

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）  
分担研究報告書

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ールを作成し、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ジ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, Shiraishi 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