

2022年9月6日放送

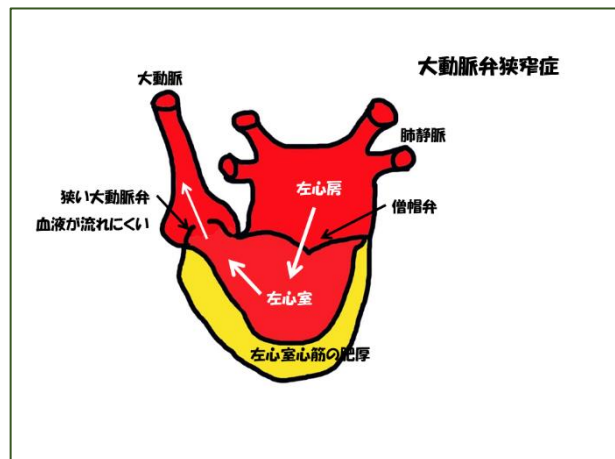
重症大動脈弁狭窄症に対する胎児治療

国立成育医療研究センター 小児内科系専門診療部

統括部長 小野 博

重症大動脈弁狭窄症

重症大動脈弁狭窄症に対する、胎児治療の目的は、左心低形成症候群に進行するのを防ぐことです。重症大動脈弁狭窄症は、その名の通り、大動脈弁が高度狭窄している状態で、出生後、しばしば左室から駆出される血液では、体循環の血液量を賄うことができず、動脈管を維持して、右室からの血液も体循環を維持するために必要になる疾患です。そしてその重症大動脈弁狭窄症は、胎内で左心低形成症候群に変化することが知られています。それは、大動脈弁狭窄が、左室心筋の肥大を引き起こし、左室内腔が狭小化し、左室へ流入する血流が減少し、その結果、僧帽弁、左室が小さく、大動脈弁も育たず小さいままで、左心低形成症候群となるという機序です。重症大動脈弁狭窄症がこの機序により、母胎内で左心低形成症候群に変化した報告が、散見されます。例えば 1997 年の

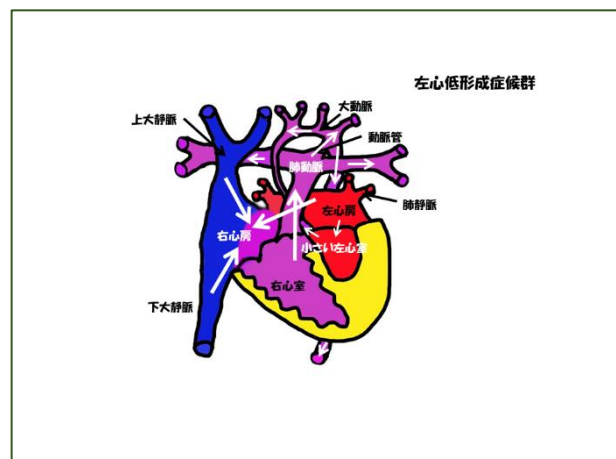


MacCaffrey らの報告では、胎児期に重症大動脈弁狭窄症と診断された 10 例のうち、出生後 5 例が左心低形成症候群と診断され、2006 年の Makikallio らの報告では、30 週未満で、左室長が正常と判断された重症大動脈弁狭窄症の胎児のうち、最終的に出生した 23 例中 17 例が、出生後、左心低形成症候群と診断されました。そのため、胎内で大動脈弁狭窄を解除すれば、左室心筋の肥大が緩和され、その結果、左室への流入血流および左室からの駆出血流が保たれ、左心低形成症候群に進展することを、防ぐことができるのではないかと、これが重症大動脈弁狭窄症に対する

胎児治療の戦略の正当性を支持するものです。一方、逆に左室が肥大しきれずに、拡大し、高度な僧帽弁逆流、卵円孔の狭窄や閉鎖を合併し、さらに右室の拡大、三尖弁逆流の増加、結果として、胎児水腫に至ることも知られています。この病態は、僧帽弁の形態異常が基礎にあることが推測されており、2014年に発表された、米国心臓協会の Scientific Statement では、左心低形成症候群に進展する重症大動脈弁狭窄症とは、別な病態として扱っており、その病態に対する胎児治療の推奨クラスは IIb、エビデンスレベル C とされています。そして、この病態で胎児水腫になった胎児は、出生後の治療も難渋し、生命予後が悪いことが知られており、今回、我々が実施している胎児治療の対象にはなっていません。

左心低形成症候群

それでは左心低形成症候群はどんな疾患でしょうか？なぜ左心低形成症候群に進展させないために、胎児治療を行うのでしょうか？左心低形成症候群はその名の通り、左心系すなわち左房、左室、大動脈が低形成な疾患です。この疾患は段階的に手術が必要です。予後改善のために、さまざまな治療戦略が取られていますが、少なくとも、ノーウッド手術、グレン手術、フォンタン手術を必要とします。近年の治療成績は向上していますが、報告されているノーウッド手術の平均の生存率は 80%、フォンタン手術の到達率は 70%です。フォンタン手術に到達しても、良好な循環を得られないことも少なからずあります。他の疾患を含めた、フォンタン手術後に良好な循環を得られない、危険



因子の 1 つは、基礎疾患が左心低形成症候群であると報告されています。その上、左心低形成症候群の患者さんは、神経発達遅滞、行動異常、生活の質の低下などを認めることが多いと報告され、左心低形成症候群の患者さんは、出生後、多くの困難を有する可能性を持っています。前述した通り、胎児重症大動脈弁狭窄症は、胎内で左心低形成症候群に進展することがあり、それを避けるために、胎児治療が行われています。

胎児心臓病に対する胎児治療

ここからは、胎児心臓病に対する胎児治療について説明します。歴史的には、Carpenter らが 1986 年に 完全房室ブロックによる胎児水腫例に対するペーシング、1991 年に Maxell らが重症大動脈弁狭窄症に対するバルーン拡張術、1992 年に Benatar らが奇形種に対する心嚢穿刺、2002 年に Tulzer らが、重症肺動脈弁狭窄症または純型肺動脈閉鎖症に対するバルーン拡張術、2004 年に Marshal らが、左心低形成症候群の卵円孔閉鎖または卵円孔高度狭窄に対する、心房中隔欠

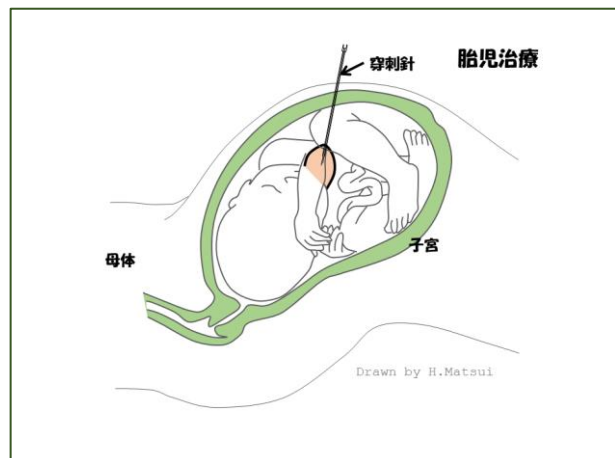
損孔作成術を報告しました。しかし本邦では胎児心臓病に対する胎児治療は、あまり進んでいません。現在、行われている胎児心臓病に対する胎児治療は、主に2手技です。1つは胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈薬治療です。母体に抗不整脈薬を投与し、頻脈を改善させる治療です。そしてもう一つは、今回のテーマである、胎児重症大動脈弁狭窄症に対する超音波ガイド下大動脈弁形成術です。

現在の胎児心臓病治療の適応疾患

- 重症大動脈弁狭窄症
- 左心低形成症候群・卵円孔狭窄/閉鎖
- 重症肺動脈弁狭窄・純型肺動脈閉鎖
- 胎児不整脈
- 心嚢液貯留を伴った心筋・心膜疾患

この治療を世界で最初に報告したのは、1991年にイギリスのGuy's HospitalのMaxwellらです。その後アメリカのボストン小児病院が開始し、劇的に施行数が増え、2014年にはボストン小児病院から100例の成績の報告がなされ、2015年には北米・南米・欧州の18施設が参加し、international registryが開始されました。このregistryによると、全胎児心臓病治療は年間30例前後、重症大動脈弁狭窄症に対する大動脈バルーン形成術は年間20例弱施行されています。

次に胎児期に重症大動脈弁狭窄症に胎児治療の手技について説明します。まずはエコーを用いて母体腹壁から胎児心臓を描出します。穿刺部位が決まったら、穿刺針を、母体腹壁から、胎児胸壁を介して、左室心尖を経由し、左室流出路に留置します。穿刺針の内筒を抜去して、外筒内に、ガイドワイヤーを先進させ、バルーンカテーテルを進めます。ガイドワイヤーは、大動脈弁を通過させ、大動脈弓に留置し、バルーンカテーテルを大動脈弁位に進めます。その後バルーンを拡張させ、弁形成を行います。その後、バルーンカテーテルは、穿刺針と一緒に、母体外に抜去して終了します。手技を実施する際に最も重要なことは、胎児の胎位です。胎位が悪いと手技は実施できません。



2009年のボストン小児病院の報告では、手技が成功した52例中28例(54%)が出生後左心低形成症候群と診断され、手技が不成功だった18例では14例(78%)が左心低形成症候群と診断されました。従って、胎児治療が成功すると、左心低形成症候群への進展を半数以上で防ぐことができ、手技が不成功であった症例より、左心低形成症候群になりにくいことが示されました。そして、2009年のボストン小児病院の成績では、成功率78%で、胎児死亡や早期娩出が11%で起こり、徐脈による薬剤投与や、心タンポナーデによる再穿刺等の介入が必要であった合併症は、40%と報告されています。2015年のInternational registryでは成功率81%、胎児死亡が12%と報告されています。この胎児治療の胎児適応基準は、ボストン小児病院で用いられているもの

が一般的で、International registry でもその基準を改変したものが推奨されています。その基準は主に 4 つの基準が含まれています。1 つは重症大動脈弁狭窄症であること。2 つ目は左心低形成症候群に進展する可能性が高いこと。3 つ目は手技が成功する可能性が高いこと。4 つ目は手技が成功したら、左心低形成症候群に進展するのを、避けることができる可能性が高いことです。具体的には、大動脈弁輪、僧帽弁輪や左心室が小さすぎず、左心室機能が保たれていることです。しかしこの基準の元となる数値は、欧米の胎児の基準で、大動脈弁輪径や左室の大きさは欧米の胎児のデータで標準化されており、今後は本邦の胎児に合った基準を作成する必要があります。

それでは本邦での重症大動脈弁狭窄症に対する胎児治療の進捗状況を説明します。現状では臨床研究という形で実施しています。超音波ガイド下重症大動脈弁狭窄症に対する胎児治療という名称で、日本胎児心臓病学会の胎児治療委員会主導のもと、2015年に国立成育医療研究センターおよび2016年に日本小児循環器学会の倫理委員会の承認を得ました。今までに紹介 8 例、胎児治療基準を満たしたのは 4 例、同意を得たのは 2 例ですが、実施は 1 例のみで、1 例は適切な胎位を得られず胎児治療を断念しました。以下に実施した 1 例について説明します。母体および胎児は、選択基準をすべて満たし、母体および配偶者の承諾を得て、手技を実施し、有害事象なく成功しました。しかし出生後は動脈管依存性であり、日齢 2 に経皮的バルーン大動脈弁形成術を施行しましたが、術後 Lipo-PGE1 を中止することができず、日齢 10 に両側肺動脈絞扼術を施行し、左室の成長を待ちましたが、生後 4 か月でノーウッド手術とグレン手術を同時に実施しました。その後退院し、現在外来でフォローしています。

最後に、現在実施されている、超音波ガイド下重症大動脈弁狭窄症に対する胎児治療の臨床研究は、安全性の評価が目的で、全部で 5 例の予定です。実施期間は 2025 年 2 月までです。この臨床研究の、母体および胎児の選択基準などを含む、計画の詳細は、日本胎児心臓病学会のホームページに掲載されています。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>