

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 左合 治彦

平成27（2015）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

A) 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に関する研究	
池田 智明, 前野 泰樹, 左合 治彦	17

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	
池田 智明, 前野 泰樹	69

C) 胎児頻脈性不整脈の臨床試験管理	
濱崎 俊光	92

2. 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

A) 胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究 (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)	
北島 博之	97

B) 児の予後評価 ―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―	
伊藤 裕司	119

3. 胎児における臨床試験推進に関する研究

A) 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, 左合 治彦	131

B) 胎児輸血の実態と成績に関する研究	
室月 淳, 左合 治彦	136

C) 胎児治療のホームページに関する研究	
遠藤 誠之, 和田 誠司	141

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	149
---------------------	-----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	153
-----------------	-----

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するとともに、データマネジメントについて検討を行った。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、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の完了）、胎児輸血の本邦での実態と成績に関する研究、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4年目に入り、症例登録数は35例となった。35例中30例(85%)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。安全性の検討から母体・胎児の有害事象が当初の認識よりも頻度が高いことが判明し、重篤な有害事象発症時における対応を強化した。またデータマネジメント業務の効率化のために標準的な手順書を作成した。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実装するための種々の準備を行い、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実装した。3) 胎児における臨床試験推進に関する研究：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10例登録し、試験は終了し、安全に施行できることが示された。胎児輸血の実態を調査し、年間約20件施行されていることが判明した。胎児治療のホームページは、内容を刷新してよりわかりやすくするとともに、症例登録ができるシステムを導入した。

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4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構築中である。胎鏡下レーザー手術の適応拡大の臨床試験、胎児輸血の実態調査、ホームページの充実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

濱崎 俊光

国立循環器病研究センター

先進医療・治験推進部 DM／統計室長

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

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、胎盤を経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B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。

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。

平成22年10月～平成27年2月までに安全性評価委員会で審議された32例を対象として、母体・胎児・新生児への副作用を集計・

解析した。

C. 胎児頻脈性不整脈の臨床試験管理

データマネジメント業務を検討し、標準的プロセスを確立した。

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

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実装する準備を行った。

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. 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を継続し、終了した。

B. 胎児輸血の本邦での実態と成績に関する研究

本邦の周産期母子医療センターを対象として、2010年1月から2014年までの期間における胎児輸血の実態を後方視的に検討した。

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 27 年 1 月末まで）の症例登録状況は、本年 4 月以降は 10 ヶ月間で 12 例と登録が増加している。現在累積 35 症例が登録された。当初の研究計画の目標症例数をまだ下回っているが 76%の達成率であり、一昨年度の 50%、昨年度の 66%を上回り目標に近づいてきている。

35 例中 18 例が心房粗動で、17 例が上室性頻拍（そのうち 13 例が short VA、4 例が long VA）であった。使用薬剤としては、19 例がジゴキシン単剤、3 例がソタロール単剤、11 例がジゴキシンとソタロールの併用で、そのうち 2 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。30 例（85%）において胎児期に頻脈性不整脈が消失しており、そのうち約 2/3 が first line で奏効している。

登録期間を延長することで当初の目標である 50 例に到達可能と考えられたため、症例登録期間を平成 27 年 12 月まで延長した。それに伴い、研究期間を平成 31 年 3 月（出生後 3 歳までのフォローアップ期間を含む）まで延長した。

平成 27 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、9 施設で高度先進医療の承認が得られている状況となった。

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 5 回開催して 11 症例に関する検討を行った。プロトコールに準拠した経胎盤治療が実施されており、安全性評価の観点から試験の継続は問題ないと判断された。

平成 22 年 10 月～平成 27 年 2 月までに安全性評価委員会で審議された 32 例を対象として、母体・胎児・新生児への副作用を集計した。母体の副作用は 24 例 (75%) で認め、嘔気・嘔吐の消化器症状が 16 例 (50%) と最も多く、軽度の徐脈 7 例 (22%)、I 度房室ブロック 2 例 (6%)、II 度房室ブロック 8 例 (25%) であった。ジゴキシン単剤と比べ、ソタロールを併用した場合において、いずれの副作用も 2 倍の出現頻度であった。胎児の副作用は 5 例 (16%) で認め、軽度の徐脈が 4 例 (13%) と最も多かった。

C. 胎児治療のホームページに関する研究

臨床研究(試験)のデータマネジメントの支援業務および関連する活動のフロー図を作成し、具体的にどのような支援が必要かを同定するためにデータマネジメント要件チェックリストを作成した。

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するために、「ポケットカルテ」(<http://pocketkarte.net/>) を利用したコールセンター・ポケットカルテのシステムの確立を試みた。大阪府立母子保健総合医療センターに於いて実装するための準備を行っ

た。全く新しいシステムであり、かつ個人情報保護の観点から種々の問題が倫理委員会で指摘され、問題解決すべく対応を行った。

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ける発達評価外来の調査を行った。

343 名の内訳は、早産低出生体重児が 132 名で 47% を占め、次いで、双胎間輸血症候群 (TTTS) の児が 77 名 (23%)、小児外科疾患の児が 28 名 (9%)、と続いた。胎児治療を受けた児は、TTTS 77 名、胎児不整脈 6 名、胎児羊水不均衡 (TAFD) 4 名、胎児無心体双胎 (TRAP) 2 名、胎児 Rh 不適合 1 名の合計 90 名 (26%) に及んだ。

新版 K 式乳幼児発達検査の結果は、TTTS の児と極低出生体重児を比較すると、「姿勢・運動」領域に関しては、TTTS 児の群が、やや極低出生体重児の群を上回っていたが、「認知・適応」領域と「言語・社会性」領域に関しては、TTTS 児の群と早産低出生体重児群とはほとんど差を認めなかった。全領域に関しても、両群間の差は認めず、両群とも、満足できる範囲にあった。胎児不整脈の群は、極低出生体重児や TTTS 児の群に比して、「認知・適応」領域、「言語・社会性」領域がいずれも低く、「全領域」も低値であった。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

A. 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早期安全性試験は、10 例登録され、試験は完了した。全例手術は実施可能で有り、母体の重篤な有害事象は無かった。生後 28 日時点では、発育不全児 3 児

および大きい児10児が生存しており、いずれも神経学的異常は無かった。

B. 胎児輸血の本邦での実態と成績に関する研究

胎児輸血は2010年から2014年の5年間で64症例に対し97回施行された。胎児貧血の原因疾患として一絨毛膜二羊膜双胎28例(43.8%)、血液型不適合15例(23.4%)、パルボB19ウイルス感染症10例(15.6%)が多かった。胎児輸血における有害事象として、切迫流産(40.2%)、流産(23.7%)、胎児徐脈(10.3%)、臍帯からの一時的な出血(38.1%)を認めたが、胎児輸血による直接的な胎児/新生児死亡例はなく、生後28日の児生存は87.7%であった。

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の改良を行った。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、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」に関しては充実をはかった。また実施施設から症例登録ができ、日本全体の施行例数が遂時にわかるシステムを構築した。

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4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。

症例の登録は平成22年10月から開始し平成26年1月までに35例であり、当初の研究

計画での目標症例数はまだ下回っているが、平成26年度単年では10ヶ月間で12例と、昨年度よりさらに症例登録のペースが伸びてきている。これは、一昨年度より継続している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ためと考えられる。当初の目標である50例に到達可能と考えられたため、症例登録期間を平成27年12月まで延長して、引き続き症例集積に努めていく予定である。

35例中30例は胎児期に頻脈が消失し、治療効果が認められた。

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1施設の増加に留まっている。施設基準を満たすのが難しいことによるため、施設基準の緩和が妥当で可能かを協議している。

症例集積の増加に伴って、平成26年度は外部組織による安全性評価委員会が過去最多の5回開催され、計11症例について検討が行なわれた。審議の結果、プロトコル違反等の母体・胎児ともに安全性に関わる問題は認められないため、臨床試験の継続が認められた。

安全性評価委員会において前向きに症例を審議していく中で、胎児不整脈治療に伴う母体・胎児の有害事象が当初の認識よりも頻度が高いことが判明してきた。研究協力施設で情報を共有するとともに、周産期関連学会で報告していくことで全国に注意喚起を促していく予定である。

2) 胎児治療を受けた児の予後評価体制に関する研究

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の実装を試みた。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思わ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。しかし、個人情報の観点からの問題点も指摘された。

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。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。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。

本年度の検討では、周産期関連患者で発達評価を受けている児の約半数は早産低出生体重児であり、約1/4はTTTSの児であった。また、従来のNICUフォローアップ外来では把握できていなかった外科疾患や先天感染、先天性心疾患の児が、発達評価外来を受診し発達検査を受ける児が増加してきている。

3) 胎児における臨床試験推進に関する研究

胎児鏡下レーザー手術の適応拡大としての「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」は無事完了した。全例治療は完遂され、治療に関連する母体の重篤な有害事象は無く、治療の実行可能性が確認された。今後は臨床に応用する予定である。

本邦における胎児輸血の実態が初めて明らかになった。すなわち5年間に64症例、

のべ97回の胎児輸血が全国の18施設において実施されていた。年間約20件行われており、胎児輸血による有害事象や新生児予後の実態が明らかになった。

胎児治療のホームページを更新し、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。日本の胎児治療の現状を海外へ発信する手段として、ホームページは有用である。症例登録用ページは、日本の胎児治療の現状把握に役立つことが期待される。

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4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。35例中30例に治療効果を認め、治療効果は期待できた。しかし、母体・胎児の有害事象が当初の認識よりも頻度が高いことが判明した。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。

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の実装を試みたが多くの問題があることも判明した。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モデルの仕組みと内容が確立されつつある。これらのモデルを発展させることが今後の課題である。

古くから多施設で行われているが、調査が行われなかった胎児輸血の実態が初めて明らかになった。胎児鏡下レーザー手術の適応拡大の早期安全性試験が完了し、臨床応用の段階に入った。胎児治療に関する成果が得られるとともに、日本胎児治療グループのホームページを海外にも発信し、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母体の副作用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り、注意を喚起した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kurosawa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M: Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2 imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. *Am J Med Genet A*. 2014; 164(1):264-6.
- 2) Takahashi H, Hisano M, Sago H, Murashima A, Yamaguchi K.: Hypoproteinemia in the second trimester among patients with preeclampsia prior to the onset of clinical symptoms. *Hypertens Pregnancy*. 2014; 33(1):55-60.
- 3) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H; Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health.: Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health*. 2014;14(1):25.
- 4) Watanabe N, Yamaguchi K, Motomura K, Hisano M, Sago H, Murashima A.: Combination therapy with anticoagulants, corticosteroids and intravenous immunoglobulin for women with severe obstetric antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(2):299-300.
- 5) Taniguchi K, Watanabe N, Sato A, Jwa SC, Suzuki T, Yamanobe Y, Sago H, Kozuka K.: Changes in cytomegalovirus seroprevalence in pregnant Japanese women-A 10-year single center study. *J Clin Virol*. 2014;59(3):192-4.
- 6) Watanabe N, Fujiwara T, Suzuki T, Jwa SC, Taniguchi K, Yamanobe Y, Kozuka K, Sago H.: Is in vitro fertilization associated with preeclampsia? A propensity score matched study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014; 14(1):69.
- 7) Ishii K, Nakata M, Wada S, Hayashi S, Murakoshi T, Sago H: Perinatal outcome after laser surgery for triplet gestations with feto-fetal transfusion syndrome. *Prenat Diagn*. 2014;34(8):734-8.
- 8) Inoue T, Ito Y, Nakamura T, Matsuoka K, Sago H.: A catecholamine-secreting neuroblastoma leading to hydrops fetalis. *J Perinatol*. 2014;34(5):405-7.

- 9) Migita O, Maehara K, Kamura H, Miyakoshi K, Tanaka M, Morokuma S, Fukushima K, Shimamoto T, Saito S, Sago H, Nishihama K, Abe K, Nakabayashi K, Umezawa A, Okamura K, Hata K.: Compilation of copy number variants identified in phenotypically normal and parous Japanese women. *J Hum Genet.* 2014 ;59(6):326-31.
- 10) Migita M, Watanabe T, Sato K, Ohno M, Takahashi M, Takezoe T, Shimizu T, Yoshida A, Fujinaga H, Ito Y, Sugibayashi R, Sumie M, Wada S, Sago H, Fuchimoto Y, Kanamori Y.: Double duodenal atresia noticed as an intraabdominal cyst in the fetus. *J Ped Surg Case Report* 2. 2014; 200-202.
- 11) Matsuki Y, Atsumi T, Yamaguchi K, Hisano M, Arata N, Oku K, Watanabe N, Sago H, Takasaki Y, Murashima A.: Clinical features and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome patients with history of severe pregnancy complications. *Mod Rheumatol.* 2014 ;22:1-4.
- 12) Ishihara K, Kanai S, Sago H, Yamakawa K, Akiba S. Comparative proteomic profiling reveals aberrant cell proliferation in the brain of embryonic TslCje, a mouse model of Down syndrome. *Neuroscience.* 2014; 28;281C:1-15.
- 13) Horimukai K, Morita K, Narita M, Kondo M, Kitazawa H, Nozaki M, Shigematsu Y, Yoshida K, Niizeki H, Motomura K, Sago H, Takimoto T, Inoue E, Kamemura N, Kido H, Hisatsune J, Sugai M, Murota H, Katayama I, Sasaki T, Amagai M, Morita H, Matsuda A, Matsumoto K, Saito H, Ohya Y. : Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 ;134(4):824-830.e6.
- 14) Sago H, Sekizawa A; Japan NIPT consortium.: Nationwide demonstration project of next-generation sequencing of cell-free DNA in maternal plasma in Japan: one-year experience. *Prenat Diagn.* 2014 Nov 19. doi: 10.1002/pd.4539. [Epub ahead of print]
- 15) Kamei K, Yamaguchi K, Sato M, Ogura M, Ito S, Okada T, Wada S, Sago H.: Successful treatment of severe rhesus D-incompatible pregnancy with repeated double-filtration plasmapheresis. *J Clin Apher.* 2014 Nov 21. doi: 10.1002/jca.21372. [Epub ahead of print]
- 16) Wada Y, Nakamura T, Kaneshige M, Takahashi S, Fujinaga H, Tsukamoto K, Ito Y, Sago H. Evaluation of two glucose meters and interference corrections for screening neonatal hypoglycemia. *Pediatr Int.* 2014 Dec 1. doi: 10.1111/ped.12543. [Epub ahead of print]
- 17) Hama I, Takahashi S, Nakamura T, Ito Y, Kawasaki K, Sago H.: Risk of RS virus infection in infants with congenital cystic lung disease. *Pediatr Int.* 2014 Dec 2. doi: 10.1111/ped.12544. [Epub ahead of print]
- 18) Sekiguchi M, Hasegawa Y, Kinomoto S, Sago H.: Clinical manifestation of a calyceal diverticular abscess in a pregnant woman. *Case Rep Obstet Gynecol.*

- 2014;2014:975071. doi: 10.1155/2014/975071. Epub 2014 Nov 30.
- 19) Kaneshige T, Arata N, Harada S, Ohashi T, Sato S, Umehara N, Saito T, Saito H, Murashima A, Sago H. Changes in serum iodine concentration, urinary iodine excretion and thyroid function after hysterosalpingography using an oil-soluble iodinated contrast medium (lipiodol). *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E469-72
 - 20) Ihara N, Umezawa A, Onami N, Tsumura H, Inoue E, Hayashi S, Sago H, Mizutani S.: "Partial rescue of Mucopolysaccharidosis Type VII mice with a lifelong engraftment of allogeneic stem cells in utero" *Congenit Anom (Kyoto)*. 2015;55(1):55-64
 - 21) Nishiyama M, Yan J, Yotsumoto J, Sawai H, Sekizawa A, Kamei Y, Sago H. Chromosome abnormalities diagnosed in utero: a Japanese study of 28 983 amniotic fluid specimens collected before 22 weeks gestations. *J Hum Genet*. 2015 Jan 8. doi: 10.1038/jhg.2014.116. [Epub ahead of print]
 - 22) Taniguchi K, Sumie M, Sugibayashi R, Wada S, Matsuoka K, Sago H.: Twin Anemia-Polycythemia Sequence after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome and Maternal Morbidity. *Fetal Diagn Ther*. 2015 Jan 21. [Epub ahead of print]
 - 23) Takeda S, Hisano M, Komano J, Yamamoto H, Sago H, Yamaguchi K.: Influenza vaccination during pregnancy and its usefulness to mothers and their young infants. *J Infect Chemother*. 2015 Feb 7. pii: S1341-321X(15)00036-7. doi: 10.1016/j.jiac.2015.01.015. [Epub ahead of print]
 - 24) 兼重照未, 荒田尚子, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 梅原永能, 三戸麻子, 佐藤志織, 原田正平, 村島温子, 左合治彦 : 油性ヨウ素含有造影剤を用いた子宮卵管造影検査後の双胎妊娠において、一児にのみ胎児甲状腺腫を認めた一例 (簡潔表題: HSG 後、一児にのみ胎児甲状腺腫を認めた双胎例). *日本甲状腺学会雑誌* 2014;5(1):41-4.
 - 25) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村昇, 安河内聰, 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, 西村邦宏, 上田恵子, 桂木真司, 池田智明: 治療困難症例から学ぶ 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. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2014;50(1):136-8.
 - 26) 田沼有希子, 青木宏明, 杉林里佳, 鈴木朋, 久保隆彦, 左合治彦: 早期既往妊婦における早産再発率についての検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2014;50(1):180-4.
 - 27) 高橋健, 佐々木愛子, 松岡健太郎, 久保隆彦, 左合治彦: 慢性早剥羊水過少症候群を合併し子宮摘出術後病理検査にて子宮頸管峡部妊娠と判明した 1 例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2014;50(1):356-61.

- 28) 関口将軌, 渡邊典芳, 谷口公介, 芝田恵, 吉田彩, 太崎友紀子, 岡田朋美, 左合治彦: 前置胎盤症例における前置胎盤の程度および子宮頸管長と出血リスクの検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2014; 50(3):935-9.
- 29) 左合治彦: 胎児鏡下手術. 産婦人科の実際 2014;63(1):71-6.
- 30) 左合治彦: 無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT). 医学のあゆみ 2014;249(5):465-6.
- 31) 住江正大, 杉林里佳, 和田誠司, 左合治彦: 胎児・新生児の出血・輸血対策 胎児貧血の評価と胎児輸血. 周産期医学 2014;44(5):673-5.
- 32) 左合治彦: 母体血胎児染色体検査と遺伝カウンセリング. 遺伝子医学 MOOK 別冊 2014;166-72.
- 33) 和田誠司, 杉林里佳, 住江正大, 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. 産婦人科の実際 2014;63(5):621-7.
- 34) 井原規公, 梅澤明弘, 左合治彦: 子宮内幹細胞治療の現状と未来. 産婦人科の実際 2014;63(5):649-55.
- 35) 左合治彦: 成育医療をめぐる課題—わが国における子育て支援 胎児治療について. 日本医師会雑誌 2014;143(3):581-3.
- 36) 左合治彦: いまさら聞けない「遺伝医学」 母体血胎児染色体検査と遺伝カウンセリング. 遺伝子医学 MOOK 2014;166-72.
- 37) 和田誠司, 杉林里佳, 小澤克典, 左合治彦: 産科手術はどう変わったか? 胎児治療に用いられる機材について. 産婦人科の実際 2014;63(6):761-6.
- 38) 左合治彦: 産科領域手術の進歩／胎児手術 内視鏡下胎児手術. 産婦人科手術 2014;25:91-5.
- 39) 左合治彦: 胎児治療. 日本産科婦人科学会雑誌 2014;66(8):2012-8.
- 40) 左合治彦: 出生前診断の方法とその変遷. 日本医師会雑誌 2014;143(6):1141-4.
- 41) 左合治彦, 北川道弘, 四元淳子, 関沢明彦: 出生前診断 NIPT コンソーシアムにおける臨床研究の成果. 産婦人科の実際 2014;63(9):1195-200.
- 42) 左合治彦:【神経症候群(第2版)-その他の神経疾患を含めて-】 周産期障害 双胎間輸血症候群. 日本臨床別冊神経症候群 V 2014;90-93
- 43) 左合治彦: 出生前診断. 最新の疾患別治療マニュアル 2014;np9-np10
- 44) 左合治彦: 胎児治療の今後. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2014;50(4):1175-1177
- 45) 関沢明彦, 左合治彦: 無侵襲的出生前遺伝学的検査の現状と今後. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2015;50(4):1202-1207

2. 学会発表

- 1) Sago H: Comparison of the prognostic values of the lung volume and intrathoracic herniated liver volume for fetuses with congenital liver-up diaphragmatic hernia. 13th World Congress in Fetal Medicine, Nice, 2014.Jun 29-Jul 3.
- 2) Seung Chik Jwa, Takeo Fujiwara, Yuji

Yamanobe, Kazuo Kozuka, Haruhiko Sago: Changes in maternal hemoglobin level during pregnancy and birth outcomes. The 46th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy. 2014.Sep 18-20.

- 3) 右田王介, 前原佳代子, 嶋本富博, 諸隈誠一, 福嶋恒太郎, 和氣徳夫, 宮越敬, 田中守, 齋藤滋, 左合治彦, 秦健一郎: 日本人正常分娩妊婦集団の遺伝的特徴～標準データとしての有用性と注意点～. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.18
- 4) 杉林里佳, 太崎友紀子, 岡田朋美, 住江正大, 和田誠司, 木村芳孝, 八重樫伸生, 左合治彦: TRAP sequence 51 例の検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.18
- 5) 石井桂介, 中田雅彦, 和田誠司, 林周作, 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 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.18
- 6) 佐藤孝洋, 杉山隆, 目時弘仁, 西郡秀和, 齋藤昌利, 菅原準一, 八重樫伸生, 西川鑑, 水沼英樹, 小林康祐, 吉田純, 久保田俊郎, 吉村泰典, 松田義雄, 左合治彦, 荒田尚子, 野平知良, 田中守, 高橋恒男, 齋藤滋, 塩沢丹里, 吉田好雄, 土田達, 池田智明, 西村公宏, 小西郁生, 北脇城, 村上節, 木村正, 小林浩, 山田秀人, 船越徹, 赤松信雄, 平松祐司, 多田克彦, 工藤美樹, 原田省, 那波明宏, 阿部恵美子, 堀大蔵, 樽原久司, 増崎英明, 安日一郎, 鮫島浩, 石松順嗣, 橋口幹夫, 佐川典正 (糖

代謝異常妊娠全国多施設調査委員会): 1 型および 2 型糖尿病合併妊娠の妊娠予後に関する比較検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.18

- 7) 杉山隆, 目時弘仁, 西郡秀和, 齋藤昌利, 菅原準一, 八重樫伸生, 西川鑑, 水沼英樹, 小林康祐, 吉田純, 久保田俊郎, 吉村泰典, 松田義雄, 左合治彦, 荒田尚子, 野平知良, 田中守, 高橋恒男, 齋藤滋, 塩沢丹里, 吉田好雄, 土田達, 池田智明, 西村公宏, 小西郁生, 北脇城, 村上節, 木村正, 光田信明, 小林浩, 山田秀人, 船越徹, 赤松信雄, 平松祐司, 多田克彦, 工藤美樹, 原田省, 那波明宏, 阿部恵美子, 堀大蔵, 樽原久司, 増崎英明, 安日一郎, 鮫島浩, 石松順嗣, 橋口幹夫, 佐川典正 (糖代謝異常妊娠全国多施設調査委員会): 妊娠前 BMI 別の妊娠糖尿病の妊娠予後に関する後方視的多施設共同研究. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.18
- 8) 小西晶子, 上出泰山, 林田愛唯, 佐々木愛子, 三井真理, 塚原優己, 久保隆彦, 左合治彦: 一絨毛膜二羊膜性双胎における体外受精群, 非体外受精群での胎盤所見の検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.18
- 9) 佐藤安南, 渡辺典芳, 谷口公介, 鈴木朋, 田川尚美, 須山文緒, 木野本智子, 左合治彦: 妊婦における抗サイトメガロウイルス抗体保有率に関する後方視的検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.19
- 10) 浜之上はるか, 加藤宵子, 山中美智子,

- 住吉好雄, 左合治彦, 佐々木愛子, 亀井清, 木下勝之, 平原史樹: 本邦における 21 トリソミーの妊娠・出産症例の推移に関する検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.19
- 11) 住江正大, 杉林里佳, 小西晶子, 犬塚悠美, 上出泰山, 関口将軌, 和田誠司, 塚原優己, 左合治彦: 2nd trimester 以降に診断された胎児リンパ管腫症例の臨床的検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.19
- 12) 湯元康夫, 笹原淳, 石井桂介, 高橋雄一郎, 左勝則, 和田誠司, 左合治彦, 福嶋恒太郎, 加藤聖子: ダウン症候群に続発する胎児胸水の臨床統計. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.19
- 13) 和田誠司, 左勝則, 杉林里佳, 住江正大, 笹原淳, 湯元康夫, 高橋雄一郎, 石井桂介, 左合治彦: 日本における原発性胎児胸水の疫学調査. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.19
- 14) 三好剛一, 池田智明, 田中博明, 左合治彦, 川滝元良, 与田仁志, 生水真紀夫, 尾本暁子, 桂木真司 (胎児不整脈治療班): 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 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.20
- 15) 関口将軌, 棚橋あかり, 芝田恵, 岡田朋美, 佐々木愛子, 三井真理, 渡辺典芳, 左合治彦: 当院における 40 歳以上の高齢分娩における帝王切開のリスク因子の検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.20
- 16) 鈴木朋, 梅原永能, 青木宏明, 吉居絵理, 佐藤安南, 谷口公介, 吉田彩, 小川浩平, 久保隆彦, 左合治彦: 当センターにおける塩酸リトドリンと切迫早産治療薬としてのニフェジピンの副作用の比較. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.20
- 17) 木野本智子, 梅原永能, 佐藤安南, 鈴木朋, 菱川賢志, 小川浩平, 渡辺典芳, 左合治彦: 円錐切除後妊娠に対するプロゲステロン製剤の早産予防効果. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.20
- 18) 吉田彩, 梅原永能, 笹原淳, 石井桂介, 小澤克典, 田中啓, 種元智洋, 市塚清健, 石川浩史, 村越毅, 喜吉賢二, 左合治彦: 重症発育不全児の日齢 28 における予後および周産期予後因子に関する後方視的コホート研究. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.20
- 19) 笹原淳, 梅原永能, 吉田彩, 小澤克典, 田中啓, 種元智洋, 市塚清健, 石川浩史, 村越毅, 喜吉賢二, 左合治彦, 石井桂介: 重症発育不全児の生後 18 か月における予後および周産期予後因子に関する後方視的コホート研究. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.20
- 20) 犬塚悠美, 杉林里佳, 棚橋あかり, 関口将軌, 住江正大, 梅原永能, 和田誠司, 渡辺典芳, 左合治彦: 当センターにおける食道閉鎖症の出生前診断についての検討. 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.10
- 21) 棚橋あかり, 和田誠司, 犬塚悠美, 大

- 寺由佳, 杉林里佳, 関口将軌, 住江正大, 梅原永能, 渡辺典芳, 左合治彦: 出生前診断に苦慮した 2 か所の閉鎖部位を有する先天性十二指腸閉鎖の一例. 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.10
- 22) 大寺由佳, 住江正大, 杉林里佳, 関口将軌, 梅原永能, 和田誠司, 渡辺典芳, 左合治彦: 胎児腎盂拡大症例の腎臓超音波所見と生後腎機能予後に関する検討. 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.10
- 23) 甘利昭一郎, 井上毅信, 濱郁子, 兼重昌夫, 和田友香, 高橋重裕, 藤永英志, 五石圭司, 塚本桂子, 伊藤裕司, 金森豊, 左合治彦: 重症先天性横隔膜ヘルニアに対する選択的早期手術の有効性について. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 24) 大島拓也, 和田友香, 井上毅信, 兼重昌夫, 濱郁子, 藤永英志, 塚本桂子, 五石圭司, 伊藤裕司, 堤義之, 飯塚有応, 左合治彦: 当院におけるガレン大動脈瘤に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 25) 小川浩平, 塚原優己, 太崎友紀子, 谷口公介, 渡辺典芳, 左合治彦: 骨盤位外回転術の有用性と成功予測因子. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 26) 吉居絵理, 久保隆彦, 太崎友紀子, 上出泰山, 小川浩平, 青木宏明, 佐々木愛子, 左合治彦: 当院で分娩となった卵子提供妊娠の周産期予後に関する検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 27) 中田雅彦, 石井桂介, 左合治彦, 村越毅, 高橋雄一郎, 住江正大, 和田誠司, 杉林里佳, 鷹野真由実, 村田晋: 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. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 28) 仲村将光, 市塚清健, 長谷川潤一, 石井桂介, 笹原淳, 田中啓, 喜吉賢二, 小澤克典, 石川浩史, 村越毅, 左合治彦: 臍帯付着部異常のあった重症胎児発育不全児の 3 歳児の神経学的予後. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 29) 笹原淳, 梅原永能, 吉田彩, 田中啓, 小澤克典, 喜吉賢二, 種元智洋, 市塚清健, 石川浩史, 村越毅, 左合治彦, 石井桂介: 重症発育不全児の長期予後および周産期予後因子. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 30) 太崎友紀子, 松岡健太郎, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦: 胎児胸水・腹水穿刺における細胞診の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 31) 大野通暢, 金森豊, 清水隆弘, 右田美里, 高橋正貴, 渡邊稔彦, 瀧本康史, 和田誠司, 伊藤裕司, 左合治彦: 胎児診断された双胎先天性横隔膜ヘルニアの手術経験. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14

- 32) 本村健一郎, 佐々木愛子, 山口晃史, 松本健治, 左合治彦: 剖検検体の membrane attack complex 免疫染色で確定診断に至った新生児ヘモクロマトーシスの1例. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 33) 和田誠司, 杉林里佳, 住江正大, 五石圭司, 伊藤裕司, 遠藤誠之, 金川武司, 白井規朗, 左合治彦: 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術を施行した1例. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 34) 西山深雪, 佐々木愛子, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦: 出生前診断による胎児染色体異常の診断後のクライアントの意思決定. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 35) 佐々木愛子, 和田誠司, 上原麻理子, 梅原永能, 杉林里佳, 西山深雪, 左合治彦: 無侵襲的出生前遺伝学的検査(NIPT)である母体血胎児染色体検査導入による侵襲的検査件数の減少. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 36) 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, 尾本暁子, 白石公, 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50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 37) 高橋健, 鈴木朋, 梅原永能, 佐藤安南, 左勝則, 左合治彦: 当院における塩酸リトドリンと切迫早産治療薬としてのニフェジピンの有効性の検討. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 38) 吉田彩, 梅原永能, 笹原淳, 石井桂介, 市塚清健, 喜吉賢二, 左合治彦: 重症発育不全児の日齢28における予後および周産期予後因子に関する後方視的コホート研究. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 39) 中田雅彦, 鷹野真由美, 村田晋, 石井桂介, 左合治彦, 住江正大, 和田誠司, 杉林里佳, 村越毅, 高橋雄一郎: 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. 第37回日本母体胎児医学会学術集会, 長崎, 2014.11.7
- 40) 小澤克典, 高橋健, 菱川賢志, 杉林里佳, 和田誠司, 左合治彦: MAPSE, TAPSEを用いたTTTS受血児におけるFLP前後の胎児心機能評価. 第37回日本母体胎児医学会学術集会, 長崎, 2014.11.7
- 41) 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, 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37回日本母体胎児医学会学術集会, 長崎, 2014.11.8
- 42) 佐々木愛子, 和田誠司, 上原麻理子, 梅原永能, 杉林里佳, 左合治彦: 非侵

襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）導入による各出生前検査の選択の変化. 第 37 回日本母体胎児医学会学術集会, 長崎, 2014.11.8

- 43) 高橋健, 佐々木愛子, 谷口公介, 須山文緒, 村本美華, 木野本智子, 芝田恵, 倉員正光, 犬塚悠美, 吉田彩, 田中里美, 大寺由佳, 兼重昌夫, 菱川賢志, 鈴木朋, 太崎友紀子, 小川浩平, 杉林里佳, 関口将軌, 小澤克典, 和田友香, 三井真理, 梅原永能, 和田誠司, 小崎里華, 伊藤裕司, 左合治彦: 当院で出生前に 13 トリソミーと診断された 31 症例の臨床経過／clinical course of 31 cases that had a diagnosis of trisomy 13 prenatally in our hospital. 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 船堀, 2014.11.20
- 44) 三宅秀彦, 山田重人, 左合治彦, 澤井英明, 関沢明彦, 高田史男, 有森直子, 金井誠, 小笹由香, 山内泰子, 松原洋一, 増崎英明, 平原史樹, 久具宏司: 出生前診断の実施状況に関する全国調査報告 第 2 報 臨床遺伝専門職による出生前診断への関与／Current status report of prenatal testing in Japan; involvement of clinical geneticists and counselors. 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 船堀, 2014.11.20
- 45) 谷垣伸治, 右田王介, 岡村浩司, 秦ひろか, 漆山大知, 佐々木かりん, 中林一彦, 左合治彦, 秦健一郎: 原因不明胎児異常例におけるエクソーム解析の可能性／Potential of whole exome sequencing for unexplained fetal abnormality. 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 船堀, 2014.11.20
- 46) 山田重人, 三宅秀彦, 左合治彦, 澤井英明, 関沢明彦, 高田史男, 有森直子, 金井誠, 小笹由香, 山内泰子, 松原洋一, 増崎英明, 平原史樹, 久具宏司: 出生前診断の実施状況に関する全国調査報告 第 1 報 出生前診断の本邦における実施状況について／Current status of prenatal testing in Japan from the questionnaire survey of Obstetricians and Gynecologists. 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 船堀, 2014.11.20
- 47) 西山深雪, 左合治彦, 鈴森伸宏, 山田崇弘, 佐村修, 澤井英明, 室月淳, 亀井良政, 増崎英明, 平原史樹, 北川道弘, 関沢明彦: NIPT 実施施設における遺伝カウンセリング担当者への質問紙調査／A questionnaire survey among providers of generic counseling at the clinical practices offering NIPT. 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 船堀, 2014.11.22
- 48) 松岡健太郎, 菱川賢志, 高橋健, 杉林里佳, 小澤克典, 和田誠司, 左合治彦: 胎児心タンポナーゼの一例. 第 12 回日本胎児治療学会学術集会, 久留米, 2014.11.29
- 49) 杉林里佳, 小澤克典, 鈴木真, 堀越嗣博, 松岡健太郎, 和田誠司, 金森豊, 伊藤裕司, 左合治彦: 胎児巨大仙尾部奇形腫に対して胎児治療を行った 2 例. 第 12 回日本胎児治療学会学術集会, 久留米, 2014.11.29
- 50) 和田誠司, 杉林里佳, 小澤克典, 五石圭司, 永田公二, 笹原淳, 白井規朗, 金川武司, 日高庸博, 金森豊, 瀧本康史, 伊藤裕司, 遠藤誠之, 左合治彦: 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡

下気管閉塞術を施行した3例. 第12回
日本胎児治療学会学術集会, 久留米,
2014.11.30

- 51) 小澤克典, 杉林里佳, 和田誠司, 左合治彦: 重症大動脈弁狭窄症に対する超音波ガイド下胎児大動脈弁形成術の早期安全性試験. 第21回日本胎児心臓病学会学術集会, 東京, 2015.2.13
- 52) 金子正英, 越智琢司, 真船亮, 佐々木瞳, 林泰佑, 三崎泰志, 小野博, 杉林里佳, 小澤克典, 和田誠司, 左合治彦: 胎児頻拍を呈した異所性心房頻拍例の検討. 第21回日本胎児心臓病学会学術

集会, 東京, 2015.2.13

- 53) 小澤克典, 須山文緒, 木野本智子, 芝田恵, 杉林里佳, 和田誠司, 左合治彦: 胎児心機能評価による胎児胸水の予後予測. 第21回日本胎児心臓病学会学術集会, 東京, 2015.2.14
- 54) 杉林里佳, 左合治彦: 母体腹壁誘導胎児心電図による胎児不整脈診断症例. 第21回日本胎児心臓病学会学術集会, 東京, 2015.2.14

H. 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（医療技術実用化総合研究事業）
分担研究報告書

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に関する研究

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

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、試験を継続中である。

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27年1月までに35例であり、当初の研究計画での目標症例数はまだ下回っているが、本年4月以降は10ヶ月間で12例と前年度よりさらに登録が増加している。これは、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為と考えられる。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、安全性評価委員会を継続的に開催した。その中で明らかとなってきた有害事象や胎児不整脈診断の問題点を、研究事務局より研究協力施設さらには関連学会へ報告し注意喚起を行なった。

共同研究者

稲村昇	大阪府立母子保健総合医療センター	尾本暁子	千葉大学
左合治彦	国立成育医療研究センター	新居正基	静岡県立こども病院
賀藤均	国立成育医療研究センター	室月淳	宮城県立こども病院
安河内聡	長野県立こども病院	小原延章	国立循環器病研究センター
川滝元良	東北大学	清水渉	日本医科大学
萩原聡子	神奈川県立こども医療センター	白石公	国立循環器病研究センター
堀米仁志	筑波大学	坂口平馬	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	山本晴子	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	濱崎俊光	国立循環器病研究センター
板倉敦夫	順天堂大学	桂木真司	榊原記念病院
生水真紀夫	千葉大学	三好剛一	国立循環器病研究センター

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つで大部分を占める。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、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。その結果として症例登録のペースが伸びてきており、登録期間を延長することで当初の目標である50例に到達可能と考え

られたため、症例登録期間を平成27年12月まで延長した。

C. 研究結果

1. 症例登録の進捗状況（資料1）

症例の登録は平成22年10月から開始し、胎児死亡症例の審議のため一昨年度は3ヶ月間、昨年度は1ヶ月間、症例登録が中止されたが、平成27年1月までに累積35例が登録された。当初の研究計画の目標症例数をまだ下回っているが76%の達成率であり、一昨年度の50%、昨年度の66%を上回り目標に近づいてきている。本年4月以降は10ヶ月間で12例と登録がさらに増加している。

35例中18例が心房粗動で、17例が上室性頻拍（そのうち13例が short VA、4例が long VA）であった。使用薬剤としては、19例がジゴキシン単剤、3例がソタロール単剤、11例がジゴキシンとソタロールの併用で、そのうち2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。30例（85%）において胎児期に頻脈性不整脈が消失しており、そのうち約2/3が first line で奏効している。

2. 研究期間および症例登録期間の延長

1) 研究計画書の変更申請（資料2-4）

昨年度より症例登録のペースが伸びてきており、登録期間を延長することで当初の目標である50例に到達可能と考えられたため、症例登録期間を平成27年12月まで延長した。それに伴い、研究期間を平成31年3月（出生後3歳までのフォローアップ期間を含む）まで延長した。平成26年8月13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。

2) 高度先進医療の変更申請（資料5、6）

1) と同様の理由により、高度先進医療の期間延長を申請中である。また、実施責任医師および医療機関の要件を、実施者〔術者〕として5例以上から2例以上に変更申請中である。

3. 研究協力施設拡大

1) 進捗状況（資料7）

平成26年10月に兵庫県立こども病院が新規に高度先進医療の承認を得たことにより、平成27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、9施設で高度先進医療の承認が得られている状況となった。

2) ホームページの整備

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8）

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、日本胎児治療学会、日本胎児心臓病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。

4. CRF のクリーニング（資料9）

国立循環器病研究センターにあるデータ管理/統計室において、第1回目の CRF のクリーニングを実施した。1例目～24例目までの CRF のチェックし、修正および確認が必要な事項についてはクエリとして研究事務局を介して当該施設に問い合わせを行なった。

D. 考察

症例の登録は平成22年10月から開始し平成27年1月までに35例であり、当初の研究計画での目標症例数はまだ下回っているが、平成26年度単年では10ヶ月間で12例と、昨年度よりさらに症例登録のペースが伸びてきている。これは、一昨年度より継続している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ためと考えられる。当初の目標である50例に到達可能と考えられたため、症例登録期間を平成 27 年 12 月まで延長して、引き続き症例集積に努めていく予定である。

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1施設の増加に留まっている。高度先進医療の申請が遅滞している一つの要因である経験症例数の基準に関しては、当初は安全性のマージンを高くとるために厳しく設定したが、試験が進むうちに安全性についてある程度目処が付き、現実的な数字に引き下げることができると判断されたため、現在変更申請中である。

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保ち本試験の質を確保するため、安全性評価委員会で症例毎

の審議を継続するとともに、その中で明らかとなってきた有害事象や胎児不整脈診断の問題点を、研究事務局より研究協力施設さらには関連学会へ報告し注意喚起を行なっている。

今回、データ管理/統計室において第1回目の CRF のクリーニングを実施したが、本臨床試験終了後に速やかにデータ解析に移行するための準備を引き続き行なっていく予定である。

E. 結論

本臨床試験も開始より4年経過し、研究体制が整備され、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、適応症例の研究施設への集積がさらに進んできている。研究期間の延長により当初の目標である50例を目指すとともに、本臨床試験終了に向けた準備を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015, in press
- 2) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T. Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects: A nationwide survey in Japan. *Circ J.* 2015, in press
- 3) Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Soma T, Ogawa H, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Harada-Shiba M, Kangawa K, Ikeda T. Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One.* 9(2):e88319, 2014
- 4) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Ikeda T, Kusuda S, Fujimura M. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet.* 289(6): 1185-90, 2014
- 5) Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. C1 Esterase Inhibitor Activity in Amniotic Fluid Embolism. *Crit Care Med.* 42(6):1392-6, 2014
- 6) Neki R, Miyata T, Fujita T, Kokame K, Fujita D, Isaka S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res.* 133(5):914-8, 2014
- 7) Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, Fujimura M. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology.* 106(2):81-6, 2014
- 8) Fukuda K, Masuoka J, Takada S, Katsuragi S, Ikeda T, Iihara K. Utility of Intraopera-

- tive Fetal Heart Rate Monitoring for Cerebral Arteriovenous Malformation Surgery during Pregnancy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 54(10):819-23, 2014
- 9) Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T. Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 78(10):2501-6 2014
 - 10) Saitsu H, Iwata O, Okada J, Hirose A, Kanda H, Matsuishi T, Suda K, Maeno Y. Refractory pulmonary hypertension following extremely preterm birth: paradoxical improvement in oxygenation after atrial septostomy. *Eur J Pediatr*. 173:1537-40, 2014
 - 11) Okamura H, Kinoshita M, Saitsu H, Kanda H, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O. Noninvasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 99:E2020-4, 2014
 - 12) 三好剛一、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する胎児薬物療法. 産婦人科の実際. 63(4):519-25, 2014
 - 13) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内總、川滝元良、堀米仁志、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、西村邦宏、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）. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 50(1):136-8, 2014
 - 14) 村林奈緒、池田智明. 胎児脳モニタリング 胎児心拍数モニタリング. 周産期医学. 44(6):737-40, 2014
 - 15) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治. 授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析. 血管. 37(3):93-7, 2014
 - 16) 前野泰樹. 徐脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください NEONATAL CARE 2014 年春季増刊 新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編. 286-7, 2014
 - 17) 前野泰樹. 不整脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください NEONATAL CARE 2014 年春季増刊 新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編. 288-90, 2014
 - 18) 前野泰樹. 胎児心エコー検査の初歩. 日本小児循環器学会雑誌. 30(2): 112-8, 2014
 - 19) 前野泰樹. ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ チアノーゼ. NICU マニュアル第 5 版. 77-80, 2014
 - 20) 前野泰樹. ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ 心雑音. NICU マニュアル第 5 版. 80-5, 2014
 - 21) 廣瀬彰子、前野泰樹. 母体疾患に関連する胎児心疾患. HRART 's Selection 妊婦に伴う循環器疾患 心臓. 46(11):1436-44, 2014
2. 学会発表
- 1) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、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20回日本胎児心臓病学会学術集会 2.14-15/ '14 静岡
- 2) 三好剛一、池田智明、田中博明、左合治彦、川滝元良、与田仁志、生水真紀夫、尾本暁子、桂木真司「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66回日本産科婦人科学会学術講演会 4.18-20/ '14 東京
 - 3) 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、新居正基、生水真紀夫、賀藤均、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50回日本小児循環器学会総会・学術集会 7.3-5/ '14 岡山
 - 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、尾本暁子、白石公、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50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 7.13-15/ '14 千葉
 - 5) 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、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37回日本母体胎児医学会学術集会 11.7-8/ '14 長崎
 - 6) Maeno Y. Trans-Placental Treatment of Fetal Tachyarrhythmia. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research 2014.5.3-6 (Vancouver, Canada)
 - 7) 前野泰樹. 胎児心エコーへの第一歩. 第16回産婦人科 ME セミナー (西日本) 2014.2.23 (福岡)
 - 8) 前野泰樹. こうすれば胎児の心臓が見えてくる：胎児心エコーが好きになるちょっとしたコツ. 第一回関東胎児心エコー勉強会 2014.3.8 (埼玉)
 - 9) 前野泰樹. 臨床に活かす心エコー所見術前後の心機能評価. 教育セミナー 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014.7.3-5 (岡山)
 - 10) 前野泰樹. 小児科医が知っておきたい胎児治療の今. 宗像小児科医講演会 2014.7.24 (宗像)
 - 11) 前野泰樹. 第59回神奈川胎児エコー研究会 アドバンス講座 2014.11. 23-24 (福岡)
 - 12) 前野泰樹、廣瀬彰子、木下正啓、寺町陽三、吉本裕良、岸本慎太郎、工藤嘉公、須田憲治、松石豊次郎. 2:1房室伝道を呈する胎児徐脈として紹介された正常心内構造症例の経過. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014.7.3-5 (岡山)
 - 13) 前野泰樹、廣瀬彰子、上妻友隆、堀之内崇士、原直子、木下正啓、津田兼之介、海野光昭、神田洋、嘉村敏治、松

石豊次郎、岩田欧介. 2:1房室伝道による胎児徐脈にて紹介された正常心内構造症例の診断と出生前、出生後経過. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2014.7.13-15 (浦安)

- 14) 池田智明. 胎児心拍モニタリング. 第27回神奈川母性衛生学会 関内ホール第一会場 教育講演. 2014.02.08
- 15) 池田智明. 心臓病合併妊娠の母児の予後. 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会 シンポジウム. 2014.07.15
- 16) 池田智明. 硫酸マグネシウムと周産期医療. 第35回日本妊娠高血圧学会学術集会 教育講演. 2014.09.20

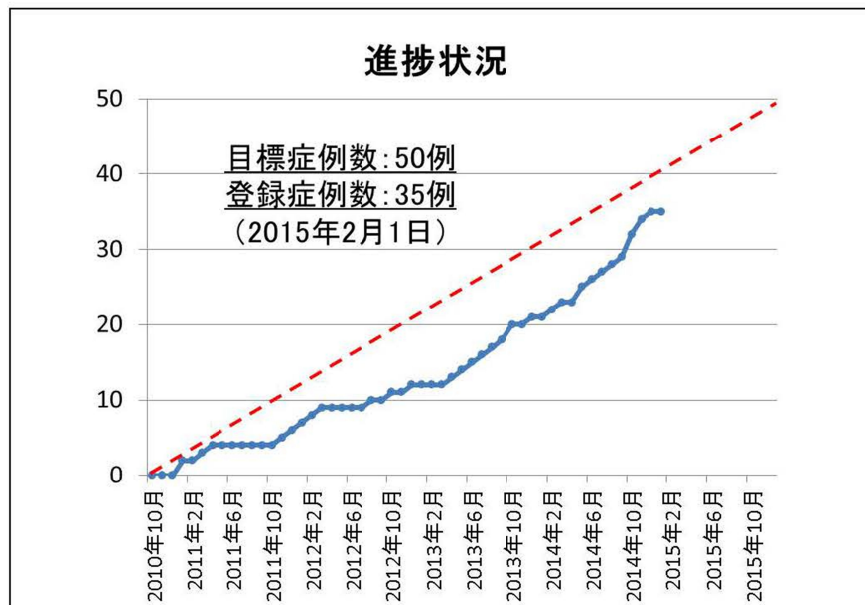
資料

- 資料1. 症例登録の進捗状況
- 資料2. 研究計画書 ver.1.8
- 資料3. 新旧対照表 (期間延長)
- 資料4. 国循倫理委員会 承認通知書 (期間延長)
- 資料5. 様式第9号 修正案
- 資料6. 高度先進医療変更申請 新旧対照表
- 資料7. 施設拡大の進捗状況
- 資料8. ポスター・パンフレット
- 資料9. 第1回クエリ (CRF のクリーニング)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他



新旧対照表

・研究計画書

部位		変更前	変更後	変更理由
p1	研究事務局		(削) 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 田中 博明	異動
p3 概要	4. 予定登録数と研究期間 研究期間	倫理委員会承認後の平成22年10月より平成27年6月まで。	倫理委員会承認後の平成22年10月より平成31年3月まで。	症例登録数が当初予定よりも遅延 症例登録期間の延長に合わせ研究期間も延長
p3 概要	6. 問い合わせ先		(削) 田中博明 (内線 8202)	異動
p6 (3) 研究責任者及び研究組織	(2) 研究協力者		(削) 長野県立こども病院 産科 小松 篤史	異動
同上	同上	神奈川県立こども医療センター 新生児科 川滝 元良	東北大学 産婦人科 川滝 元良	異動
同上	同上	埼玉医科大学 産婦人科 板倉 敦夫	順天堂大学 産婦人科 板倉 敦夫	異動
同上	同上	大阪府立母子保健総合医療センター 稲村 昇	大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科 稲村 昇	記載不備
同上	同上		大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 北島 博之	児の出生後のフォローのため
同上	同上		国立成育医療研究センター 周産期センター 伊藤 裕司	児の出生後のフォローのため

同上	(3) 安全性評価委員会 委員	滋賀医大 小児科 中川 雅生	京都きづ川病院 小児科 中川 雅生	異動	
同上	(3) 安全性評価委員会 委員	日本大学医学部 小児科 住友 直方	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 住友 直方	異動	
p7	(5) 臨床研究センター コーディネーター		(削) 国立循環器病研究センター 臨床研究部 土井 香	異動	
p7	(5) 臨床研究センター 統計部門	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 高橋 香苗	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部 濱崎 俊光	担当者変更	
p7	(5) 臨床研究センター 統計部門		(削) 神奈川県立こども医療センター 母性内科 萩原 聡子	記載不備	
p7	(6) 事務局		(削) 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 田中 博明	異動	
p18 (6) 研究期間および目標症例数	①研究期間	倫理委員会承認後より平成 27 年 6 月まで、うち平成 26 年 12 月までを登録期間とし、最終症例の分娩より 1 ヶ月後までを出生評価期間とし、その時点で統計解析を行う。また、分娩より 3 年後までの発達・発育を観察し、別途評価する。	倫理委員会承認後より平成 31 年 3 月まで、うち平成 27 年 12 月までを登録期間とし、最終症例の分娩より 1 ヶ月後までを出生評価期間とし、その時点で統計解析を行う。また、分娩より 3 年後までの発達・発育を観察し、別途評価する。	症例登録数が当初予定よりも遅延 症例登録期間の延長に合わせ研究期間も延長	
p18 (6) 研究期間および目標症例数	① 研究期間 症例登録期間	倫理委員会承認後より平成 26 年 12 月まで	倫理委員会承認後より平成 27 年 12 月まで	症例登録数が当初予定よりも遅延	

・説明同意書

部位	変更前	変更後	変更理由
p13 「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」研究協力に関する同意書	「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および抗不整脈薬の有効性・安全性の薬力学的、薬物動態学的評価」	「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」	記載不備



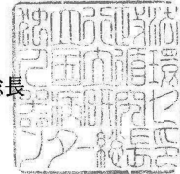
(様式6)

研究許可申請に関する指示・決定通知書

平成26年8月13日

周産期・婦人科医師 三好 剛一 殿

国立循環器病研究センター総長



貴殿から申請（報告）のあった研究について、以下のとおり決定したので、通知する。

研究課題番号	M20-45-8
研究課題名	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 (研究計画の変更)
判 定	☒ 承認 ☐ 条件付承認 ☐ 不承認 ☐ 非該当 ☐ 継続審議
条件・勧告 或いは理由	・ 変更事項に問題はない。

様式第9号

先進医療を実施可能とする保険医療機関の要件として考えられるもの

先進医療名及び適応症： 経胎盤的抗不整脈薬投与療法	
Ⅰ. 実施責任医師の要件	
診療科	要 () ・ 不要
資格	要 (専門医 (産婦人科、小児科、循環器科、新生児、周産期のいずれか)) ・ 不要
当該診療科の経験年数	要 (5) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験年数	要 (2) 年以上 ・ 不要
当該技術の経験症例数 注1)	実施者〔術者〕として (2) 例以上 ・ 不要 [それに加え、助手又は術者として () 例以上 ・ 不要]
その他 (上記以外の要件)	手術ではない為、術者・助手の区別はなく、胎児頻脈性不整脈と診断した症例数が5例以上、治療を実施した症例数が2例以上とする
Ⅱ. 医療機関の要件	
診療科	要 (産婦人科、小児科) ・ 不要
実施診療科の医師数 注2)	要 ・ 不要 具体的内容：経験年数5年以上の産科又は小児科医師が5名以上
他診療科の医師数 注2)	要 ・ 不要 具体的内容：経験年数5年以上の内科(循環器)医師が5名以上
その他医療従事者の配置 (薬剤師、臨床工学技士等)	要 () ・ 不要
病床数	要 (180 床以上) ・ 不要
看護配置	要 (7 対 1 看護以上) ・ 不要
当直体制	要 () ・ 不要
緊急手術の実施体制	要 ・ 不要
院内検査 (24 時間実施体制)	要 ・ 不要
他の医療機関との連携体制 (患者容態急変時等)	要 ・ 不要 連携の具体的内容：治療技術に関する情報提供、患者紹介
医療機器の保守管理体制	要 ・ 不要
倫理審査委員会による審査体制	審査開催の条件：
医療安全管理委員会の設置	要 ・ 不要
医療機関としての当該技術の実施症例数	要 (2 症例以上) ・ 不要
その他 (上記以外の要件、例；遠隔診療の実施体制が必要 等)	
Ⅲ. その他の要件	
頻回の実績報告	要 (月間又は 症例までは、毎月報告) ・ 不要
その他 (上記以外の要件)	

注1) 当該技術の経験症例数について、実施者〔術者〕としての経験症例を求める場合には、「実施者〔術者〕として () 例以上 ・ 不要」の欄に記載すること。

注2) 医師の資格 (学会専門医等)、経験年数、当該技術の経験年数及び当該技術の経験症例数の観点を含む。例えば、「経験年数〇年以上の△科医師が□名以上」。なお、医師には歯科医師も含まれる。

日付平成26年10月9日
所属、氏名 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 吉松 淳

申請課題名：告示番号：12
先進医療名：経胎盤的抗不整脈薬投与療法
適応症：胎児頻脈性不整脈（胎児の心拍数が毎分百八十以上で持続する心房粗動又は上室性頻拍に限る。）
文書名：先進医療実施届出書

新旧対照表

変更箇所	変更前	変更後	変更理由
様式第9号 I. 実施責任医師の要件			当初は安全性のマージンを高くとるために厳しく設定したが、試験が進むうちに安全性についてある程度目安がつき、症例数の基準については現実的な数字に引き下げることでできると判断された為。
当該技術の経験症例数	実施者〔術者〕として5例以上 〔それに加え、助手又は術者として3例以上〕	実施者〔術者〕として2例以上 〔不要〕	研究協力施設における過去3年間の症例数より勘案。
その他（上記以外の要件）		手術ではない為、術者・助手の区別はなく、胎児頻脈性不整脈と診断した症例数が5例以上、治療を実施した症例数が2例以上とする	診断経験数が一定数あれば、プロトコール治療の実施が可能と判断される為。
様式第9号 II. 医療機関の要件			
病床数	200床以上	180床以上	国内における小児専門病院の病床数より勘案。

医療機関としての当該技術の実施症例数	要（ 5 症例以上）	要（ 2 症例以上）	研究協力施設における過去3年間の症例数より勘案。
--------------------	------------	------------	--------------------------

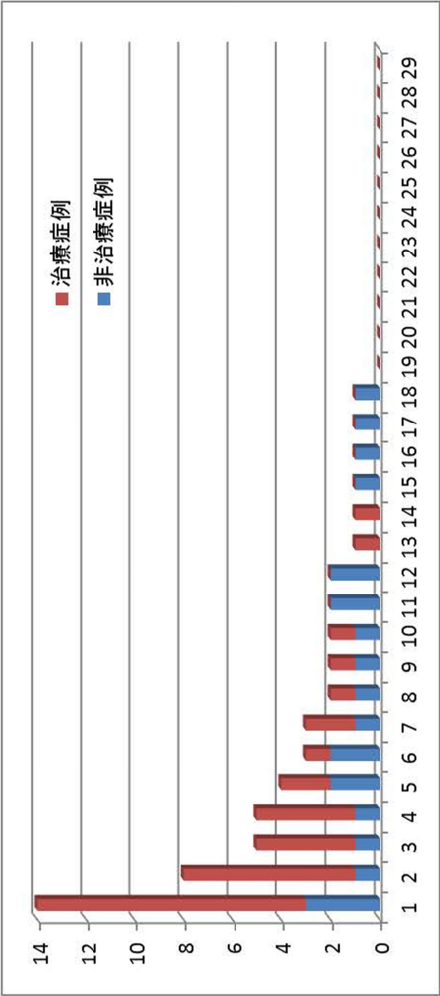
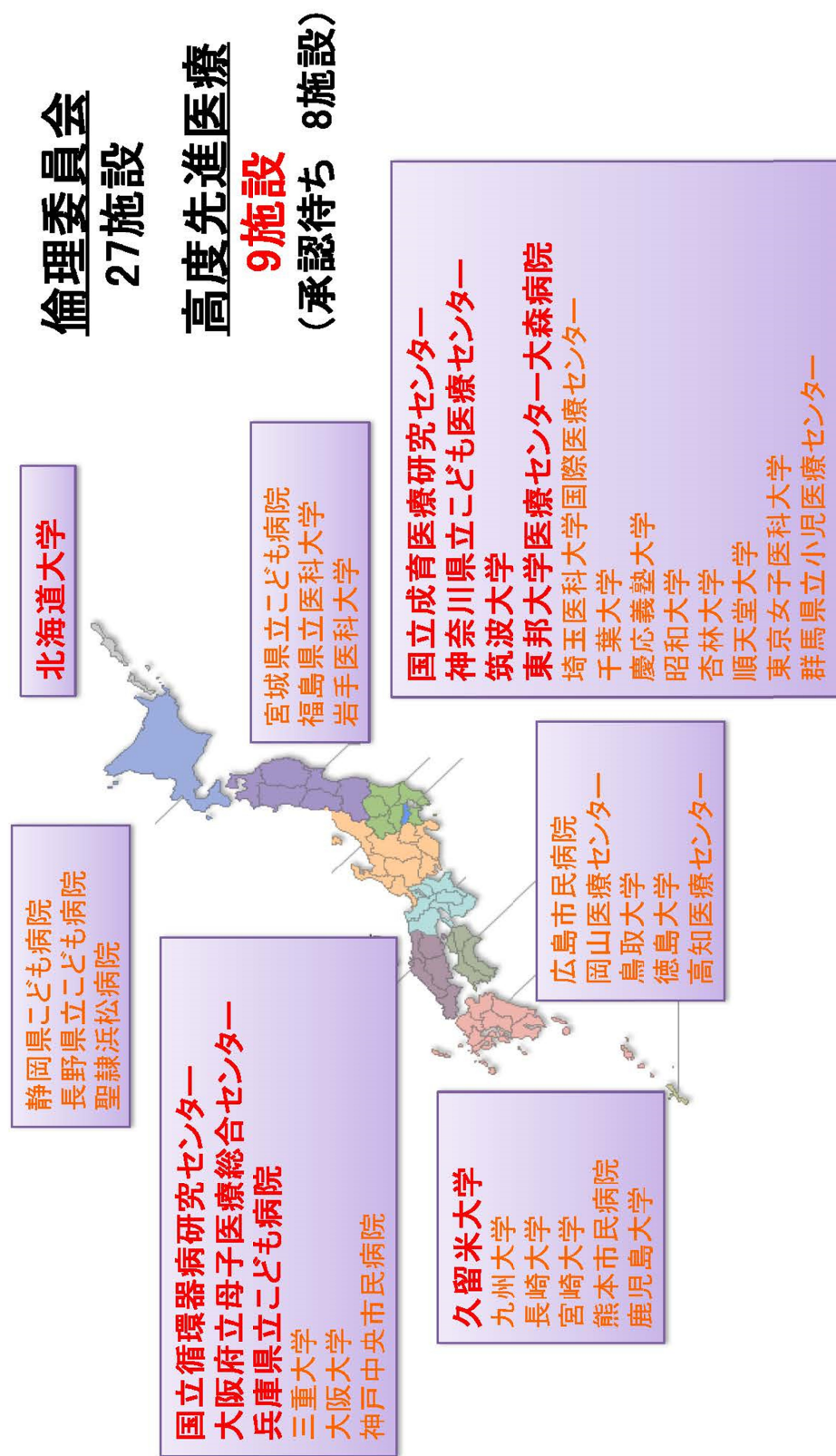


図 研究協力施設（36 施設）における 3 年間（2010 年 10 月～2013 年 12 月）での胎児頻脈性不整脈症例 29 施設（81%）より回答があり、58 例（治療症例は 36 例）が集積された。
 診断経験施設は 18 施設で、そのうち 3 例以上の施設は 7 施設で、5 施設が 2 例、6 施設が 1 例のみであった。
 治療経験施設は 12 施設で、そのうち 3 例以上の施設は 4 施設で、2 施設が 2 例、6 施設が 1 例のみであった。

臨床試験 協力施設 計36施設

(赤:症例登録可能な施設)

2015. 2. 1 現在



厚生労働省科学研究費補助金(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) 研究代表者 左合治彦

臨床試験 登録可能施設

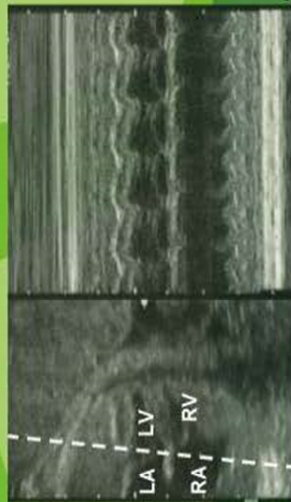
2014年3月 現在

- 北海道大学
- 国立成育医療研究センター
- 神奈川県立こども医療センター
- 筑波大学
- 東邦大学医療センター大森病院
- 国立循環器病研究センター
- 大阪府立母子保健総合医療センター
- 久留米大学

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～27年(5年間)
50例の症例を前方視的に登録
対象: 心房粗動、上室性頻拍



2014年3月改訂

お問い合わせ窓口

(事務局) 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 三好 剛一、(秘書) 竹内 曜子
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1
Tel:06-6833-5012/ FAX:06-6872-6371 / Mail:tajihin@ml.ncvc.go.jp

資料8

主任研究者: 三重大学産婦人科 池田 智明
久留米大学小児科 前野 泰樹

胎児頻脈

胎児頻脈を放置すると胎児心不全、胎児水腫に移行し
子宮内胎児死亡、新生児死亡の原因となります。



平成 19 年：胎児頻脈性不整脈薬に対する後方視的全国アンケート調査

治療例41例中37例において胎児頻脈が改善



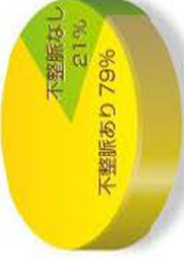
→ 早産率、帝王切開率、新生児不整脈
を有意に減少させた

胎児水腫合併症例においても死亡率
低下の可能性がある

新生児不整脈出現率

治療群41例

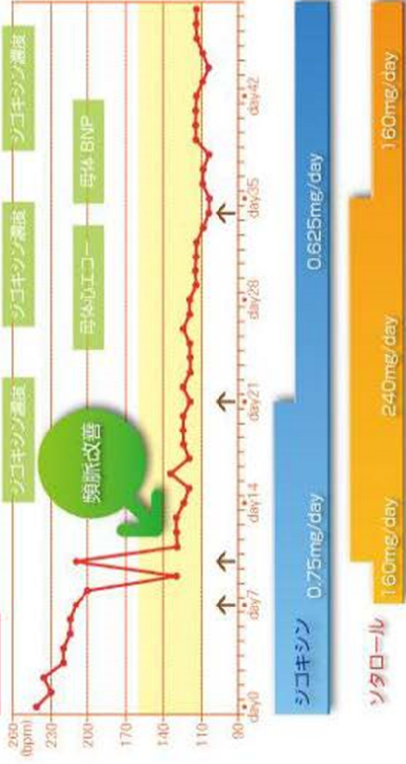
非治療群41例



平成 22 年から 5 年間で 50 例を目標に厚労科研の前身研究が始まりました

治療例

妊娠 32 週、心房粗動、240bpm ジゴキシン、ソタロールにより治療
→ 頻脈は改善し、妊娠 39 週で 3200g の児を自然分娩で出生



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

選択基準

1. 胎児心拍 180bpm 以上が持続するもので以下と診断されるもの

① 上室性頻拍
② 心房粗動

* 頻脈性不整脈の特徴とは、胎児心拍数モニタリング 40 分、
胎児心エコーで 30 分の 50% 以上に認めるもの

2. 妊娠 22 週以降、37 週未満

3. 単胎

4. 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている

除外基準

1. 母体が精神疾患を合併しており、研究への参加が困難である
2. 胎児治療を行う事が、母体に対して重篤な危険を引き起こすと考えられる場合
(抗不整脈薬が禁忌など)
3. それ以外に主治医が不適格と判断した症例 (生命を脅かす重篤な合併異常など)

- ① 13trisomy, 18trisomy などの染色体異常
- ② 重篤な心構造異常や心外合併症
- ③ 頻脈性不整脈以外の原因が考えられる胎児水腫または胎児貯水症



2014 月 11 月 14 日

「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」
実施施設各位

事務局
データセンター

CRF の記載方法、及びデータクリーニングについて

CRF の記載方法についての注意点をお知らせします。また、症例登録後の CRF データのクリーニングについても記載しておりますので、内容ご確認下さい。既に症例を御登録頂いております施設にはクリーニング結果も別途送付しますので、併せてご確認下さい。お忙しい中お手数お掛けしますが、宜しくお願い致します。

内容について疑問点・不明点など御座いましたら、下記問合せ先までご連絡下さい。

連絡事項

1. CRF：その他併用薬：母体・新生児の区別 (p.2 参照)
2. CRF：服用量変更時の理由について (p.2 参照)
3. CRF：記載時のルールについて
4. データクリーニング (p.4 参照)

(問い合わせ先：事務局)
国立循環器病研究センター 周産期・婦人科
[担当者] 三好剛一、竹内曜子
<taijihin@ml.ncvc.go.jp>
Tel. 06-6833-5012
Fax. 06-6871-0667

1. CRF：その他併用薬：母体・新生児の区別

CRF Ver3.10 より、併用薬が【母体に投与】されたのか、【分娩後の新生児に投与】されたのかを区別する為、「新生児」のチェック欄が追加されました。新生児に投与した場合は「新生児」欄にチェックをして下さい。

visit	治療中	その他の併用薬剤	
	0 ☐ なし 1 ☐ あり (↓ 詳細記載)	※新生児の場合は ☒ を入れて下さい。	
	新生児	薬剤名 (一般名)	投与経路
1	☐	ロキソプロフェンナトリウム水和物	2 ☒ 経口 1 ☐ 静脈内投与 3 ☐ 他
2	☒	塩酸リドカイン注射液	2 ☐ 経口 1 ☒ 静脈内投与 3 ☐ 他

※ 既に記載されている CRF をお送り頂いている施設で区別が記載されていない場合は、母体 or 新生児の別が判るよう欄外に記載の上、再送をお願いします。

2. CRF：服用量変更時の理由について

「投与量変更理由」ですが、『「既存の投与量」から変更する理由』を同じ行に記載して下さい。

対象 … ジゴキシン服用記録、ソタロール服用記録、フレカイニド服用記録

維持期		1 投与量	開始日 ~ 終了日	投与量変更理由
1	☒ 0.75mg ☐ ()mg	__ 8 / __ 26 ~ __ 8 / __ 31	1 ☐ 無効 2 ☐ 有害事象 3 ☒ 血中濃度測定結果 4 ☐ その他 ()	
2	☐ 0.75mg ☒ (0.625)mg	__ 9 / __ 1 ~ __ 9 / __ 5	1 ☐ 無効 2 ☐ 有害事象 3 ☐ 血中濃度測定結果 4 ☐ その他 ()	

『「既存の投与量」から変更した理由』ではありませんので、ご注意下さい。

維持期		1 投与量	開始日 ~ 終了日	投与量変更理由
1	☒ 0.75mg ☐ ()mg	__ 8 / __ 26 ~ __ 8 / __ 31	1 ☐ 無効 2 ☐ 有害事象 3 ☒ 血中濃度測定結果 4 ☐ その他 ()	
2	☐ 0.75mg ☒ (0.625)mg	__ 9 / __ 1 ~ __ 9 / __ 5	1 ☐ 無効 2 ☐ 有害事象 3 ☒ 血中濃度測定結果 4 ☐ その他 ()	

3. CRF：記載時のルールについて

“複数選択”との記載がない限り、選択肢は択一です。

状態を選択する場合は、半分以下の場合は正常、以上の場合はその状態を選択して下さい。

また、診断での sinus rhythm は、全く無かった場合にのみ選択して下さい。

以下は例です。

胎児【エコー】（胎児不整脈）（胎児水腫、肺低形成）

診断	☒ 0 sinus rhythm ☐ 3 SVT (long)	☒ 1 AFL ☐ 4 その他	☐ 2 SVT (short)
診断	☐ 0 sinus rhythm ☐ 3 SVT (long)	☒ 1 AFL ☐ 4 その他	☐ 2 SVT (short)

頻脈評価法ですが、実際に実施した方法ではなく『判断した評価法』を選択して下さい。両方で頻脈が認められた場合は、長い方を取り択一選択をお願いします。

例) 両方の方法を実施したところ、モニタリング 40 分では頻脈持続時間が 20 分。

超音波 30 分では、頻脈持続時間が 10 分だった場合は

頻脈持続時間	20 分	評価法	☒ 1 モニタリング 40 分 ☒ 2 超音波 30 分
--------	------	-----	---



評価法	☒ 1 モニタリング 40 分 ☐ 2 超音波 30 分
-----	--

4. データクリーニング

症例登録後に送付いただいた CRF のデータは、データセンターでデータチェックを実施します。チェックの結果、問い合わせが必要と判断された項目については一覧表をお渡ししますので、内容をご確認の上、必要に応じて CRF を修正、修正が不要の場合は一覧表の「修正なし」に「✓」を入れて下さい。確認が全て終わりましたら、事務局まで加筆修正した「CRF」と「一覧表」を再送付下さい。

手順 1. 問合せ一覧の内容を確認し対応

問い合わせ一覧表 (例)

症例番号	問合せ内容	
A-001	(CRF1-1)登録後7日以内[B01]	
欠測 00000001 1,0104	(CRF1-1)登録後7日以内(3,4) 母体心電図検査日が欠測です。 ※欠測の場合は MD 記載下さい。MD 記載の場合は、問合せしません。	✓
	(CRF2)分娩直前・分娩時[E01]	
日付の不整合 90000000 9	分娩日以降の検査項目に、分娩日より前の検査結果が記載されています。 内容ご確認下さい。 [項目]=母体(理学所見)測定日(VSDAT) [分娩日]=2011/06/22 [測定日]=2011/06/20 [差]=-2	

その状態が正しくデータ変更が無い場合、一覧表の[変更なし]に✓を入れて下さい

修正が必要な場合、CRF の修正箇所を二重線で取り消し、正しい値+修正日を記載して下さい

CRF (例)

母体【理学所見】(Vital)	
測定日	20 11 年 6 月 20 日 2011/6/22(2011/8/29 修正)
血 圧	収縮期血圧 <u>1 1 0</u> mmHg / 拡張期血圧 <u>7 3</u> mmHg
体 温	<u>3 6 . 5</u> °C
脈拍数	<u>6 9</u> bpm

手順 2. 記載した「問合せ一覧表」と「CRF」を事務局に送付

研究計画書

「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」

研究代表者：三重大学
久留米大学

産婦人科
小児科

池田 智明
前野 泰樹

研究事務局：国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 三好 剛一
榊原記念病院 循環器産科 桂木 真司

研究計画書 作成 2014/07/17

目次

概要	3
(1) 研究協力の任意性及び撤回の自由	4
(2) 研究の目的	4-5
(3) 研究責任者及び研究組織	6-7
(4) 研究の対象及び方法	8-17
(5) 問題発生時の対応と補償	18
(6) 研究期間および目標症例数	18
(7) 研究計画等の概要	19-25
(8) 予測される危険性	26-27
(9) 被験者の利益及び不利益	27
(10) 費用負担に関する事項	28
(11) 知的所有権に関する事項	28
(12) 倫理的配慮	28
(13) 独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項	29
(14) 参考文献, その他	30

概要

1. 目的

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療の有効性、安全性を評価する臨床試験を行う。有効性の評価として、治療前後の胎児頻脈の改善を検討する。また、周産期安全性・新生児不整脈の評価（早産率、帝王切開率、入院期間、新生児不整脈の有無、新生児不整脈に対する治療）、また、胎児治療を受けた児の発達の評価（1歳6ヶ月、3歳時の発育発達）を行う。

2. 対象

①胎児心拍 180 bpm 以上が持続するもの（洞性頻脈や上室性期外収縮（PAC）、心室性期外収縮（PVC）は除く）で以下と診断されるもの。

頻脈性不整脈の持続とは胎児心拍数モニタリング 40 分、あるいは胎児心エコーの 30 分で、50 % 以上に頻脈が認められた場合。

1. 上室性頻拍（i. short VA, ii. long VA）。
2. 心房粗動。

②妊娠 22 週以降 37 週未満。

③単胎。

④試験参加について、患者本人（母体）から文書で同意が得られている。

3. 治療

「頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコール）」の【胎児治療】に定められた薬剤を母体に投与する。

4. 予定登録数と研究期間

研究期間：倫理委員会承認後の平成 22 年 10 月より平成 31 年 3 月まで。

目標症例数：50 例。

5. 評価項目

①有効性評価 主要有効性評価項目：「胎児頻脈性不整脈の消失」

副次有効性評価項目：子宮内胎児死亡、早産率・出生週数、帝王切開率（胎児頻脈性不整脈に起因する）、胎児治療前後の心拍数・水腫改善、新生児不整脈出現率、新生児中枢神経系合併症、1 ヶ月時の児の生存率、1 ヶ月時の頻脈性不整脈再発率

②安全性評価 母体：母体不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現、産科的合併症の増悪

胎児：有害事象発症割合、重篤な有害事象発症割合

新生児：新生児不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現

③参考項目 1 ヶ月時 or 退院時の中枢神経系画像所見、発育・発達評価（修正 1 才 6 ヶ月、修正 3 才）

6. 問い合わせ先

事務局：国立循環器病研究センター周産期・婦人科 三好剛一（内線 8130）
大阪吹田市藤白台 5-7-1 Tel：06-6833-5012 / FAX：06-6872-6371

(1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は対象患者の自由意思で決める。同意されなくても、対象患者の不利益になることはない。いったん同意した場合でも、対象患者が不利益を受けることはなく、いつでも同意を取り消すことができる。

(2) 研究の目的

本研究は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である。胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約 0.1 % 以下に認める。頻脈性不整脈のうち、多くは上室性頻拍 (supraventricular tachycardia, SVT)、心房粗動 (atrial flutter, AFL) であり、予後は自然軽快から心不全、胎児水腫、胎児死亡に至るものまでさまざまである。頻脈性不整脈の持続時間や程度の強いものは、胎児心不全、胎児水腫に進行する事が知られている。胎児水腫の発症は SVT で 30-40 %、AFL で 7-43 % といわれ、特に頻脈が 12 時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高い。胎児水腫に進行した症例に対しては、早期娩出等の処置がとられるが、それでも 35 % の死亡率であると報告されている。(参考文献 (1) (2) 参照)。早期娩出等の処置を行わず、自然経過を観察した症例の報告は、ほぼ見られないため、厳密な意味での自然予後の予測は困難であるが、胎児水腫を発症し、頻脈性不整脈の改善が見られない症例を放置した場合、子宮内胎児死亡に至る可能性が高い。

こうした胎児頻脈性不整脈に対し、母体に対する抗不整脈薬治療が、胎児の頻脈性不整脈をも治療する事が知られ、経母体的な胎児の治療を試みる抗不整脈薬治療が古くより行われてきた。治療の成績については様々な報告があるが、おおむね、胎児水腫非合併例には 80 % 以上において、洞調律への変更を認めている。また、胎児水腫合併例であっても有効であるとの報告が多い。このように、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療は、その有効性の報告が多く認められ、比較的簡単な治療手技で可能である事より、国内外を問わず比較的多くの各施設で行われてきた。

しかし、近年のこうした症例集積にともない胎盤移行を介した胎児への薬物治療効果 (経胎盤的抗不整脈薬投与、以下、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」) が明らかとなってきた。さらに、母体への抗不整脈薬治療とは独立したプロトコールや、安全性の管理などの確立が必要視されてきている。しかし、その一方疾患自体が稀少であるため症例集積が困難であり国内外を問わず、いずれの報告も施設単位のものが多い。そのため、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」のプロトコールとして専門医のコンセンサスを得るには至っておらず、エビデンスの確立には至っていないというのが現状である。さらに、胎児診断は新生児診断と異なり母体を介した胎児超音波による診断が主な診断法となるため、出生後に心電図等を用いて詳細に検討される不整脈の型別診断と比較すると、診断には一定の限界を認め病態に応じた使用薬剤の選択も十分であるとは言い難い。加えて、健常母体に対し胎盤移行率を考慮した上での比較的大量の抗不整脈薬を使用する方法を取るため、母体に対する副作用の問題が懸念される。こうした理由から、本胎児治療は本来専門家の指導のもと厳重な管理のもとエビデンスにもとづいて行われるべきである。

「胎児治療」という概念が確立しつつある今日において、現状で慣習的に行われている治療であっても臨床試験等によるエビデンスの確立をめざす傾向は多くの胎児治療分野でも同様にみられる傾向である。また、胎児を独立した治療対象として扱うことに対する新しい医療制度は従来までの考え方であった、「胎児は母体の一部分である」という考え方では必ずしも現状にそぐわないため、高度医療等の制度を利用する傾向も認められる。本研究は、胎児の病態に対する医療分野を確立する役割を担うと考えられ、高度医療制度への申請も行なった。

今回の研究は、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療をより安全に、かつ有効に行うためのガイドラ

インを作成する事を目的とするため、前記に示す如く①現状でどういった治療がなされどのような効果があるのかを全国規模で把握する必要がある、次に②治療の具体的方法に関して、より有効性安全性の高い方法を制度の高い臨床試験で確立する必要性があった。

そこでまず我々は、本臨床試験の立案に先立ち、昨年度本邦における初の胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する全国調査を施行し、現状把握を行っている（参考文献（3）（3）参照）。この調査によると、胎児治療は比較的多くの施設で行われており、41 例の治療例のうち、37 例が頻脈の改善を示していた（有効率 90 %）。また、胎児水腫11例においても 9 例改善を示した（有効率 82 %）。これらより、有効性は過去の報告同様であると確認された。死亡例については、治療例で 1 例、非治療例で1 例と少なかったが、本邦においては、過去の文献等のコンセンサスをもとに、リスクの高い児においては水腫出現前に早期介入を行うか、早期娩出に至っている事が結果を修飾している原因であると考えられる。よって現行では非治療群においても、**natural course** として報告されている死亡率より極端に低い結果となったと推察されたため、現状では本研究における生命予後の改善を **end-point** とすることは困難である可能性がある。一方、今回の検討では、こうした生命予後の他に、治療群における早産率、帝王切開率、新生児不整脈出現率の低さも確認された。こうした結果は胎児治療により新生児、母体に安全な周産期の状態をもたらすと考えられた。

そこでわれわれを含む厚生労働科研「科学的根拠に基づく胎児治療に関する研究」（左合班）、胎児不整脈班（以下「胎児不整脈班」）において検討された。最も効果的であると考えられるプロトコルを提出し、主たる胎児治療施設においての確認試験を行うことで、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療のエビデンス確立をめざす臨床試験を計画した。前述の **retrospective** 調査の結果は、現在の本邦における胎児治療の現状であり、前向き研究の **control** となると考える。よって、文献的な **historical control** とあわせ、本臨床試験立案の際の研究の比較対象としてこれらを参照することとした。

また、本臨床試験で使用する薬剤はいずれも抗不整脈薬であり、心拍をコントロールする事を目的として使用するものであるため直接効果は頻脈性不整脈の消失、改善とした。不整脈消失とは正常化すなわち洞調律であり、消失に至らずとも頻拍のコントロールが得られれば低拍出量性心不全、胎児水腫が予防できると考えられ、これらを予防しうる心拍に至る事を改善と考えた。さらに、頻脈性不整脈が改善する事によって、胎児水腫が改善、妊娠継続・早産の予防（早産率：胎児治療群 12.2 % vs 非胎児治療群 41.5 %）、帝王切開率の低下（帝王切開率：胎児治療群 29.7 % vs 非胎児治療群 70.7 %）、新生児不整脈の減少等（新生児不整脈の出現：胎児治療群 48.8 % vs 非胎児治療群 78.0 %）が得られる事が、先述した **retrospective study** より明確となった。これらに関連した項目を副次評価項目に設定した。さらに、こうした治療を行った際の長期予後についてはあまり知られていないため、本研究では乳児・幼児期の発達予後調査も行う事とした。

(3) 研究責任者及び研究組織

(1) 研究責任者：	三重大学 産婦人科	池田 智明
(2) 研究協力者：	久留米大学 小児科	前野 泰樹
	大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科	稲村 昇
	大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科	北島 博之
	国立成育医療研究センター 周産期センター	左合 治彦
	国立成育医療研究センター 器官病態系内科部	賀藤 均
	国立成育医療研究センター 周産期センター	伊藤 裕司
	長野県立こども病院 循環器科	安河内 聡
	東北大学 産婦人科	川滝 元良
	神奈川県立こども医療センター 母性内科	荻原 聡子
	筑波大学 臨床医学系小児科	堀米 仁志
	東邦大学医療センター大森病院 新生児科	与田 仁志
	埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科	竹田津 未生
	順天堂大学 産婦人科	板倉 敦夫
	千葉大学 婦人科・周産期母性科	生水 真紀夫
	千葉大学 婦人科・周産期母性科	尾本 暁子
	静岡県立こども病院 循環器科	新居 正基
	宮城県立こども病院 産科	室月 淳
	国立循環器病研究センター 薬剤部	栗原 健
	近畿大学 薬学部	小竹 武
	日本医科大学 循環器内科学	清水 渉
	国立循環器病研究センター 小児循環器科	白石 公
	国立循環器病研究センター 小児循環器科	坂口 平馬
	国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部	山本 晴子
	榊原記念病院 周産期科	桂木 真司
	国立循環器病研究センター 周産期・婦人科	三好 剛一

(3) 安全性評価委員会

安全性評価委員会は主任研究者及び担当医師から独立した組織であり、客観的に安全性を評価し、主任研究者に治験実施計画書の変更、試験の継続・中止・中断を提言する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

委員長	鹿児島生協病院	小児科	西島 信
委員	京都きづ川病院	小児科	中川 雅生
	長良医療センター	産科	川緒 市郎
	埼玉医科大学国際医療センター	小児心臓科	住友 直方

(4) プロトコール評価委員

登録選択例の正確性を期するため、登録例の診断時胎児超音波静止画像あるいは、動画を登録後に評価する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

久留米大学 小児科	前野 泰樹
-----------	-------

(5) 臨床研究センター

臨床試験全体に対する、サポートをおこなう。具体的な機能については、(4) 研究の対象、及び方法の項に記載する。

責任者	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	山本 晴子
データマネジメント	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	太田 恵子 甲斐 陽子
コーディネーター	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	魚谷 美保子 大原 博美
統計部門	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	濱崎 俊光

(6) 事務局

患者登録、データ収集、問い合わせへの対応を行う。

問い合わせ先	国立循環器病研究センター 周産期・婦人科	三好 剛一
住所	大阪府吹田市藤白台5-7-1	
Tel	06-6833-5012 (内線8130、8202)	
FAX	06-6872-6371	

(4) 研究の対象及び方法

(1) 対象施設と対象

①対象施設

国立循環器病研究センターをデータセンターとした多施設共同研究とする。プロトコル治療の確認試験であるため、施設割り付けは行わない。共同研究施設は以下である。

久留米大学 小児科
大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科
国立成育医療研究センター 周産期センター
長野県立こども病院 循環器科
神奈川県立こども医療センター 新生児科・母性内科
筑波大学臨床医学系 小児科
東邦大学医療センター大森病院 新生児科
埼玉医科大学 小児心臓科
千葉大学 婦人科・周産期母性科
静岡県立こども病院 循環器科
宮城県立こども病院 産科

②対象と診断方法

本臨床試験で対象とする胎児頻脈は上室性頻拍、心房粗動と定義する。

1) 上室性頻拍とは、1:1 の房室伝導を特徴とする上室起源の頻脈性不整脈とする。

*このうち VA 時間（超音波上心室収縮を表す V 波と心房収縮をあらわす A 波の間隔）によって VA 時間 < AV 時間のものを short VA、VA 時間 > AV 時間のものを long VA と定義する。

*Short VA と long VA の分類は胎児超音波検査の Doppler 法で診断し、補助的に Mモード法の診断を使用する。なお、VA 時間は以下の診断方法に基づき、いずれかによって診断するものとする。

1. 上行大動脈と上大静脈の波形による評価

心房収縮による上大静脈の逆流波形を A、心室収縮による大動脈波形を V

2. 左室流出波形、流入波形による評価

心房収縮による波形を A、心室収縮による大脈波形を V

3. 肺動脈と肺静脈の波形による評価

肺動脈波形を A、肺静脈波形を V

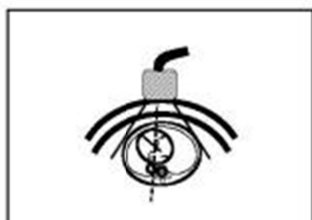
*何らかの事情で正確な分類診断が不可の場合には short VA として治療を開始する。

*多源性上室性頻拍動 (MAT / CAT) と診断された場合には今回の臨床試験の対象とはしない。

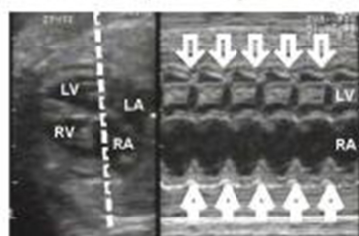
2) 心房粗動とは上室起源の頻脈性不整脈のうち房室結節でこれら伝導のいくつかがブロックをきたすため、房室伝導が 2:1 以下の割合となるものである。

さらに、診断の正確性を期するために診断時の胎児超音波画像を録画し、この画像（静止画、動画とも可）をプロトコル評価委員が評価する（(3) 方法を参照）。

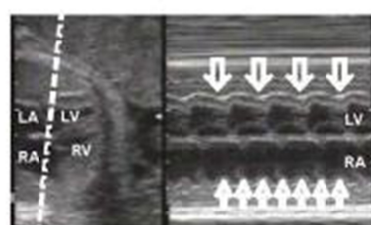
【参考画像所見(図1)】



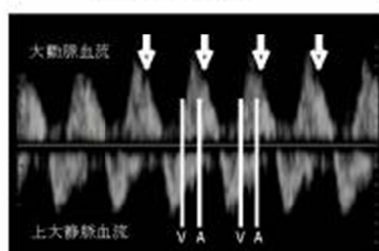
SVT (M-mode)



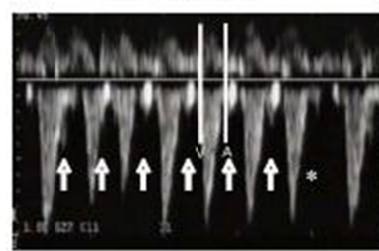
AFL (M-mode)



Short VA SVT



Long VA SVT



胎児診断と新生児診断

胎児診断は現時点で超音波検査による診断のみである（一部施設では心磁図による詳細な検討も可能となりつつある）。したがって、直接 12 誘導心電図、食道誘導心電図等による評価が可能である新生児診断同様の診断は不可能である。こうした前提のもと、胎児頻脈を分類しうるある程度のエビデンスをもった方法が前記による。SVT (short, long)、AFL の定義であり（参考文献(3)②）ゆえに、本研究では診断として以上の分類を採用した。胎児診断の考えられる病態、ならびに新生児診断を以下に列挙する。

① Short VA 上室性頻拍 (short VA SVT)

代表疾患：側副路性房室リエントリー (AVRT) (WPW 症候群を代表とする)

房室接合部性頻拍 (JET)

AV block を伴う AET

房室結節リエントリー (AVNRT) (逆行性)

*大部分が WPW 症候群に代表される側副路をもつ房室リエントリーである。なお、側副路をもつ房室リエントリーは興奮の伝導方向等によりいくつかのタイプにわけられるが、胎児新生児期に最もよくみられるのは kent 束を逆行するタイプ（正方向性房室リエントリー concealed WPW）である。ジゴキシンによって pseudo VT を来すと言われる型のものは胎児期、新生児期にはほとんど認められないといわれている。

* AV block を伴う AET (PAT with block)がある。JET は AV がほぼ同時に現れる点で、AVRT との鑑別もある程度は可能である。これらは AVRT と違ってジゴキシンによる治療に反応が乏しく、ソタロール等に反応することが知られているが、非常にまれなものとされており、今回のプロトコルでは short VA として治療を開始する群に加える。

② Long VA 上室性頻拍 (Long VA SVT)

代表疾患：異所性心房頻拍 (AET)

回帰性房室接合部性頻拍 (PRJT)

房室結節リエントリー (AVNRT) (順行性)

*自動能亢進による異所性の興奮が伝導されて起こる頻拍である異所性心房頻拍 (AET) (ブロックを伴う AET を除く) と、slow 副側路を逆行性に伝導する回帰性房室接合部性頻拍 (PRJT) が挙げられる。AET には、心拍数が徐々に増加する warm up 現象や、徐々に減少して sinus となる cool down 現象が認められる事が多い。PRJT の頻度は非常にまれである。

*また、リエントリー頻拍の一つである房室結節リエントリー (AVNRT) は、胎児新生児にはほとんど認められないとされる。これは、通常型 (fast を逆行するもの) の場合が出生後の心電図上 RP が、ほぼ重なって見えるのに対し、胎児超音波上は、やや心房収縮の方が早くみえるため、long VA の型をとる。しかし、他の long VA type と違い、VA interval はほぼ 0 に近い。上記の如く逆行性の AVNRT は short VA に分類されるが、これは実際には非常にまれである。よって、胎児期の AVNRT に関しては、通常 long VA として扱われる事が多い。

③ その他の上室性頻拍 (分類不能)：上記の分類法では分類不能の不整脈

(本プロトコル対象ではない)

代表疾患：多源性上室性頻拍動 (MAT / CAT)

④ 心房粗動 (AFL)：心房内マクロリエントリーによる頻拍発作で、心房興奮が早いため房室結節でブロックされて、伝導が 2:1 以上になることが多い。

【選択基準】

①胎児心拍 180 bpm 以上が持続するもの (sinus tachycardia や PAC PVC は除く) で以下と診断されるもの。

* 頻脈性不整脈の持続とは、胎児心拍数モニタリング 40 分、あるいは胎児心エコーの 30 分において、50 % 以上に頻脈が認められた場合。

1. 上室性頻拍

i . Short VA

ii . Long VA

2. 心房粗動

②妊娠 22 週以降 37 週未満。

③単胎。

④試験参加について、患者本人 (母体) から文書で同意が得られている。

【除外基準】

①母体が精神病または、精神症状を合併しており本研究への参加が困難である。

②胎児治療を行う事が、母体に対して重篤な危険を引き起こすと考えられる場合。

(抗不整脈薬投与が禁忌 (アレルギー等) 等)

③それ以外に主治医が不適格と判断した症例 (生命を脅かす重篤な合併奇形など) 。

〈選択基準の根拠〉

選択基準①にあげられる胎児心拍数の基準は洞性頻脈、母体発熱による胎児頻脈、母体の甲状腺機亢進症等の要因では考えにくい重症度の頻脈である。これらが、持続性である事を診断する但し書きの基準は頻脈性不整脈の重症度の基準に準じて重症で、かつ胎児水腫への進行が考えられるものを列挙した。さらに、前項 (胎児診断と新生児診断) で述べたごとく、胎児診断は胎児が子宮腔内にあるという特殊性から診断手技の精度に限界があるため、実地臨床上この対象を確実に同定するのは容易ではない。したがって、様々な病態診断が可能な新生児診断と同様の診断は困難であると考ええる。しかし、胎児診断でコンセンサスを得られている分類方法 (上室性頻拍動 (VA 時間によってさらに分類)、心房粗動) を用いる事で新生児の病態診断に准じていると考える。②の基準は、児の生産の基準である妊娠 22 週を最低週数とした。37 週以降は正期産であり、治療よりも早期娩出が推奨される週数である事を考えた。さらに、多胎では頻脈改善の評価をあやまる可能性や、健児への抗不整脈暴露の可能性も考えて単胎のみを対象とした。また、これら全てを満たしても同意が得られない場合には、選択基準とは満たされない。以上の症例に対し本臨床研究を施行する。

また、同様に除外基準に関しては母体の判断力に問題がある場合、選択基準の④を満たす事が考えられないため本研究には選択されない。また、胎児側の要因としては本疾患に含まれる可能性のある、多様な胎児奇形をどう扱うかが問題になるが、治療をおこなう時期 (週数) やその重症度によって、取り扱いは変わってくる事が考えられるため、奇形を合併した各症例に胎児治療を行うかどうかは主治医の判断に委ねられる。しかし、一般には胎児本人、母体に関する倫理的観点から、生命が危ぶまれる重篤な合併奇形が有る場合には、胎児治療の対象からは除外されると考える。本研究全体を通じて明記される事として、研究者はいずれの場合にも本治療が母体に重篤な副作用を初めとする危険を引き起こすと考えられる場合、あるいは、引き起こした場合には速やかに胎児治療を中止して、分娩等を初めとする他処置を考慮すべきである。

(2) 研究デザイン

多施設共同・単一群・介入試験

(3) 方法

本臨床試験は多施設共同試験であり、各施設における倫理委員会の承認のもと実施されるものとする。また、データの管理、症例の登録を行う事務局を、国立循環器病研究センターに設置する。対象症例のうち、【選択基準】の全てを満たし【除外基準】のいずれにも該当しない場合、登録適格例とされる。治療目的で本臨床試験協力施設に転院してきた例も含め説明、同意は本臨床試験実施施設で行われる。各医療機関の実施者により、登録適格性確認票を事務局に FAX し、事務局にて記載内容を確認のうえ、登録される。被験者への【胎児治療】は登録直後から 7 日以内に施行する。登録をした場合、診断時の胎児超音波 VTR をプロトコル評価委員に郵送する。プロトコル評価委員は、臨床試験終了後にこれらの診断の正確性を評価し、症例の取り扱いを考察する。

データ収集については適切な時期に記入提出が、可能であるよう、事務局より case report form (CRF) を郵送し、各施設担当者が確認のうえ CRF のコピーを郵送、FAX、PDF、のいずれかの手段で回答とする。試験の運営は国立循環器病研究センターに設置された事務局による試験管理（登録、データの管理、各種委員会・臨床研究センターとの連絡）を実施する。研究組織の管理、日程調整、書類管理、安全性情報管理についても同センター内、事務局で行う。また、安全性評価委員会に関しては以下の項目に示す要領で研究組織の安全管理を行う。

臨床研究センターはこれらの臨床研究の立案から実施に至るまで、全般的なサポートを行うが、特にデータマネジメント部門では被験者データの管理を事務局と協力の上行ない、統計部門においては効果判定の際の統計処理などを行う。また、前述したプロトコル評価委員は、後方視的に胎児診断の正確性を確認し臨床研究全体の質を補償するものではあるが、あくまでプロトコル治療とは独立してなされる客観評価である。従って、プロトコル評価委員の意見のフィードバックによる、胎児診断、治療方針の変更は原則的にないものとする。

本臨床試験に先立ち、その内容は臨床試験事前登録制度により以下に登録される。

UMIN（設定予定）閲覧可能

〈研究協力施設における研究実施体制上の注意〉

上述の如く、研究協力施設を追加し多施設で行なう研究計画とする。また、追加施設の基準は高度医療申請施設基準を満たすものとする。しかし、本臨床研究の対象疾患である、胎児頻脈性不整脈は非常にまれな疾患であり、疾患のタイプや使用薬剤による施設間、医師間での経験に差が生じる。胎児治療頻脈性不整脈に対する【胎児治療】を実施するにあたり、各協力機関内において、医師の交流、場合によっては患者の同意を得た上での搬送といった、協力体制が望まれる。研究計画において、施設追加申請の際には、実施医師や施設の体制の条件とともに、協力体制に同意される施設である事を条件とする。〈安全性評価委員会の開催〉

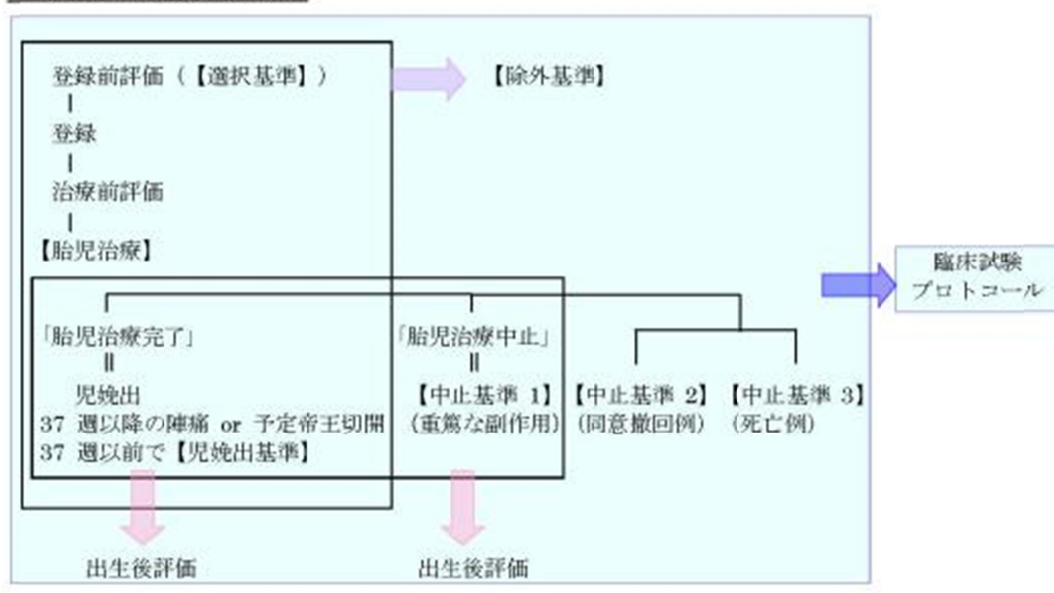
上述のごとく、研究全体の安全性の管理をおこなう。プロトコル治療の安全性を高めるため、ジゴキシンは 3 例集積時点、フレカイニド、ソタロールについては初回投与例および 3 例集積時点で、投与量や有害事象発生の有無等について検討する。また、重篤な有害事象が発生の際には、研究者から 24 時間以内に予定の方法で報告された情報を事務局が安全性評価委員会に連絡し、すみやかに検討を行なう。安全性評価委員会は結果を研究責任者に報告し、有害事象が本胎児治療によるものである事が明白な場合、あるいは治療との関連が強く疑われる場合には、国立循環器病研究センター倫理委員会にて本臨床試験プロトコルの継続の可否を含めた対応を検討する。また、「臨床研究に関する倫理指針」・「高度医療評価制度の通知」に鑑みて、報告義務を遵守する。（(5) 問題発生時の対応と補償 参照）。

頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコル）

臨床試験プロトコルとは、研究スケジュール表ののり（後述）患者登録登録から、経胎盤的抗不整脈薬を胎児に投与する【胎児治療】を行ない、その後の経過観察を行なう臨床試験全体の方法を意味する（図2参照）。

登録された患者は臨床試験プロトコルに示す治療方針に従って、登録症例に対する【胎児治療】を行う。【胎児治療】は原則的には入院、24時間心電図モニタリング管理の上に行われ、標準的妊娠管理を継続し、37週以降に陣痛発来、もしくは予定帝王切開にて児を娩出するが、これ以前にも産科的適応にて妊娠継続困難と判断された場合には【児娩出基準】に基づき児娩出とする（「胎児治療完了」）。また、胎児治療中に37週を超える症例で、いまだ、効果が得られていない症例に対しても、以降は、治療を進行させず（第2,3選択あるいは増量）、娩出を考慮する。何らかの理由で、治療を継続した場合は逸脱例となり、その理由詳細について記載をする事とする。【胎児治療】を終えた症例は、その後も治療後評価等の臨床試験スケジュール（後記）を実施していく。【胎児治療】をいったん開始したものの、【胎児治療中止基準】によって中止せざるをえない症例についても、できる限り、検査等のスケジュールは実施する。【胎児治療中止基準】は3つに分けられる（後述）。つまり、【胎児治療】中に使用した抗不整脈薬の重篤な副作用が出現して【胎児治療】を中止した場合には、安全性の評価の問題も含め、以後の検査等のスケジュールは可能な限り継続する。その他、臨床試験プロトコル中に患者が死亡した場合、つまり子宮内胎児死亡、母体死亡、児出生後の死亡の場合は以後のスケジュール継続が困難であると判断できる。さらには、患者が臨床試験プロトコルへの参加同意を撤回した場合にもこれを中止する。また、登録後に、こうした臨床試験プロトコルのどれにも合致しないことが指摘された症例は、逸脱例と判断する。

臨床研究全体の流れ（図2）



【胎児治療】

以下に従って胎児治療を行う。効果が得られたと判断した場合（胎児頻脈性不整脈が消失した場合（有効性の評価項目参照））分娩にいたるまで、同治療を継続する。

なお、ジゴキシン・ソタロール・フレカイニドの全てに関して、母体・胎児に副作用が生じた場合には主治医の判断で減量または中止をする。

1. Short VA SVT と AFL の場合

胎児水腫のない場合、以下の第 1 選択から開始し、無効の場合は次段階へ。

胎児水腫がある場合は第 2 選択より開始する。

1) 第 1 選択薬

ジゴキシン（ジゴシン注、ジゴキシン・ジゴシン錠）

《ジゴキシンの使用方法と注意》

急速飽和：0.5 mg 静注

初回静注8時間後 0.25 mg 静注、初回静注 16 時間後 0.25 mg 静注

静注が不可の場合：1.5 mg (6錠) 3× 1 日

維持：0.75 mg (3 錠) 分 3

* 1・3 日目に血中濃度測定し 1.5・2 ng/ml 前後に維持することを目標とする。

* 有効血中濃度確認後 3 日以上で、胎児不整脈の改善、消失がなければ無効と判断し、

2) 第 2 選択薬へ。

* 有効血中濃度を目標に維持量を増減する事は可能とする。

* 不整脈消失時の血中濃度測定を行う。

2) 第 2 選択薬

ジゴキシン（ジゴシン注、ジゴキシン・ジゴシン錠）継続＋ソタロール（ソタコール錠）

《ジゴキシンの使用方法と注意》 →前記参照

《ソタロールの使用方法と注意》

160 mg (4 T 錠) 分 2

3 日で改善なければ 240 mg (6 錠) 分 2

3 日で改善なければ 320 mg (8 錠) 分 2

* 母体心電図をモニタリングしつつ使用し、QT 時間延長 (QTc >0.5) で中止。

* ソタロール最大増量後 3 日以上で頻脈改善あるいは消失無ければ無効と判断し、

3) 第 3 選択薬へ。

3) 第 3 選択薬

ジゴキシン（ジゴシン注、ジゴキシン・ジゴシン錠）継続＋フレカイニド（タンボコール錠）

《フレカイニドの使用方法と注意》

200 mg (4 錠) 分 2

3 日で改善なければ 300 mg (6 錠) 分 2

* 第 2 選択薬フレカイニドを開始する際、ジゴキシンは継続し、ソタロールは中止する。

* 母体心電図をモニタリングしつつ使用し、QT 時間延長 (QTc >0.5) で中止する。

* フレカイニド最大増量後 3 日以上で、胎児頻脈の改善あるいは消失無ければ無効と判断する。

2. Long VA SVT の場合

胎児水腫の有無にかかわらず、ソタロールで開始する。フレカイニドの段階に移るときには、ソタロールは中止する。使用法は前述に準ずる。

1) 第 1 選択薬

ソタロール（ソタコール錠）

2) 第 2 選択薬

フレカイニド（タンボコール錠）

【胎児治療無効例】

【胎児治療】の最終段階に到達しても、胎児頻脈の改善、消失が視られない場合、【胎児治療】中に胎児頻脈が改善せず、または、これを原因とし胎児水腫の増悪による子宮内胎児死亡（intrauterine fetal death, IUFD）が強く予測される場合。

*IUFD への進行が強く予測される場合とは

- 1) 胎児水腫が 2 週間以上持続し、または、皮下浮腫の改善傾向と胎児心拍数 180 未満が得られない。
- 2) 胎児水腫が 1 週間以上持続し、または、皮下浮腫の改善傾向と胎児心拍数 220 未満が得られない。
- 3) 胎児心拍モニター所見の悪化。

【胎児治療】無効と判断した場合には、これを中止し（【胎児治療中止基準】1・2）、主治医の判断で、児娩出による新生児治療や、他薬剤によるさらなる胎児治療が選択されるが、胎児水腫の増悪による IUFD への進行が強く疑われる場合には、胎児適応による帝王切開による児娩出が望ましい。また、無効であってもデータ収集は継続する。

【胎児治療中止基準】

1. なんらかの事象により治療が継続できない場合。
 - 1) 【胎児治療】中に、使用した抗不整脈薬の重篤な副作用が出現した場合。
 - 2) 【胎児治療】中に、それ以外の治療を優先すると主治医が判断した場合。
2. 患者が何らかの理由により同意を撤回した場合。
3. 患者死亡の場合。
 - 1) 子宮内胎児死亡。
 - 2) 母体死亡。
 - 3) 児出生後の死亡。

【児娩出基準】

1. 分娩開始。
2. 母体適応により妊娠継続が母体の健康をおびやかすと診断された場合。
3. 胎児適応により早急に児娩出が必要と診断された場合。

*帝王切開の基準については、通常の産科的適応に準じ、母子ともに安全に娩出できる方法を選択する。胎児頻脈によるモニタリングが不能な場合は帝王切開を選択する事が望ましい。

＜【胎児治療】の設定根拠＞

本臨床試験プロトコールでは、【胎児治療】の方針を、上室性頻拍（SVT）（short VA, long VA）心房粗動（AFL）に分類し、更にこれらを胎児水腫の有無によって分類した。これは、今までの多くの報告によって、これらの subgroup がそれぞれの特徴を持つことが根拠となる。つまり、胎児水腫合併例と非合併例は、おそらく胎盤通過性の問題等によって胎児治療の有効性が変化する。すなわち、胎児水腫例では治療に抵抗性であることが多い。文献的報告では合併例で 70-80 % の有効率であり、非合併例では 80-90 % の有効性がある。本臨床研究にさきだって行われた本邦における現状調査でも同様の結果となっている。そのため合併例、非合併例は分けて【胎児治療】を作成する必要があると考えた。胎児水腫合併例に関しては、治療抵抗性を考慮して第 1 選択より他剤併用をおこなった。また、AFL SVTについても、その病態の特徴（前記）に加え、散見されるそれぞれの特徴の違いより（（14）参考文献（2）②）分類をもうけた。さらに SVT に関しては、出生後にいくつかの病態が診断される可能性があるものの（前記）現時点の胎児診断の限界を考慮し、治療の選択の基準として最も即していると考えられた VA 時間による分類も行った。これによって分類される short VA はジゴキシンによく反応することが知られているのに対し、抵抗性である群を long VA として分類できる（（14）参考文献（2）②）。このような過去の報告をもとに、本臨床研究でも short long VA 群を分類し、short VA はジゴキシンをメインとし、long VA は、それ以外の薬剤で構成される【胎児治療】となった。

＜用量設定の根拠＞

本研究で使用される薬剤は、いずれも妊婦、産婦、授乳婦への安全性が確立されていない。なお、基礎データとして成人に投与する際の各薬剤の薬理学的特徴を列記する（副作用については「8. 予測される危険性」参照）。薬剤量設定の根拠は、成人に対する抗不整脈薬投与量に準じたが、本治療においては対象が、胎児であることより、薬剤の胎盤での移行率が問題となる。胎盤移行率は児の状態（胎盤血流、特に胎児水腫の有無）によって影響されるが、おおむね以下に示す fetal maternal ratio によって推察される。よって、治療対象である胎児に有効な薬剤の移行を考えると、通常成人に使用する量より、多量の抗不整脈薬の使用が必要である。従って、副作用の出現には十分注意が必要である。（予測される危険性の欄参照）なお、本研究の薬剤量はこうした薬理学的根拠と過去の報告に基づいて設定されている。（（14）参考文献（1）（2）（3）①）なお、各薬剤の期待される不整脈への効果であるが、付記に以下にまとめられ胎児診断にいたるメカニズムと考えられる新生児診断を考慮し、これらを参考に、第1-3選択を決定した。

＜【胎児治療】における安全性モニタリングについて＞

①母体安全性モニタリング

上記の如く【胎児治療】では通常の成人に使用する薬剤量でも比較的多量の薬剤を必要とするため、胎児のみならず、母体の安全性には最新の注意が必要である。スケジュール表にある通り、症状、心電図（24 時間モニター、ホルター心電図、12 誘導心電図）心エコー等の評価の他に血中濃度の評価をおこなう。血中濃度に関しては、ジゴキシンについては、標準化され、迅速に結果得られることから、real time モニタリングとなることが期待できるが、ソタロール、フレカイニドに関しては、迅速に血中濃度を得る方法がないため、血中濃度は、後方視的評価、あるいは個々の症例における相対的評価にしかならない。したがって、フレカイニド、ソタロールのモニタリングとしては心電図波形の変化（QT 時間の延長等）を最優先とする。

②胎児安全性モニタリング

過去の文献によると、フレカイニド、ソタロールの使用中に胎児死亡を来した症例が報告される。これらについては、薬剤による催不整脈作用の他、胎児不整脈の重症度、胎児合併症等の要因が考えられる。【胎児治療】においては、薬剤による胎児への副作用出現をモニタリングし、より安全性を計るため、後記のスケジュール表に示す、モニタリング体制をとる。具体的には薬剤開始前後からの胎児心拍数モニタリング、胎児エコー、ジゴキシンにおける血中濃度測定である。血中濃度に関しては、「①母体の安全性モニタリング」にも示された通り、ソタロール、フレカイニドに関しては、迅速に血中濃度を得る方法がないため、**real time**の安全性モニタリングにはなりえない。これらより、ソタロール、フレカイニドのモニタリングには最新の注意が必要である。これらを考慮し、ソタロール、フレカイニドの2剤を開始、あるいは増量する際には、胎児心拍数モニタリングの24時間継続を行なう事とした。ただし、心拍数モニタリング、BPS、胎児エコー等、現状で使用できるモニタリング方法のみでは検出されない、胎児のQT延長などがある事も念頭におく必要がある。

付記1：なお、上記の【胎児治療】決定には胎児頻脈性不整脈の胎児治療代表施設であるいくつかの施設からの代表として、共同研究者が本研究班会議に出席し、議論したうえで決定された。

付記2：各抗不整脈薬の胎児不整脈の期待される効果は以下の通りである。

ジゴキシン：房室結節の抑制、フレカイニド：側副路の抑制、ソタロール：房室結節の抑制

付記3：Fetal maternal ratio

母体、胎児間の薬物の血中濃度の比率を示したものの。胎児水腫の際には、胎盤通過率低下があり、児での血中濃度低下が予測される。

ジゴキシン：0.8-1.0、フレカイニド：0.7-0.8、ソタロール：0.5-0.9

付記4：薬剤の基礎データ（成人に投与した際の参考データ）

①ジゴキシン (Digoxin) 0.125 mg:

C_{max} (ng/ml) 0.97 ± 0.42 t_{max} (hr) 1.2 ± 0.8 T_{1/2} (Hr) 5.28 ± 2.12,
分子量 780.94、大部分が未変化体で尿中に排泄、有効血中濃度1.5-2.0 ng/ml
徐脈作用、心筋収縮力増強作用、抗不整脈作用、利尿作用 (Na 再吸収)

②ジゴキシン、ジゴシン (Digoxin) 0.25 mg:

C_{max} (ng/ml) 1.68 ± 0.45 t_{max} (hr) 0.9 ± 0.2 T_{1/2} (Hr) 30.1 ± 7.8

以下①と同様

③タンボコール(flecainide) 50 mg:

C_{max} (ng/ml) 202 ± 9.6 T_{1/2} (Hr) 11.0 ± 0.78,
分子量 780.94、24 時間以内に 30 % が尿中に排泄、有効血中濃度 300-800 ng/ml、
抗不整脈作用

④ソタコール (sotalol) 80 mg:

1) ソタロールd T_{1/2} (Hr) 9.8 ± 0.6、C_{max} (ng/ml) 0.388 ± 0.026、t_{max} (hr) 2.5 ± 0.8

2) ソタロールl T_{1/2} (Hr) 9.8 ± 0.6、C_{max} (ng/ml) 0.383 ± 0.033、t_{max} (hr) 2.7 ± 0.8

分子量 308.82、75 % が未変化体で尿中に排泄

抗不整脈作用、β 受容体遮断作用、電気生理学的作用、循環器系への作用

(5) 問題発生時の対応と補償

重篤な有害事象の発症は過去の報告、自験例からも想定しにくい8) 予測される危険性で示した有害事象の発生の可能性がある。これに対して薬事法に基づく副作用などの厚生労働大臣への報告の他重篤な有害事象が発症した場合は、既知未知を問わず速やかに当該研究実施機関の長および事務局を通じ、全実施医療機関に周知することとする。また、安全性評価委員会において重篤な有害事象について検討を行い必要に応じて研究責任者に勧告を行う。具体的には、重篤な有害事象が発生の際には、研究者から 24 時間以内に予定の方法で報告された情報を事務局が安全性評価委員会に連絡し、すみやかに検討を行なう。安全性評価委員会は結果を研究責任者に報告し、有害事象が本胎児治療によるものである事が明白な場合、あるいは治療との関連が強く疑われる場合には国立循環器病研究センター倫理委員会にて本臨床試験プロトコルの継続の可否を含めた対応を検討する。

なお、試験薬との因果関係が否定できない未知の有害事象は、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき、研究実施機関より厚生労働大臣へ報告され一般に周知される。有害事象発生時の被験者への対応は各医療機関で現行医療の範囲内で最善の処置をとる。なお、本試験の対象疾患は確立した標準治療が存在しない状況であることを勘案し、また補償保険がないため金銭的補償は行わない（参考：「臨床研究に関する倫理指針 Q&A」及び「医薬品企業法務研究会・補償のガイドライン」）。補償内容については、説明同意文書に明記し、被験者に十分説明し、同意を得ることとする。その他、対象施設からの問い合わせには、主任研究者が中心となって対応する。また、不測の事態が生じた場合は、主任研究者が、国立循環器病研究センター倫理委員会に問題点と対応処置を諮るようにする。さらに、本研究は「臨床研究に関する倫理指針」・「高度医療評価制度の通知」の報告規定を遵守する。

(6) 研究期間および目標症例数

① 研究期間

倫理委員会承認後より平成 31 年 3 月まで、うち平成 27 年 12 月までを登録期間とし、最終症例の分娩より 1 ヶ月後までを出生評価期間とし、その時点で統計解析を行う。また、分娩より 3 年後までの発達・発育を観察し、別途評価する。

症例登録期間：倫理委員会承認後より平成 27 年 12 月まで

出生評価期間：最終症例分娩より 1 ヶ月後まで

発達・発育観察期間：最終症例分娩より 3 年後まで

② 目標症例数：50 例（心疾患のない症例で）

〈目標症例数の設定根拠〉

対象とする疾患は 1000 例妊娠に1例とまれな疾患であり、国立循環器病研究センターにおける平成 16・18 年度の経験症例は 6 症例であった。本臨床試験参加施設では 5 年間で 50 例が見込まれる。なお主要有効性評価項目である胎児頻脈性不整脈の改善率を 90 % と仮定すると 50 例では 95 % 信頼区間の下限が 80 % を上回る精度を得ることに対応する。

(7) 研究計画等の概要

1. 上記にしたがって患者登録を行う。
2. 登録症例に対し胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬治療（【胎児治療】）を上記に従って施行する。胎児治療中止基準、児娩出基準、児娩出基準等の詳細は前期に示す。
3. 評価時期と評価方法
以下に示す【観察項目】をスケジュール表に従って評価し、CRF によって国立循環器病研究センターの事務局、データマネージング部門にデータ集積を行う。
4. 評価項目
以下に示す【評価項目】の有効性評価項目（主要、副次、参考）と安全性評価項目について、統計的処理を含めた評価を行う。

【観察項目】

(1) 母体、胎児

- ①自他覚症状
破水、出血、子宮収縮、
動悸、脈不整
- ②母体のバイタルサイン
血圧、心拍、体温
- ③浮腫
- ④母体体重
- ⑤臨床検査
尿検査（尿タンパク）
血液検査（血算、AST, ALT, BUN, Cr, TP, 電解質, CRP）
血液型
羊水染色体検査
心エコー
心電図
- ⑥薬物血中濃度
- ⑦超音波検査
羊水量
子宮頸管長
胎児 Biophysical profile score
胎児心構造異常
胎児合併心外奇形
胎児不整脈の診断
（M-mode 法、ドップラー法による不整脈種類の鑑別と VA 時間評価）
胎児皮下浮腫
胎児腔水症（胸水、腹水、心嚢液貯留）
胎児肺面積
胎児心胸郭比

- ⑧胎児心拍モニタリング
- ⑨心磁図（必須ではない）
- ⑩有害事象の発症

(2) 新生児以降

- ①新生児のバイタルサイン
 - 血圧
 - 心拍
 - 体温
- ②Apgar Score
- ③身体発育
 - 体重、身長、頭囲、胸囲
- ④臨床検査
 - 臍帯血液ガス
 - 血液ガス
- ⑤超音波検査
 - 合併心奇形
 - 不整脈の診断
- ⑥心電図
- ⑦ホルター心電図
- ⑧胸部レントゲン検査
- ⑨中枢神経評価(MRI)（必須ではない）
- ⑩発達評価（可能なら新版K式　あるいはベイリー式）（必須ではない）

評価項目	評価時期	治療前	治療中、妊娠期間					分娩後	
								出生後評価期間	発達
			治療開始 （±12時間以内）	3日後 （±1日）	7日後 （±2日）	分娩直前・分娩時 （±4日）	分娩直後・分娩後 （±14日）		
母体・胎児	週数、妊娠歴、家族・既往歴								
	症状 破水、出血、子宮収縮、浮腫 動悸、脈不整								
	理学所見（血圧・脈拍・体温）								
	体重								
	血液検査 一般								
	血中濃度 ★								
	BNP								
	尿検査								
	臨床検査 心電図（母体） ★								
	ホルター心電図								
	心エコー（母体）								
	薬物血中濃度（ジゴキシン静注）								
	薬物血中濃度（ジゴキシン内服）								
	薬物血中濃度（ソタロール内服）								
	薬物血中濃度（フレカイニド内服）								
	超音波検査 胎児不整脈 ★								
	胎児水腫・肺低形成 ★								
	心奇形、心外奇形								
新生児	産科検査（頭管エコー、BPS、AFI）								
	胎児心拍モニタリング ★								
	分娩の背景								
	有害事象の発生								
	理学所見（vital 呼吸、黄疸、浮腫）								
	Apgar Score								
	身体計測（身長・体重）								
	検査 糖帯血 ★								
	血液検査 ★								
	胸部レントゲン写真								
	超音波 合併心奇形								
	EF・PDA・腔水症								
発達	頭部エコー								
	心電図（入院時のみ）								
	ホルター心電図（入院時のみ）								
	有害事象の発生								
発達	身体計測（身長・体重）、発達評価								
	頭部MRI								

評価の指示表示：★一可能なら、②一原則24時間継続「7日から分娩までの」欄は○→7日ごと、△→14日ごと

★ 薬物血中濃度の測定を含む

★ 薬物血中濃度に関しては各薬剤の開始を0日とする

★ これらの項目は、フレカイニド、ソタロールの開始or増量時にその時点をも0日とする

【評価項目】

(1) 主要有効性評価項目

「胎児頻脈性不整脈の消失」

頻脈性不整脈胎児治療を施行した全症例における治療開始前と後（自然分娩開始、あるいは誘発分娩、帝王切開決定時より前 3 日以内）における児超音波検査を施行し、胎児頻脈性不整脈の消失がみられた症例の割合を算出する。

*なお、「胎児頻脈性不整脈の消失」とは以下と定義する。①または②が確認された場合に「胎児頻脈性不整脈の消失」と判断する。

①『sinus rhythm』（洞調律）

②平均胎児心拍数 180 bpm 以下

〈有効性の評価の設定根拠〉

本疾患は放置すると胎児水腫、胎児心不全に至る予後不良の疾患であるが、経胎盤的抗不整脈薬治療によって、頻脈性不整脈が消失、あるいは改善する。本臨床試験で使用する薬剤はいずれも抗不整脈薬であり、心拍をコントロールする事を目的として使用するものであるためこの直接効果は頻脈性不整脈の消失である。不整脈消失とは、すなわち正常化であり洞調律と定義し、これを本研究の **primary end-point** とした。また、消失に至らずとも、頻拍のコントロールが得られれば低拍出量性心不全、胎児水腫が予防できると考えられ、これらを予防しうる心拍コントロールの指標として「改善」があげられる。これについては、経時的胎児心拍数の推移によって評価できるものとした。また、治癒を得ることができなくても、胎児治療の大きな意義として無事に胎児期を経過し、新生児治療に移行できるということが考えられるため、本臨床研究では頻脈性不整脈に起因すると考えられる子宮内胎児死亡も評価項目の一つとした。さらにわれわれが、本臨床研究に先んじておこなった **retrospective study** より、頻脈性不整脈が改善する事によって、胎児水腫が改善、妊娠継続・早産の防止、帝王切開率の低下、新生児不整脈の減少等が得られる事がよりわかっているため、これらの項目あるいはこれらに関連した項目を副次評価項目に設定した。さらに、こうした治療を行った際の長期予後についてはあまり知られていないため、本研究では乳幼児期の発達予後調査も行う事とした。

〈主要有効性評価項目の参考値〉

本邦における、胎児不整脈の胎児治療に関する有効性は **retrospective study** より 90 % である。また、胎児水腫例においては 80 % である。

(2) 副次的有効性評価項目

①子宮内胎児死亡（頻脈性不整脈に起因すると思われる）

②早産率、出生週数

胎児治療を施行された全症例のうち早産となった症例の割合

***retrospective study**（（14）参考文献（3）③）の胎児治療群の早産率は 12.2 %、非胎児治療群の早産率は 41.5 % である。これらを参考とする。

③胎児不整脈に起因すると思われる帝王切開率

胎児治療を施行された全症例のうち胎児不整脈に起因すると思われる（モニタリング不能により）帝王切開となった症例の割合。

*retrospective study（（14）参考文献（3）③）の胎児治療群の帝王切開率は 29.7 %、非胎児治療群の帝王切開率 70.7 % である。これらを参考とする。

④治療開始前後の心拍数、水腫の改善

治療開始前と後（1, 3, 7 日）で心拍数、皮下水腫を評価し、経時的推移をみる。

*胎児水腫とは胎児の皮下水腫にくわえ心嚢液貯留、腹水、胸水の 3 つの腔水症の中から 1 ヶ所以上に認められた場合と定義し、これらの1カ所以上が軽減する事を胎児水腫の改善とする。

*胎児水腫の重症度について（Huchinton 分類）。

重症度	肝腫大	浮腫	胸水／腹水	顔面変形
0	+	軽度	-	-
1	+	重度	-	-
2	+	重度	+	-
3	+	重度	+	+

*心拍数は胎児エコーで算出。

*胎児水腫改善とは、胎児水腫の重症度の低下という。

⑤新生児不整脈出現率

胎児治療を施行された全症例のうち出生後に新生児不整脈を認めた症例の割合、それぞれの不整脈の診断についても評価する。

*retrospective study（（14）参考文献（3）③）の胎児治療群の新生児不整脈の出現率は 48.8 %、非治療の新生児不整脈の出現率は 78.0 %である。これらを参照する。

⑥新生児中枢神経合併症

胎児治療を施行された全症例のうち新生児期の超音波検査にて頭蓋内出血(intra-cranial hemorrhage, IVH)、脳室周囲白質軟化症(periventricular leukomalacia, PVL)、脳室拡大(ventricular dilation)を認めた症例の割合を算出する。早産未熟児の合併症として知られるため、早産率に関わる項目として評価される。

*なお、新生児超音波検査による中枢神経合併症の代表的所見と、その重症度を以下に示す。

脳室内出血 (Papile 分類)		脳室周囲白質軟化症 (Pidcock の分類)		脳室拡大 (大野の分類)	
IVH I°	上衣下出血 (SEH)	PVE I°	PVE を認めるが 脈絡叢より低輝度	Grade1	BVI TVI のいずれか +2 SD 以上 +4 SD 未満
IVH II°	脳室内出血 (IVH) 脳室拡大なし	PVE II°	PVE を側脳室三角 部に認め脈絡叢よ り低輝度	Grade2	BVI TVI の両方が +2 SD 以上 +4SD 未満
IVH III°	脳室内出血 (IVH) 脳室拡大あり	PVE III°	PVE を認め脈絡叢 より高輝度、あるい は側脳室三角部よ り広範なもの	Grade3	BVI TVI のいずれか が +4 SD 以上
IVH IV°	脳室内出血 (IVH) 脳実質内出血あり	Cystic PVL	嚢胞を形成したもの	Grade4	BVI TVI の両方が +4 SD 以上

*PVE (periventricular echogensity) = 脳室周囲高エコー域

*BVI (body ventricular index) = falx 外側縁より側脳室外側壁までの距離/大脳半球幅

*TVI (trigone ventricular index) = falx 外側縁より三角部外側縁までの距離/大脳半球幅

⑧1 ヶ月時の児生存率

胎児治療を施行された全症例のうち生後 1 ヶ月の時点での生存者の割合

*出生後の不整脈の経過は生後の治療に大きく左右される。胎児期の治療によって生存率があがるとすれば、胎児治療をおこなわないことによる早産出生、胎児水腫合併出生が防がれるためである。よって、これらの要因、特に胎児水腫合併で死亡率があがると考える生後 1 ヶ月の時点を生存率の評価ポイントとした。

⑧1 ヶ月時の不整脈の再発率

(3) 有効性評価項目参考所見

①退院時 or 修正 1 ヶ月での画像診断 (MRI (T1 T2 flair))

脳室内出血 (IVH)

脳室周囲白質軟化症 (PVL)

脳室拡大

②発達・発育期評価項目

研究対象に対し発達発育の評価を行う。発達、発育の follow に関しては自施設あるいは、近隣の発達外来開設施設 (新生児連絡会による施設協力をそれぞれ考慮する) において依頼する。

1) 1 歳半時点での発達、発育

胎児治療を施行された全症例について 1 歳半時点での発達、発育

*発育については、身長、体重、頭囲、胸囲を測定、一般正常値を参照する。

*発達については、全体に対する独歩可能、単語 (3 個以上) 可能、をみたす児の率で判断する。新版 K 式の発達評価が可能であればこれを行う。(必須ではない)

2) 3 歳時点での発達、発育

胎児治療を施行された全症例について 3 歳での発達、発育。

＊発育については、身長、体重、頭囲、胸囲を測定、一般正常値を参照する。

＊発達については 2 語文以上の文章、社会性、複雑動作可能をみたとす児の割合で判断する。

新版 K 式の発達評価が可能であればこれを行う。（必須ではない）

(4) 安全性評価項目

1) 胎児

①有害事象発症割合。

有害事象とは胎児徐脈、あらたな胎児不整脈、胎児機能不全と定義する。

②重篤な有害事象発症割合。

重篤な有害事象とは、上記有害事象が重症であり、重症胎児仮死、胎児死亡といった、胎児の生命に関わる状態に至るものと定義する。

2) 母体

①母体不整脈。

②母体心電図異常。

③母体、肝腎機能異常。

④有害事象と思われる症状の出現（めまい、悪心、嘔吐等）。

⑤産科的合併症の増悪あるいは出現（早産、妊娠高血圧、出血、妊娠糖尿病など）。

3) 新生児

①新生児不整脈。

②新生児心電図異常。

③新生児、肝腎機能異常。

④有害事象と思われる症状の出現（呼吸障害、持続するチアノーゼ、黄疸等）。

以上について、生後1ヶ月まで有害事象を調査する。

<生後1ヶ月の設定根拠>

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る。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ヶ月までを有害事象調査期間とする。

(5) 統計的事項

＊解析対象集団

解析対象集団は胎児治療を施行された全症例とする。

＊解析実施時期

統計的解析は、出生評価期間終了時と、発達発育評価観察終了時に実施する。

＊主要有効性評価項目の解析

胎児頻脈性不整脈の改善率の点推定値と 95 % 信頼区間を推定する。

また、胎児水腫、VASVT、AFL 別の胎児頻脈性不整脈の改善の有無を表示する。

(8) 予測される危険性

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与は比較的安全、かつ容易に行われるが、使用経験が十分ではなく、投与対象である母体は、一般に不整脈を有さない健康対象であることを考えると、予想外の有害事象が出現する可能性がある。特に今回使用する薬剤の使用法に関しては、前述のごとく正常妊婦（胎盤）を介しての胎児への効果出現を期待するものであることより、feto-maternal ratio の低い薬剤や、胎盤血流の低下状態においては使用薬剤量が多くなる事もありうる。したがって、この旨を臨床試験参加患者には十分説明のうえ、最新の注意と監視のもと治療がおこなわれることが望まれる。今回の臨床試験に使用する薬剤について、考えられる主な有害事象を記載する。（（14）参考文献（3）-④⑤）

①ジゴキシン：ジギタリス中毒（悪心、嘔吐、黄視・緑視・複視などの視覚障害、頭痛、めまい、見当識障害などの症状に前後し、高度の徐脈、2 段脈、多源性心室性頻拍、PR 延長、房室ブロック、心室性頻拍、心室細動などの不整脈が出現すること）、発疹、蕁麻疹、肝機能障害、胎児には徐脈の出現可能性があり。

*本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため頻度は不明である（再審査対象外）

②フレカイニド：心室頻拍（Torsades de Pointes（TdP）含む）、心室細動、心房粗動、一過性心停止、Adams-Stokes 発作、他の心電図異常（QT 延長、QRS 延長、PQ 延長、徐脈など）、肝機能障害、視力障害、胎児には徐脈の出現可能性があり、胎児死亡の報告あり。

*心室頻拍（torsades de pointes を含む）（0.1～5 % 未満）、心室細動（0.1 % 未満）、心房粗動（0.1 % 未満）、高度房室ブロック（0.1～5 % 未満）、一過性心停止（頻度不明）、洞停止（又は洞房ブロック）（0.1～5 % 未満）、心不全の悪化（0.1～5 % 未満）、Adams-Stokes 発作（頻度不明）があらわれることがある。このような場合には本剤の投与を中止し、次の処置法を考慮すること。

- 1) 消化器から未吸収薬の除去
- 2) ドパミン、ドブタミン、イソプレナリン等の強心薬投与
- 3) IABP 等の補助循環
- 4) ペーシングや電氣的除細動

③ソタロール：心室細動、心室頻拍、TdP 洞停止、母体の心電図異常（QT 延長、AV ブロックなど）、肝機能障害、悪心、嘔吐、頭痛、めまい、たちくらみ、発疹、腎機能低下、胎児には徐脈の出現可能性があり、胎児死亡の報告あり。

*国内：国内の臨床試験において評価対象 152 例中 32 例（21.1 %）40 件に副作用が認められ、投与中止例は 12 例であった。副作用の種類別発現頻度は、徐脈、心不全等の循環器症状（10.5 %）頭痛、立ちくらみ等の精神神経症状（7.2 %）嘔気等の消化器症状（3.9 %）全身倦怠感、易疲労感等その他（4.6 %）であった。臨床検査値異常については、中性脂肪（7.8 %）AST（2.7 %）ALT（3.4 %）γ-GTP（1.4 %）ALP（1.4 %）LDH（1.4 %）BUN（0.7 %）尿酸（3.5 %）CK（CPK）（1.8 %）の上昇等であった。

*海外：外国の持続性心室頻拍又は心室細動の患者を対象とした臨床試験において、Torsades de pointes を4.1 %（56 / 1,363）に発現し、その危険性は用量依存的に発現する QT 時間の延長に伴い増大するとの報告があるので、【用法及び用量】、【使用上の注意】を特に留意し、torsades de pointes を含む新たな不整脈の発現に十分注意すること。なお、本剤の使用にあたっては、添付文書を熟読すること。

<海外臨床試験成績における副作用（米国添付文書）>

3,186 例の不整脈患者（うち持続性心室頻拍 1,363 例）において認められた最も重要な副作用は *torsades de pointes* と他の重篤な新たな心室性不整脈の発現で、発現率は心室頻拍及び心室細動患者でそれぞれ約 4 %、1 %であった。副作用により本剤の投与を中止した症例は、全体の17 %であり、本剤中止の原因となった主な副作用は、疲労（4 %）、徐脈（50 拍/分未満、3%）、呼吸困難（3 %）、催不整脈（3 %）、無力症（2 %）、めまい（2 %）であった。また、1,292 例の持続性心室頻拍及び心室細動患者を対象とした臨床試験において、本剤投与後に認められた有害事象（関連性の有無を問わず）のうち発現率が2%以上の有害事象とそれにより本剤の投与を中止した症例の比率を次表に記載した。

器官系有害事象：（ ）内は投与中止患者の百分率（n = 1,292）

全身感染：（<1）、発熱（<1）局所の疼痛（<1）

心臓血管系：呼吸困難（2）徐脈（2）胸痛（<1）動悸（<1）浮腫（1）心電図異常（1）低血圧（2）催不整脈（3）失神（1）心不全（1）、失神前状態（<1）末梢血管障害（<1）心臓血管障害（<1）血管拡張（<1）植込み型除細動器放電（<1）高血圧（<1）

神経系：疲労（2）めまい（1）無力症（1）頭のふらつき（1）頭痛（<1）睡眠障害（<1）発汗（<1）異常精神状態（<1）抑うつ（<1）感覚異常（<1）不安（<1、気分変化（<1）食欲障害（<1）脳卒中発作（<1）

消化器系：悪心/嘔吐（1）下痢（<1）消化不良（<1）腹痛（<1）結腸障害（<1）鼓腸放屁（<1）

呼吸器系：肺障害（<1）上気道障害（<1）喘息（<1）

生殖器系：尿生殖器障害（<1）性的機能不全（<1）

代謝系：検査値異常（<1）体重変化（<1）

筋骨格系：四肢の疼痛（<1）背部痛（<1）

皮膚及び付属器系：発疹（<1）

血液：出血（<1）

特殊感覚：視覚障害（<1）

(9) 被験者の利益及び不利益

①利益

調査対象となった胎児およびその家族については、胎児治療をうけ、同治療が有効であった場合には、効果的に不整脈治療が受けられる。

②不利益

本治療は、母体を通じて、胎児に対する抗不整脈薬治療を行うため、治療対象は胎児であるものの、母体もまた同薬剤に暴露される。よって安全性に関しては両対象に関して留意が必要である。特に、胎盤移行性を考えた場合、母体に対しては通常より高容量の薬剤投与が必要であるため、母体への副作用の危険がある。具体的な危険の内容に関しては「(8)予測される危険性」に記載したが、こうした危険性をさけるために、できうる限りの薬物血中濃度測定や、母体の症状、心電図、電解質チェックなどの血液検査を行う。こうした副作用が出現した場合には、治療中止を含めたすみやかな対応がなされるものとし、母体の危険性が強い場合には、治療の中止が胎児の治療継続に優先される。

*本臨床試験により、被験者に何らかの副作用が生じた場合には、通常の医療行為（保険医療）により対応される。臨床試験に関する保険は現在のところ、利用は不可能である。

(10) 費用負担に関する事項

本研究費は、研究責任者である池田智明の研究費（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：臨床試験推進研究「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（左合班）」H19-臨床試験一般-009 主任研究者 左合治彦、平成 22 年度 循環器病研究開発費 小児・周産期循環器疾患の統合的臨床基盤研究 22-4-4 分担研究「心血管疾患合併の胎児、妊産婦および女性の臨床的問題に関する研究（主任 池田）」）により支出される。本研究費は、診療以外の研究に関連した項目（データの管理、保管、解析、その他）に対し支払われる。

診療に関する費用は、本研究が高度医療の承認を受けていることより、保険外診療である胎児治療と通常の産科、小児科保険医療との併用である混合診療が認められる。保険外診療分は胎児治療に関連した薬剤費用と薬物血中濃度測定費用（ジゴキシン、ソタコール、フレカイニド）と考える。このうち、薬剤費用と、ジゴキシンの血中濃度測定を本研究に準じた期間・回数で計算したものが以下の金額である。本金額は共同研究施設において共通とする。また、ソタコール、フレカイニドの血中濃度に関しては通常医療の範囲（内科的使用の際等）で必須とされるものではないが、本研究では安全性の確保のために測定することが必要であると考えられる。したがって、研究的意味合いが強いと考えて、本研究においては上記研究費よりまかなうものとする。

ジゴキシン・ジゴキシン錠	6,049 円
ジゴキシン注	2,638 円
ソタコール錠	23,924 円
タンボコール錠	26,75 円

(11) 知的所有権に関する事項

本研究に関する知的所有権は原則的に国立循環器病研究センターで管理する。また、本研究に関して起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わりは、特に認められない。

(12) 倫理的配慮

本研究計画は、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正）」（(14) 参考文献(4)）に従って作成されている。事前に本研究の主旨を、対象施設に十分に説明した上で実施する。厳密には、本基準は胎児に対しては適応されるものではないが、治療に参加する対象であり、同意を得る対象である母体にこの基準が適応される事より、胎児にも間接的にこの基準が適応され得るものとする。また、本研究は高度医療制度を利用した出生前診断・治療に関する研究であり、厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（平成 20 年 7 月 31 日改正）」（(14) 参考文献(4)参照）に基づき、別紙に記す患者説明、同意書によって同意を得る。同意の対象は本来胎児であるが、上記のごとく母体を介した間接的な基準適応がなされていることをふまえ、母体からの同意をもって代諾とする。

(13) 独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項

1.集積データ

集積データは匿名化して電子記録媒体に取り込まれる。匿名化されたデータの解析は、国立循環器病研究センター内で行われ、検討は研究協力者によって行われる。

2.データの管理方法とその件数

収集した検査情報の解析結果は、国立循環器病研究センター内の事務局において、厳重に保管する。

3.データ保存媒体の安全管理方法

解析結果は電子記録媒体に集積し、国立循環器病研究センター内の、施錠した保管室において厳重に保管する。保管責任者は研究事務局 三好剛一である。また、情報へのアクセスは主任研究者に加え、国立循環器病研究センター内事務局においても可能とする。

4.匿名化の方法およびそのタイミング

調査対象施設において登録番号によって匿名化する。取り込まれたデータに個人データは含まない。

5.解析結果の報告：患者自身に解析結果を紹介することはない。

6.利用目的を変更された場合：新たに国立循環器病研究センター倫理委員会に対応を諮る。

(14) 参考文献, その他

- (1) 胎児治療の安全性を論述した論文、著書
Ulrich Gembruch "fetal tachyarrhythmia" Fetal Cardiology Embryology, genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis and Perinatal Management
and Cardiac Disease. Yagel et.al. London New York Taylor and Francis 2005
- (2) 胎児治療の内容、有効性を論述した論文
①M Krapp, T Kohl, JM Simpson, Review of diagnosis, treatment and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia Heart 2003; 89: 913-917
②Fouron JC, Fournier A, Lamarche J et.al. Management of fetal tachycarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. Heart 2003; 89: 1211-6
- (3) その他の参考となる論文
①Larmay HJ, Strasburger JF, Differential Diagnosis and Management of the Fetus and Newborn with an Irregular or Abnormal Heart Rate. Pediat.Clin N Am 2004 51 103 3-51
②Jaeggi E, Nii M, Fetal Brady and Tachyarrhythmias: New and Accepted Diagnostic and Treatment Methods. Seminars in Fetal Neonatal Medicine.2005;10(6):504-14
③Ueda K, Ikeda T, Maeno Y,et.al., Impact of the Intrauterine Treatment to the Clinical Course of Fetal Tachycardia. Retrospective Analysis from National Survey in Japan (submitting)
④インタビューフォーム
1) 医薬品インタビューフォーム (改訂第 6 版) ジゴキシン 2009:23
2) 医薬品インタビューフォーム (新様式第 4 版) ソタコール 2008:32
3) 医薬品インタビューフォーム (改訂第 7 版) タンボコール 2009:27
⑤フレカイニド生殖試験についての参考文献
1) 餅田久利 酢酸フレカイニドの生殖試験 (第 1 報) ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験基礎と臨床 23 巻 5 号 1989 p1785-95
2) 西村修 酢酸フレカイニドの生殖試験 (第 2 報) ラットにおける胎仔の期間形成期投与試験基礎と臨床 23 巻 5 号 1989 p1797-814
3) 大角勇 酢酸フレカイニドの生殖試験 (第 3 報) ウサギにおける胎仔の期間形成期投与試験基礎と臨床 23 巻 5 号 1989 p1815-22
4) 松原孝雄 酢酸フレカイニドの生殖試験 (第 4 報) ラットにおける周産期および授乳期投与試験基礎と臨床 23 巻 5 号 1989 p1823-35
- (4) 臨床研究に関する倫理指針 (平成 20 年 7 月 31 日改正)
- (5) 「臨床研究に関する倫理指針 Q&A」及び「医薬品企業法務研究会・補償のガイドライン」
- (6) 胎児不整脈班第 4・5 回タスクミーティング議事録 (資料 1)
- (7) 本臨床試験に使用する各薬剤の添付文書 (資料 2)
- (8) 高度医療申請書類 (資料 3)

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

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

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、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。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、試験を継続中である。

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。症例登録は平成27年1月までに35例あり、平成26年度は外部組織による安全性評価委員会を5回開催し計11症例について検討を行なった。いずれも安全性には問題なく試験の継続を認めるとの審査結果であったが、とくに抗不整脈薬の併用例において、嘔気、徐脈・房室ブロックなどの母体副作用が比較的高率に出現することが再確認された。一方、症例の集積とともに胎児超音波による胎児不整脈診断の限界も徐々に明らかになってきた。施設拡大後の胎児不整脈診断・治療の正確性および母体・胎児への安全性を確保するため、有害事象報告や注意喚起を継続的に行なう必要があると考えられた。

共同研究者

稲村昇	大阪府立母子保健総合医療センター	白石公	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	坂口平馬	国立循環器病研究センター
賀藤均	国立成育医療研究センター	山本晴子	国立循環器病研究センター
安河内聰	長野県立こども病院	濱崎俊光	国立循環器病研究センター
川滝元良	東北大学	桂木真司	榊原記念病院
萩原聡子	神奈川県立こども医療センター	三好剛一	国立循環器病研究センター
堀米仁志	筑波大学		
与田仁志	東邦大学医療センター大森病院	A. 研究目的	
竹田津未生	埼玉医科大学国際医療センター	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つで大部分を占める。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	
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		
小原延章	国立循環器病研究センター		
清水渉	日本医科大学		

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。本臨床試験では、胎児不整脈診断・治療の正確性および母体・胎児への安全性を確認する目的で外部組織よりなる安全性評価委員会が設置されているが、本年度は5回開催され計11症例が審議された（下記参照）。また、これまでの安全性評価委員会における症例検討を通して、胎児不整脈治療に伴う母体・胎児の有害事象が当初の認識よりも頻度が高いことが判明してきた。それを受けて、本年度までに審議が終了した32症例における副作用の集計を行なった。

【安全性評価委員会】（資料10）

第11回安全性評価委員会 平成26年5月23日
症例21を審議

第12回安全性評価委員会 平成26年7月5日
症例22、23を審議

第13回安全性評価委員会 平成26年10月5日
症例24、25を審議

第14回安全性評価委員会 平成26年12月12日
症例26～28を審議

第15回安全性評価委員会 平成27年2月12日
症例29、32、33を審議

C. 研究結果

1. 安全性評価委員会

本臨床試験の開始当初から引き続いて、ジゴキシン3症例、ソタロール1症例のいずれかを満たした時点で、安全性評価委員会を開催した。本年度は5回開催し計11症例について検討を行なった。

1）第11回安全性評価委員会（資料11）

症例21（E-004）が審議された。本症例は内臓心房錯位症候群を含む複雑心奇形である可能性が高いが、当該施設から提示された検査記録からは十分な確認できなかった。また、胎児不整脈診断に関しても、根拠となる胎児超音波記録が long VA と判断するには不十分であった。

プロトコル違反等の母体、胎児ともに安全性に関わる問題は認められないため、臨床試験の継続は認められた。しかし、後の診断の検証のために可能な限り動画を含む検査データを保存すること、および必要なデータの安全性評価委員会への提供を、研究参加施設に対して徹底するように勧告を受けた。

2）第12回安全性評価委員会（資料12）

症例22（A-008）は、ジゴキシン単剤によ

る経胎盤治療が開始され頻拍の頻度は減少したが、母体の嘔気に対してジゴキシンを減量した後に胎児頻拍の再増加を認めたため、ソタロールの併用を開始して著効を得た症例である。母体有害事象としてジゴキシ・ソタロール併用時のⅡ度房室ブロックが挙げられているが、もともと無症候性に有していた可能性も否定できなかった。

症例23 (A-009) は、ジゴキシ・ソタロールの併用投与では頻拍の改善が得られず、third line のフレカイニドに変更して頻拍と胎児水腫の改善が得られた症例である。母体のジゴキシ血中濃度上昇に伴い消化器症状（嘔気、気分不良）が見られたが、休薬により改善、減量して再開後も症状の再発はなかった。フレカイニド併用後に母体のQTc延長とT波の平定・陰性化を認めたが、休薬により改善した。妊娠末期には体型変化に伴うT波の形態変化も加わるため、心電図の判読が難しくなることが推察された。

以上、安全性評価の観点から検討が行われ、プロトコールに準拠した経胎盤治療が実施されており、本試験の継続を認めるとの判断であった。

3) 第13回安全性評価委員会（資料13）

症例24 (J-004)、25 (A-010) が審議され、安全性評価の観点からは問題ないと判断されたが、胎児不整脈診断の限界が示唆された。

両症例の胎児心エコー検査に基づく不整脈の診断は上室性頻拍 short AV と心房粗動であり、その診断と治療はプロトコールに記載された方法に準拠して行われたと判断されたが、新生児期に心房頻拍の出現を認め、胎児期にも同様の不整脈であったと考

えるべきと結論された。胎児期と出生後で頻脈性不整脈の診断齟齬が認められ、その点については現在の胎児診断法の限界ともいえるが、可及的に正確な診断に基づく治療を行なうためには、胎児心磁図や胎児心拍モニター等を合わせて判断する必要があると考えられた。

4) 第14回安全性評価委員会（資料14）

症例26 (A-011)、27 (J-005)、28 (C-001) が審議された。3症例ともジゴキシ単剤による経胎盤治療を開始し、治療開始10日目～14日目までに比較的速やかに頻拍の改善を認めた。症例26 (A-011) において、ジゴキシ血中濃度高値に伴って、母体に嘔気とⅠ度房室ブロック、および嘔吐時のpauseが生じているが、休薬により改善しており、ジゴキシの副作用と考えられるが重篤なものとは言えず、安全性評価の観点から試験の継続は問題ないと判断された。

5) 第15回安全性評価委員会（資料15）

症例29 (A-012)、30 (E-005)、32 (B-002)、33 (A-013) が審議された。母体有害事象として、嘔気、夜間入眠時に軽度の徐脈およびⅡ度房室ブロックを2症例ずつで認めたが、薬剤減量によりいずれも軽快している。4症例ともプロトコールに準拠した経胎盤治療が実施されており、安全性評価の観点から試験の継続は問題ないと判断された。

2. 有害事象のまとめ（資料16）

平成22年10月～平成27年2月までに安全性評価委員会で審議された32例を対象として、母体・胎児・新生児への副作用を集計した。各施設から報告された有害事象のうち、安全性評価委員会において胎児治療との因果

関係が確定的もしくは完全には否定できなかったものを副作用と判断した。32例の投与薬剤はジゴキシン単剤17例、ソタロール単剤3例、ジゴキシン・ソタロールの併用10例、ジゴキシン・フレカイニドの併用2例で、投与期間は1-8週（中央値2週）であった。

母体の副作用は24例（75%）で認め、嘔気・嘔吐の消化器症状が16例（50%）と最も多く、軽度の徐脈7例（22%）、I度房室ブロック2例（6%）、II度房室ブロック8例（25%）であった。ジゴキシン単剤と比べ、ソタロールを併用した場合において、いずれの副作用も2倍の出現頻度であった。ジゴキシン・ソタロール併用の1例で MobitzII 型房室ブロックが持続したため早期娩出となった。ジゴキシン・フレカイニドの併用例において QTc 延長のため薬剤減量した症例を1例認めた。

胎児の副作用は5例（16%）で認め、軽度の徐脈が4例（13%）と最も多かった。投与から出現までは2-34日（中央値6日）であった。ジゴキシン・ソタロールを併用した1例で高度房室ブロックを来した。この症例は胎児水腫が進行した重症例で、かつ多発奇形を合併しており救命不能であった。

新生児の副作用はジゴキシン・ソタロールを併用した1例（3%）のみに、軽度の徐脈を認めた。

D. 考察

症例集積の増加に伴って、平成26年度は外部組織による安全性評価委員会が過去最多の5回開催され、計11症例について検討が行なわれた。審議の結果、プロトコル違反等の母体・胎児ともに安全性に関わる問題は認められないため、臨床試験の継続が

認められた。

安全性評価委員会において前向きに症例を審議していく中で、胎児不整脈治療に伴う母体・胎児の有害事象が当初の認識よりも頻度が高いことが判明してきた。それを受けて、昨年度に引き続いて、本年度までに審議が終了した32症例を対象として副作用の集計を行なった。重篤なものは認めなかったものの、母体副作用は75%と高率に認められた。特にジゴキシン・ソタロールの併用例で、ジゴキシン単剤と比べて2倍の出現頻度であった。嘔気などの消化器症状、軽度の徐脈・房室ブロックが主体であり、その大部分は薬剤減量により対処が可能であった。しかし、中には母体・胎児の徐脈（房室ブロック）が高度化し早期娩出となった症例もあるため、産科、新生児科および循環器内科が完備された施設で慎重な管理を要すると考えられた。今後も、メーリングリストなどを通して研究協力施設で情報を共有するとともに、周産期関連学会で報告していくことで全国に注意喚起を促していく予定である。

一方で、症例の集積とともに胎児超音波による胎児不整脈診断の限界も徐々に明らかになってきた。本臨床試験では、現時点でスタンダードとされるドップラ法を用いた診断方法を採用しているが、それに準拠して診断した場合にも胎児期と出生後で頻脈性不整脈の診断齟齬が認められる症例が少なからず存在することが判明してきた。その点については現在の胎児診断法の限界ともいえるが、胎児心磁図、経腹壁胎児心電図、胎児心拍モニター等を組み合わせることによって、診断の精度を高めることが今後の課題と考えられた。後から診断を検

証するためにも、可能な限り動画を含む検査データを保存するように、研究参加施設に対して徹底していく予定である。

E. 結論

本臨床試験も開始より4年経過し症例集積が進むにつれて、胎児不整脈治療に伴う副作用などこれまで見過ごされていた問題点もさらに明らかになってきた。一方で、胎児超音波に依存する胎児不整脈診断の限界、および診断精度を高めるための今後の課題が明らかになってきた。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になるためにも、本臨床試験を完遂して診断および治療プロトコルを確立する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特にジゴキシンとソタロールの併用例で母体の副作用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もあり、各施設の NICU（新生児集中治療室）の管理能力も勘案し、母体・胎児の安全性のためにはプロトコル治療の中断、早期娩出も辞さないことが肝要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015, in press
- 2) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M,

Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T. Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects: A nationwide survey in Japan. *Circ J.* 2015, in press

- 3) Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Soma T, Ogawa H, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Harada-Shiba M, Kangawa K, Ikeda T. Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One.* 9(2):e88319, 2014
- 4) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Ikeda T, Kusuda S, Fujimura M. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet.* 289(6): 1185-90, 2014
- 5) Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. C1 Esterase Inhibitor Activity in Amniotic Fluid Embolism. *Crit Care Med.* 42(6):1392-6, 2014
- 6) Neki R, Miyata T, Fujita T, Kokame K, Fujita D, Isaka S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res.* 133(5):914-8, 2014
- 7) Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi

- S, Sengoku K, Kusuda S, Fujimura M. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology*. 106(2):81-6, 2014
- 8) Fukuda K, Masuoka J, Takada S, Katsuragi S, Ikeda T, Iihara K. Utility of Intraoperative Fetal Heart Rate Monitoring for Cerebral Arteriovenous Malformation Surgery during Pregnancy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 54(10):819-23, 2014
- 9) Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T. Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 78(10):2501-6 2014
- 10) Saitsu H, Iwata O, Okada J, Hirose A, Kanda H, Matsuishi T, Suda K, Maeno Y. Refractory pulmonary hypertension following extremely preterm birth: paradoxical improvement in oxygenation after atrial septostomy. *Eur J Pediatr*. 173:1537-40, 2014
- 11) Okamura H, Kinoshita M, Saitsu H, Kanda H, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O. Noninvasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 99:E2020-4, 2014
- 12) 三好剛一、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する胎児薬物療法. 産婦人科の実際. 63(4):519-25, 2014
- 13) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内總、川滝元良、堀米仁志、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、西村邦宏、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). *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 50(1):136-8, 2014
- 14) 村林奈緒、池田智明. 胎児脳モニタリング 胎児心拍数モニタリング. *周産期医学*. 44(6):737-40, 2014
- 15) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治. 授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析. *血管*. 37(3):93-7, 2014
- 16) 前野泰樹. 徐脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください. *NEONATAL CARE 2014年春季増刊 新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編*. 286-7, 2014
- 17) 前野泰樹. 不整脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください. *NEONATAL CARE 2014年春季増刊 新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編*. 288-90, 2014
- 18) 前野泰樹. 胎児心エコー検査の初歩. *日本小児循環器学会雑誌*. 30(2): 112-8, 2014
- 19) 前野泰樹. ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ チアノーゼ. *NICU マニュアル第5版*. 77-80, 2014
- 20) 前野泰樹. ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ 心雑音. *NICU マニュアル第5版*. 80-5, 2014

- 21) 廣瀬彰子、前野泰樹. 母体疾患に関連する胎児心疾患. HRART 's Selection 妊婦に伴う循環器疾患 心臓. 46(11):1436-44, 2014
2. 学会発表
 - 1) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、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20回日本胎児心臓病学会学術集会 2.14-15/ ' 14 静岡
 - 2) 三好剛一、池田智明、田中博明、左合治彦、川滝元良、与田仁志、生水真紀夫、尾本暁子、桂木真司「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66回日本産科婦人科学会学術講演会 4.18-20/ ' 14 東京
 - 3) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、新居正基、生水真紀夫、賀藤均、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50回日本小児循環器学会総会・学術集会 7.3-5/ ' 14 岡山
 - 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、尾本暁子、白石公、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50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 7.13-15/ ' 14 千葉
 - 5) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、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、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37回日本母体胎児医学会学術集会 11.7-8/ ' 14 長崎
 - 6) Maeno Y. Trans-Placental Treatment of Fetal Tachyarrhythmia. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research 2014.5.3-6 (Vancouver, Canada)
 - 7) 前野泰樹. 胎児心エコーへの第一歩. 第16回産婦人科 ME セミナー (西日本) 2014.2.23 (福岡)
 - 8) 前野泰樹. こうすれば胎児の心臓が見えてくる: 胎児心エコーが好きになるちょっとしたコツ. 第一回関東胎児心エコー勉強会 2014.3.8 (埼玉)
 - 9) 前野泰樹. 臨床に活かす心エコー所見術前後の心機能評価. 教育セミナー 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014.7.3-5 (岡山)
 - 10) 前野泰樹. 小児科医が知っておきたい胎児治療の今. 宗像小児科医講演会 2014.7.24 (宗像)
 - 11) 前野泰樹. 第59回神奈川胎児エコー研究会 アドバンス講座 2014.11. 23-24 (福岡)
 - 12) 前野泰樹、廣瀬彰子、木下正啓、寺町陽三、吉本裕良、岸本慎太郎、工藤嘉

- 公、須田憲治、松石豊次郎. 2:1房室伝道を呈する胎児徐脈として紹介された正常心内構造症例の経過. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014.7.3-5 (岡山)
- 13) 前野泰樹、廣瀬彰子、上妻友隆、堀之内崇士、原直子、木下正啓、津田兼之介、海野光昭、神田洋、嘉村敏治、松石豊次郎、岩田欧介. 2:1房室伝道による胎児徐脈にて紹介された正常心内構造症例の診断と出生前、出生後経過. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2014.7.13-15 (浦安)
- 14) 池田智明. 胎児心拍モニタリング. 第27回神奈川母性衛生学会 関内ホール第一会場 教育講演. 2014.02.08
- 15) 池田智明. 心臓病合併妊娠の母児の予後. 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会 シンポジウム. 2014.07.15
- 16) 池田智明. 硫酸マグネシウムと周産期医療. 第35回日本妊娠高血圧学会学術集会 教育講演. 2014.09.20
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
- 資料
- 資料10. 安全性評価委員会
- 資料11. 第11回安全性評価委員会 勧告
- 資料12. 第12回安全性評価委員会
議事録・報告
- 資料13. 第13回安全性評価委員会 勧告
- 資料14. 第14回安全性評価委員会 勧告
- 資料15. 第15回安全性評価委員会 勧告
(仮)
- 資料16. 有害事象のまとめ (32例)

安全性評価委員会

症例

平成 23 年 4 月 16 日	第 1 回安全性評価委員会	1 - 3
平成 23 年 7 月 7 日	第 2 回安全性評価委員会	4
平成 24 年 4 月 28 日	第 3 回安全性評価委員会	5 - 7
平成 24 年 7 月 4 日	第 4 回安全性評価委員会	7

※重篤な有害事象（胎児死亡）のため、約 3 ヶ月間、試験中断

平成 24 年 12 月 1 日	第 5 回安全性評価委員会	8 - 10
平成 25 年 1 月 18 日	第 6 回安全性評価委員会	11 - 12
平成 25 年 7 月 13 日	第 7 回安全性評価委員会	13、15
平成 25 年 11 月 8 日	第 8 回安全性評価委員会	19

※重篤な有害事象（胎児死亡）のため、約 1 ヶ月間、試験中断

平成 25 年 12 月 23 日	第 9 回安全性評価委員会	14、16 - 17
平成 26 年 2 月 15 日	第 10 回安全性評価委員会	18、20
平成 26 年 5 月 23 日	第 11 回安全性評価委員会	21
平成 26 年 7 月 5 日	第 12 回安全性評価委員会	22、23
平成 26 年 10 月 5 日	第 13 回安全性評価委員会	24、25
平成 26 年 12 月 12 日	第 14 回安全性評価委員会	26 - 28
平成 27 年 2 月 12 日	第 15 回安全性評価委員会	29、32、33

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験
第 11 回安全性評価委員会 勧告

平成 26 年 6 月 15 日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長

西 島 信



(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】症例 E-003 に関して安全性評価の観点から検討を行い、プロトコル違反等の試験継続に関して問題となる事項は認めなかった。本試験の継続に関しては以下の点を再確認の上で継続を認める。

1. 本症例は参考症例として扱う。
2. 研究参加施設に対して、後の診断の検証と安全性評価のために可能な限り動画を含む検査データの保存と必要なデータの安全性評価委員会への提供を再確認、徹底すること。

【安全性評価の要点】

1. 症例 E-003 の経胎盤治療において、プロトコル違反等の母体、胎児ともに安全性にかかわる重要な問題は認められず、臨床試験の継続は認めてよい。
2. しかし、症例 E-003 に関して以下の点で通常の long VA SVT として考えるには問題があるため、本試験研究においては参考症例と取り扱うべきである。
 - ① 児の心大血管の形態診断が登録時の情報と出生後では異なっており、内臓心房錯位症候群を含む複雑心奇形である可能性が高いが、当該施設から紹介された検査記録からは確認できなかった。
 - ② 胎児不整脈診断に関して根拠となるドプラー記録は肝静脈・下行大動脈波形によるものであるが、long VA と判断するには画像データと説明が不十分である。
 - ③ 出生後の児の心電図の記録から頻脈性不整脈が通常の WPW 症候群に見られるものとは異なり、Twin AV node、double SA node 等の複雑心奇形にも合併する刺激伝導系の異常に見られる不整脈の可能性があるが、記録からは確認できない。
3. 母体の QT 延長の有無は安全性評価の上で重要であるが、Bazett 法 (B 法) では HR 75bpm 以上の頻脈では正確性に欠けるため、Fredericia 法 (F 法) の併用を勧めたが、

本症例での判断はB法のみで行われている。一方、F法での異常値の判断基準はプロトコールの運用基準に明記されていないため早急に運用基準に追加説明を要する。また、妊娠中の心電図記録の問題点としてT波の終末が判定しにくい点も指摘され、QT延長を判断しにくい場合には安全性の点から治療中止も考慮する慎重さが求められる。

本研究は胎児の頻脈性不整脈に対して、より有効で安全な治療を行うために標準化を第一の目的として始められた臨床試験である。母体内の胎児の医療という限界を踏まえうえで心大血管系の形態診断、機能診断、不整脈診断を行い、それに基づいて胎児治療の有用性が有害性を上回ると判断される場合に母体に薬物投与を行って胎児の不整脈治療を行うものである。試験研究参加施設には形態診断と不整脈診断（得られたデータの胎児診断時点での判断）が信頼できる力量があることが必要な条件である。改めてこのことを試験参加施設に確認し、高いレベルの診断力と安全性に配慮した試験継続を望むものである。

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験
第 12 回安全性評価委員会 報告

平成 26 年 7 月 20 日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長
西 皇 信
(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】症例 A-008、A-009 に関して安全性評価の観点から検討を行い、プロトコールに準拠した経胎盤治療が行われており、本試験の継続を認める。
今後の症例のために以下の 2 点に留意することを勧める。

【安全性評価の要点】

1. 症例 A-008 は胎児の AFL に対してジゴキシン・ソタロールの併用投与が有効であった症例である。母体有害事象としてジゴキシン・ソタロール併用時のⅡ度房室ブロックが挙げられているが、薬剤との関連があるか、もともと母体に無症状のⅡ度房室ブロックがあったと考えるかの判断のために、母体の産褥期の 2 回のホルター心電図記録を検証しておくこと。
2. 症例 A-009 は胎児の short VA の SVT に対してジゴキシン・ソタロールの併用投与では頻拍の改善が得られずフレカイニドに変更して頻拍と胎児水腫の改善が得られた症例である。母体有害事象のうち、フレカイニド併用開始後の QT 延長と T 波平定・陰性化があるが、T 波の変化が母体妊娠末期の体型変化による影響か薬剤による有害事象かの判断は他の妊娠母体での T 波の変化との比較等が必要である。

第 12 回安全性評価委員会の論議のまとめ

【症例 A-008】

1. 症例 A-008 は妊娠 28 週 2 日に AFL と診断され、ジゴキシン単剤による経胎盤治療を開始され頻拍の頻度は減少したが母体の有害事象（吐き気）のためジゴキシンを減量後に胎児頻拍の再増加を認めたため、ソタロールの併用を開始して著効を得た症例である。
2. 母体有害事象のうちジゴキシン単独療法中の吐き気は薬剤休薬により速やかに改善した。ジゴキシン、ソタロール併用後のⅡ度房室ブロックに関しては自覚症状も産後のホルターでの pause の報告もなかったが、PR 延長があきらかでなく QRS が脱落しているため Mobitz 型の疑いがある。薬剤の有害事象か母体がもともと房室ブロックを有していた可能性の区別はできない。妊娠前の心電図記録は確認できないので、出産後の 2 回のホルター心電図のものと記録を確認する必要がある（通常、ホルター解析の報告では pause は 2.5 秒以上に設定しているため、Ⅱ度 Mobitz でも pause としてチェックできていない可能性があるため、生の心電図の打ち出し記録を確認したほうがよい）。母体、胎児ともに安全性にかかわる重要な問題は認められなかった。
3. 児の有害事象としての高ビリルビン血症は日齢 4 で光線療法を受けて改善しており、新生児の生理的範囲内の黄疸と考えるとよいと判断される。

【症例 A-009】

1. 症例 A-009 は妊娠 26 週 5 日に胎児頻脈で紹介され、紹介時は頻拍の頻度は推定 5%未満で少なく治療せずに観察されたが、27 週 2 日に頻拍が持続して 80%以上となり、short VA、胎児水腫なしの上室性頻拍としてジゴキシンの経胎盤治療を開始したが改善なく、治療開始 6 日目からソタロールの併用を行っても頻拍が持続し胎児腹水の出現を認めたため、29 週 3 日からソタロールをフレカイニドに変更して著効が得られた症例である。
2. 母体有害事象は 2 事象を認めた。治療開始 5 日目で母体のジゴキシン血中濃度上昇にともない消化器症状（嘔気、気分不良）が見られたが休薬により改善、減量して再開後も症状の再発はなかった。フレカイニド併用により母体の QT 延長と T 波の平坦・陰性化を認めたが、休薬により改善した。休薬後に自然陣痛発来で分娩に至り、分娩後には母体心電図は経胎盤治療前と同様に回復した。この心電図変化では T 波の減高のため T 波の終末の判定も難しく、妊娠末期の体型変化に伴う T 波の形態変化も加わったためのものか、ジゴキシン・フレカイニド併用によるものかは、非薬剤投与時の心電図と比較することができないため判断できない。

3. 児の有害事象は出生後、日齢 10 での SVT (AVRT) の出現である。ATP 静注による頻拍停止後に、再発予防のためソタロールの投与を開始され、以後日齢 27 まで SVT の再発はなく退院した。頻拍発作であり日齢 10 での妊娠中の経胎盤治療による薬剤の影響とは考えにくいため、原疾患である AVRT の発症と考えてよいと判断された。胎児期に頻拍発作に有効でなかったソタロールが出生後に頻拍の再発予防に有効であったと判断できるか否かの疑問は残る。

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験
第 13 回安全性評価委員会 勧告

平成 26 年 12 月 8 日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長

西 島 信



(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】症例 J-004、A-010 に関して検討を行い、安全性評価の観点からはプロトコールに準拠した経胎盤治療が行われていると評価され、本試験の継続を認める。

両症例の胎児心エコー検査に基づく不整脈の診断は short AV SVT と AFL であり、その診断と治療はプロトコールに記載された方法に準拠して行われたと判断されたが、両症例とも新生児期に心房頻拍 (AT) の出現を認め、胎児期にも同様の不整脈であったと考えるべきと結論した。胎児期と出生後で頻脈性不整脈の診断齟齬が認められ、その点については別記の議事録のように現在の胎児診断法の限界ともいえるが、可及的に正確な診断に基づく治療を行うためには胎児心磁図や胎児心拍モニター等を合わせて判断する必要がある。

【安全性評価の要点】

1. 症例 J-004 は胎児の胎児水腫を伴わない short VA SVT という胎児頻脈性不整脈の診断のもとに、ジゴキシンの経胎盤投与、その後のソタロール併用の各段階で一時的な胎児頻拍の減少を得たが再燃し、妊娠 39 週 2 日に再々度の頻拍悪化を認めて分娩誘発で出生した症例である。新生児期に頻拍が認められ心房頻拍であったことから、胎児頻拍も心房頻拍によるものであったと考えられる。母体有害事象にも重篤なものはない。本症例では初回診断時の SVC/Ao の血流波形による解析では short VA SVT と判断されるが、経過中には中間～long VA と判断できる記録も見られており、不整脈を血流信号や M モードの壁運動で診断するための限界が指摘された。
2. 症例 A-010 は妊娠 32 週に胎児の 2:1 伝導の AFL の診断で紹介され、胎児水腫なし (右胸水のみ) の 2:1 伝導の心房粗動 (AFL) と診断され、プロトコールに基づいてジゴキシ単剤の経胎盤治療を開始された。比較的速やかに頻拍は改善し、母体有害事象である吐き気もジゴキシンの休薬と減量しての再開により改善した。妊娠 36 週

頃から心房期外収縮の再増加、short run の出現がみられ、妊娠 38 週 0 日で陣痛発来時に不整脈のため胎児心拍モニター判読不能のため、緊急帝王切開で分娩となった。児は出生直後から 220bpm 前後の心房頻拍 (AT) が持続して心房細動 (Af) も見られた。併存した動脈管開存の治療後も改善しなかったため、日齢 28 で人工呼吸管理の再開と沈静により改善した。β ブロッカー (Bisoprolol) の投与下に心房期外収縮の自然消退を待つ方針である。本症例も胎児心エコー検査所見は心房粗動と判断されるが出生後も心房 rate 500bpm 前後で 2:1 伝導の AT が認められたことから、胎児頻脈性不整脈は AT であったと考えるのが妥当であるが、新生児期に Af に至ったことも含め、通常経験しない極めて稀な症例であると判断される。遺伝的素因、心房心筋炎等の疾患に留意して経過観察を継続する必要がある。ジゴキシンによる経胎盤治療・新生児治療と Af との因果関係は否定しきれないが、ジゴキシン血中濃度は母体、臍帯、新生児のいずれも出生時には高値ではなく、出生後のジゴキシン血中濃度も明らかな中毒量とは言えず、これまでの文献報告も見られない。

3. 2 症例とも胎児心エコー検査に基づく胎児診断法で心房頻拍の診断ができなかった。いずれもプロトコールに基づいた診断と治療を行っており、違反はなく心エコーによる胎児診断の限界と考えられる。現時点で臨床に即した診断方法として胎児心エコー法は極めて有用であるが、胎児心電図診断ではないため、その限界も知る必要があり、今後は可及的に一定の部位での血流を胎児の呼吸運動がないタイミングで記録する等、記録の仕方にも留意する必要がある。また胎児心エコー法以外の胎児心磁図、胎児心拍モニタリングの所見等の他の診断方法による補助診断も参考にして判断する総合的な視野での診断が重要である。

以上

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験
第 14 回安全性評価委員会 勧告

平成 26 年 12 月 25 日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長

西 島 信



(総合病院鹿児島生協病院小児科)

【勧告】本臨床試験の第 26～28 症例目（症例 A-011、J-005、C-001）に関して検討を行い、安全性評価の観点からはプロトコールに準拠した胎児診断と経胎盤治療が行われており、試験の継続を認める。

【安全性評価の要点】

1. 症例 J-005 は妊娠 34 週 5 日に、症例 C-001 は妊娠 34 週 6 日にそれぞれ胎児頻拍を指摘されて試験実施施設に紹介された胎児心房粗動、胎児水腫なしの症例で、いずれも入院後に胎児頻拍の持続時間がプロトコールの経胎盤治療開始基準に該当すると判断され、ジゴキシンの母体投与を開始し、治療開始 10 日目～14 日目までに速やかに頻拍の改善を認めた症例である。症例 J-005 でみられた母体の BNP 上昇、児の有害事象である新生児一過性多呼吸と気胸に関しては胎児治療に起因するものとはいえないと判断する。
2. 症例 A-011 における胎児不整脈診断と母体心電図の異常に関して以下の点が指摘され、胎児治療による副作用とは考えにくいが経過観察の必要性が示唆された。
 - ① 胎児心エコーの画像解析では通常の房室回帰性として説明するには VA 時間が短く、房室結節回帰性頻拍の可能性も指摘された。出生後の心電図では異常は見られず、胎児頻拍の正確な機序の説明には至らず、胎児心エコーによる不整脈診断の限界と考えられる。
 - ② 母体の有害事象としてジゴキシン血中濃度高値に伴って認められた嘔気とそれに伴う I 度房室ブロック、および嘔吐時の pause は休薬により改善しており、迷走神経反射に伴うものが推定されジゴキシンの副作用と考えられるが重篤なものとは言えない。
 - ③ 治療開始 75 日目の母体の非持続性心室頻拍はジゴキシンの血中濃度が低値の時

に認められ、母体心電図のPRの変動については房室二重伝導路の存在が疑われるため、いずれも母体にもともと備わっていた可能性が指摘されるため母体心電図の経過を観察する必要性が指摘された。

胎児頻脈性不整脈治療 臨床試験
第15回安全性評価委員会 勧告（仮）

平成27年2月12日

臨床試験主任研究責任者
池田智明殿

臨床試験安全性評価委員長
西 皇 信
（総合病院鹿児島生協病院小児科）

【勧告】本臨床試験の第29～30症例目（症例A-012、E-005）、および第32～33例目（症例B-002、A-013）の4症例に関して安全性評価の観点から検討を行い、各症例ともプロトコールに準拠した胎児診断と経胎盤治療が行われていると判断されたので試験の継続を認める。

【安全性評価の要点】

1. 症例A-012はshort VA SVTに対してDigoxinとSotalol、症例E-005はAFLおよびSVTに対してDigoxin、症例B-002とA-013はAFLに対してDigoxinの経胎盤治療が有効であった。
2. 児の基礎疾患として症例E-005で内臓逆位を伴う修正大血管転位症があったが、血行動態に重要な影響を伴うものではなく、臨床試験の対象として認められた。
3. 重篤な有害事象として以下の2点が報告されたが、適切に対処されていた。
 - ✓ 症例E-005で出生後にSVT発作のため入院期間延長があったが、原疾患であるWPW症候群に伴うSVT発作と判断され児への抗不整脈薬投与で改善していた。
 - ✓ 症例B-002で新生児期の一旦退院後の生後2週間で腹部膨満・小腸拡張により再入院、開腹手術を行ったが原因が特定されずに改善したことが報告された。胎児期の経胎盤治療との因果関係は否定しきれないが、日齢10日まで全身状態良好で退院した後の発症であり、強い因果関係とは考えられなかった。
4. 母体有害事象は症例A-012で嘔気と徐脈（洞性徐脈およびWenchebach型Ⅱ度房室ブロック）、症例E-005で徐脈（Wenchebach型Ⅱ度房室ブロック）、症例B-002で嘔気が報告されたが、いずれも内服中の抗不整脈薬の一旦中止もしくは減量により改善しており、適切に対処されていた。

胎児頻脈性不整脈経胎盤治療臨床試験

第 15 回 安全性評価委員会議事録

日時： 2015 年 2 月 12 日 19 時 30 分～21 時 30 分

場所： AP 京急 第 2 ビル 9 階会議室 M

出席： 安全性評価委員： 西畠 信（委員長）、住友直方、中川雅生

事務局： 三好剛一、桂木真司

オブザーバー： 前野泰樹（試験責任医師）

欠席： 安全性評価委員： 川緒市郎

オブザーバー： 池田智明（試験責任医師）

議題： 症例 A-012、症例 E-005、症例 B-002、症例 A-013

【症例 A-012】

1. 症例 A-012 は short VA の上室性頻拍の診断で妊娠 26 週 1 日に、Digoxin による経胎盤治療を開始された。母体の徐脈（洞性徐脈、Ⅱ度 Wenckebach 型 AV block）のため Digoxin 減量、第 2 選択薬 Sotalol の追加投与により頻拍停止と胸腹水の改善を得た。再度母体徐脈のために 2 剤を中断して減量再開した後は新生児期に至るまで頻拍の再開は見られなかった。
2. 頻拍の機序：潜在性 WPW 症候群により PAC を契機にして reentry となった AVR と考えてよいだろう。PAC3 段脈と考えた画像に関しては、VA 時間が頻拍時の VA 時間とほぼ同じなので心室から心房への逆伝導の心房エコーを考えてよいと考えられ、AV 伝導の不応期に心房伝導したため reentry の頻拍にならなかったものと考えられる。
3. 母体有害事象：
 - ① 徐脈およびⅡ度 Wenckebach 型房室ブロックは Digoxin によるもので、減量及び一時休薬により改善している。
 - ② 母体の吐き気は Digoxin の副作用と考えてよい。母体の Digoxin 血中濃度があまり高くないのに吐き気が出やすいのは、妊娠のより横隔膜が挙上して過換気状態になるため血清 K が低下しやすいためと考えられる。
 - ③ 母体の BNP 軽度高値を一過性に認めたが Digoxin 減量に伴う脈拍数上昇により改善したので、徐脈に伴い心室筋が伸展されることの影響もあるかもしれない。
4. 児の有害事象： 特記すべきことなし

【症例 E-005】

1. 症例 E-005 は胎児の心形態異常（内臓逆位、修正大血管転位）を有し、妊娠 30 週で胎児頻拍に気づかれ、妊娠 30 週 4 日に AFL の診断で当該施設に入院、血行動態に重要

な影響がない形態異常と判断されて試験に参加した。胸水、腹水が少量認められたが皮下浮腫は認めず、胎児水腫なしの AFL との判断で妊娠 30 週 6 日に Digoxin による経胎盤治療を開始され、治療開始 12 時間で速やかに頻拍は消失し胸腹水も改善したが、治療 9 日目に母体の Wenckbach 型 AV block を認め、Digoxin 減量、更に妊娠 37 週 0 日で胎児の軽度徐脈（100bpm 台）と胎動減少を認めて当直医の判断で Digoxin の母体投与を一時中止したところ、翌日（37 週 1 日）に胎児頻拍の再発を認めた。頻拍は初回の AFL とは異なり 275bpm の 1:1 伝導で SVT と診断され、持続はしなかったが、Digoxin 0.125 mg/day で母体投与を再開され、その後は胎児頻拍の再開も胎児徐脈も認めなかった。児は妊娠 37 週 2 日に前回帝王切開のため予定帝王切開で出生し、日齢 4 で 280bpm の SVT を認め、繰り返すためプレセドックス投与、インデラルの内服への変更で経過観察中に SVT の発作を認め、頻拍停止時の心電図で下記の δ 波を認めて修正大血管転位症に伴う間欠性 WPW 症候群と診断、Flecainide の内服を開始して退院。

2. 胎児心形態異常の評価：全内臓逆位、{I,D,D}、房室不一致、L-TGA（AO と PA は L-parallel）、心臓は mesocardia。VSD なし、房室弁逆流なしであり、胎児の血行動態に重要な影響はないと判断され、本臨床試験の症例としての登録は問題ないと判断される。内臓逆位の修正大血管転位症と考えてよいだろうが、Heterotaxy の可能性もあるため、出生後の胃の位置を確認してほしい。
3. 胎児頻拍の機序：PW による SVC/Ao の同時記録はされたが、c-TGA に伴う mesocardia であり大血管の関係が通常と異なるため時間測定が困難であったため AV/VA 時間の正確な測定ができず、M mode による心房/心室の収縮の記録によって判断された。最初の頻拍発作は 2:1 伝導の AFL と判断される。一方 37 週 1 日で再発した胎児頻拍発作は 275bpm の SVT で AVRT によるものが考えられる。出生後の心電図において V4r、V1、III、aVf で陽性のデルタ波が認められることから、解剖学的左室側に Kent 束があ三尖弁側に認められるが、本症例では右側の僧房弁側にあると考えられ、きわめて稀な WPW 症候群に伴う AVRT と考えられる。初回の頻拍が 2:1 伝導の AFL か、AVRT による SVT の 2:1 伝導かは胎児心エコーによる診断からは判断できない。
4. 母体有害事象：
 - ① ジゴキシン内服開始後、夜間入眠中の II 度 Wenckebach 型房室ブロック：Digoxin 減量後に改善
5. 児有害事象
 - ① 胎児の 100bpm 台の軽度徐脈と胎動減少：Digoxin 休薬後に改善（胎児頻拍再発のため、Digoxin の減量再開）
 - ② 新生児期の頻拍発作：原疾患である間欠性 WPW 症候群の頻拍発作で、予防的に出生後に内服していた Digoxin では抑制できなかったため、インデラル、タンボ

コール (Flecainide) でコントロールされた。

【症例 B-002】

1. 症例 B-002 は AFL の診断で妊娠 31 週 5 日に Digoxin による経胎盤治療を開始され、開始 2 日後には頻拍は消失した。母体の精神的ストレスを勘案して外来での管理に移行したが頻拍の再燃はなく、母体 Digoxin 血中濃度高値のため 2 回にわたって減量されたが臨床的には問題なかった。
2. 胎児頻拍の機序：2:1 伝導で 210bpm の AFL
3. 母体有害事象：
 - ① ジゴキシン内服開始後 3 日目に嘔気を伴う血中濃度上昇 (3.0ng/ml) を認め、減量により改善
 - ② 母体の精神的ストレスが入院時の経胎盤治療開始前から強く認められ、ジゴキシンは内服で治療開始した。また、胎児頻拍改善後の妊娠継続は
4. 児の有害事象：
 - ① 新生児病棟退院後に生後 2 週頃から原因不明の腹部膨満・小腸拡張：観察のため入院したが、改善せず開腹に至った。開腹手術によっても小腸拡張の原因は明らかとならず腸管へのドレーン留置により改善し、その後はドレーン抜去後も再発は認めていない。腸管壁の生検でも異常は認めていないため原因不明で、胎児治療、新生児期のジゴキシン投与との関連は否定しきれないが、出生後の新生児期にも予防的にジゴキシンを内服継続していたため、一旦退院後になぜ腹部症状を発症したか不明。

【症例 A-013】

1. 症例 A-013 は tocolysis の目的で妊娠 24 週から塩酸リトドリンの投与を受けていたが、妊娠 34 週 4 日に胎児頻拍を認め、塩酸リトドリンを中止して試験施設に紹介入院となった。210bpm の 2:1 伝導 AFL の診断で妊娠 34 週 4 日に Digoxin による経胎盤治療を開始され、急速飽和中に速やかに頻拍が停止し以後新生児期に至るまで症状の再燃は認めなかった。
2. 胎児頻拍の機序：胎児診断通り、2:1 伝導の AFL だが、時に 3:1 伝導のように見える部分では SVC/Ao の PW 波形の解析で、A-V の時間が少しずつ延長して、欠落しているので、AFL の Wenchebach 型伝導と考えられる。
3. 母体有害事象：
 - ① 治療 3 日目に消化器症状（吐き気、上腹部痛、下痢）のため Digoxin の減量を行って改善した。
4. 児の有害事象： 特記すべき異常なし

母体、胎児、新生児の副作用報告 (32例)

○安全性評価委員会で審議された有害事象のうち、胎児治療との因果関係が確定的もしくは完全には否定できなかったものを副作用と定義

母体の副作用 (n = 32)

嘔気・嘔吐	16 (50.0%)
軽度の徐脈 40-50 bpm台	7 (21.9%)
2度房室ブロック	8 (25.0%)
1度房室ブロック	2 (6.3%)
QTc時間延長 490 ms (F式)	1 (3.1%)
頭痛	1 (3.1%)
手指のしびれ(末梢神経障害)	1 (3.1%)

使用薬剤別 母体副作用の出現頻度

	ジゴキシン 単剤 n = 17	ソタロール 単剤 n = 3	ジゴキシン ソタロール n = 10	ジゴキシン フレカイニド n = 2
嘔気・嘔吐	8 (47.1%)	0	9 (90.0%)	2 (100%)
軽度の徐脈	3 (17.6%)	0	4 (40.0%)	0
2度房室ブロック	3 (17.6%)	1 (33.3%)	4 (40.0%)	0
1度房室ブロック	1 (5.9%)	0	1 (10.0%)	0
QTc延長	0	0	0	1 (50%)
頭痛	0	1 (33.3%)	0	0
手指のしびれ	0	1 (33.3%)	0	0

胎児の副作用 (n = 32)

軽度の徐脈 90-100 bpm台	4 (12.5%)
1度房室ブロック	1 (3.1%)
高度房室ブロック(7:1伝導)	1 (3.1%)

使用薬剤別 胎児副作用の出現頻度

	ジゴキシン 単剤 n = 17	ソタロール 単剤 n = 3	ジゴキシン ソタロール n = 10	ジゴキシン フレカイニド n = 2
軽度の徐脈	2 (11.8%)	1 (33.3%)	1 (10.0%)	0
1度房室ブロック	0	0	1 (10.0%)	0
高度房室ブロック	0	0	1 (10.0%)	0

新生児の副作用 (n = 32)

軽度の徐脈 100 bpm台	1 (3.1%)
ジゴキシン+ソタロール併用例	

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

胎児頻脈性不整脈の臨床試験管理

研究分担者 濱崎 俊光 国立循環器病研究センター
先進医療・治験推進部 DM/統計室長

研究要旨

胎児頻脈性不整脈の臨床試験において、どのような体制と組織のもとで、データマネジメント業務を遂行するか、データマネジメント業務を適切に遂行するための必要不可欠な活動にはどのようなものがあるか、データマネジメント業務の内容を特定し、そしてデータマネジメント業務のプロセスを構築することを通して、効率的なデータマネジメント管理の体制を確立・整備した。そして、最終的にデータマネジメント業務の標準的な手順書(Standard Operating Procedure: SOP)を作成した。標準業務や標準スキルに応じた新しい組織（運用）体制を確立することによりデータマネジメント業務にかかる時間、人的資源および環境整備にかかる財的コストを推定することができ、人的配置、業務管理、財源管理などに役立ち、当該試験の状況に即した効率的なデータマネジメントプロセスの確立に貢献できると考えられる。

A. 研究目的

胎児頻脈性不整脈の臨床試験において、どのような体制と組織のもとで、データマネジメント業務を遂行するか、データマネジメント業務を適切に遂行するための必要不可欠な活動にはどのようなものがあるか、データマネジメント業務の内容を特定し、そしてデータマネジメント業務のプロセスを構築することを通して、効率的なデータマネジメント管理の体制を確立・整備する。そして、最終的にデータマネジメント業務の標準的な手順書(Standard Operating Procedure: SOP)を作成する。

することで、現行業務の調査・確認する。

- 2) 業務を一覧化しフロー図を可視化することを通して、現状の問題点を洗い出し、業務のあるべき姿を明確化する。
- 3) 用語・業務内容を定義し、標準業務の策定する。また、データマネジメント担当者の必要なスキルや知識を可視化し標準スキルを策定する。
- 4) 標準業務や標準スキルに応じた新しい組織（運用）体制を確立する。

（倫理面への配慮）
とくになし。

B. 研究方法

- 1) データマネジメント業務の標準的なプロセスを確立するために、国立循環器病研究センター・DM/統計室にてこれまで支援してきた臨床試験のデータマネジメント業務を一覧化しフロー図を作成

C. 研究結果

臨床研究(試験)のデータマネジメントの支援業務および関連する活動のフロー図を作成し、データマネジメント業務として次のものを同定し、SOPを作成した。

- CRF 設計
- 臨床データ管理システムの仕様・要件設定と選定
- 臨床データ管理システムのデザイン
- 臨床データ管理システムのバリデーションの要件設定とバリデーション計画
- 臨床データ管理システムに関する情報セキュリティ定義
- 臨床データ管理システムのバックアップ
- データマネジメント担当者に関する教育・訓練
- データマネジメント計画書の作成
- データ入力
- データクリーニング
- データコーディング
- データトラッキング
- データ転送
- データベース固定/固定解除
- データベース保存・保管
- データマネジメント報告書
- 業務委託

上記の SOP と一緒に、当該試験の研究の性格(例えば、治験、先進医療 B、先進医療 B や治験に該当しないその他の臨床試験)により異なることから、具体的にどのような支援が必要かを同定するためにデータマネジメント要件チェックリストを作成した。

D. 考察

データマネジメントの標準業務の策定し、また、データマネジメント担当者の必要なスキルや知識を可視化し標準スキルを同定し、標準業務や標準スキルに応じた新しい

組織（運用）体制を確立することにより、次の利点が得られると考えられる。

- 本 SOP の目的と内容を十分に理解したうえで、当該研究に対して、試験の性格・性質から、具体的に必要とされるデータマネジメント支援は何かを決定し、支援に関連しどの業務手順を適用するかを同定し、データマネジメントにかかる業務時間、人的資源および環境整備にかかる財的コストなどの観点を考慮し、適切なデータマネジメントの方法を選定することができる。
- データマネジメント計画書を作成し、それらを履行し、当該研究のデータの品質確保につとめることができる。
- 当該試験の研究代表者に、データマネジメント業務の進捗状況を適宜、報告することができ、研究者の研究に対する意欲の向上と維持に貢献できる。

E. 結論

データマネジメントの標準業務の策定し、また、データマネジメント担当者の必要なスキルや知識を可視化し標準スキルを同定し、標準業務や標準スキルに応じた新しい組織（運用）体制を確立することにより、データマネジメント業務にかかる時間、人的資源および環境整備にかかる財的コストを推定することができ、人的配置、業務管理、財源管理などに役立ち、当該試験の状況に即した効率的なデータマネジメントプロセスの確立に貢献できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Ando Y, Hamasaki T, Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T, Ohno, Y. Sample size considerations in clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary binary relative risk contrasts. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2015 (in press) 10.1080/19466315.2015.1006373.
2. Hamasaki T, Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Group sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 2015 (in press). 0.1080/19466315.2014.1003090
3. Asakura K, Hamasaki T, Evans S, Sugimoto T, Sozu T. Group-sequential designs when considering two binary outcomes as co-primary endpoints. In *Applied Statistics in Biomedicine and Clinical Trials Design*, Chen Z, Liu A, Qu Y, Tang L, Ting, N, Tsong Y (eds.), Springer 2015 (in press).
4. Asakura K, Hamasaki T, Sugimoto T, Hayashi K, Evans S, Sozu T. Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints. *Statistics in Medicine* 33, 2897-2913, 2014. doi: 10.1002/sim.6154

2. 学会発表

1. Hamasaki T, Group-sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints. The Joint Meeting of National Health Research Institute with National Cerebral and Cardiovascular Center and

Yonsei University, National Health Research Institute, Taiwan, December 17-18, 2015 (Invited Presentation).

2. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple outcomes as co-primary in clinical trials. The 35th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics, Vienna, Austria, August 24 - 28 2014.
3. Hamasaki T, Asakura K, Evans SR. Group-sequential strategies when considering multiple binary outcomes as co-primary endpoints. The Joint Statistical Meetings 2014, Boston, USA, August 2-7, 2014.
4. Ando Y, Hamasaki T, Sugimoto T, Asakura K, Ohno Y. A comparison of multiple testing procedures that compare two interventions with respect to two time-to-event outcomes in clinical trials. The Joint Statistical Meetings 2014, Boston, USA, August 2-7, 2014.
5. Ochiai T, Ohno Y, Hamasaki T. Mid-course sample size modification in group-sequential designs for three-arm non-inferiority clinical trials. The Joint Statistical Meetings 2014, Boston, USA, August 2-7, 2014.
6. Sozu T, Sugimoto T, Hamasaki T. A cost-effective clinical trial design with multiple primary endpoints. The XXVII International Biometric Conference, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
7. Takahashi K, Hamasaki T, Asakura K, Yamamoto H. A practical comparison of restricted and covariate-adaptive methods

- for treatment allocation in clinical trials. The XXVII International Biometric Conference, Florence, Italy, July 5-11, 2014.
8. Ando Y, Hamasaki T, Ohno Y. Multiple comparison procedures when considering two time-to-event outcomes as primary contrasts in clinical trials. The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)
 9. Asakura K, Hamasaki T, Evans S. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 3rd Institute of Mathematical Statistics Asia Pacific Rim Meeting, Taipei, Taiwan, June 29-July 2, 2014 (Topic Contributed Presentation)
 10. Hamasaki T. Group-sequential designs for clinical trials with multiple co-primary endpoints (Invited Presentation). The 23rd South Taiwan Statistics Conference and 2014 Chinese Institute of Probability and Statistics Annual Meeting, National Dong Hwa University, Hualien, Taiwan, June 27-28, 2014.
 11. Takahashi K, Hamasaki T, Yamamoto H. An e-mail based system for patient registration and treatment randomization with the application to a real randomized controlled trial. The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.
 12. Asakura K, Hamasaki T, Evans SR, Yamamoto H. Designing and monitoring group-sequential clinical trials with multiple co-primary endpoints. The 35th Annual Meeting of Society for Clinical Trials, Philadelphia, Pennsylvania, USA, May 18-21, 2014.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

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

胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究
（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）

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

研究要旨

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、児の関連する全ての医療機関で行えるわけではない。

われわれは、ポケットカルテを使用して、全国的且つ長期的なフォローアップが継続できる方法を模索している。しかしこのようなシステムはこれまで、確立されたことがなく、倫理的な問題も含めて検討する。

共同研究者

平野慎也	大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科副部長	池田智明	三重大学医学部 産科婦人科教授
		伊藤裕司	国立成育医療研究センター 新生児科医長
稲村 昇	大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科副部長	前野泰樹	久留米大学医学部 小児科准教授
石井桂介	大阪府立母子保健総合医療センター 産科部長		（ポケットカルテ）
三好剛一	国立循環器病研究センター 周産期・婦人科医員	北岡有喜	国立病院機構京都医療センター 医療情報部部長
		大庭真梨	横浜市立大学学術院医学群

臨床統計学・疫学

附属市民総合医療センター

山本悦代 大阪府立母子保健総合医療センター

子どものこころの診療科

北村真知子 大阪府立母子保健総合医療センター

子どものこころの診療科

(コールセンター)

宮崎 愛 大阪府立母子保健総合医療センター

事務連絡担当者

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、研究を行った。

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）。これを未然に防ぐための方策として、ポケットカルテを使う事を目的とした。

B. 研究方法

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。

コールセンターの設立とポケットカルテのシステムの提案とその試験運用を行なうために大阪府立母子保健総合医療センターにコールセンターを設立して試行を始める。

C. 研究結果と考察

1. 倫理委員会への提出と議論内容

以下に1) -6) の倫理審査申請書の訂正内容を提示する。

1) 平成 24 年 7 月 3 日 第 1 版：受付番号 571
「胎児治療児における長期フォローアップの研究」

2) 同年 11 月 20 日修正案提出：受付番号 以後同じ

＜倫理委員会へこの事案を提出した理由について＞

今回は臨床試験の将来を見据えて、長期フォローアップのために、医療データを扱わないコールセンターというものを作ってフォローアップをしようと試みを始めています。

既にある事務局は国立循環器病センターに置かれており、データセンターでもあるために、データは匿名化されておりますが治療実施施設との連絡もあり、ここでは母親との連絡は直接取れない事になっています。しかし長期フォローアップするためには、患者養育者の了解の元に実施施設との両者と緊密に連絡を取ることが必要になってきます。

以上の理由で、両親（養育者）に個人情報となる連絡先を教えてもらうことに対して承諾をもらうことに関して、施設担当者と相談した結果、10 施設のうち 3 施設の担当者は「倫理委員会に提出し、その承諾の元で始めることが良い」という意見が出されたために、まずコールセンターとなるこちらからの倫理委員会への提出の運びとなりました。

3) 平成 25 年 7 月 31 日提出第 2 版：

「胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究」

4) 平成 26 年 1 月 6 日提出第 3 版：

「ポケットカルテを利用した胎児治療児の長期フォローアップの研究」

5) 平成 26 年 4 月 25 日提出第 4 版：

「胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究」

上の 3) -5) に関しては、委員の理解が得られないために字句の訂正を行い、次の 6) に至る。

6) 平成 27 年 2 月 10 日提出第 5 版：

「胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究」

Q1. 研究要旨、研究の概要

「ポケットカルテ」内の NICU 退院手帳に登録を依頼し…。ポケットカルテは個人のカルテであるにも関わらず、養育者（患者本人でない）のポケットカルテ内に患者本人の個人情報を含んだカルテを作成することは、問題があると思います。ポケットカルテは本人のカルテ（情報）を web 上に本人が作成する事が基本ではないでしょうか。

A: 養育者のポケットカルテではなく、本人のポケットカルテとして、養育者が登録するものです。養育者の医療内容を登録するものではありません。ただし、連絡ツールとしてスマホ等の携帯電話は養育者（主に母親）の携帯になります。養育者が子どものカルテを作成する事に問題はないと考えます。（母子手帳も、母親のデータと子どものデータを一冊の手帳に登録したものです。）

Q2: 研究の背景の最後に web 上に個人のカルテを作るシステムである「ポケットカルテ」を利用したフォローアップ体制を構築することを目的とする。とあります。これは、以前に倫理委員会で議論した時の勧告（ポケットカルテの使用とフォローアップ研究に分ける）に反しているように思います。

A: 携帯のポケットカルテを「養育者が子どもの個人情報を提出するかしないかの判断を行うための情報を送るため」の連絡用ツールとしてフォローアップ研究に使う事に関して倫理的な問題点を検討していただいています。フォローアップの研究に使わないのであれば、この倫理委員会での検討の必要はありません。このような事はおそらく日本でもはじめてのことであり、このようなことが可能なシステムは、現時点でこのポケットカルテしかないと考えていますので、委員会に提出しています。

Q3: 連絡をとるだけなら、携帯電話番号を知らせてもらうだけで十分ではないでしょうか。ポケットカルテを利用する事が研究の大きな目的のようにとれます。また検査結果をポケッ

トカルテに入れるのは養育者になるため、データの信用性に欠けるとは思いますがいかがでしょうか。

A: その通りです。連絡の内容は電話で話すだけでなく、メールや SNS を使います。患者さんと連絡をとるといっても、単に 1 対 1 の連絡ではなく、この研究では対象児が多くて 50 人程度までですが、（もしその他の研究でポケットカルテを使用する場合には、1 対 100 あるいは 10000 の事になる場合もあります。）郵送やファクスではなし得ないような連絡がとれます。また検査結果等の入力に関しては、カルテのデータを QR コードを使って本人のデータを入力する時には一番信頼が置けますが、手入力の場合には信用性が落ちますので、そのようにポケットカルテのデータ記録に信頼できる程度を示すデータも一緒に残ります。

Q4. 現在ではポケットカルテ内のデータを他者が閲覧したり、出力したりする事はできないのに、どのようにしてコールセンターはデータの確認を行いデータセンターにデータを送るのでしょうか。

A: コールセンターから検査を行った施設の担当者へ依頼し、データ内容を直接データセンターへ送ってもらうか、そのデータ内容を養育者あるいは検査担当者にポケットカルテに入力してもらい、養育者から出力したものをメールで転送あるいは文書として出力してもらい、直接データセンターへ送ってもらいます。

倫理委員会での審議（現況のまとめ）:

まだ、分担研究者の北島によるポケットカルテを用いたフォローアップ状況のイメージが具体的に委員に伝わっていないために、以上のように、委員にまだ賛意を得られていない。以下の計画書により、当センターでの倫理委員会に、コールセンターの設置を諮って認められ次第、患児家族へ、連絡を開始する予定である。この報告書の最後に資料として計画書、試験参加同

意書、同意撤回書を添付する。

2. ポケットカルテ実装後の計画

1) 各施設の担当主治医宛に患者家族へのポケットカルテ入力依頼用紙（同意書）とそれを主治医に依頼する手紙を送る。送り先は、現在までに患者登録がされている以下の 7 つの施設である。

国立循環器病研究センター

久留米大学

大阪府立母子保健総合医療センター

国立成育医療研究センター

神奈川県立こども医療センター

筑波大学附属病院

東邦大学医療センター大森病院

2) 各施設の担当主治医より、患者家族へ同意書を送っていただく。

3) 患者家族から同意の返事を頂けた患者から、ポケットカルテに登録をする詳細を、電話にて教える。

4) 患者家族から返事を頂けない場合には、担当医へ連絡してこちらから直接連絡する許可を得て、患者家族の連絡先を教えていただく。

5) 許可を得た後に、その事を患者家族にお知らせして、ポケットカルテへの入力をお願いする。

以上の中で、問題になるのは、4) と 5) の許可が出ない患者であり、これは、担当医と直接談判する以外にはないと思われる。

この場合には、この研究の始まりからコールセンターが参加して、生まれた時にすぐ承諾を得ておく事が大切であり、入退院に早期にポケットカルテへ入力していただく事が最も肝要である。ただ、その後に患者ご家族が、同意を翻して連絡ができなくなる事は考えられ、これが、電子文書等によるフォローアップの限界だという事ができる。

E. 結論

現時点での患者情報登録は、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。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。

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

<資料1> 研究計画書

研究課題名： 胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究

研究要旨

平成22年4月から平成22年度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)で、「胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の臨床研究」が開始されている。この研究は胎児頻脈性不整脈に対して、適応外使用である薬剤を用いた経胎盤抗不整脈剤治療の臨床試験を実施し、有効性、安全性を評価して胎児治療法として確立しようとするものである。

本研究は当該臨床研究に参加した対象の長期評価のため、既存のシステムである「ポケットカルテ」を利用したフォローアップ体制を構築することを目的とする。

具体的には、患者さんにweb上の個人カルテである「ポケットカルテ」内のNICU退院手帳に登録を依頼し、コールセンターと呼ぶ事務局を当センター内に設けて、住所、電話番号、携帯電話番号、患者出生日、フォロー予定、両親（養育者名）の情報を養育者の許可を得た上で入手し、対象児の養育者と連絡をとり、フォローアップのための心理検査を継続して確実におこなえるように体制を構築する。

研究の概要

平成19-21年度に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として、上記の胎児不整脈に対する胎児治療以外に、1) 双胎間輸血症候群に対するレーザー治療の研究、2) 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、3) 先天性横隔膜ヘルニアの治療に関する研究が同時期に開始されていた。本研究は他の研究に先んじて、胎児頻脈性不整脈の治療に関して、治療された胎児の長期フォローアップを行うための体制構築のモデルとなることを目的とする。長期フォローアップにおいては、養育者が転居した場合などに、胎児治療施設のフォローアップが不可能な場合には、転居先の地域の医療機関にてフォローアップを行ってもらうための患者支援システムを構築することが必要である。

具体的には、患者さんにweb上の個人カルテである「ポケットカルテ」内のNICU退院手帳に登録を依頼し、コールセンターと呼ぶ事務局を当センター内に設けて、住所、電話番号、携帯電話番号、患者出生日、フォロー予定、両親（養育者名）の情報を、養育者の許可を得た上で入手し連絡をとる体制を構築する。

主な支援業務としては、発達検査を地域の施設で行えるようにすることである。今回は、胎児頻脈性不整脈の治療児を対象にしているが、今後は他の双胎間輸血症候群に対するレーザー治療の研究、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、先天性横隔膜ヘルニアの治療に関する研究によって胎児治療を受けた児の長期フォローアップも、同様の方法にて行なってゆく予定である。

1. 研究の背景

1) この研究を始めるに至った経緯

胎児治療は近年、それぞれの専門施設で数は少ないが行われるようになってきているが、その研究チームが集まって上記の左合班の研究として開始された。しかし前回の研究では、研究のエンドポイントが入院期間中とその後1年以内の短期予後が調べられているのみであった。今回の研究は、3年までの長期フォローを行うために設置された。

2) 従来の研究とその問題点

上記平成19-21年に行われた胎児治療（上記1）-3））に関しては、長期フォローアップが各施設でできる範囲で行われているだけである。もとより全国でも稀な症例を、先進治療として行われている施設での追跡データは貴重であり、今後の研究班でのデータ蓄積が、非常に重要である。

3) 本研究において解決しようとする問題点

胎児治療を受けた患児が、発達検査の長期フォローアップを受けること自体には誰にも異論はなく、ただ胎児治療実施施設の中には、心理検査が行えない施設があり、また全国各地から、胎児治療として母体搬送されて行われている双胎間輸血症候群では、治療後母親が地元に戻ると児のフォローを行える施設がないなど、問題が多い。このようなフォローアップの脱落症例を防ぐために、コールセンターを設置し、web上に個人カルテを作るシステムである「ポケットカルテを利用したフォローアップ体制を構築することを目的とする。

2. 研究の目的と必要性

上記の胎児治療が行われた児の長期予後を追跡することにより、稀な治療の効果の評価や有害事象の解明につながる。

3. 対象

ア. 選択基準

対象は、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療が行われ、出生後にフォローされている、あるいはフォロー予定の新生児。この治験において、発達心理検査のための詳細なフォローアップシステムの構築は、基本的に自施設で心理検査を行えない国立循環器病センター症例に限定して行なう。なお同様な施設の参加があれば、その時点でその施設の症例も対象に入れる。発達心理検査以外の発育発達状況を患者家族への通信連絡とともに把握することは、全施設の症例を対象に入れて行なう。

参考：対象疾患についての説明

胎児頻脈性不整脈：在胎22週-37週単胎で、胎児心拍数が180bpm以上持続するもので、

上室性頻拍と心房粗動と診断されるもの。母親にジゴキシン、ソタロール、フレカイニドなどの抗不整脈剤を投与して胎児治療を行う。今回は我々が直接参加する「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」の研究計画書を参考資料として添付する。

イ.除外基準

特に除外基準は設けていない。

4. 被験者に説明し同意を得る方法

被験者の保護者に対して別紙記載の【説明文書】を渡して説明し十分に理解してもらった上で【同意文書】に署名あるいは記名捺印を求める。直接に患者ご家族とお会いできないので、書面で依頼して、承諾書を郵送していただく。

5. 研究の方法

症例集積研究

本研究は当該臨床研究に参加した対象の長期評価のため、既存のシステムである「ポケットカルテ」を利用したフォローアップ体制を構築することを目的とする。

具体的には、患者さんに web 上の個人カルテである「ポケットカルテ」内の NICU 退院手帳に登録を依頼し、コールセンターと呼ぶ事務局を当センター内に設けて、住所、電話番号、携帯電話番号、患者出生日、フォロー予定、両親（養育者名）の情報を養育者の許可を得た上で入手し、対象児の養育者と連絡を取り、フォローアップのための心理検査を継続して確実におこなえるように体制を構築する。

コールセンターは大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科内に置き、連絡係 1 名と専用の携帯電話（電話番号：090-9278-1220、メールアドレス：followup@mch.pref.osaka.jp）を設置し、家族との連絡に当たる。

＊：ポケットカルテとは、分担研究者北岡氏が開発した個人向け生涯健康医療福祉履歴管理(Personal Health Records:PHR)システムである。ポケットカルテは内閣官房が設置した高度情報通信ネットワーク社会推進戦略(I T戦略本部)が推進中の「どこでも MY 病院」構想の PHR システムの参照モデルとして位置づけられており、特定非営利活動法人日本サスティナブル・コミュニティー・センター(SCCJ)によって運営され、京都府下を中心に広く全国に無償で提供されている。「ポケットカルテ」の会員総数は 2013 年 10 月末現在で 約 30,000 名に達している(https://pocketkarte.net/g_top.action)。ポケットカルテを利用するには、PHS・携帯電話やスマートフォン、あるいはパソコンでポケットカルテにアクセスするのみで、アップルの iOS に対応したソフトも既

に開発されている。

機能としては医療機関内にある各種検査結果などのデータ、あるいは内服薬等の情報が簡単にポケットカルテにデータ転送が可能で、全国の院外調剤薬局 590 店舗（2013 年 10 月末現在で）が対応済みで、クラウド型情報基盤が既に構築され、実運用が始まっている。

患者個人情報の入手

同意取得の症例においては、ポケットカルテシステムを介して必要な情報を同意取得の上収集する。

必要とする情報

- ①患者基礎データ（「胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の臨床研究」データセンターより）
- ②患者名、患者の誕生日、両親の名前
- ③連絡先：住所、電話番号（両親あるいは養育者の携帯電話番号）、自宅ファックス番号、メールアドレス

流れ

対象患者（胎児頻脈性不整脈）

↓

胎児治療研究への参加（参加患者）

↓

参加患者へのフォローアップ研究の説明（各施設の主治医より）

各施設の主治医には改めて北島研究班から説明文＊同意文書を郵送する
それを用いて説明していただく

↓

＊ 説明文の内容

- ・ フォローアップ研究を行うこと
- ・ コールセンターが組織されていること
- ・ 自施設で心理検査が行えない施設では、フォローアップ研究のマネジメント（受診案内など）はコールセンターによって行なわれること
- ・ フォローアップ研究にはポケットカルテ＊を利用するのでその登録とデータの入力が必要なこと、その方法
- ・ コールセンターに参加患者の背景情報を提供すること
（氏名、生年月日、両親の名前、電話番号（自宅、携帯）、メールアドレス、住所、発達検査などのデータ）
- ・ 必要な発達検査項目（データ）は予め参加患者（あるいは検査者）により入力してもらうこと

- ・ 自施設で発達検査が行なえない施設のフォローアップ児に関しては、発達検査の受診についてはコールセンターにより調整される（連絡がある）ことがあること

↓

対象患者さんの同意（同意書は患者さんより郵送）

↓

コールセンターより患者さんへ確実なデータ入力をお願い

必要な発達検査データを患者さん自身の「ポケットカルテ NICU 退院手帳」から出力して、コールセンターあるいは治療フォローアップ施設に送付してもらうこと

参照 表 1、ポケットカルテ項目

↓

データ収集、解析

6. 発達検査実施機関（場所）と研究参加予定期間

発達検査の可能な治療担当施設が最も適切であるが、検査が不可能な施設の場合には、治療担当者がコールセンターと相談して、患者の最寄りの施設を選定して依頼する。期間は、生後修正1歳半と3歳の時点を予定している。研究対象者の研究参加予定期間は2015年12月までとし、対象者のフォローアップ期間は2018年12月までを予定している。

1) 患者のフォローアップ検査の実施準備を行なう（コールセンターの役割）

患者が1歳半あるいは3歳を迎える2ヶ月前までに主治医に確認をとり、心理検査をどこで行なうかを確認する。

- ・ 治療が行なわれた当該病院で、心理検査を受ける場合

検査情報処理は担当のMCあるいは主治医に任せる。

- ・ 当該病院での検査が出来ない場合

患者の行きつけの小児科のある総合病院か、あるいは最寄りの保健所にフォローアップの心理検査の受診依頼を行なうように依頼する。

2) 検査結果データの入力を両親に依頼する

3) 心理検査データ、身体検査データを患者さんに出力してもらい、コールセンターと治療施設へ送付してもらう。

4) 新しい質問項目ができた場合には、ポケットカルテを通じて対象患者（家族）へ連絡する。必要な項目内容の入手に関して、再度家族の承諾を得て、患児の新しい情報を取得することとする

5) 以下にポケットカルテの項目を記す

表1. ポケットカルテ項目

基本情報		漢字		ひらがな	
必須					
*	母氏名				
	父氏名				
*	児氏名				
*	性別		男	女	
*	出生年月日	西暦			
*	在胎期間	週			
*	出生体重	g			
住所					
*	郵便番号				
	住所				
*	自宅電話番号				
	緊急連絡先				
	メールアドレス				
	母 携帯電話番号				
	父 携帯電話番号				
	本人 携帯電話番号				
関連施設名					
*	出生施設名				
*	主な治療施設名				
	フォロー施設名				
最寄りの保健所					
	連絡先 TEL				
担当保健師					
	連絡先 TEL				
出生時記録					
*	アプガー点数 1分				
*	アプガー点数 5分				
	アプガー点数 10分				
	出生体重 g				
*	出生体重 SD				
	出生時身長 cm				
	出生時身長 SD				
	出生時頭囲 cm				
	出生時頭囲 SD				
*	SGA (出生体重<-1.5SD)				
	出生体重 1500g以下				
	NRN登録				
	産科データベース				
	登録				
フォロー予定区分					
<疾患分野別>					
*	胎児治療	default	なし		
*	小児外科疾患	default	なし		

胎児治療	小児外科
胎児不整脈	Q79.0 先天性横隔膜ヘルニア
MD双胎	Q39.0 食道閉鎖 (瘻孔なし)
TTTS(FLPなし)	Q391 C型食道閉鎖
TTTS (FLPあり)	腸閉鎖 (鎖肛も含む)
Selective IUGR	総排泄腔遺残/外反
胎児胸水	ヒルシュシュプルング病
TRAP	ヒルシュシュプルング病類縁疾患
胎児輸血	リンパ管腫
先天性横隔膜ヘルニア	仙尾部奇形腫
脊髄髄膜瘤	腹壁破裂
下部尿路閉塞	臍帯ヘルニア
	消化管穿孔
	壊死性腸炎 (手術例)
	非特異性多発性小腸潰瘍症
	先天性吸収不全症

発達検査

* 検査施設名	
* 連絡先 TEL	
* 検査年月日 西暦	

発達検査名	新版K式
検査結果	運動 (修正)
	認識 (修正)
	言語 (修正)
	発達指数 (修正)

発達検査名	ベイリーIII
検査結果	運動 Motor scale (修正)
	精神 Mental scale (修正)
	行動 Behavior Rating scale (修正)
	発達指数 (修正)

発達検査名	WISC III
検査結果	言語性 Verbal IQ
	動作性 Performance IQ
	全体 Full scale IQ

発達検査名	WISC IV
検査結果	言語理解 (VCI)
	知覚推理 (PRI)
	ワーキングメモリ (WMI)
	処理速度 (PSI)
	全体 (FSIQ)

発達検査名	津守・稲毛式
検査結果	運動 (修正)
	探索・操作 (修正)
	社会 (修正)
	生活 (修正)
	言語・理解 (修正)
	発達指数 (修正)

腎機能

* 検査施設名	
* 検査年月日 西暦	

検査結果	学校検尿 (定性)
------	-----------

尿蛋白 (mg/dl)	
尿クレアチニン (mg/dl)	
尿蛋白/尿クレアチニン比	
血清クレアチニン (mg/dl)	
血清シスタチンC (mg/L)	
eGFR (ml/分/1.73m ²)	

収縮期血圧 mmHg	
拡張期血圧 mmHg	

ポケットカルテの運用手順

①治療施設の主治医からコールセンターへ、対象患者の連絡先リストと検査予定を送ってもらう。また治療施設の主治医から対象患者さんへの説明文書を用いてコールセンターについて患者家族につたえてもらい、コールセンターから連絡が行くことの承諾をもらう。

②コールセンターから養育者に対して、ポケットカルテ NICU 退院手帳の使用許諾と必要事項の入力をお願いする。

＜治療された施設で心理検査ができない場合＞

③ 患者さんの地元で検査する必要がある、検査可能な病院あるいは保健所を事前に確保する。養育者には心理検査内容のポケットカルテ入力を依頼しておく。

④ 養育者（患者）は近くの病院あるいは保健所に赴き、検査を受ける（費用は研究班が持つ）（説明文書には、心理発達検査受診にあたって、交通費・検査費を含めた謝金を支払う旨を記載する）

⑤ ④の方法が不可能な場合には、コールセンターから最寄りの保健所に臨床心理士を雇用して派遣し、検査を実施する手続きを行なう。

⑥ 養育者に検査結果を患者のポケットカルテに入力してもらうように依頼する。

⑦ 養育者にコールセンター宛に検査結果報告書と検査等に要した費用明細の送付を依頼し、確認後に養育者に支払う。

⑧ コールセンターは、データ確認を行ないデータセンターに送る。

（現時点でポケットカルテ内のデータを、直接電子的に他者が閲覧したり、出力することはできない。）

7. 目標症例人数およびその設定根拠

胎児頻脈性不整脈の胎児治療を受けた患者： 全国で 50 例/3 年間を目標、これは前回の研究対象からの推定値である。

8. 検査の方法

1) 検査の種類

新版 K 式発達検査を基準にする。ベイリーIII 検査、あるいは KABC、KABC-II 検査。

2) 中止基準

検査に耐えられない場合には中止する。

3) 検査の終了

検査に乗って行えれば、それで終了とする。

4) データの集計および統計解析方法

新版 K 式検査（あるいはベイリーIII 検査、KABC 検査、KABC-II）の結果データは、最終的に検査施行施設あるいは両親から担当主治医に送られた後、主治医からデータセンターに送られ、匿名化された周産期治療情報と合わされる。統計解析には統計ソフト SPSS、STATISTICA、あるいは R を用いる。解析方法は分散分析、相関分析、重回帰分析、ロジスティック回帰分析、因子分析、判別分析を予定している。

5) 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮・対応

心理検査中の逸脱と検査の中止を容認することで、患者の人権及び、安全性を確保する。

6) 個人情報保護についての配慮

すべての被験者の情報は、施錠した保管庫で保管される。被験者にはそれぞれ研究利用用に番号がつけられ、フォローアップデータの入力以後は、実名や個人が識別されるその他の情報は、すべての文書及びコンピュータファイルから削除される。

フォローアップの中で養育者から報告された心理検査データを除いた個人の治療および診療情報をコールセンターは保持することはない。

7) 患者の費用負担

当該治療施設で、心理検査する場合には、患者負担はなし。しかし地域の依頼施設で行われる場合には、基本的に平成 23 年度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）で、「胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の臨床研究」予算から支払うこととする。

8) 記録の保存、廃棄、管理体制

被験者の名前と個人識別情報番号の関連を示すファイルは、施錠された棚に保管される。本調査に関するコンピュータファイルはパスワードによって保護される。

9). 研究結果の公表

厚生労働省の左合班の分担研究として報告を行う。

9. 研究組織

1) 主たる研究者

北島博之 所属 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 主任部長

研究全体の主任研究者

左合治彦 所属 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター センター長

研究協力者

平野慎也 所属 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 副部長

稲村昇 所属 大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科 副部長

石井桂介 所属 大阪府立母子保健総合医療センター 産科 部長

三好剛一 所属 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 医員

池田智明 所属 三重大学医学部 産科婦人科 教授

伊藤裕司 所属 国立成育医療研究センター 新生児科 医長

前野泰樹 所属 久留米大学医学部 小児科 准教授

(ポケットカルテ)

北岡有喜 所属 国立病院機構京都医療センター 医療情報部 部長

大庭真梨 所属 横浜市立大学大学院医学群 臨床統計学・疫学 附属市民総合医療センター

山本悦代 所属 大阪府立母子保健総合医療センター子どものこころの診療科

北村真知子 所属 大阪府立母子保健総合医療センター子どものこころの診療科

2) コールセンター

住所：594-1101 和泉市室堂町 840

大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

責任者 北島博之
連絡担当者 宮崎 愛
メールアドレス : followup@mch.pref.osaka.jp
携帯電話番号 : 090-9278-1220

＜資料２＞ 発達検査への参加依頼と説明書

「胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究」における心理発達検査のご案内
とご協力をお願い

胎児頻脈性不整脈に関する臨床治験にご参加、そしてその後の研究にご協力いただきありがとうございます。この研究では、治験に参加された赤ちゃんのフォローアップをその発達検査と共に、1歳半と3歳になられた時に行う予定にしております。患者さまは、全国各地におられ、そしてご家庭によっては、住居変更をされることもしばしばございます。そのためには、ご家族と直接連絡をとらせていただくことで、フォローアップに支障のないようにしてゆきたいと考えております。

赤ちゃんが治療された施設で、フォローアップがされている場合には問題はありませんが、治療された施設で発達検査が行われない場合や上に述べたように引っ越しをされて、治療された施設へ検診に行くことができない場合には、「コールセンター」と私たちが呼んでいる事務局で、予め以下のような情報をいただき、皆様と受診先の病院の主治医の先生と研究担当の事務の方と共に、皆様が順調にフォローアップしていただけるように協力しご家族を支援する予定です。

お子さまの必要な情報：

- ①お名前、お子さまの誕生日、ご両親のお名前
- ②連絡先：住所、電話番号（ご両親あるいは両親の携帯電話番号は必須です）
可能なら、ご自宅ファックス番号、メールアドレス
- ③今後のフォローアップ予定時期

コールセンターの業務と役割：

- ①お子さまの上記の情報を、担当施設からコールセンターへ送っていただきます。
- ②お子さまの退院後はコールセンターから少なくとも年1回、ご両親に連絡をとらせていただき、住所変更等の確認をさせていただきます。
- ③年1回の連絡は、クリスマスあるいはお子さまの誕生日にカードを郵送させていただくか、ご両親の携帯電話にメールを送らせていただきます。
- ④長期にフォローアップを行うために、ご両親にお子様の「ポケットカルテ」を作っていただき、必要な情報を、長期間お子様の権利として、プライバシーを守りながら電子的に保存していただきます。これは、このカルテが続く限りご本人のものとして、保存されていきます。コールセンターは、この「ポケットカルテ」を作るお手伝いをします。その後は、「ポケットカルテ」を通じてご家族へ連絡を送ることも可能になります。

- ⑤これが一番大切な役割です。お子さまが治療した施設で発達検査が行えない場合や引っ越しをして治療された施設に行けない場合には、地域で発達検査ができる施設を調べて、そちらに受診してもらるようにコールセンターが協力をします。
- ⑥この場合には、心理検査をする施設が地域の病院であったり、最寄りの保健所であったりします。これまで受診をされた事のない病院である場合もおこりえます。そこで、私たちコールセンターがご両親と相談して、相手の施設へお願いする事になります。
- ⑦さらに受けていただいたお子さまの検査情報も、検査していただいた方に直接ポケットカルテに入力していただくか、ご両親に渡していただき、ご両親自らポケットカルテにご入力して下さい。
- ⑧最後にこの入力していただいたデータをご両親で出力していただき、コールセンターと治療された施設の主治医に送付してもらうことになります。
- ⑨以上の手続きかが終わった事を、コールセンターは確認させていただき、かかった費用と謝礼をコールセンターからお支払いさせていただいて、一連の作業が終了します。
- ⑩さらに発達心理検査以外にフォローアップ項目が加わるような事があれば、コールセンターからポケットカルテを通じて患者そしてご家族の皆様に連絡し、ご両親の承諾を得た後に、調査を始めるといふ事になります。

ご協力いただける場合

I. 同意書にお子さまとご家族の連絡情報を記入して下さい

II. 心理検査について

新版 K 式乳幼児発達検査という、日本で最も良く使われている発達検査を、1 歳半と 3 歳で行っていただきます。時間は約 1 時間かかります。(新版 K 式乳幼児発達検査ができない場合には、ベイリーIII 検査や KABC 検査あるいは KABC-II 検査を行なう事があります。)

III. 予想される結果、参加することにより期待される利益及び起こりうる危険

(1) 予想される結果

一般的な心理検査ですので、お子さんの発達の程度が判ります。

(2) 参加することにより期待される利益及び起こりうる危険

胎児治療などの影響が出ているか否かを調べる事が主眼となりますが、お子さまには特に負担はありませんし、危険なことはありません。

IV. プライバシーの保護

お子様や保護者の方々のお名前、お答え頂いた調査票の内容、並びにお子様の検査結果や映像記録はすべてデータセンターに厳重に保管し管理いたします。お子様に関する全ての情報は、解読不可能な暗号方式(AES)を採用した最新のハードディスクに保存し、自動的に暗号化した上で、施錠した保管庫で保管されます。そして個人を特定できる情報は排除されて統計処理されます。お子様や保護者の方の個人情報、研究上の必要性が消失した場合には、速やかに廃棄いたします。その他プライバシーの保護には最大の注意を払います。

V. 参加に同意した後でも、いつでも同意を撤回できること

いったん参加に同意された場合でも、いつでも同意を撤回し参加をやめることができます。その場合検査結果を研究のために用いることはありません。ただし、同意を撤回したとき既に研究結果が発表されていた場合などは破棄できないこともあります。

VI. 個人結果の報告

実施された心理検査の結果の概要は、検査施設で報告していただきます。結果についてのさらに詳しい説明をご希望の場合には、担当施設で依頼して下さい。また、心理検査実施が、お母さんの治療施設で不可能な場合には、地元の最寄りの小児科のある病院か、保健所で検査を行っていただきます。この場合にはコールセンターの医師と事務担当者が、検査施設の担当される方と連絡を取り、検査の依頼と検査結果報告の依頼を担当者の方にコールセンターからお願いしますので、ご家族のご協力をよろしくお願いします。

VII. 調査研究の結果に関して

本研究の結果は班研究として報告致します。ただし、発表は統計処理された結果と考察であり、個人が特定されるような情報は一切公開致しません。

VIII. 本研究で得られたデータは本研究の目的だけに使用いたします。

IX. ご質問

その他、ご質問がありましたら、遠慮なく問い合わせ先コールセンター担当医師（大阪府立母子保健総合医療センター 北島）にご連絡下さい。研究活動や会議等で電話に出られない場合があります。できれば、コールセンターの E-mail か携帯電話の C-メールでお問い合わせいただくと幸いです。

平成 25 年 7 月 3 日

研究代表者：

大阪府立母子保健総合医療センター
新生児科 北島博之

コールセンター

住所：594-1101 和泉市室堂町 840、
大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科

責任者 北島博之

連絡担当者 宮崎 愛

メールアドレス： followup@mch.pref.osaka.jp、

携帯電話番号： 090-9278-1220

<資料3> 試験参加同意書

同 意 書

平成 年 月 日

大阪府立母子保健総合医療センター総長 福澤 正洋 様

下記研究について説明しました。(連絡先をいただいた後に電話にて)

所属 大阪府立母子保健総合医療センター

氏名 北島博之

署名又は記名押印

私は、「胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究」について、上記担当者から別紙の説明文書に基づき、調査研究の目的及び方法について十分に説明を受け、また内容につき質問をする機会を与えられました。同意しないでも不利益を受けないこと、途中でであってもいつでも中止できることを理解した上で、十分納得したので、本調査研究に参加することを同意します。

お子さまの生年月日：

西暦 年 月 日

現住所：〒

電話番号：自宅 母携帯

父携帯

ファックス番号：

メールアドレス：

お子さまのお名前 ：

保護者のお名前 ： 、 、

住 所

氏 名 (患者名)

代理人氏名

署名又は記名押印 (本人との関係)

<資料4> 同意撤回書

同 意 撤 回 書

大阪府立母子保健総合医療センター総長 福澤 正洋 様

住 所

氏 名 署名または記名押印

代理人氏名 署名または記名押印（本人との関係 ）

私は 「胎児頻脈性不整脈治療児における長期フォローアップの研究」の実施に際し、同研究についての説明を担当者から受け、参加することに同意しましたが、その同意を取りやめます。よって以降の情報の使用は取り下げます。

同意日 平成 年 月 日

撤回日 平成 年 月 日

本研究に関する同意は撤回されたことを確認します。

所 属

氏 名 _____ 署名または記名押印

ポケットカルテ

～NICU退院手帳デモ版～



自分の健康情報は自分で管理。だから安心・安全！

ポケットカルテへ (<http://pocketkarte.net>)

基本情報 連絡先 関連施設 出生時記録 NICU合併症(退院時) 疾患分野別フォロー予定区分 在宅医療履歴 身体発育
血液検査 処方薬 神経学的障害 発達知能検査 腎機能その他

基本情報		連絡先		関連施設	
児	氏名	児	郵便番号	主な治療施設名	
	性別		住所	出生施設名	
	生年月日		自宅電話番号	フォロー施設名	
	在胎期間		携帯電話番号	最寄りの保健所	
	出生体重		メールアドレス	最寄りの保健所(TEL)	
母	氏名	母	携帯電話番号	担当保健師	
			メールアドレス	担当保健師(TEL)	
父	氏名	父	携帯電話番号		
			メールアドレス		

出生時記録	NICU合併症(退院時)情報の編集	
	慢性肺疾患 (36週時酸素使用または陽圧呼吸)	☐ はい ☐ いいえ
アプガー点数 1分	手術を要する/要した先天性心疾患	☐ はい ☐ いいえ
アプガー点数 5分	IVH3度以上	☐ はい ☐ いいえ
アプガー点数 10分	PVL	☐ はい ☐ いいえ
出生体重	新生児痙攣	☐ はい ☐ いいえ
出生体重(SD)	ステロイド治療を要した晩期循環不全	☐ はい ☐ いいえ
出生身長	未熟児網膜症 (レーザ治療またはvEGF抗体治療)	☐ はい ☐ いいえ
出生身長(SD)	(手術を要した) NEC/LIP	☐ はい ☐ いいえ
出生時頭囲	在宅酸素	☐ はい ☐ いいえ
出生時頭囲(SD)	気管切開	☐ はい ☐ いいえ
SGA(出生体重<-1.5SD)	在宅人工呼吸	☐ はい ☐ いいえ
出生体重 1500g以下NRN登録	経管栄養	☐ はい ☐ いいえ
多胎		

疾患分野別フォロー予定区分の編集

複数の項目を選択または解除する場合は、Ctrlキー(Mac OS Xの場合はCommandキー)を押しながら項目をクリックしてください。

胎児治療

胎児不整脈
MD双胎
TTTS(FLPなし)
TTTS(FLPあり)
Selective IUGR
胎児胸水(乳び胸)
TRAP(無心体双胎)
胎児輸血
先天性横隔膜ヘルニア(CDH)
脊髄髄膜瘤(MMC)
下部尿路閉塞(LUTO)
先天性嚢胞状腺腫様形成異常(CCAM)

小児外科疾患

先天性横隔膜ヘルニア
食道閉鎖 (瘻孔なし)
C型食道閉鎖
腸閉鎖 (鎖肛も含む)
総排泄腔遺残/外反
ヒルシュシュブルング病
ヒルシュシュブルング病類縁疾患
リンパ管腫
仙尾部奇形腫
腹壁破裂
臍帯ヘルニア
消化管穿孔
壊死性腸炎 (手術例)
非特異性多発性小腸潰瘍症
先天性吸収不全症

先天性感染

先天性風疹(CRS)
サイトメガロウイルス
トキソプラズマ
単純ヘルペス
エンテロウイルス
梅毒
HTLV-1(ATL)

発達知能検査情報の編集

検査名 必須

必須です。

検査施設名

検査施設名(TEL)

検査年月日 必須

必須です。

在宅医療履歴情報の編集

検査年月日 必須

必須です。

気管支喘息治療 ☐ はい ☐ いいえ

在宅酸素 ☐ はい ☐ いいえ

気管切開 ☐ はい ☐ いいえ

在宅人工呼吸 ☐ はい ☐ いいえ

栄養剤使用 ☐ はい ☐ いいえ

経管栄養 ☐ はい ☐ いいえ

ストーマ ☐ はい ☐ いいえ

TPN ☐ はい ☐ いいえ

透析 ☐ はい ☐ いいえ

VPシャント ☐ はい ☐ いいえ

腎機能 検査結果の編集

検査施設名

検査施設名(TEL)

検査年月日 必須

必須です。

学校検尿(蛋白定性)

尿蛋白 (mg/dl)

尿クレアチニン (mg/dl)

血清クレアチニン (mg/dl)

血清シスタチンC (mg/L)

eGFR (ml/min/1.73m²)

収縮期血圧 (mmHg)

拡張期血圧 (mmHg)

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

児の予後評価

- 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 -

研究分担者 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

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、児の関連する全ての医療機関で行えるわけではない。

これらのうち、問題点2)を解決するために以下の方策を考案し、モデル的に試行し、検討した。「地域の中隔病院への心理発達検査の集約化」を目的として、院内の発達評価外来の設置と実践を行い、その検討を行った。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センターとして設置し、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。発達評価センターの発達外来受診患者数は増加傾向であるが、疾患別では、まだ、カバー率は低いと思われた。今後、患者把握・および追跡して、発達評価外受診を円滑に行うためのシステム作りが必須である。この発達評価センターの設置により、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客観的データの収集が可能となりつつあると思われる。

研究協力者

浜 郁子 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
橋本 圭司 国立成育医療研究センター
発達評価センター

行っていく医療施設が複数にわたっていくことが多い。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してするために、多施設を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の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

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、全国規模の多施設の参加による共同研究が必須である。その際に、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

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。

つまり、予後把握を困難にする大きな原因は、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、児の関連する全ての医療機関で行えるわけではない。

そこで、本研究では、問題点2)を解決するための方策を模索し、モデル的に試行し、検討を行っている。

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た。本研究では、その際の問題点の中で重要な以下の2点のうち、問題点2)の解決策を模索することを目的に研究を行った。

長期フォローアップ上の問題点

- 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

問題点2)に対する対策として、以下の具体的な対策を考案し、検討した。

- 2) 地域の中核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。

尚、本研究は、国立成育医療研究センターにおいて試行した。

C. 研究結果

発達評価センター・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、各科の診療部門から独立した「発達評価センター」を設置し、発達評価センター内に以下の機能をもつ「発達評価外来」を設置した。

- 1) 院内の各科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した発達評価センター内に設置する。(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する。)
- 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来も設置して、受診する児の特異性に対応できるようにする。
- 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ついての関連する医師、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ランスを定期的に行う。

発達評価外来の実績

発達評価センターで、2011 年 1 月に発達評価外来を開設し、2012 年 9 月より新生児科医師担当の発達評価外来を開始した。

この新生児科医師担当の発達評価外来で、193 名に対して発達検査を施行した。

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、2011 年 1 月から 2014 年 12 月で、150 名にて心理発達検査を施行した。

これら 2 つの外来にて、発達検査を行った児 343 名に対して、以下の検討を行った。

これら 343 名の疾患分布を、図 1、図 2 に示す。早産低出生体重児が 132 名で 47% を占め、次いで、双胎間輸血症候群 (TTTS) の児が 77 名 (23%)、小児外科疾患の児が 28 名 (9%)、と続いていた。胎児治療を受けた児は、TTTS 77 名、胎児不整脈 6 名、胎児羊水不均衡 (TAFD) 4 名、胎児無心体双胎 (TRAP) 2 名、胎児 Rh 不適合 1 名の合計 90 名 (26%) に及んだ。

当センターへの極低出生体重児の入院数は、年間 60-80 名であり、2011 年から 2014 年の 3 年間の入院数の約 2/3 の症例がフォローアップされていると推定された。TTTS の児に関しては、TTTS に対して胎児鏡下胎盤血管レーザー凝固術 (FLP) の施行が年間 50-60 名の妊婦に対して行われており、FLP

を受けた生産児数を年間 70 名とすると、3 年間の約 1/3-1/2 前後の症例がフォローアップされていると推察される。小児外科症例に関しては、NICU への入院が年間 50 例前後であり、3 年間の約 1/5 の症例しかフォローアップを受けていないという結果であった。しかし、このフォローアップの割合は、年々増加してきている。(2013 年 12 月までの集計では、極低出生体重児で約 1/3、TTTS の児で約 1/5、小児外科疾患の児で約 1/7 のフォローアップ率であった。)

発達評価外来と NICU フォローアップ外来での疾患分布をそれぞれ図 3-1、図 3-2 に示す。NICU フォローアップ外来では、Research follow up の目的もあり、現在進行している研究に関連したフォローアップが中心となっており、極低出生体重児と TTTS の児が大部分 (88%) を占めていた。一方、発達評価外来では、小児外科疾患の児や先天感染、先天性心疾患の児が含まれてきており、極低出生体重児あるいは TTTS 児以外の症例が 41% を占めていた。

次に、両外来での発達評価検査として施行している新版 K 式乳幼児発達検査の結果に関して、疾患毎にその差異を検討した。発達指数 (DQ) に関しての比較結果を図 4, 5, 6, 7 に示す。さらに、極低出生体重児、TTTS の児、胎児不整脈の児での、新版 K 式の発達検査結果を表 1 に示す。TTTS の児と極低出生体重児を比較すると、「姿勢・運動」領域に関しては、TTTS 児の群が、やや極低出生体重児の群を上回っていたが、「認知・適応」領域と「言語・社会性」領域に関しては、TTTS 児の群と早産低出生体重児群とはほとんど

差を認めなかった。全領域に関しても、両群間の差は認めず、両群とも、満足できる範囲にあった。胎児不整脈の群は、極低出生体重児や TTTS 児の群に比して、「認知・適応」領域、「言語・社会性」領域がいずれも低く、「全領域」も低値であった。

TTTS の児に関して、供血児と受血児の比較を図 8, 9, 10, 11 に示す。「姿勢・運動」領域に関しては、供血児の方が受血児に比して、やや低い傾向を示した。逆に、「認知・適応」領域と「言語・社会性」領域に関しては、両群間に差が無く、「言語・社会性」領域に関しては、受血児・供血児とも絶対値は、低値を示していた。「全領域」に関しては、受血児・供血児とも絶対値は、良好な値であった。

D. 考察

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。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。

本年度の検討では、周産期関連患者で発達評価を受けている児の約半数は早産低出生体重児であり、約 1/4 は TTTS の児であった。また、従来の NICU フォローアップ外来では把握できていなかった外科疾患や先天感染、先天性心疾患の児が、発達評価外来を受診し発達検査を受ける児が増加してきている。これは、これらの疾患の児への発達評価の必要性が認識され、発達評価外来の機能が発揮さ

れてきていると評価されると思われた。その症例数のカバー率は、早産低出生体重児で約 2/3、TTTS の児で約 1/3~1/2、小児外科疾患の児で約 1/5 と依然として低値であるが、昨年度の集計よりも症例のカバー率が増加してきており、徐々にフォローアップ率が増加することが予想される。更にこのフォローアップ率を上げるためには、各専門科からの受動的な外来紹介を待つではなく、あらかじめ対象患者のリストを作成して、積極的に受診を勧めるシステム作りが必要と思われる。

発達検査としては、新版 K 式乳幼児発達検査がほとんどの症例に対して施行され、Research follow up の目的が徐々に達成されてきていると思われた。その評価に関しても、研究に耐えうるものかどうか、今回、疾患群による差異に関して解析を行った。TTTS で FLP を施行された児の発達予後に関して、これまで他のコホート研究などが進められている極低出生体重児の発達予後との比較が可能と思われた。また、TTTS の児の中での、受血児と供血児の発達の差異に関する検討も、新版 K 式による検査で可能であろうということが示された。

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。

他科からの発達評価外来への紹介患者数は増加傾向にあり、かつ、実際、発達評価が行われてデータを得ることが可能となっている。しかし、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と思われる。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。本研究班の分担研究の一つである「ポケットカルテシステム」のような方策も含めて検討が必要である。

- 2) この外来が、採算がとれ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、受診料をどう支払い、発達評価外来自体が採算のとれるようにする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対照群、すなわち、疾患を有さない児のデータも集めていく必要がある。

これに関しては、今後、発達評価外来が他

の研究の受け皿となり、健常児などを含めたコホート研究が行われるようになれば、対照群の基礎データが蓄積されていくと思われる。

E. 結論

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数は増加傾向であるが、疾患別のカバー率(フォローアップ率)も増加してきている。今後、患者把握・および追跡して、発達評価外来受診を円滑に行うためのシステム作りが必須である。

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客観的データの収集が可能となりつつあると思われる。

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

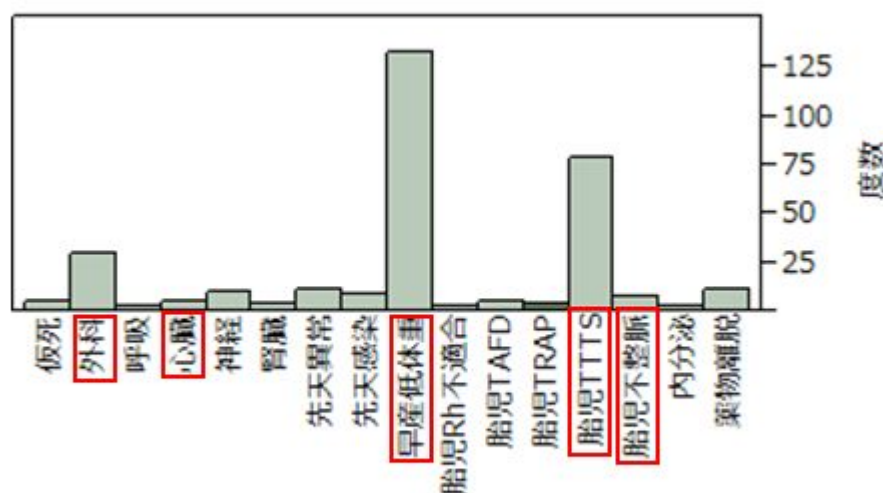
H. 知的財産権の出願・登録状況

(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1)

疾患分類毎の受診者数



(図2)

分類	度数	割合
仮死	4	0.01342
外科	28	0.09396
呼吸	1	0.00336
心臓	4	0.01342
神経	9	0.03020
腎臓	2	0.00671
先天異常	10	0.03356
先天感染	7	0.02349
早産低体重	132	0.44295
胎児Rh不適合	1	0.00336
胎児TAFD	4	0.01342
胎児TRAP	2	0.00671
胎児TTTS	77	0.25839
胎児不整脈	6	0.02013
内分泌	1	0.00336
薬物離脱	10	0.03356
合計	298	1.00000

疾患分類別 度数

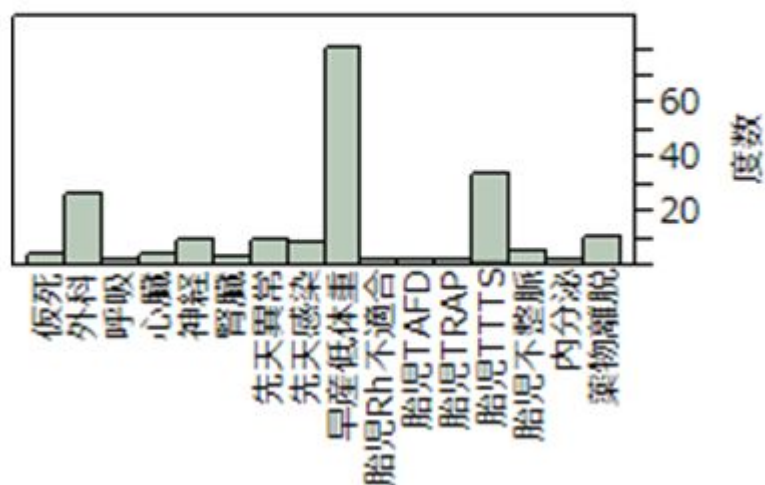
外科手術症例が50名/年
(3年間の症例の約1/5)

VLBWが60-80名/年
(3年間の症例の約2/3)

TTTS分娩50-60組/年
(3年間の症例の約1/2)

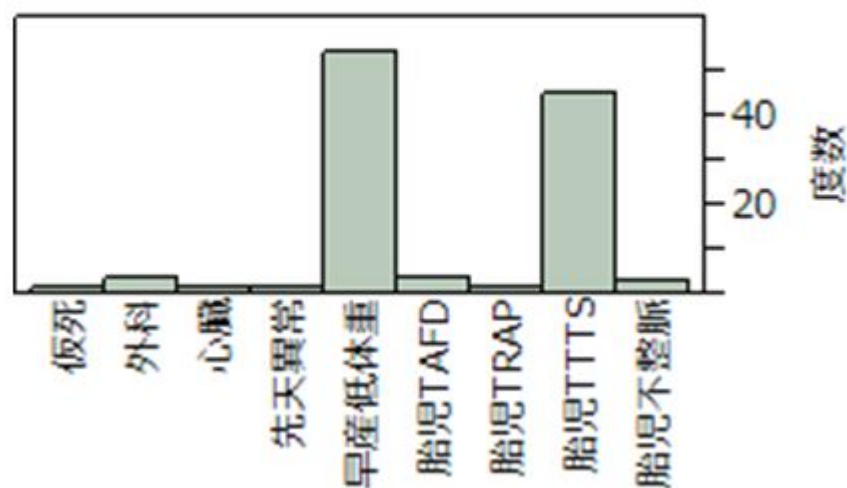
(図 3-1)

疾患分類毎の受診者数 (発達評価外来)



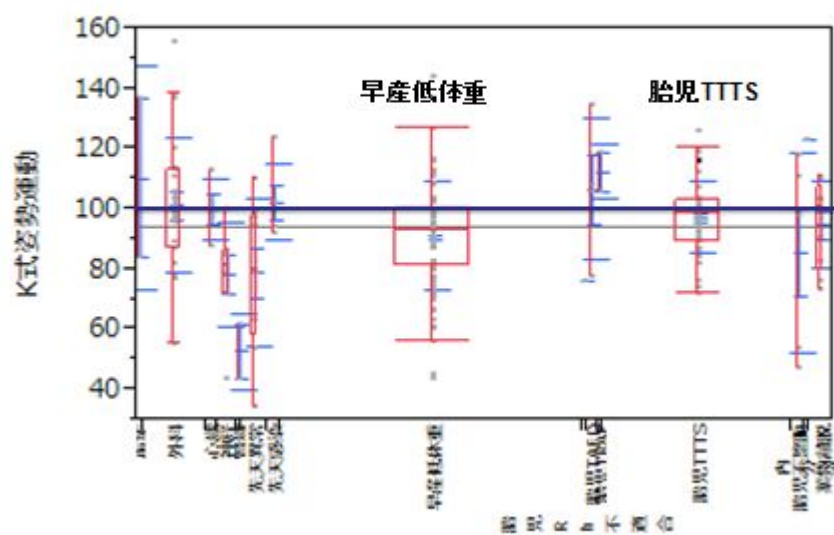
(図 3-2)

疾患分類毎の受診者数 (NICUフォローアップ外来)



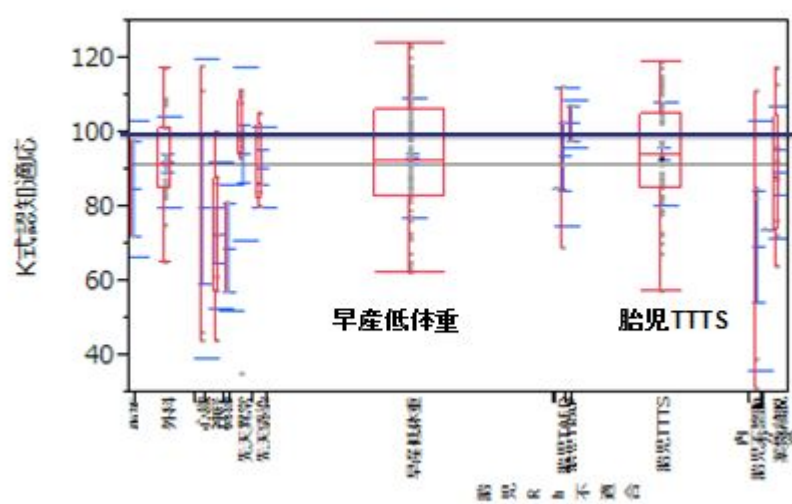
(図4)

疾患別 新版K式 (姿勢・運動)



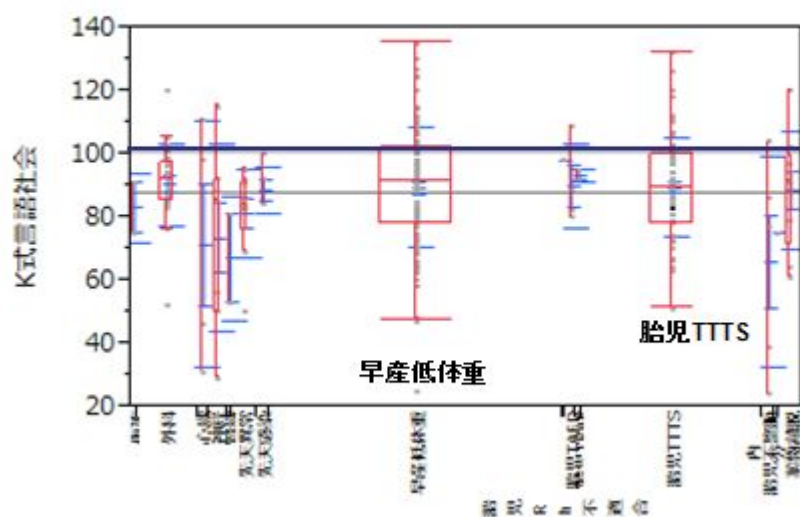
(図5)

疾患別 新版K式 (認知・適応)



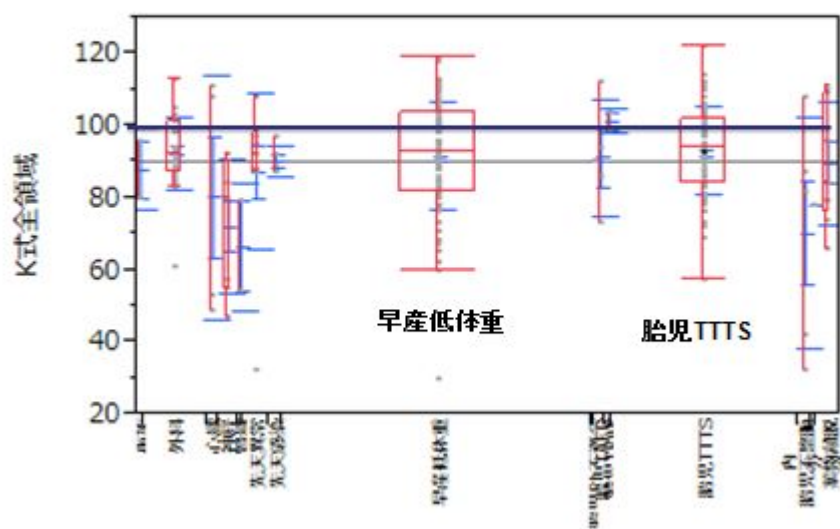
(図6)

疾患別 新版K式 (言語・社会性)



(図7)

疾患別 新版K式 (全領域)



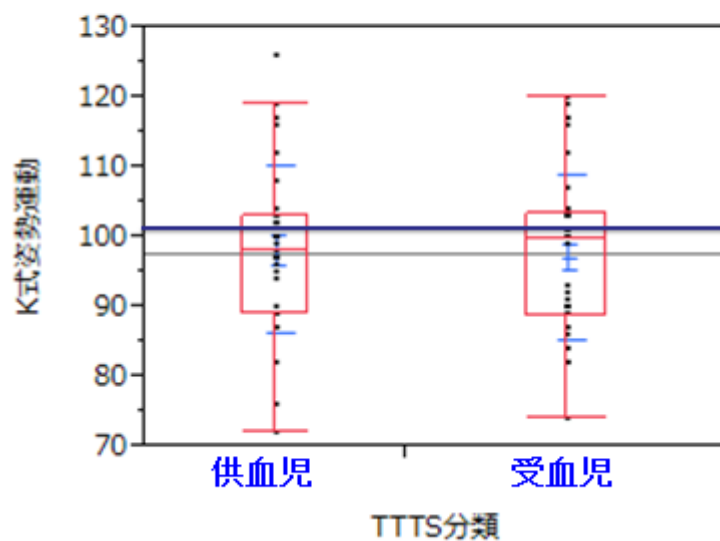
(表 1)

検査項目	極低出生体重児体重			胎児 TTTS			胎児不整脈		
	数	中央値	四分範囲	数	中央値	四分範囲	数	中央値	四分範囲
K 式姿勢運動	10 9	93	[81, 100]	6 8	98.5	[89, 103]	5	98	[51, 115]
K 式認知適応	10 9	92	[83, 106]	6 7	94	[85, 105]	5	82	[35, 98]
K 式言語社会性	11 0	91	[78, 102]	6 8	89.5	[78, 100]	5	77	[32, 95]
K 式全領域	11 1	93	[82, 104]	6 7	94	[84, 102]	5	82	[37, 98]

(図 8)

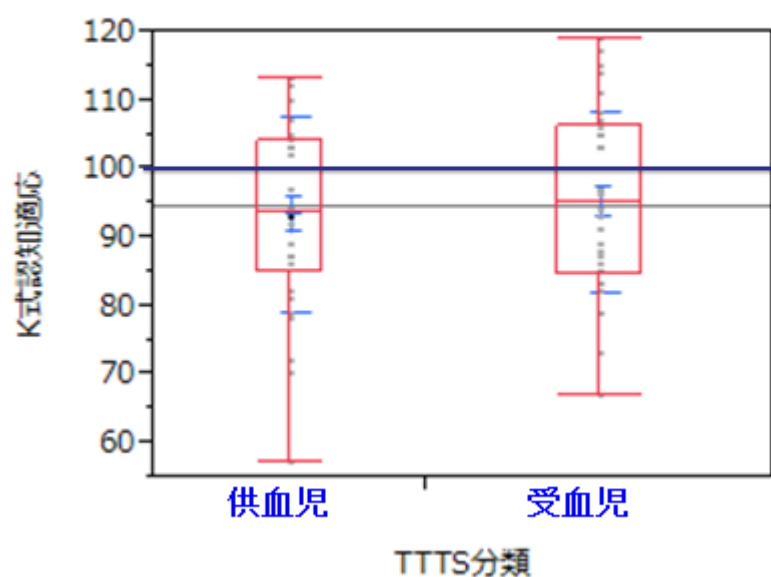
TTTS 新版K式（姿勢・運動）

TTTSの供血児は、受血児に比して、姿勢・運動がやや低め



(図 9)

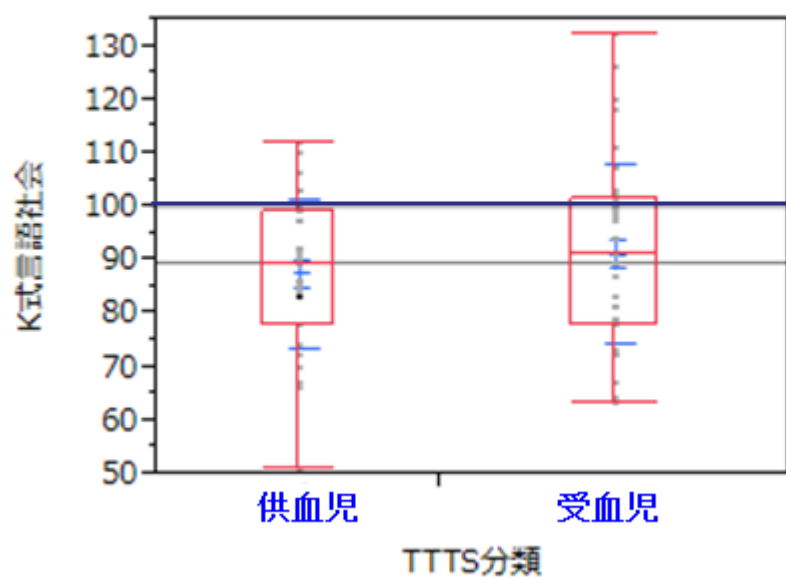
TTTS新版K式（認知・適応）



(図 10)

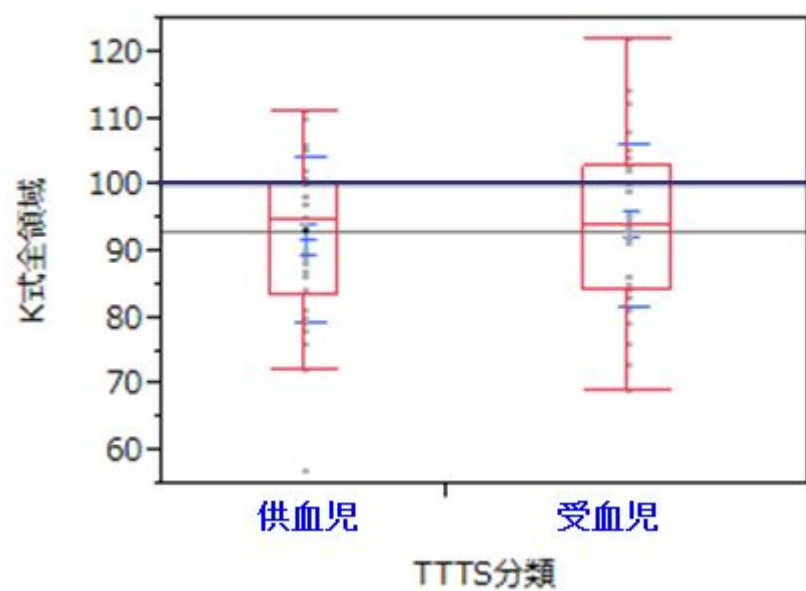
TTTS 新版K式（言語・社会性）

TTTSの児は、言語・社会性がやや劣る



(図 11)

TTTS 新版K式 (全領域)



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

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

研究協力者 石井 桂介 大阪府立母子保健総合医療センター
産科部長

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

胎児鏡下レーザー手術の適応拡大について、「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」を継続し、完了した。

平成 24 年より試験を開始し、平成 26 年 9 月に目標 10 例の登録に達し、研究期間を平成 26 年 12 月末までとした。いずれも手術は実施可能で有り、母体の重篤な有害事象は無かった。術後 14 日目において、6 例で超音波所見の改善を認めた。生後 28 日時点では、発育不全児 3 児および大きい児 10 児が生存しており、いずれも神経学的異常は無かった。

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は、安全に実施可能であった。また、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効果が示唆された。

共同研究者

和田誠司（胎児治療担当）

国立成育医療研究センター胎児診療科

伊藤裕司（新生児担当）

国立成育医療研究センター新生児科

大庭真梨（統計解析担当）

横浜市立大学学術院医学群臨床統計学・

疫学 附属市民総合医療センター

村越 毅（胎児治療、新生児担当）

聖隷浜松病院 周産期科

高橋雄一郎（胎児治療、新生児担当）

国立病院機構長良医療センター産科

中田雅彦（胎児治療、新生児担当）

川崎医科大学附属川崎病院産婦人科

A. 研究目的

妊娠 26 週未満の双胎間輸血症候群に対す

る胎児鏡下レーザー手術は安全性と有効性が確立して標準的治療となった。しかし、双胎間輸血症候群に近い病態は胎児鏡下レーザー手術の適応とはならず、保存的療法が行われているが予後は不良である。そこで胎児鏡下レーザー手術をこれらの症例に応用して予後の改善をはかることが期待されている。しかし、世界的にも未だ科学的根拠が確立されておらず、慎重にすすめることが重要である。そこで以下の「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」を実施した。

B. 研究方法

妊娠 20～25 週未満の一絨毛膜二羊膜双胎（Monochorionic diamniotic ; MD）で重症胎児発育不全を認める症例を対象に、児の予後

の改善を目的とした胎児鏡下胎盤吻合血凝固術（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。

研究プロトコールは平成 23 年度の報告書に示した臨床試験を継続した。

C. 研究結果

目標の 10 例に治療を施行した。

〈プライマリエンドポイント〉

① FLP 術の完遂

10 例全例において手術の完遂が報告された。

② 母体の重篤な合併症

10 例においてプロトコール治療が継続できた。手術時の母体の重篤な有害事象は無かった。

〈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

4 例において発育不全児が胎児死亡に至ったが、他の 6 例では羊水量が増加していた。またうち 3 例では臍帯動脈拡張期血流が順行性と改善していた。大きい児の状態は不変であった。

② 術後 14 日の MVP 改善割合

術後 14 日で、発育不全児の 6 例で羊水量が増加していた。

③ 術後 14 日以内の血流異常の消失割合

術後 14 日で、発育不全児の 3 例で血流異常が消失していた。

④ 術後 14 日以内の TTTS 発生割合

術後 14 日以内の TTTS の発症は無かった。

⑤ 術後 14 日以内の有害事象発生件数

Grade 2 以上の切迫早産は 4 例に認めたが、いずれも軽快した。発育不全児の胎児死亡を 4 例に認めた。

生後 28 日時点においては、3 例で 2 児生

存、7 例で 1 児生存であったであった。発育不全児は 3 児が生存し、いずれも神経学的異常は無かった。また、大きい児は 10 児が生存し、いずれも神経学的異常は無かった。児の生存割合は 65%(13/20)であった。

D. 考察

平成 26 年 9 月までに 10 症例が登録となり、いずれも治療を施行した。これらの 10 症例では、治療に関連する母体の重篤な有害事象は無かった。またいずれも治療は完遂され、治療の実行可能性が確認された。

術後 14 日目において、6 例で超音波検査所見に改善を認めた。さらに生後 28 日時点では、10 例で少なくとも 1 児が生存しており、全体の児の生存は 65%で、いずれも神経学的異常は無かった。このことより、先行研究(Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 37: 22, J Obstet Gynaecol Res 2012; 38: 1271)と比較して、胎児鏡下レーザー手術によって児の予後の改善が期待しうることがわかった。

今後は治療効果の検証に関するより大規模な研究が望まれる。

E. 結論

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は安全に施行できた。また、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効果が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 馬淵 亜, 石井 桂, 田口 貴, 川口 晴, 山本 亮, 村田 将, et al. 双胎の経膈分娩における新生児合併症の頻度とリ

- スク因子の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014 2014.05;50(1):278-84.
- 2) 馬淵 亜, 和栗 雅, 宮里 舞, 和田 芳, 石井 桂, 光田 信. 75gOGTT1点陽性例に対する治療介入の妊娠分娩転帰への効果. 糖尿病と妊娠. 2014 2014.10;14(2):S-84.
- 3) 難波 和, 石井 桂. 【保健指導で見せて使えるシート付き 妊婦さんに説明できる!妊娠期の異常徴候】多胎を説明しよう! ペリネイタルケア. 2014 2014.08;33(8):800-3.
- 4) 鈴木 久, 加勢 宏, 杉野 健, 金子 夏, 本多 啓, 加藤 政, et al. 新たに注目されている下腹部横切開法 Joel-Cohen法の検討. 新潟産科婦人科学会誌. 2014 2014.03;109(1):22-5.
- 5) 石井 桂. 【胎児治療の現在と未来-いま、私たちにできること-】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. 産婦人科の実際. 2014 2014.04;63(4):509-13.
- 6) 澤井 英, 石井 桂. 母体血を用いた胎児染色体検査. 日本医事新報. 2014 2014.11(4723):58.
- 7) 林 周, 山本 亮, 石井 桂, 光田 信. Joel-Cohen 変法による帝王切開 Pfannenstiel法との比較. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014 2014.05;50(1):215-20.
- 8) 村田 将, 太田 志, 山本 亮, 笹原 淳, 林 周, 中村 学, et al. 正期産単胎妊婦における妊娠中の体重増加量と周産期事象の関連. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014 2014.09;50(3):995-10
- 9) 日高 庸, 笹原 淳, 村田 将, 林 周, 岡本 陽, 平野 慎, et al. 正期産単胎分娩におけるlow Apgarと臍帯動脈血low pHの発達予後不良予測因子としての意義. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014 2014.05;50(1):249-55.
- 10) 川村 裕, 林 周, 村田 将, 笹原 淳, 岡本 陽, 中村 学, et al. 超早産期帝王切開における子宮切開法の違いは児娩出時間および母児の短期予後と関連するか. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014 2014.09;50(3):968-74.
- 11) 山下 美, 林 周, 岡本 陽, 中村 学, 石井 桂, 和栗 雅, et al. 当院におけるバセドウ病合併妊娠の周産期予後の検討. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014 2014.05;50(1):174-9.
- 12) 山下 美, 日高 庸, 林 周, 入江 明, 宮城 晶, 河津 由, et al. 胎児心臓超音波スクリーニング検査で発見された心疾患症例と見逃された症例の検討. 日本小児循環器学会雑誌. 2014 2014.03;30(2):166-72.
- 13) 太田 志, 日高 庸, 山本 亮, 笹原 淳, 石井 桂, 米田 光, et al. 先天性左横隔膜ヘルニアにおける出生直前の肺胸郭断面積比と生後の短期予後との関連. 超音波医学. 2014 2014.01;41(1):17-23.
- 14) 前中 隆, 村田 将, 嶋田 真, 山本 亮, 笹原 淳, 林 周, et al. Late pretermでの胎児推定体重で出生体重予測は可能か? 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2014 2014.05;50(1):211-4.
- 15) Yamashita A, Ishii K, Taguchi T, Mabuchi A, Ota S, Sasahara J, et al.

- Adverse perinatal outcomes related to the delivery mode in women with monochorionic diamniotic twin pregnancies. *Journal of perinatal medicine*. 2014;42(6):769-75.
- 16) Yamashita A, Hidaka N, Yamamoto R, Nakayama S, Sasahara J, Ishii K, et al. In utero resolution of microcystic congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal betamethasone therapy: A report of three cases and a literature review. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2014.
 - 17) Taguchi T, Ishii K, Hayashi S, Mabuchi A, Murata M, Mitsuda N. Clinical features and prenatal risk factors for hypertensive disorders in twin pregnancies. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40(6):1584-91.
 - 18) Sato Y, Murata M, Sasahara J, Hayashi S, Ishii K, Mitsuda N. A case of fetal hyperthyroidism treated with maternal administration of methimazole. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*. 2014;34(12):945-7.
 - 19) Nakayama S, Ishii K, Kawaguchi H, Yamamoto R, Murata M, Hayashi S, et al. Perinatal complications of monochorionic diamniotic twin gestations with discordant crown-rump length determined at mid-first trimester. *The journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40(2):418-23.
 - 20) Nakamura M, Ishii K, Murata M, Sasahara J, Mitsuda N. Postnatal Outcome in Cases of Prenatally Diagnosed Fetal Ovarian Cysts under Conservative Prenatal Management. *Fetal diagnosis and therapy*. 2014 .
 - 21) Murata M, Ishii K, Taguchi T, Mabuchi A, Kawaguchi H, Yamamoto R, et al. The prevalence and clinical features of twin-twin transfusion syndrome with onset during the third trimester. *Journal of perinatal medicine*. 2014 ;42(1):93-8.
 - 22) Mabuchi A, Ishii K, Yamamoto R, Taguchi T, Murata M, Hayashi S, et al. Clinical characteristics of monochorionic twins with large hemoglobin level discordance at birth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;44(3):311-5.
 - 23) Ishii K, Nakata M, Wada S, Hayashi S, Murakoshi T, Sago H. Perinatal outcome after laser surgery for triplet gestations with feto-fetal transfusion syndrome. *Prenatal diagnosis*. 2014;34(8):734-8.
 - 24) Ishii K, Hayashi S, Mabuchi A, Taguchi T, Yamamoto R, Murata M, et al. Therapy by laser equatorial placental dichorionization for early-onset spontaneous twin anemia-polycythemia

- sequence. Fetal diagnosis and therapy. 2014;35(1):65-8.
- 25) Hidaka N, Murata M, Sasahara J, Ishii K, Mitsuda N. Correlation between lung to thorax transverse area ratio and observed/expected lung area to head circumference ratio in fetuses with left-sided diaphragmatic hernia. Congenital anomalies. 2014.
- 26) Hidaka N, Ishii K, Mabuchi A, Yamashita A, Ota S, Sasahara J, et al. Associated anomalies in congenital diaphragmatic hernia: perinatal characteristics and impact on postnatal survival. Journal of perinatal medicine. 2014.
- 27) Hidaka N, Ishii K, Kanazawa R, Miyagi A, Irie A, Hayashi S, et al. Perinatal characteristics of fetuses with borderline ventriculomegaly detected by routine ultrasonographic screening of low-risk populations. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2014;40(4):1030-6.
- 28) Hidaka N, Ishii K, Furutake Y, Yamamoto R, Sasahara J, Mitsuda N. Magnetic resonance fetal right lung volumetry and its efficacy in predicting postnatal short-term outcomes of congenital left-sided diaphragmatic hernia. The journal of obstetrics and gynaecology research. 2014;40(2):429-38.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

予定無し

胎児輸血の実態と成績に関する研究

研究協力者 室月 淳 宮城県立こども病院 産科部長
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

実際に施行されているが実態が把握できていない胎児治療である胎児輸血に関して研究を行った。

我が国における胎児輸血に対する胎児輸血は 2010 年から 2014 年の 5 年間で 64 症例に対し 97 回施行された。胎児貧血の原因疾患として一絨毛膜二羊膜双胎 28 例(43.8%)、血液型不適合 15 例(23.4%)、パルボ B19 ウイルス感染症 10 例(15.6%)が多かった。胎児輸血前の平均胎児ヘモグロビン濃度は $5.65 \pm 2.97 \text{mg/dL}$ であり、輸血後のヘモグロビン濃度は $10.15 \pm 3.03 \text{mg/dL}$ と有意に貧血の改善を認めた。胎児輸血における有害事象として、切迫流早産(40.2%)、流早産(23.7%)、胎児徐脈(10.3%)、臍帯からの一時的な出血(38.1%)を認めたが、胎児輸血による直接的な胎児/新生児死亡例はなく、生後 28 日の児生存は 87.7%と胎児貧血に対する胎児輸血は本邦においても安全に施行されている事がわかった。

共同研究者

水内 将人 札幌医科大学産科・周産期科
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
村越 毅 聖隷浜松病院 周産期科
山本 亮 大阪府立母子保健総合医療センター 産科
石井 桂介 大阪府立母子保健総合医療センター 産科
中田 雅彦 川崎医科大学 産婦人科学 2

一方で頻度は低いものの、胎児輸血手技に関連した胎児・新生児死亡や緊急帝王切開を要する胎児機能不全といった合併症も報告されている。本邦での胎児輸血の症例報告は多数あるが、系統的な調査はなされておらず、治療の適応や有害事象などの実態は明らかにされていない。そこで本研究は、国内の主要施設において胎児輸血が行われた胎児貧血症例を調査し、その安全性および有効性を検討し、今後胎児輸血が先進医療または保険医療となるための基盤調査を目的とした。

A. 研究目的

胎児貧血は、血液型不適合妊娠やパルボウイルス B19 子宮内感染などによって生じ、胎児水腫の発症や周産期死亡との関連が知られている。胎児輸血は胎児貧血に対する胎内治療であり、上記疾患による胎児貧血に対し生命予後の改善効果が示されている。

B. 研究方法

本邦において 2010 年から 2014 年までに胎児貧血と診断し胎児輸血を行った症例を調査するために、宮城県立こども病院倫理委員会において承認を得た後に、全国周産

期医療連絡協議会加盟の周産期母子医療センターを対象として一次調査票を送付した。施行症例がある施設にはさらに二次調査表を送付して、以下の項目についての回答を得た。周産期情報として、胎児貧血の原因疾患および診断週数、初回胎児輸血施行週数、胎児輸血時のヘモグロビン値・ヘマトクリット値、胎児輸血経路、胎児輸血の方法（穿刺針の種類、麻酔法、胎動抑制の有無）、治療後の妊娠合併症、胎児死亡および新生児死亡を調査した。また、胎児輸血関連の有害事象として、臍帯からの出血、胎児徐脈、絨毛膜羊膜剥離、前期破水、切迫流早産などの有無を、新生児情報として新生児合併症の有無や神経学的予後などを調査した。

C. 研究結果

全国周産期医療連絡協議会加盟の周産期センター179施設に一次調査票を送付し、103施設より回答を得た（回収率 57.5%）。胎児輸血を施行していた施設には二次調査表を送付し、胎児輸血施行症例の詳細について回答を得た。その結果、本邦における胎児貧血に対する胎児輸血は、2010年から2014年の5年間で18施設、64症例に対し胎児輸血が施行されていた。一施設あたりの施行症例数の中央値は2（四分位範囲1-4）であり、最も多い施設では5年間で16症例に胎児輸血が施行されていた。総輸血回数は64症例に対し97回であり、一症例あたり平均 1.52 ± 0.89 回の輸血が行われていた。

胎児貧血の診断週数は中央値 23. 週（21.0-27.5 週）であり、初回胎児輸血施行週数は中央値 24.5 週（21.0-28.0 週）であった。胎児貧血の原因として MD 双胎に対す

る胎児輸血が 28 例と最多であり、次いで血液型不適合妊娠および 14 例、パルボウイルス B19 感染症が 10 例と多かった（図 1）。初回胎児輸血前に胎児水腫を認めた症例は胎児輸血前の胎児水腫は 26/64 症例（40.6%）であった。

胎児輸血前の平均胎児ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値はそれぞれ平均 $5.70 \pm 3.21 \text{mg/dL}$, $16.99 \pm 8.73\%$ であり、平均 $30.89 \pm 19.53 \text{mL}$ の胎児輸血が行われていた。輸血後のヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値はそれぞれ平均 $10.32 \pm 2.91 \text{mg/dL}$, $30.07 \pm 8.57\%$ であった（図 2）。

胎児輸血方法および経路では大多数の症例で PTC 針が使用され、93.6%の症例で臍帯静脈の穿刺が行われていた。そのうち 66.0%が臍帯付着部位への穿刺、28.4%がフリーループへの穿刺であった（不明：5.6%）。腹腔内への輸血は 1.1%、肝内静脈へは 5.3%であった。胎動抑制目的の麻酔は総輸血回数 97 回に対して 57 回（58.8%）使用され、使用薬剤はベクロニウムを用いた症例が多かった。

胎児輸血に関連する有害事象では、臍帯からの出血 37/97（38.1%）、胎児徐脈を 8/97（10.4%）、胎児頻脈 7/97（7.2%）、緊急帝王切開は 2/97（2.1%）に認めた。また点滴治療を要する切迫流早産は 39/97（40.2%）に、穿刺後に最終的に流早産に至った症例は 23/97（23.7%）に認めた。一方、絨毛膜羊膜剥離や前期破水、子宮内感染は全 97 回の穿刺で 1 例も認めなかった。

子宮内胎児死亡は 5 例あり、いずれも胎児輸血後 7 日以内の原疾患の悪化に伴う胎児死亡であった。その他 2 例は胎児輸血によって胎児貧血の改善が見られたが、

termination of pregnancy となった例があり、生児を得た 57 症例中 7 例が生後 28 日以内の新生児死亡となり、生後 28 日目の生存率は 50/57(87.7%)であった。生存 57 例のうち、35 例は分娩後も継続してフォローされており、発達障害などを 6 例に認めた。

D. 考察

本調査にて、本邦における胎児輸血の実態が初めて明らかになった。すなわち 5 年間に 64 症例、のべ 97 回の胎児輸血が全国の 18 施設において実施されていた。我が国において胎児輸血を施行した症例報告は多数認めるが、胎児輸血による有害事象や新生児予後を含めた統計は報告されておらず、今回の全国調査によって初めてその実態が明らかになったと言える。

胎児輸血が行われた症例における胎児貧血の原因としては一絨毛膜二羊膜双胎症例が 28 例と最多であり、次いで血液型不適合妊娠(14 例)とパルボウイルス B19 感染症を原因とする症例が多かった(10 例)。諸外国からの報告と同様に血液型不適合妊娠に対する輸血症例も多く認めたが、一絨毛膜二羊膜双胎に対する胎児輸血が多い事が我が国における特徴的であると考えられた。

胎児輸血による有害事象の調査では、点滴治療を要する切迫流産を 40.2%に認めたが、実際に流産に至った症例は 23.7%と比較的低値を示した。その他の有害事象としては、穿刺後の臍帯からの出血を 38.1%に、胎児徐脈が 10.%、みられたが、穿刺による絨毛膜羊膜剥離や前期破水、子宮内感染を認めた症例はなく、穿刺による有害事象のため緊急帝王切開術となった症例は 2.1%であった。これらの結果は、諸外

国からの報告と同等の結果であり、我が国における胎児輸血の安全性が示される結果となった。

子宮内胎児死亡は 5 例あり、いずれも胎児輸血後 7 日以内の原疾患の悪化に伴う胎児死亡であった。生児を得た 57 症例中 7 例が生後 28 日以内の新生児死亡となり、生後 28 日目の生存率は 50/57(87.7%)であった。胎児輸血手技に伴う直接的な胎児死亡・新生児死亡例はなく、いずれも原疾患の増悪によると考えられるものであったことは胎児輸血の安全性評価において重要な点であると考えられる。

今回の調査報告は後方視的に調査したものであり、今後は児の長期予後を含めた胎児輸血の有効性・安全性についての調査が必要であると考えられる。また、疾患別の胎児輸血の成績について前方視的な調査も必要であると考えられる。

E. 結論

我が国における胎児貧血の原因疾患、生後 28 日での児生存率、胎児輸血に起因すると考えられた有害事象などについて報告した。胎児輸血は 2010 年から 2014 年の 5 年間で 64 症例に対し のべ 97 回施行されていた。胎児貧血の原因疾患として一絨毛膜二羊膜双胎が多かった事は本邦特有の傾向にあると考えられた。生児を得た症例において生後 28 日の児生存は 87.7%であり、胎児貧血に対する胎児輸血は本邦においても安全に施行されている事がわかった。

今後、さらなる胎児輸血の有用性と安全性についての調査により、先進医療または保険医療として胎児輸血が施行可能となることが期待される。

F. 健康危惧情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 室月淳: 周産期医が習得したい専門的
手技－産科編「胎児採血」. 周産期医学
2012; 42: 1377-1380.
- 2) 小澤克典, 室月淳: 胎児手術-胎児輸血.
OGS NOW, No.15

2. 学会発表

- 1) 水内将人, 室月淳, 山本亮, 石井桂介,
中田雅彦, 村越毅, 和田誠司, 左合治
彦. 本邦における胎児輸血の実態と成
績. 第 88 回日本超音波医学会, 2015,
東京

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

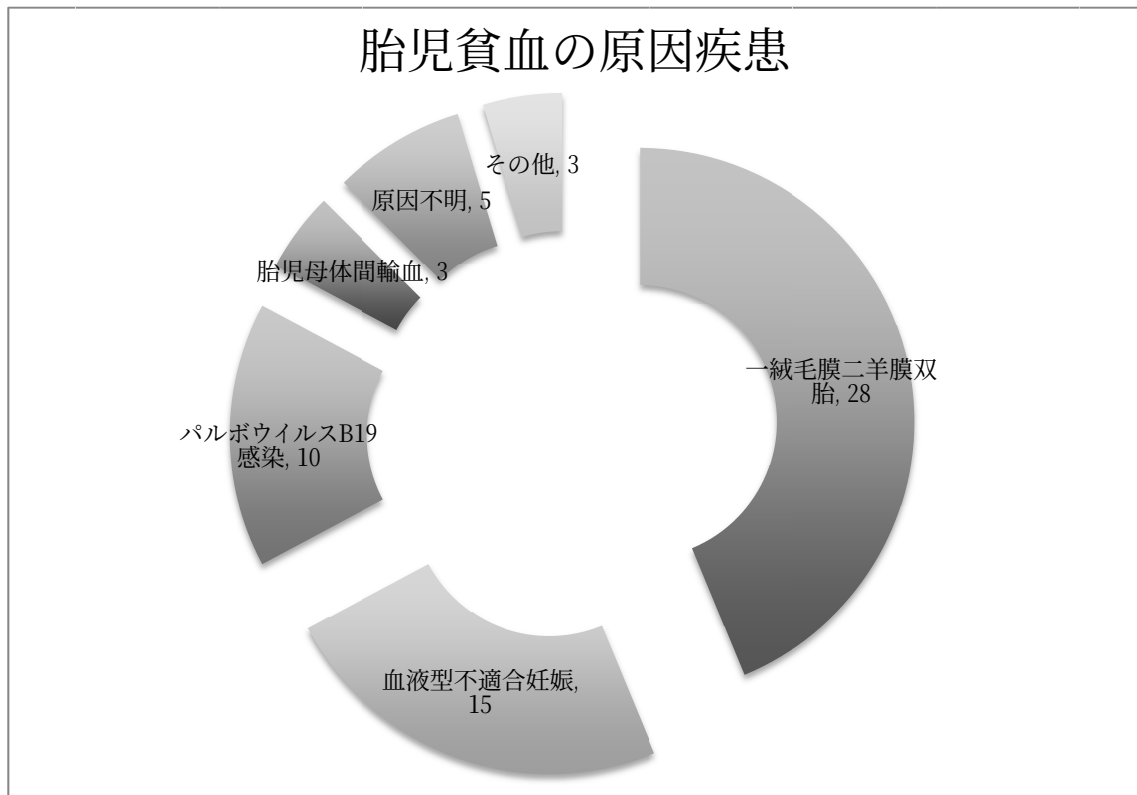


図1：胎児輸血を施行した原因疾患

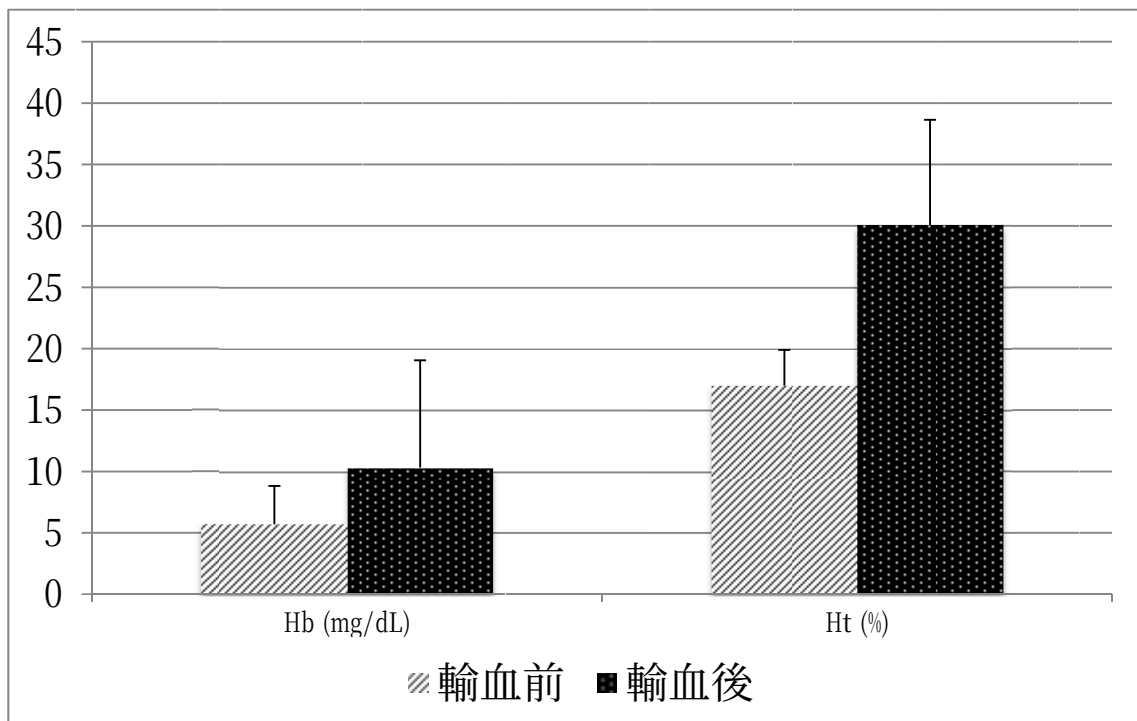


図2：胎児輸血前後の胎児ヘモグロビン濃度とヘマトクリット値

胎児治療のホームページに関する研究

研究協力者 遠藤 誠之 大阪大学医学部 産婦人科 講師
研究分担者 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

研究要旨

胎児治療についてのホームページを作成し、現在臨床応用されている胎児疾患、臨床試験が行われている胎児疾患、今後臨床応用が期待できる胎児疾患について、医療関係者および一般患者に適切な情報提供を行う。英訳ホームページも作成することで、海外へ日本の状況を発信し、互いに連携を深める。胎児治療の適応症例を効率的に集約・紹介していただくネットワークを作る。また胎児治療症例の集計をホームページ上で行えるようにして、データーの蓄積できる体制を整える。さらに、それらを通じて胎児治療法の有効性・安全性のエビデンスを確立する。

共同研究者

左合 治彦 国立成育医療研究センター
小澤 克典 国立成育医療研究センター
杉林 里佳 国立成育医療研究センター
村越 毅 聖霊浜松病院
石井 桂介 大阪府立母子保健総合医療センター
室月 淳 宮城県立こども病院
高橋雄一郎 長良医療センター
三好 剛一 国立循環器病研究センター
市塚 清健 昭和大学
中田 雅彦 川崎医科大学
住江 正大 福岡こども病院

A. 研究目的

胎児治療についてのホームページの作成を通して、医療関係者および一般患者に対して、胎児疾患についての適切な情報提供を行う。それによって、症例を集約するネットワークを確立する。

B. 研究方法

日本胎児治療グループのホームページ（<http://fetusjapan.jp/>）を基盤として、英訳ホームページの作成および胎児治療症例をホームページ上で登録できるようにして、データー蓄積できる体制を整える。

C. 研究結果

改訂した日本胎児治療グループのホームページ（<http://fetusjapan.jp/>）に、英訳ホームページを作成した。2014年8月にシンガポールで行われた、10th Asia Pacific Congress in Maternal Fetal Medicine (APCMFM)において、アジア各国の胎児治療施設が共同して、グループを立ち上げるための会合が行われたが、その席上で日本の胎児治療の現状を紹介する際に、本ホームページを紹介し、アジア各国でも同様のホームページ作成を行い、互いにリンクすることを提案したところ、今後の検討課題として採択された。

また、日本全国で行われている胎児治療

の現状を効率よく把握する手段として、本ホームページ上に、個人情報省いた上で、症例登録が行えるように入力ページを新たに作成した。また、内容を適時最新にアップデートした。

D. 考察

日本の胎児治療の現状を海外へ発信する手段として、ホームページは有用であった。症例登録用ページは、日本の胎児治療の現状把握に役立つことが期待される。

E. 結論

ホームページの作成は、胎児治療症例を適切な時期に、適切な施設へと集約する為に有効な手段であると考えられる。さらに英訳ホームページを作成することで、国内だけではなく国外へも情報を発信していくことができた。今後、症例登録用ページによって日本の胎児治療データの蓄積に役立つことが期待される。

参考：

日本胎児治療グループのホームページ
(<http://fetusjapan.jp/>)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sasaki A, Sumie M, Wada S, Kosaki R, Kurosawa K, Fukami M, Sago H, Ogata T, Kagami M: Prenatal genetic testing for a microdeletion at chromosome 14q32.2

imprinted region leading to UPD(14)pat-like phenotype. Am J Med Genet A. 2014; 164(1):264-6.

- 2) Ishii K, Nakata M, Wada S, Hayashi S, Murakoshi T, Sago H: Perinatal outcome after laser surgery for triplet gestations with feto-fetal transfusion syndrome. Prenat Diagn. 2014;34(8):734-8.
- 3) Migita M, Watanabe T, Sato K, Ohno M, Takahashi M, Takezoe T, Shimizu T, Yoshida A, Fujinaga H, Ito Y, Sugibayashi R, Sumie M, Wada S, Sago H, Fuchimoto Y, Kanamori Y.: Double duodenal atresia noticed as an intraabdominal cyst in the fetus. J Ped Surg Case Report 2. 2014; 200-202.
- 4) Kamei K, Yamaguchi K, Sato M, Ogura M, Ito S, Okada T, Wada S, Sago H.: Successful treatment of severe rhesus D-incompatible pregnancy with repeated double-filtration plasmapheresis. J Clin Apher. 2014 Nov 21. doi: 10.1002/jca.21372. [Epub ahead of print]
- 5) Taniguchi K, Sumie M, Sugibayashi R, Wada S, Matsuoka K, Sago H.: Twin Anemia-Polycythemia Sequence after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome and Maternal Morbidity. Fetal Diagn Ther. 2015 Jan 21. [Epub ahead of print]
- 6) 兼重照未, 荒田尚子, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 梅原永能, 三戸麻子, 佐藤志織, 原田正平, 村島温子, 左合治彦 : 油性ヨウ素含有造影剤を用いた子宮卵管造影検査後の双胎妊娠において、一児にのみ胎児甲状腺腫を認

めた一例（簡潔表題：HSG 後、一児にのみ胎児甲状腺腫を認めた双胎例）。

日本甲状腺学会雑誌 2014;5(1):41-4.

- 7) 住江正大, 杉林里佳, 和田誠司, 左合治彦：胎児・新生児の出血・輸血対策 胎児貧血の評価と胎児輸血。周産期医学 2014;44(5):673-5.
- 8) 和田誠司, 杉林里佳, 住江正大, 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。産婦人科の実際 2014;63(5):621-7.
- 9) 和田誠司, 杉林里佳, 小澤克典, 左合治彦：産科手術はどう変わったか？胎児治療に用いられる機材について。産婦人科の実際 2014;63(6):761-6.

2. 学会発表

- 1) Endo M: Intra uterine Management of Fetal Chest Anomalies. 10th Asia Pacific Congress in Maternal Fetal Medicine シンポジウム, Singapore, 2014.8
- 2) Endo, M. Takahashi, K. Miyoshi, T. Tsuritani, M. Shimazu, Y. Fujita, S. Kakigano, A. Taniguchi, Y. Mimura, K. Kanagawa, T. Hosoda, H. Kimura, T. Tamai, K. Yoshimatsu, J.: Immune tolerance induction using chorionic villus sampling (CVS) technique in rodent models. 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, Barcelona, Spain 2014.9
- 3) 遠藤誠之：胎児遺伝子治療の現状. 2014 中国周産期医学発展戦略検討会, 北京, 中国, 2014.11
- 4) 遠藤誠之：EXIT 手術について. 2014 中国周産期医学発展戦略検討会, 北京,

中国, 2014.11

- 5) 杉林里佳, 太崎友紀子, 岡田朋美, 住江正大, 和田誠司, 木村芳孝, 八重樫伸生, 左合治彦：TRAP sequence 51 例の検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学会学術講演会, 東京, 2014.4.18
- 6) 石井桂介, 中田雅彦, 和田誠司, 林周作, 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 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.18
- 7) 住江正大, 杉林里佳, 小西晶子, 犬塚悠美, 上出泰山, 関口将軌, 和田誠司, 塚原優己, 左合治彦：2nd trimester 以降に診断された胎児リンパ管腫症例の臨床的検討. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.19
- 8) 湯元康夫, 笹原淳, 石井桂介, 高橋雄一郎, 左勝則, 和田誠司, 左合治彦, 福嶋恒太郎, 加藤聖子：ダウン症候群に続発する胎児胸水の臨床統計. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.19
- 9) 和田誠司, 左勝則, 杉林里佳, 住江正大, 笹原淳, 湯元康夫, 高橋雄一郎, 石井桂介, 左合治彦：日本における原発性胎児胸水の疫学調査. 第 66 回日本産科婦人科学会学術講演会, 東京, 2014.4.19
- 10) 犬塚悠美, 杉林里佳, 棚橋あかり, 関口将軌, 住江正大, 梅原永能, 和田誠司, 渡辺典芳, 左合治彦：当センターにおける食道閉鎖症の出生前診断についての検討. 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.10
- 11) 棚橋あかり, 和田誠司, 犬塚悠美, 大

- 寺由佳, 杉林里佳, 関口将軌, 住江正大, 梅原永能, 渡辺典芳, 左合治彦: 出生前診断に苦慮した 2 か所の閉鎖部位を有する先天性十二指腸閉鎖の一例. 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.10
- 12) 大寺由佳, 住江正大, 杉林里佳, 関口将軌, 梅原永能, 和田誠司, 渡辺典芳, 左合治彦: 胎児腎盂拡大症例の腎臓超音波所見と生後腎機能予後に関する検討. 日本超音波医学会第 87 回学術集会, 横浜, 2014.5.10
- 13) 遠藤誠之: 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療 (FETO) の現状とわが国における今後の展望. 第 51 回日本小児外科学会学術集会・シンポジウム・大阪, 2014.5
- 14) 中田雅彦, 石井桂介, 左合治彦, 村越毅, 高橋雄一郎, 住江正大, 和田誠司, 杉林里佳, 鷹野真由実, 村田晋: 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. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 15) 太崎友紀子, 松岡健太郎, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦: 胎児胸水・腹水穿刺における細胞診の検討. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 16) 大野通暢, 金森豊, 清水隆弘, 右田美里, 高橋正貴, 渡邊稔彦, 渕本康史, 和田誠司, 伊藤裕司, 左合治彦: 胎児診断された双胎先天性横隔膜ヘルニアの手術経験. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.14
- 17) 和田誠司, 杉林里佳, 住江正大, 五石圭司, 伊藤裕司, 遠藤誠之, 金川武司, 白井規朗, 左合治彦: 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術を施行した 1 例. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 18) 西山深雪, 佐々木愛子, 杉林里佳, 住江正大, 和田誠司, 左合治彦: 出生前診断による胎児染色体異常の診断後のクライアントの意思決定. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 19) 佐々木愛子, 和田誠司, 上原麻理子, 梅原永能, 杉林里佳, 西山深雪, 左合治彦: 無侵襲的出生前遺伝学的検査 (NIPT) である母体血胎児染色体検査導入による侵襲的検査件数の減少. 第 50 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会, 浦安, 2014.7.15
- 20) 遠藤誠之: 胎児治療最前線. 東京麻酔専門医会 リフレッシュコースセミナー 2014・教育講演・東京, 2014.7
- 21) 中田雅彦, 鷹野真由美, 村田晋, 石井桂介, 左合治彦, 住江正大, 和田誠司, 杉林里佳, 村越毅, 高橋雄一郎: 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. 第 37 回日本母体胎児医学会学術集会, 長崎, 2014.11.7
- 22) 小澤克典, 高橋健, 菱川賢志, 杉林里佳, 和田誠司, 左合治彦: MAPSE, TAPSE を用いた TTTS 受血児における FLP 前後の胎児心機能評価. 第 37 回日

本母体胎児医学会学術集会，長崎，
2014.11.7

- 23) 佐々木愛子，和田誠司，上原麻里子，
梅原永能，杉林里佳，左合治彦：非侵
襲的出生前遺伝学的検査（NIPT）導入
による各出生前検査の選択の変化．第
37 回日本母体胎児医学会学術集会，長
崎，2014.11.8
- 24) 高橋健，佐々木愛子，谷口公介，須山
文緒，村本美華，木野本智子，芝田恵，
倉員正光，犬塚悠美，吉田彩，田中里
美，大寺由佳，兼重昌夫，菱川賢志，
鈴木朋，太崎友紀子，小川浩平，杉林
里佳，関口将軌，小澤克典，和田友香，
三井真理，梅原永能，和田誠司，小崎
里華，伊藤裕司，左合治彦：当院で出
生前に 13 トリソミーと診断された 31
症例の臨床経過／clinical course of 31
cases that had a diagnosis of trisomy 13
prenatally in our hospital. 日本人類遺
伝学会第 59 回大会，船堀，2014.11.20
- 25) 松岡健太郎，菱川賢志，高橋健，杉林
里佳，小澤克典，和田誠司，左合治彦：
胎児心タンポナーゼの一例．第 12 回日
本胎児治療学会学術集会，久留米，
2014.11.29
- 26) 杉林里佳，小澤克典，鈴木真，堀越嗣
博，松岡健太郎，和田誠司，金森豊，
伊藤裕司，左合治彦：胎児巨大仙尾部
奇形腫に対して胎児治療を行った 2 例．
第 12 回日本胎児治療学会学術集会，久
留米，2014.11.29
- 27) 和田誠司，杉林里佳，小澤克典，五石
圭司，永田公二，笹原淳，白井規朗，
金川武司，日高庸博，金森豊，渕本康
史，伊藤裕司，遠藤誠之，左合治彦：

先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡
下気管閉塞術を施行した 3 例．第 12 回
日本胎児治療学会学術集会，久留米，
2014.11.30

- 28) 遠藤誠之：胎児治療の今と未来．堺産
婦人科医会学術講演会・教育講演・堺，
2014.12
- 29) 小澤克典，杉林里佳，和田誠司，左合
治彦：重症大動脈弁狭窄症に対する超
音波ガイド下胎児大動脈弁形成術の早
期安全性試験．第 21 回日本胎児心臓病
学会学術集会，東京，2015.2.13
- 30) 金子正英，越智琢司，真船亮，佐々木
瞳，林泰佑，三崎泰志，小野博，杉林
里佳，小澤克典，和田誠司，左合治彦：
胎児頻拍を呈した異所性心房頻拍例の
検討．第 21 回日本胎児心臓病学会学術
集会，東京，2015.2.13
- 31) 小澤克典，須山文緒，木野本智子，芝
田恵，杉林里佳，和田誠司，左合治彦：
胎児心機能評価による胎児胸水の予後
予測．第 21 回日本胎児心臓病学会学術
集会，東京，2015.2.14

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

HPを利用した胎児治療症例登録システム ①

メンバー・ログイン画面

新規症例登録画面

HPを利用した胎児治療症例登録システム ②

症例実施日登録画面

症例疾患名入力画面

HPを利用した胎児治療症例登録システム ③

全症例数表示画面

年間全メンバー集計画面

情報入力 疾患別年間データ

症例別年間データ

現在 匿名 としてログイン中です。

ログアウト

2015年集計

症例名	病名	症例数
先天性横隔膜ヘルニア (CDH)	胎児腹下バルーン閉塞術	3
下部尿路閉塞 (LUTO)	胎児膀胱鏡下尿道閉塞開放術	1
胎児羊水 (羊水過多)	腹腔-羊水シャント術	1
TRAP sequence (トラップシーケンス)	ラジオ波血流遮断術	1
胎児貧血	胎児輸血	1
双胎間輸血症候群 (TTTS)	胎児腹下胎間輸血血管レーザー凝固術	1

拡大 表示

施設別症例数表示画面

症例別年間データ

現在 匿名 としてログイン中です。

ログアウト

2015年集計

メンバー別年間集計

症例名	病名	症例数
先天性横隔膜ヘルニア (CDH)	胎児腹下バルーン閉塞術	3
下部尿路閉塞 (LUTO)	胎児膀胱鏡下尿道閉塞開放術	1
胎児羊水 (羊水過多)	腹腔-羊水シャント術	1
TRAP sequence (トラップシーケンス)	ラジオ波血流遮断術	1
胎児貧血	胎児輸血	1
双胎間輸血症候群 (TTTS)	胎児腹下胎間輸血血管レーザー凝固術	1

①クリックで、

拡大

②展開

症例名	病名	症例数
先天性横隔膜ヘルニア (CDH)	胎児腹下バルーン閉塞術	3
下部尿路閉塞 (LUTO)	胎児膀胱鏡下尿道閉塞開放術	1
胎児羊水 (羊水過多)	腹腔-羊水シャント術	1
TRAP sequence (トラップシーケンス)	ラジオ波血流遮断術	1
胎児貧血	胎児輸血	1
双胎間輸血症候群 (TTTS)	胎児腹下胎間輸血血管レーザー凝固術	1

Just another WordPress site

Japanese

Japan Fetal Therapy Group

Home Fetal Conditions Fetal Treatment Center Research Contact

Fetal Conditions Treated

Congenital diaphragmatic hernia (CDH)

Fetal tachyarrhythmia

Fetal pleural effusion

Twin-Twin Transfusion Syndrome (TTTS)

Twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP sequence)

Fetal anemia

Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM)

Lower urinary tract obstruction (LUTO)

Congenital heart disease

Myelomeningocele (MMC)

Research

Links

Japan Fetal Therapy Group

A research group that exists to provide scientific verification of the effectiveness and safety of treatment methods for unborn patients in Japan, in addition to promoting the clinical application of fetal therapy.

The organization was founded as part of research undertaken during the fiscal 2007-2009 Health and Labour Science Research Grant research project entitled "Science-Based Research into Clinical Applications of Fetal Therapy" (2007-Clinical Trial-General-009), and is currently part of the fiscal 2011-12 Health and Labour Science Research Grant research project entitled "Clinical Research into Fetal Therapy for arrhythmia" (2011-Clinical Research Promotion-General-004) and the fiscal 2002 Child Health and Development Grant research project entitled "Research into Clinical Applications of Advanced Fetal Diagnosis and Therapy" (24-2)

Copyright © 2014 All Right Reserved.

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ishii K, Nakata M, <u>Wada S</u> , Hayashi S, Murakoshi T, <u>Sago H</u>	Perinatal outcome after laser surgery for triplet gestations with feto-fetal transfusion syndrome.	Prenat Diagn.	34 (8)	734-8	2014
Kamei K, Yamaguchi K, Sato M, Ogura M, Ito S, Okada T, <u>Wada S</u> , <u>Sago H</u>	Successful treatment of severe rhesus D-incompatible pregnancy with repeated double-filtration plasmapheresis	J Clin Apher	Epub ahead of print		2014
Taniguchi K, Sumie M, Sugibayashi R, <u>Wada S</u> , Matsuoka K, <u>Sago H</u>	Twin Anemia-Polycythemia Sequence after Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome and Maternal Morbidity.	Fetal Diagn Ther	Epub ahead of print		2015
Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, <u>Ikeda T</u> , Yoshimatsu J	Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography	Ultrasound Obstet Gynecol	in press		2015
Miyoshi T, <u>Maeno Y</u> , <u>Sago H</u> , Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, <u>Ikeda T</u>	Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects: A nationwide survey in Japan	Circ J	in press		2015
Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Soma T, Ogawa H, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Harada-Shiba M, Kangawa K, <u>Ikeda T</u>	Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells	PLoS One	9(2)	e88319	2014

Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, <u>Ikeda T</u> , Kusuda S, Fujimura M	The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis	Arch Gynecol Obstet	289(6)	1185-90	2014
Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, <u>Ikeda T</u> , Kanayama N	C1 Esterase Inhibitor Activity in Amniotic Fluid Embolism	Crit Care Med	42(6)	1392-6	2014
Neki R, Miyata T, Fujita T, Kokame K, Fujita D, Isaka S, <u>Ikeda T</u> , Yoshimatsu J	Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese pa-tients with adverse pregnancy outcomes	Thromb Res	133(5)	914-8	2014
Sasaki Y, <u>Ikeda T</u> , Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, Fujimura M.	Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan	Neonatology	106(2)	81-6	2014
Fukuda K, Masuoka J, Takada S, Katsuragi S, <u>Ikeda T</u> , Iihara K.	Utility of Intraoperative Fetal Heart Rate Monitoring for Cerebral Arteriovenous Malformation Surgery during Pregnancy	Neurol Med Chir (Tokyo)	54(10)	819-23	2014
Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J, <u>Ikeda T</u>	Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy	Circ J	78(10)	2501-6	2014
Saitsu H, Iwata O, Okada J, Hirose A, Kanda H, Matsuishi T, Suda K, <u>Maeno Y</u>	Refractory pulmonary hypertension following extremely preterm birth: paradoxical improvement in oxygenation after atrial septostomy	Eur J Pediatr	173	1537-40	2014
Okamura H, Kinoshita M, Saitsu H, Kanda H, Iwata S, <u>Maeno Y</u> , Matsuishi T, Iwata O	Noninvasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples	J Clin Endocrinol Metab	99	E2020-4	2014

Ando Y, <u>Hamasaki T</u> , Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T, Ohno, Y.	Sample size considerations in clinical trials when comparing two interventions using multiple co-primary binary relative risk contrasts	Statistics in Biopharmaceutical Research	in press		2015
<u>Hamasaki T</u> , Asakura K, Evans S, Sugimoto T, Sozu T	Group sequential strategies for clinical trials with multiple co-primary endpoints	Statistics in Biopharmaceutical Research	in press		2015
Asakura K, <u>Hamasaki T</u> , Sugimoto T, Hayashi K, Evans S, Sozu T	Sample size determination in group-sequential clinical trials with two co-primary endpoints	Statistics in Medicine	33	2897–2913	2014
<u>左合治彦</u>	胎児鏡下手術	産婦人科の実際	63(1)	71-6	2014
<u>左合治彦</u>	成育医療をめぐる課題—わが国における子育て支援 胎児治療について	日本医師会雑誌	143(3)	581-3	2014
<u>左合治彦</u>	胎児治療	日本産科婦人科学会雑誌	66(8)	2012-8	2014
三好剛一、 <u>池田智明</u>	胎児頻脈性不整脈に対する胎児薬物療法	産婦人科の実際	63(4)	519-25	2014
三好剛一、 <u>前野泰樹</u> 、 <u>左合治彦</u> 、 <u>稲村昇</u> 、 <u>安河内總</u> 、 <u>川滝元良</u> 、 <u>堀米仁志</u> 、 <u>竹田津未生</u> 、 <u>生水真紀夫</u> 、 <u>新居正基</u> 、 <u>賀藤均</u> 、 <u>萩原聡子</u> 、 <u>尾本暁子</u> 、 <u>白石公</u> 、 <u>坂口平馬</u> 、 <u>西村邦宏</u> 、 <u>上田恵子</u> 、 <u>桂木真司</u> 、 <u>池田智明</u>	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）	日本周産期・新生児医学会雑誌	50(1)	136-8	2014
村林奈緒、 <u>池田智明</u>	胎児脳モニタリング 胎児心拍数モニタリング	周産期医学	44(6)	737-40	2014

大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治	授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析	血管	37(3)	93-7	2014
<u>前野泰樹</u>	新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編. 徐脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください	NEONATAL CARE 2014 年春季増刊		286-7	2014
<u>前野泰樹</u>	新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編. 不整脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください	NEONATAL CARE 2014 年春季増刊		288-90	2014
<u>前野泰樹</u>	胎児心エコー検査の初歩	日本小児循環器学会雑誌	30(2)	112-8	2014
廣瀬彰子、 <u>前野泰樹</u>	母体疾患に関連する胎児心疾患. HRART 's Selection 妊婦に伴う循環器疾患	心臓	46(11)	1436-44	2014

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Asakura K, <u>Hamasaki T</u> , Evans S, Sugimoto T, Sozu T	Group-sequential designs when considering two binary outcomes as co-primary endpoints	Chen Z, Liu A, Qu Y, Tang L, Ting, N, Tsong Y	Applied Statistics in Biomedicine and Clinical Trials Design	Springer	New York	2015	In press
<u>前野泰樹</u>	ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ チアノーゼ	新生児医療連絡会	NICU マニュアル第 5 版	金原出版	日本	2014	77-80
<u>前野泰樹</u>	ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ 心雑音	新生児医療連絡会	NICU マニュアル第 5 版	金原出版	日本	2014	80-5