

HSV infection to fetuses usually occurs during labor and delivery in women who present with genital lesions. Cases of intrauterine HSV infection have been previously described.¹³ In addition, a case of intrauterine HSV infection affected with FGR has been reported;¹⁴ however, the incidence of FGR has not been fully elucidated. Considering the extremely low incidence of intrauterine HSV infection, which has been estimated at 1 in 100 000 deliveries,¹³ HSV screening for FGR does not appear to be indicated.

FGR, as well as congenital heart disease, microcephaly, brain calcifications, and hepatosplenomegaly, occur in rubella-infected fetuses.¹⁵ In the USA, the prevalence of congenital rubella syndrome markedly declined to 1 per 100,000 deliveries after the comprehensive vaccine program was introduced.¹⁶⁻¹⁷ Subsequent to the introduction of the comprehensive vaccine program, the rubella antibody prevalence rate among 2,733 pregnant women grew to >90% in Japan.¹⁸ Because there were no maternal positive serologic tests and no apparent rubella infections in our cases, maternal rubella screening for FGR might be less useful in nations where there is broad vaccination against rubella.

CMV infection is the most common congenital viral infection, with a prevalence of about 0.5%;¹⁹ a higher rate of congenital CMV infection (1.8%) was observed in our FGR cases than in normal pregnancies. The CMV antibody prevalence rate among women of childbearing age in Japan had declined from >90% to <70%;²⁰ thus, the increase of maternal and congenital CMV infection is of concern. There are many ultrasonographic markers suggestive of congenital CMV infection, including FGR, cerebral ventriculomegaly, hyperechogenic bowel, hepatosplenomegaly, periventricular cysts, amniotic fluid abnormalities, ascites and placental enlargement.²¹⁻²³ Furthermore, abnormal ultrasonographic findings might increase the risk of a poor outcome.²⁴ In our study, three cases were found to have multiple ultrasonographic abnormalities compatible with CMV infection; however, two cases with CMV infection had no abnormal ultrasonographic finding other than FGR. Although it is noteworthy that one of these two cases had cerebral palsy, prematurity and neonatal asphyxia other than congenital CMV infection appeared to be related to the poor prognosis. There were three cases of negative maternal CMV IgM among six cases of congenital infections. These three cases appear to be the false-negatives of maternal infection. The sensitivity of CMV IgM for the detection of primary infection has been reported to be 75%;²⁵ therefore, a repeat serological test might have been helpful

for the detection of maternal infection.²⁶ In a recent study it was reported that maternal CMV IgM were absent in half of cases of congenital CMV infection with ultrasonographic abnormalities and it was thought to be due to the disappearance of antibodies after the primary infection.²⁷ It was also speculated that the absence of maternal CMV IgM was due to reinfection of the virus, because there were some cases of CMV reinfection in which maternal CMV IgM was not detected.²⁸ Therefore the interpretation of antibody test should be judged carefully, and the detection of CMV DNA by the amniocentesis might be taken into consideration when the congenital CMV infection is suspected clinically or ultrasonographically.

In a previous study of 75 infants with FGR who had a work-up for TORCH infection, only one case was diagnosed with an asymptomatic CMV infection; thus, that study also found that routine TORCH test for infants with FGR is not justified.⁶ Although there were several cases of congenital CMV infection without typical ultrasonographic findings in this study, we consider that a routine TORCH test for FGR is not always necessary because the incidence of infection is so small. Whether maternal infection screening, including a TORCH test, is conducted should be individually decided based on the maternal obstetrical history and ultrasonographic features.

In conclusion, routine maternal TORCH screening is not indicated for most FGR cases. Although a maternal serum test for CMV infection could be useful, ultrasonographic abnormal findings other than FGR must be taken into consideration when deciding to evaluate maternal infection in light of the uncommon incidence of CMV infection.

Disclosure

None declared.

References

1. Klein JO, Remington JS. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant* 4th edn. 1995: 1.
2. Nahmias AJ, Walls KW, Stewart JA. The TORCH complex-perinatal infections associated with toxoplasma and rubella, cytomegalo- and herpes simplex viruses. *Pediatr Res* 1971; 5: 405-406.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Intrauterine growth restriction. Practice Bulletin No.12. January 2000.

4. From the NIH: TORCH package antibody tests not recommended for routine screening of pregnant women. *JAMA* 1982; 247: 2477–2478.
5. Cullen A, Brown S, Cafferkey M, O'Brien N, Griffin E. Current use of the TORCH screen in the diagnosis of congenital infection. *J Infect* 1998; 36: 185–188.
6. Khan NA, Kazzi SN. Yield and costs of screening growth-retarded infants for torch infections. *Am J Perinatol* 2000; 17: 131–135.
7. Shinozuka N. Fetal biometry and fetal weight estimation: JSUM standardization. *Ultrasound Rev Obst Gynecol* 2002; 2: 156–161.
8. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: To screen or not to screen? *J Med Screen* 2002; 9: 135–141.
9. Guerina NG, Hsu HW, Meissner HC *et al*. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. The New England Regional *Toxoplasma* Working Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858–1863.
10. Varella IS, Canti IC, Santos BR *et al*. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in South Brazil. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 2009; 104: 383–388.
11. Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier F. Fetal toxoplasmosis: Ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 241–244.
12. Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG* 2005; 112: 31–37.
13. Marquez L, Levy ML, Munoz FM, Palazzi DL. A report of three cases and review of intrauterine herpes simplex virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 153–157.
14. Diguët A, Patrier S, Eurin D, Chouchene S, Marpeau L, Laquerrière A. Prenatal diagnosis of an exceptional intrauterine herpes simplex type 1 infection. *Prenat Diagn* 2006; 26: 154–157.
15. Epps RE, Pittelkow MR, Su WP. TORCH syndrome. *Semin Dermatol* 1995; 14: 179–186.
16. Reef SE, Frey TK, Theall K, Abernathy E, Burnett CL, Icenogle J. The changing epidemiology of rubella in the 1990s: On the verge of elimination and new challenges for control and prevention. *JAMA* 2002; 287: 464–472.
17. Reef SE, Redd SB, Abernathy E, Zimmerman L, Icenogle JP. The epidemiological profile of rubella and congenital rubella syndrome in the United States, 1998–2004: The evidence for absence of endemic transmission. *Clin Infect Dis* 2006; 43 (Suppl 3): S126–S132.
18. Okuda M, Yamanaka M, Takahashi T, Ishikawa H, Endoh M, Hirahara F. Positive rates for rubella antibody in pregnant women and benefit of post-partum vaccination in a Japanese perinatal center. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 168–173.
19. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007; 17: 253–276.
20. Yamashita M, Kobayashi T, Yonezawa M, Ueda S. A prospective study on congenital cytomegalovirus infection. *Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol* 1996; 6: 67–74.
21. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 476–482.
22. Azam AZ, Vial Y, Fawer CL, Zufferey J, Hohlfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 443–448.
23. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 881–888.
24. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 428–433.
25. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: A long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 241–245.
26. Screening for congenital CMV [Editorial]. *Lancet* 1989; 2: 599–600.
27. Gonce A, Marcos MA, Borrell A *et al*. Maternal IgM antibody status in confirmed fetal cytomegalovirus infection detected by sonographic signs. *Prenat Diagn* 2012; 32: 1–5.
28. Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52: e11–e13.

原 著

双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術における母体合併症の検討

(平成25年2月21日受付)

(平成25年4月10日受理)

国立成育医療研究センター周産期センター

江川真希子 本村健一郎 左 勝則 杉林 里佳
住江 正大 和田 誠司 左合 治彦

Key words

twin-twin transfusion syndrome
fetoscopic laser photocoagulation
maternal complications

概要 当センターで2003年3月から2010年12月末までに双胎間輸血症候群(TTTS)に対して胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)を施行し、分娩後の母児の転帰まで判明している198例について、母体合併症をFLP術後1カ月以内に発生した手術合併症と、FLP術後1カ月以降、もしくは分娩時に発生した産科合併症にわけて検討した。術前診断はTTTS StageⅢが全体の6割を占め、FLP手術施行週数は平均21週、分娩週数は平均33週で、その83%は帝王切開分娩であった。手術合併症は羊膜剥離42例、腹腔内羊水漏出17例、前期破水16例などで、産科合併症は、常位胎盤早期剥離7例、弛緩出血5例、肺塞栓症3例、羊水塞栓症1例などであった。産科合併症症例のうち、5例に輸血療法を、1例に子宮全摘術を行った。手術合併症は早産に関連する合併症が多く、産科合併症は母体の生命に影響を及ぼしうる合併症が多かった。

目的

双胎間輸血症候群(TTTS)に対する胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術(FLP)は、児の周産期予後を著明に改善するため、現在では治療の第一選択として行われている¹⁾²⁾。この治療法は、双胎間の血流不均衡の原因となりうる胎盤上の吻合血管を凝固し血流を遮断するという治療法であるが、胎児鏡を子宮内に挿入するという手技を要する²⁾³⁾。羊水過多の状態にある双胎妊婦に、さらに手術による侵襲を加えることになり、術後も長期にわたる切迫早産管理を要する場合が少なくない。FLPと児の予後に関する報告は多いが、FLPの母体合併症に関して検討した報告は少ない⁴⁾⁵⁾。

そこで、本論文ではFLP術後の母体に関連した合併症を検討するため、当センターで施行したFLP症例に発生した母体合併症の種類、頻度について後方視的に調査した。

方法

2003年3月から2010年12月末までに当センターでTTTS治療のためFLPを230例に施行した。このうち、

分娩後の母児の転帰まで判明している198例を対象とし、発生した母体合併症の種類、頻度について検討した。合併症はFLP術後1カ月以内に発生し、手術に関連すると思われる合併症(手術合併症)と、FLP術後1カ月以降、もしくは分娩時に発生した妊娠に伴う合併症(産科合併症)に分けて検討した。

なお、当センターではFLPは区域麻酔下に行っている。FLPの手術適応については表1に示す⁷⁾。超音波ガイド下で経皮的にトロッカーを羊水過多児の羊膜腔に挿入し、胎児鏡で胎盤表面の血管を観察、双胎間の吻合血管をYAGレーザーで凝固する。手術中より硫酸マグネシウムを使用した子宮収縮抑制を行い、術後は翌日から歩行を開始、また子宮収縮を頻回に認める場合には硫酸マグネシウム、塩酸リトドリンを適宜使用した切迫早産管理を行う。経腹超音波検査は術当日、術翌日、術後4日目、術後7日目、以降週1回の頻度で行い、胎児の状態、羊水量改善の確認を行っている²⁾⁷⁾。早産徴候を認めず、胎児の状態も良好と考えられれば、術後2週から4週に退院し、当センターまたは紹介元

表1 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術 (FLP) の適応と要約

適応	
1. TTTS	
MD 双胎	
供血児の羊水過少 (MVP 2cm 以下), かつ受血児の羊水過多 (MVP 8cm 以上)	
2. 妊娠16週以上, 26週未満	
要約	
1. 未破水	
2. 羊膜穿破・羊膜剥離がない	
3. 明らかな切迫流早産徴候がない (頸管長20mm 以上原則, 10mm 以下禁忌)	
4. 重篤な胎児奇形がない	
5. 母体に大きなリスクがない	
6. 母体感染症がない (HBV, HCV 原則, HIV 禁忌)	

表3 分娩転帰

分娩時週数 (Median/Range)	33.3週 (19.1-38.7週)
分娩方法	帝王切開分娩 165例 (83%) [§]
	経膈分娩 33例 (17%) [¶]
生児獲得数	二児生存 142例 (72%)
	一児生存 47例 (24%)
	両児死亡 9例 (4%)
出生体重 Donor (Median/Range)	1,290g (330-2,610g)
出生体重 Recipient (Median/Range)	1,825g (506-3,195g)
分娩時出血量 (Median/Range)	893.5g (75-9,340g)
母体死亡	0例

§ : 第1子経膈分娩後, 第2子帝王切開分娩の1症例を含む

¶ : 3組の双胎を含む

の地域病院に帰院し, その後の術後管理, 分娩管理が行われる。今回の検討症例198例のうち100例は地域病院での分娩管理が行われた。

結果

患者背景を表2に示す。今回検討した症例のうち60%が初産 (118例) で, 経産が40% (80例) であった。術前診断はTTTS stage IIIが最も多く, 全体の6割を占めていた。FLP手術施行週数は中央値21.2週, FLP術後入院日数は中央値44日であった。

分娩転帰を表3に示す。分娩週数は平均33.3週で, 分娩方法は帝王切開分娩が83% (165例), 経膈分娩が17% (33例) であった。生児獲得数別にみると, 2児生存の142例中139例は帝王切開分娩, 3例のみ経膈分娩であった。1児生存症例47例のうち26例は帝王切開分娩, 21例は経膈分娩であった。両児死亡症例の9例は全例経膈分娩であった。分娩時出血量は中央値893.5gで, 母体死亡例はなかった。

表2 母体背景 (n=198)

年齢 (Mean ± SD)	31.4 ± 3.7歳
BMI (Mean ± SD)	22.6 ± 2.5
経産回数	初産 118例 (60%)
	経産 80例 (40%)
TTTS Stage	I 36例
	II 21例
	III 124例
	IV 17例
FLP施行週数 (Median/Range)	21.2週 (17.3-25.9週)
FLP術後入院日数 (Median/Range)	44日 (3-121日)

FLP手術合併症の内訳を表4に示す。羊膜剥離が42例 (21%) と最も多く, 次いで, 腹腔内羊水漏出17例 (8.6%), FLP術後1カ月以内の前期破水16例 (8%) であった。FLP術後1カ月以内に早産となった症例は21例 (11%) で, そのうちの3例は娩出後胎盤の病理学的検査で絨毛膜羊膜炎の所見が確認された。その他には, トロッカー穿刺部位からの出血が6例, 手術時の麻酔による合併症が1例みられた。表4の症例中, 輸血施行症例, 子宮全摘術施行症例は認めなかった。

分娩周辺期での産科合併症を表5に示す。常位胎盤早期剥離が7例と最も多く, 7例中5例は両児生存症例で, 6例は帝王切開分娩となった。次いで弛緩出血を5例に認めたが, そのうち4例は両児生存症例であり, 全例帝王切開分娩での出産であった。その他肺塞栓, 羊水塞栓症をそれぞれ3例, 1例認めているが, これらの症例は全例両児生存症例で, また帝王切開分娩症例であった。これらの症例には常位胎盤早期剥離と弛緩出血, また肺水腫と常位胎盤早期剥離を合併した2症例が含まれており, 計23症例 (12%) に産科合併症を認めた。これらに対し, 5例に輸血療法を行い, 弛緩出血の1症例は子宮全摘術を施行した。

考察

当センターでFLPを施行した198例の母体合併症を手術合併症, 産科合併症に分けて検討した。FLP術後1カ月以内の手術合併症としては羊膜剥離, 腹腔内羊水漏出など手術に直接関連した合併症を多く認め, 分娩周辺期の産科合併症としては常位胎盤早期剥離, 弛緩出血, 肺塞栓など母体の生命に危険を及ぼしうる合併症を多く認めた。

産科合併症では常位胎盤早期剥離 (3.5%), 弛緩出血 (2.5%), 肺水腫 (2%), 肺塞栓症 (1.5%) などを高頻度に認めた。いずれの合併症も双胎妊娠において, 単胎妊娠よりも発症率が上昇することは知られている^{8), 9)}。常位胎盤早期剥離は単胎での発症率が1%前後であるが, その原因はまだはっきりしていないものの双胎での発症率は1-2%と約2倍に上昇するとされている。

表4 FLP手術合併症(n=198)

羊膜剥離	42例(21%)
早産(術後1カ月以内)	21例(10.6%)
腹腔内羊水漏出	17例(8.6%)
前期破水(術後1カ月以内)	16例(8%)
子宮内感染 (娩出胎盤において病理学的に確認されたもの)	3例(1.5%)

重複を含む
輸血例, ICU入室例, 子宮全摘術施行症例なし

表5 分娩時産科合併症

		2児生存症例	備考
常位胎盤早期剥離	7例(3.5%)	5例(71%)	1例に輸血施行
弛緩出血	5例(2.5%)	4例(80%)	2例に輸血施行, 1例は子宮全摘術施行
肺水腫	4例(2%)	3例(75%)	
妊娠高血圧症候群	3例(1.5%)	2例(67%)	
肺塞栓	3例(1.5%)	3例(100%)	
Mirror症候群	2例(1%)	1例(50%)	1例に輸血施行
羊水塞栓症	1例(0.5%)	1例(100%)	輸血施行

重複を含む

FLP後の常位胎盤早期剥離発症の報告は諸外国の論文にも散見され、その発症率の報告はさまざまであるがHabliらの報告ではFLP後1週間以降に発症した常位胎盤早期剥離の発症率は8%と、高い発症率を報告している^{4)~6)}。当センターでのデータでは、常位胎盤早期剥離の発生率は2児生存例に多くみられたが、1児生存症例でも認められ、双胎妊娠というだけでなくTTTSやFLP手術による影響も考えられ、FLP術後の妊娠管理においては注意が必要である。

また今回、肺塞栓症を3例(1.5%)に認めた。うち2例はFLP手術を当センターで開始した当初の症例で、FLP手術を全身麻酔で行い、術後約1週間床上安静としており、長期臥床の影響も考えられる。しかし、FLP手術を区域麻酔下に行い、術翌日から歩行開始とした2009年以降にも1例発症しており、FLP術後の妊娠管理において注意が必要である。またMirror症候群は胎児水腫を起こしうる双胎間輸血症候群に特有の合併症ともいえ¹⁰⁾、手術の完遂度によっては母体にも注意深い観察が必要と考えられる。表4には重複症例も含まれているが、FLP後の妊婦の約1割になんらかの産科合併症を認め、それらは輸血療法や、1例ではあるが子宮全摘術が必要になるなど、母体の生命に影響を及ぼしうる合併症であった。なかでも肺塞栓症、羊水塞栓症など重篤な疾患は2児生存症例に多くみられた。FLP術後の妊娠・分娩管理においてはこれらの合

併症に対する十分な注意と、対応できるよう医療体制を準備しておく必要がある。

FLP術後1カ月以内に発生した手術合併症については、羊膜剥離と腹腔内への羊水漏出を多く認めた。羊膜剥離は当センターでの検討では28週未満の前期破水と有意に関連を認めており、術後経過において羊膜剥離が確認された場合には注意深い経過観察が必要である¹¹⁾。また術当日に確認されることが多い腹腔内への羊水漏出は、術後経過に大きな影響は及ぼさないものの、腹膜刺激症状による腹痛を訴えることが多く、痛みから子宮収縮を引き起こしかねないため十分な除痛が必要であると考えている。

その他の手術合併症として、穿刺したトロッカーが強い子宮収縮のため屈曲した1例、穿刺部位から強度の出血を認め、視野確保のため子宮腔内に生理食塩水を注入し、洗浄を必要とした5例、また麻酔導入中に高度徐脈から意識消失を起こした1例などがあった。穿刺の際にはカラードブロー法を併用するなど十分な注意を払っているが、それでも子宮壁からの出血症例が存在した。また麻酔導入についても腹部の大きな妊婦に長時間同一の姿勢保持は難しく、麻酔導入時の体位にも十分な工夫が必要であると考えている。

FLP手術に関連する合併症は早産に関連する合併症が多く、分娩周辺期での産科合併症は母体の生命に影響を及ぼしうる合併症が多かった。産科合併症に関し

てはFLP手術との直接的な因果関係は証明できないものの、FLP手術の侵襲、また術後長期にわたる産科管理の影響は否定できないであろう。FLPは高度先進医療から保険診療となり、児の予後を改善しているが、母体の安全性が確保されていることがその前提となる。術後は特に児の経過に注意が向けられやすいが、母体の妊娠・分娩の管理にも十分配慮する必要がある。

利益相反について

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

文 献

- 1) Senat MV, Deprest J, Boulvain M, et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004 ; 351 (2) : 136-44
- 2) 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 (12-13) : 1185-91
- 3) Quintero RA, Morales WJ, Mendoza G, et al. Selective photocoagulation of placental vessels in twin-twin transfusion syndrome : evolution of a surgical technique. *Obstet Gynecol Surv* 1998;53 (12 Suppl) : S97-103
- 4) Merz W, Tchatcheva K, Gembruch U, et al. Maternal complications of fetoscopic laser photocoagulation (FLP) for treatment of twin-twin transfusion

- syndrome (TTTS). *J Perinat Med* 2010 ; 38 (4) : 439-43
- 5) Habli M, Bombrys A, Lewis D, et al. Incidence of complications in twin-twin transfusion syndrome after selective fetoscopic laser photocoagulation : a single-center experience. *Am J Obstet Gynecol* 2009 ; 201 (4) : 417 e1-7
- 6) Yamamoto M, El Murr L, Robyr R, et al. Incidence and impact of perioperative complications in 175 fetoscopy-guided laser coagulations of chorionic plate anastomoses in fetofetal transfusion syndrome before 26 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 193 (3 Pt 2) : 1110-6
- 7) 左合治彦. 胎児鏡下胎盤吻合血管レーザー凝固術. *日本周産期・新生児学会雑誌* 2007 ; 43 : 995-998
- 8) Ananth CV, Smulian JC, Demissie K, et al. Placental abruption among singleton and twin births in the United States : risk factor profiles. *Am J Epidemiol* 2001 15 ; 153 (8) : 771-8
- 9) Walker MC, Murphy KE, Pan S, et al. Adverse maternal outcomes in multifetal pregnancies. *BJOG* 2004 ; 111 (11) : 1294-6
- 10) Hayashi S, Sago H, Hayashi R, et al. Manifestation of mirror syndrome after fetoscopic laser photocoagulation in severe twin-twin transfusion syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006 ; 21 (1) : 51-4
- 11) Egawa M, Hayashi S, Yang L, et al. Chorioamniotic membrane separation after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2013 ; 33 (1) : 89-94

Incidence of Maternal Complications after Fetoscopic Laser Surgery for Twin-Twin Transfusion Syndrome : a single-center experience

Makiko EGAWA, MD, PhD ; Kenichirou MOTOMURA, MD ; Seung chik Jwa, MD ; Rika SUGIBAYASHI, MD ; Masahiro SUMIE, MD ; Seiji WADA, MD, PhD ; Haruhiko SAGO, MD, PhD

Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development

We reviewed the clinical records of 198 patients with Twin-Twin Transfusion Syndrome (TTTS) who underwent Fetoscopic Laser Surgery (FLS) at our institution from March 2003 to December 2010. The aims of this study were to investigate the incidence of maternal complications after FLS and to distinguish between complications related to FLS and those related to the peripartum period. Most of the cases were TTTS Stage 3, and the mean gestational age at the time of surgery was 21.2 weeks. Median gestational age at delivery was 33.3 week and 83% of the women underwent cesarean section. The most frequent complication related to FLS was chorioamniotic membrane separation, reaching 20%. Seventeen patients had leakage of amniotic fluid, and 16 patients had preterm premature rupture of the membrane. About perinatal complications, seven patients (7.5%) had abruption, 5 patients had atonic bleeding, 3 patients developed pulmonary embolism, and 1 patient clinically manifested amniotic fluid embolism. Five patients required blood transfusion, and 1 patient had a hysterectomy. Operative complications were associated with preterm birth and perinatal complications tended to threaten maternal life.

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的薬物治療例と臨床試験

杉林 里佳 谷口 公介 岡田 朋美
住江 正大 和田 誠司 左合 治彦

Trans-placental treatment for fetal tachycardia : Clinical trial and a case report

Rika SUGIBAYASHI, Kosuke TANIGUCHI, Tomomi OKADA,
Masahiro SUMIE, Seiji WADA, Haruhiko SAGO

Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, National Center for Child Health and Development

概 要

胎児頻脈性不整脈は、無治療では胎児水腫を来し子宮内胎児死亡に至る場合があり予後不良症例が存在する。胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的薬物治療の有用性が報告されており、治療法の確立を目指して厚生科研費の研究班による臨床試験を開始している。当院で施行した経胎盤的薬物治療例（臨床試験前と臨床試験例）の治療成績と予後を明らかにすることを目的とし検討を行った。2002年3月より2012年7月までに当院で胎児頻脈性不整脈と診断し、経胎盤的薬物治療を施行した10例を対象とし後方視的に検討した。頻脈性不整脈10例中8例は上室性頻拍であった。使用薬剤はジゴキシン・フレカイニド併用5例、ジゴキシン投与2例、ソタロール投与1例であった。心房粗動症例は2例で、いずれもジゴキシン・ソタロール併用であった。平均治療開始週数は32.1週で、胎児水腫症例4例を含む全例で不整脈の消失もしくは改善を認めた。平均分娩週数は37.5週であり、母体への重篤な合併症も認めなかった。上室性頻拍症例は生後も内服加療を継続しているが、心房粗動症例は生後頻脈発作を認めず無治療で経過観察中であり、どちらも死亡例は認めなかった。頻脈性不整脈に対する経胎盤的薬物治療では全例で不整脈の改善を認め、生産に至り予後も良好であった。

Key words : Arrhythmia, fetus, Supraventricular tachycardia, Atrial flutter, Anti-Arrhythmia Agents

緒 言

胎児不整脈は全妊娠の1~3%で見られる比較的頻度の高い疾患である。不整脈の多くは一過性の期外収縮であるが、頻脈性不整脈や徐脈性不整脈は持続すると心不全、胎児水腫をきたし、子宮内胎児死亡に至る場合があり予後不良なことがあ

る。胎児頻脈性不整脈では心房粗動と上室性頻拍が大部分を占めている¹²⁾。

胎児頻脈性不整脈に対し経胎盤的薬物治療が施行され、その有用性が推測されているが、使用薬剤や投与期間がさまざまな後方視的研究の報告しかない。抗不整脈薬は胎児治療目的では薬事承認が得られておらず、治療法としては未だ確立しているとはいえない。治療法の確立を目指して2010年10月より厚生科研費の研究班(左合、池田、前

表1 胎児治療の適応

対象	持続する胎児頻脈性不整脈のうち、上室性頻拍 (short VA, long VA) もしくは心房粗動症例 妊娠22週以上37週未満 単胎妊娠 文書による同意が得られている
除外基準	精神病、精神症状により同意が困難な場合 胎児治療を行う事が母体に危険である場合 それ以外に主治医が不適格と判断した場合

野)の臨床試験が開始された。

臨床試験における胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の適応は、持続する胎児頻脈性不整脈のうち、上室性頻拍 (short VA, long VA) もしくは心房粗動で、妊娠22週以上37週未満の単胎妊娠である。除外基準としては、精神病、精神症状により同意が困難な場合、胎児治療を行う事が母体に危険である場合、それ以外に主治医が不適格と判断した場合と定めている (表1)。

当院では胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的薬物治療を、臨床試験開始後は臨床試験例として行っているが、臨床試験開始前は独自のプロトコルで治療を施行してきた。当院で胎児治療を施行した症例 (臨床試験前と臨床試験例をあわせて) の治療成績と予後について明らかにすることを目的として検討を行った。

方 法

2002年3月より2012年7月末までに当院で胎児頻脈性不整脈と診断し、経胎盤的薬物治療を施行した10例 (臨床試験前7例、臨床試験3例) を対象に診療録より後方視的に検討を行った。

胎児頻脈性不整脈の診断は、ドプラ心エコー法では上行大動脈と同時に上大静脈の右房流入部を描出し、二つの血管にまたがるようにカーソルを置いて同時計測を行った。またMモード心エコー法では四腔断面像を描出し、カーソルを心臓の軸に斜めに設定し、心房と心室を同時に計測した。上室性頻拍のうち、心室収縮から次の心房収縮までの時間 (VA時間) と、引き続き心房収縮から心室収縮までの時間 (AV時間) を比較しVA時間が

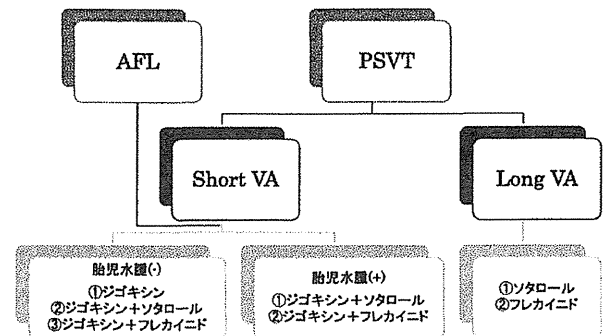


図1 胎児頻脈性不整脈の診断と投薬

AV時間より短い場合を short VA、VA時間がAV時間より長い場合を long VA と分類した³⁾。short VA では房室回帰性頻拍である可能性が高く、ジゴキシンに良く反応することが知られている。

臨床試験前のプロトコルは第1選択ジゴキシン、第2選択ジゴキシン・フレカイニド併用であったが、現在用いている臨床試験のプロトコルは以下の通りである (図1)。胎児頻脈性不整脈のうち上室性頻拍 (short VA) もしくは心房粗動と診断された症例に対し、第1選択ジゴキシンより開始する。有効血中濃度1.5~2.0 ng/ml に至り3日以上経過後も頻脈の改善を認めない場合、第2選択ジゴキシン・ソタロール併用としソタロール追加後3日以上経過後も改善を認めない場合、第3選択ジゴキシン・フレカイニド併用投与を行う。胎児水腫の合併の場合はジゴキシンの胎盤通過性が低下するため第2選択から開始する。上室性頻拍 (long VA) と診断された症例に対しては、ジゴキシンが無効である可能性が高いため、第1

表2 出生前診断と胎児治療経過

No	出生前診断	胎児水腫	胎児治療	治療開始週数	頻脈消失もしくは改善を認めた週数	頻脈
1	PSVT, shortVA	有	Digoxin + Flecainide	23w6d	30w5d	消失
2	PSVT, longVA	有	Digoxin + Flecainide	30w3d	33w0d	消失
3	PSVT, longVA	有	Digoxin + Flecainide	35w3d	37w0d	消失
4	PSVT, shortVA	無	Digoxin + Flecainide	32w6d	34w6d	改善
5	PSVT, longVA	無	Digoxin + Flecainide	34w3d	35w2d	消失
6	PSVT, shortVA	無	Digoxin	34w5d	35w4d	改善
7	PSVT, shortVA AV block	無	Digoxin	33w3d	35w4d	消失
8	PSVT, longVA 結節性硬化症	有	Sotalol	35w2d	35w5d	改善
9	AFL	無	Digoxin + Sotalol	35w5d	37w1d	消失
10	AFL	無	Digoxin + Sotalol	29w4d	31w3d	消失

選択ソタロール、第2選択フレカイニドを投与する。

全例入院管理の上、治療を開始し、母体の管理として全身状態、抗不整脈薬血中濃度測定、心電図計測を行い、胎児の管理として頻回の胎児心エコーと胎児心拍モニタリング、胎動の確認を行った。胎児心エコー、胎児心拍モニタリング中を通じて胎児頻脈性不整脈を認めず、その後分娩まで再発を認めなかった症例を「頻脈消失」、胎児心拍数は160 bpm未満に低下しないものの心拍数の改善を認めた症例、もしくはリズムの改善を認めた症例を「改善」とした。

成 績

同期間に当院で出生前診断を行った先天性心疾患は444例のうち胎児不整脈が87例(19.6%)を占め、最多であった。このうち、頻脈性不整脈が13例(14.9%)、徐脈性不整脈が19例(21.8%)であった。頻脈性不整脈のうち、胎児治療施行例が10例、頻脈診断時37週以降であり胎児治療を施行せずに分娩とした症例が3例であった。

胎児治療を施行した胎児頻脈性不整脈10例中、8例が上室性頻拍、2例が心房粗動であった。上室性頻拍はshort VA 4例、long VA 4例であった。ジゴキシン・フレカイニド併用投与が5例、ジゴキシン単独投与が2例、ソタロール単独投与が1例であった。また心房粗動2例はいずれもジゴキ

シン単独では改善せず、ソタロールを併用し頻脈の消失を得た(表2)。

治療開始週数はmedian 33.9週(range 23.9~35.6週)であった。10例中7例で胎児頻脈は消失、3例で改善を認めた。頻脈の消失もしくは改善までに要した日数はmedian 12日(range 3~48日)であり、胎児水腫の有無により頻脈消失・改善までに要した日数に有意差は認めなかった。胎児水腫症例4例を含みいずれも頻脈の消失もしくは改善を認めた。胎児水腫症例4例中、3例(75%)で胎児水腫の改善を認め(胎児水腫消失1例、改善2例)、1例は頻脈改善2日後で胎児水腫改善前に陣痛発来し、緊急帝王切開となった。

分娩週数はmedian 37.4週(range 36.0~39.7週)、出生体重はmedian 2,960g(range 2,278~3,508g)であった。分娩様式は経膈分娩5例(50%)、帝王切開5例(50%)であったが、帝王切開の適応は不整脈や胎児水腫の残存による症例が3例、骨盤位が2例であった(表3)。出生前に上室性頻拍と診断した症例の出生後診断では、異所性心房頻拍2例、WPW症候群1例、その他の上室性頻拍4例、洞性頻脈1例であり、出生前診断と一致しない症例も認めた。8例全例に薬物療法が施行された。WPW症候群の症例では6歳時にカテーテルアブレーションを施行されているがその後の経過は良好である。出生前に心房粗動と診断された2例は何れも出生後に不整脈を認めず、

表3 分娩と出生後経過

No	出生前診断	出生後診断	分娩週数	出生体重 (g)	分娩方法 (CS 適応)	生後治療
1	PSVT, short VA	PSVT	37w0d	2,952	CS (胎児水腫残存) 経膈分娩	薬物療法
2	PSVT, long VA	PSVT	37w1d	2,404		薬物療法
3	PSVT, long VA	WPW 症候群, PSVT	37w4d	3,166		薬物療法 ablation
4	PSVT, short VA	異所性心房頻拍	37w2d	3,306	CS (骨盤位)	薬物療法
5	PSVT, long VA	PSVT	37w2d	2,968	CS (骨盤位)	薬物療法
6	PSVT, short VA	洞性頻脈	39w5d	2,510	経膈分娩	薬物療法
7	PSVT, short VA AV block	異所性心房頻拍 blocked PAC with AV block	37w3d	2,418	CS (AV block)	薬物療法
8	PSVT, long VA 結節性硬化症	PSVT 結節性硬化症	36w0d	3,508	CS (頻脈持続, 陣痛発来)	薬物療法
9	AFL	不整脈なし	37w5d	3,321	経膈分娩	無
10	AFL	不整脈なし	37w4d	2,278	経膈分娩	無

無投薬で経過観察されている。全例が生後3か月までの時点で生存が確認されており、結節性硬化症合併の一例を除き、明らかな神経学的後遺症は認めていない。

母体への副作用として、嘔気、嘔吐やPR延長、QRS延長、心室性期外収縮を含む心電図異常が見られたが、いずれも抗不整脈薬の減量により改善を認め、重篤な副作用は認めなかった。

症例を提示する。

35歳2回経産婦。既往歴、家族歴に特記すべきことなし。近医にて妊婦健診を受診しており妊娠経過は順調であったが、妊娠29週4日健診受診時に220 bpmの胎児頻脈を認めたため精査加療目的に当院へ母体搬送となった。来院時の胎児心エコーにて2:1の胎児心房粗動と診断し、経母体ジギタリス投与を開始した(図2)。胎児心拍モニタリング、胎児心エコーにて定期的に観察を行った。時折洞調律に戻ることが観察されたが、大部分の時間は心房粗動であった。ジギタリス有効血中濃度に至った後も胎児心房粗動の改善を認めないため、治療開始7日後よりソタロール内服を追加したところ、治療開始13日後より洞調律に改善した(図3)。以後、心房粗動の再発なく経過し、妊娠37週4日正常経膈分娩に至った。2,278 gの男児をApgar Score 1分値9点、5分値10点、臍動脈血液ガスpH 7.26にて分娩した。出生後の12誘導心

電図では心房粗動は認めなかった。気胸のため酸素投与を要したが、その後状態安定し、日齢14退院となった。

考 案

胎児不整脈の多くは心房性期外収縮であり出生前もしくは生後間もなく自然消失する 경우가多く、当院の検討においても胎児不整脈の6割以上を占めていた。胎児頻脈性不整脈は持続すると心不全を来し胎児水腫に至る場合があり、胎児水腫例では死亡率が35~37.5%と報告されている⁵⁶⁾。ジゴキシン、フレカイニド、ソタロール等の抗不整脈薬を用いた経胎盤の薬物投与が広く行われ、その有用性が報告されている⁵⁷⁾。胎児頻脈性不整脈は上室性頻拍と心房粗動が大部分を占めており、Krappらの報告によると上室性頻拍が73.2%、心房粗動が26.2%であり⁷⁾、我々の症例でも上室性頻拍が8割、心房粗動が2割と疾患の割合は同程度であった。

胎児治療についてはジゴキシンを第一選択薬として使用している報告が多いが、上室性頻拍のうちジゴキシン単独で洞調律に回復した症例は51.5%、心房粗動では45.1%と報告されており²⁾、当院の症例ではジゴキシン単独投与で改善を認めた症例は上室性頻拍の2例(20%)とさらに少数であった。ジゴキシン単独投与の有効性について

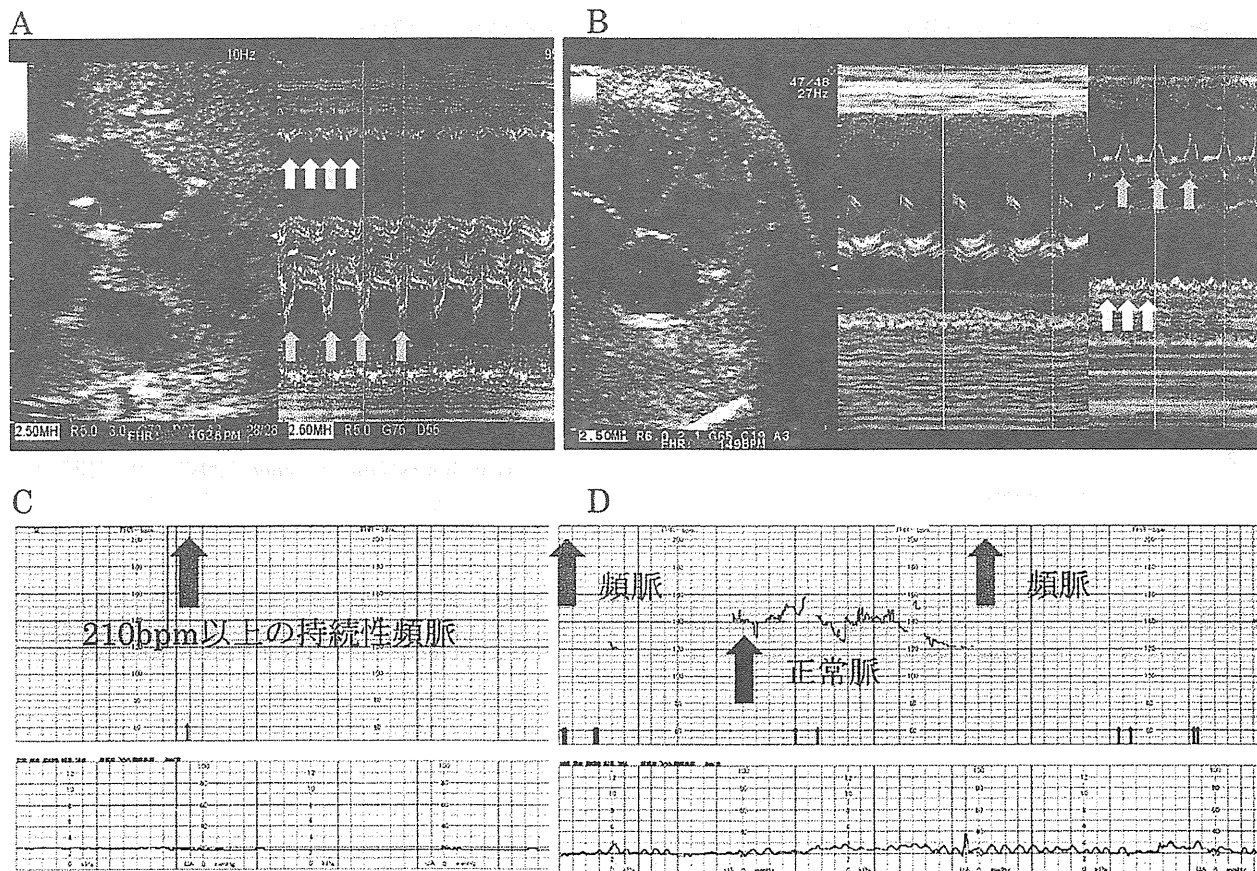


図2 治療開始前後の胎児心エコーと胎児心拍モニタリング



図3 頻脈改善後の胎児心拍モニタリングと出生後心電図

胎児水腫の有無で比較すると、水腫を認めない症例では洞調律への回復率は63.3%であるが、胎児水腫症例では19.5%、と水腫例で有意に低率であり (OR 0.18, 95%CI 0.10~0.34 ; p<0.001)、胎児水

腫症例の治療としてジゴキシン単独投与は不十分でフレカイニド等との併用の有効性が示されているが^{7,8)}、当院の症例においても胎児水腫合併例ではジゴキシン単独投与では頻脈の改善を認めず、

ジゴキシンとフレカイニド併用療法を行った3例は頻脈が消失した（これは臨床試験前であり、第2選択としてフレカイニド併用を用いている）。頻脈の消失までに要した日数に胎児水腫の有無で有意差は認めず、また水腫例の75%で水腫の消失もしくは改善を認めた。

我々の検討では10例全例が生産に至り、生後3か月での生存が確認されており、神経学的予後も良好であった。上室性頻拍症例は全例で出生後も薬物治療が必要であったが、その後の経過は順調であった。

母体への重篤な副作用は認めなかったが、副作用としては、嘔気・嘔吐の他、胸部不快感、心電図異常などが報告されている。健康な母体へ抗不整脈薬を投与しているリスクを認識し、母体の副作用に関する十分な配慮と対応が必要であり、胎児診断・治療、新生児管理と共に母体管理が十分に可能な施設で治療することが必要である。

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的薬物治療は有用であり、児の生存率、予後の改善、経膈分娩率の上昇、早産率の低下に寄与すると考えられる。しかし、精度の高い臨床研究によるエビデンスが乏しく、臨床試験によるエビデンスの確立が早急の課題である。厚生科研費の研究班による臨床試験がはじまり、現在症例登録中である。当センターでも10例と症例数は多くない。臨床試験を完了し、エビデンスを確立することが重要であり、登録施設への紹介にご協力願いたい。

「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」

研究事務局 国立循環器病センター周産期・婦人科

桂木真司, 三好剛一

本論文に関わる著者の利益相反：なし

文 献

- 1) Nathan D Hahurij, Nico A Blom, Enrico Lopriore, Mohammad I Aziz, Helene T Nagel, Lieke Rozendaal, Frank PHA Vandenbussche. Perinatal management and long-term cardiac outcome in fetal arrhythmia. *Early Hum Dev* 2011 ; 87 : 83-7.
- 2) Talvikki Boldt, Marianne Eronen, Sture Andersson. Long-term outcome in fetuses with cardiac arrhythmias. *Obstet Gynecol* 2003 ; 102 : 1372-9.
- 3) Yasuki Maeno, Akiko Hirose, Taro Kanbe, Daizo Hon. Fetal arrhythmia : Prenatal diagnosis and perinatal management. *J Obstet Gynaecol Res* 2009 ; 35 : 623-9.
- 4) 里見元義, 川滝元良, 西島 信, 前野泰樹. 胎児心エコー検査ガイドライン. *日本小児循環器学会雑誌* 2006 ; 22 : 591-613.
- 5) Edgar T Jaeggi, Julene S Carvalho, Ernestine De Groot, Olus Api, Sally-Ann B Clur, Lukas Rammeloo, Brian W McCrindle, Greg Ryan, Cedric Manlhiot, Nico A Blom. Comparison of transcatheter treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol: results of a nonrandomized multicenter study. *Circulation* 2011 ; 124 : 1747-54.
- 6) Rajka Lulic Jurjevic, Tomaz Podnar, Samo Vesel, Cardiol Young. Diagnosis, clinical features, management, and post-natal follow-up of fetal tachycardias. 2009 ; 19 : 486-93.
- 7) Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 2003 ; 89 : 913-7.
- 8) Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias : management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998 ; 79 : 576-81.

胎児不整脈に対する胎児治療とその効果

三好剛一* 桂木真司 池田智明

はじめに

胎児不整脈は妊婦健診での胎児エコー、胎児心拍数モニター施行時に発見されることが多い。胎児不整脈は頻脈性不整脈、徐脈性不整脈、期外収縮に分類され、胎児心磁図により非侵襲的に心電図と同等の診断も可能となってきたが未だ一般的ではなく、現時点では胎児エコー診断が中心となる^{1,2)}。胎児心不全、胎児水腫、さらには子宮内胎児死亡となる危険性があり、また合併する心構造異常、染色体異常の有無も予後や治療方針を考えるうえで重要となる³⁾。

胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療に関しては、ジゴキシン、ソタロールなどの薬物療法の有効性が報告されている⁴⁾。わが国において前方視的研究が現在進行中であり、胎児治療の母児への安全性の確認および治療プロトコルの確立が期待される。胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療に関しては、 β 刺激薬、副腎皮質ステロイドの投与が試みられている^{5,6)}。現在のところ治療効果に関しては、わが国での全国調査結果も含め否定的な報告が多く、治療対象とする症例の選別が重要であると考えられる^{7,8)}。一方、胎児期外収縮に関しては、妊娠後期から分娩前に出現することが多く、ほとんどの場合で予後良好で出生後消失していくため、通常治療の対象とならない。

胎児不整脈診断については他稿を参照していただくこととし、本稿では各胎児不整脈の概要を解説したのち、胎児治療について述べる。

I. 胎児頻脈性不整脈

1. 概要

胎児頻脈性不整脈は全妊娠の0.1%以下で、多くは上室性頻拍、心房粗動である。重症例では胎児心不全、胎児水腫に進行し、さらには子宮内胎児死亡、新生児死亡の原因となる²⁾。平成19年に行われた厚生労働省科学研究「胎児頻脈性不整脈治療に関するアンケートによる全国調査」の結果は、胎児上室性頻拍、心房粗動41例のうち、有効例は37例(90%)、子宮内胎児死亡例は1例であった。胎児水腫11例中9例で頻脈の改善を認めた。この結果にもとづき、平成22年10月から厚生労働省科学研究「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」が開始された。対象疾患は上室性頻拍と心房粗動で、5年間で50例の集積を目標としている。

2. 胎児治療

ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドなどの抗不整脈薬による胎児治療の有効性が報告されているが、その安全性や適正な投与方法については未だ十分なコンセンサスが得られていない⁴⁾。現在進行中の臨床試験の治療プロトコールの一部を提示する(図)。不整脈波形パターンおよび胎児水腫の有無により開始薬剤が変わってくる。各薬剤の胎盤移行率を考慮し投与量が設定され、とくに胎児水腫がある場合には胎盤移行率が著しく低下することから通常より高用量となっている。そのため、胎児、新生児の管理のみでなく、母体への副作用のモニタリングおよび対応が可能な施設で実施される必要がある。

1) 上室性頻拍

心房収縮と心室が1:1伝導であるもので、そ

Takekazu Miyoshi Shinji Katsuragi Tomoaki Ikeda

* 国立循環器病研究センター周産期・婦人科

[〒565-8565 吹田市藤白台5-7-1]

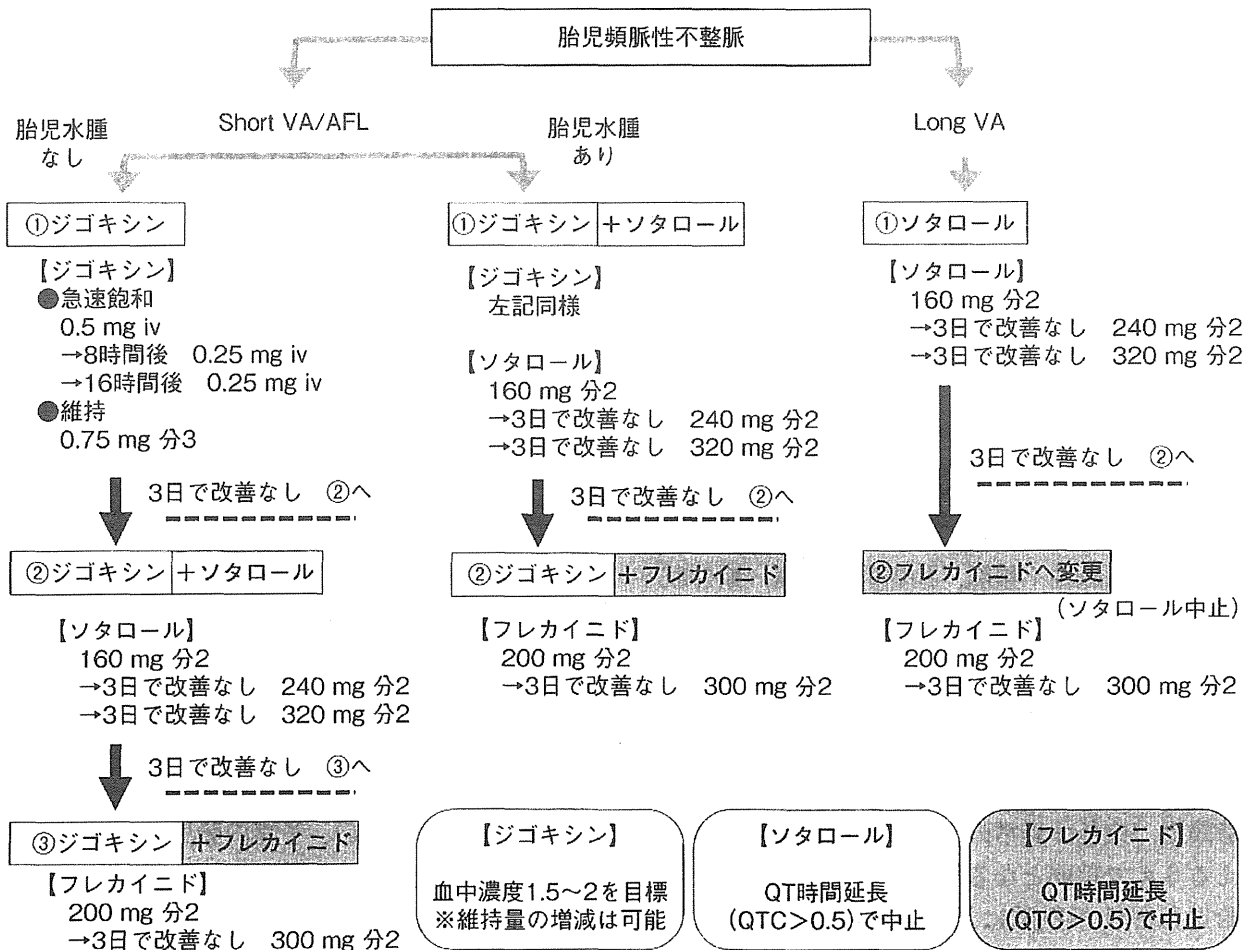


図 「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験」治療プロトコール

の原因の多くは、WPW 症候群に伴う房室性回帰性頻拍で側副伝導路によるリエントリーによるものである。ほかに、異所性心房性頻拍などの自動能によるものがある。後者のほうが治療に難渋することが多い。

上室性頻拍では、心室収縮から次の心房収縮までの間隔が短い short VA タイプと、この間隔が長い long VA タイプに分類され、このタイプ分類により胎児治療が選択される。診断方法の詳細については割愛するが、正確な診断には D モード法(上大静脈-上行大動脈同時血流波形)が不可欠となる^{1,2)}。Short VA タイプはジゴキシンが有効とされるが、long VA タイプはジゴキシンが無効であることが多く、ソタロール、フレカイニドなどの抗不整脈薬の有効性が報告されている⁴⁾。

2) 心房粗動

通常、心房収縮と心室収縮が 2:1~3:1 伝導

である。胎児治療により洞調律化すれば、再発しないことも多い。また、妊娠後期に出現することが多く、出生後であれば電気的除細動により速やかな洞調律化が期待できるため、週数によっては早期娩出という選択肢もあることを常に念頭におくことが肝要である。

3) 心室性頻拍

心房収縮と心室収縮の伝導が解離しているもので、胎児期にはまれな不整脈になる。QT 延長症候群に伴う torsade de pointes を考える必要があり、胎児治療としては硫酸マグネシウムを試みる価値はあるかもしれないが、週数が許せば早期娩出してメキシレチン、プロプラノロールなどを考慮すべきである。出生後も突然死などに注意を要する。胎児期や新生児期に発症する QT 延長症候群は重症型で 2 型と 3 型が多く、診断の確定には遺伝子検査が有用である。

II. 胎児徐脈性不整脈

1. 概要

一般的には、胎児心拍数が100回/分未満の場合に胎児徐脈と診断される。診断方法としては胎児エコーMモード法やDモード法が一般的である。とくにDモード法を用いた上大静脈-上行大動脈同時血流波形は、PR間隔も比較的正確に測定され有用である^{1,2)}。胎児心磁図はさらに正確にPR間隔が測定可能なこと、QT時間が測定可能なことから、今後期待される診断方法の一つである。

房室ブロックが大部分であり、そのほか洞性徐脈や洞不全症候群などがある⁸⁾。房室ブロックでは30~40%で心構築異常を認め、心房内臓逆位症候群(ほとんどが左側相同)に関連するものが多い。心構築異常を認めないものの半数以上は、母体の抗SS-A抗体などの自己抗体との関連が指摘されている。自己抗体が胎児に移行して、房室結節への障害により房室ブロックを生じたり、心筋への障害により心筋炎を生じる機序が考えられている⁹⁾。進行すると胎児水腫となり、子宮内胎児死亡や早期新生児死亡にいたる。頻脈性不整脈と比べ予後不良な症例が多く、出生後も遠隔期の拡張型心筋症や心内膜線維弾性症なども問題となる。

2. 胎児治療

胎内でのペースメーカー治療としてはβ刺激薬の投与が、心筋炎に対する抗炎症治療としてはステロイドや免疫グロブリンの投与が試みられている^{5,6)}。胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療の有効性を支持する症例報告が散見される一方で、近年、わが国およびヨーロッパの大規模調査において、ステロイドの治療効果に関して否定的な結果が出てきており、治療法に関しては未だ十分な検討を要する^{7,8)}。心構築異常を伴う胎児徐脈性不整脈に関しては、現在全国アンケートの追加調査が行われており、その結果が待たれる。

1) 胎児心拍数の上昇

心室心拍数が55回/分未満の場合は、子宮内胎児死亡や新生児死亡が増加すると報告されている⁵⁾。一方で、心拍数は予後に影響しないとの報告も少なくなく、胎児心機能障害や心構築異常の

有無により、影響を及ぼす心拍数も異なるのではないかと考えられる。β刺激薬として塩酸リトドリン(ウテメリン)が第一選択として使用されている。約50%が胎児移行するとされ、有効な症例では胎児心拍数が10~20%程度増加し、胎児水腫が改善することもある。わが国の全国調査では、心構築異常がない場合、胎児心拍数は予後規定因子ではなく、β刺激薬による予後改善効果も認めなかった⁸⁾。逆に、β刺激薬により胎児頻拍発作が誘発される症例もあるため、安易な投与には注意を要する。とくに、胎児期に2:1伝導の房室ブロックや洞性徐脈を呈する症例のなかにはQT延長症候群が含まれており、torsade de pointesが生じる危険性がある。

2) 胎児心筋炎の予防

ステロイドによる胎児心筋炎の予防が試みられ、遠隔期の拡張型心筋症や心内膜線維弾性症への予防的効果も報告されている⁹⁾。実際のステロイド治療としては、母体血中濃度の約30%が胎児に移行するとされている胎盤移行性の高いデキサメサゾンやベタメサゾンなどが試みられている。投与期間や投与量など定まった方法は現時点ではない。診断時よりデキサメサゾン4mg/日を開始し、分娩まで継続している報告が多い⁶⁾。母体・胎児への副作用の観点からステロイド投与量を減量する報告も近年散見され、トロント大学では完全房室ブロックの診断時より8mg/日で開始し、2週間後に4mg/日、妊娠28週前後より2mg/日に減量するプロトコールに変更している⁵⁾。

ステロイド長期投与の副作用として、母体の糖尿病、高血圧、易感染性、精神障害のほか、とくに胎児発育不全、羊水過少症が高率に生じうる。また出生後の神経発達障害なども長期的に問題となってくる⁸⁾。現時点では、ステロイドによる短期的な予後改善効果は否定的であり、治療対象とする症例の選別が必要と考えられる。今後、わが国においても治療プロトコールの作成、全国ベースの前向き試験が望まれる。

3) 房室ブロックの予防

母体の抗SS-A抗体が陽性の場合に、ステロイド投与により房室ブロックの出現を予防可能かに関しては否定的な報告が多い。実際、抗SS-A抗

体が陽性であっても、胎児房室ブロックの発症頻度は1~1.5%と低いため、ステロイドの母体・胎児への副作用の観点からも、全例への予防的投与には問題があると考えられる。ただし、前児が房室ブロックの場合、次児の発症頻度は15~18%と高率であり、発症前からの予防的ステロイド投与も考慮される。

一方、胎内でI~II度房室ブロックが見つかった場合に、ステロイド投与により治癒したという症例報告が散見されるが、完全房室ブロックと異なりI~II度房室ブロックは可逆的であり、自然消失する例も比較的多いため、治療効果かどうかの判断は難しい。逆にPRIDE (PR Interval and Dexamethasone Evaluation) 試験においてステロイドによる予防効果は証明されず、また免疫グロブリンによる予防効果も前向き試験で否定的な結果が報告されており、現時点では完全房室ブロックへの予防効果は否定的と考えられる¹⁰⁾。

III. 胎児期外収縮

1. 概要

期外収縮は本来の洞調律より早期の突発的な収縮と定義される。発症起源により、心房性期外収縮と心室性期外収縮に分類される。胎児エコーで診断可能である。ブロックを伴う心房性期外収縮では軽度の徐脈を呈することもある。一般に予後良好であるが、心房性頻拍に移行する例があるので注意を要する。

2. 胎児治療

胎児期外収縮に関しては、妊娠後期から分娩前に出現することが多く、胎内で心不全や胎児水腫に進行することはまれであり、自然待機が可能である。陣痛発来とともに消失することもある。ただし、期外収縮の頻度が多い場合には、胎児心拍数モニターで胎児 well-being の評価ができないため、帝王切開術での分娩を選択せざるをえないこともしばしば経験する。そのような場合にも、出生後速やかに減少し、ほとんどが1~2カ月のうちに自然消失していくため、通常治療の対象とはならない。

おわりに

頻脈性胎児不整脈に関しては現在、前方視的研究が進行中で、今後の解析結果が期待される。胎児徐脈性不整脈は大規模な治療報告が少なく、頻脈性不整脈と異なり現時点では有効な治療法が確立していない。今後、わが国においても治療プロトコルの作成、全国ベースの前向き試験が望まれる。

文 献

- 1) 里美元義, 川滝元良, 西島 信, 他: 胎児心エコー検査ガイドライン. 日循会誌 22 : 591-613, 2006
- 2) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 堀 大蔵: 頻脈性不整脈. 周産期医 38 : 1397-1401, 2008
- 3) Wieczorek A, Hernandez-Robles J, Ewing L, et al : Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. Ultrasound Obstet Gynecol 31 : 284-288, 2008
- 4) Fouron JC, Fournier A, Proulx F, et al : Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. Heart 89 : 1211-1216, 2003
- 5) 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
- 6) Hutter D, Silverman ED, Jaeggi ET : The benefits of transplacental treatment of isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies : a review. Scand J Immunol 72 : 235-241, 2010
- 7) Eliasson H, Sonesson SE, Sharland G, et al : Isolated atrioventricular block in the fetus : a retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. Circulation 124 : 1919-1926, 2011
- 8) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, et al : Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia : nationwide survey in Japan. Circ J 76 : 469-476, 2012
- 9) Lazzarini PE, Capecci PL, Laghi Pasini F : Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult : facts and hypotheses. Scand J Immunol 72 : 213-222, 2010
- 10) Friedman DM, Kim MY, Copel JA, et al : Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block : the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. Circulation 117 : 485-493, 2008

我が国における多施設共同研究の現状

—胎児不整脈の胎内治療—

三好 剛一* 池田 智明* 左合 治彦**

はじめに

胎児不整脈は全妊娠の約1%とされ、妊婦健診での胎児エコー、胎児心拍数モニター施行時に発見されることが多く、そのほとんどは期外収縮のような良性の不整脈である。一方、頻脈性不整脈、徐脈性不整脈は稀ではあるが、胎児心不全、胎児水腫、さらには胎児・新生児死亡につながる危険性があり慎重な管理が必要である。胎児不整脈の診断は、限られた施設では胎児心磁図という診断方法も選択肢にあがるが、未だ一般的ではなく、現時点では胎児エコー診断が中心となる^{1,2)}。また頻脈性不整脈、徐脈性不整脈では、心構造異常や染色体異常の合併率も高く、予後や治療方針を考える上で全身検索が重要となる³⁾。

胎児頻脈性不整脈に対する胎内治療に関しては、ジゴキシン、ソタロール等の薬物療法の有効性が報告されている⁴⁾。我が国において前方視的研究が現在進行中であり、胎内治療の母体、胎児への安全性の確認および治療プロトコルの確立が期待される。胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療に関しては、 β 刺激薬、副腎皮質ステロイドの投与が試みられている^{5,6)}。現在のところ治療効果に関しては、我が国での全国調査結果も含め否定的な報告が多く、治療対象とする症例の選別が重要であると考えられる^{7,8)}。

本稿では、多施設共同研究として現在進行中である胎児頻脈性不整脈の臨床試験を中心に述べたい。

みよし たけかず、いけだ ともあき、さごう はるひこ

* 国立循環器病研究センター周産期・婦人科

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1

E-mail address: gomiyoshi0327@yahoo.co.jp

** 国立成育医療研究センター周産期センター

胎児頻脈性不整脈

1. 概要

胎児頻脈性不整脈は極めて稀な疾患で、自然軽快する場合もあるが、持続時間が長くなると胎児心不全、胎児水腫に進行し、胎児・新生児死亡に至り予後不良となる²⁾。そのため、実際に症例に遭遇した場合には、早期娩出するか、胎児治療を試みるかの選択に迫られる。出生後であれば児への直接投薬や電氣的除細動ができるというメリットがあるが、在胎週数が早ければ早いほど児の未熟性が問題となる。一方、胎児治療では、経胎盤的な薬物療法という不確実性、および健康な母体への薬剤の影響といった問題が生じ得る。近年、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の有効性が報告されているが、未だ確立した治療プロトコルはない。平成19年に行われた厚生労働省科学研究「胎児頻脈性不整脈治療に関するアンケートによる全国調査」の結果は、胎児上室性頻拍、心房粗動41例のうち、有効例は37例(90%)、子宮内胎児死亡例は1例であった。胎児水腫11例中9例で頻脈の改善を認めた。この結果に基づき、平成22年10月から厚生労働省科学研究「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」が開始された。これは非ランダム化one arm 介入試験で、目標症例数は5年間で50例である。

2. 臨床試験の対象

胎児頻脈性不整脈は、ほとんどが上室性頻拍と心房粗動である。本臨床試験の対象基準および除外基準を表に示す。上室性頻拍は1:1の房室伝

表 胎児頻脈性不整脈臨床試験対象基準・除外基準

対象基準

1. 胎児心拍 180 bpm 以上が持続するもので以下と診断されるもの
 - ①上室性頻拍
 - ②心房粗動
- *頻脈性不整脈の持続とは、胎児心拍数モニタリング 40 分、胎児心エコーで 30 分の 50% 以上に認めるもの
2. 妊娠 22 週以降, 37 週未満
3. 単胎
4. 試験参加について、患者本人から文書で同意が得られている

除外基準

1. 母体が精神疾患を合併しており、研究への参加が困難である
2. 胎児治療を行うことが、母体に対して重篤な危険を引き起こすと考えられる場合(抗不整脈薬が禁忌など)
3. それ以外に主治医が不適格と判断した症例(生命を脅かす重篤な合併異常など)
 - ①13 trisomy, 18 trisomy などの染色体異常
 - ②重篤な心構造異常や心外合併症
 - ③頻脈性不整脈以外の原因が考えられる胎児水腫または胎児腔水症

導を特徴とする上室起源の頻脈性不整脈で、大部分が WPW 症候群に代表される副路をもつ房室リエントリーである。稀なものとして異所性心房頻拍があるが、これは自動能亢進によるもので、多くの場合で治療に難渋する。上室性頻拍では、心室収縮から次の心室収縮までの間隔が短い short VA タイプと、この間隔が長い long VA タイプに分類される。心房粗動は心房内マクロリエントリーによる頻拍発作で、心房興奮が早いため房室結節でブロックされて、通常、心室拍数は心房拍数の 1/2 以下になる。一旦、洞調律化すれば、再発しないことも多い。

3. 診断方法

胎児診断は胎児エコーに基づき、胎児心拍 180 拍/分以上が持続するもので、心房粗動か上室性頻拍か、さらに上室性頻拍が short VA か long VA かを判断する。診断方法の詳細については割愛するが、胎児エコーの Doppler 法(上大静脈-上行大動脈同時血流波形)で診断し、補助的に M-mode 法

を使用する^{1,2)}。胎児治療にあたり胎児不整脈診断の正確性が重要となってくるため、本臨床試験では診断時のエコー画像をプロトコル評価委員へ送付することを求めており、そこで得られたコメントは事務局を通して各参加施設へフィードバックされる体制をとっている。

4. 胎内治療

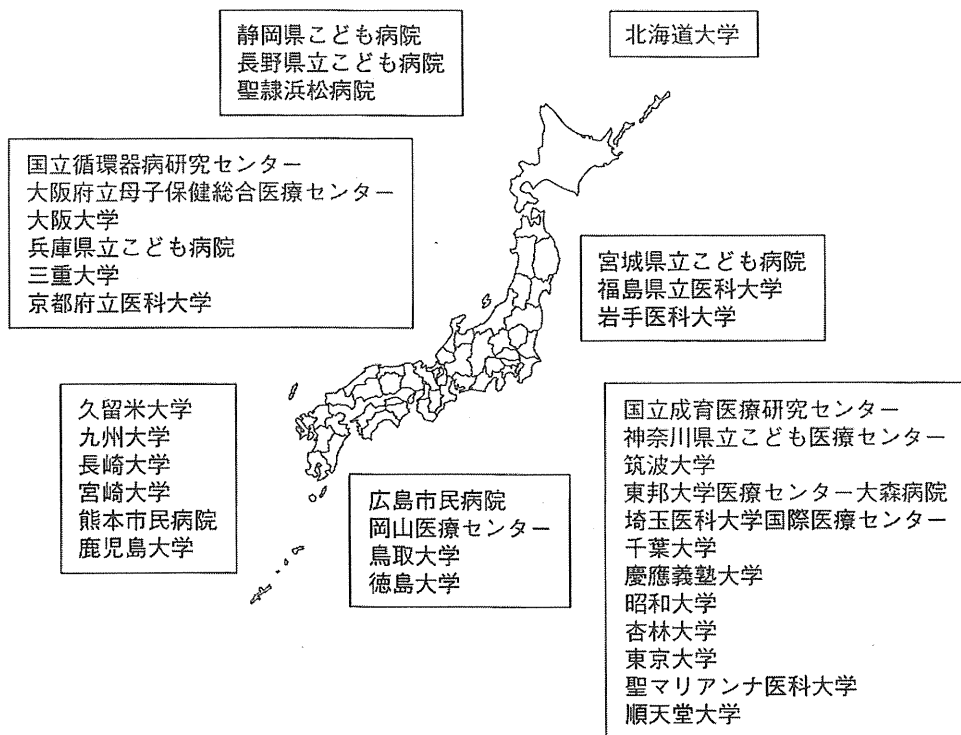
ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドなどの抗不整脈薬による胎児治療の有効性が報告されているが、その安全性や適正な投与方法については未だ十分なコンセンサスが得られていない⁴⁾。本臨床試験運営委員会により作成された「治療プロトコル」に従い、心房粗動、上室性頻拍(short VA/long VA)などの不整脈パターンおよび胎児水腫の有無により、ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドを単剤もしくは併用で治療を行う。いずれも妊婦、胎児への安全性が確立されておらず、現時点では保険適用外であることから、高度先進医療に基づく臨床試験となっている。各薬剤の胎盤移行率を考慮し投与量が設定され、特に胎児水腫がある場合には胎盤移行率が著しく低下することから通常より高用量を要するため、胎児、新生児の管理のみでなく、母体への副作用のモニタリングおよび対応が可能な施設で実施される必要がある。

5. 臨床試験参加施設

平成 25 年 7 月 7 日の時点での本臨床試験参加施設を図に示す。茶字で示した施設が、倫理委員会および高度先進医療での承認が済んでおり、症例登録が可能な施設である。現在、参加施設を拡大中であり、日本胎児治療グループのホームページ(<http://www.fetusjapan.jp/>)に登録可能施設を掲示し、随時更新している。また、国立循環器病研究センターに本臨床試験の事務局が設置されており、あらゆる問い合わせを受け付けている。

6. 安全性評価委員会

本臨床試験が始まり、従来の報告に比べ母体、胎児への有害事象が多いことが判明してきている。本臨床試験における事務局の役割は、母体、胎児への安全性をいかに担保するかということに



お問い合わせはこちらまで

(事務局) 国立循環器病研究センター周産期・婦人科 三好剛一, 田中博明
秘書 矢田部敬子

〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1
Tel: 06-6833-5012/ FAX: 06-6872-6371
Mail: taijihin@ml.ncvc.go.jp

図 臨床試験参加施設(茶：症例登録可能な施設)(2013.7.7 現在)

集約される。そのため、さまざまな分野の専門家から構成される外部組織を設置し、症例集積ごとに安全性評価委員会を開催して、各症例における診断および治療選択の妥当性のほか、母体、胎児への有害事象およびその対応についての評価を行っている。そこで討議された内容および勧告は、事務局を通して各参加施設へフィードバックされる体制となっている。

胎児徐脈性不整脈

1. 概要

一般的には胎児心拍数が100回/分未満の場合に胎児徐脈と診断される。診断方法としては胎児エコーのM-mode法やDoppler法が一般的である。

特にDoppler法を用いた上大静脈-上行大動脈同時血流波形はPR間隔も比較的正確に測定され有用である^{1,2)}。胎児心磁図はさらに正確にPR間隔が測定可能なこと、QT時間が測定可能なことから、今後期待される診断方法の一つである。

胎児徐脈性不整脈の種類としては房室ブロックが大部分であり、そのほか洞性徐脈や洞不全症候群などがある⁸⁾。房室ブロックでは30~40%で心構造異常を認め、心房内臓逆位症候群(ほとんどが左側相同)に関連するものが多い。心構造異常を認めないものの半数以上は、母体の抗SS-A抗体などの自己抗体との関連が指摘されている。自己抗体が胎児に移行して、房室結節を障害することにより房室ブロックを生じ、心筋を障害することにより心筋炎を生じる機序が考えられてい

る⁹⁾。進行すると胎児水腫となり、胎児・新生児死亡に至る。頻脈性不整脈と比べ予後不良な症例が多く、出生後も拡張型心筋症や心内膜線維弾性症などが遠隔期に問題となる。

2. 胎内治療

胎内でのペースメーカー治療としては β 刺激薬の投与が、心筋炎に対する抗炎症治療としてはステロイドや免疫グロブリンの投与が試みられている^{5,6)}。胎児徐脈性不整脈に対する胎内治療の有効性を支持する症例報告が散見される一方で、近年、我が国およびヨーロッパの大規模調査において、ステロイドの治療効果に関して否定的な結果が出てきており、治療法に関しては未だ十分な検討を要する^{7,8)}。

1) 胎児心拍数の上昇

心室心拍数が55回/分未満の場合は胎児・新生児死亡が増加すると報告されている⁵⁾。一方で、心拍数は予後に影響しないとの報告も少なくなく、胎児心機能障害や心構造異常の有無により、影響を及ぼす心拍数も異なるのではないかと考えられる。 β 刺激薬として塩酸リトドリン(ウテメリン)が第一選択として使用されている。約50%が胎児移行するとされ、有効な症例では胎児心拍数が10~20%程度増加し、胎児水腫が改善することもある。我が国の全国調査では、心構造異常がない場合、胎児心拍数は予後規定因子ではなく、 β 刺激薬による予後改善効果も認めなかった⁸⁾。逆に、 β 刺激薬により胎児頻拍発作が誘発される症例もあるため、安易な投与には注意を要する。特に、胎児期に2:1伝導の房室ブロックや洞性徐脈を呈する症例の中にはQT延長症候群が含まれており、Torsade de Pointesが生じる危険性がある。

2) 胎児心筋炎の予防

ステロイドによる胎児心筋炎の予防が試みられ、遠隔期の拡張型心筋症や心内膜線維弾性症への予防的効果も報告されている⁹⁾。実際のステロイド治療としては、胎盤移行性の高いデキサメサゾンやベタメサゾンなどが試みられている。投与期間や投与量など定まった方法は現時点ではない。診断時よりデキサメサゾン4mg/日を開始し、

分娩まで継続している報告が多い⁶⁾。母体・胎児への副作用の観点からステロイド投与量を減量する報告も近年散見され、トロント大学では完全房室ブロックの診断時より8mg/日で開始し、2週間後に4mg/日、妊娠28週前後より2mg/日に減量するプロトコルに変更している⁵⁾。国立循環器病研究センターでもステロイド投与量を最小限とする治療プロトコルを作成している。

ステロイド長期投与の副作用として、母体の糖尿病、高血圧、易感染性、精神障害のほか、特に胎児発育不全、羊水過少が高率に生じ得る。また出生後の神経発達障害なども長期的に問題となる可能性がある⁸⁾。現時点では、ステロイドによる短期的な予後改善効果は否定的であり、治療対象とする症例の選別が重要と考えられる。今後、我が国においても治療プロトコルの作成、全国ベースの前向き試験が望まれる。

おわりに

周産期領域、特に胎児治療領域は臨床研究が遅れている分野であるが、近年、日本胎児治療グループ(左合班)を中心に臨床試験が進められ、その成果として平成24年には双胎間輸血症候群に対する胎児鏡下レーザー手術、さらに重症胎児胸水に対する胸腔羊水腔シャント術が保険診療として認可されるに至った。現在進行中の胎児頻脈性不整脈の臨床試験は、手術手技ではなく、胎児への薬物投与治療の保険適用を目指したものであり、胎児治療の中でも画期的な試みといえる。将来的に胎児治療領域での臨床研究をさらに推進するためにも、本臨床試験の成果が期待される。

文献

- 1) 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
- 2) 前野泰樹: 胎児治療最前線 胎児不整脈の管理. 周産期医学 **38**: 1397-1401, 2008
- 3) Wiczorek A, Hernandez-Robles J, Ewing L, et al: Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. Ultrasound Obstet Gynecol **31**: 284-288, 2008
- 4) Fournon JC, Fournier A, Proulx F, et al: Management of