

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目： 基盤研究 (C)  
 研究期間： 2005～2008  
 課題番号： 17591152  
 研究課題名 (和文) 抗 SSA 抗体による胎児房室結節伝導障害の出生前早期診断法・治療法開発に関する研究  
 研究課題名 (英文) Development of protocol for early detection and treatment in insult on fetal atrioventricular node due to anti-SSA antibody.  
 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

## 研究成果の概要：

母体抗 SSA 抗体陽性の胎児において房室伝導速度を胎児心エコーにて在胎 18 週より経時的に計測し、房室伝導障害の早期診断法の確立を試みるため、まず種々の手法で在胎週数による正常変化を作成し報告できた。実際に本方法による早期診断例、胎内治療の早期介入についての効果の評価は、新規の房室ブロック発症は無く、結果を得る事ができなかったが、並行して行った胎内治療の効果と安全性の評価については、実際に胎児房室ブロック発症症例への経母体ステロイド投与の結果を集計し報告。また問題点について指摘し、報告することができた。

## 交付額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|---------|-----------|---------|-----------|
| 2005 年度 | 1,170,000 | 0       | 1,170,000 |
| 2006 年度 | 800,000   | 0       | 800,000   |
| 2007 年度 | 800,000   | 240,000 | 1,040,000 |
| 2008 年度 | 800,000   | 240,000 | 1,040,000 |
| 年度      |           |         |           |
| 総計      | 3,570,000 | 480,000 | 4,050,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：胎児・新生児医学

キーワード：抗 SSA 抗体、房室ブロック、胎児診断

## 1. 研究開始当初の背景

母体の抗 SSA 抗体により胎児に房室ブロックを来す事が知られている。これに対し、胎内で早期発見することで、胎内治療を行い有効である可能性が指摘されている。そこで、(1)胎内でどのように早期発見を行うのか、(2)早期発見により、どのように胎内治療を行い、その効果はどうか、(3)胎内治療による問題点はどうか。についての疑問点について明らかにする必要があると考えた。

## 2. 研究の目的

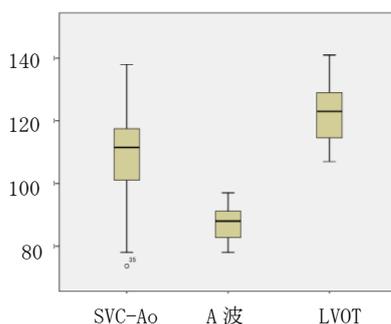
母体が抗 SSA 抗体陽性の時、胎児房室ブロックを早期発見する為に、(1)正常胎児において、房室伝導時間の在胎週数による変化を明らかにし、(2)母体の抗 SSA 抗体が陽性の時に胎児の房室伝導時間の変化をみて、房室ブロックの早期発見を行う。さらに、(3)胎児の房室ブロックの早期徴候が有る症例、あるいは発症症例について、胎内治療の効果と安全性を評価する事を目的とした。

### 3. 研究の方法

(1)胎児心エコーのドプラ法により、胎児の房室伝導時間を経時的に計測。①まず臨床的に有用な房室伝導時間の計測法について検討。上大静脈と上行大動脈の同時血流波形や、他の肺静脈肺動脈の同時血流波形、および無名静脈、大動脈弓での計測法について検討した。さらに左室流入波形と流出波形の同時記録、あるいは左室流入波形のA波の継続時間の計測についても検討した。②それぞれの計測法で、正常胎児に対し計測を行い、正常胎児の経時変化を明らかにする。(2)母体が抗SSA抗体陽性の胎児に置いて、上記房室伝導時間を経時的に計測し、房室ブロックの早期発見を試みる。(3)胎児房室ブロック発症の症例に対し、効果と問題点を前方視的に集積する。

### 4. 研究成果

(1)正常胎児の房室伝導時間の計測について、①上大静脈と上行大動脈の同時血流波形では、在胎週数に影響なくほぼ一定の値を取り、他の肺静脈肺動脈の同時血流波形、および無名静脈、大動脈弓での計測法は、手技的に容易なことも多く、代用可能であった。スクリーニングに必要な在胎21週から25週の正常胎児での上大静脈と上行大動脈の同時血流波形では、房室伝導時間が $115.3 \pm 12.9$ msecであり、房室伝導時間延長のカットオフとして+2SDである140msecと定めた。②一方、左室流入波形と流出波形の同時記録、あるいは左室流入波形のA波の継続時間の計測では、それぞれ、上大静脈と上行大動脈の同時血流波形の計測時間と相関を認め(それぞれ $p=0.018$ ,  $p=0.008$ )代用して使用は可能と考えられたが、特にA波の継続時間では、測定が容易であり、バラツキも少ない為、今後臨床的に有用であると判断された。



(2)抗SSA抗体陽性母体を前方視的に房室伝導時間の計測を行ったが、このなかからの発症は無かった。(3)胎児房室ブロック発症後に紹介され治療を行った児では、ステロイドの使用によると考えられる出生後の副腎機能不全を来した症例があり、報告した。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

1. 前野泰樹、神戸太郎、廣瀬彰子、藤野浩、堀大蔵、他7名。産科外来での胎児心エコー外来開設と先天性心疾患の胎児診断状況。小児循環器学会雑誌、査読有り 2007; 23: 14-18
2. 前野泰樹、廣瀬彰子、神田洋、藤野浩、他5名。乳幼児の心臓とSIDS。日本SIDS学会雑誌、査読無し 2007; 7: 23-26
3. 前野泰樹、神戸太郎、廣瀬彰子、姫野和家子、藤野浩、松石豊次郎。胎児の心疾患。超音波医学。査読なし 2006; 33: 493-501
4. 前野泰樹、神戸太郎、廣瀬彰子、姫野和家子、藤野浩、松石豊次郎。胎児の心疾患。Jpn J Med Ultrasonics 査読無し 2006; 33: 493-501
5. Maeno Y, Himeno W, Saito A, Hiraishi S, Hirose O, Ikuma M, Inamura N, Kawataki M, Misukami A, Ota M, Shiraiishi H, Satomi G, Kato H. Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population: a multicenter experience. Heart 査読あり 2005; 91: 1075-1079

[学会発表] (計 30 件)

1. 前野泰樹：胎児心エコーガイドライン：胎児不整脈の診断と治療。教育セミナー第14回日本胎児心臓病研究会学術集会 2008.2.9-10 (東京)
2. Maeno Y, Hirose A, Himeno W, Suda K, Iemura M, Ishii H, Kudo Y, Naoki F, Toshiharu K, Toyojiro M: Pulmonary Venous Anatomy and Obstruction in the Fetuses with Right Atrial Isomerism. The 2<sup>nd</sup> Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2008.5.27-30 (Jeju, Korea)
3. 前野泰樹。教育講演。胎児と新生児の不整脈。第6回周産期循環管理研究会。2008.9.27-28 (久留米)
4. 前野泰樹。ホットトピックス。胎児診断胎児治療の日本の現状世界の動向。不整脈の診断と胎児治療。第6回日本胎児治療学会 2008.10.10-11 (横浜)
5. 前野泰樹。特別講演。頻脈性不整脈の胎児診断と治療。第30回神奈川胎児勉強会 2008.10.12 (横浜)
6. 前野泰樹。ランチョンセミナー。胎児心疾患：胎内での病態の進行 (progression)。第30回神奈川胎児勉強会 2008.10.12 (横浜)
7. 廣瀬彰子、岡田純一郎、石井治佳、工藤嘉公、神田洋、家村素史、岩田欧介、前

- 野泰樹, 須田憲治, 河田高伸, 蔵本昭孝, 堀大蔵, 嘉村敏治, 松石豊治郎: 母体抗 SSA 抗体による完全房室ブロックに対するステロイド胎内治療後に新生児腎不全を認めた 1 例. 第 14 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2008.2.9-10 (東京)
8. 前野泰樹, 廣瀬彰子, 岡田純一郎, 神田洋, 岩田欧介, 藤野浩, 松石豊次郎: 筑後地区における胎児心疾患の診断: 9 年間の動向. 第 52 回九州新生児研究会 2008.5.10 (熊本)
  9. 前野泰樹, 西野裕, 岸本慎太郎, 廣瀬彰子, 家村素史, 須田憲治, 松石豊次郎. 胎児期に発症した頻脈性不整脈の出生後経過, 中期的予後. 第 13 回日本小児心電学研究会 2008.11.15 (つくば)
  10. 廣瀬彰子, 岡田純一郎, 神田洋, 岩田欧介, 前野泰樹, 松石豊次郎. 経胎盤的デキサメサゾン投与によって, 出生後副腎不全を認めた先天性房室ブロックの 1 例. 第 6 回日本胎児治療学会 2008.10.10-11 (横浜)
  11. Maeno Y. Prenatal progression of the heart disease. 10th Annual meeting of the Korean society of ultrasound in obstetrics and gynecology 2007.10.20 (Korea Jeju)
  12. Maeno Y. Prenatal management of fetal arrhythmia. 10th Annual meeting of the Korean society of ultrasound in obstetrics and gynecology 2007.10.20 (Korea Jeju)
  13. 前野泰樹. 胎児頻拍の診断と管理 第 13 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2007.2.10-11 (久留米)
  14. 前野泰樹. 「乳幼児突然死症候群の発生原因と予防-類縁疾患, 事故死や虐待との鑑別も含めて-」 乳幼児の心臓と SIDS. 第 13 回日本 SIDS 学会学術集会 2007.3.17 (福岡)
  15. 前野泰樹, 廣瀬彰子, 姫野和家子, 須田憲治, 松石豊次郎. 正常例の E/A 比: 胎児領域. (縦長心エコー図学 I : LV torsion, E/A, Tei index) 第 18 回日本心エコー図学会 2007.4.12 (軽井沢)
  16. 前野泰樹. 小児科・産婦人科 妊娠中期の胎児異常のスクリーニング 循環器分野のスクリーニング. 第 80 回日本超音波医学会学術集会. 2007.5.18-20 (鹿児島)
  17. 前野泰樹, 岡田純一郎, 神戸太郎, 廣瀬彰子, 神田洋, 藤野浩, 松石豊次郎. 妊娠後期に診断された胎児頻拍の周産期管理法の検討: 胎内治療の適応. 第 110 回日本小児科学会学術集会 2007.4.20-22 (京都)
  18. Maeno Y. Fetal Cardiology Revisited 2. Pre- and perinatal management of fetal arrhythmia. The first Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2006.11.1-4 (Bangkok)
  19. Maeno Y. Fetal Cardiology Revisited 1. Progression of CHD during fetal life. The first Asia-Pacific Congress of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. 2006.11.1-4 (Bangkok)
  20. 前野泰樹. 胎児心エコーセミナー: 胎児不整脈の記録方法と診断. 第 12 回日本胎児心臓病研究会 2006.2.17-19 (軽井沢)
  21. Maeno Y. Fetal Symposia. Fetal Diagnosis of TGA. The 4th World Congress of Pediatric Cardiology. 2005.9.18-22 (Buenos Aires, Argentina)
  22. 前野泰樹. 教育セミナー4. 小児循環器医のための胎児心エコー入門. 第 11 回日本胎児心臓病研究会 2005.2.11-12 (東京)
  23. 前野泰樹. 特別講演. ようこそ未知の世界へ, 生まれる前の心臓病. 第 8 回ひむか小児クリニカルカンファレンス 2005.4.7 (宮崎)
  24. 前野泰樹. シンポジウム, 先天性心疾患: 21 世紀の周産期医療. 胎児心エコー外来と先天性心疾患の胎児診断状況. 第 41 回小児循環器学会 2005.7.6-8 (東京)
  25. 前野泰樹, 廣瀬彰子, 姫野和家子, 江上公康, 菅原洋子, 家村素史, 須田憲治, 松石豊次郎. 会長要望演題, 新生児重症心疾患治療の倫理的問題点. 出生前診断された重症心奇形の治療方針決定に伴う倫理的問題点. 第 41 回小児循環器学会 2005.7.6-8 (東京)
  26. 前野泰樹. 特別講演. 先天性心疾患の胎児診断. 今何が求められているのか. 第 169 回広島県南部地区産婦人科医会 2005.10.28 (呉)
  27. 前野泰樹, 神戸太郎, 江上公康, 廣瀬彰子, 菅原洋子, 家村素史, 姫野和家子, 藤野浩, 須田憲治, 松石豊次郎. 上大静脈, 上行大動脈同時血流波形による胎児不整脈診断法の有用性. 第 108 回日本小児科学会学術集会 2005.4.22-24 (東京)
  28. 廣瀬彰子, 神戸太郎, 江上公康, 菅原洋子, 家村素史, 藤野浩, 前野泰樹, 須田憲治, 松石豊次郎. 母体抗 SSA 抗体による胎児房室ブロックの発症, 経過および胎児治療の検討. 第 108 回日本小児科学会学術集会 2005.4.22-24 (東京)
  29. 前野泰樹, 廣瀬彰子, 姫野和家子, 神戸太郎, 藤野浩, 林龍之介, 堀大蔵, 嘉村敏治, 松石豊次郎. 先天性心疾患の胎児診断に対する胎児心エコー外来の有用性と問題点. 第 41 回日本周産期・新生児学会 2005.7.10-12 (福岡)

30. 前野泰樹、廣瀬彰子、堀大蔵、嘉村敏治、姫野和家子、須田憲治、松石豊次郎。重症心奇形の出生前診断に伴う家族および医療者における倫理的問題点。第12回出生前診断研究会 2005.11.5(宮崎)
31. 廣瀬彰子、神戸太郎、姫野和家子、藤野浩、前野泰樹、須田憲治、林龍之介、堀大蔵、松石豊次郎、嘉村敏治。母体抗 SSA 抗体による胎児房室ブロックの発症、経過および胎児治療の検討。第3回日本胎児治療学会 2005.11.11-12(東京)

[図書] (計 13 件)

1. 前野泰樹。目で見る最新の超音波診断。不整脈。小児科診療。2008;71(sup): 139-150
2. 工藤嘉公、前野泰樹。NICU でみる不整脈診断とその対応。Neonatal Care。2008;21:
3. 前野泰樹。EBM に基づく胎児心臓病の診断治療：胎内治療の可能性は？EBM 小児疾患の治療。2007-2008:62-66
4. 前野泰樹、神田洋、藤野浩。先天性不整脈(先天性心房粗動、先天性上室性頻拍、先天性心室頻拍、先天性完全房室ブロック)。日本臨床 循環器症候群(第2版)。2007; 408-412
5. 前野泰樹、廣瀬彰子、神戸太郎。胎児不整脈。日本臨床 循環器症候群(第2版)。2007; 419-424
6. 前野泰樹、廣瀬彰子。胎児・新生児異常の治療とその予後：胎児不整脈。産婦人科の実際。2007;56:875-881
7. 前野泰樹。循環器疾患の基礎知識と管理：先天性心疾患の診断と治療。Neonatal Care。2007;20:18-30
8. 前野泰樹。胎児治療最前線、胎児不整脈の管理。産科と婦人科。診断と治療社。2006;73:482-490
9. 前野泰樹。胎児不整脈の診断と治療。小児科診療。診断と治療社 2005;68:153-160
10. 前野泰樹。小児の不整脈。今日の治療指針、2005。医学書院 2005:937
11. 廣瀬彰子、前野泰樹。胎児の検査値の読み方。小児看護、2005;28:428-433
12. 前野泰樹。胎内治療の適応と実際：不整脈、心不全。臨床婦人科産科。医学書院 2005;59:1220-1226
13. 姫野和家子、前野泰樹。胎児新生児不整脈の診断と治療。周産期医療。2005;35:1043-1048

## 6. 研究組織

### (1) 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

### (2) 研究分担者

藤野 浩 (FUJINO HIROSI)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号：80277194

廣瀬 彰子 (HIROSE AKIKO)  
久留米大学・医学部・助教  
研究者番号：60330825

堀 大蔵 (HORI DAIZO)  
久留米大学・医学部・准教授  
研究者番号：80157049

丸岡 浩 (MARUOKA HIROSI)  
久留米大学・医学部・講師  
研究者番号：50229605

中村 康寛 (NAKAMURA YASUHIRO)  
久留米大学・医学部・講師  
研究者番号：10231606