HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	北海道における先天性心疾患の胎児診断の有用性に関する研究
Author(s)	佐々木, 理
Description	配架番号：2456
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第13442号
Issue Date	2019-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13442
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91136
Type	doctoral thesis
File Information	Osamu_Sasaki.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

北海道における先天性心疾患の胎児診断の有用性に関する研究

(studies on utility of fetal diagnosis of congenital heart disease in Hokkaido)

２０１９年３月

北海道大学

佐々木　理

学位論文

北海道における先天性心疾患の胎児診断の有用性に関する研究

(studies on utility of fetal diagnosis of congenital heart disease in Hokkaido)

２０１９年３月

北海道大学

佐々木　理

目次

発表論文目録および学会発表目録 ‥‥‥‥‥１頁

要旨 ‥‥‥‥‥

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Osamu Sasaki, Atsuhito Takeda, Takao Tsujioka, Takanori Fujimoto, Daisuke Sasaki, Kohta Taniguchi, Gaku Izumi, Hirokuni Yamazawa

Utility of fetal diagnosis of congenital heart disease in the Japanese countryside

Prenatal Diagnosis 投稿中

本研究の一部は以下の学会に発表した。

１．佐々木理

北海道における胎児心エコーのさらなる普及を目指して―北海道胎児心エコー研究会の設立について―

第 14 回北海道周産期談話会, 2016 年 7 月 30 日・北海道札幌市

２．佐々木理、佐々木大輔、阿部二郎、泉岳、山澤弘州、武田充人、有賀正、山田崇弘 水上尚典

当院における重症先天性心疾患の年代別、疾患群別の出生前診断率

第 19 回北海道出生前診断研究会, 2016 年 11 月 12 日・北海道札幌市

３．佐々木理

北海道・北日本の胎児診断の現状と普及のための取組み

第 3 回宮城胎児心臓病研究会，2016 年 11 月 23 日・宮城県仙台市

４．Osamu Sasaki

Fetal diagnosis of congenital heart disease (CHD)　in Hokkaido, and north Japan

the Asia Pacific Advanced Network 44th，2017 年 8 月 29 日・Dairen City, China

５．佐々木理　藤本隆憲　佐々木大輔　阿部二郎　泉岳　山澤弘州　武田充人　有賀正

当院における重症先天性心疾患の年代別, 疾患群別の出生前診断率

第 121 回日本小児科学会学術集会，2018 年 4 月 21 日・福岡県福岡市

[要旨]

【背景と目的】

先天性心疾患は出生児 1000 人に対して 6-12 人とされている最も一般的な先天奇形であり、乳児死亡の 42%を占め乳児期の主要な死因である。先天性心疾患のうち新生児期に発症する重篤な疾患は、生後早期から内科的・外科的治療を要するため、生後早期に診断されることが重要であり、同様の理由から、胎児診断も重要である。それは、出生後の予後の改善だけでなく、出生前から両親へ有用な情報提供が可能となり、胎児治療や分娩時期や方法の決定により、胎児死亡が回避できるようになるからである。

胎児心エコー検査は先天性心疾患の早期診断に有用な検査で、胎児エコー検査機器の発達により、多くの先天性心疾患が胎児診断されるようになった。胎児心エコー検査による先天性心疾患の胎児診断は生前および生後の管理と予後に重要な役割を持つことが証明されてきた。

北海道大学病院は道内で小児心臓手術のできる分娩施設として中心的な役割を担っており、全道各地の施設から新生児搬送を受け入れている。保険償還されるようになった 2010 年に当院に胎児心エコー外来が開設され、全道各地から胎児エコー検査で先天性心疾患が疑われた妊婦が紹介され、当院の胎児心エコー検査件数は増加している。北海道は広大な地域であり、搬送に時間を要し、天候により搬送が困難になることがある。小児循環器領域のスタッフが疲弊せずに効率よく診療や手術を行うためにも、時間外の緊急入院、緊急手術は避けるべきである。実臨床的には、胎児診断例が増えることで先天性心疾患患者の院内出生が増え、緊急入院や時間外の手術が減っている印象がある。広大な医療圏である北海道における先天性心疾患の胎児診断の有用性を評価した報告はない。

今回の研究では、胎児診断が北海道の先天性心疾患の新生児診療にどのよう

な影響を与えているのかを評価するために、1）胎児診断例が増えることで緊急入院や緊急手術が回避できる、2）胎児診断例が増えることで院内死亡率を改善させることができる、という仮設を立てて、当院の症例を胎児心エコー外来開設前後で群分けし後方視的に検討を行った。

【対象と方法】

対象は、2003 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までに当院で生後 14 日以内に心臓手術を要した症例 226 例で、そのうち生命予後に係る合併症を持つ 24 例は除外した。当院で胎児心エコー外来を開設する前の期間(2003-2009 年、A 群、44 例)とその後の期間（2010-2016 年、B 群、158 例）に群分けし、時系列的研究による比較検討を行った。母体の出産時年齢、初産率、帝王切開率、出生週数、出生時の体重、出生後 5 分の APGAR score、先天性心疾患診断名、胎児診断の有無、診断日齢、当院への搬送入院日齢、緊急入院の有無、手術日齢、当院入院後の動脈血液ガス分析結果の pH、呼吸不全に対して呼吸管理を要したか否か、利尿剤投与の有無、the Society of Thoracic Surgeons (STS) - the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) mortality score、院内死亡の有無を検討項目として診療録より収集した。

【研究結果】

母体背景では、出産時年齢(30.8+/-1.0 歳 vs 30.7+/-0.4 歳, p=0.92)、初産率(44.8% vs 48.0%, p=0.84)、帝王切開率(35.9% vs 25.5%, p=0.23)に有意差を認めなかった。患者背景では、週数(39.2±0.2 週 vs 38.8±0.1 週, p=0.12)、出生体重(3018±67g vs 2869±35g, p=0.06)、出生後 5 分の APGAR score(8.6+/-0.2 vs 8.3+/-0.1, p=0.18)に有意差は見られなかった。B 群は A 群に比して、Fontan 手術が必要な機能的単心室症例が多かった(9.1% vs 32.3% p=0.019)。胎児診断例は B 群で有意に高かった(20.5% vs 46.8% p=0.002)。診断日齢は 2 群

間で有意差はなかった(1.5±0.5 日 vs 0.6±0.3 日, p=0.11)。B 群のほうが、搬送日齢 (5.1±0.7 日 vs 1.8±0.4 日, p<0.0001)と手術日齢 (9.2±0.6 日 vs 5.8±0.3 日 p<0.0001)が早かった。緊急入院率は B 群が有意に低かった(22.7% vs 8.9% p=0.018)。術前の状態については、入院時動脈血ガス分析の pH (7.37±0.01 vs 7.35±0.01, p=0.21)、呼吸管理を要した症例の割合(29.6% vs 35.4%, p=0.59)、術前にショックと診断された症例の割合(27.3% vs 17.1%, p=0.14)には有意差はなかったが、利尿剤投与が A 群で多かった (81.0% vs 54.1%, p=0.002)。入院中に行った手術に対する STS-EACTS mortality score は B 群のほうが高かった(1.03±0.10 vs 1.43±0.05, p=0.0004)が、死亡退院率は有意差がなかった(13.6% vs 13.9%, p=1.00)。

【考察】

本研究では以下の 3 点が明らかになった。1) 当院の胎児心エコー外来開設後に胎児診断率が上昇した。中でも四腔断面が異常な疾患のほうが診断されやすい傾向にあった。四腔断面が異常である疾患は視覚的にも検出しやすいためと考えられた。2) 胎児診断が増えることで緊急入院率が低下した。新生児搬送とくに新生児緊急搬送を回避することは、先天性心疾患児のリスクを低減させるだけなく、搬送先である当院の小児循環器医・小児心臓外科医及び新生児搬送に携わる搬送元の小児科医や医療スタッフの労力も軽減させ、更には搬送費も軽減させることができると考えられる。3) 胎児診断が増えることで、ハイリスクの新生児心臓手術が必要な新生児が増加したが院内死亡率は上昇しなかった。B 群では Fontan 手術を行う単心室循環症例のような重篤な先天性心疾患症例の割合が増加しており、それらの症例に行う初回姑息手術は STS-EACTS mortality score が高いものが多かった。胎児診断例は重症先天性心疾患が多いため死亡率が増えるという報告もあり、B 群では院内死亡率が高くなることが予測されたが、

実際の院内死亡率は上昇しなかった。これは、胎児診断率が上昇することで適切な術前管理を行うことができ、院内死亡を回避できている可能性が考えられた。

【結語】

当院において胎児心エコー外来開設後に、胎児診断率が上昇し、緊急入院率が低下した。また、重症な先天性心疾患症例が増加し、入院中に行った手術に対する死亡スコアは上昇したが、院内死亡率は上昇しなかった。北海道において先天性心疾患の胎児診断が普及したことが、重症先天性心疾患の予後を改善させただけでなく、ハイリスクである緊急入院を減らすことで、道内の小児科医および新生児医療に携わるコメディカルの負担を軽減できたと考えられた。

[緒言]

先天性心疾患は出生児 1000 人に対して 6-12 人とされている最も一般的な先天奇形であり、乳児死亡の 42%を占め乳児期の主要な死因である(Donofrio et al., 2014; Satomi, 2015; Ferencz et al., 1985; Hoffman, 1990; Tegnander et al.; 2006, Wren et al., 2000; Rosano et al., 2000)。先天性心疾患のうち新生児期に発症する重篤な疾患は、左心低形成症候群や純型肺動脈閉鎖などの体循環および肺循環が動脈管に依存している疾患、完全大血管転位などの心房間交通障害のため体循環への酸素化された血液の還流障害を示す疾患、大動脈弁狭窄などの後負荷不整合のため低心拍出を生じる疾患、総肺静脈還流異常などの肺循環が維持できなくなる疾患などが挙げられる。動脈管依存性の先天性心疾患では、動脈管閉鎖に伴うショックや低酸素血症を回避するために生後早期からのプロスタグランジン製剤の投与が必要である。また、心房間交通があることで循環が成立する先天性心疾患では、心房間交通の狭小化に対して出生直後から手術、もしくはカテーテル治療が必要となる。後負荷不整合や肺循環の保てない先天性心疾患では、同じく生後早期に手術、カテーテル治療が必要となる。

上記の理由から重篤な先天性心疾患は、生後早期に診断されることが重要であり、同様の理由から、先天性心疾患の胎児診断も重要である。それは、出生後の予後の改善だけでなく、出生前から両親へ有用な情報提供が可能となり、胎児治療や分娩時期や方法の決定により、胎児死亡が回避できるようになるからである(望月　敦, 2008; Bratt et al., 2015)。加えて、医療経済学的にも先天性心疾患の胎児診断は有意義である(Genki Satomi et al., 2006)。

胎児心臓病学は 1972 年に Winsberg により初めて胎児心エコーについて報告され(Winsberg, 1972)、1980 年ごろにイギリスの Lindsey Allan を中心に展

開された分野である。以降、様々な出生前診断法の開発と需要に伴い世界的に胎児心エコー検査による胎児心臓診断が広まった。胎児心エコー検査は先天性心疾患の早期診断に有用な検査で、胎児エコー検査機器の発達により、多くの先天性心疾患が胎児診断されるようになった(Quartermain et al., 2015; Holland et al., 2015; Rossier et al., 2014)。胎児心エコー検査による先天性心疾患の胎児診断は生前および生後の管理と予後に重要な役割を持つことが証明されてきた（Eapen et al., 1998; Kumar et al., 1999; Copel et al., 1997)。左心低形成症候群においては、胎児診断例の術後生存率が出生後診断例よりも高く(100% vs 66%)、完全大血管転位症では胎児診断群よりも出生後診断群のほうが術後死亡率が低くなると報告されている(6.0% vs 8.5%) (Tworetzky et al., 2001; Bonnet et al., 1999)。

日本は国民皆保険制度であり、医療行為は保険診療であるが、妊婦検診は自費診療で行われている。胎児エコー検査費用は自治体により助成されており、すべての妊婦が胎児エコー検査を受けることができるが、胎児心エコー検査は専門的診療にもかかわらず妊婦健診の範囲内でほぼ無償で行われていた。1994年に日本胎児心臓病研究会(現・学会)が創設され、2000 年頃より胎児心エコー検査は全国的に急速に普及した(川滝, 2008)。2006 年に胎児心エコー検査は先進医療として認定され、同年に胎児心エコー検査ガイドラインが作成された(里見 et al., 2006)。2010 年 4 月に胎児心エコー検査が正式な専門医療行為として厚生労働省に認定され、保険償還されるようになった。このような流れで、本邦の胎児心エコー検査件数は増加してきている(Takigiku et al., 2016)。

北海道大学病院は道内で小児心臓手術のできる分娩施設として中心的な役割を担っており、NICU を持つ地域の中核病院や産科施設から新生児搬送を受け入れている。当院における先天性心疾患の胎児診断は、2009 年までは産科医

が施行した胎児エコー検査を見ながら小児循環器医が診断しており、直接検査は行っていなかった。保険償還されるようになった 2010 年に当院に胎児心エコー外来が開設され、全道各地から胎児エコー検査で先天性心疾患が疑われた妊婦が紹介され、小児循環器医が直接胎児心エコー検査を施行している。当院の胎児心エコー検査件数は全国と同様に増加している(佐々木 et al., 2018)。

北海道は広大な地域であり、搬送に時間を要する。そして冬期間は、雪が多いため天候により搬送が困難になることがある。ヘリコプターを利用した搬送は日没後には飛行できず、飛行機の搬送も天候に左右される。加えて、北海道は東京や大阪などの都市部と比して、小児循環器医・小児心臓外科医が少なく、広範囲な医療圏に対して手術可能な施設が限定されている。小児循環器領域のスタッフが疲弊せずに効率よく診療や手術を行うためにも、時間外の緊急入院、緊急手術は避けるべきである。実臨床的には、胎児診断例が増えることで先天性心疾患患者の院内出生が増え、緊急入院や時間外の手術が減っている印象がある。

前述の通り、海外の報告では胎児心エコー検査による先天性心疾患の胎児診断が予後に影響していることが報告されており、医療保険制度の異なる日本でも同様の結果であると予想される。また、日本国内でも地域ごとの報告が散見されるが(川滝, 2008; Matsumoto et al., 2012; Takei et al., 2010)、日本の都市部と田舎では医療体制が異なるのも事実である。広大な医療圏である北海道における先天性心疾患の胎児診断の有用性を評価した文献はない。

今回の検討は、胎児診断が北海道の先天性心疾患の新生児診療にどのような影響を与えているのかを評価するために、１）胎児診断例が増えることで緊急入院や緊急手術が回避できる、２）胎児診断例が増えることで院内死亡率を改

善させることができる、という仮設を立てて、当院の症例を胎児心エコー外来開設前後で群分けし後方視的に検討を行った。

[略語表]

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

LA	左房
LV	左室
RA	右房
RV	右室
STS-EACTS	the Society of Thoracic Surgeons – the European Association for Cardiothoracic Surgery

[研究方法]

胎児診断が北海道の先天性心疾患の新生児診療にどのような影響を与えているのかを検討するために、当院で生後早期に心臓手術を要した症例の臨床経過について後方視的に調査した。

対象は、2003 年 1 月 1 日から 2016 年 12 月 31 日までに当院で生後 14 日以内に心臓手術を要した症例 226 例で、そのうち生命予後に係る合併症を持つ 24 例は死亡原因が心臓以外に起因する可能性があるため除外した。除外した症例の内訳は(1) 13 トリソミー、18 トリソミーの染色体異常 9 例、(2) 重篤な心外奇形（開腹手術を伴う消化管奇形、肺低形成、介入を要した気管狭窄）13 例、(3) 出生体重が 1500g 未満の未熟児 2 例であった。当院では胎児心エコー外来を 2010 年に開設しており、その前の期間(2003-2009 年、A 群、44 例)とその後の期間（2010-2016 年、B 群、158 例）に群分けし、時系列的研究による比較検討を行った（図 1）。

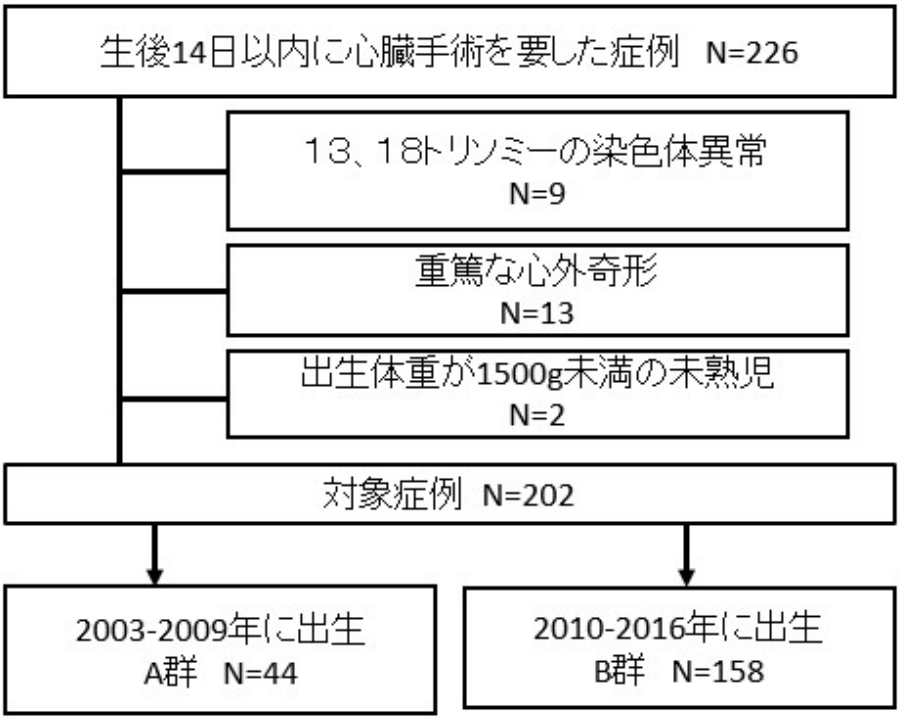

図1　研究対象症例の抽出

検討項目は、下記のとおりで、診療録より収集した。

1）　母体背景として、出産時年齢、初産率、帝王切開率。

2）　患者背景として、出生週数、出生時の体重、出生後５分の APGAR score、先天性心疾患診断名、胎児診断の有無。

3）　診断日齢、当院への搬送入院日齢、緊急入院の有無、手術日齢。
但し、胎児診断例は診断日齢と搬送入院日齢を日齢 0 と定義し、緊急入院は平日の 9 時から 16 時までに当院へ予定入院したもの以外と定義した。

4）　当院治療開始時の状態として、①当院入院後の動脈血液ガス分析結果の pH、②呼吸不全に対して呼吸管理（人工呼吸管理、呼気吸気変換方式気道陽圧法、低酸素吸入療法など）を要したか否か、③利尿剤投与の有無。

５） 手術内容の難しさとして、the Society of Thoracic Surgeons (STS) – the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) mortality score。STS-EACTS mortality score は、先天性心疾患に対する 148 の手術手技の院内死亡率をスコア化したものである(O'Brien et al., 2009)。

６） 院内死亡率

胎児心エコー検査

胎児心エコー検査は、妊娠 22 週以降で先天性心疾患の疑いのある妊婦に対して行われた。経験のある 3 人の小児循環器医が以下のエコー機器を用いて胎児心エコー検査を行った。

- iE33 (Philips Medical Systems, Andover, MA)
- Voluson E8 (GE Healthcare, Zipf, AUSTRIA).

胎児心エコー検査の前に、本邦の胎児心エコー検査ガイドラインに則り、検査を行う小児循環器医が母親に対して書面で同意を取得し、検査後に結果を可能な限り両親が揃った状態で結果説明を行った。

出生後の治療方針

当院で出生した、あるいは他院より搬送されてきた新生児は、当院 NICU あるいは小児病棟の観察室に入院となった。精査の上、先天性心疾患の診断が確定した後に、小児科循環器グループ及び循環器外科小児チームで合同カンファレンスを行い、治療方針を決定し、その方針に従い術前管理、手術等を行った。

統計学的手技

全ての統計的試験は JMP version 12.2.0（SAS Institute, Inc. Cary, NC, USA）を用いて行った。 有意水準を 0.05 に設定し、両側検定を用いた。 グ

ループ間の比較は student t 検定を用いて行った。 得られたデータは平均±標準偏差として表記した。

倫理的配慮

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を得ている（018-0041、2018 年 7 月 4 日承認)。

[研究結果]

＜母体背景＞

A 群と B 群の母体背景では、出産時年齢(30.8+/-1.0 歳 vs 30.7+/-0.4 歳, p=0.92)、初産率(44.8% vs 48.0%, p=0.84)、帝王切開率(35.9% vs 25.5%, p=0.23)に有意差を認めなかった（表１）。

＜患者背景＞

A 群と B 群の患者背景では、週数(39.2±0.2 週 vs 38.8±0.1 週)、出生体重(3018±67g vs 2869±35g)、出生後 5 分の APGAR score(8.6+/-0.2 vs 8.3+/-0.1, p=0.18)に有意差は見られなかった。B 群は A 群に比して、Fontan 手術が必要な機能的単心室症例が多かった(9.1% vs 32.3% p=0.019)（表１）。疾患では、四腔断面が異常な疾患は、左心低形成症候群（胎児診断率 75%）、無脾症（62%）、三尖弁閉鎖（57%）、完全型心内膜床欠損(50%)、純型肺動脈閉鎖（75%)の順で多く、四腔断面が正常な疾患は完全大血管転位（40%）、大動脈縮窄・大動脈弓離断（35%）、総肺静脈還流異常（6%）、両大血管右室起始（30%）、総動脈幹症（6%）の順で多かった（表２）。疾患ごとの両群の比較では大動脈縮窄・大動脈弓離断の胎児診断率が有意に上昇していた（1/8 vs 12/29, p=0.02）。

表1　母体および患者背景

	A群 2003-2009	B群 2010-2016	p
症例数	44	158	
母体			
出産時年齢[歳]	30.8 +/- 1.0	30.7 +/- 0.4	p=0.92
初産率[%]	44.8 %	48.0 %	p=0.84
帝王切開率[%]	35.9 %	25.5 %	p=0.23
患者			
出生週数 [週]	39.2 +/- 0.2	38.8 +/- 0.1	p=0.12
出生体重 [g]	3018 +/- 67	2869 +/- 35	p=0.06
出生後5分のAPGAR score	8.6 +/- 0.2	8.3 +/- 0.1	p=0.18
単心室循環症例	9.1%	32.3%	p=0.019
胎児診断率	20.5 %	46.8 %	p=0.002

表2　疾患毎の胎児診断率

	胎児診断例/全例 (2003-2016)	胎児診断率 (%)	A群 (2003-2009)	B群 (2010-2016)
四腔断面が異常な疾患				
左心低形成症候群	12/16	75	1/3	11/13
無脾症	8/13	62	1/1	7/12
三尖弁閉鎖	4/7	57	1/1	3/6
完全型心内膜床欠損	3/6	50	0/0	3/6
純型肺動脈閉鎖	3/4	75	0/0	3/4
その他*	9/9		1/1	8/8
四腔断面が正常な疾患				
完全大血管転位	17/42	40	2/15	15/27
大動脈縮窄・大動脈弓離断	13/37	35	1/8	12/29†
総肺静脈還流異常	2/34	6	0/8	2/26
両大血管右室起始	3/10	30	0/3	3/7
総動脈幹症	3/6	50	0/0	3/6
その他**	6/18		2/4	4/14

その他*：心臓腫瘍、両側房室弁左室挿入、三尖弁閉鎖、多脾症、単心室、三尖弁異形成、エプスタイン病
その他**：肺動脈起始異常、大動脈肺動脈窓、重症大動脈弁狭窄、冠動脈瘻、三心房心、重複大動脈弓、僧帽弁逆流、ファロー四徴症、†：A群と比較しp=0.02

＜診断、搬送、手術日齢＞

胎児診断例はB群で有意に高かった(20.5% vs 46.8% p=0.002)（表１）。診断日齢は2群間で有意差はなかった(1.5±0.5 日 vs 0.6±0.3 日, p=0.11)。B群のほうが、搬送日齢 (5.1±0.7 日 vs 1.8±0.4 日, p<0.0001)と手術日齢 (9.2±0.6 日 vs 5.8±0.3 日 p<0.0001)が早かった。緊急入院率はB群が有意に低かった(22.7% vs 8.9% p=0.018)(表3)。

表3 診断日齢、搬送日齢、手術日齢、緊急入院の比較

	A群 2003-2009	B群 2010-2016	P
診断日齢 [日]	1.5 +/- 0.5	0.6 +/- 0.3	p=0.11
当院への搬送日齢 [日]	5.1 +/- 0.7	1.8 +/- 0.4	p <0.0001
手術日齢[日]	9.2 +/- 0.6	5.8 +/- 0.3	p <0.0001
緊急入院	10/44 (22.7%)	14/158 (8.9%)	p=0.018

＜術前の状態＞

術前の状態については、入院時動脈血ガス分析のpH (7.37 ± 0.13 vs 7.35 ± 0.06, p=0.21)、呼吸管理を要した症例の割合(29.6% vs 35.4%, p=0.59)、術前にショックと診断された症例の割合(27.3% vs 17.1%, p=0.14)には有意差はなかった。利尿剤の使用についてはA群が有意に多かった (81.0% vs 54.1%, p=0.002)。

＜手術内容、退院死亡率＞

入院中に行った手術に対する STS-EACTS mortality score は B 群のほうが高かった(1.03 ± 0.10 vs 1.43 ± 0.05, p=0.0004)が、死亡退院率は有意差がなかった(13.6% vs 13.9%, p=1.00)(表 4)。

表4　施行した手術の予測死亡率リスクと実際の院内死亡率

	A群 2003-2009	B群 2010-2016	P
STS-EACTS 予測死亡率スコア	1.03 +/- 0.10	1.43 +/- 0.05	p =0.004
院内死亡数[人(%)]	6/44 (13.6%)	22/158 (13.9%)	p=1.00

[考察]

本研究では以下の 3 点が明らかになった。

１）当院の胎児心エコー外来開設後に胎児診断率が上昇した。

２）胎児診断が増えることで緊急入院率が低下した。

３）胎児診断が増えることで、ハイリスクの新生児心臓手術が必要な新生児が増加したが院内死亡率は上昇しなかった。

当院の胎児診断率は胎児心エコー外来開設後に上昇していた。ヨーロッパやアメリカなど海外においては胎児診断率の地域格差が存在しており(Garne et al., 2001; Quartermain et al., 2015)、日本国内でも同様と考えられる。日本国内でも他県から胎児診断率の報告はあるが(Takei et al., 2010; Matsumoto et al., 2012)、北海道における胎児診断率の報告はなかった。本研究は北海道で初めて先天性心疾患の胎児診断率を報告したが、本研究での胎児診断率は既報(26-56%)と同程度であった(Matsumoto et al., 2012; Takei et al., 2010; Garne et al., 2001; Quartermain et al., 2015)。

また、四腔断面が異常な疾患のほうが診断されやすい傾向にあった。図 2 に示すとおり、四腔断面が異常である疾患は視覚的にも検出しやすいためと考えられた。既報でも同様に報告されている(McBrien et al., 2010)。

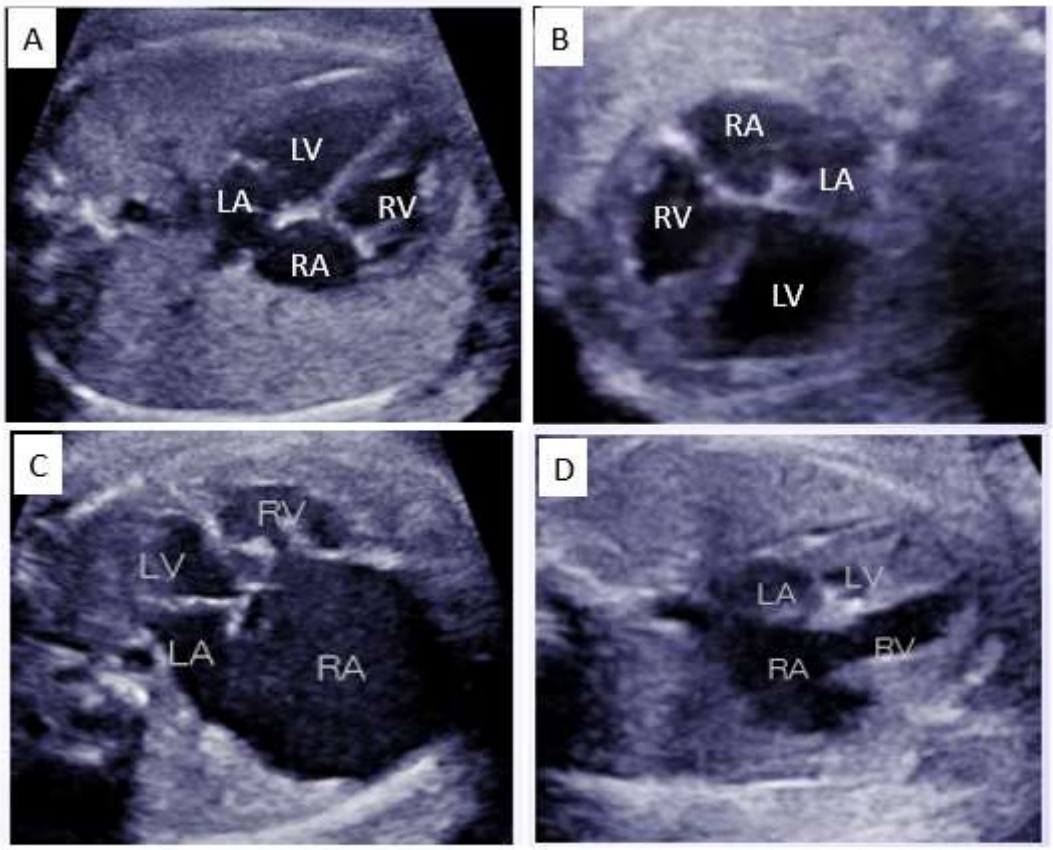

図2 当院で施行した胎児心エコー検査での四腔断面画像
A)正常心構造、B)完全大血管転位、C) Ebstein奇形、D)左心低形成症候群、LA:左房、LV:左室、RA:右房、RV:右室

本研究では、胎児心エコー外来開設後に緊急入院率が低下していた。胎児診断が先天性心疾患の手術成績の改善に貢献していることは様々な報告があるが(Tworetzky et al., 2001; Bonnet et al., 1999)、緊急入院について検討した報告はない。新生児搬送はリスクが高く、呼吸循環サポートのための特別な機器が必要となる。さらに、小児心臓外科手術が可能な施設から遠い場所で出生した症例は近くで出生した症例に比べ新生児死亡率が高いことが報告されている(Morris et al., 2014)。土日祝日および夜間の搬送となれば、さらにリスクが高まることが予想される。新生児搬送は救急車であれば 1 件あたり約 30 万円と試算されているが(白石 et al., 2011)、道内でヘリコプターや飛行機を用いた搬

送となれば、更に費用は高額となることが予想される(横地 et al., 2014)。平成24年の厚生労働省「人口動態統計」では北海道では年間38686件の分娩があるが、そのうち17380件は札幌市内で出生している。統計学的に道内の先天性心疾患症例の半数が札幌市外で出生することを意味し、胎児診断されない症例は最大330kmの新生児搬送を余儀なくされていると考えられる。新生児搬送とくに新生児緊急搬送を回避することは、先天性心疾患児のリスクを低減させるだけなく、搬送先である当院の小児循環器医・小児心臓外科医及び新生児搬送に携わる搬送元の小児科医や医療スタッフの労力も軽減させ、更には搬送費も軽減させることができると考えられる。

両群において診断日齢は変わらないものの、B群は搬送日齢、手術日齢が早くなっていた。搬送日齢は、胎児診断例が日齢0としている影響が考えられた。手術日齢が早かったのは、B群では胎児診断例が多いため出生直後から術前管理を行うことができ、術前のコンディションが整いやすいことが考えられたが、術前の状態は両群で有意差はなかった。A群に比べB群では当院循環器外科で行っている小児心臓手術が増加しており、定期手術枠のみでは対応できずに臨時手術で時間外や週末に行う症例が多くなったことが原因と考えられた。

本研究では、STS-EACTS mortality scoreはB群で有意に高かったが、院内死亡率に有意差がみられなかった。B群ではFontan手術を行う単心室循環症例のような重篤な先天性心疾患症例の割合が増加しており、それらの症例に行う初回姑息手術（多くは肺動脈絞扼術あるいはBlalock-Taussigシャント手術変法）はSTS-EACTS mortality scoreが高いものが多かった。胎児診断例は重症先天性心疾患が多いため死亡率が増えるという報告もある(McBrien et al., 2010)。そのためB群では院内死亡率が高くなることが予測されたが、実

際の院内死亡率は上昇しなかった。これは、胎児診断率が上昇することで適切な術前管理を行うことができ、院内死亡を回避できている可能性が考えられた。

本研究の limitation は、まず、単一施設での研究であるため、道内全ての症例を検討できていない。当院以外で出生後に診断がついたが重症でありそのまま死亡した例、家族の希望などで道外に搬送された例、搬送前に新生児死亡した例、他院で手術を行った症例は含まれていない。以前には道内の他施設でも小児心臓手術が行われていたが、産科医・小児心臓外科医の不足により他施設では胎児診断症例の妊娠管理・分娩・新生児心臓手術が困難となり、現在は当院に集約化されてきている。そのため、B 群で症例数、特に重症先天性心疾患症例が増加しており、B 群は道内の現状をほぼ表している。

次に、本研究は出生した症例を対象としているため、胎児診断症例で出生前に死亡した症例、及び胎児診断されないまま胎児死亡した症例を含んでおらず、それらが本研究の院内死亡率に影響を及ぼした可能性がある。加えて、胎児診断されることにより、胎児期あるいは出生直後に死亡していたかもしれない重篤な先天性心疾患症例が当院へ母体紹介され救命できるようになった可能性と、重篤であるために院内死亡が増加した可能性も考慮する必要がある。

[総括および結論]

当院において胎児心エコー外来開設後に、

- 胎児診断率が上昇した。
- 緊急入院率が低下した。
- 重症な先天性心疾患症例が増加し、入院中に行った手術に対する死亡スコアは上昇したが、院内死亡率は上昇しなかった。

以上の事項が本研究で明らかとなった。

本研究で得られた知見の意義は、北海道において先天性心疾患の胎児診断が普及したことで、重症先天性心疾患の予後を改善させただけでなく、ハイリスクの新生児搬送や緊急入院を減らすことで、道内の小児科医および新生児医療に携わるコメディカルの負担を軽減できたことにある。

今後の展開としては、

- 北海道の先天性心疾患の正確な発生率・胎児診断率・死亡率
- 診療チームの一員である家族にとっての有用性

を評価することが望まれる。

北海道は他都府県に比べ患者の転出転入が少ないため、一つの医療圏としてのデータを求めることができる。そのため、諸外国のように大規模なレジストリーを構築しなくても、道内の手術可能な数施設で他施設共同研究を行うことで、北海道の先天性心疾患の発生率、胎児診断率、死亡率を正確に評価することが可能と考えられる。重症先天性心疾患の半数は未だ出生後に診断されており、かつ、道内でも胎児診断の地域格差があるため、正確な発生率や診断率を把握することで、診断精度を上げ、胎児心スクリーニングを普及させる方法を検討していきたい。

また、今回は患者・医療者にとってメリットが大きいことが証明されており、今後は診療チームの一員である家族にとっての有用性（出生前の情報共有、精神的・身体的負担軽減）についての研究へ発展させていきたい。

[謝辞]

本研究の御指導、御校閲をいただきました、北海道大学医学部産婦人科の渡利英道教授、森川守准教授、北海道大学小児科の武田充人助教に深甚なる感謝の意を評します。更に多くの御協力、御助言をいただきました北海道大学小児科循環器グループの諸先生方に心より御礼申し上げます。

[利益相反]

開示すべき利益相反状態はない。

[引用文献]

WINSBERG, F. 1972. Echocardiography of the fetal and newborn heart. *Invest Radiol,* 7**,** 152-8.

FERENCZ, C., RUBIN, J. D., MCCARTER, R. J., BRENNER, J. I., NEILL, C. A., PERRY, L. W., HEPNER, S. I. & DOWNING, J. W. 1985. Congenital heart disease: prevalence at livebirth. The Baltimore-Washington Infant Study. *Am J Epidemiol,* 121**,** 31-6.

HOFFMAN, J. I. 1990. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr Clin North Am,* 37**,** 25-43.

COPEL, J. A., TAN, A. S. & KLEINMAN, C. S. 1997. Does a prenatal diagnosis of congenital heart disease alter short-term outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol,* 10**,** 237-41.

EAPEN, R. S., ROWLAND, D. G. & FRANKLIN, W. H. 1998. Effect of prenatal diagnosis of critical left heart obstruction on perinatal morbidity and mortality. *Am J Perinatol,* 15**,** 237-42.

BONNET, D., COLTRI, A., BUTERA, G., FERMONT, L., LE BIDOIS, J., KACHANER, J. & SIDI, D. 1999. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation,* 99**,** 916-8.

KUMAR, R. K., NEWBURGER, J. W., GAUVREAU, K., KAMENIR, S. A. & HORNBERGER, L. K. 1999. Comparison of outcome when hypoplastic left heart syndrome and transposition of the great arteries are diagnosed prenatally versus when diagnosis of these two conditions is made only postnatally. *Am J Cardiol,* 83**,** 1649-53.

ROSANO, A., BOTTO, L. D., BOTTING, B. & MASTROIACOVO, P. 2000. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health,* 54**,** 660-6.

WREN, C., RICHMOND, S. & DONALDSON, L. 2000. Temporal variability

in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart,* 83**,** 414-9.

GARNE, E., STOLL, C. & CLEMENTI, M. 2001. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol,* 17**,** 386-91.

TWORETZKY, W., MCELHINNEY, D. B., REDDY, V. M., BROOK, M. M., HANLEY, F. L. & SILVERMAN, N. H. 2001. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation,* 103**,** 1269-73.

GENKI SATOMI, HIROKO MATSUI, SATOSHI YASUKOCHI, JUNICHIRO FUKUSHIGE, NAOKI FUSAZAKI, YASUO ONO & TANAKA, Y. 2006. Medical Cost of Hypoplastic Left Heart Syndrome in Relation to Prenatal Diagnosis. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery,* 22**,** 551-554.

TEGNANDER, E., WILLIAMS, W., JOHANSEN, O. J., BLAAS, H. G. & EIK-NES, S. H. 2006. Prenatal detection of heart defects in a non-selected population of 30,149 fetuses--detection rates and outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol,* 27**,** 252-65.

O'BRIEN, S. M., CLARKE, D. R., JACOBS, J. P., JACOBS, M. L., LACOUR-GAYET, F. G., PIZARRO, C., WELKE, K. F., MARUSZEWSKI, B., TOBOTA, Z., MILLER, W. J., HAMILTON, L., PETERSON, E. D., MAVROUDIS, C. & EDWARDS, F. H. 2009. An empirically based tool for analyzing mortality associated with congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg,* 138**,** 1139-53.

MCBRIEN, A., SANDS, A., CRAIG, B., DORNAN, J. & CASEY, F. 2010. Impact of a regional training program in fetal echocardiography for sonographers on the antenatal detection of major congenital heart disease. *Ultrasound Obstet Gynecol,* 36**,** 279-84.

TAKEI, K., YASUKOCHI, S., TAKIGIKU, K., INOUE, N., NAKANO, Y., OTAGIRI, T., HASHIDA, Y., MAEKAWA, Y., UMEZU, K., SAKAMOTO, T. & HARADA, Y. 2010. Impact of Fetal Diagnosis of Congenital Heart Disease

on Perinatal Management of Newborns in Early Neonatal Period. *Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery* 26**,** 106-112.

MATSUMOTO, A., AOYAGI, Y., MITOMO, M., ENDO, K., MOCHIZUKI, I., KANEKO, M., FUKUDA, Y., MOMOI, N. & HOSOYA, M. 2012. Outcome of fetal echocardiography: a 17 year single-institution experience in Japan. *Pediatr Int,* 54**,** 634-8.

DONOFRIO, M. T., MOON-GRADY, A. J., HORNBERGER, L. K., COPEL, J. A., SKLANSKY, M. S., ABUHAMAD, A., CUNEO, B. F., HUHTA, J. C., JONAS, R. A., KRISHNAN, A., LACEY, S., LEE, W., MICHELFELDER, E. C., SR., REMPEL, G. R., SILVERMAN, N. H., SPRAY, T. L., STRASBURGER, J. F., TWORETZKY, W. & RYCHIK, J. 2014. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation,* 129**,** 2183-242.

MORRIS, S. A., ETHEN, M. K., PENNY, D. J., CANFIELD, M. A., MINARD, C. G., FIXLER, D. E. & NEMBHARD, W. N. 2014. Prenatal diagnosis, birth location, surgical center, and neonatal mortality in infants with hypoplastic left heart syndrome. *Circulation,* 129**,** 285-92.

ROSSIER, M. C., MIVELAZ, Y., ADDOR, M. C., SEKARSKI, N., MEIJBOOM, E. J. & VIAL, Y. 2014. Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease in a regional controlled case study. *Swiss Med Wkly,* 144**,** w14068.

BRATT, E. L., JARVHOLM, S., EKMAN-JOELSSON, B. M., MATTSON, L. A. & MELLANDER, M. 2015. Parent's experiences of counselling and their need for support following a prenatal diagnosis of congenital heart disease--a qualitative study in a Swedish context. *BMC Pregnancy Childbirth,* 15**,** 171.

HOLLAND, B. J., MYERS, J. A. & WOODS, C. R., JR. 2015. Prenatal diagnosis of critical congenital heart disease reduces risk of death from cardiovascular compromise prior to planned neonatal cardiac surgery: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol,* 45**,** 631-8.

QUARTERMAIN, M. D., PASQUALI, S. K., HILL, K. D., GOLDBERG, D. J., HUHTA, J. C., JACOBS, J. P., JACOBS, M. L., KIM, S. & UNGERLEIDER, R. M. 2015. Variation in Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease in Infants. *Pediatrics,* 136, e378-85.

TAKIGIKU, K., IKEDA, T., TAKEI, K., KAJI, T., KAWADU, Y. & INAMURA, N. 2016. About online national multicenter registration of level II fetal echocargiography. *Abstract of Annual Scientific Session of the Japanese College of Cardiology,* 64, O-070 (In Japanese).

里見, 元., 川滝, 元., 西畠, 信., 前野, 泰., 末原, 則., 中澤, 誠., 名取, 道., 原田, 研. & 日本胎児心臓病研究会 2006. 胎児心エコー検査ガイドライン　胎児心エコー検査ガイドライン作成委員会編. *日本小児循環器学会雑誌,* 22, 591-613.

川滝, 元. 2008. 【胎児心臓病の診断と治療の新時代　出生前胎内診断と胎児治療】 先天性心疾患の胎児診断、これから進む道. *心臓,* 40, 917-924.

望月　敦, 杉. 真. 2008. クリニカルカンファレンス 8 遺伝カウンセリングと出生前診断 3）胎児奇形の診断を受けた両親のためのケア. *日本産科婦人科学会雑誌,* ６０巻９合, N-324-328.

白石, 淳., 北島, 博. & 藤村, 正. 2011. 周産期医療体制 新生児救急搬送体制の整備. *日本未熟児新生児学会雑誌,* 23, 477.

横地, 将., 寺下, 貴. & 小笠原, 克. 2014. 仮想評価法を用いた 3 地域におけるドクターヘリの存続に対する支払意思額の比較. *日本医療・病院管理学会誌,* 51, 41-52.

佐々木, 理., 藤本, 隆., 佐々木, 大., 阿部, 二., 泉, 岳., 山澤, 弘., 武田, 充. & 有賀, 正. 2018. 当院における重症先天性心疾患の年代別、疾患群別の出生前診断率. *日本小児科学会雑誌,* 122, 466.