

令和元年5月22日現在

機関番号：14101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16846

研究課題名(和文)胎児発育不全に対するタダラフィル母体経口投与に関する臨床試験

研究課題名(英文)Tadalafil treatment for Fetus with Early onset growth Restriction

研究代表者

金田 倫子(KANEDA, MICHIKO)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10770274

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：胎児発育不全は、最も重要な周産期合併症の1つである。周産期の死亡率と罹患率を増加させ、幼児期の神経学的後遺症や成人期における高血圧、糖尿病などの生活習慣病が増加するとされる。胎児発育不全に対する胎内治療は確率されていない。私達は、胎児発育不全に対するホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬：タダラフィル投与の第1相試験を行い、重大な有害事象はみられなかった。次に、有効性に関して、第相多施設共同試験を施行した。第相試験では、タダラフィル投与によって登録時妊娠週数32週未満において出生週数の延長が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦では、低出生体重児の割合が増加しており、出生体重が漸増している先進諸国の中で、減少を続ける日本の現在の状況は非常に特異的で、かつ重要な問題とされる。未熟児や重症例の増加により、神経学的障害のための在宅医療など退院後の支援が必要な例も増加し、成人期においても生活習慣病の発症リスクが高いことも問題とされる。

本研究により胎児発育不全に対するタダラフィル投与の安全性が確認され、また第相試験により、登録時妊娠週数32週未満の症例において、妊娠期間の延長がみられた。

今後、少子化と医療費の増大が懸念される我が国において、大きく寄与すると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Fetal growth restriction (FGR) is one of the most important perinatal disorders; it can increase perinatal mortality and morbidity, cause neurological sequelae in infants, and serve as the developmental origin of diseases such as hypertension and diabetes mellitus. There is also no proven fetal therapy to reverse or ameliorate established FGR. We conducted a phase I trial to confirm the safety of tadalafil:a phosphodiesterase 5 inhibitor administration for FGR and no severe adverse event was seen.

As the next step, We started a multicenter phase II trial on the efficacy and safety of tadalafil in fetuses with early-onset growth restriction. tadalafil significantly prolonged pregnancy compared with conventional treatment in cases registered at <32 weeks gestational age.

研究分野：周産期

キーワード：胎児発育不全

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1)本邦において、低出生体重児(2,500g未満の出生児)の割合は、増加傾向にあり、出生体重が漸増している先進諸国の中で、減少を続ける日本の現在の状況は非常に特異的で、かつ重要な問題とされる。低出生体重児では、神経学的障害、学童期の行動障害や学習障害、成人期の高血圧、糖尿病など発症リスクが高いことも報告されており、低出生体重児を減らすことは、今後、少子化と医療費の増大が懸念される我が国において、極めて重大な課題である。

2) 三重大学にて、胎児発育不全(Fetal growth restriction: FGR)に対するホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害剤;タダラフィル投与の安全性が確認され、有意な胎児の体重増加が認められた。FGRに対するタダラフィル投与の有効性を、第 相多施設共同試験(ランダム化比較試験)にて検討し、また、タダラフィル投与前後での母体の心拍出量を含む心機能のパラメーターの変化について解明する。

2. 研究の目的

FGRは、FGRの病態を改善するような経母体的治療は確立されていない。治療効果のメカニズムに関して、母体心拍出量を中心に検討し、FGRの病態を解明することで、本研究の発展に寄与すると考えられる。本研究は、FGR症例に対する治療法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

1) FGR症例を対象としたタダラフィルの有用性および安全性を、従来治療とランダム化比較試験で評価する。A群(従来型治療群)とB群(タダラフィル群)の2群へランダムに割り付けを行い、A群はガイドラインに沿って、従来型の治療を行い、B群はタダラフィル20mg/日の内服を分娩まで行った。母体、血圧・脈拍、血液学的検査、血液生化学的検査、凝固能検査、尿検査、母体血清PIGFおよびsFlt-1測定、有害事象の確認、胎児血流を計測した。

2) FGRに対するタダラフィル母体経口投与前後で、母体心機能を評価し、タダラフィルが母体心機能に与える影響と、母体心機能とFGRの関連性を解明するため、非侵襲的かつ簡便な心臓超音波検査を使用して、母体心機能を評価した。

4. 研究成果

1)第 相試験において、計89症例が登録され、胎児発育速度は、タダラフィル群:13.3(10.0-19.4)g/day・従来治療:11.9(6.6-18.6)g/dayで有意差は認められなかった(p=0.43)。妊娠継続期間は、タダラフィル群:47.0±27.2 day・従来治療群:37.9±24.1 dayで有意差は認められなかった(p=0.11)が、登録時妊娠週数が32週未満の症例で比較すると、タダラフィル投与群:52.4±28.9 day・従来治療群:36.8±26.8 day(図1)で、有意にタダラフィル投与群で妊娠が延長していた(p=0.03)。胎児死亡/新生児死亡/乳児死亡がタダラフィル群では0/1/0例(総数1例)であったのに対し、従来型治療群では4/1/2例で(総数7例)あった(p=0.03)。

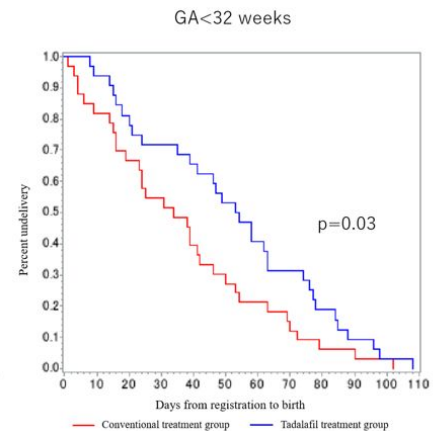


図1

2)平成27年7月~平成28年10月において、タダラフィルを投与したFGR15例において、タダラフィル投与前後のPIGF値をECLIA法(試薬:Elecsys PIGF RUO)で測定した結果、30週未満の例では、治療前PIGF値と胎児体重増加速度に正の相関(R²=0.60)がみられた(図2)。また、内服治療2週間以上で、PIGFは有意に増加傾向であった。治療前2週間と比べて、治療2週間後に胎児推定体重は有意に増加した(P<0.05)。30週未満のFGRにおいて、タダラフィルの胎児体重増加には、妊娠第2三半期の血管増生因子であるPIGFが関与していると考えられた。また、タダラフィル治療前の血中PIGF値が効果予測に使用できる可能性があると思われた。

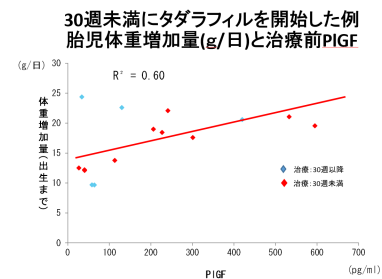


図2

3) FGRに対してタダラフィル治療を行った心血管疾患のない9名の妊婦につき、タダラフィルの内服前後に、母体の心拍数、収縮期血圧(BP)、心臓超音波所見を評価した。拡張期血圧はタダラフィル内服前と比較して低下したが、その差は有意ではなかった。また、心臓超音波所見は、タダラフィルの内服前後で、どの値に関しても、有意差はみられなかった(表1)。タダラフィルは心血

表1 心臓超音波検査値

| | Before medication | After medication | p Value |
|------------------------------|-------------------|------------------|---------|
| LAD, mm | 30±5.1 | 33±4.6 | .19 |
| LVDD, mm | 42±5.2 | 45±2.2 | .17 |
| LVDS, mm | 26±2.8 | 28±1.9 | .22 |
| LVEDV, ml/m ² | 83±22.1 | 95±11.4 | .18 |
| LVESV, ml/m ² | 26±5.9 | 30±4.9 | .17 |
| SV, ml | 56±17.0 | 64±8.8 | .23 |
| CO, l/min | 3.9±0.9 | 4.6±0.9 | .11 |
| CI | 2.6±0.5 | 3.0±0.8 | .14 |
| EF, % | 67±4.0 | 67±4.0 | 1.0 |
| FS, % | 37±3.4 | 38±3.2 | .78 |
| LV outflow, V _{max} | 1.1±0.1 | 1.0±0.1 | .23 |
| VTI | 20.5±3.5 | 19.5±3.6 | .56 |
| IVC, mm | 13.6±3.7 | 14.5±5.1 | .62 |
| E/A | 1.9±0.4 | 1.9±0.5 | .95 |
| E/E' | 5.9±1.4 | 5.9±1.2 | .99 |
| E/E' > 10 | 0 | 0 | NA |

管疾患のない妊婦に悪影響を及ぼさず、母親の心機能にも影響を及ぼさず、安全に使用できると考えられた。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Tachibana R, Umekawa T, Yoshikawa K, Owa T, Magawa S, Furuhashi F, Tsuji M, Maki S, Shimada K, Kaneda MK, Nii M, Tanaka H, Tanaka K, Kamimoto Y, Kondo E, Kato I, Ikemura K, Okuda M, Ma N, Miyoshi T, Hosoda H, Endoh M, Kimura T, Ikeda T. Tadalafil treatment in mice for preeclampsia with fetal growth restriction has neuro-benefic effects in offspring through modulating prenatal hypoxic conditions. 査読有, Sci Rep. 2019 Jan 18;9(1):234. doi: 10.1038/s41598-018-36084-x

Umekawa T, Maki S, Kubo M, Tanaka H, Nii M, Tanaka K, Osato K, Kamimoto Y, Tamaru S, Ogura T, Nishimura Y, Koderu M, Minamide C, Nishikawa M, Endoh M, Kimura T, Kotani T, Nakamura M, Sekizawa A, Ikeda T; TADAFER study group. TADAFER II: Tadalafil treatment for fetal growth restriction - a study protocol for a multicenter randomised controlled phase II trial. 査読有, BMJ Open. 2018 Oct 30;8(10):e020948. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020948.

Furuhashi FH, Tanaka H, Kaneda MK, Maki S, Nii M, Umekawa T, Osato K, Kamimoto Y, Ikeda T, 共著, Safety trial of tadalafil administered for the treatment of preeclampsia. 査読有, J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Jul 22:1-4

Kubo-Kaneda M, Tanaka H, Maki S, Nii M, Umekawa T, Osato K, Kamimoto Y, Kondo E, Ikeda T, Placental growth factor as a predictor of the efficacy of tadalafil treatment for fetal growth restriction. 査読有, J Matern Fetal Neonatal Med, 26,1-4 (2018)

Tanaka K, Tanaka H, Maki S, Kubo M, Nii M, Magawa S, Hatano F, Tsuji M, Osato K, Kamimoto Y, Umekawa T, Ikeda T, 共著, Cardiac function and tadalafil used for treating fetal growth restriction in pregnant women without cardiovascular disease. 査読有, J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Feb 20:1-3

Yoshikawa K, Umekawa T, Maki S, Kubo M, Nii M, Tanaka K, Tanaka H, Osato K, Kamimoto Y, Kondo E, Ikemura K, Okuda M, Katayama K, Miyoshi T, Hosoda H, Ma N, Yoshida T, Ikeda, 共著, Tadalafil Improves L-NG-Nitroarginine Methyl Ester-Induced Preeclampsia With Fetal Growth Restriction-Like Symptoms in Pregnant Mice. 査読有, Am J Hypertens 2017 Aug 3. doi: 10.1093/ajh/hpx130

Tanaka H, Kubo M, Nii M, Maki S, Umekawa T, Ikeda T, 共著, Treatment using tadalafil for severe pre-eclampsia with fetal growth restriction. 査読有, J Obstet Gynaecol Res. 2017 Jul;43(7):1205-1208

H. Tanaka, S. Maki, M. Kubo, H. Yuasa, T. Umekawa, T. Ikeda, 共著, Treatment using tadalafil for dichorionic diamniotic twin pregnancy with fetal growth restriction. Clin. Exp. 査読有, Obstet. Gynecol. July 19, 2017 doi: 10.12891/ceog4340.2018

Otake K, Uchida K, Kubo M, Yamamoto A, Nagano Y, Uratani R, Hashimoto K, Matsushita K, Inoue M, Sawada H, Kusunoki M, 共著, Clinical factors associated with in-hospital death in pediatric surgical patients admitted to the neonatal intensive care unit: a 15-year single tertiary center experience. 査読有, J Pediatr Surg. 2017 Jul 15.

〔学会発表〕(計 7 件)

久保倫子、辻誠、波多野芙美、真川祥一、島田京子、真木晋太郎、二井理文、田中博明、梅川孝、大里和広、神元有紀、池田智明、胎児発育不全におけるタダラフィル経母体投与の効果予測とPIGF、第70回日本産科婦人科学会学術講演会、仙台、2018年5月13日

久保倫子、田中博明、真木晋太郎、辻誠、古橋芙美、真川祥一、二井理文、西岡美喜子、大里和広、神元有紀、池田智明、FGRに対するタダラフィルを用いた第1相試験、第35回周産期医療研究会、宮崎、2017年11月3日

Michiko Kubo, Hiroaki Tanaka, Syoichi Magawa, Makoto Tsuji, Shintaro Maki, Masafumi Nii, Takashi Umekawa, Kazuhiro Osato, Yuki Kamimoto, Tomoaki Ikeda, Placental Growth Factor as a predictive factor for efficacy of tadalafil in fetal growth restriction, 44th Annual Meeting Fetal and Neonatal Physiological Society、大阪、2017年9月5日

久保倫子、辻誠、波多野芙美、真川祥一、真木晋太郎、二井理文、田中佳世、鳥谷部邦明、田中博明、梅川孝、大里和広、神元有紀、池田智明、胎児発育不全に対するタダラフィル経母体投与の効果とPIGFについて、第40回母体胎児医学会学術集会、香川、2017年8月25日

久保倫子、島田京子、真木晋太郎、二井理文、田中佳世、西岡美喜子、鳥谷部邦明、田中博明、村林奈緒、梅川孝、大里和広、神元有紀、池田智明、胎児発育不全に対するタダラフィルの効果とPIGF、第53回日本周産期・新生児医学会学術講演会、神奈川、2017年7月18日

久保倫子、島田京子、真木晋太郎、二井理文、田中佳世、田中博明、村林奈緒、大里和広、神元有紀、池田智明、胎児発育不全に対するタダラフィルの安全性と有効性、第36回日脳神経超音波学会、香川、2017年6月23日

久保倫子、真木晋太郎、二井理文、田中佳世、鳥谷部邦明、田中博明、村林奈緒、梅川孝、大里和広、神元有紀、近藤英司、池田智明、胎児発育不全に対するタダラフィルの安全性と有効性に関する研究、第69回日本産科婦人科学会学術講演会、広島、2017年4月16日

〔図書〕(計 1 件)

久保倫子、梅川孝、池田智明. 胎児疾患の薬物療法 周産期医学, 東京医学社, 48: 120-122, 2018

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：梅川 孝

ローマ字氏名：(UMEKAWA, TAKASHI)

研究協力者氏名：田中 博明

ローマ字氏名：(TANAKA, HIROAKI)

研究協力者氏名：田中 佳世

ローマ字氏名：(TANAKA, KAYO)

研究協力者氏名：真木 晋太郎

ローマ字氏名：(MAKI, SHINTARO)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。