遂できると思われる。この結果については、早期安全性試験の結果を待ちたい。

E. 結論

1) mapping system、2) trocar assisted technique、3) sequential order ablation、4) line drawing method を用

いることで、TTTS の FLP を安全かつ確実に施行することができる。この技術は治療がより困難なことが予測される、TAFD、selective IUGR、26-27 週の TTTS にも応用可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minakami H, Hiramatsu Y, Koresawa M, Fujii T, Hamada H, Iitsuka Y, Ikeda T, Ishikawa H, Ishimoto H, Itoh H, Kanayama N, Kasuga Y, Kawabata M, Konishi I, Matsubara S, Matsuda H, **Murakoshi T**, Ohkuchi A, Okai T, Saito S, Sakai M, Satoh S, Sekizawa A, Suzuki M, Takahashi T, Tokunaga A, Tsukahara Y, Yoshikawa H. Guidelines for obstetrical practice in Japan: Japan Society of Obstetrics and Gynecology (JSOG) and Japan Association of Obstetricians and Gynecologists (JAOG) 2011 edition. J Obstet Gynaecol Res 2011;37(9):1174-97.
2. 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;31(11):1097-100.
3. 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):22-6.
4. **村越毅**. 【最新 胎児・新生児の Neurology-評価・治療・予防法の進歩と気になる病態】 発達予後に影響する病態・疾患 MD 双胎と脳障害. 周産期医学 2011;41(11):1479-1483.
5. **村越毅**. 【ハイリスク妊娠・分娩の予知・予防の最前線】 多胎妊娠 膜性診断の重要性. 周産期医

学 2011;41(4):459-465.

6. **村越毅**.【経膈分娩を成功させる 21 の提言】ここまでできる経膈分娩 多胎. 周産期医学 2011;41(7):927-930.
 7. 北代祐三, 松下充, 神農隆, **村越毅**, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 満期の light for date(LFD)児と appropriate for date(AFD)児の分娩転帰と早期新生児合併症についての検討. 聖隷浜松病院医学雑誌 2011;11(1):71-76.
 8. 佐藤奈菜香, 松下充, 北代祐三, 神農隆, **村越毅**, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 出生体重 1500g 未満の light-for-date(LFD)児における神経学的予後に影響を与える周産期因子の検討. 聖隷浜松病院医学雑誌 2011;11(1):68-70.
- ## 2. 学会発表
1. **村越毅**, 神農隆, 松下充, 北代祐三, 岩田典子, 濱坂奈菜香, 石井桂介, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 単一施設で妊娠初期から観察された無心体双胎の予後についての検討. 日本産科婦人科学会
 2. 松下充, 神農隆, 石井桂介, **村越毅**, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. Light for gestational age でかつ Extremely low birth weight 児を出産した妊婦の次回妊娠転帰に関する検討. 日本産科婦人科学会
 3. 武藤はる香, 松下充, 神農隆, 石井桂介, **村越毅**, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 低リスク初産婦における妊娠中期子宮動脈血流速度波形と妊娠予後に関する検討. 日本産科婦人科学会
 4. 濱坂奈菜香, 神農隆, 松下充, 松本美奈子, 石井桂介, 鈴木貴士, **村越毅**, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 出生体重 1500g 未満の児における神経学的予後に影響を与える周産期因子の検討. 日本産科婦人科学会
 5. 北代祐三, 石井桂介, **村越毅**, 松下充, 神農隆, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 一絨毛膜二羊膜双胎における胎児発育と胎盤の専有領域との相関についての検討. 日本産科婦人科学会
 6. 岩田典子, 神農隆, 濱坂奈菜香, 北代祐三, 松下充, **村越毅**, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 在胎 24 週未満の超早産児の短期予後に関連する周産期因子の検討. 日本産科婦人科学会
 7. 北代祐三, **村越毅**, 神農隆, 松下充, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 当院で妊娠初期から管理した品胎妊娠の児の予後に関する検討. 日本周産期・新生児医学会
 8. **村越毅**, 石井桂介, 神農隆, 松下充, 成瀬寛夫, 北村公也, 鳥居裕一. 1 絨毛膜 1 羊膜双胎における Twin reversed arterial perfusion(TRAP) sequence の予後に関する検討. 日本周産期・新生児医学会
 9. 松下充, **村越毅**. 超低出生体重児の娩出法 超低出生体重児における幸帽児帝王切開の工夫と周術期合併症. 日本周産期・新生児医学会
 10. 松下充, 神農隆, 松本美奈子, **村越毅**, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 極低出生体重が予測された発育不全児の超音波所見と長期神経学的予後との関連の検討. 日本周産期・新生児医学会
 11. 松下充, 神農隆, 松本美奈子, **村越毅**, 成瀬寛夫, 鳥居裕一. 極低出生体重が予測された胎児発育不全の超音波所見と短期新生児予後との関連の検討. 日本周産期・新生児医学会
 12. **T. Murakoshi**; K. Kitamura; K. Ishii; Y. Kitadai; N. Hamasaka; N. Iwata; M. Matsushita; T. Shinno; H. Naruse; Y. Torii. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence in monochorionic monoamniotic twin pregnancies. 21st World Congress On Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
 13. K. Ishii; M. Saito; Y. Takahashi; S. Hayashi; M. Nakata; **T. Murakoshi**; J. Murotsuki; H. Sago. Ultrasound prognostic factors in the period a week or two after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. 21st World Congress On Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
 14. M. Matsushita; **T. Murakoshi**; H. Naruse; Y. Torii. Relationships between antepartum surveillance parameters in both fetal growth restriction and very low birth weight and 3 years infant neurodevelopment. 21st World Congress On Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

15. M. Matsushita; **T. Murakoshi**; H. Naruse; Y. Torii. Subsequent pregnancy outcomes in women with prior pregnancy complicated by both extremely low birth weight and small for gestational age infant. 21st World Congress On Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
16. **T. Murakoshi**. How to improve and shorten the learning curve of Fetoscopic Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome. 10th World Congress of Perinatal Medicine
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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

研究分担者 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

研究要旨

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 2cm以下)と他児の羊水過多(羊水最大深度 8cm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。しかし現在のTTTSの診断基準を満たさないが、一児が胎児発育不全であり両児の発育の不均衡を示す古典的なTTTSに該当する症例に対しては、現在FLPは適応とされていない。またその他の有効な治療法もないため、その周産期管理に苦慮しているのが現状である。特に発育不全児に臍帯動脈拡張期血流異常を呈する症例や羊水過少が高度の症例は予後不良であり重症例と言える。重症例では胎児発育不全児の生存率は低く、また大きい児も一絨毛膜双胎であるがゆえ予後不良となるケースが少なくない。そのため現在では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、重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎症例に対する治療の確立は取り組むべき重要課題であり、先進医療であるFLPによる治療を臨床研究で行う。

共同研究者

左合治彦、胎児治療担当(国立成育医療研究センター
周産期センター)

林聡、胎児治療担当(国立成育医療研究センター胎児
診療科)

伊藤裕司、新生児担当(国立成育医療研究センター新
生児科)

斉藤真梨、統計解析担当(横浜市立大学大学院医学
研究科附属市民総合医療センター)

村越毅、胎児治療、新生児科担当(聖隷浜松病院 周
産期科)

高橋雄一郎、胎児治療、新生児科担当(国立病院機
構長良医療センター産科)

中田雅彦、胎児治療、新生児科担当(徳山中央病院
産婦人科)

A. 研究目的

妊娠 20～25 週未満の一絨毛膜二羊膜双胎
(Monochorionic diamniotic; MD)で重症胎児発育不全
を認める症例を対象に、児の予後の改善を目的とした
胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術(FLP)を行い、FLP 実施
可能性および術後 14 日間の安全性を評価する。

B. 研究方法

デザイン

多施設共同単群早期安全性試験

対象

以下の選択規準をすべて満たし、かつ以下の除外規準のいずれにも該当しない患者。

[選択規準]

- 1) 妊娠 20 週 0 日～24 週 6 日
- 2) 16 歳以上 45 歳未満で本人および配偶者の同意が得られている
- 3) MD 双胎である
- 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
 - I) 一児が推定体重(日本超音波医学会の推定体重式)-1.5SD 以下の発育不全児で、他方の胎児は発育不全児でない
 - II) 典型的な双胎間輸血症候群(Twin-twin transfusion syndrome; TTTS: 供血児側が 2cm 以下かつ受血児 8cm 以上)あるいは双胎間羊水不均衡(Twin Amniotic Fluid Discordance; TAFD: 供血児側が 3cm 以下かつ受血児 7cm 以上)でない
 - III) 胎児発育不全児の羊水深度が 1cm 以下の重症羊水過少である
 - IV) 胎児発育不全児の臍帯動脈拡張期血流異常がある
- 5) 明らかな胎児形態異常は認めない
- 6) 妊娠高血圧症候群(Pregnancy-induced hypertension; PIH)ではない
- 7) 性器出血がない
- 8) 破水していない
- 9) 子宮頸管長が 20 mm 以上である

[除外規準]

- 1) 本人または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 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

治療

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を行う。

評価項目

[プライマリエンドポイント]

- 1) FLP 術完遂
- 2) 重篤な母体有害事象

[セカンダリエンドポイント]

- 1) 術後 14 日の全体的な改善割合
- 2) 術後 14 日の MVP 改善割合
- 3) 術後 14 日の血流異常の消失割合
- 4) 術後 14 日以内の TTTS 発生割合
- 5) 術後 14 日以内の有害事象発生件数

各有害事象(疼痛、母体出血、胎盤出血、破水、切迫早産、羊水混濁、ミラー症候群、子宮内感染、PIH、常位胎盤早期剥離、被験者の死亡、胎児出血、胎児徐脈、胎児死亡、その他)の、のべ発生件数。

予定登録数と研究期間

被験者数:10 例

登録予定期間:2012 年 1 月～2012 年 12 月まで 1 年間

試験実施期間:最終症例登録後最大 4 週まで

ただし、被験者の分娩まで、および出生児の転帰調査も予定する

(倫理面への配慮)

被験者の保護

本試験に関係する全ての研究者は、ヘルシンキ宣言(日本医師会:<http://www.med.or.jp/wma/>)および臨床研究に関する倫理指針に従って本試験を実施する。

インフォームドコンセント

被験者への説明および同意の取得

担当医師は、被験者が試験に参加する前に、被験者に対し施設の指定する倫理審査委員会で承認の得られた説明文書を渡し、被験者および配偶者に対し、本試験について口頭で十分に説明する。試験の説明を行った後、被験者が試験の内容をよく理解したことを

確認した上で試験への参加を依頼し、本人の自由意思による同意を文書で得るものとする。

同意書には、説明を行った担当医師のほか、試験協力者が補足的な説明を行った場合には当該試験協力者が各々その日付を記入の上記名捺印または署名し、被験者および配偶者は同意日を記入の上記名捺印または署名する。同意書の写しは被験者に提供し、担当医師は原本を保存する。

説明文書および口頭説明の内容は以下を含む。

- (1) 病名、推測される予後に関する説明
通常診療内で医師が十分な説明をすることを前提として、簡単に記載する。
- (2) 本試験が臨床試験であること
臨床試験 (Clinical trial) と一般診療 (Clinical practice) との違い。倫理審査委員会の承認を受けたものであること。
- (3) 本試験のデザインおよび根拠
意義、目的、登録数、全体の試験期間、最大 3 歳まで追跡調査があることなど。
- (4) プロトコル治療の内容
FLP の方法、術失敗時の対応、経過観察方法など。
- (5) プロトコル治療により期待される効果
TAFD の改善、母体自覚症状の改善、妊娠期間延長、胎児・新生児生存など。
- (6) 健康被害
合併症、後遺症、治療関連死を含む予期される有害事象の程度と頻度、及びそれらが生じた際の対処法について。
- (7) 費用負担
治療にかかる費用は先進医療として認められる混合診療によること。自己負担費用に関する説明。
- (8) 代替治療法
他の治療法の内容、期待される効果、有害事象など。代替治療を選択した場合の利益と不利益。
- (9) 被験者に予想される利益と可能性のある不利益
試験に参加することによって享受できると思われる利益と被る可能性のある不利益。
- (10) 病歴の直接閲覧について

研究の信頼性を保つため、他施設の関係者や厚生労働省が、施設長の許可を得て病歴などを直接閲覧する可能性があること。

- (11) 同意拒否と同意撤回
試験参加に先立っての同意拒否が自由であることや、いったん同意した後の同意の撤回も自由であり、それにより不当な診療上の不利益を受けないこと。
- (12) 個人情報保護
氏名や個人情報を保護するための最大限の努力が払われること。
- (13) 結果の公表
試験結果が学会・雑誌などで公表されること。また、適応外医薬品・医療機器の承認などのために使用される場合があること。いずれも被験者個人が同定できない形で行われること。
- (14) データの二次利用
個人識別情報とリンクしない形でデータを二次利用する(メタアナリシスなど)可能性があること。
- (15) 研究費と起こりうる利害の衝突
複数の厚生労働省科学研究としておこなっていること。
- (16) 補償
金銭による補償は行わないこと。
- (17) 質問の自由
担当医の連絡先、施設研究責任医師、試験の研究代表者(または研究事務局)の連絡先を文書で知らせ、試験や治療内容について自由に質問できること。試験関連資料の閲覧は、被験者および配偶者に限り、他の被験者の個人情報保護や試験遂行に支障のない範囲で可能であること。

試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合

- (1) 担当医師は、被験者が試験に参加している間に、本試験への継続参加について被験者の意思に影響を与える可能性のある情報を入手した場合には、直ちに当該情報を被験者に提供し、本試験への継続参加については自由であることを説明する。

(2) 担当医師は、説明文書・同意書を改訂し、必要に応じ施設の指定する倫理審査委員会の承認を得た後、被験者に改訂された説明文書・同意書を用いて改めて説明し、本試験への参加の継続について被験者から自由意思による同意を文書により得る。その際、担当医師は当該同意書に説明日を記入の上記名捺印または署名し、被験者も同意日を記入の上記名捺印または署名する。同意文書の写しは被験者に提供し、担当医師は原本を保存する。

プライバシーの保護と被験者識別

人権への配慮(プライバシーの保護)

試験実施に係わる生データ類および同意書等を取扱う際は、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。また、病院外に提出する症例報告書の作成、取扱い等においても、被験者を登録番号により特定し、被験者の氏名は、参加施設からデータセンターへ知らされることはない。データに関する照会は、登録時に発行される登録番号と識別コード(施設内のカルテ ID)、生年月日を院内で用いて行う。被験者名など、第三者が当該施設の職員やデータベースへの不正アクセスを介さずに直接被験者を識別できる情報がデータセンターのデータベースに登録されることはない。なお、試験の結果を公表する際も被験者を特定できる情報は使用しない。

安全性・不利益に対する配慮

本試験参加中の被験者になんらかの有害事象が発現した場合、担当医師は速やかに必要な対応(検査、治療、試験中止など)を行い、被験者の安全の確保に努める。本試験参加に関する不利益の可能性は、通常診療と変わらないことが予想されている。

倫理審査委員会(機関審査委員会)の承認

本試験を審査する倫理審査委員会は、基本的には参加施設の設置する倫理審査委員会を想定する。しかし、参加施設長があらかじめ文書により他の機関の倫理審査委員会の設置者に審査を依頼している場合[臨床研究に関する倫理指針第2.3(5)]、依頼された機関の倫理審査委員会を「施設の指定する倫理審査委員会」とし、その承認に基づいて研究を行うことができるも

のとする。本プロトコルではまとめて「施設の指定する倫理審査委員会」とよぶ。

試験参加開始時の承認

本試験への参加に際しては、本プロトコルおよび被験者への説明文書が施設の指定する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場合、各施設の施設研究責任医師は承認文書のコピーをデータセンターへ送付する。承認文書原本は施設研究責任医師が保管、コピーはデータセンターが保管する。なお、被験者への説明文書は、施設毎に一部改変を加えたものを倫理審査委員会の承認を得て用いることができるが、施設毎のプロトコルの内容変更は許容しない。内容の変更が必要な場合は、全施設で用いるプロトコルとして改正もしくは改訂を行う。

C. 研究結果

2012年より治療を開始しており、現在2例に施行した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ultrasound Prognostic Factors After Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome to Predict Survival at 6 months, Keisuke ISHII, Mari SAITO, Masahiko NAKATA, Yuichiro TAKAHASHI, Satoshi HAYASHI, Takeshi MURAKOSHI, Jun MUROTSUKI, Hiroshi KAWAMOTO, Haruhiko SAGO H.Prenat Diagn. 2011;31:1097-100.
- 2) Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies managed from early gestation at a single center, Soichiro Nakayama, Keisuke Ishii, Haruna Kawaguchi, Shusaku Hayashi, Nobuhiro Hidaka, Takeshi Murakoshi, Nobuaki Mitsuda, The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research (in press)

2. 学会発表

- 1) Ultrasound prognostic factors in the period a week or two after laser surgery for twin-twin transfusion syndrome, Ishii K, Saito M, Takahashi Y, Hayashi

- S, Nakata M, Murakoshi T, Murotsuki M, Sago S, 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011.9.18-22, Los Angeles USA
- 2) MRI volumetry for predicting postnatal short-term outcome in congenital left diaphragmatic hernia., Nobuhiro Hidaka, Keisuke Ihii, Shusaku Hayashi, Nobuaki Mitsuda, Masanori, Nishikawa, Akihiro Yoneda, Akio Kubota, 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011.9.18-22, Los Angeles USA
 - 3) Perinatal complications of monochorionic diamniotic twin gestations with discordant crown-rump length, Soichiro Nakayama, Keisuke Ishii, Haruna Kawaguchi, Shusaku Hayashi, Nobuhiro Hidaka, Nobuaki Mitsuda, 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011.9.18-22, Los Angeles USA
 - 4) Perinatal outcome of monochorionic diamniotic twin pregnancies under the management in a single center, Soichiro Nakayama, Keisuke Ishii, Haruna Kawaguchi, Shusaku Hayashi, Nobuhiro Hidaka, Nobuaki Mitsuda, 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011.9.18-22, Los Angeles USA
 - 5) Radiofrequency ablation in the twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence with own heart beat, Haruna Kawaguchi, Keisuke Ishii, Nobuaki Mitsuda, 21st World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2011.9.18-22, Los Angeles USA
 - 6) 一絨毛膜双胎にまつわる最近の話題と今後の課題, 石井桂介, 第 30 回大阪大学産婦人科オープンクリニカルカンファレンス, 2011.5.28
 - 7) 出生前に診断された先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) に対し, 嚢胞羊水腔シャント術を施行した 2 症例, 山本亮, 神谷まひる, 嶋田真弓, 川口晴菜, 岸本聡子, 中山総一郎, 倉橋克典, 林周作, 楠本裕紀, 石井桂介, 光田信明, 第 124 回近畿産科婦人科学会, 2011.6.18-19, 和歌山市
 - 8) 胎児 MRI による健側肺体積計測を用いた先天性横隔膜ヘルニア児の短期予後予測, 日高庸博, 石井桂介, 山本亮, 嶋田真弓, 川口晴菜, 中山聡一郎, 林周作, 光田信明, 西川正則, 米田光宏, 窪田昭男, 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 2011.7.10-12, 札幌市
 - 9) 偽嚢胞が突然縮小した胎便性腹膜炎の一症例, 倉橋克典, 神谷まひる, 嶋田真弓, 川口晴菜, 山本亮, 岸本聡子, 中山聡一郎, 林周作, 日高庸博, 楠本裕紀, 石井桂介, 光田信明, 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 2011.7.10-12, 札幌市
 - 10) 一絨毛膜双胎における CRL discrepancy と周産期予後の関連, 中山聡一郎, 石井桂介, 川口晴菜, 神谷まひる, 嶋田真弓, 山本亮, 岸本聡子, 倉橋克典, 林周作, 日高庸博, 楠本裕紀, 光田信明, 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 2011.7.10-12, 札幌市
 - 11) 出生前に診断された先天性嚢胞性腺腫様奇形 (CCAM) に対し, 嚢胞羊水腔シャント術を施行した 2 症例, 山本亮, 神谷まひる, 嶋田真弓, 川口晴菜, 岸本聡子, 中山聡一郎, 倉橋克典, 林周作, 日高庸博, 楠本裕紀, 石井桂介, 光田信明, 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 2011.7.10-12, 札幌市
 - 12) 1 絨毛膜 1 羊膜双胎における Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence の予後に関する検討, 村越毅, 石井桂介, 神農隆, 松下充, 成瀬寛夫, 鳥居裕一, 北村公也, 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 2011.7.10-12, 札幌市
 - 13) 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, 林聡, 左合治彦, 石井桂介, 高橋雄一郎, 中田雅彦, 室, 淳, 村越毅, 齊藤真理, 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 2011.7.10-12, 札幌市
 - 14) シンポジウム: 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), 石井桂介, 第 47 回日本周産期・新生児医学会, 2011.7.10-12, 札幌市
 - 15) 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, 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, 第 63 回日本産科婦人科学会, 2011.8.29-31, 大阪市
- 16) 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, 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, 第 34 回日本母体胎児医学会, 2011.8.26-27, 岐阜市
- 17) 当センターで管理した一絨毛膜一羊膜双胎の予後, 村田将春, 石井桂介, 中川美生, 渡辺正洋, 川口晴菜, 山本亮, 中山総一郎、笹原淳、林周作, 日高庸博、光田信明, 第 34 回日本母体胎児医学会, 2011.8.26-27, 岐阜市
- 18) 妊娠初期から管理した一絨毛膜二羊膜性双胎の周産期予後に関する検討, 中山聡一朗、石井桂介、川口晴菜、林周作、日高庸博、光田信明, 第 34 回日本母体胎児医学会, 2011.8.26-27, 岐阜市
- 19) 横隔膜ヘルニアの短期予後予測マーカーとしての MRI 胎児肺体積計測の意義に関する予備的検討, 日高庸博, 石井桂介, 中川美生, 渡辺正洋, 嶋田真弓, 川口晴菜, 山本亮, 村田将春, 笹原淳, 林周作, 光田信明, 西川正則, 米田光宏, 窪田昭男, 第 34 回日本母体胎児医学会, 2011.8.26-27, 岐阜市
- 20) 出生前診断した先天性肺嚢胞性腺腫様形成異常の胎児期自然経過と胎児治療例の検討, 日高庸博、中川美生、渡辺正洋、嶋田真弓、川口晴菜、山本亮、村田将春、笹原淳、林周作、石井桂介、光田信明、米田光宏、川原央好、窪田昭男, 第9回日本胎児治療学会, 2011/12/2-3, 福岡市
- 21) TRAP sequence に対して RFA を施行した 2 例, 川口晴菜、石井桂介、中川美生、渡辺正洋、嶋田真弓、山本亮、村田将春、笹原淳、林周作、日高庸博、光田信明, 第9回日本胎児治療学会, 2011/12/2-3, 福岡市
- 22) Rh 不適合妊娠における胎児輸血後に、出生当初より高ビリルビン血症を認めた症例, 山本亮、石井桂介、渡辺正洋、中川美生、嶋田真弓、川口晴菜、村田将春、笹原淳、林周作、日高庸博、光田信明, 第9回日本胎児治療学会, 2011/12/2-3, 福岡市
- 23) 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, 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, 第9回日本胎児治療学会, 2011/12/2-3, 福岡市
- 24) 一絨毛膜三羊膜品胎の胎児間輸血症候群に対して隔膜穿破を併用して胎児鏡下レーザー凝固術を完遂できた1例, 石井桂介、川口晴菜、山本亮、中山聡一朗、中川美生、渡辺正洋、村田将春、笹原淳、林周作、日高庸博、光田信明, 第9回日本胎児治療学会, 2011/12/2-3, 福岡市
- 25) 品胎妊娠における胎児間輸血症候群(FFTS)に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術の経験, 石井桂介、川口晴菜、山本亮、村田将春、笹原淳、林周作、光田信明, 平成 23 年新潟産科婦人科同窓会集談会
- 26) シンポジウム: 長期予後からみた出生後の治療: 胎児期に診断された羊水過少を伴う尿路通過障害の児の長期予後一腎機能と下部尿路機能および QOL に関して, 石井桂介, 日本周産期・新生児医学会 第 30 回周産期学シンポジウム, 2012/2/3-4, 東京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

予定無し

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

研究分担者 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

研究要旨

出生前診断された先天性横隔膜ヘルニア(CDH)に対する我が国における新生児外科治療成績について、2009 年度に多施設共同研究に実施し、従来の生後治療では予後不良と判断される集団が明らかになった。これらの重症型 CDH の予後改善を目的とした胎児治療が注目されてきており、我が国でも実施に向けた胎児治療プロトコールの作成を行った。

A. 研究目的

先天性横隔膜ヘルニア(以下 CDH)は、新生児外科治療成績が改善されてきた現在でもなお、治療に難渋することの多い外科疾患の一つである。新生児医療の進歩により重症型 CDH の治療成績が向上し、従来救命できなかった重症型 CDH を多く救命できるようになった一方で、長期的合併症が増えつつあることが問題とされている。この重症型 CDH に対する胎児治療は今後期待される治療法と考えられているが、胎児治療の有効性に関して未だ結論が出ていないのが現状である。2003 年のアメリカにおけるランダム化比較試験の結果において胎児治療が従来の新生児治療を上回る治療成績を示すことができなかった。近年の低侵襲治療法などの確立により、胎児治療手技の低侵襲化は向上してきたことにより、最近の欧州のグループによる CDH に対する胎児治療の有効性が示されたことにより、再び CDH に対する胎児治療に期待が高まってきている。2009 年度に本邦において行われた出生前診断された CDH の予後に関する多施設共同調査研究において従来の生後治療で予後不良と判断される集団が明らかになった。これらの重症型 CDH の予後改善を目的とした胎

児治療の有効性を明らかにすることは重要な意義を有している。本研究の目的は、重症型 CDH に対する胎児治療を我が国で実施するための臨床試験実施のためのプロトコール作成を行うことである。

B. 研究方法

胎児先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下期間閉塞術(Fetal Endotracheal Occlusion; FETO)の実施可能性および安全性の評価と児の 90 日生存割合と後遺症なき生存割合を評価することを目的とした臨床試験のプロトコールを作成した。試験デザインとしては単施設単群安全性試験と位置づけた。

(対象選択基準)

- 1) 妊娠 26 週 0 日～29 週 6 日
- 2) 妊婦は 16 歳以上 45 歳未満
- 3) 胎児が左側 CDH と出生前診断されている単胎である
- 4) 胎児は肝臓挙上型(Liver up)の CDH であり、胃泡の半分以上が右胸腔内に脱出している(Grade 3)
- 5) 当該疾患以外の重篤な胎児奇形(染色体異常、致命的な心疾患)がない

- 6) 母体は妊娠高血圧症候群 (Pregnancy-induced hypertension; PIH) がない
 - 7) 性器出血がない
 - 8) 破水していない
 - 9) 子宮頸管長が 20 mm 以上である
 - 10) 患者本人と患者の配偶者の同意が得られている
- また、除外基準を以下のものとした。
- 1) 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
 - 2) HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBe 抗原陽性のいずれかがある
 - 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
 - 4) 母体の全身状態が 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

(評価項目)

プライマリエンドポイント

- 1) FETO 手術完遂
- 2) 重篤な母体有害事象
- 3) 児の生後 90 日生存割合

セカンダリエンドポイント

- 1) 新生児機能予後 (6 ヶ月の時点での重篤な合併症がない児の割合)
- 2) 新生児神経学的予後 (6 ヶ月の時点で神経学的障害がない児の割合)
- 3) プロトコル治療期間内 (術後 42 日以内) の有害事象発生件数
- 4) プロコール治療期間内 (術後 42 日以内) のバルーン滑脱割合
- 5) FETO 後 LHR・LT 比の推移
- 6) 肝臓脱出の改善の有無
- 7) 胃泡右胸腔脱出の改善の有無と位置

- 8) 早産割合 (妊娠 37 週未満)
- 9) 子宮内胎児死亡の割合
- 10) 新生児生命予後 (生存期間)
- 10) 重篤な合併症なく退院した割合
- 11) 初回入院児の入院期間
- 12) 人工呼吸実施期間
- 13) 初回一酸化窒素 (NO) 投与期間
- 14) 根治術施行割合
- 15) その他の合併症 (上記「新生児機能予後」の「重篤な合併症」および「新生児神経学的予後」の「神経学的障害」以外) 発生件数

(予定登録数と研究期間)

被験者数は 10 例とし、試験登録期間は 3 年間とした。また最終症例登録後から被験者の分娩および出生児の 6 ヶ月時までの転帰調査も予定する。

胎児鏡下期間閉塞術 (Fetal Endotracheal Occlusion; FETO)

適格規準を満たした患者に対して FETO 治療についての説明を行い、治療の同意が得られた患者を登録する。治療開始は登録後 4 日以内とする。

まず麻酔法は区域麻酔を用い、必要に応じ局所麻酔または静脈麻酔を併用する。胎動が激しく胎児の不動化が必要な場合には、直接胎児に麻酔薬 (バクロニウム 0.2mg/Kg、フェンタニル 10~20 μg/Kg、硫酸アトロピン 20 μg/Kg) を超音波ガイド下に穿刺針 (22G) を用いて胎児皮下に投与することも考慮する。手術法は胎児と胎盤を避け、子宮壁の血管のない部位から直径 4 mm の外套 (Cook 社) を超音波ガイド下に経母体腹壁的に胎児の羊水腔に挿入する。挿入した外套にバルーンを挿入するためのチャンネルを有した胎児鏡 (Karl Storz 社) を挿入し、まず子宮内を観察する。胎児口腔内に胎児鏡を挿入し、喉頭蓋、声帯の観察を行った後、胎児鏡先端を声帯を通過させ気管内に挿入する。胎児鏡の挿入を進めていき気管分岐部を観察した後、気

管分岐からやや口側に胎児鏡を戻したところでバルーン(Goldbal 2 detachable balloon: Balt 社)を生理食塩液を注入し膨らませて留置する(図1)。バルーンの留置が完全に行われたことを胎児鏡あるいは超音波装置にて確認した後、胎児鏡を胎児口腔内から抜去し手術を終了する。(図 2、3)術後当日は、子宮収縮コントロールのため硫酸マグネシウムもしくは塩酸リトドリンを使用し、子宮収縮コントロールが良好であれば、翌日からこれらの薬剤を中止してもよい。

FETO 手術終了後、約6週間後(妊娠32週~36週)の時点で超音波ガイド下あるいは胎児鏡下にバルーンを抜去する。

バルーン抜去方法は原則的に超音波ガイド下に行う。超音波画像にて胎児の位置を確認し、母体腹壁に局所麻酔(キシロカイン)を施し、胎児麻酔(ベクロニウム 0.2mg/Kg、フェンタニル 10~20 μ g/Kg、硫酸アトロピン 20 μ g/Kg)を施したのち超音波ガイド下に PTC 針 22G 用いて経母体腹壁的にバルーンを穿刺しバルーン抜去を行うものとする。胎児の位置が適正でない、あるいは母体の状態によっては、胎児鏡下に鉗子または pucture stylet にてバルーン抜去を行う。その際の麻酔法、手技は前述の FETO と同様に行うものとする(図 2)。

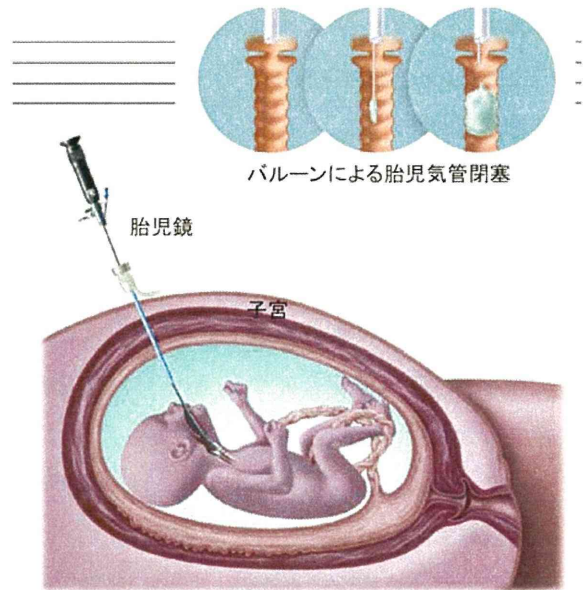


図 2.



図 3.

C、D. 研究結果および考察

2009 年に我が国の多施設共同で実施した CDH に対する新生児外科治療の成績について後方視的調査研究を行った結果、従来の生後治療では予後不良な重症型 CDH が存在することが明らかとなった。その予後不良因子として、1) 肝挙上型、2) 胸腔内に脱出した胃泡が健側に変位している、が明らかにされ、この重症型 CDH に対して胎児治療(FETO)により、予後が改善される可能性があると考えられた。

2003 年のアメリカにおけるランダム化比較試験の結果において胎児治療が従来の新生児治療を上回る治療成績を示すことができなかったが、近年の低侵襲治療法などの確立により、胎児治療手技の低侵襲化は向上し、最近の欧州のグループによる CDH に対する胎児治療(FETO)の有効性が示されてきている。これによ

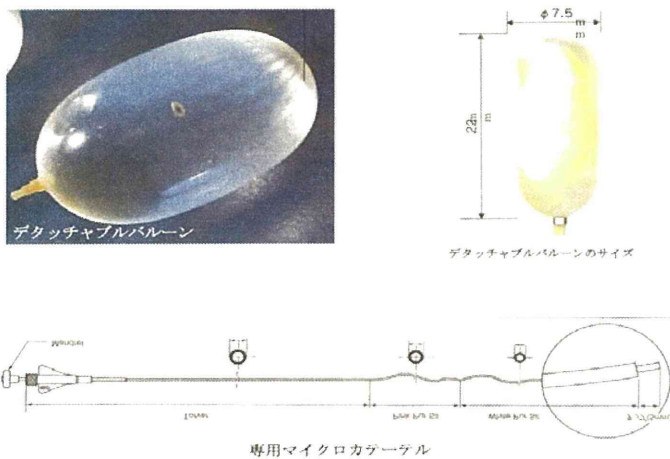


図 1.

り再び CDH に対する胎児治療に期待が高まってきている現状がある。

今回、我が国における CDH の生後治療の現状をふまえて、予後不良な重症型 CDH を対象とした FETO のプロトコールを作成し、FETO 実施可能性および安全性の評価と児の 90 日生存割合と後遺症なき生存割合を評価することを目的とした臨床試験のプロトコールの作成を行った。このプロトコールの作成とこれをもとにした臨床試験の実施することにより、2009 年に実施した調査結果と比較することが可能となり、FETO の有効性についての評価が可能となった。

プロトコール作成し、実施予定施設である国立成育医療研究センター倫理委員会に申請し、プロトコールの承認を得た。これにより、重症型 CDH に対する FETO の臨床試験実施の準備ができた。同時期に大動物(ヒツジ)を用いて、実際の手術手技についてシミュレーションも行い、実施可能であることを検証しており、臨床試験のための準備が整ったと考えられた。

E. 結論

出生前診断された先天性横隔膜ヘルニア(CDH)に対する我が国における新生児外科治療成績について、

2009 年度に多施設共同研究に実施した結果をもとに、従来の生後治療では予後不良と判断される重症型 CDH の予後改善を目的とした胎児治療実施に向けた胎児治療プロトコールの作成を行い、国立成育医療研究センター倫理委員会において臨床試験実施の承認を得た。このプロトコールに沿って、臨床試験を開始する予定である。

G 研究発表

1. 学会発表

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 平成 23 年 12 月 2～3 日、福岡

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

研究分担者 齊藤 真梨 横浜市立大学 臨床統計学・疫学 助手

研究要旨

周産期死亡や合併症発症に対する胎児期リスク因子の研究では、妊娠高血圧症候群、年齢などの母体側の因子、子宮内胎児発育遅延などの胎児側の因子に加えて在胎期間が検討されることが多い。しかし在胎期間は、胎児治療領域では、リスク因子であると同時にアウトカムとしても捉えられる「中間変数」と呼ばれる存在である。中間変数が存在する場合のリスク因子の因果効果は、直接効果と間接効果にわけて考えることができる。中間変数を無視した総合リスクに対し、中間変数を經由するリスク因子の効果を割合で表示することで、中間変数をコントロールする重要性が明らかになる。

本研究では、次年度以降実施予定の TTTS 関連疾患に対する治療研究において、適格基準や割付因子として臍帯血流異常を用いることの妥当性、解析における在胎期間の影響を調整することの必要性に関する情報を得ることを目的とし、過去の双胎間輸血症候群のコホートデータに対し因果モデルを用いて中間変数を考慮した解析を行った。

臍帯血流異常ありの集団では16人(19.8%)が、臍帯血流異常なしの集団では17人(17%)が早産であった。エンドポイントを周産期死亡としたモデル、周産期死亡+合併症としたモデルにそれぞれ交絡調整を行った場合と行わない場合の4モデルを検討した結果、いずれにおいても早産を經由する間接効果は2%程度にとどまり、在胎期間の延長を試みる意義は乏しいことが示唆された。さらに臍帯血流異常のリスクはつねに3倍前後で重要な予後因子であることが明らかとなった。

胎児治療領域でリスク因子として研究される因子は、以前の出来事からの影響を受けないものが多いことから、交絡調整を目的とした多変量解析よりむしろ、在胎期間という中間変数に関する解析手法が適していると考えられ、その発展が期待される。

A. 研究目的

周産期死亡や合併症発症に対するリスク因子の研究では、妊娠高血圧症候群、年齢などの母体側の因子、子宮内胎児発育遅延などの胎児側の因子に加えて在胎期間が検討されることが多い。しかし在胎期間は、胎児治療領域では、リスク因子であると同時にアウトカムとしても捉えられる。胎児治療が有効であったり胎児期の病態が軽症であれば早産のリスクは低くなり、胎児や母体の病態が重症であれば早産のリスクが高くなるからである。在胎期間は胎児期のリスク因子にとってアウトカムであり、生後の予後へはリスク因子で、このような因子は統計学的に「中間変数」と呼ばれる。

中間変数が存在する場合のリスク因子の因果効果は、

直接効果と間接効果にわけて考えることができる。図1は胎盤早期剥離の周産期死亡へのリスクを検討する場合の因果関係を表した因果グラフ(Directed acyclic graph :DAG)とよばれる図である。胎盤早期剥離(X)は周産期死亡(Y)のリスク因子であることを上側を通る曲矢線が、早産のリスク因子であること左下の直矢線が示す。また同様に早産(M)は周産期死亡のリスク因子であることを右下の矢線が示している。

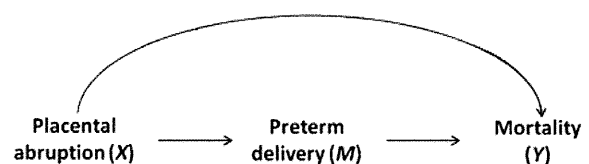


図1. 中間変数がある場合の DAG 図

中間変数を考慮した解析手法は2種類存在する。1つは Controlled Direct Effect (CDE)と呼ばれる手法である(手法①)。CDEは中間変数Mも説明変数に加える方法で、最も基本的な回帰分析では図2のモデルでそれぞれの効果を推定する(図2)。図2では興味のあるリスク因子Xの、中間変数Mを経由する影響を無視し、直接アウトカムに与える影響のみを推定する。一般的に行われる、多変量回帰分析で在胎期間を説明変数に用いる場合がこれにあたる。

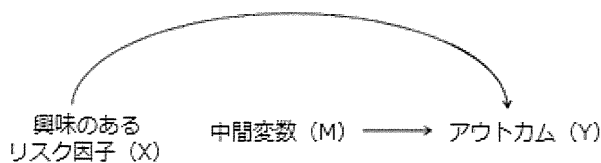


図2. 基本的なCDEで想定するDAG図

もう1つの手法は Natural Direct Effect、Natural Indirect Effectと呼ばれる2つの効果を推定し、互いの相対的な大きさを調べる手法である(手法②)。興味のあるリスク因子XがアウトカムYに与える効果について、直接効果(図1の曲矢線)と間接効果(図1の直矢線の連続)それぞれを推定し、Xの直接効果の大きさや、それに対する間接効果の相対的な大きさを知ることができる。

中間変数Mを無視し、注目するリスク因子XからアウトカムYに対する総合的な影響を知ることも重要であるが、在胎期間を経由する割合を推定することはそのメカニズムを知るうえで重要であり、また、児の管理において医療介入を行ってでも在胎期間を延長すべきか否かの判断の一助となることが期待できる。

なお、中間変数は、交絡変数とは異なるものである。状態Cがリスク因子Xによって生じるものでなく(X→Cでなく)、かつXと関連を持つ場合(X←CまたはX←U→C)にCは交絡因子と呼ばれる。交絡因子は、Xの効果を調べるための解析ではXの影響のバイアスをとり除くために調すべき因子である。

本報告では、以前本研究班で収集、公表したFLS治療(Fetoscopic laser surgery)を行った双胎間輸血症候群(Twin-twin transfusion syndrome, TTTS)コホートのデータを再解析しその結果について報告する。注目するリスク

因子は胎児心血流異常、中間変数は早産とし、アウトカム周産期死亡および周産期合併症に対する影響を推定する。また、交絡因子の可能性のある因子を調整した解析も行う。今回の解析によって次年度以降実施予定のTTTS関連疾患に対する治療研究において、適格基準や割付因子として何を用いるべきか、解析において在胎期間の影響を調整すべきかなどの情報を得ることを目的とする。

B. 研究方法

対象：

2009年に実施した後ろ向き研究で収集したTTTS 181症例の供血児を解析対象とした。注目する胎児期リスク因子は心血流異常とし、調整する交絡因子にはFLS実施週数、推定体重(-2SD以下/大)を用いた。出生前死亡は死亡日を出生日として扱い、その日をもとに早産か否かを判断した。また、本解析手法の適用可能性を探索する目的で、アウトカムを周産期死亡以外に「周産期死亡または中枢神経合併症あり」とした分析も行った。

記法：

アウトカムは生後1ヵ月以内の死亡や合併症ありをY=1、生存や合併症なしをY=0と表す。早産はMで表し37週未満の出生を1、37週以降の出生を0と表す。興味のあるリスク因子は胎児の臍帯動脈血流が逆流や途絶の場合X=1、異常なしの場合X=0で表す。交絡因子CはFLS実施週数、推定体重である。

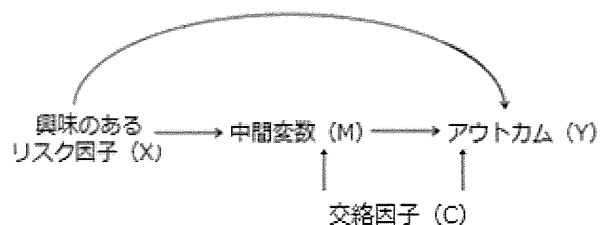


図3. 本研究のモデルのDAG図

モデル①：

CDE は対数線形モデルで推定する。

$$Pr(Y|X = x, M = m, C = c) = \exp(\theta_0 + \theta_1 X + \theta_2 M + \theta_3 C)$$

上式で得られる回帰係数の解釈は以下のとおりである； $\exp(\theta_1)$ = 臍帯動脈血流異常ありとなしのリスク比、 $\exp(\theta_2)$ = 早産児と早産でない児のリスク比。

モデル②：

さらに、手法②ではリスク因子と中間変数の交互作用項を導入し、早産児とそうでない児それぞれの臍帯動脈血流異常のリスク比を計算する。

$$Pr(Y|X = x, M = m, C = c) = \exp(\theta_0 + \theta_1 X + \theta_2 M + \theta_3 XM + \theta_4 C) \quad (1)$$

さらに早産 M への臍帯動脈血流異常 X の影響をロジスティックモデルでモデル化し、

$$Pr(M|X = x, C = c) = \text{expit}(\beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 C)$$

これと(1)と組み合わせると CDE と NDE、NIE を導出する。

RR_{CDE} は前述の図 2 の曲矢線の強さを推定する。

$$RR_{CDE}(m) = \frac{Pr(Y_{1m} = 1)}{Pr(Y_{0m} = 1)} = \frac{\sum_m \sum_s Pr(Y = 1|X = 1, M = m, C = c) Pr(M = m|X = s, C = c)}{\sum_m \sum_t Pr(Y = 1|X = 0, M = m, C = c) Pr(M = m|X = t, C = c)}$$

RR_{NDE} は、臍帯動脈血流異常がないときの早産割合を固定した状況下 M_0 で、臍帯動脈血流異常ありのリスクとなしのリスクの比を計算したもので、早産割合が固定されているため臍帯動脈血流異常ありとなしの直接的な比較と解釈できる。

$$RR_{NDE}(m) = \frac{Pr(Y_{1M_0} = 1)}{Pr(Y_{0M_0} = 1)} = \frac{\sum_m Pr(Y = 1|X = 1, M = m, C = c) Pr(M = m|X = 0, C = c)}{\sum_m Pr(Y = 1|X = 0, M = m, C = c) Pr(M = m|X = 0, C = c)}$$

RR_{NIE} は、臍帯動脈血流異常がある児において、臍帯動脈血流異常があるときに実現する早産割合と、帯動脈血流異常がないときに実現する早産割合を比較するリスク比で、間接効果が推定される。

$$RR_{NIE}(m) = \frac{Pr(Y_{1M_1} = 1)}{Pr(Y_{1M_0} = 1)} = \frac{\sum_m Pr(Y = 1|X = 1, M = m, C = c) Pr(M = m|X = 1, C = c)}{\sum_m Pr(Y = 1|X = 1, M = m, C = c) Pr(M = m|X = 0, C = c)}$$

参考のため、先行研究 (Sago 2010) で行った、在胎期間を無視した解析も行い、臍帯動脈血流異常の総合的な影響をリスク比 (RR_{TE} Total Effect, RR_{TE})、すなわち早産を経由する分も含めたリスク比を示し、上記の 3 つのリスク比と比較考察する。

$$\log[Pr(Y|X = x, M = m, C = c)] = \theta_0 + \theta_1 X + \theta_3 C$$

(倫理面への配慮)

なし。包括同意取得後かつ公表後のデータを用いた研究であり、個人を特定できる情報を研究者が保持していないため。

C. 研究結果

臍帯血流異常ありの集団では 16 人(19.8%)が、臍帯血流異常なしの集団では 17 人(17%)が早産であった。

各リスク比の推定結果を表 1 に示す。①は、生後 30 日までの死亡に対し、臍帯動脈血流異常のリスクのみを評価したものである。一番左の推定値 RR_{CDE} が右隣の総合的なリスク比 RR_{TE} より小さく、X から M への影響 (図 1 の X → M) を無視したモデルを用いたことで、X の影響が過小評価されたことがわかる。

総合的なリスク比 RR_{TE} を直接効果と間接効果に分けたものが右の RR_{NDE} と RR_{NIE} である。これらにより間接効果の総合リスク比に対する割合を右に示した。モデル①では 2.03%と小さいことがあきらかとなった。モデル②では、生後 30 日までの死亡に対し、臍帯動脈血流異常に加え、FLS 実施週数、推定体重(-2SD 以下/大)を用いて交絡調整したモデルである。他因子を調整すると、臍帯動脈血流以上のリスク比はやや減少し、過大方向のバイアスが調整されたことが推測される。モデル③④はアウトカムを「生後 30 日までの死亡または出生時中枢神経合併症あり」とした場合の、交絡調整なし、ありのモデルで検討した結果である。どのモデルも変わらず、早産を経由する間接効果は、臍帯動脈血流異常のリスクに対してわずかであることと臍帯動脈血流異常のリスクは 3 倍前後であることが示された。

表 1. 各因果効果の推定値

モデル	RR _{CDE}	RR _{TE}	RR _{NDE}	RR _{NIE}	NIE の割合
①	2.72(1.56-4.72)	3.17(1.84-5.47)	3.13(2.60-3.66)	1.01(0.78-1.25)	2.03%
②	2.37(1.31-4.30)	2.71(1.52-4.86)	2.69(2.13-3.25)	1.03(0.65-1.38)	2.04%
③	2.37(1.47-3.82)	2.67(1.66-4.30)	2.63(2.18-3.09)	1.01(0.76-1.27)	2.34%
④	2.36(1.41-3.95)	2.53(1.52-4.20)	2.52(2.01-3.03)	1.01(0.63-1.40)	2.38%

D. 考察

周産期死亡あるいは合併症に対する胎児期リスク因子の評価において、早産という中間変数を考慮した解析手法と、考慮しない解析手法を適用し、その違いを通じて中間変数考慮の必要性を評価した。本研究で用いた TTTS の FLS 治療コホートでは、CDE を用いると臍帯血流異常のリスクの過小評価となること、臍帯血流異常のリスクは 2.5~3 倍と無視できないものであること、臍帯血流異常の影響は、在胎週数を経由する分が 2%と少ないことが示された。

間接効果の割合が小さいことは、臍帯堂宇脈血流異常有無間で早産の割合が 3%程度しか異ならなかったことに依存すると考えられるが、少なくとも FLS 後の TTTS に関して母体や胎児の状態がよくない場合にも、医療介入を行ってでも在胎期間の延長を行うべきか否かの議論に対して、在胎期間の延長によるリスク軽減は乏しいという結果が示唆されたといえる。

また、交絡因子候補として解析②④に用いた FLS 実施週数、推定体重も臍帯動脈血流異常のリスク評価にほとんど影響なく、臍帯動脈血流異常は独立した、強い予後因子であり、今後のランダム化比較試験では適格基準や割付調整因子に用いるべきであることが示された。

本研究の限界として、まずアウトカム Y も、中間変数 M も多因子の影響を受けることが挙げられる。本研究ではデータ量の制約から FLS 時週数と推定体重のみを用いたが、実際は胎児の状態による早産、母体都合による早産、手術合併症による早産など他にも多くの考慮すべき情報が存在する。詳細な情報が得られている場合はこれらを慎重に考慮した解析が必要になるだろうと考えられる。もう一つの限界としては、出生前死亡が無視できない数存在することが挙げられる。これらの症例を除外するとリスク因子の影響を過小評価つながるため、死亡時期を出生時期として扱ったが、この扱いの妥当性を検討する感度

解析が今後必要となると思われる。

胎児治療領域でリスク因子として研究される因子は、一般的な成人の疾患の予後因子と違い、以前の出来事からの影響を受けないものが多い。その点でも、この領域の解析には交絡調整を目的とした多変量解析よりむしろ、在胎期間という中間変数との関係、そのメカニズムを明らかにする解析手法の発展が期待される。

E. 結論

周産期死亡・合併症に対する胎児期リスク因子の評価において、早産という中間変数を考慮した解析を通じて、臍帯動脈血流異常は強いリスク因子であること、在胎期間を経由する間接効果はわずかであることが明らかとなった。今後の臨床試験では臍帯動脈血流異常を適格基準や割付調整因子に用いるべきであることが示された。

F. 健康危険情報

なし。

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, 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; 31(11):1097-100.
- 3) 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
- 4) Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto 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. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(4):373-8.
- 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. Reevaluation 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):277-82.
- 6) 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):22-6.
- 7) 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. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(1):39-45.

2. 学会発表

- 1) Usui N, Sago H, Taguchi T, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Kitano Y. Outcomes Of Prenatally Diagnosed Sacrococcygeal Teratomas: the Results of a Multicenter Survey in Japan. 12th EUPSA (European Pediatric Surgeon's Association) Congress, 2011/6/17

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻名	ページ	出版年
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.	Circulation Journal	76(2)	469-476	2012
Maeno Y, Hirose A	Screening of Fetal Heart for the Congenital Heart Disease.	Donald School Journal of Ultrasound Obstetrics and Gynecology	5(1)	33-38	2011
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.	30(3)	189-193	2011
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	37(1)	22-26	2011
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	31	1097-1100	2011
Okuyama H, Kitano Y, Saito M, Usui N, Morikawa N, Masumoto 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	Pediatr Surg Int	27(4)	373-378	2011
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.	37(3)	277-282	2011
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.	Pediatr Surg Int.	27(1)	39-45	2011