

心エコー計測値を胎児の房室伝導時間として解釈する際には注意すべき点と考えられた。

本研究で PR 時間を計測した抗 SSA・SSB 抗体陽性母体の胎児数は少数であったものの、出生前に明らかな PR 延長を呈した症例は 1 例もなかった。したがって、PR 延長所見に基づいて経胎盤ステロイド投与の効果を試みた症例は 1 例もなかった。仮に I~II 度房室ブロックを出生前に診断できたとしても、それらが必ず完全房室ブロックに移行するとは限らないこと、I~II 度房室ブロックが先行せずに 1~2 週間の短期間に完全房室ブロックが出現する症例があることが報告されている。また、正常胎児でも一過性に PR 延長を示す症例があることなどを考慮すると、I~II 度房室ブロックの段階で診断して母体ステロイド投与を行うことの有効性を前方視的に検討するには、かなり多くの抗 SSA・SSB 抗体陽性母体の母集団が必要であると考えられた。

抗SSA陽性母体胎児のQRS時間とQT時間

抗 SSA・SSB 抗体陽性母体の胎児では房室ブロック以外にも拡張型心筋症、心内膜線維弾性症や、まれに僧帽弁断裂など、他の心障害をきたすことが知られている。伝導系においても、洞結節機能不全や QT 延長を合併する可能性が指摘されている。今回は房室伝導時間以外の指標として、胎児心磁図を用いて抗 SSA・SSB 抗体陽性母体胎児の QRS 時間、QT 時間を計測した。その結果、いずれの指標も正常胎児の値と有意差はなかった。自己抗体陽性例の数が少ないため、今後、症例数を増やして検討する必要がある。

E. 結論

我が国では、妊娠前、または妊娠後であっても CHB 発症前から、母体の抗 SSA 抗体陽性が判明している症例が比較的多かった。しかし、房室ブロックを早期に診断し、経胎盤フック化ステロイド投与によって完全房室ブロックへの進行を阻止することは実現できていない。房室ブロックは短期間に進行することもあるため、早期から介入できたとしても、その予防は容易ではない。妊娠週数に応じた胎児 PR 時間の標準値はほぼ確立できているため、今後、前方視的な検討によって CHB 発症リスク因子を同定し、産科、内科、小児科のさらなる連携のもと、有効な介入方法を確立していくことが望まれる。

F. 研究発表

論文発表

1. Mitchell JL, Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, Weng HY, Benson DW: Fetal Heart Rate Predictors of Long QT Syndrome. *Circulation* (Epub 2012 Nov 2)
2. Lin L, Horigome H, Nishigami N, Ohno S, Horie M, Sumazaki R: Drug-induced QT-interval prolongation and recurrent torsade de pointes in a child with heterotaxy syndrome and KCNE1 D85N polymorphism. *J Electrocardiol* 45: 770-3, 2012
3. Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Sumitomo N, Aonuma K: Tachycardia associated with twin atrioventricular nodes in an infant with heterotaxy and interruption of inferior vena cava. *Pacing Clin Electrophysiol* 35(10): e302-5, 2012

4. Kaneshiro T, Naruse Y, Nogami A, Tada H, Yoshida K, Sekiguchi Y, Murakoshi N, Kato Y, Horigome H, Kawamura M, Horie M, Aonuma K: Successful catheter ablation of bidirectional ventricular premature contractions triggering ventricular fibrillation in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with RyR2 mutation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 5(1): e14-7, 2012
5. Chida A, Shintani M, Yagi H, Fujiwara M, Kojima Y, Sato H, Imamura S, Yokozawa M, Onodera N, Horigome H, Kobayashi T, Hatai Y, Nakayama T, Fukushima H, Nishiyama M, Doi S, Ono Y, Yasukouchi S, Ichida F, Fujimoto K, Ohtsuki S, Teshima H, Kawano T, Nomura Y, Gu H, Ishiwata T, Furutani Y, Inai K, Saji T, Matsuoka R, Nonoyama S, Nakanishi T: Outcomes of childhood pulmonary arterial hypertension in BMPR2 and ALK1 mutation carriers. *Am J Cardiol*, 110(4): 586-93, 2012
6. Kato Y, Takahashi-Igari M, Inaba T, Sumazaki R, Horigome H: Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler echocardiography. *Fetal Diagn Ther* 32(1-2): 109-15, 2012
7. Horigome H, Katayama Y, Yoshinaga M, Kato Y, Takahashi H, Sumazaki R: Significant associations among hemostatic parameters, adipokines, and components of the metabolic syndrome in Japanese preschool children. *Clin Appl Thromb Hemost* 18(2): 189-94, 2012
8. 石川康宏、堀畑 聡、堀米仁志、戸田 浩、章 忠：第3世代の wavelet と独立成分分析による心電図・心磁図の解析. *心臓* 44 suppl 1: 21-28, 2012
9. Miyoshi T, Maeno Y, Sago H, Inamura N, Yasukohchi S, Kawataki M, Horigome H, Yoda H, Taketazu M, Shozu M, Nii M, Kato H, Hayashi S, Hagiwara A, Omoto A, Shimizu W, Shiraishi I, Sakaguchi H, Nishimura K, Ueda K, Katsuragi S, Ikeda T: Evaluation of transplacental treatment for fetal congenital bradyarrhythmia: – nationwide survey in Japan –. *Circ J* 76(2): 469-76, 2012
10. Yoshinaga M, Kato Y, Nomura Y, Hazeki D, Yasuda T, Takahashi K, Higaki T, Tanaka Y, Wada A, Horigome H, Takahashi H, Ueno K, Suzuki H, Nagashima M : The QT Intervals in Infancy and Time for Infantile ECG Screening for Long QT Syndrome. *J Arrhythmia* 27:193-201, 2011
11. Imai T, Horigome H, Shiono J, Hiramatsu Y: Isolated giant ascending aortic aneurysm in a child: a novel mutation of the ACTA2 gene. *Eur J Cardiothorac Surg* 40(4) : e156-157, 2011
12. Miyata D, Fukushima T, Matsunaga M, Saito N, Kato Y, Takahashi-Igari M, Horigome H, Sumazaki R, Yamaki S, Matsui A : Fatal pulmonary veno-occlusive disease after chemotherapy for Burkitt's lymphoma. *Pediatr Int* 53(3): 403-405, 2011
13. Horigome H, Ishikawa Y, Shiono J, Iwamoto M, Sumitomo N, Yoshinaga M :

- Detection of extra components of T wave by independent component analysis in congenital long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 4(4): 456-464, 2011
14. Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Aonuma K. Focal atrial tachycardia originating from inside the inferior vena cava late after surgical repair of congenital heart defects. *Pediatr Cardiol* 32(6): 846-848, 2011
 15. Katayama Y, Horigome H, Takahashi H, Tanaka K, Yoshinaga M. Determinants of blood rheology in healthy adults and children using the microchannel array flow analyzer. *Clin Appl Thromb Hemost* 16(4): 414-421, 2010
 16. Yoshinaga M, Ichiki T, Tanaka Y, Hazeki D, Horigome H, Takahashi H, Kashima K. Prevalence of childhood obesity from 1978 to 2007 in Japan. *Pediatr Int* 52(2): 213-217, 2010
 17. 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* 3: 10-17, 2010
 18. Ban Y, Noma M, Horigome H, Kato H, Tokunaga C, Sakakibara Y, Hiramatsu Y. Kawashima procedure after staged unifocalizations in asplenia with major aortopulmonary collateral arteries. *Ann Thorac Surg* 89(3): 971-973, 2010
 19. Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari M, Yoshida K, Aonuma K. Isolation of pulmonary vein and superior vena cava for paroxysmal atrial fibrillation in a young adult with left ventricular non-compaction. *Europace* 12(7):1040-1041, 2010
- 著書・総説
1. 堀米仁志 : QT 延長症候群. 小児疾患の診断治療基準、小児内科、44 (増刊号) : pp522-3、2012、東京医学社、東京
 2. 堀米仁志 : 注目の Topics 血栓症 小児循環器疾患における血栓症. *Fetal & Neonatal Medicine* 3(3):129-134, 2011
 3. 住友直方、岩本眞理、牛ノ濱大也、吉永正夫、泉田直己、安田東始哲、立野滋、堀米仁志、中村好秀、高橋一浩、安河内聡. 小児不整脈の診断・治療ガイドライン. *日本小児循環器学会雑誌 Suppl*: 1-62, 2010
 4. 堀米仁志 : 肥大型心筋症. 心筋・心膜疾患の up to date. *小児内科* 42(5): 720-725, 2010
 5. 堀米仁志 : 乳児突然死症候群における遺

伝性不整脈の関与. 小児科臨床 63(3):
391-397, 2010

学会発表

1. 中村昭宏、堀米仁志、加藤愛章、林立申、高橋実穂、須磨崎亮、石津智子、関口幸夫、瀬尾由広：フォロー四徴症根治術施行年齢が遠隔期不整脈発生率に及ぼす影響. 第14回日本成人先天性心疾患学会学術集会 2012/1/14、東京
2. 今井綾子、林立申、竹内秀輔、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：肺動脈性肺高血圧の2小児例に対するアンブリセンタンの使用経験. 第18回日本小児肺循環研究会 2012/2/4、東京
3. 加藤愛章、高橋実穂、林立申、中村昭宏、堀米仁志：胎児心磁図を用いた母体抗SS-A抗体陽性の胎児におけるPR intervalの経時的評価. 第18回日本胎児心臓病学会 2012/2/18、つくば
4. 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、林立申、中村昭宏、金井雄、西村一記、宮園弥生、小倉剛、小島真奈、濱田洋実：胎児期外収縮の管理と予後-revisited-. 第18回日本胎児心臓病学会 2012/2/18、つくば
5. 宮本健志、國分文香、坪井龍生、鈴木宏、尾台珠美、多田和美、大島教子、渡辺博、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志、有坂治：心磁図により診断された補充収縮を伴う母体自己抗体陽性完全型房室ブロックの1例. 第18回日本胎児心臓病学会学術集会 2012/2/18、つくば
6. Naokata Sumitomo, Hitoshi Horigome, Masao Yoshinaga: SIDS and QT prolongation. The 4th congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society. April 4-7, 2012, Taipei, Taiwan
7. 高橋実穂、堀米仁志、林立申、中村昭宏、加藤愛章、金井雄、西村一記、齋藤誠、宮園弥生、須磨崎亮：先天性横隔膜ヘルニアにおける肺高血圧症の中期予後. 第115回日本小児科学会学術集会 2012/4/20、福岡
8. 林立申、堀米仁志、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎亮：乳幼児期徐脈性不整脈に対するCilostazolの使用経験. 第115回日本小児科学会学術集会 2012/4/20、福岡
9. 加藤愛章、高橋実穂、林立申、中村昭宏、堀米仁志：胎児不整脈診断における心磁図の意義. 第27回日本生体磁気学会大会 2012/5/31、東京・北千住
10. 加藤愛章、堀米仁志、住友直方、鈴木博、竹田津未生、牛ノ濱広也、高橋一浩、高橋秀人、吉永正夫、長嶋正實：胎児～乳児期発症の先天性QT延長症候群の臨床像（全国調査結果の続報）. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
11. 中村昭宏、堀米仁志、林立申、加藤愛章、高橋実穂、須磨崎亮：新しい3D心エコー法を用いたFallot四徴症術後の右室容積と肺動脈弁逆流率の評価. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
12. 林立申、堀米仁志、高橋実穂、西上奈緒子、齋藤博、中村昭宏、加藤愛章、金本真也、平松祐司、堀江稔：KCNE1 D85N多型を背景に持ち、薬剤

- 投与後に予期せぬQT延長を来した2小児例. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
- 1 3. 堀米仁志: ワークショップ・小児循環器専門医の育成環境を考える、大学病院小児科における小児循環器専門医の育成. 第48回日本小児循環器学会総会・学術集会 2012/7/5、京都
- 1 4. 金城貴士、成瀬代士久、中野恵美、黒木健志、井藤葉子、町野 毅、山崎 浩、常岡秀和、五十嵐都、吉田健太郎、関口幸夫、埴田 浩、青沼和隆、加藤愛章、堀米仁志、合屋雅彦、野上昭彦: リアノジン受容体遺伝子異常を伴うカテコラミン誘発性多形性心室頻拍に対するカテーテルアブレーションの有用性. 第27回日本不整脈学会学術集会 2012/7/6、横浜
- 1 5. カテーテルアブレーションにより心室同期不全が改善したWPW症候群の男児例. 加藤愛章、堀米仁志、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、青沼和隆: 第17回日本小児心電学研究会 2012/10/19、那覇
- 1 6. 塩野淳子、石踊 巧、村上 卓、日高大介、新井順一、堀米仁志、山下文男、藤木 豊、清水 渉、堀江 稔: 有症状の先天性QT延長症候群患者の出産に関する問題第17回日本小児心電学研究会 2012/10/19、那覇
- 1 7. Akihiro Nakamura, Yoshihiro Seo, Tomoko Ishizu, Hitoshi Horigome, Ryo Sumazaki, Kazutaka Aonuma: Left ventricle Longitudinal Strain was Reduced in Subclinical Patient with Repaired ToF. AHA scientific sessions 2012, 2012/11/7, Los Angeles
- 1 8. 高橋実穂、堀米仁志、加藤愛章、林 立申、中村昭宏、金井 雄、西村 一、宮園弥生、小倉 剛、小島真奈、濱田洋実: 胎児期外収縮の管理と予後. 第18回日本胎児心臓病学会. 2月17-18日、2012年、つくば
- 1 9. 加藤愛章、高橋実穂、林 立申、中村昭宏、堀米仁志: 胎児心磁図を用いた母体抗SS-A抗体陽性の胎児におけるPR intervalの経時的評価. 第18回日本胎児心臓病学会. 2月,2012年、つくば
- 2 0. 今井綾子、林 立申、竹内秀輔、中村昭宏、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志: 肺動脈性肺高血圧の2小児例に対するアンブリセンタンの使用経験. 第18回日本小児肺循環研究会. 2月,2012年、東京
- 2 1. 加藤愛章、堀米仁志: 1本の房室副伝導路により反方向性と正方向性のいずれの房室回帰性頻拍が出現した16歳男児例. 第16回日本小児心電図学会. 11月、2011年、名古屋
- 2 2. 中村昭宏、堀米仁志、加藤愛章、林 立申、高橋実穂、須磨崎 亮: 興味深いMRI所見を呈した心尖部肥大型心筋症の女児例. 第20回日本小児心筋疾患学会. 11月、2011年、東京
- 2 3. 林 立申、堀米仁志、加藤愛章、高橋実穂: 薬剤性QT延長症候群が疑われ、torsade de points・心室細動を繰り返した無脾症の1例. 第16回日本小児心電図学会. 11月、2011年、名古屋
- 2 4. 加藤愛章、堀米仁志、高橋実穂、小澤綾佳、塩野淳子、武田紹、竹中聡、

- 稲井慶、岩本眞理、鈴木博、竹田津未生、吉永正夫：胎児 QT 延長症候群の臨床像。第 17 回日本胎児心臓病学会。2 月 18-19 日、2011 年、旭川
25. 高橋実穂：教育セミナー2 胎児心エコー：不整脈診断。第 17 回日本胎児心臓病学会。2 月 18-19 日、2011 年、旭川
26. Yoshiaki Kato, Miho Takahashi-Igari, Hitoshi Horigome : Comparison of PR Intervals Determined by Fetal MCG and Pulsed Doppler Echocardiography. Heart Rhythm 2011, The 32th Annual Scientific Sessions. May, 2011, San Francisco, CA
27. 稲田恵美、林 立申、加藤愛章、高橋実穂、西村 一、片山暢子、長谷川誠、堀米仁志、須磨崎 亮：自動体外式除細動器（AED）が使用された院外心肺停止の 3 小児例。第 97 回小児科学会茨城地方会。2 月、2011 年、つくば
28. 堀米仁志、竹田津未生、鈴木 博、田中靖彦、住友直方：胎児・新生児期に発症する先天性 QT 延長症候群の診断と管理。第 47 回日本周産期・新生児医学会。7 月、2011 年、札幌
29. 林 立申、堀米仁志、福島紘子、加藤愛章、高橋実穂、平松祐司、金本真也、塩野淳子、鈴木 浩、吉村幸治、森崎裕子：小児期から大動脈拡張を伴う Marfan 症候群類似疾患 遺伝子検索の意義を含めて。第 47 回日本小児循環器学会。7 月、2011 年、福岡
30. 吉永正夫、牛ノ濱大也、佐藤誠一、田内宣生、堀米仁志、長嶋正寛、住友直方、野村裕一、清水 渉、高橋秀人：1 ヶ月健診時における乳児期 QT 延長症候群の心電図スクリーニングに関する研究。第 47 回日本小児循環器学会。7 月、2011 年、福岡
31. 徳永千穂、平松祐司、阿部正一、金本真也、高橋実穂、堀米仁志、榊原謙：「不整脈に対する治療法の選択：薬物療法と非薬物療法」乳幼児先天性心疾患に合併した頻脈性不整脈および洞性頻脈に対する超短時間作用性 β 遮断薬：塩酸ランジオロールの効果。第 47 回日本小児循環器学会。7 月、2011 年、福岡
32. 加藤愛章、高橋実穂、今川和生、塩野淳子、堀米仁志：「不整脈に対する治療法の選択：薬物療法と非薬物療法」失神の鑑別診断におけるカテコラミン誘発性多形性心室頻拍の重要性 高周波カテーテルアブレーション適応の是非を含めて。第 47 回日本小児循環器学会。7 月、2011 年、福岡
33. 堀米仁志、加藤愛章、小澤綾佳、竹中 聡、竹田津未生、鈴木 博、田中靖彦、岩本眞理、住友直方、吉永正夫、胎児・新生児期に発症する難治性遺伝性不整脈の実態調査診断・治療ガイドライン作成に関する研究班：「不整脈に対する治療法の選択：薬物療法と非薬物療法」胎児期から 2:1 房室ブロックを伴う先天性 QT 延長症候群の臨床像。第 47 回日本小児循環器学会。7 月、2011 年、福岡
34. 堀米仁志、加藤愛章、高橋実穂、細野剛良、明野 遙、緒方邦臣、神鳥明彦、Cuneo Bettina F、Wakai Ronald T：胎児心画像診断の進歩 出生前診断における胎児心磁図の応用範囲と今後の

- 展望. 第 47 回日本小児循環器学会. 7 月、2011 年、福岡
- 3 5. 小島真奈、濱田洋実、大原玲奈、豊田真紀、竹島絹子、八木洋也、安部加奈子、小倉 剛、吉川裕之、堀米仁志：心磁計測を用いた胎児診断の有用性. 第 63 回日本産科婦人科学会. 2 月、2011 年（大阪）
- 3 6. 今川和生、堀米仁志、加藤愛章、高橋実穂、川村美朋子、堀江 稔、須磨崎 亮：家系内集積を伴ったカテコラミン誘発性多形性心室頻拍. 第 114 回日本小児科学会. 8 月、2011 年、東京
- 3 7. 堀米仁志：Ebstein・TA. 第 45 回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座. 10 月、2011 年、神奈川
- 3 8. 堀米仁志：徐脈性不整脈. 第 45 回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座. 10 月、2011 年、神奈川
- 3 9. 石川康宏、堀畑 聡、堀米仁志、戸田 浩、章 忠：第 3 世代の Wavelet と独立成分分析による心電図・心磁図の解析. 第 21 回体表心臓微小電位研究会. 2 月、2011 年、さいたま
- 4 0. 石川伸行、吉見 愛、和田宏来、加藤愛章、高橋実穂、工藤豊一郎、平松裕司、堀米仁志、須磨崎亮：収縮性心膜炎として発症し、SLE の診断まで難渋した 1 男児例. 第 18 回関東小児心筋疾患研究会 11 月、2010、東京
- 4 1. 林 立申、加藤愛章、高橋実穂、堀米仁志：心室頻拍・細動による失神を繰り返し、遺伝子不整脈が疑われた母娘例. 第 15 回日本小児心電学研究会 11 月、2010、福岡
- 4 2. Kato Y, Takahashi-Igari M, Horigome H: Comparison of PR Intervals determined by fetal MCG and pulsed Doppler echocardiography. The 3rd Asian Symposium on Magnetocardiography 12 月、2010、つくば
- 4 3. Ishiyama A, Kato Y, Horigome H: Assessment of fetal prognosis with heart rate variability. The 3rd Asian Symposium on Magnetocardiography 12 月、2010、つくば
- 4 4. 吉永正夫、田中祐治、摺木伸隆、加藤愛章、堀米仁志、上野健太郎、樫木大祐、野村裕一、安田東始哲、長嶋正實、高橋一浩、檜垣高史、鈴木 博：乳児期 QT 時間に関する研究 QT 延長と乳児突然死症候群との関係. 第 25 回日本不整脈学会学術大会 6 月、2010、名古屋
- 4 5. 徳永千穂、加藤秀之、高橋実穂、金本真也、阿部正一、平松祐司、堀米仁志、榊原 謙：小児における心外膜リード使用ペースメーカー植え込み術の検討. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会 7 月、2010、千葉
- 4 6. 樫木大祐、吉永正夫、加藤愛章、野村裕一、上野健太郎、安田東始哲、高橋一浩、檜垣高史、田中裕治、堀米仁志、長嶋正實：乳児期 QT 時間に関する研究 QT 延長と乳児突然死症候群との関係. 第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会 7 月、2010、千葉
- 4 7. 檜垣高史、堀米仁志、立野 滋、安田東始哲、牛ノ濱大也、佐藤誠一、高橋良明、中村好秀、吉永正夫、住友直方、長嶋正實：小児期におけるアンデルセン症候群の実態調査 全国調査. 第 46

- 回日本小児循環器学会総会・学術集会 7 月, 2010、千葉
- 4 8. Takahashi-Igari M, Kato Y, Imagawa K, Kajikawa D, Horigome H: Variant angina in children: demonstration of coronary spasm by intracoronary infusion of vasoconstrictive agents. The 3rd congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society 7 月, 2010、千葉
- 4 9. Horigome H: Relationship between gene mutations of infants with long QT syndrome and those detected in SIDS victims. 第 46 回日本小児循環器学会総会 7 月, 2010、千葉
- 5 0. Kato Y, Horigome H: Diagnosis and management of congenital long QT syndrome in the fetus: bradycardia is an important clue to the diagnosis. 第 46 回日本小児循環器学会総会 7 月, 2010、千葉
- 5 1. 今川和生, 梶川大悟, 高橋実穂, 仁井純子, 牧たか子, 藤田光江, 堀米仁志: Infliximab を使用した γ グロブリン不応の川崎病の乳児例. 第 95 回日本小児科学会茨城地方会 6 月, 2010、つくば
- 5 2. 堀米仁志, 片山靖富, 加藤愛章, 高橋実穂, 鴨田知博, 吉永正夫, 須磨崎亮: 学童における心血管系危険因子としての可溶性トロンボモジュリンとレプチン. 第 113 回日本小児科学会学術集会 4 月, 2010、盛岡
- 5 3. 高橋実穂, 加藤愛章, 小倉 剛, 小島真奈, 濱田洋実, 堀米仁志: 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 2 月, 2010、大阪
- 5 4. 加藤愛章, 高橋実穂, 中尾 厚, 宮園弥生, 小島真奈, 濱田洋実, 堀米仁志: 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 2 月, 2010、大阪
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

自己抗体陽性妊婦の胎児に発症する心合併症の早期診断法の確立と
周産期、新生児管理法の開発に関する研究

研究分担者 前野泰樹 久留米大学医学部・小児科学・准教授

研究要旨

自己抗体陽性妊婦、中でも抗 SS-A 抗体によるものでは胎児に先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）および心筋障害を引き起こす。この胎児 CHB および心筋障害について、発症症例の早期診断法、胎児期の治療介入、新生児期の治療に関しては不明点が多く、国内でも定まった者が無い。胎児診断を行う小児科循環器専門医の立場から、これらの問題点に付いて、国際的雑誌に発表されている論文の集積と評価、および本研究班にて集積したデータベースから、本邦のデータからの解析、および現状の評価を行った。これらを元に、白書に必要な情報を抽出した。

ハイリスク妊婦の特定は難しく、心合併症を発症した胎児の早期発見が鍵と成るが、胎児心エコーのドプラ法による1度房室ブロックの診断については、諸方法を検討したが困難で、1-2週間毎の産科検診にて2度房室ブロックの早期発見が重要と成る。胎児のステロイド治療は本邦で多くの施設ですでに施行されているが、効果の判定はデータベースからはできず、文献からは有効性や適応についてまだ定まった見解はなかった。新生児期のペースメーカー治療に関しては設定に注意が必要であり、白書にて本邦での各施設での管理時の注意を惹起することが重要と考えられる。

A 研究目的

母体の抗 SS-A 抗体が陽性であるとき胎児が先天性房室ブロック（congenital heart block, CHB）や心筋炎、心筋症を発症することが知られている。しかし、実際に母体が抗 SS-A 抗体陽性と判明しても、妊娠経過中の母体や胎児の管理方法、娩出時期等の周産期管理法、および新生児の管理法は定まったものがなく、この確立が重要である。

胎児の管理を始める時に重要と成るのが早期発見となる。これは早期発見により胎

内治療が有効であるとの過去の報告があるためである。そこで、まず胎児心エコーによる早期発見方法の確立が要求される。次に胎内管理としてはまず胎児治療があり、そのターゲットは大きく2つある。1つは、抗 SS-A 抗体による心筋障害に対する治療であり、もう1つは、徐脈に対する治療である。心筋障害に対する治療では、母体へのステロイド投与や大量免疫グロブリン投与による経胎盤的治療と、母体血中の抗 SS-A 抗体を除去する目的で、血液浄化が報告されている。また、母体へのステロイド

投与の目的としては、まず房室ブロック自体の改善を図るものと、合併する心筋炎に対するものが考えられている。これらの過去の報告と本研究のデータベースからの本邦での現状と照らし合わせ、現時点での指針を示す必要が有る。

周産期管理としては、娩出のタイミングでは、胎児徐脈に対して出産後にペースメーカー植込みによる直接的な治療が可能であるため、徐脈による心不全にて胎児水腫へと進行する症例では、娩出による胎外治療へと移行するという選択も考える。しかしこの娩出による体外治療の具体的な適応、タイミング、あるいは分娩法の選択など、不明点が多い。

出生後の管理では、ペースメーカー挿入等の徐脈に対する治療と、心筋炎後の拡張型心筋症に対する予防や治療の問題点が有る。特にペースメーカー植込みでは、治療後に心機能低下や、遠隔期の拡張型心筋症への進行症例の報告が有り、ペースメーカーの設定についても注意が必要と成る。

このように、抗 SS-A 抗体陽性母体において胎児が一旦心合併症を発症したときに、如何にして心合併症を早期発見し、管理、治療を進めるか、予後不良な状態へと進行するのを予防できるかは、早急に解明すべき重要な事項である。

したがって、本研究では、胎児診断を行う小児科循環器専門医の立場から、過去の文献から情報を収集し白書に必要な情報について抽出検討、当施設での胎児超音波検査法による研究、本研究班により収集されたデータベースからのデータ解析結果を総合的に進めた。

B 研究方法

1) 房室伝導時間の計測

胎児 CHB の早期発見のため、1 度房室ブロックの診断の決め手と成る房室伝導時間の計測について、上大静脈上行大動脈同時血流波形が有用とされているが、手技の難易度が高く臨床的に普及ができない。そこで実用可能な方法の開発を行った。胎児心エコーにて房室伝導時間を①上大静脈上行大動脈同時血流波形②左室流入流出血流波形、③左室流入波形の A 波幅による代用法、および④上行大動脈の小さな拡張期血流によるものも含めて、の 4 つの計測方法を行い、在胎週数による変化、計測方法による差、および臨床的に有効な方法の選択を行った。

2) 心合併症発症症例に対する胎内治療および周産期管理法の検討

まず、本研究班にて収集した本邦の多施設抗 SS-A 抗体陽性母体の妊娠データベースより、心合併症の 50 症例を抽出。心合併症としては、①CHB (n=47)、②心筋炎 (n=2)、③原因不明の胎内死亡症例 (n=1)、を対症とした。これらの症例において、胎内治療の有無、効果、周産期経過、出産後の経過などの検討を行った。

次に、胎児治療としての母体ステロイド投与の現状と有効性について、および、予後不良症例の抽出と、胎内治療や娩出後治療の有効性について、文献から各国からの過去の情報を収集し、データベースからのデータ解析結果を踏まえながら、白書に必要な情報について抽出検討を行った。

3) 新生児期の管理

新生児期の情報に付いては、本研究班にて収集した本邦の多施設抗 SS-A 抗体陽性母

体の妊娠データベースでは十分な情報を得る事ができなかった。このため、分娩、出産後の治療について、特にペースメーカ植込み時の注意点、および至適設定について、文献から各国からの過去の情報を収集し、白書に必要な情報について抽出検討を行った。

<倫理面への配慮>

本研究は、厚生労働省・文部科学省の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」を遵守し、臨床倫理委員会の承認を得たうえで行われた。

房室伝導時間の計測は、対象は、研究の目的と内容を十分に説明したうえで、研究への参加を表明した妊婦（以下、被験者という）とした。本研究への参加は本人の自由意志によるものであり、本研究に参加しないとしても、妊娠管理、胎児新生児管理において何ら不利益を被らないこと、また、一度同意した場合でも何時でも研究への参加を撤回できること、その場合も何ら不利益を被ることがないことを説明したうえで行った。

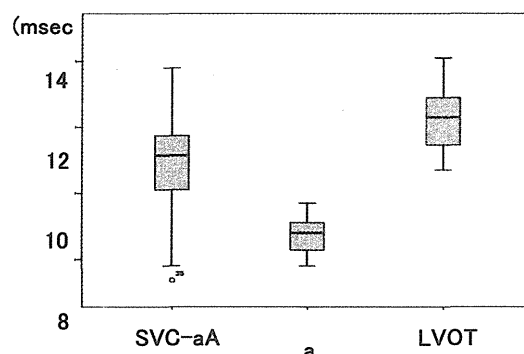
本研究で得られたデータは研究分担者の所属機関、久留米大学病院で管理され、本研究の目的以外には使用されないものとした。また、研究成果として学術集会や学術雑誌へ公表する場合は個人を特定できない形で行うものとした。

C 研究結果

1) 各種計測法による房室伝導時間を図1に示す。A波の持続時間の計測値のばらつきが少なく臨床的には使用し易い可能性が示唆された。しかし、他の計測値にて房室伝導時間が延長してもA波の持続時間が一

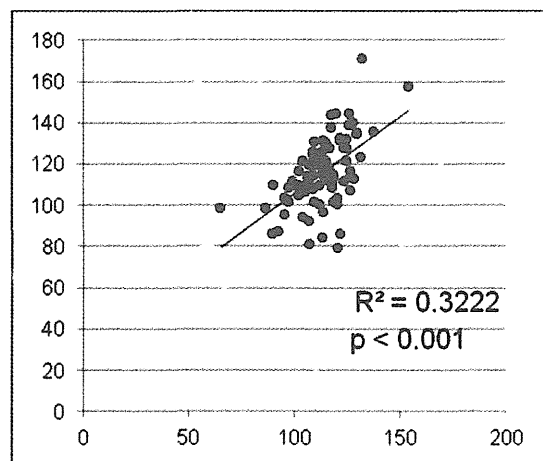
定時間より延びず、延長を評価しにくい可能性があった。

図1



その後、大動脈の拡張期小血流波形に着目し、上大静脈上行大動脈同時血流波形と比較すると（図2）良好な相関を認めた。

図2



2) 心合併症発症症例に対する胎内治療および周産期管理法の検討

胎児心合併症発症症例 50 例中 25 例（50%）に母体ステロイド投与による胎児治療が行われており、プレドニン 8 例（うち 5 例は発症前からの継続で、発症後の積極的な胎内治療目的は 3 例）、デカドロン 11 例、リンデロン 6 例であった。β 刺激薬は 7 例に使用され、デカドロンとの併用 4 例、

リンデロンとの併用 3 例であった。また、胎児心合併症診断後からステロイド治療開始のタイミングを見ると、は、母体抗 SS-A 抗体陽性が既知である群に比べ、陽性が判明していなかった群では、ステロイド治療開始のタイミングが遅かった。

胎児治療の効果は、CHB 自体の改善を認めた症例は無かった。ステロイドによる胎内治療では、症例数が少ないため有意差は無いが、胎内死亡や胎児水腫の頻度が少なかった。

胎内治療	早産	正期産	胎内死亡	胎児水腫
なし	11	12	4	6
あり	8	10	0	4

文献からは、発症後のデカドロン、リンデロンによる経胎盤的治療の多施設研究報告があったが、結果は有効と無効いずれも見られた。しかしいずれも後方視的症例集積によるものであり limitation として考察に述べられており、発症後早期の房室ブロック自体への効果、胎児心筋障害に対する効果、いずれも適応症例の選択などによりまだ有効性の可能性もある。

予後不良症例として、心筋障害発症症例、および胎児水腫症例に絞った多施設後方視的研究の論文が見られ、母体ステロイドおよび母体免疫グロブリン大量投与による胎内治療が有効と報告されている。しかし他のこれをサポートする報告はまだない。また逆に早期娩出による体外治療の有効性を示した報告は無かった。多くの報告で胎児水腫進行症例では、新生児死亡症例が多いが、この有効な管理方法についての十分な考察がされていない。

3) 新生児期の管理

新生児期のペースメーカー植込みに関し、

電極の位置や設定により心機能の低下、あるいは遠隔期の拡張型心筋症様変化の報告があり、設定の変更により改善していた。電極は右室流出路は避け、右室心尖部よりの前壁あるいは左室心尖部にて心機能が保たれていた。設定として、早い新生児期の正常心拍数を意識して 150bpm としたり、心房心室の同期を図って DDD ペーシング設定とすると心機能の低下する症例がありこの場合は、VVI ペーシングとしたり設定心拍数を下げる事で改善したことが報告されていた。

D 考察

1) 房室伝導時間の計測

抗 SS-A 抗体陽性の母体での胎児 CHB では、早期発見による胎児ステロイド治療が有効な可能性も示唆されている為、臨床的に普及可能なスクリーニング法の開発が重要である。今回、上行大動脈の拡張期血流による房室伝導時間の計測が臨床的に簡便な方法として有用な可能性が示唆された。実際に臨床的に普及させる為には、多施設研究や、前方視的な研究が今後必要であろう。

2) 心合併症発症症例に対する胎内治療および周産期管理法の検討

今回のデータベースを見ても、本邦ですでに胎児心合併症を発症した胎児の約半数に胎児治療としてステロイドが投与されていることが分かる。しかし、施設や症例によって、使用方法はまちまちであり、効果の判定は困難である。しかしその中でも、胎内死亡が一例もなかったというのは、興味深い。ステロイド投与の有効性について早急に検討が必要であろう。

抗 SS-A 抗体陽性妊婦に発症した房室ブロック等の心合併症に対するステロイドによる胎児治療は、文献からも世界各国で実際に行われているのが分かる。しかし、有効性を明確に証明した報告は無い。全文で述べた通り、治療のターゲットとしては、①房室ブロック自体、つまり房室結節の障害への治療と、②心筋、心内膜など心臓全体への障害への治療に分けて考えることができる。1つ目の房室ブロックの改善は、やはり症例報告に近い少数例のみであった。ただし、完全房室ブロックへと進行した症例では、自然軽快症例はなかったが、ステロイド使用症例では、数は少ない者の有効性があることは、有効性の可能性は示されていると考えられる。したがって、有効症例の予測による適応症例の抽出や、早期発見早期治療の有効性に対する意義など、今後の調査が必要である。

2 点目のターゲットである心筋炎や心内膜線維弾性症など、心臓自体に対する障害の治療として、胎内ステロイド治療の有効性の検討が必要である。多施設研究報告でも有効性の有無について意見が分かれる。ただし胎児水腫症例では明らかに有効と判断できるような症例の報告も多く、これに関しても、適応の判断が必要と考えられる。妊婦への胎盤通過性の有るステロイド投与は、妊婦に対しても、胎児に対しても副作用の可能性を充分考慮する必要がある、どのような症例を適応とするかの検討が今後重要と成る。

周産期管理として特に重要と成るのが予後不良症例へ対応である。重要な心機能障害や胎児水腫症例が予後不良であることは、多くの報告で抽出されていた。これらの胎

児に対する周産期管理については、上記のステロイド胎内治療にも繋がるが、現時点で胎内治療の有効性が最も望まれている症例であろう。多施設報告でも胎児水腫が進行した症例では、ほぼ全例胎児期あるいは新生児期に死亡しており、現時点までの周産期管理では救命が困難と考えられる。現在の本邦での臨床現場では、重症の胎児水腫があり子宮内死亡が予測される場合は、満期以前であっても娩出とし、新生児への直接的治療に望みをかけるのが現在は一般的な考え方であろう。しかし、この管理方法に対する有効性の報告は全く見られず、判断が困難であるが、多施設研究で出生後ペースングを始めたにも関わらず救命できていないことを見ると有効性は極めて低いと考えられる。数は少ないがステロイドなどの胎内治療により胎児水腫からの改善例の報告もあることから、この有効性に関する研究は重要であろう。

一方、重度の胎児水腫となると予後が極めて不良である事を考慮すると、その状態に進行する前の段階での管理が重要と考えられる。しかし、軽度の心機能障害や胎児水腫に対する治療に関しても、特にこれを検討する根拠となる報告がない。これにかんしても、その段階で早期の娩出として母体の自己抗体から離脱する環境で治療を進めるか、胎内治療かの選択が必要と成ってくる。ただし、軽度の心機能障害の診断等、胎児の心不全の状態を客観的に評価して適応を判断する手法が現時点では認められず、今後の研究課題であろう。

3) 出生後ペースメーカー植込みについて

文献検索からも、抗 SS-A 抗体陽性母体から発症する完全房室ブロックに対する、新

生児ペースメーカー植込みは、乳児、小児へのものとは異なる設定等の注意点があることが分かった。これに関しては、本研究班の白書にて公表し、本邦での各施設での管理時の注意を惹起することが重要と考えられる。

E 結論

本研究より、抗 SS-A 抗体が陽性である妊婦に対する、臨床的に広く普及可能な早期発見方法、胎内治療および新生児期管理について、有効性は不確定な部分も多いが、現時点での有効性の可能性、各症例へ対応する時の注意点について明らかにする事ができたと共に、今後の研究対象と成る事項の抽出ができた。この結果を白書作成の参考として、今後の本邦での管理に生かす事が重要と考えられる。

F 研究発表

1. 原著論文

- 1) Maeno Y, Hirose A : Screening of Fetal Heart for the Congenital Heart Disease. Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2011.5.1 33-38
- 2) Okada J, Iwata S, Hirose A, Kanda H, Yoshino M, Maeno Y, Matsuishi T, Iwata O Levothyroxine replacement therapy and refractory hypotension out of transitional period in preterm infants. Clin Endocrinol 2011;74:354-64.
- 3) Miyoshi T, Maeno Y, et al: Evaluation of Transplacental Treatment for Fetal Congenital Bradyarrhythmia -Nationwide Survey in Japan-. Circulation Journal 2012;76:469-476

2. 著書・総説

- 1) 前野泰樹 : 胎児不整脈の診断と胎内治療. 久留米医学会雑誌 2010 ; 73 : 7-13
- 2) 漢 伸彦, 前野泰樹 : 胎児心臓病スクリーニングのコツと落とし穴. 産婦人科治療 2010; 100: 456-461
- 3) 吉兼由佳子, 前野泰樹 : 先天性心疾患の胎児スクリーニング. 産婦人科治療 2010; 101:520-525
- 4) 前野泰樹 : 最新の胎児心エコー法情報. 心エコー 2010; 11: 1228-1239
- 5) 前野泰樹 : 胎児不整脈の診断と治療. 周産期医学 2011.4.1 59-64
- 6) 前野泰樹 : 胎児不整脈. 小児不整脈 2011. 改訂第2版 204-214

2. 学会発表

- 1) Maeno Y: Prenatal diagnosis and perinatal management of relatively mild form of CHD; Is it really minor problem ? . The 12th Annual Meeting of the Korean Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology 2010.10.30 (Korea)
- 2) Maeno Y, Hirose A, Teramachi Y, Kishimoto S, Iemura M, Suda K, Matsuishi T : Selection of the perinatal management according to the severity of the cardiac disease diagnosed in utero. The 3rd Congress of Asia-Pacific Pediatric Cardiac Society (Urayasu)
- 3) 前野泰樹 : 胎児心臓超音波検査の5W1H「3D 世代の、いつ、どこで、だが、、、」第28回日本周産期学・新生児医学会周産期シンポジウム 国立京都国際会館 2010.1.15-16 (京都)
- 4) 前野泰樹 : 教育セミナー2 胎児不整脈

- を見つけたら．．．第16回日本胎児心臓病研究会学術集会 2010.2.19-20 (大阪)
- 5) 前野泰樹：小児循環器医からみたのぞましい胎児スクリーニング. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20
- 6) 前野泰樹：STIC レクチャー④ 正常例、頻度の高い心疾患. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20
- 7) 前野泰樹：完全大血管転位の胎児診断と出生後の治療. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20
- 8) 前野泰樹：胎児心エコー なぜ産科医は苦手を感じるのか、．．．第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20
- 9) 前野泰樹：ランチョンセミナー⑦ 講師と語る. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20
- 10) 前野泰樹：頻脈性不整脈の胎児診断と胎児治療. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20
- 11) 前野泰樹：徐脈性不整脈の胎児診断と胎児治療. 第41回神奈川胎児エコー研究会アドバンス講座 2010.9.19-20
- 12) 前野泰樹：胎児心エコーの攻略法. 第33回日本母体胎児医学会 2010.8.28-29 (東京)
- 13) 前野泰樹：胎児・新生児の不整脈. 第8回日本周産期循環管理研究会 2010.10.2-3 (東京)
- 14) 前野泰樹：胎児心エコーの上手なとり方. 第4回大阪胎児心臓病研究会 2010.10.9 (大阪)
- 15) 前野泰樹：胎児エコーが教えてくれた、未知の世界. 九州大学小児科カンファレンス 2010.5.11 (福岡)
- 16) 前野泰樹：胎児不整脈を見つけたら. 第100回母子センター胎児心臓病研究会教育セミナー 2010.5.22 (大阪)
- 17) 前野泰樹：小児心エコー入門—明日から役立つ心エコーのポイント—. スキルアップセッション2 第21回日本心エコー学会学術集会 2010.5.13-15 (札幌)
- 18) 前野泰樹：胎児心疾患：どこまでスクリーニングすれば良いのでしょうか. 京都産婦人科研究会 7月例会 2010.7.24 (京都)
- 19) 前野泰樹：胎児心疾患の診断と治療(2) 不整脈. 第5回国立循環器病センター周産期科サマーセミナー 2010.8.1 (大阪)
- 20) 前野泰樹：胎児心エコー：スクリーニングの攻略法. 第286回筑後ブロック産婦人科研修会 2010.9.15 (久留米)
- 21) 前野泰樹：小児科医として関わってきた心疾患の出生前診断. 宗像小児科医学会学術講演会. 2010.11.18 (宗像)
- 22) 前野泰樹：心臓病を胎児期に診断することとは？その実際と今後への問題. 北九州久留米大学小児科同門会(維舟会)講演会 2010.6.19 (北九州)
- 23) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 田中祥一郎, 才津宏樹, 岡田純一郎, 神田 洋, 岩田 欧介, 松石豊治郎：胎児疾患を出生前診断された家族に対する小児科医の役割. 第113回日本小児科学会学術集会 2010.4.23-25 (盛岡)

- 24) 前野泰樹：日本の実情を踏まえた胎児心疾患のスクリーニングを考える．特別企画 3 胎児異常超音波スクリーニングのガイドラインを考える．日本超音波医学会第 83 回学術集会 2010.5.29-31 (京都)
- 25) 前野泰樹，廣瀬彰子，才津宏樹，田中祥一朗，岡田純一郎，神田 洋，堀 大蔵，松石豊治郎，岩田欧介：胎児診断された先天性心疾患症例への、医療者から見たモンスターイメージ．第 46 回日本周産期・新生児医学会 2010.7.11-13 (神戸)
- 26) Maeno Y：Current Practice of Prenatal Treatment for Cardiac Diseases in JAPAN. 第 9 回日本胎児治療学 2011.12.2-3 (福岡)
- 27) 前野泰樹：胎児心エコーと先天性心疾患 先天性心疾患の出生前診断の現状と問題点 胎児期にこれだけは診てほしい胎児心スクリーニング 第一回周防灘カンファレンス 2011.3.6 (徳山)
- 28) 前野泰樹：明日から役立つ胎児心エコー．熊本県産婦人科二十日会学術講演 2011.4.20 (熊本)
- 29) 前野泰樹：胎児不整脈をみつけたら、、、実はとってもシンプル診断法。そしてテーラーメイド管理法．第 3 回北陸胎児心エコー研究会 2011.6.11 (金沢)
- 30) 前野泰樹：胎児エコースクリーニング：これだけは覚えておきたいポイントとコツ。第 9 回広島産婦人科超音波研究会 2011.6.23 (広島)
- 31) 前野泰樹：産科医に知って欲しい心疾患患者の新生児期管理．第 291 回筑後ブロック産婦人科医会研修会 2011.7.20 (久留米)
- 32) 前野泰樹：胎児心エコーのスクリーニングのコツ．TOG 実践セミナーin 福岡 2011.5.15 (福岡)
- 33) 前野泰樹：心疾患の胎児診断に向けて：基本的スクリーニングおよび高度スクリーニング 特別講演企画 20 (産婦人科) 「胎児心エコー 一次の十年に向けて」．日本超音波医学会第 84 回学術集会 2011.5.27-29 (東京)
- 34) 前野泰樹：胎児循環器医：小児循環器医としての役割．第 47 回日本小児循環器学会総会・学術集会 2011.7.6-8 (福岡)
- 35) 前野泰樹：胎児不整脈の経胎盤的治療の全国的研究．胎児第 6 回国立循環器病研究センター周産期科セミナー 2011.8.20-21 (大阪)
- 36) 前野泰樹：STIC を使った胎児心臓病の診断．第 7 回 3 次元超音波研究会 2011.10.1 (東京)
- 37) 前野泰樹：胎児心臓病超音波の実際と応用．第 13 回日本イアンドナルド超音波講座 2011.10.8-10 (大阪)
- 38) 前野泰樹：胎児期から心臓病を診るといふこと．第 29 回中国四国地区小児循環器談話会 2011.9.17 (岡山)
- 39) 前野泰樹：胎児不整脈診断の実際とピットフォール．第 4 回北陸胎児心エコー研究会 2011.10.9 (金沢市)
- 40) 前野泰樹：胎児心エコースキルアップ：より多くの心臓病胎児を救うために．第 21 回日本超音波医学会四国地方会 2011.10.15 (高松)
- 41) 前野泰樹：胎児心臓病：スクリーニン

- グとそこから始まる周産期管理. 福岡周産期懇話会・福岡県産婦人科医会福岡ブロック会合同講演会 2011.10.28 (福岡)
- 42) 前野泰樹: ここさえ押さえれば大丈夫: シンプル胎児心臓病スクリーニング. 第 32 回出生前診断研究会 2011.11.22 (鹿児島)
- 43) 前野泰樹: 初心者歓迎セミナー もっと詳しく心臓病を診断しよう (形態、区分診断法) 第 9 回日本周産期循環管理研究会 2011.11.26-27 (仙台)
- 44) 前野泰樹, 廣瀬彰子, 須田憲治, 河田高伸, 上妻友隆, 堀 大蔵, 松石豊治郎: 胎児期に合併する部分肺静脈環流異常症の診断が困難であった体静脈環流の異常を伴うファロー四徴症の 1 例. 第 17 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2011.2.18-19 (旭川)
- 45) 漢 伸彦, 野見山亮, 前野泰樹, 廣瀬彰子, 総崎直樹: 診断困難な心奇形があり、胎児心不全により胎児水腫を来した 1 例. 第 17 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2011.2.18-19 (旭川)
- 46) 上妻友隆, 河田高伸, 前野泰樹, 廣瀬彰子, 須田憲治, 松石豊治郎, 嘉村敏治, 堀 大蔵: 胎児期に左心低形成症候群を診断され、出生後の無治療を選択した症例を経験して. 第 17 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2011.2.18-19 (旭川)
- 47) 上田恵子, 池田智明, 前野泰樹, 左合治彦. 母胎自己抗体陽性完全房室ブロックに対する胎児治療効果についての検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する全国調査より) 第 17 回日本胎児心臓病研究会学術集会 2011.2.18-19 (旭川)
- 48) 堀之内崇士, 武藤 愛, 三田尾拓 山本広子, 桃崎正啓, 小關 剛 上妻友隆, 下村卓也, 河田高伸, 林龍之介, 堀 大蔵, 嘉村敏治, 神田 洋, 前野泰樹: 経母体的ステロイド投与が有効であった胎児心筋炎の一例. 第 9 回日本胎児治療学 2011.12.2-3 (福岡)
- 49) 三好剛一, 前野泰樹, 左合治彦, 稲村昇, 安河内聰, 川滝元良, 堀米仁志, 与田仁志, 竹田津未生, 生水真紀夫, 新居正基, 賀藤 均, 林 聡, 萩原聡子, 尾本暁子, 清水 渉, 白石 公, 坂口平馬, 西村邦宏, 桂木真司, 池田智明: 胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討 (胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より). 第 9 回日本胎児治療学 2011.12.2-3 (福岡)
- 50) Maeno Y, Kouzuma T, Hori D, Iwata O, Kanda H, Kamura T, Matsuishi T. A novel Doppler echocardiographic method to determine fetal arrhythmia; a small diastolic flow in the ascending aorta caused by atrial contraction. 22nd WorldCongress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 22stWorld Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. (Copenhagen) 2012.9.9-12
- 51) 前野泰樹: 胎児診断からはじまる周産期管理. 第 115 回日本小児科学会学術集会 (福岡) 2012. 4. 20-22
- 52) 前野泰樹: 胎児の不整脈: 超音波診断と周産期管理. 第 35 回日本母体胎児医学会学術集会 (浦安) 2012. 8. 30-31
- 53) 前野泰樹: 特別企画 「産婦人科超音

- 波診断セミナー」【3】胎児異常：循環器系．第 53 回日本母性衛生学会総会・学術集会（福岡）2012. 11. 16-17
- 54) 森鼻栄治，総崎直樹，久保鋭治，高畑靖，月森清巳，前野泰樹：日齢 0 に外科的介入を行った胎児心臓病．第 18 回日本胎児心臓病学会学術集会（つくば）2012. 2. 17-18
- 55) 上妻友隆，小關 剛，堀之内崇士，下村卓也，河田高伸，林龍之介，神田 洋，前野泰樹，堀 大蔵，嘉村敏治：抗 SS-A 抗体による胎児房室ブロックに対する胎児治療と周産期管理において、有効性共に問題点が指摘された 1 例．第 18 回日本胎児心臓病学会学術集会（つくば）2012. 2. 17-18
- 56) 三好剛一，前野泰樹，左合治彦，稲村昇，安河内聰，川滝元良，堀米仁志，与田仁志，竹田津未生，生水真紀夫，新居正基，賀藤 均，林 聡，萩原聡子，尾本暁子，清水 渉，白石 公，坂口平馬，西村邦宏，桂木真司，池田智明：胎児徐脈性不整脈に対する胎児治療効果についての検討（胎児徐脈の胎児治療に関する現状調査 2002-2008 より）．第 18 回日本胎児心臓病学会学術集会（つくば）2012. 2. 17-18
- 57) 前野泰樹，廣瀬彰子，才津宏樹，海野光昭，田中祥一郎，岩田欧介，神田 洋，堀 大蔵，嘉村敏治，松石豊次郎：当院における 12 年間の胎児心エコー診断：胎児心臓病スクリーニングの近年の傾向．第 115 回日本小児科学会学術集会（福岡）2012. 4. 20-22
- 58) 前野泰樹，漢 伸彦，吉本裕良，工藤嘉公，家村素史，須田憲治，松石豊治郎：新しい簡便な胎児不整脈診断法：心房収縮による大動脈拡張期小血流波形の利用．第 48 回日本小児循環器学会・学術集会（京都）2012. 7. 5-7
- 59) 前野泰樹，漢 伸彦，堀之内崇士，上妻友隆，田中祥一郎，才津宏樹，海野光昭，神田 洋，岩田欧介，堀 大蔵，嘉村敏治，松石豊治郎：大動脈および肺動脈の拡張期血流波形による簡便な胎児不整脈診断法．第 48 回日本周産期・新生児医学会総会および学術集会（大宮 2012. 7. 8-10）

G 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

総合分担研究報告書

胎児心ブロックに対する胎内治療と 胎内診断のための母体腹壁誘導胎児心電図に関する研究

研究分担者 左合治彦 国立成育医療研究センター周産期センター センター長

研究協力者 杉林里佳 国立成育医療研究センター周産期センター 胎児診療科医員

研究要旨

抗 SS-A/Ro 抗体陽性妊婦では、頻度は低いが胎児完全房室ブロック(CHB)を発症する場合があります。胎児死亡に至ったり、生後にペースメーカー治療を要したりすることが多い疾患である。特に抗 SS-A/Ro 抗体価高値妊婦や CHB 既往妊婦においては、CHB 発症のハイリスクとして知られており、予防に関する研究は進められているが、すでに発症した胎児 CHB に対する治療法とその有効性は未だ確立されていない。当院で施行した CHB14 例に対するベタメサゾンと塩酸リトドリンを用いた胎内治療の効果について検討を行った。ベタメサゾンは抗 SS-A/Ro 抗体陽性例 9 例に投与を行った。塩酸リトドリン持続点滴を行った 8 例中 5 例 (62.5%) で胎児心拍の上昇を認めた。生産 13 例中 12 例にペースメーカーが挿入されたが、ベタメサゾンを投与していない抗体陰性例 2 例が乳児死亡となった。CHB の胎内治療としてベタメサゾン、塩酸リトドリンの有効性が示された。

CHB ハイリスク妊婦においては、経胎盤的に抗体が移行するといわれる 16 週以降 26 週前後まで慎重な経過観察が必要である。CHB 発症の際、I～II 度房室ブロックから CHB に移行するとの報告もあり、胎児心エコー法を用いて房室伝導時間を計測する方法が用いられているが、機械的伝導時間のみの反映であるという問題があり、また計測方法にある程度の技術が必要とされる。現在、母体腹壁誘導胎児心電図の開発が進められている。胎児心電図は計測にシールドルームを要さず、何処でも比較的容易に計測が施行できる小型機器であり、電氣的房室伝導時間の計測が可能となる。胎児心電図を用いることで発症ハイリスク期間のフォローアップを容易かつ正確に行うことが可能となることが期待される。

A.研究目的

胎児心ブロック(CHB)は抗 SS-A/Ro 抗体と関連すると報告されており、抗体陽性の妊婦の 1~2%に CHB を発症するとされる。しかし抗体陰性でも CHB を発症する場合

があり、その病態については未だ明らかではない。胎児 CHB に対し胎内治療が試みられているものの、治療法や有効性に関する報告は少ない。当センターにおいてベタメサゾンおよびβ刺激薬を用いた胎内治療

を施行した症例の経過・予後について検討を行うことを目的とした。

また抗 SS-A/Ro 抗体価高値もしくは CHB 既往妊婦は CHB 発症ハイリスク妊婦であり、慎重な妊娠管理が必要となる。特に経胎盤的に抗体が胎児に移行するとされる 16 週以降では房室伝導時間計測による経過観察が必要とされる。現在は胎児心エコーまたは胎児心磁図を用いた胎児房室伝導時間計測が行われているが、胎児心エコーでは技術的な問題が、心磁図では特殊な装置が必要で施行可能な施設が限定されているという問題がある。現在、母体腹壁誘導胎児心電図の開発が東北大学を中心に進められている。胎児心電図の計測が可能となれば、胎児不整脈の診断が正確かつ容易に施行可能となると考えられる。胎児心電図の現状と問題点について検討を行った。

B. 研究方法

2004 年 1 月から 2009 年 12 月までに当センターで経験した複雑心奇形を伴わない胎児 CHB14 例について、診療録より後方視的に検討を行った。胎児心エコー M モード法を用いて胎児 CHB の診断を行い、抗 SS-A/Ro 抗体の検索は ELISA 法で行った。初診時胎児心拍が 55bpm 未満のもの、あるいは 55bpm 以上でも胎児水腫を認める症例には、入院管理下で経母体的にリトドリンの持続点滴投与を行った。抗 SS-A/Ro 抗体陽性例にはベタメサゾンの投与も行った。分娩は胎児心拍モニタリングによる評価が困難であるため、選択的帝王切開を行った。胎児心拍が 55bpm 未満から改善しないものや胎児水腫の増悪を認める症例は胎児適応での早期娩出を考慮した。

また現在開発中の胎児心電図を用いて当院通院中の妊娠 20 週以降の妊婦を対象に 2010 年 6 月から 2012 年 12 月の間に 79 例の母体腹壁誘導胎児心電図計測を行った。また同型の機器を用いて行われた計測結果のこれまでの報告より情報収集を行った。

(倫理面への配慮) 本研究は、厚生労働省・文部科学省の「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)」を遵守し、倫理委員会の承認を得た上で施行された。

C. 研究結果

胎児 CHB14 例の背景と経過を示す。母体平均年齢は 29.4 歳で、8 名が経産婦であったが胎児の同胞に CHB を発症していた症例はなかった。抗 SS-A/Ro 抗体陽性は 9 例 (64%) であり、陰性が 5 例 (36%) であった。診断時の胎児心拍は平均 59.8bpm (range 42-78bpm) であり、6 例 (43%) に胎児水腫を認めた。14 例中 11 例が 3 度房室ブロック、3 例が 2 度房室ブロックであったが、2 度房室ブロックのうち 1 例が妊娠経過中に 3 度房室ブロックに移行し、1 例は出生後 3 度房室ブロックに移行した。ベタメサゾンは抗 SS-A/Ro 抗体陽性の 9 例に投与された。塩酸リトドリン持続投与は 8 例に行われ、5 例 (62.5%) で胎児心拍の上昇を認めた。心拍数の上昇を認めた症例では平均 9.7bpm 上昇し、胎児水腫 6 例中 3 例で胎児水腫が改善した。心拍数の改善しなかった 3 例と辺縁前置胎盤の 1 例が 36 週未満に分娩となった。子宮内胎児死亡 (IUFD) が 1 例、乳児死亡が 2 例であり、生存例は 11 例 (78%) であった (平均観察