

平成 22 年 5 月 19 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790769
 研究課題名（和文）
 ドプラ心弁信号と大動脈波微小変位計測法を用いた非侵襲的ヒト胎児心循環評価法の開発
 研究課題名（英文）
 Evaluation of fetal cardiac function by using ICT and aortic distention waveforms
 研究代表者
 湯元 康夫 (YUMOTO YASUO)
 九州大学・大学病院・助教
 研究者番号：00452772

研究成果の概要（和文）：

胎児水腫例において、胎児治療前後での同指標の計測により治癒機序が明らかとなった。胸水という外圧により心ポンプ機能が阻害され心収縮能が低下していた心臓が、胸水除去により心収縮能が亢進することで胎児水腫の改善を得ていた。胎児が貧血を呈した際には、心収縮能が亢進することがわかった。重要臓器血流を維持するために心拍出量が増加するという病態生理学的変化の機序には、心収縮能の亢進が存在していると考えられた。

研究成果の概要（英文）：

Detecting the changes of ICT and aortic distention waveforms revealed the process of how hydrops fetalis will be disappeared before and after the fetal treatment. Myocardial contractility increased after amnio-thoracic shunting while preural effusion compressed the fetal heart movement from outside by its volume. Myocardial contractility increase when the fetus has anemia, because the pathophysiological system maintain to keep blood flow in the organs by increasing cardiac output.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児新生児医学

キーワード：胎児医学、循環器、超音波医学、生理学

1. 研究開始当初の背景

申請者の施設ではこれまで、胎児水腫、子宮内発育遅延症、Discordant twin および双胎間輸血症候群を胎児循環の病的逸脱により発症した胎児循環病と位置付け、本症胎児

における胎児心・末梢循環の逸脱過程に関する検討および実験的胎児治療を行ってきた。子宮内における胎児機能の評価法として胎児心拍数パターン、臍帯動脈と中大脳動脈

を中心とした血流計測、胎児尿産生率、胎児採血による生化学的な解析法を導入し、1) 胎児心循環不全例では脳血管抵抗の減少と胎盤血管抵抗が上昇すること、2) この背景には低酸素状態が存在し、胎盤・右心室腔の血流減少、脳・左心室腔の血流増加という血流再分配機構がヒト胎児においても発動されることを明らかにした (Fetal Diagn Ther 2001, Early Hum Dev 1989)。しかしながら、ヒト胎児循環不全が臓器レベルでの還流障害に留まるのか、あるいは心機能低下に起因する全身的な循環障害を招来しているのかを捉えるためには、さらに心筋収縮能を反映する非侵襲的かつ実時間的な指標が必要であると考えられる。

胎児心・末梢循環不全は成人のそれと異なり、卵円孔あるいは動脈管といった胎児特有のシャント流に加え、第三血行路としての胎盤循環の存在により、心収縮能の低下および全身血流の再分配という特有の病態を示す。なかでも、胎児心は生理的に、末梢血管の生理的拡張に起因して極端に低下した後負荷に対して Frank-Starling 曲線における極大値に近いポンプ能で作動しており、そのため胎児循環不全における心機能は、心エコーにおける明らかな収縮能低下に先立って、早期に心の収縮・拡張時相に微細な異常を発現してくることが分かっている。この現象は、すでに動物実験では 1970 年代に報告されていたが、ヒト胎児の心時相分析は高 S/N 比の心弁信号検出の限界あるいはアナログ信号処理の問題から、臨床応用の面で滞っていた。申請者らは、心弁信号の解析による等容性収縮期 (ICT)、駆出時間 (ET) および等容性拡張期 (IRT) のデジタル時相解析の開発を試みてきた。心・末梢循環不全では、血流波形あるいは心拍数パターンの変化が出現する以前に、ICT の延長、ET の短縮が生じることを動

物実験 (Early Hum Dev 2005) およびヒト胎児臨床研究 (Br J Obstet Gynaecol 2001) で明らかにした。この成績は、心ドブラ信号を用いた時間周波数解析は従来のドブラ血流計測に比較して、心不全例における心末梢循環の偏位を鋭敏にかつ早期に捕捉でき、さらにヒト胎児循環不全の病態を末梢循環不全と心ポンプ機能低下の両面から個別に論ずることが可能となると考えられる。

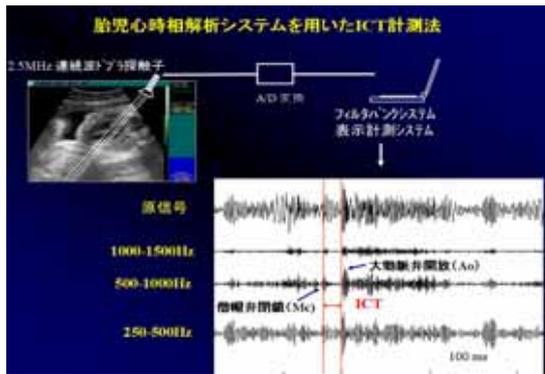
2. 研究の目的

本研究では、ドブラ心弁信号および大動脈波微小変位計測法を用いて、胎児心循環不全例の抽出およびモニタリング法を策定し、本症の病態形成過程を明らかにすることを目的とする。すなわち、胎児水腫、子宮内発育遅延症、Discordant twin および双胎間輸血症候群をヒト胎児循環器病と位置付け、子宮内での疾患発現時期を加味した循環器系機能検査法および評価法を疾患別に確立し、子宮内から子宮外に至る生理的な循環機能の発達過程および疾病胎児における心循環機能変調の機序を明らかにすること、ならびに個々の疾病胎児に対して選択的かつ計画的な周産期実験治療を前方視的に試み、児の intact survival の方法を確立することが本研究の主眼である。

3. 研究の方法

我々が開発したドブラ心弁信号解析法を用いて (1) 胎児治療例における治療効果判定：胎外治療が不可能な妊娠週数の胎児水腫を対象として、胸腔羊水腔シャントを施行する。治療前後の症候および循環機能の指標の経時的変化を連続記録することによって、循環変調の状態を記述するとともに治療効果の判定を行う。(2) 疾病胎児 (血液型不適合妊娠における貧血胎児、胎児水腫、子宮内発育遅延症等) における心循環動態の変化を検討

する。



4. 研究成果

(1). 肺分画症による胎児水腫に対し胸腔羊水腔シャント術前後での心機能評価を行った。症例は27歳、妊娠27週5日に経腹超音波断層法で胎児右胸水を指摘され、妊娠29週0日に当科紹介となった。初診時、胸水は両側に貯留し、腹水および皮下浮腫も認めた。胎児右胸腔内には45×41×44mm大の正常肺と同輝度の腫瘤が存在し、下行大動脈からの栄養血管を認め肺分画症に伴う胎児水腫と診断した。超音波ドプラ法で descending Aorta-peak systolic velocity (dAo-psv) 93cm/sec、Preload Index(PLI)0.38、心弁信号の解析による等容性収縮期 (ICT) は24.0msec. (正常値 29.0 +/- 2.49msec.) で心収縮能は軽度亢進していた。妊娠29週6日に胸腔-羊水腔シャント術を施行したが、術後2日目にはシャント不全となり、胸水の再貯留、腹水および皮下浮腫の増悪を認めた。dAo-psv 55cm/s、PLI 0.30、ICT 36.0msec.、ICTは急激に延長し心収縮能の低下が考えられた(図.1)。妊娠30週2日に再度シャント術を施行した。術後胸水、腹水および皮下浮腫は徐々に軽減し、dAo-psv 140cm/s PLI 0.41、ICT 19.8msec. と心収縮能の亢進を認めた。妊娠32週1日に破水後、陣痛発来し既往帝切の適応で帝王切開術を施行した。児は1958gの男児でApgarスコア2/4、臍帯動脈血pH7.363であった。出生時、浮腫・胸水・

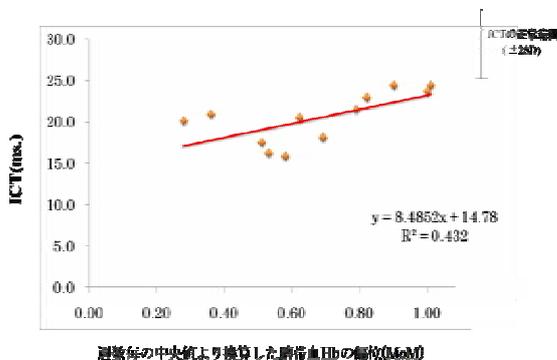
腹水は残存していたものの血圧は50/30mmHg程度で安定しており排尿を認め、心循環動態は安定していた。4生日には右胸腔内腫瘤摘出術を施行された。本症例では、胎児水腫増悪時にICTは延長、dAo-psvは低下していたが、胸腔-羊水腔シャント術後にICTは短縮しdAo-psvは上昇した。つまり、心収縮能の低下により心拍出量が減少していた胎児が、シャント術施行後に心収縮能の亢進による心拍出量の上昇へと変化したと考えられた。胎児水腫の軽減が同時に観察されたことから、胸水による心臓への機械的圧迫を解除せしめたことが心収縮能低下に起因した低拍出性心不全の改善につながったと考えられた。胎児水腫における胸腔羊水腔シャント術の効果は1990年代より報告されているが、治癒機転は明確になっていない。従来の超音波ドプラ法による血流計測のみならず、ドプラ心弁信号計測を行うことでシャントによる効果は外圧除去による心臓の収縮能が起因していることが推測された。従来超音波診断では治療効果出現までに数日から1週間程度のintervalを要していたが、ICTの測定は循環動態の変調を捉えるのみならず、早期の効果判定にも有用であると考えられた。

	1回目のシャント不全 (妊娠29週0日)	シャント不全全 (妊娠30週1日)	2回目のシャント不全 (妊娠30週2日)
ICT (28.5 ~ 31.5msec.)	24.0 (J)	36.0 (J)	19.8 (J)
dAo-psv (90 ~ 120cm/s)	93	55 (J)	140 (J)
PLI (<0.5)	0.38	0.30	0.41
胸水	++	++	±
腹水	+	++	+
皮下浮腫	+	++	+

(図.1)シャント前後での超音波計測値

(2). 胎児における貧血と心収縮能との関連を明らかにするため、血液型不適合妊娠において、超音波ドプラ法で中大脳動脈収縮期最高血流速度 (MCA-PSV)が1.5MoMより上昇し

胎児貧血と推察された(Mari et al. N Engle J Med 2000)7症例を対象とし、臍帯血中Hb濃度とICTとの関連を検討した。方法は、超音波ドプラ法でMCA-PSVが1.5MoMより上昇した際に、臍帯穿刺を施行し臍帯血中Hb濃度を測定し、臍帯血中Hb濃度を各週数毎の正常胎児Hb濃度の中央値を基にMoMに換算後、ドプラ心時相解析システムを用い胎児心弁信号かICTを算出したし、7症例から得られた12計測値を用いて、臍帯血中Hb濃度のMoMとICTとの関連を検討した。12計測値の検討において臍帯血中Hb濃度のMoMとICTの間には有意な正の相関を認めた(図,2)。胎児が貧血を呈した際、心拍数は変化しないものの末梢血管抵抗の低下と心拍出量の増加により臓器への酸素供給は維持される(Hecker K, et al. Obstet Gynecol 1995)。さらに、貧血の悪化に伴って心拍出量はより増加することが報告されている(Copel JA, et al. Am J Obstet Gynecol 1989)。本研究において、臍帯血中Hb濃度のMoMと胎児ICTの間には有意な正の相関を認めたことから、胎児が貧血を呈した際には、心収縮能が亢進すること、貧血の程度と心収縮能の亢進の程度は相関することがわかった。重要臓器血流を維持するために心拍出量が増加するという病態生理学的変化の機序には、心収縮能の亢進が存在していると考えられた。



(図.2) 臍帯血中Hb濃度のMoMとICTとの関連

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計3件)

Tsykimori K, Yumoto Y, Masumoto K, et al. Ischemic ileal perforation in the donor of monozygotic twins complicated by twin-twin transfusion syndrome. Fetal Diagn Ther 2009;26;173-176. 査読有

[学会発表](計3件)

Y.Yumoto. Evaluation of fetal myocardial contractility in hydrops fetalis associated with bronchopulmonary sequestration. 18th The World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 平成20年8月25日 Chiacago, USA

湯元 康夫. 貧血胎児における胎児心収縮能の変化に関する研究. 第61回日本産科婦人科学会学術講演会. 2009年4月4日. 京都

6. 研究組織

(1)研究代表者

湯元 康夫(YUMOTO YASUO)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 00452772