

(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) に参加して症例登録し、試験は中間解析で有効性が示され終了した。その後は医療行為として FETO を実施する体制を整備し、3例を実施した。FETO の有効性が国際臨床試験で検証され、医療行為として実施し、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。本年度は1例登録したが、胎児が手術に適した向きにならず、治療を断念した。今後も広報活動を継続し、症例の登録を推進する。
- ③ 胎児治療の全国登録システム確立に関する研究：本年度は、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、日本胎児治療グループに所属する12施設に胎児治療の症例登録を依頼した。1施設を除く全ての施設で症例登録が可能であった。この11施設に胎児治療症例の約80%が集約されていることが分かった。

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、5例登録した。2020年3月の中間解析(世界で80例)で有効性が示唆され、症例登録中止となった。

その後医療行為として行うため、倫理委員会の承認を得て、本年度は医療行為としてFETOを3例実施した。全例問題なく施行できた。

また日本の早期安全性試験(11例)の成績をまとめ、英文論文で発表した(Wada, Sago et al. 2020 JOGR)。日本においてもFETOが安全に施行できることを示した。

10か国の国際共同試験であるランダム化比較試験の結果は、NEJMに投稿し、受理され公表待ちである(結果は論文発表まで公表できない)。

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。

本年度は1例登録した。妊娠31週3日に治療目的で当院を受診。胎児の大動脈弓の血流は両方向性を示し、卵円孔通過血流は左右方向、僧帽弁流入血流は単相性で、肺静脈血流は両方向性を示した。Threshold scoreは5/5点であった。胎盤は子宮右側壁付着で胎児が第1頭位であり、左心室が子宮後壁を向いていた。手術を準備したが、妊娠31週4日から3日間、胎向が手術に適した位置に変わらず、治療を断念した。

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。

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。

本年度は、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ための基盤研究

を行い、その実施可能性と問題点について検討した。

昨年度の調査結果から、胎児治療を年間に11症例以上行っている施設は12施設だけであり、そのほとんどの施設が、日本胎児治療グループに所属していた。そこで、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、2018年度と2019年度について12施設に協力を求めて、全国的な症例収集が可能であるかどうかについて検証を行った。

1施設を除く、全ての施設で症例登録を行うことが可能であった。2018年の胎児治療の総件数は268件、2019年は278件であった。全国調査での胎児治療数の年間平均が354件であったことから、約80%の症例の収集が可能であることが分かった。

今後は、日本胎児治療学会との連携を確立して、この全国登録システムを、自発的なグループとしての事業ではなく、学会としての事業として実施・継続していくことが重要だと考える。

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。