

本研究における薬剤副作用Gradeを設定した⁵⁾。

Gradeは有害事象（AE）の重症度を意味する。

Grade 1-5を以下の原則に従って定義し、各AEの重症度の説明を個別に記載する。

- Grade 1 AEなし
- Grade 2 軽度～中等度のAE
- Grade 3 高度のAE（生命を脅かすまたは活動不能とするAE）
- Grade 4 AEによる死亡

3

<母体への副作用⁴⁾>

ジゴキシン承認時までの調査及び副作用調査4,667例において、副作用は116例(2.5%)に認められた。主な副作用は、悪心・嘔吐36件(0.8%)、食欲不振28件(0.6%)、不整脈24件(0.5%)、徐脈20件(0.4%)、下痢16件(0.3%)等であった³⁾。

1) ジギタリス中毒：徐脈，二段脈，多源性心室性期外収縮，発作性心房性頻拍等の不整脈があらわれることがある。また，さらに重篤な房室ブロック，心室性頻拍症あるいは心室細動に移行することがある。初期症状として消化器，眼，精神神経系症状があらわれることが多いが，それらの症状に先行して不整脈が出現することもある。このような症状があらわれた場合には，減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。

2) 非閉塞性腸間膜虚血：非閉塞性腸間膜虚血があらわれることがあり，腸管壊死に至った例も報告されているので，観察を十分に行い，激しい腹痛，血便等の症状があらわれた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。

4

3) その他の副作用⁴⁾

	頻度不明	0.1%以上	0.1%未満
消化器		悪心・嘔吐(0.8%) 食欲不振(0.6%)	下腹部不快感, 腹部膨満感, 腹痛
循環器	頻脈	不整脈(0.5%), 動悸	
眼	光がないのにちらちらみえる 黄視, 緑視, 複視		霧視, 羞明
精神神経系	失見当識, 錯乱, 譫妄	頭痛	めまい
肝臓	AST, ALTの上昇		
血液	血小板数減少		
過敏症注2)	蕁麻疹, 紫斑, 浮腫		発疹
その他	筋力低下		女性型乳房

5

<胎児への副作用>

胎児への副作用について、データの蓄積がないため、作用機序より考え得る副作用を列挙した。

- 1) 胎児不整脈（徐脈, 房室ブロック, 心室性頻拍, 心室細動など）
- 2) 子宮内胎児死亡

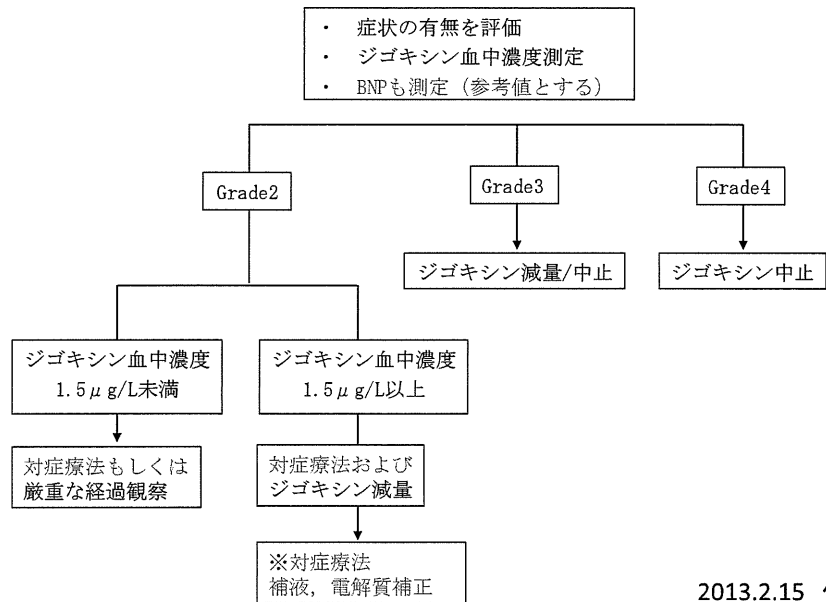
6

＜ジゴキシンの副作用分類＞

Grade 1	AEなし
Grade 2	<p>母体 軽度の悪心・嘔吐・食欲低下 軽度の心電図異常 (I度房室ブロック, 症状を伴わないII度房室ブロック, 心室性期外収縮, 軽度の徐脈 (50bpm以上), T波の平坦化, ST低下) 軽度の肝機能障害 (ASTまたはALTが正常上限の3倍以内, もしくはT-Bilが正常上限の1.5倍以内)</p> <p>胎児 軽度の洞性徐脈 (100-110bpm), I度房室ブロック</p>
Grade 3	<p>母体 重度の悪心・嘔吐・食欲低下 眼症状 (光がないのにちかちか見える, 黄視, 緑視, 複視) 精神神経症状 (失見当識, 錯乱, 譫妄) 非閉塞性腸間膜虚血 中等度以上の心電図異常 (多源性心室性期外収縮, 高度の徐脈 (50bpm未満), 症状を伴うII度房室ブロック, III度房室ブロック, 心室性頻拍, 心室細動) 低K血症 高度の肝機能障害 (ASTまたはALTが正常上限の3倍以上, T-Bilが正常上限の1.5倍以上, 血小板減少 (10万未満), 凝固能異常を伴うもの)</p> <p>胎児 中等度以上の洞性徐脈 (100bpm未満) II度・III度房室ブロック 心室性不整脈 (心室性頻拍, 心室細動)</p>
Grade 4	AEによる死亡 (母体死亡, 子宮内胎児死亡)

7

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におけるジゴキシンの副作用の対処法



2013.2.15 作成

8

参考文献

- 1) 有害事象共通用語規準v3.0日本語訳JCOG/JSCO版1)
- 2) Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era.
Bauman JL, Didomenico RJ, Galanter WL.
Am J Cardiovasc Drugs. 2006;6(2):77-86. Review.
- 3) Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration.
Smith TW, Haber E.
J Clin Invest. 1970 Dec;49(12):2377-86.
- 4) ジゴシンエリキシル0.05mg/mL 添付文章 2012年12月改訂 (第13版)
- 5) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) · December 12, 2003

Ⅱ. 分担研究報告

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

研究分担者 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

研究分担者 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

研究要旨

長期フォローアップにおける児の予後把握が困難な原因の大きなものは、以下の2つと考えられる。

1) 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）。2) 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、児に関連する全ての医療機関で行えるわけではない。

これらを解決するために、以下の方策を2研究施設それぞれにおいて、モデル的に試行した。

- 1) 全国レベルの普遍的な患者追跡システムの開発：コールセンター・ポケットカルテのシステムの提案と一時試験運用（大阪府立母子保健総合医療センターに於いて試行）
- 2) 地域の中隔病院への心理発達検査の集約化：院内の発達評価外来の設置と実践（国立成育医療研究センターに於いて試行）

現在、胎児不整脈に対する胎児治療を行う臨床試験を本研究班が行っているが、疾患の発生頻度が少ないため、全国規模の多施設共同研究が必要である。また、その際に、多施設間で、どのようにデータを集積していくか、胎児治療を行う施設と、その後の分娩や出生した児を治療しその後のフォローアップを行っていく医療施設が複数にわたっていくことが多く、このことが、その後の母子の長期フォローアップに関して大きな障壁となっているのが現状である。従って、長期間の母児のアウトカムをフォローアップしていく場合には、これらの問題を解決するために、多施設にまたがるデータ集積のシステムや、転居などに伴うドロップアウト

を防ぐために、患者追跡のシステムが別途必要ではないかと考えられる。また、research follow up を行なう際に、信頼のできる心理発達検査を行い、その発達予後を客観的に正確に把握することが必要であるが、この心理発達検査の実施に関しては、現状では困難な施設も多い。

従って、予後把握が困難な原因の大きなものは、以下の2つと考えられる。

- 1) 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）
- 2) 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、児に関連する全ての医療機関で行えるわけではな

い。

そこで、今回は、この2点を解決するための方策を模索し、モデル的に試行した。

A. 研究目的

胎児治療を受けた児の、生後の長期的な予後把握のために必要なフォローアップ体制のモデルを提唱することを目的として、今年度は、その際の問題点の中で重要な以下の2点の解決策を模索することを目的に研究を行った。

- 1) 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、追跡不能となる)
- 2) 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、児の関連する全ての医療機関で行えるわけではない。

B. 研究方法

これらの2点に対する対策として、以下の方法を考案し、検討した。

- 1) 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、追跡不能となる)。この点に対しては、全国レベルの普遍的な患者追跡システムを開発する。
- 2) 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、児の関連する全ての医療機関で行えるわけではない。この点に対しては、地域の中隔病院への心理発達検査の集約化を行う。

具体的な対策としては、

- 1) 全国レベルの普遍的な患者追跡システムの開発: コールセンター・ポケットカルテのシス

テムの提案と試験運用。(大阪府立母子保健総合医療センターに於いて試行)

- 2) 地域の中隔病院への心理発達検査の集約化。院内の発達評価外来の設置と実践。(国立成育医療研究センターに於いて試行)

C. 研究結果

[I] ポケットカルテについて

胎児期および周産期に濃厚な治療を受けて助かった子どもたちの長期フォローアップは、本人や家族のみならず治療者にとっても非常に重要な課題である。

周産期疾患に対する長期フォローアップの体制を組むためには、どのような疾病児に対しても、成長発達に伴い将来に生起してくると考えられるある種の問題を先読みして、本人家族へ伝える連絡係とコールセンターの存在が不可欠となる。

- ①連絡係は、各病院担当医と連絡をとり、フォローアップ予定表と、患者の連絡先を登録する。
- ②必要な受診時期がくれば、患者に連絡し受診予約を取ってもらう。
- ③受診が終了した頃に、受診の有無を患者さんに確認させてもらう。
- ④連絡係は、毎年定期的に連絡を送り、住所確認などを行う。これは全国で行われる必要性があり、がん登録に準じた体制を、作らねばならないと周産期医療者は考えている。

インターネットの発達により、上記の体制をより簡素化して作ることが可能となる。

- ① 患者家族の携帯電話で、ポケットカルテ(<http://pocketkarte.net/>)へ患者登録を行う。
- ② これを医療側が同時に閲覧できるようになれば、今後は医療側と患者が共有する患者カルテを持つことが可能になる。
- ③ ポケットカルテの事前連絡機能により、コ

ールセンターの役割の大部分をポケットカルテで担える可能性がある。

以上の3点で、個人情報を守るという点で最も問題になるのは、医療側が閲覧するという点である。「どこでも MY 病院」構想の個人向け健康医療福祉履歴管理(Personal Health Records:PHR)に準じて、京都で運営されている「ポケットカルテ」を用いる。

高度情報通信ネットワーク社会推進戦略(内閣官房が設置)として公表されて、京都にて運営されている NPO 日本サスティナブル・コミュニティ・センター(SCCJ)が提供する「ポケットカルテ」の会員総数は 2012 年 8 月末で 24,000 名に達しており、京都医療センターにサーバーを設置されている(https://pocketkarte.net/g_top.action)。個人の情報端末としては、携帯電話あるいはスマートフォンを用いており、グーグルが提供するアンドロイド、およびアップルが提供する iOS に対応したアプリケーションがすでに開発されている。検査データベースには、(株)ファルコバイオシステムズ(京都地区での大手検査会社、<http://www.falco.co.jp/>)が参入し、内服薬等は日本調剤(<http://www.38-8931.com/>)が提携している全国 549 店舗で展開する「電子版お薬手帳」(<http://ryutsuu.biz/it/d112118.html>)が提供されており、クラウド型情報基盤がすでに構築されつつある段階である。

ポケットカルテの使用に関して現時点では、退院時に患者側の承諾を得て、携帯電話を利用した連絡方法やそれを用いたコールセンターとの連絡体制を作ることと、ポケットカルテへの患者登録を全て患者側から医療側への依頼

という形をとる以外には、患者のために開発する方法はないと考える。

<方法>

1. 患者との連絡係およびコールセンターを設置する。
2. 患者に携帯電話などを使用したコールセンター業務を承諾してもらう。
3. 携帯電話と「ポケットカルテ」(<http://pocketkarte.net/>)を用いた相互通信体制を樹立する。
4. ポケットカルテ上に周産期情報とフォローアップ予定を記入できる母子手帳や NICU 退院手帳を載せ、個々の患者のフォローアップに必要な項目の掲載を適切に準備してゆく。

ハイリスク児情報を電子化するためには、ハイリスク児フォローアップ研究会の発行する NICU 退院手帳を電子化することが現時点では利用しやすい(図 I-1 & I-2)。

(図 I-1) ポケットカルテの入出力画面

ポケットカルテ	
マイカルテ (電子カルテ)	
マイカルテ一覧	➤
マイカルテ登録	➤
マイカルテ作成	➤
電子版お薬手帳	➤
服薬管理カレンダー	➤
各種手帳	➤
QRコード読み取り	➤
会員情報	➤

(図 I-2) 各種手帳の入出力画面

戻る	各種手帳	手帳を追加
	電子版お薬手帳	
	透析手帳	
	母子手帳	
	○○手帳	

ポケットカルテ作成者の北岡博士は早産児情報を電子化するプロジェクトを推進しており、将来的には未熟児新生児学会主導で入力項目を選定してゆけるように進める予定である。情報端末としては携帯電話やスマートフォンを考えているが、新生児に電話番号を割り当てることは困難であり、ご家族の同意を得て母親の情報端末を介して医療履歴・医療情報を蓄積してゆく事とする。

5. フォローアップのために、患者の退院時に患者の周産期情報や長期フォロー予定を各手帳に記載する。必要があれば患者データはできるだけ主治医の手を借りずに、入力ができるような体制を整える事も必要である。

6. 記載された内容を、患者自身と担当医療者が共に見ながら、フォローを継続する。

7. 外来の電子カルテ（あるいはそれに相当する PC）に、インターネットが接続され、患者情報を閲覧でき、必要な情報が容易に取り出せる準備が必要となる。それを携帯電話のポケットカルテ上に簡単に転送できるシステム構築ができることが望ましい。

[II] 発達評価外来について

国立成育医療研究センターに於いて、以下の機能をもつ発達評価外来、発達評価センターを設置した。

1) 院内の各科でからの依頼を受けて、児の精神運動発達に関する客観的な評価（心理発達検査）を施行して、feedback する機能をもつ外来である。

2) この外来は、専用の部門として独立させ、機能を持たせる。（病院の一部門として、どの科からの依頼も受けられるように設定）

3) この外来を担当する医師としては、新生児科、総合診療部（一般小児科）に加え、小児神経内科、児童心理科（こころの診療部）の専門家が担当する外にも設置して、受診する児の特異性に答えられるようにする。

4) Co-medical のスタッフとして、臨床心理士、ST, PT, OT に関与してもらい、多方面からの評価ができるようにする。

5) この外来を受診した児に関連する医師、臨床心理士、ST, PT, OT が参加して、個々の児について検討しあえる合同の患者カンファレンスを定期的に行う。

発達評価外来の実際

センター全体で、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。

このうち、周産期センターに入院したことのある児が、113 名(28%)含まれていた。

発達評価外来設置以前から行っていた、「NICU フォローアップ外来」（1 歳半以降の心理発達評価を主目的とした外来で、周産期センターで出生し、主に NICU に入院した児をリストアップして、連絡して外来を受診して頂くという形態での外来）に関しては、近年 4 年間に心理発達検査を行った児は、75 名であった。

発達評価外来受診児の出生在胎週数の分布

を図 II-1 に示す。出生在胎週数の中央値は、37 週で 23 週から 41 週の範囲にあった。在胎 36 週以上で出生の児が 72% (81/113) であり、早産児のみならず、成熟児の受診も多い状況であった。

発達評価外来受診児の出生体重の分布を図 II-2 に示す。中央値は、2440g であり、出生体重が 2000g 以上の児が 67% (76/113) に及んでいた。発達評価を施行した年齢の分布を図 II-3 に示す。施行年齢は、1 歳から 6 歳に広く分布していた。

発達評価外来を受診した児の内訳を図 II-4 に示す。胎児異常で周産期センターが関連した児が 53% と約半数を占めていた。その他、早産児が 31% であった。発達評価外来の予約月ごとの患者数の推移を内訳毎に示したのが、図 II-5 である。胎児異常に関連した児の受診予約は、毎月 6-7 名でほぼ一定していた。

D. 考察

[I] ポケットカルテについて

1. 患者情報の保存と閲覧ができるシステム作り

患者のフォローアップに必要な診療情報を、病院の外来で患者のポケットカルテに転送できるシステムを構築する必要がある。これに関しては、ポケットカルテの作成者である北岡有喜先生の協力を得て作成してもらう予定である。今後は患者に必要な基本情報内容を確定する必要がある。

2. 医療者側からアクセスできる患者フォローアップ情報を蓄積できる場所の作成

疾患あるいは患者に特異的なフォルダーをポケットカルテ内に構築しておき、患者の経時的なフォローアップデータや必要な検査デー

タの集積リストとして、医療者側からアクセスして、フォローできるように準備が必要である。

[II] 発達評価外来について

心理発達検査により客観的な発達の評価を行う専門の部門を、他部門から独立させて発達評価外来として設置し、各種の疾患を持つ児に対応できるように、各種の専門家を配置した。

現在、週 20 名ぐらいの外来を施行している。受診患者の約 30% を、周産期関連の患者が占めている。そのうち、胎児異常の児が、約半数を占めている。

この外来の受診数は、徐々に増加傾向を示しており、周産期関連患者も増加傾向である。

この発達評価外来の設置により、これまで、各専門科のフォローのみで、その児に対する発達評価が行われていた児に対しての、客観的な発達の評価とフォローアップが可能となった。

また、精神運動心理発達に関する各種の専門的な検査 (research follow up に耐えるレベルの検査 : weeFIM, Bayley 検査など) が可能となってきた。

問題点と今後の課題としては、以下の点があげられる。

1) 患者のリストアップ、連絡、把握のシステムを確立する必要がある。

患者の紹介はすべて院内の各専門科の外来経由であり、外来で把握できていない場合には、発達評価のフォローアップに到達しない。従って、それぞれの発達評価の対象となる集団を把握し、リストアップし、患児の家族と連絡をとるシステムが必要である。前記のポケットカルテシステムなどのような方策も含めて検討が必要である。

2) この外来が、Pay するようにする必要がある。

心理発達検査の施行のみでは、その診療点数はわずかであり、とても採算のとれる外来ではない。現在、発達評価の報告書を有料でお渡ししており、就学相談などに使用していただけるようにしている。

3) 研究として発達評価を行っていく場合には、受診をどう扱って Pay するような仕組みが必要である。

実際に research follow up を行なう場合には、その際の受診の費用をどうするか、発達心理検査の報告書を有料として、研究者の負担として、研究費から支払うようにすべきと考える。

4) 心理士の、扱える患者の絶対数に限界があるので、検査の対象群をどのように選別していくかを考慮していく必要がある。

5) 他院からの紹介に対応できるようなシステムの構築が必要である。

6) コントロールとなる群のデータも集めていく必要あり。

7) 現在の外来で、実際にどの程度のカバーができていくかを今後検討していくことが必要である。

E. 結論

[I] ポケットカルテシステムについて

現時点での患者登録は、主な使用者として患者の両親（特に母親）の携帯電話番号で登録する形を考えている。個人情報の保護という点からは、ポケットカルテへの登録要請自体を家族側から依頼してもらうこと（病気の異なる患者が別々に毎回の倫理委員会を通すことはなかなか困難なことであるので）が重要なこととなるので、患者家族の会などの設立を基盤とする

形を今後は考慮してゆかねばならない。

[II] 発達評価外来について

心理発達検査により客観的な発達の評価を行う専門の部門を、他部門から独立させて発達評価外来として設置し、各種の疾患を持つ児に対応できるように、各種の専門家を配置した。

発達評価外来受診患者の約 30% を、周産期関連の患者が占めており、そのうち、胎児異常の児が、約半数を占めており、受診数は増加傾向である。

この発達評価外来の設置により、客観的な発達の評価とフォローアップが可能となり、精神運動心理発達に関する各種の専門的な検査（research follow up に耐えうるレベルの検査：weeFIM, Bayley 検査など）が可能となっている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

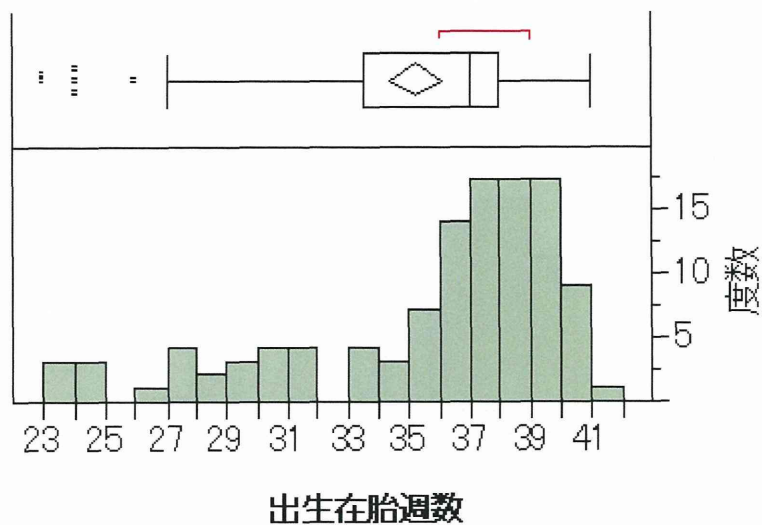
なし

3. その他

特になし

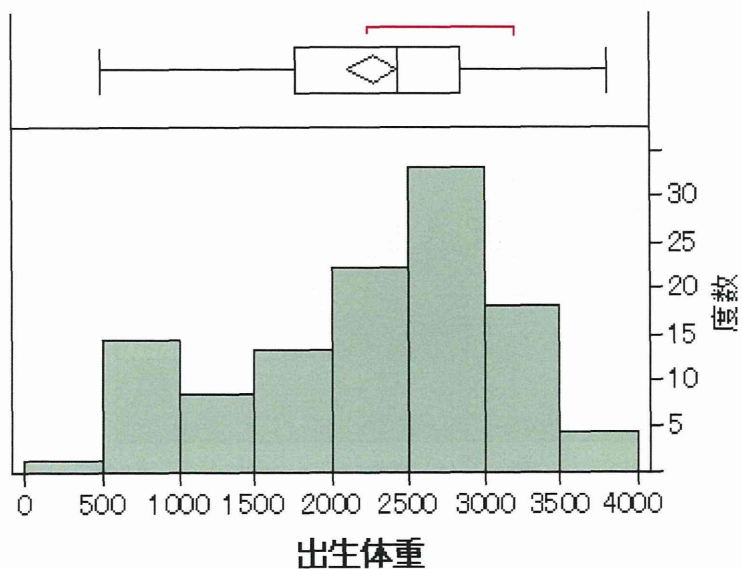
(図 II-1)

発達評価外来 出生在胎週数

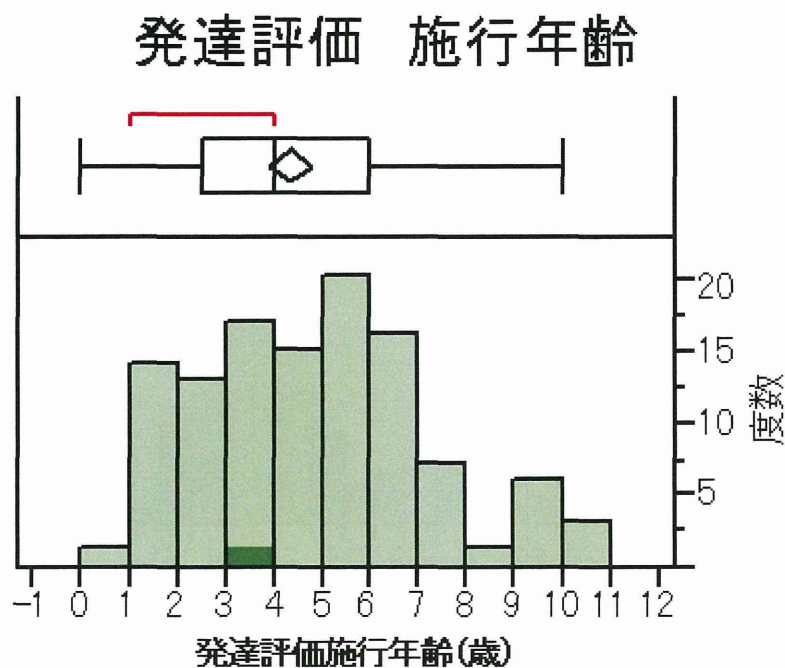


(図 II-2)

発達評価外来 出生体重

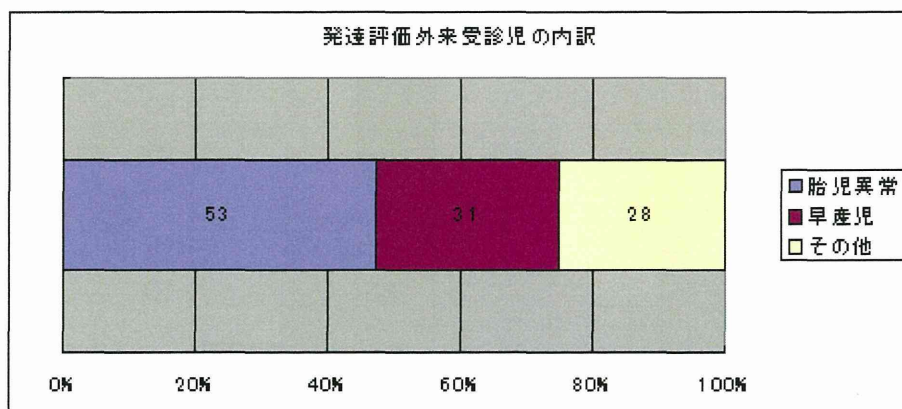


(図 II-3)

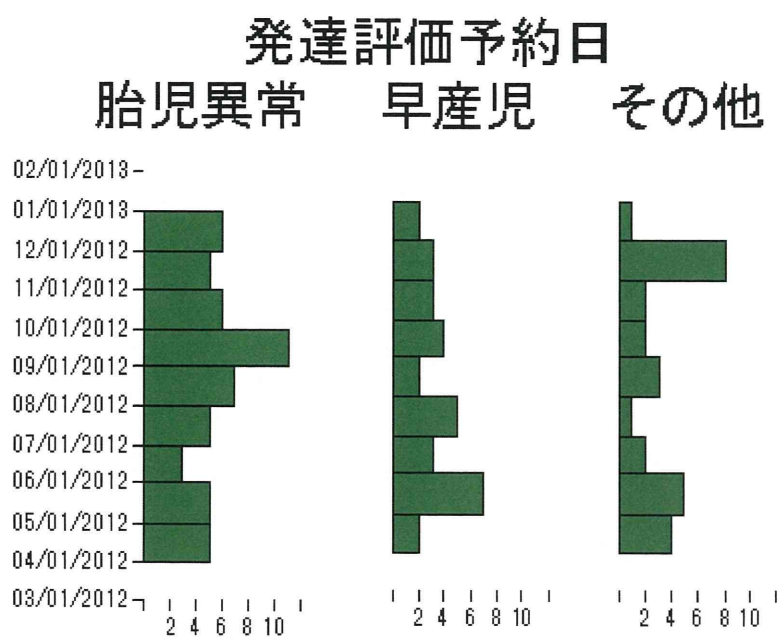


(図 II-4)

発達評価外来 受診児の内訳



(図 II-5)



Ⅱ. 分担研究報告

3. 胎児における臨床試験推進に関する研究

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－

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
研究分担者 大庭 真梨 横浜市立大学 臨床統計学・疫学 助教
研究協力者 高橋 雄一郎 長良医療センター 産科医長

研究要旨

本邦では、2012年の7月より、胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術（胎児シャント）が保険収載され、胎児を保険医療の対象とする画期的な分野の一つの牽引役となった。胎児シャントの高度医療における臨床確認試験、薬事承認、保険収載に関わる一連の流れは、胎児治療における、新しい医療の導入の成功モデルと考えられるため、その経緯を記述し、考察することは、胎児不整脈の経母体治療の臨床研究の成功を目指す上で、非常に有用である。臨床確認試験は、すでに幅広く臨床使用されているデバイスであったため、RCTのモデルが組めなかった。しかし one arm ではあるものの、前方視試験が成功した事により、医学的な安全性、一定の有効性の確認がなされた。その動きを中心に、学会、企業、PMDA、行政の密な連携により、稀少疾患としてのデバイスである本チューブの承認に到った。また、技術の質の担保の為に、施設、術者の資格、市販後調査のシステムの確立もなされたことは特筆すべき成果と言える。

共同研究者

川鱈 市郎 長良医療センター産科
中田 雅彦 徳山中央病院産婦人科
住江 正大 国立成育医療研究センター
周産期センター胎児診療科
村越 毅 聖隷浜松病院周産期科
石井 桂介 大阪府立母子保健総合医療センター産科
池田 智明 三重大学産婦人科
桂木 真司 国立循環器病研究センター
周産期・婦人科

医療であるが、対象が胎児ということから、大規模な臨床研究によるエビデンスの構築がなされてこなかった。しかし、少子高齢化という社会の構造や、不妊治療の増加などを背景として、ひとりでも多くの健康な出生が期待されることから、今後、ますます発展が望まれる分野の一つと考えられる。本邦では、2012年の7月より、胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術（胎児シャント）が保険収載され、TTTSのレーザー手術とともに、胎児を保険医療の対象とする画期的な分野の一つの牽引役となった。特に胎児シャントの高度医療における臨床確認試験、薬事承認、保険収載に関わる一連の流れは、胎児治療における、新しい医療の導入の成功モデルと考えられるため、その経緯を記

A. 研究目的

胎児治療は、今まで救命の対象となり得なかった児の後遺症のない生存を目指す先進的な

述し、考察することは、胎児不整脈の経母体治療の臨床研究の成功を目指す上で、非常に有用である。本研究では、開発の歴史から、研究の経過における医療側から見た問題点、重要な点などを要約し、臨床研究成功の為の参考資料を作成することを目的とする。

B. 研究方法

背景、経過の調査は、過去の論文や研究報告書などの解析に加え、関係者への直接の聞き取り調査によった。参考文献、会議録、ホームページ情報 (URL) なども参考資料として記載した。

(倫理面への配慮)

個人のプライバシーに関わるような事例に関しては記載しないように心がけた。

C. 研究結果

1) 開発から高度先進医療

1990 年頃の開発

今回保険収載された胎児シャント治療におけるカテーテルは、当時の国立循環器病センター周産期科、小林秀樹、千葉喜英医師、八光メデイカルらの共同研究チームにより 1990 年頃開発がなされた。当初は、胎児膀胱-羊水腔シャント術に用いる為に開発されたが、後に胎児胸水にも用いられ始めた。その後、日本中の施設において少しずつ使用例が増えていった。

欧米における状況

欧米においては 1980 年代後半¹⁾より、Cook 社製のダブルピッグテールカテーテルを用いて、同治療行われ始めており、1990 年には Nicoleides らが case series を報告した²⁾。しかし同チューブは日本においては一般的に入手

困難であった。

1996-2004 日本産婦人科学会周産期委員会報告

当時の日本産婦人科学会周産期委員会では、適応は一定ではないが、後方視的に調査をおこない、シャントチューブによる胎児治療の効果について検討した。96-2003 年までの日産婦周産期委員会による解析では胎児の状態が軽快した割合は 75%(21/28) と報告している³⁾。ここでは胎児の状態評価を 1.胸水の減少 2.皮下浮腫の減少 3.Preload index の低下 4.尿量の増加をもって主治医、および委員会にて二重の判定を行った。

この報告を参考にして 2005 年 4 月より胎児胸水に関して時限付き高度先進医療として認められた。この時点では本カテーテルは胎児使用の薬事は認可されておらず、あくまで成人の内瘻化カテーテルとしての薬事承認が認められていた状態であった。

2005-2008 高度先進医療

この頃においても、日本中の各施設での本カテーテルを用いた胎児治療は行われていた。症例は散見されていたが、まとまった治療成績の報告は認められていなかった。そこで、胎児治療学会事務局の川鱈らは仮調査として、治療の複数経験のある施設を中心に後方視的な生存率の解析を行い、2002-2006 年までに 46/73(63%)の短期生存率を確認した⁴⁾。日本で広く治療が行われていて、一定の治療成績をおさめている現状が浮き彫りにされたが、プロトコル、適応、使用チューブの種類などは各施設毎で異なり、胎児水腫の有無も確認はされていないものであった。したがって、本シャント

チューブを用いた治療法の安全性と有用性の科学的根拠は不十分であった。

2) 高度医療における安全性確認試験

シャントチューブの時限付き高度先進医療制度の期限が 2008 年に切れるため、同チューブの医学的な意義の検討、社会保険医療的な位置づけに関する見直しの時期を迎えた。すなわち薬事承認の得られていない器具を用いる医療は、高度医療と位置付けられ、臨床確認試験が求められることとなった。本カテーテルを開発、製造している八光メディカルにおいては、稀少疾患で決して利益の得られない製品であったため、いったんは同カテーテルの製造中止を検討し始めていた。しかし胎児治療学会などからの臨床上的有用性に関する示唆があり、再考することとなった。その時点より二つの大きな柱となる動きが始まった。一つは、厚生労働科学研究費補助金；重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術に関する研究（左合班）による臨床試験の実施⁵⁾、すなわち多施設前方視的な安全性と有効性の確認という医学的な情報の整理、そしてもう一つは後述する八光、胎児治療学会、PMDA という薬事承認への活動の開始であった。

重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術に関する研究班（厚生労働科学研究費補助金）⁵⁾

研究班と研究計画

シャント術を高度医療として継続するためには、臨床確認試験の実施が求められた。そこで急遽、厚生労働科学研究費補助金を申請し、認められて、重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術に関する研究班が立ち上がった。

胎児治療の専門家、新生児の専門家、臨床試験の専門家が集まった。胎児治療の臨床試験は日本では初めてであり、また欧米でもその当時は数が極めて少なく、臨床試験のプロトコール作成は多大の労力と時間を要したが、研究 1 年目で完成した。胎児治療のプロトコール作成にあたって、もっとも重要で、大きな決断を要したのは、研究デザインの確定であった。本来は無作為抽出比較試験を行うことが必要であることは明白であった。しかし、本邦での 10 年近い臨床成績の積み重ねから、一般臨床の場で、本治療を選択しないという群を患者に強いることの難しさが推定され、RCT の施行は断念せざるを得なかった。そこで one arm の安全性有効性確認試験という設定とし、比較となる対象を海外でのダブルピグテールカテーテルによる治療成績の文献的なデータとすることとした。続いてデータセンターの整備ならび倫理委員会申請など臨床試験の研究計画は、時間と労力を要するものであった。しかし、時間はかかったが、これらのシステムをきちんと事前に整備したことが後々の臨床研究の安定度を生んだと考えられる。

研究の進行と安全評価事例

当初、臨床データの収集が確実にできる人員を配していると思われる 5 施設での開始となった。症例数の蓄積は順調に進んだ。プロトコール作成時点での過去の施設ごとの症例数の推定がうまくいったこともその一因と思われる。また学会等で比較的頻回に本試験の概要や進行状況を発表したことや近隣の諸施設への広報活動による症例集積が成功の要因である可能性が高い。

試験の最中に、安全委員会に諮るべき、プロ

トコール逸脱の検討が必要であった事項は約36 事項に認められた。同検討委員会でのおもな検討ポイントは「適格性確認票」及び「治療前報告」にて、適格基準に抵触していない事、各症例のシャント術実施が、基準を満たして行なわれている事、シャント術中断となった症例、プロトコル治療中止となった症例、個々の症例のシャント術実施状況に問題が無い事、許容されない併用療法・支持療法が行なわれていない事、胎児摘出基準に従っている事、出生後の胸水に対する試験的治療が行なわれていない事などであった。幸い、試験期間中の胎内死亡は存在せず、母体の重篤な有害事象も認められなかったため試験は滞りなく遂行された。完全にプロトコル逸脱と判定されたものは36 事項のうち、児の染色体異常が第一回目の治療後に判明し、ご夫婦の意思によりプロトコル治療を中止した1 症例のみであった。しかしこれは、試験の安全上特に問題はないと判断され、試験は滞りなく継続されるに到った。

英文論文作成

本研究は2010 年3 月に胎児治療の登録期間を終了し、6 ヶ月の出生児の経過を観察し9 月末にその観察期間を終えて、試験自体が終了した。その成績をもとに、日本産婦人科学会にて、その治療成績を発表した。また、その成果を英語論文化することとした。当初 American journal obstetrics and gynecology に投稿したものの、直ちに reject となった。産婦人科医全体における興味とするには、胎児治療はやや専門的すぎる点や、RCT ではない点などが指摘された。次に、Prenatal Diagnosis に投稿した。数回にわたる major revision の末に、2012 年の10 月に正式にアクセプトされた⁶⁾。最終的に本論

文で強調しアクセプトされた点は、本チューブが最も細く、柔らかいため、再挿入などの合併症はあるものの、児への侵襲度が低く、破水などが起りにくい点が明確に示された点である。また、同疾患に対する世界初の、前方視、同一プロトコルによる試験であり、有害事象の報告がきちっとされたことも強調した。

3) 薬事承認・保険収載とその後

薬事承認までの動きは主に、八光メディカルからの申請活動によった。正式には2007 年12 月社内で正式に申請の方針決定がなされた。その前後で行政面談が6 回行われた。高橋浩らによると、胎児治療用医療機器の承認実績がなかったため、一定の基準を満たす「臨床的な使用確認試験」の成績が必要で、左合班による試験の結果を最終的に参考にしながらも、同時に、それまでの同シャントを用いた、国内、国外における文献、胎児治療学会の仮調査成績の web 上での公開などの情報をもとに、薬事承認の動きが進んでいった。デバイスとしては、現在の薬事承認の動きの中では、希少疾病に対する医療機器（オーファン デバイス）という対象であり、その枠組みの中で最終的には約1 年間という短期間で2011 年10 月に承認に至った。稀少疾患が対象であるが、確実に症例は存在し、実際の臨床ではなくてはならないデバイスであった。企業からすれば利益の出るものではないが、医療貢献をより重用視していただいた動機付けがあったことで実現した、薬事承認であったと考えられる。その様な背景をもったデバイスであったが、PMDA の積極的な意思、協力もあり、承認に到った。医学背景をもとにした学会、企業、そしてそれを指導する PMDA の三つ巴の動きが承認に不可欠であった。

2012年7月には、正式に同シャント術による胎児治療に対する保険収載が決定された(図1)。特殊な医療手技であることから、技術の質の担保が不可欠で重要なテーマであった。医療機関が製品を購入する場合には、胎児治療学会の定めた基準を満たした場合にのみ、八光メディカルとの事前覚え書きが締結された施設において購入ができるようになった(図2)。保険審査においても基準が設定された。また、全製品のWEB登録を行い、前方視的なデータベースの構築がなされ、市販後調査が開始されている。これらの情報をもとに、今後、保険点数などの改訂がなされていくこととなっている。現状では、2014年に保険再審査がなされる予定である。またこの市販後調査は、前方視的なデータベースとして、本邦の症例登録の要素を含んでおり、医学統計的な見地からも価値が高いものと考えられる。しかし、この調査は時間と、金銭の負担がかかる。この調査を継続する為には、現状の保険点数では採算が取れない可能性があるとの企業からの指摘がある。また病院では1手術にたいして、手技料とデバイス料こみの設定となっている(内科の同点数の胆管ドレナージはデバイス料は全く別に算定される；第2章第10部第1節第9款K682-2「経皮的胆管ドレナージ術」の所定点数(診療報酬)は10,800点(108,000円)と同じ設定)為、再挿入の場合の費用などにより、病院の自己負担額の増加などが懸念されており、今後の行政的な課題と考えられる。

D. 考察

本シャントチューブの保険収載までは実に開発から約20年の歳月を費やした(表1)。この期間の長さは、医学側の臨床研究の継続性の

問題、胎児治療という分野が社会的にコンセンサスを得る大きな時代の流れ(TTTSのレーザー治療の出現など)の変化を待つ必要があったことも関連している。そのような背景をもとに、医学的な experience からの広いコンセンサスの獲得、そしてそれ故の RCT 導入の困難さを乗り越え、きちっとしたプロトコルに乗っ取った前方視試験を施行する流れを構築し、結果をだしたことで医学的な検討を揺るぎないものとした。同試験にあたっては、しっかりと研究費のサポートのもとで、研究協力度の高い施設の選定、また推定症例数の正確さ、試験施行の広範囲の告知なども試験成功の成因であると考えられた。また、それをもとに、同時並行しながらも、企業、PMDA、関係省庁との綿密な検討を行うことで迅速な保険収載までこぎ着けたと思われる。また、未来的に医療技術の質の担保を行う為の一定のシステムの構築がなされた点も特筆すべき点と思われる。しかし、研究自体は通常の3年間の時限付きであり、今回の金銭的なサポートは限定的で、全体のプロセスを考えると、その補助は一部の限定されたものになっていた。

E. 結論

本邦において、胎児治療の新しいデバイスである、シャントチューブの安全性、有効性が確認され、薬事承認、保険収載にいたる経過を要約した。医学側からすると、確固たる必要性の検討をスタートとして、背景のきちっとしたエビデンスの確立を軸とすることは言うまでもない。そしてその必要性をうけて、学会、企業、PMDA、行政との綿密な協力体制をしいたことが不可欠であったと考えられる。