

201309003A

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成26(2014)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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成26(2014)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 ----- 36

2. 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

- i) ポケットカルテを用いた長期フォローアップシステムの構築に関する研究
北島 博之 ----- 72

- ii) 長期フォローアップ体制のための院内発達評価体制の確立に関する研究
伊藤 裕司 ----- 82

3. 胎児における臨床試験推進に関する研究

- i) Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence に対する胎児治療（血流遮断術）
の本邦での実態と成績に関する研究
村越 毅 ----- 89

- 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 ----- 94

- iii) 胎児治療のホームページに関する研究
左合 治彦、遠藤 誠之 ----- 103

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 109

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 112

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・母性診療センター長

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、Twin Reversed Arterial Perfusion Sequenceに対する胎児治療（血流遮断術）の本邦での実態と成績に関する研究、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3年目に入り、症例登録数は21例となった。21例中15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、患者さんを長期にわたり追跡するとともに一定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試験運用し、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試行した。3) 胎児における臨床試験推進に関する研究：TRAP sequenceに対する胎児治療（血流遮断術）は13年間で73例に対して施行された。本邦の90%以上はカバーできていると推測される。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早期安全性試験」は9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6例と症例登録が進んでいる。胎児治療のホームページは、疾患毎の記述内容を見直し、Q&A方式で統一することで理解しやすい内容とした。また、ホームページの英語版を作成した。

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3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。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行うためのモデルを提唱した。Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence に対する胎児治療（血流遮断術）の実態調査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・母性診療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

産科部長

和田 誠司

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター胎児診療科医長

大庭 真梨

横浜市立大学大学院医学群 臨床統計学・

疫学 横浜市立大学附属市民総合医療セ

ンター 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、胎盤を經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、昨年度末より開始した研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会での広報活動をさらに推進した。また、現状把握の一環として、臨床試験には登録できなかったが医学的な必要

性から胎児治療を施行した症例（参考症例）がどの程度あるのかを調査した。

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。本年度は4回開催され、このうち1回は子宮内胎児死亡という重篤な有害事象発生に伴い緊急での開催であった。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

A. ポケットカルテを用いた長期フォローアップシステムの構築

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を開発する。

B. 長期フォローアップ体制のための院内発達評価体制の確立

地域の中隔病院への心理発達検査の集約化を最終目標として、院内の発達評価外来の設置と実践を行い、その実現性と効果および Research follow up としての発達評価が可能かどうかを検討した。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

A. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence に対する胎児治療（血流遮断術）の本邦での実態と成績に関する研究

2000年1月から2013年10月までの期間を対象に、本邦における胎児治療実施施設7か所で、TRAP sequenceに対する血流遮断を目的とした胎児治療施行症例について胎児治療の実態を後方視的に検討した。

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

既存の「日本胎児治療グループ」のウェブサイト (<http://www.fetusjapan.jp>) を基盤として、医療関係者および一般患者に対して分かりやすい内容にするよう改訂した。

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26年1月末まで）の症例登録状況は、本年4月以降は10ヶ月間（胎児死亡例があり、1ヶ月間症例登録が中止されたが）で9例と登録が増加している。現在累積21症例が症例登録されている。今年度の累積達成目標症例数が32例であるので、まだ下回っているが66%の達成率であり、昨年度までの50%を上回ってきている。21例中12例が心房粗動で、9例が上室性頻拍であった。使用薬剤としては、9例がジゴキシン単剤、3例がソタロール単剤、9例がジゴキシンとソタロールの併用で、そのうち1例でソタロール無効の判断でジゴキシンとフレカイニドの併用に変更となった。15例（71%）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、研究協力施設を36施設へ拡大した。平成26年2月1日の時点で、27施設で倫理委員会の承認、8施設で

高度先進医療の承認が得られている。また、日本胎児治療グループのホームページを整備し、周産期関連の主要学術集会においてはポスターの掲示およびパンフレットの配布を行い、本臨床試験の認知度を高めるよう努めた。

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。そのうち1回は子宮内胎児死亡という重篤な有害事象に伴い緊急で開催されたが、症例自体の重症度によるものであり、プロトコールに問題点は指摘されなかった。試験継続を認める審査結果であったが、全体集会を開催し、有害事象の報告を行うとともに各研究協力施設へ注意喚起を促した。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

A. ポケットカルテを用いた長期フォローアップシステムの構築

全国レベルの普遍的な患者追跡システムを開発し、試験運用を開始した。コールセンターが不可欠であり、また携帯電話やスマートフォンを利用して簡便であり、かつ個人情報を守るといった観点から「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。

B. 長期フォローアップ体制のための院内発達評価体制の確立

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。2011年1月から2013年12月まで、のべ1805回の外来を行い、1060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. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence に対する胎児治療（血流遮断術）の本邦での実態と成績に関する研究

当該期間において胎児治療を行っている主要7施設でのTRAP sequenceへの胎児治療は73例施行された。一絨毛膜二羊膜双胎、一絨毛膜一羊膜双胎、一絨毛膜三羊膜胎胎、不明に対し、ラジオ波血流遮断術、胎児鏡下血流遮断術、高密度焦点式超音波治療、バイポーラー電気メスを施行し、治療成功（血流遮断成功）は96%であった。

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

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9例に治療を施行した。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週の双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、2013年12月31日までに6例に治療を施行した。目標症例数10例に達していないが、症例の登録を終了し6例において解析を行った。

C. 胎児治療のホームページに関する研究

日本胎児治療グループのホームページを改訂した。疾患毎の記述内容を見直し、Q&A方式で統一することで、医療関係者のみならず、患者・家族にも理解しやすい内容とした。また、現在行われている臨床試験についても記載し、特に「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臨床試験」に関して充実をはかった。

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3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。

症例登録数は平成26年1月までに21例で、研究計画での目標症例数(32例)はまだ下回っているが、平成25年度単年では、10ヶ月間で9例と当初の予測目標の登録となってきた。これは、前年度より開始した研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会での広報活動等により、適応症例の研究施設への集積が進んだ為と考えられる。21例中15例は胎児期に頻脈が消失し、治療効果が認められた。また、参考症例のアンケート調査から、胎児治療を必要とする症例がありながら実施できない地域が存在することが判明し、施設拡大・整備が急務であると考えられた。その一方で、施設拡大後のプロトコル治療の正確性や安全性を確保するため、研究事務局からの注意喚起や全体集会は継続していく予定である。

昨年度までと比べ、重篤な有害事象発症時における対応が強化され、引き続き審議および厚労省への報告も迅速に行うことができた。これは、事務局はじめ本臨床試験の研究体制が整備された成果と考えられる。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関

する研究

A. ポケットカルテを用いた長期フォローアップシステムの構築

携帯電話やスマートフォン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試験運用した。長期フォローアップにおける児の予後把握は、本人や家族のみならず治療者にとっても重要な課題である。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考えられた。

B. 長期フォローアップ体制のための院内発達評価体制の確立

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。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いた。受診者数は増加傾向にある。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

TRAP sequenceに対する胎児治療(血流遮断術)は13年間で73例に対して施行された。本邦でのTRAP sequenceに対する胎児治療の90%以上はカバーできていると推測される。治療方法は77%がRFAで行われており、諸外国からの報告とほぼ同様の内容であった。今後は、一定の胎児治療適応基準に対して胎児治療を施行し前方視的な調査が必要と考えられる。

胎児鏡下レーザー手術の適応拡大として2つの臨床試験の症例登録が進んでいる。1)

「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」では、治療に関する母体の重篤な有害事象は報告されておらず、いずれも治療は完遂され、治療の実行可能性が確認されつつある。2)「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」では、妊娠 26 から 27 週の TTTS に対する FLP は、妊娠 26 週未満の症例と同様に完遂可能であった。

胎児治療のホームページを改訂し、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3年目に入った。研究体制が整備され、協力施設拡大や広報活動などにより、徐々に適応症例の集積が進んでいる。21 例中 15 例に治療効果を認め、治療効果は期待できた。本邦における胎児不整脈治療が有効かつ安全に行われるよう、本臨床試験を完遂して治療プロトコルを確立する必要があると考えられた。

胎児治療を受けた児の予後を長期にわたり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試験運用し、患者さんを長期に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て試行した。これらのモデルを発展させることが今後の課題である。

TRAP sequence に対する血流遮断術は有用な胎児治療であることが確認できた。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についても、治療の実行可能性が確認されつつある。これらの試験を実施するとともに、日本胎児治療グループのホームページを分かりやすい内容に改訂し、胎児治療の臨床試験の推進をはかった。

F. 健康危険情報

ジゴキシンとソタロールの併用例で有害事象が比較的高率に認められた。母体・胎児の徐脈(房室ブロック)が高度化した症例や子宮内胎児死亡に至った症例があった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murata M, Ishii K, Kamitomo K, Murakoshi T, 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. 2013; 39(5):922-5.
- 2) 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.
- 3) Takahashi S, Sago H, Kanamori Y, Hayakawa M, Okuyama H, Inamura N,

- Fujino Y, Usui N, Taguchi T: Prognostic Factors of Congenital Diaphragmatic Hernia Accompanied by Cardiovascular Malformation. *Pediatr Int.* 2013; 55(4):492-497.
- 4) Yoneda A, Usui N, Taguchi T, Kitano Y, Sago H, Kanamori Y, Nakamura T, Nosaka S, Oba M: Impact of the histological type on the prognosis of patients with prenatally diagnosed sacrococcygeal teratomas: the results of a nationwide Japanese survey. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29(11):1119-25.
- 5) Kanda E, Ogawa K, Sugibayashi R, Sumie M, Matui H, Wada S, Sago H: Stomach herniation predicts fetal death or non-reassuring fetal status in gastroschisis at late pregnancy. *Prenat Diagn.* 2013; 33(13):1302-4.
- 6) 江川真希子, 本村健一郎, 左勝則, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦: 双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術における母体合併症の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2013; 49(3):945-8.
- 7) 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. *関東連合産科婦人科学会誌* 2013; 50(4):735-740
- 8) 高橋重裕, 遠藤誠之, 左合治彦: 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療. *医学のあゆみ* 2013;244(3):213-218
- 9) 遠藤誠之, 柿ヶ野藍子, 木村正, 左合治彦: 横隔膜ヘルニアに対する胎児治療プログラム作成. *小児外科* 2013;45(1):59-64
- 10) 和田誠司, 杉林里佳, 住江正大, 左合治彦: 胎児診断された脊髄髄膜瘤の胎児治療の適応と予後. *小児外科* 2013;45(1):70-73
- 11) 宗崎良太, 木下義晶, 臼井規朗, 左合治彦, 左勝則, 米田光宏, 中村知夫, 野坂俊介, 金森豊, 斉藤真梨, 北野良博, 田口智章: 胎児診断された仙尾部奇形腫の胎児治療の適応と予後. *小児外科* 2013;45(1):74-79
- 12) 左合治彦, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司: 一絨毛膜双胎娩出の管理にあたり胎児鏡下レーザー凝固術を行う. *周産期医学* 2013; 43(8):1012-4.
- 13) 三好剛一, 池田智明, 左合治彦: 我が国における多施設共同研究の現状 胎児不整脈の胎内治療. *周産期医学* 2013; 43(10): 1289-93.
- 14) 左合治彦, 関口将軌, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司: 双胎間輸血症候群(TTTS). *産婦人科の実際* 2013;62(10):1333-8.
- 15) 中並尚幸, 左合治彦: 胎児治療は変遷と現状. *周産期医学* 2013;43(12):1489-93.
- 16) 和田誠司, 杉林里佳, 住江正大, 遠藤誠之, 左合治彦: 胎児期のインターベンション 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術. *周産期医学* 2013; 43(12):1537-41.

2. 学会発表

- 1) Sago H, Wada S, Sugibayashi R, Sumie M: Trends in outcomes of monochorionic diamniotic twins after fetal surgery in Japan,

- 2001-2010. 23rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney, Australia, 2013. Oct. 6-9
- 2) Wada S, Kaneshige T, Sugibayashi R, Sumie M, Fuchimoto Y, Kanamori Y, Takahashi S, Nakamura T, Ito Y, Sago H: Prediction of outcome in patients with fetal congenital diaphragmatic hernia using liver position and the observed-to-expected lung area to head circumference ratio: a single center study. 23rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney, Australia, 2013. Oct. 6-9
 - 3) Ishii K, Nakata M, Wada S, Murakoshi T, Sago H: Perinatal outcome of triplets with feto-fetal transfusion syndrome following fetoscopic laser photocoagulation: experience at Japanese centers. 23rd World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Sydney, Australia, 2013. Oct. 6-9
 - 4) 胎児不整脈治療班：三好剛一，池田智明，桂木真司，左合治彦，川滝元良，与田仁志，生水真紀夫，尾本暁子：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 65 回日本産科婦人科学会学術講演会，札幌，2013. 5. 11
 - 5) 和田誠司，杉林里佳，住江正大，石井桂介，中田雅彦，村越毅，塚原優己，久保隆彦，北川道弘，左合治彦：一絨毛膜性二羊膜性双胎の生命予後の推移（2003 年から 2010 年までの周産期データベースから解析）。第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会，札幌，2013. 5. 11
 - 6) 住江正大，小川浩平，上出泰山，杉林里佳，和田誠司，左合治彦，谷口公介，三輪照未，関口将軌，久保隆彦，北川道弘：TTTS および TTTS 関連疾患のために紹介となった症例のその後の転帰と TTTS 予測因子の検討。第 65 回日本産科婦人科学会学術講演会，札幌，2013. 5. 12
 - 7) 和田誠司，杉林里佳，江川真希子，住江正大，左合治彦：胎児脊髄膜瘤の出生前診断と胎児治療の適応。日本超音波医学会第 86 回学術集会，大阪，2013. 5. 25
 - 8) 住江正大，三輪照未，杉林里佳，梅原永能，渡邊典芳，和田誠司，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。日本超音波医学会第 86 回学術集会，大阪，2013. 5. 26
 - 9) 太崎友紀子，和田友香，兼重昌夫，花井彩江，高橋重裕，藤永英志，塚本桂子，中村知夫，伊藤裕司，左合治彦，渊本康史，金森豊：腹壁破裂・臍帯ヘルニア症例における呼吸・栄養の短期的予後に影響する因子の検討。第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会，横浜，2013. 7. 14
 - 10) 渡辺稔彦，高橋正貴，大野通暢，佐藤かおり，杉林里佳，住江正大，和田誠司，左合治彦，中村知夫，伊藤裕司，渊本康史，金森豊：シンポジウム：当院における最重症の横隔膜ヘルニアの

- 治療成績と今後の課題. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013. 7. 15
- 11) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村昇, 川滝元良, 堀米仁志, 与田仁志, 生水真紀夫, 萩原聡子, 上田恵子, 桂木真司, 池田智明: シンポジウム: 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 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013. 7. 16
- 12) 杉林里佳, 佐藤安南, 山村倫啓, 谷口公介, 岡田朋美, 上出泰山, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦: 当院で経験した無心体多胎についての検討. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013. 7. 15
- 13) 石井桂介, 中田雅彦, 和田誠司, 村越毅, 左合治彦: 本邦における品胎妊娠の胎児間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー凝固術の成績. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013. 7. 15
- 14) 和田誠司, 兼重照未, 杉林里佳, 住江正大, 淵本康史, 金森豊, 高橋重裕, 中村知夫, 伊藤裕司, 左合治彦: 先天性横隔膜ヘルニアにおける出生前所見 (肝拳上の有無と o/e LHR) と生後予後の検討. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013. 7. 15
- 15) 高橋雄一郎, 川鱈市郎, 左合治彦, 石井桂介, 中田雅彦, 村越毅: 胎児治療に関する有害事象共通用語基準 (CTCAE) の提案～胸腔-羊水腔シャント術 (TAS) を例に～. 第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会, 横浜, 2013. 7. 16
- 16) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村昇, 安河内聡, 川滝元良, 堀米仁志, 与田仁志, 生水真紀夫, 新居正基, 白石公, 西村邦弘, 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 36 回日本母体胎児医学会学術集会, 宮崎, 2013. 8. 24
- 17) 石井桂介, 林周作, 中田雅彦, 和田誠司, 村越毅, 左合治彦: 品胎妊娠の胎児間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー凝固術の成績. 第 11 回日本胎児治療学会学術集会, 東京, 2013. 11. 16
- 18) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村昇, 安河内聡, 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, 萩原聡子, 尾本暁子, 白石公, 坂口平馬, 上田恵子, 桂木真司, 池田智明: 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-有害事象報告-. 第 11 回日本胎児治療学会学術集会, 東京, 2013. 11. 16
- 19) 住江正大, 佐藤安南, 上出泰山, 杉林里佳, 和田誠司, 左合治彦: FLP 後に発症した Twin anemia-polycythemia sequence に対して再 FLP を施行できた TTTS の一例. 第 11 回日本胎児治療学会学術集会, 東京, 2013. 11. 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2万分娩に1例と極めて稀である。自然軽快するものもあるが、頻脈が持続した場合、胎児心不全、胎児水腫より胎児・新生児死亡に至り予後不良となる。胎児頻脈性不整脈に対して、母体を通して抗不整脈薬を投与する胎内治療の有効性が報告されている。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（90%）で胎児頻脈性不整脈が改善し、新生児不整脈の出現率、早産率、帝王切開率を有意に減少させることが示された。その結果を踏まえ、胎児頻脈性不整脈に対するプロトコール治療の有効性および安全性を検証することを目的として、多施設共同・単一群・介入試験を開始した。

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。症例の登録は平成22年10月から開始し平成26年1月までに21例であり、当初の研究計画での目標症例数（32例）はまだ下回っているが、本年4月以降は10ヶ月間で9例と登録が増加している。これは、前年度より開始した研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会報告等により、適応症例の研究施設への集積が進んだと考える。施設拡大後のプロトコール治療の正確性や安全性を確保するため、研究事務局より適宜有害事象報告や注意喚起を行なうと共に、全施設の研究代表者を集め説明会を2回開催した。

共同研究者

稲村昇	大阪府立母子保健総合医療センター	小原延章	国立循環器病研究センター
左合治彦	国立成育医療研究センター	清水渉	日本医科大学
賀藤均	国立成育医療研究センター	白石公	国立循環器病研究センター
安河内聡	長野県立こども病院	坂口平馬	国立循環器病研究センター
川滝元良	神奈川県立こども医療センター	山本晴子	国立循環器病研究センター
萩原聡子	神奈川県立こども医療センター	桂木真司	榊原記念病院
堀米仁志	筑波大学	三好剛一	国立循環器病研究センター
与田仁志	東邦大学医療センター大森病院	田中博明	国立循環器病研究センター
竹田津未生	埼玉医科大学国際医療センター		
板倉敦夫	順天堂大学		
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		

A. 研究目的

胎児頻脈性不整脈は1分間に180以上の心拍数が持続するものと定義され、上室性頻脈が約70%、心房粗動が約30%でこの2つが大

部分を占める。自然軽快するものもあるが、頻脈が持続した場合、胎児心不全、胎児水腫より胎児・新生児死亡に至り予後不良となる。胎児頻脈性不整脈に対して、母体を通して抗不整脈薬を投与する胎内治療の有効性が近年報告されている。平成19年の本邦における3年間の全国調査により、本邦でも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、帝王切開率の減少が示され、胎児治療の有効性が確認された。しかしながら、薬剤の種類や投与量などの治療方針は施設間で異なっており、一定のコンセンサスが得られていない。また、母体・胎児への有害事象については未だ十分な評価がなされていない。

本研究は胎児頻脈性不整脈に対する治療プロトコルを作成し、多施設共同の前向き試験として実施することにより、胎児治療の有効性および母体・胎児への安全性を検証することを目的としている。

B. 研究方法

本研究は多施設共同・単一群・介入試験で、目標症例数は50例（平成22年10月より

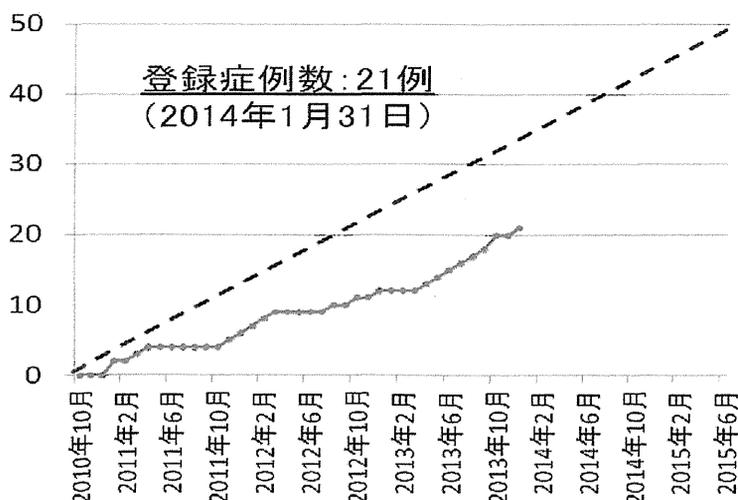
平成27年6月まで）である。本年度も引き続き症例の集積に努めた。その中の取り組みとして、昨年度末より開始した研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会での広報活動をさらに推進した。現状把握の一環として、臨床試験には登録できなかったが医学的な必要性から胎児治療を施行した症例（参考症例）がどの程度あるのか調査した。また、出生児に対する有害事象の観察期間が研究計画書に明記されていなかったため記載整備を行なった。

C. 研究結果

1. 症例登録の進捗状況（図1）

症例の登録は平成22年10月から開始し、胎児死亡症例のため昨年度は3ヶ月間、本年度は1ヶ月間、症例登録が中止されたが、平成26年1月までに累積21例が登録された。当初の研究計画の目標症例数が32例であるので、まだ下回っているが66%の達成率であり、昨年度までの50%を上回ってきている。本年4月以降は10ヶ月間で9例と登録が増加している。本年度の目標登録数は年間14例であるので64%の達成率であるが、昨年度の同時期の50%を上回るペースである。

進捗状況



(図1)

21例中12例が心房粗動で、9例が上室性頻拍であった。使用薬剤としては、9例がジゴキシン単剤、3例がソタロール単剤、9例がジゴキシンとソタロールの併用で、そのうち1例でソタロール無効の判断でジゴキシンとフレカイニドの併用に変更となった。15例（71%）において胎児期に頻脈性不整脈が消失し治療効果を認めた。

2. 研究協力施設拡大

1) 進捗状況（資料1）

平成26年2月1日の時点で、全国36候補施設のうち27施設で倫理委員会の承認、8施設で高度先進医療の承認が得られている。

2) 全体集会（資料2）

施設拡大に際して、平成25年5月9日に全国35候補施設の研究代表者を集め第1回の全体集会を開催した。研究組織体制の確認及び研究手順の説明、臨床試験の進捗状況及び有害事象の報告、治療プロトコルの説明を行なった。子宮内胎児死亡という重篤な有害事象発生に伴い緊急で開催された第8回安全性評価委員会からの勧告を受けて、平成26年2月15日に第2回全体集会を開催し、研究手順、診断、治療プロトコルの確認をすると共に、有害事象の報告を行ない各施設へ注意喚起を促した。

3) ホームページ

日本胎児治療グループのホームページ上にある胎児頻脈性不整脈の項目の記載を整備した (<http://www.fetusjapan.jp/>)。医療従事者のみでなく患者にも理解しやすい平易な文章で記載するように配慮している。胎児頻脈性不整脈の総論的な解説に加え、本臨床試験の説明も掲載し、研究協力施設

拡大に合わせて症例登録が可能な施設を随時更新している。

4) ポスターおよびパンフレット（資料3）

日本産科婦人科学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児循環器学会、日本超音波学会などの周産期関連の主要学術集会においてポスターの掲示およびパンフレットの配布を行ない、本臨床試験の認知度を高めることに努めた。また、平成25年7月16日に胎児治療 臨床研究セミナーを開催し、主に産科医、新生児科医を対象として本臨床試験の説明を行なった。

5) 参考症例のアンケート調査（資料4）

除外基準に該当するなどの理由で、臨床試験には登録できなかったが、医学的な必要性から胎児治療を施行した症例（参考症例）がどの程度あるのか把握することを目的にアンケート調査を行なった。全国36候補施設を対象として、本臨床試験が開始された平成22年10月以降の症例に関してアンケート形式で集積した。回答施設は29施設（81%）、症例数は37例で、このうち胎児治療がなされたのは23例であった。臨床試験に登録できなかった理由で多いものとしては、胎児頻脈の自然消失 9例、妊娠週数が37週以降 8例、重篤な合併異常 5例であった。また、遠方などの理由により症例登録が可能な施設への転院の承諾が得られなかった症例が10例あった。

3. 研究計画書の記載整備（資料5）

出生児に対する有害事象の観察期間が研究計画書に明記されていなかったため、「生後1ヶ月まで」と記載整備を行なった。観察期間の設定根拠としては、投与薬剤の体内からの消失が $T_{1/2}$ （半減期）の数倍と考

えると、投与終了後から数日になり、長期投与の影響を考慮しても、生後1ヶ月で体内から消失していると考えられることから、生後1ヶ月までとした。なお、本記載整備に関しては、平成25年7月13日の第7回安全性評価委員会において満場一致で承認を得た後、9月18日付で国立循環器病研究センターの倫理委員会で承認されている。

D. 考察

症例の登録は平成22年10月から開始し平成26年1月までに21例であり、当初の研究計画での目標症例数（32例）はまだ下回っているが、平成25年度単年では、10ヶ月間で9例と当初の予測目標の登録となってきた。これは、前年度より開始した研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会での広報活動等により、適応症例の研究施設への集積が進んだ為と考えられる。

研究協力施設拡大に関しては、多くの施設で倫理委員会の承認は得られたものの、高度先進医療の申請が遅れているため、症例登録が可能な施設数は実際にはほとんど増加していない。しかし、本年度に入って登録された症例の約半数は新規協力の準備を進めている施設からの紹介症例であり、施設拡大による成果が現れ始めていると考えられる。また、参考症例のアンケート調査から、遠方などの理由により症例登録が可能な施設への転院の承諾が得られなかった症例が少なくない事が判明した。胎児治療を必要とする症例がありながら実施できない地域が存在することから、施設拡大・整備が急務であると考えられた。その一方で、施設拡大後のプロトコル治療の正確性や安全性を確保するため、研究事務局か

らの注意喚起や全体集会は継続していく予定である。

E. 結論

本臨床試験も開始より3年経過し、研究体制が整備され、前年度より開始した研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会報告等の効果により、徐々に適応症例の研究施設への集積が進んできている。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyoshi T, Ikeda T, Yoshimatsu J, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H. Fetal pulmonary thrombosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41(6):708-9, 2013.
- 2) Miyoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Horiuchi C, Kawasaki K, Kamiya CA, Sasaki Y, Osato K, Neki R, Yoshimatsu J. Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. *Fetal Diagn Ther.* 34(1):19-25, 2013.
- 3) Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W. Safety and efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J.* 77(5):1166-70, 2013.
- 4) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N,

- Nobori T, Mizutani H. Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. *Int J Hematol.* 97(3):345-50, 2013.
- 5) Fukuda K, Hamano E, Nakajima N, Katsuragi S, Ikeda T, Takahashi JC, Miyamoto S, Iihara K. Pregnancy and delivery management in patients with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 53(8):565-70, 2013.
- 6) Tsuji M, Ohshima M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T, Matsuyama T. A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. *Exp Neurol.* 247:218-25, 2013.
- 7) Hirose A, Maeno Y, Suda K, Fusazaki N, Kado H, Matsuishi T: Serial hemodynamic assessment using Doppler echocardiography in a fetus with left ventricular aneurysm presented as fetal hydrops. *Journal of Perinatology* 2013. 33. 486-489
- 8) Saitsu H, Iwata O, Okada J, Hirose A, Kanda H, Matsuishi T, Suda K, Maeno Y. Refractory pulmonary hypertension following extremely pre-term birth: paradoxical improvement in oxygenation after atrial septostomy. *Eur J Pediatr.* 2013 Aug 3. [Epub ahead of print]
- 9) 三好剛一, 桂木真司, 池田智明. 特集 胎児治療の最前線と今後の展望 3. 胎児不整脈に対する胎児治療とその効果. *小児外科.* 45 (1):23-6, 2013.
- 10) 三好剛一, 池田智明, 左合治彦. 特集 臨床研究の成果を实地臨床へ生かそう 一産科編 11-3. 胎児不整脈の胎内治療. *周産期医学.* 43(10):1289-93, 2013.
- 11) 堀之内嵩士, 前野泰樹, 堀 大蔵, 嘉村敏治: 胎児治療: 胎児心筋炎の治療. *小児外科*2013. 45(1). 80-83
- 12) 前野泰樹: 不整脈. *周産期医学 周産期の画像診断* 2013(43)増刊号146-153

2. 学会発表

- 1) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聡、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 2.15-16/'13 三重
- 2) 三好剛一、池田智明、桂木真司、左合治彦、川滝元良、与田仁志、生水真紀夫、尾本暁子「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65回日本産科婦人科学会学術講演会 5.10-12/'13 札幌
- 3) 三好剛一、前野泰樹、稲村昇、安河内聡、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、

- 新居正基、賀藤均、坂口平馬、白石公
「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
49回日本小児循環器学会 7.11-
13/'13 東京
- 4) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村
昇、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、
生水真紀夫、萩原聡子、上田恵子、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49回日本産期・
新生児医学会学術集会 7.14-16/'13
横浜
- 5) 三好剛一、白石公、桂木真司、田中博
明、神谷千津子、岩永直子、山中薫、
根木玲子、吉松淳、黒寄健一、池田智
明「胎児先天性心疾患と胎盤・臍帯異
常に関する検討」第21回日本胎盤学会
学術集会 10.25-26/'13 愛知
- 6) 三好剛一、池田智明「胎児頻脈性不整
脈—診断困難例・治療困難例より—」
第11回日本胎児治療学会学術集会
11.16-17/'13 東京
- 7) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村
昇、安河内聡、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、萩原聡子、尾本暁
子、白石公、坂口平馬、上田恵子、桂
木真司、池田智明「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—有害事象報告—」第11
回日本胎児治療学会学術集会 11.16-
17/'13 東京
- 8) 前野泰樹：胎児エコー．教育セミナー
第49回日本小児循環器学会総会・学術
集会 2013.7.11-13（東京）
- 9) 前野泰樹：完全大血管転位症（d-TGA）、
修正大血管転位症（corrected TGA、
l-TGA）第55回神奈川胎児エコー研究会
アドバンス講座 2013.9.15-16（神
奈川）
- 10) 前野泰樹：妊娠中・後期：胎児心臓の
見方と異常．日本母胎胎児医学会
（JSMFM）産婦人科超音波セミナー2013
2013.9.28-29（福岡）
- 11) 前野泰樹：エコーで見よう胎児の心
臓：明日からできるシンプルスクリー
ニング．第54回日本母性衛生学会総
会・学術集会 2013.10.4-5（大宮）
- 12) 前野泰樹：胎児心臓スクリーニング、
ライブスキャン．第15回日本イアンド
ナルド超音波講座 2013.11.9-10（盛
岡）
- 13) 前野泰樹：胎児超音波セミナー ～明
日からできるシンプルスクリーニング
から応用まで～ 大阪産婦人科医会
超音波セミナー 2013.11.21（大阪）
- 14) 前野泰樹、廣瀬彰子、漢 伸彦、岸本
慎太郎、工藤嘉公、家村素史、須田憲
治、松石豊次郎：母体抗SS-A抗体によ
る胎児房室ブロック症例の心筋、心内
膜、弁病変と胎児治療後の経過．第49
回日本小児循環器学会総会・学術集会
2013.7.11-13（東京）
- 15) 堀米仁志、村島温子、前野泰樹、山岸
良匡、匡高崎芳成、住田孝之、福嶋恒
太郎、和栗雅子、金子正秀、賀藤 均、
市田露子：我が国における自己抗体関
連先天性房室ブロックの発生状況・出
生前管理の現状と発症危険因子の検討．