

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：20791149

研究課題名（和文）

胎児心時相解析ならびに大動脈脈波波形解析を用いた新たな胎児心循環機能評価法の開発

研究課題名（英文）

New methods of evaluation for fetal circulation analyzing fetal systolic time interval and aortic pulse waveforms

研究代表者

藤田 恭之（FUJITA YASUYUKI）

九州大学・病院・助教

研究者番号：20398077

研究成果の概要（和文）：胎児水腫や発育不全胎児を対象とし、超音波ドプラ法を用いた等容性収縮期、等容性拡張期の計測、ならびに、胎児大動脈脈波波形解析を用いた Augmentation Index の算出を行った結果、疾病胎児の中でも、心不全、末梢循環不全を呈している状態では各指標が異常値を示す頻度が高く、さらに、胎児治療の効果判定にも用いることができた。以上より、本法は胎児における新たな心・循環評価法として有用である。

研究成果の概要（英文）：In hydropic or growth restricted fetuses, fetal isovolumetric contraction and relaxation time and fetal Augmentation index were altered in condition with deteriorated fetal cardiac contraction and peripheral circulation. In addition, these parameters could be used to evaluate the effect of fetal therapy. Based on these results, these parameters would be a new method to evaluate fetal circulation.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	3,200,000	240,000	3,440,000
2009 年度	200,000	15,000	215,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	255,000	3,655,000

研究分野：医歯薬学

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：胎児医学、胎児循環、心時相解析、脈波、胎児水腫、胎児発育遅延

## 1. 研究開始当初の背景

胎児心は、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、心・循環不全に対する予備能が低下した状態である。したがって、心・循環不全を評価する上では超音波検査法を用いた評価法（腔水症・心拡大の出現、

Fractional Shortening 値、Ejection Fraction 値の低下）では、心機能低下の末期像を同定することしか出来なかった。

動物実験では、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報告されていたが、ヒト胎児の心時相解析は高 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。申請者のグループは、昨今のドプラ信号解析およびデジタル信号処理技術の進歩に伴い、ヒト胎児においても胎児ドプラ心弁信号を用いた胎児心時相解析が可能であることを報告し (Journal of Medical Ultrasonics. 2000;8:1031-1036)、非侵襲的かつ鋭敏な胎児心不全の新たな評価法として期待できることを報告している (BJOG. 2001; 108: 179-85)。

一方、胎児循環動態を評価する上で胎児血圧を測定することは手技的に不可能であったが、エコトラッキング法を用いて血管壁の微小変位を経時的に記録し、非侵襲的に胎児脈波波形を得ることが可能となった (Ultrasound Med Biol. 2002;28:1245-50)。動脈圧波形と相似である脈波波形 (J Obstet Gynaecol Res. 2006;32:155-61) を解析することによって、これまでの手法では計測し得なかった胎児血圧の変化、心駆出量、末梢血管抵抗の評価が可能になると思われる。本研究の特色は、胎児ドプラ心弁信号を用いた胎児心時相解析、ならびに非侵襲的な大動脈脈波波形解析による心・末梢循環機能評価システムを確立することであり、このような観点からの研究はなされていないのが現状である。

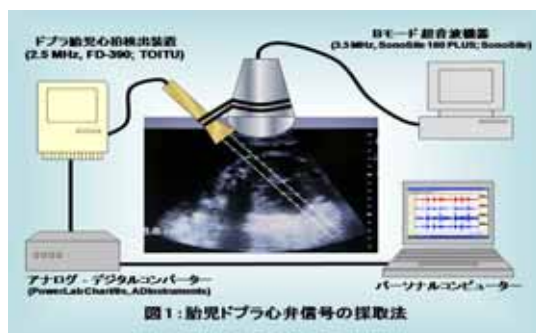
## 2. 研究の目的

胎児水腫、子宮内発育遅延(以下 IUGR と略)胎児を代表とする胎児心・循環不全の病態形成過程をドプラ心弁信号・大動脈脈波解析によって心ポンプ機能低下と末梢循環不全の両面から個別に評価し、明らかにすることである。

## 3. 研究の方法

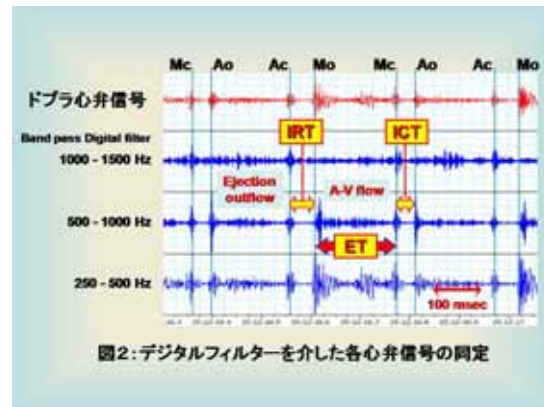
(1)正常胎児における妊娠進行に伴う胎児心時相解析ならびに大動脈脈波の指標に関するノモグラムの作成

胎児心時相解析：妊娠 20 週以降の正常胎児を対象として、超音波 B モード装置で胎児心臓の位置を確認した後にドプラ胎児心拍検出装置を用いて母体腹壁上から胎児ドプラ心弁信号を採取した (図 1)。

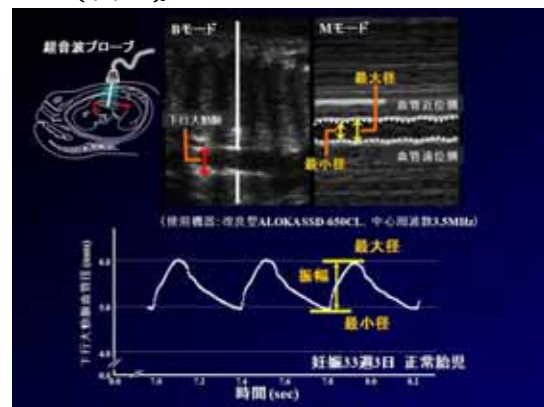


採取した信号を AD コンバーターに入力し、デジタルフィルターを介して、僧房弁閉鎖、大動脈弁開放・閉鎖音、僧帽弁閉鎖音をそれぞれ分離同定し、以下の指標に関する妊娠進行にともなうノモグラムを作成した。

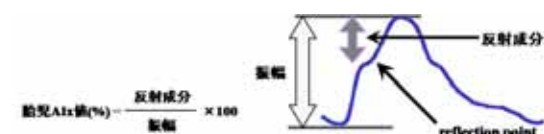
等容性収縮期時間 (ICT) 駆出時間 (ET) および等容性拡張期時間 (IRT) (図 2 参照): ドプラ心弁信号からデジタル処理をおこなった後に大動脈弁開放 (Ao)・閉鎖音 (Ac)、僧帽弁開放 (Mo)・閉鎖音 (Mc) を同定し、ICT (= Mc-Ao)、ET (= Ao-Ac)、IRT (= Ac-Mc) 値を算出した。



胎児大動脈脈波解析：妊娠 20 週以降の正常胎児を対象とし、エコトラッキング回路を内蔵した超音波 M モード装置を用いて、胎児大動脈の経時的な血管壁変位を AD コンバーターに入力した後にパソコンの画面上に大動脈脈波波形として記録し、得られた大動脈脈波波形から最大径、最小径、振幅を計測した (図 3)。



また、心収縮早期における脈波の reflection point を同定し、脈波の振幅と反射成分との比である胎児 Aix 値を算出した (図 4)。



従来の胎児循環の指標：心Mモード法を用いて Fractional Shortening (FS) 値、Ejection Fraction (EF) 値を算出する。また、臍帯動脈・中大脳動脈 RI 値を計測する。

(2) 疾病胎児における心・末梢循環機能の評価：

胎児循環不全の一つとして IUGR 胎児 22 例を対象とし、Aix 高値を示す群 (Aix 高値群) と正常群 (Aix 正常群) の 2 群に分け、臨床的指標について Fisher の直接確率法、あるいは Mann-Whitney U test を用いて統計学的に比較検討した。

IUGR 胎児 19 例を対象とし、心ポンプ機能の指標として ICT、IRT、末梢循環の指標として Aix と生化学的な心不全の指標である NT-proBNP との関連について検討した。

胎児水腫を来した症例を含む胎児不整脈症例 7 例を対象とした。7 例の疾病胎児から得られた全計測データに関して、計測時の胎児水腫の有無と胎児 ICT の延長の有無との関連を 2 検定を用いて比較検討した。

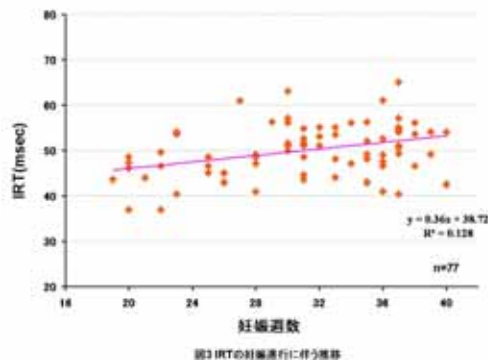
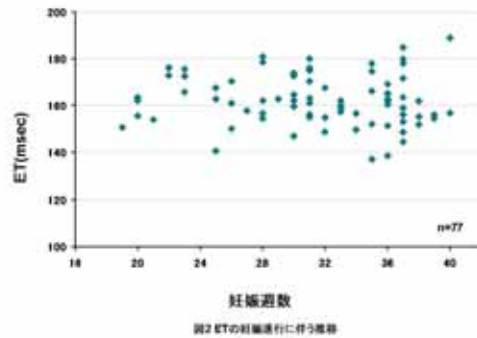
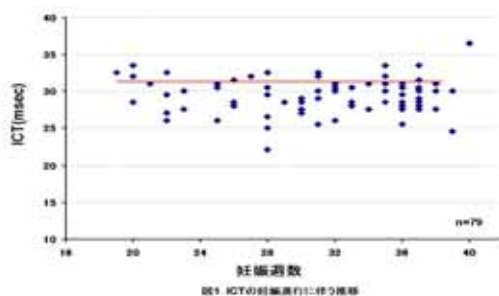
胎児水腫を来した胎児貧血症例に対して胎児輸血を施行し、その前後の ICT を計測し胎児治療の効果判定としての有用性について検討した。

#### 4. 研究成果

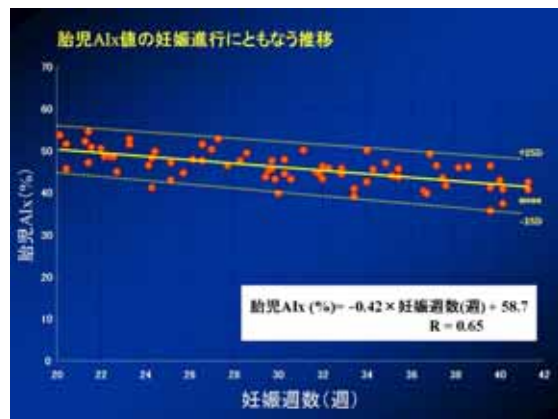
(1) 正常胎児における妊娠進行に伴う胎児心時相解析ならびに大動脈脈波の指標に関するノモグラムの作成

妊娠 20 週以降の正常胎児 93 例を対象とし、上記装置を用いて胎児ドプラ心弁信号を採取した後に、僧帽弁、大動脈弁の開放・閉鎖音を同定し、ICT、ET、IRT をそれぞれ計測した。各指標の検出率は、それぞれ、85%、83%、83%であった。

妊娠 20 週以降、ICT、ET の mean 値はそれぞれ 29、162msec と一定であった。一方、IRT の mean 値は妊娠 20 週以降、妊娠の進行に伴い 46msec から 53msec と直線的に増加した (図 1 - 3)。



妊娠 20 週以降の正常胎児 72 例を対象とし、上記装置を用いて胎児大動脈脈波波形を記録した後に、胎児 Aix 値を算出した。妊娠 20 週以降、Aix 値の 50%ile 値は妊娠の進行に伴い 54.5% から 37.5% と直線的に減少した (図 4)。



(2) 疾病胎児における心・末梢循環機能の評価

IUGR 胎児 22 例のうち、13 例が Aix 高値を示し (Aix 高値群)、9 例が正常値を示した (Aix 正常群)。Aix 高値群では臍帯動脈の拡張期血流途絶、UmA/MCA-RI 比 > 1、羊水過少を認める頻度が有意に高かった (表 1)。



表1 : IUGR群における胎児Aix値の異常と臨床的指標との関連

	Aix正常群 (N = 9)	Aix高値群 (N = 13)	p
A/RED in UMa	1 (11.1%)	6 (46.2%)	p<0.05
UmA/MCA-RI比>1	2 (22.2%)	6 (46.2%)	p<0.05
羊水過少	0 (0.0%)	6 (46.2%)	p<0.05
CTG異常	2 (22.2%)	6 (46.2%)	n.s.
SGA	8 (88.8%)	11 (84.6%)	n.s.
Apgar値 (1 min) *	8 (5-8)	7 (2-9)	n.s.
Apgar値 (5 min) *	9 (7-9)	9 (7-9)	n.s.
臍帯動脈血pH *	7.212 (7.190-7.379)	7.259 (7.196-7.335)	n.s.

A/RED in UMa: 臍帯動脈比後期血流の逆転/逆流 \* median (range)

IUGR 胎児 19 例のうち、ICT、IRT、Aix の異常をそれぞれ 7 例、7 例、8 例に認めた。一方、NT-proBN は 6 例で高値を示した。それぞれの指標で異常を認めた症例では有意に NT-proBNP が高値を示した (表 2 - 4)。

表2

		NT-proBNPの上昇		
		あり	なし	
ICTの異常	あり	5	2	7
	なし	1	11	12
		6	13	19
p<0.01				

		NT-proBNPの上昇		
		あり	なし	
IRTの異常	あり	5	2	7
	なし	1	11	12
		6	13	19
p<0.01				

表4

		NT-proBNPの上昇		
		あり	なし	
Aixの上昇	あり	5	3	8
	なし	1	10	11
		6	13	19
p<0.05				

7 例の胎児不整脈症例から、計 60 回の ICT 計測をおこなった。ICT 計測時に胎児水腫を認めたのは 7 例中 2 例で計 9 回の計測をおこなった。ICT 計測時に胎児水腫を認めた場合、ICT が延長している頻度が有意に高かった (表 5)。

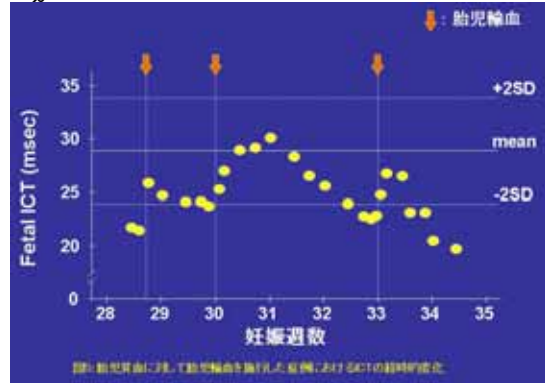
表5: 胎児水腫とICTとの関連

		ICTの延長		
		+	-	
胎児水腫	+	6	3	9
	-	1	50	51
		7	53	60
P<0.01				

ICTの延長: ICT> 34 msec, indicating deteriorated cardiac contractility

胎児貧血を来した症例に対する胎児治療として、3 回の胎児輸血を施行した。胎児に貧血を認めた際の ICT は短縮していたが、胎児輸血を行った後に貧血が改善すると

ICT は正常範囲へと変化した。また、経過観察中に短縮を認めた際には、胎児臍帯血で貧血があることが確認できた (図 5)。



## 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 0 件)

[ 学会発表 ] (計 4 件)

藤田恭之ら、羊胎仔胸部大動脈における血管脈波波形解析を用いた低酸素負荷に伴う

Augmentation Index の変化に関する研究、第 61 回 日本産科婦人科学会、2009 年 4 月 4 日、京都

Fujita Yasuyuki, et.al.、Estimation of peripheral vascular resistance by the "Fetal Augmentation Index" calculated from the aortic pulse waveforms、The XXIst Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology、2009 年 3 月 27 日、Auckland, NZ

Fujita Yasuyuki, et.al.、Prenatal diagnosis of congenital aneurysm of left ventricle and evaluating fetal cardiac contractility by fetal isovolumetric contraction time、第 6 回 日韓産婦人科超音波シンポジウム、2008 年 11 月 1 日、埼玉

Fujita Yasuyuki, et.al.、Prenatal diagnosis of congenital aneurysm of left ventricle and evaluating fetal cardiac contractility by fetal isovolumetric contraction time、18<sup>th</sup> World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology、2008 年 8 月 27 日、Chicago, USA

[ 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 ]

ホームページ等

## 6 . 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 恭之 (FUJITA YASUYUKI)

九州大学・病院・助教

研究者番号: 20398077