

課題（5）母体の BNP が 3 症例とも上昇しているが、正常妊娠での基準値が示されないと異常の判断ができない。可能な限り正常妊娠での基準値を集積する必要がある。

国立循環器病研究センターにおける妊婦の BNP 基準値を資料 2 に示しております。正常妊娠では分娩後 BNP は上昇しますが、妊娠中は上昇しないことが分かります。一方、過去の文献を検索したところジギタリス使用時には BNP が上昇するとの報告が多数あり^{2, 3)}、今回の BNP 上昇が必ずしも心負荷の増悪を表しているか否かの判断は難しいという結論になりましたため、心負荷の指標として BNP 上昇に診療チームは敏感に注意を払い、BNP 上昇には母体のバイタルサイン、症状、心エコー検査による心機能の再評価を徹底いたします。

課題（6）3 症例までの経過ではあるが、Digoxin 単独投与例でも評価すべき問題も含まれていることがわかったので、しばらくは症例毎に概要を安全性評価委員長に報告し、必要性を判断した上で委員全員に報告するようにしたほうがよい。しばらくとは当面 20 症例程度までとする。

胎児治療が完了する度に一例、一例、事務局から安全性評価委員長に報告をいたします。

*参考文献

- 1) Martijn A, et al. Sotalol in the Treatment of Fetal Dysrhythmias. *Circulation* 2000; 101: 2721-6
Sotalol 160-320mg 2x. 胎児頻脈持続時は、max 480mg 3x
- 2) Tsutamoto T, Wada A, et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134(5 Pt 1): 910-6
- 3) Heinrich K, Predergast HM, Erickson T. Chronic digoxin toxicity and significantly elevated BNP levels in the presence of mild heart failure. *Am J Emergency Med* 2005; 23: 561-2

資料1 胎児水腫の定義、測定部位に関して

*本邦教科書1 MFICU マニュアル, 2008 p247

胎児水腫の診断

胎児超音波を用いて、皮下浮腫および腔水症をとらえることによる。

- 1) 皮下水腫 診断は頭部と胸壁で容易であり、皮下の厚さが 5mm 以上の場合に浮腫と診断する。
- 2) 胸水 胸壁を描出した断面で肺と胸壁、あるいは横隔膜の間にエコーフリースペースが認められれば、胸水と診断する。
- 3) 腹水 腹壁と腹腔内臓器との間にエコーフリースペースがあれば腹水と診断する。
- 4) 心嚢液 心四腔断面において、心周囲のエコーフリースペースを心嚢液と判断する。

*本邦教科書2 胎児診断のABC, 2007 p157-158

非免疫性胎児水腫

胎児に全身浮腫(皮下浮腫 5mm 以上)と腔水症(漿膜腔内液体貯留)をきたしたもので、母児間の血液型不適合のないものである。

超音波検査

- 1) 胎盤の厚さ: 5cm 以上は異常、6cm 異常は胎盤浮腫
- 2) 体壁の厚さ: 皮下浮腫は 5mm 以上の時。頭、頸部、胸部が観察しやすい。

*海外主要文献1

Diagnosis of hydrops; Fetology second edition, 2010.

- Abnormal or increased fluid accumulation in at least two distinct fetal body cavities
- Pericardial effusion, pleural effusion, ascites, subcutaneous edema(>5mm), Cystic hygroma, polyhydramnions, placental thickning (>6cm)
- Fetal ascites : visualization of an echolucent rim encompassing the entire fetal abdomen in a transverse view
- Pericardial effusion : appearance of an echolucent rim of at least 1 to 3 mm thickness around both cardiac ventricles
- Pleural effusion : unilateral or bilateral, echolucent space outlining the diaphragm

*海外主要文献 2

McCoy MC, Katz VL, Could N, Kuller JA.

Non-Immune Hydrops After 20 Weeks' Gestation: Review of 10 Years' Experience With Suggestions for Management.

Obstet Gynecol 1995; 85: 578-82

- Criteria used to define hydrops included generalized skin edema greater than 5mm, ascites, pleural or pericardial effusion, or placental thickening greater than 6cm.

*海外主要文献 3

Bellic C, Hennekam RC, Fulcheri E, Rutigliani M, Morcaldi G, et al.

Etiology of Nonimmune Hydrops Fetalis: A Systematic Review.

Am J Med Gene A 2009; 149: 844-51

- Hydrops fetalis is an excessive fluid accumulation without the fetal extravascular components and body cavities, characterized by generalized skin thickness > 5mm, placental enlargement, pericardial or pleural effusion, or ascites.

*海外主要文献 4

Anandakumar C, Biswas A, Wong YC, Chia D, Annapoorna V, et al.

Management of non-immune hydrops: 8 years' experience.

Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8: 196-200

- The ultrasonographic diagnosis of hydrops fetalis was made in all cases on detection of a skin thickness greater than 5mm, with fluid accumulation in at least one of the serous cavities, e.g. pleural effusion, pericardial effusion or ascites.

*海外主要文献 5

Non immune hydrops fetalis.

Prenat Diag Congenit Anomal 1988: 414-26

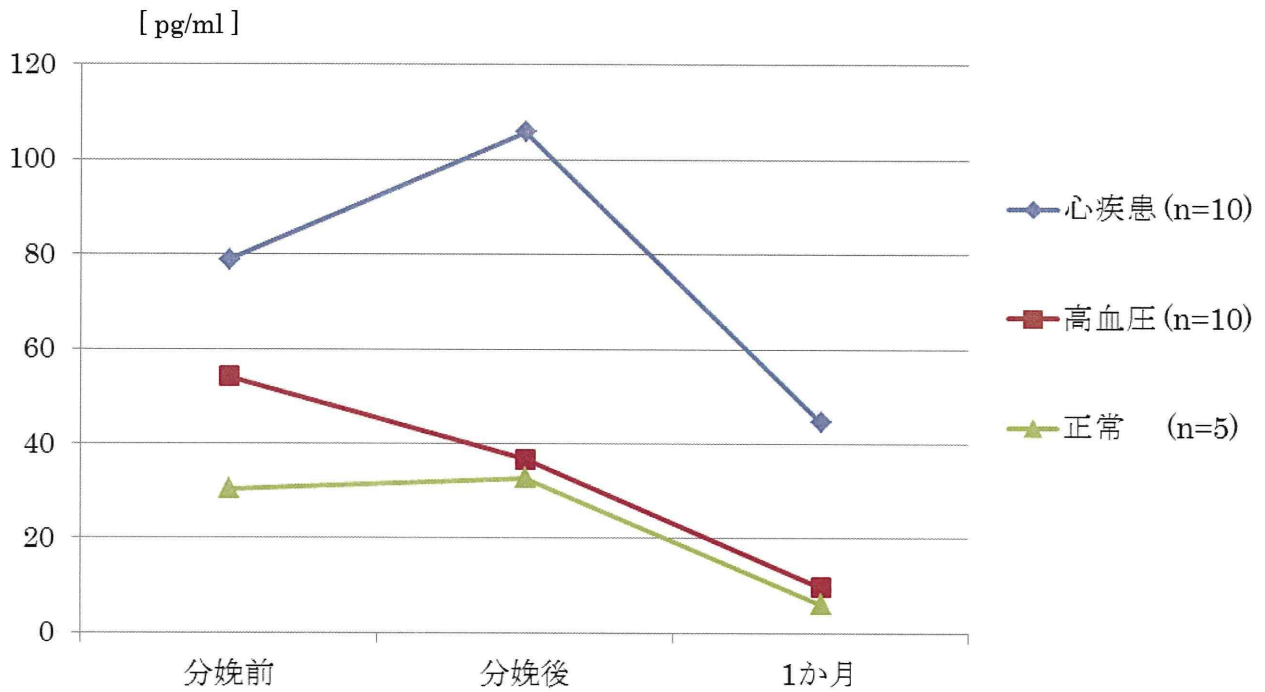
Romero R.

●Diagnosis:

The sonographic diagnosis of hydrops is easy. The excessive body fluid accumulation can be seen as subcutaneous edema (skin thickness 5mm), pleural and pericardial effusion, ascites, polyhydramnion, or placental thickening (>6cm). Fluid accumulation must involve more than one site for the term "hydrops" to be used.

資料2. 妊娠中の BNP 濃度の変化(国立循環器病研究センター)

■ 資料 2-1: 妊娠中の BNP の推移



■ 資料 2-2: 心疾患合併妊娠 103 例の BNP の推移

(2005—2007 年)

疾患名(例)	妊娠前半	妊娠後半	産褥≤1 週間	産褥>1 週間
HCM(8)	674 ± 462	693 ± 573	514 ± 369	678 ± 590
DCM(6)	52.5±41.0	98.1±48.6	133.5±141.6	215.8±214.7
先天性心疾患 & 弁膜症 (66)	63.6±91.7	75.1±152.9	66.4±76.6	78.2±122.7
Marfan 症候群 & 不整脈(23)	42.8±25.1	29.5±20.9	38.7±24.6	36.4±22.5

Serum-BNP(pg/ml)

症例ID	胎児不整脈	診断時妊娠週	治療開始時の胎児の状況	治療薬剤と投与量	治療効果	母体の問題	胎児の問題	症例管理・プロトコールの問題等
A-001	AFL	33週	腔水症（腹水、胸水）、皮下浮腫	①Digoxin (0.75mg → 0.5mg) ②+Sotalol (160mg → 240mg → 160mg)	あり(薬効はDigoxinかSotalolか判定困難)	①気分不良でDigoxin減量（治療開始21日） ②Ⅱ度房室ブロック（Wenckebach型）の出現 ③BNP上昇（最高47.4pg/ml）	①徐脈（100bpm前後まで減少、胎児心磁図でPR延長、Digi効果かSotalolのβ blocker作用かは不明）→34日目にSotalol減量でやや改善→新生児期も徐脈 ②陣痛発来後のFHRの増加が見られないことは異常と考えるべきか？	①治療開始時の胎児皮下浮腫の基準（10mm）、測定部位の問題 ②胎児頻脈の改善がDogoxinの効果かSotalolかの判定は困難 ③母体のBNP上昇は異常か（正常妊娠のデータ不十分。Digoxinによる徐脈で母体心機能に却って負荷がかかっている可能性はないか？） ④胎児徐脈改善後も2剤必要か？（Digoxinが有効でないと判断した後も減量または中止できず2剤併用継続）。 ⑤37週過ぎでもstudyから離脱しなければ分娩に移行できない
g15 J-001	AFL	33週	胎児水腫なし	Digoxin (0.75mg → 0.75mgと0.5mgの隔日交互投与)	あり(Digoxinのみ)	①BNP上昇 (79.4pg/ml)	①徐脈(軽度:HR 120bpm以下)→新生児早期も120bpm以下	
A-002	AFL	31週	胎児水腫なし(胸水あり、皮下浮腫5.5mm)	①Digoxin (0.75mg → 0.5mg) ②+Sotalol (160mg → 240mg)	なし(DigoxinによるFHR低下 220 → 180bpm)	①BNP上昇 (Digoxin単独では採血なし、Sotalol併用後に120pg/ml) ②心電図ST-T変化 ③悪心、鼻閉、味覚障害	①治療開始15日の2剤併用3日後に胎児水腫進行確認(皮下浮腫>10mm、静脈管逆流、三尖弁逆流)	①病的な不整脈(AFL)が改善せずにFHRが低下したことを治療効果(rate control)と判断して分娩を待つてよいか？
D-001	PSVT(long)	35週	胎児水腫(皮下浮腫、胸水、腹水)、胎児心臓腫瘍(多発性)	①Sotalol (160mg → 240mg)	部分的？(開始時のPSVT持続 → 増量前にPSVT50%)	①Sotalol増量6時間後に陣痛発来→HFのため娩出困難と予想して緊急C/S	①Sotalol 160mg/dayで治療開始4日目にPSVT持続50%程度までしか改善せず、胎児水腫進行→240mgに増量→陣痛発来で緊急C/Sで娩出	①Sotalol増量の経過がCRFから読み取れない。 ②母体のQTcの計算にHR 75bpm以上でもBazett式を用いている

2011年7月16日

「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」
第2回安全性評価委員会結果報告書

研究責任医師
池田智明殿

安全性評価委員長
西畠 信

「胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する臨床試験」について、2011年7月7日の第2回安全性評価委員会として以下のような意見をまとめましたので、ご連絡いたします。

試験の継続 可

試験計画書の変更 以下のように一部追加事項あり（研究委員会開催時に検討を要す）

第1回安全性評価委員会からの勧告に関する班会議の結果報告、および症例4の評価の結果、以下の点について引き続き対応を求める。

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
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
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Fridericia法も併用し、母体心電図のコピーも添付する
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

以上、

【第2回評価委員会の論議の詳細】

(1) 第1回安全性評価委員会の勧告に対する回答と対応の評価

第1回安全性評価委員会で指摘、検討を求めた主な課題6点に関して平成23年5月28日の研究班会議で審議され、回答された。回答の内容を検討した結果、概ね改善すべき点が改善されたものと認められた。以下、各課題に関する評価を示す。

1. 課題1の薬剤投与量に関しては Flecainide の上限は引き下げ、Sotalol は過去の胎児頻脈の本邦での改善例での経験と薬剤添付文書の最高用量の記載から最高用量 320mg/日に据え置くという結論で了解した。
2. 課題2の第2選択薬開始後に最初の薬剤を継続することの可否に関しては母体・胎児の副作用出現時に主治医の判断で減量する旨の文言記載で了解した
3. 課題3の胎児水腫の基準に関する再検討で、皮下浮腫の程度を 10mm から 5mm に厳しくし、測定部位は頭皮とする定義の変更に関して了解した。
4. 課題4の胎児の outcome を改善するために胎児治療を行うことを試験の目的 (end-point) と考えるようなプロトコールと考えるべき、という指摘に関して、短期的にフィードバックできる評価を重視し、「胎児頻脈自体の改善と胎児の状態で FHR < 180bpm 以下、かつ胎児水腫の進行が見られないこと」と研究計画書に記載することで了解した。(ただし、この課題は特に今回欠席の評価委員からの指摘でもあったため、今回欠席の委員の確認も得ることとした。)
5. 課題5の Digoxin の投与で3症例とも母体の BNP が上昇していることに関して、正常妊娠での基準値が国立循環器病研究センターの過去の例から、妊娠中は正常妊娠では BNP の上昇は見られないことが示された。しかし、文献で Digitalis 使用時に BNP が上昇するとの記載もあり、今回の3症例の BNP 上昇が単独で心負荷を示しているとは評価しきれないため、今後、母体の臨床的な評価、心エコーの指標等で総合的に注意深く判断するとした結論は妥当と考えられた。しかし、Digitalis 使用時の BNP 上昇の文献は数多いとはいえ、正常妊娠例での BNP のデータも少ないため今後の症例集積の結果によっては、試験症例の BNP 値で安全性の面から上限設定が必要になる可能性が考えられる。まず文献そのものを評価委員にも閲覧できるように要請して、正常妊娠のデータの蓄積も引き続き行うことで了解した。
6. 初期3症例の評価結果で各症例とも何らかの検討課題があったことから、試験の初期20例程度は症例毎に安全性評価委員長に報告し必要性を判断して委員全員に報告し評価を求めるようにすることを再確認した。

(2) 症例4 (D-001) の評価

1. 当初の症例概要と CRF からは Sotalol の増量の根拠が読み取れず、主治医への聞き取りにより妥当性が判断できた。今後、CRF に主治医の条件変更のコメントを入れる等の工夫が必要と思われる。

2. Sotalol 増量の数時間後に陣痛発来で緊急帝王切開となった経緯は増量による副作用と考えられるか否かに関して、および Sotalol は胎児頻脈の治療として無効と考えるか有効と考えるかに関しても主治医の判断を確認したい。
3. 母体心電図の QTc 時間を安全性評価の指標として用いているが、QTc の計算方法として Bazett 式は HR 75bpm 以上では高値となり過大評価するため、通常 Fridericia 式を用いることが提唱されている。特に妊娠後期は頻脈傾向となることが多いので両方法を用いて計算し、正常値を参考にして判断すべきと考える。また、母体安全性の評価のため、母体心電図の治療前、および母体心電図評価の最大用量使用時の心電図の写しを CRF に添付して送ることを進言する。
4. 安全性評価の面からは直接の関連とは言えないが、出生後に胎児診断と評価が正しかったかどうかを検証するためにも、出生後の心電図診断も含め、児の状態と不整脈の最終診断の情報を求める。

安全性評価委員会委員長
西島 信 先生 御侍史

提出日 平成 23 年 月 日

第 2 回 安全性評価委員会結果報告書 回答

「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」

第 2 回安全性評価委員会結果報告書を作成して頂きまして、誠に有難うございます。
ご指摘頂きました、各検討課題につきましては別紙に回答を報告いたします。
また、資料として以下の 2 つを添付いたします。

資料 1 : BNP の妊娠中の推移に関する国立循環器病研究センターのデータ

資料 2 : 主治医のコメント記載用紙

この回答は、次回の胎児不整脈班班会議にて各施設に報告いたします。ご指導、ご鞭撻
を今後ともよろしくお願い申し上げます。

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

研究責任者

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 池田智明

電話 06-6833-5012(内線 8148)

FAX 06-6833-9865

E-mail tikedata@hsp.ncvc.go.jp

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。

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ります。資料 1 に国立循環器病研究センターにおけるデータを記載します。また、ジギタリス使用に伴う BNP 上昇の報告の参考文献 1), 2) もあります。BNP が 100 pg/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提案します。国立循環器病研究センターにおいて正常妊娠の BNP データの集積も行います。

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。

資料 2（ページ 7-8）に各症例に対する薬剤の増量、減量、変更に関する主治医の判断理由を記載する用紙を添付します。これを CRF の別紙として各施設に送付し、事務局が管理します。これにより、母体・胎児の健康安全面を十分に把握し、安全性評価委員会への資料として提示します。

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 Fredericia 法も併用し、母体心電図のコピーも添付する。

ご指摘通り、妊娠後期の頻脈傾向時に今後対応できますように、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、計算式を明記して頂きます。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 に添付して頂きます。

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。

出生後の児の経過に関して CRF のみでは判断しかねる場合、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、診断根拠となる部分を CRF に添付して頂きます。

【まとめ】各主治医に添付してもらおうリスト

- ・主治医のコメント記載用紙（課題 2）
- ・治療前、治療開始 2 日後、最大用量使用時の母体心電図のコピー（課題 3）

症例 D-001 に関する評価

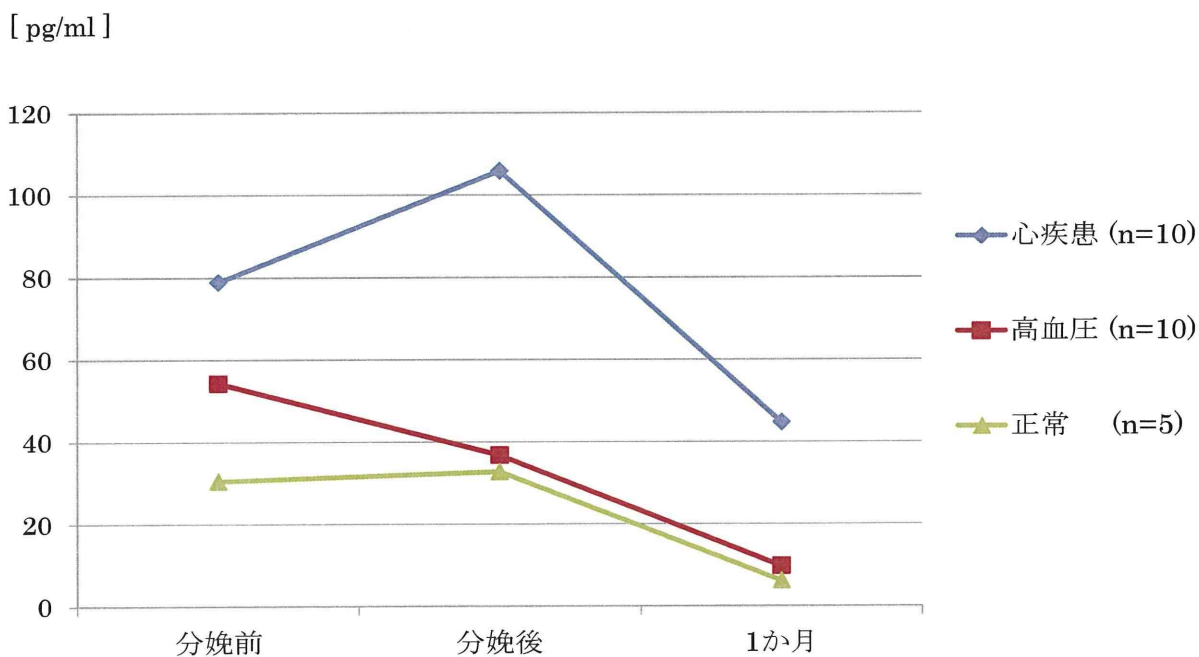
1. 当初の症例概要と CRF からは Sotalol の増量の根拠が読み取れず、主治医への聞き取りにより妥当性が判断できた。今後、CRF に主治医の条件変更のコメントを入れる等に工夫が必要と思われる。

症例 D-001 に関して成育医療研究センターの主治医は Sotalol 増量と陣痛発来との関係はなしと考えています。および、この症例において胎児治療は無効であると考えます。なぜならば、研究計画書 p22 (1) 主要有効性評価項目より、①「sinus rhythm」(洞調律) ②平均胎児心拍数 180bpm 以下のいずれも満たしていないからであります

2. Sotalol 増量の数時間後に陣痛発来で帝王切開となった経緯は増量による副作用と考えられるか否かに関して、および Sotalol は胎児頻脈の治療として無効と考えるか有効と考えるかについても主治医の判断を確認したい。
3. 母体心電図の QTc 時間を安全性評価の指標として用いているが、QTc の計算方法として Bazett 式は HR 75bpm 以上では高値となり過大評価するあめ、通常 Fridericia 式を用いることが提唱されている。特に妊娠後期は頻脈傾向となることが多いので両方法を用いて計算し、正常値を参考にして判断すべきと考える。また、母体安全性の評価のため、母体心電図の治療前、および母体心電図評価の最大用量使用時の心電図の写しを DRF に添付して送ることを進言する。
4. 安全性評価の面からは直接の関連とは言えないが、出生後に胎児診断と評価が正しかったかどうかを検証するためにも、出生後の心電図診断も含め、児の状態と不整脈の最終診断の情報を求める。

資料1. 妊娠中のBNP濃度の変化(国立循環器病研究センター)

■ 妊娠中のBNPの推移



■ 心疾患合併妊娠 103 例のBNPの推移

(2005—2007 年)

疾患名(例)	妊娠前半	妊娠後半	産褥≤1週間	産褥>1週間
HCM(8)	674 ± 462	693 ± 573	514 ± 369	678 ± 590
DCM(6)	52.5 ± 41.0	98.1 ± 48.6	133.5 ± 141.6	215.8 ± 214.7
先天性心疾患 & 弁膜症(66)	63.6 ± 91.7	75.1 ± 152.9	66.4 ± 76.6	78.2 ± 122.7
Marfan 症候群 & 不整脈(23)	42.8 ± 25.1	29.5 ± 20.9	38.7 ± 24.6	36.4 ± 22.5

Serum-BNP(pg/ml)

*参考文献 ジギタリス使用時のBNP上昇に関する文献

- 1) Heinrich K, Predergast HM, Erickson T. Chronic digoxin toxicity and significantly elevated BNP levels in the presence of mild heart failure. *Am J Emergency Med* 2005; 23: 561-2
- 2) Tsutamoto T, Wada A, et al. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997; 134(5 Pt 1): 910-6

資料2 主治医のコメント記載用紙

症例番号

・症例のまとめ

・この症例における副作用

・使用薬剤の増量または減量、変更に関する判断理由を記載して下さい。

(連絡先)国立循環器病研究センター 周産期・婦人科

桂木 真司、矢田部 敬子

Tel:06-6833-5012 (内線 8735) / FAX:06-6872-6371

Mail: taijihin@ml.ncvc.go.jp

記入例

症例番号 D-001

・症例のまとめ

妊娠 35 週の上室性頻拍 (Long VA) を認め、胎児心臓腫瘍のある症例にソタロールによる治療を行ったこの症例は皮下水腫 5mm 程度、胸水も 5mm 程度貯留していた。胎児頻拍はソタロール 160mg による治療開始後 1 日目に一時的に sinus rhythm に改善したが、24 時間胎児心拍数モニターでは上室性頻拍と sinus rhythm を繰り返しており、改善率は 50% 程度であった。胎児水腫に関して治療中は変化なしと考えていたが、後方視的にふり返ると軽度進行した印象を主治医団は持っている。3 日目に胎児頻脈の改善なしと判断しソタロールを 240mg に増量した。治療 4 日目に陣痛発来、帝王切開にて児を娩出し、新生児治療中である。

・この症例における副作用

ソタロールによる母体の症状として心拍数 (治療前 80bpm 治療中 79,69bpm)、QTc 時間 (治療前 418msec 治療中 432,445msec) に変化を認めたが、想定内の変化であり母体の安全性が確保されている範囲内であろう。35 週 6 日夕方からソタロール 240mg に増量して、36 週 0 日 3 時 27 分陣痛発来し帝王切開術施行したが、入院後より切迫早産徴候を認めており、ソタロール増量と陣痛発来の関係はないと考えている。

・使用薬剤の増量または減量、変更に関する判断理由を記載して下さい。

プロトコール治療の適応どおり、long VA の上室性頻拍に対してソタロール 160mg を 3 日間投与した。その 3 日間で頻脈性不整脈が 50% 程度みられていたので、ソタロールを 240mg に増量した。

(連絡先)国立循環器病研究センター 周産期・婦人科

桂木 真司、矢田部 敬子

Tel:06-6833-5012 (内線 8735) / FAX:06-6872-6371

Mail: tajihin@ml.ncvc.go.jp

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

研究責任者：左合 治彦
国立成育医療研究センター 周産期センター センター長
〒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：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
〒594-1101 大阪府和泉市室堂町 840
TEL： 0725-56-1220 (代)
E-mail： keisui@mch.pref.osaka.jp

2011/11/11 Ver.2.1

0. 概要

0.1. 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。

0.2. デザイン

多施設共同単群早期安全性試験

0.3. 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

0.4. 治療

胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術を行う。

0.5. 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。

0.6. 予定登録数と研究期間

被験者数：10 例

登録予定期間：2011 年 1 2 月～2012 年 1 1 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

0.7. 問い合わせ先

臨床判断を要する事項：研究事務局（表紙）

登録手順、報告書入力などの事項：データセンター