

## 胎児，新生児期の難治性発作性上室頻拍症における塩酸 sotalol の有効性

（平成 12 年 2 月 14 日受付）

（平成 12 年 7 月 31 日受理）

久留米大学小児科

姫野和家子 前野 泰樹 古井 潤 神田 洋 藤野 浩  
棚成 嘉文 橋野かの子 石井 正浩 赤木 禎治 加藤 裕久

**key words** : sotalol, 胎児, 発作性上室頻拍症

### 要 旨

胎児不整脈は，適切な治療が行われないと心不全により胎児水腫へと移行し，胎児死亡をきたす重篤な疾患である．今回，digoxin 抵抗性の難治性発作性上室頻拍症の胎児期及び新生児期の治療に，塩酸 sotalol（ソタコール）を使用し，良好な結果が得られたので報告する．在胎 32 週，胎児心エコーにて上室頻拍症と診断され入院となった．digoxin の経胎盤投与による胎内治療を開始したが，頻拍発作は持続し胎児水腫徴候が出現したため，sotalol の母体投与を開始した．その後は速やかに洞調律となり，胎児水腫徴候も軽快した．在胎 38 週，経膈分娩にて出生．出生後の心電図にて WPW 症候群を認めた．出生直後より digoxin 投与を開始したが，頻拍発作が次第に頻発してきたため，procainamide を併用したが効果がなかった．27 日に sotalol 投与を開始し発作の消失を認めた．34 日に sotalol の単剤投与で退院となり，生後 6 カ月時には漸減，中止となったが頻拍発作の再発は認められなかった．

### はじめに

胎児不整脈は，近年の胎児エコーの発達により胎内で早期診断が可能となってきたが，適切な治療が行われないと心不全により胎児水腫へと進行し，胎内死亡をきたす重篤な疾患である．胎児不整脈の中でも頻度が高い胎児上室頻拍症は，抗不整脈薬によく反応し，胎内治療が有効な疾患と言われている<sup>1)</sup>．胎内治療では digoxin を母体に投与する経胎盤治療が，現在第一選択となっており，digoxin 抵抗性の症例には，他の抗不整脈薬が選択される．しかし，この第二選択薬には定説はなく，現在までに種々の製剤が使用され有効性が報告されている<sup>2)～5)</sup>．

今回我々は，digoxin 抵抗性の難治性発作性上室頻拍症を呈した WPW 症候群の症例に対し，胎児期及び新生児期の治療に，sotalol を用い良好な結果を得たので報告する．

### 症 例

在胎 32 週 3 日，妊婦検診にて胎児心拍 220～250 beats/min と持続性の胎児頻脈を指摘され，当院産科

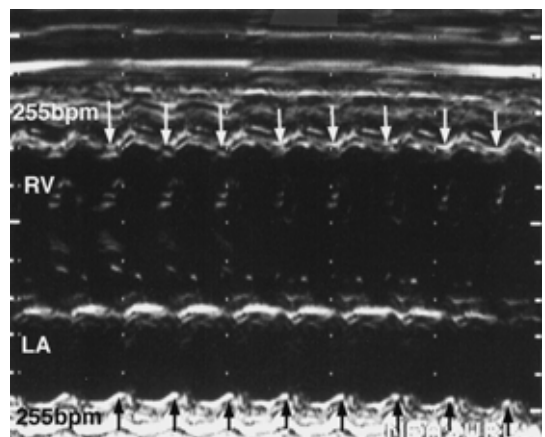


図 1 在胎 32 週，入院時の胎児 M モード心エコー図 255 bpm の胎児頻脈を認める．心房収縮，心室収縮はともに 1：1 で同期しており上室性頻拍症と診断した．

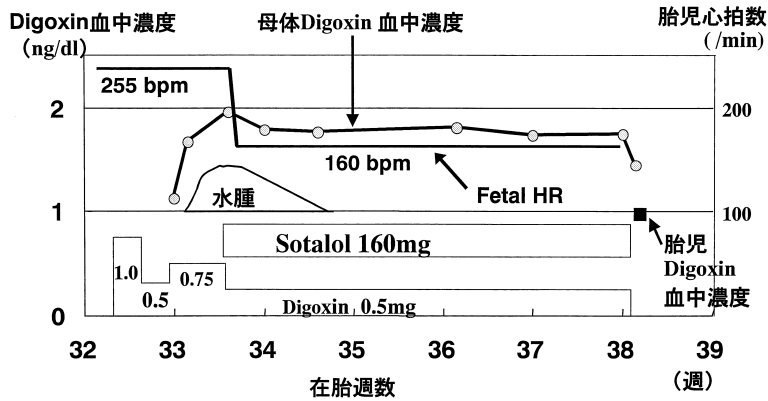


図2 胎児期の症状と治療の経過

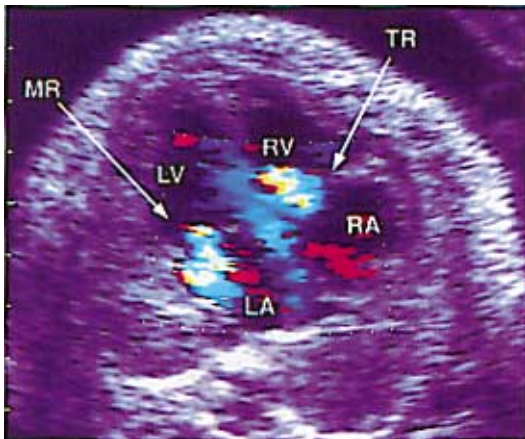


図3 在胎33週の胎児心エコー四腔断面カラードプラにて僧帽弁閉鎖不全, および三尖弁不全を認める.

に紹介となった。胎児心エコーにて心房、心室ともに255 beats/minで同期しており、上室頻拍症(以下PSVT)を疑った(図1)。胎児水腫は認めなかったが、ただちにdigoxinの母体投与を開始した。digoxinの投与量は、まず1.0 mg/dayの静脈内投与にて急速飽和し、その後は0.5 mg/day分2で経口投与を行った(図2)。投与開始4日後のdigoxinの母体血中濃度は1.2 ng/mLと有効濃度に達していたが、PSVTは持続したため、0.75 mg/day分3へ増量した。増量して4日後の血中濃度は1.92 ng/mLとさらに上昇し、中毒域に近づいていたにもかかわらずPSVTは持続した。在胎33週より胎児エコー上、心拡大が次第に進行し、腹水などの胎児水腫徴候が出現してきた。この時、それまで

気付かれていなかった僧帽弁閉鎖不全(以下MR)、三尖弁閉鎖不全(以下TR)がColor Dopplerにて明瞭に捕らえられるようになったため(図3)、胎児心不全の進行と考えdigoxin単剤による胎内治療は困難と判断した。

在胎33週で胎児の肺成熟はある程度確立されていると考えられ、他の抗不整脈薬を併用し妊娠続行するか、分娩し新生児を直接治療するか家族とともに協議した。その結果、胎児頻拍性不整脈に対する有効性が報告されていたsotalolによる胎内治療を開始し妊娠を継続する事とした。在胎33週3日、sotalol 160 mg/day分2を母体に経口投与したところ12時間後には速やかに胎児心拍は洞調律となり、以後PSVTの頻度は次第に減少した。腹水などの胎児水腫徴候はsotalol開始直後いったん増加したが、MR、TRの改善とともに徐々に消失した。sotalol投与中の母体の徐脈、頭痛などの症状や、心電図におけるQT延長、Torsades de pointesなどの不整脈は認められなかった。sotalol投与開始5日後、4週間後、分娩時の母体sotalol血中濃度を測定したが、0.389~0.632 μg/mLと有効血中濃度を維持していた。分娩時の母体血中濃度0.632 μg/mLに対し臍帯血中濃度0.615 μg/mL(臍帯血中濃度/母体血中濃度比:0.97)とsotalolの胎盤移行性は良好であった。

在胎38週1日陣痛誘発により経膈分娩にて出生となった。出生体重は3,304gで、胎児水腫徴候は認めなかった。胸部レントゲンにて心拡大はなく、心エコーにて心機能は正常、僧帽弁閉鎖不全及び三尖弁閉鎖不全はなく、Ebstein奇形などの心内構造異常も認められなかった。出生直後の心電図ではデルタ波は認めら

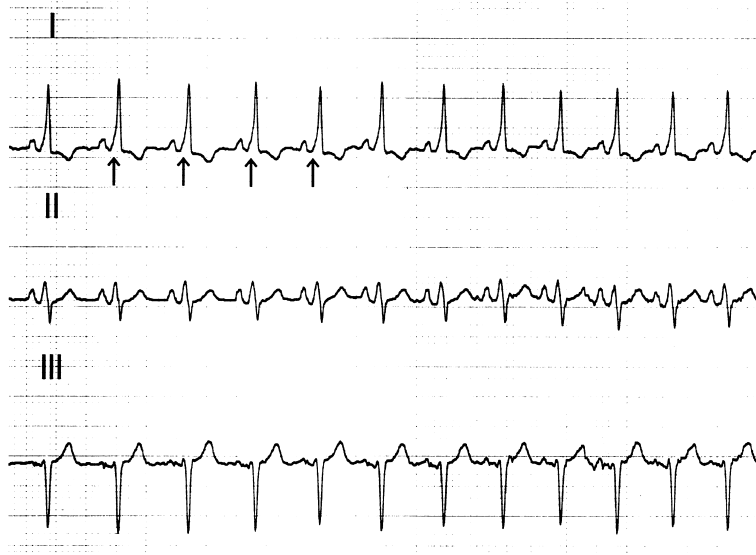


図4 10 生日の心電図  
非発作時の心電図でデルタ波を認め、WPW 症候群と診断した。

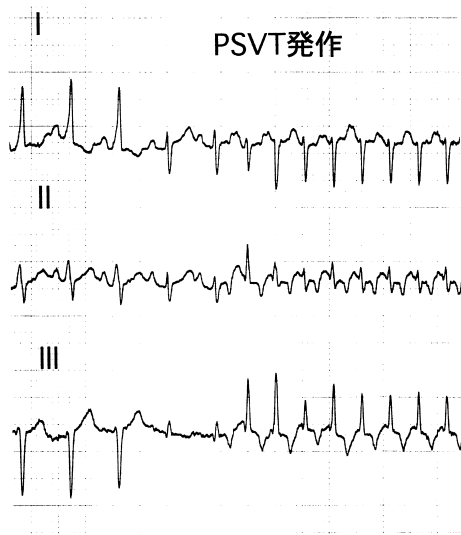


図5 PSVT 時の心電図

れていなかったが、生後10日から非発作時の心電図でデルタ波を認めWPW症候群と診断し、頻拍発作は房室回帰性頻拍(以下AVRT)と診断した(図4)。上記のように、出生直後にはデルタ波は認められず、胎児頻拍性不整脈の治療として確立され比較的 safely 使用できる digoxin (0.02 mg/day 分2) の内服を開始した。

しかし、digoxin の血中濃度は有効域であるにもかかわらず頻拍発作が間歇的に認められ、生後2週頃よりその頻度が増加してきた(図5)。このため digoxin に加え、procainamide を 60 mg/day から開始し 120 mg/day まで増量し併用したが効果なく、発作は頻発した。そこで、27 生日に、再度家族に説明を行った上で、digoxin に加え sotalol (5 mg/day 分2) の内服を開始したところ、AVRT の頻度は減少した。その後、sotalol (7 mg/day 分2) の単剤でも AVRT 発作の消失を認めたため、34 生日に退院となった。退院時の心電図上、デルタ波は消失しており、心エコー上心機能、心内構造ともに異常なかった。この後 AVRT 発作は完全に消失したため、sotalol は6カ月間の投与の後に中止した。sotalol 中止後の Holter 心電図所見では明らかな AVRT は認められなかった。

#### 考 察

胎児頻拍性不整脈に対する治療方針を決定する際、胎内治療の適応、抗不整脈剤の選択、分娩の方法とタイミング、出生後の治療方針と予後の推測など臨床的な管理に苦慮する事が多い。今回我々は、胎児水腫の出現を早期にとらえ、この時点で sotalol を第二選択剤として使用し、良好な結果を得た。しかし、この治療方針が最適なものであるか論議の多いところであろう。また、個々の症例の状態にあわせて治療方針をた

てねばならず、難治症例や重症症例では今後もより良い治療法をさらに検討していく必要があるだろう。

#### 《胎内治療の適応》

無症状の胎児頻拍性不整脈に対する胎内治療については意見が分かれる所ではあるが、基本的には持続性PSVTは胎内治療の適応と考えられる<sup>1)</sup>。持続性PSVTは、胎児心不全から胎児水腫を引き起こし、いったん胎児水腫を併発すると、胎児の抗不整脈薬の血中濃度の維持が困難となり、薬物抵抗性となる事などを考慮すると、胎児水腫の有無に関わらず早期の胎内治療が必要と考えられる<sup>1)</sup>。また、間欠的PSVTに対しても治療すべきとの報告もみられる<sup>2)</sup>。

胎内治療のメリットは、胎児水腫が改善した後に成熟児として出生できること、経膈分娩が可能であることなどがあげられる。仮に、成熟児に達する以前に分娩させて新生児治療を行う場合は、肺およびその他の器官の未熟性の問題や、出生後に胎児水腫の管理とPSVTの治療を並行して行う必要性などの問題がある。また、分娩時の胎児心拍モニターの評価が困難になるため、帝王切開での出生が必要となる場合がある。

一方、胎児治療のデメリットは、経胎盤的な間接的な薬物投与であり、効果が不確実でしかも遅いという事である。治療効果を待っている間に、胎児水腫が進行し心機能が低下した状態で分娩となる可能性がある。また母親に対して、抗不整脈剤の副作用などの危険が伴う。

胎児頻拍性不整脈に対するdigoxinの母体投与の有効性や安全性には数々の報告があり第一選択薬として確立されている<sup>1)</sup>。しかし、本例のようにdigoxinの母体投与が無効であった場合の第二選択薬に関して統一された見解は得られていない。これまでAmiodaron, Flecainide, Sotalolなどの有効性についての報告がなされているが、いずれも小規模な検討で、十分なevidenceにはなっていない<sup>3)-5)</sup>。

第二選択薬の使用のタイミングに関して、現在のところ定説はない。我々は、胎児水腫がなければdigoxin投与で経過をみて、早期に胎児水腫を発見し第二選択薬の投与を開始するという方針をとっている。他の報告では、digoxin投与開始後2週間で効果判定し第二選択薬を開始するものや、digoxin投与4~5日後で早期に効果判定し次の薬剤に変更するものなど、施設間に差がある。心機能が低下した胎児水腫例に対し、最初からflecainideを使用し良い結果を得たとの報告もあり、第一選択薬に対しても胎児の重症度に応じた選

択を考えるべきかもしれない<sup>3,6)</sup>。

#### 《塩酸ソタロール》

塩酸sotalol(ソタコール)は、 $\beta$ 受容体遮断作用(Vaughan Williams分類のクラスII作用)とカリウムチャンネル遮断作用(クラスIII作用)を併せ持つ抗不整脈薬である<sup>7)</sup>。1980年代に入って米国での臨床試験(ESVEM: Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring)において、心室頻拍あるいは心室細動等の致死性不整脈の再発を有意に抑制し、死亡率を低下させることが確認された<sup>8)</sup>。わが国では、1999年1月に発売された比較的新しい薬である。胎児頻拍性不整脈に対するsotalol投与に関する報告としては、上室頻拍症に対して投与された症例が多く、そのうち70~100%に有効であったとされている<sup>9,10)</sup>。しかし、sotalolを使用中に胎児死亡した症例も報告されている<sup>4,5)</sup>。これらの症例は、胎児水腫を合併し、sotalol投与後に洞調律に戻った事を確認されていない症例であり、PSVT自体による胎児死亡の可能性もある。しかしsotalolそのものによる催不整脈作用などが関与している可能性も考えられ、その使用に関しては、十分な注意と家族への説明が必要である。

今回の我々の症例は、ジゴキシン抵抗性であったが、胎児水腫徴候が出現したのが在胎33週の時点であり、出生後の治療も十分選択できる週数であった。しかし、ソタロールの催不整脈作用や母体に対する影響も十分考慮したうえで、家族と協議した結果、胎内治療を続行した。第2選択薬の選択に関しては、治療選択を迫られた33週の時点で胎児水腫を認めていたため、早期に効果が期待できるものとして、有効性が報告されているソタロールを選択した。

#### 《胎児治療中のモニター》

今回、胎児期の観察は胎児心エコーにて頻回にモニターしたが、sotalol開始前の胎児エコーにて、わずかな腹水と同時にMR, TRの出現を見た。sotalol投与後に、洞調律に戻ったにもかかわらず、MR, TRの持続と腹水の増強を認めた。その後腹水は、MR, TRの改善とともに改善した。以上の経過より、持続するPSVTによる胎児心不全が原因で心拡大、ついには房室弁逆流が進行すると、静脈圧が急速に上昇し、腹水などの胎児水腫へ急速に進展する可能性が考えられた。したがって、胎児エコーにおける房室弁逆流の程度の把握は、胎児水腫へ進行する早期の徴候として重要と考えられ、今後prospectiveな検討が必要と考えられた。

## 結 語

WPW 症候群による胎児期及び新生児期の digoxin 抵抗性難治性 PSVT の症例に対して, sotalol が有効であった。しかし, 本剤が第二選択剤となるかどうかについては, 症例を増やして検討していただかなければならないであろう。

謝辞: sotalol 血中濃度の測定に協力していただいた, プリストル・マイヤーズ・スクイブ株式会社神奈川研究所清水孝容氏に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Simpson JM, Sharland GK : Fetal tachycardias : management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998 ; 79 : 570 581
- 2) Simpson JM, Milburn A, Yates PW, Maxwell DJ, Sharland GK : Outcome of intermittent tachyarrhythmias in the fetus. *Pediatr Cardiol* 1997 ; 18 : 78 82
- 3) Van Engelen AD, Weijtens O, Brenner JI, Kleinman CS, Copel JA, Stoutenbeek P, Meijboom EJ : Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994 ; 24 : 1371 1375
- 4) Sonesson SE, Fouron JC, Wesslen-Eriksson E, Jaeggi E, Winberg P : Fetal supraventricular tachycardia treated with sotalol. *Acta Paediatr* 1998 ; 87 : 584 587
- 5) Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS, Kapusta L, Stoutenbeek P, Visser GHA, Meijboom EJ . : Sotalol in the treatment of fetal tachycardia. *Circulation* 1999 ; 100 : 601 602
- 6) 日高康弘, 竹村昌彦 : フレカイニドが奏効した胎児上室性頻拍症の一例 . *日本新生児学会誌* 1999 ; 35 : 334
- 7) Pfammatter JP, Paul T : New antiarrhythmic drug in pediatric use : Sotalol. *Pediatr Cardiol* 1997 ; 18 : 28 34
- 8) The ESVEM Investigators : Determinations of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial. *Circulation* 1993 ; 87 : 323 329
- 9) Jaeggi E, Fouron JC, Fournier A, Van Doesburg N, Drblik SP, Proulx F : Ventriculo-atrial time interval measured on M mode echocardiography : a determining element in diagnosis, treatment, and prognosis of fetal supraventricular tachycardia : *Heart* 1998 ; 79 : 582 587
- 10) Rokicki W, Dukalska M : Low-dose sotalol in pediatric arrhythmia therapy . *Pediatr Cardiol* 1999 ; 20 : 172 173

### Sotalol for refractory paroxysmal supraventricular tachycardia in a case during fetus through neonate

Wakako Himeno, Yasuki Maeno, Jun Furui, Hiroshi Kanda, Hiroshi Fujino, Yoshifumi Tananari, Kanoko Hashino, Masahiro Ishii, Teiji Akagi and Hirohisa Kato.  
Department of Pediatrics, Kurume University, Kurume, Japan

Second choice anti-arrhythmic drug for the fetus with paroxysmal supra ventricular tachycardia (PSVT) and unsuccessful digoxin treatment is still controversial. We reported a case with refractory PSVT during fetal and neonatal period, who was successfully treated with sotalol.

PSVT was detected in a fetus at the 32 nd week of gestation. Although intra uterine treatment using oral digoxin to the mother was started, PSVT was not converted. At the 33 rd week of gestation, early sign of fetal hydrops with mitral and tricuspid regurgitation gradually appeared, hence maternal administration of sotalol was started. Twelve hours after the initial treatment, PSVT was converted sinus rhythm. Non-hydropic baby was delivered at the 38 th week of gestation. Postnatal electrocardiogram revealed WPW syndrome with reappearance of PSVT. After the unsuccessful treatment of digoxin and procainamide, sotalol was started at the 27 th day after birth. PSVT was dramatically resolved and he was discharged at the 34 th day after birth. Although sotalol was weaned and discontinued at 6 months, no PSVT was recorded on 24 hours ambulatory electrocardiogram.