

(別紙1)

総括研究報告書

課題番号：30-5B

課題名：臨床試験による胎児治療方法の確立に関する研究

主任研究者名 左合治彦 国立成育医療研究センター
副院長 周産期・母性診療センター長

(研究成果の要約) 本研究の目的は、先天性横隔膜ヘルニアと重症大動脈弁狭窄に対する先進的な胎児治療法の臨床試験を適切に遂行し、安全性や有効性を検証するとともに胎児治療の全国登録システムを確立し、新しい胎児治療が受けやすい体制を確立して成育医療を推進することである。以下の3つの課題に対する研究を行った。

- ① 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療の国際共同ランダム化比較試験に関する研究：重症先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術 (FETO) のランダム化比較試験である国際臨床試験 (TOTAL trial) に前年度から参加し、本年度は4例登録し、計5例登録した。3例がFETO群に振り分けられ、FETOを安全に施行した。胎児治療の国際臨床試験は日本で初めてであり、FETOの有効性を検証する国際臨床試験が開始され、症例が登録されて順調に進捗している。
- ② 重症大動脈弁狭窄症に対する胎児治療に関する研究：先天性重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療の早期安全性試験を計画し、当センターと日本小児循環器学会の倫理委員会の承認を得た。日本胎児心臓病学会を中心としたチームを作り、症例の登録を開始した。2019年度は、3例の問い合わせがあり、2例は適応基準を満たさず、1例は適応基準を満たしたが、保護者の同意を得ることができず、登録はできなかった。
- ③ 胎児治療の全国登録システム確立に関する研究：本研究の目的は、胎児治療の全国登録システムを確立し、胎児治療が受けやすい体制を確立することである。日本周産期・新生児医学会母体・胎児専門医指導施設認定施設を対象に、出生前診断され2015年から2017年までに胎児治療を行った症例について調査を実施した。胎児治療は、254施設中73施設で行われており、3年間で936症例に対して行われていた。しかし、3年間で11症例以上胎児治療を行っている施設は12施設のみであり、治療実施施設が集約化されていることがわかった。

1. 研究目的

出生前診断の進歩により多くの疾患が出生前に診断されるようになってきた。診断された疾患が、胎児期に治療できれば理想的であり、「胎児治療」は先進的な成育医療といえる。しかし、胎児治療は胎児のみならず胎児のために治療行為を受ける母体にも少なからず侵襲が及ぶため、先進的な胎児治療法の導入に際しては、臨床試験体制の下で母児の安全に十分留意した慎重な取り組みが求められて

いる。

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、我々の臨床研究の成果によっ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胎児治療法はまだ限られている。日本での取り組みが遅れているが有用性が期待される胎児治療法には、先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療と重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療がある。

本研究の目的は、日本において当センターのみが施行可能である先天性横隔膜ヘルニアと重症大動脈弁狭窄に対する先進的な胎児治療法の臨床試験を適切に遂行し、安全性や有効性を検証するとともに胎児治療の全国登録システムを確立し、新しい胎児治療が受けやすい体制を確立して成育医療を推進することである。

2. 研究組織

主任研究者 所属施設
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
分担研究者
小野 博 国立成育医療研究センター
器官病態系内科部循環器科
遠藤 誠之 大阪大学大学院医学系保健学
専攻 生命育成看護学講座

3. 研究成果

本年度の研究は、以下の3つの課題に対して分担研究を行った。

1) 先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療の国際共同ランダム化比較試験に関する研究

先天性横隔膜ヘルニアの胎児治療は、胎児の気管にバルーンを留置して気管を一時的に閉塞して肺を膨張させて病態の改善をねらう胎児鏡下気管閉塞術(FETO)である。FETOの国際多施設共同ランダム化比較試験(TOTAL trial)を開始し、2年目になった。

日本周産期・新生児医学会や胎児治療学会などでFETOの国際多施設共同ランダム化比較試験について発表し、広報した。

重症胎児先天性横隔膜ヘルニアを本年度は4例登録し、計5例が登録された。ランダム化で治療群に3例、観察群に2例割り付けられた。治療群3例は全例、問題なくスムーズにバルーンを気管内に留置し手術は終了した。3例全例、妊娠34週に胎児鏡下でバルーンを抜去した。

FETOのランダム化比較試験である国際臨床試験(TOTAL trial)の症例登録を開始し、症例登録を継続している。周産期領域における国際臨床試験への日本からの参加は極めて少なく、胎児治療では日本で初めてである。FETOの有効性を検証する国際臨床試験が開始され、症例が登録され順調に進捗している。

2) 重症大動脈弁狭窄症に対する胎児治療に関する研究

日本で胎児心疾患に対するカテーテル治療を開始するために必要な医学的基盤を確立した。先天性重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療は、母体の経腹的に胎児の左心室に穿刺針を挿入し、カテーテルを用いて大動脈狭窄を解除する治療法である。

先天性重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療の早期安全性試験は、研究計画書の細部を修正し、国立成育医療研究センター(880)、日本小児循環器学会(平成26年度第6号)の倫理委員会の承認を再度得た。2019年4月1日より組み入れを開始した。

本年度には3例の問い合わせがあり、1例は送付された臨床情報で適応外と判断した。2例は当センターで診察を行った。1例は適応基準を満たさなかった。もう1例は適応基準を満たし、保護者に説明を行ったが、同意を得られず、登録には至らなかった。その結果今年度の症例登録はなかった。

日本で初めてとなる胎児心臓カテーテル治療の早期安全性試験を開始した。今後も広報活動を継続し、早期安全性試験の症例の登録を推進することである。

3) 胎児治療の全国登録システム確立に関する研究

新規の胎児治療法を保険収載された治療法として提供できる体制を整備するためには、胎児治療を実施することのできる明確な施設基準を作成すること、さらに胎児治療例の予後調査が行えるようになることが必要である。そのために、胎児治療例の全国登録システ

ムが必要であるが、胎児治療例の全国登録システムは、国内ではまだ確立されていない。

本研究の目的は、胎児治療の全国登録システムを確立し、胎児治療が受けやすい体制を確立することである。本年度は胎児治療症例の全国の実態調査を実施した。

日本周産期・新生児医学会母体・胎児認定施設を対象に、出生前診断され2015年から2017年までに胎児治療を行った症例について、全症例数に関するアンケート調査を実施した。対象施設343施設中回収できたのは254施設(74%)であり、そのうち胎児治療を行ったのは73施設(29%)であった。

胎児治療の総件数は936症例、1062回であった。外科的治療では、最多はTTTSに対するレーザー治療：405症例(410回)8施設であり、続いて胎児胸水に対する胎児胸腔穿刺・胎児胸腔-羊水腔シャントは、70症例(85回)35施設・136症例(201回)37施設、sIUGRに対するレーザー治療：72症例6施設、胎児貧血に対する胎児輸血：26症例(61回)21施設、TRAP sequenceに対するラジオ波焼灼術：40症例5施設、EXIT術：16症例、9施設、CDHに対する胎児鏡下バルーン閉塞術：6症例1施設であった。内科的治療では、CPAMに対するステロイド治療：13症例(17回)8施設、胎児頻脈性・徐脈性不整脈に対する投薬：83症例、48施設であった。

胎児治療は、254施設中73施設で行われていたが、3年間で11症例以上胎児治療を行っている施設は12施設だけであった。minimally invasive fetal surgeryがほとんどであり、TTTSに対するレーザー治療に続いて、胎児胸水に対する胸腔シャント術が行われていた。治療実施施設が集約化されていることが分かった。

胎児治療施設整備を視野にいたした研究計画を立案し、大阪大学での倫理委員会に申請し、承認を得た。調査の準備が整った。

今後は調査データを基に、関連学会と協力し、先行研究ですでに整備した日本胎児治療グループのホームページ(<https://fetusjapan.jp>)を利用して胎児治療の全国登録システムを確立する。

4. 研究内容の倫理面への配慮

先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児鏡下気管閉塞術(FETO)の臨床試験(507)、重症大動脈弁狭窄症に対する胎児治療の早期安全性試験(880)は、当センターの倫理委員会の承認をすでに得ている。また重症大動脈弁狭窄症の胎児治療は日本小児循環器学会の倫理委員会の承認を得た。また胎児治療症例に関する全国実施調査は大阪大学の倫理委員会の承認を得ている。