

2.学会発表

Pacific Association of Pediatric surgeons 2014
annual meeting (Banf, Canada 2014年5月)
にて発表予定

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

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

胎児胸水に関する全国実態調査(2007-2011):特に原発性胎児胸水について

研究分担者

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
石井 桂介 大阪府立母子保健総合医療センター 産科部長
高橋 雄一郎 国立病院機構長良医療センター 産科医長

研究協力者

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
左 勝則 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター 産科臨床研究員

研究要旨

【研究目的】：胎児診断された原発性胎児胸水についての治療実態と自然歴を明らかにし、胎児治療としての胎児胸腔穿刺および胎児胸腔-羊水腔シャント術の有効性について検証する。

【研究方法】：出生前診断された胎児胸水について、日本における症例数と予後に関する調査を国内の周産期センターを対象に実施した。調査対象施設は日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設の基幹施設（169施設）とし、調査期間は2007年1月1日から2011年12月31日の5年間とした。一次調査にて調査対象数の把握を行い、二次調査の協力が得られた108施設から回答があった287例の原発性胎児胸水症例に対し、胎児治療と死亡（周産期死亡および乳児死亡）との関連について検討した。

【研究結果】：二次調査により、441例の胎児胸水症例が報告され、ダウン症による胎児胸水91例および合併奇形症例51例、肺分画症による胎児胸水12例を除いた287例が原発性胎児胸水症例であった。平均診断時週数は 27.5 ± 5.6 週であり、195例(69.5%)は胎児水腫を合併していた。胎児胸腔穿刺術は95例(33.1%)、胎児胸腔-羊水腔シャント術は71例(24.7%)に行われていた。全生存率は非胎児水腫群で95.2%であったのに対し、胎児水腫群では56.8%と有意に不良であった。胎児水腫症例における有意な予後因子は、診断時週数、腹水および皮下浮腫合併、および両側胎児胸水であった。胎児水腫症例において、胎児胸腔穿刺術は死亡リスクを下げなかったが（相対リスク比 (RR), 0.87, 95% 信頼区間, 0.64-1.2）、胎児胸腔-羊水腔シャント術は死亡リスクを有意に低下させた(RR, 0.64, 95% 信頼区間, 0.44 - 0.94)。

【結論】：胎児診断された胎児胸水の全国実態調査を実施し、287例の胎児原発性胸水の症例集積を得た。非胎児水腫症例では95%が生存し予後良好であったが、胎児水腫症例では56.8%と予後不良であった。胎児胸腔-羊水腔シャント術は、胎児水腫合併例において、予後を改善する可能性があると考えられた。

胎児胸水研究グループ

研究分担者：

左合 治彦（研究グループ総括責任者）

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター長

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

湯元 康夫

九州大学病院

総合周産期母子医療センター助教

高橋 雄一郎

国立病院機構長良医療センター

産科医長

研究協力者：

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

左 勝則

国立成育医療研究センター

周産期・母性診療センター産科臨床研究員

A. 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とし、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(Thoracoamniotic shunting; TAS)が施行されており、乳糜胸と呼ばれる原発性胎児胸水と肺分画症に伴う続発性胎児胸水には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正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症例についての実態調査から、胎児診断された原発性胎児胸水についての自然歴と治療実態を明らかにすること。胎児治療としての胎児胸腔穿刺およびTASの有効性について検証し、患児を救命するための集学的治療指針に役立てることである。

B. 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した。調査対象施設は日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設のうち、基幹施設の合計169施設、調査期間は2007年1月1日から2011年12月31日の5年間とした。胎児胸水症例の有無を聞き、胎児治療施行の有無、予後について調査した。

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った。胎児期の経過（診断時妊娠週数、両側性か片側性か、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、TAS)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した。

解析は STATA SE ver 12.1 (College Station, USA)を用いて行い、一般線形モデルを用い死亡に対する各要因の相対リスク比(Relative Risk, RR)を推定した。p 値<0.05を統計学的有意差ありとした。

(倫理面での配慮)

国立成育医療研究センターおよび各分担研究者の所属施設での倫理委員会の審査・承認を得た後に、二次調査票を発送した。疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第一号)、臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守し、データ管理および解析を行った。

C. 研究結果

1) 一次調査

合計151施設から回答を得ることができた(回収率89.3%)。113施設で調査期間中に胎児胸水症例を経験しており、その結果、合計539例の胎児胸水症例(原発性胸水412例、ダウン症による続発性胸水106例、肺分画症による胸水21例)が集積された。胎児治療を行った症例は胸腔穿刺術が172例、胎児胸腔-羊水腔シャント術が104例に実施されていた。

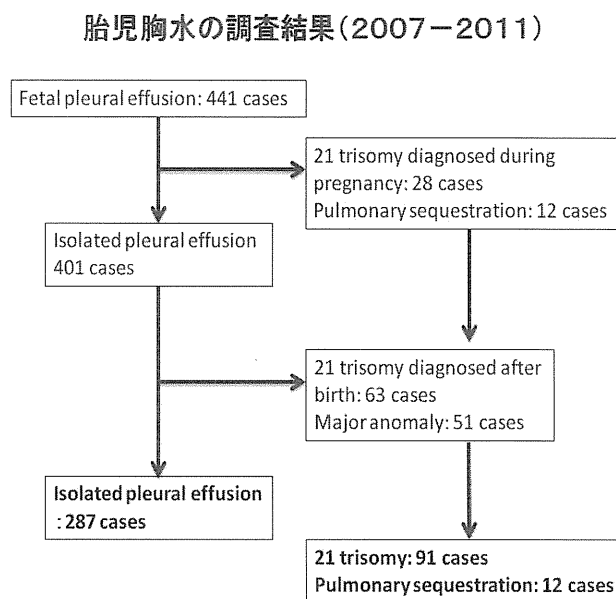
2) 二次調査

一次調査にて「対象症例あり」、「二次調査への協力可」と回答のあった108施設に対して調査を行い、91施設より回答を得ることができ(回収率84.3%)、441例の胎児胸水症例

の集積をえた。回収された441例の胎児胸水症例の内訳は、原発性胸水が287例、ダウン症による続発性胎児胸水が91例、肺分画症による続発性胎児胸水が12例、合併奇形を有する続発性胎児胸水症例が51例であった。(Figure 1)

巻末に集積症例状況のサマリー、モニタリングレポートを添付する。【資料5-1】

Figure 1



原発性胎児胸水287例の背景情報をTable 1に示す。平均母体年齢は31.1±4.9歳であった。45.3%が初産であり、平均診断時週数は27.5±5.6週であった。胎児超音波検査上、胎児水腫を呈した全症例は195例(67.9%)であり、193例(67.3%)が両側の胎児胸水であった。胎児治療後に胎児水腫を呈した症例を除いた胎児水腫例は186例(64.8%)であった。胎児胸腔穿刺術は95例(33.1%)に施行され、TASは71例(24.7%)に施行された。

Table 1. Baseline characteristics of fetal isolated pleural effusion (n=287)

Characteristics	Total (n=287)
Age, mean \pm SD	31.1 \pm 4.9
Nulliparous, n(%)	130 (45.3%)
Multiple birth, n(%)	6 (2.1%)
Gestational weeks at diagnosis, mean \pm SD	27.5 \pm 5.6
US findings	
Hydrops fetalis, n(%)	195 (67.9%)
Hydrops fetalis observed before fetal therapy, n(%) ¹	186 (64.8%)
Bilateral pleural effusion, n(%)	193 (67.3%)
Polyhydroamnious, n(%)	126 (43.9%)
Fetal therapy	
No therapy, n(%)	121 (42.2%)
Thoracocentesis only, n(%)	95 (33.1%)
TAS, n(%)	71 (24.7%)

¹ Hydrops fetalis was observed before fetal therapy for cases receiving thoracocentesis or thoracoamniotic shunting

SD, standard deviation; TAS, thoracoamniotic shunting

Table 2. Pregnancy outcomes of isolated pleural effusion stratified by hydrops fetalis (n=287)

	Total (n=287)	No hydrops (n=101)	Hydrops (n=195)	p value ²
PIH, %(n)	2.8% (8)	1.1% (1)	3.6% (7)	0.44
Mirror syndrome, %(n)	4.9% (14)	0% (0)	7.2% (14)	0.006
Natural remission, %(n)	12.5% (36)	26.1% (24)	6.2% (12)	<0.001
Gestational age at natural remission, mean \pm SD ¹	28.7 \pm 7.2	28.7 \pm 7.8	28.7 \pm 6.2	0.99
pPROM, %(n)	15.3% (44)	12.0% (11)	16.9% (33)	0.28
Gestational age at delivery, mean \pm SD	34.3 \pm 4.0	37.2 \pm 3.1	32.9 \pm 3.5	<0.0001
Birth weight, mean \pm SD	2443 \pm 751	2732 \pm 585	2306 \pm 783	<0.0001
Male, %(n)	50.9% (146)	58.7% (54)	47.2% (92)	0.08
Delivery mode, %(n)				
Transvaginal delivery	38.0% (109)	55.4% (51)	29.7% (58)	
Planned cesarean section	14.3% (41)	16.3% (15)	13.3% (26)	<0.001
Emergency cesarean section	47.7% (137)	28.3% (26)	56.9% (111)	

¹ n=36

² Continuous variables were tested by student's t-test and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

³ Two cases were developed hydrops fetalis and maternal mirror syndrom after fetal therapy

PIH, pregnancy-induced hypertension; pPROM, preterm premature rupture of membrane

SD, standard deviation;

胎児水腫の有無で分けた妊娠・分娩アウトカムを **Table 2** に示す。母体合併症として、Mirror 症候群は 4.9% (14 例) に認められた。胸水の自然消失例は 12.5% (36 例) あり、胎児

水腫症例に比し、非胎児水腫症例で有意に高率に認められた（胎児水腫症例；26.1%、非胎児水腫症例；6.2%、 $p < 0.001$ ）。全体の平均分娩週数は 34.8 ± 3.6 週であったが、胎児水腫症例で有意に早期に分娩に至っていた（胎児水腫症例； 32.9 ± 3.5 週、非胎児水腫症例； 37.2 ± 3.1 週、 $p < 0.0001$ ）。分娩方法は胎児水腫症例で有意に予定または緊急帝王切開率となった症例が多く、胎児水腫症例において、緊急帝王切開となった症例は 56.9%（111 例）であった。

同様に胎児水腫の有無で分けた新生児・乳児期アウトカムおよび生存率を **Table 3** に示す。生存率は全体で 70.7%、胎児水腫合併例で有意に予後不良であった。全生存率は、胎児水腫非合併例では 95.2%であったのに対し、胎児水腫合併例では 56.8%と有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。新生児期においても、胎児水腫合併例で、より高率に生後胸水、腹水および皮下浮腫を認めた。呼吸管理についても、胎児水腫合併症例で、Nasal DPAP や IMV、HFO、一酸化窒素（NO）使用がより高率に行われて

Table 3. Perinatal and infantile outcomes of isolated pleural effusion (n=287)

	Total (n=287)	No hydrops (n=101)	Hydrops (n=195)	p value ³
Total survival, %(n)	70.7% (203)	95.2% (99)	56.8% (104)	<0.001
Fetal death, %(n)	9.8% (28)	1.1% (1)	13.9% (27)	0.001
Neonatal death, %(n)	16.0% (46)	1.1% (1)	23.1% (45)	<0.001
Infantile death, %(n)	3.5% (10)	0.0% (0)	5.1% (10)	0.03
Neonatal outcomes¹	(n=259)	(n=91)	(n=168)	
Pleural effusion at birth, %(n)	76.1% (197)	53.9% (49)	88.1% (148)	<0.001
Ascitis at birth, %(n)	29.7% (77)	2.2% (2)	44.6% (75)	<0.001
Skin edema, %(n)	47.9% (124)	4.4% (4)	71.4% (120)	<0.001
Mechanical ventilation, %(n)	68.0% (176)	36.3% (33)	85.1% (143)	<0.001
Nasal DPAP	13.1% (34)	5.5% (5)	17.3% (29)	0.007
IMV	45.2% (117)	26.4% (24)	55.4% (93)	<0.001
HFO	41.7% (108)	14.3% (13)	56.6% (95)	<0.001
Nitric oxide use	12.7% (33)	3.3% (3)	17.9% (30)	0.001
Infantile outcomes²	(n=213)	(n=90)	(n=123)	
Duration of mechanical ventilation, %(n)				
≤ 7 days	15.0% (32)	15.6% (14)	14.6% (18)	
8-28 days	22.1% (47)	12.2% (11)	29.3% (36)	<0.001
≥ 29 days	23.0% (49)	6.7% (6)	35.0% (43)	
HOT, %(n)	4.2% (9)	0.0% (0)	7.3% (9)	0.009

¹ Excluded fetal death cases

² Excluded fetal and neonatal death cases

³ Continuous variables were tested by student's t-test and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

nasal DPAP, nasal directional positive airway pressure; IMV, intermittent mandatory ventilation; HFO, high frequency oscillation; HOT, home oxygen therapy

いた。長期予後である在宅酸素療法に関しても、胎児水腫非合併例では1例も認めなかったのに対し、胎児水腫合併例では7.3% (9例)に認められ、統計学的有意差を認めた (p=0.009)。

胎児治療例、ただし治療例では治療前に胎児水腫を合併していた183例における、胎児治療別に見た母体背景、分娩、新生児期および乳児期アウトカムを **Table 4** に示す。

Table 4. Characteristics and delivery, neonatal and infantile outcomes of isolated pleural effusion stratified by fetal therapy among hydrops fetalis observed before fetal therapy (n=186)

	No therapy (n=67)	Thoracocentesis only (n=62)	TAS (n=57)	p value ³
Age, mean ± SD	30.3 ± 5.1	31.5 ± 5.0	32.4 ± 4.6	0.05
Nulliparous, %(n)	47.8% (32)	37.7% (23)	50.9% (29)	0.32
Gestational weeks at diagnosis, mean ± SD	27.7 ± 5.2	28.2 ± 4.9	25.9 ± 4.2	0.01
30 weeks ≤, %(n)	40.3% (27)	50.0% (31)	21.1% (12)	
26 weeks ≤ < 30 weeks, %(n)	31.3% (21)	22.6% (14)	36.8% (21)	0.03
< 26 weeks, %(n)	26.9% (18)	27.4% (17)	40.4% (23)	
Skin edema & ascitis	58.2% (39)	56.5% (35)	75.4 (43)	0.06
bilateral pleural effusion, %(n)	77.6% (52)	93.6% (58)	91.2% (52)	0.01
Polyhydramnios, %(n)	46.3% (31)	62.9% (39)	60.0% (34)	0.13
Natural remission, %(n)	17.9% (12)	—	—	—
pPROM, %(n)	6.0% (4)	14.5% (9)	33.3% (19)	<0.001
Gestational age at delivery, mean ± SD	32.7 ± 4.2	32.3 ± 3.5	33.8 ± 2.8	0.06
Birth weight, mean ± SD	2336 ± 887	2321 ± 834	2241 ± 631	0.79
Delivery mode, %(n)				
Transvaginal delivery	35.8% (24)	24.2% (15)	29.8% (17)	
Planned cesarean section	17.9% (12)	17.7% (11)	5.3% (3)	0.10
Emergency cesarean section	46.3% (31)	58.1% (36)	64.9% (37)	
Total survival, %(n)	59.7% (40)	50.0% (31)	63.2% (36)	0.32
Fetal death, %(n)	19.4% (13)	11.3% (7)	10.5% (6)	0.28
Neonatal death, %(n)	19.4% (13)	27.4% (17)	22.8% (13)	0.56
Infantile death, %(n)	1.5% (1)	11.3% (7)	3.5% (2)	0.05
Neonatal outcomes¹	(n=54)	(n=55)	(n=51)	
Pleural effusion at birth, %(n)	79.6% (43)	94.6% (52)	90.2% (46)	0.05
Ascitis at birth, %(n)	48.2% (26)	56.4% (31)	29.4% (15)	0.02
Skin edema, %(n)	66.7% (36)	85.5% (47)	56.9% (29)	0.005
Mechanical ventilation, %(n)	77.8% (42)	90.9% (50)	84.3% (43)	0.17
Nasal DPAP	14.8% (8)	14.6% (8)	25.5% (13)	0.25
IMV	44.4% (24)	58.2% (32)	58.8% (30)	0.2
HFO	44.4% (24)	76.4% (42)	47.1% (24)	0.001
NO	13.0% (7)	21.8% (12)	19.6% (10)	0.46
Infantile outcomes²	(n=41)	(n=38)	(n=38)	
Duration of mechanical ventilation, %(n)				
< 1 week	14.6% (6)	13.2% (5)	18.4% (7)	
8-28 days	34.2% (14)	28.9% (11)	18.4% (7)	0.25
more than 29 days	22.0% (9)	44.7% (17)	39.5% (15)	
HOT, n(%), %(n)	4.9% (2)	13.2% (5)	5.3% (2)	0.31

¹ Excluded fetal death cases

² Excluded fetal and neonatal death cases

³ Continuous variables were tested by ANOVA and dichotomous variables were tested by chi-square test or fisher's exact test.

TAS, thoracoamniotic shunting; pPROM, preterm premature rupture of membrane; nasal DPAP, nasal directional positive airway pressure; IMV, intermittent mandatory ventilation; HFO, high frequency oscillation; HOT, home oxygen therapy
SD, standard deviation;

無治療群に比べて、TAS 症例では、有意に診断時週数が早く、無治療群では 77.6%が両側性の胎児胸水であったのに対して、TAS および胎児胸腔穿刺術症例においてより高頻度に認められた(胸腔穿刺術群; 93.6%、TAS 群; 91.2%, $p=0.01$)。一方で、胸水の自然消失は、無治療群において 17.9%(12 例)に認められた。前期破水は TAS 症例で多く(33.3%、19 例)、胸腔穿刺術群では 14.5% (9 例)、無治療群では 6.0% (4 例)であり、3 群間で統計学的有意差を認めた($p<0.001$)。妊娠週数、出生体重および分娩方法は、3 群間で統計学的有意差は認められなかった。出生時の新生児アウトカムとして、胸水は無治療群で 79.6%に認められたのに対して、胸腔穿刺術群では 94.6%、TAS 群では 90.2%と高率に胸水の貯留を認めた($p=0.05$)。一方で、腹水や皮下浮腫の有無に関しては、無治療群の方が TAS 群よりも高頻度に認められ、腹水の貯留は無治療群で 48.2% (26 例)、TAS 群で 29.4% (15 例)、皮下浮腫は無治療群で 66.7% (36 例)、TAS 群で 56.9%(29 例)であり、いずれも 3 群間で有意差を認めた($p=0.02$, $p=0.005$)。人工呼吸管理については、いずれの人工呼吸

方法および NO 使用についても、胸腔穿刺術群で最も高く、特に HFO による人工呼吸管理については、胸腔穿刺術群が 76.4%、無治療群が 44.4%、TAS 群が 47.1%であり、3 群間で有意差を認めた($p=0.001$)。胎児死亡、新生児死亡、乳児死亡を含む全生存率は、無治療群では 59.7%であったのに対し、胸腔穿刺術群では 50.0%、TAS 群では 63.2%であったが、3 群間に有意差は認めなかった。

予後不良因子を抽出するため、胎児治療前の胎児水腫症例 186 例における死亡に対する各要因の相対リスク比(Relative Risk, RR)を **Table 5** に示す。有意差を認めたものは、診断時週数、腹水と皮下浮腫の合併例、そして両側胸水の有無であった。診断時週数は 30 週以降の症例と比較した場合 26 週~30 週の症例で RR は 2.1 (95%信頼区間, 1.3-3.5)、26 週未満に診断された症例は 2.7 (95%信頼区間, 1.7-4.4)であった。また、皮下浮腫または腹水どちらか一方の合併例に比べて、両者の合併例では RR が 2.0 (95%信頼区間, 1.3-3.1)、片側胸水に対して両側胸水では RR は 2.8 (95% CI, 1.1-6.9)であった。

Table 5. Crude relative risk for total death (n=186)

Factor	RR	95% CI	P value
Gestational age at diagnosis			
30≤ (n=70)	Reference		
26≤ - <30 (n=56)	2.1	1.3 to 3.5	0.004
< 26 weeks (n=58)	2.7	1.7 to 4.4	<0.001
Skin edema or ascitis only (n=69)			
Skin edema & ascitis (n=117)	2.0	1.3 to 3.1	0.002
Bilateral pleural efusion (Ref: unilateral)			
Hydramnious (Ref: no hydramnious)	2.8	1.1 to 6.9	0.03
	0.81	0.58 to 1.13	0.21

RR, relative risk; CI, confidence interval

Table 6. Crude and adjusted relative risk of fetal therapy for total death among hydrops cases (n=186).

Factor	Crude RR	95% CI	Adjusted RR ¹	95% CI
No therapy	Reference		Reference	
Thoracocentesis only	0.998	0.65 to 1.54	0.87	0.64 to 1.2
TAS	0.86	0.53 to 1.38	0.64	0.44 to 0.94

¹ Adjusted for gestational age at diagnosis, bilateral pleural effusion, ascitis and skin edema

RR, relative risk; CI, confidence interval, TAS, thoracoamniotic shunting

胎児水腫症例における胎児治療の有効性を検証するため、胎児治療前の胎児水腫合併例186例における全死亡に対する胎児治療のRRを算出した(**Table 6**)。無治療群に対して、胸腔穿刺術群のCrude RRは0.998(95%信頼区間, 0.65-1.54)であったのに対し、TASは0.86(0.53-1.36)であった。交絡因子と考えられた診断時週数、両側胸水の有無および腹水と皮下浮腫の合併の有無を調整した場合、Adjusted RRは胸腔穿刺術群では0.87(0.64-1.2)、TAS群では0.64(95% CI 0.44-0.94)と、TAS群で有意に死亡に対するリスクを低下させた。

D. 考察

1) 胎児胸水について

胎児胸水は原発性と続発性に分類され原発性胸水は乳糜胸ともいわれリンパ管の還流障害が原因とされている。続発性胸水にはダウン症候群や肺分画症など様々な原因がある。前年度は、一次調査の概要の報告を行った。本年度は、一次調査で同意の得られた施設に対し二次調査を行い、その結果、5年間の調査期間で、原発性胎児胸水287

例、ダウン症による胎児胸水91例、肺分画症による胎児胸水12例の臨床データを得た。

胎児胸水は出生前に診断が付きやすく、妊娠22週以降のほとんどの症例が周産期センターで管理されていると考えられる。周産期センターを対象とした調査で回収率も極めて高く、今回の調査は胎児胸水に対する全国実態調査として信頼のおけるデータである。5年間の調査期間で、287例の原発性胸水症例の詳細な妊娠・出生後情報を得たが、これだけの症例集積は世界的に見ても過去に無く、本研究により日本における原発性胎児胸水の実態が明らかになった。

2) 胎児水腫の合併

原発性胸水に関して検討を行った結果、原発性胸水の67.9%を占める胎児水腫合併例において、有意に予後が悪い事がわかった(**Table 3**)。一方で、胎児水腫非合併例は、全生存率が95.2%と非常に良好であることがわかり、今後、胎児治療の適応を考慮する上で、胎児水腫合併の有無が重要な指標であると考えられた。また、胎児水腫症例における予後因子の抽出をした結果、診断時週数、両側胸水の有無、皮下浮腫および

腹水合併の有無が有意に予後に寄与していることがわかった。胎児水腫と共に、診断時妊娠週数が早く、両側性の胸水や、皮下浮腫と腹水両者を合併していた場合、重症例である可能性が高いため、集学的な周産期管理が必要であると考えられた。

3) 胎児治療

胎児水腫症例に限ったサブグループ解析の結果、胎児治療であるTASで非治療群と比較し、有意に死亡リスクを低下させるという結果であり(RR 0.64, 95% 信頼区間、0.44-0.94) (Table 6)、TASが有効である可能性が示唆された。すなわち重症例である胎児水腫合併例における胎児胸腔-羊水腔シャント術の有効性が示唆された。

しかし、観察研究である本研究において、様々な要因が胎児治療の選択に関連していると推測され、本検討の結果だけで胎児治療の有効性の結論づけることはできない。今後は、さらなる有効性の検証のため、多施設でのランダム化比較試験を検討する必要がある。

E. 結論

胎児診断された胎児胸水の全国実態調査を実施し、287例の胎児原発性胸水の症例集積を得た。非胎児水腫症例では95%以上が生存し、予後良好であったのに対し、胎児水腫症例は56.8%と予後不良であった。胎児胸腔-羊水腔シャント術は、胎児水腫合併症例において、予後を改善する可能性があると考えられた。今後さらなる有効性の検証のための多施設ランダム化比較試験の検討が必要である。

F. 研究発表

1. 学会発表

高橋雄一郎, 川緒市郎, 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

G. 知的財産の出願・登録状況

なし

胎児胸水に関する全国実態調査サマリー

一次調査

日本周産期・新生児医学界の母体・胎児研修施設の期間施設
169 施設に対して問い合わせた。

一次調査受領状況

	施設数	回答率
返信数	144	85.2%
返信数+電話で対象症例 0 と回答した施設	151	89.3%

一次調査にて返信のあった施設（151 施設）のうち、対象症例有無の内訳

	施設数
対象症例があった	113
なかった	38

一次調査対象症例「あった」と回答した施設の疾患内訳

疾患名	原発性胸水	ダウン症による 続発性胸水	肺分画症による 続発性胸水	計
疾患別合計	412	106	21	539

二次調査

一次調査にて「対象症例あり」、「二次調査への協力可」と回答のあった 108 施設に対し調査した。

二次調査受領状況

送付施設数	受領施設数	受領率
108	91	84.3%

疾患別集計表

調査票①-1 出生前の情報で「原発性胸水」と選択されている症例から、調査票②出生前出生後「染色体異常の詳細」、調査票③-1 出生時「他の合併奇形」の記載内容より「ダウン症と判断した症例」、「原発性胸水で奇形ありの症例」、を研究班が分類した。

疾患名	1 原発性 胸水	2 ダウン症による 続発性胸水	3 肺分画症による 続発性胸水	4 原発性胸水 でダウン症と 判断した	5 原発性胸水 で奇形あり の症例	合計
疾患別合計	287	77	12	14	51	441

文責：JCRAC データセンター
山原有子

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：2013 年 5 月 25 日（土） 12:00～16:00

場 所：リーガロイヤルホテル NCB3 階 桐の間

内 容：胎児胸水の全国調査と本年度の研究計画

出席者：（敬称略）

国立成育医療研究センター	左合 治彦、和田 誠司、梅原 永能、吉田 彩
大阪府立母子保健総合医療センター	石井 桂介、笹原 淳
長良医療センター	高橋 雄一郎
国立国際医療センター	笹井 真里
東京慈恵会医科大学	種元 智洋、佐藤 陽一
神奈川県立こども病院	神保 覚子
兵庫県立こども病院	喜吉 賢二
聖隷浜松病院	村越 毅
杏林病院	谷垣 真治
昭和大学病院	市塚 清健
宮城県立こども病院	小澤 克典

一次調査：日本周産期・新生児医学会の母体・胎児研修施設の基幹施設に対し、全症例数
出生前診断された胎児胸水について胎児治療が実施された症例数、予後に関する
調査を実施した。

一次調査は返答率 89%となった為、追跡調査は行わない。

二次調査：一次調査で同意の得られた施設を対象に、症例ごとに二次調査票を用いて 5 年
間に後ろ向き観察研究を実施する。

二次調査は現在のところ受領率 69.4%、早々に追跡調査を実施し、6 月一杯で
終了予定。

評価項目：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 について検討する。

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、重症度別治療指針
を作成する。

論文発表の予定案：

- ①全体の疫学を中心としたもの（成育医療研究センター）
- ②乳び胸（長良医療センター高橋先生）
- ③ダウン症（九州大学湯本先生 or 大阪府立母子保健総合医療センター石井先生）

④肺分画症（成育医療研究センター）

今後のスケジュール

6 月中に現在までのデータから論文の概要となる figure を検討する。

7 月中にデータクリーニングを行い、データ完成する。

次回の会議は 7 月 26 日（金）14 時頃より成育医療研究センターで行う。

文責：和田誠司

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：平成 25 年 7 月 26 日（金）15：00～17：30

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 2 階 22 会議室

参加者：（敬称略）

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、左勝則、石田美由紀、清宮真理

大阪府立母子保健総合医療センター 石井桂介、笹原淳

九州大学総合周産期母子医療センター 湯元康夫

国立国際医療研究センター 笹井真里、山原有子

計 10 名

【議 題】

1. 二次調査の結果について

- ・二次調査の回収率は 60%弱程度
- ・調査票の回収は本日を持って締め切りとする
- ・今後はデータクリーニングを行い、最終的なデータを次回(9/13)の会議までに確定する

2. 原発性胸水の定義について

- ・原発性胸水の症例には形態異常は含むべきでないが、21 トリソミーとして集めた症例には形態異常症例も含んでいる。バイアスを避けるため、原発性胸水の検討では、妊娠中および出生後の染色体検査で判明した 21 トリソミーの症例はすべて除外することとなった
- ・今回の検討において、原発性胎児胸水は染色体異常を除き、明らかな形態異常を除いた胎児胸水症例とし、乳び胸水に関しては定義に含めないこととした

3. データの入力に関して

- ・死産の場合 Apgar Score は「未入力」で統一した
- ・出生後の腹水の欠損値 26 件に関しても「なし」で統一した
- ・その他の欠損値に関しても、欠損値を判断するためのヒントとなる項目を含むリストを作成し、8 月 16 日に成育で会議を開き決定する。リストの作成は臨床研究センターと成育の間でメールにて連絡し作成する

4. 今後の分担

原発性胸水：和田先生

ダウン症による続発性胸水：湯元先生

肺分画症による続発性胸水：石井先生

- ・解析に関して不明な点は適宜左が担当する
- ・シャントの成績に関しては、それぞれの検討で個別に行うこととする

- ・肺分画症に関しては、追加調査を行う

5. 今後のスケジュール

- ・データクリーニングのための打ち合わせ：8月16日(金)16時～成育にて
- ・次回班会議：9月13日15時～成育にて
- ・次回の班会議までに論文の骨子となる **Figure** の作成や **Intro, Method** について書き始め
できれば12月までに論文作成を完了させ投稿を目指す
- ・解析が間に合えば来年の日産婦(締め切り9月末)で研究結果を報告する

文責：左 勝則

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金臼井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：平成 25 年 8 月 16 日（金）16：00～19：00

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 3 階 医局内会議室 B

参加者：（敬称略）

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、左勝則

国立国際医療研究センター 笹井真里、山原有子

計 5 名

【議 題】

6. 二次調査データクリーニングについて

- ・ 事前に作成した原発性胸水症例のリストから、染色体異常および Major anomaly 症例を除外し、最終的な原発性胸水、ダウン症、肺分画症症例を確定した
- ・ 原発性胸水症例で、今回新たにダウン症、合併奇形症例と分類された症例は新たなフラグをリストに立て追跡できる様にした
- ・ 染色体検査結果に「47XY」と記載された 2 症例については、回答先に再度問い合わせ確認することとした
- ・ 未入力、不明と記載された項目についてリストを閲覧、討議し、最終的なデータを確定した

7. 今後のスケジュール

- ・ 今回のデータクリーニングをもとに最終的なデータセットを作成する
- ・ 8 月中旬にデータを仮固定、8 月末にデータ発送を目指す
- ・ 次回班会議：9 月 13 日 15 時～成育にて

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金臼井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：平成 25 年 9 月 13 日(金) 15:00~17:00

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 1 階 13 会議室

参加者：(敬称略)

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、左勝則、石田美由紀、清宮真理

大阪府立母子保健総合医療センター 石井桂介、笹原淳

九州大学総合周産期母子医療センター 湯元康夫

国立国際医療研究センター 笹井真里、山原有子

長良医療センター

高橋雄一郎

計 11 名

【議 題】

8. データクリーニング後の二次調査解析結果について

- ・ データクリーニング後の、最終的な症例数を確認した(原発性胸水 287 例、21 トリソミー 91 例、肺分画症 13 例)。
- ・ データクリーニング後の二次調査データベースを用いて、原発性胸水、21 トリソミーによる胎児胸水における背景因子・転帰の Table を供覧し、論文作成のための今後の解析の方向性について検討した。
- ・ 原発性胸水では、胎児治療で分けたものから、さらに胎児水腫あり/なしで分け、Table の作成を進めることとなった。
- ・ 21 トリソミーに関しても同様に、胎児治療のあり/なしと共に、胎児水腫の有無で分けた table を作成し、予後不良のリスク因子を抽出していくこととなった。
- ・ 肺分画症による胎児胸水 13 例に関しては、追加調査のための質問票の内容を確認し、質問事項を確定した。今後は、石井医師が症例を提出した病院に電話連絡した後に、データセンターを通じて質問票の発送を行うこととなった。追加調査票の回収の締め切りは 10 月 10 日とした。

9. 今後のスケジュール

- ・ ダウン症と原発性胸水で各 2 題、来年の日産婦に演題を提出する
- ・ 今回の検討を元に、解析を継続し、次回班会議までに Figure と Table を完成させる
- ・ 次回班会議：10 月 25 日 17 時～成育にて

文責：左 勝則

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究打合せ議事録

日 時：平成 25 年 10 月 15 日（火） 16：30～19：30

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 1 階 13 会議室

参加者：（敬称略）

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、清宮真理

国立国際医療研究センター 田中康博、山原有子、新保卓郎

計 6 名

【議 題】

1. 納品済みデータセットの修正について

前任者の退職に伴い、業務を引き継いだデータマネージャが二次調査票（紙の原資料）と納品した最終データセットを再度突合したところ、何件か不整合が見つかった。

原 因：調査票は OCR で読み込み、データマネジャー1名がチェックを行っているが、今回、OCR の読み込みエラーとデータマネジャーの見落としが重なり起こったものと思われる。

検 証：全症例（442 例）について見直しを行った。（複数名で確認を行った）

正誤一覧に沿って、データの不整合について確認した。

→ 左先生が解析中のデータが変わってくる。

→ 抄録に影響はない。

結 果：大きく変わるデータは「経産か初産」、「人工呼吸の有無」。分類する疾患の数は変わらない。古いデータセットのファイルに修正箇所を黄色で網掛けし、再提出してもらう。

2. 調査票についての確認

➤ データセンターより、二次調査票の記載内容について確認があった。それぞれの症例について確認し、回答した。

➤ 二次調査票の「出生時のコメント」欄については、まだ再確認作業ができていないとのこと。（数字データの修正後、作業にとりかかる）

3. 今後のスケジュール

➤ 修正後のデータセット（修正箇所は黄色で網掛け）については、今週中に提出してもらう。（左合 Dr、和田 Dr、左 Dr、湯元 Dr、石井 Dr、高橋 Dr へファイルを送る）

➤ 「出生時のコメント」欄については、11 月末までに確認作業を行い、データを提出してもらう。

次回班会議：10 月 25 日（金）17 時～成育にて

文責：清宮真理

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金白井班
胎児胸水班 研究会議議事録

日 時：平成 25 年 10 月 25 日(金) 17:15～21:00

会 場：国立成育医療研究センター管理棟 1 階 13 会議室

参加者：(敬称略)

国立成育医療研究センター 左合治彦、和田誠司、左 勝則、石田美由紀、清宮真理

大阪府立母子保健総合医療センター 石井桂介、笹原 淳

九州大学総合周産期母子医療センター 湯元康夫

国立病院機構長良医療センター 高橋雄一郎

国立国際医療研究センター 山原有子

日本臨床研究支援ユニット 栗原雅明

計 11 名

【議 題】

10. 解析用データセットの修正について

- ・ JCRAC データセンター山原氏より、解析用データセットの修正について報告を受けた。

11. 原発性胸水の解析結果について

- ・ 修正後のデータセットで解析した Table を供覧し、今後の解析・論文化について検討した。
- ・ 今回の解析から、胎児治療を施行していない胎児水腫症例において、生存率が非常に良いことがわかった(59.4%)。
- ・ シヤント術を施行した胎児水腫症例においても同程度の生存率であったが(66.7%)、シヤント術を施行した症例は、重症例が多く、論文化にむけて、上記結果を正確に伝える必要がある。
- ・ 引き続き解析を行い、シヤント術の適応症例の模索を行う。

12. ダウン症による胎児胸水症例の解析結果について

- ・ 修正後のデータセットで解析した Table を供覧し、今後の解析・論文化について検討した。
- ・ Table は、胎児治療ではわけずに、胎児水腫の有無でわけたものを作成する。
- ・ 今後は、死亡のリスク因子の抽出を単変量解析で行う。

13. 肺分画症による胎児胸水症例に対する追加調査について

- ・ 追加調査の現段階での結果を確認した。
- ・ 対象となった 13 例の内、12 例の回収ができており、その内 3 例は胎児期の診断が、CCAM 等他の疾患と回答されていた。
- ・ 質問紙の回収が完了した上で、論文化するかどうかを検討することとした。

14. 今後のスケジュール

資料 5-2

- ・ 11月1日(金)の臼井班全体班会議にて、本日の結果を報告する。
- ・ 解析用データセットの修正について、原発性胸水、ダウン症、肺分画症それぞれについて、班会議に向けて、コメント付きの Table を作成する。

文責：左 勝則