

Ⅱ．分担研究報告

1. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤抗不整脈薬投与
に関する研究

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与の有効性に関する研究

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
研究代表者 左合 治彦 国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター長

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、試験を継続中である。

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。症例の登録は平成22年10月から開始し平成27年1月までに35例であり、当初の研究計画での目標症例数はまだ下回っているが、本年4月以降は10ヶ月間で12例と前年度よりさらに登録が増加している。これは、研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会報告等により、適応症例の研究施設への集積が進んだ為と考えられる。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、安全性評価委員会を継続的に開催した。その中で明らかとなってきた有害事象や胎児不整脈診断の問題点を、研究事務局より研究協力施設さらには関連学会へ報告し注意喚起を行なった。

共同研究者

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

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つで大部分を占める。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。その中の取り組みとして、研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会での広報活動をさらに推進した。その結果として症例登録のペースが伸びてきており、登録期間を延長することで当初の目標である50例に到達可能と考え

られたため、症例登録期間を平成27年12月まで延長した。

C. 研究結果

1. 症例登録の進捗状況（資料1）

症例の登録は平成22年10月から開始し、胎児死亡症例の審議のため一昨年度は3ヶ月間、昨年度は1ヶ月間、症例登録が中止されたが、平成27年1月までに累積35例が登録された。当初の研究計画の目標症例数をまだ下回っているが76%の達成率であり、一昨年度の50%、昨年度の66%を上回り目標に近づいてきている。本年4月以降は10ヶ月間で12例と登録がさらに増加している。

35例中18例が心房粗動で、17例が上室性頻拍（そのうち13例が short VA、4例が long VA）であった。使用薬剤としては、19例がジゴキシン単剤、3例がソタロール単剤、11例がジゴキシンとソタロールの併用で、そのうち2例でソタロール無効の判断でジゴキシンとフレカイニドの併用に変更となった。30例（85%）において胎児期に頻脈性不整脈が消失しており、そのうち約2/3が first line で奏効している。

2. 研究期間および症例登録期間の延長

1) 研究計画書の変更申請（資料2-4）

昨年度より症例登録のペースが伸びてきており、登録期間を延長することで当初の目標である50例に到達可能と考えられたため、症例登録期間を平成27年12月まで延長した。それに伴い、研究期間を平成31年3月（出生後3歳までのフォローアップ期間を含む）まで延長した。平成26年8月13日付で国立循環器病研究センターの倫理委員会で承認されている。

2) 高度先進医療の変更申請（資料5、6）

1) と同様の理由により、高度先進医療の期間延長を申請中である。また、実施責任医師および医療機関の要件を、実施者〔術者〕として5例以上から2例以上に変更申請中である。

3. 研究協力施設拡大

1) 進捗状況（資料7）

平成26年10月に兵庫県立こども病院が新規に高度先進医療の承認を得たことにより、平成27年2月1日の時点で、全国36候補施設のうち27施設で倫理委員会の承認、9施設で高度先進医療の承認が得られている状況となった。

2) ホームページの整備

日本胎児治療グループのホームページ上にある胎児頻脈性不整脈の項目の記載を整備した (<http://www.fetusjapan.jp/>)。医療従事者のみでなく患者にも理解しやすい平易な文章で記載するように配慮している。胎児頻脈性不整脈の総論的な解説に加え、本臨床試験の説明も掲載し、研究協力施設拡大に合わせて症例登録が可能な施設を随時更新している。

4) ポスターおよびパンフレット（資料8）

日本産科婦人科学会、日本周産期・新生児医学会、日本小児循環器学会、日本超音波学会、日本胎児治療学会、日本胎児心臓病学会などの周産期関連の主要学術集会においてポスターの掲示およびパンフレットの配布を行ない、本臨床試験の認知度を高めることに努めた。

4. CRFのクリーニング（資料9）

国立循環器病研究センターにあるデータ管理/統計室において、第1回目のCRFのクリーニングを実施した。1例目～24例目までのCRFのチェックし、修正および確認が必要な事項についてはクエリとして研究事務局を介して当該施設に問い合わせを行なった。

D. 考察

症例の登録は平成22年10月から開始し平成27年1月までに35例であり、当初の研究計画での目標症例数はまだ下回っているが、平成26年度単年では10ヶ月間で12例と、昨年度よりさらに症例登録のペースが伸びてきている。これは、一昨年度より継続している研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会での広報活動等により、適応症例の研究施設への集積が進んだためと考えられる。当初の目標である50例に到達可能と考えられたため、症例登録期間を平成27年12月まで延長して、引き続き症例集積に努めていく予定である。

研究協力施設拡大に関しては、多くの施設で倫理委員会の承認は得られたものの、高度先進医療の申請が遅れているため、症例登録が可能な施設数は1施設の増加に留まっている。高度先進医療の申請が遅滞している一つの要因である経験症例数の基準に関しては、当初は安全性のマーヅンを高くとるために厳しく設定したが、試験が進むうちに安全性についてある程度目処が付き、現実的な数字に引き下げることができると判断されたため、現在変更申請中である。

その一方で、施設拡大後のプロトコル治療の正確性や安全性を保ち本試験の質を確保するため、安全性評価委員会で症例毎

の審議を継続するとともに、その中で明らかとなってきた有害事象や胎児不整脈診断の問題点を、研究事務局より研究協力施設さらには関連学会へ報告し注意喚起を行なっている。

今回、データ管理/統計室において第1回目のCRFのクリーニングを実施したが、本臨床試験終了後に速やかにデータ解析に移行するための準備を引き続き行なっていく予定である。

E. 結論

本臨床試験も開始より4年経過し、研究体制が整備され、研究協力施設の拡大、ホームページの整備、学会報告等の効果により、適応症例の研究施設への集積がさらに進んできている。研究期間の延長により当初の目標である50例を目指すとともに、本臨床試験終了に向けた準備を進めていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyoshi T, Sakaguchi H, Katsuragi S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Novel fetal ectopic atrial tachycardia findings on cardiotocography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015, in press
- 2) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraiishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T. Fetal bradyarrhythmia associated with congenital heart defects: A nationwide survey in Japan. *Circ J.* 2015, in press
- 3) Yamahara K, Harada K, Ohshima M, Ishikane S, Ohnishi S, Tsuda H, Otani K, Taguchi A, Soma T, Ogawa H, Katsuragi S, Yoshimatsu J, Harada-Shiba M, Kangawa K, Ikeda T. Comparison of angiogenic, cytoprotective, and immunosuppressive properties of human amnion- and chorion-derived mesenchymal stem cells. *PLoS One.* 9(2):e88319, 2014
- 4) Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Ikeda T, Kusuda S, Fujimura M. The effects of antenatal corticosteroids therapy on very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet.* 289(6): 1185-90, 2014
- 5) Tamura N, Kimura S, Farhana M, Uchida T, Suzuki K, Sugihara K, Itoh H, Ikeda T, Kanayama N. C1 Esterase Inhibitor Activity in Amniotic Fluid Embolism. *Crit Care Med.* 42(6):1392-6, 2014
- 6) Neki R, Miyata T, Fujita T, Kokame K, Fujita D, Isaka S, Ikeda T, Yoshimatsu J. Nonsynonymous mutations in three anticoagulant genes in Japanese patients with adverse pregnancy outcomes. *Thromb Res.* 133(5):914-8, 2014
- 7) Sasaki Y, Ikeda T, Nishimura K, Katsuragi S, Sengoku K, Kusuda S, Fujimura M. Association of Antenatal Corticosteroids and the Mode of Delivery with the Mortality and Morbidity of Infants Weighing Less than 1,500 g at Birth in Japan. *Neonatology.* 106(2):81-6, 2014
- 8) Fukuda K, Masuoka J, Takada S, Katsuragi S, Ikeda T, Iihara K. Utility of Intraopera-

- tive Fetal Heart Rate Monitoring for Cerebral Arteriovenous Malformation Surgery during Pregnancy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 54(10):819-23, 2014
- 9) Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Tanaka K, Miyoshi T, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Neki R, Yoshimatsu J, Ikeda T. Cardiovascular events in pregnancy with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 78(10):2501-6 2014
- 10) Saitsu 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*. 173:1537-40, 2014
- 11) Okamura H, Kinoshita M, Saitsu H, Kanda H, Iwata S, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O. Noninvasive surrogate markers for plasma cortisol in newborn infants: utility of urine and saliva samples and caution for venipuncture blood samples. *J Clin Endocrinol Metab*. 99:E2020-4, 2014
- 12) 三好剛一、池田智明. 胎児頻脈性不整脈に対する胎児薬物療法. *産婦人科の実際*. 63(4):519-25, 2014
- 13) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内總、川滝元良、堀米仁志、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、西村邦宏、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). *日本周産期・新生児医学会雑誌*. 50(1):136-8, 2014
- 14) 村林奈緒、池田智明. 胎児脳モニタリング 胎児心拍数モニタリング. *周産期医学*. 44(6):737-40, 2014
- 15) 大谷健太郎、徳留健、岸本一郎、池田智明、中尾一和、寒川賢治. 授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析. *血管*. 37(3):93-7, 2014
- 16) 前野泰樹. 徐脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください *NEONATAL CARE 2014 年春季増刊 新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編*. 286-7, 2014
- 17) 前野泰樹. 不整脈はなぜ生じるのですか. 観察と対応のポイントを教えてください *NEONATAL CARE 2014 年春季増刊 新生児の診察・ケア Q&A 早産・ハイリスク編*. 288-90, 2014
- 18) 前野泰樹. 胎児心エコー検査の初歩. *日本小児循環器学会雑誌*. 30(2): 112-8, 2014
- 19) 前野泰樹. ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ チアノーゼ. *NICU マニュアル第5版*. 77-80, 2014
- 20) 前野泰樹. ハイリスク児 主要症候に対する診断学的アプローチ 心雑音. *NICU マニュアル第5版*. 80-5, 2014
- 21) 廣瀬彰子、前野泰樹. 母体疾患に関連する胎児心疾患. *HRART's Selection 妊婦に伴う循環器疾患 心臓*. 46(11):1436-44, 2014

2. 学会発表

- 1) 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、

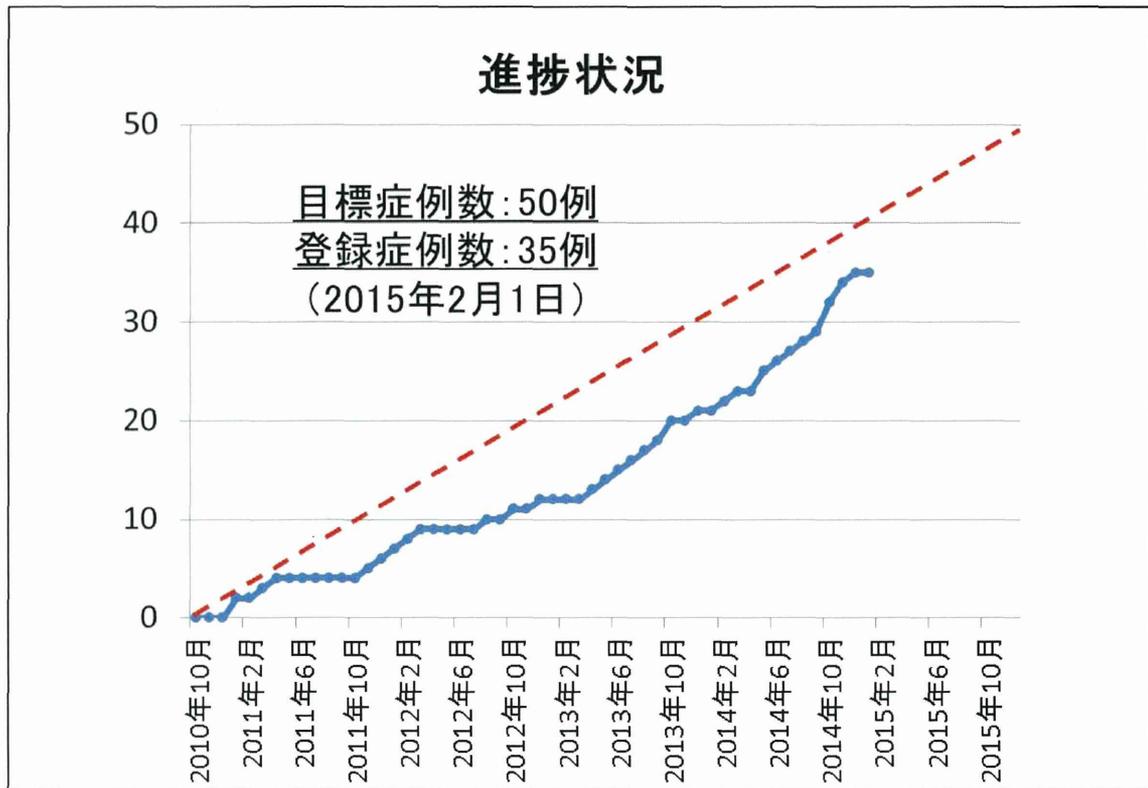
- 与田仁志、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、賀藤均、萩原聡子、尾本暁子、白石公、坂口平馬、上田恵子、桂木真司、池田智明「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験-有害事象報告-」第20回日本胎児心臓病学会学術集会 2.14-15/14 静岡
- 2) 三好剛一、池田智明、田中博明、左合治彦、川滝元良、与田仁志、生水真紀夫、尾本暁子、桂木真司「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与に関する臨床試験-有害事象報告-」第66回日本産科婦人科学会学術講演会 4.18-20/14 東京
- 3) 三好剛一、前野泰樹、左合治彦、稲村昇、安河内聡、川滝元良、堀米仁志、与田仁志、竹田津未生、新居正基、生水真紀夫、賀藤均、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50回日本小児循環器学会総会・学術集会 7.3-5/14 岡山
- 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、尾本暁子、白石公、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50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 7.13-15/14 千葉
- 5) 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、竹田津未生、生水真紀夫、新居正基、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37回日本母体胎児医学会学術集会 11.7-8/14 長崎
- 6) Maeno Y. Trans-Placental Treatment of Fetal Tachyarrhythmia. Pediatric Academic Societies and Asian Society For Pediatric Research 2014.5.3-6 (Vancouver, Canada)
- 7) 前野泰樹. 胎児心エコーへの第一歩. 第16回産婦人科 ME セミナー (西日本) 2014.2.23 (福岡)
- 8) 前野泰樹. こうすれば胎児の心臓が見えてくる: 胎児心エコーが好きになるちょっとしたコツ. 第一回関東胎児心エコー勉強会 2014.3.8 (埼玉)
- 9) 前野泰樹. 臨床に活かす心エコー所見術前後の心機能評価. 教育セミナー 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014.7.3-5 (岡山)
- 10) 前野泰樹. 小児科医が知っておきたい胎児治療の今. 宗像小児科医講演会 2014.7.24 (宗像)
- 11) 前野泰樹. 第59回神奈川胎児エコー研究会 アドバンス講座 2014.11. 23-24 (福岡)
- 12) 前野泰樹、廣瀬彰子、木下正啓、寺町陽三、吉本裕良、岸本慎太郎、工藤嘉公、須田憲治、松石豊次郎. 2:1房室伝道を呈する胎児徐脈として紹介された正常心内構造症例の経過. 第50回日本小児循環器学会総会・学術集会 2014.7.3-5 (岡山)
- 13) 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、嘉村敏治、松

- 石豊次郎、岩田欧介. 2:1房室伝道による胎児徐脈にて紹介された正常心内構造症例の診断と出生前、出生後経過. 第50回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会 2014.7.13-15 (浦安)
- 14) 池田智明. 胎児心拍モニタリング. 第27回神奈川母性衛生学会 関内ホール第一会場 教育講演. 2014.02.08
- 15) 池田智明. 心臓病合併妊娠の母児の予後. 第50回日本周産期・新生児医学会学術集会 シンポジウム. 2014.07.15
- 16) 池田智明. 硫酸マグネシウムと周産期医療. 第35回日本妊娠高血圧学会学術集会 教育講演. 2014.09.20
- 資料**
- 資料1. 症例登録の進捗状況
- 資料2. 研究計画書 ver. 1.8
- 資料3. 新旧対照表 (期間延長)
- 資料4. 国循倫理委員会 承認通知書 (期間延長)
- 資料5. 様式第9号 修正案
- 資料6. 高度先進医療変更申請 新旧対照表
- 資料7. 施設拡大の進捗状況
- 資料8. ポスター・パンフレット
- 資料9. 第1回クエリ (CRF のクリーニング)

G. 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



研究計画書

「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」

研究代表者：三重大学 久留米大学	産婦人科 小児科	池田 智明 前野 泰樹
研究事務局：国立循環器病研究センター 榊原記念病院	周産期・婦人科 循環器産科	三好 剛一 桂木 真司

研究計画書 作成 2014/07/17

目次

概要		3
(1)	研究協力の任意性及び撤回の自由	4
(2)	研究の目的	4-5
(3)	研究責任者及び研究組織	6-7
(4)	研究の対象及び方法	8-17
(5)	問題発生時の対応と補償	18
(6)	研究期間および目標症例数	18
(7)	研究計画等の概要	19-25
(8)	予測される危険性	26-27
(9)	被験者の利益及び不利益	27
(10)	費用負担に関する事項	28
(11)	知的所有権に関する事項	28
(12)	倫理的配慮	28
(13)	独立行政法人個人情報保護法に基づく追記事項	29
(14)	参考文献, その他	30

概要

1. 目的

胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的胎児治療の有効性、安全性を評価する臨床試験を行う。有効性の評価として、治療前後の胎児頻脈の改善を検討する。また、周産期安全性・新生児不整脈の評価（早産率、帝王切開率、入院期間、新生児不整脈の有無、新生児不整脈に対する治療）、また、胎児治療を受けた児の発達の評価（1歳6ヶ月、3歳時の発育発達）を行う。

2. 対象

①胎児心拍 180 bpm 以上が持続するもの（洞性頻脈や上室性期外収縮（PAC）、心室性期外収縮（PVC）は除く）で以下と診断されるもの。

頻脈性不整脈の持続とは胎児心拍数モニタリング 40 分、あるいは胎児心エコーの 30 分で、50 % 以上に頻脈が認められた場合。

1. 上室性頻拍（i. short VA, ii. long VA）。
2. 心房粗動。

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（母体）から文書で同意が得られている。

3. 治療

「頻脈性不整脈胎児治療（臨床試験プロトコール）」の【胎児治療】に定められた薬剤を母体に投与する。

4. 予定登録数と研究期間

研究期間：倫理委員会承認後の平成 22 年 10 月より平成 31 年 3 月まで。

目標症例数：50 例。

5. 評価項目

- ①有効性評価 主要有効性評価項目：「胎児頻脈性不整脈の消失」
副次有効性評価項目：子宮内胎児死亡、早産率・出生週数、帝王切開率（胎児頻脈性不整脈に起因する）、胎児治療前後の心拍数・水腫改善、新生児不整脈出現率、新生児中枢神経系合併症、1ヶ月時の児の生存率、1ヶ月時の頻脈性不整脈再発率
- ②安全性評価 母体：母体不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現、産科的合併症の増悪
胎児：有害事象発症割合、重篤な有害事象発症割合
新生児：新生児不整脈、心電図異常、肝腎機能異常、有害事象と思われる症状の出現
- ③参考項目 1ヶ月時 or 退院時の中枢神経系画像所見、発育・発達評価（修正1才6ヶ月、修正3才）

6. 問い合わせ先

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（内線 8130）
大阪吹田市藤白台 5-7-1Tel：06-6833-5012 / FAX：06-6872-6371

(1) 研究協力の任意性及び撤回の自由

この研究への協力の同意は対象患者の自由意思で決める。同意されなくても、対象患者の不利益になることはない。いったん同意した場合でも、対象患者が不利益を受けることはなく、いつでも同意を取り消すことができる。

(2) 研究の目的

本研究は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である。胎児頻脈性不整脈は全妊娠の約 0.1 % 以下に認める。頻脈性不整脈のうち、多くは上室性頻拍 (supraventricular tachycardia, SVT)、心房粗動 (atrial flutter, AFL) であり、予後は自然軽快から心不全、胎児水腫、胎児死亡に至るものまでさまざまである。頻脈性不整脈の持続時間や程度の強いものは、胎児心不全、胎児水腫に進行する事が知られている。胎児水腫の発症は SVT で 30-40 %、AFL で 7-43 % といわれ、特に頻脈が 12 時間以上持続するものでは胎児水腫の発症率が高い。胎児水腫に進行した症例に対しては、早期娩出等の処置がとられるが、それでも 35 % の死亡率であると報告されている。(参考文献 (1) (2) 参照)。早期娩出等の処置を行わず、自然経過を観察した症例の報告は、ほぼ見られないため、厳密な意味での自然予後の予測は困難であるが、胎児水腫を発症し、頻脈性不整脈の改善が見られない症例を放置した場合、子宮内胎児死亡に至る可能性が高い。

こうした胎児頻脈性不整脈に対し、母体に対する抗不整脈薬治療が、胎児の頻脈性不整脈をも治療する事が知られ、経母体的な胎児の治療を試みる抗不整脈薬治療が古くより行われてきた。治療の成績については様々な報告があるが、おおむね、胎児水腫非合併例には 80 % 以上において、洞調律への変更を認めている。また、胎児水腫合併例であっても有効であるとの報告が多い。このように、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療は、その有効性の報告が多く認められ、比較的簡単な治療手技で可能である事より、国内外を問わず比較的多くの各施設で行われてきた。

しかし、近年のこうした症例集積にともない胎盤移行を介した胎児への薬物治療効果 (経胎盤的抗不整脈薬投与、以下、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」) が明らかとなってきた。さらに、母体への抗不整脈薬治療とは独立したプロトコールや、安全性の管理などの確立が必要視されてきている。しかし、その一方疾患自体が稀少であるため症例集積が困難であり国内外を問わず、いずれの報告も施設単位のものが多く。そのため、胎児頻脈性不整脈に対する「胎児治療」のプロトコールとして専門医のコンセンサスを得るには至っておらず、エビデンスの確立には至っていないというのが現状である。さらに、胎児診断は新生児診断と異なり母体を介した胎児超音波による診断が主な診断法となるため、出生後に心電図等を用いて詳細に検討される不整脈の型別診断と比較すると、診断には一定の限界を認め病態に応じた使用薬剤の選択も十分であるとは言い難い。加えて、健常母体に対し胎盤移行率を考慮した上での比較的大量の抗不整脈薬を使用する方法を取るため、母体に対する副作用の問題が懸念される。こうした理由から、本胎児治療は本来専門家の指導のもと厳重な管理のもとエビデンスにもとづいて行われるべきである。

「胎児治療」という概念が確立しつつある今日において、現状で慣習的に行われている治療であっても臨床試験等によるエビデンスの確立をめざす傾向は多くの胎児治療分野でも同様にみられる傾向である。また、胎児を独立した治療対象として扱うことに対する新しい医療制度は従来までの考え方であった、「胎児は母体の一部分である」という考え方では必ずしも現状にそぐわないため、高度医療等の制度を利用する傾向も認められる。本研究は、胎児の病態に対する医療分野を確立する役割を担うと考えられ、高度医療制度への申請も行なった。

今回の研究は、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療をより安全に、かつ有効に行うためのガイドラ

インを作成する事を目的とするため、前記に示す如く①現状でどういった治療がなされどのような効果があるのかを全国規模で把握する必要がある、次に②治療の具体的方法に関して、より有効性安全性の高い方法を制度の高い臨床試験で確立する必要性があった。

そこでまず我々は、本臨床試験の立案に先立ち、昨年度本邦における初の胎児頻脈性不整脈胎児治療に関する全国調査を施行し、現状把握を行っている（参考文献 (3) ③ 参照）。この調査によると、胎児治療は比較的多くの施設で行われており、41 例の治療例のうち、37 例が頻脈の改善を示していた（有効率 90 %）。また、胎児水腫11例においても 9 例改善を示した（有効率 82 %）。これらより、有効性は過去の報告同様であると確認された。死亡例については、治療例で 1 例、非治療例で1 例と少なかったが、本邦においては、過去の文献等のコンセンサスをもとに、リスクの高い児においては水腫出現前に早期介入を行うか、早期娩出に至っている事が結果を修飾している原因であると考えられる。よって現行では非治療群においても、**natural course** として報告されている死亡率より極端に低い結果となったと推察されたため、現状では本研究における生命予後の改善を **end-point** とすることは困難である可能性がある。一方、今回の検討では、こうした生命予後の他に、治療群における早産率、帝王切開率、新生児不整脈出現率の低さも確認された。こうした結果は胎児治療により新生児、母体に安全な周産期の状態をもたらすと考えられた。

そこでわれわれを含む厚生労働科研「科学的根拠に基づく胎児治療に関する研究」（左合班）、胎児不整脈班（以下「胎児不整脈班」）において検討された。最も効果的であると考えられるプロトコルを提出し、主たる胎児治療施設においての確認試験を行うことで、胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療のエビデンス確立をめざす臨床試験を計画した。前述の **retrospective** 調査の結果は、現在の本邦における胎児治療の現状であり、前向き研究の **control** となると考える。よって、文献的な **historical control** とあわせ、本臨床試験立案の際の研究の比較対象としてこれらを参照することとした。

また、本臨床試験で使用する薬剤はいずれも抗不整脈薬であり、心拍をコントロールする事を目的として使用するものであるため直接効果は頻脈性不整脈の消失、改善とした。不整脈消失とは正常化すなわち洞調律であり、消失に至らずとも頻拍のコントロールが得られれば低拍出量性心不全、胎児水腫が予防できると考えられ、これらを予防しうる心拍に至る事を改善と考えた。さらに、頻脈性不整脈が改善する事によって、胎児水腫が改善、妊娠継続・早産の予防（早産率：胎児治療群 12.2 % vs 非胎児治療群 41.5 %）、帝王切開率の低下（帝王切開率：胎児治療群 29.7 % vs 非胎児治療群 70.7 %）、新生児不整脈の減少等（新生児不整脈の出現：胎児治療群 48.8 % vs 非胎児治療群 78.0 %）が得られる事が、先述した **retrospective study** より明確となった。これらに関連した項目を副次評価項目に設定した。さらに、こうした治療を行った際の長期予後についてはあまり知られていないため、本研究では乳児・幼児期の発達予後調査も行う事とした。

(3) 研究責任者及び研究組織

- | | | |
|------------|-------------------------|--------|
| (1) 研究責任者： | 三重大学 産婦人科 | 池田 智明 |
| (2) 研究協力者： | 久留米大学 小児科 | 前野 泰樹 |
| | 大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科 | 稲村 昇 |
| | 大阪府立母子保健総合医療センター 新生児科 | 北島 博之 |
| | 国立成育医療研究センター 周産期センター | 左合 治彦 |
| | 国立成育医療研究センター 器官病態系内科部 | 賀藤 均 |
| | 国立成育医療研究センター 周産期センター | 伊藤 裕司 |
| | 長野県立こども病院 循環器科 | 安河内 聡 |
| | 東北大学 産婦人科 | 川滝 元良 |
| | 神奈川県立こども医療センター 母性内科 | 荻原 聡子 |
| | 筑波大学 臨床医学系小児科 | 堀米 仁志 |
| | 東邦大学医療センター大森病院 新生児科 | 与田 仁志 |
| | 埼玉医科大学国際医療センター 小児心臓科 | 竹田津 未生 |
| | 順天堂大学 産婦人科 | 板倉 敦夫 |
| | 千葉大学 婦人科・周産期母性科 | 生水 真紀夫 |
| | 千葉大学 婦人科・周産期母性科 | 尾本 暁子 |
| | 静岡県立こども病院 循環器科 | 新居 正基 |
| | 宮城県立こども病院 産科 | 室月 淳 |
| | 国立循環器病研究センター 薬剤部 | 栗原 健 |
| | 近畿大学 薬学部 | 小竹 武 |
| | 日本医科大学 循環器内科学 | 清水 渉 |
| | 国立循環器病研究センター 小児循環器科 | 白石 公 |
| | 国立循環器病研究センター 小児循環器科 | 坂口 平馬 |
| | 国立循環器病研究センター 先進医療・治験推進部 | 山本 晴子 |
| | 榊原記念病院 周産期科 | 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 |

(3) 安全性評価委員会

安全性評価委員会は主任研究者及び担当医師から独立した組織であり、客観的に安全性を評価し、主任研究者に治験実施計画書の変更、試験の継続・中止・中断を提言する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

委員長	鹿児島生協病院	小児科	西島 信
委員	京都きづ川病院	小児科	中川 雅生
	長良医療センター	産科	川緒 市郎
	埼玉医科大学国際医療センター	小児心臓科	住友 直方

(4) プロトコール評価委員

登録選択例の正確性を期するため、登録例の診断時胎児超音波静止画像あるいは、動画を登録後に評価する。具体的な運営方法については、(4) 研究の対象及び方法の項に記載する。

久留米大学 小児科 前野 泰樹

(5) 臨床研究センター

臨床試験全体に対する、サポートをおこなう。具体的な機能については、(4) 研究の対象、及び方法の項に記載する。

責任者	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	山本 晴子
データマネジメント	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	太田 恵子 甲斐 陽子
コーディネーター	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	魚谷 美保子 大原 博美
統計部門	国立循環器病研究センター先進医療・治験推進部	濱崎 俊光

(6) 事務局

患者登録、データ収集、問い合わせへの対応を行う。

問い合わせ先 国立循環器病研究センター 周産期・婦人科 三好 剛一
住所 大阪府吹田市藤白台5-7-1
Tel 06-6833-5012 (内線8130、8202)
FAX 06-6872-6371

(4) 研究の対象及び方法

(1) 対象施設と対象

①対象施設

国立循環器病研究センターをデータセンターとした多施設共同研究とする。プロトコール治療の確認試験であるため、施設割り付けは行わない。共同研究施設は以下である。

久留米大学 小児科
大阪府立母子保健総合医療センター 小児循環器科
国立成育医療研究センター 周産期センター
長野県立こども病院 循環器科
神奈川県立こども医療センター 新生児科・母性内科
筑波大学臨床医学系 小児科
東邦大学医療センター大森病院 新生児科
埼玉医科大学 小児心臓科
千葉大学 婦人科・周産期母性科
静岡県立こども病院 循環器科
宮城県立こども病院 産科

②対象と診断方法

本臨床試験で対象とする胎児頻脈は上室性頻拍、心房粗動と定義する。

1) 上室性頻拍とは、1:1 の房室伝導を特徴とする上室起源の頻脈性不整脈とする。

*このうち VA 時間（超音波上心室収縮を表す V 波と心房収縮をあらわす A 波の間隔）によって VA 時間 < AV 時間のものを short VA、VA 時間 > AV 時間のものを long VA と定義する。

*Short VA と long VA の分類は胎児超音波検査の Doppler 法で診断し、補助的に Mモード法の診断を使用する。なお、VA 時間は以下の診断方法に基づき、いずれかによって診断するものとする。

1. 上行大動脈と上大静脈の波形による評価
心房収縮による上大静脈の逆流波形を A、心室収縮による大動脈波形を V
2. 左室流出波形、流入波形による評価
心房収縮による波形を A、心室収縮による大脈波形を V
3. 肺動脈と肺静脈の波形による評価
肺動脈波形を A、肺静脈波形を V

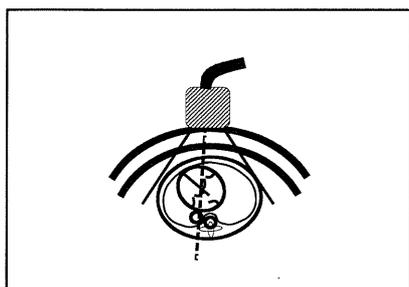
*何らかの事情で正確な分類診断が不可の場合には short VA として治療を開始する。

*多源性上室性頻拍動 (MAT / CAT) と診断された場合には今回の臨床試験の対象とはしない。

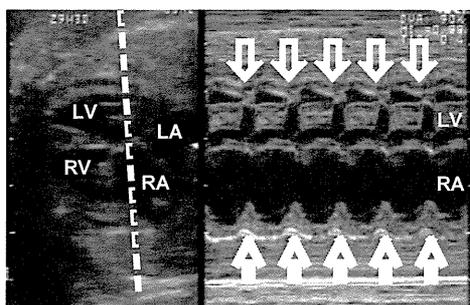
2) 心房粗動とは上室起源の頻脈性不整脈のうち房室結節でこれら伝導のいくつかがブロックをきたすため、房室伝導が 2:1 以下の割合となるものである。

さらに、診断の正確性を期するために診断時の胎児超音波画像を録画し、この画像（静止画、動画とも可）をプロトコール評価委員が評価する（(3) 方法を参照）。

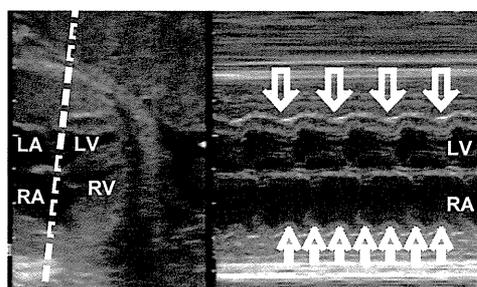
【参考画像所見(図1)】



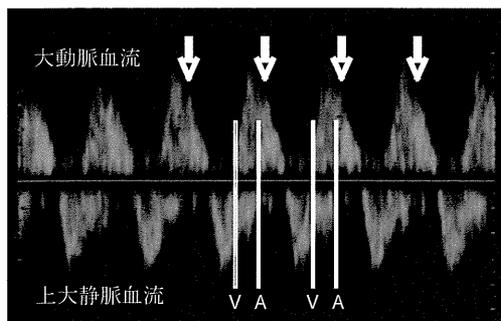
SVT (M-mode)



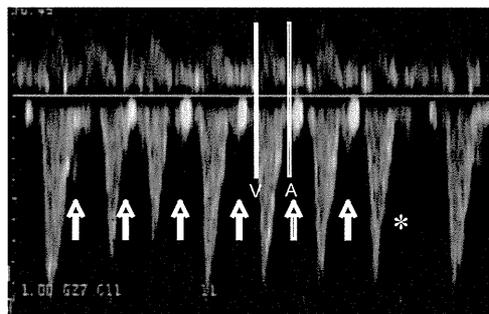
AFL (M-mode)



Short VA SVT



Long VA SVT



胎児診断と新生児診断

胎児診断は現時点で超音波検査による診断のみである（一部施設では心磁図による詳細な検討も可能となりつつある）。したがって、直接 12 誘導心電図、食道誘導心電図等による評価が可能である新生児診断同様の診断は不可能である。こうした前提のもと、胎児頻脈を分類しうるある程度のエビデンスをもった方法が前記による。SVT (short, long)、AFL の定義であり（参考文献(3)②）ゆえに、本研究では診断として以上の分類を採用した。胎児診断の考えられる病態、ならびに新生児診断を以下に列挙する。

① Short VA 上室性頻拍 (short VA SVT)

代表疾患：側副路性房室リエントリー (AVRT) (WPW 症候群を代表とする)

房室接合部性頻拍 (JET)

AV block を伴う AET

房室結節リエントリー (AVNRT) (逆行性)

*大部分が WPW 症候群に代表される側副路をもつ房室リエントリーである。なお、側副路をもつ房室リエントリーは興奮の伝導方向等によりいくつかのタイプにわけられるが、胎児新生児期に最もよくみられるのは kent 束を逆行するタイプ（正方向性房室リエントリー concealed WPW）である。ジゴキシンによって pseudo VT を来すと言われる型のもものは胎児期、新生児期にはほとんど認められないといわれている。

* AV block を伴う AET (PAT with block)がある。JET は AV がほぼ同時に現れる点で、AVRT との鑑別もある程度は可能である。これらは AVRT と違ってジゴキシンによる治療に反応が乏しく、ソタロール等に反応することが知られているが、非常にまれなものとされており、今回のプロトコールでは short VA として治療を開始する群に加える。

② Long VA 上室性頻拍 (Long VA SVT)

代表疾患：異所性心房頻拍 (AET)

回帰性房室接合部性頻拍 (PRJT)

房室結節リエントリー (AVNRT) (順行性)

*自動能亢進による異所性の興奮が伝導されて起こる頻拍である異所性心房頻拍 (AET) (ブロックを伴う AET を除く) と、slow 副側路を逆行性に伝導する回帰性房室接合部性頻拍 (PRJT) が挙げられる。AET には、心拍数が徐々に増加する warm up 現象や、徐々に減少して sinus となる cool down 現象が認められる事が多い。PRJT の頻度は非常にまれである。

*また、リエントリー頻拍の一つである房室結節リエントリー (AVNRT) は、胎児新生児にはほとんど認められないとされる。これは、通常型 (fast を逆行するもの) の場合が出生後の心電図上 RP が、ほぼ重なって見えるのに対し、胎児超音波上は、やや心房収縮の方が早くみえるため、long VA の型をとる。しかし、他の long VA type と違い、VA interval はほぼ 0 に近い。上記の如く逆行性の AVNRT は short VA に分類されるが、これは実際には非常にまれである。よって、胎児期の AVNRT に関しては、通常 long VA として扱われる事が多い。

③ その他の上室性頻拍 (分類不能) : 上記の分類法では分類不能の不整脈 (本プロトコール対象ではない)

代表疾患：多源性上室性頻拍動 (MAT / CAT)

④ 心房粗動 (AFL) : 心房内マクロリエントリーによる頻拍発作で、心房興奮が早いいため房室結節でブロックされて、伝導が 2:1 以上になることが多い。

【選択基準】

①胎児心拍 180 bpm 以上が持続するもの（sinus tachycardia や PAC PVC は除く）で以下と診断されるもの。

* 頻脈性不整脈の持続とは、胎児心拍数モニタリング 40 分、あるいは胎児心エコーの 30 分において、50 % 以上に頻脈が認められた場合。

1. 上室性頻拍
 - i . Short VA
 - ii . Long VA

2. 心房粗動

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（母体）から文書で同意が得られている。

【除外基準】

①母体が精神病または、精神症状を合併しており本研究への参加が困難である。

②胎児治療を行う事が、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。
（抗不整脈薬投与が禁忌（アレルギー等）等）

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奇形など）。

〈選択基準の根拠〉

選択基準①にあげられる胎児心拍数の基準は洞性頻脈、母体発熱による胎児頻脈、母体の甲状腺機能亢進症等の要因では考えにくい重症度の頻脈である。これらが、持続性である事を診断する但し書きの基準は頻脈性不整脈の重症度の基準に準じて重症で、かつ胎児水腫への進行が考えられるものを列挙した。さらに、前項（胎児診断と新生児診断）で述べたごとく、胎児診断は胎児が子宮腔内にあるという特殊性から診断手技の精度に限界があるため、実地臨床上この対象を確実に同定するのは容易ではない。したがって、様々な病態診断が可能な新生児診断と同様の診断は困難であると考え。しかし、胎児診断でコンセンサスを得られている分類方法（上室性頻拍動（VA 時間によってさらに分類）、心房粗動）を用いる事で新生児の病態診断に準じていると考える。②の基準は、児の生産の基準である妊娠 22 週を最低週数とした。37 週以降は正期産であり、治療よりも早期娩出が推奨される週数である事を考えた。さらに、多胎では頻脈改善の評価をあやまる可能性や、健児への抗不整脈暴露の可能性も考えて単胎のみを対象とした。また、これら全てを満たしても同意が得られない場合には、選択基準とは満たされない。以上の症例に対し本臨床研究を施行する。

また、同様に除外基準に関しては母体の判断力に問題がある場合、選択基準の④を満たす事が考えられないため本研究には選択されない。また、胎児側の要因としては本疾患に含まれる可能性のある、多様な胎児奇形をどう扱うかが問題になるが、治療をおこなう時期（週数）やその重症度によって、取り扱いは変わってくる事が考えられるため、奇形を合併した各症例に胎児治療を行うかどうかは主治医の判断に委ねられる。しかし、一般には胎児本人、母体に関する倫理的観点から、生命が危ぶまれる重篤な合併奇形が有る場合には、胎児治療の対象からは除外されると考える。本研究全体を通じて明記される事として、研究者はいずれの場合にも本治療が母体に重篤な副作用を初めとする危険を引き起こすと考えられる場合、あるいは、引き起こした場合には速やかに胎児治療を中止して、分娩等を初めとする他処置を考慮すべきである。