

ド下に胎児への筋肉注射などによる直接投与を行うとの報告もある。母体の中毒症状に注意しながら母体血中濃度をできるだけ有効濃度上限(2 ng/mL)に近づけるよう投与量を調節する。Digoxinは胎児の心筋収縮力を強めるため、収縮力を弱めるほかの多くの抗不整脈薬より使用しやすいとも考えられる。

胎児水腫合併例や long VA を呈する上室性頻拍症では、digoxin が無効であることが多い⁹⁾。このような場合には最初から sotalol などの第 2 選択薬による治療(単独あるいは digoxin との併用)を行う。

2) 第 2 選択薬

第 2 選択薬として、flecainide, sotalol, amiodarone などの有効性が報告されてきている⁵⁻¹⁰⁾。上述の通り、胎児水腫合併例や long VA 上室性頻拍、および digoxin が無効時にはこれらの薬剤の使用を考慮する。しかし一方では、胎児への催不整脈作用やそのほかの副作用の報告もあり、十分適応を検討し注意して治療を開始すべきである。なお心房細動では、amiodarone の有効性は低いと報告されている。

4. 我が国での現状調査結果(表)

厚生労働省研究班により 2005~2007 年までの 3 年間、我が国での胎児頻脈性不整脈の周産期管理について後方視的にアンケート調査を行ったところ、胎内治療では、有意に早産や帝王切開を回避し、新生児不整脈の率が低くなることが示された¹¹⁾。一方、胎児治療されていない症例をみると、胎児水腫の合併がないような軽症例では、専門医がかかわらずに詳細な不整脈診断がされずに、帝王切開にて早産で娩出して新生児治療を選択されていることが多い現状も明らかとなった。

5. 胎児頻脈性不整脈に対する管理方針

胎児頻脈性不整脈の胎内治療に関しては、胎児頻脈自体を停止させるという有効性は証明されているものの、短期的あるいは神経学的予後も含めた長期的予後については未知の部分が多く、これが周産期管理法の選択を困難とさせている。そして、現行のように多くの施設が不均一な方法で管

表 胎児頻脈性不整脈：胎内治療の有無と周産期経過

	胎児治療	
	あり (n=41)	なし (n=41)
胎内不整脈診断		
上室性頻拍	28	17
心房粗動	10	13
心室頻拍	3	4
診断不明	0	8
出生前経過		
胎児水腫	11	3
循環器医の関与	33	25
帝王切開	12	29
早産	5	17
出生後経過		
生後不整脈	20	32
生後治療	24	25
人工呼吸器管理	2	6
胎児/新生児死亡	1	2

理しても、最適な治療方法は開発できない。

2010 年に胎児頻脈性不整脈に対する胎内治療が高度医療として認可された。これにより有効性、安全性の評価を行いながら、胎内治療の混合診療が可能となった。したがって、今後我が国においては、胎児頻脈性不整脈における胎内治療を行う施設は、できるだけこの高度医療を申請・認可を受けらるべきであろう。そして、その施設に症例を集積し、2010 年より開始された統一プロトコルにて胎内治療を行い、前方視的に、有効性、安全性を証明していくことが重要と考えられる。

胎児徐脈性不整脈

多くが房室ブロックであり(図 5)、進行すると胎児水腫となり胎児死亡となる。胎内治療は未だ確立していないが、近年、有効例の報告が増えてきている。

1. 診断と分類

胎児徐脈では、胎児心拍数が毎分 100 回未満であり、大部分が心房と心室の収縮が乖離して心室拍数のみが低下している房室ブロックである^{3,5,12,13)}。房室ブロックの約半数が先天性心奇形

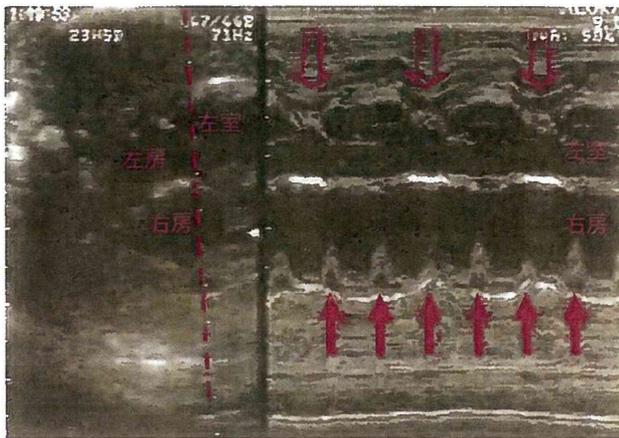


図5 完全房室ブロックのMモード所見

右房の収縮(赤矢印)と左室の収縮(白抜き矢印)の時相が乖離しており、各々固有の調律で一定間隔で収縮している

を合併し、残りの正常心内構造症例のうち半数以上が母体の抗SSA抗体に起因するものである。

2. 胎内治療・周産期管理の基本的方針

胎内治療は主に二つあり、 β 刺激薬などで心室拍数を増加させるものと¹⁴⁾、母体の抗SSA抗体に起因する房室ブロックに対するステロイドを投与するものである¹⁵⁾。早期娩出してペースメーカーにより直接心拍数を上昇させるという治療法が有効であるため、周産期管理を行う際は、胎内治療か早期娩出かをよく検討し選択することが重要である。

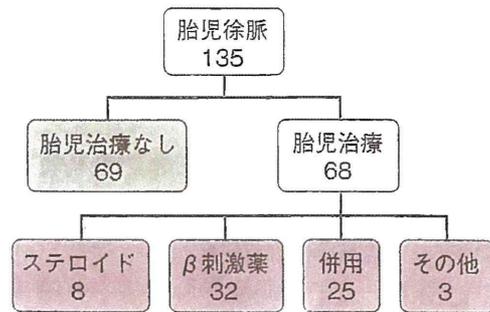
3. 胎内治療

1) 胎児心拍数の上昇

心室拍数が毎分55回未満の場合は胎児水腫に進行しやすいとされ、母体へウテメリンなどの β 刺激薬を投与すると、有効な症例では胎児の心拍数が10~20%増加して、胎児水腫が改善する症例もある^{3,14)}。

2) 母体自己抗体に起因する房室ブロックに対する治療

胎盤移行性のあるステロイド(デキサメタゾンなど)の母体投与により、発症早期であれば房室ブロック自体が改善する可能性を示唆する報告もあるが³⁾、早期発見でも治療は難しいとの報告もある。これに対し、合併する母体自己抗体による



胎内診断

完全房室ブロック 51

2度房室ブロック 11

QT延長症候群 2

洞性徐脈 4

図6 胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療の現状調査

心筋炎を改善し¹⁵⁾、出生後遠隔期の拡張型心筋症や心内膜弾性線維症による致死的な心機能低下に対する予防的効果が、むしろ注目されている¹⁶⁾。ただし、ステロイドの胎児への副作用が不明確な現時点では、適応をよく検討し、十分なインフォームドコンセントの下に行うべきであろう。前児が房室ブロック発症時の次児の予防投与なども、しっかりと有効性安全性の評価を行っていくべきであろう。

4. 我が国の現状

厚生労働省研究班により2002~2009年までの8年間の後方視的アンケート調査を行なったが、およそ半数の胎児徐脈性不整脈の症例に何らかの胎児治療が我が国ですすでに行われていた(図6)。この後方視的調査では胎内治療の有効性として明らかかなものは証明できなかったが、心機能が低下していたり胎児水腫へ進行しているような重症例では、その後の状態悪化の進行を予防できる可能性が示唆された。

この胎児徐脈に関しても、今後症例を専門施設に集積して、前方視的研究に基づく管理を行うことが、今後の有効な管理方法を開発していくためには重要と考えられる。

おわりに

胎児不整脈の管理は、十分な診断と周産期管理が可能な施設で行うべきであろう。特に胎児頻脈性不整脈では、高度医療の申請の上、統一プロトコールでの治療、またその施設への症例の集積について協力していただきたい。その上で、生命予後、神経学的予後の悪化を少しでも予防できる管理法の開発のために、個々の症例の経験を有効に活用していくことが重要と考える。

文献

- 1) Simpson JM, Sharland GK : Fetal tachycardias : Management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* **79** : 576-581, 1998
- 2) Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al : Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* **110** : 1542-1548, 2004
- 3) Jaeggi E, Nii M : Fetal brady- and tachyarrhythmias : New and accepted diagnostic and treatment methods. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* **10** : 504-514, 2005
- 4) Wakai RT, Strasburger JF, Li Z, et al : Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia. *Circulation* **107** : 307-312, 2003
- 5) 里見元義, 川滝元良, 西島 信, 他 : 胎児心エコー検査ガイドライン. *日本循環器学会誌* **22** : 591-613, 2006
- 6) 前野泰樹 : 出生前診断と情報提供, 頻脈性不整脈. *周産期医学* **38** : 1397-1401, 2008
- 7) Ebenroth ES, Cordes TM, Darraqh RK : Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr Cardiol* **22** : 483-487, 2001
- 8) Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM, et al : Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation* **109** : 375-379, 2004
- 9) Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, et al : Sotalol in the treatment of fetal dysthythmias. *Circulation* **101** : 2721-2726, 2000
- 10) Krapp M, Kohl T, Simpson JM, et al : Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* **89** : 913-917, 2003
- 11) 上田恵子, 桂木真司, 岩永直子, 他 : 胎児頻脈性不整脈の胎児治療に関する全国調査. 科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床的応用に関する研究(胎児不整脈班). *日産婦誌* **61** : 492(S-268), 2009
- 12) Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, et al : Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block : A multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* **91** : 1360-1366, 1991
- 13) Maeno Y, Himeno W, Saito A, et al : Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population : a multicenter experience. *Heart* **91** : 1075-1079, 2005
- 14) Groves AMM, Allan LD, Rosenthal E : Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* **92** : 3394-3396, 1995
- 15) Nield LE, Silverman ED, Taylor GP, et al : Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* **105** : 843-848, 2002
- 16) Moak JP, Barron KS, Hougen TH, et al : Congenital heart block : Development of late-onset cardiomyopathy, a previous underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* **37** : 238-242, 2001

* * *

原 著

ベタメタゾンとリトドリンを用いた胎児心ブロック胎内治療の検討

(平成 22 年 11 月 10 日受付)

(平成 23 年 7 月 8 日受理)

国立成育医療研究センター周産期診療部

青木 宏明 林 聡 金子 正英 伊藤 裕司 村島 温子 左合 治彦

Key words

Heart Block/congenital
Fetal Diseases/therapy
Prenatal Care/methods
Prenatal Diagnosis
Autoantibodies

概要 【目的】心奇形を伴わない胎児心ブロック (Congenital atrioventricular block : CAVB) に対して様々な胎内治療が試みられているが、現在のところ治療法、有効性は確立していない。ステロイドと β 刺激薬を用いてCAVBの胎内治療を行い、その効果を検討した。【方法】当センターで管理を行ったCAVB 14例に対し、抗SSA/Ro抗体陽性例では経母体的にベタメタゾンを投与し、胎児心拍55bpm未満あるいは胎児水腫を認めた症例には塩酸リトドリンの持続点滴を行った。【結果】診断時の平均妊娠週数は25.8週、平均胎児心拍は59.8bpmで、6例に胎児水腫を認めた。抗SS-A/Ro抗体陽性9例でベタメタゾンの投与を行った。そのうち4例に塩酸リトドリンを投与し3例に胎児心拍上昇、胎児水腫の改善を認めたが、1例は効果を認めず子宮内胎児死亡となった。抗体陰性例4例に塩酸リトドリンのみを投与し、1例に胎児心拍上昇を認めた。生産13例中12例にペースメーカーが生後挿入されたが、抗体陰性の2例が乳児死亡となった。【結論】CAVBの胎内治療として、ベタメタゾンおよび塩酸リトドリンの有効性が示唆された。

目的

胎児心ブロック (Congenital Atrioventricular Block : CAVB) の約半数は心奇形を伴わない症例で認められ、自己抗体である抗SS-A/Ro抗体や抗SS-B/La抗体と関連すると報告されている^{1) 2)}。しかし、抗体陽性でもCAVBの発症率は1-2%とかなり低く、抗体陰性でもCAVBを発症することがあり^{3) ~5)}、その病態については明らかにされていない。胎児心拍55 beats per minute (bpm) 未満、胎児水腫の存在などがCAVBの予後不良因子とされているが^{6) 7)}、このようなCAVBに対しステロイドや β 受容体刺激薬による胎内治療の試みが報告されているものの、治療法・有効性は未だ確立していないのが現状である^{5) 8) ~11)}。当センターにおいてステロイドおよび β 刺激薬による胎内治療を施行したCAVBの経過・予後を検討した。

方法

2004年1月から2009年12月までに当センターで経験した複雑心奇形を伴わないCAVB 14例について電子カ

ルテを用いて後方視的に検討した。対象は全てCAVB発症後、他院からの紹介症例であった。

超音波検査 (Mモード法) を用いて胎児CAVBを診断した。抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体の検索はELISA法で行った。過去に自己免疫疾患と診断されていない患者では、詳細な問診およびシルマーテスト、ガムテストを行い、シェーグレン症候群の有無を診断した。

出生前の管理・治療は当センターの管理方針に基づいて行った。抗SS-A/Ro抗体陽性例には母体にベタメタゾン投与を行った (図1)。抗体の有無に関わらず初診時胎児心拍が55bpm未満のもの、あるいは55bpm以上でも胎児水腫 (胎児腹水のみを含める) を認めるものには、入院管理下で経母体的にリトドリンの持続点滴投与を行った (図2)。

分娩時期は原則として、妊娠37週以降でRDSの頻度が減少すること¹²⁾、塩酸リトドリンの保険適応の問題もあることから妊娠37週での分娩とし、分娩方法は胎

図1 ベタメタゾン投与プロトコール

*投与期間が4週間に満たなくても、32週になった時点で中止

開始基準

抗SS-A/Ro抗体陽性確認後開始

投与方法

下图のようにベタメタゾン投与量を漸減

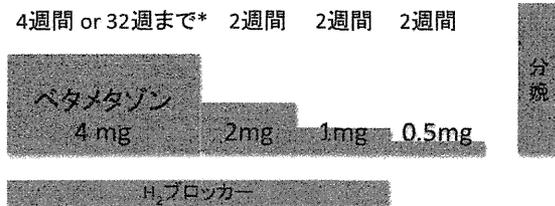


図2 塩酸リトドリン投与プロトコール

開始基準

胎児心拍数 55bpm未満
あるいは
胎児心拍数にかかわらず胎児
水腫、胎児腔水症(心嚢水の
みを除く)を認める



目標

胎児心拍数 55bpm以上
あるいは
胎児心拍数 10bpm以上の増加
胎児水腫、胎児腔水症の改善

投与方法
塩酸リトドリン50µg/ml
25µg/mlずつ増量

増量基準
胎児心拍 55bpm以下あるいは
10bpm以上の増加が得られない

評価
2時間ごとに評価
落ち着いている場合減量を行う
減量後5bpm以上心拍が低下す
る場合は再度増量

児心拍モニタリングによる胎児の評価が困難であるため選択的帝王切開を行った。胎児心拍が55bpm未満から改善しないもの、胎児水腫が不変、あるいは増悪するケースでは児適応での早期娩出を考慮した。

出生後の管理は新生児科医および循環器科医によって行われ、心室心拍が55bpm未満の症例にペースメーカーを挿入した。

統計はstudentのt検定およびFisher's exact testを用いた。

結果

CAVB 14例の臨床背景を表1に示す。母体平均年齢は29.4歳で、14例中8例が経産婦であったが、いずれも前児は健常児であった。抗SS-A/Ro抗体は9例(64%)で陽性であり、そのうち5例は抗SS-B/La抗体が同時に陽性であった。抗SS-A/Ro抗体陽性9例のうち4例がシェーグレン症候群を合併していた。診断時の胎児心拍は平均で59.8bpmであり、6例に胎児水腫(腹水のみ)の1例を含む)を認めた(心嚢液のみの症例は除いた)。胎内診断時、11例が3度房室ブロックであり、3例は2度房室ブロックであったが、2度房室ブロック3例のうち1

表1 CAVB 14例の臨床背景

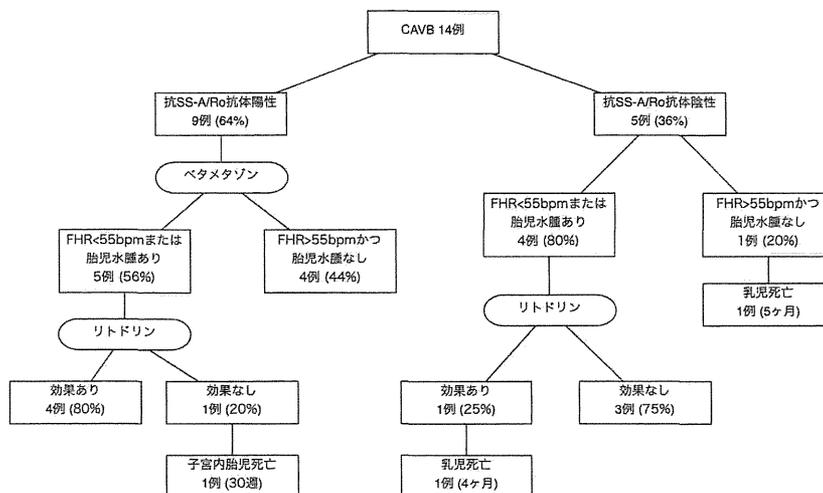
症例	年齢	初産・経産	診断週	診断時 FHR	抗SS-A/Ro抗体	抗SS-B/La抗体	母体基礎疾患	AVB	胎児腔水症	分娩方法(適応)	出生児	PM導入時期	予後
1	25歳	経産	22週	78	+	-	SJS	2度	胎児水腫(腹水、心嚢水)	緊急C/S(前置胎盤*)	32週5日, 2,338g	24d	生存
2	35歳	経産	22週	42	+	+	Sjs	3度	胎児水腫(皮下浮腫、腹水、心嚢水)	VD	30週2日, 1,460g	なし	IUFD
3	35歳	経産	23週	64	+	+	SLE, SJS	3度	腹水	選択C/S	37週5日, 2,840g	なし	生存
4	30歳	経産	23週	48	+	-		3度	胎児水腫(腹水、心嚢水)	選択C/S	37週0日, 2,760g, ASD	1d	生存
5	29歳	初産	24週	72	+	+	SJS	3度	なし	緊急C/S(陣発)	35週1日, 1,634g	時期不明(1m以降)	生存
6	27歳	経産	29週	56	+	+		3度	なし	VD	36週5日, 2,300g	40d	生存
7	30歳	初産	25週	66	+	+		3度	なし	選択C/S	37週2日, 2,460g	9m	生存
8	27歳	初産	29週	66	+	-		2度	なし	緊急C/S	36週6日, 1,844g	3d	生存
9	28歳	初産	25週	58	+	+		3度	なし	選択C/S	37週3日, 1,536g	3m	生存
10	31歳	経産	30週	55	-	-		3度	胎児水腫(皮下浮腫、胸水、腹水)	緊急C/(NRFS)	30週3日, 1,624g	4d**	生存
11	29歳	経産	26週	52	-	-		3度	胎児水腫(胸水、腹水、心嚢水)	選択C/S	28週1日, 1,332g, VSD	4d**	生存
12	32歳	初産	28週	56	-	-		3度	心嚢水	選択C/S	37週0日, 2,816g, PS, VSD	11d	死亡(4m)
13	35歳	経産	26週	50	-	-		3度	心嚢水(軽度)	選択C/S	31週0日, 1,876g	0d	生存
14	19歳	初産	24週	75	-	-		2度	なし	VD	37週3日, 2,508g	15d	死亡(5m)

*前置胎盤, 出血にて緊急帝王切開施行, **体外式ペースメーカー FHR: 胎児心拍, AVB: 房室ブロック, PM: ペースメーカー, C/S: 帝王切開, VD: 経陰分娩, SJS: シェーグレン症候群, SLE: 全身性エリテマトーデス, NRFS: non reassuring fetal status, IUFD: 子宮内胎児死亡

表2 抗SS-A/Ro抗体陽性・陰性別患者背景

	抗SS-A/Ro抗体陽性 9例	抗SS-A/Ro抗体陰性 5例
年齢(mean, range)	29.6 ± 3.5	29.2 ± 6.1
初産・経産(n, %)		
初産	4 (44.4)	2 (40.0)
経産	5 (55.6)	3 (60.0)
診断週(median, range)	24 (22-29)	26 (24-30)
診断時胎児心拍(bpm) (median, range)	64 (42-78)	55 (52-75)
胎児房室ブロック(n, %) (胎内診断時)		
2度	2 (22.2)	1 (20.0)
3度	7 (77.8)	4 (80.0)
胎児水腫(腹水のみを含める)(n, %)	4 (44.4)	2 (40.0)
塩酸リトドリン持続点滴(n, %)	4 (44.4)	4 (80.0)
分娩週数(median, range)	36 (30-37)	31 (28-37)
早産(児適応)(n, %)	0 (0)	3 (60)
分娩方法(n, %)		
経膈分娩	1 (12.5)	1 (20.0)
帝王切開	7 (87.5)	4 (80.0)
出生時体重(g) (mean, range)	2,300 (1,460-2,840)	1,876 (1,332-2,816)
SFD (n, 出生児対 %)	3 (33.3)	0 (0)
ペースメーカー挿入(n, 出生児対 %)	7 (77.8)	5 (100)
子宮内胎児死亡(n, %)	1 (11.1)	0 (0)
新生児死亡(n, %)	0 (0)	0 (0)
乳児死亡(n, %)	0 (0)	2 (40)

図3 CAVB 14例の臨床経過



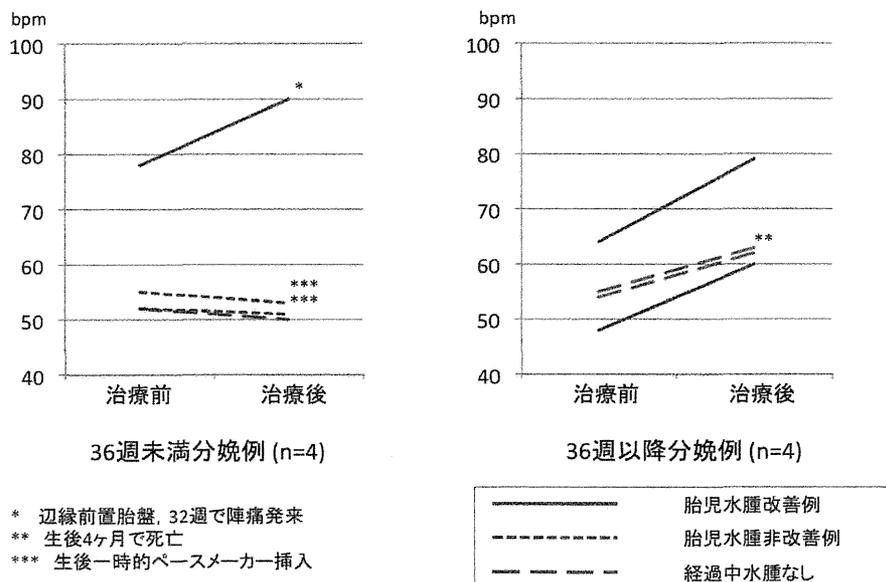
例は妊娠経過中に3度房室ブロックに移行し、1例は分娩後に3度房室ブロックと診断された。出生後の超音波検査にて1例に心室中隔欠損(VSD)、1例に肺動脈弁狭窄+VSD、1例に心房中隔欠損を認めた。

児の予後は14例中11例(78%)が生存しており、子宮内胎児死亡(IUFD)を1例、生後1年以内の乳児死亡を2例に認めた。生存11例中1例にのみ運動発達遅延を認めている(1歳時で「はいはい」できず)。ペースメーカ

ーは92.3%に導入された。1例のみ心拍数が保たれていないためペースメーカーを導入しなかった。在胎30週1,624g(AFD)、在胎28週1,332g(AFD)で出生した2例は生後1週間以内に一時的体外ペースメーカーを導入後、体重が増加した生後3カ月に体内式ペースメーカーを導入した。

CAVB14例を抗SS-A/Ro抗体の有無で2群に分け、背景・経過を比較した(表2, 図3)症例数が少ないためい

図4 塩酸リトドリン持続点滴効果の検討



いずれも有意差は認められなかったが、抗体陰性例で診断週数が遅く、初診時の胎児心拍が低い傾向があった。児適応での早産は抗体陰性例でのみ認められた。児のSFDを抗体陽性例（全例ベタメタゾン投与例）で3例に認めた。IUFDの1症例は抗体陽性例であり、初診時の胎児心拍が42bpmと低く胎児水腫の状態であり、塩酸リトドリン投与を行うも胎児心拍数上昇を認めなかった症例であった。乳児死亡はいずれも抗体陰性例で発生しベタメタゾンが投与されおらず、1例は塩酸リトドリン投与により児心拍数上昇を認め37週で正常産となったが、拡張型心筋症(dilatative cardiomyopathy: DCM)を発症し生後4カ月で死亡となった。他の1例は胎児心拍数55bpm以上(75bpm)で胎児水腫を認めなかったため胎児治療を必要とせず37週で正常産となったが、自宅で生後5カ月に突然死した(ペースメーカーは正常に作動しており詳細不明)。

塩酸リトドリン持続点滴を8例に施行し5例(62.5%)で投与直後に胎児心拍の上昇を認めた(図3)。妊娠36週未満で分娩になった4例と妊娠36週以降で分娩となった4例を比較したところ、妊娠36週未満で分娩となった症例では前置胎盤の出血から早産になった症例を除いた3例はすべて胎児心拍数が上昇しなかったのに対し、妊娠36週以降で分娩となった症例では全例に心拍数の上昇を認めた(図4)。胎児水腫を認めた5例(IUFD症例を除く)のうち胎児心拍上昇を認めた3例は胎児水腫が改善した。胎児水腫が改善した3例はいずれも抗体陽性例でありベタメタゾンの投与を行っていたのに対し、改善しなかった2例は抗体陰性例でベタメタゾンの投与を行っていなかった。

胎内治療の副作用として、ベタメタゾンを投与した

9例のうち3例(33.3%)で胎児発育不全を認めたが、いずれの児にも現在の時点で精神運動発達の遅延を認めていない(表2)。またベタメタゾンを投与した1例に妊娠中に妊娠糖尿病を発症しインスリンの投与を必要としたが、血糖コントロールは良好でありベタメタゾンの投与を完遂できた。塩酸リトドリンを投与した全ての症例で動悸を認めたが投与中に改善を認めたが、塩酸リトドリンによる重大な副作用は認めなかった。

考察

CAVB14例に対する胎内治療の結果、塩酸リトドリンの持続点滴による一定の胎児心拍数の上昇効果とそれによるあるいはベタメタゾン投与による胎児水腫の改善、妊娠週数の延長を認めた。ベタメタゾン投与、塩酸リトドリン投与による重篤な副作用は認められず、CAVBに対する胎内治療は一定の効果が得られたものと考えられる。

今回の孤発型CAVB14例の検討では生存率78%と、諸家の80%台から90%台との報告とほぼ同等であった^{1) 5) 7) 11) 13) 14)}。予後規定因子として胎児心拍が55bpm未満のもの、胎児水腫を伴うものは予後が悪いという報告が多い^{1) 5) ~7) 11)}。一方で前野らは日本での多施設共同研究の48例のCAVBの検討の中で、31例の孤発型CAVBの生存率は87%で、55bpm未満の胎児心拍数であっても必ずしも胎児水腫の臨界点ではなく予後不良ではなかったと報告している¹³⁾。今回の検討でも、胎児心拍42bpmで胎児水腫を認めIUFDとなった1例を除き、胎児心拍55bpm未満、あるいは胎児水腫を認めた症例は必ずしも予後不良ではなかった。抗SS-A/Ro抗体の有無による今までの報告では、抗体陰性例は予後良好であるとされている^{3) ~5) 10)}が、今回の検討では必

ずしも抗体陰性例は予後良好とはいえなかった(表2)。

孤発型のCAVBは抗SS-A/Ro抗体や抗SS-B/La抗体が妊娠16週以降胎盤を通過して胎児の房室結節に作用することで発症すると考えられている。同時に胎児心筋にも作用し、生後DCMや心内膜線維弾性症(endocardial fibroelastosis: EFE)を引き起こし、予後を悪化させる¹⁵⁾。これらのCAVBに対して母体へのステロイドの投与による胎児治療が試みられている^{9)~11)}。母体へのステロイドの投与、特に胎盤通過性の高いデキサメタゾンやベタメタゾンには胎児心筋保護効果が期待されており、Jaeggiらの研究においてステロイド投与群はステロイド非投与群に比べて有意に予後が良好であったと報告している¹⁰⁾。今回の乳児死亡の2例(1例はDCM, 1例は原因不明で死亡)はいずれも抗SS-A/Ro抗体陰性であり治療プロトコルに則りベタメタゾンを投与しておらず、ベタメタゾンによる心筋保護効果の可能性を示唆した。ステロイド投与には胎児水腫の改善効果も指摘されている⁹⁾。胎児水腫を認めた5例中3例はいずれも抗体陽性例でベタメタゾンの投与が行われていたのに対し、非改善例は抗体陰性例でベタメタゾンの投与が行われておらず、この点からもベタメタゾンの胎内治療の有用性が示唆された。

妊娠中のステロイド使用においてその副作用が問題となるため、その使用の是非については慎重を要する。ステロイドの副作用として羊水量減少、胎児発育不全や母体の耐糖能障害などが知られており、今回の検討でステロイドとの因果関係は定かではないがステロイドを投与した3分の1の症例で胎児発育不全を、1例で耐糖能異常を認めた。しかし、いずれも重大な結果には至らなかった。

β 刺激薬の投与は胎児心拍数の上昇および心機能改善を期待し投与される。しかし、諸家の報告では投与方法、投与薬もさまざまで一定した見解は得られていない^{10) 11) 13) 16) 17)}。塩酸リトドリンは胎盤通過性が高く胎児に移行しやすい薬物¹⁸⁾であると同時に、切迫早産管理に頻用される薬物であるため、副作用等の管理も含め産科医が使い易い薬剤である。今回、我々は胎児心拍数55bpm未満あるいは胎児心拍数55bpm以上でも胎児水腫を呈している症例にはリトドリンの持続点滴を行った。その結果、投与直後に胎児心拍数が上昇した症例では正期産近くでの分娩が可能であったが、胎児心拍数が増加しなかった症例では36週未満の分娩となった。リトドリンの持続点滴によって胎児心拍数が上昇した症例では胎児水腫の改善を5例中3例で認めたが、いずれもベタメタゾン投与例であり、どちらの効果によるものか双方の効果によるものかははっきりしなかった。 β 刺激薬の投与は効果が認められない症例も存在するが、効果を認めた症例では妊娠延長効果・胎児水腫改善効果を認めるため、胎児心拍数55bpm未

満あるいは胎児心拍数55bpm以上でも胎児水腫を呈している症例では投与を考慮すべきである。

文 献

- Schmidt, KG, Ulmer, HE, Silverman, NH, et al., Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (6): 1360-6
- Jaeggi, ET, Hornberger, LK, Smallhorn, JF, et al., Prenatal diagnosis of complete atrioventricular block associated with structural heart disease: combined experience of two tertiary care centers and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26 (1): 16-21
- Breur, JM, Oudijk, MA, Stoutenbeek, P, et al., Transient non-autoimmune fetal heart block. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20 (2): 81-5
- Brucato, A, Grava, C, Bortolati, M, et al., Congenital heart block not associated with anti-Ro/La antibodies: comparison with anti-Ro/La-positive cases. *J Rheumatol* 2009; 36 (8): 1744-8
- Lopes, LM, Tavares, GM, Damiano, AP, et al., Perinatal outcome of fetal atrioventricular block: one-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008; 118 (12): 1268-75
- Groves, AM, Allan, LD, and Rosenthal, E, Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart* 1996; 75 (2): 190-4
- Breur, JM, Kapusta, L, Stoutenbeek, P, et al., Isolated congenital atrioventricular block diagnosed in utero: natural history and outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2008; 21 (7): 469-76
- Hayashi, T, Kaneko, M, Kim, KS, et al., Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol* 2009; 30 (1): 35-40
- Saleeb, S, Copel, J, Friedman, D, et al., Comparison of treatment with fluorinated glucocorticoids to the natural history of autoantibody-associated congenital heart block: retrospective review of the research registry for neonatal lupus. *Arthritis Rheum* 1999; 42 (11): 2335-45
- Jaeggi, ET, Fouron, JC, Silverman, ED, et al., Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004; 110 (12): 1542-8
- Fesslova, V, Vignati, G, Brucato, A, et al., The impact of treatment of the fetus by maternal therapy on the fetal and postnatal outcomes for fetuses diagnosed with isolated complete atrioventricular block. *Cardiol Young* 2009; 19 (3): 282-90
- Wang, ML, Dorer, DJ, Fleming, MP, et al., Clinical outcomes of near-term infants. *Pediatrics* 2004; 114 (2): 372-6
- Maeno, Y, Himeno, W, Saito, A, et al., Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population: a multicentre experience. *Heart* 2005; 91 (8): 1075-9
- Julkunen, H, Kaaja, R, Wallgren, E, et al., Isolated

- congenital heart block : fetal and infant outcome and familial incidence of heart block. *Obstet Gynecol* 1993 ; 82 (1) : 1-6
- 15) Kurosaki, K, Miyazaki, A, Watanabe, K, et al., Long-term outcome of isolated congenital complete atrioventricular block pacing since neonatal period : experience at a single Japanese institution. *Circ J* 2008 ; 72 (1) : 81-7
- 16) Matsushita, H, Higashino, M, Sekizuka, N, et al., Successful prenatal treatment of congenital heart block with ritodrine administered transplacentally. *Arch Gynecol Obstet* 2002 ; 267 (1) : 51-3
- 17) Robinson, BV, Etedgui, JA, and Sherman, FS, Use of terbutaline in the treatment of complete heart block in the fetus. *Cardiol Young* 2001 ; 11 (6) : 683-6
- 18) Gross, TL, Kuhnert, BR, Kuhnert, PM, et al., Maternal and fetal plasma concentrations of ritodrine. *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 (6) : 793-7

The efficacy of fetal treatment for isolated congenital atrioventricular block (CAVB) with betamethasone and ritodrine.

Hiroaki Aoki, Satoshi Hayashi, Masahide Kaneko, Yushi Itoh, Atsuko Murashima, Haruhiko Sago

Department of maternal-fetal and neonatal medicine, National center for child health and development, Tokyo, Japan

Introduction

The fetal congenital atrioventricular block (CAVB) without congenital heart disease. We evaluate the efficacy of fetal therapy for CAVB with administration of beta-mimetic agent and steroids.

Material and Method

Fourteen isolated fetal CAVB were diagnosed and treated prenatally at our hospital. Betamethasone was administered by oral for pregnant women who have anti-SSA/Ro antibody. Ritodrine via vein was administered into pregnant women whose fetus was diagnosed bradycardia, which was under 55bpm, or fetal hydrops.

Results

At the first referral to our hospital, the average gestational age at diagnosis was 25.8 weeks, and the average fetal heart rate was 59.8bpm. We diagnosed with fetal hydrops in six fetuses. Nine pregnant women who had anti SSA/Ro antibody were administered betamethasone. Of the nine fetuses, four were administered with ritodrine. Fetal heart rates were elevated in three cases, however one fetus culminates in Intrauterine fetal demise whose heart rate was not elevated. Similarly, four patients without the presence of anti SSA/Ro antibody were administered ritodrine, and fetal heart rates were elevated in one of them. Of the 13 surviving patients with complete heart block diagnosed in utero, 12 underwent pacemaker, however two fetuses died in infancy, whose mothers did not have anti-SSA/Ro antibodies.

Conclusion

Administration of ritodrine may have a beneficial effect on isolated fetal CAVB.

胎児治療 Up-to-date

国立成育医療研究センター周産期センター

左合 治彦

Key words

fetal therapy
twin-twin transfusion syndrome
laser surgery
Thoraco-amniotic shunting

はじめに

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、胎児疾患を胎児期に治療できれば理想的である。しかし、胎児治療においては治療対象となる胎児のみならず、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。そのため出生後の治療では生存が望めないものや極めて重大な障害を残す胎児疾患が、現段階では胎児治療の対象となっている。臨床的に有用と考えられている治療法から、適応やその効果について明らかでない治療法まで種々の胎児治療法が試みられている¹⁾。本講演では、胎児治療の現状について解説するとともに、日本における胎児治療の今後の展望について述べる。

当センターにおける胎児治療

当センターでは2002年3月より2011年6月までに385例の胎児治療を行った。その内訳は双胎間輸血症候群(以下TTTS)に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(以下FLP) 258例が最も多く、次いで胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術29例、無心体双胎に対するラジオ波凝固術21例、胎児輸血10例、先天性肺のう胞性線腫様奇形(以下CCAM)に対するシャント術8例、胎児房室ブロックに対する母体ステロイド投与8例、巨大卵巣嚢腫に対する嚢腫吸引術7例、胎児頻脈性不整脈に対する母体不整脈剤投与6例であった。その他、直視下手術としてCCAMに対する直視下肺腫瘍切除術1例、胎児鏡下手術として下部尿路閉鎖症に対する胎児鏡下前部尿道閉塞解除術1例、超音波下手術として仙尾部奇形腫に対するラジオ波腫瘍凝固術1例を施行した。

現在、臨床的に有用と考えられている胎児治療法を表1に示す²⁾。当センターで施行した胎児治療例のほとんどが臨床的に有用と考えられている胎児治療法で

ある。以下、代表的な治療法について概説する。

双胎間輸血症候群(TTTS)

TTTSは、一絨毛膜双胎(MD双胎)で胎盤吻合血管を介して双胎間に慢性的な血流不均衡がおこり、児の發育不全、心不全、脳神経障害、早産、子宮内死亡などを呈する疾患である。羊水過少と羊水過多を同時に認め、妊娠中期に発症した場合の予後は極めて不良である。FLPは、胎児鏡を子宮内へ挿入して血流不均衡の原因となる胎盤吻合血管をレーザー凝固して血流を遮断する治療法である¹⁾。2004年Eurofoetusによる26週未満のTTTSに対するランダム化比較対照試験で、羊水吸引術に比べFLPがより有効な治療法であることが証明され³⁾、TTTSに対する第一選択治療法となっている。本邦でも2002年に導入され、欧米に劣らぬ良好な成績を得ている⁴⁾。本邦で2002年7月から2006年12月までにFLPを施行した181例(362児)の手術施行妊娠週数の平均は21週で、術後の分娩週数の中間値は33週であった。治療成績は、生後6カ月の少なくとも1児生存割合は90%で、生後6カ月で神経後遺症を認めた児は5%であった⁵⁾。本邦のFLP施行例は、2010年末までに600例を越えた。

胎児胸水

胎児胸水が大量に貯留すると、うっ血性心不全から

表1 臨床的に有用な胎児治療法

胎児疾患	胎児治療法
双胎間輸血症候群(TTTS)	胎児鏡下レーザー凝固術(FLP)
胎児胸水	胸腔・羊水腔シャント術
無心体双胎	ラジオ波凝固術(RFA)
胎児頻脈性不整脈	母体抗不整脈薬
胎児貧血	胎児輸血

胎児水腫に至り、また肺を圧迫して肺低形成をきたすため予後は不良である。胸水の除去が必要で、超音波ガイド下で穿刺除去術が行われるが、すぐ再貯留するものには胸腔・羊水腔シャント術が行なわれる¹⁾。胸水の原因は種々であるが、治療効果が期待できるのは、原発性胎児胸水(乳糜胸水)と肺分画症による続発性胎児胸水である。胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術は以前から行われ、臨床的に有用であるといわれているが、症例集積研究のみで臨床比較試験など精度の高いエビデンスはない。また日本では欧米と異なり、シャントチューブとしてダブルバスケットカテーテル(八光)を用いている。我々は平成20年4月より22年3月までに「重症胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術に関する研究」として臨床試験を実施した⁶⁾。多施設共同単群介入試験で、5施設において24例に施行した。その結果、生存率は79% (19/24)で、胎児水腫例71% (12/17)で、胎児水腫を認めない例では100% (7/7)と良好であった。

無心体双胎

無心体双胎とは、1児は正常だが、もう1児は心臓や頭部が欠損しているため無心体といわれる。胎盤血管の動脈・動脈吻合を介して無心体に血流を供給するため、正常児には心負荷がかかり、羊水過多、心不全、胎児水腫をひきおこし、流早産率も高く死亡率は55%におよぶ予後不良な疾患である。

正常児に心負荷所見がみられる場合は、胎児治療を考慮する。治療法としては無心体への血流を遮断することで、超音波ガイド下ラジオ波凝固術を用いている。超音波ガイド下に無心体児にプローブを刺入し、ラジオ波で無心体児を温熱凝固して無心体への血流を遮断するものである¹⁾。我々の治療成績は生存率90% (18/20)で、他の報告も児の生存率は80-90%と良好であるが、症例数はまだ少ない。

日本の胎児治療の今後の展開

日本における胎児治療の主なものは、TTTSに対するFLPと胎児胸水に対する胸腔-羊水腔シャント術である。これらは臨床的に有用と考えられている治療法である。今後の展開としては、1. 現行治療法のエビデンスの確立：胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与 2. 治療法の適応拡大：双胎間羊水不均衡(Twin Amniotic Fluid Discordant : TAFD), selective IUGR (sIUGR)へのFLPとTTTSに対するFLP適応妊娠週数の延長(26週未満から28週未満へ) 3. 日本で未だ施行されていない新しい治療法の試み：先天性横隔膜ヘルニア(CDH)に対する胎児鏡下バルーン気管閉塞術、重症大動脈弁狭窄に対するバルーン弁拡張術、脊髄髄膜瘤に対する胎児鏡下修復術である。以下に概説する。

胎児頻脈性不整脈

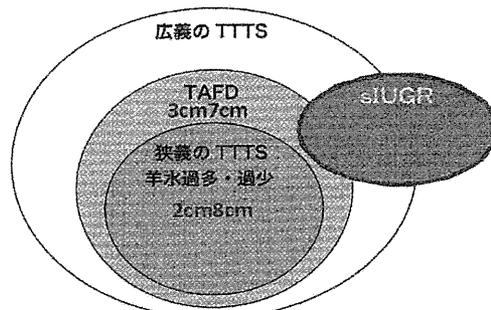
胎児頻脈性不整脈は、頻脈が持続すると心不全から胎児水腫となり子宮内胎児死亡にいたる疾患で、多くは上室性頻拍症である。抗不整脈薬を母体に投与して、経胎盤的に胎児に投与する胎児治療が行われている¹⁾。ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドなどを用いた胎児治療の有効例は多数報告されており、臨床的に有用であるという専門家のコンセンサスはあるが、使用薬剤、使用量、使用方法など一定したプロトコルはなく、質の高いエビデンスには欠けている。

そこで平成22年10月より本邦10施設において「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与」という臨床試験を高度医療で開始した⁶⁾。これは統一したプロトコルで治療を行い、治療の有効性を評価する臨床試験で、5年間で50例の登録を予定している。これは胎児に対する薬物治療の世界でも初めて臨床試験であり、この治療法のエビデンスの確立が期待される。

FLPの適応拡大

TTTSの病態への理解がすすみ、現在用いられている羊水過多・過少の診断基準は満たさないが病態的にTTTSと考えられる例があり、TTTS関連疾患として広義のTTTSに属する疾患としてとらえる考え方を提唱している(図1：広義のTTTSとはMD双胎において胎盤吻合血管により起こる血流不均衡を原因とする症候群で、FLPの適応となる一児の羊水過多ともう一児の羊水過少を同時に満たすものを狭義のTTTSとする)⁶⁾。羊水量の不均衡を認めるが羊水過多・過少(8cm以上2cm以下)を満たさないものをTAFDと定義した。一児の最大羊水深度7cm以上、一児は最大羊水深度3cm以下で、羊水過多・過少(8cm以上かつ2cm以下)を満たさないものである。その中で児の血流異常(主に

図1 TTTSならびに関連疾患の概念図
 広義のTTTS：胎盤吻合血管により起こる血流不均衡を原因とする症候群
 TAFD (Twin Amniotic Fluid Discordance)：羊水量の不均衡を認めるが羊水過多・過少(2cm8cm)を満たさない
 狭義のTTTS：羊水過多・過少(2cm8cm)、TOPS (twin oligo polyhydramnios)
 sIUGR (selective IUGR)：1児がFGR (-1.5SD以下)



臍帯動脈の拡張期途絶逆流)を認める例は周産期予後が不良である。そこで血流異常を認めるTAFDに対する治療としてFLPを施行して予後の改善を図る試みを行っている。臨床試験として11例の早期安全性試験を実施した。またsIUGRで著明な羊水過少(1cm以下)と血流異常(臍帯動脈の拡張期途絶逆流)を認める例は予後が不良であり、FLPを施行する試みを計画している。今後、TTTS関連疾患に対してFLPが有効であるかどうかを臨床試験により明らかにしていく予定である。

新しい胎児治療法(日本で未施行)

CDHは、肺低形成が高度なものは予後が極めて不良なため、バルーンを用いた胎児鏡下気管閉塞術(FETO)が試みられている。米国におけるFETOの臨床試験では有用性を示すことはできなかったが、適応基準に問題があると考えられた。欧州では適応基準の見直しと低侵襲な手術方法を用いて200例以上のFETOを施行して、期待できる結果を得た⁷⁾。現在TOTAL trialというランダム化比較臨床試験が進行中である。我々は日本における胎児左CDH109例の多施設共同調査を行い、生後治療成績と予後に関連する因子を明らかにした。肝臓脱出型(Liver up)で胃泡の半分以上が右胸腔内に脱出(Grade3)している左CDHの予後が極めて不良で⁸⁾、胎児治療の適応と考えられ、我々は日本におけるFETOの実施(早期安全性試験)を計画中である。

重症大動脈弁狭窄(Critical AS)による左心低形成に対して、超音波ガイド下胎児大動脈弁バルーン拡張術が試みられている¹⁾。2004年にTworetzkyらが臨床的成功例を報告し、その後症例数も増加し⁹⁾、バルーン拡張術後に左室の発育を認め生後両心室循環が可能な例が得られたが、臨床的に有用といえるエビデンスとはいえない。日本での施行例はまだないが、今後は日本においても取り組んでいく必要性はあると思われる。

脊髄髄膜瘤に対しては、直視下の胎児髄膜瘤修復術が試みられている。露出した脊髄が羊水に長期間さらされることにより神経障害が進行するという仮説の下

に、子宮内で髄膜瘤を修復し神経障害を予防するものである。米国においてMOMSというランダム化比較臨床試験が実施され¹⁰⁾、VPシャント率と小脳ヘルニアの減少や運動機能の改善を認めた。すでにヨーロッパでの取り組みがはじまり、日本での実施も期待されるが、早産や母体肺水腫、胎盤早期剥離などのリスクがあり、慎重な実施が望まれる。

文 献

- 1) 左合治彦：胎児採血・胎児治療。日本産科婦人科学会研修コーナー、日産婦誌 2008；60：N458-468
- 2) 左合治彦：胎児治療の適応と限界。日本周産期・新生児誌 2008；44：916-919
- 3) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al : Endoscopic laser surgery versus serial amniorreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N Engl J Med 2004；351：136-144
- 4) 左合治彦, 林聡, 加藤有美ほか：双胎間輸血症候群に対するレーザー手術の治療効果。日本周産期・新生児誌 2009；45：1226-1228
- 5) Sago H, Hayashi S, Saito M, et al. The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. Prenat Diagn 2010；30：1185-1191
- 6) 左合治彦：平成19-21年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)総括研究報告書「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究」, 2010
- 7) Jani JC, Nicolaidis KH, Gratacos E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. Ultrasound Obstet Gynecol 2009；34：304-310
- 8) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, et al. Reevaluation of Stomach Position as a Simple Prognostic Factor in Fetal Left Congenital Diaphragmatic Hernia : A Multicenter Survey in Japan. Ultrasound Obstet Gynecol 2011；37：277-282
- 9) McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE et al : Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. Circulation 2009；120：1482-1490
- 10) Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. N Engl J Med 2011；364：993-1004

7 胎児不整脈

胎児期にも不整脈は頻繁に認められるが、多くは心房あるいは心室期外収縮である(妊娠末期では1.7%の胎児に認められる)。胎児頻脈や徐脈など、問題となる不整脈の頻度はきわめて低いが、放置すれば胎児水腫から胎内死亡へ進行することもある。胎内治療が有効な症例も多く、小児循環器医としては、できるだけ正確に診断し最善の治療を選択していかねばならない。

胎児期にはおもに超音波検査にて診断し、周産期管理を進めることが多い。近年では、心磁図による胎児不整脈診断の有用性が注目されているが、施行可能な施設に限られる。超音波検査での不整脈診断は、情報量は限られるが、心房や心室の収縮を直接観察するため、心電図で判断しにくい小さなP波も心房の収縮として明瞭に判断できる場合がある。また心機能や、カラードプラで弁逆流などの血流情報も同時に判断でき有用である。

A 超音波検査による胎児不整脈の診断方法

胎児心エコーによる不整脈の診断では、心房の収縮と心室の収縮を観察し、それを心電図のそれぞれP波とQRS波に相当させて診断を進める。この心房と心室の収縮は、Mモード法では動き自体を、ドプラでは収縮による血流を記録する^{2,3)}。

1. Mモード

胎児心臓の四腔断面像にて心房と心室の両方を通る位置にカーソルを設定し、収縮を同時記録する(図1)。四腔断面像よりも少し頭側の大動脈弁が見える断面で、大動脈弁の開閉と心房の収縮を同時に記録し、大動脈弁の開放時を心室の収縮と判断する方法もある。

2. ドプラ

上大静脈と上行大動脈が並走する断面にて、両血管に跨る位置で同時血流波形を描出する(図2)。上大静脈血流波形の小さな逆流の開始時が心房収縮開始(A)でいわゆる心電図でのP波、上行大動脈血流の開始時が心室収縮開始(V)でいわゆる心電図でのQRS波として判断する。そのほか、胎児横断面から、肺動脈と肺静脈や、大動脈弓部と無名静脈で同時血流波形

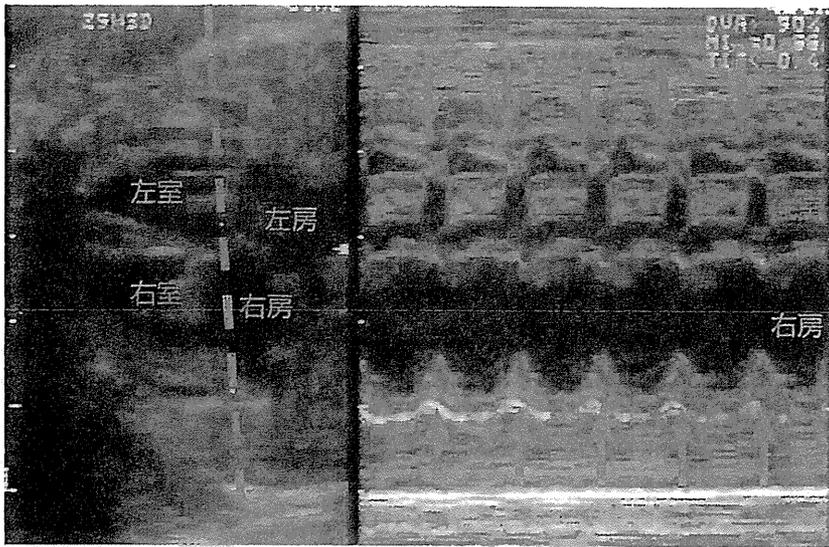


図1 Mモードによる胎児不整脈の診断(short VA 上室頻拍)

四腔断面像にて心房と心室の両方を通る位置にカーソルを設定し、双方の収縮を同時記録する。このときに心室中隔が画面上に水平に近い四腔断面を描出し、できるだけ心房と心室のそれぞれの房室弁付着部に近い部にカーソルを設定すると収縮の状態が観察しやすい。下段の右房の収縮と上段の左室の収縮(↓↑)が1:1で伝導している。

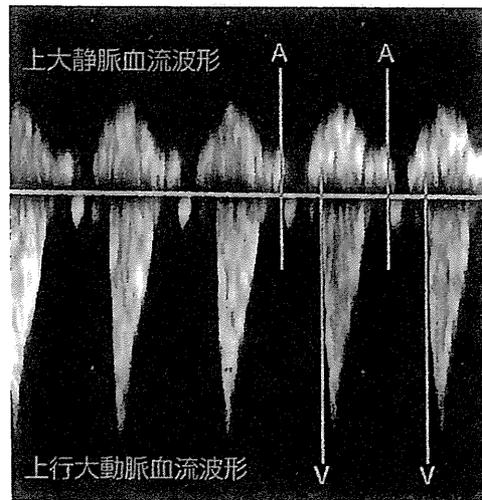
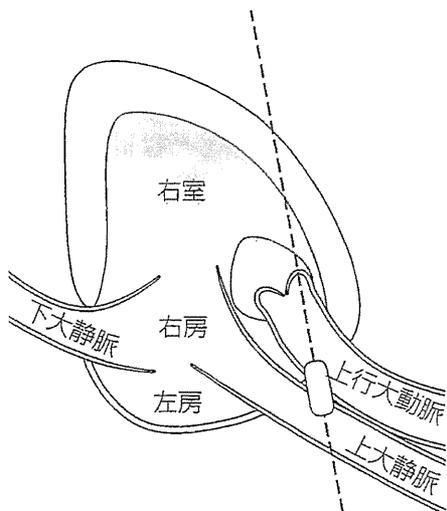


図2 上大静脈・上行大動脈同時血流波形

胎児の左前方あるいは右背側から胸郭の縦断面を描出し、上大静脈と上行大動脈が並行して走行する断面にて両血管にまたがる位置にサンプリングボリュームを設定して、両血管の血流波形を同時に記録する。上大静脈血流波形でわずかな逆流が始まるところが心房収縮開始(A)でいわゆる心電図でのP波。上行大動脈血流が始まるところが心室収縮開始(V)でいわゆる心電図でのQRS波と代用して判断する。

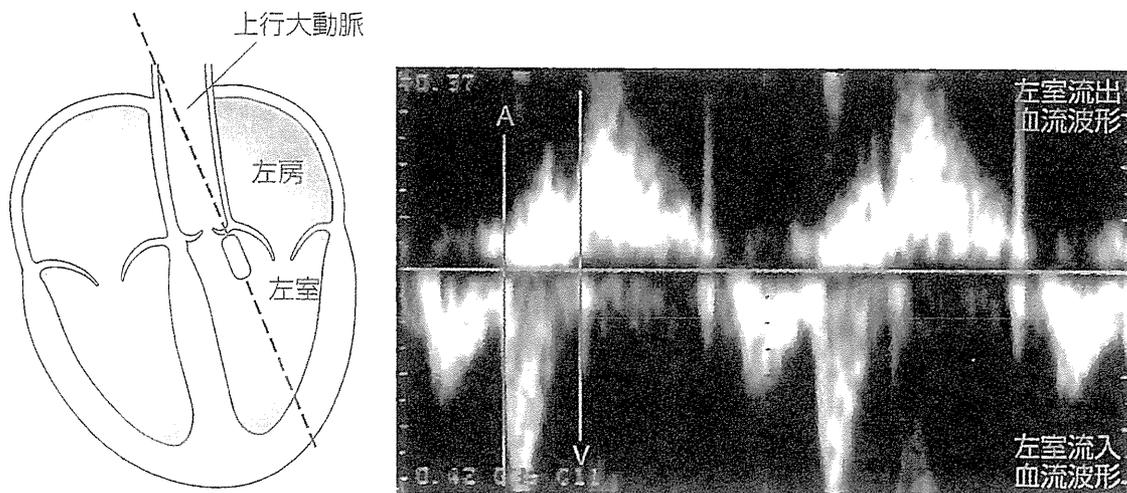


図3 左室流出路付近での左心室の流入(僧帽弁)血流波形と流出(大動脈弁)血流波形の同時記録

流入波形の後半 A 波の開始が心房収縮の開始(A)，流出波形の開始が心室収縮の開始(V)として判断できる。AV 伝導時間測定に有用である。

が得られ、やや不明瞭だが同様に判断できるため、不慣れな検者はこちらの方が容易である。

AV 伝導時間測定のみであれば、左室流出路付近で左心室の流入(僧帽弁)血流波形と流出(大動脈弁)血流波形の同時記録で、流入波形の後半 A 波の開始が心房収縮の開始、流出波形の開始が心室収縮の開始として計測できる(図3)。

そのほか、組織ドプラでも心房と心室の収縮時相の差異を観察できるため、より詳細な不整脈診断も可能である。

B 胎児頻脈性不整脈

胎児頻脈性不整脈は、胎内で心不全が進行して胎児水腫となり胎内死亡する症例もあるため、正確な胎内診断と胎内治療を含めた、適確な周産期管理が重要となる。

1. 胎児頻脈性不整脈の診断

心室拍数が200/分以上、あるいは180/分以上で発作的な上昇や心拍変動の消失などの頻脈性不整脈の特徴にて診断される。胎児の頻脈性不整脈は、上室頻拍と心房粗動の2つが大部分を占める¹⁻⁴⁾。

1) 上室頻拍

心房と心室の収縮が1:1伝導しているものを上室頻拍と分類する(図1)。胎児の頻脈性

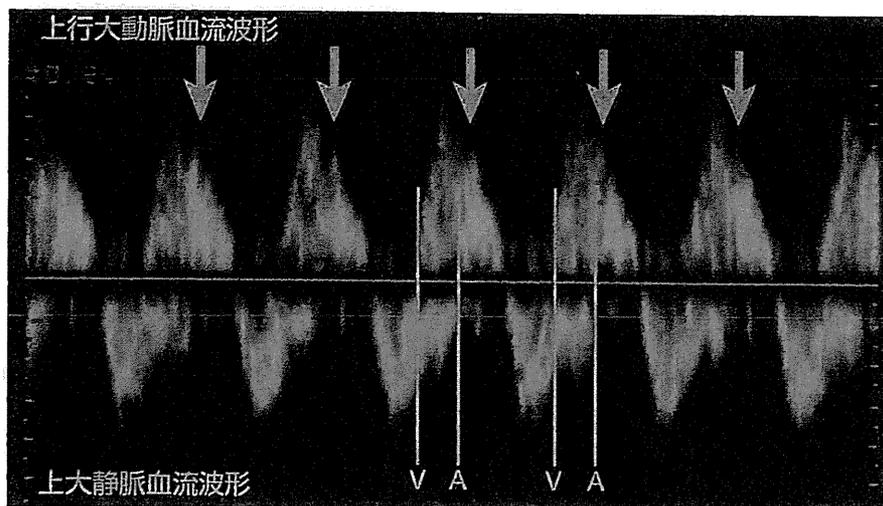


図4 short VA 上室頻拍の上大静脈・上行大動脈同時血流波形

上向きの大動脈の血流開始(V)から、上向きの上大静脈の逆行性血流(A)の時間が短い short VA 時間を呈している。この図のように、short VA 上室頻拍では、上大静脈の逆行性血流が大動脈の順行性血流の後半に隠れ判断しにくい。わずかなノッチ(↓)や輝度の変化、さらに下向きの上大静脈の順行性血流の途絶を参考に A 波の位置を同定する。なお short VA では、心房収縮時には心室はまだ収縮しており房室弁が閉鎖しているため、心房収縮による上大静脈への逆流波は図のように増高して認められる。

不整脈の過半数を占める。大部分が WPW (Wolff-Parkinson-White) 症候群に伴う房室回帰頻拍 (atrioventricular reciprocating tachycardia : AVRT) であり、房室結節リエントリー頻拍や異所性心房頻拍などは胎児期には少ない。

① short VA 上室頻拍

心電図にて short RP を呈する AVRT は、胎児心エコーでも心房収縮 (A) と心室収縮 (V) の時相を見ると short VA となる (図 4)。

② long VA 上室頻拍

胎児期には頻度が低い (図 5)。

2) 心房粗動

心房と心室の伝導が 2 : 1 (あるいは 3 ~ 4 : 1) となる (図 6)。1 : 1 伝導による急変の可能性の報告はあるが、頻度はきわめて低いと考えられる。

3) 心室頻拍

房室解離により心室拍数のみ上昇する (図 7)。胎児期には接合部頻拍との鑑別は困難である。また、逆伝導により心房心室が 1 : 1 で収縮すると、上室頻拍との鑑別も困難となる。torsade de pointes 様の心室収縮の著明な不整があれば、QT 延長症候群をはじめとする基礎疾

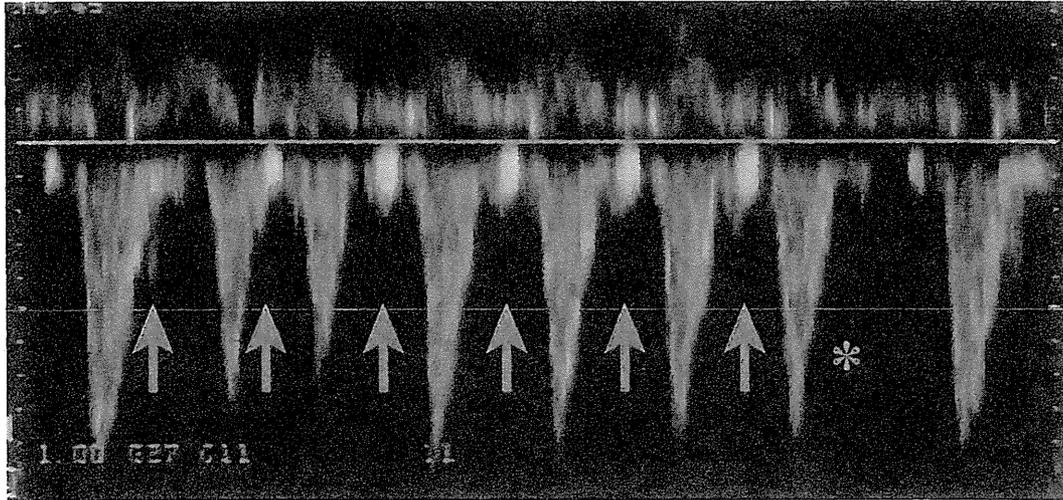


図5 long VA 上室頻拍の上大静脈・上行大動脈同時血流波形

↑部に下向き小さな上大静脈逆流波形があり、上行大動脈血流開始から次の上大静脈の逆流開始までの時間が長いlong VA と診断できる。*印の部で次の上大動脈の血流がなく、頻拍が停止している。

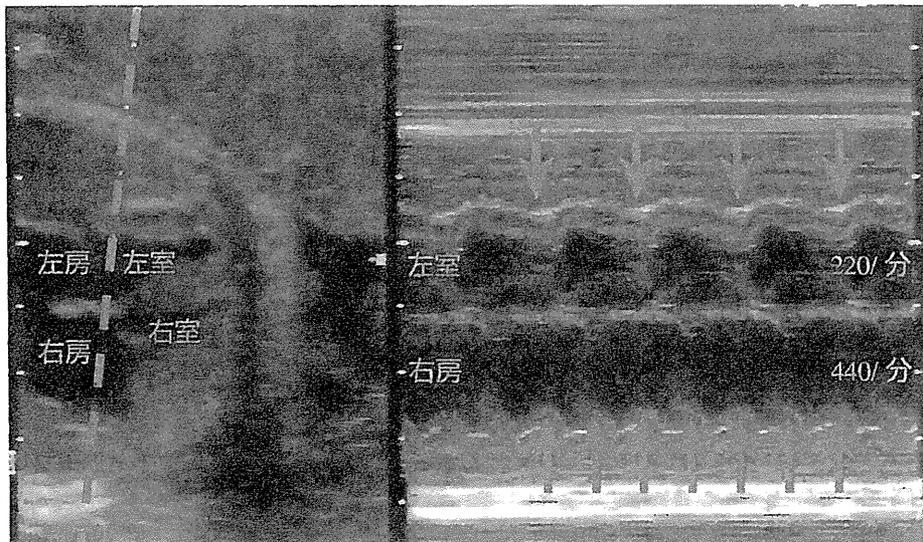


図6 心房粗動のMモード所見

下段の心房収縮が2回に対して、上段の心室収縮が1回認められ、2:1房室伝導の心房粗動と診断される。

患の合併を念頭におく。

4) 多源性心房頻拍

著明な心房収縮および心室収縮の不整を伴う頻拍を認める。著しい循環不全を呈することがあり、嚴重な管理が必要となる。

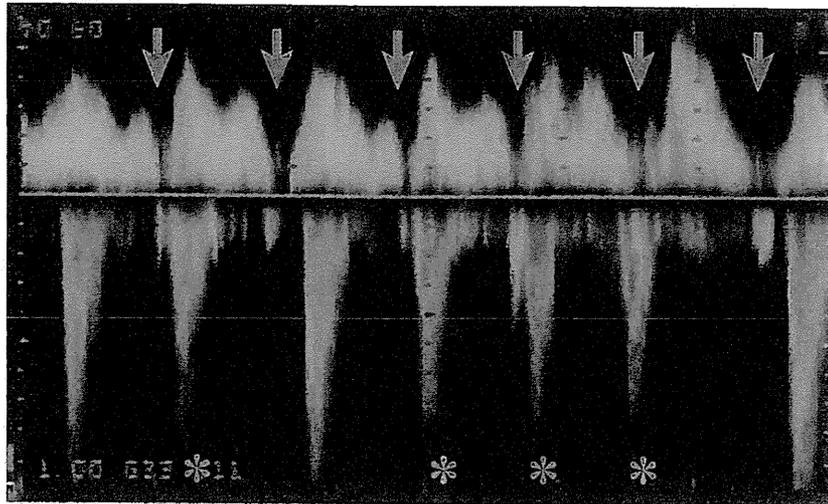


図7 心室頻拍の上大静脈・上行大動脈同時血流波形

上向きの上大静脈血流が途切れ小さな逆流となる心房収縮(↓)は一定の間隔で認められるが、心室収縮である下向きの上行大動脈血流が心房収縮に関係なく頻拍(*)となっており、房室解離を伴う心室頻拍あるいは接合部頻拍と判定できる。

2. 胎児頻脈性不整脈の周産期管理：胎内治療か娩出後治療かの選択

胎内治療が有効な症例も多く、胎内で洞調律となれば循環状態が改善して胎児水腫も消失し、妊娠も満期まで継続が可能となる。また分娩中の胎児心拍モニターも判定できるため、経膈分娩が可能となる。早期娩出による、循環不全早産児管理に伴う神経学的予後悪化を回避できる。

その一方で、娩出すれば詳細な心電図診断や、心電図モニター下での直接治療を行うことができるため、早期娩出もきわめて有効な治療手段である。胎内治療に伴う母体への催不整脈作用のリスクも回避できる。

頻拍の持続時間や心拍数、胎児水腫の有無や在胎週数などを考慮し、家族にこの2つの治療方法の利点、欠点をよく説明しながら選択していく。

3. 胎内治療に使用される抗不整脈薬

1) 第1選択薬(表)

short VA 上室頻拍や心房粗動ではジゴキシンが第1選択薬である¹⁻⁴⁾。母体経口投与による経胎盤投与が一般的であり、投与2~3日で胎児血中濃度は母体の80%程度となる。経口的か経静脈的に急速飽和を行うこともある。母体血中濃度をモニターし、中毒症状に注意しながら有効濃度上限(2 ng/mL)に近づける。胎児水腫時は、胎盤移行性が低下して有効率が

表 胎児頻脈に使用される抗不整脈薬と投与量

薬品名	投与量		有効血中濃度	その他
	飽和量	維持量		
ジゴキシン	1.0 mg 2x po (初日) または 0.5 mg iv 8 時間後 0.25 mg iv x2 (8 時間ごと)	0.5~0.75 mg 2x po または 0.25 mg x2~3 iv	2.0 ng/mL	
フレカイニド		200~400 mg 2~3x po	300~800 ng/mL	母体の QT 時間延長に注意 胎児死亡を示唆する報告あり
ソタロール		160~320 mg 2x po		母体の QT 時間延長に注意 胎児死亡を示唆する報告あり
アミオダロン	800~2,400 mg 2x po 2~5 日	400~800 mg 2x po 3 週で中止	1.0~2.5 µg/mL	胎児の甲状腺機能低下に注意 新生児に肺線維症の報告あり

(里見元義, ほか: 胎児心エコー検査ガイドライン. 日小児循環器会誌, 2006; 22: 607 より引用, 一部改変)

低下するため, 最初からソタロールなどの第 2 選択薬を併用する. long VA の上室頻拍ではジゴキシン無効例が多く, 第 2 選択薬で開始する.

2) 第 2 選択薬 (表)

第 2 選択薬として, フレカイニド, ソタロール, アミオダロンなどが有効である. ただし, 母体や胎児への催不整脈作用やその他の副作用の報告もあり, 十分適応を検討し注意して治療を開始する. 施行時は母体の心電図で QT 延長などをモニターする. なお心房細動では, アミオダロンの有効性は低いと報告されている.

4. 予後

出生後は, WPW 症候群などで難治性頻拍を繰り返す症例も多く, 嚴重な新生児管理が必要である. 上室頻拍と心房粗動の生命予後は一般的に良好であり, 胎児水腫症例も含め死亡率は 10% に満たない. しかし, 胎児期の循環不全による神経予後不良症例もあり, 出生後は MRI などの画像診断も含め神経学的な評価を行う.

C 胎児徐脈性不整脈

胎児治療の有効性は確立していないが, 嚴重な周産期管理が必要である.

1. 胎児徐脈性不整脈の診断

心室拍数が 100/分未満. ほとんどが房室ブロックによるものであり^{2,3,5)} (図 8), 洞徐脈などはきわめてまれである.

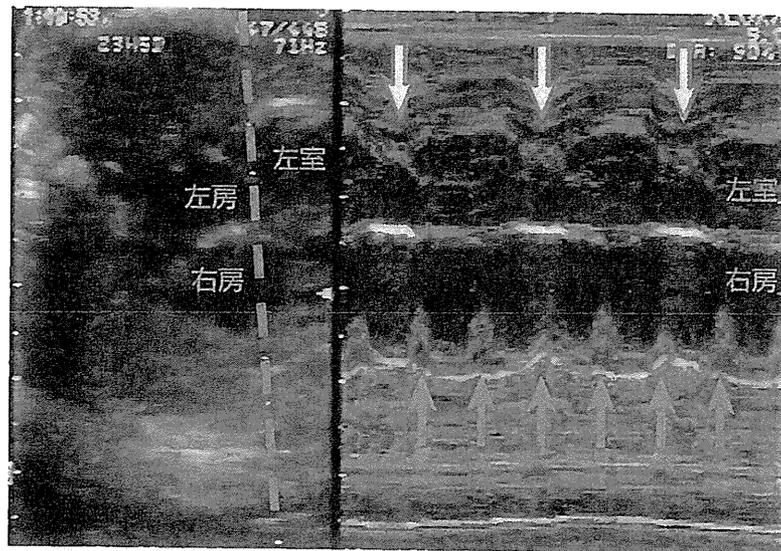


図 8 完全房室ブロックの M モード法所見
下段の心房収縮(↑)と上段の心室収縮(↓)の時相が乖離し、おのおの固有の調律で、一定間隔で収縮している。

1) 先天性心奇形

房室ブロックの約 1/3 は、多脾症候群や修正大血管転位など、先天性心奇形に起因する。

2) 母体抗 SS-A 抗体

正常心内構造症例の半数以上を占める。抗 SS-A 抗体陽性母体〔^{シェーグレン}Sjögren 症候群や全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)など〕の 1~7% で、在胎 18 週ごろから抗 SS-A 抗体が胎盤を通過し、胎児房室結節を傷害して房室ブロックをきたす。

3) 鑑別

房室伝導がブロックされた心房期外収縮の 2 段脈時や(図 9)、QT 延長症候群に伴う 2 : 1 房室ブロックがある。

2. 胎児徐脈性不整脈の周産期管理

胎内治療には、心室拍数を増加させる目的の β 刺激薬投与と、母体の抗 SS-A 抗体症例へのステロイド投与がある。しかし、胎内治療の有効性は限られており、早期娩出によるペースメーカー植込みが有効である可能性が高いため、胎児水腫の進行など循環不全状態の悪化時は、娩出の時期が遅れないよう周産期管理を行う。

心室拍数が 55/分未満の場合は胎児水腫に進行しやすいが、心機能により必要な心拍数にも差がある^{5,6)}。