

8. Luton D, Le Gac I, Vuillard E, et al. Management of Graves' disease during pregnancy: the key role of fetal thyroid gland monitoring. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(11):6093-8.

図1 妊娠週数と甲状腺周囲径(mm)

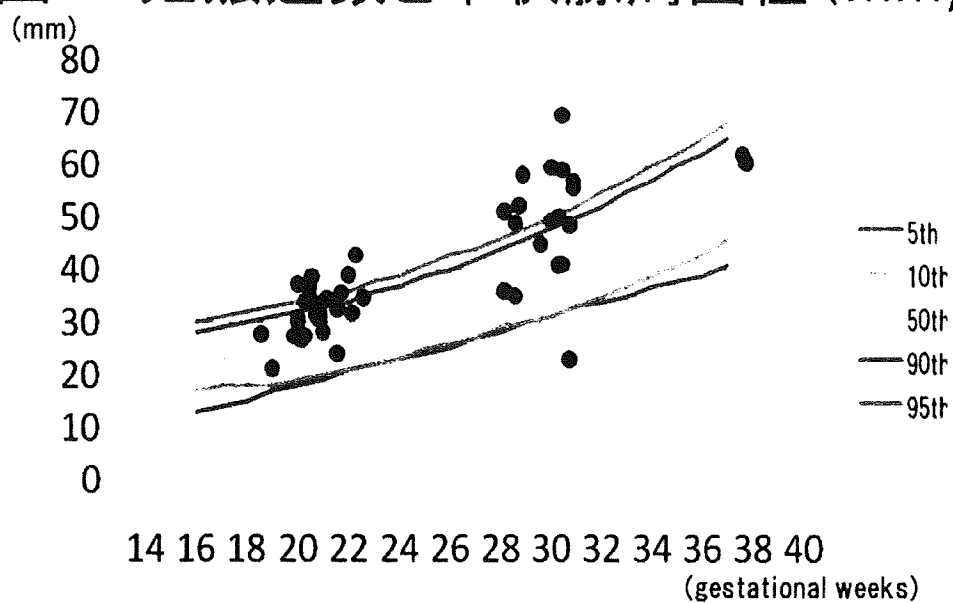


表1 正常単胎妊娠における胎児甲状腺周囲径

	症例数	妊娠週数(週数)	甲状腺周囲径(mm)	Ranziniらの甲状腺周囲径(mm)の報告 (5 th & 50 th & 95 th percentiles)
妊娠20週	25	20.7±1.0 (18.6-22.6)	32.3±5.0 (90%tile : 24.1-40.6)	18~25~34
妊娠30週	18	29.7±1.0 (28.1-30.9)	49.1±10.9 (90%tile : 31.1-67.1)	31~40~50
妊娠38週	2	37.6;37.7	60.7;62.2	41~55~68

平均±SD

図2 BPD(mm)と甲状腺周囲径(mm)

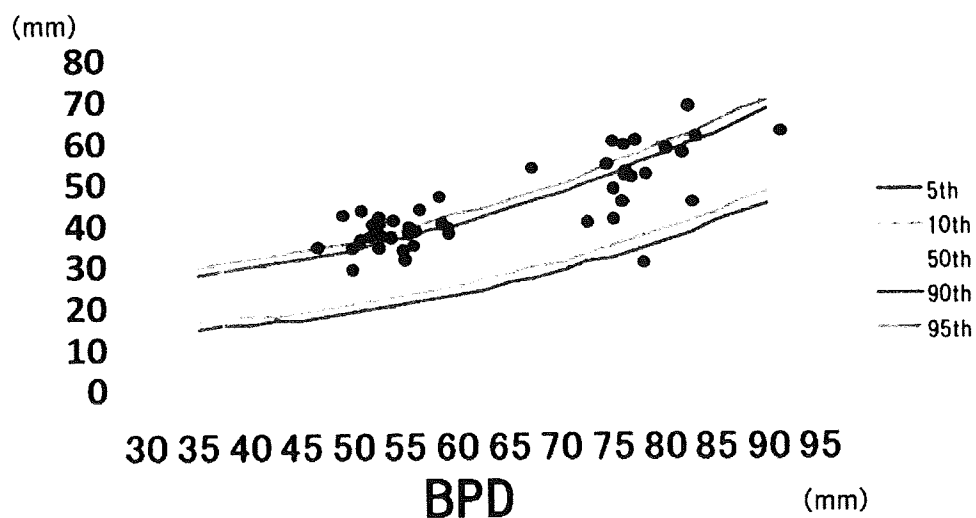


図3 各妊娠週数における経腹胎児超音波検査による胎児骨成熟の評価

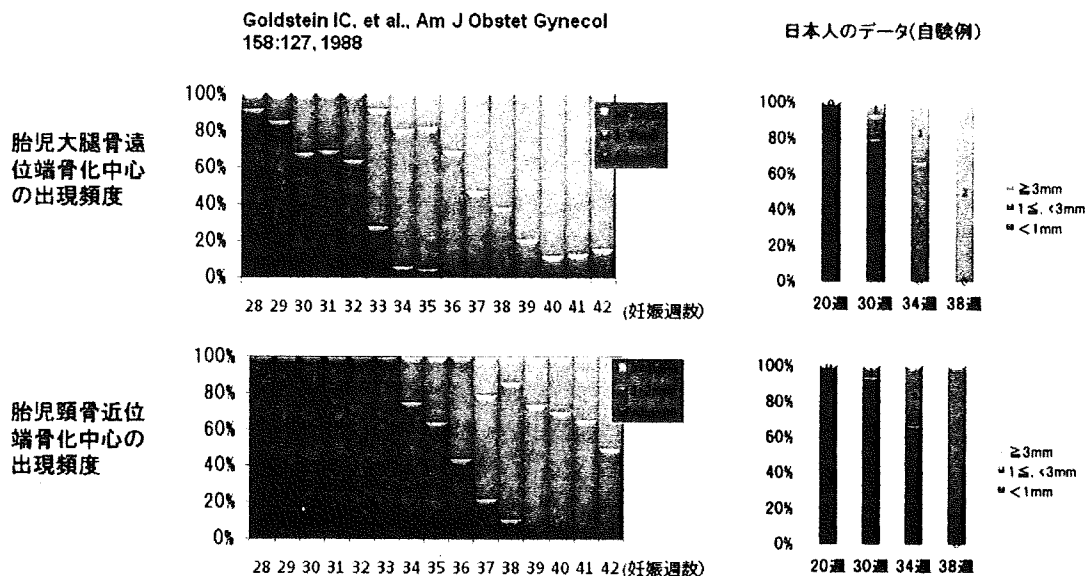
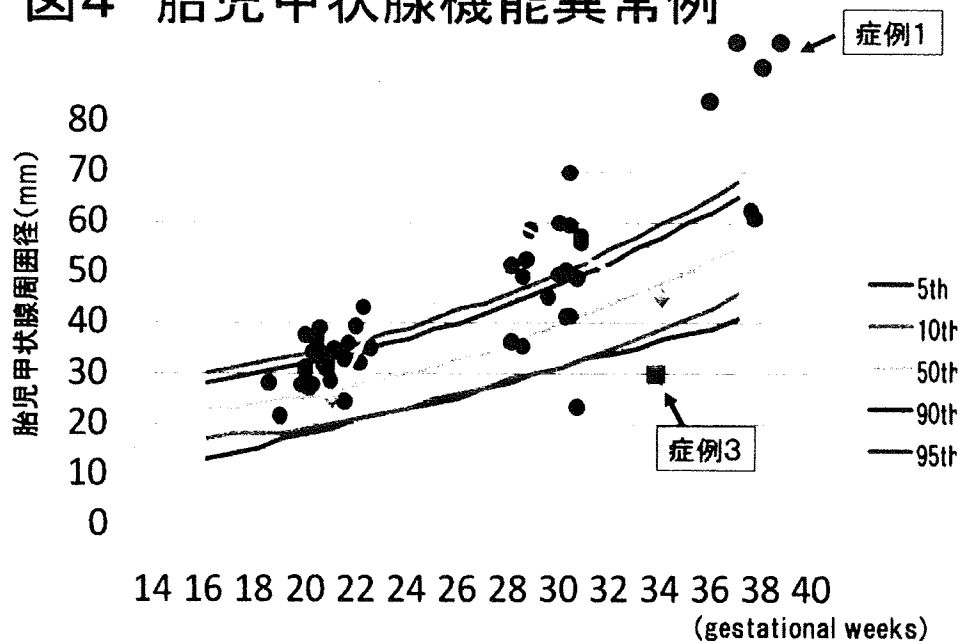


図4 胎児甲状腺機能異常例



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服総合研究事業）
分担研究報告書

胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成
抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例の把握

研究分担者 山岸良匡 筑波大学大学院人間総合科学研究科講師
研究協力者 鎌倉洋樹 東京大学先端科学技術研究センター特任研究員

研究要旨

本研究班では、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠例を登録し、胎児・新生児の心ブロック発症に関わる要因を検討することを一つの目的としている。本年はその予備的な調査として、主なリウマチ科・産婦人科の医療機関へのアンケート調査（一次調査）を行い、対象機関における過去10年間の抗SS-A抗体陽性妊娠例数（なし、1～9例、10～29例、30例以上）を尋ねた。総対象医療機関1,245機関のうち、産婦人科361機関（回収率54%）、内科307機関（54%）より回答を得た。このうち産婦人科においては、回収数のうち36.0%（130医療機関）で症例があり、10医療機関において30例以上（年平均3例以上）の症例を把握していた。また内科では、回収数のうち43.6%（134医療機関）で症例があり、4医療機関において30例以上（年平均3例以上）の症例を把握していた。さらに、「症例あり」と回答した医療機関のうち、産婦人科で73.1%（95医療機関）、内科で84.3%（113医療機関）の医療機関が二次調査への協力を可と回答した。以上より、今回対象とした医療機関において、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例数が、過去10年で1000例程度はあるものと見積もられた。次年度は、この結果をもとに、一次調査に協力いただいた医療機関をはじめ、多くの医療機関を対象に、より詳細な症例調査（二次調査）を行う計画である。

A. 研究目的

自己免疫疾患の特徴である自己抗体のなかには、母体から胎児へ移行して児に重大な疾患を招来するものがある。特に、自己抗体の一種である抗SS-A抗体は、全身性エリテマトーデス（SLE）やシェーグレン症候群の患者の多くが保有しているだけでなく、無症候女性でも保有しているが、そうした抗SS-A抗体陽性女性の妊娠においては、約1%程度の頻度で胎児・新生児の心ブロック（房室ブロック）が発生すると言われている。

また、心ブロックは、出生後ペースメーカー

の適応となることが多く、ペースメーカーの電池交換のために幼少期から数年に一度は手術が必要となるほか、心筋炎や心筋症を合併し、死亡に至る例もあるなど、患者や家族にとって非常に負担の大きい疾患であるが、発生頻度が低いこともあり、抗SS-A抗体との関係が示唆されているほかは、その詳しい発症機序については明らかになっていない。

そこで、本研究班では、胎児・新生児の心ブロックについて、そのリスク要因を一定程度解明するとともに、抗SS-A抗体陽性女性をはじめとする自己抗体陽性女性の妊娠管理指針を

作成することを目標に、内科・産科・小児の共同研究を実施しているところである。ここでは、本研究班の調査研究の一環として平成22年に実施した、抗SS-A抗体陽性女性の妊娠に関する予備的な調査（一次調査）の結果について報告する。

一次調査の目的

全妊娠の約0.01%（1万分の1）において発生するとされている胎児・新生児の心ブロックが、なぜ抗SS-A抗体陽性女性の妊娠例においては約1%という高率（抗SS-A抗体陽性でない場合の100倍）で発生するのかということを解明するためには、「抗SS-A抗体陽性」以外にどのようなリスク要因があるのかを、実際の症例データを詳細に解析する必要がある。

しかし、そもそも抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例数がどの程度あるのか、また、当該症例に関するデータを有する医療機関がどこにあるのか、ということについては、これまで大規模な調査は行われてこなかった。その理由は以下の2つである。

- ① SS-A抗体検査は、通常の妊娠管理では必須ではなかったこと
- ② 抗SS-A抗体陽性である患者はSLEやシェーグレンといった膠原病を患っている患者であり、内科領域で専門性を有する医師が把握しているが、患者が妊娠した際の管理は産婦人科で行われており、医療機関も移るケースが多いと考えられること

そこで、本研究班において多数の医療機関から症例データを収集する前に、「抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例がどの程度あるのか」、「どの病院で当該症例が把握されているのか」について、対象医療機関における予備的な調査（一次調査）を行った。

B. 研究対象と方法

一次調査では、まず、日本リウマチ学会及び日本産科婦人科学会の名簿を基に、両学会の了承を得て、調査対象となる医療機関をリストアップしたうえで、往復はがきを投函し、回収する（FAXによる返信も可とする）方法を採用した。

調査項目は、回収率を高めるため、可能な限り簡素な項目とした。抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例が極めて稀と考えられることから、1998年からの約10年間の各医療機関における抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例の有無を尋ねるとともに、症例があった場合については症例数の概数を3段階（9以下、10～29、30以上）で回答を求めた。さらに、二次調査の調査対象とする医療機関を選定するため、二次調査への協力可否についても尋ねた。

一次調査の特徴として、以下の点が挙げられる。

- ① 「抗SS-A抗体陽性」という、必ずしも疾患に直結しない検査結果を有する女性の「妊娠」というそもそもそれ自体では疾患とされない状態の症例数のおおまかな把握を目的としており、「該当疾患を有する患者」の数を把握する調査ではないこと
- ② 調査対象医療機関のリストアップに際して、「抗SS-A抗体陽性」であるか否かを判断する機会が比較的多いと考えられる膠原病系の医療機関（医師）と、「妊娠」症例を扱っている産婦人科の医療機関（医師）とに限定していること

すなわち、一次調査は、通常の難病に関する疫学調査における一次調査とは異なり、実数としての抗SS-A抗体陽性女性の妊娠例を必ずしも反映したものにはならず、あくまでも、「限定された」医療機関に「把握されている」抗SS-A抗体陽性女性の概数を表すものにすぎず、また、産婦人科と内科の両方に把握されている

ような対象症例の重複可能性もある、ということに留意する必要がある。

さらに、過去に抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例があったかどうかということについては、多くの医療機関においては簡便に検索することができないと考えられることから、調査回答内容そのものについても、この分野に関心がある医師や当該医療機関に長期に在籍している医師が回答しているかどうかにより大きく左右されることにも留意が必要である。

C. 研究結果

総対象医療機関 1,245 機関のうち、産婦人科 361 機関(回収率 54%)、内科 307 機関 (54%) より回答を得た。回答の結果を表1・表2に示す。その要点は、

- ・「症例なし」の回答が多数寄せられている
- ・産婦人科においては、回収数のうち、36.0% (130医療機関)で症例があり、10医療機関において30例以上(年平均3例以上)の症例を把握している
- ・内科においては、回収数のうち、43.6%(134医療機関)で症例があり、4医療機関において30例以上(年平均3例以上)の症例を把握している
- ・「症例あり」と回答した医療機関のうち、産婦人科で73.1%(95医療機関)、内科で84.3%(113医療機関)の医療機関が二次調査への協力を可としている

また、これらの結果を踏まえて、「把握されている」抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例数について、以下の通り粗い試算ができる。

- ・「症例あり」の3段階について、それぞれの平均の年間症例数を、1～9については0.5、10～29については2、30以上については3とおき、それぞれの段階における医療機関数に乗じると、以下のとおりとなる。

産婦人科:

$$0.5 \times 97 + 2 \times 19 + 3 \times 10 = 116.5 \text{例}$$

内科:

$$0.5 \times 119 + 2 \times 10 + 3 \times 4 = 91.5 \text{例}$$

本検討においては、回答のない医療機関や回答があっても症例数不明の医療機関における症例数は考慮にいれなかった。対象症例がすべて産婦人科と内科で重複把握されていると仮定した場合でも、「把握されている」抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例数が、少なくとも年間100例程度(すなわち、過去10年で1000例程度)はあると見積もられる。

本調査について調査票を送付した医療機関は全都道府県にまたがっており、全ての都道府県の医療機関(産婦人科もしくは内科)から回答を得ることができた。また同様に、「症例あり」と回答した医療機関(産婦人科もしくは内科)も全都道府県において各1機関以上あった。

なお、一次調査への回答は、回答する医師が誰かということにより大きく左右されることから、背景要因としての、地域や医療機関の種類による違いについては、今回は分析の対象外としている。また、内科宛てに出した調査票に対して産婦人科の医師から返信がある(この場合は内科分としてカウントした)など、内科と産婦人科の回答数の違いは厳密ではない。そのほか、学会名簿に複数の医師が掲載されている場合には、一部の病院については複数枚の調査票を送付している。その場合には、あくまで調査票の枚数でカウントしているため、回収枚数は厳密には医療機関数と一致しない。ただしそうした場合はいずれも症例がないか症例数が少ないケースであり、症例数の推計について大きく影響を及ぼすものではない。

D. 考察

抗SS-A抗体陽性女性の妊娠については、心ブロックの発生リスクが通常よりは高いというものの、その頻度は約1%といわれており、患者に心ブロックのリスクをどのように伝えるかという難しい問題に直面することからも、抗SS-A抗体による悉皆的な妊婦のスクリーニングは現時点においては現実的とは言えないであろう。抗SS-A抗体陽性女性の妊娠管理については、内科・産科・小児科にまたがって問題が山積しているのが現状であり、本稿で報告した本研究班の一次調査の結果は、そうした現状を打破するための一里塚としてとらえることができる。また、本研究班では、研究班員所属施設に集積している症例データの解析を始めており、それら解析の結果を踏まえ、今後、全国規模でより詳細な症例調査（二次調査）を行うことを予定しており、今回協力をいただいた医療機関をはじめ、これまでは症例のなかった医療機関も含め、二次調査への協力を呼びかけていく予定である。

E. 結論

抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例数について、その把握されているおおよその数が推定されたとともに、症例を集積している施設が明らかになった。前述したように、抗SS-A抗体が陽性か否かという観点から過去のカルテを検索することは必ずしも容易ではない状況にもかかわらず回答を頂いた多くの医療機関に感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 村島温子, 山岸良匡, 鎌倉洋樹. 抗SS-A抗体陽性女性の妊娠症例の把握：平

成21年度難治性疾患克服研究事業「胎児・新生児障害の原因となる自己抗体陽性女性の妊娠管理指針の作成」一次調査の結果より. 日本医事新報 2010 (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1) 産婦人科：総差出枚数は673枚、回収枚数は361枚（確定回収率53.6%）

症例なし	218
不明	13
症例あり	130
（症例ありのうち、「協力不可」）	35
症例ありの内訳	
症例あり:1～9	97
症例あり:10～29	19
症例あり:30～	10
症例あり:数不明	4

表2) 内科：総差出枚数は572枚、回収枚数は307枚（確定回収率53.7%）

症例なし	167
不明	6
症例あり	134
（症例ありのうち、「協力不可」）	21
症例ありの内訳	
症例あり:1～9	119
症例あり:10～29	10
症例あり:30～	4
症例あり:数不明	1

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

抗 SS-A 抗体陽性妊娠症例におけるステロイド剤が妊娠経過ならびに
児に及ぼす影響について（自験例をもとに）

研究分担者 山口晃史 国立成育医療センター周産期診療部母性内科医長

研究要旨

抗 SS-A 抗体陽性女性から出生した児に心ブロックが発症するのは 1%前後といわれ稀であるが、心ブロック児を出産した症例ではその確率は約 20%になるといわれている。心ブロックを予防する方法は確立されていないが、母体へのステロイド投与の効果を示唆する報告がある。一方で、胎児がステロイドに暴露することにより子宮内発達遅延などの弊害をもたらす可能性があり、慎重論もある。本研究では、国立成育医療センターで妊娠初期から管理し、出産した抗 SS-A 抗体陽性症例を対象として、妊娠中に母体に投与されたステロイド剤が妊娠経過ならびに児に与える影響について解析し、その効果ならびに安全性について検討した。42 例中 13 例に心ブロック予防目的でステロイド剤が投与されていた（予防目的投与群）。この 13 例中には心ブロックはじめ新生児ループスは認められなかったが、予防目的で投与されていなかった（予防目的非投与群）29 例 1 例にⅡ度の心ブロックが出現した。早産率や妊娠合併症は両群に差はなかったが、予防目的投与群で低出生体重児（Light For Date : LFD）が多い傾向にあった。今後、多施設の症例をまとめてより多数の対象を解析する必要がある。

A. 研究目的

抗 SS-A 抗体陽性女性から出生した児に心ブロックが発症するのは 1%前後といわれ稀であるが、心ブロック児を出産した症例ではその確率は約 20%になるといわれている。心ブロックを予防する方法は確立されていないが、母体へのステロイド投与の効果を示唆する報告がある。一方で、胎児がステロイドに暴露することにより子宮内発達遅延などの弊害をもたらす可能性があり、慎重論もある。

国立成育医療センターで妊娠初期から管理し、出産した抗 SS-A 抗体陽性症例の妊娠経過について解析し、その効果ならびに安全性について検討した。

B. 研究方法

2002 年 3 月～2009 年 3 月の 7 年間に当院で妊娠初期から管理した抗 SS-A 抗体陽性症例を対象とした。

後ろ向きにカルテから診療情報を収集し、当研究班作成の二次調査票に記入した。これらをデータクリーニングした後、解析した。

心ブロック予防目的のステロイド投与対象は原則として、心ブロック児出産の既往があり、抗 SS-A 抗体が陽性（オクタロニー法で 4 倍以上）の場合は今回の妊娠で児の心ブロックのリスクは 20%前後であることを説明し、希望する症例としている。妊娠 12 週からベタメタゾン 2mg（例外ではあるがプレドニゾロンを用いることもある）を処方、20 週から 2 週

間ごとに半減している。

C. 研究結果

2002年3月～2009年3月の7年間に当院で妊娠初期から管理した抗SS-A抗体陽性症例は42例であった。このうち、心ブロック予防目的にステロイド剤が投与されたもの(予防目的投与群)は13例(ベタメサゾン11例、プレドニゾロン2例)であった。このうち、心ブロック児出産の既往のあるものは4例であった。心ブロック目的ではステロイド投与を受けなかった残りの29例(予防目的非投与群)のうち、9例が原疾患のコントロール目的でプレドニゾロン(それぞれ20mg、15mg、10mg、8mg、7mg、5mg、5mg、4mg、3mg)を内服していた。このうち、プレドニゾロン3mgのみを内服していた症例にⅡ度の心ブロックが認められたが、ベタメサゾンの投与によって消失した。この症例を除いてすべての症例で心ブロックは発症しなかった。ステロイド投与されていない2症例において新生児ループス(紅斑のみ1例、紅斑+血小板減少1例)がみられた。

予防目的投与群の分娩週数平均は37.5週、予防目的非投与群では38週であった。予防目的投与群13例のうち、低出生体重児(Light For Date : LFD)は4例と予防投与しなかった29例中の5例に比べその割合は高かった。また、LFD4例はすべてベタメサゾン投与例であった。予防投与非投与群のうち、原疾患のコントロール目的で妊娠初期からステロイド剤を投与されていた症例は7例あった。これらはすべてプレドニゾロンであったが、7例中4例から出生した児がLFDであった。

D. 考察

抗SS-A抗体は生殖年齢女性の約1%にみられるといわれているが、無症候の場合が多く、保有していることを知らずに妊娠を終了している症例が多く、その実態は不明である。一方、抗SS-A抗体を保有しているとわかっていて妊娠初期から追跡できる症例は少ないため、その自然歴の把握も難しい。本研究では一施設で42例という今までにない数の症例をまとめて、ステロイド剤が妊娠経過ならびに児へ及ぼす影響を検討できた。

予防目的投与群で心ブロックが発症しなかった一方、予防目的非投与群で1例発症した。しかし、心ブロックの発生率は抗SS-A抗体陽性妊娠の約1%と低いと考えられているものであり、予防投与の効果について言及するには症例数が少なすぎる。心ブロック児の出産歴のある場合には20%前後になるといわれている。今回の研究における該当症例は4例で、すべてに予防投与が施行され、心ブロックは発症しなかったが、予防投与が効果あるというためには更なる症例の蓄積が必要である。

予防目的のステロイド投与が早産や妊娠高血圧症候群などの妊娠経過において影響をしているという結果は得られなかった。

予防目的投与群でわずかながら低出生体重児(Light For Date : LFD)の割合が高く出たが、これは予防目的ではなく、原疾患のコントロール目的でプレドニゾロンを投与されていた症例から出生した児においても散見された。すなわち、抗SS-A抗体陽性女性から出生する児の子宮内成長についてはステロイド剤の胎児への影響のみでは説明できないことを示しており、今後、関連すると思われる他の

因子を含めた解析が必要であろう。

E. 結論

本研究では抗 SS-A 抗体陽性女性の妊娠例において、母体に投与されたステロイド剤が妊娠経過ならびに児に及ぼす影響について大まかな傾向を明らかにすることができた。今後、症例数を増やし解析していく際の基礎データとして活用したい。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1 ステロイド予防投与の内訳

		心ブロック児出産既往	
		あり	なし
ステロイド 予防投与	あり	4	9
	なし	0	29*

*このうち3例で新生児ループス発症
(うち心ブロック1例)

表2 予防目的の母体へのステロイド
投与と児の体重

	予防目的ステロイド投与	
	あり	なし
HFD	0	3
AFD	9	21
LFD	4	5

HFD: Heavy for Date

AFD: Appropriate for Date

LFD: Light for Date

表3 原疾患コントロール目的も含
めた母体へのステロイド投与と
児の体重

	ステロイド投与	
	あり	なし
HFD	1	2
AFD	11	19
LFD	8	1

HFD: Heavy for Date

AFD: Appropriate for Date

LFD: Light for Date

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Maeno Y	Prenatal diagnosis of congenital heart disease.	Crawford MH, DiMarco JP, et al.	Eds. Cardiology 3 rd ed.	Mosby London	London	2009	1403-1414

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hayashi T, Kaneko M, Kim KS, Eryu Y, Shindo T, Isoda T, Murashima A, Ito Y, Sago H	Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy.	Pediatr Cardiol.	30	35-40	2009
Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Sugihara, M., Hayashi, T., Chino, Y., Matsumoto, I., Ito, S., Ito, S., Sumida, T.	Inhibition of transforming growth factor- β signalling attenuates interleukin (IL)-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease in mice.	Clin. Exp. Immunol.			Epub 2010 Jan 19
Wang, Y., Ito, S., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., Tsutsumi, A., Uchida, K., Usui, J., Yamagata, K., and Sumida, T.	Laser microdissection-based analysis of cytokine balance in the kidneys of patients with lupus nephritis.	Clin. Exp. Immunol.	159	1-10	2010
Inoue, A., Matsumoto, I., Tanaka, Y., Iwanami, K., Goto, D., Ito, S., Sumida, T.	Tumor necrosis factor alpha-induced adipose-related protein expression in experimental arthritis and in rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheu. Ther.	11	R118	Epub 2009 Aug 6
Tanaka-Watanabe, Y., Matsumoto, I., Iwamami, K., Inoue, A., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Sumida, T.	B cells play a crucial role as antigen-presenting cells and collaborate with inflammatory cytokines in glucose-6-phosphate isomerase-induced arthritis.	Clin. Exp. Immunol.	155	285-294	2009
Ito, I., Kawasaki, A., Ito, S., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Tsutsumi, A., Hom, G., Graham, R.R., Takasaki, Y., Hashimoto, H., Ohashi, J., Behrens, T.W., Sumida, T., Tsuchiya, N.	Replication of the association between the C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	Arthritis Rheum.	60	553-558	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawaguchi, Y., Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Nishimagi, E., Kamatani, N., Satoh, T., Kuwana, M., Sumida, T., Hara, M.	Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility.	Ann. Rheum. Dis.	68	710-714	2009
Suzuki, T., Ito, S., Handa, S., Kose, K., Okamoto, Y., Minami, M., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Sumida, T.	A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	19	358-365	2009
Wakamatsu, E., Matsumoto, I., Yoshiga, Y., Iwanami, K., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Ito, S., Sumida, T.	Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice.	Mod. Rheumatol.	19	366-371	2009
Segawa, S., Goto, D., Yoshiga, Y., Hayashi, T., Matsumoto, I., Ito, S., Sumida, T.	Low levels of soluble CD1d protein alters NKT cell function in patients with rheumatoid arthritis.	Int. J. Mol. Med.	24	481-486	2009
Horikoshi, M., Ito, S., Ishikawa, M., Umeda, N., Kondo, Y., Tsuboi, H., Hayashi, T., Goto, D., Matsumoto, I., Sumida, T.	Efficacy of mizoribine pulse therapy in patients with rheumatoid arthritis who show a reduced or insufficient response to infliximab.	Mod. Rheumatol.	19	229-234	2009
Takeuchi M, Nakayama M, Tamura A, Kitajima H.	Hydrops Fetalis Due to Agenesis of the Ductus Venosus: New Hepatic Histological Features.	Pediatric and Developmental Pathology	12	239-243	2009
Wakasa T, Wakasa K, Nakayama M, Kuwae Y, Mastuoka K, Takeuchi M, Suehara N, Kimura T.	Change in Morphology and Oxytocin Rwcptor Expression in the Uterine Blood Vessels during the Involution Process.	Gynecologic and Obstetric Investigation	67	137-144	2009
Takeuchi M, Nakayama M, Nakano A, Kitajima H, Sawada A.	Congenital systemic juvenile xanthogranuloma with placental lesion.	Pediatrics International	51	833-836	2009
Miyamoto T, Horigome H, Kawano S, Sumazaki R.	Apical Hypertrophic Cardiomyopathy in Childhood: A Long-Term Follow-Up Report of Two Cases.	Pediatr Cardiol	30	343-346	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwasaki Y, Horigome H, Takahashi- Igari M, Kato Y, Razzaque MA, Matsuoka R.	Coronary artery dilatation in LEOPARD syndrome.	Congenital Heart Disease	4	38-41	2009
Arimoto T, Tada H, Sekiguchi Y, Igarashi M, Yamasaki H, Kuroki K, Horigome H, Aonuma K.	Implantable cardioverter defibrillator in a patient with Eisenmenger syndrome after Senning repair for transposition of the great arteries.	J Arrhythmia	25	107-111	2009
Horigome H, Nagashima M, Sumitomo N, Yoshinaga M, Ushinohama H, Iwamoto M, Shiono J, Ichihashi K, Hasegawa S, Yoshikawa T, Matsunaga T, Goto H, Waki K, Arima M, Takasugi H, Tanaka Y, Tauchi N, Ikoma M, Inamura N, Takahashi H, Shimizu W, Horie M.	Clinical Characteristics and Genetic Background of Congenital Long QT Syndrome Diagnosed in Fetal, Neonatal and Infantile Life. A Nation-Wide Questionnaire Survey in Japan.	Circ Arrhythm Electrophysiol			Epub 2009 Dec 8
Maeno Y, Hirose A, Kanbe T, Hori T.	Fetal arrhythmia: Prenatal diagnosis and perinatal management.	J Obstet Gynaecol Res	35	623-629	2009
Kanbe T, Maeno Y, Fujino H, Kanda H, Hirose A, Okada J, Morikawa T, Iwata S, Iwata O, Matsuishi T.	Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress.	Acta Paediatrica.	98	1421-1425	2009
宮田あかね、村島温子	母体疾患の薬物療法 膠原病合併妊娠の薬物療法	周産期医学	39	1539-1544	2009
中山雅弘	胎盤・臍帯病理検査	周産期医学	38	194-199	2009
中山雅弘、桑江優子 松岡圭子、濱中拓郎 末原則幸、和田芳郎 北島博之	胎盤病理からみた FGR (IUGR)	周産期シンポジウム	27	15-23	2009

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
中山雅弘、松岡圭子 桑江優子	胎児と薬剤性障害	病理と臨床	27	88-889	2009
加藤愛章、堀米仁志	期外収縮. 研修医のための 小児心電図のよみか た	小児科診療	72	905-912	2009
前野泰樹	これだけは知っておき たい産科の超音波診断 胎児心臓スクリーニン グのコツ	産婦人科治療	98	870-877	2009
前野泰樹	一胎児疾患の薬物療法 一胎児不整脈	周産期医学	39	1577 -1582	2009

V I. 研究成果の刊行物・別刷

chapter

104

Prenatal Diagnosis of Congenital Heart Disease

Yasuki Maeno

Definition

- Abnormal cardiac structure, rhythm, and function can be detected before birth by echocardiography and other modalities.

Key Features

- Congenital heart disease in the fetus can be detected by prenatal echocardiography from 13 weeks of gestation or earlier.
- Screening for fetal cardiac disease is important if a significant impact is to be made on the prenatal diagnosis of congenital heart disease.
- Intrauterine progression of anatomic and functional problems can be observed.

Clinical Implications

- Prenatal, perinatal, and postnatal management can be planned.
- Prenatal noninvasive and invasive treatment can be started.
- Ethical problems are an important issue in prenatal diagnosis.

The development of ultrasound techniques has allowed us to visualize cardiac anatomy in utero from 13 weeks of gestation by the transabdominal approach,¹⁻⁴ and from as early as 10 weeks of gestation by the transvaginal approach.⁵ Because of the surrounding amniotic fluid and the fact that the fetal lung is not inflated, fetal echocardiography at 18 to 20 weeks of gestation can provide precise cardiac anatomic information—even in the pulmonary arteries and veins—some of which cannot be obtained by postnatal echocardiography. Using the technique of fetal echocardiography, it is now becoming possible to investigate the prenatal evolution of the normal and abnormal cardiac anatomy that has been seen postnatally.

Prenatal diagnosis of congenital heart disease (CHD) had been shown to improve the outcome of the affected fetuses. However, there are several issues regarding the prenatal diagnosis of cardiac disease. Skillful fetal echocardiographic technique and precise anatomic diagnosis are essential for prenatal diagnosis, but are not in themselves sufficient. Effective prenatal screening for congenital heart disease is important if prenatal echocardiography is to have a significant impact. In addition, assessment of cardiac function and hemodynamics, prediction of the development of cardiac structure during gestation, and effective perinatal management are required to improve outcomes in affected fetuses.

DESCRIPTION OF TECHNIQUE

There are two basic steps in examining the fetal heart:

- screening for the presence of abnormalities of anatomy, function, and rhythm, using three cross-sectional images, such as the four-chamber view,^{1,3} the three-vessel view,⁶ and the three-vessel and trachea view⁷; and
- assessment of precise cardiac and great vessel anatomy and detailed cardiac function using 2D, 3D, M-mode, and Doppler echocardiography.

Screening of the Abnormal Fetal Heart

First, the edge of the fetal heart is defined. A longitudinal section of the fetus parallel to the spine is imaged with the fetal head at the right side of the screen. Regardless of fetal position, a fetal transverse section, obtained by 90-degree clockwise rotation of the probe, should be obtained to visualize the fetus from inferior to superior, so that the side of the heart and stomach can be defined.⁸

The next step is to obtain three quite simple transverse sections of the fetal chest, the four-chamber view, the three-vessel view, and the three-vessel and trachea view, which will detect almost all major intracardiac and great vessel abnormalities. Screening using these three simple views may be completed in most cases within 3 minutes during routine obstetric ultrasonographic examination and detects up to 75% of the fetuses with heart anomaly.⁹

A four-chamber view of the fetal heart is easily obtained by a transverse section of the lower part of the fetal chest wall, because the fetal heart is positioned more horizontally, the lung is uninflated, and the diaphragm has a higher position (Fig. 104.1).^{1,3} Systematic assessment of this four-chamber view can detect more than 50% of intracardiac abnormalities, such as single ventricle, atrioventricular septal defect, and Ebstein's anomaly. This view is also useful for qualitative assessment of cardiac function and rhythm.

The second transverse view of the chest, the three-vessel view (see Fig. 104.1), can be easily obtained by a simple superior sweep from the four-chamber view.⁶ Systematic assessment of this three-vessel view can indirectly detect abnormal connections between the ventricles and the great arteries, such as transposition of the great arteries and tetralogy of Fallot, which are often missed by the four-chamber view alone.

The last screening view, three-vessel and trachea view (see Fig. 104.1), can be obtained by farther superior sweep from three-vessel view.⁷ This three-vessel and trachea view is useful for detecting variable vascular rings, which sometimes cause marked airway problems postnatally.¹⁰

Three-dimensional echocardiography may have an important role for the screening of abnormal fetal heart, since these three simple transverse views for screening can be obtained from the 3D data set.¹¹

Color Doppler echocardiography may provide additional information for screening. A parallel sweep from the four-chamber to the three-vessel view with color Doppler will demonstrate the cross-relation of both ventricular outflow

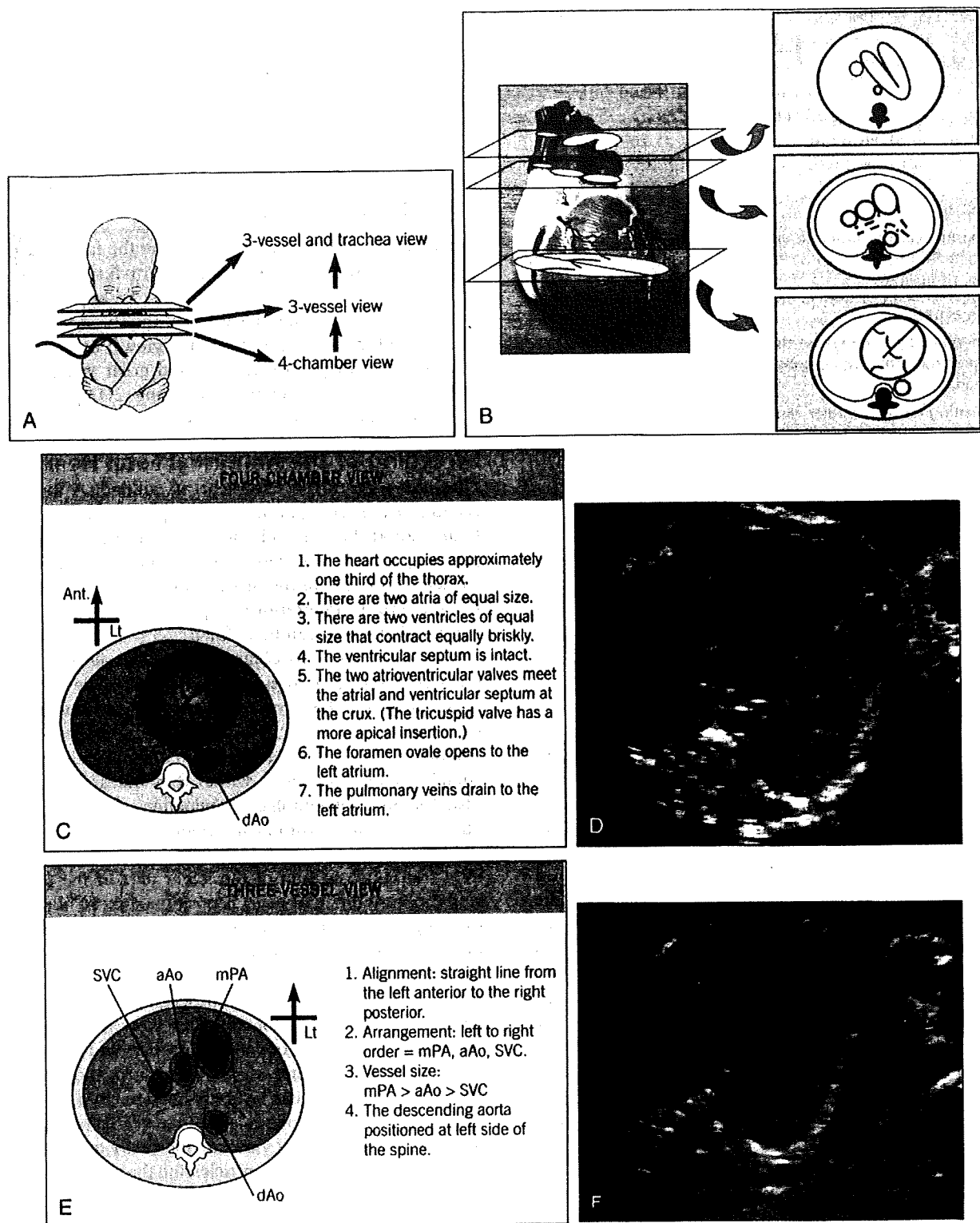


Fig. 104.1 Evaluation of four chamber, three-vessel, and three-vessel and trachea views. **A**, Three parallel transverse sections of the fetal chest demonstrate the four-chamber view, the three-vessel view, and three-vessel and trachea view. **B**, Relation between the cardiac structure and each view. **C**, A schema of the four-chamber view and checkpoints. **D**, An echocardiographic picture of four-chamber view. **E**, A schema of the three-vessel view and checkpoints. **F**, An echocardiographic picture of the three-vessel view. **G**, A schema of the three-vessel and trachea view and check points. **H**, An Echocardiographic picture of the three-vessel and trachea view. aAo, ascending aorta; dAo, descending aorta; mPA, main pulmonary artery; SVC, superior vena cava.

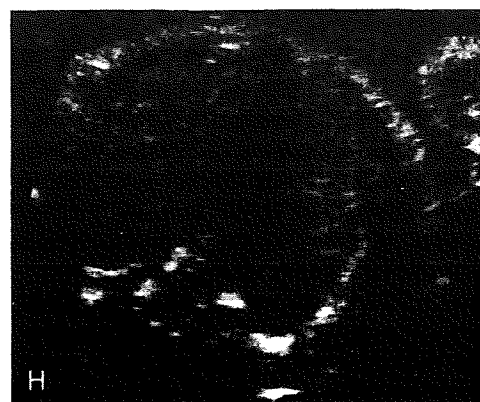
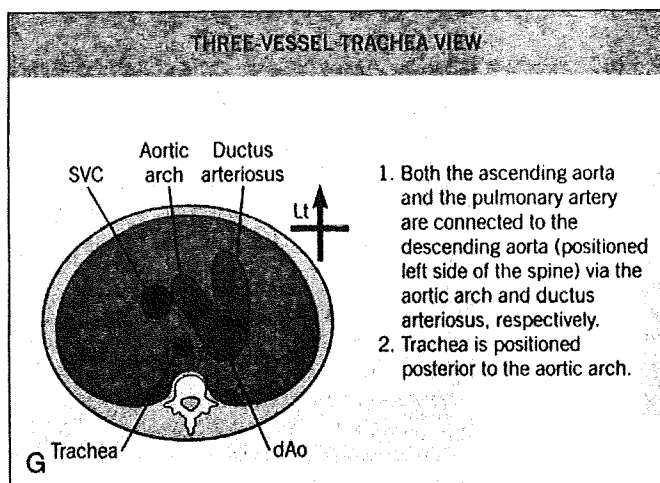


Fig. 104.1—cont'd

tracts. Location of the pulmonary venous return can be confirmed by color Doppler flow. In addition, abnormal blood flow, such as stenotic flow or regurgitant jet, can also be detected.

Recently, a new method of screening high-risk fetuses for congenital heart disease has been proposed. The presence of a thickened nuchal translucency at 10 to 14 weeks of gestation can be used to identify high-risk fetuses.¹² A clinical application for this method is now being investigated.

Evaluation of the Fetal Cardiac Anatomy

Once some abnormal finding is detected, detailed intracardiac and functional assessment is required for precise diagnosis. The cardiac anatomy is examined using a segmental approach in a similar manner to that used in postnatal echocardiography. Recent high-resolution 2D echocardiography can provide high quality images of detailed intracardiac and extracardiac anatomy as early as 14 weeks of gestation. In addition, detailed assessment of the peripheral pulmonary artery and veins, which cannot be seen by postnatal echocardiography, is possible during the fetal period because the fetal lung has not been inflated by air.

M-Mode Echocardiography

M-mode echocardiography is used to assess cardiac rhythm and function.^{13,14} An M-mode trace of ventricular and atrial motion demonstrates the cardiac rhythm and rate. A simultaneous record of both ventricles and atria (Fig. 104.2) is especially useful for assessing the atrioventricular electric connection in fetuses with arrhythmias, such as complete heart block, atrial fibrillation, and ectopic beat.

An M-mode trace perpendicular to the ventricle provides qualitative information on ventricular systolic function. However, because of the variable position of the fetus, the M-mode cursor has to be carefully positioned so that it is perpendicular to the ventricular septum.

Doppler Echocardiography

Pulse and continuous-wave Doppler echocardiography are used to examine cardiac anatomy and to assess cardiac rhythm and function.¹³ The interpretation of some Doppler

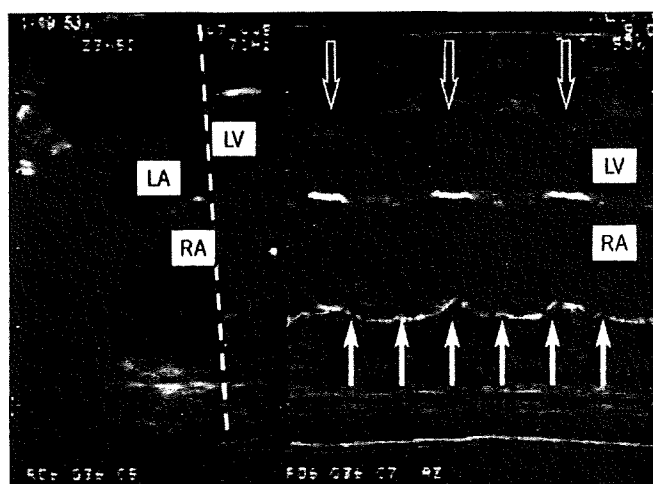


Fig. 104.2 Simultaneous M-mode recording of both ventricles and atria (dotted line). M-mode recording in a fetus with complete atrioventricular block reveals complete dissociation of atrial and ventricular contraction with a ventricular rate of 65bpm. Open arrows, ventricular contractions; closed arrows, atrial contractions. LA, left atrium. LV, left ventricle. RA, right atrium.

signals in the prenatal period require understanding of fetal hemodynamics.

The velocity of Doppler flow at the correct angle (less than 20 degrees) at either side of the inflow to¹⁵ and outflow from the ventricles¹⁶ and at the ductus arteriosus¹⁷ provides the anatomic and functional information. The waveform of the pulsed Doppler is especially important to assess the cardiac function and hemodynamic condition of the fetus. Doppler waveforms obtained at the inferior vena cava,¹⁸ pulmonary veins, foramen ovale, midcerebral artery, umbilical artery and vein, and isthmus of the aortic arch¹⁹ change according to many fetal hemodynamic conditions, such as cardiac function and vascular resistances in various locations, including the placenta and brain.

A simultaneous record of the superior vena cava and the ascending aorta is used for assessing cardiac arrhythmias (Fig. 104.3). Beginning of reverse flow at the superior vena cava created by atrial contraction and beginning of forward flow at the ascending aorta created by ventricular