

表2 Eurofoetus GroupとJapan Fetoscopic GroupにおけるFLPの治療成績

Eurofoetus Group (2004)	FLP (n=72)	羊水除去術 (n=70)	Japan Fetoscopic Group (2010)	FLP (n=181)
平均分娩週数(週)	33.3	29.0	平均分娩週数(週)	32.9
少なくとも一児生存	76%	51%	少なくとも一児生存	90.1%
神経学的後遺症なし	52%	31%	神経学的後遺症なし	72.4%

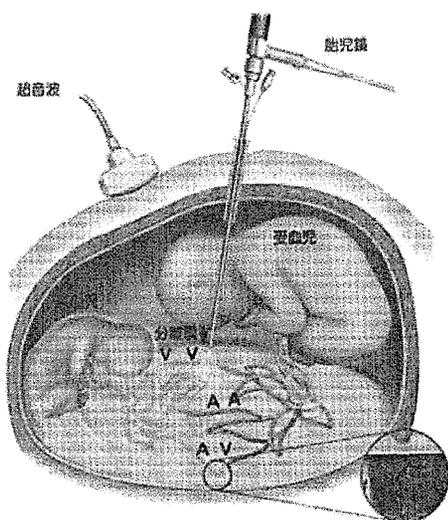


図2 TTTSに対するFLPの模式図 (文献15より引用)

表3 TTTSに対するレーザー手術の適応と要約 (文献15より引用)

適応
1. TTTS MD双胎, 羊水過多(MVP ≥ 8 cm)・羊水過少(MVP ≤ 2 cm)
2. 妊娠16週以上, 26週未満
要約
1. 未破水
2. 羊膜穿破・羊膜剥離がない
3. 明らかな切迫流早産徴候がない (頸管長20mm以上原則, 10mm以下禁忌)
4. 重篤な胎児奇形がない
5. 母体に大きなリスクがない
6. 母体感染症がない(HBV, HCV原則, HIV禁忌)

表4 TAFDのTTTS発症率・IUGR発症率・周産期死亡率

Huberら (2006)	小さい児の臍帯動脈の血流異常	
	なし (n=63)	あり (n=20)
TTTS発症率	14.3%	5.0%
IUGR発症率	21.8%	100%
周産期死亡率	5.6%	39.5%

亡が生じた場合でも生存児から死胎児への acute fetofetal hemorrhage(後述)を防ぐ効果もある<sup>7</sup>。実際には、超音波ガイド下で経腹壁的に胎児鏡を羊水過多の羊膜腔に挿入し、胎盤表面の吻合血管をすべて同定してYAGレーザーで凝固する<sup>15</sup>(図2)。以前は羊水除去術が標準的な治療法であったが、1990年代にFLPがTTTSの原因治療として注目されるようになり、Eurofoetus Groupによって羊水除去術とのランダム化比較試験が行われ、児の生存予後と神経学的予後の両方で優れていることが示された<sup>7</sup>(表2)。わが国でも表3の要約を満たすTTTS症例に対して2002年からTTTSに対するFLP治療が本格的に始まり、良好な治療成績を取っている<sup>8</sup>。

### 3. 羊水量不均衡Twin amniotic fluid discordance ; TAFD

TAFDはTTTSの診断基準を満たさないものの羊水量較差を呈するもので、両児間の血流不均衡の程度に関連し典型的TTTS発症の mild formと考えられている<sup>16</sup>。わが国では「最大羊水深度 > 7 cmと最大羊水深度 < 3 cmを同時に満たすもの」を診断基準とすることが多い。

HuberらはTTTSの診断基準を満たさない羊水量の不均衡を認めるMD双胎83例を検討した<sup>17</sup>。これによると「小さい児に臍帯動脈の血流異常を伴わない群」では「小さい児に臍帯動脈の血流異常を伴う群」に比べてTTTSの発症率は高かったが、IUGR発症率や周産期死亡率は低かった(表4)。Huberらの検討は羊水量不均衡の診断基準を明示しておらず、TTTS発症例にはFLPなどの治

療介入を行っているため、羊水量不均衡の自然史を明らかにしたものではない。

左合らは、上記の診断基準を満たしたTAFD84例のうちTTTSへの進展を認めたのは48例(57%)であり、うち26週以降にTTTSへの進展を認めたものは13例(15%)であったと報告した<sup>16</sup>。特に、いずれかの児に血流異常を認めた51例では34例(67%)と高率にTTTSに進展することを明らかにした。こうした結果に基づいて、わが国ではTAFDに対するFLPの有効性に関する臨床試験が開始されている。

#### 4. Selective IUGR

Selective IUGRは一絨毛膜双胎の13-15%に生じ<sup>18</sup>、その疾患概念は、「胎盤領域の不均衡により一児の胎児発

育不全を生じたもの」と理解されている<sup>19</sup>。わが国では慣例的に一児の推定体重が標準発育曲線の-1.5SD未満」を診断基準とすることが多い。また妊娠26週未満のSelective IUGRの約20%がTTTSに移行すると報告されている<sup>20</sup>。

Gratacósらは134例のSelective IUGR症例をIUGR児の臍帯動脈血流所見に基づき、type I：「臍帯動脈の血流異常なし」、type II：「臍帯動脈の定常的な血流異常あり」、type III：「臍帯動脈の間欠的な血流異常あり」、の3つに分類し(図3)、周産期予後や胎盤病理所見との関連を報告した<sup>21</sup>(表5)。その結果、type Iはおおむね予後良好であるのに対して、type IIは胎児の低酸素所見を呈する頻度が高くIUGR児の脳障害の頻度が高いこと、type IIIは予期せぬ胎児死亡の頻度が高く大きい児の脳障害の頻度が高いことを示した。胎盤病理所見については、type Iでは一定の胎盤領域の不均衡を太い動脈動脈吻合が代償しているが、type IIではより高度な胎盤領域の不均衡が存在し代償できる太い動脈動脈吻合が不十分であり、type IIIでは最も高度な胎盤領域の不均衡が存在しながらも太い動脈動脈吻合が機能的な動脈静脈吻合として部分的に代償されている、と考察している。

一方、IshiiらはTTTSに進展しなかった63例のSelective IUGRの自然史を明らかにした。これによるとtype Iでは両児の無病生存が96%であるのに対して、type II、type IIIではそれぞれ33%、38%と低く、type IIでは周産期死亡率が48%、type IIIでは大きい児の中樞神経障害が39%におよぶことが明らかになった<sup>22</sup>。Ishiiらはさらに101例のSelective IUGRを解析し、IUGR児の臍帯動脈血流所見以外の予後規定因子を検討した<sup>23</sup>。その結果、「IUGR児の羊水過少」が周産期死亡の強い予後規定因子であることを見いだした(オッズ比14.5倍)。

現在わが国でもSelective IUGR症例のうち血流異常と羊水過少を合併する重症例に対するFLPの臨床試験が開始されつつあり、結果が待たれている。

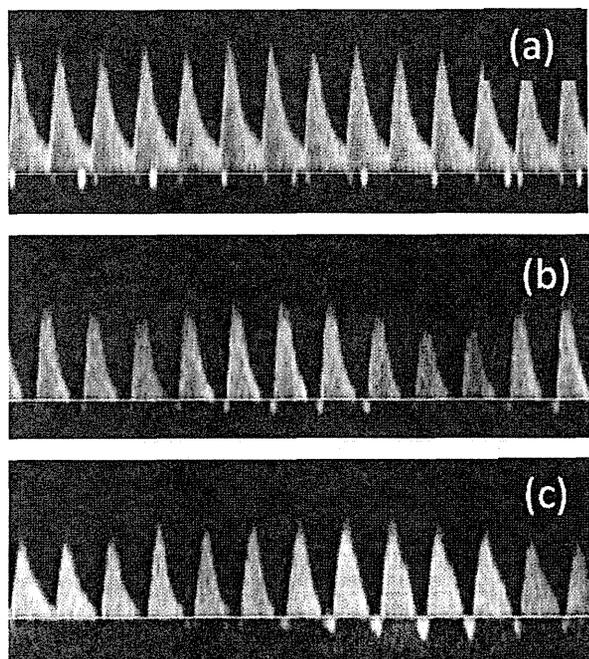


図3 臍帯動脈の血流所見

(a)type I「異常なし」 (b)type II「定常的な血流異常あり」 (c)type III「間欠的な血流異常あり」

表5 Selective IUGRのtype分類と周産期予後および胎盤病理所見との関連

Gratacósら (2007)	type I (n=39)	type II (n=30)	type III (n=65)
胎児の低酸素所見	0%	90%	10%
予期せぬ胎児死亡	2.6%	0%	15.4%
大きい児の脳障害	0%	3.3%	19.7%
IUGR児の脳障害	0%	14.3%	2.0%
胎盤面積比	1.8	2.6	4.4
直径2mm以上のAA吻合	70%	18%	98%

5. Twin anemia-polycythemia sequence ; TAPS

TAPSとは「一児に著明な貧血(anemia)を認め、他児に多血(polycythemia)を認めるが、羊水過少・過多を認めない状態」を指し<sup>24</sup>、自然発生のもと医原性のものが知られている。以前から急性TTTSと診断されていたケースの多くはTAPSに該当する可能性があり、貧血児の臍帯血の網状赤血球の上昇が慢性的変化であることを裏付ける<sup>25</sup>。自然発生のTAPSはMD双胎の3-5%の頻度であり、多くは妊娠30週以降で両児間に発育較差を認める症例に多いと報告されている<sup>18</sup>。一方、医原性TAPSはFLP症例の2-13%の頻度で生じ、遺残した小さなAV吻合を介して緩徐な血流移動が進行した結果生じると考えられている<sup>26</sup>。いずれの場合も胎盤病理所見ではAA吻合がほとんどなく、ごく少数の小さなAV吻合が認められるのが特徴である<sup>19</sup>。

TAPSの出生前診断は主に貧血児の中大脳動脈最高血流速度(MCA-PSV)の上昇に基づいてなされ、出生後診断は主に両児のヘモグロビン量と網状赤血球量の較差に基づいてなされる。いくつかの診断基準が提唱されているが、まだ統一されたものはない(表6)。

TAPSの治療には、胎児輸血・妊娠帰結(新生児治療への移行)・FLPなどが試みられている<sup>25</sup>。胎児輸血は多血児の病態を悪化させる可能性があるが未熟性の強い週数では一定の効果を認めている<sup>27</sup>。FLPは吻合血管が少ない点や胎児鏡下での視野が得にくい点で実施困難なことが予想されるが<sup>28</sup>、病態に即した治療であるため今後の展開が期待される。

6. 一児胎児死亡とAcute fetofetal hemorrhage

MD双胎における胎児死亡の頻度は、約3%<sup>29,30</sup>と報告されている。MD双胎では一児死亡の影響が波及して生存児の生命予後や神経学的予後が著しく悪化する<sup>31,32</sup>。こうした有害事象の原因は、かつて死胎児から放出されるトロンボプラスチン様物質が生存児に播種性血管内凝固症候群を引き起こすためと説明された<sup>33</sup>。しかしOkamuraらやNicoliniらは臍帯穿刺を行って生存児に貧血が存在しかつ凝固障害が存在しないことを示し、吻合

血管を介して急速に生じる生存児の失血(acute fetofetal hemorrhage)が生命予後不良や神経学的予後不良の主因であると述べ、近年広く受け入れられている<sup>34,35</sup>。Quinteroらが報告した供血児が死に瀕しているTTTS症例の胎児鏡所見はこれらの考えを裏付けるものであった<sup>36</sup>。それによると本来貧血であるはずの供血児がうっ血し、多血であるはずの受血児が蒼白を呈していたという。こうした知見に基づき失血した生存児に子宮内胎児輸血(Intrauterine rescue transfusion)を行う治療が試みられている。SenatらはMD双胎一児死亡によって胎児貧血となった生存児6例に胎児輸血を行い、うち4例が生後1年で神経学的後遺症を認めなかったと報告した<sup>37</sup>。わが国でも石井らがMD双胎一児死亡の生存児4例に胎児輸血を行い、うち2例で生児を得たと報告しているが効果は明らかではない<sup>38</sup>。

7. おわりに

一絨毛膜双胎は2つの胎児が一つの胎盤を共有し血管吻合を形成する特異な循環動態を持つ。この特徴的な背景によって、羊水量不均衡(TTTS・TAFD)や発育不均衡(Selective IUGR)、ヘモグロビン量不均衡(TAPS)といった周産期におけるハイリスク状態を引き起こすが、キーワードはいずれも不均衡(discordance)である。以前はすべてTTTSとされていたが、今後は個別に分類した上で病態や臨床管理指針を議論すべきであろう。このうちTTTSは、超音波診断の進歩やFLPの導入によって著しく周産期予後が改善された。現在は、その類縁疾患ともいべきTAFD, Selective IUGR, TAPSに対するFLPの導入も含めた新たな管理指針が模索されている。

参考文献

- 1) 「母子保健の主たる統計 2010」母子保健事業団
- 2) Hack KE, et al. Increased perinatal mortality and morbidity in monochorionic versus dichorionic twin pregnancies : clinical implications of a large Dutch cohort study. BJOG.

表6 TAPSの出生前診断基準と出世後診断基準

	Robyrら (2006)	Loprioreら (2010)	Lewiら (2008)
胎児診断	MCA-PSV > 1.5MoM < 0.8MoM	MCA-PSV > 1.5MoM < 1.0MoM	_____
新生児診断	_____	Hb差 > 8.0g/dL reticulocyte比 > 1.7	Hb < 11g/dL > 20g/dL

- 2008 Jan ; 115(1) : 58-67.
- 3) 上田敏子, 他. 双胎の神経学的長期予後; 196組の双胎における産科的リスクファクターに関する検討 日本周産期・新生児医学会雑誌44巻1号20-24.
  - 4) Ville Y, et al. Endoscopic laser coagulation in the management of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998 Apr ; 105(4) : 446-53.
  - 5) Hecher K, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Mar ; 180(3 Pt 1) : 717-24.
  - 6) Quintero RA, et al. Stage-based treatment of twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 May ; 188(5) : 1333-40.
  - 7) Senat MV, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med.* 2004 Jul 8 ; 351(2) : 136-44.
  - 8) Sago H, et al. The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn.* 2010 Dec ; 30(12-13) : 1185-91.
  - 9) DeFalco LM, et al. Inpatient versus outpatient management of monoamniotic twins and outcomes. *Am J Perinatol.* 2006 May ; 23(4) : 205-11. Epub 2006 Apr 4.
  - 10) Nakayama S, et al. Perinatal Outcome of Monochorionic Diamniotic Twin Pregnancies Managed from Early Gestation at a Single Center. *J Obstet Gynaecol Res.* in press.
  - 11) Lewi L, et al. The outcome of monochorionic diamniotic twin gestations in the era of invasive fetal therapy : a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov ; 199(5) : 514. e1-8. Epub 2008 Jun 4.
  - 12) Urig MA, et al. Twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Nov ; 163 (5 Pt 1) : 1522-6.
  - 13) Mahieu-Caputo D, et al. Pathogenesis of twin-twin transfusion syndrome : the renin-angiotensin system hypothesis. *Fetal Diagn Ther.* 2001 ; 16(4) : 241-4.
  - 14) Quintero RA, et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999 Dec ; 19(8 Pt 1) : 550-5.
  - 15) 左合治彦. TTTSに対する胎児鏡下レーザー凝固術. *クリニカルカンファレンス 6*, 日産婦誌60巻9号 N-282-7.
  - 16) 左合治彦, 他. 双胎間羊水不均衡に対するレーザー治療の臨床試験に関する研究. 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. 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)分担研究報告書, 平成19-21年度 総括研究報告書91-6.
  - 17) Huber A, et al. Perinatal outcome in monochorionic twin pregnancies complicated by amniotic fluid discordance without severe twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006 Jan ; 27(1) : 48-52.
  - 18) Lewi L, et al. Monochorionic diamniotic twin pregnancies : natural history and risk stratification. *Fetal Diagn Ther.* 2010 ; 27(3) : 121-33.
  - 19) Lewi L, et al. Clinical outcome and placental characteristics of monochorionic diamniotic twin pairs with early- and late-onset discordant growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov ; 199(5) : 511. e1-7. Epub 2008 Jun 9.
  - 20) Fick AL, et al. Unequal placental sharing and birth weight discordance in monochorionic diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul ; 195(1) : 178-83. Epub 2006 Apr 27.
  - 21) Gratacós E, et al. A classification system for selective intrauterine growth restriction in monochorionic pregnancies according to umbilical artery Doppler flow in the smaller twin. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007 Jul ; 30(1) : 28-34.
  - 22) Ishii K, et al. Perinatal outcome of monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction and different types of umbilical artery Doppler under expectant management. *Fetal Diagn Ther.* 2009 ; 26(3) : 157-61. Epub 2009 Oct 28.
  - 23) Ishii K, et al. Ultrasound predictors of mortality in monochorionic twins with selective intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Jan ; 37(1) : 22-6.
  - 24) Lopriore E, et al. Clinical outcome in neonates with twin anemia-polycythemia sequence. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jul ; 203(1) : 54. e1-5. Epub 2010 Apr 24.

- 25) Slaghekke F, et al. Twin anemia-polycythemia sequence : diagnostic criteria, classification, perinatal management and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010 ; 27(4) : 181-90.
- 26) Robyr R, et al. Prevalence and management of late fetal complications following successful selective laser coagulation of chorionic plate anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Mar ; 194 (3) : 796-803.
- 27) Gucciardo L, et al. Twin anemia-polycythemia sequence from a prenatal perspective. *Prenat Diagn.* 2010 May ; 30(5) : 438-42.
- 28) Groussolles M, et al. Course of middle cerebral artery-peak systolic velocity after a successful laser procedure for iatrogenic TAPS : a case report. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Mar 21. doi : 10.1002/uog. 8999.
- 29) Simões T, et al. Prospective risk of intrauterine death of monochorionic-diamniotic twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jul ; 195(1) : 134-9. Epub 2006 Apr 27.
- 30) Lee YM, et al. Twin chorionicity and the risk of stillbirth. *Obstet Gynecol.* 2008 Feb ; 111 (2 Pt 1) : 301-8.
- 31) Nicolini U, et al. Single intrauterine death in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Nov ; 14(5) : 297-301.
- 32) Fusi L, et al. Twin pregnancy complicated by single intrauterine death. Problems and outcome with conservative management. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990 Jun ; 97(6) : 511-6.
- 33) Benirschke K, et al. Twin placenta in perinatal mortality. *NY State J Med.* 1961 ; 61 : 1499-508.
- 34) Okamura K, et al. Funipuncture for evaluation of hematologic and coagulation indices in the surviving twin following co-twin's death. *Obstet Gynecol.* 1994 Jun ; 83(6) : 975-8.
- 35) Nicolini U, et al. Fetal blood sampling immediately before and within 24 hours of death in monochorionic twin pregnancies complicated by single intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Sep ; 179(3 Pt 1) : 800-3.
- 36) Quintero RA, et al. Fetoscopic demonstration of perimortem fetofetal hemorrhage in twin-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Dec ; 20(6) : 638-9.
- 37) Senat MV, et al. Management of single fetal death in twin-to-twin transfusion syndrome : a role for fetal blood sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002 Oct ; 20(4) : 360-3.
- 38) 石井桂介, 他. 双胎間輸血症候群での一児胎児死亡症例における胎児輸血(intrauterine rescue transfusion)の試み, *日本周産期・新生児医学会雑誌*45 巻1号147-151.

## 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

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：中田 雅彦

総合病院社会保険 徳山中央病院 産婦人科副主任部長・周産期母子医療センター長

〒745-8522 山口県周南市孝田町 1-1

TEL： 0834-28-4411 (代)

E-mail： masahiko.nakata@tokuchuhp.jp

2011/12/15 Ver.2

---

## 0. 概要

### 0.1. 目的

妊娠 26～27 週の一絨毛膜二羊膜双胎（Monochorionic diamniotic ; MD）に合併した双胎間輸血症候群（twin-twin transfusion syndrome ; TTTS）の症例を対象に、児の予後の改善を目的とした 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 26 週 0 日～27 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 である
- 4) TTTS である（供血児側が 2 cm 以下かつ受血児 10 cm 以上）
- 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) 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
- 3) HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBe 抗原陽性のいずれかがある
- 4) 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
- 5) 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 術の完遂
- 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：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

## 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

---

## 目次

0. 概要	2
0.1. 目的	2
0.2. デザイン	2
0.3. 対象	2
0.4. 治療	2
0.5. 評価項目	2
0.6. 予定登録数と研究期間	3
0.7. 問い合わせ先	3
1. 背景	6
1.1. 双胎間輸血症候群の概要	6
1.2. FLP の有効性・安全性	6
2. 目的	9
3. 適格規準	9
3.1. 選択規準	9
3.2. 目標被験者数と試験実施予定期間	9
4. 胎児鏡下レーザー手術	10
4.1. プロトコル治療	10
4.2. プロトコル治療完了後	10
4.3. プロトコル治療の中止基準と中止後	10
4.4. 併用禁止療法	10
4.5. 推奨する後治療	11
5. 登録	13
5.1. 登録票の送付	13
5.2. データセンターでの登録	13
6. 試験デザイン	13
7. 評価項目	13
7.1. 治療前評価項目	13
7.2. FLP 術中所見	14
7.3. 術後 14 日間	14
8. 有害事象の評価と報告	16
8.1. AE の評価	16
8.2. AE の報告	17
9. データ収集	18
9.1. データの提出	18
9.2. データマネジメント	18
10. 解析対象集団とエンドポイント	19
10.1. 解析対象集団の定義	19
10.2. プライマリエンドポイント	19
10.3. セカンダリエンドポイント	19
11. 統計解析	20
11.1. プライマリエンドポイントの解析と判断基準	20

---

11.2.	セカンダリエンドポイントの解析.....	20
11.3.	最終解析.....	20
12.	倫理的事項.....	21
12.1.	被験者の保護.....	21
12.2.	インフォームドコンセント.....	21
12.3.	プライバシーの保護と被験者識別.....	22
12.4.	倫理審査委員会（機関審査委員会）の承認.....	23
13.	品質管理・品質保証.....	24
13.1.	モニタリング.....	24
13.2.	記録の保存.....	24
14.	臨床試験登録.....	24
15.	利益相反と研究資金源.....	24
16.	治療参加者の費用負担と健康被害への対応.....	25
16.1.	試験参加者の費用負担.....	25
16.2.	健康被害への対応.....	25
17.	プロトコルの遵守と変更.....	25
17.1.	プロトコルの遵守.....	25
17.2.	プロトコルからの逸脱.....	25
17.3.	プロトコルの変更.....	25
18.	研究組織.....	27
18.1.	本試験を実施する研究班.....	27
18.2.	研究代表者.....	27
18.3.	研究事務局.....	27
18.4.	研究組織.....	27
18.5.	データセンター.....	28
19.	研究成果の発表.....	28
20.	略号の定義.....	29
21.	参考文献.....	30

## 1. 背景

### 1.1. 双胎間輸血症候群の概要

#### 1.1.1. はじめに

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。なかでも不妊治療の普及に伴い急増する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 2 cm 以下）と他児の羊水過多（羊水最大深度 8 cm 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(1-5)。しかし、妊娠 26 週以降に発症した TTTS 症例に対しては、現在 FLP は適応とされていない。そのため、これらの症例に対しては早期娩出もしくは妊娠期間の延長のために羊水除去法などの治療法が行われているのが現状である。妊娠 26 週以降の TTTS に対する FLP の報告は世界的にも少なく(6, 7)、未だ超早産期である 26-27 週への FLP の適応を検討すること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。

#### 1.1.2. 妊娠 26 週以降の TTTS に対する管理の現状

現在妊娠 26 週以降に発症した TTTS に対する管理方法には一定の見解がない。診断に至った時点で速やかに娩出するか、待機的に管理するかは管理施設毎に異なる。待機的管理の方法も羊水除去による減圧を行う場合やそのまま管理する場合もあり、いずれの手段によっても TTTS の根本的な病態である血流不均衡の是正はなされないのが現状である。妊娠 26 週未満の TTTS では、双胎間の血流不均衡の原因となる胎盤吻合血管を胎児鏡下にレーザーで凝固する FLP が導入されて以来良好な成績が報告されるようになり、現在では FLP は TTTS に対する第一選択治療法として考えられるようになってきている(1-5)。

諸外国における妊娠 26 週以降の TTTS に対する FLP の報告では、羊水除去法に比べ新生児罹患率が有意に低く、治療後の妊娠延長期間や前期破水等の合併症において FLP が有意な有害事象を示してはいなかったとされている(6)。また、従来の適応である妊娠 16~25 週に行った場合と比較して 26~28 週に行った群の分娩週数に有意な違いは無く、少なくとも一児以上の胎児生存率も同率であった(7)。

### 1.2. FLP の有効性・安全性

FLP は TTTS に対する治療法として考案されたものであるが、当初は FLP の有効性に関するレトロスペクティブな研究が報告され(1, 4, 5)、2004 年には Eurofetus による FLP 72 例と羊水除去術（amnioreduction ; AR）70 例のランダム化比較試験が報告された。その結果、児生存率（FLP:57%、AR:41%）、少なくとも 1 児が生存する率（FLP:76%、AR:56%）、脳障害率（FLP:7%、AR:20%）のすべてにおいて FLP が優ることが示され、妊娠 26 週未満の重症な TTTS に対しては FLP がより有効な治療法であることが明らかとなった(2)。(表 2.1)

FLPの安全性に関し、HecherらはFLP 73例中、子宮壁からの出血2例、胎盤血管からの出血1例のうち、2例は術中に視野が得られず中絶となったと報告している(1)。流産率は12%であった。Senatら(Eurofetus)はFLP 72例での破水率は術後7日以内が6%、術後28日以内が9%で、羊水腹腔内流出を2例(3%)、常位胎盤早期剥離を1例(1%)に認めたと報告した(2)。これらの合併症は保存的治療においても発症しており、FLPの有効性を考慮すると許容されうるものと判断される。

また日本におけるレーザー手術の治療成績について、平成19-20年度厚生科学研究費補助金：医療技術実用化総合研究事業「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)で横断的調査研究を実施した。2002年7月から2006年12月までに4施設にてレーザー手術を施行し、分娩に至った181例を対象とした。妊娠26週未満のTTTS stage IからIVの症例をレーザー手術の適応とした。手術施行妊娠週数の平均は21週で、術後の分娩週数の中間値は33週であった。生後28日の少なくとも1児生存割合は91.2%で、生後6ヶ月の少なくとも1児生存割合は90.1%であった。生後6か月の生存児の5%に重症脳神経障害を認めた。また母体死亡はなく、FLPの有効性と安全性が確認された(3)。日本においても欧米の胎児治療の専門施設と同じくレーザー手術がTTTSの第一選択治療法として実行可能であることが示された。

表 2.1. TTTS における FLP の有効性

	Hecher 6)		Quintero 7)		Eurofetus 8)		US 9)		左合ら 10)
	Laser 73例	AR 43例	Laser 95例	AR 78例	Laser 72例	AR 70例	Laser 20例	AR 20例	Laser 181例
2児生存	42%	42%	44%	49%	36%	26%	-	-	61%
1児生存	37%	19%	38%	18%	41%	26%	-	-	29%
児生存数 (/全ての児)	61%	51%	64%	58%	56%	39%	60%	45%	76%
分娩週数中央値	33w	30w	32w	29w	33w	29w	-	-	33w
脳異常所見	6%	18%	4%	24%	9%	21%	-	-	5%

表 2. 2. TTTS における FLP の安全性

	Hecher6)		Quintero 7)		Eurofetus RCT 8)		US RCT 9)		左合ら 10)
	Laser	AR	Laser	AR	Laser	AR	Laser	AR	Laser
子宮壁出血	3%	0%			-	-	5%	0%	6%
胎盤血管出血	1%	0%			-	-	-	-	0%
羊水腹腔内流出	-	-			3%	0%	-	-	9%
胎盤早期剥離	-	-			1%	3%	-	-	0%

## 2. 目的

妊娠 26・27 週の MD で TTTS の症例を対象に、児の予後の改善を目的とした 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。

## 3. 適格規準

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。

### 3.1. 選択規準

〔選択規準〕

- 1) 妊娠 26 週 0 日～27 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 である
- 4) TTTS である（供血児側が 2 cm 以下かつ受血児 10 cm 以上）
- 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) 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
- 3) HIV 抗体陽性、HCV 抗体陽性、HBe 抗原陽性のいずれかがある
- 4) 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
- 5) 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

Class 1：器質的、生理的、生化学的あるいは精神的な異常がない。手術の対象となる疾患は局在的であって、全身的（系統的）な障害を惹き起こさないもの。

Class 2：軽度～中等度の系統的な障害がある。その原因としては外科的治療の対象となった疾患または、それ以外の病態生理学的な原因によるもの。

Class 3：重症の系統的疾患があるもの。この場合、系統的な障害を起こす原因は何であっても良いしはっきりした障害の程度を決められない場合も差し支えない。

Class 4：それによって生命が脅かされつつあるような高度の系統的疾患があつて、手術をしたからといって、その病変を治療できるとは限らないもの。

Class 5：瀕死の状態の患者で助かる可能性は少ないが、手術をしなければならないもの。

Class 6：脳死患者

### 3.2. 目標被験者数と試験実施予定期間

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。

[被験者数の設定根拠]

本試験は治療開発における早期の試験であり、主たる目的は実施可能性を調べることで、統計的意味づけは重要ではない。そこで参加する施設が、先進医療の評価に必要とされる 3~4 例を経験できる被験者数を設定した。

## 4. 胎児鏡下レーザー手術

### 4.1. プロトコル治療

適格規準を満たした患者に対して FLP 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。

手術方法は基本的に TTTS に対する FLP の手技に準ずる。麻酔法は区域麻酔あるいは静脈麻酔を用い、必要に応じ局所麻酔または吸入麻酔を併用する。FLP 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 (Richard Wolf 社あるいは Cook 社) を超音波ガイド下に経母体腹壁的に受血児の羊水腔に挿入する。挿入した外套にレーザーファイバーのチャンネルを有した胎児鏡 (Karl Storz 社あるいは Richard Wolf 社) を挿入し、子宮内を観察する。胎盤表面の動脈と静脈を同定し、吻合血管である動脈-静脈吻合、動脈-動脈吻合、静脈-静脈吻合を YAG レーザーにより 10~60W の出力で凝固を行う。視野を確保するため、必要に応じ人工羊水を子宮腔内に注入してもよい。すべての吻合血管の凝固が終了した後、残った吻合血管がないかどうか再度確認し、羊水除去後、外套を抜去して手術を終了とする。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。

### 4.2. プロトコル治療完了後

FLP 終了時に治療完了とする。治療完了後、治療実施施設で 14 日間の観察を行う。その後は各施設で担当医の判断に基づき治療、観察を行う。

### 4.3. プロトコル治療の中止基準と中止後

- 1) 有害事象が出現または出現リスクが高いために、プロトコル治療が継続できない場合
- 2) 被験者が治療中止を希望した場合
- 3) 被験者本人の死亡
- 4) 登録後から術前までの期間に一児あるいは両児の子宮内胎児死亡が確認された場合
- 5) 吻合血管あるいは胎盤表面からの出血により手術を実施することが困難な場合
- 6) 手術中の破水
- 7) 手術中の母体全身状態の悪化 (肺水腫など)

中止後は、通常の周産期管理に準じた治療を行う。

### 4.4. 併用禁止療法

併用禁止治療はない。

---

## 4.5. 推奨する後治療

### 4.5.1. 妊娠管理

妊娠管理法は施設の日常診療によるものとし、プロトコル治療として詳細を規定しない。妊娠経過の把握についても同様とする。日常診療に基づく治療に関しては以下を推奨する。

- 1) FLP  
術後 TTTS を再発した場合は FLP 以外の管理法を行う。
- 2) AR  
原則は行わずに観察とするが、羊水深度が 10cm 以上で母体全身症状を呈する場合は行ってもよい。
- 3) 抗生剤投与  
予防的投与として術中・術後 3 日間まで抗生剤（セファゾリンナトリウム：セフェム系）の静注を使用してもよい。
- 4) 頸管縫縮術  
頸管無力症の治療において必要と判断された場合、行ってもよい。
- 5) 子宮収縮抑制剤  
子宮収縮がみられ、早産予防のために必要であると判断された場合は、塩酸リトドリン持続点滴または硫酸マグネシウム持続点滴を行う。子宮収縮が軽快したら使用を中止する。
- 6) ステロイド治療  
34 週未満の早産となる場合は、分娩前に児の肺成熟促進目的で母体にステロイド投与（リンデロン 12mg 筋注、24 時間毎 2 回）を適宜行ってもよい。

### 4.5.2. 胎児娩出基準

- 1) 分娩方法  
通常の産科的適応に従い、母児ともに安全に娩出できる方法（経膣分娩、帝王切開）を選択する。
- 2) 分娩時期
  - ① 妊娠 26 週以上 30 週未満で、以下の項目のいずれかを満たす
    - 母体適応
      - ・ PIH
      - ・ 溶血・肝酵素上昇・血小板減少（HELLP）症候群
      - ・ 常位胎盤早期剥離
      - ・ 前置胎盤の出血
      - ・ その他
    - 胎児適応
      - ・ 陣痛抑制困難
      - ・ 子宮内感染
      - ・ 胎児機能不全（胎児心拍数モニタリングで判断する）
  - ② 妊娠 30 週から 36 週で、以下の項目のいずれかを満たす
    - 母体適応
      - ・ PIH
      - ・ HELLP 症候群
      - ・ 常位胎盤早期剥離

- 
- ・前置胎盤の出血
  - ・その他（母体の健康にとって分娩が望ましいと判断される場合）
  - 胎児適応
    - ・陣痛抑制困難
    - ・子宮内感染
    - ・胎児機能不全
    - ・胎児発育停止（胎児発育を2週間以上認めない場合）
- ③ 妊娠36週以降  
通常の産科的適応に従う。

## 5. 登録

### 5.1. 登録票の送付

対象患者が登録の選択規準（3.1）を満たし、除外規準に該当しないことを確認し、症例登録票に必要な事項を記載の上、データセンター（18.5）へFAX送信する。

### 5.2. データセンターでの登録

データセンターは、受領した症例登録票に基づき患者の適格性を確認し、登録する。

- 1) 登録票の記載が不十分な場合は、登録しない。
- 2) 登録日は一連の登録手続きが完了した日とし、登録確認書に記載する。データセンターに登録票をFAXした時点では「登録」とはならない。
- 3) 研究目的でのデータ利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除き、一度登録された患者の登録は取り消さない（データベースから抹消しない）。重複登録があった場合は、初回の登録情報（登録番号）を採用する。
- 4) 誤登録や重複登録が判明した場合、担当医師は速やかにデータセンターに連絡する。

## 6. 試験デザイン

多施設共同単群早期安全性試験

〔根拠〕

現在、TTTS の定義および FLP の適応基準は国際的に統一されており、妊娠26週未満の TTTS に対する FLP は臨床的に標準治療の位置づけにある。本試験の対象となる妊娠26・27週の TTTS に対する FLP の治療成績の報告および施行経験はほとんどない。本グループ（18.4）では被験者および胎児の安全に慎重を期すため、まず少数例で安全性試験を実施することとした。なお、本試験により FLP の実施可能性、安全性が高いことが示された場合は、多施設ランダム化比較試験の実施を予定している。

## 7. 評価項目

### 7.1. 治療前評価項目

以下の項目をプロトコル治療開始前までに評価する。

身長と血液型以外の評価は、治療前7日以内に実施する。

- 妊娠経過：生年月日、分娩予定日、経産回数、不妊治療歴
- 全身状態：身長、体重、血圧、浮腫、全身状態（ASA physical Status Classification）
- 内診所見：子宮頸管長、破水、出血、Bishop スコア
- 尿検査：尿蛋白定性、尿糖定性
- 血液検査：血液型（RH(D)型）、間接クームスもしくは不規則抗体\*、血算（PLT、Hb、Ht、RBC、WBC、WBC分画（好中球））、AST、ALT、TP、CRP、HCG
- 感染症検査：一般感染症（梅毒、HBV、HCV、HIV）検査
- TTTS に対する治療歴
- 胎児超音波所見：  
TTTS として初診日、胎盤の位置

---

受血児・供血児それぞれ：形態異常有無、胎児心拍数、臍帯胎盤付着部位、羊水深度、推定児体重、胎児水腫有無（胸水、腹水、頭皮皮下浮腫厚み）、膀胱内の尿貯留、臍帯フリーループでの臍帯動脈血流異常（順行性・一定した途絶・一定した逆流・周期的変化、PI、RI）、静脈管血流異常（途絶・逆流、PI）、臍帯静脈血流異常（拍動有無、MV、静脈径）、TR、MR、Ellipse 法によるCTAR、中大脳動脈血流（PI、RI、MCA-PSV）

- 安全性評価（ベースライン）：

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、胎児出血、胎児徐脈、その他の自他覚症状の異常・検査値異常

## 7.2. FLP術中所見

- 前処置
- 術中麻酔
- 手術時間
- 残存吻合血管の有無
- inside trocar 法の使用の有無
- non-selective 法の有無
- 吻合血管の順序
- 人工羊水注入の有無、注入量、除去量
- 治療終了時の両児の MVP
- 治療終了時の両児の心拍数、生存
- FLP 完遂、不完遂理由
- 安全性評価：術中～終了後 24 時間（有無、程度、FLP との因果関係）
  - 重篤な母体有害事象：母体出血、胎盤出血、ミラー症候群、常位胎盤早期剥離
  - 子宮内感染、PIH、破水、切迫早産、羊水混濁、
  - 胎児出血、胎児徐脈（胎児出血によらない）
  - その他（以前からある自他覚症状の異常・検査値の異常の重症化も含む）

## 7.3. 術後 14 日間

治療中止または完了後 4 日・7 日・14 日を目安に下記の評価を行う。

- 全身状態：体重、血圧、浮腫
- 内診所見：Bishop スコア、子宮頸管長
- 尿検査：尿蛋白定性、尿糖定性
- 血液検査：血算、AST、ALT、TP、CRP
- 分娩
- 胎児の生存、死亡確認日
- 胎児超音波所見：

受血児・供血児それぞれ：形態異常有無、胎児心拍数、臍帯胎盤付着部位、羊水深度、推定児体重、胎児水腫有無（胸水、腹水、頭皮皮下浮腫厚み）、膀胱内の尿貯留、臍帯フリーループでの臍帯動脈血流異常（順行性・一定した途絶・一定した逆流・周期的変化、PI、RI）、静脈管血流異常（途絶・逆流、PI）、臍帯静脈血流異常（拍動有無、MV、静脈径）、TR、MR、Ellipse 法によるCTAR、中大脳動脈血流（PI、RI、MCAPSV）