

総括研究報告書

課題番号：27-3

課題名：先進的胎児治療法・診断法の実用化に向けた研究

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

(研究成果の要約) 本研究の目的は、先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療、重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療、母体血 cell-free DNA 検査などの先進的胎児治療法・診断法に関する臨床試験や臨床研究を適切に遂行し、実用化に向けて発展させて新しい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の胎児治療：胎児鏡下気管閉塞術 (FETO) の早期安全性試験 (予定10例) を実施し、11例を登録して計画どおり完了した。FETO が安全に施行できることを確認するとともに、FETO により肺低形成が抑制される所見を得た。次のステップとして FETO のランダム化比較試験である国際臨床試験 (TOTAL trial) に参加する準備を整え登録を開始した。
- ② 先天性心疾患の胎児治療に関する研究：重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療のプロトコールを作成し、国立成育医療研究センターおよび日本小児循環器学会の倫理委員会の承認を得た。また症例適格検討委員会や術後のフォローアップ体制など全国規模で展開する研究の手順書を整備した。現在ファントムを作成し、その手技や道具、手順の確認を行っている。今後は臨床研究法に則ったプロトコールに改訂し、学会と協力し、第1例の治療を開始する。
- ③ 母体血 cell-free DNA 検査に関する研究：2017年9月までの総検査数51,139件の検査後の一次転帰を集計した結果、検査陽性率は1.8%であった。陽性者総数920件のうち、21トリソミー陽性者は553例であり、その内13例が妊娠継続し、46例が子宮内胎児死亡 (IUFD)、461例が妊娠中断 (88.7%) を選択した。また、検査を受けた妊婦の出産後の児の転帰についても2016年9月までに検査を行った計29,352人の追跡調査を行い、3例の偽陰性と2.7%の形態異常などを認めた。この成果を踏まえ、現状のNIPTの検査実施体制についての問題点と課題を抽出するとともに、そこから導きだした提言を報告書としてまとめて刊行した。

1. 研究目的

「胎児治療」とは、子宮内の胎児に対して治療行為を行うものであり、「人のライフサイクル」の最も初期の段階に対応する究極の成育医療である。胎児期に疾患の治療ができれば理想的であるが、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、先進的な治療法の導入に際しては臨床試験体制の下での慎重な取り組みが求められている。また胎児診断は胎児治療の基盤であり、母体血 cell-free DNA 検査は新しい検査法として期待されている。

日本では今まで未施行で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。先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療は 2013 年より早期安全性試験が開始された。また重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療は研究計画が作成され、早期安全性試験の準備中である。母体血 cell-free DNA 検査は、母体血清中の cell-free DNA を次世代シーケンスで解析して胎児の主要な染色体疾患であるかどうかを判定する検査で、2013 年より臨床研究として開始され社会の関心と需要は高い。

先天性横隔膜ヘルニアに対する胎児治療、重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療、母体血 cell-free DNA 検査は研究途上にあり期待されている先進的な胎児治療法や胎児診断法である。本研究の目的は、これらの先進的な胎児治療法・診断法に関する臨床試験や臨床研究を適切に遂行し、安全性や有効性を検証し、実用化に向けて発展させて新しい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
関沢 明彦	昭和大学 医学部産婦人科学講座

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の胎児治療 ア FETO 早期安全性試験

FETO の早期安全性試験は計 11 例施行し、予定どおり 2016 年 9 月で登録を終了した。11

例全例で母体の合併症なく気管内にバルーン挿入が可能であった。術後 3 週のバルーン抜去前に突然子宮内死亡（臍帯絞扼を認め FETO との関連は否定された）した 1 例を除いた 10 例全例で気管内バルーン抜去が可能であった。生存例は 5 例で生存率は 45%であった。

通常では妊娠中期から後期にかけて胎児肺容積 (o/eFLV) は 4.7%減少したが、FETO を施行した例では胎児肺容積 (o/eFLV) が 2.3%とわずかであるが増加した。重症の先天性横隔膜ヘルニアでは妊娠経過に伴い肺容積が減少するが、FETO により肺容積の減少が抑制されたと推測された。

FETO の気管内バルーンの挿入、抜去は安全に施行できることを確認し、国際臨床試験に参加できる技術的準備は整った。また肺の MRI 解析では、妊娠経過に伴いみられる肺容積の減少が胎児治療により抑えられる所見を得た。FETO の有用性を示唆する所見であるが、これはあくまで既存例との比較であり、ランダム化比較試験による検証が必要である。

イ 国際臨床試験

FETO のランダム化比較試験である国際臨床試験 (TOTAL trial) のプロトコルをベルギーの主任研究者から入手して日本語に翻訳し、修正を加えて日本語プロトコルを完成した。九州大学附属病院、大阪大学附属病院、名古屋大学附属病院、大阪母子医療センターの 4 施設に研究協力施設として参加いただく準備を整え、倫理委員会へ申請し、2017 年 12 月に承認を得た。

FETO のランダム化比較試験である国際臨床試験 (TOTAL trial) の準備が整い、日本においても症例登録が開始された。

2) 先天性心疾患の胎児治療に関する研究

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を開始すべく、そのプロトコルを作成し、国立成育医療研究センターの倫理委員会および日本小児循環器学会倫理委員会に提出しその承認を得た。多施設単群安全

性試験で、適応は、妊娠 22 週 0 日から 31 週 6 日、重症大動脈弁狭窄症でかつ左心室が小さくなっていない症例。プライマリエンドポイントは重篤な母体有害事象なくプロトコル治療を完遂した割合。予定登録数は 10 例で、予定登録期間は 3 年。

現在当院の倫理委員会での変更の承認を待っている。その間、日本胎児心臓病学会をはじめ、研究会や学会で講演・発表を行い、その実施に関しコンセンサスを得ている。日本胎児心臓病学会胎児治療検討委員会で、最終的には手順等のコンセンサスを得ている。研究協力施設は増加させる予定である。研究協力施設より症例をリクルートし、治療後それぞれの施設で管理をする予定である。日本最初の重症大動脈弁狭窄に対する胎児治療を開始する予定である。本試験が成功すれば、第 2 相、第 3 相試験に展開し、その後胎児卵円孔狭窄や純型肺動脈閉鎖などの疾患に適応を広げていく予定である。

3) 母体血 cell-free DNA 検査に関する研究

2013 年 4 月から 2017 年 9 月末までの 4 年 6 か月の期間に臨床研究として実施された検査総数は 51,139 件であった (2017 年 12 月 15 日までの報告について集計)。検査実施施設数は 2013 年 4 月には 15 施設であったが、その後徐々に増加して 2017 年 9 月末の時点では 79 施設となっている。

検査受検者 51,139 人の検査結果では受検者のうち、陽性者は 920 人 (1.80%)、陰性者は 50,028 人 (97.8%) であり、判定保留 (1 回目検査) は 178 人 (0.35%) であった。判定保留者のうち再検査 (2 回目) を行った 125 人のうち、13 人は陽性、78 人は陰性と判定され、2 回とも判定保留であったのは 34 人であった。陽性者は計 933 人 (1.82%)、陰性者は計 50,106 人 (98.0%) であった。

検査陽性者 933 人のうちダウン症候群陽性者は 553 人であり、真陽性 478 人、偽陽性 17

人、確定検査非実施は確定検査前に IUFD となった 39 人を含めた 57 人であり、陽性的中率は 96.6% であった。18 トリソミー陽性者は 291 人であり、真陽性は 176 人、偽陽性は 30 人、核型不明は IUFD70 人を含めた 85 人であり、同様に陽性的中率は 85.4% であった。さらに、13 トリソミー陽性者は 88 人で、真陽性 46 人、偽陽性 33 人、IUFD となった 8 人を含めた核型不明 8 名であり、陽性的中率は 58.2% であった。

検査後の妊婦の意思決定を妊娠転帰 (一次予後) としてまとめた。ダウン症候群陽性 553 人のうち、偽陽性の 17 人および研究脱落 15 人 (確定検査後の最終的転帰の確認が取れない症例を含む) と不明 (未確認: 検査期間で確認中) 1 人の 16 人を除いた 520 人の中で、最終的な妊娠継続について判断を行う前に IUFD となった妊婦が 46 人、妊娠継続が 13 人、妊娠中断が 461 人であった。妊娠中断率【妊娠中断数 / (陽性者数 - 偽陽性者数 - 研究脱落 - 不明)】は 88.7% であった。18 トリソミーでは陽性者 291 人のうち、偽陽性は 30 人、妊娠継続は 12 人、IUFD89 人、妊娠中断 152 人であり、妊娠中断率は 60.1% であった。13 トリソミーでは陽性者 88 人のうち偽陽性は 33 人、妊娠継続は 1 人、IUFD12 人、妊娠中断 41 人であり、妊娠中断率は 75.9% であった。3 疾患の合計では、陽性者 933 人のうち偽陽性は 81 人、妊娠継続は 26 人、IUFD147 人、妊娠中断 654 人であり、妊娠中断率は 79.1% であった。

つぎに、検査陰性であった妊婦の分娩後に確認した妊娠帰結についての追跡調査結果をまとめた。追跡調査対象は 2013 年 4 月から 2016 年 9 月までに検査を実施し、検査結果が陰性であった 37,751 人であり、うち 29,352 人 (77.8%) で追跡調査が可能であった。検査陰性者のなかで 791 人 (2.69%) に出生時に形態異常が確認され、その中で最も多かった形態異常が心奇形で 263 人に及び、奇形全

体の3分の1を占めていた。また、妊娠中にIUIDとなったものが240人(0.82%)、妊娠中断となったものが64人(0.22%)あった。

NIPTを臨床研究として実施し、その結果を集計することで、現状におけるさまざまな問題点や課題が浮き彫りになった。その結果を報告書としてまとめて刊行した。

その中で今後のNIPTの検査体制について以下の提言を行った。

1) 13、18、21トリソミーに関するNIPTは、臨床研究としてではなく、産科臨床で行う。

2) NIPTなどの非確定的出生前遺伝学的検査を行う際は、検査前と後に適切な遺伝カウンセリングが受けられる体制を担保するとともに、羊水検査などの確定的出生前遺伝学的検査を受けられる体制を整え、心理的ケアを含めたその後の適切な対応が受けられる体制を確保する。

3) 日本産科婦人科学会内において出生前遺伝学的検査について継続的に検討する専門委員会を設置する。

4) NIPTが適切に実施されるようにするため、医療機関のみならず、検査会社に対しても基準を設けて質を担保するとともに、登録制度を採用して評価や検証が可能な体制を確立する。

5) 出生前遺伝学的検査の実態を常に社会に向けて公表する。

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治療(507)、重症大動脈弁狭窄症の胎児治療(880)、母体血 cell-free DNA 検査に関する研究(759)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。また母体血 cell-free DNA 検査に関する研究は日本産科婦人科学会の倫理委員会と連携しながら進めている。