

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591906

研究課題名（和文） 心磁計測を導入した新しい系統的胎児不整脈検査・診断システムの構築

研究課題名（英文） Construction of a novel systematic diagnostic system for fetal arrhythmia with the introduction of magnetocardiography

研究代表者

濱田 洋実（HAMADA HIROMI）

筑波大学・大学院人間総合科学研究科・准教授

研究者番号：60261799

研究成果の概要（和文）：

胎児不整脈に対する新しい有効な検査・診断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系統的出生前検査・診断システムの試験的構築、運用を行った。その結果、その診断率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、我々が構築した心磁計測を導入した新しい系統的胎児不整脈検査・診断システムは実用的で安全性が高い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 systematic diagnostic system for fetal arrhythmia, we applied a new methodical system with the introduction of magnetocardiography for prenatal diagnosis experimentally. As a result, the accuracy of prenatal diagnosis using 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 systematic diagnostic system for fetal arrhythmia with the introduction of magnetocardiography is practical and safe for both mothers and children.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：産科学・出生前診断学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：①胎児不整脈、②心磁計測、③出生前診断

1. 研究開始当初の背景

近年の出生前診断技術の進歩は著しく、研究開始当初であっても、すでに多くの胎児疾患が出生前に診断されるようになっていた。しかしながら、その胎児臓器別に診断精度を解析すると、心臓疾患の診断率がきわめて低いままであることが大きな問題とされていた。筑波大学産婦人科では15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が、その過去15年の全症例の解析においても、他臓器疾患の出生前診断率が年々上昇し現在78.4～99.8%であるのに対して、心臓疾患の診断率は最近でも41.1%と約5名中3名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。その理由はいくつかあるが、最大の理由は診断手段が超音波診断にほぼ限られている点があげられ、したがって、新しい診断手段を導入した胎児心臓疾患に対する有効な系統的検査・診断システムの構築を急がねばならないと考えられた。

胎児心臓疾患には大きく分けて、心臓構造の異常、いわゆる先天性心疾患と、不整脈疾患があげられる。上述したような背景を踏まえて、本研究ではこのうち不整脈疾患に着目し、胎児不整脈に対する新しい有効な検査・診断システムの構築という大きな目標を達成するために、いわばモデル疾患として先天性房室ブロックに着目し、新規に胎児心磁計測を導入した系統的出生前検査・診断システムを試験的に構築、運用したいと考えた。先天性心疾患が胎児の約1%と比較的高頻度に認められることはよく知られているが、胎児不整脈も約0.5%、200名に1名認められる疾患であり、その検査・診断システム構築の臨床的重要性は高いと考えられた。

先天性房室ブロックは胎児・新生児における重要な不整脈疾患である。心不全から死の転帰をとることも少なくない。本症は、一般的には内臓心房錯位や房室不一致などの先天性心臓構造異常に合併するが、これらの心奇形を伴わない症例では高率に母体の抗SS-A(Ro)抗体が陽性であることが知られている。したがって、抗SS-A(Ro)抗体陽性母体の児については厳重な胎児・新生児管理が必要と考えられる。しかしながら、これまで、1) 妊婦集団における抗SS-A(Ro)抗体陽性女性の頻度、2) 抗SS-A(Ro)抗体陽性母体における児の房室ブロックの発症頻度、3) ブロックを呈さない児の出生後心電図所見、4) そうした児における胎児期の超音波画像所見および心電図所見、についてはデータがきわめて少なかった。

これらを明らかにするために、筑波大学産婦人科においては平成16年度から本研究代

表者を中心に研究を開始していた。その結果、妊婦スクリーニングからこれまでに647例中31例(4.8%)の抗SS-A抗体(Ro)陽性母体を同定した。さらにその児の出生後心電図所見の経時的解析を行うことで、1) 大学病院等の三次医療機関の妊婦集団においては、約5%と、少ないとはいえない頻度で抗SS-A(Ro)抗体が陽性であること、2) しかしながら房室ブロック児の出生は1例もなく、その発症頻度は実際は高くはないと考えられること、3) 抗SS-A(Ro)抗体陽性母体の約1/4の児において、一過性のQT延長が認められること、の3点を明らかにしてきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、胎児不整脈に対する新しい有効な検査・診断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系統的出生前検査・診断システムを試験的に構築、さらに運用することである。

具体的な目的としては、ひとつは症例数を増やして上述の研究を継続するとともに、残る4)のデータを得るべく、そうしたQT延長を呈する児の、胎児期の超音波画像所見および心電図所見の特徴、さらにその両者の関係を明らかにすることである。特に、一般の心電図と同等の波形を得ることができる心磁図の波形解析を新規に導入して、胎児期におけるQTc時間を測定し、出生前のQT延長の有無と程度について解析する。そしてこれらの研究をモデルに、系統的な出生前検査・診断システムとしての有用性を解析することである。

3. 研究の方法

筑波大学附属病院産婦人科を受診した妊娠8～19週の妊婦患者に、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、このうち文書で同意の得られた妊婦の末梢血2mlを採血し血清を遠心分離、ELISA法を用いて抗SS-A(Ro)抗体価を測定した。

その結果、抗体陽性(抗SS-A(Ro)抗体価 \geq 10.0 U/ml)と判定された妊婦に対して、本研究について再度説明の後、妊娠28週、妊娠32週、および妊娠36週時に、心臓磁気計測システム(日立ハイテクノロジーズ社製心臓磁気計測システム「MC-6400」)を用いて胎児心磁計測を行い心磁図を得た。得られた心磁図について、そのPQ時間、QRS時間、QT時間の測定をはじめQTc時間の算出等の波形

解析を施行した。

さらに、同じ妊娠 28 週、妊娠 32 週、および妊娠 36 週の妊婦健診時に超音波診断装置を用いて、その構造診断と同時に、M モード法による左右心室の駆出率測定、ドプラ法による下大静脈血流速度波形分析、カラードプラ法による房室弁逆流の有無の解析等による総合的胎児心臓超音波検査を施行した。加えて、分娩監視装置を用いてこれらの妊娠週数において胎児心拍数曲線を 40 分間記録し、得られた胎児心拍数曲線について、基準心拍数、基線細変動の幅、一過性頻脈の有無、一過性徐脈の有無、サイヌソイダルパターンの有無を解析した。

これらの対象となった児については、生後 1 週以内、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月に心電図検査を施行し、その所見を経時的に追跡した。

なお、コントロール群として、抗 SS-A (Ro) 抗体陽性母体と年齢、経産回数、合併症特に膠原病の有無をマッチさせた抗 SS-A (Ro) 抗体陰性母体を選択し、同様のプロトコルで胎児および新生児期の検査を施行した。これらの結果から、抗 SS-A (Ro) 抗体陽性群については児の QT 延長が確認された症例と正常所見の症例の 2 群に分けた上で、両群間、ならびにコントロール群との間で母体の抗 SS-A (Ro) 抗体価、出生前の心磁図の解析結果および胎児心臓超音波検査結果・胎児心拍数曲線解析結果に相違や互いの相関がないか統計解析を行った。

次いで、それまでの研究成果をもとに、胎児不整脈疾患に対する新しい系統的出生前検査・診断システムの試案を構築し、上述の対象患者のみではなくすべての患者に前方視的に適用しその有用性について医療経済的解析も含めて検討を行った。

4. 研究成果

症例の追加により、全体の 4.2% の妊婦が抗 SS-A 抗体 (Ro) 陽性妊婦であることが明らかとなった。これらの陽性妊婦においては、出生前の心磁計測においても生後の心電図検査においても先天性房室ブロック所見が得られた児はいなかった。しかしながら、超音波検査所見も含めてその出生前検査所見は、いずれも出生後の所見と一致することが確認できた、また、陽性妊婦から出生した児において 1 例、生後 1 週以内での心電図検査においても一過性の QT 延長が同定された。また、胎児の PR 時間に着目して解析を行ったところ、PR 時間は心臓超音波検査では妊娠 15~16 週から、心磁計測では妊娠 18 週から計測でき、妊娠早期からの評価に有効なツールであることが明らかとなった。加えて、心

臓超音波検査と比較した心磁計測の優位性を明らかにすることができた。

先天性房室ブロックをモデル疾患とすることができなかつたため、一定の症例数が得られた不整脈を伴いやすい先天性心疾患児、胎児発育不全児、母体耐糖能異常の児を中心に、試験的システム構築を行い運用した結果、その診断率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、我々が構築した心磁計測を導入した新しい系統的胎児不整脈検査・診断システムは実用的で安全性が高いという結論を得ることができた。

なお、一連の研究による母児への有害事象は全く観察されなかった。

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)

[学会発表] (計 7 件)

- ① 加藤 愛章、濱田 洋実、他：胎児QT延長症候群の臨床像. 第17回日本胎児心臓病研究会、旭川市、2011年2月18日
- ② 高橋 実穂、濱田 洋実、他：抗SS-A抗体陽性母体の胎児PR時間の追跡と胎児心磁図解析. 第16回日本胎児心臓病研究会、大阪市、2010年2月19日
- ③ 加藤 愛章、濱田 洋実、他：生後にδ波が顕在化した三尖弁周囲の巨大心臓腫瘍2例の心磁図、心電図所見. 第16回日本胎児心臓病研究会、大阪市、2010年2月19日
- ④ 加藤 愛章、小島 真奈、濱田 洋実、他：胎児心磁図によるelectrical PR intervalとドプラ心エコー法によるmechanical PR intervalの比較. 第24回日本生体磁気学会大会、金沢市、2009年5月28日
- ⑤ 加藤 愛章、小島 真奈、濱田 洋実、他：胎児心磁図によるelectrical PR intervalとパルスドプラ法によるmechanical PR intervalの比較. 第15回日本胎児心臓病研究会、さいたま市、2009年2月13日
- ⑥ 高橋 実穂、小島 真奈、濱田 洋実、他：両大血管右室起始症と胎児診断された症例の臨床経過と予後の検討. 第15回日本胎児心臓病研究会、さいたま市、2009年2月13日
- ⑦ 高橋 実穂、小島 真奈、濱田 洋実、他：高心拍出性心不全の胎児血行動態-原因による比較. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会、郡山市、2008年7月2日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

濱田 洋実 (HAMADA HIROMI)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・
准教授
研究者番号：60261799

(2) 研究分担者

小島 真奈 (OBATA MANA)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・
講師
研究者番号：20420086

小倉 剛 (OGURA TSUYOSHI)
筑波大学・大学院人間総合科学研究科・
講師
研究者番号：40451702