

後、倫理委員会、高度医療申請が各施設において円滑に進むように指導を続け各施設がそれに向けて努力する事が来年度に症例数が増加する糸口になる。

<II>ホームページに関しては、医療者用、一般向け用の原稿が仕上がっており、本年度末までには公開できる運びであり来年度は本研究をweb上で公開する事ができると思われ、広い宣伝効果に繋がり、認知度上昇に寄与すると思われる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) S Katsuragi, A Omoto, C Kamiya, K Ueda, Y Sasaki, K Yamanaka, R Neki, J Yoshimatsu, K Niwa, T Ikeda. Risk factors for maternal outcome in pregnancy complicated with dilated cardiomyopathy. J Perinatol, 32: 170-5, 2012.
- 2) Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, Kamiya C, Sasaki Y, Osato K, Miyoshi T, Kawasaki K, Horiuchi C, Kobayashi Y, Ueda K, Yoshimatsu J, Niwa K, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N, Ikeda T. Maternal Outcome in Pregnancy Complicated With Pulmonary Arterial Hypertension. Circ J, 76(9); 2249-54, 2012.
- 3) Ohshima M, Yamahara K, Ishikane S, Harada K, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Miyazato M, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Kodama M, Kangawa K, Ikeda T. Systemic transplantation of allogenic fetal membrane-derived mesenchymal stem cells suppresses Th1 and Th17 T cell responses in experimental autoimmune

myocarditis. J Mol Cell Cardiol, 53(3): 420-8, 2012.

- 4) Kamiya CA, Iwamiya T, Neki R, Katsuragi S, Kawasaki K, Miyoshi T, Sasaki Y, Osato K, Murohara T, Ikeda T. Outcome of pregnancy and effects on the right heart in women with repaired tetralogy of fallot. Circ J. 76(4): 957-63, 2012.
- 5) Shinji Katsuragi, Tomoaki Ikeda, Shunichi Noda, Junji Onishi, Tsuyomu Ikenoue, Julian T. Parer. Immediate newborn outcome and mode of delivery: Use of standardized fetal heart rate pattern management. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012 in press
- 6) Miyoshi T, Ikeda T, Yoshimatsu J, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H. Fetal pulmonary thrombosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2012 in press
- 7) Miyoshi T, Maeno Y, et al: Evaluation of Transplacental Treatment for Fetal Congenital Bradyarrhythmia -Nationwide Survey in Japan-. Circulation Journal 2012.76:469-476
- 8) 桂木真司,三好剛一,池田智明. 胎児不整脈治療.呼吸と循環, 60(6): 639-50, 2012.
- 9) 三好剛一, 桂木真司, 池田智明. 胎児不整脈治療.小児外科, 45 (1), 2013.

2. 学会発表

- 1) Katsuragi S, Yamanaka K, Kamiya C, Miyoshi T, Umekawa T, Kobayashi Y, Horiuchi C, Ide T, Okamoto A, Tabuki K, Neki R, Ikeda T, Yoshimatsu J, Takagi Y, Ogo T, Nakanishi N. “Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary hypertension” 39th Annual

- Meeting of the Fetal and Neonatal Physiological Society 7.8-11/12 Utrecht, Netherlands
- 2) Maeno Y, Kouzuma T, Hori D, Iwata O, Kanda H, Kamura T, Matsuishi T. A novel Doppler echocardiographic method to determine fetal arrhythmia; a small diastolic flow in the ascending aorta caused by atrial contraction. 22nd WorldCongress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 22stWorld Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. (Copenhagen) 2012.9.9-12
 - 3) 大里和広、桂木真司、池田智明:「我が国における産科出血による妊産婦死亡例の検討」第64回日本産科婦人科学会学術講演会 4.13-15/12 神戸
 - 4) 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:「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総会 4.13-15/2012 神戸
 - 5) 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:「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48回日本小児循環器学会総会 7.5-7/2012 京都
 - 6) 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:「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48回日本周産期・新生児医学会 7.8-10/2012 埼玉
 - 7) 桂木真司、大崎正登、鈴木理恵子、林永修、根木玲子、山中薫、三好剛一、堀内縁、小林良成、梅川孝、神谷千津子、井出哲弥、岡本敦子、田吹邦雄、神吉秀明、池田智明、山田直明、長束一行、豊田一則、吉松淳:「HELLP 症候群における RCVS（可逆性脳血管収縮症候群）の一例」第33回日本妊娠高血圧学会 9.7-8/12 長崎
 - 8) 桂木真司、山中薫、根木玲子、神谷千津子、三好剛一、吉松淳、池田智明、高木弥栄美、大郷剛、中西宣文:「肺高血圧合併妊娠における母体予後」第1回日本肺循環学会学術集会 9.22/12 東京
 - 9) 岡本敦子、桂木真司、小林良成、池田智明、吉松淳:「NICU における至適抗真菌剤に関する検討」第57回日本未熟児新生児学会学術集会 11.25-27/12 熊本
 - 10) 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 11.30-12.2/12 宮城
- 11) 前野泰樹：胎児診断からはじまる周産期管理。第115回日本小児科学会学術集会（福岡）2012.4.20-22
- 12) 前野泰樹：胎児の不整脈：超音波診断と周産期管理。第35回日本母体胎児医学会学術集会（浦安）2012.8.30-31
- 13) 前野泰樹：特別企画 「産婦人科超音波診断セミナー」【3】胎児異常：循環器系。第53回日本母性衛生学会総会・学術集会（福岡）2012.11.16-17
- 14) 森鼻栄治，総崎直樹，久保鋭治，高畑 靖，月森清巳，前野泰樹：日齢0に外科的介入を行った胎児心臓病。第18回日本胎児心臓病学会学術集会（つくば）2012.2.17-18
- 15) 上妻友隆，小關 剛，堀之内崇士，下村卓也，河田高伸，林龍之介，神田 洋，前野泰樹，堀 大蔵，嘉村敏治：抗 SS-A 抗体による胎児房室ブロックに対する胎児治療と周産期管理において、有効性共に問題点が指摘された1例。第18回日本胎児心臓病学会学術集会（つくば）2012.2.17-18
- 16) 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，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18回日本胎児心臓病学会学術集会（つくば）2012.2.17-18
- 17) 前野泰樹，廣瀬彰子，才津宏樹，海野光昭，田中祥一朗，岩田欧介，神田 洋，堀 大蔵，嘉村敏治，松石豊次郎：当院における12年間の胎児心エコー診断：胎児心臓病スクリーニングの近年の傾向。第115回日本小児科学会学術集会（福岡）2012.4.20-22
- 18) 前野泰樹，漢 伸彦，吉本裕良，工藤嘉公，家村素史，須田憲治，松石豊治郎：新しい簡便な胎児不整脈診断法：心房収縮による大動脈拡張期小血流波形の利用。第48回日本小児循環器学会・学術集会（京都）2012.7.5-7
- 19) 前野泰樹，漢 伸彦，堀之内崇士，上妻友隆，田中祥一朗，才津宏樹，海野光昭，神田 洋，岩田欧介，堀 大蔵，嘉村敏治，松石豊治郎：大動脈および肺動脈の拡張期血流波形による簡便な胎児不整脈診断法。第48回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会（大宮2012.7.8-10）

F. 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

資料

- 資料1 実施計画書抜粋
資料2 第1回プロトコール説明会資料

研究計画書

「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」

研究代表者:	三重大学	産婦人科	池田 智明
	久留米大学	小児科	前野 泰樹
研究事務局:	国立循環器病研究センター	周産期・婦人科	桂木 真司
	国立循環器病研究センター	周産期・婦人科	三好 剛一

研究計画書 作成 2013/01/16

目次

概要		3
(1)	研究協力の任意性及び撤回の自由	4
(2)	研究の目的	4-5
(3)	研究責任者及び研究組織	6-7
(4)	研究の対象及び方法	8-17
(5)	問題発生時の対応と補償	18
(6)	研究期間および目標症例数	18
(7)	研究計画等の概要	19-25
(8)	予測される危険性	26-27
(9)	被験者の利益及び不利益	27
(10)	費用負担に関する事項	28
(11)	知的所有権に関する事項	28
(12)	倫理的配慮	28
(13)	独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項	29
(14)	参考文献, その他	30

概要

1. 目的

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療の有効性、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、周産期安全性・新生児不整脈の評価（早産率、帝王切開率、入院期間、新生児不整脈の有無、新生児不整脈に対する治療）、また、胎児治療を受けた児の発達の評価（1歳6ヶ月、3歳時の発育発達）を行う。

2. 対象

①胎児心拍 180 bpm 以上が持続するもの（洞性頻脈や上室性期外収縮（PAC）、心室性期外収縮（PVC）は除く）で以下と診断されるもの。

頻脈性不整脈の持続とは胎児心拍数モニタリング 40 分、あるいは胎児心エコーの 30 分で、50 % 以上に頻脈が認められた場合。

1. 上室性頻拍（i. short VA, ii. long VA）。
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（母体）から文書で同意が得られている。

3. 治療

「頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコール）」の【胎児治療】に定められた薬剤を母体に投与する。

4. 予定登録数と研究期間

研究期間：倫理委員会承認後の平成 22 年 10 月より平成 27 年 6 月まで。

目標症例数：50 例。

5. 評価項目

①有効性評価 主要有効性評価項目：「胎児頻脈性不整脈の消失」

副次有効性評価項目：子宮内胎児死亡、早産率・出生週数、帝王切開率（胎児頻脈性不整脈に起因する）、胎児治療前後の心拍数・水腫改善、新生児不整脈出現率、新生児中枢神経系合併症、1ヶ月時の児の生存率、1ヶ月時の頻脈性不整脈再発率

②安全性評価 母体：母体不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現、産科的合併症の増悪

胎児：有害事象発症割合、重篤な有害事象発症割合

③参考項目 1ヶ月時 or 退院時の中枢神経系画像所見、発育・発達評価（修正1才6ヶ月、修正3才）

6. 問い合わせ先

事務局：国立循環器病研究センター

大阪吹田市藤白台 5-7-1

Tel 06-6833-5012 / FAX 06-6872-6371

周産期・婦人科 桂木 真司（内線 8735）、三好 剛一（内線 8130）

(1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は対象患者の自由意思で決める。同意されなくても、対象患者の不利益になることはない。いったん同意した場合でも、対象患者が不利益を受けることはなく、いつでも同意を取り消すことができる。

(2) 研究の目的

本研究は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である。胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約 0.1 % 以下に認める。頻脈性不整脈のうち、多くは上室性頻拍 (supraventricular tachycardia, SVT)、心房粗動 (atrial flutter, AFL) であり、予後は自然軽快から心不全、胎児水腫、胎児死亡に至るものまでさまざまである。頻脈性不整脈の持続時間や程度の強いものは、胎児心不全、胎児水腫に進行する事が知られている。胎児水腫の発症は SVT で 30-40 %、AFL で 7-43 % といわれ、特に頻脈が 12 時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高い。胎児水腫に進行した症例に対しては、早期娩出等の処置がとられるが、それでも 35 % の死亡率であると報告されている。(参考文献 (1) (2) 参照)。早期娩出等の処置を行わず、自然経過を観察した症例の報告は、ほぼ見られないため、厳密な意味での自然予後の予測は困難であるが、胎児水腫を発症し、頻脈性不整脈の改善が見られない症例を放置した場合、子宮内胎児死亡に至る可能性が高い。

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治療が、胎児の頻脈性不整脈をも治療する事が知られ、経母体的な胎児の治療を試みる抗不整脈薬治療が古くより行われてきた。治療の成績については様々な報告があるが、おおむね、胎児水腫非合併例には 80 % 以上において、洞調律への変更を認めている。また、胎児水腫合併例であっても有効であるとの報告が多い。このように、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療は、その有効性の報告が多く認められ、比較的簡単な治療手技で可能である事より、国内外を問わず比較的多くの各施設で行われてきた。

しかし、近年のこうした症例集積にともない胎盤移行を介した胎児への薬物治療効果 (経胎盤的抗不整脈薬投与、以下、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」) が明らかとなってきた。さらに、母体への抗不整脈薬治療とは独立したプロトコルや、安全性の管理などの確立が必要視されてきている。しかし、その一方疾患自体が稀少であるため症例集積が困難であり国内外を問わず、いずれの報告も施設単位のものが多く。そのため、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」のプロトコルとして専門医のコンセンサスを得るには至っておらず、エビデンスの確立には至っていないというのが現状である。さらに、胎児診断は新生児診断と異なり母体を介した胎児超音波による診断が主な診断法となるため、出生後に心電図等を用いて詳細に検討される不整脈の型別診断と比較すると、診断には一定の限界を認め病態に応じた使用薬剤の選択も十分であるとは言いがたい。加えて、健常母体に対し胎盤移行率を考慮した上での比較的大量の抗不整脈薬を使用する方法を取るため、母体に対する副作用の問題が懸念される。こうした理由から、本胎児治療は本来専門家の指導のもと厳重な管理のもとエビデンスにもとづいて行われるべきである。

「胎児治療」という概念が確立しつつある今日において、現状で慣習的に行われている治療であっても臨床試験等によるエビデンスの確立をめざす傾向は多くの胎児治療分野でも同様にみられる傾向である。また、胎児を独立した治療対象として扱うことに対する新しい医療制度は従来までの考え方であった、「胎児は母体の一部分である」という考え方では必ずしも現状にそぐわないため、高度医療等の制度を利用する傾向も認められる。本研究は、胎児の病態に対する医療分野を確立する役割を担うと考えられ、高度医療制度への申請も行った。

今回の研究は、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療をより安全に、かつ有効に行うためのガイドラインを作成する事を目的とするため、前記に示す如く①現状でどういった治療がなされどのような効果があるのかを全国規模で把握する必要があり、次に②治療の具体的方法に関して、より有効性安全性の高い方法を制度の高い臨床試験で確立する必要性があった。

そこでまず我々は、本臨床試験の立案に先立ち、昨年度本邦における初の胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する全国調査を施行し、現状把握を行っている（参考文献（3）③参照）。この調査によると、胎児治療は比較的多くの施設で行われており、41例の治療例のうち、37例が頻脈の改善を示していた（有効率 90 %）。また、胎児水腫11例においても 9 例改善を示した（有効率 82 %）。これらより、有効性は過去の報告同様であると確認された。死亡例については、治療例で 1 例、非治療例で1 例と少なかったが、本邦においては、過去の文献等のコンセンサスをもとに、リスクの高い児においては水腫出現前に早期介入を行うか、早期娩出に至っている事が結果を修飾している原因であると考えられる。よって現行では非治療群においても、**natural course** として報告されている死亡率より極端に低い結果となったと推察されたため、現状では本研究における生命予後の改善を **end-point** とすることは困難である可能性がある。一方、今回の検討では、こうした生命予後の他に、治療群における早産率、帝王切開率、新生児不整脈出現率の低さも確認された。こうした結果は胎児治療により新生児、母体に安全な周産期の状態をもたらすと考えられた。

そこでわれわれを含む厚生労働科研「科学的根拠に基づく胎児治療に関する研究」（左合班）、胎児不整脈班（以下「胎児不整脈班」）において検討された。最も効果的であると考えられるプロトコルを提出し、主たる胎児治療施設における確認試験を行うことで、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療のエビデンス確立をめざす臨床試験を計画した。前述の **retrospective** 調査の結果は、現在の本邦における胎児治療の現状であり、前向き研究の **control** となると考える。よって、文献的な **historical control** とあわせ、本臨床試験立案の際の研究の比較対象としてこれらを参照することとした。

また、本臨床試験で使用する薬剤はいずれも抗不整脈薬であり、心拍をコントロールする事を目的として使用するものであるため直接効果は頻脈性不整脈の消失、改善とした。不整脈消失とは正常化すなわち洞調律であり、消失に至らずとも頻拍のコントロールが得られれば低拍出量性心不全、胎児水腫が予防できると考えられ、これらを予防しうる心拍に至る事を改善と考えた。さらに、頻脈性不整脈が改善する事によって、胎児水腫が改善、妊娠継続・早産の予防（早産率：胎児治療群 12.2 % vs 非胎児治療群 41.5 %）、帝王切開率の低下（帝王切開率：胎児治療群 29.7 % vs 非胎児治療群 70.7 %）、新生児不整脈の減少等（新生児不整脈の出現：胎児治療群 48.8 % vs 非胎児治療群 78.0 %）が得られる事が、先述した **retrospective study** より明確となった。これらに関連した項目を副次評価項目に設定した。さらに、こうした治療を行った際の長期予後についてはあまり知られていないため、本研究では乳児・幼児期の発達予後調査も行う事とした。

(3) 研究責任者及び研究組織

(1) 研究責任者：	三重大学 産婦人科	池田 智明
(2) 研究協力者：	久留米大学 小児科	前野 泰樹
	大阪府立母子保健総合医療センター	稲村 昇
	国立成育医療研究センター 周産期センター	左合 治彦
	国立成育医療研究センター 器官病態系内科部	賀藤 均
	国立成育医療研究センター 周産期センター	林 聡
	長野県立こども病院 循環器科	安河内 聰
	長野県立こども病院 産科	小松 篤史
	神奈川県立こども医療センター 新生児科	川滝 元良
	神奈川県立こども医療センター 母性内科	荻原 聡子
	筑波大学 臨床医学系小児科	堀米 仁志
	東邦大学医療センター大森病院 新生児科	与田 仁志
	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科	竹田津 未生
	埼玉医科大学 産婦人科	板倉 敦夫
	千葉大学 婦人科・周産期母性科	生水 真紀夫
	千葉大学 婦人科・周産期母性科	尾本 暁子
	静岡県立こども病院 循環器科	新居 正基
	宮城県立こども病院 産科	室月 淳
	国立循環器病研究センター 薬剤部	栗原 健
	近畿大学 薬学部	小竹 武
	国立循環器病研究センター 心臓血管内科	清水 渉
	国立循環器病研究センター 小児循環器科	白石 公
	国立循環器病研究センター 小児循環器科	坂口 平馬
	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部	山本 晴子
	国立循環器病研究センター 周産期・婦人科	桂木 真司
	国立循環器病研究センター 周産期・婦人科	三好 剛一

(3) 安全性評価委員会

安全性評価委員会は主任研究者及び担当医師から独立した組織であり、客観的に安全性を評価し、主任研究者に治験実施計画書の変更、試験の継続・中止・中断を提言する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

委員長	鹿児島生協病院	小児科	西畠 信
委員	滋賀医大	小児科	中川 雅生
	長良医療センター	産科	川緒 市郎
	日本大学医学部	小児科	住友 直方

(4) プロトコール評価委員

登録選択例の正確性を期するため、登録例の診断時胎児超音波静止画像あるいは、動画を登録後に評価する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

久留米大学 小児科

前野 泰樹

(5) 臨床研究センター

臨床試験全体に対する、サポートをおこなう。具体的な機能については、(4) 研究の対象、及び方法の項に記載する。

責任者	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	山本 晴子
データマネジメント	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	太田 恵子 甲斐 陽子
コーディネーター	国立循環器病研究センター臨床研究部 国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	土井 香 魚谷 美保子 大原 博美
統計部門	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 神奈川県立こども医療センター 母性内科	嘉田 晃子 荻原 聡子

(6) 事務局

患者登録、データ収集、問い合わせへの対応を行う。

問い合わせ先	国立循環器病研究センター 周産期・婦人科	桂木 真司
	国立循環器病研究センター 周産期・婦人科	三好 剛一
	国立循環器病研究センター	矢田部 敬子

住所 大阪府吹田市藤白台5-7-1
Tel 06-6833-5012 (内線8735)
FAX 06-6872-6371

胎児頻脈性不整脈に対する 経胎盤的抗不整脈投与に関する臨床試験

厚生労働省科研
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
(左合班)

研究責任者:三重大学 池田 智明
久留米大学 前野 泰樹

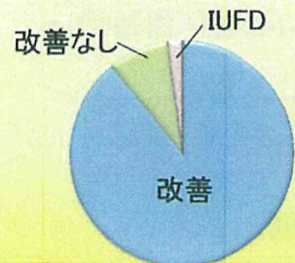
研究背景

- 胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約0.1%にみられ、多くは上室性頻拍、心房粗動である
- 重症例では胎児心不全、胎児水腫へと進行し、子宮内胎児死亡や新生児死亡の原因となる
- 胎児頻脈性不整脈に対する、経胎盤的(母体への)抗不整脈薬投与の有効性が報告されている

胎児頻脈性不整脈治療に関する アンケート調査(平成19年、厚生労働省科研)

対象: 胎児上室性頻拍、心房粗動

治療例41例中37例において
胎児頻脈が改善



- 有効率 90%
- 胎児水腫11例においても9例で頻脈が改善(有効率 82%)

早産率、帝王切開率が有意に減少

胎児頻脈性不整脈治療に関する アンケート調査(平成19年、厚生労働省科研)

新生児不整脈出現率が有意に減少

治療群41例

非治療群41例



前方視的研究

方法: 非ランダム化 one arm 介入試験

- 研究協力施設にて適格症例を選定し、これらの症例に対してプロトコル治療を行い、前方視的にデータ集積を行っていく
- これらの集積されたデータを用い、プロトコル治療の有効性、安全性を評価する

抗不整脈薬臨床試験 対象基準

1. 胎児心拍180bpm以上が持続するもので以下と診断されるもの
 - ① 上室性頻拍
 - ② 心房粗動

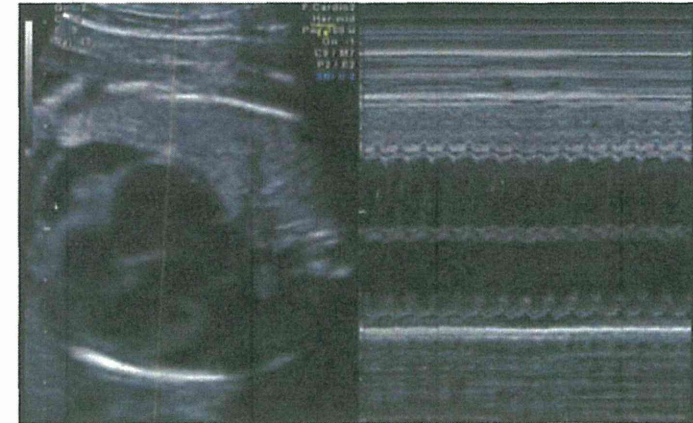
* 頻脈性不整脈の持続とは、胎児心拍数モニタリング40分、胎児心エコーで30分の50%以上に認めるもの
2. 妊娠22週以降、37週未満
3. 単胎
4. 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている

研究計画書p11

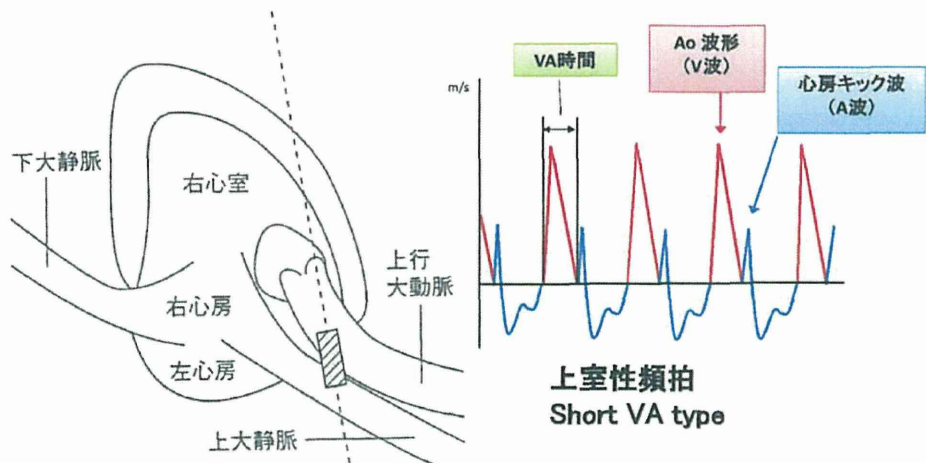
胎児頻脈性不整脈



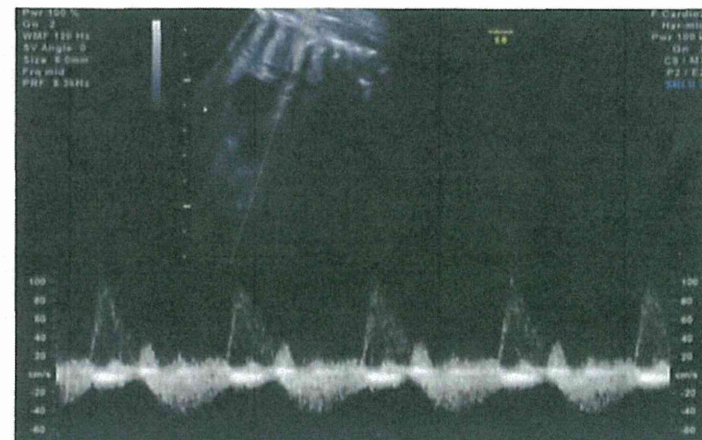
胎児上室性頻拍



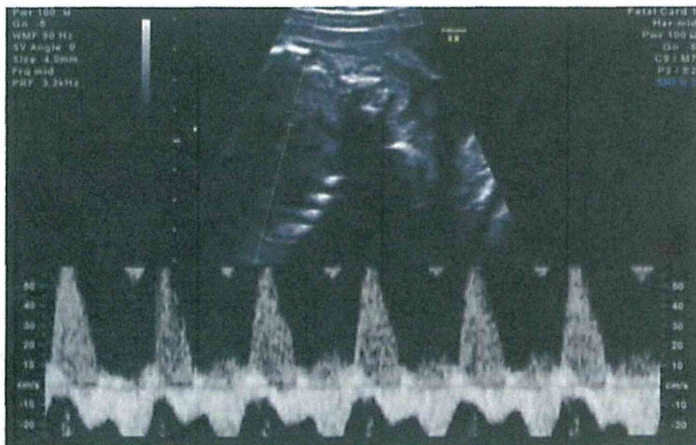
上大静脈—上行大動脈同時血流波形 (SVC-aAo)



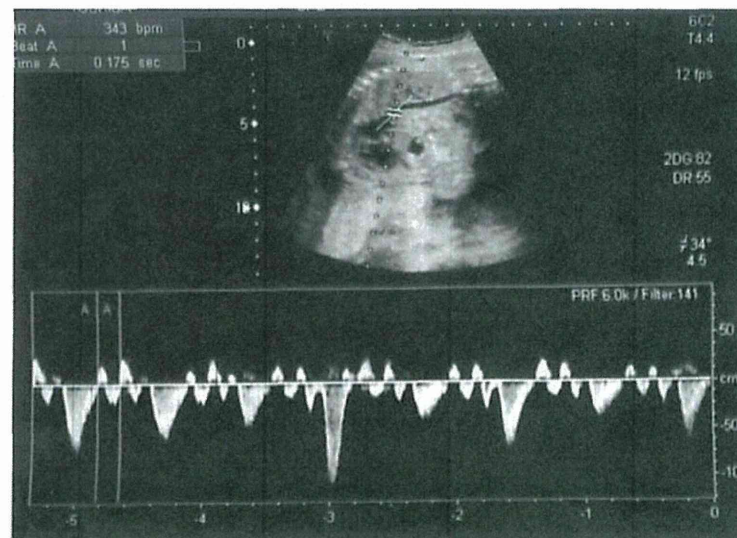
胎児上室性頻拍: short VA type



胎児上室性頻拍: long VA type



胎児心房粗動



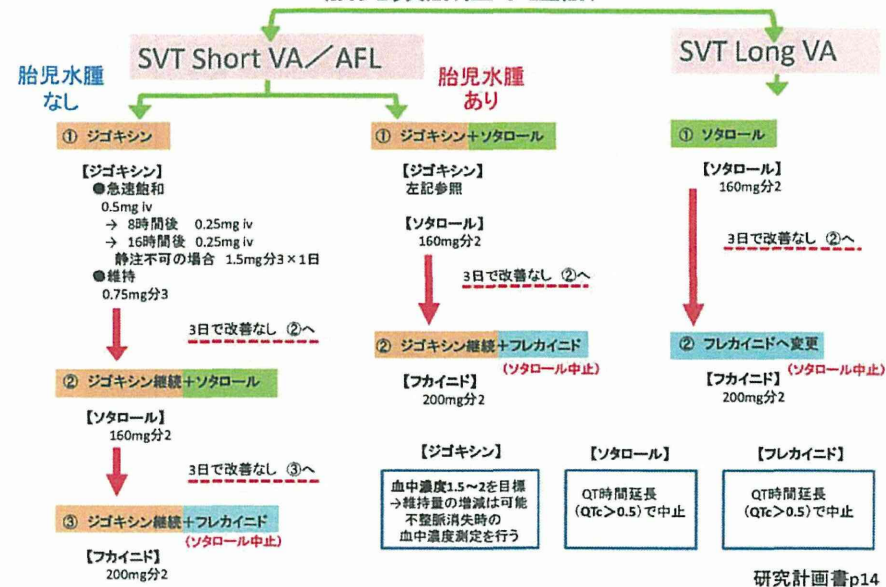
抗不整脈薬臨床試験 除外基準

1. 母体が精神疾患を合併しており、研究への参加が困難である
2. 胎児治療を行う事が、母体に対して重篤な危険を引き起こすと考えられる場合(抗不整脈薬が禁忌など)
3. それ以外に主治医が不適格と判断した症例
(生命を脅かす重篤な合併奇形など)

- ① 13trisomy, 18trisomyなどの致死的染色体異常
- ② 致死的骨短縮症などの致死的多発奇形
- ③ 頻脈性不整脈以外の原因が考えられる胎児水腫または胎児腔水症

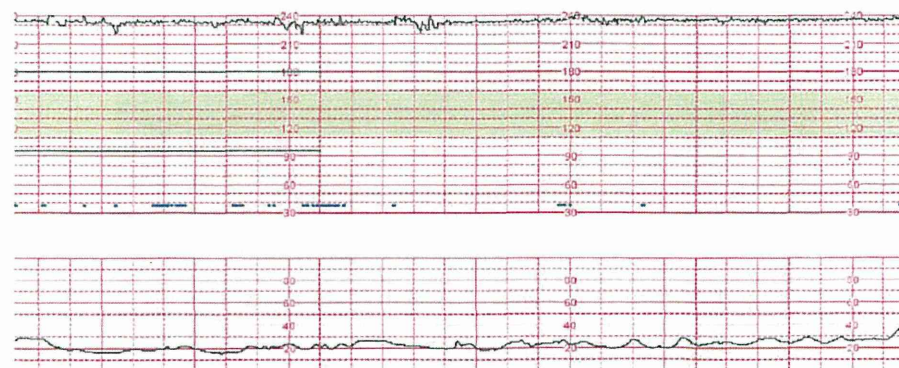
研究計画書p11

胎児頻脈性不整脈



治療例

治療前のFHRモニタリング(妊娠32週)



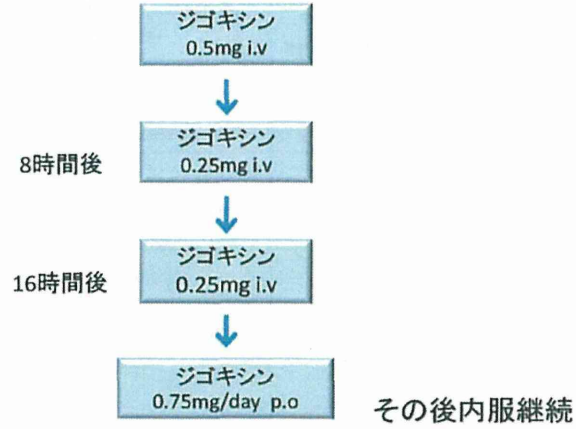
M-mode

心房レート 480 bpm

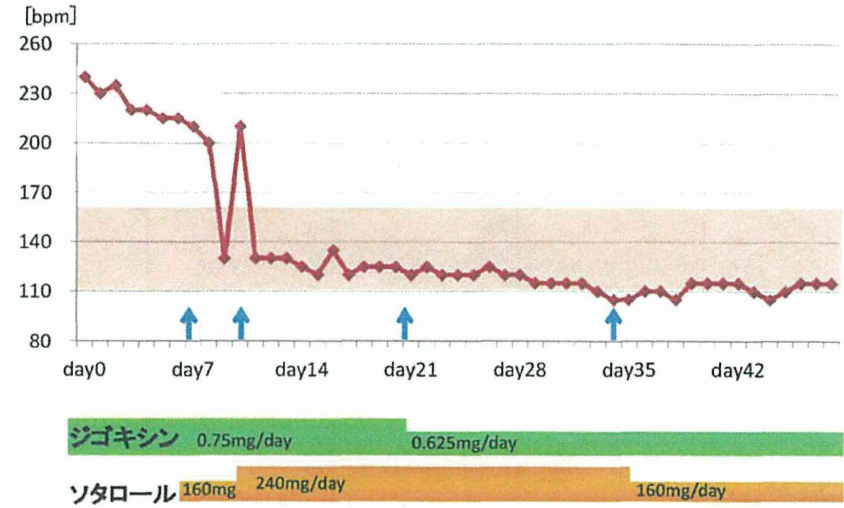
心室レート 240 bpm

2:1伝導 心房粗動

経胎盤的抗不整脈薬投与の治療対象と判断し 治療開始

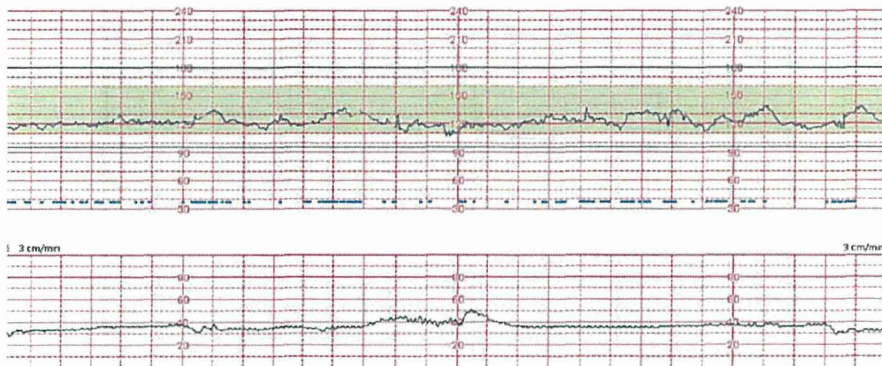


FHR baselineの推移

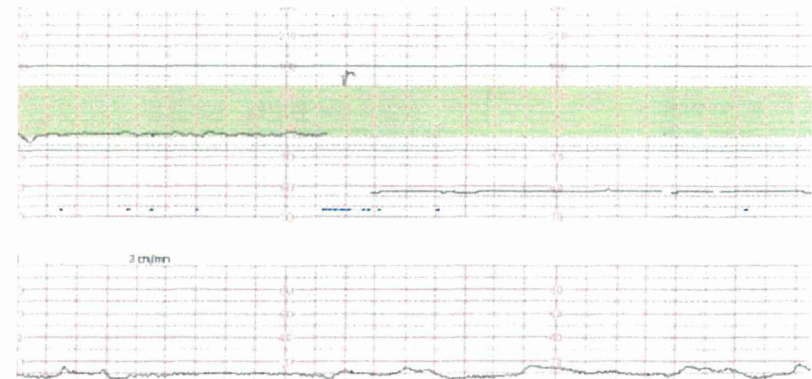


30

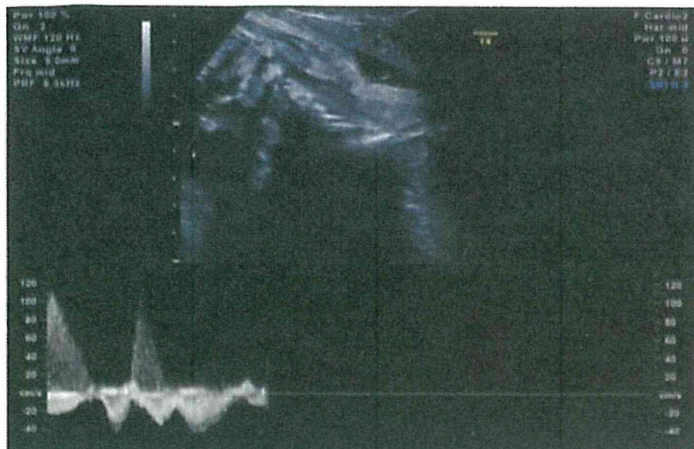
頻脈改善後のFHRモニタリング



FHRモニタリング



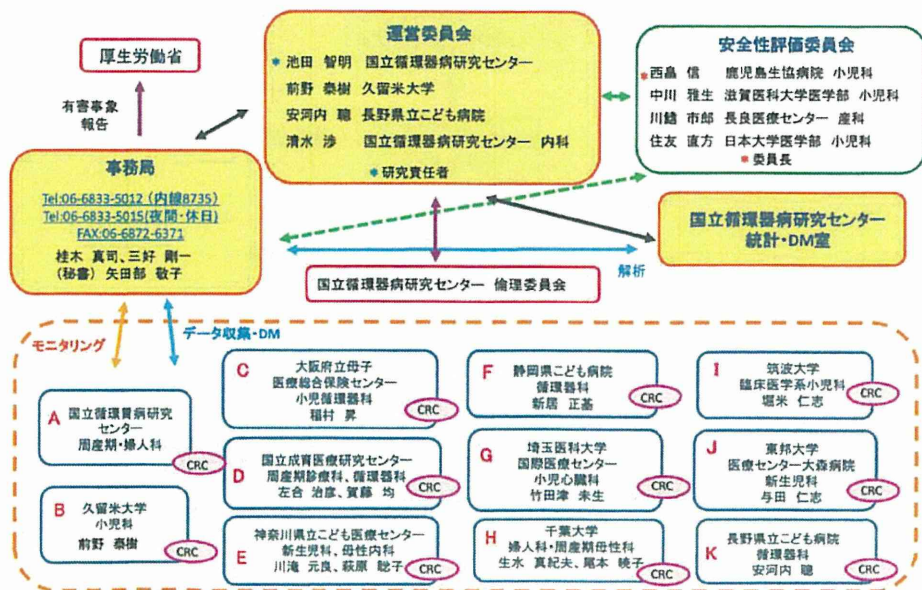
I AV block + PVC



研究責任者及び研究協力者

- | | |
|-------------------------|--------|
| 研究責任者: 三重大学 産婦人科 | 池田 智明 |
| 研究協力者: 久留米大学 小児科 | 前野 泰樹 |
| 大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科 | 稲村 昇 |
| 国立成育医療研究センター 周産期診療部 | 左合 治彦 |
| 神奈川県立こども医療センター 新生児科 | 川滝 元良 |
| 神奈川県立こども医療センター 母性内科 | 萩原 聡子 |
| 静岡県こども病院 循環器科 | 新居 正基 |
| 埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 | 竹田津 未生 |
| 千葉大学 婦人科周産期母性科 | 生水 真紀夫 |
| 千葉大学 婦人科周産期母性科 | 尾本 暁子 |
| 筑波大学 臨床医学系小児科 | 堀米 仁志 |
| 東邦大学医療センター大森病院 小児科 | 与田 仁志 |
| 長野県立こども病院 循環器科 | 安河内 聰 |
| 国立循環器病研究センター 薬剤部 | 小原 延章 |
| 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 | 清水 渉 |
| 国立循環器病研究センター 小児循環器科 | 白石 公 |
| 国立循環器病研究センター 臨床研究部 | 山本 晴子 |
| 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 | 桂木 真司 |

「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」



現在の進捗状況

登録症例数: 9例 (平成24年6月)

目標症例数: 50例
(予定期間: 平成22年10月～平成27年6月まで)

臨床試験 参加施設



お問い合わせ先

事務局

国立循環器病研究センター
周産期・婦人科 桂木 真司
三好 剛一

〒565-856
大阪府吹田市藤白台5-7-1
Tel: 06-6833-5012
Tel: 06-6833-5015 (夜間・休日)
FAX: 06-6872-6371
E-mail: tajihin@ml.ncvc.go.jp

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

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25年2月までに12例の登録を得た。平成24年度は外部組織による安全性評価委員会を計4回開催し、このうち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。母体に対する重篤な有害事象は発症しなかったが、薬剤による副作用発症時の標準的対応を明示し母体・胎児の安全性を確保する対策を立てた。

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
賀藤均 国立成育医療研究センター
安河内聡 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。

本研究においては特に母体、胎児に対する安全性を評価する事を主たる目的とする。

B. 研究方法

本研究の対象症例に対する治療内容に関して、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。具体的には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（子宮内胎児死亡：1例）に対して国立循環器病研究センターにおいて開催された倫理委員会の勧告内容と本研究班の対応である。対象の委員会の開催日時と検討症例を示す。

第1回倫理委員会 平成24年4月27日
有害事象発生症例（症例7）に関する報告・研究症例登録の一時中止
第3回安全性評価委員会 平成24年4月28日

症例5-7を評価・試験再開に関する勧告
第2回倫理委員会 平成24年6月29日
症例7の再検討・試験再開に関する勧告
第4回安全性評価委員会 平成24年7月4日
症例7を再評価
第5回安全性評価委員会 平成24年12月1日
症例8-10を評価
第6回安全性評価委員会 平成25年1月18日
症例11-12を評価

本年度は安全性評価委員会が上記4回開催された。また第3回、第4回安全性評価性委員回において重篤な有害事象を含む症例の検討がなされた。

同症例に対して国立循環器病研究センターにて開催された倫理委員会において検討がなされた。

C. 研究結果

第1回倫理委員会（平成24年4月27日）において症例7における症例提示がされた。症例の概略を示す。

症例は妊娠26週の心房粗動の症例であったが、胎児の過成長（児頭大横計35週相当、推定体重32週相当）、羊水過多症（羊水両45cm、平均15cm）を認め胎児の心臓以外に異常を認める症例であった。羊水除去2500ml後（平均の羊水量は500mlで5倍以上に相当する）に研究登録され胎児治療が開始されたが、胎児の全身浮腫が進行し、妊娠27週5日で子宮内胎児死亡の転機を取った。児の病理解剖にて耳介低位、平坦な鼻、小口症、巨舌症、両第3指屈曲、下肢の太さに左右差あり、小さ目の小脳などの児の奇形症候群である事が確認された（平成24年1月18日）。同倫理委員会の勧告は、1有害事象発生（平成24年1月18日）から研究

事務局への報告（平成24年4月3日）までの報告が遅く有害事象発生の際の連絡体制の不備
2 本臨床試験の安全性が確認されるまでの研究登録の一時中止

の内容であった。事務局はこれを受けて全国の研究協力施設へ研究の一時停止と本研究における子宮内胎児症例の発生を連絡した。

これを受けて翌日平成24年4月28日、安全性評価委員会が開催された。安全性評価委員会からは症例の管理施設に対して症例に不明な点への質問と、重篤な有害事象発生後、事務局、研究責任者への連絡が遅れた事に対する緊急要請文（資料1）が送付され、当該施設から症例の詳細な記述の返答があった。安全性評価委員会からは研究継続に関する以下4項目の勧告が出された。

1. 症例7に関する解析はプロトコール評価委員の評価、病理診断の詳細報告等の検証を継続しながら、研究の再開を提案する。
2. 今回のような登録時点で産科的に顕著な原因不明の異常（著明な羊水過多、巨大児）がある場合に、他の登録症例と同様に扱ってよいか、あるいは別グループとして解析するかを検討する必要がある。
3. 胎児水腫の進行等の状態悪化の際に治療方針を決定する際に、第三者による心エコー画像の判断等の緊急サポート法の検討をしておくべきであろう。
4. 母体の重篤な転帰は当然であるが、児の重篤な転帰の際は、速やかに（1週間以内程度）報告し、他施設においても注意を促せるよう迅速な報告をするように参加施設の試験責任者に通知徹底すること。

上記4項目に対して研究班として次のように回答し安全面の徹底を行った。

回答

本症例が除外基準に合致し、除外すべきであったか否かという事項であるが、研究計画書11項③に、主治医が不適格と判断した症例（生命を脅かす重篤な合併奇形など）となっている。本前向け研究に先立って施行した、3年間の後向き研究では、82例の症例中、10例の胎児奇形が含まれていた。また、死亡した5例中5例が奇形を合併していた。

胎児奇形例を対象として含めるか否かであるが、後ろ向き研究でも12%の奇形症例が胎児頻脈性不整脈を合併していたところから、対象基準としては現場の主治医の判断にまかせ、後からの有効性と安全性の解析時に、非奇形合併と奇形合併とに分けて分析することとした。ただ、除外項目の具体性を持たすために、以下の文を運用上の追加次項とする。

※生命を脅かす重篤な合併奇形とは、①13トリソミー、18トリソミーなどの致死性染色体異常、②致死性骨短縮症などの致死性多発奇形、③頻脈性不整脈が原因とは考えられない胎児水腫、胎児胸水症、胎児腹水症など。④不整脈治療に大きな影響を与えると判断される病態を有するもの。⑤臍帯ヘルニア、腹壁破裂、消化管閉鎖などの胎児奇形を持つものは除外する（口唇口蓋裂、多指症は治療対象とする）⑥+2SDを超えるようなHFD(週数に比べて推定体重が+2SD以上大きい)、-2以下のFGR(週数に比べて推定体重が-2SD以下である)

上記文章を臨床研究手引書（資料2）「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投