

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答1

先進医療技術名: 脊髄髄膜瘤胎児手術

2024 年 10 月 7 日

所属・氏名:

大阪大学 遠藤誠之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

## 1. 患者(被験者)用の説明文書の 20 項に関して

「現在の日本では妊娠を継続し新生児手術を行うか、中絶かの選択肢しかありません。」とあるのですが、母体保護法 14 条 1 項二号は「妊娠の継続または分娩が身体的または経済的理由により母体の健康を著しく害するおそれのあるもの」と定めており、脊髄髄膜瘤の胎児であることが中絶を可能にする理由になるのでしょうか？説明文書には、脊髄髄膜瘤の胎児を妊娠・出産することの母体にとっての危険性は示されておらず、その危険性がないのに中絶可能性を示すことは障害に基づく差別になりませんか？

## 【回答】

1. ご指摘の通り、日本の母体保護法上、脊髄髄膜瘤の胎児であることが中絶を可能にする理由にはなりません。修正いたします。

## 2. 患者(被験者)用の説明文書の 20 項に関して

「残念ながら、新生児手術を行っても脊髄神経の予後を改善させることはありません。」の 1 文は、研究者の思いが強くなりすぎている(患者・被験者にとっての強制力を持ちそうな)印象を受けましたが、この記述でよろしいでしょうか？ちなみに、過去に実施された臨床研究においては、臨床研究参加のリクルートをして、どのくらいの割合で参加協力を得られたのでしょうか？

## 【回答】

ご指摘ありがとうございます。そのようにも受け止められるということをお伝えいただきありがとうございます。我々としては強制力を極力ださないように、実際の診療の場でのカウンセリングに臨んでおります。医師が同席せず、臨床心理士のみとの面談時間も設けております。またできる限り、その場で決断するのではなく、一旦帰宅して、しっかりと考える時間をもつていただいた上で、判断していただくようにしております。2023 年度までの当該施設での集計になりますが、胎児治療コンサルト件数は 26 件でした。そのうち、胎児手術の適応ありが 16 件でした。16 件中、胎児手術を受けたのは 5 件、妊娠中断が 6 件、新生児手術を選択したのが 5 件でした。

3. 説明文書の全体的な書きぶり同意文書の同意署名欄を見て、疑問を持ち、研究者のお考えや倫理委員会での検討内容を伺いたいと思います。というのは、説明文書全体を通じて、胎児のための手術を決定するのは母親であるという印象を受け、同意署名欄には 1 人分の欄しかありません。他方

で、母体保護法は胎児の中絶手術の同意には父母両方の同意を要求し、一般的な小児対象の臨床研究への参加については両親や家族向けの内容になっているように思い、これらのことを踏まえると、本研究への参加を胎児の母親一人で決めるような書きぶりの説明文書で良いのでしょうか？5 頁の参加条件に、胎児の父親に当たる人の同意が得られることは不要でしょうか？ただ、本研究に参加することでのリスクを負うのは母親であることを考えると、母親の自己決定権を重視するという考え方もあると思います。

【回答】

ご指摘のように、本研究は、「胎児」が研究介入の直接の対象である治療介入技術の臨床研究でありながら、説明文書、同意文書では、あくまでもその被験者は時に胎児と利益相反関係にある母体である妊婦になっております。これは、国際的にも、研究対象である被験胎児を適切に保護するための倫理的、法的、社会的枠組みが欠落している状況です。現在、この問題をどのように捉えていくのかという視点から、国立研究開発法人科学技術振興機構 社会技術研究開発センター(RISTEX)の松井健志先生ら研究グループと協力して ELSI の観点からも検討を進めているところです。ただし、現時点では、最後にご指摘いただいたように、本研究に参加することでのリスクを負うのは母親であることを考えて、母親の自己決定権を重視するという考え方で進めているところであり、このような説明文書・同意文書にしております。

以上

## 先進医療審査の事前照会事項に対する回答2

先進医療技術名：脊髄髄膜瘤胎児手術

2024年11月1日

所属・氏名：

大阪大学 遠藤 誠之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 先行する臨床研究は 15 例を目標とされており、届出書の実績から推察しますとまだ集積中と考えられますが、先進医療と並行して継続されるのでしょうか？  
また、先行研究と今回先進医療で実施する臨床研究とで、選択除外基準や評価項目等について相違があれば教えて下さい。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の通り現在、早期安全性試験を行っておりますが、先進医療に承認され次第、現行の早期安全性試験は終了し、先進医療として早期安全性試験を実施していく予定にしております。当初は、早期安全性試験を2症例程度行った後に、先進医療へと速やかに移行していく計画をしておりましたが、先進医療への申請が遅くなったため、現時点で早期安全性試験として2024年10月24日時点で、9症例行いました。

先行研究と、今回の先進医療で実施する臨床研究で、選択除外基準や評価項目等について大きな相違はありません。唯一、目標症例が先行研究で15症例であるところ、今回の先進医療では10症例にしました。その理由は、主要評価項目を「後脳ヘルニアの改善」としてはいますが、先行研究ではアメリカで行われた MOMS トライアルでの成績を元に症例数を算出したのに対して、先進医療では、これまでに日本で行ってきた脊髄髄膜瘤胎児手術による「後脳ヘルニアの改善」がほぼすべての症例で認められていることから、それに基づいて症例数を算出したことによります。

2. 届出書 p10 に実績の記述があり、「②有効性が認められなかった事例、安全性上の問題が発生した事例」として子宮内感染による早産と合併症による生後 3.5 ヶ月での死亡が報告されています。当該症例から、手技の手順等再発防止に向けて検討されたことがあれば教えて下さい。また、母体に発現した有害事象についての記載はありませんが、母体には重篤な有害事象は発現していないという理解で良いでしょうか。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。本症例が発生してから直ちに第三者委員会である、効果安全性評価委員会を開催しました。記述した内容のうち、「子宮内感染」および「早産」が母体における重篤な有害事象であったと判断しております。これらの点を踏まえ、特に「感染対策」と「羊水過小対策」について、再発防止に向けて検討するようにご指摘をいただきました。それに対して、研究班内で検討した結果が以下になります。

#### 1. 感染対策について

### ① 皮膚消毒手順・方法の見直し

- 術前の術者消毒方法を統一する(術者は感染対策チームに手洗い方法の指導を受ける。)
- ダブルグラブにする。(さらに、開腹後に子宮操作前に手袋を交換する。)
- 母体当日朝にシャワーを浴びる。
- 母体皮膚消毒方法で、イソジンで5分以上かけて乾かす。

### ② 手術環境の見直し

- 術者数と術者以外に入室する人数は最小限にする。
- 手術室の温度は通常通りに設定する

### ③ 抗生剤の使用方法を変更

- 術前、術後抗生剤を3日間継続する。
- 術前母体皮膚培養結果にて耐性菌を認めた場合は適合する抗生剤に変更する。
- 術後抗生剤は、白血球正常化、CRP 低下傾向を確認するまで使用する。
- 術中羊水培養を提出し、耐性菌を認めた場合は術後適合する抗生剤に変更を考慮する。

### ④ 手術時間の短縮

- 皮膚切開は慣れた方法で行う。
- シミュレーションを行う際に、手術時間の短縮を意識しながら、問題点および連携すべきポイントを押さえて実施する。

## 2. 羊水過少対策について

羊水過少をきたす可能性のない、子宮収縮抑制剤を積極的に予防的に使用する。

3. 届出書 p15 の(概要)に、「入院前に胎児治療チームによる複数回の診断精査・カウンセリングとインフォームドコンセントを行う」とありますが、具体的な内容と手順を教えてください。

### 【回答】

ご指摘ありがとうございます。ほとんどの症例が他院からの紹介症例になります。現在定めているカウンセリング手順およびインフォームド・コンセントを記載いたします。初回紹介時の妊娠週数や、紹介元の場所によって多少の違いはありますが、基本は次のように進めております。

- ① できれば、来院する前に、紹介元の医師の同席のもと、オンラインか電話で、胎児手術について説明し、実際に来院して、更に詳しい話を聞きたいか、どうかについて確認する。
- ② 来院してから、まず、産婦人科医師のみによる、面談と同意書取得を行う。
- ③ 同意が得られた場合、胎児超音波検査、胎児心臓超音波、胎児 MRI、採血、心電図、胸部レントゲンを行う。
- ④ 臨床心理士だけと面談する。
- ⑤ 産婦人科医、小児科医(新生児科)、小児外科医、脳神経外科医、助産師、臨床心理士が参加する多職種でのカウンセリング、インフォームド・コンセントを行う。

- ⑥ 当日は胎児手術を行うかどうかの最終判断はいただき、一度帰宅していただき、家族で相談してもらい、その上で、最終的な判断を電話連絡してもらう。
- ⑦ 判断できない場合には、再度来院していただいたうえで、カウンセリングを行った上で帰宅してもらい、その上で、最終的な判断を電話連絡してもらう。

4. 主要評価項目は出生 12 ヶ月での後脳ヘルニアの有病割合とされていますが、キアリ奇形の有無は、誰がどのような基準で判断するのか研究計画書から読み取れません。本研究に関与しない画像診断医が評価するのか、診断基準を含めてご説明ください。

【回答】

ご指摘の通り、本研究に関与しない独立した画像診断医に出生後 12 ヶ月時点での頭頸部 MRI から評価してもらいます。

質問5にも関連しますが、そもそも主要評価項目を「出生 12 ヶ月での後脳ヘルニアの有病割合」としたのは、画像診断のみで客観的に評価できるからです。「脳室腹腔内シャントの有無」には適応基準を設けているものの、最終的な判断や実施時期にどうしても恣意的な意図が関与する可能性が否定できないと判断しました。

5. 副次評価項目の有効性評価項目として、「脳室腹腔内シャントの有無」が挙げられていますが、シャント術の適応基準は設けていますでしょうか。できるだけ担当医の判断によらない評価が望ましいと考えますが、症例の状態によるということも考えられますので、シャント術の適応基準の設定についてお考えをお聞かせください。

【回答】

シャント留置基準は、MOMS trial の基準(資料1: supplementary Appendix(英文))に従い、判断しています(資料2: シャント留置基準(和訳))。

また、脳室拡大の進行については、frontal-occipital horn ratio を測定し判断しています(資料3: O'Hayon et al. Pediatr Neurosurg.1998(英文))。

さらに、脳室腹腔内シャントを留置するかどうかの最終的な判断は、医師一人の判断ではなく、必ず複数科でのカンファレンスを行い外科的治療介入の必要性について判断しています。

症例によっては居住地付近の病院でも同時にフォローアップしていただいておりますが、紹介先の脳神経外科・小児科医にも、留置基準について情報提供し、密に連絡を取りながら診療を行っています。

以上

先進医療審査の事前照会事項に対する回答3

先進医療技術名: 脊髄髄膜瘤胎児手術

2024年11月12日

所属・氏名:

大阪大学 遠藤 誠之

※照会に伴い変更が生じた場合は、関係書類も併せて修正して下さい。

1. 届出書 11 頁の有効性が認められなかった事例、安全上の問題が発生した事例について、患者用説明文書の「7.2) 予想される不利益」又は他の適切な項に記載した上で、研究対象者へ情報提供すべきと考えます。記載せずとも良いと考える場合には、その理由をご説明ください。

【回答】

ご指摘ありがとうございます。ご指摘の症例が発生してから直ちに第3者委員会である、効果安全性評価委員会を開催、倫理審査委員会にも報告し、同意説明文書の「7.2 予想される不利益」に以下の文言を追記してまいりました。

9頁 開腹手術を行うため、手術による感染のリスクとそれに伴う早産、さらには腹腔内臓器の損傷など、外科的手術に伴うリスクがあります。

10頁 また、極めて早い早産の場合は、重篤な合併症が起こる可能性があります。

当該症例の状況について、具体的に同意説明文書に記載することも検討しましたが、個人の特定につながる恐れがあること、記載することで当該症例のご家族に心理的なストレスとなる可能性があることを懸念し、控えました。ただし、同意説明文書を用いて研究参加について説明する際には、研究対象者に口頭で説明するようにしています。

以上