

先天性心疾患における胎児心臓スクリーニングの効果と問題点

青木 寿明¹⁾, 稲村 昇²⁾, 河津由紀子²⁾, 萱谷 太²⁾市立堺病院小児科¹⁾, 大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科²⁾

Key words:

prenatal diagnosis, congenital heart disease, screening

Effects of and Problems in Prenatal Screening for Congenital Heart Disease

Hisaaki Aoki,¹⁾ Noboru Inamura,²⁾ Yukiko Kawazu,²⁾ and Futoshi Kayatani²⁾¹⁾Department of Pediatrics, Sakai Municipal Hospital, Sakai, and ²⁾Department of Pediatric Cardiology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health, Izumi, Osaka, Japan**Background:** We began widespread the use of fetal heart screening (FHS) in south Osaka from 2002.**Purpose:** To analyze the effects of and problems in FHS.**Methods:** In this study, we included 1,743 fetuses referred to our institution for fetal echocardiography and 528 neonates admitted in the cardiac ward between 1995 and 2008. We divided the study into two periods, i.e., the early period (1995–2001) and the late period (2002–2008) and compared the following parameters: (1) incidence of congenital heart disease (CHD) during the study period, (2) rate of prenatal diagnosis of CHD in fetuses admitted, (3) reason for referral, (4) ratio of other fetal anomalies to CHD, (5) CHD diagnoses, (6) outcomes of fetuses with CHD, (7) differences between outcomes of neonates admitted with and without prenatal diagnosis.**Results:** (1) The rate of prenatally diagnosed CHD increased significantly in the late period. (2) The percentage of neonates with prenatal diagnosis increased annually and exceeded 60% in 2008. (3) The most common reason for referral was suspected CHD in the late period. (4) Ratio of other anomalies to CHD tended to decrease in the late period. (5) Abnormalities such as transposition of the great arteries, as identified by outflow viewing, increased in the late period. It was difficult to detect total anomalous pulmonary venous connection, even in the late period. (6) The survival rate improved in the late period. (7) There were no differences between those with and without prenatal diagnosis.**Conclusions:** Fetal heart screening leads to an increase in the number of prenatal diagnoses of CHD. It has not been proven that FHS improves the outcomes of patients with CHD. Detecting total anomalous pulmonary venous connection was difficult, despite using four-chamber and outflow views for screening.

要 旨

背景: 新生児期に重症化する先天性心疾患(CHD)をスクリーニングするために2002年から胎児心臓スクリーニング検査(FHS)の普及を近隣の医療機関を対象に開始した。FHSの普及効果と問題点について検討した。**方法:** 対象は1995年から2008年に当院で行った胎児心エコー検査1,743例と新生児入院症例528例。FHS開始前の7年間(1995~2001年)、開始後の7年間(2002~2008年)の2期間にわけ、FHS普及による当科への影響を後方視的に検討した。**結果:** (1)胎児期に診断されたCHDの数は後期に有意に増加した。(2)新生児入院症例における胎児診断占有率は後期に有意に増加し、2008年には61%となった。(3)後期にCHD疑いでの紹介が有意に増加した。(4)他臓器疾患の合併がないものが後期に増加する傾向にあった。(5)後期に流出路断面像で診断できる疾患が増加したが総肺静脈還流異常は依然診断が困難であった。(6)胎児診断例の生存率は前期50.3%、後期63.9%と後期に増加した。また1カ月未満での死亡は前期21.1%、後期14.2%であった。(7)新生児入院症例において胎児診断の有無で予後の差はなかった。**結語:** FHSによりCHDの胎児診断数は増加した。しかしCHDをもつ児の予後の改善は証明できなかった。また

総肺静脈還流異常などスクリーニングレベルでは診断が困難な疾患が存在する。さらなる診断、予後の向上、また胎児診断された親の心理的ケアをどうするかが今後の課題である。

緒 言

大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科では先天性心疾患(CHD)の胎児診断を1981年から行っている。開始当初はCHD疑いで紹介は少なく、紹介の大半が他臓器疾患や染色体異常を合併するものであった。そのため、CHDと診断されても心臓以外の先天性疾患があり予後は不良であった。一方、新生児入院の多くは胎児診断を受けずに重篤な状態で搬送されていた。新生児期に重症化するCHDをスクリーニングするために2002年から胎児心臓スクリーニング検査(FHS)の普及を近隣の医療機関を対象に開始した。今回このFHSの普及効果とその問題点について検討した。

対象と方法

対象は1995～2008年の14年間に、大阪府立母子保健総合医療センター小児循環器科で胎児心エコー検査を行った胎児1,743例と、同期間中に循環器病棟に入院した新生児症例(胎児診断例と出生後診断例)528例。方法は近隣の産科医院・病院産科にFHSの普及を開始する前[前期(early period):1995～2001年の7年間]と開始した後[後期(late period):2002～2008年の7年間]の2つの期間でFHSの普及によるCHDの胎児診断、CHDの予後への影響を調査するために以下の項目について後方視的に検討した。FHSの普及を行った施設は大阪府立母子保健総合医療センターの周辺である大阪府の南部の産科医院・病院産科。それぞれの施設の診断医あるいは技師はスクリーニングの手順を当科で実地修練した。スクリーニング方法は腹部断面像、四腔断面像、流出路断面像、三大血管像を描出し、診断をつけるのではなく、例えば心室のバランスの異常や見えるはずのものが見えないなど、正常ではないことを見つけることを目的としている。その中で異常が疑われた場合は当院に紹介される。予後は1歳の時点での生存(alive)、1カ月未満での死亡、1カ月以上1歳未満での死亡、子宮内死亡(IUFD)、妊娠中絶(TOP)、予後不明(unknown)に分けた。

検討項目は、(1)当科で行った胎児心エコー検査数とそのうちのCHDの数の年次推移、(2)生後1カ月未満に循環器病棟に入院した症例における胎児診断例の占有率の年次推移、(3)胎児の紹介理由、(4)胎児

CHDにおける他臓器疾患の有無、(5)胎児CHDの疾患の内訳、(6)胎児CHDの予後、(7)入院症例での胎児診断の有無による予後の違い、とし2群間で比較した。統計処理は χ^2 検定、T検定を用い、有意水準を0.05とした。

結 果

(1)当科で行った胎児心エコー検査数とそのうちのCHDの数の年次推移(Fig. 1)

当科で行った胎児心エコー検査数、またCHDの数は年々増加している。また2群における胎児心エコー検査に対するCHDの割合は後期で有意に増加していた($p=0.005$)。

(2)生後1カ月未満に循環器病棟に入院した症例における胎児診断例の占有率の年次推移(Fig. 2)

胎児診断占有率は特にFHS開始後年々上昇しており、2008年には61%となった。前期18%、後期40%と後期で有意に胎児診断占有率が高かった($p<0.001$)。

(3)胎児の紹介理由(Table 1)

前期には他臓器奇形や子宮内胎児発育遅延(IUGR)が主な紹介理由であり、CHDが疑われての紹介は前期では69例(10.2%)であったが後期には308例(28.9%)と有意に増加した。多臓器奇形と子宮内発育遅延をあわせると前期で44%、後期で35%であった。

(4)胎児CHDにおける他臓器疾患の有無(Fig. 3)

胎児CHDのうち他臓器疾患の合併がないものは前期65%、後期73%と後期に増加する傾向($p=0.07$)であった。

(5)胎児CHDの疾患の内訳(Table 2)

CHDを四腔断面像で診断できるもの、流出路断面像で診断できるもの、それ以外の断面像で診断できるものの3つに分類した。単心室、左心低形成のような片方の心室が明らかに大きく(小さく)四腔断面像で容易に診断ができるCHDに比べFallot四徴、両大血管右室起始、大動脈縮窄複合といった流出路断面像で診断できる疾患の増加が後期に目立ち、その割合は前期の四腔断面像、流出路断面像がそれぞれ52%、48%に対し、後期ではそれぞれ37%、63%と後期の流出路断面像の割合が有意に増加した($p=0.01$)。その一方で心室中隔欠損など新生児期に治療を要しない疾患も増加した。また総肺静脈還流異常はFHS後でも診断

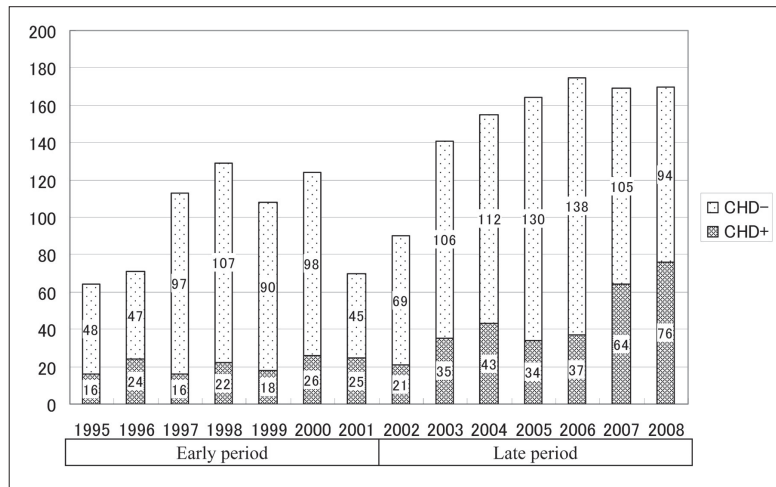


Fig. 1 Trends in the numbers of fetal echocardiograph tests performed and CHD confirmed at our institution. CHD: congenital heart disease

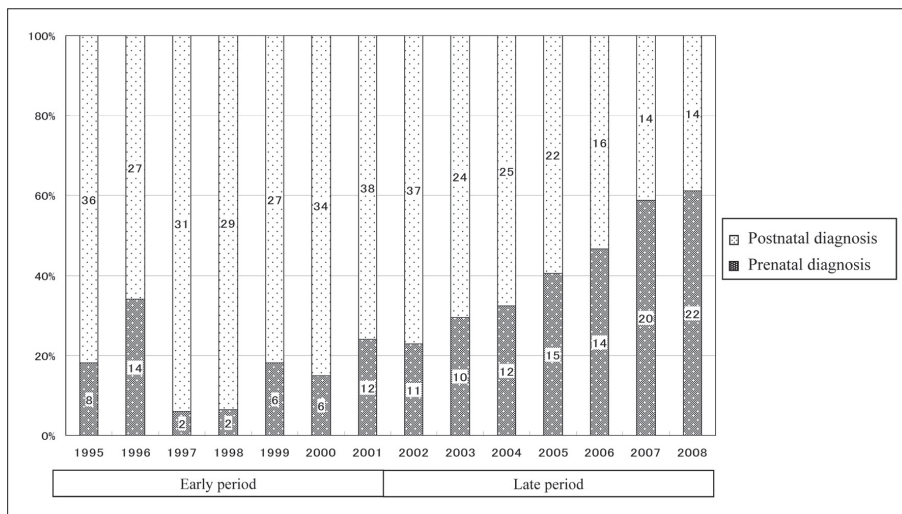


Fig. 2 The percent comparison of neonates with prenatal diagnosis based on year of admittance. CHD: congenital heart disease

Table 1 Reason for referral

Reason for referral	Early period		Late period		p-value
	Number	Percentage	Number	Percentage	
Suspicion of CHD	69	10.2%	308	28.9%	<0.01
Sibling with CHD	104	15.3%	119	11.2%	0.01
Arrhythmia	111	16.3%	115	10.8%	<0.01
Other abnormality	158	23.3%	232	21.8%	0.47
IUGR	140	20.6%	146	13.7%	<0.01
Hydrops fetalis	27	4.0%	14	1.3%	<0.01
Twin	34	5.0%	50	4.7%	0.77
Maternal disease	23	3.4%	24	2.3%	0.15
Other	13	1.9%	56	5.3%	<0.01
Total	679		1,064		

FHS: fetal heart screening, CHD: congenital heart disease, IUGR: intrauterine growth retardation

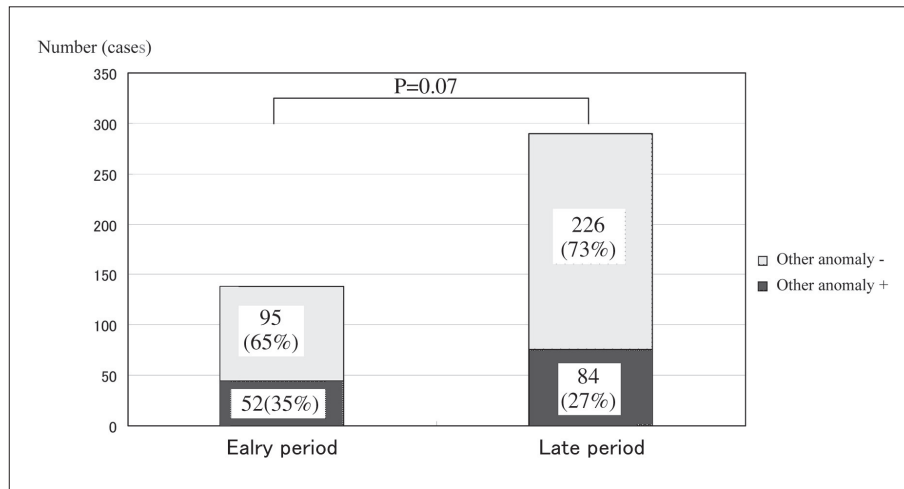


Fig. 3 Ratio of other fetal anomalies to CHD.
CHD: congenital heart disease

Table 2 Characteristics of prenatally diagnosed congenital heart disease

	Early period		Late period	
CHDs diagnosed by the 4CV				
SV	17	11.6%	24	7.7%
HLHS	12	8.2%	16	5.2%
Ebstein	11	7.5%	22	7.1%
TA	2	1.4%	11	3.5%
PAIVS/cPS	8	5.4%	11	3.5%
AVSD	12	8.2%	11	3.5%
CHDs diagnosed by the outflow view and 3VV				
VSD	20	13.6%	39	12.6%
TOF	5	3.4%	34	11.0%
DORV	27	18.4%	51	16.5%
CoA/IAA complex	2	1.4%	11	3.5%
TGA	2	1.4%	5	1.6%
CHDs that are hard to diagnose by common FHS methods				
Isolated CoA/IAA	0	0.0%	2	0.6%
TAPVC	0	0.0%	1	0.3%
Other	29	19.7%	72	23.2%
Total	147		310	

CHDs: congenital heart diseases, 3VV: three vessels view, FHS: fetal heart screening, SV: single ventricle, HLHS: hypoplastic left heart syndrome, TA: tricuspid atresia, PAIVS: pulmonary atresia with intact ventricular septum, cPS: critical pulmonary stenosis, AVSD: atrioventricular septal defect, VSD: ventricular septal defect, TOF: tetralogy of Fallot, this category includes typical TOF, PAVSD (pulmonary atresia with ventricular septal defect), and truncus arteriosus, DORV: double outlet right ventricle, CoA: coarctation of aorta, IAA: interruption of aortic arch, TGA: transposition of great arteries, TAPVC: total anomalous pulmonary venous connection

Table 3A Outcomes of fetuses with CHD

	Early period		Late period		p-value
Alive	74	50.3%	198	63.9%	0.02
Deaths	36	24.5%	54	17.4%	
-1 mo	31	21.1%	44	14.2%	
1-12 mo	5	3.4%	10	3.2%	
IUFD	15	10.2%	28	9.0%	
TOP	13	8.8%	11	3.5%	
Unknown	9	6.1%	19	6.1%	
Total	147		310		

FHS: fetal heart screening, IUFD: intrauterine fetal death, TOP: termination of pregnancy, mo: month-old

Table 3B Survival of neonates admitted

	Early period	Late period
Postnatal diagnosis	169/216 (78%)	131/149 (88%)
Prenatal diagnosis	33/49 (67%)	85/100 (85%)

できたのは1例のみであった。

(6)胎児 CHD の予後 (Table 3A)

胎児診断例の生存率は前期 50.3%，後期 63.9%と後期で有意に増加 ($p=0.02$) した。また1カ月未満での死亡は前期 21.1%，後期 14.2%であった。妊娠中絶は前期 8.8%，後期 3.5%であった。

(7)入院症例での胎児診断の有無による予後の違い (Table 3B)

スクリーニング開始後(後期)に注目してみると新生児入院症例のうち胎児診断されていないものの生存率は 88%，されているものは 85%と差はなかった。そのうち胎児診断がなく、1カ月未満での死亡は 10 例、ショックからの死亡は 1 例であり、胎児診断されており、1カ月未満での死亡は 6 例であった。その内訳としてはいずれも単心室、総肺静脈還流異常合併、左心低形成症候群、重症 Ebstein 病、低出生体重児などであった。循環器病棟入院症例のため重症の染色体異常、他臓器疾患合併症例はわずかであった。

考 察

1. FHS の普及の効果

今回の FHS の普及は新生児期に重篤になる疾患を胎児期にスクリーニングし、その予後を改善する目的で行った。その結果、当科への胎児紹介数、そのうちの CHD の割合、新生児入院の胎児診断占有率が有意に増加し、胎児の紹介理由が前期には他臓器の異常や

IUGR であったものが後期には CHD 疑いが主となった。また胎児診断例において染色体異常や他臓器疾患を合併しないものの割合が増加する傾向にあった。

つまり、それまでは CHD 以外の他臓器疾患などをもつものを中心とした偏った集団を対象にしていたものが、スクリーニングにより広く偏りのない集団を対象にできるようになったと考えられる。

胎児心エコー検査の検出感度の報告はいくつかあり、診断に使用する断面像により感度が異なる。四腔断面像のみでは 4.5~35%¹⁻³⁾であり、四腔断面像に流出路断面像を加えると 14.3~75%⁴⁻⁶⁾、四腔断面像に三大血管像や三大血管気管像を加えると 88.5%になると報告されている⁷⁾。今回普及したスクリーニングは四腔断面像、流出路断面像、三大血管像を描出する方法で行った。当院周辺での CHD 罹患はおおよそ当科の新生児入院に反映するため、検出感度は新生児入院における胎児診断占有率に近似される。FHS 開始後胎児診断例の占有率は年々増加し、2008 年には 60%を超えており、今回行った FHS は四腔断面像だけではなく、それ以外の断面像を評価した感度となっている。その感度は報告と比べても良好であり、今後さらなる改善が期待される。今回周辺の医療機関の協力のもと施行した FHS は今まで一般産科診療においてあまり注意されなかった胎児の心臓に光を当て、CHD の胎児診断を向上させるには極めて有用であったと考えられる。

2. 問題点

スクリーニングの精度が向上し、より大きな集団を抽出することにより、胎児診断例が増加することは間違いない。しかし胎児診断例がただ増加することが予後の改善に結びつくかという疑問である。心疾患の胎児診断がCHDの予後を改善しないという報告⁸⁾があったり、今回の研究においてもTable 3Bに示すように胎児診断の有無で予後に差はなかった。この原因として以下のことが考えられる。

CHDをもつ児の集団の中には新生児期に重症となり迅速な診断治療により救命可能な疾患、出生してから診断しても遅くない疾患、胎児期・周産期に今の医療レベルでは救命できない疾患が含まれる。このうち胎児診断の増加により予後が改善するものは新生児期に重症となり迅速な診断治療により救命可能な疾患[動脈管依存性疾患(特に体血圧が動脈管依存性のもの)、総肺静脈還流異常、完全大血管転位など]であり、それ以外のものは医療技術の進歩により予後が改善すると考えられる。今回胎児診断の増加にもかかわらず、胎児診断がされているものとされていないもので予後に差がなかったのは上記のような疾患をFHS前から出生後早期に診断治療できていた、あるいはFHS開始後も全く上記疾患を診断できていないという2つの可能性が考えられる。結果(7)の死亡例の比較では出生後診断例でのショックに伴う死亡はわずか1例であることからその原因は前者に起因するところが大きいと考えられる。特に大阪では新生児搬送システムが整備されていることが大きな要因と推測される。逆に言うと出生後早期に診断・治療が困難な地域では胎児診断が特に有用となる。

また後者についてもスクリーニングは発展途上であり、すべてのCHDを診断できているわけではない。どの程度新生児期に重症となる疾患を診断可能であるかというTable 2のように動脈管依存性疾患と完全大血管転位は胎児診断が可能となってきているが、総肺静脈還流異常は依然スクリーニングが困難である。今後CHDの予後の改善のためにはさらなる治療技術の進歩とともに、新生児期に重症となる疾患をとりこぼさなくスクリーニングすることが必要である。

一方、症例数の増加に伴い新生児期に治療を必要としないCHDから出生後直ちに集中治療を必要とするCHDまで重症度も幅広くなっており現場での対応に混乱を来している。CHDの診断数だけが増加しても病状に応じたトリアージができないと医療資源の枯渇を招く可能性がある。そのため高次機関としての役割を果たすために症例をトリアージすることが重要であ

り、これからはFHSの普及とともにCHDが適切に分娩、入院できるように一施設だけではなく地域の連携が必要である。

3. 今後の課題

胎児診断が向上しても診断が困難な症例が存在する。今回の検討では四腔断面像、最近では流出路断面像で診断できる疾患が増加した。特に以前は診断が困難であった新生児期に重篤となる大動脈縮窄複合や完全大血管転位が診断できるようになってきた。しかし総肺静脈還流異常はスクリーニングレベルでの診断は依然困難である。また総肺静脈還流異常の胎児診断についての報告^{9, 10)}は数えるほどである。これは通常の胎児エコー検査の一部としてFHSを行うことから心臓にかかる時間が限られていること、肺静脈が左心房に還流するところを詳細に確認する能力が必要なことが挙げられる。カラードプラを用いることで診断が容易になるが、スクリーニングレベルではルーチンにカラードプラを使用して診断することは現在の段階では困難であるように思える。そのため総肺静脈還流異常のスクリーニングについては今後のスクリーニングレベルでのカラードプラの普及とともに、小児循環器医がFHSに参加する新たなスクリーニング方法を考えていく必要がある。

FHSの普及に伴い、胎児期から落ち着いて病状の説明ができ、胎児の両親としては理解できる機会が増加する。しかし一方で治療が困難である胎児も多く診断されるようになり、それをどう対処していくかも大きな課題となってくる。妊娠中～後期で診断され、治療が困難であると告げられた両親、特に母親の気持ちは計りしれない。そのためには医師からの十分な説明や、カウンセリングを実施することが必要であり、特に22週未満で診断される場合には慎重でなければならない。また次の児についての遺伝カウンセリングも必要である。今後、私たちはスクリーニングの向上と胎児診断を受けた母親の心のケアを両輪に発展していかなければならない。

結 語

FHSによりCHDの胎児診断数は増加した。しかしCHDをもつ児の予後の改善は証明できなかった。また総肺静脈還流異常などスクリーニングレベルでは診断が困難な疾患が存在する。さらなる診断、予後の向上、また胎児診断された親の心理的ケアをどうするか今後の課題である。

本論文の要旨は、第44回日本小児循環器学会総会・学術集会(2008年7月、福島県)のシンポジウムにおいて講演した。

【参考文献】

- 1) Fernandez CO, Ramaciotti C, Martin LB, et al: The four-chamber view and its sensitivity in detecting congenital heart defects. *Cardiology* 1998; **90**: 202–206
- 2) Buskens E, Grobbee DE, Frohn-Mulder IM, et al: Efficacy of routine fetal ultrasound screening for congenital heart disease in normal pregnancy. *Circulation* 1996; **94**: 67–72
- 3) Todros T, Faggiano F, Chiappa E, et al: Accuracy of routine ultrasonography in screening heart disease prenatally. Gruppo Piemontese for Prenatal Screening of Congenital Heart Disease. *Prenat Diagn* 1997; **17**: 901–906
- 4) Ott WJ: The accuracy of antenatal fetal echocardiography screening in high- and low-risk patients. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 1741–1747; discussed 1747–1749
- 5) Oggè G, Gaglioti P, Maccanti S, et al: Prenatal screening for congenital heart disease with four-chamber and outflow-tract views: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; **28**: 779–784
- 6) Carvalho JS, Mavrides E, Shinebourne EA, et al: Improving the effectiveness of routine prenatal screening for major congenital heart defects. *Heart* 2002; **88**: 387–391
- 7) Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N, et al: Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. *J Perinat Med* 2006; **34**: 309–312
- 8) Hsiao SM, Wu MH, Jou HJ, et al: Outcome for fetuses with prenatally detected congenital heart disease and cardiac arrhythmias in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2007; **106**: 423–431
- 9) Yeager SB, Parness IA, Spevak PJ, et al: Prenatal echocardiographic diagnosis of pulmonary and systemic venous anomalies. *Am Heart J* 1994; **128**: 397–405
- 10) Chen YY, Hsu CY: Prenatal diagnosis and antenatal history of total anomalous pulmonary venous return. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2006; **45**: 283–285