

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590597

研究課題名(和文) 地域産科医療としての先天性心臓疾患胎児健康状態評価システムの新規構築

研究課題名(英文) Construction of a novel assessment system for fetus with congenital heart disease as community medical care for the expected mothers and fetuses

研究代表者

濱田 洋実 (HAMADA, HIROMI)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：60261799

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)：地域産科医療としての新しい先天性心臓疾患胎児健康状態評価システムの構築という大きな目標を達成するために、新規に胎児心磁計測を導入した先天性心臓疾患胎児の健康状態を評価するシステムの試験的構築、地域での運用を行った。その結果、その有効性等については満足する結果が得られ、費用対効果も許容されるものであり、我々が構築した新しい先天性心臓疾患胎児健康状態評価システムは実用的で、母児にとって有益であるという結論を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：To construct a novel assessment system for fetus with congenital heart disease as community medical care for the expected mothers and fetuses, we applied a new medical assessment system with the introduction of fetal magnetocardiography for prenatal diagnosis experimentally. As a result, the effectiveness of this experimental system was sufficient level and this system allowed for cost-effective pre- and post-natal care for affected children. In conclusion, our novel assessment system for fetus with congenital heart disease as community medical care is practical and beneficial to both the mothers and children.

研究分野：産科学、地域産科医療学、出生前医学

キーワード：地域産科医療 先天性心臓疾患 胎児健康状態

## 1. 研究開始当初の背景

近年の出生前医学の進歩は著しく、多くの胎児先天性疾患が出生前診断されるようになってきているものの、3つの大きな問題点が指摘されていた。第一には、その胎児臓器別に先天性疾患の診断精度を解析すると、先天性疾患として頻度が最も高い心臓疾患の診断率がきわめて低いままであることであり、第二には、形態診断は進歩しても機能・健康度診断、すなわち先天性心臓疾患胎児の出生前健康状態評価法が未確立であること、そして最後にその評価・管理体制が地域医療のひとつとして全くシステム化されていないことであった。わが国においては現在地域産科医療の崩壊が叫ばれており、これらの評価システムは現状の地域産科医療においても運用可能で、かつ高い臨床的有用性が強く求められていた。

当科では本研究開始の20年ほど前より本研究代表者を中心に積極的に出生前診断を行っており、数多くの経験を報告してきた。その過去20年の全症例の解析において、他臓器疾患の出生前診断率が年々上昇し現在77.2~99.8%であるのに対して、心臓疾患の診断率は本研究開始当初でも48.7%と約半数の胎児で心臓疾患が正確に診断されないまま出生していた。さらに、たとえ出生前診断し得た症例においても、従来からの一般的な胎児健康状態評価では異常が捉えられず、出生時に予想外に状態が悪い児を多く経験してきた。さらに出生前の健康状態評価が全くなされず、地域の一次医療機関で死産となった児も少なくなかった。

これらの経験は上記の3つの問題点を再認識させるものであり、これらの解決のために我々は平成20年度より新規の研究プロジェクトを開始した。まず、第一の問題点解決を志向したサブプロジェクトとして、平成20年度から科学研究費補助金の補助を受けて心磁計測を導入した系統的胎児不整脈検査・診断システムの新規構築研究を遂行し、その結果臨床的有用性の高い院内検査体制を構築することができ、当科において本研究開始前からその運用を行っていた。さらに、この体制を不整脈のない心臓疾患胎児において応用する研究を遂行中であり、着実に成果をあげつつあった。

## 2. 研究の目的

本研究は、残り2つの問題点解決を目的としたサブプロジェクトであった。具体的には、先天性心臓疾患を有する胎児において、1) 従来からの一般的な胎児健康状態評価に胎児心臓磁気計測、胎児心拍変動解析による自律神経機能解析、胎児脳磁界計測を加えた新しい評価法を確立し、2) その評価法を茨城県つくば市および県西地区のすべての産科病医院と共同して、地域の全胎児に応用する

システム化実験を行い、地域産科医療としての先天性心臓疾患胎児の健康状態評価システムを新たに構築することを目的とした。

本研究により地域産科医療としての先天性心臓疾患胎児の健康状態評価システムが確立できれば、その臨床的有用性はきわめて高いと考えられ、また、わが国の地域産科医療学の発展に寄与すること大と考えられた。

## 3. 研究の方法

3年間の研究期間の各年度において、それぞれ以下の方法を用いて研究を行った。

(1) 平成24年度: 当科で分娩を予定し妊婦健診を受診中の妊娠女性全員に、本研究の目的・方法・意義・考えられる不利益などについて文書および口頭にて十分説明し、文書で同意の得られた女性を対象として、妊娠28週と妊娠36週に生体磁気計測装置を用いて胎児生体磁気計測(心拍変動解析および脳磁界計測)を行った。なお、不整脈胎児と診断されている妊娠女性については、ELISA法を用いて抗SS-A(Ro)抗体価を測定した。同時に分娩監視装置によるNon stress testおよび超音波診断装置を用いたbiophysical profile評価を行って、これらの比較検討・解析を行った。児については出生後その健康状態を総合的に評価したうえで、心臓超音波検査および心電解析を施行した。

こうして得られた胎児~新生児期の全データの関連性解析を行ったが、その際研究目的に沿って、地域医療として一次医療機関が先天性心臓疾患胎児を妊娠している可能性の高い女性の抽出を行う際の有効な指標となる項目の解析を行った。データ解析を通して地域医療として一次医療機関が先天性心臓疾患胎児を妊娠している可能性の高い女性の抽出を行う際に有効な基準の策定を行った。

(2) 平成25年度: 平成24年度から引き続いて、当科で分娩を予定し妊婦健診を受診中の妊娠女性全員に、本研究の目的・方法・意義・考えられる不利益などについて文書および口頭にて十分説明し、文書で同意の得られた女性を対象として、生体磁気計測装置を用いて胎児生体磁気計測を行った。このうち不整脈胎児と診断されている妊娠女性については、抗SS-A(Ro)抗体価を測定した。同時に分娩監視装置によるNon stress testおよび超音波診断装置を用いたbiophysical profile評価を行って、これらの比較検討・解析を行った。平成25年度内に出生した児については出生後その健康状態を総合的に評価したうえで、心臓超音波検査および心電解析を施行した。

さらに、それまで得られた成果をもとに、そうした基準に深く関係すると予想される胎児心臓形態の超音波診断法をはじめとして、その基準の病医院間での統一化等を目指して、茨城県策定の県内母体搬送・紹介体制

におけるつくば・県西ブロック内の全産科病医院とともに検討を行い、地域産科医療としてのシステム試案の構築を行った。

(3) 平成 26 年度：前年度までに終了した胎児生体磁気計測、Non stress test と biophysical profile 評価、不整脈胎児の母体抗 SS-A(Ro)抗体価測定を行った症例のうち、児の出生が平成 26 年 4 月以降となった症例について、出生時の健康状態を総合的に評価するとともに、心臓超音波検査、心電解析を行い、出生前の生体磁気計測の結果との比較解析を行った。さらに、上記つくば・県西ブロック内の全産科病医院の参加を得て、前年度に構築したシステム試案を元に実際のシステム運用実験を 1 年間行った。

なお、以上の 3 年間の全研究のうち、抗 SS-A(Ro)抗体価測定および胎児生体磁気計測、さらに生後の心電解析は研究代表者が遂行した。妊娠 28、36 週時の Non stress test と biophysical profile 評価、および生後の心臓超音波検査は、研究代表者と研究分担者の小島真奈、小倉 剛、安部加奈子の計 4 名が担当した。患者への説明と同意の取得、結果データの解析、さらに新規システム構築とそのシステム運用実験は研究を統括する形ですべて研究代表者が中心となって行い、協力産科病医院との調整・協議も担当した。

#### 4. 研究成果

3 年間の研究期間の各年度において、それぞれ以下の成果が得られた。

(1) 平成 24 年度：地域医療として一次医療機関が先天性心臓疾患胎児を妊娠している可能性の高い女性の抽出を行う際に有効な指標としては、1) 心構造異常に関しては、超音波断層法による心臓 4 腔断面および Three-vessel view 評価、2) 不整脈については、超音波断層法による心拍動の一定時間の観察、がそれぞれ考えられた。これらは、従来の地域産科医療において習慣的に行われてきたことが誤りではなかったことを示していると考えられた。ただし、不整脈胎児の抽出における抗 SS-A(Ro)抗体価測定の有用性は明らかとはならなかった。また、地域医療ネットワークに心磁計測を組み込むことは有用である可能性が示された。

(2) 平成 25 年度：地域医療として一次医療機関が先天性心臓疾患胎児を妊娠している可能性の高い女性の抽出を行う際に有効な指標としては、平成 24 年度の研究で示された結果が適切であることを多数例で再確認することができた。また、地域医療ネットワークに心磁計測を組み込むことは有用であることも確認された。さらに、茨城県つくば市および県西地区内全病医院との検討の結果として、生体磁気計測を導入した新たな先天性心臓疾患胎児の健康状態評価システムの試案を構築することができた。

(3) 平成 26 年度：地域医療として一次医療機関が先天性心臓疾患胎児を妊娠している可能性の高い女性の抽出を行う際に有効な指標としては、前年度までの研究で示された結果が適切であることをさらに多数例で再確認することができた。この観点から地域医療ネットワークに心磁計測を組み込む有用性も再度確認することができた。一方、構築した新規システムは、実際につくば・県西ブロック内の全産科病医院の協力も得て問題なく順調に稼働した。胎児期の健康評価結果と出生後の医学的診断結果が解離した症例はなく、生体磁気計測をはじめとして本システムの母児に対する危険性もまったくなかった。また、費用対効果も許容されるものであった。

本研究により、母児にとって有益な、地域産科医療としての生体磁気計測を導入した先天性心臓疾患胎児の健康状態評価システムが新たに構築できたと考えている。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 8 件)

八木洋也、小倉 剛、田中勝洋、竹島絹子、安部加奈子、永井優子、小島真奈、濱田洋実、吉川裕之、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：塩酸リトドリン点滴静注の増量投与により房室弁逆流が軽快した胎児完全房室ブロックの一例。第 48 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2012 年 7 月 9 日 大宮ソニックシティ(さいたま市)  
Mana Obata-Yasuoka, Hiromi Hamada, Hiroyuki Yoshikawa, Yoshiaki Kato, Miho Takahashi-Igari, Hitoshi Horigome: Clinical usefulness of foetal magnetocardiography. XX FIGO World Congress of Gynecology and Obstetrics 2012 年 10 月 10 日 Rome (Italy)  
野口里枝、小島真奈、天神林友梨、安部加奈子、小倉 剛、濱田洋実、吉川裕之：胎児 MRI で脳室周囲白質軟化を認めたピルビン酸脱水素酵素複合体欠乏症の一例。第 124 回関東連合産科婦人科学会学術集会 2012 年 10 月 28 日 甲府富士屋ホテル(甲府市)  
加藤愛章、堀米仁志、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、宮園弥生、濱田洋実：胎児心磁図を用いた不整脈、心拍変動解析。第 49 回日本周産期・新生児医学会学術集会 2013 年 7 月 15 日 パシフィコ横浜(横浜市)  
高橋実穂、加藤愛章、藤山 聡、榎園 崇、林 立申、中村昭宏、小倉 剛、小島真奈、濱田洋実、大戸達之、宮園弥生、堀米仁志：胎児洞性頻脈 5 例の検討 ~ 特に胎児痙攣性疾患の心拍パターンについて ~。第 20

回日本胎児心臓病学会学術集会 2014 年  
2月14日 アクトシティ浜松（浜松市）  
細川義彦,大原玲奈,新 夏樹,小関 剛,  
八木洋也,安部加奈子,永井優子,小倉 剛,  
小島真奈,濱田洋実,吉川裕之,石津智子:  
遺伝性QT延長症候群合併妊娠の1例.第  
176回茨城産科婦人科学会 2014年6月7  
日 つくば国際会議場（つくば市）  
高橋実穂,堀米仁志,野崎良寛,林 立申,  
中村昭宏,加藤愛章,渡辺詩絵奈,星野雄  
介,齋藤 誠,宮園弥生,安部加奈子,小  
島真奈,濱田洋実,佐々木理人,瓜田泰久,  
増本幸二:胎児心エコー所見をもとに早期  
娩出により救命できたハイリスク仙尾部  
奇形腫（Sacrococcygeal teratoma: SCT）  
の胎児.第21回日本胎児心臓病学会学術  
集会 2015年2月14日 学術総合センタ  
ー（東京都）  
高尾 航,大原玲奈,眞弓みゆき,人見義  
郎,八木洋也,安部加奈子,永井優子,小  
島真奈,濱田洋実,堀米仁志,吉川裕之:  
洞性徐脈の評価に胎児心磁図が有用であ  
った症例.第67回日本産科婦人科学会学  
術講演会 2015年4月11日 パシフィコ  
横浜（横浜市）

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

濱田 洋実 (HAMADA, Hiromi)  
筑波大学・医学医療系・教授  
研究者番号: 60261799

### (2)研究分担者

小島 真奈 (OBATA-YASUOKA, Mana)  
筑波大学・医学医療系・准教授  
研究者番号: 20420086

小倉 剛 (OGURA, Tsuyoshi)  
筑波大学・医学医療系・講師  
研究者番号: 40451702

安部 加奈子 (ABE, Kanako)  
筑波大学・医学医療系・講師  
研究者番号: 80588955