

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

研 究 計 画 書

1. 研究課題名

胎児胸水に関する全国実態調査

2. 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長

3. 研究組織

研究分担者：

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

松岡 健太郎 国立成育医療研究センター 病理診断科医長

研究協力者：

高橋 雄一郎 国立病院機構長良医療センター産科医長

湯元 康夫 九州大学産婦人科

和田 誠司 国立成育医療研究センター周産期センター胎児診療科医長

4. 研究目的：

胎児胸水症は全妊娠の 1/12,000 の頻度と報告されている。自然寛解する症例は予後良好であるが、重症例では胸腔内圧上昇による循環不全から胎児水腫に進行する症例や、長期間の胸水による圧迫から肺低形成を来し出生後の呼吸不全に陥るなどの予後不良の症例が存在する、それらの重症例に対しては胸腔穿刺により胸水を除去し圧迫を解除することが行われるが、すぐに再貯留することも多いため頻回の穿刺を必要とされる。そこで超音波ガイド下に胎児の胸腔にカテーテルを挿入する胎児胸腔 - 羊水腔シャント術が有効との報告も散見される。特に乳糜胸と呼ばれる原発性胎児胸水と肺分画症やダウン症候群に伴う続発性胎児胸水にはそれらの胎児治療が有効な症例が多いと考えられている。

我が国では報告されている胎児胸水の症例数は未だ少なく、疾患の自然歴、重症度別の予後や胎児治療の有効性、出生後の治療法などに関する多症例での報告は存在しないためそれらの精確な実態は不明である。

本研究の目的は国内の主要施設で出生前から診断された胎児胸水の症例についての実態を調査し、今後の胎児治療の適応や治療指針を定める基盤となる情報を集積し、患児を救命するための集学的治療指針を作成することである。

5. 研究対象：国内周産期センターにおける 2007 年から 2011 年までの胎児胸水症の症例

6. 被験者数の設定：全数を対象としている

7. 研究期間： 倫理委員会承認から 2014 年 3 月

8. 研究方法：

1) 一次調査：出生前診断された胎児胸水について，日本における全症例数と胎児治療が実施された症例数，予後に関する調査を国内の周産期センターを対象として実施する．

2) 二次調査：1)の調査で同意の得られた施設を対象に，二次調査票を用いた最近5年間の後方視的観察研究を行う．

3) 胎児期の経過（発症妊娠週数，両側性か変則性か，胎児水腫の有無，羊水過多の有無，病態の自然歴），胎児治療（胸腔穿刺，胸腔－羊水腔シャント）の実施状況による生命予後，出生後の呼吸管理法について検討する．

4) 観察研究の結果から胎児治療の実態の解析，胎児治療の適応基準の作成，周産期管理を含めた胎児肺低形成のガイドラインに焦点を当てて，重傷度別治療指針を作成する．

なお，調査票の郵送，回収やデータの管理，統計解析については，JCRAC データセンター（国立国際医療研究センター 臨床研究センター，代表：田中康博）に委託する．

9. 予測される成果・研究の意義：

胎児診断された胎児胸水の胎児期の臨床経過，胎児治療，周産期管理，生後治療，およびその予後を本邦の主要施設から収集・集計することにより，両親に対する適切な情報を提供することが可能になる．

胎児死亡や生後治療で救命できない症例を選別することが可能となれば，本症に対する胎児治療の客観的な適応基準を作成できる．

10. 研究参加のメリット・デメリット

メリット：後方視的調査研究であり，患者に直接のメリットはない．調査に協力いただいた医師には二次調査において症例 1 例につき謝礼 五千元を支払う

デメリット：調査対象とする情報は全て診療録から収集し，患者への直接介入はない．患者の個人情報保護は保護され，デメリットもない．調査委に協力いただいた医師は一次調査に約 1 時間の調査時間を費やす．二次調査では症例 1 例につき約 2 時間の時間を費やす．

11. 研究参加の自由と撤回権：

本研究は既存資料のみを用いる観察研究であり，研究対象者に危険・不利益が及ぶ

可能性は皆無であると考えられる。

二次調査に関しては、研究対象者に対して各施設の外来にて説明し、出来る限り同意を確認しカルテに記載をする。しかし、現在通院していない研究対象者等同意の取得が困難な場合には、疫学研究に関する倫理指針第3の1(2)②イ、および第4の3(2)①に基づき、対象患者からの同意を得る予定はない。

研究の意義、目的、方法、研究機関名及び問い合わせ・苦情の窓口に関する情報は、研究代表施設である国立成育医療研究センターのホームページ及び各医療機関にポスター掲示にて公開する。

患者がこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望した場合、研究結果公表前であれば、調査票を破棄し、集計結果から除外する。研究協力施設は各施設にある対応表をもとに消去するデータを確認し、研究代表者に連絡することになる。

12. 費用負担：

平成24～25年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業）

「胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究」

（課題番号：H24－難治等（難）－一般－034）

を使用する。

13. 個人情報の保護・研究成果の取扱い：

患者の特定ができないよう情報収集は患者番号で行い、対応表は各施設で管理する。結果の個人情報を含まない集計結果だけを公表する。

研究成果は、被験者を特定できる情報は使用せず、学会や学術雑誌へ公表する。

14. 研究終了後の資料の取扱い：

研究終了後、調査票を廃棄する。参加施設に、研究終了後に調査票のコピーと対応表を廃棄することを依頼する

15. 資料及び情報の流れ・撤回に関する手続き：

添付資料参照。

16. 医療情報の利用：

添付したアンケート用紙を用い、一次調査を行う。

二次調査では調査票を用い、連結可能匿名化した情報を収集する。

17. 研究計画終了届「様式6」の提出予定日：

研究終了後 1 ヶ月内

18. 参考文献等の添付：

なし

胎児胸水症に関する全国実態調査のお願い

産科診療責任者殿

拝啓

晩秋の候、皆様におかれましては、ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

この度、厚生労働科学研究費補助金の事業として、胎児期に診断された胎児胸水症の全国調査を行うこととなりました。胎児胸水症は胎児水腫に進行する症例や、肺低形成により出生後の呼吸不全を来すなどの予後不良の症例が見られますが、胸腔穿刺や胎児胸腔 - 羊水腔シャントにより胎内での治療が有効な症例も存在します。今回の研究では胎児診断された原発性胎児胸水症の症例の実態調査をすることを目的としています。そのため、日本周産期・新生児学会母体・胎児研修施設の基幹施設を対象に、症例数と胎児治療の有無、生命予後の調査を行うこととなりました。さらにご協力をいただける施設を対象に調査票を用いた二次調査を行う予定です。

ご多忙中のところ誠に恐縮ですが、2007 年 1 月 1 日から 2011 年 12 月 31 日の期間に胎児診断された症例について、次ページのアンケートにお答えいただき、2012 年 12 月 27 日までに同封の返信用封筒でご郵送いただきますようお願い申し上げます。

今回の一次調査には患者の個人情報を含まれませんので必ずしも患者の同意が必要ではありません（「疫学研究に関する倫理指針」第 3 の 1(2) ②イ）。尚、本研究については国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得ておりますが、ご不明な点がございましたら研究分担者までお問い合わせ下さい。

敬具

2012 年 11 月

（平成 24 年度厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究

研究代表者：大阪大学大学院医学研究科 小児成育外科 臼井 規朗

分担研究：胎児胸水に関する調査研究

研究代表者：国立成育医療研究センター 周産期センター 左合 治彦（責任者）

研究分担者：大阪府立母子保健総合医療センター 産科 石井 桂介

国立成育医療研究センター 病理診断科 松岡 健太郎

研究協力者：国立長良医療センター 高橋雄一郎

国立成育医療研究センター 周産期センター胎児診療科 和田 誠司

九州大学産婦人科 湯元 康夫

（問い合わせ先）

国立成育医療研究センター 周産期センター 左合 治彦、和田 誠司

電話：03-5494-7120（内線 7905）

e-mail: wada-s@ncchd.go.jp

胎児胸水症に関する全国実施調査(一次調査)

貴施設名		
回答者ご氏名		
e-mail アドレス		

Q1： 2007年1月1日から 2011年12月31日までの間に、貴施設で胎児診断された後に分娩した(妊娠22週以降、胎児死亡も含む)胎児胸水^(注)の症例はありましたか？

☐ あった ☐ なかった

そのうち原発性胎児胸水^(注)は何例ありましたか？

例

ダウン症による続発性胎児胸水は何例ありましたか？

例

肺分画症による続発性胎児胸水は何例ありましたか？

例

(注)本研究での対象の原発性胎児胸水とは感染症、染色体異常、先天性心疾患などの2次的に胸水をきたす(続発性胸水)原因の無い場合をいいます。出生前に正確な判断は難しいですが、超音波検査で構造異常がないなど検査した範囲内で2次的原因が見出されない場合は原発性胸水として取り扱ってください。

Q2： 胎児期に胎児胸腔穿刺もしくは胎児胸腔-羊水腔シャント術を実施しましたか？

☐ あった ☐ なかった

胎児胸腔穿刺のみ

例

胎児胸腔-羊水腔シャント術

例

(シャント挿入前に穿刺した症例を含む)

Q3： 症例の予後を教えてください

子宮内胎児死亡	<div>例</div>
分娩	<div>例</div>
生存	<div>例</div>
死亡(生後1カ月未満)	<div>例</div>
死亡(生後1カ月以降)	<div>例</div>
不明	<div>例</div>

Q4： 2007年1月1日から 2011年12月31日までの間の貴施設での単胎分娩総数(妊娠22週以降、胎児死亡も含む)を教えてください。

件

Q5： 今後行う予定の症例調査票による二次調査(疫学調査)にご協力いただけますか？

☐ 協力できる ☐ 協力できない

今回の調査項目は以上です。ご協力ありがとうございました。

胎児胸水症に関する全国実態調査のお願い（二次調査）

産科診療責任者殿

拝啓

●●の候、皆様におかれましては、ますますご清祥のこととお喜び申し上げます。

「胎児胸水の全国実態調査」のご協力、誠にありがとうございます。一次調査で該当する症例を有しているご施設で事前に二次調査の協力の了承を頂いている施設を対象にお送りしております。

ご多忙中のところ誠に恐縮ですが、対象症例に対して次ページの調査票にお答えいただき、2012年00月00日までに同封の返信用封筒でご郵送いただきますようお願い申し上げます。また、連結可能匿名化のため二次調査票IDは施設名と番号で振り分けておりますので貴施設における各症例との対照表を貴施設で保管していただき、研究終了後には廃棄していただけるよう重ねてお願いを申し上げます。

なお、二次調査に関しては、研究対象者に対して各施設の外来にて説明し、出来る限り同意を確認し、その有無をカルテに記載をしていただきます。しかし、現在通院していない研究対象者等同意の取得が困難な場合には、対象患者からの同意を得る必要はありません（疫学研究に関する倫理指針第3の1（2）②イ、および第4の3（2）①）。研究の意義、目的、方法、研究機関名及びお問い合わせ・苦情の窓口に関する情報は、研究代表施設である国立成育医療研究センターのホームページ及び各医療機関にポスターにて公開しております。患者さんがこの研究の実施を認知し、研究参加の撤回を希望された場合、研究結果公表前であれば、調査票を破棄し、集計結果から除外することが出来ます。その場合は各施設にある対応表をもとに消去するデータを確認し、データセンターまで連絡を下さるようお願いいたします。

尚、本研究については国立成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得ております。ご不明な点や本研究の撤回がございましたら以下の問い合わせ先までお問い合わせ下さい。

敬具

2012年00月

（平成24年度厚生労働科学研究費補助金：難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

胎児・新生児肺低形成の診断・治療実態に関する調査研究（研究代表者：大阪大学大学院医学研究科 小児成育外科 臼井 規朗）

分担研究課題：胎児胸水に関する調査研究

研究代表者：国立成育医療研究センター 周産期センター 左合 治彦（責任者）、

研究分担者：大阪府立母子保健総合医療センター 産科 石井 桂介

国立成育医療研究センター 病理診断科 松岡 健太郎

研究協力者：国立長良医療センター 高橋雄一郎

国立成育医療研究センター 周産期センター胎児診療科 和田 誠司

九州大学産婦人科 湯元 康夫

（問い合わせ先）

・（独）国立成育医療研究センター 周産期センター 左合 治彦，和田 誠司

電話：03-5494-7120（内線7905） e-mail: wada-s@ncchd.go.jp

・（独）国立国際医療研究センター 臨床研究センター 医療情報解析研究部 JCRAC データセンター

笹井 真里 Tel: 03-5287-5121(直通) mail: puhypo@jcrac.ac

厚生労働省科学研究費補助金：難治性疾患克服研究事業
胎児・新生児肺低形成に関する研究

胎児胸水に関する全国実態調査

症例調査票

ver 0.5 2013/2/7

施設名	
施設内管理番号	—
(カルテ番号は書かないでください)	(内容の照会時に用います。貴施設内で患者様を特定できる様に管理番号を定めてください。(例：阪大-01)。施設内管理番号と症例の対照表は貴施設で厳重に保管してください)
調査票作成日	20 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日
調査票記載者	科 印
(記載不要) データセンター記入欄	— P —

注意事項

1. 記入後は必ずコピーを取り、各施設で保管してください。
(コピーは研究終了後には破棄してください)
2. 以下の対象者についてご記入ください。

一次調査でご回答いただいた2007年1月1日～2011年12月31日までの期間に貴院で分娩した
原発性胎児胸水(乳び胸)とダウン症候群と肺分画症による続発性胎児胸水の症例

注) 以下の患児は対象者ではありませんのでご注意ください。
在胎22週未満の子宮内死亡例。

3. 全般的な注意点
- 1) 黒字のペンまたはボールペンで記入してください。

2) 機械で読み取りますので、枠内からはみ出さないように記入してください。

3) 該当する項目の口には✓または○を付けてください。

4) 数字の記入は右側に揃えてください。

5) 日付は西暦でご記入ください。(例. 2010/04/01)

6) 「複数選択」と書いていない場合は1つだけ選択してください。

7) 記入するデータの無い欄には斜線を引いてください。

8) 患者のIDや氏名など個人を特定できる情報は記載しないでください。

①-1出生前の情報

study-ID 記載不要	0 - P -		
------------------	---------	--	--

母体情報

分娩予定日	2 0 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日	分娩時の母体年齢	<input type="text"/> <input type="text"/> 歳
単胎または多胎 (今回の妊娠)	<input type="checkbox"/> ¹ 単胎 <input type="checkbox"/> ² 多胎	初産または経産	<input type="checkbox"/> ¹ 初産 <input type="checkbox"/> ² 経産

出生前診断

診断の詳細	<input type="checkbox"/> ¹ 原発性胸水(乳び胸) <input type="checkbox"/> ² ダウン症による続発性胸水 <input type="checkbox"/> ³ 肺分画症による続発性胸水		
最初に胎児胸水 と診断された妊娠週数	<input type="text"/> <input type="text"/> 週		

※前医からの紹介症例であれば前医で診断された週数

妊娠期間中に最も重症と思われた時期の超音波の所見(胎児治療を施行した症例は治療前の所見)
(前医からの紹介例では情報が得られる範囲で記入してください)

超音波検査実施日	2 0 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日	検査実施 妊娠週数	<input type="text"/> <input type="text"/> 週 <input type="text"/> 日
片側性か両側性か	<input type="checkbox"/> ¹ 片側 <input type="checkbox"/> ² 両側		
胎児皮下浮腫の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		
胎児腹水の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		
羊水過多の有無 (最大羊水深度 8cm以上もしくはAFI 25以上)	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		

胸水自然消失の有無(穿刺、シャント術を施行せずに消失した症例)

胸水の自然消失	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり	自然消失した 妊娠週数	<input type="text"/> <input type="text"/> 週 <input type="text"/> 日
---------	---	----------------	--

妊娠管理

羊水除去・吸引の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり
------------	---

①-2出生前の情報

study-ID 記載不要	0 - P -		
------------------	---------	--	--

胎児治療

胎児治療実施	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり(以下に詳細をご記入ください)			
<input type="checkbox"/> ¹ 胸腔穿刺のみ	実施妊娠週数	<div><div><div></div><div></div></div><div>週</div><div><div></div><div></div></div><div>日</div></div> (複数回施行している場合は初回の週数を記載してください)		
	穿刺回数	<input type="checkbox"/> ¹ 1回 <input type="checkbox"/> ² 複数回 (両側の場合は両側穿刺は1回とカウントし、複数回は患側に2回以上を指します。)		
	実施施設	<input type="checkbox"/> ¹ 自施設 <input type="checkbox"/> ² 他施設 : 施設名 <div></div>		
<input type="checkbox"/> ² 胎児胸腔-羊水腔シャント術	実施妊娠週数	<div><div><div></div><div></div></div><div>週</div><div><div></div><div></div></div><div>日</div></div> (複数回施行している場合は初回の週数を記載してください)		
	シャント挿入は片側性か両側性か	<input type="checkbox"/> ¹ 片側 <input type="checkbox"/> ² 両側		
	再シャント術の有無 (同側に2回以上挿入した症例)	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		
	実施施設	<input type="checkbox"/> ¹ 自施設 <input type="checkbox"/> ² 他施設 : 施設名 <div></div>		
胸水の性状 (初回穿刺時の性状について両側の場合は細胞数の多い側)	色	<input type="checkbox"/> ¹ 無色 <input type="checkbox"/> ² 黄色、淡黄色 <input type="checkbox"/> ³ 血性 <input type="checkbox"/> ⁹ 不明		
	細胞数	<div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div>/mm³</div></div> <input type="checkbox"/> ¹ 未測定		
	リンパ球数	<div><div><div></div><div></div><div></div><div></div><div></div></div><div>/mm³</div></div> <input type="checkbox"/> ¹ 未測定		

①-3出生前の情報

study-ID 記載不要	0 - P -		
------------------	---------	--	--

最終超音波検査(分娩前)

最終超音波検査 実施日	2 0 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日	最終検査 実施妊娠週数	<input type="text"/> <input type="text"/> 週 <input type="text"/> 日
胸水の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		
胸水ありの場合 片側性か両側性か	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ 片側 <input type="checkbox"/> ² 両側		
妊娠中の胸水の所見変化 (胎児治療例は治療前後の変化)	<input type="checkbox"/> ¹ 軽快 <input type="checkbox"/> ² 不変 <input type="checkbox"/> ³ 悪化		
胎児皮下浮腫の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		
胎児腹水の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		
羊水過多の有無 (最大羊水深度 8cm以上もしくはAFI 25以上)	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		

母体症状

preterm PROM	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり →	ありの場合 診断妊娠週数	<input type="text"/> <input type="text"/> 週 <input type="text"/> 日
母体合併症 (複数選択可)	<div><input type="checkbox"/>⁰ なし <input type="checkbox"/>¹ 妊娠高血圧症候群 <input type="checkbox"/>² 常位胎盤早期剥離</div> <div><input type="checkbox"/>³ ミラー症候群 (・胎児水腫・母体の水腫(浮腫、胸水、肺水腫のいずれか)・胎盤の肥厚の3つ全てを認める場合)</div> <div><input type="checkbox"/>⁴ その他 <div></div></div>		

②出生前・出生後の情報

study-ID 記載不要	0	- P -		
------------------	---	-------	--	--

染色体検査

実施の有無	<input type="checkbox"/> ¹ 実施	<input type="checkbox"/> ² 未実施
実施時期	<input type="checkbox"/> ¹ 出生前	<input type="checkbox"/> ² 出生後
検査結果	<input type="checkbox"/> ⁰ 正常	<input type="checkbox"/> ¹ 異常(以下に詳細をご記入ください)
染色体異常の詳細 (核型)		

③-1 出生時の情報

study-ID 記載不要	0	-	P	-			
------------------	---	---	---	---	--	--	--

出生時の状況

分娩日時	2 0 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日						
分娩の状態	<input type="checkbox"/> ¹ 生産		<input type="checkbox"/> ² 死産（子宮内胎児死亡の場合⇒		子宮内胎児死亡が 確認された妊娠週数	<input type="text"/> <input type="text"/> 週	
在胎週数	<input type="text"/> <input type="text"/> 週 <input type="text"/> 日						
性別	<input type="checkbox"/> ¹ 男		<input type="checkbox"/> ² 女		出生体重	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g	
分娩方法	<input type="checkbox"/> ¹ 予定帝王切開 <input type="checkbox"/> ² 緊急帝王切開 <input type="checkbox"/> ³ 経膣分娩						
帝王切開の理由	<input type="checkbox"/> ¹ 胎児胸水のため <input type="checkbox"/> ² 胎児機能不全 (fetal distress) <input type="checkbox"/> ³ 骨盤位						
	<input type="checkbox"/> ⁴ 既往帝王切開 <input type="checkbox"/> ⁴ その他 <input type="text"/>						
Apgar Score 1分	<input type="text"/> <input type="text"/> 点 <input type="checkbox"/> ¹ 未測定		Apgar Score 5分		<input type="text"/> <input type="text"/> 点 <input type="checkbox"/> ¹ 未測定		
胸水の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		腹水の有無		<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり		
浮腫の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり						
他の合併奇形の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり(以下に詳細をご記入ください)						
内容							
人工呼吸の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり(以下の詳細を選択してください)						
人工呼吸管理 (複数選択可)	<input type="checkbox"/> ¹ nDPAP <input type="checkbox"/> ² IMV <input type="checkbox"/> ³ HFO <input type="checkbox"/> ⁴ NO						
すべての人工呼吸管理の期間	<input type="checkbox"/> ¹ 7日以内 <input type="checkbox"/> ² 8日以上28日以下 <input type="checkbox"/> ³ 29日以上						

③-2 出生時の状況

study-ID 記載不要	0 - P -		
------------------	---------	--	--

退院時の状況

児の退院日	2 0 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日									
児の予後	<input type="checkbox"/> ¹ 生存 <input type="checkbox"/> ² 死亡									
	生存の場合、退院後の在宅酸素療法の有無					<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり				
	最終生存確認日または死亡日		2 0 <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日							

子宮内死亡または出生後死亡時の症例

死因について	<input type="checkbox"/> ¹ 胸水に関連する病因が原因 <input type="checkbox"/> ² それ以外が原因 <input type="checkbox"/> ⁹ 不明									
病理解剖の有無	<input type="checkbox"/> ⁰ なし <input type="checkbox"/> ¹ あり <input type="checkbox"/> ⁹ 不明									

ご協力ありがとうございました。

他にコメントがございましたら以下に記入してください。

Comments

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

研究分担者 北川 博昭 聖マリアンナ医科大学小児外科 教授

研究要旨

胎児診断された胎児尿路閉塞疾患で、出生された患者が出生後呼吸不全を伴っていたかどうかと、閉塞性尿路疾患患者との関連性を調査した。一次調査では 58%の回答率を得ることができ、尿路閉塞を伴い 22 週以降に分娩した症例で二次調査に協力できると回答したうち、生存した症例は 35 例、死亡した症例は 8 例認められた。また、二次調査に協力できないと回答した施設の症例数も合わせると、生存 101 例で死亡 11 例となった。これらの結果を基に二次調査をおこない、今後胎児尿路閉塞で肺低形成を伴う率と、胎児治療の有効性を検証する。

胎児尿路閉塞性疾患研究グループ

研究責任者：

北川 博昭
聖マリアンナ医科大学
小児外科 教授

研究分担者：

石井 桂介
大阪府立母保健総合医療センター
産科 副部長
松岡 健太郎
国立成育医療研究センター
病理診断科 医長
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

研究協力者：

田中 守
聖マリアンナ医科大学
産婦人科学 教授
立浪 忍
聖マリアンナ医科大学
医学統計学分野 准教授
脇坂宗親
聖マリアンナ医科大学
小児外科 准教授

A. 研究目的

1. 背景

胎児尿路閉塞症は全妊娠の 1/5000 から 1/10,000 の頻度と大きな幅があり、その程度も様々である。重症例では、流早産の原因となり、両側の腎無形性や腎低形成で羊水過小症例では出生後の呼吸管理に難渋する。また、羊水過小による肺低形成では予後不良とされている。胎児の尿路閉塞を起こす代表的疾患には、後部尿道弁などの尿路排泄障害をきたす疾患があげられるが、これらは腎の発生に少なからず影響を及ぼし、羊水量が減少すると考えられている。しかし、どの時期に尿路が閉塞し、どの時期の治療が効果的かなどの全国調査はおこなわれたことがなく、発生頻度、生存率、肺低形成との関連などわからないことが多い。また、重症例に対して、膀胱-羊水腔シャントなどの胎児治療が一部

でおこなわれたが、現状では、どの時期に胎児治療をおこなえば予後が良いかなど不明である。また、肺低形成が防止できるかなども不明である。研究分担者は羊を用いた動物実験モデルで尿路閉塞を作成した場合に著しい肺低形成が認められたが、これらの結果から、現状の胎児治療の適応患者数、治療の効果などを把握する必要がある。

2. 目的

国内の周産期母子医療センター、主として新生児科における2008年から2012年までの胎児尿路閉塞疾患の症例と、出生後に呼吸管理を必要とした患者の疾患名、その予後の実態を調査する。胎児診断された胎児尿路閉塞疾患で、出生された患者が、出生後呼吸不全を伴っていたかどうか、閉塞性尿路疾患患者との関連性を調査し、疾患の自然歴、重症度別の予後や胎児治療の有効性、出生後どのような治療が必要であったか等から、今後の胎児治療の適応や治療指針を定める基盤となる情報を集積する。

2-1 プライマリ・アウトカム

胎児尿路閉塞性疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の呼吸不全の有無と30日生存。

2-2 セカンダリアウトカム

出生後、閉塞性尿路疾患を有して出生後に呼吸管理を必要とした症例の疾患名とその予後、肺低形成の有無、胎児尿路閉塞性疾患との関連性、出生後の治療内容と予後。

B. 研究方法

1. 研究対象:

1-1 国内の周産期母子医療センター、主として新生児科において2008年1月1日から2012年12月31日までに胎児尿路閉塞疾患の出生前診断を受けた妊娠22週以降の症例。1-2 上記のうち妊娠22週以降の子宮内死亡を含む。

1-2 2008年1月1日から2012年12月31日までに出生し、尿路疾患による呼吸管理を必要とした症例。

2. 被験者数の設定:

全数を対象としているが、発症頻度に幅があり、症例数を予め予測することは困難である。本研究による実態調査にて、その例数を調査する。

3. 研究期間:

倫理委員会承認から2014年3月まで

4. 研究方法:

1) 一次調査:出生前診断された胎児尿路閉塞性疾患について、日本における全症例数と胎児治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の周産期センターを対象として実施する。

2) 二次調査:1)の調査で同意の得られた施設を対象に二次調査票を用いた最近5年間の後方視的観察研究を行う。

3) 胎児期の経過(発症妊娠週数、羊水過少の有無、病態の自然歴)、胎児治療(膀胱-羊水腔シャント)の実施状況による生命予後、出生後の呼吸管理法について検討する。

4) 観察研究の結果から胎児期の尿路閉塞性

疾患の実態を調査し、本症に伴った呼吸不全との関連性、その疾患名、胎児治療の有効性の実態を把握する。

なお、調査票の郵送、回収やデータの管理・集計については、JCRAC データセンター（国立国際医療研究センター 臨床研究センター内、代表：田中康博）に委託する。

以上の資料として、研究計画書（資料 1）、一次調査用紙（資料 2）、二次調査用紙（資料 3）を添付した。

C. 研究結果

羊を用いた動物モデルでは、妊娠の早期に尿路閉鎖を伴った場合に肺容量の小さな胎仔が形成された。これらを基に、尿路閉塞により羊水量が少なくなり、肺の形成に影響を及ぼしていることが明らかとなった（Kitagawa et al: Journal of Pediatric Surg Vol 35, 2000, 1549-1553）。これらの結果を基に、過去 5 年間で胎児尿路閉塞性疾患を認めたかどうかの一次調査をおこなった。281 施設に調査票を送付し、現時点では 164 施設からの回答が得られた。回答率は 58.4%であったが、尿路閉塞を認めたと解答した施設が 40 施設中 44 例でこの中で胎児治療をおこなった症例はわずか 3 例であった。また、出生後に肺低形成の指標とした呼吸管理が必要であった症例が 20 例に認められ、12 例は挿管管理された。予後は生存 35 例、死亡 8 例、不明 1 例であった。

D. 考察

平成 25 年 2 月 10 日が第一次調査の締め切

りであったため現時点では 58.4%の回答率であった。胎児診断で尿路閉鎖を認め、死産や中絶症例は除外して、22 週以降に分娩した症例は 44 例であった。その中で二次調査に協力できると回答した症例で、生存した症例が 35 例に認められた。また死亡症例は 8 例に認め、死亡原因が肺低形成によるものか、また肺低形成の程度、胎児治療の効果、尿路閉塞にともなった全症例中の肺低形成の頻度などは二次調査で明らかにする。二次調査に協力できないと解答した施設の症例数を合わせると生存 101 例、死亡 11 例となる。

E. 結論

全国調査をおこなったところ、胎児期の尿路閉塞疾患は回答のあった 164 施設中 40 施設（25%）に認められた。また、二次調査に協力できるとされた症例は 44 例であった。この中で何らかの呼吸管理を必要とした症例は 20 例と半数認められた。また、挿管管理された症例はそのまた約半数の 12 例に認められ、死亡症例は 8 例と全胎児診断された尿路閉塞症例の 18%であった。二次調査に協力できないと回答した施設を合わせると生存は 101 例、死亡が 11 例となった。今後、二次調査でこの疾患と、肺低形成との関連性を調査し、疾患の自然歴、重症度別の予後や胎児治療の有効性、出生後どのような治療が必要かを調査する予定である。今後の胎児治療の適応や治療指針を定める基盤となる情報を集積する。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiroaki Kitagawa ・ Yasuji Seki ・ Hideki Nagae ・ Takeshi Aoba ・ Shutaro Manabe ・ Kei Ooyama ・ Junki Koike ・ Masayuki Takagi ・ Jane Zuccollo ・ Shinobu Tatsunami ・ Kevin C. Pringle. Valved shunt as a treatment for obstructive uropathy: does pressure make a difference? *Pediatr Surge Int*: 2013, DOI 10.1007/s00383-012-3249-5
- 2) 北川博昭、長江秀樹、真鍋周太郎、大山 慧、関保二、小池淳樹、島 秀樹、脇坂宗親、K.C.Pringle. 実験的胎児治療：新たな膀胱羊水腔シャントチューブの開発. *小児外科* 45: 2013 年 105-112

2. 学会発表

- 1) 真鍋周太郎、大山 慧、長江秀樹、関保二、小池淳樹、Jane Zuccollo, Kevin Pringle, 北川博昭. 全身麻酔が術後早期の胎児に及ぼす影響. 第 10 回日本胎児治療学会 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日.
- 2) 大山 慧、真鍋周太郎、長江秀樹、関保二、小池淳樹、Jane Zuccollo, Kevin Pringle, 北川博昭. 羊を用いた腹壁破裂モデル(pilot study). 第 10 回日本胎児治療学会 2012 年 11 月 30 日-12 月 2 日.
- 3) 古田繁行、佐藤英章、北川博昭. 腹壁形成異常症の周術期管理 -動肺コンプ

ライアンス値の有用性. 第 28 回日本小児外科 秋季シンポジウム 2012 年 11 月 3 日.

- 4) Hiroaki Kitagawa, Yasuji Seki, Hideki Nagae, Jane Zuccollo, Shutaro Manabe, Takeshi Aoba, Masayuki Takagi, Junki Koike, Kevin Pringle. Valved shunt as a treatment for obstructive uropathy: does pressure make a difference? The 45 th Annual meeting of Pacific Association of Pediatric Surgery, Jun 3-7, 2012.
- 5) Shutaro Manabe, Hiroaki Kitagawa, Yasuji Seki, Hideki Nagae, Takeshi Aoba, Masayuki Takagi, Junki Koike, Jane Zuccollo, Kevin C Pringle. Effect of anaesthesia on the early ovine fetus. 23rd Congress of the Asian association of Pediatric Surgery, Oct. 8-10, 2012.
- 6) Hiroaki Kitagawa, Yasuji Seki, Hideki Nagae, Jane Zuccollo, Shutaro Manabe, Takeshi Aoba, Masayuki Takagi, Junki Koike, Kevin Pringle. The importance of shunt pressure in an ovine model of shunt obstructive uropathy. 23rd Congress of the Asian association of Pediatric Surgery, Oct. 8-10, 2012.

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

研究計画書

1. 研究課題名

胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査

2. 研究責任者：北川博昭 聖マリアンナ医科大学外科学小児外科 教授

3. 研究組織

研究分担者：

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

松岡 健太郎 国立成育医療研究センター 病理診断科医長

左合治彦 国立成育医療研究センター周産期センター長

研究協力者：

田中守 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 教授

立浪忍 聖マリアンナ医科大学 医学統計学分野 准教授

脇坂宗親 聖マリアンナ医科大学 小児外科 准教授

4. 研究目的

国内の周産期母子医療センター、主として新生児科における2007年から2011年までの胎児尿路閉塞疾患の症例と、出生後に呼吸管理を必要とした患者の疾患名、その予後の実態を調査する。

胎児診断された胎児尿路閉塞疾患で、出生された患者が、出生後呼吸不全を伴っていたかどうか、閉塞性尿路疾患患者との関連性を調査し、疾患の自然歴、重症度別の予後や胎児治療の有効性、出生後どのような治療が必要であったか等から、今後の胎児治療の適応や治療指針を定める基盤となる情報を集積する。

1) プライマリ・アウトカム

胎児尿路閉塞性疾患の出生前診断を受けた胎児ならびに新生児の呼吸不全の有無と30日生存

2) セカンダリアウトカム

出生後、閉塞性尿路疾患を有して出生後に呼吸管理を必要とした症例の疾患名とその予後、肺低形成の有無、胎児尿路閉塞性疾患との関連性、出生後の治療内容と予後。

5. 研究の背景