

Review

【分科会シリーズ〈日本胎児心臓病学会〉】

本邦における胎児先天性心疾患への出生前治療介入について： より良い出生後治療につなげるために

石井 陽一郎

大阪母子医療センター小児循環器科

Prenatal Intervention for Fetal Congenital Heart Diseases in Japan: A Bridge Leading to Better Postnatal Prognosis

Yoichiro Ishii

Department of Cardiology, Osaka Women's and Children's Hospital, Osaka, Japan

In recent years, fetal ultrasound screening has become widespread, leading to most congenital diseases being diagnosed prenatally. Nonetheless, some cases still progress to fetal heart failure leading to fetal death during their uterine period, while others with congenital heart disease (CHD) still experience severe deterioration, making survival difficult even with intensive postnatal therapy. Various prenatal interventions for these diseases have been implemented mainly in Europe and the United States, and there are many reports concerning their outcomes and effects on prognostic improvement. In Japan, clinical studies and trials on fetal interventions for severe CHD (e.g., treatments for fetal arrhythmias and severe aortic valve stenosis) have continued to be conducted and steadily implemented. Conversely, there have yet been no reports in Japan on the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for Ebstein disease with circular shunt, which can advance in the near future. There are ethical issues surrounding maternal and fetal health and the medical insurance system that need to be addressed through multidisciplinary collaboration. Nonetheless, we expect our fetal cardiac interventions and therapies to be able to match international standards.

Keywords: congenital heart disease, prenatal diagnosis, fetal cardiac intervention, transplacental pharmacotherapy

近年、胎児のエコースクリーニング検査が浸透し、多くの先天性疾患が出生前に診断されている。そのなかで、胎児期に心不全から胎児死亡に進行するものや、先天性心疾患 (congenital heart disease: CHD) 重症度が妊娠経過中に進行し、生後治療では救命が困難となる重症 CHD が存在することが明らかになっている。これらの疾患に対して様々な出生前治療介入が、欧米を中心として施行されており、治療方法や治療成績、予後改善効果について報告されている。本邦でも致死的な胎児 CHD に対する胎児治療の臨床研究や臨床試験が行われており、胎児頻脈/徐脈性不整脈、重症大動脈弁狭窄に対して、母体・胎児の安全性を担保しながら一步ずつ着実に施行可能になっている。一方で Circular shunt を伴うエプスタイン病に対する非ステロイド性抗炎症薬投与に関しては、国内ではまだ報告がなく、これから進められる介入と考えられる。いずれの治療介入についても母体・胎児に関する倫理的課題や診療制度構築の問題があり、それらに対して同時に取り組んでいく必要がある。種々の問題に対処しながら、世界の胎児心臓治療水準に並べるようにしていくことが望まれている。

はじめに

先天性心疾患 (congenital heart disease: CHD) の発生率は、1,000人の出生あたり6~12人と報告されている¹⁻⁴⁾。妊娠経過中の胎児死亡や人工的妊娠中絶を考慮すると、妊娠初期の発生率はさらに高いと考えられる。近年、日本において胎児心エコー検査で診断されるCHDは著しく増加しており、これは胎児期から詳細な観察ができるエコー技術・機器の進歩という技術的背景と、出生前診断としてCHD診断が通常医療として求められるようになったという社会的背景が合わさったことによるものである。さらに以前は胎児期に心疾患を見つけ出す「スクリーニング」が目標となっていたが、近年では「疾患診断」に加え、その疾患の「重症度評価」や「出生後予後予測」もなされるようになっている⁵⁾。一方、出生後の積極的治療による治療成績の改善にもかかわらず、出生後からの治療介入では予後不良である疾患群が存在していることが明らかとなってきた。欧米を中心として、これらの疾患群に対する胎児期からの治療介入が数多く報告されている。しかしその治療特殊性により、現在の日本においては保険収載されている胎児心臓病治療ではなく、介入の実施には胎児への治療効果とともに母体安全性の担保を同時に考慮することが求められる。今回、胎児CHD治療を取り巻く状況と倫理的背景について述べるとともに、本邦にて施行されているA. 胎児頻脈性不整脈、B. 胎児徐脈性不整脈、C. 胎児重症大動脈弁狭窄症と、D. 今後胎児治療対象となりえる疾患群について、1. 治療目的、2. 世界と本邦の現状、3. 治療方法、4. 今後の展望について解説していく。

胎児心疾患への治療介入の歴史と倫理的背景

胎児心エコーの歴史は、診断として1960年代に胎児心拍モニタリングの評価のためにパルスドプラ法が使用されるようになった。それに引き続いて1970年代に胎児不整脈モニターとしてMモードの利用、そして1980年頃より2Dエコーでの胎児心臓形態の描出についてイギリスのAllanらから報告された⁶⁾。その後にカラードプラを利用した画像診断が進化し、1990年代になるとハーモニックイメージング法や3Dイメージの出現により胎児心臓の形態や機能評価をより正確に行うことが可能となった⁶⁾。日本においても、胎児心臓診断の世界的な広がりからその必要性が高まり、1994年にまず日本胎児心臓病研究会が発足し、2006年に初版の胎児心エコーガイドラインが発

表された。2010年に胎児心エコー検査が保険収載となって以降は、心精査としてスキルのある産科医および小児循環器科医が行う「レベル2」胎児心エコー検査数が急増し、疾患のより正確な診断のみならず、重症度評価についても詳細に行われるようになった。

一方で胎児治療については、特にCHDに関してはその専門性・特殊性のために適応・介入方法・効果判定、治療倫理に関する評価が難しい現状がある。それによりこれらの導入には、欧米と比較して長い期間を要している。1970年代から経母体胎盤的薬物投与による治療が開始され、その後前述のようなCHDの出生前診断の進歩によって一部の疾患群において胎児期に治療介入が行われないと、極めて予後不良な重篤な病態に進行し、妊娠期間中または新生児期早期に死亡に至る病態が明らかになった⁷⁾。これらの疾患群に、経母体的に胎児に薬剤効果を届ける「経胎盤的胎児薬物療法」と母体腹壁より穿刺を行い経腹壁/経子宮的に胎児にカテーテルを到達させる「侵襲的胎児心臓治療」が1990年以降行われ、各国より報告されている⁸⁻¹⁰⁾。これらの経母体的治療法は、疾患を持つ胎児に治療侵襲に見合ったメリットがあるべきという条件と、同時に健常母体を通して医療行為を行うため、母体の安全性が確保されるべきという条件の双方が要求される特殊性がある。胎児期に侵襲的治療を行うためには、技術的/倫理的に超えるべき問題が極めて高いため、世界的に見ても限られた施設でのみ行われているのが現状である。2014年に発行されたAmerican Heart Association (AHA) のステートメントにおいても、胎児治療の分野は未だ発達段階で、ランダム化比較試験がほとんど実施されていないため、母体へのリスクと出生後の予後が改善する可能性に対して、常に比較検討されながら実行されなければならないと記載されている¹¹⁾。また胎児疾患を取り囲む倫理的な背景として、胎児を一人の患者とみなす“Fetus as a patient”的考え方に基づいているとしても、健常母体への身体的侵襲を伴うため、それがもたらすリスクに留意して患者家族、特に妊婦の同意への真摯性への考慮を重要視すべきであるとされている。それにより妊婦にとって想定される利益、つまり子の生後の重症度が軽減されることによる心理的・社会的利益の内実を、生命倫理の4原則（自立性尊重の原則（respect for autonomy）、善行の原則（beneficence）、無危害の原則（nonmaleficence）、正義の原則（justice））に照らし合わせて、十分に検討する必要がある^{12, 13)}。

現在本邦で保険収載されている胎児治療は、胎児胸水に対する胸腔・羊水腔シャント術とTTTS (twin-

twin transfusion syndrome) に対する胎児鏡下レーザー凝固術, TRAP (twin reversal arterial perfusion) sequence に対するラジオ波凝固術, 胎児輸血がある¹⁴⁾が, 今後は胎児重症 CHD に対する治療についても他施設共同研究や施設限定での実施がすすめられ, 胎児心臓病領域の重要な地位を占めるようになると予想されている。

A. 胎児頻脈性不整脈

1. 治療目的: 胎児不整脈は全妊娠の約 1~2%で認められ, その大部分は良性の期外収縮で治療を要さない. 一方で胎児頻脈性不整脈は全妊娠の 0.1%以下とまれであるが, 無治療で頻脈が持続する場合は, 症状が進行し胎児心不全, 胎児水腫の原因となり, 胎児・新生児死亡になり得る¹⁵⁾. 胎児頻脈性不整脈の際には有効な心拍出が得られず, 静脈圧の上昇から 1~2 週間の経過で胎児水腫に進行することが知られている. 胎児頻拍が長時間持続した場合, 心筋局所の虚血や低酸素からリモデリングが進行し, 頻拍誘発性心筋症に移行するとさらに予後不良となる. そのため, 胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療の目的は, 胎児心不全が進行しないように胎児心拍の心拍数および出現頻度をコントロールすることとしている. 頻脈性不整脈が洞調律への復帰が理想であるが, 完全には達成できないこともあり, その場合には胎児心拍 180/分以下を目指して治療を実施する¹⁶⁾.

2. 世界と本邦の現状: 胎児頻脈性不整脈の大部分を占める上室性頻脈 (supraventricular tachycardia: SVT) および心房粗動に関しては, ジゴキシン, ソタロール, フレカイニドをはじめとした抗不整脈薬の胎児経胎盤治療の有効性が海外でも多く報告されている. 2014 年の AHA ステートメントでもこれらの薬剤はクラス 1 の評価がなされ胎児治療の有効性に関してはコンセンサスが得られている¹¹⁾. 本邦では 2019 年に胎児頻脈性不整脈に対する多施設共同介入試験の結果が公表された¹⁶⁾.

3. 治療方法: そのなかで使用されている胎児頻脈性不整脈治療の実際を Fig. 1 に示す. 治療薬剤としてはジゴキシン, ソタロール, フレカイニドを用い不整脈のタイプおよび胎児水腫の有無によって治療選択をした. Long VA タイプの SVT ではジゴキシン無効例が多いとされることから, パルスドプラ法を用いて short VA と long VA の鑑別を行うことにより First-line 治療薬の選択を行っている. 胎児水腫のある場合には, ジゴキシンの胎盤透過率が低下するため, 第二選択薬であるソタロールを First-line から併用して開

始するプロトコルになっている. また本邦においてフレカイニドは妊娠中禁忌となっていることから, 第三選択薬となっているが, 欧米ではフレカイニドの有効性および安全性を示した報告があり今後に主流となっていく可能性はある¹⁷⁾. 現在主に使用されている薬剤の投与量は, ジゴキシンは, 治療開始時の急速飽和として点滴静注で 0.5 mg 静注を行い, 初回静注から 8 時間, 16 時間後にそれぞれ 0.25 mg 静注を行う. 静注が不可の場合は 1.5 mg/日を分 3 で経口投与を行う. その後の維持として経口投与で, 0.75 mg/日を分 3 で経口投与する. 血中濃度は 1.5~2.0 ng/mL に維持することを目標として, 有効血中濃度確認後 3 日以上経過しても胎児不整脈の改善を認めない場合は無効と判断する. 第二選択薬であるソタロールは, 経口投与で 160 mg/日を分 2 で併用または単独治療として開始する. 投与開始後 3 日で頻脈の改善を認めなければ 240 mg/日を分 2 に增量する. 最大投与量である 320 mg/日まで增量して投与する. この際に母体心電図にて QTc が 0.5 sec 以上となった場合は内服中止を必要とすることが重要である. ソタロール最大增量後 3 日以上で頻脈改善を認めなければ, 無効と判断して第三選択薬であるフレカイニドを使用する. フレカイニドは, ソタロールが無効であった場合に中止し, その後に 200 mg/日を分 2 で経口投与にて, ジゴキシンとの併用または単独療法として開始する. 投与開始後 3 日で改善なければ 300 mg/日に增量する. ソタロールと同様に QTc が 0.5 sec 以上となった場合は内服中止とする. 肝要な点は胎児治療を実施するにあたり, 母体の安全確保は最重要項目であり, 治療開始前には必ず母体心電図で伝導障害や QT 延長がないことを確認しておく必要がある. また高用量薬剤を母体に投与するため, 胎児新生児の管理のみでなく, 母体の副作用のモニタリングおよび迅速な対応が可能な施設で実施する必要がある¹⁶⁾. 特に SVT においては, 胎児治療によりいったん頻脈が消失した場合でも, 出生後に再発する危険性が比較的高いため, 小児循環器科の対応が可能な施設での周産期管理が望ましい.

4. 今後の展望: 今後は証明された有効性をもとに, より安全性の高い治療プロトコルを確立すると同時に, 治療体制の整備と保険収載への取り組みが期待されている.

B. 胎児徐脈性不整脈

1. 治療目的: 胎児徐脈性不整脈として, 洞性徐脈, 完全房室ブロック (complete atrioventricular: CAVB), 2:1 房室ブロック, PAC with block が挙げら

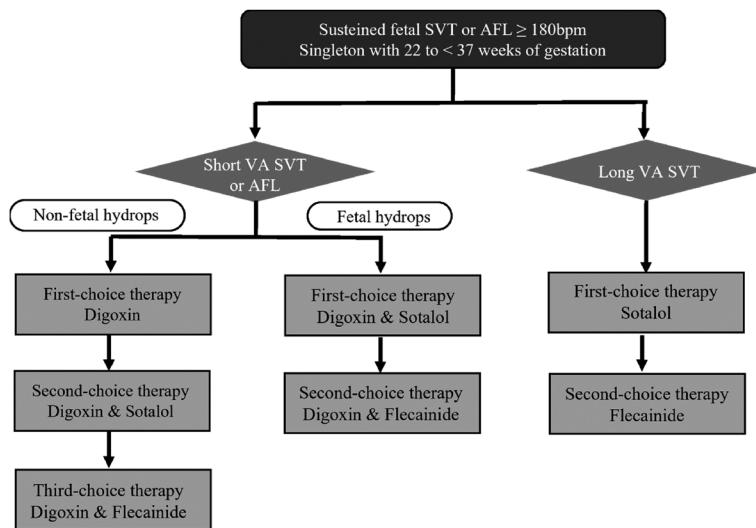


Fig. 1 Overview of the fetal treatment protocol. The investigators provide the fetal therapy as described above. If the investigators recognize a positive effect that mean disappearance of, or improvement in fetal tachyarrhythmia, the treatment is continued until delivery. If the mother or fetus develops adverse drug reactions to digoxin, sotalol or flecainide, the investigators will either discontinue the medicine or reduce its dose at investigators' discretion¹⁶⁾. AFL, atrial flutter; SVT, supraventricular tachycardia; VA, ventriculo-atrial.

れるが、胎児期に問題となる徐脈性不整脈はCAVBであり心形態異常に起因するものと、母体由来の移行抗体に起因するものとに大別される。心形態異常として内臓錯位症候群の左側相同や修正大血管転位が代表的である。母体由来の移行抗体として抗SS-A/Ro抗体、一部抗SS-B/La抗体によるCAVBが重要で、抗SS-A抗体陽性妊娠の2%に自己免疫性CAVBを発生する¹⁸⁾。これらは、永続的であり出生後にペースメーカー植え込みを要することが多い。また房室結節だけでなく、心筋にも炎症を生じて拡張型心筋症、心内膜線維弾性症様の障害を来し、長期予後に影響し、現在も不良因子とされている。

2. 世界と本邦の現状：胎児期に生じたCAVBについて、診断時の在胎週数が20週未満、胎児心拍数50/分以下、左室機能障害、胎児水腫の有無が胎児死亡の危険因子とされており¹⁹⁾、出生後治療としてペースメーカー埋め込みが実施されるが、娩出までの管理治療については定められていない。胎内でのペースメーカー治療を目的として、心室心拍数が55/分以下の症例に対し塩酸リトドリン持続静注を考慮する。また心筋炎に対する抗炎症作用を目的として、心機能障害、胎児水腫がある場合にはデキサメサゾン投与が諸外国で試みられている²⁰⁾。しかしながら、2009年にFriedmanらが報告したPRIED studyの結果では、CAVBに進展して時間が経過した症例ではその後の

胎児治療によってブロックが改善する可能性はないとしている²¹⁾。また本治療における胎児副腎機能への影響は無視できず慎重な検討が必要である。

3. 治療方法：CAVB発症後の治療方法については、いまだ確立された治療法はないが、各施設から母体へのステロイド、β刺激薬などの使用方法について報告されている^{19, 20)}。当院では上述の文献を参考に、CAVBの診断後よりデキサメサゾン4mg/日で開始し、母体副作用を確認してから4-8mg/日で継続し、1週間毎に1mg/日ずつ減量していく。2-4mg/日を妊娠28週まで、その後は2mg/日を分娩まで継続している。β刺激薬の使用に関しては、胎児心拍数が50/分以下の症例では子宮内胎児死亡のリスクが上昇するため、胎児心拍数55/分以下で使用する¹⁹⁾。また胎児心拍数55/分以上でも、合併心奇形、心機能障害があればβ刺激薬の使用を考慮してもよい。治療効果と母体合併症については定期的に評価を行い、治療を続けるか、胎外治療を選択する週数については各科での協議で決定している。

CAVBの疾患重症度を鑑みると、発症自体を予防することが最も重要であると考えられる。現在、本邦で「前児で新生児ループスの心病変を合併した抗SS-A抗体陽性の妊娠」に対してヒドロキシクロロキン投与による房室ブロック再発予防の臨床試験が始まっている。またMiyasatoらは、抗

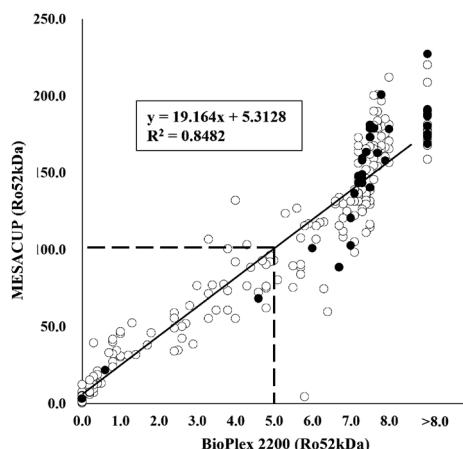


Fig. 2 Comparison of anti-Ro52kD antibody quantification values in MESACUP method and BioPlex method ($n=266$). 266 patients who are positive for anti-Ro / SSA antibody were measured with MESACUP and BioPlex 2200. The antibody measurements by both methods showed extremely good correlation. The correlation coefficient was calculated excluding the values exceeding the lower and upper limits of the measurement of BioPlex 2200. According to the test-kit instructions, the cutoff value for determining positive is 5.1 index for MESACUP and 1.0 for BioPlex. Black circles indicate 30 cases of CHB onset²²⁾.

SS-A 抗体陽性妊婦について ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) 法を用いて抗 SS-A 抗体の Ro52kD 分画を測定することで、CAVB 発生を予測する抗体値のカットオフ値を設定し報告した²²⁾。当院ではこれらの母体に対して予防的プレドニン投与を行うことで、胎児期に房室ブロックの発症への進行予防の可能性を報告しているが、大規模な前向き研究が必要である。現在、抗 SS-A 抗体分画である Ro52kD, Ro60kD の抗体値は、SLI メディエンスの一般外注検査「マルチプル 10」によって測定できるようになっている。この Bioplex 法で計測した Ro52kD の値は、従来の MESACUP 法で計測した値と、非常に良好な相関が得られており (Fig. 2), SSA Ro52kD が >5.0 である症例を CAVB 発症の高リスクとして層別化が可能である²³⁾。

4. 今後の展望：以上のように胎児徐脈性不整脈に関しては、発症後の治療は極めて限定的であり、現在 Jaeggi らによる房室ブロックを発症した胎児の転機に

についてのデータ集積 (SLOW HEART レジストリ) が行われ、長期的予後を見据えた治療プロトコルの作成とともに、CAVB 発症予防方法の確立が望まれている。

C. 胎児重症大動脈弁狭窄

1. 治療目的：重症大動脈弁狭窄症は出生 1 万当たり 3.5 人の発生頻度と報告されている。重症大動脈弁狭窄症の一部に胎児期に左心低形成症候群に進行する症例があり、このような症例に対して胎児期に左室流出の狭窄解除を行うことで左心系の成長を促し、出生後の二心室修復が可能となる症例群が存在する。

Tworetzky ら、Tulzer らが中心となり生後の二心室修復への到達とそれによる予後改善を目指す目的で胎児大動脈弁形成術の介入を報告している²⁴⁻²⁶⁾。

2. 世界と本邦の現状：重症大動脈弁狭窄症に対する胎児カテーテル介入についての海外の報告では、2000 年の Kohl らの報告では 12 例に施行された治療のうち手技成功が 7 例 (58%), 不成功が 5 例であった。しかし成功 7 例のうち 3 例 (43%) が胎児死亡、3 例が出生後死亡、不成功的うち 4 例 (80%) が胎児死亡となり、全体で 2 例 (17%) のみ生存可能であり良好な結果とは言えなかった⁹⁾。その後のアメリカ、ヨーロッパからの報告では、手技成功率 77/100 例 (77%), 59/67 例 (88%) であり、生後に二心室修復を目指せた症例は、38/88 例 (43%), 19/43 例 (44%) となっており治療手技のみならず、出生後経過としても二心室修復への到達率は向上している。手技による死亡は 6/67 例 (9%) とされている^{27, 28)}。日本においても日本胎児心臓病学会、日本胎児治療学会、日本小児循環器学会の協力のもとで本治療の早期安全性臨床試験が 2019 年 2 月から 5 例を目標に開始されており、有効性/安全性の検討がなされている²⁹⁾。

3. 治療方法：治療手技は、経母体腹壁からのエコーガイド下に施行する。母体に対する脊髄くも膜下硬膜外併用麻酔 (combined spinal-epidural anesthesia: CSEA) とレミフェンタニルを用いた麻酔下で、胎児に対してアトロピン、ロクロニウムおよびフェンタニルを胎児臀部に筋肉内注射を投与し麻酔を行う。エコーガイド下で理想的な胎児の位置が確認された場合、18 ゲージ針を母体腹壁から穿刺し、子宮壁と羊水を通して、胎児胸壁を経由して左室心尖部から左室内腔へと到達させる。穿刺針を大動脈弁下まで進めた後に、0.014 inch のガイドワイヤーを大動脈弁開口部に順行性に通し、それに冠動脈血管形成用バルーンカテーテルを追従させていく。適切な位置で、大動脈弁輪径の 100% を超えない径のバルーンカテーテルを

用い、狭窄解除/軽快を得られるようにする。拡張術後に穿刺装置を抜去した後、出血による胎児心囊液貯留、胎児心拍、狭窄病変の程度を評価し手技を終了とする。上記手技は、穿刺から抜去までをできるだけ短時間で完遂できるようにする (Fig. 3)^{30,31)}。

以下に重症大動脈弁狭窄症のうち胎児介入の適用となる症例選択方法を示す。母体に対する治療適応は、1) 妊娠 22 週 0 日～31 週 6 日、2) 母体年齢が 16 歳以上 45 歳未満、3) 妊娠高血圧症候群がない、4) 性器出血がない、5) 破水していない、6) 子宮頸管長が 20 mm 以上である、7) 胎児の妊婦と配偶者の研

究参加同意が得られている、としている。更に胎児に対する選択基準の評価項目は、1) 大動脈弁狭窄がある、2) 左室機能不全がある、3) Transverse arch 血流が逆行性もしくは両方向性である、4) 左室長軸長 Z score > -2 である、5) Threshold score ≥ 4 である、としており、詳細な適応基準を Table 1 に示す。

4. 今後の展望：今後国内での胎児心臓病治療の発展のためには、該当症例が発生した場合は早期安全性試験へ参加登録が必要であり、治療可能施設との迅速な連携が要求される (<https://www.jsfc.jp/clinical-trial-index/clinical-trial>)。2021 年に妊娠 25 週の妊

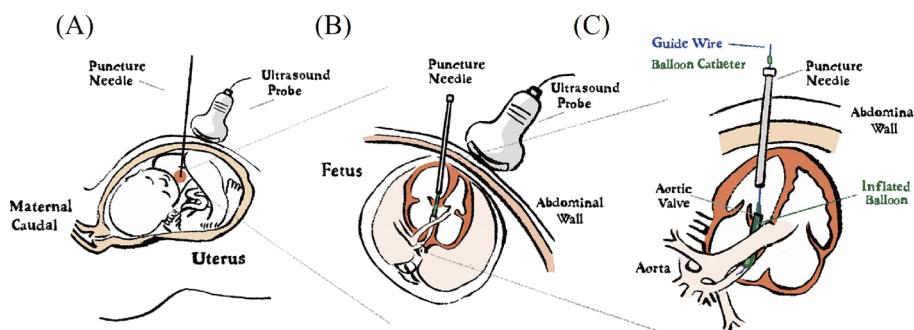


Fig. 3 A. The procedure is performed by catheter intervention puncturing directly fetal left ventricle through the maternal abdominal wall under echo guidance. B. The puncture needle is directly passed through the fetal chest wall and reach the left ventricular cavity from apex of fetal heart. C. After the needle positionate below the stenosis aortic valve, the gurewire and balloon catheter are passed antegrade through the orifice of the stenotic aortic valve and balloon dilatation is performed in a short time.

Table 1 Suggested preoperative echocardiographic criteria with threshold Z scores for performance of aortic balloon valvuloplasty

- 1) This study includes fetuses that comply with the following Boston children's hospital criteria recommended by international registry group
 1. Dominant cardiac anatomic anomaly: valvular aortic stenosis with all of the following:
 - Decreased mobility of valve leaflets
 - Antegrade Doppler color flow jet across aortic valve smaller than valve annulus diameter
 - No or minimal subvalvular LV outflow obstruction
 2. LV function qualitatively depressed
 3. Either retrograde or bidirectional flow in the transverse aortic arch or 2 of the following:
 - Monophasic mitral inflow Doppler pattern
 - Left-to-right flow across atrial septum or intact atrial septum
 - Bidirectional flow in pulmonary veins
 4. LV long-axis Z score > -2
 5. Threshold score ≥ 4 (fulfilling 4 or more of the following)
 - LV long-axis Z score > 0 (1 point)
 - LV short-axis Z score > 0 (1 point)
 - Aortic annulus Z score > -3.5 (1 point)
 - Mitral valve annulus Z score of > -2 (1 point)
 - Mitral regurgitation or aortic outflow peak systolic gradient > 20 mmHg (1 point)
- 2) There are no serious fetal abnormalities other than critical aortic valve stenosis

(Modified from <https://www.jsfc.jp/clinical-trial-index/clinical-trial>)

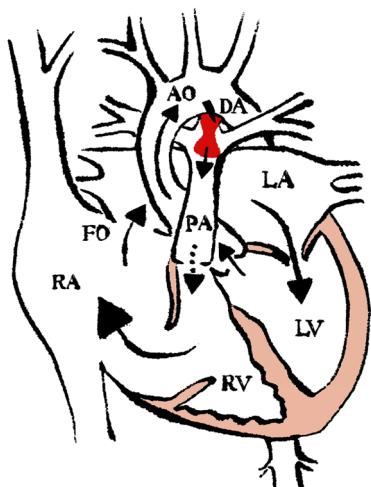


Fig. 4 Diagram illustrating the role of constriction of the ductus arteriosus (DA; red cross) in the context of severe Ebstein disease and tricuspid valve dysplasia with circular shunting and pulmonary regurgitation (dotted arrow). AO, aorta; FO, foramen ovale; LA, left atrium; LV, left ventricle; PA, pulmonary artery; RA, right atrium; RV, right ventricle.

婦・胎児に対する国内初の本胎児治療が臨床試験として実施された。

D. 今後胎児治療対象となりうる疾患群

今後、本邦で治療対象となりうる CHD として、エプスタイン病/三尖弁異形成 (Ebstein's anomaly and tricuspid valve dysplasia: EA/TVD)，心房間交通に高度な制限のある左心低形成症候群，心室中隔欠損を伴わない重度肺動脈狭窄または閉鎖が挙げられる。今回はそのなかで、経胎盤薬物治療の一つである，Circular shunt を伴う EA/TVD に対する非ステロイド性抗炎症薬 (Non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID) の可能性について提示する。

エプスタイン病/三尖弁異形成

1. 治療目的：EA/TVD は、子宮内で診断された場合、周産期死亡率が約 50% と報告されている重症疾患群である³²⁾。本症は心臓発生過程における三尖弁中隔尖、後尖の形成不全により、重度の三尖弁逆流を来す。同時に肺血流を順行性に拍出できない右室機能不全を合併することにより、肺動脈血流は動脈管を大動脈から肺動脈への逆シャントにより維持されることとなる。特に肺動脈弁閉鎖不全症 (PR) がある場合は、いわゆる Circular shunt を形成し、胎児または新

生児死亡の一因となる全身性の低心拍出状態を引き起こす。重要なことは上記病態が、妊娠中に週数とともに進行するということである^{33, 34)}。本疾患に対する胎児治療の目的は、NSAID 投与により胎児動脈管を収縮させることで全身血流が動脈管に盗血され心拍出減少を引き起こす、いわゆる Circular shunt を軽快、中止することである。それにより血行動態の改善、妊娠期間の延長を図ることが期待できる (Fig. 4)。一方、NSAID である Indomethacine は、Prostaglandin synthetase を阻害し、胎盤移行により正常胎児動脈管の収縮を引き起こす可能性があるとされており、一般的には妊娠経過中の使用は禁忌とされている。

2. 世界と本邦の現状：EA/TVD に対する NSAID による胎児治療の有効性を Morgan Stanley 小児病院の Freud らがまとめた 10 施設からの胎児 21 症例の報告をまとめている³⁵⁾。中央値 30.3 週 (22.0–33.1 週) で NSAID による治療を受けた 15 症例のうち、12 例 (80%) で有効な動脈管収縮による PR 改善 (1 例は消失)、臍帶動脈、中大脳動脈血流パターンにより胎児循環の改善が確認された。その後の Ibuprofen への変更を経て、胎児動脈管収縮を認めた症例は有意に妊娠期間の延長を得ることができた。NSAID 治療を受けて動脈管収縮を得られた 12 症例のうち 11 例 (92%) が生存出生したことは、動脈管収縮を得られなかったまたは治療を受けなかった 9 症例のうち 4 例 (44%) のみが生存出生したことと比較して、有意に胎児予後を改善したと結論付けている。

3. 治療方法：本治療の実施に際して使用する NSAID 投与方法として、治療に同意が得られた母体に対し、高用量 Indomethacine として 100 mg を 2–4 回/日から開始して、動脈管収縮が確認された症例に対して腎副作用の少ないとされている Ibuprofen に変更し、200–600 mg を 3–4 回/日を分娩まで投与するというプロトコルを使用した。胎児副作用として腎機能低下によると考えられる羊水過小が 67%，母体副作用として胸焼けの症状が 1 例で報告されていたが、NSAID 治療により妊娠期間の延長と、生存出生率の改善を示唆していた。

4. 今後の展望：本治療は NSAID の副作用によって胎児への治療効果を得る治療法であり、本邦でも多施設共同の前向き研究が望まれる治療の一つであるため、各施設が連携を取り薬剤投与期間や経過観察の方法を統一する必要がある。また現在の保険診療では、妊婦への禁忌薬剤である NSAID を治療薬として使用するといった社会的、倫理的問題点への配慮も課題となる。

まとめ

日本における胎児治療の現状と課題について述べた。21世紀に入り経母体薬剤投与、経母体胎児カテーテルインターベンションの方法・適応・効果が各国で明らかになっている。日本でも経胎盤的胎児薬物療法、胎児カテーテルインターベンションとともに少しずつではあるが、確実に進められてきており、胎児頻脈性不整脈治療に関して国内での保険収載に向けた取り組みがなされ、徐脈性不整脈では胎児治療効果判定のために、世界規模の症例集積が行われている。胎児重症大動脈弁狭窄症例に対してはカテーテルインターベンションの症例登録がさらに進むことが望まれている。多施設共同研究による前向き試験と、その結果による治療体制の整備を進め、同時に患者家族に対する倫理的、社会的援助を行いながら、胎児治療という母体も巻き込む特殊性のある治療として、介入を受けた胎児の出生後の治療成績を慎重に判断しながら、世界の胎児心臓治療水準に並べるように挑戦していく必要がある。

謝 辞

今回の執筆の機会を与えてくださいました日本胎児心臓病学会の稻村 昇先生、吉松 淳先生、アドバイスをいただきました国立成育医療研究センターの小野 博先生、日本小児循環器学会雑誌編集委員長高橋 健先生、同僚の先生方、チーム診療を支えるコメディカルの皆様、Figure を描いていただいた信濃八太郎さんにこの場を借りてお礼を述べさせていただきます。

利益相反

本稿について申告すべき利益相反はありません。

引用文献

- 1) Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ, et al: Congenital heart disease : Prevalence at livebirth: The Baltimore-Washington infant study. *Am J Epidemiol* 1985; **121**: 31–36
- 2) Tegnander E, Williams W, Johansen OJ, et al: Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses: Detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **27**: 252–265
- 3) Wren C, Richmond S, Donaldson L: Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart* 2000; **83**: 414–419
- 4) Bentham J, Bhattacharya S: Genetic mechanisms controlling cardiovascular development. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1123**: 10–19
- 5) 河津由紀子：胎児期に先天性心疾患出生後の重症度をどう評価する？ *日小児循環器会誌* 2019; **35**: 228–237
- 6) Allan LD, Hornberger LK, Sharland GK: Textbook of fetal cardiology. Greenwich Medical Media, 2000, pp 3–14
- 7) 松井彦郎：Fetal Cardiac Intervention: 過去・現在・未来. *日小児循環器会誌* 2016; **32**: 270–276
- 8) Moon-Grady AJ, Morris SA, Belfort M, et al: International Fetal Cardiac Intervention Registry: International Fetal Cardiac Intervention Registry: International fetal cardiac intervention registry: A worldwide collaborative description and preliminary outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015; **66**: 388–399
- 9) Kohl T, Sharland G, Allan LD, et al: World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am J Cardiol* 2000; **85**: 1230–1233
- 10) Tulzer G, Arzt W, Franklin RC, et al: Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet* 2002; **360**: 1567–1568
- 11) Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK, et al: American Heart Association Adults With Congenital Heart Disease Joint Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young and Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing: Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; **129**: 2183–2242
- 12) 堀田義太郎, 櫻井浩子：母体胎児外科手術の倫理問題. *生命倫理* 2010; **20**: 140–148
- 13) 掛江直子：胎児治療における倫理的問題. *産科と婦人科* 2018; **9**: 1019–1024
- 14) Sago H, Wada S: Fetal therapies as standard prenatal care in Japan. *Obstet Gynecol Sci* 2020; **63**: 108–116
- 15) Vergani P, Mariani E, Ciriello E, et al: Fetal arrhythmias: natural history and management. *Ultrasound Med Biol* 2005; **31**: 1–6
- 16) Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, et al: Japan Fetal Arrhythmia Group: Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial. *BMJ Open* 2017; **7**: e016597
- 17) Tarek A, Shankar B, Munee F, et al: First-line antiarrhythmic transplacental treatment for fetal tachyarrhythmia: A systematic review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2017; **15**: e007164
- 18) Villain E, Coatedoat-Chalumeau N, Marijon E, et al: Presentation and prognosis of complete atrioventricular block in childhood, according to maternal antibody status. *J Am Coll Cardiol* 2006; **48**: 1682–1687
- 19) Eliasson H, Somerson SE, Sharland G, et al: Isolated atrioventricular block in the fetus: A retrospective, multinational, multicenter study of 175 patients. *Circulation* 2011; **124**: 1919–1926
- 20) 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**: 1542–1548
- 21) Deborah M: Prospective evaluation of fetuses with autoimmune associated congenital heart block followed in the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRISE) Study. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 1102–1106
- 22) Miyasato-Isoda M, Waguri M, Yamada Y, et al: Anti-Ro52

- antibody level is an important marker of fetal congenital heart block risk in anti-Ro/SSA antibody positive pregnancy. *Mod Rheumatol* 2018; **28**: 690–696
- 23) 和田芳直, 和栗雅子, 宮野 章, ほか: 母体の抗 Ro/SSA 抗体による胎児心房室ブロックのリスク評価と予防 続報: 抗 Ro52kDa/60kDa 抗体に関する分画定量検査法の比較. 大阪母子医療センター雑誌 2019; **34**: 31–36
 - 24) Makikallio K, McElhinney DB, Levine JC, et al: Fetal aortic valve stenosis and the evolution of hypoplastic left heart syndrome: Patient selection for fetal intervention. *Circulation* 2006; **113**: 1401–1405
 - 25) 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
 - 26) Arzt W, Wertaschnigg D, Veit I, et al: Intrauterine aortic valvuloplasty in fetuses with critical aortic stenosis: Experience and results of 24 procedures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 689–695
 - 27) Freud LR, McElhinney DB, Marshall AC, et al: Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation* 2014; **130**: 638–645
 - 28) Kovacevic A, Hman O, Tulzer G, et al: Fetal hemodynamic response to aortic valvuloplasty and postnatal outcome: A european multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; **52**: 221–229
 - 29) Wada S, Ozawa K, Sago H: New challenges of fetal therapy in Japan. *Obstet Gynecol Res* 2022; **48**: 2100–2111
 - 30) Tworetzky W, Wilkins-Haug L, Jennings RW, et al: Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus: potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome: Candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation* 2004; **12**: 2125–2131
 - 31) Crystal MA, Freud LR: Fetal aortic valvuloplasty to prevent progression to hypoplastic left heart syndrome in utero. *Birth Defects Res* 2019; **1**: 389–394
 - 32) Freud LR, Escobar-Diaz MC, Kalish BT, et al: Outcomes and predictors of perinatal mortality in fetuses with Ebstein anomaly or tricuspid valve dysplasia in the current era: A multicenter study. *Circulation* 2015; **132**: 481–489
 - 33) Selamet Tierney ES, McElhinney DB, Freud LR, et al: Assessment of progressive pathophysiology after early prenatal diagnosis of the Ebstein anomaly or tricuspid valve dysplasia. *Am J Cardiol* 2017; **119**: 106–111
 - 34) Freire G, Nguyen T, Sekar P, et al: Impact of prenatal haemodynamic and functional abnormalities in Ebstein's anomaly on survival. *Cardiol Young* 2014; **24**: 1049–1056
 - 35) Freud LR, Wilkins-Haug LE, Beroukhim RS, et al: Effect of In Utero Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Therapy for severe Ebstein anomaly or tricuspid valve dysplasia (NSAID Therapy for Fetal Ebstein anomaly). *Am J Cardiol* 2021; **141**: 106–112