

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5 月 18 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791033

研究課題名（和文）

心時相解析システムを用いた胎児心循環不全評価法の確立

研究課題名（英文）

Evaluation of fetal cardiac function by measurement of systolic time intervals

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）：

妊娠20週から40週までの正常単胎妊娠93例を対象としパルスドプラ心弁信号を用いてICT(心等容性収縮期)、IRT(心等容性拡張期)、ET(駆出時間)の妊娠に伴う推移を測定した。妊娠に伴う推移としてICT、ETは妊娠週数にかかわらず一定であること、IRTは妊娠週数の進行とともに延長することを明らかとした。本検査法による各々の測定検出率は一回の検査において約90%であり、臨床の現場での測定方法として有用であると判断できた。

研究成果の概要（英文）：

STI was calculated in the left ventricle of 93 normal fetuses at 20-40 weeks gestation. The isovolumetric contraction time (ICT), ejection time (ET) and isovolumetric relaxation time (IRT) were measured using Pulse Doppler signals of the opening and closing of the mitral and aortic valve. Throughout gestation, ICT and ET remained constant. IRT slightly increased ( $IRT = 39 + 0.36 \times \text{gestational age}$ ). The trend of ICT, ET and IRT during normal pregnancy was shown by interval time of the opening and closing of the mitral and aortic valves using a Pulse Doppler cardiography system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1600,000	480,000	2080,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	2100,000	630,000	2730,000

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、心ドプラ信号を用いた時間周波数解析は従来のドプ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ると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、ドプラ心弁信号を用いて、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確立し、疾病胎児における心循環機能変調の生理学的機序を明らかにすることが本研究の主眼である。

## 3. 研究の方法

ドプラ心弁信号を用いた心時相解析の検出精度、妊娠週数に対する正常値を作成する。諸種の胎児循環不全症例におけるデータ採取に努める。胎児治療症例に対して、生存例では身体的および神経学的発達、ならびに臓器機能に関して追跡調査を行う。心時相解析に関して、心・末梢循環不全の有無に対する指標となりうるか否かを臨床経過とあわせて解析し、胎児治療効果判定法としての意義を検討する。

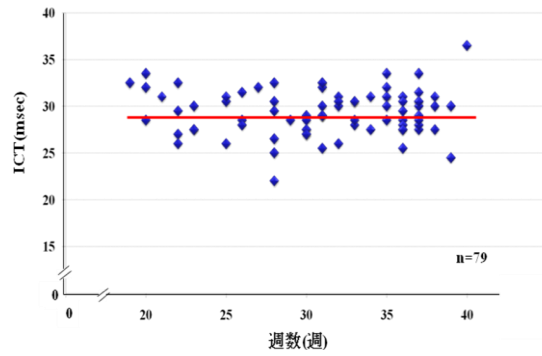
## 4. 研究成果

超音波パルスドプラ法を用いて胎児心時相

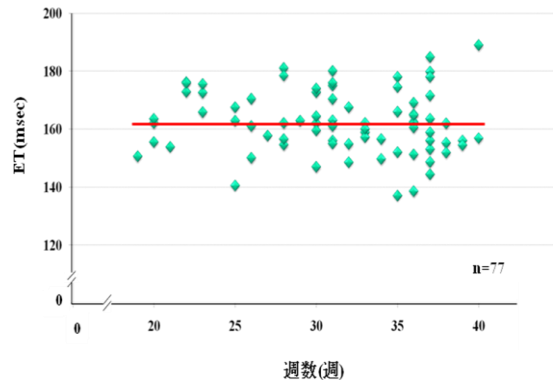
を解析し、各心時相の測定の可否、ならびに正常胎児における妊娠週数に伴う心時相の変化を検討した。妊娠 20 週から 40 週までの正常単胎妊娠 93 例を対象とし、超音波 B モード法で胎児心左室流出路断面を描出した後、僧帽弁および大動脈弁の動きを両方同時に観察される部位にパルストプラ(サンプルボリューム 10mm)をセットし、音信号を抽出した。抽出した音信号を、コンピュータ上で AD 変換した後、僧帽弁信号、大動脈弁信号ならびに血流信号を同定するために周波数帯域毎に信号を分割した。① 250-500Hz : 房室間血流信号 ②500-1000Hz : 僧帽弁信号および大動脈弁信号 ③ 1000-1500Hz : 流出路血流信号とし僧帽弁閉鎖信号から大動脈弁開放信号までの時間を心等容性収縮期(ICT)、大動脈弁開放信号から大動脈弁閉鎖信号までの時間を駆出時間(ET)、大動脈弁閉鎖信号から僧帽弁開放信号までの時間を心等容性拡張期(IRT)と定義し計測した。測定時間は 30 秒、ICT, ET, IRT は各々 5 心周期の平均値とし、測定時間内において 5 心周期分計測できなかったものは計測不能例とした。以下の 2 項目を検討した。

①93 例における ICT, ET および IRT の検出率  
 ②ICT, ET および IRT の妊娠週数に伴う推移(統計学的検討には直線回帰分析を使用)。その結果①93 例において ICT, ET, IRT は 79 例, 77 例, 77 例で計測することができ、検出率は各々 85%, 83%, 83%であった。②ICT は妊娠週数によらず一定であり平均値は 29.0msec であった(図. 1)。ET は妊娠週数によらず一定であり平均値は 162.4msec であった(図. 2)。IRT は妊娠週数の進行に伴い上昇し回帰直線は  $IRT(msec) = 39 + 0.36 \times \text{週数}$  であった(図. 3)。

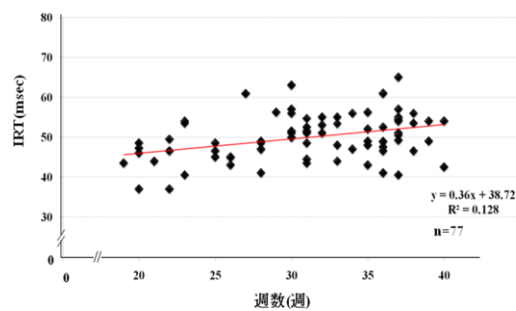
(図. 1)



(図. 2)



(図. 3)



Hernandez E らは、超音波パルストプラ法による左室への流入波形と左室から大動脈への流出波形を描出し、描出画像から計測する方法を用いて、ICT は妊娠週数によらず一定であること、ET は妊娠週数の進行に伴いわずかに減少すること、IRT は妊娠週数の進行に伴い上昇することを報告した(Hernandez E, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2005)。本研究においても、妊娠週数の進行に伴い ICT は一定、IRT は上昇を示した。ET は統計学的に有意な回帰直線を求めることはできなかったが減少傾向を認め、妊娠週数の進行に伴う心時相の推移はほぼ一致した。超音波

パルスドプラ法を用い血流波形から直接心時相を求める方法では、超音波装置における時間分解能の問題、流入・流出血流の正確な起点の判別が困難なことから計測の誤差が大きい。我々の方法では、音信号解析を用いることで僧帽弁と大動脈弁の開放・閉鎖信号の起点を正確に把握することができ、より誤差の少ない心時相の計測を可能とすることがわかった。

## 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)

[雑誌論文] (計 3 件)

1. Fujita Y, Hidaka N, Yumoto Y, et al. Measurement of the fetal isovolumetric contraction time in the fetus with a leftventricular aneurysm. J Obstet GynaecolRes 2012;38;586-588 査読有.

2. Yoshitomi T, Hidaka N, Yumoto Y, et al. Grayscale and Doppler sonographic evaluation of response to in utero treatment of hydrops fetalis caused by extralob arpulmonary sequestration. J Clin Ultrasound 2012;40;51-56 査読有.

3. Matsushita T, Fukushima K, Yumoto Y, et al. Stercoral perforation of the colon during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2012;37;1685-1688 査読有.

[学会発表] (計 1 件)

湯元 康夫. 超音波パルスドプラ法を用いた胎児心時相解析に関する研究. 第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会. 2010 年 4 月 23 日. 東京

[図書] (計 1 件)

湯元 康夫. 胎児水腫. 周産期医学必修知識. 東京医学社 2011;41;424-425.

## 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