

8.2.8 有効性に関する臨床データの分析

ラジオ波凝固術が有意にポンプ児の生存率を改善するかを検討するためには、1つの研究の中で、ラジオ波凝固術を実施した症例と、ラジオ波凝固術を実施しなかった症例の予後と比較することが望ましいが、このような研究は非常に限られており、ランダム化比較試験の報告は皆無であった。これは無治療の場合著しく予後不良であることから、胎児治療が普及し始めた2000年代以降は、胎児治療を行わないことが倫理的に問題になるためと考えられた。このため検討にあたっては、無心体双胎の自然史（胎児治療を行わなかった場合のポンプ児の生存率）に関する報告と、ラジオ波凝固術を実施した無心体双胎症例に関する報告を別個に検討し、比較することとした。

1) 無心体双胎に対して胎児治療を行わない場合のポンプ児の予後

無心体双胎におけるポンプ児の予後は、ポンプ児から無心体への血流の有無や無心体の大きさ、ポンプ児の心負荷の程度といった重症度によって異なる。一般に、ポンプ児から無心体への血流がない症例や無心体が小さい症例など、重症化する要素のない症例での予後は良好であると考えられており、胎児治療の適応とはならない。このため、本分析のコントロールとして用いる症例は、本来胎児治療の適応であったが治療を行わなかった症例が望ましいと考えられる。今回の検索で得られた論文報告のうち、この条件を満たすデータが得られたのはQuinteroらの報告のみであり、胎児治療適応症例で無治療の場合の生存率を42.9%と報告している（Quintero-2006）。Quinteroらの治療適応は本申請の適応とほぼ同様であり、治療適応がある場合の無治療の場合の予後として、最も参考になるデータと考える。Mooreらの報告でも、体重比が50%以上ある場合ポンプ児の死亡率は45%で、無心体が大きいほど死亡率が高くなるとしている（Moore-1990）。

表 8.2-9：胎児治療適応の有無、胎児治療の有無による予後

Variable	Group A: Met criteria, had surgery (N = 51)	Group B: Met criteria, no surgery (N = 14)	Group C: Did not meet criteria, had surgery (N = 1)	Group D: Did not meet criteria, no surgery (N = 8)	P value*
Survivor (n)	33 (64.7%)	6 (42.9%)	1 (100%)	5 (62.5%)	.41

Data are given as number and percent.
* Fisher's exact test.

Quintero-2006 より

2) 無心体に対してラジオ波凝固術を実施した場合のポンプ児の予後

無心体に対してラジオ波凝固術を実施した場合のポンプ児の予後については、系統的レビュー4件及び自験例を含む論文報告8件を分析の対象としたが、自験例を含む論文報告の症例の全ては系統的レビューに含まれており、直近の系統的レビュー3件の結果を参照することが最も信頼性が高いと考えられた。

Chaveevaらは、網羅的検索によって得られたデータを統合し、無心体に対してラジオ波凝固術を施行した症例では、ポンプ児の生存率は80.8%であるとの結果を得た。過去3年間に発表された論文によると、現在最も使用されている治療法は、胎児鏡下の処置よりむしろ、より低侵襲である超音波ガイド下のバイポーラー臍帯凝固術と無心体内レーザー凝固術あるいはラジオ波凝固術による無心体内血管の凝固であった（Chaveeva-2014）。

表 8.2-10 : TRAP sequence の各胎児治療法における治療成績

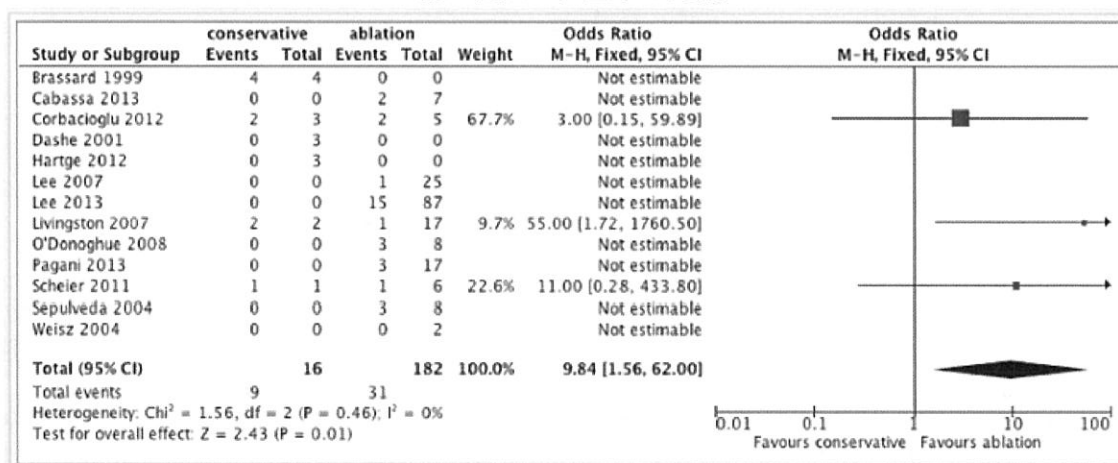
Method	Pooled estimate, %	Heterogeneity		
		I ² statistic	Cochrane's Q	p value
Cord coil (n = 3)	59.1 (18.5–90.2)	0.000	0.547	0.270
Cord ligation (n = 40)	63.4 (48.3–76.3)	0.000	0.599	0.080
Cord coagulation – laser (n = 59)	78.4 (65.8–87.3)	0.000	0.700	0.000
Cord coagulation – monopolar (n = 6)	72.4 (32.1–93.5)	0.000	0.472	0.178
Cord coagulation – bipolar (n = 86)	73.4 (61.8–82.5)	0.154	0.917	0.003
Placental anastomoses – laser (n = 25)	75.7 (55.1–88.7)	0.000	0.516	0.022
Intrafetal alcohol (n = 22)	58.1 (37.9–75.9)	0.000	0.590	0.228
Intrafetal MP coagulation (n = 13)	78.8 (50.6–93.1)	0.000	0.304	0.051
Intrafetal laser (n = 104)	76.0 (67.0–83.1)	0.000	0.678	0.000
Intrafetal radiofrequency (n = 108)	80.8 (72.3–87.1)	0.000	0.383	0.000

The fixed-effects model was used in all cases because the heterogeneity was low. Values in parentheses represent 95% confidence intervals. MP = Monopolar coagulation.

Chaveeva-2014 より

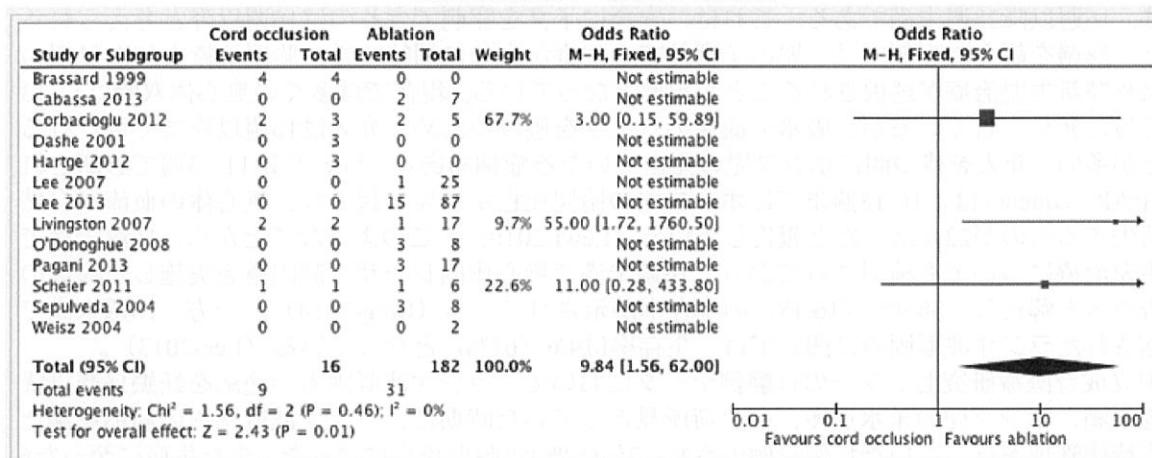
Moneは、網羅的検索によって得られたデータを統合し、臍帯血流遮断術を実施した場合、無心体凝固術を実施した場合、保存的治療の場合の生存率を比較している。臍帯血流遮断術もしくは無心体凝固術のいずれかの胎児治療を行った方が、保存的治療と比較し生存率は良好であり、この差は一つもしくは二つ以上の予後不良因子が存在する場合に顕著であると報告している。また、臍帯血流遮断術と比較し、無心体凝固術の方が生存率は良好であった。ただし、臍帯血流遮断術及び無心体凝固術にはそれぞれ複数の方法があるが、この報告ではそれらは統合されて解析されている (Mone-2016)。

表 8.2-11 : 予後不良因子が存在する場合の TRAP sequence における保存的治療と無心体凝固術の流産・死産率の比較



Mone-2016 より

表 8.2-12：予後不良因子が存在する場合の TRAP sequence における臍帯血流遮断術と無心体凝固術の流産・死産率の比較



Mone-2016 より

Gaerty らは、一絨毛膜性双胎に対するラジオ波凝固術とバイポーラー臍帯凝固術の比較をした系統的レビューを報告している。バイポーラー臍帯凝固術の方がより確実で急速に血流遮断が可能であるが、使用するデバイスの太さが太い（バイポーラー臍帯凝固術：直径 3.8mm、ラジオ波凝固術：直径 1.4mm）ために流早産リスクが低く、より早い妊娠週数から実施可能なのはラジオ波凝固術であると述べている（Gaerty-2015）。

3) ラジオ波凝固術の適応及び実施週数について

これまでに蓄積された報告より、無心体双胎であっても、ポンプ児に心負荷がかからない症例（ポンプ児から無心体への血流がない、あるいは途中で自然に途絶する、など）があることが分かっており、このような症例においては胎児治療を行わなくてもポンプ児の予後は良好であると考えられている。一方で、心負荷の所見がある場合のポンプ児の予後は極めて不良であり、治療介入が必要と考えられる。治療介入の判断基準としては、

- TRAP sequenceであること、つまり無心体双胎で無心体に血流があること
- 無心体が大きい、心負荷所見、羊水過多などがみられ、胎児死亡や新生児死亡の可能性が高いと判断されること

があげられる。具体的な胎児治療の適応基準として国際的に定まったものはないが、Quintero らはTRAP sequenceに対する胎児治療適応として、①無心体の腹囲がポンプ児と同等かそれ以上、②羊水過多、③ポンプ児の血流異常、④ポンプ児の胎児水腫、⑤一羊膜性双胎をあげている（Quintero-2006）。Jelin らは、無介入となった11例のうち10例（91%）が生存したとし、無心体の体重がポンプ児の50%以下の場合、無介入は安全な選択であるとしている（Jelin-2010）。同様に、Corbacioglu らは、ポンプ児が無心体よりも大きい軽症のTRAP sequenceでは、介入しないことを推奨している（Corbacioglu-2012）。我が国で一般的に用いられている基準としては、

- 超音波検査でポンプ児に心負荷所見がみられる
- 羊水過多
- 無心体の腹囲／ポンプ児の腹囲の比が1以上

があげられる。ポンプ児の心負荷所見は、超音波検査により心拡大、三尖弁逆流、胎児水腫、羊水過多、パルスドプラ法による血流異常（静脈管血流逆流、臍帯静脈連続性波動）、心拍出量の増加などにより診断される。

無心体に対してラジオ波凝固術を行う週数として、我が国で一般的に適切と考えられているのは、16週以降28週未満である。これは、安全に子宮を穿刺できるのは16週以降と考えられること、28週を超えた症例では、児の子宮外での生育が十分に期待でき、胎児治療よりも早期の娩出及び新生児治療が選択されることが根拠となっている。現在では多くの無心体双胎は11-13週ごろに発見されているが、破水や流産のリスクを避けるため、介入は16週以降まで待たれることが多い。介入を待つ間にポンプ児の死亡にいたる症例もある。Lewiらは11-13週で診断されたTRAP sequenceは、16-18週までにポンプ児の胎児死亡が33%に起こり、無心体の血流が自然に消失するものが22%あったと報告している（Lewi-2010）。このようなことから、16週未満での胎児治療についても検討されており、16週未満で無心体内レーザー凝固術を実施した複数の報告をメタ解析し、88.9%（16/18）の生存率が示されている（Berg-2014）。一方、16週未満で実施されたラジオ波凝固術に関しては、生存率は4/6（67%）となっている（Lee-2013）。

国立成育医療研究センターの自験例データにおいて、ラジオ波凝固術の適応を妊娠16週以降26週未満、ポンプ児の羊水過多、心負荷所見としていた時期に、ラジオ波凝固術の適応を満たさず待機管理を行っていた症例13例のうち、7例(54%)が胎児死亡に至った。また生産に至った6例でも5例が早産であった。胎児死亡に至った週数の中央値は15.7週であり、また腹部周囲径比は生産例と比較し大きかった。同期間にラジオ波凝固術を施行した症例の生存率(28/31例, 90%)、分娩平均週数 37.4週と比較し明らかに予後不良であり、少なくとも15週以降で腹部周囲径比が1を超えるTRAP sequenceに対しては介入が望ましいと考えられた。

関連学会等でまとめる予定の適性使用指針では、これらの海外の文献及び我が国の臨床研究で用いた適格基準をもとに、ラジオ波凝固術の適応となる無心体双胎症例を定める予定である。

4) 無心体に対するラジオ波凝固術の有効性について

Quintero らの報告から、胎児治療適応症例で無治療の場合の生存率は 43%程度と考えられる（Quintero-2006）。一方、Chaveeva らの系統的レビューでは、16 週以降であれば、ラジオ波凝固術を施行した症例のポンプ児の生存率は約 80%であり、安全で治療の完遂率も高いとしている（Chaveeva-2014）。Mone らの系統的レビューでは、臍帯血流遮断術もしくは無心体凝固術のいずれかの胎児治療を行った方が、保存的治療と比較し生存率は良好であり、この差は一つもしくは二つ以上の予後不良因子が存在する場合に顕著であると報告している。また、臍帯血流遮断術と比較し、無心体凝固術の方が生存率は良好であるとしている（Mone-2016）。以上から、無心体に対するラジオ波凝固術は、無治療の場合に比較して、ポンプ児の生存率を改善すると考えられる。また、現在主流となっている胎児治療法として、ラジオ波凝固術、無心体内レーザー凝固術、バイポーラー臍帯凝固術があげられ、これらの侵襲度、適応週数、確実性を表4に示す。ラジオ波凝固術が低侵襲であり、かつ確実な凝固が得られることが分かる。我が国で TRAP sequence に対する胎児治療を実施している専門家より、無心体内レーザー凝固術は 11 週から 20 週未満では低侵襲であり効果的であるが、凝固できる範囲が小さいため妊娠週数が進むと困難となる印象があるとの意見がなされている。また、同様に専門家の意見として、バイポーラー臍帯凝固術は胎児鏡を使用することで難易度が高く、胎盤位置などの条件によっては胎児治療が不可能とのことである。

表 8.2-13 : 主な胎児治療法の侵襲度、適応週数、確実性

治療法	穿刺針とガイド方法	適応週数	血流遮断の確実性
ラジオ波凝固術 (radiofrequency ablation: RFA)	17G 針 (直径約 1.47mm) 超音波ガイド下	16 (15) -27 週	穿刺針の拡がる範囲を凝固
無心体内レーザー凝固術 (intrafetal laser)	18G 針 (直径約 1.26mm) 超音波ガイド下	11-24 週 (多くは 20 週まで)	凝固できる範囲は狭い
バイポーラー臍帯凝固術 (bipolar cord coagulation: BCC)	直径 3.8mm 胎児鏡下	16-28 週	臍帯を直接凝固

無心体双胎におけるラジオ波凝固術の効果は、最終的にはポンプ児の生存率という形で評価されるが、そこにいたる病態改善の過程は、超音波検査で観察可能である。ラジオ波凝固術術中の血流遮断の完遂は、低流速の血流が描出できる条件に設定した超音波カラードプラ法を用いて、血液の流れが描出できないことで確認される。また、ポンプ児の心負荷所見は、超音波検査により心拡大、三尖弁逆流、胎児水腫、羊水過多、パルスドプラ法による血流異常(静脈管血流逆流、臍帯静脈連続性波動)、心拍出量の増加などにより診断しているが、ラジオ波凝固術術後の超音波検査では、これらの所見の変化により心負荷所見の改善が確認される。

使用方法に記載された通り、我が国で無心体双胎に対してラジオ波凝固術を実施している施設において、超音波観察下に母体経腹的に電極針を無心体骨盤内の臍帯付着部付近に刺入し凝固を行うという手順は確立している。凝固時の出力や凝固時間、冷却時間などに関しては統一した方法が用いられている。ポンプ児から無心体への血流が確実に遮断されていることが重要で、血流遮断が確認できれば有効性にばらつきはないと考えられる。

また、単にポンプ児の生存というだけでなく、ポンプ児のその後の発達などの長期予後及びそれに関連する出生時の状態(分娩週数やApgar score)も重要である。国内施設(成育医療研究センター、大阪母子保健総合医療センター、宮城県立こども病院、聖隷浜松病院)で行われた合計65例のラジオ波治療の結果(Sugibayashiら、Wagataらの報告と同一症例)では、分娩週数は中央値で37.6週(interquartile range 35.6, 38.6週)、出生時のApgar Scoreの中央値は1分値 8点(IQR 8, 8)、5分値 9点(IQR 8.5, 9)であった(n=45 予後判明分のみ)。出生1か月時において神経学的予後が判明している43例においては明らかな神経学的後遺症は認めなかった。出生時の長期神経学的後遺症の有無についてはSugibayashiら、Wagataらの研究においては評価されておらず、文献的にも長期神経学的後遺症に関するまとまった報告はない。

<サマリー>

以下の理由により、ラジオ波凝固術はTRAP sequenceに対して有効であると考えられる。

- ① 胎児治療が適応となる症例で無治療の場合のポンプ児の生存率は43%程度と報告されている。
- ② 国内における無心体双胎に対するラジオ波凝固術の報告によると、ラジオ波凝固術を行った場合のポンプ児の生存率は85~88%である。
- ③ 海外における無心体双胎に対するラジオ波凝固術の報告まとめた系統的レビューによると、ラジオ波凝固術を行った場合のポンプ児の生存率は80%である。
- ④ 1)-3)はいずれも国際的に認められた学術雑誌に掲載されており、科学的根拠になりうる。
- ⑤ 1) -4)より、ラジオ波凝固術がポンプ児の生存率を向上させると考えるに十分な科学的根拠が得られていると考えられる。

また、以下の理由により、ラジオ波凝固術は他の主たる胎児治療法と比較してより良い、あるいは少なくとも同等の有効性であると考えられる。

- ⑥ 現在主流となっている治療法は、ラジオ波凝固術、無心体内レーザー凝固術、バイポーラー臍帯凝固術の3方法である。

- ⑦ ラジオ波凝固術は 16 週以降であれば、生存率が約 80%であり安全で胎児治療の完遂率も高い。
- ⑧ ラジオ波凝固術を 16 週未満で実施した場合の生存率は、16 週以降に実施した場合と比較して低い(67%)、16 週に達する前にポンプ児が子宮内胎児死亡する報告も多い。16 週未満で既にポンプ児の状態が悪化している場合は、15 週での実施も考慮される。
- ⑨ バイポーラー臍帯凝固術は 16 週以降であれば、ラジオ波凝固術と同様の胎児治療成績であるが、胎児鏡を使用することで侵襲が大きい。

8.2.9 安全性に関する臨床データの分析

1) 母体における有害事象

国内・海外からの報告によると、ラジオ波凝固術による母体における重篤な有害事象の発生はない。海外における無心体双胎に対するラジオ波凝固術に関する最も大規模な報告であるLeeらの98症例の報告でも、母体合併症（母体死亡、母体への輸血）は認めなかったとしている（Lee-2013）。また、対象が無心体に限らないが、Kumarらのラジオ波凝固術を用いた胎児治療を行った100症例の報告においても、母体における重篤な有害事象（敗血症、出血、集中治療室への入院、母体死亡）の報告はない（Kumar-2014）。有害事象としては、母体大腿部の対極板貼付部位の熱傷の報告がLeeらより2件（Lee-2013）、Sugibayashiらより1件（Sugibayashi-2016）ある。Sugibayashiらの報告によると、対極板貼付部位の熱傷が1症例あったが、2枚であった対極板を4枚にし、凝固方法を変更することにより、この症例以降の32症例において熱傷の発生はない（Sugibayashi-2016）。その他、Pengらより子宮内感染症の報告が2件（Peng-2016）、Bergらにより絨毛膜羊膜炎の報告が1件（Berg-2014）ある。報告されている件数は少ないが、無心体に対するラジオ波凝固術では子宮腔内に機器を挿入するため、子宮内感染症が手技の性質上起こりうる。リスク低減策としては、術野の十分な消毒と清潔操作の徹底、手術機器の滅菌、予防的な抗生剤の投与が必要と考えられる。その他、常位胎盤早期剥離の報告が1件あるが、ラジオ波凝固術の5週間後に発生しており、関連性は不明である。

2) ポンプ児における有害事象

一方で、ラジオ波凝固術によるポンプ児における有害事象としては、手技の性質上、破水、流産、子宮内胎児死亡、早産、ポンプ児の循環動態の急激な変化やこれに伴う脳損傷、双胎間の羊膜の穿破が考えられる。これらのうち双胎間の羊膜の穿破を除く全てについて、原疾患である無心体双胎/TRAP sequenceによっても起こりうるものであり、厳密な意味でラジオ波凝固術の有害事象として起こったのかを判断することは困難である。ラジオ波凝固術後に、特にしばしば認められる事象として破水と早産があり、Sugibayashiらによると、34週未満の破水が2.9%に、34週未満の早産が8.6%に起こっており（Sugibayashi-2016）、Wagataらの報告によると、32週未満の破水が8%に、32週未満の早産が23%に起こっている（Wagata-2016）。海外からの報告でも、報告されている発生率に差はあるが、同様に破水及び早産を多く認めている。しかし、破水や早産を含め、前述の理論上起こりうる有害事象のいずれも、個々の事象そのものよりも、それにより胎児・新生児の死亡につながるかどうかが問題であり、有害事象が許容されるかどうかは、結果として得られたポンプ児の生存率で代弁されると考えられる。無治療の場合のポンプ児の生存率が著しく低く（約43%）、ラジオ波凝固術を行った場合のポンプ児の生存率が良好なことから（80%）、これら有害事象のリスクを鑑みても、ラジオ波凝固術を行うことによりポンプ児の生存率を改善しようと考えられる。

出生したポンプ児の長期的な精神神経発達に関する調査・報告はない。Pengらによりラジオ波凝固術実施後の脳障害（IVH grade III）1件の報告があるが（Peng-2016）、本症例は原疾患が無心体双胎ではなく双胎間輸血症候群stage IIIであり、ラジオ波凝固術が原因として考えられるのかも含め詳細不明である。また、Kumarらは様々な疾患（主として双胎間輸血症候群）に対してラジオ波凝固術を行った100症例全てに胎児MRI検査を実施し、そのうちの3症例に脳障害（schizencephaly, bilateral pseudocysts adjacent to the lateral cerebral ventricles, and severe ventriculomegaly）を認めたとしているが（Kumar-2014）、原疾患及びラジオ波凝固術が原因として考えられるかなど、詳細は不明である。Kumarらは、他の治療方法と比較して、この結果はむしろ良好であるとしている。このような胎児治療を要する疾患は、そもそもの原疾患の病態より胎児の循環不全が引き起こされ脳障害を起こしうることに加え、早産による未熟性により脳障害が発生することもある。Sugibayashiらの報告によると、ラジオ波凝固術の実施後、生存しているポンプ児34名は、いずれも明らかな神経学的な異常を示すことなく退院に至っている（Sugibayashi-2016）。また、Wagataらの報告によると、生存しているポンプ児22名は、分娩後1か月の時点で神経学的な異常を認められていない（Wagata-2016）。このように無心体に対す

るラジオ波凝固術では、ポンプ児の神経学的な異常の報告はないが、考えうるリスク低減策としては、血流の再疎通などによる急激な循環動態の変化を避けるために、ラジオ波凝固術時の確実な凝固と血流遮断の確認があげられる。

なお、無心体双胎症例ではないが、Kumarらの報告において、凝固の対象となっていない児の熱傷の報告（2/100症例）がある（Kumar-2014）。リスク低減策としては、適切なサイズの穿刺針の選択やアンブレラの開き具合の調整、超音波ガイド下で適切な穿刺経路や焼灼のタイミングの工夫などが考えられる。また、Wagataらにより、双胎間の羊膜の穿破が1件、ポンプ児の貧血が1件報告されている（Wagata-2016）。羊膜穿破のリスク低減策としては、穿刺経路の注意深い選択、ポンプ児貧血のリスク低減策としては、ラジオ波凝固術時の確実な凝固と血流遮断の確認があげられる。

既に承認されている肝悪性腫瘍の治療においては、超音波あるいはCTガイド下に、皮膚、皮下組織、肝臓を穿刺し、穿刺針が肝悪性腫瘍に達したことを確認して、凝固を行うという手技が用いられている。無心体双胎の治療においても、肝悪性腫瘍の治療と同様に、超音波ガイド下に皮膚、皮下組織、子宮壁を穿刺し、子宮腔内まで穿刺針を進め、さらに無心体の臍付近を穿刺して凝固を行う。穿刺・凝固を行う部位は、血管及び血流が豊富な軟部組織であるが、既に承認されている肝悪性腫瘍及びその周辺の正常肝組織も同様に血管及び血流が豊富であり、肝悪性腫瘍及び正常肝組織において十分な凝固能を有するラジオ波凝固装置は、無心体においても同様の機能を発揮すると考えられる。更には、無心体に対するラジオ波凝固術において穿刺・凝固の対象となるのはヒトとして出生・生育しえない無心体であり、健常児であるポンプ児には直接的に侵襲を加えない。このような観点からも、生体において血流の豊富な肝悪性腫瘍及びその周辺の正常組織を安全に焼灼しうるラジオ波凝固術が、無心体双胎の治療においても安全に使用しうると考えられる。

一方で、妊娠子宮を穿刺する点が、肝悪性腫瘍に対する治療との差異である。妊娠子宮の穿刺は、羊水検査や双胎間輸血症候群の胎児治療として保険適応となっているレーザー手術の際に行う、産科領域では比較的一般的に用いられている技術である。また、このような有害事象のリスクを測るための動物実験の実施可能性及び必要性に関して、有害事象の頻度及びそのリスクを加味した上での当該治療の効果がヒトにおいて検討されており、動物実験により新たな知見が得られる可能性は低いと考えられる。加えて、穿刺・凝固する対象は無心体であり、ポンプ児に対しては直接的に侵襲を加えず、すでに国内外の報告から十分に有効性と安全性は評価されており、幼若動物試験の実施も不要であると考ええる。また幼若動物試験を行える動物モデルは存在しないため、その実施は不可能である。

＜サマリー＞

- ① 肝悪性腫瘍治療における手技と無心体双胎治療における手技が類似している。
- ② 国内及び海外における無心体双胎に対するラジオ波凝固術の報告によると、母体に対する重篤な有害事象の報告はない。
- ③ 無心体に対するラジオ波凝固術には、一定の確率で破水及び早産が起こりうるが、これらのリスクを鑑みても、最終的なポンプ児の生存率は、ラジオ波凝固術を行った方が無治療の場合よりも高い。
- ④ 肝悪性腫瘍に関する非臨床試験において、機器の安定性及び安全性が既に十分に評価されている。
- ⑤ 穿刺・凝固する対象は無心体であり、ポンプ児に対しては直接的に侵襲を加えない。
- ⑥ 無心体双胎の動物モデルは存在せず、作成も困難である。
- ⑦ 学術論文として報告されているだけでも、人において既に170例以上の治療が行われており、動物実験によってこれらの報告を超えるデータが得られるとは考えにくい。

8.2.10 無心体双胎に対するラジオ波凝固術の国内外での公知性について

無心体に対するラジオ波凝固術は、国内外の教科書、ガイドライン等で推奨あるいは治療法として記載されている。

- 日本産科婦人科学会、日本産婦人科医会による産婦人科 診療ガイドラインー産科編 2014 の 348-350 ページに下記のような記載がある。

「羊水過多症例や健常児心不全例では予後不良で、健常児生存率は 25～50%程度である。健常児心負荷軽減（心不全予防）のため、無心体への血流遮断術（ラジオ波、バイポーラー、レーザーなど）の効果が期待されている。妊娠 20 週ころまでの無心体への血流自然消失例では待機療法で予後が十分期待できる。しかし、1) 無心体の腹囲が健常児より大きい、2) 羊水過多、3) 血流異常、4) 胎児水腫、5) MM 双胎などのリスク因子保有例では予後不良であるため、胎内での血流遮断が考慮される。」

- 2017 年に出版が予定されている改訂版(産婦人科 診療ガイドラインー産科編 2017)では、無心体に対してラジオ波凝固術が推奨される予定である。
- 周産期医学の国際学会である Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) の非免疫性胎児水腫のガイドライン (2015) において、TRAP sequence の胎児治療法として「胎児水腫を含む重症な無心体双胎においてラジオ波凝固術が提唱される」と、治療法としては唯一記載されている。
- 産科の代表的な教科書である Williams Obstetrics 24th edition (2014) の 908-909 ページに TRAP sequence の胎児治療について記載がある。
 - 妊娠第 2 三半期のラジオ波凝固術によって約 90%の生存率を得た。
 - 妊娠第 1 三半期での TRAP sequence は高い死亡率であり、早期の医療介入の報告が少しあるだけである。絨毛膜と羊膜の癒合の前に行える安全な方法は示されていない。
- 胎児医学の代表的な教科書である Fetology 2nd edition (2010) の 841 ページに、これまで行われてきた様々な胎児治療の方法が述べられており、ラジオ波凝固術については Lee (2004) の 23 例のラジオ波凝固術の生存率が 91%であったことが記載されている。
- MFICU マニュアル 改訂第 3 版 (全国周産期医療 (MFICU) 連絡協議会 編著) に下記のような記載がある。
 - 多胎妊娠 5. 無心体双胎 (226 ページ)
「. 健常児の心不全や羊水過多をきたすことがあるが、その治療法としてラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation; RFA) の効果が認められてきている。」
 - 胎児治療 3) 無心体双胎に対する胎内治療 (354-355 ページ)
「intrafetal ablation はアルコールを用いた方法や、monopolar, レーザーを利用した方法、ラジオ波凝固術 (radio frequency ablation: RFA) が報告されている。RFA 施行後の児生存率は 71～92%と報告されている。
日本での状況：日本で最も多く実施されている手術法はラジオ波凝固術である。」
- また、日本胎児治療グループのホームページ (<http://fetusjapan.jp/>) でも、日本における TRAP sequence に対する胎児治療は RFA が主流であると記載され、6 カ所の実施施設が紹介されている。
- 米国の民間医療保険の一部は、ラジオ波凝固術を無心体双胎の治療として認めている。

8.2.11 結論

無心体に対するラジオ波凝固術については、海外及び国内から報告されているだけでも 170 例を超える治療が行われている。無治療の場合のポンプ児の生存率に関する報告及びラジオ波凝固術を行った場合のポンプ児の生存率に関する報告から、ラジオ波凝固術がポンプ児の生存率を向上させるとするに十分な科学的根拠が得られていると考える。また、起こりうる有害事象の頻度及び程度は、得られる有効性と比較し、許容される範囲であると考えられる。無心体は心臓や顔面・頭部が欠損し、人体として認める臓器構造がなく、「人」として生存の可能性がないため、無心体に対するラジオ波凝固術に倫理的・法的に問題はない。

<サマリー>

- ① 無心体に対するラジオ波凝固術では、一定の確率で子宮内胎児死亡、破水及び流産、早産が起こりうるが、これらのリスクを鑑みても、最終的なポンプ児の生存率は、ラジオ波凝固術を行った方が無治療の場合よりも高い。
- ② 国内外の報告から、ラジオ波凝固術の治療成績は、その他の治療法と比較しても、より良いか、少なくとも同等である。
- ③ 日本では無心体双胎の治療としてラジオ波凝固術が最も行われており、安全かつ効果的な成績が示されている。
- ④ 無心体には人体として認める臓器構造がなく、「人」として生存の可能性がないため、無心体に対するラジオ波凝固術に倫理的・法的に問題はない。
- ⑤ 以上より、無心体に対するラジオ波凝固術は、適応を満たす症例に対して実施した場合はポンプ児の生存率を上昇させ、起こりうる有害事象の頻度及び程度は、得られる有効性と比して許容可能であると考えられ、適応を満たす症例に対しては実施が推奨される。

9. 製造販売後調査等の計画

本品と同様の使用目的を有する承認機器は本邦には存在しないことから、本品の申請区分は新医療機器である。しかし、臨床評価報告書に記載された本邦での使用経験は、これまで実臨床の中で使用された経験を取りまとめたものである。このため新たな使用成績調査を実施してこれ以上検証しなければならない有効性・安全性はないと考える。

このため、使用成績評価の実施は不要と判断した。

参考文献

1. F. D. Napolitani and I. Schreiber. The acardiac monster. A review of the world literature and presentation of 2 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1960; 80: 582-589.
2. Ruiz-Cordero R, et al. Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence (TRAPS): An Illustrative Series of 13 Cases. *Fetal Pediatr Pathol.* 2016;35(2):63-80.
3. Corbacioglu A, et al. Treatment of twin reversed arterial perfusion sequence with alcohol ablation or bipolar cord coagulation. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2012;117:257-9.
4. Hartge DR, et al. Prenatal diagnosis and outcome of multiple pregnancies with reversed arterial perfusion (TRAP-sequence). *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286:81-8.
5. Lewi L, et al. The outcome of twin reversed arterial perfusion sequence diagnosed in the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(3):213.e1-4.
6. Jelin E, et al. Perinatal Outcome of Conservative Management versus Fetal Intervention for Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence with a Small Acardiac Twin. *Fetal Diagn Ther.* 2010;27:138-41.
7. Quintero RA, Chmait RH, Murakoshi T, Pankrac Z, Swiatkowska M, Bornick PW, et al. Surgical management of twin reversed arterial perfusion sequence. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):982-91.
8. Sullivan AE, Varner MW, Ball RH, Jackson M, Silver RM. The management of acardiac twins: a conservative approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(5):1310-3.
9. Dashe JS, et al. Utility of Doppler velocimetry in predicting outcome in twin reversed-arterial perfusion sequence. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2001;185(1):135-9.
10. Brassard M, et al. Prognostic Markers in Twin Pregnancies With an Acardiac Fetus. *Obstetrics and Gynecology.* 1999;94(3):409-14
11. Sogaard K, Skibsted L, Brocks V. Acardiac twins: pathophysiology, diagnosis, outcome and treatment. Six cases and review of the literature. *Fetal Diagn Ther.* 1999;14(1):53-9.
12. Healey MG. Acardia: predictive risk factors for the co-twin's survival. *Teratology.* 1994;50(3):205-13.
13. Moore TR, Gale S, Benirschke K. Perinatal outcome of forty-nine pregnancies complicated by acardiac twinning. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):907-12.
14. Van Allen MI, Smith DW, Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: a study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol.* 1983;7(4):285-93.
15. Fionnuala Mone, et al. Intervention versus a conservative approach in the management of TRAP sequence: a systematic review. *Journal of Perinatal Medicine.* 2016;44(6):619-29.
16. Gaerty K, Greer RM, Kumar S. Systematic review and metaanalysis of perinatal outcomes after radiofrequency ablation and bipolar cord occlusion in monochorionic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(5):637-43.
17. Chaveeva P, Poon LC, Sotiriadis A, Kosinski P, Nicolaides KH. Optimal method and timing of intrauterine intervention in twin reversed arterial perfusion sequence: case study and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(4):267-79.
18. Tan TY, Sepulveda W. Acardiac twin: a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(4):409-19.
19. Ruan Peng, et al. Clinical Outcomes after Selective Fetal Reduction of Complicated Monochorionic Twins with Radiofrequency Ablation and Bipolar Cord Coagulation. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81:552-558.

20. Sugibayashi R, Ozawa K, Sumie M, Wada S, Ito Y, Sago H. Forty cases of twin reversed arterial perfusion sequence treated with radio frequency ablation using the multi-step coagulation method: A single-center experience. *Prenat Diagn*. 2016.
21. Wagata M, Murakoshi T, Ishii K, Muromoto J, Sasahara J, Murotsuki J. Radiofrequency Ablation with an Internally Cooled Electrode for Twin Reversed Arterial Perfusion Sequence. *Fetal Diagn Ther*. 2016.
22. Berg C, Holst D, Mallmann MR, Gottschalk I, Gembruch U, Geipel A. Early vs late intervention in twin reversed arterial perfusion sequence. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(1):60-4.
23. Sailesh Kumar, et al. Perinatal- and procedure-related outcomes following radiofrequency ablation in monochorionic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210:454.e1-6.
24. Lee H, Bebbington M, Crombleholme TM. The North American Fetal Therapy Network Registry data on outcomes of radiofrequency ablation for twin-reversed arterial perfusion sequence. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33(4):224-9.
25. Cabassa P, Fichera A, Prefumo F, Taddei F, Gandolfi S, Maroldi R, et al. The use of radiofrequency in the treatment of twin reversed arterial perfusion sequence: a case series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;166(2):127-32.
26. van den Bos, et al. Perinatal outcome after selective feticide in monochorionic twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41:653-8.
27. Billah KL, Shah K, Odwin C. Ultrasonic diagnosis and management of acardius acephalus twin pregnancy. *Med Ultrasound*. 1984; 8:108.
28. Mack LA, Gravett MG, Rumack CM, et al. Antenatal ultrasonic evaluation of acardiac monsters. *J Ultrasound Med*. 1982; 1:13-18.
29. 平成 26 年度厚生科学研究（左合班）分担研究（村越）
30. 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2014: 日本産科婦人科学会; 2014. 348-350 p.
31. Norton ME, Chauhan SP, Dashe JS. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(2):127-39.
32. Cunningham FG, Williams JW. Williams obstetrics. 24th ed: McGraw-Hill Medical Pub; 2014. xviii, 1358 p.
33. Bianchi DW. Fetology: diagnosis and management of the fetal patient. 2nd ed: McGraw-Hill Medical Pub. Division; 2010. xix, 1004 p.
34. MFICU 連絡協議会. MFICU 母体・胎児 ICU マニュアル. 改訂 3 版: メディカ出版; 2015. xiv, 735p.
35. 日本胎児治療グループ (Japan Fetal Therapy Group) ホームページ (<http://fetusjapan.jp/>)