

図8 第3世代のウェーブレットVD-PTIによる画像
 NormXは正常例. OmiXは心筋梗塞後VTが出現した症例. OmiNXは心筋梗塞後VTを認めない症例. ArvdXは催不整脈性右室形成不全の症例.

PTIでは、ノイズが少ないうえに、P波やT波の形態の変動が少ない。また、レベル-4以下の標準偏差以下をノイズとしただけの簡単な設定である。シフト不変性が保証されているので、QT間隔などの計測を正確に行うことが可能であり、アーティファクトを生じる可能性が少ない。

心室遅延電位(LP)は心室局所の障害による興奮伝導の遅れや不均一性を反映しており、致命的な不整脈である心室性頻拍の素地となり、加算平均心電図でQRS波の終端に検出されるとされている。

図7は、左上が正常例(NormX)、右上が心筋梗塞後に心室細動(VT)が見られた症例(OmiX)、左下が心筋梗塞後VTを認めない症例(OmiNX)と右下が催不整脈性右室形成不全(ArvdX)の加算平均心電図のX軸方向のQRS波後半のmorlet powerによる連続ウェーブレットの画像である。正常例を除き、QRSの後半には、50Hzから250Hz付近まで低く幅広いpowerが分布する。

図8は、図7と同一データの第3世代のウェーブレットVD-PTIによる画像である。破線の長方形はQRS後半の50Hzから300Hzの箇所であるが、正常例

(NormX)と比較すると、他の例では50Hzから300Hz付近に低振幅であるが、幅広いpowerがあるように思われる。

§ 考察

ウェーブレットの分野では、時間周波数密度を可変可能にする完全シフト不変・複素数離散ウェーブレット(VD-PTI)の考案により、ウェーブレットの致命的な欠陥であるシフト不変性の欠如が解決され、かつ、時間・周波数密度のオクターブの束縛から解き放たれ、より正確でアーティファクトも少なく詳細な信号処理が可能となった。しかし、VD-PTIといえども、振幅の大きなQRSの内部がどのような成分から構成されているかまで分析することは不可能である。現在の心室遅延電位(LP)は、心室内の伝導遅延によるfragmentationに起因すると考えられるQRS波の終端の小さな電位を捉えているに過ぎず、振幅の大きなQRSの中に隠されている心室内の伝導遅延によるfragmentation自体が捉えている訳ではない。ICAによりWPWの δ 波とQRS波の分離⁴⁾が可能となり、さらに、ICAにより正常なT波は4つ基本独立成分から

構成されているが、LQTのT波には5つ以上の独立成分から構成されることが示された⁶⁾。今後、ICAによりQRSの成分に含まれるfragmentationを分離することができれば、より正確な部位診断やリスクの予測に有益になるものと期待される。

§ 結論

第3世代ウェーブレット(VD-PTI)にはシフト不変性があり、かつ、時間周波数密度を可変可能であるので、心拍変動を有する心電図のより正確で詳細な計測・分析が可能である。また、ICAは、P波、QRS波、T波を各々幾つかの独立な成分に分離して解析できる可能性を秘めている。

§ 文献

- 1) Toda H, Zhang Z: Variable-Density Complex Discrete Wavelet Transform Based on Perfect Translation Invariance. International Conference on Wavelet Analysis and Pattern Recognition Hong Kong, 2008; **2**: 711-716
- 2) Cardoso J-F: High-Order Contrasts for Independent Component Analysis. *Neural Computation* 1999; **11**: 157-192
- 3) Mochimaru F, Fujimoto Y, Ishikawa Y: The fetal electrocardiogram by independent components analysis and wavelets. *Japanese Journal of Physiology* 2004; **54**: 457-463
- 4) Yanai S, Ishikawa Y, Fuse S, et al: Inverse independent component analysis facilitates clarification of the accessory conductive pathway of Wolf-Parkinson-White syndrome. *Pediatr Cardiol* 2008; **30**: 59-69
- 5) Horigome H, Takahashi MI, Asaka M, et al: Magnetocardiographic determination of the developmental changes in PQ, QRS and QT intervals in the foetus. *Acta Paediatr* 2000; **89**: 64-67
- 6) Horigome H, Ishikawa Y, Shiono J, et al: Detection of Extra-Components of T Wave by Independent Component Analysis in Congenital Long QT Syndrome. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* CIRCEP. 110.958827 Published online before print April 21, 2011, doi: 10.1161/CIRCEP.110.958827

Fetal & Neonatal Medicine

2011
12

Vol.3

No.3

別刷

 **メディカルレビュー社**

血栓症

小児循環器疾患における血栓症



堀米 仁志

筑波大学大学院人間総合科学研究科疾患制御医学専攻小児内科学准教授

Key words

- 小児の血栓症
- チアノーゼ性先天性心疾患
- 二次性赤血球増加
- Fontan循環
- 遺伝性血栓形成傾向
- トロンボモジュリンープロテインC/S系

小児循環器領域では成人には少ない小児特有の心疾患が多く、血液凝固線溶系もそれぞれに特徴のある病像を呈する。本稿では血栓症が問題となりやすい代表的な小児循環器疾患の凝固系について現在までの知見を整理する(川崎病・冠動脈瘤の血栓症は既に多くの総説があるため省略する)。

チアノーゼ性先天性心疾患

チアノーゼ性先天性心疾患(cyanotic congenital heart disease ; CCHD)は血栓症を併発するリスクが高い。特に成人期ではCCHD患者の約10%に脳卒中や一過性脳虚血発作がみられるという報告がある¹⁾。また、明らかな脳卒中症状を呈さなくても慢性的、潜行性に脳虚血、脳梗塞をき

たしていることがMRIで示されている²⁾(図1)。Eisenmenger症候群では肺動脈内に血栓が形成されやすく、繰り返し層状に形成されている様子がCTでみられる³⁾。冠動脈や大動脈弁に血栓を形成し突然死したCCHD例も報告されている。一方、CCHDでは出血傾向もみられ、臨床的には血栓症よりも目立つことが多い。微小循環系での血栓形成に伴う消費性凝固障害、血小板減少、血小板凝集能低下、線溶亢進などが原因と考えられ、播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation ; DIC)に類似した病態である。

1. CCHDの血液学的特徴

1) 二次性赤血球増加

(secondary erythrocytosis)

組織の低酸素に対する代償機転としてエリスロポイエチン産生が亢進し、二次性赤血球増加症が進行する。しかし、大量右左シャントや低心拍出量などのために組織の酸素化が改善しないとエリスロポイエチンは産生され続け、著しい赤血球増加、血液粘度の上昇をきたして臓器障害を引き起こす(非代償性赤血球増加症)。

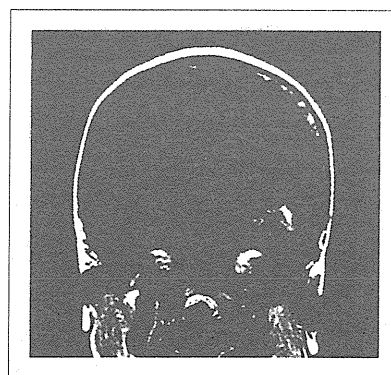


図1 根治性がなくチアノーゼが持続している先天性心疾患の25歳女性

明らかな脳卒中の既往はない。頭部MRI検査(Flair画像)で左側頭葉は萎縮し、内部に高信号域が認められ(矢印)、陈旧性脳梗塞の所見と考えられる。

一般に酸素飽和度<75%ではその危険が高い。

また、赤血球形態は通常、両面凹のディスク状で変形能に富むため毛細血管を通過することができるが、赤血球の産生亢進で相対的鉄欠乏状態になると小球性になり、変形能が低下する。小球性赤血球でヘマトクリット値(Ht)が65%以上あると、過粘稠症候群(hyperviscosity syndrome)の症状(頭痛、めまい、思考力減退、視覚・味覚・知覚異常、筋痛など)がみられるようになる。定期的に平

均赤血球容積 (mean corpuscular volume ; MCV) やフェリチン値を調べて鉄欠乏を監視することが重要である。また、鉄欠乏に対して急な鉄分補給を行うとHtの急激な上昇を招き、かえって過粘稠症候群を増強することがある。

2) 血小板減少, 血小板機能低下

CCHD患者にみられる重要な所見であるが、血小板数は10~15万/ μ L程度にとどまることが多い。血小板数はHtと逆相関するため⁴⁾、赤血球増加が血小板減少に関与していると考えられる。Htの上昇により、血小板にかかるずり応力 (shear stress) が増大し、血小板は慢性的に活性化されて消費されるため、血小板の寿命は短縮する。また、残った血小板の一部は顆粒放出後で、凝集能が低下している⁴⁾⁵⁾。実際、血小板数と出血時間は比例せず、血小板機能異常もあることを示している。

血小板活性化の指標としてP-セレクチンがある。P-セレクチンは血小板の α 顆粒や内皮のWeibel-Palade体に存在し、活性化に伴って膜表面に移動するが、短時間で流血中に失われる。CCHD患者では血小板表面のP-セレクチン検出率⁵⁾⁶⁾、血漿中の可溶性P-セレクチン⁷⁾とも高く、血小板の活性化を示している。その他の活性化指標である血漿 β トロンボグロブリンや血小板表面の活性化第XIII因子の検出率も高い⁷⁾⁸⁾。一方、心内右左シャントの存在で、巨核球が肺循環系へ流入しないために正常血小板への分割が行われないことが血小板減少の原因とする報告もある⁹⁾。筆者らはCCHDにおいて、血小板活性化の指標とされる血小板由来マイクロパーティクル (platelet-

derived microparticle ; PMP) が過剰に産生され、Htと相関することを示した⁴⁾。PMPはP-セレクチンと異なり安定して血液中にとどまり、それ自身が凝固促進の作用をもつと考えられていて、CCHDの血栓形成に関与している可能性がある。

3) 消費性凝固障害

Htの上昇は血液粘度を上昇させ、微小循環系で血栓を形成する。その結果、凝固因子や血小板は消費され、DICに類似した病態を呈する。CCHDでは第V因子 (FV)、第7因子 (FVII)、第X~XII因子 (FX~FXII) などの凝固因子が低下し、プロトロンビン時間 (PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) は延長、フィブリン・フィブリノーゲン分解産物 (FDP) やD-dimerが上昇する¹⁰⁾。

ただし、凝固因子活性を測定する際に注意しなければならないのは、Htが高い検体では血漿量が少ないため、検体容器にあらかじめ入っているクエン酸ナトリウム量が相対的に多くなり、凝固因子活性が実際より低値に出ることである。Htが高い場合は下記の式に応じて採血量を調整する必要がある。

$$\text{採血量 (mL)} = \text{規定採血量} \times (100 - 40) / (100 - \text{患者Ht})$$

(ただし、公式中の40という数値は正常Ht%を示す)

4) トロンボモジュリン, プロテインC, プロテインS系

トロンビンはフィブリン形成、血小板活性化、強い凝固促進作用をもつ一方、血管内皮上でトロンボモジュリン (TM) に結合するとプロテインCを活性化し、プロテインSの存在のもとFV、FVIIIの活性化を阻害し、強い抗凝固作用を示す。血管が

障害を受けると急性期は血漿TMは上昇するが、CCHDでは慢性的な過粘稠、低酸素の影響でダウンレギュレーションされて低下する⁶⁾⁷⁾。しかし、血漿TMがどの程度内皮上のTM受容体の数を反映しているかどうかは不明な点も多い。CCHDではプロテインC/Sも低下し、血栓形成の原因となるが、これらは敗血症によるDICのときの反応に類似している。

5) 内皮機能障害

二次性赤血球増加症は血管壁でのshear stressを上昇させて内皮を刺激し、プロスタグランジンや一酸化窒素 (NO) の産生を促し、血管を拡張させる。このことは、CCHDの冠動脈が拡張していることやアテローム硬化がみられないことと一致していて興味深い¹¹⁾。一方、CCHDの血管は慢性的にはアセチルコリンに対する反応が低下し、内皮機能障害があることが示されている¹²⁾。内皮障害の特異的指標であるvon Willebrand因子が高値であることもこれを裏付けている。長期間、低酸素に晒されている内皮は、NO、TM、プラスミノゲン活性化因子阻害物質1 (plasminogen activator inhibitor type 1 ; PAI-1) の発現が変化し、本来の抗凝固特性が失われて凝固促進特性をもつと考えられている¹²⁾¹³⁾。

2. CCHDの血液学的管理

前述のようにCCHDでは血栓形成傾向と出血傾向が混在し、両者のバランスをとることは容易でない。血液学的異常は低酸素と赤血球増加症の程度に大きく影響されるため、その原点に戻って病態生理を考えながら管理していくことが重要である。

CCHDの血液学的側面からの管理の要点を図2に示した。

Fontan手術後の血栓症

三尖弁閉鎖，単心室など二心室修復ができない先天性心臓病ではFontan手術が最終目標となる。Fontan循環が成立するとチアノーゼは消失し，二次性赤血球増加症は改善するが，今度は特殊な循環様式に伴う合併症として血栓塞栓症を併発し，QOLや生命予後に影響する。術後1～2年間は少ないが10年前後から出現することが多く¹⁴⁾，その頻度は5～20%に達する。症状がなくても肺塞栓を起こしている例があることや¹⁵⁾，経食道エコーを用いると血栓の検出率が高くなることが報告されている¹⁶⁾。しかし，血栓形成の機序は未解明な部分もあり，予防のための抗血栓薬の種類，用量，投与期間についてコンセンサスは得られていない。

1. Fontan手術後に血栓症を合併する機序

Fontan手術後の血栓症には，肺動脈内拍動流の消失，層流の消失，静脈うっ血，末梢静脈の閉塞，内皮機能障害，凝固線溶系異常，うっ血に伴う肝障害，人工血管の使用などさまざまな因子が関与する。Shear stress依存性のNO産生には拍動流が重要であり，shear stressが減弱するFontan循環では血流依存性の血管拡張(flow-mediated vasodilation; FMD)は低下し，逆にNO合成酵素抑制作用のあるdimethylarginineが内皮で多く産生される¹⁷⁾。また，本

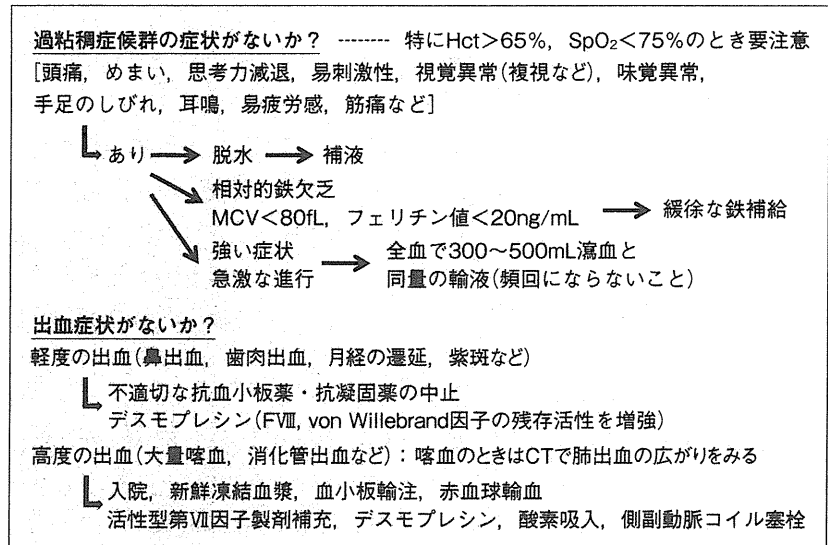


図2 CCHDの血液学的管理の要点

来さまざまな抗凝固・線溶促進物質を産生して抗血栓性を有している内皮が血栓形成傾向を示すようになる。Fontan循環において，内皮で特異的に産生されるvon Willebrand因子やFVIIIが高値を示すことは，内皮障害による凝固促進を直接示している。強力な生理的血栓阻止作用をもつトロンボモジュリン・プロテインC/S系(後述)やアンチトロンビンⅢもFontan術後に低下している。一方，FVIII，FX活性は亢進し，血栓形成に寄与している¹⁸⁾¹⁹⁾。血小板に関しても，血小板表面のP-セレクチン陽性率が高いことなどから，活性化されて血栓形成傾向にあることが示されている²⁰⁾。

しかし，単心室血行動態を示す患者では，Fontan手術前から手術後と類似した凝固異常がみられ，Fontan循環そのものによる凝固系の異常とは言い切れない面がある²¹⁾。プロテインC/S，アンチトロンビンⅢは術前から低値を示し，アンチトロンビンⅢはFontan術後に低酸素が改善

するとある程度上昇する。凝固促進因子(FII，FV，FVII，FX)もFontan手術前後ともに低値で差がないとする報告もある²¹⁾。慢性的に低酸素状態に晒されている内皮は本来の抗凝固特性を失い，凝固促進特性に変化することが一因と考えられる¹³⁾²²⁾。新生児期からFontan到達までを経時的に追った前方視的検討では，Fontan到達後にみられた有意な凝固系の変化はFVIIIレベルの上昇であった²³⁾。

2. 血栓症の予防

血栓塞栓症の予防について20件の臨床研究から1,075例のFontan手術後患者を集計した結果では²⁴⁾，約80%で抗凝固療法(ワルファリン，目標international normalized ratio(INR)1.5～2.5)が，20%で抗血小板療法(アスピリン1～10mg/kg/日)が行われ，両者が使用されていた症例も多かった。全体での血栓症の発症率は約5%で，抗凝固療法群と抗血小板療法群の間に発生率の差はなかった。最近の前方視的検討でも¹⁶⁾，ヘパリ

ン/ワルファリン使用群とアスピリン単独使用群の間に血栓症発生率の差はなかった。ワルファリンはその効果に個人差があり、食事の影響を受け、採血によるPT-INRの監視も容易でないためコンプライアンスに問題があることを考えると、アスピリンのほうが実質的な有効性は高いという意見もある。背景に遺伝的血栓形成傾向がある例(後述)やFⅧの高い例を選んで投薬するという方法も考えられる。今後は心房細動患者の血栓予防に急速に普及している新しい直接トロンビン阻害剤(ダビガトラン)や活性化FXの直接阻害剤²⁵⁾の有効性なども検討する必要があるかもしれない。

拡張型心筋症(non-compactionを含む)の血栓症

小児期の拡張型心筋症(dilated cardiomyopathy ; DCM)における血栓症の合併率はおよそ5~15%とされる。経食道エコーや解剖で発見される血栓まで入れると40~50%に達す

るという報告もある²⁶⁾²⁷⁾。血栓が最もできやすいのは左室(特に心尖部)で、左室駆出率の低下とそれによる血液のうっ滞、心内膜面の変性、不整脈、凝固亢進などが関与している。血小板活性化の指標、D-dimer、トロンビン-アンチトロンビン複合体(thrombin-antithrombin complex ; TAT)などは左室駆出率と逆相関するが²⁸⁾、血栓症を合併した群としない群の間に差はなく²⁹⁾、血漿マーカーから血栓症を予測するのは困難である。肥大型心筋症の拡張相への移行など心機能が急速に悪化するときに発生しやすい(図3)。逆に僧帽弁閉鎖不全を合併していると血液のうっ滞が軽減され、血栓症は少ない。抗凝固・抗血小板薬の予防効果について十分なエビデンスは得られていないが、小児でも左室駆出率が30%以下の場合には抗凝固・抗血小板療法を施行すべきと考えられている²⁶⁾²⁷⁾。また、血栓塞栓症を起こしたときや左室内に血栓が検出された場合は抗血小板薬のみでは不十分で、ヘパリン、ワルファリンなどによる抗凝固療法を施行すべきである。組織プラ

スミノゲンアクチベーター(tissue plasminogen activator(t-PA))による血栓溶解療法が有効な場合もある。

「左室心筋緻密化障害」: 左室心尖部の発達した肉柱と深い間隙を特徴とする稀な心筋症である。その特異な形態が血栓塞栓症の原因となる可能性が指摘されているが、小児期は血栓症の頻度は高くない³⁰⁾。成人でも緻密化障害自体よりも心房細動や左室駆出率の低下などが血栓症のリスクになると考えられている³¹⁾。

血栓形成傾向

頻度は少ないが、小児期の脳動脈血栓塞栓症と脳静脈洞血栓症の背景にある血栓形成傾向(thrombophilia)について注目が集まるようになってきた。その発症には先天性心疾患、弁膜症、感染症、脱水などの誘因があるが、遺伝的背景が関与していることも事実である。欧米における最近の調査³²⁾で有意な血栓症発症のリスクと考えられている遺伝性疾患

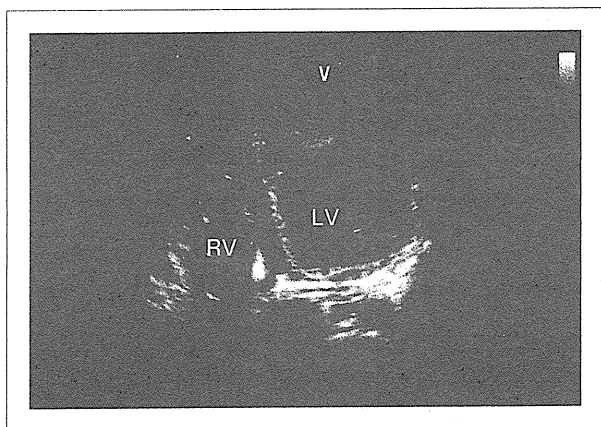


図3 拡張相へ移行した肥大型心筋症の19歳男性
左室心尖部に大きな血栓がみられる(矢印)。

表1 血栓症発症のリスクとなる遺伝性疾患(または多型)

- ①プロテインC欠損症
- ②プロテインS欠損症
- ③アンチトロンビン欠損症
- ④第V凝固因子多型(G1691A)
- ⑤第II凝固因子多型(G20210A)
- ⑥MTHFR多型(C677T)
- ⑦リポプロテイン(a)の高値

注)①~③が特に重要。④は活性化プロテインCの作用を受けないFVのLeiden変異。
MTHFR : methylene tetrahydrofolate reductase

(または遺伝子多型)を表1に示した。頻度には人種差があるが、そのなかから日本人でも重視されているプロテインC欠損症、および遺伝性とは言えないが抗リン脂質抗体症候群について以下に述べる。

1. プロテインC欠損症

プロテインCはプロトロンビン(FII), FVII, FIX, FXなどと同様にビタミンK依存性に肝臓で合成される強力な生理的血栓阻止作用をもつタンパクで、内皮細胞上のTMに結合したトロンビンによって活性化される。活性化プロテインC(APC)はプロテインSとFVの存在下にFVIIIaおよびFVaを分解・失活化する。その結果、FXの活性化とFXaによるプロトロンビンの活性化が著しく阻害され、凝固反応の進行に重要なトロンビン生成が阻害される。したがってプロテインCの先天性欠損は重篤な血栓症の原因となる。ホモ接合の欠損症は出生後数時間で電撃性紫斑病、重症DIC、血栓塞栓症を発症し、生命予後不良であるが、ヘテロ接合では無症状に経過することが多く、繰り返す静脈血栓症などを契機に診断される³³⁾。小児循環器疾患の血栓症においても遺伝的プロテインC欠損が背景にないかどうか、また、前述のCCHDやFontan手術後のように後天性に低下していないかどうか診断することが重要である。一方、乳児期には生理的に低値を示すことにも留意する。重症例の治療には、乾燥濃縮ヒト活性化プロテインC、低分子ヘパリン、ワルファリンなどが用いられ、重症敗血症・DICに対しては遺伝子組み換えヒト活性化プロテインC(drotrecogin a)の有

効性を示す報告も増えている³³⁾。

2. 抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群(anti-phospholipid syndrome; APS)は多臓器にわたる自己免疫疾患で、動静脈血栓症、血小板減少、再発性流・早産などを特徴とする(小児では再発性流・早産は診断基準から除外する)。欧州における小児例の集計では³⁴⁾、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)などほかの自己免疫疾患に併発する場合と原発性の場合がほぼ半々で、後からSLEが顕現化してくることもある。代表的な症状は深部静脈血栓(下肢、脳静脈洞、門脈など)、動脈血栓、血液異常(Evans症候群、血小板減少)、皮膚病変、血栓によらない中枢神経症状(片頭痛、アテトーゼなど)であった。抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、抗 β 2-グリコプロテイン抗体はいずれも70~80%以上の症例で検出されるため診断に有用である³³⁾³⁴⁾。血栓症は感染、同一姿勢の持続、手術・外傷を契機に発症することが多い。血栓症を繰り返す頻度は小児のAPSでは約20%で、血栓症は同種類の血管に起きることが多い。一般に静脈血栓に対してはヘパリンまたは低分子ヘパリンを維持した後、PT-INR 2.0~3.0を目標としてワルファリンによる抗凝固療法を行い、動脈血栓では抗血小板薬を使用することが多いが、その再発予防効果には議論もある³⁴⁾³⁵⁾。

References

1) Ammass N, Warnes CA : Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am*

Coll Cardiol 28 : 768-772, 1996
 2) Horigome H, Iwasaki N, Anno I, et al : Magnetic resonance imaging of the brain and haematological profile in adult cyanotic congenital heart disease without stroke. *Heart* 92 : 263-265, 2006
 3) Silversides CK, Granton JT, Konen E, et al : Pulmonary thrombosis in adults with Eisenmenger syndrome. *J Am Coll Cardiol* 42 : 1982-1987, 2003
 4) Horigome H, Hiramatsu Y, Shigeta O, et al : Overproduction of platelet microparticles in cyanotic congenital heart disease with polycythemia. *J Am Coll Cardiol* 39 : 1072-1077, 2002
 5) Kierzkowska B, Stańczyk J, Wiectawska B, et al : Activation of circulating platelets and platelet response to activating agents in children with cyanotic congenital heart disease ; their relevance to palliative systemic-pulmonary shunt. *Int J Cardiol* 79 : 49-59, 2001
 6) Kajimoto H, Nakazawa M, Murasaki K, et al : Increased thrombogenesis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Circ J* 71 : 948-953, 2007
 7) Horigome H, Murakami T, Isobe T, et al : Soluble P-selectin and thrombomodulin-protein C-Protein S pathway in cyanotic congenital heart disease with secondary erythrocytosis. *Thromb Res* 112 : 223-227, 2003
 8) Levin E, Wu J, Devine DV, et al : Hemostatic parameters and platelet activation marker expression in cyanotic and acyanotic pediatric patients undergoing cardiac surgery in the presence of tranexamic acid. *Thromb Haemos* 83 : 54-59, 2000
 9) Lill MC, Perloff JK, Child JS : Pathogenesis of thrombocytopenia in cyanotic congenital heart disease. *Am J Cardiol* 98 : 254-258, 2006
 10) Suarez CR, Menendez CE, Griffin AJ, et al : Cyanotic congenital heart disease in children : hemostatic disorders and relevance of molecular markers of hemostasis. *Semin Thromb Hemost* 10 : 285-289, 1984
 11) Perloff JK : The coronary circulation in cyanotic congenital heart disease. *Int J Cardiology* 97 : 79-86, 2004
 12) Oechslin E, Kiowski W, Schindler R, et

- al : Systemic endothelial dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation* **112** : 1106-1112, 2005
- 13) Liao H, Hyman MC, Lawrence DA, et al : Molecular regulation of the PAI-1 gene by hypoxia : contribution of Egr-1, HIF-1alpha, and C/EBPalpha. *FASEB J* **21** : 935-949, 2007
 - 14) Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al : Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation* **117** : 85-92, 2008
 - 15) Varma C, Warr MR, Hendler AL, et al : Prevalence of "silent" pulmonary emboli in adults after the Fontan operation. *J Am Coll Cardiol* **41** : 2252-2258, 2003
 - 16) Monagle P, Cochrane A, Roberts R, et al : A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol* **58** : 645-651, 2011
 - 17) Mahle WT, Todd K, Fyfe DA : Endothelial function following the Fontan operation. *Am J Cardiol* **91** : 1286-1288, 2003
 - 18) Jahangiri M, Kreutzer J, Zurakowski D, et al : Evaluation of hemostatic and coagulation factor abnormalities in patients undergoing the Fontan operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* **120** : 778-782, 2000
 - 19) Rauch R, Ries M, Hofbeck M, et al : Hemostatic changes following the modified Fontan operation (total cavopulmonary connection). *Thromb Haemost* **83** : 678-682, 2000
 - 20) Kajimoto H, Nakazawa M, Murasaki K, et al : Increased P-selectin expression on platelets and decreased plasma thrombomodulin in Fontan patients. *Circ J* **73** : 1705-1710, 2009
 - 21) Cheung EW, Chay GW, Ma ES, et al : Systemic oxygen saturation and coagulation factor abnormalities before and after fontan procedure. *Am J Cardiol* **96** : 1571-1575, 2005
 - 22) Ten VS, Pinsky DJ : Endothelial response to hypoxia : physiologic adaptation and pathologic dysfunction. *Curr Opin Crit Care* **8** : 242-250, 2002
 - 23) Odegard KC, Zurakowski D, DiNardo JA, et al : Prospective longitudinal study of coagulation profiles in children with hypoplastic left heart syndrome from stage I through Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg* **137** : 934-941, 2009
 - 24) Marrone C, Galasso G, Piccolo R, et al : Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan : a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol* **32** : 32-39, 2011
 - 25) Verheugt FW : The new oral anticoagulants. *Neth Heart J* **18** : 314-318, 2010
 - 26) McCrindle BW, Karamlou T, Wong H, et al : Presentation, management and outcomes of thrombosis for children with cardiomyopathy. *Can J Cardiol* **22** : 685-690, 2006
 - 27) Choi SH, Jeong SI, Yang JH, et al : A single-center experience with intracardiac thrombosis in children with dilated cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* **31** : 264-269, 2010
 - 28) Yamamoto K, Ikeda U, Furuhashi K, et al : The coagulation system is activated in idiopathic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* **25** : 1634-1640, 1995
 - 29) Riza Erbay A, Turhan H, Aksoy Y, et al : Activation of coagulation system in dilated cardiomyopathy : comparison of patients with and without left ventricular thrombus. *Coron Artery Dis* **15** : 265-268, 2004
 - 30) Lilje C, Rázek V, Joyce JJ, et al : Complication of non-compaction of the left ventricular myocardium in a paediatric population : a prospective study. *Eur Heart J* **27** : 1855-1860, 2006
 - 31) Stöllberger C, Blazek G, Dobias C, et al : Frequency of stroke and embolism in left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *Am J Cardiol* **108** : 1021-1023, 2011
 - 32) Kenet G, Lütkehoff LK, Albisetti M, et al : Impact of thrombophilia on risk of arterial ischemic stroke or cerebral sinovenous thrombosis in neonates and children : a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Circulation* **121** : 1838-1847, 2010
 - 33) Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ : Protein C deficiency. *Haemophilia* **14** : 1214-1221, 2008
 - 34) Avcin T, Cimaz R, Silverman ED, et al : Pediatric antiphospholipid syndrome : clinical and immunologic features of 121 patients in an international registry. *Pediatrics* **122** : e1100-e1107, 2008
 - 35) Berkun Y, Padeh S, Barash J, et al : Antiphospholipid syndrome and recurrent thrombosis in children. *Arthritis Rheum* **55** : 850-855, 2006

胎児不整脈の診断と治療

前野 泰樹

はじめに

胎児不整脈は胎児心拍モニターや超音波検査の普及により、容易に発見されるようになった。そして、放置すれば胎児水腫となり胎内死亡することもあるこの疾患が、適切な胎児治療を施行することにより不整脈を止めたり循環を改善して胎児水腫を改善させたりすることができることが知られている¹⁾。1980年代から胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療が報告され、近年では、さらに多施設からの報告に基づきより有効な胎内治療法の研究が進められている。胎児徐脈に対しても、近年、有効な治療法や周産期の管理が報告され、予後が改善されつつある²⁾。しかし、その一方で、それぞれの症例に対して最適の治療戦略については未だ不明点も多く、それぞれの症例に対して試行錯誤しながら治療をしているのも現状であろう。

それでは、これらの胎児不整脈に関して、我が国の現状において、どのように管理していけばよいのであろうか。本稿では、胎児頻脈性不整脈と胎児徐脈性不整脈に対して、近年の診断や治療などの管理方法に関する情報を紹介し、現時点での一般的周産期管理法について考えてみる。

胎児不整脈の診断

1. 超音波検査による診断

超音波検査にて、M-mode法またはDoppler法で心房と心室の収縮の間隔や関係を記録して診断す

まえの やすき

久留米大学小児科総合周産期母子センター新生児部門

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

E-mail address : yasukim@med.kurume-u.ac.jp

る^{1,3)}。

1) M-mode法(図1)

一般的に利用しやすい胎児不整脈の診断法である。四腔断面像において、M-modeのカーソルを心房と心室の動きが両方同時に記録できるように設定し、心房と心室のそれぞれの収縮の関連を観察する。

2) Doppler法

詳細な房室伝導時間の計測や心房収縮と心室収縮の関連を判定することが可能である。並行して走行する上大静脈と上行大動脈にまたがるようにサンプリングを設定すると(図2)、両方のDoppler血流波形が同時に記録できる。この波形を利用して房室刺激伝導のタイミングを判定する³⁾。特に胎児頻脈では、より効果的な治療薬を選択するための必須の診断方法となってきた。

2. 心磁図による診断⁴⁾

心磁図は普及はしていないが、胎児不整脈の診断には極めて有用である。近年は加算平均せずそのままの心磁図でP波やT波の同定が可能となってきた。これにより、頻拍発作の開始や停止時の波形により詳細な頻脈性不整脈の診断や、QT延長症候群の診断も可能である。したがって、この機器を保有する施設が近隣にあれば紹介して詳細な診断を行い、この情報を基にし、日々の管理を超音波検査で行うという方法が今後望まれる胎児不整脈の管理方法となってくるかもしれない。

胎児頻脈性不整脈

頻脈の持続により次第に心拍出量は低下し、胎児心不全へと進行すると胎児水腫をきたし胎児死

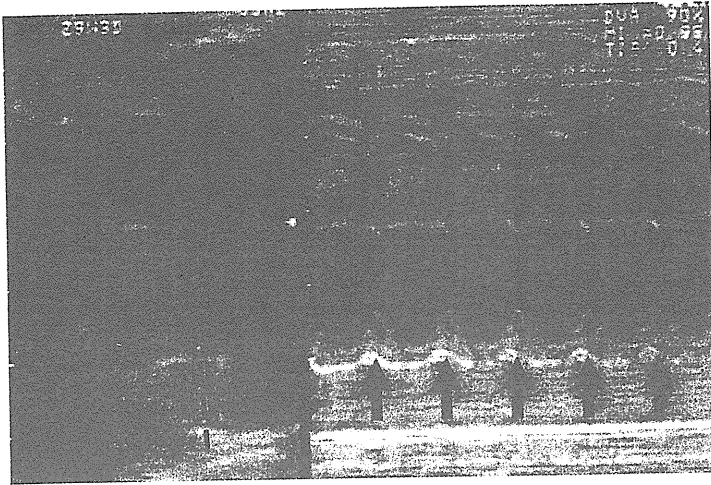


図1 Mモード法による胎児不整脈の診断(上室性頻拍症例)

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。下段の心房収縮と上段の心室収縮が1:1で伝導している

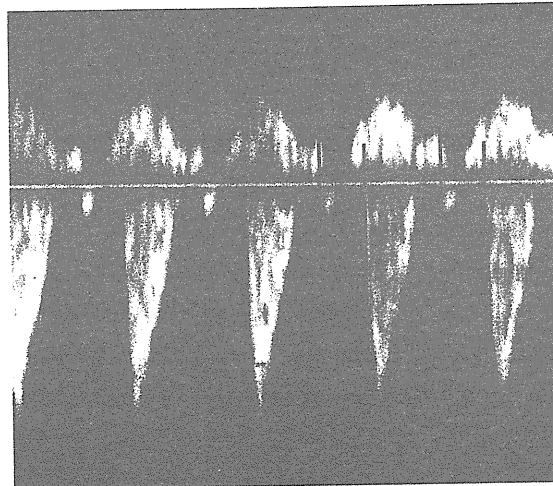
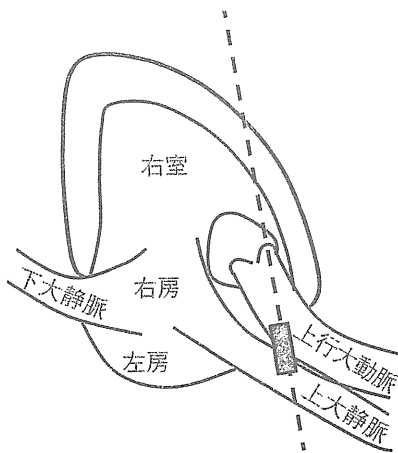


図2 上大静脈，上行大動脈同時血流波形

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跨る位置にサンプリングボリュームを設定し、両血管の血流波形を同時に記録。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)，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)，いわゆる心電図でのQRS波の代用として判断する

亡する。しかし抗不整脈薬の母体投与による経胎盤的胎内治療により頻脈発作の停止や胎児水腫の改善も期待できる。

1. 診断と分類

胎児心拍数が毎分200回を超えるものが胎児頻脈性不整脈とされ^{1,3,5,6)}、心房と心室の収縮時相の関係により、①上室性頻拍(心房と心室の収縮が1:1で伝導)(図1)、②心房粗動(心房収縮が毎分400~500回と著明に増加し、心室に2:1あるいは3:1で伝導)(図3)、③心室性頻拍(心房と心室の収縮が乖離し心室収縮数が増加)、④多源性心

房性頻拍(心房収縮リズムが著明な不整を認める)の四つに大きく分類される。さらに①上室性頻拍は、性質が全く異なる種々の不整脈が含まれているため、心室収縮から次の心房収縮までの間隔が短いshort VA頻拍(図4)と、この間隔が長いlong VA頻拍とに分類される³⁾。上室性頻拍に分類されるこの二つの頻脈は、胎内治療の有効性が異なるため、これを正確に診断することは、胎児頻脈の管理上、極めて重要なこととなってきている。

2. 胎内治療・周産期管理の基本的方針

胎児頻脈に対する周産期管理では、まず胎内治

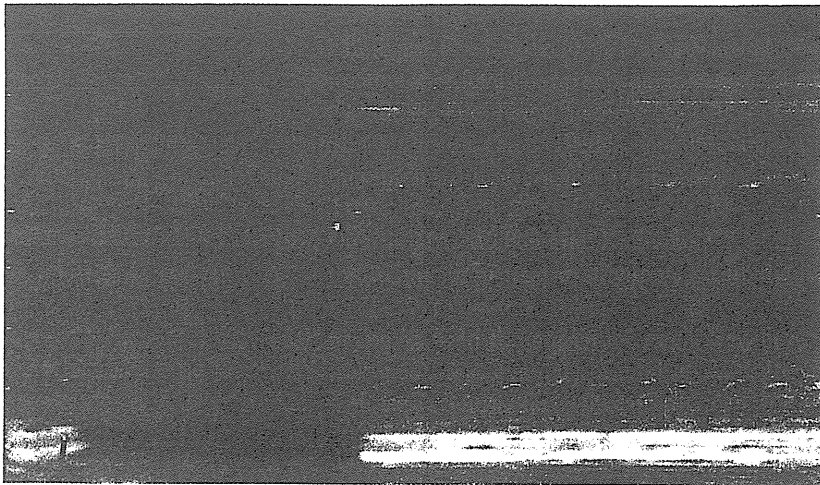


図3 心房粗動のMモード所見
下段の右房収縮と上段の左室収縮が2:1の比率で認められる



図4 Short VA 上室性頻拍の上大静脈上行大動脈同時血流波形 Doppler 所見
下向きの上大静脈血流が途絶えるところが心房収縮の開始(A)であり，上向きの上行大動脈血流波形の開始が(V)である。VA間隔がそのあとのAV間隔より短いため，short VAと診断される。なお，short VAの時はAの逆流波形は上行大動脈血流波形に重なるため，同定しにくい，大動脈血流波形の下降部分のノッチの後に大きな上大静脈逆流波があるのがわかる

療を基本に考える^{3,5,6)}。特に早い週数での胎児水腫症例では，安易に早期分娩と判断して予後を悪化することがないように注意が必要である。

一方，抗不整脈薬は新たな不整脈を誘発するという催不整脈作用があり，胎内治療ではこのリスクを健全な母体に課している治療と認識しておかなくてはならない。母体の心電図をモニターし，QT時間の延長などのチェックは必須である。娩出により出生後の新生児治療とする方法も十分に有効な治療方法であることも事実であるため，胎内治療と出生後治療のメリット，デメリットをよ

く検討し，母体への危険性を伴うことがないように注意して方針を決める。

3. 抗不整脈薬の選択⁷⁾

1) 第1選択薬

現時点では，digoxinが第1選択薬と考えられている¹⁻⁶⁾。Digoxinは，比較的胎盤移行性がよく，投与開始し2~3日で母体血中濃度の80%程度となるが，胎児水腫を合併する時には胎盤透過性が著しく低下する。母体に経口的あるいは経静脈的投与による急速飽和にて開始するが，超音波ガイ

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³⁾。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

	あり (n=41)	なし (n=21)
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

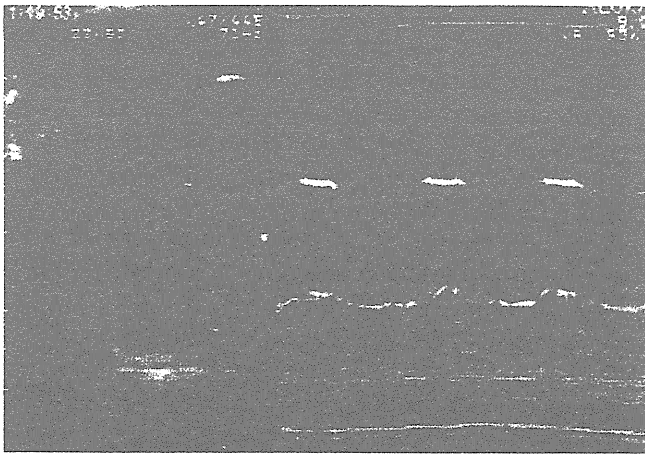


図5 完全房室ブロックのMモード所見

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し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

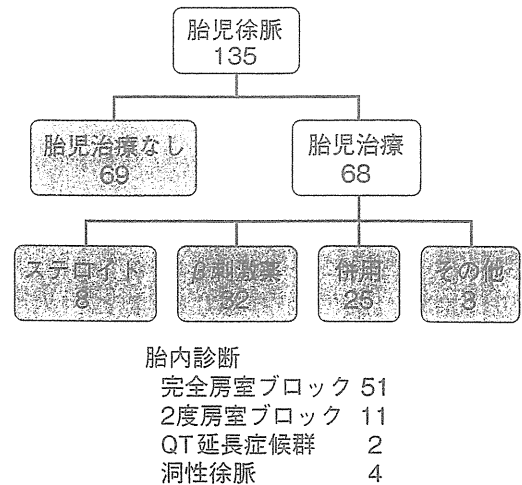


図6 胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療の現状調査

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命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で行われていた(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

* * *

