

exclusions left 14,266 births for analysis. All mothers lived within 50 km of the hospital.

### Exposure Data

We used the mothers' residential proximity to major roads, defined by the amount of traffic, as an index for air pollution exposure. First, we identified the geocode (latitude and longitude coordinates) at the residential address at the time of delivery. Among 14,266 births, 13,987 births could be geocoded at the exact address level, whereas 279 births could be geocoded at a census enumeration district (this gave more detail than the Japanese 7-digit zip code). We dichotomized our exposure indicator at 200 m ( $\leq 200$  m;  $>200$  m) based on previous epidemiologic studies<sup>27,28</sup> and studies showing exponential decay in exposure with increasing distance from major roads.<sup>29,30</sup>

Among the 14,266 births, there were 265 mothers who were known to have returned to their parents' home during pregnancy to give birth. We considered these 265 mothers, as well as the 279 mothers with less detailed address information, in the sensitivity analyses.

We defined major roads as those having more than 50,000 vehicles on a weekday.<sup>25,31,32</sup> First, we obtained road-type and traffic-volume data for Shizuoka from the 2005 Road Traffic Census conducted by the Road Bureau of the Ministry of Land, Infrastructure, Transport and Tourism. The traffic-volume data were recorded for 1 day during the period from September to November in 2005. We excluded 253 local roads and selected 92 roads with 555 locations to measure traffic volume. We averaged traffic volumes from count locations on each road, applying the average value to the entire length of the road. The correlation between the average traffic volume on each road and the original traffic-volume information measured at 555 locations was 0.85. The roads defined as "major" in this study corresponded almost exactly with the existing expressways or primary national highways.

Data on nitrogen dioxide were available from the environmental database managed by the National Institute for Environmental Studies in Japan. The correlation between distance from major roads and concentration of nitrogen dioxide, averaged over the period from 1997 to 2007 at 67 regulatory monitoring stations in Shizuoka prefecture, was  $-0.43$ . All geographic variables were collected by the Geographic Information System (GIS) software ArcGIS (ESRI Japan Inc, version 9.3).

### Outcome Data

We divided preterm births by gestational age: less than 37 weeks, less than 32 weeks (severe prematurity), and less than 28 weeks (extreme prematurity). We also divided preterm births less than 37 weeks by specific clinical manifestations: PPRM, pregnancy hypertension, and other clinical manifestations. Gestational ages were based on the last menstrual period, and mostly

confirmed or corrected by ultrasound measurements at about 10 weeks of gestational age. The clinical manifestations before preterm delivery were diagnosed by trained obstetricians in the hospital. PPRM was defined as membrane rupture before the onset of labor. Pregnancy hypertension was defined as hypertension after 20 weeks of gestational age with or without proteinuria. All other preterm births were designated as "other clinical manifestations."

### Other Covariate Data

We retrieved information about potential confounding factors from the perinatal database. This information was obtained from mothers by trained obstetricians or midwives at the time of the prenatal examination when the expected due date was confirmed (at about 10 weeks of gestational age), and added or corrected at admission or delivery.

We also included area-based socioeconomic status (SES) variables in the study: the proportion of white collar workers  $>15$  years of age and the proportion of unemployed individuals in households in the corresponding census region where mothers lived. These data were obtained from the 2000 national census. We defined the following occupations as white-collar work: professional or technical workers, managerial workers, and clerical workers. The study area had 1872 census regions and the median and mean areas of the census regions were 0.4 and 1.3 square kilometers (standard deviation, 3.6), respectively. Approval for this study was obtained from the Institutional Review Board of Seirei Hamamatsu General Hospital.

### Data Analyses

We calculated the proportion of preterm births according to characteristics of subjects. We next estimated the multivariate adjusted odds ratios (ORs) for preterm births, classified by gestational age or specific clinical manifestations, according to major roads, using the logistic regression model.<sup>33</sup> When we estimated the adjusted ORs for preterm births classified by gestational age, we treated all other births as noncases. For example, when we assessed the risk of preterm birth before 28 weeks, we used all births at  $>28$  weeks as noncases. When estimating the adjusted ORs for preterm births with specific clinical manifestations, we used full-term births as noncases.

We first adjusted for maternal age, maternal occupation (housewives; part-time workers; self-employed workers; employees; professional workers), maternal smoking (never smoked; ex-smoker including mothers who quit smoking during pregnancy; smoker), paternal smoking (smoker; non-smoker), and the proportion of white-collar workers as measured by the area-based SES mandatory. We further adjusted for maternal alcohol consumption (drinker; nondrinker) and maternal body mass index (BMI) and examined whether point estimates changed. BMI was defined as the mothers' body weight before pregnancy (kg) divided by her height

squared ( $m^2$ ). Maternal age, maternal BMI, and the proportion of white-collar workers were treated as continuous variables. Maternal age was entered as a linear and quadratic term into the models because a U-shaped association was expected between maternal age and preterm births. These potential confounding factors were chosen a priori, based on previous studies.<sup>13–19</sup> Our results did not change when we further adjusted for maternal alcohol consumption and maternal BMI, and we therefore present results from the more parsimonious model.

Traffic exposure at home is likely to be stronger among those who spend more time at home. We, therefore, compared effect estimates between housewives and those who worked outside the home (part-time workers; self-employed workers; employees; professional workers).

In sensitivity analyses, we repeated the analysis using paternal occupation (unemployment; part-time workers; self-employed workers; employees; professional workers) as an individual SES variable instead of maternal occupation. We also repeated the analysis using the proportion of unemployment in households as an area-based SES variable instead of the proportion of white-collar workers. Finally, to reduce possible exposure misclassification, we conducted the same analysis excluding births for which the mothers' residential information was based only on the census enumeration district ( $n = 279$ ), as described previously. We also excluded 265 mothers who returned to their parents' home during pregnancy to give birth. All confidence intervals (CIs) were estimated at the 95% level. PASW software (SPSS Japan Inc, version 18.0J) was used for the analysis.

## RESULTS

The baseline characteristics of mothers, fathers, and newborns ( $n = 14,266$ ) for full-term births and preterm births are shown in Table 1. The mean maternal age was 30.2, similar to the national mean of 29.3 in 1997 and 30.7 in 2007.<sup>4</sup> Two percent of mothers were less than 20 years of age. The mean birth weight of all births was 2886 g, lower than the national mean birth weight of 3000 g in 2007.<sup>4</sup> The overall proportion of preterm births was 10.7%, higher than the proportion of preterm births in Japan as a whole (5.8% in 2007).<sup>4</sup> The proportion of preterm births over four 3-year calendar periods from 1997 to 2008 was 9.1%, 10.7%, 11.5%, and 11.2%, respectively. Although mean maternal age did not differ between full-term births and preterm births, younger and older mothers had a higher risk of a preterm birth. Maternal smokers experienced higher risk of preterm birth, as expected. Furthermore, preterm births were less common among professional workers.

Table 2 shows the number and the adjusted ORs of preterm births classified by gestational age. We found positive associations between proximity to major roads and preterm births for each of the gestational age categories. Specif-

**TABLE 1.** Descriptive Characteristics of Mothers, Fathers, and Newborns

	Full-term Births <sup>a</sup> (n = 12,749)	Preterm Births <sup>a</sup> (n = 1517)
<b>Maternal variables</b>		
Age (years); mean (SD)	30.2 (4.7)	30.3 (5.0)
Age (years); number (row %)		
<20	204 (86)	34 (14)
20–29	6138 (90)	707 (10)
30–34	4471 (90)	514 (10)
35–39	1718 (89)	218 (11)
≥40	216 (83)	44 (17)
Body mass index <sup>b</sup> before pregnancy; mean (SD)	20.7 (3.0)	20.9 (3.4)
Occupation; number (row %)		
Professional workers	1125 (91)	106 (9)
Employees	3187 (89)	378 (11)
Self-employed workers	150 (90)	17 (10)
Part-time workers	456 (87)	66 (13)
Housewives	7435 (90)	870 (10)
Not reported	396 (83)	80 (17)
Smoking; number (row %)		
Never smoked	11,951 (90)	1376 (10)
Exsmoker <sup>c</sup>	247 (88)	35 (12)
Current smoker (during pregnancy)	394 (83)	80 (17)
Not reported	157 (86)	26 (14)
Alcohol; number (row %)		
Nondrinker	11,977 (89)	1420 (11)
Drinker	621 (89)	73 (11)
Not reported	151 (86)	24 (14)
<b>Paternal variables</b>		
Occupation; number (row %)		
Professional workers	579 (93)	44 (7)
Employees	10,886 (89)	1283 (11)
Self-employed workers	797 (89)	101 (11)
Part-time workers	19 (70)	8 (30)
Unemployment	91 (90)	10 (10)
Not reported	377 (84)	71 (16)
Smoking; number. (row %)		
Never smoked	6452 (90)	734 (10)
Ex- or current-smoker	5722 (89)	674 (11)
Not reported	575 (84)	109 (16)
<b>Newborn variables</b>		
Gestational age (days); mean (SD)	275.9 (8.1)	234.3 (25.0)
Weight (g); mean (SD)	2998.3 (380.8)	1940.1 (683.0)
Sex; number (row %)		
Boys	6511 (88)	857 (12)
Girls	6197 (90)	657 (10)
Not reported	41 (93)	3 (7)
<b>Area-based variables</b>		
Proportion of white collar workers; mean (SD)	0.32 (0.07)	0.31 (0.07)
Proportion of unemployment in household; mean (SD)	0.14 (0.06)	0.13 (0.06)

The newborns are liveborn single births from January 1997 to December 2008 in a perinatal hospital in Hamamatsu, Japan ( $n = 14,266$ ).

<sup>a</sup>Full-term births are defined as at least 37 weeks' gestational age. Preterm births are up to and including 36 weeks.

<sup>b</sup>Body mass index was calculated as body weight (kg) divided by height squared ( $m^2$ ).

<sup>c</sup>Exsmoker includes mothers who quit smoking during pregnancy.

**TABLE 2.** Association<sup>a</sup> Between Proximity to Major Roads and Preterm Births of Less Than 37, Less Than 32, and Less Than 28 Weeks

Distance From Major Roads	No. Births	No. Full-term Births	Preterm Births					
			<37 Weeks		<32 Weeks		<28 Weeks	
			No. (%)	OR (95% CI)	No. (%)	OR (95% CI)	No. (%)	OR (95% CI)
>200 m <sup>b</sup>	13,450	12,054	1396 (10.4)	1.0	365 (2.7)	1.0	145 (1.1)	1.0
≤200 m	816	695	121 (14.8)	1.5 (1.2–1.8)	37 (4.5)	1.6 (1.1–2.4)	14 (1.7)	1.8 (1.0–3.2)

<sup>a</sup>Odds ratios were adjusted for age, square of age, maternal occupation, maternal smoking, paternal smoking, and the proportion of white collar workers in the corresponding census. Additional adjustment for maternal alcohol consumption and maternal body mass index did not change estimates. When we estimated the adjusted ORs for preterm births separated by gestational age, we treated all of the other births as noncases.

<sup>b</sup>Reference category.

**TABLE 3.** Association<sup>a</sup> Between the Proximity to Major Roads and Preterm Births With Specific Clinical Manifestations Among Preterm Births of Less Than 37 Weeks

Distance From Major Roads	No. Births	No. Full-term Births	Preterm Births					
			With PPRM		With Pregnancy Hypertension		Other <sup>b</sup>	
			No. (%)	OR (95% CI)	No. (%)	OR (95% CI)	No. (%)	OR (95% CI)
>200 m <sup>c</sup>	13,450	12,054	324 (2.4)	1.0	171 (1.3)	1.0	907 (6.7)	1.0
≤200 m	816	695	40 (4.9)	1.9 (1.3–2.8)	19 (2.3)	2.0 (1.2–3.3)	63 (7.7)	1.2 (0.9–1.6)

<sup>a</sup>Odds ratios were adjusted for age, square of age, maternal occupation, maternal smoking, maternal alcohol consumption, maternal body mass index, paternal smoking, and the proportion of white collar workers in the corresponding census. Additional adjustment for maternal alcohol consumption and maternal body mass index did not change estimates. When we estimated the adjusted ORs for preterm births with specific clinical manifestations, we treated full-term births as noncases.

<sup>b</sup>Other preterm births are defined by excluding preterm births with PPRM and pregnancy hypertension from the total preterm births of less than 37 week.

<sup>c</sup>Reference category.

PPROM indicates preterm premature rupture of the membranes.

ically, living within 200 m increased the risk of preterm births of less than 37 weeks by 1.5 times (95% CI = 1.2–1.8), preterm births of less than 32 weeks by 1.6 times (1.1–2.4), and preterm births of less than 28 weeks by 1.8 times (1.0–3.2).

We found positive associations between proximity to major roads within 200 m and preterm births with PPRM 1.9 (1.3–2.8) or with pregnancy hypertension 2.0 (1.2–3.3) (Table 3). The risk of preterm births from all other conditions was only slightly elevated. Among the preterm births with specific clinical manifestations, 7 preterm births had both PPRM and pregnancy hypertension.

When we stratified subjects by maternal occupation (housewives vs. outside workers), there were fewer than 10 exposed cases in each stratum, except for preterm births before 37 weeks and preterm births with PPRM and other conditions. We found consistently higher ORs among housewives; for preterm births before 37 weeks the ORs were 1.6 (1.2–2.1) for housewives and 1.3 (0.9–1.8) for outside workers; for preterm births with PPRM, 2.0 (1.2–3.2) for housewives and 1.9 (1.0–3.5) for outside workers; and for preterm births with other conditions, 1.5 (1.1–2.1) for housewives and 0.8 (0.5–1.4) for outside workers.

In sensitivity analyses, the effect estimates did not change substantially. When we considered paternal occupa-

tion as the individual-level SES variable, the ORs for preterm births of less than 37, 32, and 28 weeks were 1.5 (1.2–1.9), 1.7 (1.2–2.4), and 1.7 (1.0–3.1), respectively. In addition, when we adopted the proportion of unemployment in households as the area-based SES, these ORs were 1.4 (1.1–1.8), 1.6 (1.1–2.3), and 1.7 (1.0–3.1), respectively. Furthermore, the ORs did not change after excluding 279 births with residential information only at the census level. Effect estimates did not change after excluding 265 mothers who returned to their parents' home to give birth.

## DISCUSSION

We evaluated associations between proximity to major roads (as an index for air pollution) and preterm births, classified by gestational age or specific clinical manifestations. Proximity to major roads was associated with higher risks of preterm births at any gestational age. Proximity to major roads was also associated with increased risk of preterm births with PPRM and pregnancy hypertension.

Consistent with other recent studies,<sup>13–19</sup> our findings suggest that air pollution exposure increases the risk of preterm birth. Furthermore, our study adds to the preliminary findings of Brauer et al<sup>13</sup> and of Wu et al<sup>19</sup> in showing associations of air pollution with risk of preterm birth before 30 weeks. Because the medical outcome and public-health

burden of preterm births are much higher with extreme and near-term preterm births, it is important to pursue further the possible effects of air pollution on very early preterm birth.

Potential mechanisms by which air pollution might increase preterm births include inflammation, endothelial dysfunction (hypertension), endocrine disruption, and genetic changes in germ cells.<sup>7</sup> A recent study by Wu et al<sup>19</sup> suggested a positive association between exposure to air pollution and development of preeclampsia during pregnancy, which is characterized by elevated blood pressure, edema, and proteinuria. Our findings provide further evidence to support this mechanism, demonstrating that air pollution could increase preterm births through the mechanism of inflammation (PPROM)<sup>34</sup> or endothelial dysfunction (pregnancy hypertension). Indeed, some components of air pollutants that affect reproductive outcomes are considered to be similar to those that result from maternal smoking.<sup>9,10</sup> Smoking is known to increase PPRM and pregnancy hypertension.<sup>35</sup>

Most previous air pollution studies used register-based participants. Our study participants were pairs of mothers and newborns who attended one general hospital with a perinatal center, which provided more detailed clinical information. In contrast to previous studies that used birth certificates,<sup>13–16,18</sup> we were able to collect maternal behavior and physical attribute variables as well, such as active and passive smoking behavior, alcohol consumption, and BMI. Our study demonstrated positive associations even after adjusting for these variables. Furthermore, clinical diagnoses regarding maternal complications could be validated and standardized because of a single hospital-based sampling method.

Not all babies in the western part of Shizuoka are born in this particular hospital; however, the hospital is the only perinatal center in the area and accepts high-risk deliveries. As a consequence, the mean birth weight of our study group was less than the national mean birth weight, and the proportion of preterm births was higher than that reported nationally, as expected. This hospital-based sampling method might introduce selection bias. However, the proportion of preterm births delivered in this hospital was higher mainly among mothers residing far from the hospital. The proportion of preterm births was 7.4% among mothers residing close to the hospital (lowest 10th percentile of the distance from the hospital) and 23.4% among mothers residing far from the hospital (highest 10th percentile of the distance). The hospital is located relatively close to major roads (Figure), hence, this type of selection bias, if it exists, would underestimate the results.

We used the mothers' proximity to major roads as an index for air pollution exposure. Air-monitoring stations are sited for policy and regulatory purposes, and may not be ideally placed for epidemiologic studies.<sup>8</sup> Furthermore, the air-monitoring stations are limited in spatial resolution. In

contrast, the approach we adopted is limited in temporal resolution. Traffic information in this study was obtained from the Road Traffic Census conducted in 2005, and the traffic volume data were recorded for only 1 day, during the period from September to November 2005. Thus, our exposure indicator could not reflect year-to-year or seasonal variations in traffic exposure. Because major roads did not change, the traffic volume would not have varied substantially in the year-to-year comparison. The average change (increase) in traffic volume over a 24-hour period from 1999 to 2005 was only 117 for the whole of Shizuoka prefecture.<sup>36</sup> However, our exposure indicator did not provide any indication of seasonal variation. Recently, seasonal factors have been discussed as potential confounding factors or effect-measure modifiers in the association between air pollution and reproductive outcomes.<sup>7</sup> Thus, future studies should incorporate seasonal variations in air pollution using more sophisticated models, such as a temporally adjusted land use regression model.<sup>13</sup>

Exposure misclassification can occur due to a mothers' mobility during pregnancy, as determined by analysis of maternal residential information at delivery. We reduced the possibility of movement by restricting our study subjects to those who lived in the western part of Shizuoka prefecture. In addition, we had information about 265 mothers who were known to have returned to their parents' home during pregnancy to give birth; in a sensitivity analysis that excluded these subjects, results were unchanged. To reduce exposure misclassification during daytime, we divided participants according to whether they were housewives or outside workers and repeated the analyses. The point estimates in housewives were consistently higher than those in outside workers, as expected, if the influence of traffic exposure at home was stronger among those who spent more time at home during their pregnancy. Although we could not obtain other information about maternal mobility, this type of exposure misclassification would not explain our findings.

In conclusion, exposure to traffic-related air pollution was associated with an increased risk of preterm birth, perhaps even more strongly for preterm births before 30 weeks. The mechanism responsible for this association may work through PPRM and pregnancy hypertension.

## ACKNOWLEDGMENTS

*We appreciate the contributions of the staff at Seirei Hamamatsu General Hospital in maintaining the perinatal dataset. We also thank Tomo Hirayama for his statistical advice.*

## REFERENCES

1. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359:262–273.
2. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet.* 2008;371:261–269.
3. Hamilton B, Martin J, Ventura S. *Births: Preliminary Data for 2007.*

- National Vital Statistics Reports. Vol. 57. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2009;1–23.
4. Health and Welfare Statistics Association. *Statistics and Information Department in Japanese Ministry of Health Labour and Welfare. Vital statistics of Japan 2007*. Tokyo:Health and Welfare Statistics Association; 2009.
  5. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371:75–84.
  6. Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008;102:182–190.
  7. Slama R, Darrow L, Parker J, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect*. 2008;116:791–798.
  8. Woodruff TJ, Parker JD, Darrow LA, et al. Methodological issues in studies of air pollution and reproductive health. *Environ Res*. 2009;109:311–320.
  9. Maisonet M, Correa A, Misra D, Jaakkola JJ. A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth. *Environ Res*. 2004;95:106–115.
  10. Sram RJ, Binkova B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect*. 2005;113:375–382.
  11. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology*. 2004;15:36–45.
  12. Lacasana M, Esplugues A, Ballester F. Exposure to ambient air pollution and prenatal and early childhood health effects. *Eur J Epidemiol*. 2005;20:183–199.
  13. Brauer M, Lencar C, Tamburic L, Koehoorn M, Demers P, Karr C. A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ Health Perspect*. 2008;116:680–686.
  14. Genereux M, Auger N, Goneau M, Daniel M. Neighbourhood socioeconomic status, maternal education and adverse birth outcomes among mothers living near highways. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62:695–700.
  15. Leem JH, Kaplan BM, Shim YK, et al. Exposures to air pollutants during pregnancy and preterm delivery. *Environ Health Perspect*. 2006;114:905–910.
  16. Ponce NA, Hoggatt KJ, Wilhelm M, Ritz B. Preterm birth: the interaction of traffic-related air pollution with economic hardship in Los Angeles neighborhoods. *Am J Epidemiol*. 2005;162:140–148.
  17. Ritz B, Wilhelm M, Hoggatt KJ, Ghosh JK. Ambient air pollution and preterm birth in the environment and pregnancy outcomes study at the University of California, Los Angeles. *Am J Epidemiol*. 2007;166:1045–1052.
  18. Wilhelm M, Ritz B. Residential proximity to traffic and adverse birth outcomes in Los Angeles county, California, 1994–1996. *Environ Health Perspect*. 2003;111:207–216.
  19. Wu J, Ren C, Delfino RJ, Chung J, Wilhelm M, Ritz B. Association between local traffic-generated air pollution and preeclampsia and preterm delivery in the south coast air basin of California. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1773–1779.
  20. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003;82:687–704.
  21. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006;113(suppl 3):17–42.
  22. Adams MM. *Perinatal Epidemiology for Public Health Practice*. New York:Springer; 2009.
  23. Savitz DA, Dole N, Herring AH, et al. Should spontaneous and medically indicated preterm births be separated for studying aetiology? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005;19:97–105.
  24. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19:773–782.
  25. Kashima S, Yorifuji T, Tsuda T, Doi H. Application of land use regression to regulatory air quality data in Japan. *Sci Total Environ*. 2009;407:3055–3062.
  26. Shizuoka prefecture. *Vital statistics of Shizuoka 2008*. Shizuoka, Japan; 2010.
  27. Hart JE, Laden F, Puett RC, Costenbader KH, Karlson EW. Exposure to traffic pollution and increased risk of rheumatoid arthritis. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1065–1069.
  28. Jerrett M, Arain A, Kanaroglou P, et al. A review and evaluation of intraurban air pollution exposure models. *J Expo Anal Environ Epidemiol*. 2005;15:185–204.
  29. Nitta H, Sato T, Nakai S, Maeda K, Aoki S, Ono M. Respiratory health associated with exposure to automobile exhaust. I: results of cross-sectional studies in 1979, 1982, and 1983. *Arch Environ Health*. 1993;48:53–58.
  30. Ono M. Pollution around a road [in Japanese]. In: Koizumi A, Murakami M, eds. *Introduction of Environmental Health. Karadano Kagaku*. Tokyo: Nihonhyouronsha; 1990.
  31. Ross Z, English PB, Scalf R, et al. Nitrogen dioxide prediction in Southern California using land use regression modeling: potential for environmental health analyses. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2006;16:106–114.
  32. Ryan PH, LeMasters GK. A review of land-use regression models for characterizing intraurban air pollution exposure. *Inhal Toxicol*. 2007;19(suppl 1):127–133.
  33. Kleinbaum DG, Klein M, Pryor ER. *Logistic Regression: A Self-Learning Text. Statistics for Biology and Health*. 2nd ed. New York: Springer; 2002.
  34. Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Ramin KD. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *Am J Perinatol*. 2005;22:287–297.
  35. Salihi HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev*. 2007;83:713–720.
  36. Development Bureau Road Department of Chubu Area. *Road Traffic Census*. Chubu, Japan: Development Bureau Road Department of Chubu Area; 2006.

## II 異常妊娠

## 9. 胎児不整脈

桂木真司\* 三好剛一\* 池田智明\*

胎児不整脈は胎児頻脈、胎児徐脈、期外収縮に分類される。致死的心構造異常、染色体異常を疑わせる所見の有無が治療方針決定に重要である。診断には胎児エコーが有用である。胎児頻脈、胎児徐脈、期外収縮のいずれにおいても胎児水腫、子宮内胎児死亡となる可能性がある。胎児頻脈の経母体的治療に関してはわが国において前方視的研究が進行中でジゴキシン、ソタロールなどの薬剤治療が中心である。胎児徐脈は心拍数 60 bpm を下回る完全房室ブロックの際に出生後の治療まで視野に入れた管理が必要である。胎児期には副腎皮質ステロイド、 $\beta$ 遮断薬を適応に応じて経母体的に投与する。

## はじめに

胎児不整脈は妊婦健診での胎児超音波検査、胎児心拍数モニター施行時に発見されることが多い。胎児不整脈は、期外収縮、胎児頻脈、胎児徐脈に大別される。発見したとき、①胎児は元気であるのか、②緊急に診断、治療する必要があるのか、③高次施設へ搬送する必要があるのかを判断する。そのためには、胎児不整脈の種類と頻度、それぞれの基本的な病態の基礎知識と胎児健康度の評価法を頭のなかで整理しておくことが大切である。本稿では、まず、頻度、診断方法、病態を解説した後、症例を挙げ治療方針を述べる。

## 1. 胎児不整脈の診断方法

不整脈の一般的な診断には心電図が不可欠である。しかし、胎児期には特殊な方法を用いないと、直接心電図を記録することができない。例えば、母体体表からの胎児心電図、胎児直接

心電図、胎児心磁図などであるが、臨床的には一般に普及していない。このような状況下で、胎児超音波法検査は有用である。Mモード法による心収縮率の評価やカラードプラ法による弁逆流、心拡大の程度や胎児水腫の有無などを検査することは、胎児の心機能評価という点からも有用である。エコー上の心房と心室の収縮を、それぞれ心電図におけるP波とQRS波に相当させ、その時間関係から診断する。具体的な診断方法を、以下に記載する。診断には、Mモード法とドプラ法が有用である。

## ① Mモード法

Mモード法では、四腔断面において、心房と心室の両方を通る位置にカーソルを設定し、両方の収縮を同時記録する。この際、2本のカーソルが同時記録できる機種では、比較的容易に記録が可能である。あるいは、大動脈弁と左心房を通る位置にカーソルを設定し、大動脈弁の解放を心室の収縮としてとらえる方法がある。

\* Shinji Katsuragi, Takekazu Miyoshi, Tomoaki Ikeda 国立循環器病研究センター周産期・産婦人科

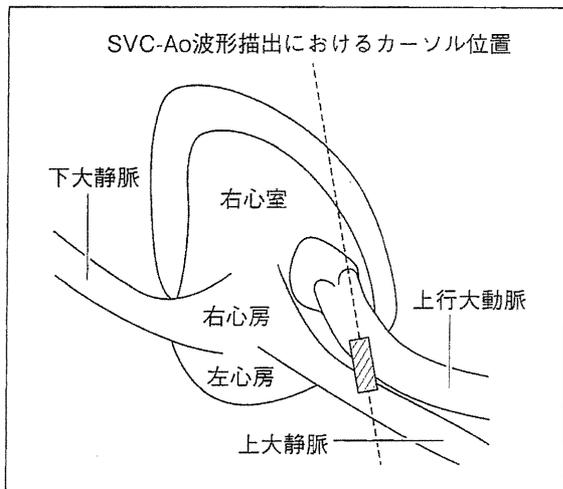


図1 上大静脈－上行大動脈同時血流波形  
胎児をまず、SVC 波形を出し、それに Ao 波形を入れるようにするのがポイントである。

## 2 ドプラ法

上大静脈 (SVC) と上行大動脈 (AA) の同時記録により、房室伝導時間を判定し、胎児不整脈の診断を行う方法である<sup>1)</sup>(図1)。Mモード法と比べ、心房と心室の収縮関係をより正確に判断できるため、胎児頻脈の治療法の選択に際して有用である。

SVCとAAが並走する部分で、両血管にまたがる部位にサンプリングボリュームを設定し、両血管の血流波形を同時記録する。SVC波形の、わずかな逆流が始まるところを心房収縮(A)(心電図上のP波とする)、上行大動脈血流が始まるところを心室収縮開始(V)(心電図上のQRS波とする)として、判断する。

このAV間隔を心電図上のPR間隔に相当するものとして、不整脈診断を行う。

## 3 Tissue Doppler (組織ドプラ) 法

近年開発されたドプラ法では、心筋の動きを解析することにより、心房と心室の収縮時相の、より正確な解析が可能となり、今後の臨床応用が期待される<sup>2)</sup>。

なお、胎児不整脈の診断時には、先天性心疾患、ほかの合併症、胎児水腫の有無を確認する。また、胎児心拍数モニターでの評価が困難な場合は、biophysical profile score (BPS)<sup>3)</sup>、また、胎児不整脈による心不全徴候の有無を評価

対象：胎児上室性頻拍、心房粗動

41例の治療例のうち  
37例が頻脈改善(有効率90%)。  
子宮内胎児死亡1例。

胎児水腫11例においても  
9例頻脈の改善を認めた。  
(有効率82%)

図2 胎児頻脈性不整脈治療に関するアンケート調査(平成19年)

するために Cardiovascular profile score<sup>1)</sup>も合わせて、胎児の well-being の評価を行う。母親の胎動カウントも有用である。

## 2. 胎児不整脈の分類

### 1 胎児頻脈性不整脈

胎児頻脈性不整脈の割合は全妊娠の0.1%以下である。多くは上室性頻脈、心房粗動である。重症例は胎児心不全、胎児水腫に進行し、子宮内胎児死亡、新生児死亡の原因となる。胎児頻脈性不整脈に対する治療状況を把握するために行った厚生労働省科学研究『胎児頻脈性不整脈治療に関するアンケートによる全国調査』の結果は図2のとおりである。胎児上室性頻拍、心房粗動に対して治療が行われた41例のうち、有効例は90%、子宮内胎児死亡例は1例であった。胎児水腫11例においては9例頻脈の改善を認めた。続いて、平成22年10月から厚生労働省科学研究『胎児頻脈性不整脈に対する経胎盤的抗不整脈投与に関する臨床試験』の前向き試験が開始された。全国12の研究参加施設において登録症例にプロトコール治療を行っている。5年間で50例の解析を行う予定である。対象疾患は、①上室性頻脈、②心房粗動である。現在4症例の蓄積がなされ研究進行中である。研究の一部を紹介する。診断は前述のMモード法

抗不整脈薬臨床試験 対象基準	
1	胎児心拍180bpm以上が持続するもので以下と診断されるもの 1. 上室性頻拍 2. 心房粗動 * 頻脈性不整脈の持続とは、胎児心拍数モニタリング40分、胎児心エコーで30分の50%以上に認めるもの
2	妊娠22週以降37週未満
3	単胎
4	試験参加について、患者本人(母体)から文書で同意が得られている

図3 前方視的研究

(研究計画書 p11)

か、Ao-SVCのドプラ法による。

- ・対象：図3 (対象疾患の表)
- ・プロトコール：図4

### 1. 上室性頻拍

心房収縮と心室が1:1伝導であるもので、その原因の多くは、WPW症候群に伴う房室性回帰性頻拍(Atrioventricular Reciprocating Tachycardia: AVRT)で側副伝導路によるリエントリーによるものである。ほかに、房室結節回帰性頻拍や異所性心房性頻拍などがある。

上室性頻拍では、心室収縮から次の心房収縮までの間隔が短いshort VAタイプ頻拍と、この間隔が長いlong VAタイプに分類され、このVA時間により、胎児治療が選択される。Short VAのAVRTは、ジゴキシンによる胎内治療が有効とされる。また、long VAを呈する上室性頻拍は、ジゴキシンの有効性が低く、ソタロール、フレカイニドなどの抗不整脈薬が必要となることがある。

- ・上室性頻脈のMモード法による診断(図5)
- ・Short VAの診断(図6)
- ・Long VAの診断(図7)

### 2. 心房粗動

心房収縮と心室収縮が2:1から3:1伝導であるもの。

- ・心房粗動の診断(図8)
- ・心房粗動の胎児心拍数モニタリング(図9)
- ・治療の概要(図10)
- ・治療後の胎児心拍数モニタリング(図11)

ジゴキシン、ソタロール、フレカイニドすべてにおいて、本前向き研究では母体、胎児に対する薬剤副作用が出現したらただちに薬剤投与量を減量、中止する。またジゴキシンにおいては血中濃度を1~1.5ng/mlに保つようになっている。ソタロール、フレカイニドも血中濃度を採血し測定する。また、母体の心電図(QTc<500 msec)、心エコー、ホルター心電図の解析、BNP(Brain Natriuretic Peptide)採血を義務づけており、母体、胎児の安全性を保つようになっている。なお、この研究の事務局は国立循環器病研究センター内にあり、本稿の最後に連絡先を記した。

### 3. 心室性頻拍

心房収縮と心室収縮の伝導が解離しているもの。

心室頻拍、Mモード法を図12に示す。心房収縮が一定であるのに対し、心室収縮が、心房収縮と関係なく、早い心拍数で収縮を認める。

### 2 胎児徐脈性不整脈

一般的には胎児心拍数が100回/分未満の場合に胎児徐脈と診断される。原因としては房室ブロックが大部分であり、そのほか洞性徐脈や洞不全症候群などもある<sup>4)~7)</sup>。房室ブロックでは30~40%で心構築異常を認め、心房内臓逆位症候群に関連するものが多い。残りの心構築異常を認めないもののうち半数以上は、母体の抗SS-A抗体などの自己抗体との関連が指摘されている。自己抗体が胎児に移行して、房室結節への障害により房室ブロックを生じたり、心筋炎により心機能低下を生じる機序が考えられている<sup>7)</sup>。進行すると胎児水腫となり、子宮内胎児死亡や早期新生児死亡に至り予後不良となる。近年、胎児徐脈に対する胎内治療の有効性を支持する報告が増えてきているが、治療法に

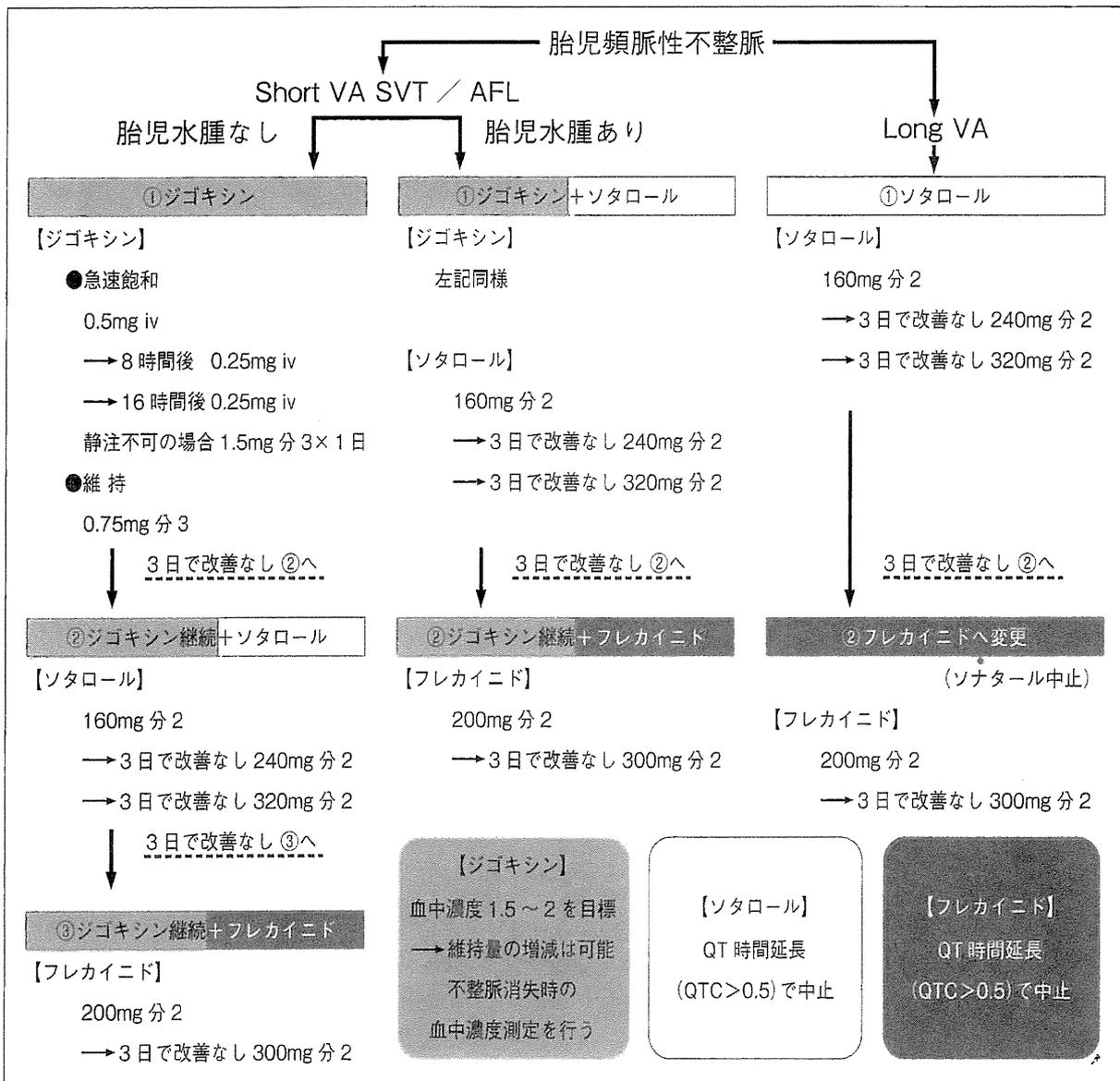


図4 胎児頻脈性不整脈治療のプロトコール

関してはまだ十分に確立されているとはいえない。

### 1. 2:1の房室ブロック

Mモード法で、2:1の房室ブロックを認める(図13)。ドプラ法では、心房収縮(上大静脈の逆流波)が一定であるのに対し、心室収縮(大動脈血流)が、心房収縮の2回に対して、1回の割合で収縮している。このため、心室レートは心房レートの半分となる(図13)。2度の房室ブロックと、不応期を伴う期外収縮との鑑別は重要である。

### 2. 完全房室ブロック

Mモード法で、規則的な心房収縮に対して、心室収縮は、心房収縮と無関係に収縮している(図14)。胎児心拍数モニタリングでは図15のように心室レートを反映し一直線のモニタリングとなることが多い。胎児心磁図においても心房と心室の収縮に関連がみられない(図16)。

### 3. 診断と分類

診断方法としては超音波のMモード法やDモード法が一般的である。特にDモード法を用いた上大静脈-上行大動脈同時血流波形はPR

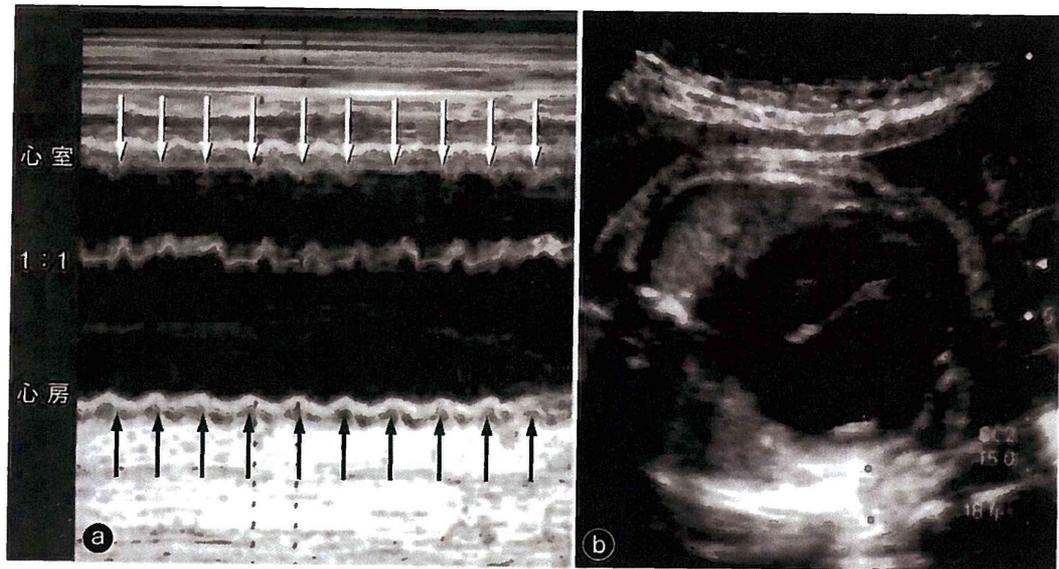


図5 胎児上室性頻脈

Mモード法にて胎児上室性頻脈を診断する。心室と心房は1:1でレートはいずれも230bpm。心房および心室の収縮間隔は一定である。上室性頻脈と診断される。  
エコーのコツ：写真のように、両房室弁を結ぶ線と角度をつけずに測定するほうが、心房の動きを拾いやすい。

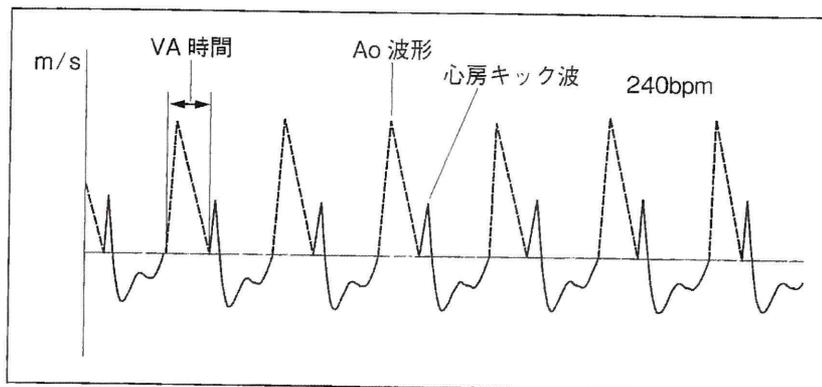


図6 Short VA タイプの頻脈性不整脈 (SVC-Ao 波形)

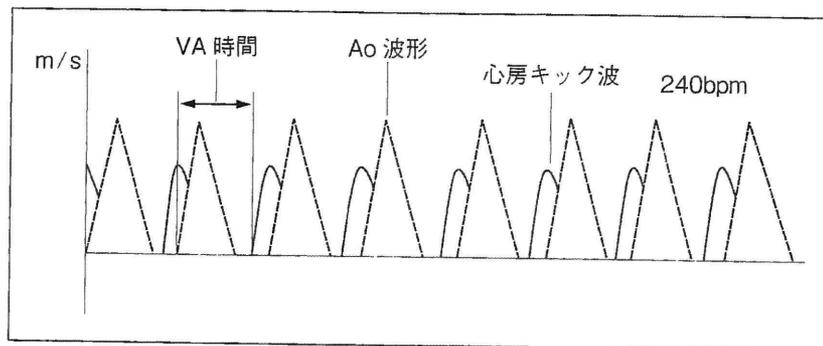


図7 Long VA タイプの頻脈性不整脈 (SVC-Ao 波形)

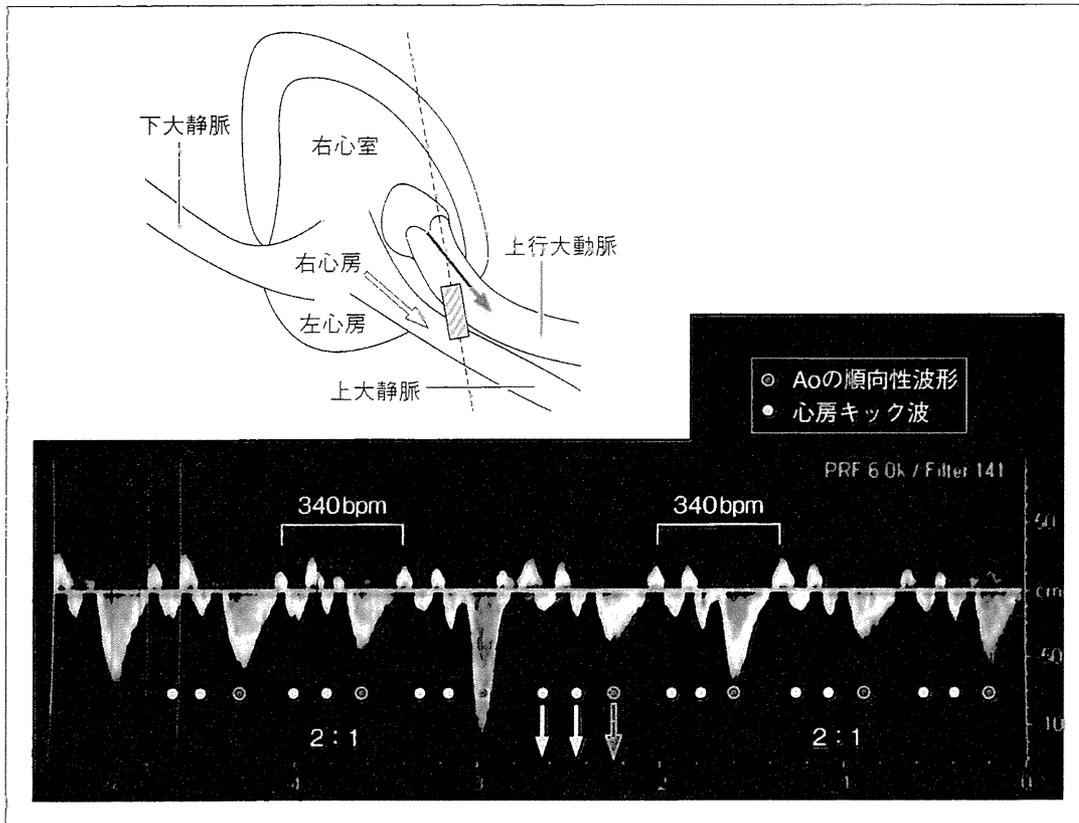


図8 心房粗動の診断

心房：心室 2：1 伝導の心房粗動の例。上行大動脈と上大静脈の両者にカーソルを合わせる。灰色の丸はAoの流出波形、白丸は右心房から上大静脈への下向きのキック波（心房収縮）を示す。エコーのコツ：呼吸様運動がある時は無理。①まず、胎児の矢状断を出す。胎児は仰向けでもうつ伏せでもよい。②角度をつける（エコー画面の左側に寄せる）。③静脈の2層性の波形を出す。④大動脈波形を少しずつ入れていく。カーソル幅は2～4mm程度。④心房、心室レートを測定する。必ず再現性を確認する。



図9 心房粗動：治療前のFHRモニタリング

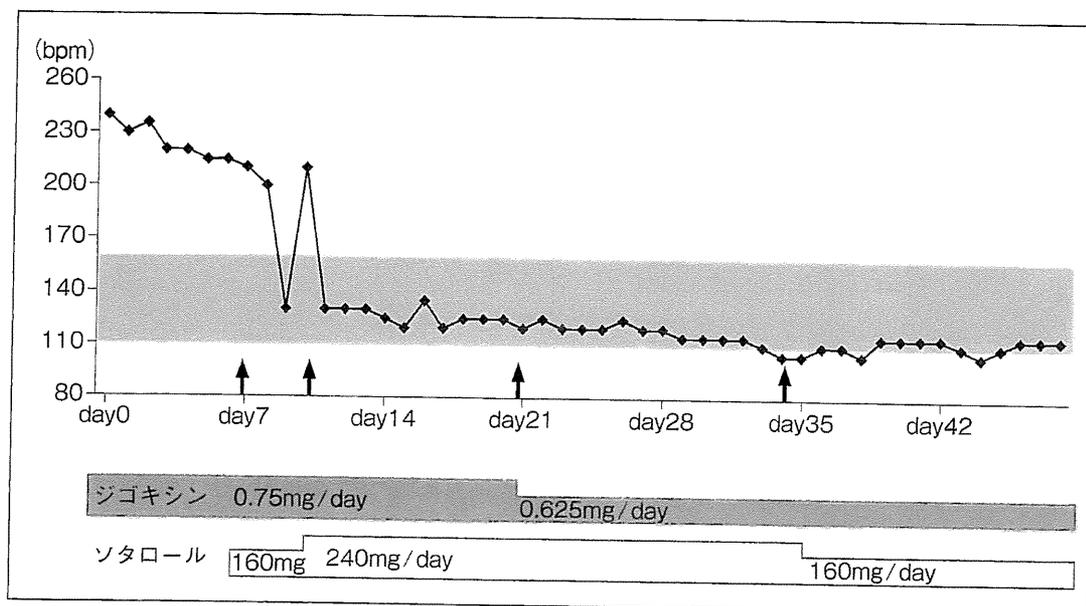


図10 FHR baselineの推移

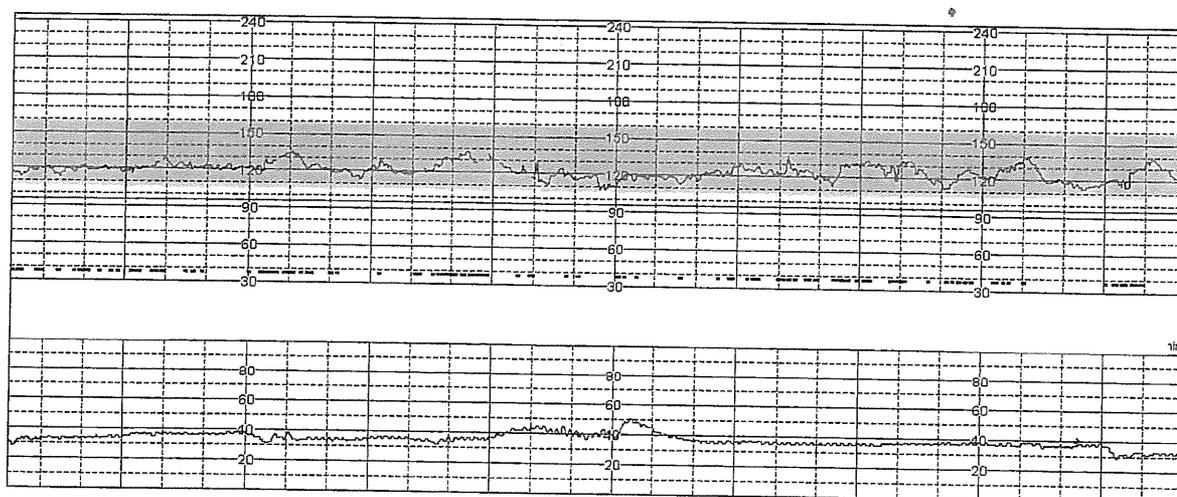


図11 頻脈改善後のFHRモニタリング

間隔も比較的正確に測定され有用であると考えられる。胎児心磁図は現時点では限られた施設でしか使用できないが、さらに正確にPR間隔が測定可能なこと、QT時間が測定可能なことから、今後期待される診断方法の一つである。特に房室ブロックや洞性徐脈などがQT延長症候群に起因した場合、胎内や出生後に致死性の頻拍発作をきたす危険性があり、その鑑別は重要である<sup>8)9)</sup>。

#### 4. 胎内治療・周産期管理の基本的方針

房室ブロックの発症機序に関して、自己抗体

による房室伝導系障害や心筋炎による心機能障害などが考えられている。前者に対してはペースメーカー治療として $\beta$ 刺激薬の投与が、後者に対しては抗炎症治療としてステロイドや免疫グロブリンの投与が試みられている<sup>7)9)</sup>。ただし、胎児徐脈性不整脈に対する胎内治療は、胎児頻脈性不整脈とは異なりその有効性は十分に確立されておらず、またステロイドは母体・胎児への副作用も無視できないため適応に関しては慎重を要する。

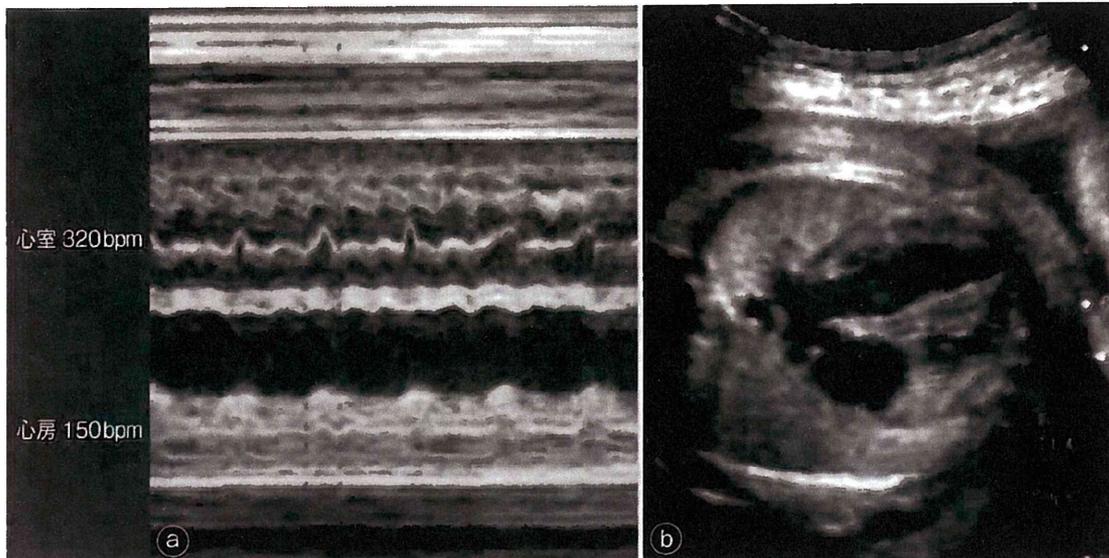


図12 心室頻拍のM-mode法による描出  
妊娠34週、Long QT 1型の胎児で心室頻拍が出現 (torusade pointes)。

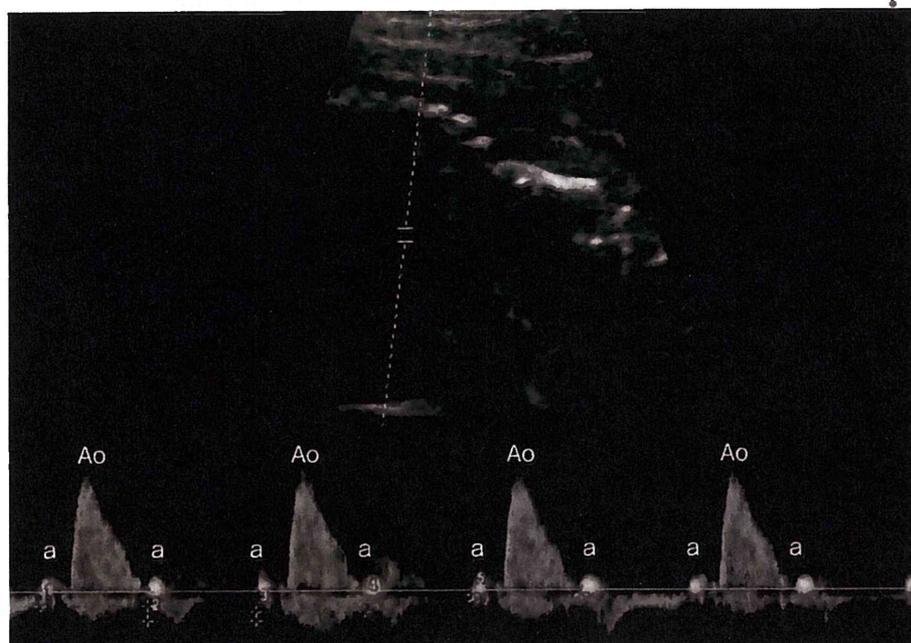


図13 2:1伝導:2度の房室ブロック  
a:心房のキック波 Ao:上行大動脈の波形。  
規則的なa波に対して2回に1回大動脈波形を認める。

## 5. 胎内治療の実際

### 1) 胎児心拍数の上昇

心室心拍数が55回/分未満の場合は子宮内胎児死亡や新生児死亡が増加すると多く報告されている<sup>10)</sup>。一方で、心拍数は予後に影響しないとの報告も少なくなく、胎児心機能障害や心構

築異常の有無により、影響を及ぼす心拍数も異なるのではないかと考えられる<sup>11)12)</sup>。 $\beta$ 刺激薬として、海外ではサルブタモールが、わが国ではリトドリンが第一選択として使用されている。約50%が胎児移行するとされ、有効な症例では胎児心拍数が10~20%程度増加し、症例に

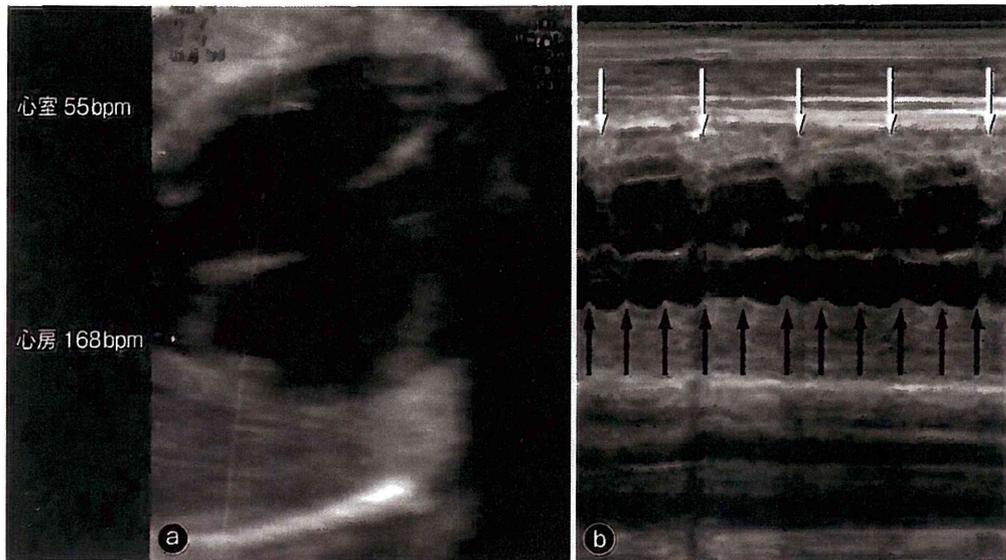


図14 胎児完全房室ブロックにおける M-mode 法  
心房と心室にまったくつながりがみられない。心房レートは 168 bpm (白矢印) に対し  
て心室レートは 55 bpm (黒矢印)。

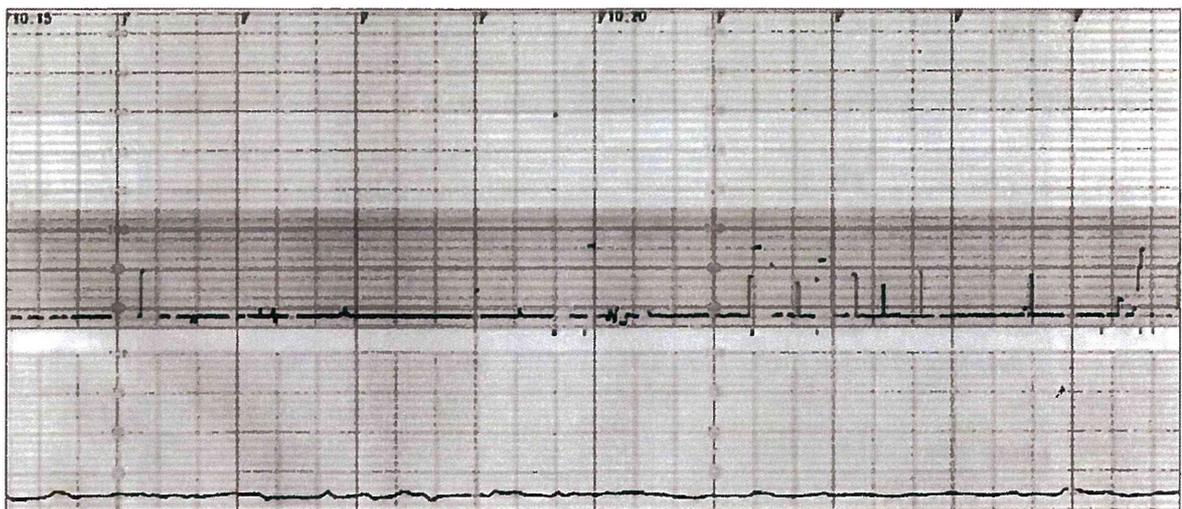


図15 胎児完全房室ブロックにおける胎児心拍数モニタリング図  
Baseline fetal heart rate 55 bpm。Variabilityなし。Accelerationなし。日本産科婦人科学会の分類ではレベル5に相当する。完全房室ブロック症例では胎児心拍数モニタリングでは fetal well being の評価はできない。Antepartum の評価のみならず、Intrapartum の評価もできない。

よっては胎児水腫が改善することもある。

## 2) 心筋炎の予防

母体の自己抗体は、妊娠16週頃から胎盤を通り胎児の房室結節を障害し房室ブロックを発症するため、妊娠18～24週で診断されることが多い。自己抗体により心筋炎も併発しており、出生後遠隔期に拡張型心筋症や心内膜線維弾性

症による致命的な心機能低下をきたす症例が報告されている。ステロイドによる胎内治療は、この遠隔期の心機能低下に対して予防的効果の可能性も考えられている。

実際のステロイド治療としては、母体血中濃度の約30%が胎児血中に移行するとされている胎盤移行性の高いデキサメサゾンやベタメサ

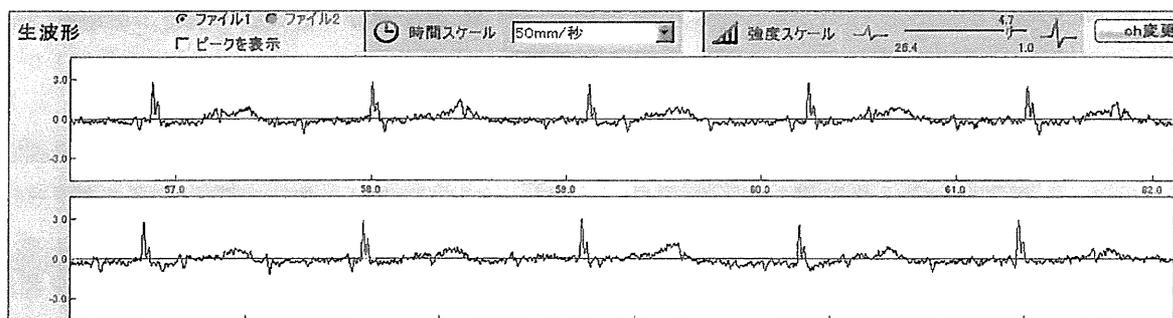


図16 心磁図

完全房室ブロック症例における胎児心磁図。

赤点はP波で心房収縮に相当する(160 bpm)。黒点はQRS波形で心室収縮に相当する(55 bpm)。P波とQRS波はまったくつながっておらず、完全房室ブロックと診断される。

ゾンなどが試みられている。投与期間や投与量など定まった方法は現時点ではない。診断時よりデキサメサゾン4 mg/日(最大8 mg/日)を開始し、分娩まで継続している報告が多い<sup>10)</sup>。母体・胎児への副作用の観点から、ステロイド投与量を減量する報告も近年散見され、トロント大学では、完全房室ブロックの診断時より8 mg/日で開始し、2週間後に4 mg/日、妊娠28週前後より2 mg/日に減量するプロトコルに変更している<sup>13)</sup>。

ステロイドの長期投与の副作用として、母体の糖尿病、高血圧、易感染性、精神障害、胎児の子宮内発育遅延、羊水過少症、新生児の副腎機能不全、神経発達障害などが挙げられる<sup>14)</sup>。

## 6. 症例

33歳、1回経産婦(1経妊1経産、自然分娩; 2,510 g 健児)、既往歴および家族歴に特記すべきことなし。今回自然妊娠後、妊娠22週の妊婦健診で胎児徐脈を指摘、心房心拍153 bpm、心室心拍60 bpmでそれぞれ同期せず完全房室ブロックと診断された。心構築異常および心機能低下や胎児水腫の所見は認めず。同日よりデキサメサゾン4 mg/日および塩酸リトドリンの内服開始。その後、抗SS-A抗体陽性が判明。その他の自己抗体は陰性で、膠原病を示唆する自覚症状や他覚所見なし。心室心拍60 bpmと変化なく心機能低下も認めないため、妊娠28週で塩酸リトドリンを中止した。妊娠34週頃より羊水過少を認めたため、デキサメサゾン2 mg/日

に減量し、妊娠36週には中止した。胎児推定体重は-0.6 SD前後で、AFI 5~6 cm(最大ポケット>2 cm)でbiophysical profile scoreは8点(胎児不整脈のためNSTは評価不能)で推移した。NSTでの分娩中の胎児評価が不可能であるため、妊娠37週で選択的帝王切開術を施行。2,386 g 女児、Apgar score 6点(心拍-2, 皮膚色-2)/7点(心拍-2, 皮膚色-1)で、出生後の心電図では、完全房室ブロックで最大心拍数63 bpm、最小心拍数52 bpm、平均心拍数55 bpmでありQTc時間の延長は認めず、今後の経過をみてペースメーカー(VVI)の植込みの方針となった。

## 7. 房室ブロックの予防

母体の抗SS-A抗体が陽性的の場合に、予防的なステロイド胎内治療は否定的な報告が多い<sup>7)13)</sup>。実際、母体抗SS-A抗体が陽性であっても、胎児房室ブロックの発症頻度は1~1.5%と低いため、ステロイドの母体・胎児への副作用の観点からも、全例への予防的投与には問題があると考えられる。ただし、前児が房室ブロックの場合、次児の発症頻度は15~18%であり、予防的なステロイド投与も検討されている。一方、胎内でI~II度房室ブロックが見つかった場合に、ステロイド投与により治癒したという症例報告が散見されるが、完全房室ブロックと異なりI~II度房室ブロックは可逆的であり、妊娠中もしくは出生後に自然消失する例も比較的多いため、治療効果かどうかの判断は難し

い。逆に PRIDE (PR Interval and Dexamethasone Evaluation) 試験においてステロイドによる予防効果は証明されず、免疫グロブリンによる予防効果も前向き試験で否定的な結果が報告されており、現時点では予防的な胎内治療効果は否定的と考えられる<sup>15)16)</sup>。いずれにせよ、ステロイドの母児への副作用も考慮し、十分なインフォームドコンセントが必要である。

## 8. 予後

胎児徐脈では、頻脈と異なり予後不良な症例も多く、特に心構築異常を合併した症例や胎児水腫に進行した症例では予後不良である。心構築異常例を除いた場合でも、無治療での死亡率は14~34%にも及ぶ。近年、心構築異常に対する手術成績の向上、さらに新生児管理やペーシング手技の改善により、今後、その予後の向上が期待される。遠隔期の拡張型心筋症や心内膜線維弾性症に関しても、ステロイド胎内治療などにより、致死的な重症例が減少していることが報告されている<sup>7)13)</sup>。

## 9. まとめ

胎児徐脈性不整脈は大規模な治療報告が少なく、頻脈性不整脈と異なり現時点では有効な治療法が確立していない。今後、わが国においても治療プロトコルの作成、全国ベースとした前向き試験が望まれる。

### 3 胎児期外収縮

期外収縮は本来の洞調律より早期の突発的な収縮と定義される。発症起源により、心房性期外収縮と心室性期外収縮に分類される。

#### 1. 心房性期外収縮

Mモード法とドプラ法で診断可能である。Mモード法では、不規則な心室収縮の直前に早期の心房収縮を認める。心房性期外収縮は、直前の洞調律による収縮から短時間で出現する場合、房室結節が不応期を脱していないため、房室伝導がブロックされて心室収縮が脱落する、ブロックを伴う心房性期外収縮を比較的良好と認める。一般に予後良好であるが、心房性頻拍に移行する例があるので注意を要する。ドプラ法では、正常洞調律に対して、心房性期外収縮が

出現、房室伝導がブロックされて心室収縮が脱落し、大動脈血流の間隔が開いて見える。

#### 2. 心室性期外収縮

Mモード法では、心房収縮が一定であるのに対し、心室収縮が早期に出現する。ドプラ法では、心房収縮(上大静脈の逆流波)が一定であるのに対し、心室収縮(大動脈血流)が早期に出現する。

#### 3. その他

多源性心房性頻拍：心房収縮に著しい不整を認めるもの。

### 3. 鑑別疾患

心房性期外収縮の二段脈に房室ブロックを伴う場合、徐脈を呈するが、この場合は予後良好であるため、房室ブロックの診断には注意を要する。QT延長症候群に2:1房室ブロックを伴う場合があり、心室性期外収縮や、心室性頻拍の合併に注意を要する。出生後早期に、心電図による精査が必要である。また、母体のQT延長症候群における胎児のQT延長症候群の合併(遺伝性不整脈)にも注意する必要がある。徐脈の場合、right isomerismが原因の場合もあり、心構築異常は詳細に検討する必要がある。胎児心臓腫瘍では頻脈性不整脈、胎児水腫、腫瘍の大きさが予後決定に関連するという論文もある。しかし、頻脈性不正脈の改善が心機能を改善し予後と関連する症例も報告されており、高次施設での治療の是非の検討が望ましい。

### おわりに

頻脈性胎児不整脈に関しては現在、前方視的研究が進行中で、今後の解析結果が期待されている。

胎児徐脈性不整脈は大規模な治療報告が少なく、頻脈性不整脈と異なり現時点では有効な治療法が確立していない。今後、わが国においても治療プロトコルの作成、全国ベースの前向き試験が望まれる。

胎児頻脈性不整脈治療は現在厚労省研究が進行中です。患者様がいらっしゃれば国立循環器病研究センター周産期・婦人科 桂木真司 (Tel 06-6833-5012) までお問い合わせ下さい。お近くの治療施設を紹介致します。

#### 文献

- 1) Huhta JC : Guidelines for the evaluation of heart failure in the fetus with or without hydrops. *Pediatric Cardiology* 25 : 274-286, 2004
- 2) Hofstae-tter C et al : A cardiovascular profile score in the surveillance of fetal hydrops. *J Matern Fetal Neonatal Med* 19 : 407-413, 2006
- 3) Wieczorek A et al : Prediction of outcome of fetal congenital heart disease using a cardiovascular profile score. *Ultrasound Obstet Gynecol* 31 : 284-288, 2008
- 4) 里美元義ほか : 胎児心エコー検査ガイドライン. *日循環器学会誌* 22 : 591-613, 2006
- 5) 前野泰樹 : 胎児治療最前線, 胎児不整脈の管理. *周産期医* 38 : 1397-1401, 2008
- 6) Schmidt KG et al : Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block : a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 17 : 1360-1366, 1991
- 7) Lazzerini PE et al : Anti-Ro/SSA antibodies and cardiac arrhythmias in the adult : facts and hypotheses. *Scand J Immunol* 72 : 213-222, 2010
- 8) Lazzerini PE et al : Prolongation of the corrected QT interval in adult patients with anti-Ro/SSA-positive connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 50 : 1248-1252, 2004
- 9) Cuneo BF et al : Atrial and ventricular rate response and patterns of heart rate acceleration during maternal-fetal terbutaline treatment of fetal complete heart block. *Am J Cardiol* 100 : 661-665, 2007
- 10) Jaeggi ET et al : Transplacental fetal treatment improves the outcome of prenatally diagnosed complete atrioventricular block without structural heart disease. *Circulation* 110 : 1542-1548, 2004
- 11) Jaeggi ET et al : Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 39 : 130-137, 2002
- 12) Maeno Y et al : Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population : a multicentre experience. *Heart* 91 : 1075-1079, 2005
- 13) Hutter D et al : The benefits of transplacental treatment of Isolated congenital complete heart block associated with maternal anti-Ro/SSA antibodies : a review. *Scand J Immunol* 72 : 235-241, 2010
- 14) Abbasi S et al : Effect of single versus multiple courses of antenatal corticosteroids on maternal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 182 : 1243-1249, 2000
- 15) Friedman DM et al : Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block : the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 117 : 485-493, 2008
- 16) Friedman DM et al : Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block : Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 62 : 1138-1146, 2010

## 胎児不整脈の診断と治療

前野 泰樹

### はじめに

胎児不整脈は胎児心拍モニターや超音波検査の普及により、容易に発見されるようになった。そして、放置すれば胎児水腫となり胎内死亡することもあるこの疾患が、適切な胎児治療を施行することにより不整脈を止めたり循環を改善して胎児水腫を改善させたりすることができることが知られている<sup>1)</sup>。1980年代から胎児頻脈性不整脈に対する胎児治療が報告され、近年では、さらに多施設からの報告に基づきより有効な胎内治療法の研究が進められている。胎児徐脈に対しても、近年、有効な治療法や周産期の管理が報告され、予後が改善されつつある<sup>2)</sup>。しかし、その一方で、それぞれの症例に対して最適の治療戦略については未だ不明点も多く、それぞれの症例に対して試行錯誤しながら治療をしているのも現状であろう。

それでは、これらの胎児不整脈に関して、我が国の現状において、どのように管理していけばよいのであろうか。本稿では、胎児頻脈性不整脈と胎児徐脈性不整脈に対して、近年の診断や治療などの管理方法に関する情報を紹介し、現時点での一般的周産期管理法について考えてみる。

### 胎児不整脈の診断

#### 1. 超音波検査による診断

超音波検査にて、M-mode 法または Doppler 法で心房と心室の収縮の間隔や関係を記録して診断す

まえの やすき

久留米大学小児科総合周産期母子センター新生児部門

〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

E-mail address : yasukim@med.kurume-u.ac.jp

る<sup>1,3)</sup>。

#### 1) M-mode 法(図 1)

一般的に利用しやすい胎児不整脈の診断法である。四腔断面像において、M-mode のカーソルを心房と心室の動きが両方同時に記録できるように設定し、心房と心室のそれぞれの収縮の関連を観察する。

#### 2) Doppler 法

詳細な房室伝導時間の計測や心房収縮と心室収縮の関連を判定することが可能である。並行して走行する上大静脈と上行大動脈にまたがるようにサンプリングを設定すると(図 2)、両方の Doppler 血流波形が同時に記録できる。この波形を利用して房室刺激伝導のタイミングを判定する<sup>3)</sup>。特に胎児頻脈では、より効果的な治療薬を選択するための必須の診断方法となってきた。

#### 2. 心磁図による診断<sup>4)</sup>

心磁図は普及はしていないが、胎児不整脈の診断には極めて有用である。近年は加算平均せずそのままの心磁図で P 波や T 波の同定が可能となってきた。これにより、頻拍発作の開始や停止時の波形により詳細な頻脈性不整脈の診断や、QT 延長症候群の診断も可能である。したがって、この機器を保有する施設が近隣にあれば紹介して詳細な診断を行い、この情報を基にし、日々の管理を超音波検査で行うという方法が今後望まれる胎児不整脈の管理方法となってくるかもしれない。

### 胎児頻脈性不整脈

頻脈の持続により次第に心拍出量は低下し、胎児心不全へと進行すると胎児水腫をきたし胎児死

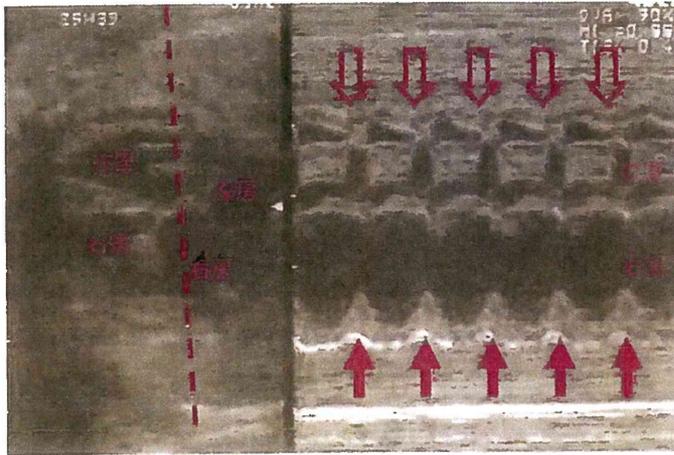


図1 Mモード法による胎児不整脈の診断(上室性頻拍症例)

四腔断面像にて心房と心室の両方を通る位置にカーソルを設定し、双方の収縮を同時記録する。下段の心房収縮と上段の心室収縮が1:1で伝導している

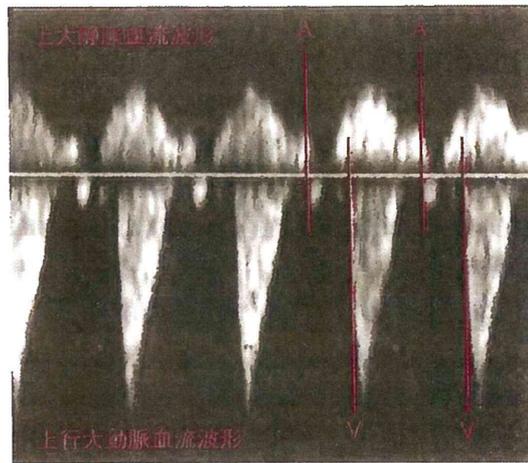
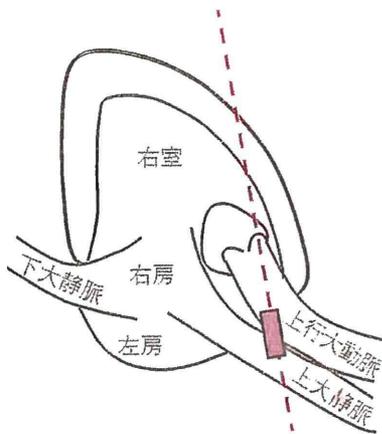


図2 上大静脈, 上行大動脈同時血流波形

上大静脈と上行大動脈が並行して走行する断面にて両血管に跨る位置にサンプリングボリュームを設定し、両血管の血流波形を同時に記録。上大静脈血流波形でわずかな逆流が始まるところが心房収縮開始(A), いわゆる心電図でのP波, 上行大動脈血流が始まるところが心室収縮開始(V), いわゆる心電図でのQRS波の代用として判断する

亡する。しかし抗不整脈薬の母体投与による経胎盤的胎内治療により頻脈発作の停止や胎児水腫の改善も期待できる。

### 1. 診断と分類

胎児心拍数が毎分200回を超えるものが胎児頻脈性不整脈とされ<sup>1,3,5,6)</sup>, 心房と心室の収縮時相の関係により, ①上室性頻拍(心房と心室の収縮が1:1で伝導)(図1), ②心房粗動(心房収縮が毎分400~500回と著明に増加し, 心室に2:1あるいは3:1で伝導)(図3), ③心室性頻拍(心房と心室の収縮が乖離し心室収縮数が増加), ④多源性心

房性頻拍(心房収縮リズムが著明な不整を認める)の四つに大きく分類される。さらに①上室性頻拍は, 性質が全く異なる種々の不整脈が含まれているため, 心室収縮から次の心房収縮までの間隔が短いshort VA頻拍(図4)と, この間隔が長いlong VA頻拍とに分類される<sup>3)</sup>。上室性頻拍に分類されるこの二つの頻脈は, 胎内治療の有効性が異なるため, これを正確に診断することは, 胎児頻脈の管理上, 極めて重要なこととなってきている。

### 2. 胎内治療・周産期管理の基本的方針

胎児頻脈に対する周産期管理では, まず胎内治

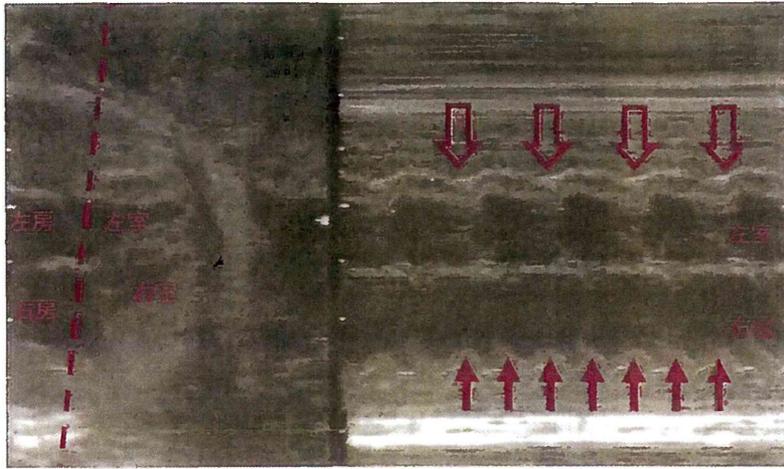


図3 心房粗動のMモード所見  
下段の右房収縮と上段の左室収縮が2:1の比率で認められる

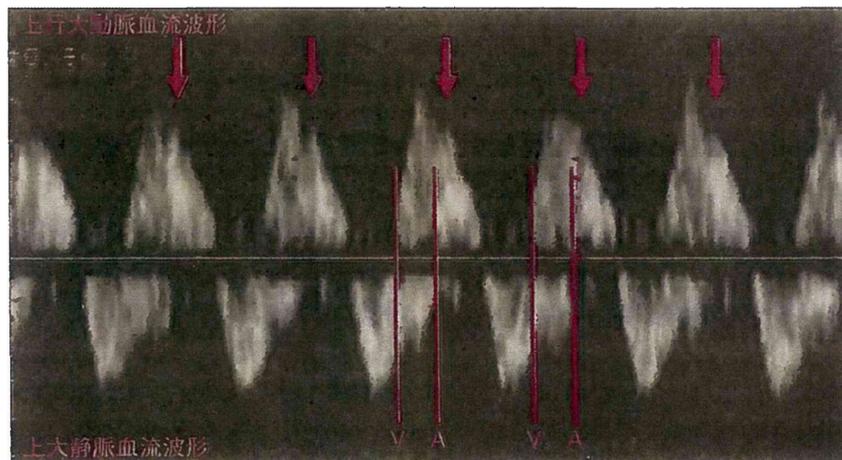


図4 Short VA 上室性頻拍の上大静脈上行大動脈同時血流波形 Doppler 所見  
下向きの上大静脈血流が途絶えるところが心房収縮の開始(A)であり，上向きの上行大動脈血流波形の開始が(V)である。VA 間隔がそのあとの AV 間隔より短いため，short VA と診断される。なお，short VA の時は A の逆流波形は上行大動脈血流波形に重なるため，同定しにくい，大動脈血流波形の下降部分のノッチの後に大きな上大静脈逆流波があるのがわかる

療を基本に考える<sup>3,5,6)</sup>。特に早い週数での胎児水腫症例では，安易に早期分娩と判断して予後を悪化することがないように注意が必要である。

一方，抗不整脈薬は新たな不整脈を誘発するという催不整脈作用があり，胎内治療ではこのリスクを健全な母体に課している治療と認識しておかなくてはならない。母体の心電図をモニターし，QT 時間の延長などのチェックは必須である。娩出により出生後の新生児治療とする方法も十分に有効な治療方法であることも事実であるため，胎内治療と出生後治療のメリット，デメリットをよ

く検討し，母体への危険性を伴うことがないように注意して方針を決める。

### 3. 抗不整脈薬の選択<sup>7)</sup>

#### 1) 第1 選択薬

現時点では，digoxin が第1 選択薬と考えられている<sup>1-6)</sup>。Digoxin は，比較的胎盤移行性がよく，投与開始し2~3 日で母体血中濃度の80%程度となるが，胎児水腫を合併する時には胎盤透過性が著しく低下する。母体に経口的あるいは経静脈的投与による急速飽和にて開始するが，超音波ガイ