

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の安全性に関する研究

研究分担者 池田 智明 三重大学産婦人科 教授
研究分担者 前野 泰樹 久留米大学小児科 准教授

研究要旨

胎児頻脈性不整脈は2万分娩に1例と極めて稀である。自然軽快するものもあるが、頻脈が持続した場合、胎児心不全、胎児水腫より胎児・新生児死亡に至り予後不良となる。胎児頻脈性不整脈に対して、母体を通して抗不整脈薬を投与する胎内治療の有効性が報告されている。平成19年に本邦で施行したアンケート調査では治療例41例中37例（90%）で胎児頻脈性不整脈が改善し、新生児不整脈の出現率、早産率、帝王切開率を有意に減少させることが示された。その結果を踏まえ、胎児頻脈性不整脈に対するプロトコール治療の有効性および安全性を検証することを目的として、多施設共同・単一群・介入試験を開始した。

臨床試験の予定登録数は50例で、予定研究期間は5年間である。症例登録は平成26年1月までに21例あり、平成25年度は外部組織による安全性評価委員会を計4回開催し8症例について検討を行なった。その中の1回は子宮内胎児死亡という重篤な有害事象発生に伴い緊急で開催されたが、症例自体の重症度によるものでありプロトコール自体には問題点は指摘されず、変更の必要はなく試験継続を認めるという審査結果であった。施設拡大後のプロトコール治療の正確性や安全性を確保するため、研究事務局より適宜有害事象報告や注意喚起を行なうと共に、全施設の研究代表者を集め説明会を2回開催した。

共同研究者

稲村昇	大阪府立母子保健総合医療センター	小原延章	国立循環器病研究センター
左合治彦	国立成育医療研究センター	清水渉	日本医科大学
賀籐均	国立成育医療研究センター	白石公	国立循環器病研究センター
安河内聰	長野県立こども病院	坂口平馬	国立循環器病研究センター
川滝元良	神奈川県立こども医療センター	山本晴子	国立循環器病研究センター
萩原聡子	神奈川県立こども医療センター	桂木真司	榊原記念病院
堀米仁志	筑波大学	三好剛一	国立循環器病研究センター
与田仁志	東邦大学医療センター大森病院	田中博明	国立循環器病研究センター
竹田津未生	埼玉医科大学国際医療センター		
板倉敦夫	順天堂大学		
生水真紀夫	千葉大学		
尾本暁子	千葉大学		
新居正基	静岡県立こども病院		
室月淳	宮城県立こども病院		

A. 研究目的

胎児頻脈性不整脈は1分間に180以上の心拍数が持続するものと定義され、上室性頻脈が約70%、心房粗動が約30%でこの2つが大

部分を占める。自然軽快するものもあるが、頻脈が持続した場合、胎児心不全、胎児水腫より胎児・新生児死亡に至り予後不良となる。胎児頻脈性不整脈に対して、母体を通して抗不整脈薬を投与する胎内治療の有効性が近年報告されている。平成19年の本邦における3年間の全国調査により、本邦でも経母体的抗不整脈薬投与が行われており、胎児頻脈の改善、新生児不整脈の出現率、早産率、帝王切開率の減少が示され、胎児治療の有効性が確認された。しかしながら、薬剤の種類や投与量などの治療方針は施設間で異なっており、一定のコンセンサスが得られていない。また、母体・胎児への有害事象については未だ十分な評価がなされていない。

本研究は胎児頻脈性不整脈に対する治療プロトコルを作成し、多施設共同の前向き試験として実施することにより、胎児治療の有効性および母体・胎児への安全性を検証することを目的としている。

B. 研究方法

本研究は多施設共同・単一群・介入試験で、目標症例数は50例（平成22年10月より平成27年6月まで）である。本年度も引き続き症例の集積に努めた。本臨床試験では、胎児不整脈診断・治療の正確性および母体・胎児への安全性を確認する目的で外部委員よりなる安全性評価委員会が設置されているが、本年度は4回開催された（下記参照）。このうち第8回は子宮内胎児死亡という重篤な有害事象発生に伴い緊急での開催であった。また、昨年度までの安全性評価委員会での症例検討を通して、胎児不整脈治療に伴う母体・胎児の有害事象が当初の

認識よりも頻度が高いことが判明してきた。それを受けて、本年度は14症例集積の時点での有害事象の集計を行なった。

【安全性評価委員会】

第7回安全性評価委員会 平成25年7月13日
症例13、15を審議

第8回安全性評価委員会 平成25年11月8日
重篤な有害事象（子宮内胎児死亡）の為、緊急で開催、症例19を審議

第9回安全性評価委員会 平成25年12月1日
症例14、16、17を審議

第10回安全性評価委員会 平成26年2月15日
症例18、20を審議

C. 研究結果

1. 安全性評価委員会

昨年度までに引き続き、ジゴキシン3症例、ソタロール1症例のいずれかを満たした時点での開催を継続した。本年度は計4回開催し8症例について検討を行なった。そのうちの1回は子宮内胎児死亡という重篤な有害事象発生に伴い緊急で開催された。症例自体の重症度によるものでありプロトコル自体には問題点は指摘されず、変更の必要はなく試験継続を認めるという審査結果であったが、安全性評価委員会からの勧告を受けて平成26年2月15日に第2回全体集会を開催し、有害事象の報告を行ない各研究協力施設へ注意喚起を促した。

1) 第7回安全性評価委員会（資料6）

症例13、15が審議された。

症例13（D-004）の新生児経過において、結果的に一旦退院した後に頻拍の治療のため再入院となっており、臨床試験上の「重篤な有害事象」として報告されたが、原疾

患の再発と考えられ、胎児治療との因果関係は否定的と判断された。

症例15 (E-003) では、母体および胎児の徐脈（房室ブロック）のため治療を中断し帝王切開術での分娩となった。本症例は治療プロトコルに則ってジゴキシンとソタロール併用による胎児治療が開始され、3日目の夜間に入眠時の母体心電図上、1度房室ブロック、Wenckebach 型房室ブロック、Mobitz II 型房室ブロックを認め、休薬した後も Mobitz II 型房室ブロックが出現しており、この段階で治療中断したのは妥当な判断と考えられた。

以上を踏まえた結論として、本臨床試験の継続は問題ないと判断された。

2) 第8回安全性評価委員会（資料7-12）

研究協力施設において重篤な有害事象（子宮内胎児死亡）が発生したため緊急で開催された。胎児上室性頻脈（SVT short VA, 280 bpm）、胸腹水が貯留した重症例に対して、ジゴキシンおよびソタロールを併用中に発生した。以下に有害事象発生後の経過を列記する。

平成25年10月23日 重篤な有害事象（子宮内胎児死亡）が発生

同日、当該施設の実施責任者より研究事務局へ報告があり、事務局より研究責任者、安全性評価委員長、厚労省医政局へ報告（第一報）した後、本臨床試験を一時中断

10月25日 当該施設の倫理委員会を開催

11月8日 安全性評価委員会（第8回）を開催

11月29日 国立循環器病研究センターの倫理委員会を開催

同日付で本臨床試験を再開

12月6日 厚労省医政局へ報告（最終報告）

安全性評価委員会での審査結果としては、子宮内胎児死亡の原因は胎児頻脈の重症度自体が高かった事によるものと充分推測されることが確認され、治療プロトコル変更の必要はなく試験継続を認めるという内容であった。本事例に関しては、国立循環器病研究センターの倫理委員会においても審議されたが、同様の審査結果であった。本事例に関する安全性評価委員会からの勧告および提言を以下に抜粋する。

【安全性評価委員会からの勧告】

症例19 (D-005) の臨床試験に伴う重篤な有害事象発生を報告を受け、本症例の臨床経過の問題点、有害事象との関連、救命の可能性等を後方視的に検討した結果、試験実施の計画者である研究委員会においても以下の提言を確認し参加施設への徹底を図ることを条件に、試験の継続を認める。

【安全性評価委員会からの提言】

1. 胎児頻脈性不整脈の診断に基づきプロトコルにしたがって治療を行っても、治療に抵抗する、再発を繰り返すなど、病態の改善が得られない場合には、妊娠週数等の条件を総合的に判断して娩出の上、診断を確認して治療方針を再検討する選択も躊躇しないよう再確認し試験参加施設に徹底する。
2. 胎児治療は児の診断と治療を胎内で行う場合と、娩出して胎外で行う場合とどちらが母児の安全と予後改善に寄与するかを基本に、薬剤による陰性変力作用、QT 延長等の有害性も常に考慮しながら行うべきものであり、母児の安全のためにはプロトコルの逸脱を恐れてはならない。
3. 症例の後方視的な検討をより正確にするためにも、可能な限り胎児心エコー検査の

動画を含め、より多く情報を保存しておくように求める。

3) 第9回安全性評価委員会 (資料13)

症例14 (I-002)、16 (J-002)、17 (A-007) が審議され、症例登録や診断方法の問題点を一部に認めたが、安全性評価の観点からは問題ないと判断された。

4) 第10回安全性評価委員会 (資料14)

症例18 (B-001)、20 (J-003) が審議された。症例20は本臨床試験で初めてフレカイニドが使用された症例であったが、母体に軽度の嘔気を認めたのみで安全性評価の観点から試験の継続は問題ないと判断された。

2. 有害事象報告 (資料15)

平成22年10月～平成25年6月までに集積された14例を対象として、母体・胎児・新生児への有害事象について検討した。

14例の投与薬剤はジゴキシン単剤6例、ソタロール単剤2例、それらの併用6例で、投与期間は1-8週 (中央値2週) で、ソタロール投与量は160-240 mg/日であった。母体の有害事象は7例 (50%) で報告され、ジゴキシン単剤1例、併用6例で、全例が薬剤との因果関係ありと判断された。その内訳 (重複を含む) は、嘔気・食欲不振4例、徐脈2例、1度房室ブロック2例、2度房室ブロック3例であった。投与から出現までは3-21日 (中央値10日) で、ジゴキシン母体血中濃度は1.4-2.5 ng/ml (中央値1.6 ng/ml) であった。併用例の1例で MobitzII 型房室ブロックが持続したため早期娩出となった。胎児の有害事象は6例 (43%) で報告され、4例が薬剤との因果関係ありと判断された。その内訳は、軽度の徐脈3例、高度の徐脈1例であった。ジゴキシン単剤1例、ソタロール単剤1例、併用2例で、併用例の1例で高度

の徐脈のため早期娩出となった。投与から出現までは2-34日 (中央値6日) で、ジゴキシン母体血中濃度は1.4-2.5 ng/ml (中央値1.5 ng/ml) であった。新生児の有害事象は8例 (57%) で報告されたが、薬剤との因果関係ありと判断されたのは併用例で軽度の徐脈を呈した1例のみであった。なお、胎盤移行率はジゴキシン33-83% (中央値53%)、ソタロール10-120% (中央値61%) であった。

以上より、特にジゴキシンとソタロールの併用例で有害事象が比較的高率に認められた。母体・胎児の徐脈 (房室ブロック) が高度化し早期娩出となった症例もあり、産科、新生児科および循環器内科が完備された施設で慎重な管理を要すると考えられた。

D. 考察

平成25年度は外部組織による安全性評価委員会を計4回開催し、8症例について検討を行なった。その中の1回は子宮内胎児死亡という重篤な有害事象発生に伴い緊急で開催された。昨年度までと比べ、当該施設から研究事務局への報告が格段に早くなり、引き続き審議および厚労省への報告も迅速に行うことができた。事務局をはじめ本臨床試験の研究体制が整備された成果と考えられる。今後、安全性評価委員会からの提言を遵守し、各施設の NICU (新生児集中治療室) の管理能力も勘案し、母体・胎児の安全性のためにはプロトコール治療の中断、早期娩出も辞さないことを再確認し研究協力施設に徹底していく。

胎児不整脈治療の有効性に関する報告はあるが、有害事象に着目した報告はほとんどなく、これまで十分な検討がなされてい

なかった。前向き試験を開始して詳細なデータを収集することで初めて明らかになってきた部分もある。特にジゴキシンとソタロールの併用例で有害事象が比較的高率に認められ、母体・胎児の徐脈（房室ブロック）が高度化し早期娩出となった症例もあるため、産科、新生児科および循環器内科が完備された施設で慎重な管理を要すると考えられた。胎児不整脈治療に伴う有害事象に関しては、事務局を介したメーリングリストや全体集会を通して研究協力施設で情報を共有することにより安全性を高めると共に、周産期関連学会で報告していくことで全国に注意喚起を促す予定である。

E. 結論

本臨床試験も開始より3年経過し、胎児不整脈治療に伴う有害事象などこれまで見過ごされていた問題点も徐々に明らかになってきている。本邦における胎児不整脈治療が有効かつ安全に行われるようになるためにも、本臨床試験を完遂して治療プロトコルを確立する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特にジゴキシンとソタロールの併用例で有害事象が比較的高率に認められた。母体・胎児の徐脈（房室ブロック）が高度化した症例や子宮内胎児死亡に至った症例もあり、各施設の NICU（新生児集中治療室）の管理能力も勘案し、母体・胎児の安全性のためにはプロトコル治療の中断、早期娩出も辞さないことが肝要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyoshi T, Ikeda T, Yoshimatsu J, Ikeda Y, Ishibashi-Ueda H. Fetal pulmonary thrombosis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41(6):708-9, 2013.
- 2) Miyoshi T, Katsuragi S, Ikeda T, Horiuchi C, Kawasaki K, Kamiya CA, Sasaki Y, Osato K, Neki R, Yoshimatsu J. Retrospective review of thoracoamniotic shunting using a double-basket catheter for fetal chylothorax. *Fetal Diagn Ther.* 34(1):19-25, 2013.
- 3) Miyoshi T, Kamiya CA, Katsuragi S, Ueda H, Kobayashi Y, Horiuchi C, Yamanaka K, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Shimizu W. Safety and efficacy of an implantable cardioverter-defibrillator during pregnancy and after delivery. *Circ J.* 77(5):1166-70, 2013.
- 4) Habe K, Wada H, Matsumoto T, Ohishi K, Ikejiri M, Matsubara K, Morioka T, Kamimoto Y, Ikeda T, Katayama N, Nobori T, Mizutani H. Presence of antiphospholipid antibody is a risk factor in thrombotic events in patients with antiphospholipid syndrome or relevant diseases. *Int J Hematol.* 97(3):345-50, 2013.
- 5) Fukuda K, Hamano E, Nakajima N, Katsuragi S, Ikeda T, Takahashi JC, Miyamoto S, Iihara K. Pregnancy and delivery management in patients

- with cerebral arteriovenous malformation: a single-center experience. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 53(8):565-70, 2013.
- 6) Tsuji M, Ohshima M, Taguchi A, Kasahara Y, Ikeda T, Matsuyama T. A novel reproducible model of neonatal stroke in mice: comparison with a hypoxia-ischemia model. *Exp Neurol*. 247:218-25, 2013.
- 7) Hirose A, Maeno Y, Suda K, Fusazaki N, Kado H, Matsuishi T: Serial hemodynamic assessment using Doppler echocardiography in a fetus with left ventricular aneurysm presented as fetal hydrops. *Journal of Perinatology* 2013. 33. 486-489
- 8) Saito H, Iwata O, Okada J, Hirose A, Kanda H, Matsuishi T, Suda K, Maeno Y. Refractory pulmonary hypertension following extremely preterm birth: paradoxical improvement in oxygenation after atrial septostomy. *Eur J Pediatr*. 2013 Aug 3. [Epub ahead of print]
- 9) 三好剛一, 桂木真司, 池田智明. 特集 胎児治療の最前線と今後の展望 3. 胎児不整脈に対する胎児治療とその効果. *小児外科*. 45 (1):23-6, 2013.
- 10) 三好剛一, 池田智明, 左合治彦. 特集 臨床研究の成果を実地臨床へ生かそう一産科編 11-3. 胎児不整脈の胎内治療. *周産期医学*. 43(10):1289-93, 2013.
- 11) 堀之内富士, 前野泰樹, 堀 大蔵, 嘉村敏治: 胎児治療: 胎児心筋炎の治療. *小児外科*2013. 45(1). 80-83
- 12) 前野泰樹: 不整脈. *周産期医学 周産期の画像診断* 2013(43)増刊号146-153

2. 学会発表

- 1) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聡、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、桂木真司、池田智明「心構造異常を伴う胎児徐脈性不整脈についての検討（胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査2002-2008より）」第19回日本胎児心臓病学会学術集会 2.15-16/'13 三重
- 2) 三好剛一、池田智明、桂木真司、左合治彦、川滝元良、与田仁志、生水真紀夫、尾本暁子「心構造異常を伴う胎児徐脈性不整脈についての検討（胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査2002-2008より）」第65回日本産科婦人科学会学術講演会 5.10-12/'13 札幌
- 3) 三好剛一、前野泰樹、稲村昇、安河内聡、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、新居正基、賀藤均、坂口平馬、白石公「心構造異常を伴う胎児徐脈性不整脈についての検討（胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査2002-2008より）」第49回日本小児循環器学会 7.11-13/'13 東京
- 4) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、生水真紀夫、萩原聡子、上田恵子、桂木真司、池田智明「心構造異常を伴う

- 胎児徐脈性不整脈についての検討（胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008より）」第49回日本周産期・新生児医学会学術集会 7.14-16/'13 横浜
- 5) 三好剛一、白石公、桂木真司、田中博明、神谷千津子、岩永直子、山中薫、根木玲子、吉松淳、黒寄健一、池田智明「胎児先天性心疾患と胎盤・臍帯異常に関する検討」第21回日本胎盤学会学術集会 10.25-26/'13 愛知
- 6) 三好剛一、池田智明「胎児頻脈性不整脈－診断困難例・治療困難例より－」第11回日本胎児治療学会学術集会 11.16-17/'13 東京
- 7) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聰、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、上田恵子、桂木真司、池田智明「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験－有害事象報告－」第11回日本胎児治療学会学術集会 11.16-17/'13 東京
- 8) 前野泰樹：胎児エコー。教育セミナー 第49回日本小児循環器学会総会・学術集会 2013.7.11-13 (東京)
- 9) 前野泰樹：完全大血管転位症 (d-TGA)、修正大血管転位症 (corrected TGA, l-TGA) 第55回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2013.9.15-16 (神奈川)
- 10) 前野泰樹：妊娠中・後期：胎児心臓の見方と異常。日本母胎胎児医学会 (JSMFM) 産婦人科超音波セミナー2013 2013.9.28-29 (福岡)
- 11) 前野泰樹：エコーで見よう胎児の心臓：明日からできるシンプルスクリーニング。第54回日本母性衛生学会総会・学術集会 2013.10.4-5 (大宮)
- 12) 前野泰樹：胎児心臓スクリーニング、ライブスキャン。第15回日本イアソナルド超音波講座 2013.11.9-10 (盛岡)
- 13) 前野泰樹：胎児超音波セミナー ～明日からできるシンプルスクリーニングから応用まで～ 大阪産婦人科医会超音波セミナー 2013.11.21 (大阪)
- 14) 前野泰樹、廣瀬彰子、漢伸彦、岸本慎太郎、工藤嘉公、家村素史、須田憲治、松石豊次郎：母体抗 SS-A 抗体による胎児房室ブロック症例の心筋、心内膜、弁病変と胎児治療後の経過。第49回日本小児循環器学会総会・学術集会 2013.7.11-13 (東京)
- 15) 堀米仁志、村島温子、前野泰樹、山岸良匡、匡高崎芳成、住田孝之、福嶋恒太郎、和栗雅子、金子正秀、賀藤均、市田露子：我が国における自己抗体関連先天性房室ブロックの発生状況・出生前管理の現状と発症危険因子の検討。第49回日本小児循環器学会総会・学術集会 2013.7.11-13 (東京)
- 16) 前野泰樹、廣瀬彰子、原直子、木下正啓、海野光昭、神田洋、上妻友隆、堀大蔵、嘉村敏治、松石豊次郎、岩田欧介：母体抗 SS-A 抗体による胎児房室ブロック症例の心筋病変と胎児治療。第49回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2013.7.14-16 (横浜)

- 17) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 上妻友隆, 堀之内崇士, 原直子, 木下正啓, 津田兼之介, 海野光昭, 神田洋, 岩田欧介, 嘉村敏治, 松石豊次郎: 母体抗 SS-A 抗体による胎児房室ブロック症例の胎児治療と周産期経過. 第11回日本胎児治療学会学術集会 2013. 11. 16-17 (東京)
- 18) 林 魅里, 堀之内崇士, 上妻友隆, 堀大蔵, 嘉村敏治, 前野泰樹: 胎児甲状腺機能亢進症による胎児心不全にプロプラノロールが奏功した一例. 第11回日本胎児治療学会学術集会 2013. 11. 16-17 (東京)
- 19) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 原直子, 木下正啓, 津田兼之介, 海野光昭, 神田洋, 岩田欧介: 経胎盤的胎内治療を行った母抗体 SS-A 抗体胎児房室ブロック症例の周産期、新生児期経過. 第58回日本未熟児新生児学会・学術集会 2013. 11. 30-12. 2 (金沢)
- 20) 池田智明: 第1回愛知県産婦人科医会学術研修会「胎児心拍数モニタリングの最新情報」2013. 06. 22 中日パレス 中日ビル5階クラウンホール
- 21) 池田智明: 第212回広島県南部地区産婦人科医会学術講演会「分娩監視モニターの最近の話題」2013. 08. 07 呉阪急ホテル
- 22) 池田智明: 第43回北海道母性衛生学会学術集会「胎児心拍数モニタリングの読み方のポイント」2013. 09. 14 札幌市医師会館5階大ホール
- 23) 池田智明: 奈良県助産師会研修会「胎児心拍モニタリングの実際」2013. 11. 09 奈良県橿原文化会館会議室

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

資料

- 資料6. 第7回安全性評価委員会勧告
- 資料7. 症例19 (D-005) 経過
- 資料8. 国立成育医療研究センター倫理委員会審査報告書
- 資料9. 第8回安全性評価委員会議事録まとめ
- 資料10. 第8回安全性評価委員会勧告
- 資料11. 国立循環器病研究センター倫理委員会審査報告書
- 資料12. 先進医療に係わる重篤な有害事象等報告書 (第二報)
- 資料13. 第9回安全性評価委員会勧告
- 資料14. 第10回安全性評価委員会勧告
- 資料15. 有害事象報告

第7回 胎児頻脈性不整脈臨床試験－安全性評価委員会

於：国立オリンピック記念青少年総合センター センター棟 4階 411

平成25年7月13日（土）11：00－12：30

対象試験

「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」

出席者（敬称略）

安全性評価委員長

鹿児島生協病院 小児科 西島 信

安全性評価委員

滋賀医科大学 小児科 中川 雅生

日本大学 小児科 住友 直方

長良医療センター 産婦人科 川緒 市郎

オブザーバー参加（敬称略）

研究責任者

三重大学 産婦人科 池田 智明

久留米大学 小児科 前野 泰樹

事務局

榊原記念病院 循環器産科 桂木 真司

国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 三好 剛一

秘書 矢田部 敬子

安全性評価委員のみによる非公開審議 議事録

書記 国立循環器病研究センター 周産期科 三好剛一

1. 13例目 D-004（国立成育医療研究センター）

(1) 胎児不整脈診断

胎児エコーでの Doppler（SVC-aAo 波形）からすると A 波、V 波は正確に描出されており、SVT shortVA でよいと思われる。しかし、胎児心拍数モニター

で心拍数基線が 200-220bpm で変動していることから、通常の AVRT ではないと考えられ、実際に出生後診断は EAT であった。ただし、これまでの論文でも Doppler (SVC-aAo 波形) での分類が最も正確と言われており、胎児心拍数モニターはあくまで補助診断の位置付けとなる。また、本臨床試験の治療プロトコールは Doppler (SVC-aAo 波形) に基づくため、ジゴキシン単剤での治療開始という今回の判断には問題ない。

これはエコーでの胎児不整脈診断の限界で、今後の課題と考えられる。本臨床試験を通して、Doppler (SVC-aAo 波形) で SVT shortVA と診断されるものの中で、AVRT でないものがどの程度含まれてくるかというデータを出していくのも重要かもしれない。

(2) 新生児の「重篤な有害事象」報告

胎児診断の時点で EAT というのが頭があれば、また対応は変わっていたかもしれないが、結果的に一旦退院したのちに、頻拍の治療のため再入院となっており、臨床試験としては「重篤な有害事象」として報告をあげるのは妥当である。国立成育医療研究センターからの報告書にもある通り、原疾患の再発と考えられ、胎児治療との因果関係は否定的と判断される。

本症例で、退院前にホルター心電図をとった理由があれば、教えて欲しい。

2. 15 例目 E-003 (神奈川県立こども医療センター)

(1) 胎児不整脈診断

分娩直前の胎児不整脈診断で、Doppler (SVC-aAo 波形) をよく見ると、SVC 波形が途中で途切れていることから、SVT shortVA (1:1 伝導) ではなく 2:1 伝導の AFL のままであると判断される。ただ、薬剤の影響で回路が不安定になっているのか、AFL が出たり止まったりを繰り返しているようである。

(2) 母体の有害事象

治療プロトコールに則って、ジゴキシンとソタロール併用による胎児治療が開始されて 3 日目に、夜間入眠時の母体心電図上、1 度房室ブロック、Wenckebach 型房室ブロック、Mobitz II 型房室ブロック、ST 盆状低下を認めている。ジゴキシンとソタロールを休薬した後も、翌日に Mobitz II 型房室ブロックが出現しており、この段階で治療中断という判断は妥当である。ジゴキシン血中濃度とブロックの出方をみると、薬剤への感受性に個人差があることが伺える。また、休薬後のジゴキシン血中濃度の低下も遅めであり、腎機能は正常であるがジゴキシン排泄が遅延するような何か体質的なものがあったのかも

しれない。

一方で、結果的には、出生後の DC も一時的な効果しかなく、再発を繰り返す非定型 AFL であり、ジゴキシム、インデラル、ソタロール併用してレートコントロールしながらの管理となっている。そのまま治療を続けていても胎児治療に難渋した症例と考えられる。

3. 事務局からの議題

(1) 有害事象のフォロー期間について

2013年6月14日の胎児治療班全体会議でも「生後1ヶ月まで」ということでコンセンサスが得られている。国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部の山本晴子先生の意見も、胎内治療による有害事象と考えれば、「生後1ヶ月まで」に決めるのは妥当としている。その根拠としては、投与薬剤の体内からの消失が T 1/2 (半減期) の数倍とすると、投与終了後から数日には消失しており、長期投与の影響を考慮しても、1ヶ月で体内から消失していると考えられることが挙げられている。また、出生後の有害事象の調査期間が明記されていないため、記載整備として研究計画書を改訂するのはプロトコールの変更には該当しないと判断される。

安全性評価委員としても、胎内治療による有害事象というのが前提となるが、「生後1ヶ月まで」というのは妥当であると判断する。胎内治療による影響なのかどうかを判断するのに、1ヶ月で割り切って考える。生後1ヶ月までは、有害事象はすべて報告してもらい、その因果関係については後日、安全性評価委員会で評価していく。ただし、本臨床試験では新生児期の治療プロトコールが定められていないため、施設ごとに出生後の投薬の有無、入院期間などが異なるため、有害事象として報告があがってくるかどうか施設ごとによって変わってくるという問題がある。これについては再考を要する。一般的には、AFL 以外は再発性のものなので、出生後に治療を止めてしまうというのには少し疑問がある。出生後の治療に関しては、現時点では各施設の判断に任されているが、再発性のものであれば出生後の治療は 2-3 ヶ月続けるのが通常である。しかし、15 例目 E-003 のように、治療に難渋する AFL も稀ではあるが存在するため、不整脈の種類によっても一律には決められないところもある。

安全性の評価項目の中に新生児の項目が抜けているので、有害事象のフォロー期間とともに記載整備する。

(2) 参考症例の取り扱いについて

例えば重篤な胎児心疾患があるなどで除外基準に該当するために、臨床試験には登録できなかったが、医学的な必要性から胎児治療を施行する症例が存在

する。そのような症例を集積するため「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈投与に関する後ろ向き研究」を画策している。

このような参考症例を、安全性委員会で登録症例の後の意見交換会として検討することは可能である。ただし、現在の前向き試験に反映されるものではなく、何を目的に安全性委員会での評価を求めるかになる。

以上を踏まえた結論としては、
本臨床試験の継続は問題ないと判断される。

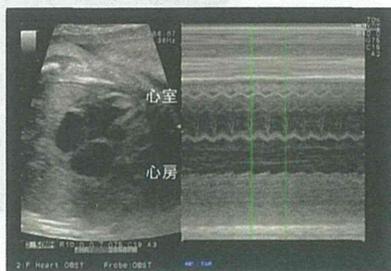
胎児頻脈性不整脈に対する 経胎盤的抗不整脈投与に関する 臨床試験

D-005
症例経過

症例

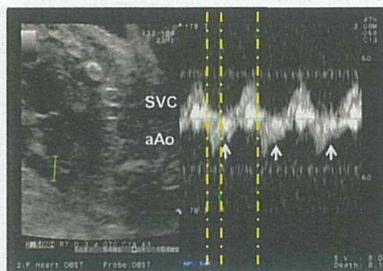
- 32歳 初産婦
- 既往歴：腹腔鏡下左卵巢嚢腫切除術
- 家族歴：父 心房細動、脳梗塞
- 現病歴：
体外受精胚移植妊娠。他院にて妊婦健診中、
妊娠経過は順調であった。
妊娠34週1日、帰省分娩目的に前医を受診。
胎児頻脈性不整脈の診断で成育医療センターへ
母体搬送となった。

入院時、胎児心エコー M-mode



1:1伝導
心房拍数 285bpm / 心室拍数 273bpm

入院時、胎児心エコー Pulsed Doppler法 (SVC/aAo同時血流波形)



上室性頻拍SVT (short VA)と診断

入院時、超音波検査



胸水少量
胸部皮下浮腫

推定体重 1985g (正常範囲内)
羊水量AFI 18.2cm (正常範囲内)
明らかな奇形なし

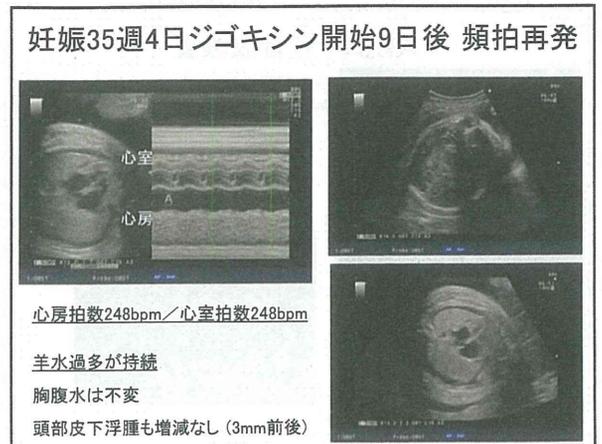
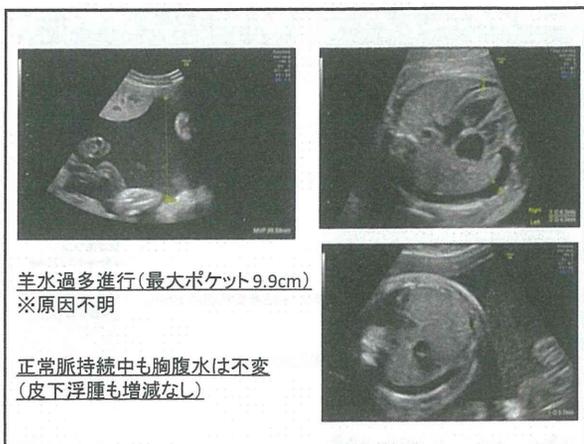
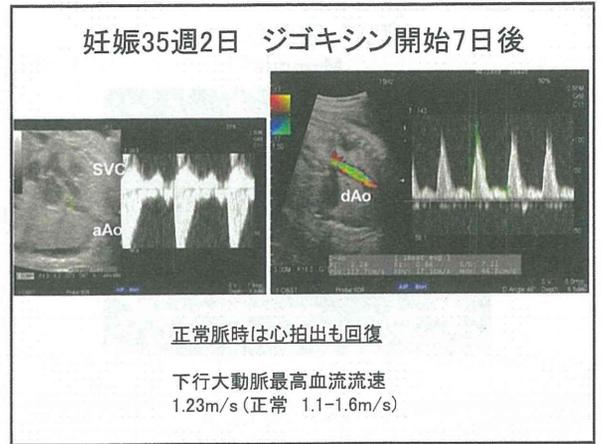
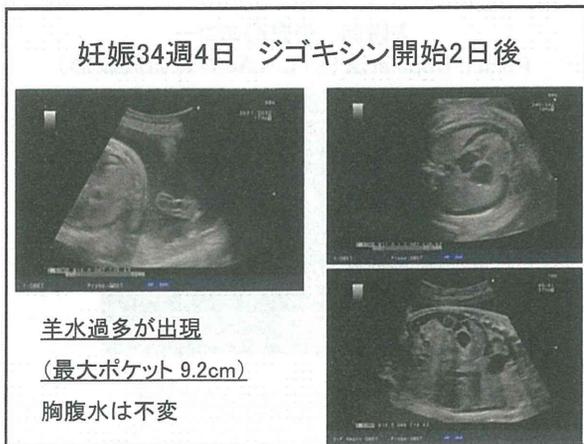
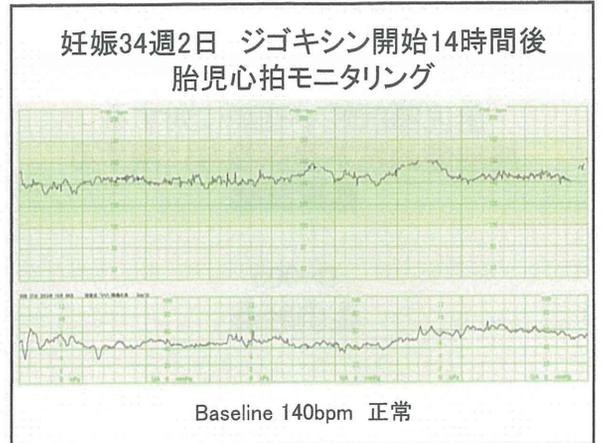
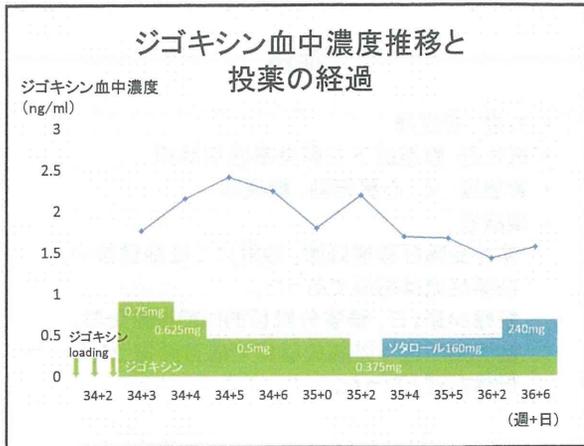


腹水少量

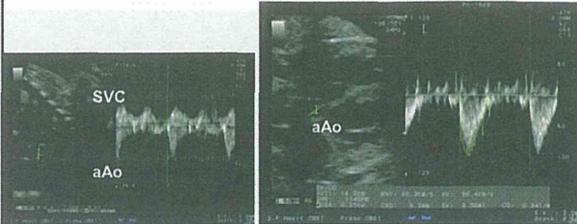


頭部皮下浮腫なし (3mm)

妊娠週数	経過	投薬内容
34週1日	胎児頻脈にて母体搬送。SVT(short VA)と診断。少量の胸腹水を伴うも頭部皮下浮腫は認めず、胎児水腫なしと判断。	なし
34週2日	ジゴキシン単剤で臨床試験開始。2回目の投与で洞調律に戻る。その後、頻拍と洞調律を繰り返す。	ジゴキシン静注 ジゴキシン内服 0.75mg→0.625mg
34週5日	洞調律	ジゴキシン 0.5mg→0.375mg
35週4日	頻拍再発。ジゴキシン血中濃度は1.69と有効範囲内であり、ソタロール併用。	ジゴキシン0.375mg ソタロール160mg
35週5日	洞調律。羊水過多に対し羊水除去2000ml。	
36週2日	羊水除去1600ml。	
36週5日	頻拍再々発。ソタロール増量。	ジゴキシン0.375mg



妊娠35週5日 ジゴキシン開始10日後
ソタロール160mg開始 1日後



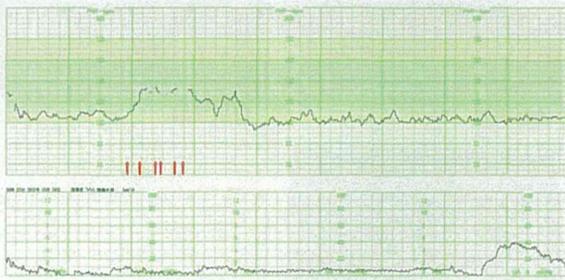
正常脈 (心房拍数115bpm/心室拍数116bpm)
下行大動脈最高血流流速:0.96m/s (正常範囲内)

妊娠35週5日 ジゴキシン開始10日後
ソタロール160mg開始 1日後



羊水過多に対し羊水除去2000ml

妊娠36週2日 ジゴキシン開始14日後
ソタロール160mg開始 5日後



Baseline 105bpm 軽度徐脈

妊娠36週2日 ジゴキシン開始14日後
ソタロール160mg開始 5日後

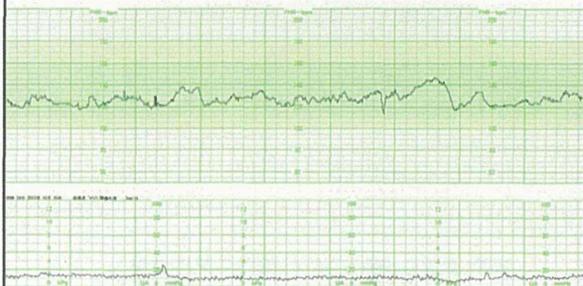


羊水過多が持続

胸腹水は不変

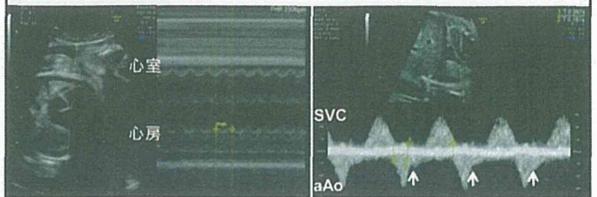
再度羊水除去施行 1600ml

妊娠36週4日 ジゴキシン開始16日後
ソタロール160mg開始 7日後



Baseline 130bpm 正常

妊娠36週5日 ジゴキシン開始17日後
ソタロール160mg開始 8日後 頻拍再々発



1:1伝導

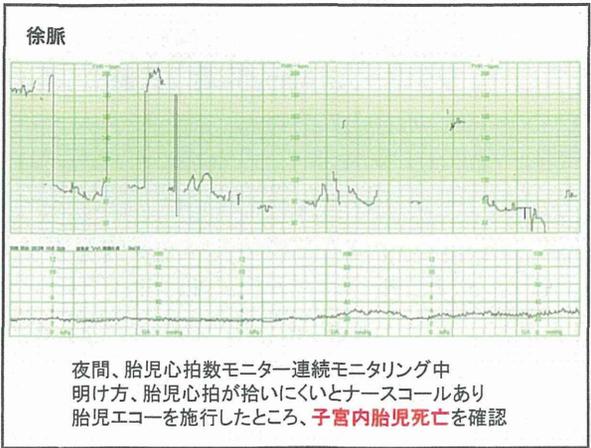
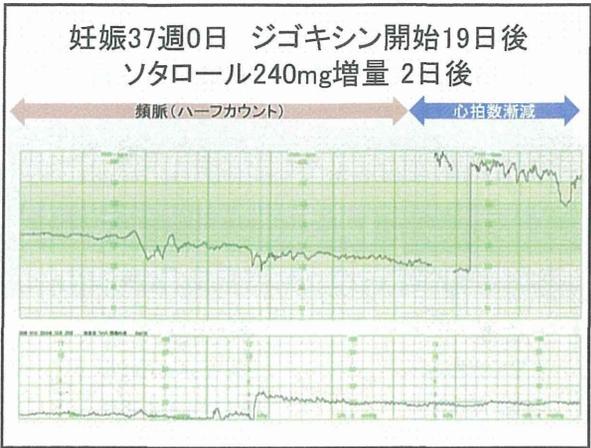
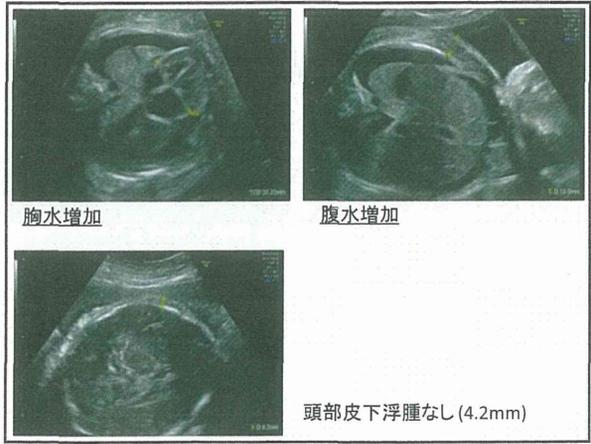
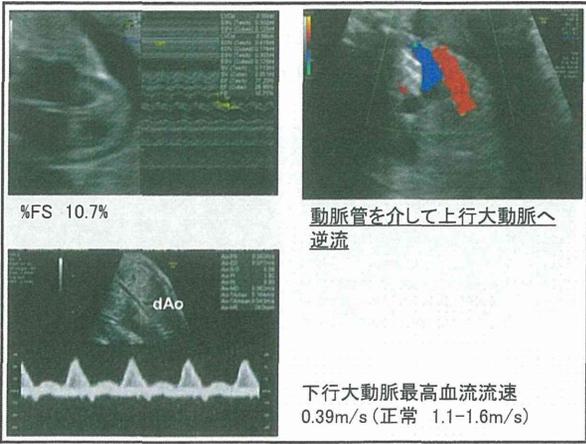
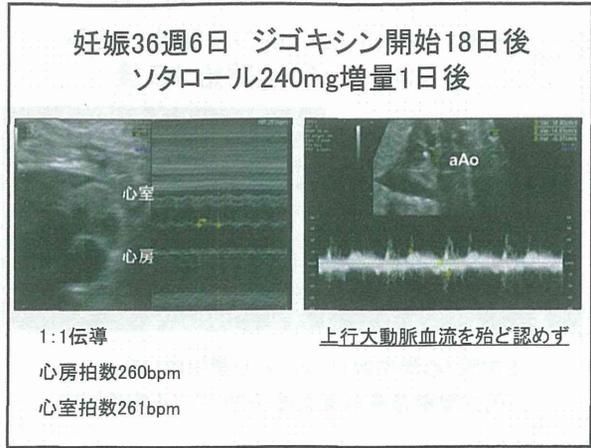
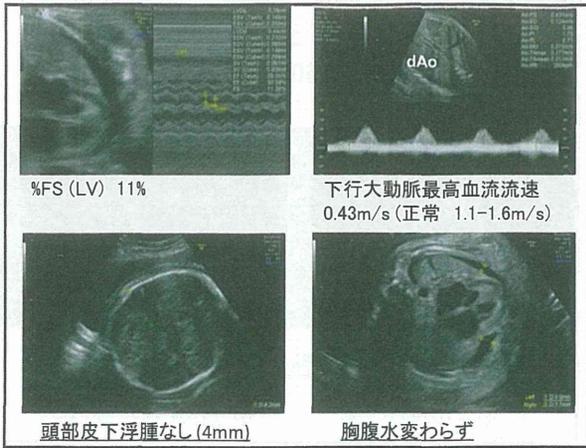
心房拍数250bpm

心室拍数233bpm

SVT short VA

VA interval 0.057s

AV interval 0.181s



死産児の所見

翌日、分娩誘発し娩出(死産)

- 3250g、男児
- 外表奇形なし
- 臍帯血中ジゴキシン濃度
:0.41ng/ml(参考値)
- 死胎解剖なし

国立成育医療研究センター倫理予備審査委員会審査判定報告書

平成 25 年 10 月 25 日

倫理委員会委員長
河原 和夫 殿

国立成育医療研究センター倫理予備審査委員会
治療研究部会長 斎藤 博久



受付番号 434

課題名 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験

申請者 左合 治彦

上記課題を、平成 25 年 10 月 25 日の治療部会で審議し、下記のとおり判定したので報告いたします。

記

判定	試験継続 ○ 条件付試験継続 試験中止 保留
理由	胎児死亡という、重篤な有害事象であり、当該臨床試験「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」との因果関係は否定できない。本治療の有用性及び必要性を認めるものの、試験プロトコール自体の妥当性について、試験統括施設である国立循環器病センターに意見を求めた上で継続することが望ましい。

第8回 安全性評価委員会 議事記録

日時： 2013年11月8日 17時30分～20時

場所： 東京フォーラム G-501号室

出席（敬称略）：

出席：（安全性評価委員） 住友直方、中川雅生、西畠信（委員長）、
（事務局） 三好剛一、桂木真司（国立循環器病研究センター）
（試験責任者） 前野泰樹（総括責任者）

欠席：（安全性評価委員）川緒市郎
（試験責任者）池田智明

第8回安全性評価委員会はD-005症例の胎児死亡という重篤と考えられる有害事象発生に伴い、現在のプロトコールのもとで臨床試験を継続することの妥当性を検討する目的で開催した。委員会で指摘された問題点は以下のとおりである。

1. 症例D-005の母体の有害事象に関して

A) 母体の有害事象

主治医が認めた母体の有害事象は①胎児治療開始後の母体の心電図変化、②胎児治療施行中の嘔気・嘔吐、気分不快、③入院を要する産褥期の高血圧と気分不快の3点である。

- ① 心電図変化： 母体の心電図変化は、胎児治療として Digoxin の loading の後にⅡ、Ⅲ、aVfと左側胸部誘導のT波の平定化とSTの盆状降下であり、いずれも胎児死亡が確認されて分娩した翌日（抗不整脈薬投与中止の2日後）には改善した。
- ② 胎児治療中の嘔気・嘔吐と気分不快は Digoxin 投与開始2～4日目および8日目であった。いずれも Digoxin 血中濃度が2.0ng/ml以上で、目標値を超えていたため、Digoxin 投与量を減量したことによって改善した。
- ③ 産褥高血圧は胎児死亡確認の翌日に娩出し、分娩後3日目に児の出棺のために退院した当日に気分不快を訴えて帰院した際に認められ（160/90mmHg）、Ca拮抗薬投与により産褥8日目には改善して退院した。

B) 母体の有害事象の評価

- ① 心電図変化はいずれも Digoxin 投与開始後に認められ、これに伴う心機能の低下は認めず、Digoxin 減量によって血中濃度の低下とともに改善した。Sotalol 併用開始による母体心電図の変化は認めなかった。一方、BNPは胎児治療開始前の294ng/mlと高値であったにもかかわらず、治療開始後は採血されていない。心電図変化が心筋障害によるものではないかどうかを判断する

ためにも BNP などの検査を経過観察に用いてもよかつたのではないか？

- ② 嘔気・嘔吐、気分不快についても Digoxin 投与量の減量に伴う血中濃度の経過により改善しているので Digoxin 投与によるものと考えられる。重篤な症状ではなかった、
- ③ 産褥婦の高血圧に関しては、妊娠中には有意な高血圧は認めておらず、死亡した児の娩出・葬儀・出棺と産褥期の精神的にも不安定なときに認めたものであり、胎児治療が終了して 2 日以上経過しているという条件を考えると、抗不整脈薬に関連したものとはいえないと判断してよいだろう。

2. 症例 D-005 の胎児の診断・臨床経過とその安全性評価

A) 胎児頻脈の診断に関する問題

- ① 胎児の不整脈診断は SVT かどうかの疑問がある。
 - ✓ 不整脈診断時の際に最初から上行大動脈 (AAo) の血流が鮮明に捉えられていない。スライドに提示された上大静脈 (SVC) /AAo のドプラ所見でも SVC の波形の a 波も鮮明とはいえない。
 - ✓ SVC の D 波の終わりのタイミングは通常 a 波の開始と考えられるが、本症例では AAo の順行性血流とされている波形のタイミングとほぼ重なる。AAo の順行性血流が検出されにくかったという情報から考えると、この下向きの血流は SVC の a 波と AAo の順行性血流が重なった可能性、a 波そのものであった可能性に加え、不整脈が VT+逆伝導の心房収縮であった可能性もある。もし VT であれば AAo での順行性血流が低下するような循環不全の可能性があっても良い。しかし、VT+逆伝導心房収縮の場合には初期に Digoxin が有効であった可能性は少なく、たまたま偶然の sinus rhythm への回復ということになる。
 - ✓ 本試験研究のプロトコールでは 1:1 伝導の頻脈が SVT なのか VT+逆伝導心房収縮かの鑑別はできないが、胎児心磁図や胎児心電図で鑑別が可能かもしれない。
- ② 基礎疾患として、頻脈発作以前に心筋疾患が存在した可能性がある。
 - ✓ SVT による頻拍で腔水症 (胸水+腹水) が起こったとすると、もっと心室も拡大しているのではないか？心房は拡大しているが、心室の拡大は目立たず、胎児頻脈による腔水症として良いか、この点でも疑問が残る。頻脈による心不全ではなく、拡張障害を伴う心筋症、心筋炎等の疾患の可能性はないだろうか？
 - ✓ 卵円孔も狭く見え、肺静脈はやや拡張して見える。左房圧が上昇して卵円孔が狭小化していると考えられるなら、左室の拡張障害も考慮される。

B) 胎児の腔水症、羊水過多に関する問題