

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：29-13

課題名：新しい胎児治療法と胎児治療のデータベースに関する研究

主任研究者名 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

(研究成果の要約) 本研究の目的は新しい治療法の実施と治療後の長期予後を調査するシステムを構築し、日本における胎児治療の発展に貢献することである。「胎児脊髄髄膜瘤に対する胎児治療の研究」、「胎児下部尿路閉塞に対する胎児治療適応の検討と新たな胎児治療に関する研究」として、新しい胎児治療法の研究、そして「胎児治療後の長期予後を調査するためのシステム整備に関する研究」として胎児治療を実施した症例の長期予後を追跡するためのフォローアップ体制の構築を目指した研究を行った。

1) 日本における胎児治療の導入のために、胎児脊髄髄膜瘤症例の実態を調査し検討した。方法は、2012-2014年の3年間に主要周産期医療施設で胎児診断された188症例の臨床的背景と児の予後を調査した。日本では胎児診断の妊娠週数が遅く、また症例が集約化されていないことが今後の課題と考えられた。胎児脊髄髄膜瘤の胎児手術に対する早期安全性試験の研究計画書を作成し、倫理審査の承認が得られ症例の募集が開始された。

2) 妊娠26週未満に胎児下部尿路閉塞と診断した症例(国立成育医療研究センター、大阪府立母子医療センター)の予後を後方視的に検討した結果、全87例の診療経過を解析した。その結果、胎児下部尿路閉塞は妊娠中絶例、予後不良例が多く、新たな胎児治療法(胎児膀胱鏡下閉塞解除術)の導入が望まれると考えられた。現在は胎児膀胱鏡検査、下部尿路閉塞術の早期安全性試験プロトコルを作成し、倫理審査承認が得られ症例の募集が開始された。

3) 当センターで以下の胎児治療を実施した症例 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術、無心体ラジオ波焼灼術、胎児胸腔羊水腔シャントCPAM嚢胞羊水腔シャント術、膀胱羊水腔シャント術、胎児輸血を実施しており、胎児治療後の長期予後調査を目的としている。

無心体双胎に対する胎児治療を実施した32例に(KIDS乳幼児発達スケール)を送付し84%の回収率を得られた。

1. 研究目的

胎児治療は子宮内の胎児に対して、胎児死亡の可能性が高いもしくは生後治療では間に合わず重度の障害を残す可能性が高い疾患に対して行われる。双胎間輸血症候群に対するレーザー手術と胎児胸水に対するシャント術は、当センターが中心に行った臨床研究で良好な治療成績が示されて治療法として確立され、2012年に保険収載されたが、有用性が認められている治療法はまだ限られている。胎児脊髄髄膜瘤に対する直視下修復術や下部尿路閉鎖に対する胎児膀胱鏡手術は新しい胎児治療法で海外では行われているが、日本では未施行である。これらの疾患の胎児治療を実施するために準備(人材、機器、麻酔)を整え、倫理委員会の承認を得て実際に実施する。また有

効性と安全性を科学的に検証できる仕組みを作る。

また、もう一つの課題は、無心体双胎、双胎間輸血症候群、胎児胸水が現在保険治療の対象となっており、当院でも多くの症例の実績があるが、胎児治療が実施された症例の長期予後が十分に明らかにされていない。胎児治療を受ける症例は全国からくるが、その後は各地域で管理を受ける。また生後は産科から新生児科、小児科の管理となるため予後調査が難しい。胎児治療を受けた児の長期予後を明らかにするためのフォローアップ体制の確立が求められる。

2. 研究組織

主任研究者 所属施設
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
分担研究者
小澤克典 同上
杉林里佳 同上

3. 研究成果

本年度の研究は、「胎児脊髄髄膜瘤に対する胎児治療」「胎児下部尿路閉塞に対する胎児治療適応の検討」と新たな胎児治療に関する研究として、「新しい胎児治療法の研究、そして胎児治療後の長期予後を調査するためのシステム整備に関する研究」の3つのテーマで行っている。

1) 日本における脊髄髄膜瘤の胎児治療の研究 (分担担当者：和田誠司)

1. 脊髄髄膜瘤の疫学調査

胎児脊髄髄膜瘤の胎児手術はまだ日本では実施されていない。日本における胎児治療の導入のために、胎児脊髄髄膜瘤症例の実態を調査し検討した。方法は、2012~2014年の3年間に主要周産期医療施設で胎児診断された症例の臨床的背景と児の予後を調査した。返答が得られた対象症例は胎児脊髄髄膜瘤症 188 例であった。診断時妊娠週数は 26 週 (12-38 週) で、22%が 22 週未満、23%が 22-25 週、54%が 26 週以降に診断されていた。妊娠 22 週未満に診断されたうち 76%が人工妊娠中絶されていた。合併奇形を伴う 62 例では胎児死亡 5 例、新生児死亡が 3 例であり、合併奇形を伴わない 126 例では胎児死亡、新生児死亡ともみられなかった。また、1 年間で脊髄髄膜瘤を胎児診断する症例数が 5 例未満である施設が多く、症例の集約化が今後の課題の 1 つであると考えられた。

2. 胎児治療実施の準備

胎児脊髄髄膜瘤の胎児手術に対する早期安全性試験の研究計画書を作成し、倫理審査の承認が得られ症例の募集が開始された。

2) 胎児下部尿路閉塞に対する胎児治療適応の検討と新たな胎児治療に関する研究 (分担担当者：杉林里佳)

1. 胎児下部尿路閉塞の疫学調査

胎児下部尿路閉塞(LUTO)は羊水過少、肺低形成を来し予後不良である。膀胱羊水腔シヤント(VAS)等の胎児治療を行う場合があ

るが生命予後、腎機能予後は良好とはいえない。そのため新たな胎児治療法の導入を考慮するために現状の管理法による予後を検討した。妊娠 26 週未満に LUTO と診断した症例 (国立成育医療研究センター、大阪府立母子医療センター) の予後を後方視的に検討した結果、全 87 例のうち合併異常のない LUTO 症例のうち半数以上が TOP となっていた。生存例の 6 か月時腎機能予後は 7/15 例 (47%) で不良であった。VAS8 例、前部尿道弁レーザー手術 1 例を行い、5 例が生存し 6 か月時腎機能は正常 3 例、腎不全 1 例、不明 1 例であった。また胎児死亡 1 例、新生児死亡 2 例、乳児死亡 1 例であった。妊娠中絶例、予後不良例が多く新たな胎児治療法の導入が望まれると考えられた。

2. 胎児下部尿路閉塞に対する胎児鏡下尿路閉塞解除術の早期安全性試験

疫学調査の結果を踏まえ、胎児膀胱鏡検査、下部尿路閉塞術の早期安全性試験プロトコールを作成し、倫理審査承認が得られ症例の募集が開始された。

3) 胎児治療後の長期予後を調査するためのシステム整備に関する研究 (分担担当者：小澤克典)

当センターで以下の胎児治療を実施した症例に対する長期予後調査を目的として研究を行った。

無心体双胎に対する胎児治療を実施した 32 例に質問票による KIDS 乳幼児発達スケールを用いて神経学的予後の調査を行った (回収率 84%)。神経学的予後は良好な結果が得られた。

4. 研究内容の倫理面への配慮

患者登録は、疫学研究に関する倫理指針、独立行政法人等個人情報保護法を従い実施する。匿名性・個人情報の取り扱いについては十分な配慮をほらう。国立成育医療研究センター倫理委員会にて下記課題が承認されている。なお、

受付番号 1039：胎児脊髄髄膜瘤に関する全国実態調査

受付番号 2053：胎児治療後の質問紙による長期予後調査

受付番号 2307：胎児下部尿路閉塞

(Lower Urinary Tract Obstruction;
LUTO) に対する胎児膀胱鏡の早期安全性確
認試験
受付番号 2019-070 : 脊髄髄膜瘤胎児手術の
早期安全性確認試験