

令和 2 年 7 月 13 日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10114

研究課題名(和文) 新生児ループスによる心筋障害の胎内診断法確立と胎児治療法開発のための研究

研究課題名(英文) To find the effective method for early detection of cardiac dysfunction in fetuses with neonatal lupus.

研究代表者

前野 泰樹 (MAENO, YASUKI)

久留米大学・医学部・准教授

研究者番号：90248401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：抗SS-A抗体陽性母体による新生児ループスにおいて、胎盤移行した自己抗体による胎児心筋への影響の有無を明らかにするため、胎児心エコー検査にて経時的な心機能を調査した。2017年度に2016年までの複合的な心機能の指標であるTei indexを集計したところ異常値を持つ胎児が散見されたため、一般的な計測法の誤差をなくし、さらに詳細な当容収縮期(ICT)や当容拡張期(IRT)を解析するために、2017年度からDual Doppler法により同一心拍で評価した。その結果、それ以降はICTとIRTの延長によるTei indexの異常を認められたのは1例のみであり、通常は胎児の心機能は保たれていた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗SS-A抗体陽性母体において、胎盤移行した自己抗体による胎児心への影響として、完全房室ブロックに関しては早期発見法や胎児治療法について研究がなされているが、これまで、胎児の心筋への影響について詳細な研究が無かった。今回、胎児心機能が低下を認める症例が少ないこと、および、Tei index、特にICTやIRTの計測により心機能低下症例を確認できることが分かった。今回の結果をもとに、今後、心機能異常症例について胎児治療の適応を評価するようになることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Sequential fetal cardiac function was evaluated in fetuses with neonatal lupus due to maternal anti-SS-A antibody, in order to elucidate fetal myocardial damage from the antibody transferred via placenta. Since abnormal Tei index was frequently observed during first 2 years of this study, we started to measure ICT and IRT using Dual gate Doppler method to measure the Tei index instantaneously from 2018. After that, we found only one fetus with decreased Tei index due to prolonged ICT and IRT. Hence, cardiac function seemed to be preserved in most of the fetuses with maternal anti-SS-A antibody.

研究分野：胎児心臓病

キーワード：母体抗SS-A抗体 新生児ループス 胎児心機能 胎児心筋炎 胎児治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

抗 SS-A 抗体は、全妊婦の 2% が保有していると言われている。この抗体が胎盤を介して母体から胎児に移行し、新生児に新生児ループス、と言われる種々の症状、障害を引き起こす。多くの症状は一過性であるが、胎児期より発症する心臓への合併症は不可逆性であり重篤となる症例もある。

新生児ループスによる心臓への合併症では、房室結節の障害による房室ブロックの他「心筋」への障害により心筋炎や心内膜線維弾性症などもきたす。そして、この心筋障害の方が、胎児期や出生後の新生児期、乳児期の生命予後に強く関わるとの報告も増えて来た。しかしこの心筋障害に対する診断、治療法は確立していない。また、これらの胎児期から進行する心合併症に対しては、新生児期にはすでに不可逆的な変化が進行しているため、胎児期からの管理が必要となる。

### 2. 研究の目的

母体の抗 SS-A 抗体に起因する新生児ループスによる心臓への合併症について、中でもより重要とも考えられる心筋障害について、早期発見の方法を検索する。また、それを元に、有効な胎児治療の方法を開発することが目的である。

### 3. 研究の方法

#### (1) 胎児心機能の評価

母体の抗 SS-A 抗体の胎児、および正常胎児において、胎児心エコー法を用いて心機能の計測を経時的に行う

#### 1. 母体の抗 SS-A 抗体の胎児：

計測項目：

心横径、心胸郭面積比、房室伝導時間( SVC-Ao 法、左室流出路法 )、Tei index、TAPSE、MAPSE、組織ドプラによる s' e' a'。

計測時期

在胎週数 18 週から 26 週まで、1 週毎。32 週まで 2 週毎。以降は 4 週毎

#### 2. 正常胎児；

一次スクリーニングにて異常を疑われ、紹介された症例のうち、正常心臓と判断された症例について、各種心機能を測定。

正常胎児において、各週数に置ける正常心機能値を作成。

母体の抗 SS-A 抗体の胎児において、異常値を示す症例の頻度、心機能指標を抽出する。

異常値を示した症例について、胎児期、新生児期の経過の確認を行う。

### 4. 研究成果

パイロット研究 (後方視的データ解析)

2016 年の時点で、パイロット研究として 2012 年まで戻り、後方視的に経時的な胎児心機能の集計を行った。

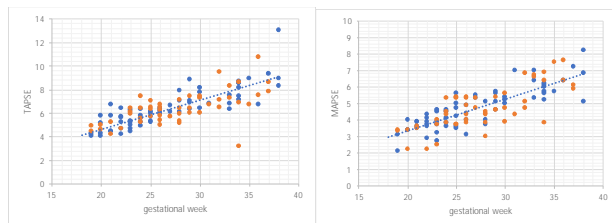
症例数 24 例。(内、経時的評価症例 18 例)

結果：12/24 例 (50%) に、Tei index 高値を認めた。

中でも、2 例は、Tei index 0.7 以上、と極めて高値であった。

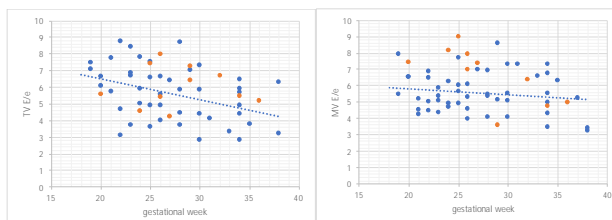
収縮能：TAPSE、MAPSE

Tei index 正常症例と異常症例では、差は認めなかった。



拡張能：E/e'

Tei index 正常症例と異常症例では、差は認めなかった。



2017 年より、Tei index のより詳細な検討が必要と判断し、Dual Doppler 法による、同一心拍

による Tei index の計測と、ICT と IRT の計測による、より詳細な Tei index 異常の解析を行った。

症例数：22 例（内、在胎 24 週以前からの経時的評価症例 15 例）

結果：

- ・ 22 例中 21 例では、Tei index に異常は認めなかった。  
このことから、パイロット研究での Tei index の異常値は、同一心拍ではないことによる、検査手法の limitation からの誤差であったと判断された。ただし、正常胎児では、同一心拍でないこれまでの手法でも、これほどの異常値は認められず、その差の原因については、解明できなかった。
- ・ 1 例で、Tei index の異常を認めた。  
在胎 23 週から dual-gate Doppler 法にて計測した右心室 Tei index が胎児期の正常基準である 0.55 を上回り出生時まで継続した。左心室では在胎 32 と 33 週で一過性の上昇を認めたが、以後正常域に改善した。  
Tei index 上昇時には、ICT と IRT の双方が延長しており、収縮能と拡張能、双方の障害が示唆された。

#### 結論

限られた症例での評価であるが、抗 SSA 抗体による心筋障害では収縮能拡張能双方の障害が示唆された。また、これらの評価に dual-gate Doppler 法による計測が有用であった。

胎児治療の適応を検討する際に、心筋障害を確認するには、dual-gate Doppler などの、より詳細な心機能評価方法の確立が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ueda Keiko, Maeno Yasuki, Miyoshi Takekazu, Inamura Noboru, Kawataki Motoyoshi, Taketazu Mio, Nii Masaki, Hagiwara Akiko, Horigome Hitoshi, Shozu Makio, Shimizu Wataru, Yasukochi Satoshi, Yoda Hitoshi, Shiraishi Isao, Sakaguchi Heima, Katsuragi Shinji, Sago Haruhiko, Ikeda Tomoaki	4. 巻 31
2. 論文標題 The impact of intrauterine treatment on fetal tachycardia: a nationwide survey in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	6. 最初と最後の頁 2605 ~ 2610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14767058.2017.1350159	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takekazu Miyoshi, Yasuki Maeno, Haruhiko Sago, Noboru Inamura, Satoshi Yasukochi, Motoyoshi Kawataki, Hitoshi Horigome, Hitoshi Yoda, Mio Taketazu, Makio Shozu, Masaki Nii, Akiko Hagiwara, Hitoshi Kato, Wataru Shimizu, Isao Shiraishi, Heima Sakaguchi, Keiko Ueda, Shinji Katsuragi, Tomoaki Ikeda, H Yamamoto, T Hamasaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Antenatal antiarrhythmic treatment for fetal tachyarrhythmias: a study protocol for a prospective multicentre trial	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e016597 ~ e016597
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2017-016597	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鈴木孝典, 林 泰佑, 小野 博, 前野泰樹, 堀米仁志, 村島温子	4. 巻 32
2. 論文標題 母体抗SS-A抗体陽性の胎児における子宮内胎児死亡の危険因子	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 日本小児循環器学会雑誌	6. 最初と最後の頁 19-25
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.9794/jspccs.32.19	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計25件（うち招待講演 15件/うち国際学会 8件）

1. 発表者名 前野泰樹	
2. 発表標題 カウンセリング -家族への配慮-	
3. 学会等名 第1回九州山口胎児心臓病研究会（招待講演）	
4. 発表年 2018年	

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 新生児のEKGモニタリング
3. 学会等名 第3回韓日NICUケアフォーラム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 教育セミナー、胎児の心不全：不整脈の重症度をどう評価する？
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 自宅での胎児超音波ドプラ心音計を使用した抗SSA抗体陽性母体妊娠管理
3. 学会等名 第54回日本小児循環器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 自宅での胎児超音波ドプラ心音計を使用した抗SSA抗体陽性母体妊娠管理
3. 学会等名 第54回日本周産期新生児医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 Fetal cardiology. General approach to diagnosis and treatment of fetal arrhythmias.
3. 学会等名 The 7th Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 Fetal cardiology. Fetal cardiomyopathies; diagnosis and treatment.
3. 学会等名 The 7th Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 Fetal cardiology. Current topics for treatment of fetal arrhythmia.
3. 学会等名 The 7th Congress of Asia Pacific Pediatric Cardiac Society (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 新生児科医のための心エコー検査。必須技術および胎児異常所見の出生後評価ポイント
3. 学会等名 第63回新生児成育医学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 抗SSA抗体による胎児完全房室ブロックの診断と管理
3. 学会等名 日本胎児心臓病学会、第3回レベルII胎児心エコー講習会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 抗SSA抗体による胎児房室ブロックの胎児治療に向けた新しい早期発見方法の提案
3. 学会等名 第16回日本胎児治療学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 教育セミナー：両大血管右室起始症の周産期管理
3. 学会等名 第25回日本胎児心臓病学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 スクリーニングにおけるカラードブラの使い方.
3. 学会等名 第6回あおもり胎児心臓病研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 ここがポイント：胎児心エコーの基本とコツ。そしてスクリーニング。
3. 学会等名 福井胎児心エコー研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 周産期からの健やかな発達 最近の進歩
3. 学会等名 第11回柳川療育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 胎児徐脈性不整脈の鑑別診断と治療
3. 学会等名 第19回日本イアソナルド超音波研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 見逃せない胎児心疾患のエコー診断：スクリーニング法のポイント
3. 学会等名 北九州産婦人科医会臨時研修会（招待講演）
4. 発表年 2017年



1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 High incidence of abnormal Tei index in the fetuses with maternal anti-SS-A antibody.
3. 学会等名 7th world Congress of Pediatrics Cardiology and Cardiac Surgery. (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 High incidence of abnormal Tei index in the fetuses with maternal anti-SS-A antibody.
3. 学会等名 27th World Congress of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 Cardiac function of the fetuses with positive maternal anti SS-A antibody.
3. 学会等名 3th Japan-China-Korea Pediatric Heart Forum with Asian Pacific Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 新生児外来が6歳以上でも長期フォローアップを担当している児の実態
3. 学会等名 第62回日本新生児成育医学会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Maeno Y, Hirose A, Horinouchi T, Kozuma Y, Ushijima K, Yamashita Y
2. 発表標題 Perinatal course of the fetuses diagnosed to isolated persistent left superior vena cava.
3. 学会等名 26th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 前野泰樹, 廣瀬彰子, 鍵山慶之, 吉本裕良, 岸本慎太郎, 山下裕史朗, 須田憲治
2. 発表標題 胎児診断された左上大静脈遺残 (LSVC) 症例の周産期経過
3. 学会等名 第52回日本小児循環器学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 前野泰樹, 廣瀬彰子, 進藤亮太, 七種 護, 木下正啓, 原田英明, 堀之内崇士, 上妻友隆, 堀 大蔵, 岩田欧介
2. 発表標題 出生前に発見された左上大静脈遺残 (LSVC) を有する胎児症例の周産期予後
3. 学会等名 第52回日本周産期・新生児医学会学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 前野泰樹
2. 発表標題 胎児診断のピットフォールから学んだこと・胎児不整脈診断のピットフォール
3. 学会等名 第52回日本小児循環器学会 (招待講演)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計8件

1. 著者名 前野泰樹	4. 発行年 2018年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 胎児3D・4D心臓超音波検査。特集：小児科医のための新しい画像診断の知識。小児科	

1. 著者名 前野泰樹	4. 発行年 2018年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 胎児・新生児の不整脈。新生児学テキスト。日本新生児成育医学会編。	

1. 著者名 前野泰樹	4. 発行年 2017年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 8
3. 書名 胎児診断各論 頻脈性不整脈・胎児心エコーのすべて。川瀧元良編集	

1. 著者名 前野泰樹	4. 発行年 2017年
2. 出版社 臨床婦人科産科	5. 総ページ数 4
3. 書名 この画像をどう読むか？ 心臓の大血管流出路の異常を診断するポイントは？	

1. 著者名 前野泰樹	4. 発行年 2017年
2. 出版社 臨床婦人科産科	5. 総ページ数 2
3. 書名 新しい超音波検査技術, bi-planeについて	

1. 著者名 前野泰樹	4. 発行年 2016年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 13
3. 書名 ガイドラインに基づく 胎児心エコーテキスト スクリーニング編	

1. 著者名 前野泰樹	4. 発行年 2016年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 10
3. 書名 図解とQ&Aここまで分かるステップアップ新生児循環管理。	

1. 著者名 前野泰樹	4. 発行年 2016年
2. 出版社 メディカ出版	5. 総ページ数 5
3. 書名 NEONATAL CARE	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----