

# 胎児治療について

左合治彦

平成 26 年 2 月 16 日開催

## I. 成育医療と胎児治療

「成育医療」とは胎児期、新生児期、乳幼児期、学童期、思春期を経て次世代を育成する成人期に至る「人のライフサイクル」の過程で生じる健康問題に対応する医療である。「胎児治療」とは、子宮内の胎児に対して治療行為を行うものであり、「人のライフサイクル」の最も初期の段階に対応する究極の成育医療ともいえる。

胎児治療においては治療対象となる胎児のみならず、胎児のために治療行為を受ける母体にも少なからず侵襲が及ぶとともに、早産が大きな問題となる。そのため出生後の治療では生存が望めないものやきわめて重大な障害を残す胎児疾患が、現段階では胎児治療の対象となっている。種々の胎児治療法が試みられているが、胎児治療の適応やその効果について明らかでないことも少なくない。有用性が認められている治療法は限られているが、保険適用となった治療法もある。

胎児治療の目的は「後遺症なき生存」であり、「健全な次世代を育成する」ことを目的とする成育医療の一分野として確立することが今後の課題である。

## II. 保険適用となった胎児治療法

2012 年に双胎間輸血症候群 (twin-twin transfusion syndrome ; TTTS) に対する胎児鏡下レーザー凝固術 (fetoscopic laser photocoag-

ulation ; FLP) と胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術が保険収載された。胎児治療が初めて保険診療として認められたことは、胎児が母体の附属物ではなく一人の患者として医学的のみならず行政的にも認められ、胎児治療が成育医療の一部として認知されたことであり、その意義は非常に大きい。またこれは日本における胎児治療の臨床研究の成果でもある。

### 1. 双胎間輸血症候群 (TTTS) に対する胎児鏡下レーザー凝固術 (FLP)

TTTS は、一絨毛膜双胎で胎盤吻合血管を介して双胎間に慢性の血流不均衡が起こり、児の発育不全、心不全、脳神経障害、早産、子宮内死亡などを呈する疾患である。羊水過少と羊水過多を同時に認め、妊娠中期に発症した場合の予後はきわめて不良である。FLP は、胎児鏡を子宮内へ挿入して血流不均衡の原因となる胎盤吻合血管をレーザー凝固して血流を遮断する治療法である (図 1)。

2004 年 Eurofoetus による 26 週未満の TTTS に対するランダム化比較対照試験で、羊水吸引術に比べ FLP がより有効な治療法であることが証明され、TTTS に対する第一選択治療法となった。本邦でも 2002 年に導入され、2002 年 7 月～2006 年 12 月に FLP を施行した 181 例 (362 児) の治療成績は、生後 6 か月の少なくとも 1 児生存割合は 90% で、神経後遺症を認めた割合も 5% と欧米に劣らぬ良好な成績を得て<sup>1)</sup>、2012 年 4 月に保険収載となった。高度な技術と判断が要求される手術であり、限られた施設で施行されている。

さごう・はるひこ：国立成育医療研究センター副院長、  
周産期・母性診療センター長。(役職は開催時)

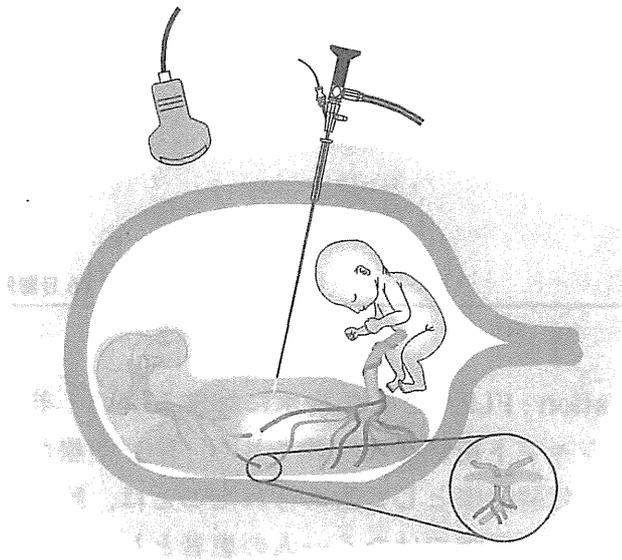


図1 胎児鏡下レーザー凝固術 (FLP) の模式図  
(Japan Fetal Therapy Group. 2013)

### III. 臨床試験中の胎児治療法

日本において現在、臨床試験を実施しているのは、1. 胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与、2. FLPの適応拡大である。

#### 1. 胎児頻脈性不整脈に対する

##### 経胎盤的抗不整脈薬投与

胎児頻脈性不整脈は、頻脈が持続すると心不全から胎児水腫となり子宮内胎児死亡に至る疾患で、多くは上室性頻拍症である。抗不整脈薬(ジゴキシン、ソタロール、フレカイニド)を母体に投与して、経胎盤的に胎児に投与する胎児治療が行われているが、一定したプロトコールはなく、質の高いエビデンスに欠けている。そこで2010年10月より本邦8施設において「経胎盤的抗不整脈薬投与」という先進医療Bを臨床試験で実施している。5年間で50例の登録予定であるが、今のところ3年間で約20例と遅れている。胎児に対する薬物治療の世界でも初めての臨床試験であり、エビデンスの確立が期待される。

#### 2. FLPの適応拡大

FLPは胎盤吻合血管を凝固・遮断する治療であり、TTTSと同様に胎盤吻合血管により引き起こされる病態はFLPにより治療可能であると考えられる。Selective IUGR (sIUGR)は羊水過少・過多のTTTSの診断基準を満たさないが、羊水量の異常や胎児発育不全を認め、予後が不良でTTTS類似の病態である。一児の胎児推定体重が $-1.5SD$ 以下で、小さい児の羊水過少(最大羊水深度1cm以下)と血流異常(臍帯動脈拡張期途絶・逆流)を認める例の予後はきわめて不良であり、FLPの有用性を確認するために臨床試験を実施している。

### IV. 日本で未施行の新しい胎児治療法の試み

先天性横隔膜ヘルニア (congenital diaphragmatic hernia ; CDH) は、肺低形成が高度なものは予後がきわめて不良なため、バルーンを用

#### 2. 胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術

胎児胸水が大量に貯留すると、うっ血性心不全から胎児水腫に至り、また肺を圧迫して肺低形成を来すため予後は不良である。胸水の持続的な除去が必要で、胸腔・羊水腔シャント術が行われる。胸水の原因は種々であるが、治療効果が期待できるのは、原発性胎児胸水(乳糜胸)と肺分画症による続発性胎児胸水である。胸腔・羊水腔シャント術は以前から行われ、臨床的に有用であるといわれているが、症例集積研究のみで精度の高いエビデンスはない。

日本では欧米と異なり、シャントチューブとしてダブルバスケットカテーテル(八光製)を用いている。

われわれは2008年4月～2010年3月に「重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術に関する研究」として旧高度医療において臨床試験(多施設共同単群介入試験)を実施した。その結果は、生存率は79% (19/24) で、胎児水腫例では71% (12/17)、胎児水腫を認めない例では100% (7/7) と良好で<sup>2)</sup>、ダブルバスケットカテーテルの薬事承認を経て2012年7月保険収載となった。

いた胎児鏡下気管閉塞術 (fetoscopic endoluminal tracheal occlusion ; FETO) が試みられている。米国における FETO の臨床試験では有用性を示すことはできなかったが、適応基準に問題があると考えられた。欧州では適応基準の見直しと低侵襲な手術方法を用いて FETO を施行して期待できる結果を得て、現在 TOTAL trial というランダム化比較臨床試験が進行中である。われわれは日本における胎児左 CDH 109 例の多施設共同調査を行い、生後治療成績と予後に関連する因子を明らかにして胎児治療の適応を明確にした<sup>3)</sup>。日本では当センターにおいて 2013 年 10 月より FETO の早期安全性試験を開始した。

重症大動脈弁狭窄 (critical AS) による左心低形成に対して、超音波ガイド下胎児大動脈弁バルーン拡張術が試みられている。2004 年に Tworetzky らが臨床的成功例を報告し、その後症例数も増加し、バルーン拡張術後に左室の発育を認め生後両心室循環が可能な例が得られたが、臨床的に有用といえるエビデンスとはいえない。日本での施行に当たり、日本胎児心臓病学会の検討委員会が発足して慎重に準備を進めている。

脊髄髄膜瘤に対しては、子宮内で髄膜瘤を修復し神経障害を予防するために直視下の胎児髄

膜瘤修復術が試みられている。米国において MOMS というランダム化比較臨床試験が実施され、VP シヤント率と小脳ヘルニアの減少や運動機能の改善を認めた。しかし、妊娠子宮を切開・閉鎖するため、早産や母体肺水腫、胎盤早期剝離などのリスクがあり、日本での実施も期待されるが、慎重に万全な準備を整えて施行する必要がある。

## V. 胎児治療に関する情報

「日本胎児治療グループ (Japan Fetal Therapy Group)」のホームページは、胎児治療の適応となる胎児疾患や胎児治療法について分かりやすく解説してあるので参照されたい<sup>4)</sup>。

### 文 献

- 1) Sago H, Hayashi S, Saito M, *et al* : The outcome and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn* 2010 ; 30 : 1185-1191.
- 2) Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, *et al* : Thora-coamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. *Prenat Diagn* 2012 ; 32 : 1282-1287.
- 3) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, *et al* : Re-evaluation of stomach position as a simple prognostic factor in fetal left congenital diaphragmatic hernia : a multi-center survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011 ; 37 : 277-282.
- 4) 日本胎児治療グループ. <http://fetusjapan.jp/>

第 66 回日本産科婦人科学会・学術講演会  
教育講演 3

## 胎児治療

国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター長

左合 治彦

### Fetal Therapy

Haruhiko SAGO

Head, Center of Maternal-Fetal, Neonatal and Reproductive Medicine,  
National Center for Child Health and Development, Tokyo

#### はじめに

子宮内の胎児に対して治療行為を行うものが胎児治療であり、これは胎児を一人の患者として認めることでもある。胎児治療においては治療対象となる胎児のみならず、胎児のために治療行為を受ける母体にも少なからず侵襲が及ぶとともに、早産が大きな問題となる。そのため出生後の治療では生存が望めないものや極めて重大な障害を残す胎児疾患が、現段階では胎児治療の対象となっている。有用性が認められている治療法は限られているが、保険適応となった治療法もある。本講演では、胎児治療についての考え方と各治療法について解説するとともに、本邦における胎児治療の歩みと今後の展望についても言及する。

#### 胎児治療法の種類と評価

胎児治療法は母体に対する侵襲度で大きく4つに分類される(表1)。母体に薬剤を投与して経胎盤的に胎児に薬物を投与する内科的治療法と、超音波ガイド下、胎児鏡下、直視下で胎児・胎盤に

手術操作を加える外科的治療法いわゆる胎児手術がある。胎児治療により期待できる治療効果と母体・胎児に対する侵襲度を総合評価して胎児治療の有用性は評価される。胎児治療の適応やその効果について明らかでないことも少なくないが、胎児治療法の評価を、治療成績、侵襲度、エビデンスの質の観点から、A)臨床的に有用、B)有用性が期待される、C)有用性が不明の3つに分類し<sup>1)</sup>、2014年における評価を試みた(表2)。

当センターでは2002年3月より2013年12月末までに564例の胎児治療を行った(表3)。その内訳は双胎間輸血症候群(twin-twin transfusion syndrome: TTTS)に対する胎児鏡下レーザー凝固術(fetoscopic laser photocoagulation: FLP)397例が最も多く、次いで胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術47例、無心体双胎に対するラジオ波凝固術34例であった。その他超音波下ガイド下手術として仙尾部奇形腫に対するラジオ波腫瘍血流遮断術1例、胎児鏡下手術として下部尿路閉鎖症に対する胎児鏡下前部尿道閉塞解除術1例<sup>3)</sup>、直視下手術としてCCAMに対する直視下肺

**Key Words:** Fetal therapy, Twin-twin transfusion syndrome, Fetoscopic laser photocoagulation, Thoraco-amniotic shunting, Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion

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。

【表 1】 胎児治療法の分類

侵襲度	
低 ↓ 高	経胎盤薬物治療 抗不整脈薬：胎児頻脈性不整脈
	超音波ガイド下治療 穿刺・吸引術：胎児胸水，卵巣嚢腫 胎児輸血：胎児貧血 シェント術：胎児胸水，CCAM(macro cyst)，下部尿路閉鎖 ラジオ波凝固術(RFA)：無心体双胎 カテーテル術：AS/PS
	胎児鏡下手術 レーザー凝固術：TTTS 気管閉塞術：横隔膜ヘルニア
	直視下手術 切除術：CCAM(micro cyst)，仙尾部奇形腫 修復術：脊髄髄膜瘤

【表 2】 胎児治療 評価 2014

	疾患	治療法	評価
双胎	貧血	胎児輸血	A
	TTTS	胎児鏡下レーザー凝固術 (FLP)	AA
	無心体	ラジオ波凝固術 (RFA)	A-
胸部	胸水	胸腔・羊水腔シェント術	A
	CCAM	直視下切除術	C
	CDH	胎児鏡下気管閉塞術	A-
心	頻脈性不整脈	抗不整脈薬	A-
	AS/PS	カテーテル術	B
泌尿	尿路閉塞	膀胱・羊水腔シェント術	A-
		胎児鏡下閉塞解除術	C
腫瘍	仙尾部奇形腫	RFA/レーザー凝固術	C
		直視下手術	C
脊椎	脊髄髄膜瘤	直視下修復術	AA-

A：臨床的に有用 B：有用性が期待される C：有用性が不明

腫瘍切除術 1 例を施行した<sup>4)</sup>。

現在，臨床的に有用と考えられ積極的に取り組んでいる胎児治療法を表 4 に示す。当センターで施行した胎児治療例の多くがこれらの胎児治療法である。以下，臨床的に有用と考えられ積極的に取り組んでいる治療法について概説する。

双胎間輸血症候群 (TTTS) に対する  
胎児鏡下レーザー凝固術 (FLP)

TTTS は，一絨毛膜双胎で胎盤吻合血管を介して双胎間に慢性の血流不均衡が起こり，児の発育不全，心不全，子宮内胎児死亡，早産，脳神経障害などを呈する疾患である。診断は一絨毛膜双胎で羊水過少(最大羊水深度 2cm 以下)と羊水過多(最大羊水深度 8cm 以上)を同時に認めることに

【表3】 国立成育医療研究センターにおける胎児治療例(2002. 3. 1～2013. 12. 31)

治療名	件数	適応疾患
母体抗不整脈剤投与	11例	胎児頻脈
母体ステロイド投与	8例	AVブロック
羊水吸引術	7例	TTTS
胸水吸引, 肺嚢胞, 心嚢水吸引術	22例	胎児胸水, CCAM(macro cyst)
卵巣嚢腫吸引術	8例	胎児巨大卵巣嚢腫
羊水中甲状腺剤投与	1例	胎児甲状腺機能低下
胎児輸血	12例	胎児貧血(バルボ・Rh-)
胸腔・羊水腔シャント術	47例	胎児胸水
肺嚢胞・羊水腔シャント術	8例	CCAM
膀胱, 腎盂・羊水腔シャント術	3例	下部尿路閉鎖
無心体ラジオ波凝固術	34例	無心体双胎
腫瘍ラジオ波凝固術	1例	仙尾部奇形種
胎児鏡下レーザー凝固術	397例	双胎間輸血症候群 TAFD
胎児鏡下前部尿道閉塞解除術	1例	前部尿道弁
EXIT	2例	頸部腫瘍
直視下肺腫瘍切除術	1例	CCAM(micro cyst)
計	564例	

【表4】 臨床的に有用な胎児治療法

胎児疾患	胎児治療法	評価
双胎間輸血症候群 (TTTS)	レーザー手術 (FLP)	AA: 保険適応
胎児胸水	胸腔・羊水腔シャント術	A: 保険適応
無心体双胎	ラジオ波凝固術 (RFA)	A-:
胎児頻脈性不整脈	経胎盤抗不整脈薬	A-: 先進医療
先天性横隔膜ヘルニア	胎児鏡下気管閉塞術	A-: 早期試験

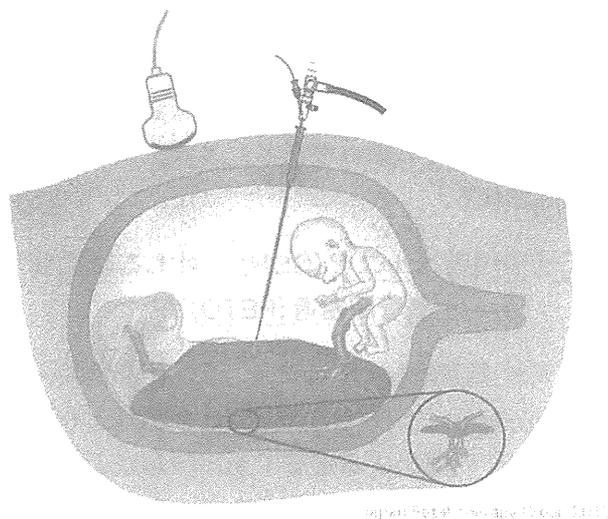
よる。妊娠中期に発症した場合の予後は極めて不良であり、FLPが行われる(表5)。FLPは、胎児鏡を子宮内へ挿入して血流不均衡の原因となる胎盤吻合血管をレーザー凝固して血流を遮断する治療法である(図1)。2004年Eurofoetusによる26週未満のTTTSに対するランダム化比較対照試験で、羊水吸引術に比べFLPがより有効な治療法であることが証明され<sup>5)</sup>、TTTSに対する第一選択治療法となった。本邦でも2002年に導入され、2002年7月から2006年12月までにFLPを施行した181例(362児)の治療成績は、2児生存率は約60%、1児生存率は約30%で、少なくとも1児生存率は90%であり、神経後遺症を認めた割合は5%と良好な成績であった<sup>6)</sup>。2012年4月に胎児治療法として初めて保険収載となった、本邦のFLP

施行例は、2013年末までに1,000例を越え、少なくとも1児生存率は95%に達している。

FLPの適応は原則妊娠26週未満であるが、妊娠28週未満ではTTTSの新生児治療成績は不良である。安全性試験を行ったがその結果は良好で、妊娠26週以上28週未満のTTTSで受血児の羊水過多が最大羊水深度10cm以上ではFLPの適応としている(表5)<sup>2)</sup>。また羊水過少・過多のTTTSの診断基準を満たさないが、一児の胎児推定体重が-1.5SD以下で、小さい児の羊水過少(最大羊水深度1cm以下)と血流異常(臍帯動脈拡張期途絶・逆流)を認めるSelective IUGR(sIUGR)例の予後はきわめて不良であり、FLPの有用性を確認するために臨床試験を実施している<sup>2)</sup>。

【表5】 胎児鏡下レーザー凝固術(FLP)の適応と要約

適応
1. 双胎間輸血症候群 MD 双胎, 羊水過多 (MVP $\geq$ 8cm)・羊水過少 (MVP $\leq$ 2cm)
2. 妊娠 16 週以上, 26 週未満 *26 週以上 28 週未満で羊水過多 (MVP $\geq$ 10cm)
要約
1. 未破水
2. 羊膜穿破・羊膜剝離がない
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)

【図1】 胎児鏡下レーザー凝固術 (FLP) の模式図  
文献2) より

### 胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術

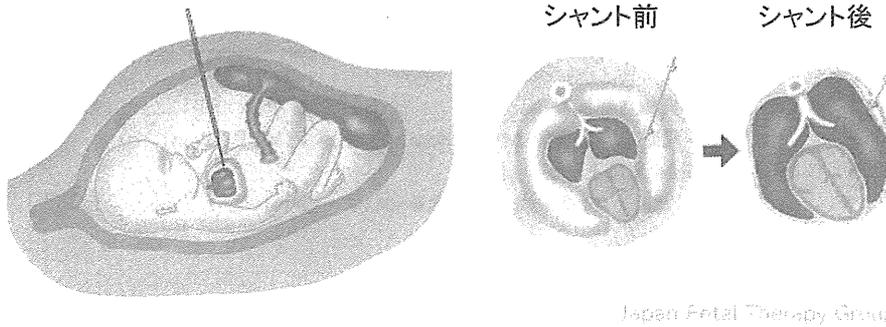
胎児胸水が大量に貯留すると、循環不全によるうっ血性心不全から胎児水腫に至り、子宮内胎児死亡や早産などにより予後は不良である。胸水の除去が必要で、超音波ガイド下で穿刺除去術が行われるが、すぐ再貯留するものには持続的ドレナージとして胸腔・羊水腔シャント術が行われる(図2)<sup>2)</sup>。胸水の原因は種々であるが、治療効果が期待できるのは、原発性胎児胸水(乳糜胸水)と肺分画症による続発性胎児胸水である。胸腔・羊水腔シャント術は1980年代終わり頃から行われ、臨床的に有用であると思われるが、症例集積研

究のみで臨床試験など精度の高いエビデンスはない。また本邦では、シャントチューブとして本邦で独自に開発したダブルバスケットカテーテル(八光)を用いている。我々は2008年より2年間「重症胎児胸水に対する胸腔—羊水腔シャント術に関する研究」として臨床試験を実施した。多施設共同単群介入試験で、5施設において24例に施行した。その結果、生存率は79%(19/24)で、胎児水腫例71%(12/17)で、胎児水腫を認めない例では100%(7/7)と良好であった<sup>7)</sup>。ダブルバスケットカテーテルの薬事承認を経て2012年7月保険収載となった。

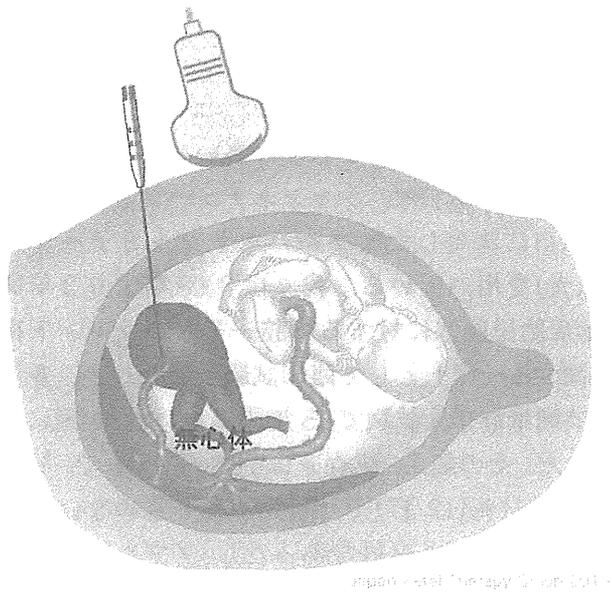
### Twin reversal arterial perfusion (TRAP) に対する ラジオ波凝固術

無心体双胎とは、1児は正常だが、もう1児は心臓や頭部が欠損しているため無心体といわれる一絨毛膜双胎の発生異常である。正常な児(ポンプ児)から胎盤血管吻合を介して無心体児へ血液が送られる場合は、無心体児の臍帯動脈血流が通常とは逆方向なためTwin reversal arterial perfusion (TRAP)といわれる。そのため正常な児(ポンプ児)には心負荷がかかり、羊水過多、心不全、胎児水腫をひきおこし、流早産率も高く死亡率は55%に及ぶ予後不良な疾患である。

治療法としては無心体への血流を遮断することで、超音波ガイド下ラジオ波凝固術を行っている。超音波ガイド下にプローブを無心体児に刺入し、



【図2】 胸腔・羊水腔シャント術の模式図 文献2)より



【図3】 ラジオ波凝固術の模式図 文献2)より

ラジオ波で無心体児を温熱凝固して無心体への血流を遮断するものである(図3)<sup>2)</sup>。我々の治療成績は生存率93%(27/29)で、他の報告も児の生存率は80~90%と良好である。

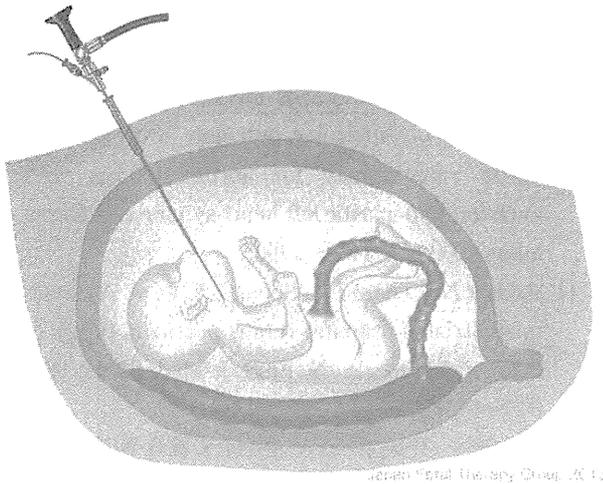
#### 胎児頻脈性不整脈に対する 経胎盤的抗不整脈薬投与

胎児頻脈性不整脈は、頻脈が持続すると心不全から胎児水腫となり子宮内胎児死亡にいたる疾患で、多くは上室性頻拍症である。抗不整脈薬(ジゴキシン、ソタロール、フレカイニド)を母体に投与して、経胎盤的に胎児に投与する胎児治療が行われている。しかし、これらの薬剤は妊婦への投与が禁忌または慎重投与となっており、また一定したプロトコールはなく、質の高いエビデンスに欠

けている。そこで平成22年10月より本邦8施設において「胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬投与」という臨床試験を先進医療Bで実施している<sup>2)</sup>。5年間で50例の登録予定であるが、今のところ3年間で約20例と症例登録が遅れている。胎児に対する薬物治療の臨床試験であり、世界でも初めての試みであり、エビデンスの確立が期待される。

#### 先天性横隔膜ヘルニア(CDH)に対する胎児鏡下 気管閉塞術(FETO)

先天性横隔膜ヘルニア(congenital diaphragmatic hernia: CDH)は、横隔膜の欠損により腹腔臓器が胸腔内脱出する疾患で脱出臓器による正常肺の発育阻害から肺低形成となり、生直後から呼吸障害と肺高血圧をきたす。肺低形成が高度なものは予後が極めて不良なため、胎児鏡を用いて気管をバルーンで閉塞して肺の発育を促す、胎児鏡下気管閉塞術(Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion: FETO)(図4)が試みられている。米国におけるFETOの臨床試験では有用性を示すことはできなかったが、適応基準に問題があると考えられた。欧州では適応基準の見直しと低侵襲な手術方法を用いてFETOを施行して期待できる結果を得て<sup>3)</sup>、現在TOTAL trialというランダム化比較臨床試験が進行している。我々は日本における胎児左CDH109例の多施設共同調査を行い、予後に関連する因子を明らかにして胎児治療の適応を明確にした<sup>4)</sup>。日本では当センターにおいて2013年10月よりFETOの早期安全性試験を開始し<sup>2)</sup>、2014年3月に本邦1例目が施行された。



【図4】 胎児鏡下気管閉塞術(FETO)の模式図 文献  
2)より

### 本邦で未施行の胎児治療法

重症大動脈弁狭窄(Critical AS)は左心低形成をきたし予後不良なため、超音波ガイド下胎児大動脈弁拡張術が試みられている。超音波ガイド下で母体経皮的に胎児の左心室内へ外筒針を穿刺し、カテーテルを通し、バルーンを拡張させて弁を拡張する。2004年にTworetzkyらが臨床的成功例を報告し、その後症例数も増加し、バルーン拡張術後に左室の発育を認め生後両心室循環が可能な例が得られたが<sup>10)</sup>、臨床的に有用といえるエビデンスとはいえない。本邦での施行例はまだないが、本邦での施行にあたり、日本胎児心臓病学会の検討委員会が発足して慎重に準備を進めている。

脊髄髄膜瘤に対しては、子宮内で髄膜瘤を修復し神経障害を予防するために直視下の胎児髄膜瘤修復術が試みられている。米国においてMOMSというランダム化比較臨床試験で、VPシャント率と小脳ヘルニアの減少や運動機能の改善を認めたと報告された<sup>11)</sup>。それまでは米国の一部の施設のみで行われていたが、ヨーロッパや米国の他の施設での取り組みも始まった。妊娠子宮を切開・閉鎖するため、早産や母体肺水腫、胎盤早期剝離などのリスクが上がるため、日本での実施も期待されるが、慎重に万全な準備を整えて施行する必要がある。

### 本邦における胎児治療の歩みと今後の展開

TTTSに対するFLPは症例数が多く、また治療成績が良好で、現在胎児治療法の大半はFLPである。本邦における胎児治療の新しい歩みはFLPとともにあるといっても過言ではない。2002年本邦にFLPが導入されたが、実施施設が協力しあい、適応基準を統一して施行し、共同で治療成績を出す努力を行ってきた。また2007年には胎児治療の臨床に関する初めての公的研究費が獲得でき、胎児治療の臨床研究、臨床試験が推進された<sup>12)</sup>。それらの成果をもって2012年にはFLPと胸腔・羊水腔シャント術が保険収載された。いままでも先進的で実験的と思われていた胎児治療が医療技術の1つとして市民権を得たといえる。今後も新しい胎児治療法の導入に際しては、医学的ならびに行政的な先を見据えた取り組みが求められる。

「成育医療」とは「人のライフサイクル」の過程で生じる健康問題に対応する医療である。胎児治療の目的は「後遺症なき生存」であり、「健全な次世代を育成する」ことを目的とする成育医療の一分野として胎児治療が発展していくことが望まれる。

### 文 献

- 1) 左合治彦. 胎児治療の適応と限界. 日本周産期・新生児誌 2008; 44: 916—919
- 2) 日本胎児治療グループ Japan Fetal Therapy Group. (<http://fetusjapan.jp/>)
- 3) Sago H, Hayashi S, Chiba T, et al. Endoscopic fetal urethrotomy for anterior urethral valves: A preliminary report. Fetal Diagn Ther 2008; 24: 92—95
- 4) 北野良博, 千葉敏雄, 黒田達夫, 他. 胎児水腫を合併したCCAMに対する直視下胎児手術の経験. 日本周産期・新生児医学会雑誌 2005; 41: 67—72
- 5) 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: 136—144
- 6) Sago H, Hayashi S, Saito M, et al. The outcome

- and prognostic factors of twin-twin transfusion syndrome following fetoscopic laser surgery. *Prenat Diagn* 2010; 30: 1185—1191
- 7) Takahashi Y, Kawabata I, Sumie M, et al. Thoracoamniotic shunting for fetal pleural effusions using a double-basket shunt. *Prenat Diagn* 2012; 32: 1282—1287
- 8) Jani JC, Nicolaides KH, Gratacos E, et al. Severe diaphragmatic hernia treated by fetal endoscopic tracheal occlusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 304—310
- 9) Kitano Y, Okuyama H, Saito M, et al. Reevaluation of Stomach Position as a Simple Prognostic Factor in Fetal Left Congenital Diaphragmatic Hernia: A Multicenter Survey in Japan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 277—282
- 10) McElhinney DB, Marshall AC, Wilkins-Haug LE, et al. Predictors of technical success and postnatal biventricular outcome after in utero aortic valvuloplasty for aortic stenosis with evolving hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2009; 120: 1482—1490
- 11) Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med* 2011; 364: 993—1004
- 12) 左合治彦. 平成 19-21 年度厚生労働科学研究費補助金(医療技術実用化総合研究事業)総括研究報告書「科学的根拠に基づく胎児治療法の臨床応用に関する研究」. 2010
-

# 胎児頻脈性不整脈に対する胎児薬物療法

三好剛一\*1 池田智明\*2

胎児頻脈性不整脈は稀な疾患で、自然軽快する場合もあるが、重症例では胎児心不全、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。そのため、実際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うる。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、まだ確立した治療プロトコルはない。わが国において平成22(2010)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』が始まっており、その結果が期待される。

## はじめに

胎児不整脈は全妊娠の約1~2%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、胎児心磁図により心電図に近い診断も可能となってきたがまだ一般的ではなく、現時点では胎児エコー診断が中心となる<sup>1)2)</sup>。胎児頻脈性不整脈は心不全、胎児水腫、さらには胎児・新生児死亡となる危険性を伴う。また、合併する心構造異常や染色体異常の有無も予後や治療方針を考える上で重要となる。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<sup>3)~10)</sup>。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。本稿では胎児不整脈の種類、診断方法、治療方法およびわが国における治療成績に

ついて述べたい。

## 1. 胎児頻脈性不整脈の種類

胎児頻脈性不整脈は2万分娩に1例と稀で、多くは上室性頻拍、心房粗動である。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、さらには胎児・新生児死亡に至り予後不良である。胎児水腫の発症は上室性頻拍で30~40%、心房粗動で7~43%と言われ、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<sup>5)~10)</sup>。

### ■ 上室性頻拍

心房収縮と心室収縮が1:1伝導であるもので、その多くはWPW症候群に伴う房室回帰性頻拍で、側副伝導路によるリエントリーが原因である(図1 青)。さらに稀になるが異所性心房性頻拍などの自動能亢進によるものもある(図1 赤)。後者の方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

\*1 Takekazu Miyoshi 国立循環器病研究センター周産期・婦人科

\*2 Tomoaki Ikeda 三重大学産婦人科

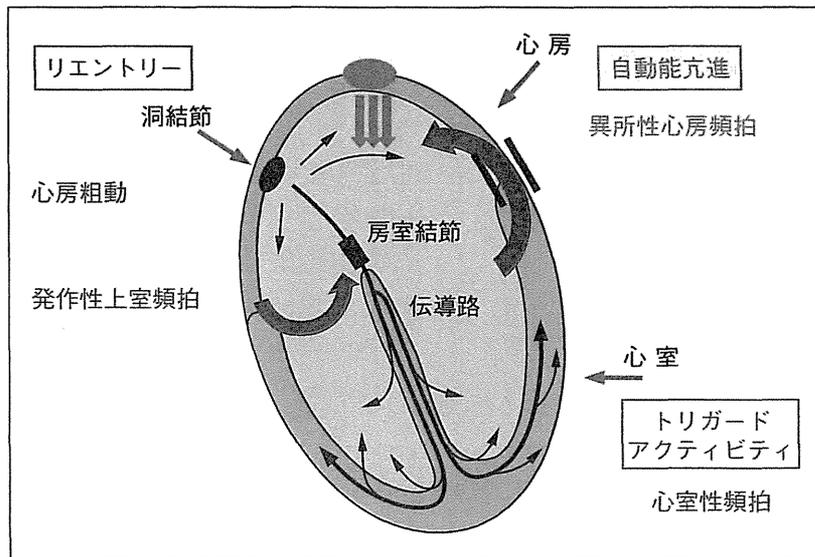


図1 胎児頻脈性不整脈の機序

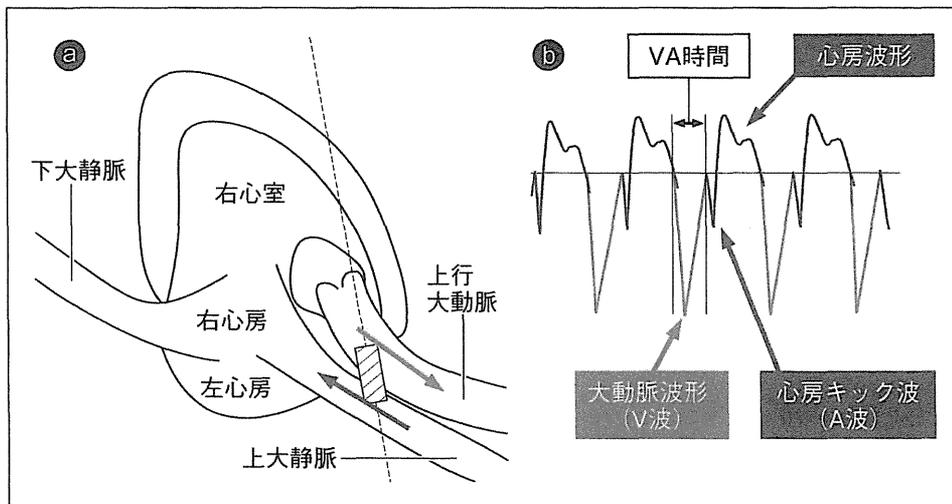


図2 Pulsed Doppler 法(上大静脈-上行大動脈同時血流波形)

が長い long VA タイプに分類される(図2, 3)。正確な診断には、M-mode 法に加え、Pulsed Doppler 法(上大静脈-上行大動脈同時血流波形など)が不可欠となる。

## 2 心房粗動

心房粗動の多くは三尖弁輪を中心とした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、心房収縮と心室収縮が2:1~3:1の伝導となる。いったん洞調律化すれば、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確実に

つ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置くことが肝要である。

## 3 心室性頻拍

胎児期の心室性頻拍は極めて稀で、心房収縮と心室収縮の伝導が解離していることが多い。QT 延長症候群に伴う Torsade de Pointes の可能性も考える必要があり、これはトリガードアクティビティ(撃発活動)という機序による(図1 紫)。Torsade de Pointes に対する胎児治療の報告は極めて少ないが、硫酸マグネシウム、メキシレチン、プロプラノロールなどの有効性

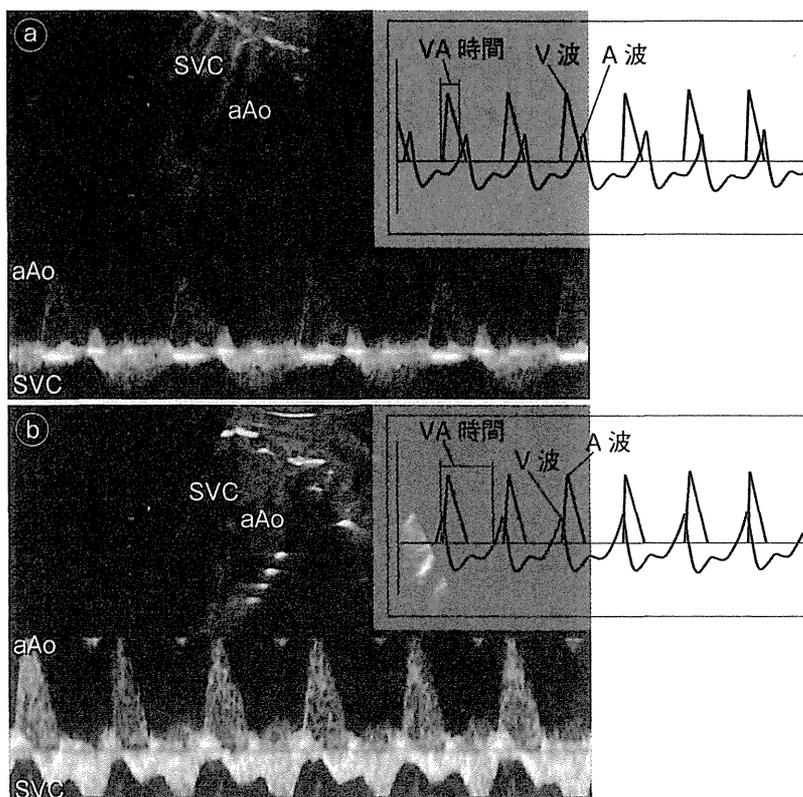


図3 胎児上室性頻拍  
a : short VA タイプ。 b : long VA タイプ。

が報告されている。筆者自身も硫酸マグネシウムが著効した症例を経験している。胎内での突然死の危険性もあるため、週数が許せば娩出して直接薬物治療、ペースメーカー、電気的除細動などを考慮すべきである。胎児期や新生児期に発症するQT延長症候群は重症型で、タイプとしては2型と3型が多く、またde novoのことが多い。確定診断や重症度の判定には遺伝子検査が有用である。

## 2. 胎児不整脈診断

胎内では電気生理学的なアプローチが困難であるため、現時点では胎児不整脈診断には限界があり、胎児エコーに基づき心房収縮と心室収縮の関係から病態を推測する。胎児心拍180拍/分以上が持続するものを胎児頻脈と定義して、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。胎児エコーのPulsed Doppler法で診断し、補助的にM-mode法を使用する<sup>1)2)</sup>。Pulsed Doppler法で

は、上大静脈-上行大動脈の波形、左室流入波形-流出波形、肺静脈-肺動脈波形、無名静脈-大動脈弓波形による評価方法が報告されている。近年、Dual Doppler法により肝静脈-下行大動脈波形をサンプリングする方法も報告されているが、これらのなかで上大静脈-上行大動脈同時血流波形が最も電気生理学的な評価方法に近いと考えられている(図2)<sup>6)</sup>。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タイプに分類される(図3a, 3b)。

## 3. 胎児治療

ジゴキシシン、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。不整脈の種類および胎児水腫の有無にもよるが、いずれの薬剤も70~90%の有効率が報告されている。ただし、その安全性や適正な投与方法についてはまだ十分なコンセンサスが得られておらず、現時点ではわが国において保

險適用外であることに留意する必要がある。そのため、現在進行中の臨床試験は高度先進医療に基づき、各施設の倫理委員会の承認下で進められている。各薬剤の胎盤移行率を考慮し、特に胎児水腫がある場合には胎盤移行率が低下することから、通常より高用量を母体に投与する必要が出てくる。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。

基本的には胎児頻拍が停止して洞調律に戻れば全身状態の改善が期待できるが、胎児頻拍の心室拍数が速い場合や持続時間が長い場合には頻拍誘発性心筋症となっており、心筋へのダメージが深いほど回復に時間を要するため注意が必要である。また、ソタロール、フレカイニドに関しては数%に胎児死亡の報告があり、多くが投与開始後や増量後すぐに発生している。特に胎児水腫をきたしている心機能低下症例で注意が必要と考えられる。

### ① ジゴキシン

抗不整脈薬のなかでは例外的に心機能を低下させない薬剤として知られている。半減期は約36~48時間と長く、定常状態になるまでに1週間程度かかる。作用機序は、直接作用としての細胞膜Na-K ATPase活性の阻害作用、間接作用としての自律神経に対する作用(迷走神経トーンスの増加)が考えられている。この両者によって、房室結節のみならず心房の自動能が抑制される。血中濃度のモニタリングが重要で、副作用発現域と治療域が近く、一般的には1.5 ng/ml以上が中毒域とされる<sup>9)</sup>。消化器症状などの心外合併症は比較的低い血中濃度から出現する一方、徐脈や房室ブロックなどの心合併症は血中濃度に依存して出現頻度や程度が増強される。ただし、血清カリウム濃度が低下すると、ジギタリス中毒発症率が上昇することがわかっており1.5 ng/ml以下でも発症しうる。予防の観点からも血清カリウム濃度を4.0 mEq/l以上に保つことが推奨される。特に妊婦では慢性的な過換気状態にあり、血清カリウム濃度が

低下しやすい生理的環境にあるため、通常より注意が必要と考えられる。胎盤移行率は胎児水腫がない場合には80~100%と報告されているが、胎児水腫の際には50%以下に低下しうる。また、Long VAタイプではジゴキシンの有効性が低いという報告もある。

### ② ソタロール

$\beta$ 遮断作用とKチャンネル遮断作用を併せ持つ薬剤で、 $\beta$ 遮断作用による心拍数減少は比較的低用量から出現するのに対して、Kチャンネル遮断作用によるQT時間延長は用量依存性に増強される。抗不整脈薬としては、房室結節の抑制効果が主として期待される。平成24(2012)年の製造販売後調査結果では1,154例中133例(11.5%)に副作用が認められており、主な副作用は徐脈、心不全、心室性頻脈などの循環器症状でそれぞれ1~2%程度であり、心外のものとして肝機能異常が報告されている<sup>3)</sup>。心不全をきたした症例の多くは治療前より心機能が低下していた症例であった。重篤な副作用としてTorsade de Pointesが報告されているが、発生率は0.3%程度であり、いずれも自然消失していた。胎盤移行率は70~80%と報告され、胎児水腫の際にも移行率はそれほど低下しないとされる。

### ③ フレカイニド

強いNaチャンネル遮断作用と弱いKチャンネル遮断作用を併せ持つ薬剤で、PQ時間およびQT時間延長は用量依存性に増強される。抗不整脈薬としては、側副路の抑制効果が主として期待される。心拍数低下作用および心機能抑制作用はソタロールより強いと考えられている。平成23(2011)年の製造販売後調査結果では552例中85例(15.4%)に副作用が認められており、主な副作用としては、心電図変化(QT, PQ, QRS延長)、心房粗動、浮動性めまい、房室ブロック、洞停止で、刺激伝導系障害や催不整脈作用の副作用が多かった<sup>4)</sup>。副作用の転帰が死亡や後遺症となったものはなかった。胎盤移行率は50~90%と報告され、胎児水腫の際にも移行率はそれほど低下しないとされる。

表1 全国アンケート調査結果(n=82)

	全体		胎児治療あり		胎児治療なし		p 値
	症例数	(%)	症例数	(%)	症例数	(%)	
不整脈の種類	82	—	41	—	41	—	
上室性頻脈	44	—	28	61.4	17	38.6	
心房粗動	24	—	11	45.8	13	54.2	
心室頻拍	7	—	2	42.9	4	57.1	
先天性心疾患	10	12.2	5	12.2	5	12.2	1.000
胎児水腫	14	17.0	11	26.8	3	7.3	0.037
帝王切開	41	50.6	12	29.3	29	70.7	0.001
早産	22	25.9	5	12.2	17	41.5	0.024
新生児不整脈	52	63.4	20	48.8	32	78.0	0.011
人工呼吸器管理	8	9.8	2	4.9	6	14.6	0.264
胎児/新生児死亡	3	3.7	1	2.4	2	4.9	1.000

#### 4. わが国における治療成績

稀少疾患で症例報告が主体であるため、わが国における治療成績を説明できるデータは乏しい。

##### ① 後方視的研究

平成 19(2007)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』の結果を表 1 に示す。82 例中、上室性頻脈が 44 例、心房粗動が 24 例、心室頻拍が 7 例であった。半数に当たる 41 例で胎児治療がなされており、胎児治療の有効率は 90%であった(図 4)。胎児水腫 11 例中 9 例(82%)で頻脈の改善を認めた。胎児治療群で非治療群に比べ、帝王切開率(29.3% vs. 70.7%)、早産率(12.2% vs. 41.5%)、新生児不整脈出現率(48.8% vs. 78.0%)が有意に低かった。

##### ② 前方視的研究

前述のアンケート調査に続き、平成 22(2010)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の抗不整脈薬投与に関する臨床試験』が開始された。研究デザインは多施設共同・単一群・介入試験で、研究協力施設で適格症例を選定、プロトコール治療を行い、前

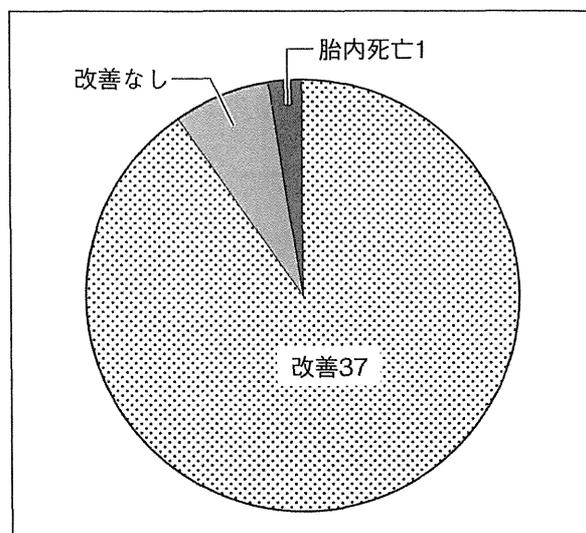


図4 胎児治療効果(n=41)

方視的にデータを集積し、プロトコール治療の有効性および安全性を評価することを目的としている。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(図5)。平成 26(2014)年 1 月 31 日の時点での本臨床試験参加施設を図6に示す。太い字で示した施設が、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/>)

対象基準

1. 胎児心拍180bpm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)
  - ①13trisomy, 18trisomyなどの重篤な染色体異常
  - 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

図5 臨床試験の対象基準および除外基準

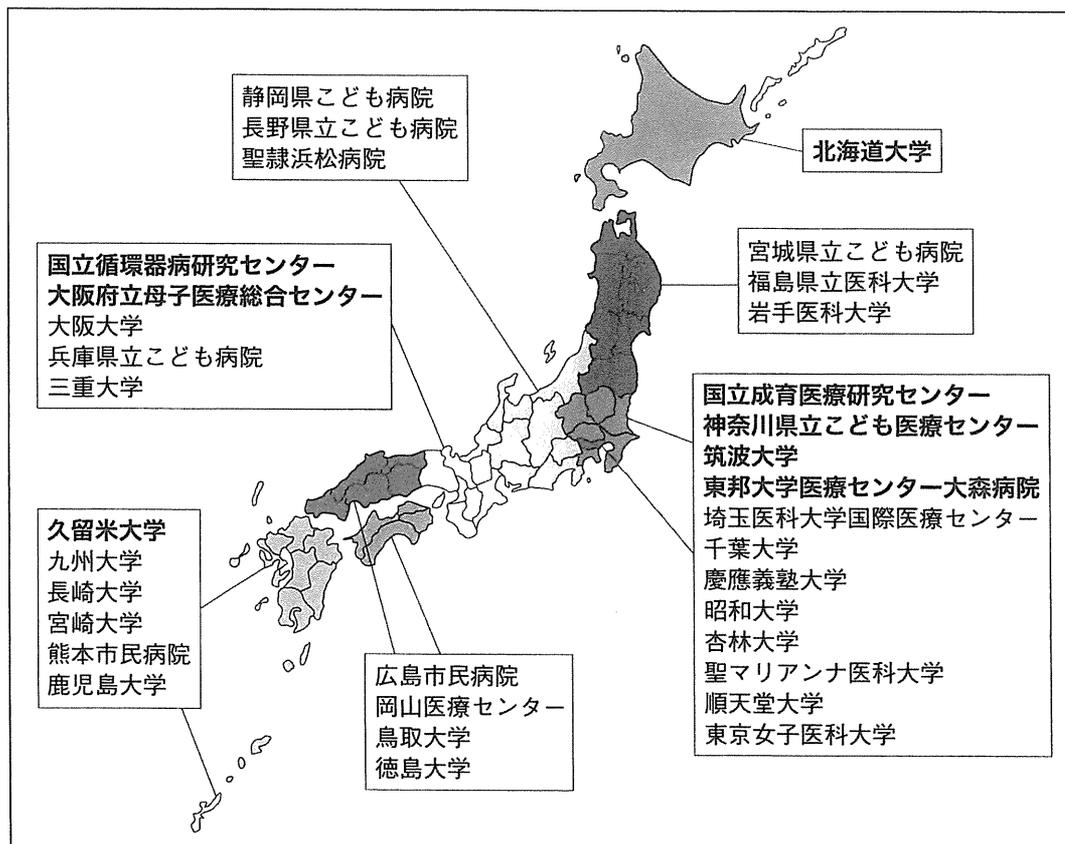


図6 臨床試験の参加施設一覧

太字：症例登録可能な施設(2014.1.31 現在)

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(図6)。

現在進行中の臨床試験のためデータの開示はできないが、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。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る。

## おわりに

胎児頻脈性不整脈に対する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まだ十分なコンセンサスが得られていない。わが国において現在、多施設共同による前向き試験が進行中で、プロトコール治療による有効性および安全性を検証しているところである。胎児不整脈治療での前向き試験は前例がなく、治療プロトコールを確立しわが国より世界へ情報を発信していきたいと考えている。

## 文 献

- 1) 里美元義ほか：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 38 : 1397-1401, 2008
- 3) 手塚純平ほか：ソタコール<sup>®</sup>錠 40 mg・80 mg (ソタロール塩酸塩)の製造販売後調査—使用成績調査および長期投与についての特定使用成績調査—。新薬と臨牀 61 : 2560-2581, 2012
- 4) 松岡俊之ほか：発作性心房細動・粗動患者に対するフレカイニド酢酸塩(タンボコール<sup>®</sup>錠 50 mg, 100 mg)の安全性および有効性の検討—特定使用成績調査—。新薬と臨牀 60 : 916-954, 2011
- 5) Krapp M et al : Review of diagnosis, treatment and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. Heart 89 : 913-917, 2003
- 6) Fouron JC et al : Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. Heart 89 : 1211-1216, 2003
- 7) Larmay HJ et al : Differential Diagnosis and Management of the Fetus and Newborn with an Irregular or Abnormal Heart Rate. Pediatr Clin N Am 51 : 1033-1051, 2004
- 8) Jaeggi E et al : Fetal Brady-and Tachyarrhythmias : new and accepted diagnostic and treatment methods. Semin Fetal Neonatal Med 10 : 504-514, 2005
- 9) Bauman JL et al : Mechanisms, manifestations, and management of digoxin toxicity in the modern era. Am J Cardiovasc Drugs 6 : 77-86, 2006
- 10) Jaeggi ET et al : Comparison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with digoxin, flecainide, and sotalol : results of a nonrandomized multicenter study. Circulation 124 : 1747-1754, 2011

シンポジウム 11 「治療困難症例から学ぶ」

## 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)

国立循環器病研究センター<sup>1)</sup>、久留米大学<sup>2)</sup>、国立成育医療研究センター<sup>3)</sup>、大阪府立母子保健総合医療センター<sup>4)</sup>、  
長野県立こども病院<sup>5)</sup>、神奈川県立こども医療センター<sup>6)</sup>、筑波大学<sup>7)</sup>、東邦大学医療センター大森病院<sup>8)</sup>、  
埼玉医科大学国際医療センター<sup>9)</sup>、千葉大学<sup>10)</sup>、静岡県立こども病院<sup>11)</sup>、三重大学<sup>12)</sup>

三好 剛一<sup>1)</sup> 前野 泰樹<sup>2)</sup> 左合 治彦<sup>3)</sup> 稲村 昇<sup>4)</sup> 安河内 聰<sup>5)</sup>  
川滝 元良<sup>6)</sup> 堀米 仁志<sup>7)</sup> 与田 仁志<sup>8)</sup> 竹田津未生<sup>9)</sup> 生水真紀夫<sup>10)</sup>  
新居 正基<sup>11)</sup> 賀藤 均<sup>3)</sup> 萩原 聡子<sup>6)</sup> 尾本 暁子<sup>10)</sup> 白石 公<sup>1)</sup>  
坂口 平馬<sup>1)</sup> 西村 邦宏<sup>1)</sup> 上田 恵子<sup>1)</sup> 桂木 真司<sup>1)</sup> 池田 智明<sup>12)</sup>

### Key words

bradyarrhythmia  
atrioventricular block  
congenital heart defects.  
left atrial isomerism

### 目的

胎児徐脈性不整脈は2万分娩に1例と稀な疾患であるが、胎児水腫や拡張型心筋症の原因となり予後不良と考えられている。その発症機序・病態・予後を考える上で心構造異常 (congenital heart defects : CHD) を伴わないものと伴うものに分ける必要がある。前者では、母体より移行した抗SS-A抗体による房室伝導障害および心筋障害が知られている。本邦での全国調査の結果、新生児生存率は73%で、そのうち40%でペースメーカーを要した。予後を規定する因子は胎児水腫で、心拍数ではなく心機能障害がそのリスク因子として重要であった。後者では、心臓の発生異常に起因する刺激伝導障害と考えられており、代表的な疾患としてはLt isomerismとcorrected transposition of the great arteries (TGA)が挙げられる。稀少疾患のため報告は限られているが、新生児生存率は15-30%程度と極めて予後不良である。近年の新生児医療の進歩により予後は改善されてきていることが期待されるが、本邦におけるデータは乏しく未だ不明な点も多い。本研究では、本邦における全国調査を通して、CHDを伴う胎児徐脈性不整脈の予後およびその規定因子を明らかにすることを目的として検討した。

### 方法

全国アンケート調査により、2002～2008年までの7年間に集積された胎児徐脈性不整脈128例のうち、CHDを伴う32例について追加調査を行い、後方視的に検討

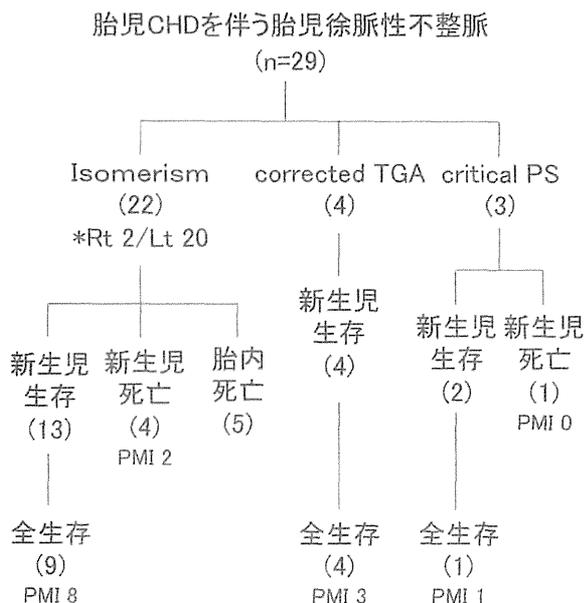
した。中絶例、心房中隔欠損症例、心臓腫瘍症例を除く29例を対象とし、解析にはexact logistic回帰を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。

### 結果

CHDの内訳はleft isomerism 20例、right isomerism 2例、corrected TGA 4例、critical pulmonary stenosis (PS) 3例であった (図1)。不整脈は、重複も含め完全房室ブロック14例、2度房室ブロック8例、洞不全症候群16例であり、isomerismの15例 (68%)に洞不全症候群を合併した。不整脈の種類と予後との関連は見出せなかった。症例の背景を表1に示す。胎児治療 ( $\beta$ 刺激薬)が13例 (45%)でなされており、そのうち6例で10%以上の心室拍数の増加を認めたが、予後改善効果は明らかでなかった。胎内死亡は5例 (17%)に認め、全てisomerismであった。新生児生存は19例 (66%)であり、平均36カ月の観察期間中、全生存は14例 (48%)であった。なお、心室拍数70bpm以上の症例およびcorrected TGAは全例生存であった。新生児生存19例中、17例 (89%)でペースメーカー植込みを要したが、心機能低下や房室弁逆流が改善せず、そのうち4例が半年以内に死亡した。

Stepwise回帰による多変量解析を行ったところ、胎児・新生児死亡に関して、胎児水腫および心機能低下がそれぞれ独立した予後不良因子であった (オッズ比101,  $P < 0.05$ )。また、最低心室拍数は心機能低下、胎児水腫、胎内・新生児死亡と有意な相関を認め、そ

図1 胎児CHD種類別の経過



それぞれcut-off値は70bpm, 55bpm, 50bpmであった。Isomerismで共通房室弁口を伴う場合に2度以上の房室弁逆流を有意に高率に合併したが、弁逆流と予後の関連は明らかでなかった。

**考察**

胎児徐脈性不整脈は稀少疾患であり、その病態や予後に関してはまだ十分に解明されておらず、治療方法に関しても確立していない。CHDを伴わない徐脈性不整脈においては、心室拍数55bpm未満がリスク因子であり、β刺激薬で心室拍数を上げることの有効性が報告されている。ところが、近年のJaeggiらの報告や本邦での全国調査の結果からは、心室拍数は予後と関連しておらずβ刺激薬による予後改善効果も示されなかった。移行した自己抗体による心機能障害の方が、胎児水腫、さらには胎児・新生児死亡につながるため、より重要な因子であることが判明してきた。一方、CHDを伴う徐脈性不整脈においては、Jaeggiらは心室拍数60bpm未満が胎児水腫と関連し予後不良因子であると報告している。本研究では、胎児・新生児死亡に関して、胎児水腫および心機能低下が独立した予後不良因子であり、最低心室拍数70bpm未満が心機能低下、55bpm未満が胎児水腫、50bpm未満が胎児・新生児死亡とそれぞれ相関していた。また、CHDを伴う徐脈性不整脈の方が出生後のペースメーカー植込み率が高いことから、心室拍数に対する依存度が高いことが推察される。

CHDの種類に関しては、既報と同様Lt isomerismが最も多かった。Lt isomerismでは徐脈性不整脈と房室弁逆流が予後を規定する因子として報告されている。本研究において、房室弁逆流が予後因子として統

表1 症例の背景 (n=29)

週数 (w)	25 ± 5
診断時 心室拍数 (bpm)	113 ± 22
心室拍数 (bpm)	70 ± 17
最低心室拍数 (bpm)	64 ± 18
胎児水腫	11 (38%)
心機能低下	13 (45%)
房室弁閉鎖不全 (≥ 2度)	14 (48%)
胎児治療 (β 刺激薬)	13 (45%)
出生時 週数 (w)	35 ± 5
体重 (g)	2,449 ± 710
胎内死亡	5 (17%)
新生児生存	19 (66%)
全生存	14 (48%)
ペースメーカー (新生児生存)	17 (89%)

計学的に残ってこなかったのは、心機能低下という項目と重複してしまったことが考えられる。一方で、CHDを伴う胎児徐脈性不整脈すべてが予後不良という訳ではなく、corrected TGAに関しては少数例ではあるが全例生存していた。欧米諸国からの報告を見ると中絶症例が20-30%含まれるが、それを加味しても新生児生存率は15-30%程度であり、今回の本邦での成績の方が格段に良いことが判明した。ただし、欧米の報告は10-20年前のデータであり、近年、心臓手術やペースメーカーなども含め新生児管理が急速に進歩していることもその要因の一つと考えられる。また、欧米ではCHDを伴う場合には胎児治療がほとんどなされていない。本研究では症例数も少ないこともあり統計学的には有効性を証明できなかったが、β刺激薬による胎児治療も予後の差に寄与している可能性も否定できない。

**結論**

本邦におけるCHDを伴う徐脈性不整脈の新生児生存率は66%、全生存率は48%であり、決して満足できるものとは言えなかったが、欧米諸国からの既報と比べると格段に良い成績であった。胎児水腫および心機能低下が予後不良因子であり、それらは心室拍数によって規定されていた。

**[謝辞]**

本研究にあたり全国の周産期施設の先生方に多大なご協力を頂きました。ご多忙にも関わらずご協力頂いた先生方に深謝致します。沖縄県立南部医療センター・こども医療センター、岩手医科大学、久留米大学、九州大学病院総合周産期母子医療センター、福岡市立こども病院、国立成育医療研究センター、国立病院機構九州医療センター、神奈

川県立こども医療センター, 千葉大学, 大阪府立母子保健総合医療センター, 筑波大学, 東京大学, 東北大学, 徳島大学, 富山大学, 兵庫県立こども病院, 名古屋大学, 国立循環器病研究センター

#### 文 献

- 1) Jaeggi ET, Fouron JC, Silverman ED, et al. : Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 2004 ; 110 : 1542-8
- 2) Brucato A, Cimaz R, Caporali R, et al. : Pregnancy outcome in patients with autoimmune diseases and anti-Ro/SSA antibodies. *Clinic Rev Allergy Immunol* 2011 ; 40 : 27-41
- 3) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, et al. : Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia : Nationwide survey in Japan. *Circ J* 2012 ; 76 : 469-76
- 4) Cohen MS, Anderson RH, Cohen MI, et al. : Controversies, genetics, diagnostic assessment, and outcomes relating to the heterotaxy syndrome. *Cardiol Young* 2007 ; 17 Suppl 2 : 29-43
- 5) Jaeggi ET, Hornberger LK, Smallhorn JF, et al. : Prenatal diagnosis of complete atrioventricular block associated with structural heart disease : combined experience of two tertiary care centers and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005 ; 26 : 16-21
- 6) Maeno Y, Himeno W, Saito A, et al. : Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population : a multicentre experience. *Heart* 2005 ; 91 : 1075-9