

201215013A

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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成25(2013)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24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成25(2013)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	-----1
	左合 治彦	
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
	ii) 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の安全性に関する研究	
	池田 智明, 前野 泰樹	-----33
2.	胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究	
	胎児頻脈性不整脈の臨床試験、児の予後評価	-----60
	北島 博之, 伊藤 裕司	
3.	胎児における臨床試験推進に関する研究	
	i) 新しい胎児治療法の薬事承認・保険収載に関する研究	
	—胎児胸腔羊水腔シャント術の経験から—	-----69
	左合 治彦, 大庭 真梨, 高橋 雄一郎	
	ii) 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術の適応拡大に向けた研究	
	石井 桂介	-----77
	iii) 胎児治療のホームページに関する研究	-----87
	村越 毅	
III.	研究成果の刊行に関する一覧表	-----92
IV.	研究成果の刊行物・別刷	-----95
V.	資料	
	妊娠 26・27 週の一絨毛膜双胎に合併した双胎間輸血症候群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	-----197
	2) 説明文書・同意書	-----227

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継続した。また、安全性について安全性評価委員会の結果をもとに検討した。2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究は、全国レベルで普遍的に患者が追跡できるシステムと地域の中隔病院への心理発達検査の集約化について検討した。3) 胎児における臨床試験推進に関する研究は、新しい胎児治療法の薬事承認・保険収載に関する研究(胎児胸腔羊水腔シャント術の経験から)、胎児鏡下レーザー手術の適応拡大に向けた研究(重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する早期安全性試験と妊娠26・27週の双胎間輸血症候群に対する早期安全性試験)、胎児治療のホームページ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：臨床試験は2年目に入ったが、症例登録数は12例と少なかった。12例中7例は胎児期に頻脈が消失し、治療効果は期待できた。症例数を増やすべく研究協力施設の拡大をはかった。安全性の検討から、対象の除外基準を明確化するとともに、重篤な有害事象発症時における対応を強化した。2) 児の予後評価体制に関する研究：長期フォローアップのためには、患者さんを長期わたり追跡するとともに一定のレベルの発達評価を行うことが必要であり、コールセンター・ポケットカルテのシステムを立案し、地域の中隔病院への心理発達検査の集約化するモデルを提唱し、試行した。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の保険収載に至る経緯を記述・検討して今後の参考資料を作成した。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早期安全性試験」は7例、「妊娠26・27週の双胎間輸血症候群に対する早期安全性試験」は4例と症例登録が進んでいる。胎児治療のホームページは、各種疾患に対して統一のレイアウト、Q&A方式で記載し充実させた。

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2年目に入った。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。症例登録は少ないが、安全性に留意して着実に進めている。登録症例数を増やすために施設拡大やホームページの充実を行った。胎児治療を受けた児の予後評価を確実にを行うためのモデルを提唱した。胸腔一羊水腔シャント術カテーテルの保険収載の検討や胎鏡下レーザー手術の適応拡大の臨床試験などにより胎児における臨床研究の推進を行った。

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周産期科部長

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

大庭 真梨

横浜市立大学臨床統計学・疫学助教

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きた。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。また胎児治療を受けた児の予後評価のためにフォローアップ体制を整備するとともに、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

A. 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

平成22年10月より症例登録を開始した臨床試験の症例登録を続けるとともに、登録症例数増加にむけて検討して対応を協議した。

B. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の安全性に関する研究

外部組織による安全性評価委員会による勧告と研究班の回答・対策、および重篤な有害事象発生症例に対する対応を通して、本年度に施行された安全性評価に関する取り組みを検討した。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

生後の長期的な予後把握のためのフォローアップ体制のモデルを提唱するために、全国レベルで普遍的に患者が追跡できるシステムと地域の中隔病院への心理発達検査の集約化について検討した。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

A. 新しい胎児治療法の薬事承認・保険収載に関する研究—胎児胸腔羊水腔シャント術の経験から—

胎児胸腔羊水腔シャント術の薬事承認・保険収載の経緯について、論文や研究報告書や関係者への聞き取り調査を行って詳細に調査し、薬事承認・保険収載のための要因や問題点について検討した。

B. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術の適応拡大に向けた研究

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と妊

娠 26・27 週の一絨毛膜双胎に合併した双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術の早期安全性試験を実施した。

C. 胎児治療のホームページに関する研究

欧米の主な胎児治療施設のウェブサイトを検索し、それぞれのレイアウトの特徴と利点・欠点を検討し、「日本胎児治療グループ」のウェブサイト (<http://www.fetusjapan.jp>) を全面的に改訂した。

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

A. 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

今年度（平成 25 年 1 月末まで）の症例登録状況は 4 例であった。1 例奇形症候群による胎児死亡例があり、3 ヶ月間症例登録が中止された。目標登録数は年間 10 例であるので約 50% の登録状況であった。現在累積 12 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も約 50% の登録状況であった。12 例中 9 例が心房粗動で、10 例にジゴキシンが用いられた。12 例中 7 例（58%）は胎児期に頻脈が消失し治療効果を認めた。

症例数増加対策として、研究協力施設の拡大が最重要と考えられ、従来の 11 施設から 36 施設へ拡大する準備をすすめた。

B. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の安全性に関する研究

外部組織による安全性評価委員会を計 4 回開催して 8 症例に関する検討を行った。奇形症候群が一例登録されたために、対象の除外基準「重篤な合併症をもつもの」に対して治療の手引書を作成し明確化した。また重篤な有害事象発症時における対応を強化した。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

全国レベルの普遍的な患者追跡システムとしては、コールセンターが不可欠であり、また携帯

電話を利用して簡便であり、かつ個人情報を守るという観点から「ポケットカルテ」 (<http://pocketkarte.net/>) を利用するのがよいと考えられた。コールセンター・ポケットカルテのシステムを立案するとともに大阪府立母子保健総合医療センターに於いて試験運用を行った。

地域の中隔病院への心理発達検査の集約化の試みとして、国立成育医療研究センターにおいて心理発達検査により客観的な発達の評価を専門に行う部門を、他部門から独立して発達評価外来として設置した。2012 年 4 月から 11 月で、のべ 593 回の外来を行い、399 名の患者さんに対して発達評価外来を実施した。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

A. 新しい胎児治療法の薬事承認・保険収載に関する研究—胎児胸腔羊水腔シャント術の経験から—

シャントカテーテルの開発から高度先進医療、高度医療における安全性確認試験、薬事承認・保険収載とその後にかけて約 20 年の経過を詳細に記述し、薬事承認・保険収載までの経緯が明らかになった。研究費、PMDA、関係省庁、学会、企業などに関連する多くの要因が関連している。

B. 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術の適応拡大に向けた研究

1) 重症胎児発育不全を伴う一絨毛膜双胎に対する早期安全性試験は、現在までに 7 例に治療を施行した（予定 10 例）。現在まで重篤な有害事象は報告されていない。

2) 妊娠 26・27 週の大胎間輸血症候群に対する早期安全性試験は、2012 年より治療を開始しており、現在 4 例に施行した（予定 10 例）。

C. 胎児治療のホームページに関する研究

掲載する内容は胎児治療適応疾患として、双胎間輸血症候群、胎児胸水、無心体双胎、胎児輸血、横隔膜ヘルニア、仙尾部奇形腫、二分脊椎、下部尿路閉鎖について記述した。記述内容については、統一のレイアウトを用い、疾患毎に Q & A 形式で、各項目について記載した。

巻末に「妊娠26・27週の一絨毛膜双胎に合併した双胎間輸血症候群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2年目に入った。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12例、計画の約50%の登録状況であった。5年間で50例の登録予定であり、2年目ではあるが登録症例が少なかった。12例中7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主な原因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。研究登録施設を従来の11施設から36施設へ拡大する準備をすすめた。また研究ホームページを充実して研究の周知に努めた。

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ために、治療の手引書を作成して明確にするとともに、重篤な有害事象発症時における対応を強化した。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

長期フォローアップにおける児の予後把握が困難となる主な原因は、ア) 児の病状や家族の居住地の移転による受診医療機関の変更により、症例の把握ができなくなる（連絡不能となる）。イ) 研究的な評価に耐えるレベルのフォローアップ外来（特に心理発達検査）の施行が、児の関連する医療機関で行えない場合がある。そこで、ア) に対しては、携帯電話を利用して簡便であり、かつ個人情報を守ることができる「ポケットカルテ」を利用したコールセンター・ポケットカルテ

のシステムを立案した。イ) に対しては、地域の中隔病院への心理発達検査の集約化が必要となる。国立成育医療研究センターにおいて心理発達検査を専門に行う部門として発達評価外来を設置して運用した。これらのモデルを発展させることが今後の課題である。

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—羊水腔シャントは平成24年7月に保険収載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ことによる。高度医療が薬事承認・保険収載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。開発から約20年の歳月を要した。その間の経緯を詳細に記述して残すことは、今後の同様な申請を行う際に貴重な資料となる。

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」と「妊娠26・27週の大胎間輸血症候群に対する早期安全性試験」の症例登録が進んでいる。一定の成果が期待できる。

胎児治療のホームページが全面的に改訂された。胎児疾患や胎児治療について医療関係書のみならず、患者さんや家族にも理解しやすい内容となった。胎児頻脈性不整脈の臨床試験の周知に役立ち、症例登録数の増加に繋がることを期待している。また胎児鏡下レーザー手術の適応拡大やその他の胎児治療の臨床試験推進に役立つと思われる。

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2年目に入った。登録症例が少なかったが、12例中7例に治療効果を認め、治療効果は期待できた。

胎児治療を受けた児の予後を長期にわたりフ

フォローアップするために、コールセンター・ポケットカルテのシステムを立案し、患者さんを長期わたり追跡するとともに、一定のレベルの発達評価を可能にするために、地域の中隔病院への心理発達検査の集約化するモデルを提唱し、試行した。これらのモデルを発展させることが今後の課題である。

重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャントの保険収載に至る経緯を記述して今後の参考資料を作成した。胎児鏡下レーザー手術の適応拡大の2つの早期安全性試験を実施するとともに、胎児治療のホームページを全面的に改定し、胎児治療の臨床試験の推進をはかった。

F. 健康危険情報

胎児：奇形症候群症例において子宮内胎児死亡症例が発生した。研究の除外基準を明確にした。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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) : 469-476.
- 2) Usui N, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Yoneda A, Nakamura T, Nosaka S, Saito M, Taguchi T : Outcomes of prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a Japanese nationwide survey. *J Pediatr Surg*. 2012 ; 47(3) : 441-447.
- 3) Watanabe N, Suzuki T, Kitano E, Kitamura H, Hatanaka M, Sago H : Successful pregnancy in a patient suffering from recurrent mid-trimester miscarriage with C9 deficiency after receiving cervical cerclage followed by

- clindamycin and progesterone : a case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 ; 38(3) : 562-566.
- 4) Takahashi H, Watanabe N, Sugibayashi R, Aoki H, Egawa M, Sasaki A, Tsukahara Y, Kubo T, Sago H: Increased rate of cesarean section in primiparous women aged 40 years or more: a single-center study in Japan. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 ; 285(4) : 937-941.
 - 5) Takahashi H, Takahashi S, Tsukamoto K, Ito Y, Nakamura T, Hayashi S, Sago H: Persistent pulmonary hypertension of the newborn in twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 ; 25(5) : 543-545.
 - 6) Miyazaki O, Nishimura G, Sago H, Horiuchi T, Hayashi S, Kosaki R : Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasia with 3D CT. *Pediatr Radiol*. 2012 ; 42(7) : 842-852.
 - 7) Ishii K, Murakoshi T, Sago H : Adverse outcome in monochorionic twins with selective intrauterine fetal growth restriction in the presence of abnormal umbilical artery Doppler and severe oligohydramnios . *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 ;38(10)1271
 - 8) Miyata A, Takahashi H, Kubo T, Watanabe N, Tsukamoto K, Ito Y, Sago H : Early-onset group B streptococcal disease following culture-based screening in Japan: A single center study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 ; 38(8) : 1052-1056.
 - 9) Kanda E, Yamaguchi K, Hanaoka M, Matsui H, Sago H, Kubo T : Low titers of measles antibodies in Japanese pregnant women: A single-center study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012 Aug 26. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01997.x. [Epub ahead of print]
 - 10) 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 ; 43(9) : 1413-7.
- 11) Watanabe N, Bokuda K, Fujiwara T, Suzuki T, Mito A, Morimoto S, Jwa SC, Egawa M, Arai Y, Suzuki F, Sago H, Ichihara A : Soluble (pro)renin receptor and blood pressure during pregnancy: a prospective cohort study . *Hypertension.* 2012 ; 60(5) : 1250-6.
 - 12) Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, Nakata M, Ishii K, Murakoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Saito M, Kawamoto H, Hayashi S, Sago H : Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. *Prenat Diagn.* 2012 ; 32(13) : 1282-7.
 - 13) Murata M, Ishii K, Kamitomo K, Murakoshi T, Y Takahashi Y, Sekino M, Kiyoshi K, Sago H, Yamamoto R, Kawaguchi H, Mitsuda N : Perinatal outcome and clinical features of monochorionic monoamniotic twin gestation. *J Obstet Gynaecol Res* 2012, In press
 - 14) Egawa M, Hayashi S, Yang L, Sakamoto N, Sago H: Chorioamniotic membrane separation after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn.* 2013;33(1):89-94.
 - 15) 伊藤由紀, 松岡健太郎, 林聡, 江川真希子, 田中忠夫, 左合治彦 : 一絨毛膜性二羊膜性胎盤を用いた血管吻合検索方法の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2012 ; 48(1) : 81-86.
 - 16) 金森豊, 臼井規朗, 北野良博, 左合治彦, 左勝則, 米田光宏, 中村知夫, 野坂俊介, 宗崎良太, 田口智章 : 本邦で胎児診断された仙尾部奇形腫の生命予後に関する検討ー厚生労働省科学研究・胎児仙尾部奇形腫の実態把握・治療指針作成に関する研究からー. *日本小児外科学会雑誌* 2012 ; 48(5) : 834-839.
 - 17) 難波由喜子, 林聡, 松浦まな, 江川真希子, 伊藤裕司, 久保隆彦, 左合治彦, 齊藤真梨, 北川道弘, 名取道也 : 長期予後からみた出生前診断症例における周産期管理の再評価 長期予後からみた出生前診断と治療胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術が施行された双胎間輸血症候群の予後と予後影響因子の検討. *周産期シンポジウム* 2012 ; 30 : 39-43.
 - 18) 左合治彦, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司 : 周産期と腎 胎児治療 : 最新の治療成績. *周産期医学* 2012 ; 42(9) : 1137-1140.
 - 19) 和田誠司, 杉林里佳, 住江正大, 左合治彦 : 【出生前診断の新しいトレンド】出生前診断の方法と意義 超音波検査 中期・後期の検査. *臨床婦人科産科* 2012 ; 66(12) : 1080-1087.
 - 20) 高橋雄一郎, 川鱒市郎, 左合治彦 : 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の概要. *産婦人科の実際* 2012 ; 61(10) : 1519-1525.
- ## 2. 学会発表
- 1) Umehara N, Arata N, Ogawa k, Kamide T, Sago H. : Estimation of fetal thyroid function: Usefulness of fetal bone maturation measurement by trans-abdominal ultrasonography. 16th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Miami, USA, 2012. Jun.3-6
 - 2) Egawa M, Hayashi S, Sakamoto N, Yang L, Sago H : Chorioamniotic membrane separation after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. 16th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy, Miami, USA, 2012. Jun.3-6
 - 3) Oi R, Matsuoka K, Sago H : Evaluation of perinatal course of congenital lower urinary tract obstruction in 34 cases. 22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and

- Gynecology, Copenhagen, Denmark, 2012.Sep.9-12
- 4) Sago H, Hayashi S, Sumie M, Saito M, Ishii K, Nakata M, Murakoshi T: Feasibility of fetoscopic laser surgery for twin amniotic fluid discordance. 22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Copenhagen, Denmark, 2012.Sep.9-12
 - 5) Murata M, Ishii K, Kamitomo M, Murakoshi T, Takahashi Y, Sekino M, Kiyoshi K, Sago H, Yamamoto R, Kawaguchi H, Mitsuda N. Perinatal outcome and clinical features of a monochorionic monoamniotic twin gestation. 22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Copenhagen, Denmark, 2012.Sep.9-12
 - 6) Kanda E, Ogawa K, Sugibayashi R, Sumie M, Wada S, Sago H: Stomach herniation predicts non-reassuring fetal status in fetal gastroschisis. 22nd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Copenhagen, Denmark, 2012.Sep.9-12
 - 7) 三好剛一, 池田智明, 左合治彦, 川滝元良, 与田仁志, 生水真紀夫: 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 64 回日本産科婦人科学会学術講演会, 神戸, 2012. 4.13
 - 8) 住江正大, 三輪照未, 黒田くみ子, 上出泰山, 小川浩平, 青木宏明, 江川真希子, 林聡, 北川道弘, 左合治彦: 胎児 CPAM (congenital pulmonary airway malformation) の出生前所見と病理組織診断に関する検討. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会, 神戸, 2012. 4.13
 - 9) 林聡, 高橋健, 今野秀洋, 小川浩平, 上田英梨子, 上出泰山, 住江正大, 北川道弘, 名取道也, 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の検討と臨床試験に向けたプロトコール作成. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会, 神戸, 2012. 4.13
 - 10) 上田英梨子, 三輪照未, 岡田朋美, 黒田くみ子, 小川浩平, 住江正大, 梅原永能, 林聡, 北川道弘, 左合治彦: 胎児腹壁破裂における胎児死亡および non-reassuring fetal status についての検討. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会, 神戸, 2012. 4.13
 - 11) 村田将春, 石井桂介, 村越毅, 喜吉賢二, 高橋雄一郎, 左合治彦, 川口晴菜, 山本亮, 林周作, 光田信明: 一絨毛膜一羊膜双胎 26 例の周産期予後と臨床的特徴. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会, 神戸, 2012. 4.14
 - 12) 江川真希子, 林聡, 本村健一郎, 黒田くみ子, 上田英梨子, 小川浩平, 住江正大, 梅原永能, 北川道弘, 左合治彦: 双胎間輸血症候群に対するレーザー治療後, 吻合血管遺残症例の臨床経過に関する検討. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会, 神戸, 2012. 4.14
 - 13) 今野秀洋, 林聡, 鈴木朋, 杉林里佳, 江川真希子, 佐々木愛子, 住江正大, 梅原永能, 北川道弘, 左合治彦: パルボウィルス感染による胎児水腫の管理と予後に関する検討. 第 64 回日本産科婦人科学会学術講演会, 神戸, 2012. 4.14
 - 14) 黒田くみ子, 杉林里佳, 青木宏明, 住江正大, 梅原永能, 渡邊典芳, 林聡, 名取道也, 左合治彦: 出生前診断した胎児総胆管囊腫の 8 症例. 日本超音波医学会第 85 回学術集会, 高輪, 2012.5.27
 - 15) 今野秀洋, 杉林里佳, 住江正大, 加藤英二, 後藤俊二, 南宏次郎, 左合治彦: 一絨毛膜性三胎, 一児無心体に対して超音波ガイドドララジオ波焼灼術を施行し, その後生産に至った一例. 第 123 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会, 東京, 2012.6.17
 - 16) 鈴木朋, 高橋健, 今野秀洋, 上出泰山, 青

- 木宏明, 上田英梨子, 江川真希子, 佐々木愛子, 杉林里佳, 住江正大, 左合治彦: 胎児鏡下胎盤吻合血管凝固術後の術後早期分娩における術前予測因子の検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 大宮, 2012.7.9
- 17) 杉林里佳, 田沼有希子, 岡田朋美, 鈴木朋, 今野秀洋, 小川浩平, 上田英梨子, 江川真希子, 住江正大, 北川道弘, 名取道也, 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構造異常に関する検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 大宮, 2012.7.9
- 18) 今野秀洋, 杉林里佳, 上田英梨子, 青木宏明, 江川真希子, 佐々木愛子, 住江正大, 渡邊典芳, 名取道也, 左合治彦: 双胎間輸血症候群, 胎児鏡下レーザー手術後に臍帯相互巻絡発症例の検討. 第 48 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 大宮, 2012.7.9
- 19) 今野秀洋, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 加藤英二, 後藤俊二, 南宏次郎, 左合治彦: 一絨毛膜性三胎(一児無心体)に対して超音波ガイド下ラジオ波焼灼術を施行し、二児生産に至った一例. 第 35 回日本母体胎児医学会学術集会, 浦安, 2012.8.30
- 20) 杉林里佳, 谷口公介, 岡田朋美, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦: 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的薬物治療例と臨床試験. 第 124 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会, 甲府, 2012.10.28
- 21) 住江正大, 杉林里佳, 谷口公介, 岡田朋美, 上出泰山, 和田誠司, 左合治彦: 当センターにおける TTTS および関連疾患症例の検討. 第 124 回関東連合産科婦人科学会総会・学術集会, 甲府, 2012.10.28
- 22) 住江正大, 三輪照未, 谷口公介, 岡田朋美, 杉林里佳, 高橋重裕, 遠藤誠之, 和田誠司, 中村知夫, 伊藤裕司, 左合治彦: 先天性左横隔膜ヘルニアにおける o/e LHR および胃泡位置とその予後の検討. 第 10 回日本胎児治療学会, 仙台, 2012.11.30
- 23) 杉林里佳, 中島恵子, 太崎友紀子, 住江正大, 和田誠司, 賀藤均, 左合治彦: 先天性心疾患に対する胎児治療適応症例について. 第 10 回日本胎児治療学会, 仙台, 2012.11.30
- 24) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村昇, 安河内聰, 川滝元良, 堀米仁志, 与田仁志, 生水真紀夫, 新居正基, 賀藤均, 萩原聡子, 尾本暁子, 白石公, 坂口平馬, 桂木真司, 池田智明: 心構造異常を伴う胎児徐脈性不整脈についての検討(現状調査 2002-2008 より). 第 10 回日本胎児治療学会, 仙台, 2012.11.30
- 25) 谷口公介, 住江正大, 三輪照未, 岡田朋美, 杉林里佳, 和田誠司, 松岡健太郎, 左合治彦: 胎児鏡下レーザー凝固術後に twin anemia polycythemia sequence を発症した 3 症例. 第 10 回日本胎児治療学会, 仙台, 2012.12.1
- 26) 岡田朋美, 杉林里佳, 住江正大, 佐々木愛子, 藤田秀樹, 和田誠司, 小崎里華, 堀川玲子, 左合治彦: 当センターにおける 21 水酸化酵素欠損症の出生前診断及び胎児治療. 第 10 回日本胎児治療学会, 仙台, 2012.12.1
- 27) 杉林里佳, 中島恵子, 太崎友紀子, 住江正大, 和田誠司, 賀藤均, 左合治彦: 胎児治療の適応となりうる先天性心疾患の検討. 第 19 回日本胎児心臓病学会学術集会, 津, 2013. 2. 15
- 28) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村昇, 安河内聰, 川滝元良, 堀米仁志, 与田仁志, 生水真紀夫, 新居正基, 賀藤均, 萩原聡子, 尾本暁子, 白石公, 坂口平馬, 桂木真司, 池田智明. 心構造異常を伴う胎児徐脈性不整脈についての検討(胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より). 第

19 回日本胎児心臓病学会学術集会, 津,
2013. 2. 15

29) 太崎友紀子, 和田誠司, 中島恵子, 佐藤安南, 住江正大, 高橋重裕, 伊藤裕司, 左合治彦, 松岡健太郎. ファロー四徴症に肺低形成を合併した 22q11.2 欠失症候群の 1 症例. 第 19 回日本胎児心臓病学会学術集会, 津, 2013. 2. 15

30) 和田誠司, 中島恵子, 太崎友紀子, 杉林里佳, 住江正大, 堤義之, 伊藤裕司, 左合治彦. Cardiovascular profile score を用

いたガレン静脈瘤の胎児心機能評価の検討.
第 19 回日本胎児心臓病学会学術集会, 津,
2013. 2. 16

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
研究分担者 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%以下の胎児に認められる。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行われているが、科学的根拠には乏しい。そこで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安全性を検証する目的で臨床試験を計画、実施した。

臨床試験の予定登録数は50例で、予定研究期間は5年間であるが本年度は4症例が登録された。研究開始の平成22年10月以降合計12例で約50%の達成率である。7例（60%）で胎児期に頻脈の消失を認めた。症例蓄積の少ない事に対する分析として施設までの距離が遠い事、研究プロトコールの認知度が低く、他施設で独自に治療されている事実が把握された。本年度は研究協力施設の拡大とホームページ作成により研究を進めた。従来の11施設から36施設に拡大する準備をすすめる、ホームページも医療者向け、一般向けに対しての作成を行い、認知度を高めた。

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
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。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り、経母体的抗不整脈薬投与による胎児治療が試みられている。平成19年の本邦における3

年間の全国調査により、日本においても胎児頻脈性不整脈に対し、経母体的抗不整脈薬投与が行われており、胎児頻脈の改善、新生児不整脈の出現率、早産率、帝王切開率の減少を確認した。しかしながら、薬剤の種類や量など治療方針は一定しておらず、また母体合併症に対する注意も乏しかった。

海外における治療例の報告も少なくなく、治療を行うことの専門家のコンセンサスはあるが、その根拠となる科学的エビデンスは乏しい。そこでこの研究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、臨床試験を実施して治療の有効性、安全性を検証するものである。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

平成22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（表1）、国立循環器病研究センターの倫理委員会で審査・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。平成23年度は国立循環器病研究センターの薬剤部長の異動にともない研究協力者の一部変更を行った（資料1）。平成22年10月に研究が開始された。10例/年の症例登録目標であったが、実際の症例登録数は8例/1年4か月であった。これは60%の登録症例数であり、当初の予定を大幅に下回る結果であった。今年度は症例登録を続けるとともに、登録症例数の増加にむけて検討して対応を協議した。

第1回の全体会議（平成24年5月26日）にて原因分析を行った結果、主に2つの原因がある事が班員の一致した意見として出された。

・第1の原因：研究登録施設が少ないために、対象患者の紹介が遠距離となり患者負担が大きく、患者の同意が得られにくい

・第2の原因：本研究自身が全国の周産期施設で十分に認識・把握されていない。そのため各施設で独自の治療を行っているケースが多い事実が明らかとなった。そこで本研究の症例数増加と安全な研究の遂行を主軸において以下の2つの基本方針が提案された。

<I>研究協力施設の拡大、プロトコール治療の徹底

<II>広報、ホームページ作成

<I>施設拡大、プロトコール治療の徹底

1. 全国を地理的に7つのブロックに分けた。
各ブロックに平均的に研究施設が配備できるように計画する。
 - ① 北海道・東北ブロック
 - ② 関東ブロック
 - ③ 中部ブロック
 - ④ 東海ブロック
 - ⑤ 近畿ブロック
 - ⑥ 中国・四国ブロック
 - ⑦ 九州ブロック
2. 各ブロックに代表施設を割り当て、各ブロックのとりまとめを行ってもらう。
3. ホームページを作成し本研究の目的、方法を十分に認知していただく。

上記の活動を行いつつ本年度も従来の研究登録施設においてプロトコール治療を行った。

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。

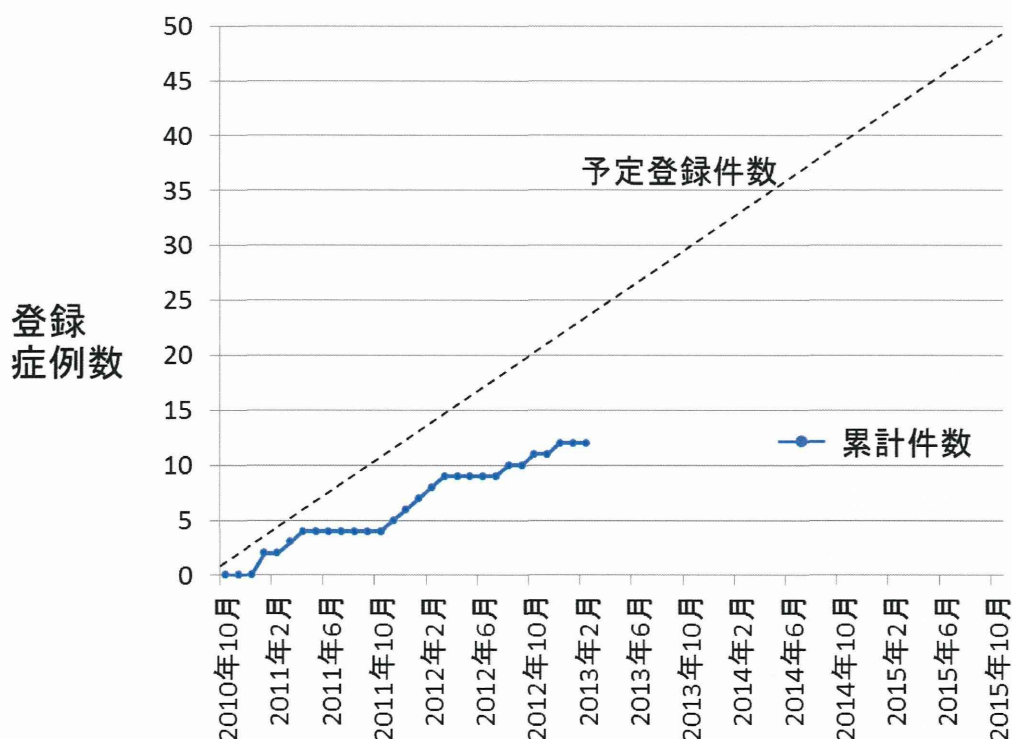
3.治療

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



C. 研究結果

① 症例の登録状況

平成22年度 3例 (6か月間)

平成23年度 5例

平成24年度 4例

現在総計12例の登録。

今年度(平成25年1月末まで)は4例の症例登録があった。奇形症候群による胎児死亡例が1例あり、5月から7月の間は症例登録が中止された。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12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50%の登録状況である。

12例の内訳を登録施設別にみると国立循環器病センター 6例、国立成育医療センター 3例、神奈川県立こども医療センター 2例、東邦大 1例であった。また疾患別では、心房粗動 9例、上室性頻拍 3例で、投与薬剤別ではジゴキシン単独投与 7例、ジゴキシン+ソタロール投与 3例、ソタロール単独投与 2例であった。7例(60%)で胎児期に頻脈の消失を認めた。

② 施設拡大に関して

全国の主要周産期施設のうち、本プロトコルを安全に遂行できると思われる施設に案内をだし、プロトコル説明会を行った。第1回プロトコル説明会は平成24年7月9日(第48会周産期・新生児学会、大宮市)、および第2回目は平成24年12月1日(第10会胎児治療学会、仙台市)に各30分間施行した。倫理委員会、高度医療の申請を終了した施設より研究に新規加入していく事を計画した。平成24年度は倫理委員会、高度医療の申請、およびプロトコル治療の安全

性徹底を重視し説明会のみとした。

第1回プロトコル説明会参加施設約40施設

第2回プロトコル説明会参加施設約40施設

その後参加者が本研究内容を各施設に持ち帰り、施設内で研究に協力施設として参加できるかどうかを検討して頂き、事務局に結果を報告して頂いた。

巻末に上記第1回プロトコル説明会資料(資料2)、第2回プロトコル説明会資料を示す。

その結果、平成25年1月までに下記25施設から研究協力の申し出があった。

【研究協力の申し出のあった施設一覧】

都道府県名：施設名 の要領で示す

- 1 宮城：独立行政法人 宮城県立こども病院
- 2 鳥取：鳥取大学
- 3 北海道：北海道大学病院
- 4 長崎：長崎大学
- 5 大阪：大阪大学
- 6 東京：順天堂大学医学部附属 順天堂医院
- 7 兵庫：兵庫県立こども病院
- 8 静岡：聖隷浜松病院
- 9 山口：総合病院社会保険 徳山中央病院
- 10 三重：三重大学
- 11 東京：昭和大学病院
- 12 宮城：東北大学病院
- 13 岩手：岩手医科大学附属病院
- 14 福島：公立大学法人 福島県立医科大学附属病院
- 15 熊本：熊本市市民病院
- 16 神奈川：聖マリアンナ医科大学病院
- 17 東京：杏林大学医学部附属病院

- 1 8 福岡：九州大学病院
- 1 9 東京：慶應義塾大学病院
- 2 0 宮崎：宮崎大学
- 2 1 岡山：岡山医療センター
- 2 2 東京：東京大学医学部附属病院
- 2 3 徳島：徳島大学
- 2 4 広島：広島市民病院
- 2 5 鹿児島：鹿児島大学

- ④ 東海ブロック（1施設）
三重大学
- ⑤ 近畿ブロック（4施設）
国循、府母子、阪大、兵庫こども
- ⑥ 中国四国ブロック（5施設）
徳山中央、鳥大、徳島、岡山医療、広島市民
- ⑦ 九州ブロック（6施設）
久留米、長崎、熊本市民、九大、宮崎、鹿大

この通知を受けて従来の研究施設11施設と合わせて36施設が平成25年度以降、本研究に参加する事を計画した。

次に前述の7ブロックの代表施設を下記のように設定した。

7ブロックの代表施設一覧

- ① 北海道・東北ブロック（宮城こども）
- ② 関東ブロック（成育、神奈川こども、埼玉、千葉、東邦）
- ③ 中部ブロック（長野こども、静岡こども）
- ④ 東海ブロック（三重大学）
- ⑤ 近畿ブロック（国循、府母子）
- ⑥ 中国・四国ブロック（徳山中央）
- ⑦ 九州ブロック（久留米大学）

7ブロック別に施設を標記する。下線は代表施設

- ① 北海道東北ブロック（5施設）
宮城こども、北大、東北大、岩手、福島
- ② 関東ブロック（12施設）
成育、神奈川こども、埼玉、千葉大、東邦、筑波、順天堂、昭和、聖マリ、杏林、慶應、東大
- ③ 中部ブロック（3施設）
長野こども、静岡こども、聖隷浜松

上記のごとく7ブロックそれぞれに代表施設を割り当て、総計36施設による全国に研究施設を網羅する計画の第一段階ができた。

新規協力施設において平成25年1月31日までに倫理委員会の申請が承認された施設は、北海道大学、鳥取大学、長崎大学、大阪大学、順天堂大学、兵庫こども病院、鹿児島大学の7施設、平成24年末に北海道大学が倫理委員会・高度医療の申請を終了した。事務局から研究計画書・患者説明文書等を送付し今後研究に参加していただく準備が完了した。

次に現時点における倫理委員会、高度医療の申請が受理された施設をブロック毎に示す。下線が両者の申請が受理された施設である。

- ① 北海道・東北ブロック（5施設）
宮城こども、北大、東北第大、岩手医大、福島医大
- ② 関東ブロック（12施設）
成育、神奈川こども、埼玉、千葉大、東邦、筑波、順天堂、昭和、聖マリ、杏林、慶應、東大
- ③ 中部ブロック（3施設）

長野こども、静岡こども、聖隷浜松

④ 東海ブロック（1施設）

三重大学

⑤ 近畿ブロック（4施設）

国循、府母子、阪大、兵庫こども

⑥ 中国・四国ブロック（5施設）

徳山中央、鳥大、徳島、岡山医療、広島市民

⑦ 九州ブロック（6施設）

久留米、長崎、熊本市民、九大、宮崎、鹿大

現在、倫理委員会、高度医療ともに申請が承認されたのは8施設である。中部、東海、中国・四国ブロックはブロック内に両方の申請が承認された施設が現在皆無の状況である。

なお、過去に胎児頻脈性不整脈の治療した症例数を記載していただいた調査に対して14施設から回答を得た。結果は、
1例/5年：1施設、1例/2年：3施設、1例/1年半：2施設、1～2例/2年：1施設、1～2例/1年：1施設、2例/3年：1施設、1例/1年：1施設、2例/1年：1施設、2例/5年：1施設、7例/10年：1施設、2例/6年：1施設の過去の症例数である事がわかった。

回答のあった新規14施設の過去の症例数を5年間で平均すると、39～47症例/5年間となる。

＜Ⅱ＞広報、ホームページ作成

胎児治療ホームページ作成に関する会議を下記の2回開催した。

第1回（東京）：平成24年12月14日：第2回左合班会議に合わせて

第2回（大阪）：平成25年1月26日

胎児頻脈性不整脈治療に関するホームページの内容を新たに作成して充実させた。

D. 考察

本研究が開始され2年3か月が経過した。12例の登録状況であり50%の登録状況であり、本年は原因分析、およびその対策として以下の2点を取り組んだ。

＜Ⅰ＞施設拡大、プロトコール治療の徹底

＜Ⅱ＞広報、ホームページ作成

＜Ⅰ＞に関しては全国の多くの施設から研究協力の申し出があり、全国に治療施設を網羅する体制の第一歩が作れたと考える。患者の負担が減り、通院も可能となるなど患者の同意も得られやすい状況に近づく事が期待できる。現在倫理委員会の申請を終了し高度医療の申請中の施設も数多くあり、全国で本研究に対する関心は確実に増加している。実際の症例がおこった場合に申請の終了した施設へ速やかな紹介ができる素地が確実に育ってきた。また、高度医療申請まで終了していなければ実際のプロトコール治療を行う事はできず、プロトコールの認知度が低いために各施設で独自に治療されていた症例に歯止めをかける事ができる事は確かであり、今後症例数は増加する事が十分見込まれる。事務局からは、倫理委員会申請、高度医療申請に関して各施設からの疑問点、申請の障害になっている状況の打開策を提案するなど、定期的に各施設と連絡を取っている。倫理委員会および高度先進医療の申請に関わる質問に対する回答を作成し各施設が両申請において共通に抱く疑問点を早急に解決できるように努めている。今