

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：胎児不整脈に対する胎児治療の臨床研究
2. 研究開発代表者：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）
3. 研究開発の成果

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行った。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、胎児鏡下レーザー凝固術を安全に施行するための治療技術に関する研究(平成23年度)、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凝固術の早期安全性試験に関する研究(平成23年-26年度)、新しい胎児治療法の薬事承認・保険収載に関する研究-胎児胸腔羊水腔シャント術の経験から- (平成24年度)、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凝固術の早期安全性試験に関する研究(平成24年-25年度)、胎児治療のホームページに関する研究(平成25年-27年度)、Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence に対する胎児治療(血流遮断術)の本邦での実態と成績に関する研究(平成25年度)、胎児輸血の本邦での実態と成績に関する研究(平成26年度)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：臨床試験を5年間にわたり実施し、症例登録数は43例(達成率86%)となった。43例中39例(91%)は胎児期に頻脈が消失し、治療効果は期待できた。症例登録期間を平成28年12月まで延長して、引き続き症例集積に努めて研究を完了する予定である。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をはかった。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、「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早期安全性試験」は6例登録して、試験は終了した。安全に施行できることが示され臨床に応用された。Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence に対する胎児治療(血流遮断術)と胎児輸血の本邦における実態を調査して明らかにした。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改訂し、また英訳版を作成するとともに、症例登録ができるシステムも導入した。

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の研究は、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。臨床試験は完了していないが、安全性に留意して着実に進めており、試験の完了が期待される。胎児治療を受けた児の予後評価を確実にを行うためのモデルを構築中である。胎児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。