

はじめに

新生児中枢神経障害について、胎児期の原因として考えられるのは、染色体異常や中枢神経系の先天的な疾患、分娩周辺期に発生する要因、未熟性や感染症などがある。胎児心拍数モニタリングが開発された当初、新生児中枢神経障害の主原因は分娩中の胎児低酸素症であると考えられていた。しかし、実際には脳性麻痺の原因のうち、分娩中のイベントが原因と考えられるものは10%程度に過ぎないことが明らかにされている¹⁾。本稿では、胎児脳障害について、胎児心拍数モニタリングの観点から述べる。

分娩時の胎児心拍数モニタリング所見と胎児状態について

現在我が国において、分娩時の胎児の健康度(well-being)を把握するほぼ唯一の手段が、胎児心拍数モニタリングである。2010年に日本産科婦人科学会周産期委員会は「胎児心拍数波形の判読に基づく分娩時胎児管理の指針」を発表し、産婦人科診療ガイドライン:産科編2011にも取り入れられた²⁾。これは、分娩中の胎児が低酸素症やアシドーシスとなるリスクを推量する観点から、胎児心拍数波形を心拍数図の三つの判読項目(基線細変動、基線、一過性徐脈)の組み合わせにより82パターンに分け、これを五つのレベルに分類したものである。三つの判読項目のうち、胎児が低酸素症(またはアシドーシス)である可能性を予測する

むらばやし なお、いけだ ともあき
三重大学産科婦人科学教室
〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174
E-mail address : nao01@clin.medic.mie-u.ac.jp

表 分娩時低酸素状態が脳性麻痺の原因と考えられる基準(1. ~4. のすべてを満たすこと)(日本産科婦人科学会他, 2011)²⁾

1. 臍帯動脈血ガス分析において代謝性(または混合性)アシドーシスが認められる
pH<7.00 かつ BE<-12 mEq/L
2. 在胎34週以上の児で、出生後早期から中等度以上の新生児脳症が認められる
3. 脳性麻痺が四肢麻痺型かジスキネジア型である
4. 他に考えられる原因が存在しない

最重要項目は基線細変動と考えられている。

分娩中の低酸素症が脳性麻痺の原因であるという診断には、臍帯動脈血ガス分析による高度の代謝性(または混合性)アシドーシスの存在(pH<7.0かつbase excess \leq -12 mEq/L)を証明することが必須条件となる³⁾(表)。すなわち、胎児が代謝性アシドーシスに陥った場合、新生児中枢神経障害を発症するリスクが高まる。このため、分娩中は胎児の低酸素症、アシドーシスの可能性の有無に留意した管理が必要である。

基線細変動

心拍数は、延髄の心臓調節中枢からの自律神経により制御されているが、基線細変動は交感神経および副交感神経の協働作用の生理的なぶれにより生じる⁴⁾。胎動や呼吸様運動、睡眠状態なども基線細変動に影響を与える。このため、基線細変動が正常であることは、中枢神経と心臓の2臓器間の自律神経が正常に機能していることを表すといえる。

基線細変動は振幅が6~25 bpmを中等度とし、正常と判断する。5 bpm以下は減少、肉眼的に認

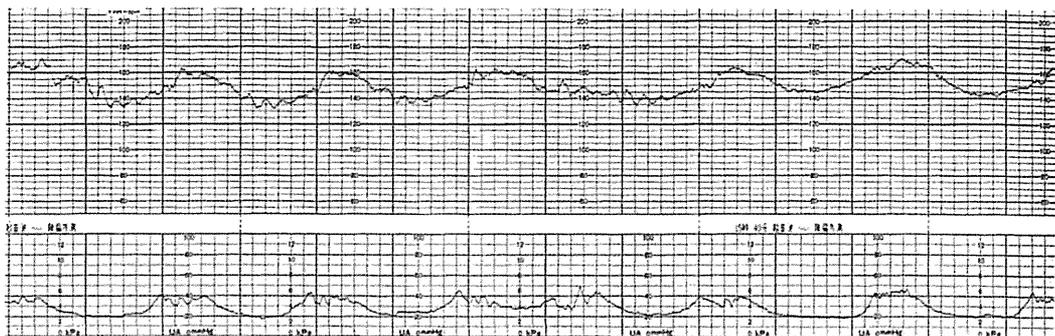


図1 胎児アシドーシス症例の胎児心拍数陣痛図① (臍帯動脈血 pH7.053, 妊娠 38 週)

められない場合は消失であり、26 bpm 以上は増加と定義されている。Parerら⁵⁾は基線細変動が中等度であれば98%の確率で胎児アシドーシスは認められなかったと報告している。これに対し、基線細変動が減少もしくは消失し、遅発または変動一過性徐脈を伴った場合が胎児アシドーシスと最も相関しており、23%の症例にアシドーシスが認められたとしている。上述のように、基線細変動は中枢神経と心臓の協働作用からなるが、基線細変動が正常であることは、中枢神経と心臓への酸素供給が適正な状態にあることを示す。逆に、基線細変動が減少していれば、これらの臓器に必要な量の酸素が供給されていないことを示唆する⁶⁾。

分娩経過中の胎児がアシドーシスに陥っている可能性があるかどうかは、基線細変動が正常であるか否かによる。胎児心拍数モニタリングで基線細変動が保たれていれば、胎児はアシドーシスに陥っていないと判断してよい。なお、基線細変動の減少において、胎児のアシドーシスが関与しない原因もあり、それらについては後述する。

一過性徐脈

遅発一過性徐脈は、胎児の低酸素血症を反映する所見である。低酸素血症は血中の酸素分圧が低値の場合であり、低酸素症(組織が酸素を利用できない状態)とは異なる。また、変動一過性徐脈は、臍帯圧迫や分娩第2期の児頭圧迫により出現する。遅発一過性徐脈・変動一過性徐脈ともに徐脈の程度と持続時間が増加するにつれ胎児血 pH は低下する。特に、遅発一過性徐脈においては心拍数下降度が45 bpm 以上の場合、変動一過性徐脈

においては心拍数低下の最下点が70 bpm 未満でかつ持続時間が60秒以上の場合に胎児血 pH が低下することが報告されている³⁾。胎児心拍数モニタリング所見において、基線細変動が減少し、一過性徐脈を伴う場合、胎児アシドーシスが強く疑われる状態となる。図1は子宮口全開大後、遅延分娩となった症例で認められた胎児心拍数モニタリング所見である。心拍数基線は160 bpm、基線細変動は減少し、反復する高度遅発一過性徐脈(一部、軽度遅延一過性徐脈)が認められている。その後吸引分娩となったが、臍帯動脈血 pH は7.053、BE - 14.8 mEq/Lであった。

基線細変動に影響する病態

上述のように、基線細変動は胎児が低酸素症であるかどうかを判定するのに、最も重要な因子である。しかし、低酸素症以外にも基線細変動が減少することがある。

1. non-REM 睡眠状態

胎児がnon-REM 睡眠時である時には基線細変動が減少し、一過性頻脈も乏しくなる。non-REM 睡眠とREM 睡眠は、通常約20分ごとに繰り返すとされている。このため、胎児心拍数モニタリングを継続すれば基線細変動は自然に正常化する。長引く場合には、胎児低酸素症と鑑別するため、振動音響刺激法を用いて、基線細変動が正常化することを確認する方法が用いられることもある。

2. 薬物

鎮静薬や麻酔薬は中枢神経抑制作用により基線

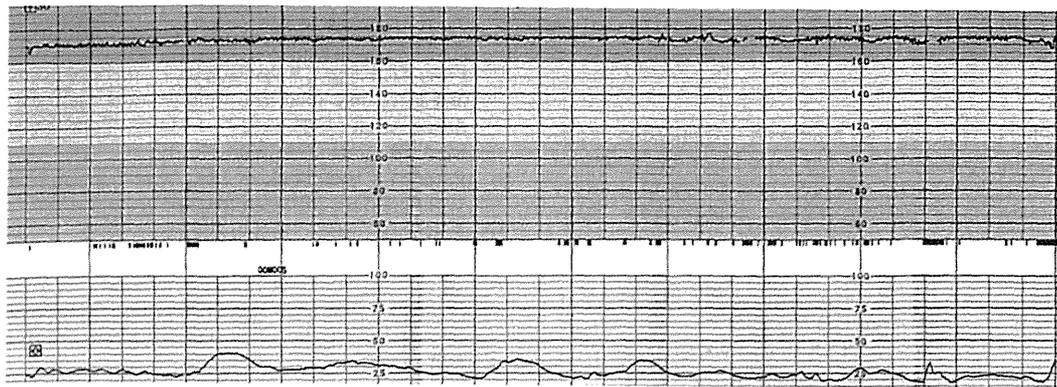


図2 胎児アシドーシス症例の胎児心拍数陣痛図② (臍帯動脈血 pH7.059, 妊娠38週)

細変動を減少させる。この場合、胎児低酸素症との鑑別が困難であるが、薬物投与前に基線細変動が正常で、薬物投与後に減少していれば、薬物による影響であると判断できる。また、硫酸アトロピンは副交感神経遮断薬であり、基線細変動を消失させる。妊娠週数の進行に伴う心拍数基線の減少は、副交感神経の発達によると考えられており、硫酸アトロピン投与により、心拍数ほどの週数においても160 bpm程度となることも報告されている⁷⁾。切迫早産・子癩に使用する硫酸マグネシウムも、基線細変動を減少させる。

3. 胎児先天異常

先天的に高次機能が障害される疾患(無脳症、水頭症など)においては、しばしば基線細変動の減少または消失がみられる。Teraoら⁸⁾は20例の無脳症児の剖検結果から、基線細変動は延髄と中脳があれば認められるが、大脳皮質によって増幅されると報告した。また、心拍数基線は延髄と迷走神経によって制御され、睡眠・覚醒の変化は大脳皮質によってコントロールされていること、一過性頻脈の発生には中脳が関与していることも見いだした。

分娩開始前の低酸素虚血性脳症

妊娠中、分娩開始前の何らかのイベントにより胎児が慢性低酸素状態となることがある。図2は、妊娠経過に異常がなかった妊婦が、胎動減少を主訴に妊娠38週に受診した際の胎児心拍数モニタ

リングである。基線は170 bpm、基線細変動は減少し、一過性頻脈も認められないが、一過性徐脈も認められなかった。なお、1週間前の健診時に測定した胎児心拍数モニタリングはreassuringであった。持続モニタリングを行ったが、基線細変動は正常化しなかった。その後、帝王切開により分娩となり、臍帯動脈血 pH 7.059、BE -12.3 mEq/Lと代謝性アシドーシスが認められた。児は出生後呼吸器管理を要し、早期に痙攣も認められたが回復し、その後神経学的後遺症は認められていない。

一方、Uedaら⁹⁾は、胎児心拍数モニタリング所見により重篤な神経学的後遺症が予測されたが、その後回復した症例を報告している。妊娠28週に胎動減少を主訴に受診され、胎児心拍数モニタリング上、基線細変動は消失していた。持続モニタリングを行ったところ、12時間後に基線細変動が正常化した。妊娠35週で分娩となり、軽度の下肢筋力低下が認められたが、精神発達は正常に経過した。

分娩開始前に基線細変動が低下した症例に対する対応については一定の見解が得られておらず、今後の症例集積が望まれる。

おわりに

胎児脳モニタリングとして、胎児心拍数モニタリングを考える際に、基線細変動がカギを握る要素と考える。特に分娩中は、基線細変動の変化に着目して、刻々と変化する胎児の状態を観察する

必要がある。

文献

1) Phelan JP, Korst LM, Martin GI : Application of criteria developed by the task force on neonatal encephalopathy and cerebral palsy to acutely asphyxiated neonates. *Obstet Gynecol* **118** : 824-830, 2011

2) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 分娩監視モニターの見方・対応は? 産婦人科診療ガイドライン 産科編 2011 : pp199-205

3) American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics : Neonatal encephalopathy and cerebral palsy : defining the pathogenesis and pathophysiology. American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington DC, 2003

4) 岡井 崇:胎児心拍数モニタリング. *日産婦誌* **59**(7) : N202-223, 2007

5) Parer JT, King T, Kilpatrick SJ, et al : Fetal acidemia and electronic fetal heart rate patterns : is there evidence of an association? *J Matern Fetal Neonatal Med* **19** : 289-294, 2006

6) Parer JT : Handbook of fetal heart rate monitoring. WB Saunders, Philadelphia, pp197-206, 1996

7) 藤森敬也 : 胎児心拍数モニタリング講座. メディカ出版, 大阪, p38, 2011

8) Terao T, Kawashima Y, Maeda M, et al : Neurological control of fetal heart rate in 20 cases of anencephalic fetuses. *Am J Obstet Gynecol* **149**(2) : 201-208, 1984

9) Ueda K, Ikeda T, Katsuragi S : Spontaneous in utero recovery of a fetus in a brain death-like state. *J Obstet Gynaecol Res* **36**(2) : 393-396, 2010

* * *

小児内科

第 46 巻 第 6 号 (2014 年 6 月号) (2,700 円 + 税)

発行 東京医学社

特集 ピンポイント 川崎病

序一奥深い川崎病.....賀藤 均	血漿交換の適応と実際.....森 雅亮
〔基礎〕	〔合併症・後遺症対策〕
川崎病全国調査における最近のトピックス...中村 好一	冠動脈合併症における抗血小板療法と
原因をめぐる最近の議論.....中村 明宏	抗凝固療法.....浜田 洋通
川崎病動物モデルをめぐる話題.....大原関利章	心エコーによる冠動脈評価の実際.....鎌田 政博
サイトカインと病態.....阿部 淳	CT/MRIによる冠動脈評価.....上村 茂
遺伝子からみた川崎病.....尾内 善広	心筋シンチグラフィ.....神山 浩
冠動脈拡大/瘤の病態生理.....小川 俊一	川崎病冠動脈後遺症に対する冠動脈バイパス術
〔臨床〕	の適応.....丸山 雄二
不全型は軽症か?.....土屋 恵司	冠動脈カテーテル治療の適応.....横井 宏佳
川崎病の初期治療—新ガイドラインにおける	外来でのフォロー
初期治療 : 1st line について.....小林 徹	冠動脈後遺症がない場合.....荻野廣太郎
初期治療不応例に対する治療	冠動脈後遺症がある場合.....佐野 哲也
ステロイド治療.....三浦 大	成人期の急性冠イベント : Transition の問題
追加免疫グロブリン治療.....岩佐 充二三谷 義英
インフリキシマブ治療.....益田 博司	成人期の動脈硬化と川崎病.....八幡 倫代
シクロスポリン A 治療.....鈴木 啓之	〔コラム〕
ウリナスタチン療法.....金井 貴志	川崎病の用語に関する決まり事.....賀藤 均

●オミックス

日本心脈管作動物質学会研究奨励賞受賞論文

1

授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析

大谷 健太郎¹⁾, 徳留 健²⁾, 岸本 一郎²⁾, 池田 智明¹⁾³⁾, 中尾 一和⁴⁾, 寒川 賢治²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター研究所 再生医療部, ²⁾国立循環器病研究センター研究所 生化学部

³⁾三重大学大学院 医学系研究科 臨床医学系講座 産科婦人科学, ⁴⁾京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター

I. 序言

心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド (ANP・BNP) は共通の受容体guanylyl cyclase-A (GC-A) を介して、血管拡張・ナトリウム利尿・心臓リモデリング抑制・虚血組織における血管新生促進等の多彩な生理作用を有する、心臓で産生・分泌される循環ホルモンである¹⁾。近年、世界的規模のゲノムワイド解析により、ヒトにおいてANP・BNP関連遺伝子座における変異が心血管疾患のリスク因子であることが明らかにされた²⁾。また一般妊婦、妊娠高血圧症候群や子癩前症などの周産期疾患患者においても、ナトリウム利尿ペプチド系の遺伝子多型の存在が報告されている³⁾。

妊娠・出産により、女性の体内では血漿量の増減や心拍数の増加などの様々な血行動態の変化が生じることが知られている。妊娠中に増大した血漿および血中ナトリウムは、出産後徐々に排出されることが知られており、そこにはナトリウム利尿ペプチドが関与していると従来考えられている。また、妊娠高血圧症候群や子癩前症患者では、血中ナトリウム利尿ペプチド濃度が高値を呈することがこれまでに報告されている⁴⁻⁵⁾。しかし、周産期における内因性ANP・BNP/GC-A系の生理学的意義については、いまだ不明な点が多く残されている。

本研究の目的は、雌性野生型マウス (WT) および GC-A 遺伝子欠損マウス (GC-A-KO) における妊娠・授乳期間での心血管系の表現型を比較検討することによ

り、内因性ANP・BNP/GC-A系の妊娠・授乳期間における生理的意義について検討することである。

II. 実験方法と結果

全ての動物実験は、国立循環器病研究センター動物実験委員会の承認を受けて行った。

1) 妊娠・授乳期における血圧の経時的観察

WTおよびGC-A-KOの血圧を、妊娠前、妊娠中(4.5日, 8.5日, 11.5日, 15.5日, 18.5日)、産後(1~2日, 1週間おきに4週間目まで)に亘り、ソフトロン社製BP-98Aを用いて非観血的手法により測定した。過去の報告と同様にGC-A-KOの収縮期血圧はWTよりも有意に高かったが⁶⁻⁷⁾、妊娠期および授乳期を通して、WT・GC-A-KOともに血圧の有意な変動は認めなかった(図1)。

2) 周産期における心血管系の表現型変化

妊娠前、妊娠後期(18.5日目)、出産直後(1~2日)、授乳4週目における、WTおよびGC-A-KOの心重量の比較検討を行った。妊娠・授乳中は体液量の増大に伴う

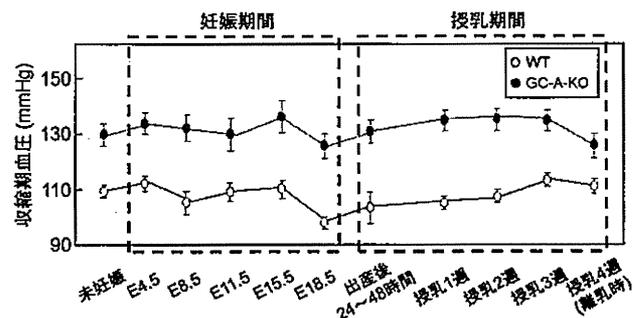


図1. 妊娠・授乳期間における血圧の経時的推移

* 1) 国立循環器病研究センター研究所 再生医療部
 * 2) 国立循環器病研究センター研究所 生化学部 (〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号)
 * 3) 三重大学大学院 医学系研究科 臨床医学系講座 産科婦人科学 (〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地)
 * 4) 京都大学大学院 医学研究科 メディカルイノベーションセンター (〒606-8507 京都府京都市左京区聖護院川原町53)

授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析

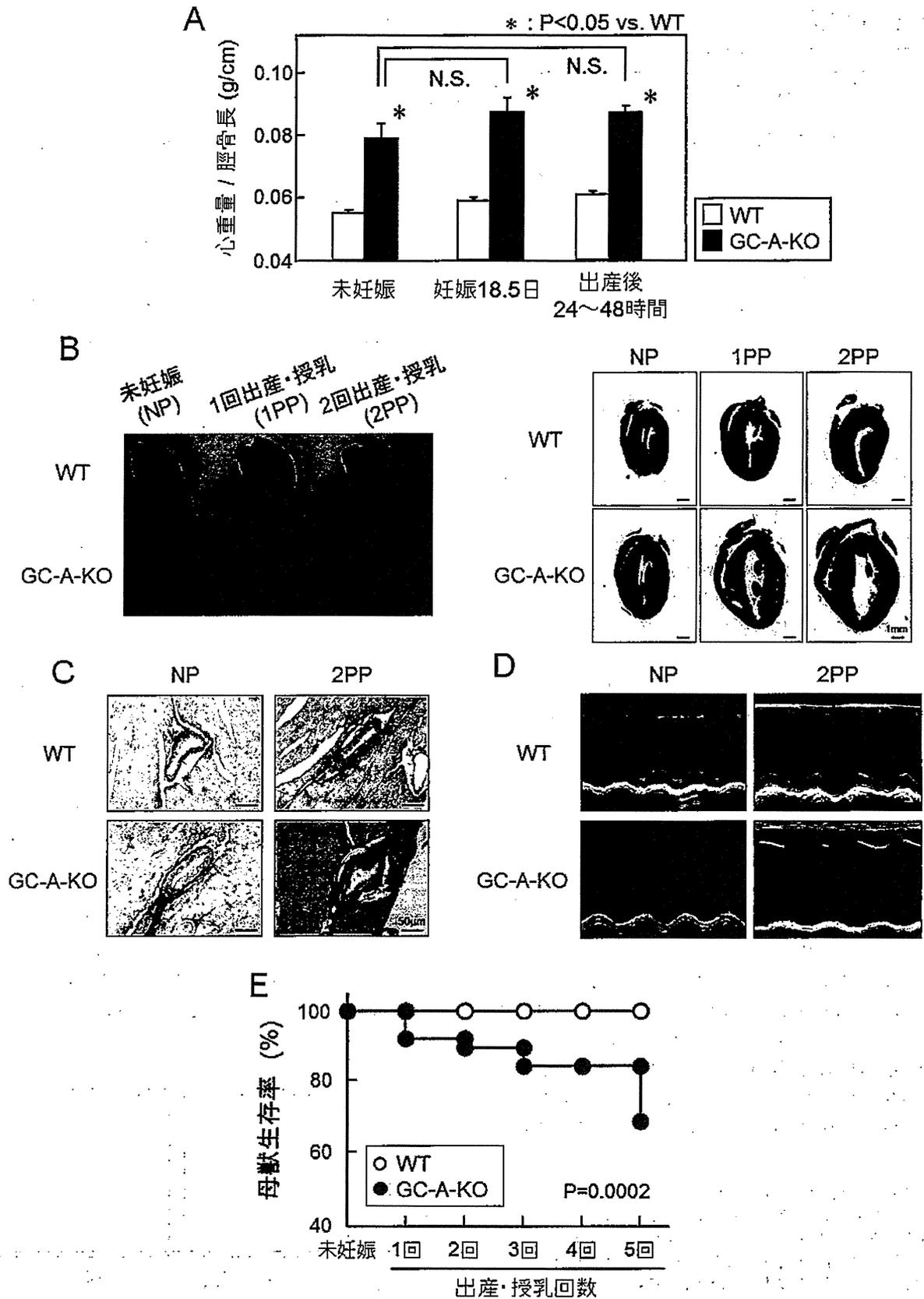


図2. GC-A-KOは出産・授乳を重ねることにより、周産期心筋症様の心線維化・心機能低下を伴う心肥大を呈する

体重の変化が大きいため、心重量の標準化は体重ではなく、脛骨長を用いて行った。また、授乳4週目における心線維化をシリウスレッド染色により、母獣の心機能を経胸壁心エコー図法（VisualSonics社Vevo2100を使用）により評価した。GC-A-KOの心重量はWTに比し、未妊娠時で既に有意に大であったが⁶⁻⁷⁾、WTとGC-A-KOのいずれにおいても妊娠後期および出産直後には心重量に変化は認められなかった(図2A)。しかし、出産・授乳を連続的に繰り返すことにより、WTでも若干の心肥大を認めたが、GC-A-KOでは心線維化・心機能低下を伴う、周産期心筋症様の顕著な心肥大を呈することが明らかとなった(図2B, 2C, 2D)。また、出産・授乳の繰り返しにより、母獣生存率がGC-A-KOでのみ有意に低下することが明らかとなった(図2E)。

3) GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳の影響

GC-A-KOでは産褥期に心肥大が惹起されることが明らかとなったが、その心肥大が授乳により惹起されていることを確認するため、出産直後に仔獣を強制的に離乳させることで心肥大が抑制されるか否かについて検討を行った。その結果、WTとGC-A-KOのいずれにおいても、授乳を回避することで未妊娠時と同程度の心重量を呈したことから、産褥期心肥大は授乳により惹起されていることが明らかとなった(図3)。

近年、乳汁分泌ホルモンであるプロラクチン(PRL)の切断片(16kDa-PRL; 異型PRL)による血管新生阻害および血管収縮が、周産期心筋症の一因であると報告された⁸⁾。そこで、GC-A-KOにおける授乳期心肥大へのPRLおよび異型PRLの影響を検討するために、授乳期間のみにPRL分泌抑制薬であるプロモクリプチンを飲水投与し、心肥大が抑制されるか否かについて検討を行った。その結果、プロモクリプチン投与により、GC-A-KOにおける授乳期心肥大は有意に抑制された(図3)。このことから、GC-A-KOにおける授乳期心肥大に異型PRLが関与している可能性が示唆された。次に、未妊娠時あ

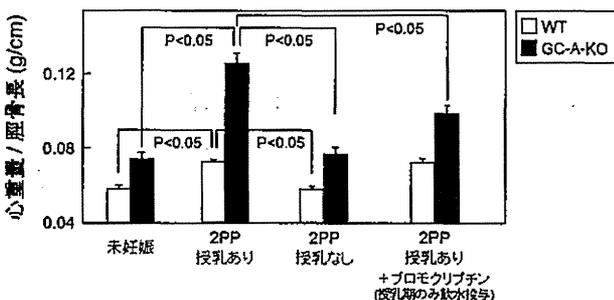


図3. GC-A-KOにおける産褥期心肥大への授乳およびプロラクチンの影響

るいは出産後に異型PRLを投与することで、WTおよびGC-A-KOにおいて心肥大の出現あるいは授乳期心肥大の増悪が認められるか否かについて検討を行ったが、異型PRLを投与しても心重量に何も影響を及ぼさなかった(図4)。このことから、異型PRLはGC-A-KOの授乳期心肥大には無関係であると考えられた。

4) 細胞特異的GC-A欠損マウスによる検討

次に、どの細胞・組織におけるGC-A遺伝子欠損が授乳期心肥大に寄与しているかについて、Cre/loxPシステムを利用して作製した細胞特異的GC-A欠損マウスを用いて検討を行った。その結果、血管内皮細胞、心筋細胞および遠位側尿管細胞におけるANP・BNP/GC-A系が授乳期に心保護的な作用を有する可能性が示唆された(図5)。

5) GC-A-KOにおける授乳期心肥大へのRAAS系の関与

従来からANP・BNP/GC-A系はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS系)による心臓リモデリングに対して抑制的に作用していることが知ら

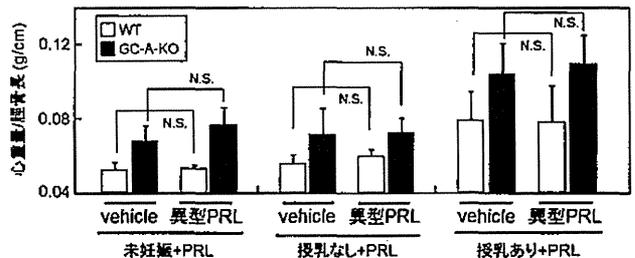


図4. 異型PRL投与による検討

授乳2週目での検討

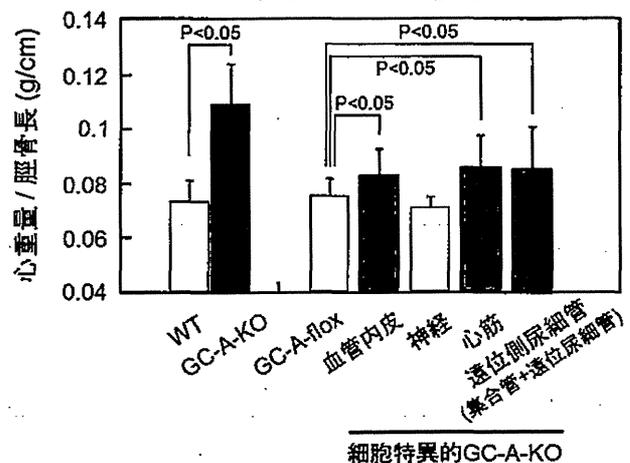


図5. 細胞特異的GC-A遺伝子欠損マウスにおける授乳期心肥大の比較

授乳期における内因性心臓ナトリウム利尿ペプチド系による心保護作用のメカニズム解析

れている⁹⁻¹⁰⁾。そのため、GC-A-KOにおける授乳期心肥大・心機能低下がRAAS系の亢進により引き起こされている可能性がある。そこで、アンジオテンシンII受容体(AT1a)遺伝子およびミネラルコルチコイド受容体(MR)遺伝子の遺伝子欠損マウスを用いて、授乳期心肥大におけるRAAS系の関与について検討を行った。MR遺伝子の完全欠損マウスは胎性致死となるため¹¹⁾、MR floxマウスを用いて細胞特異的MR遺伝子欠損マウスを作製して検討を行った。WTにおける授乳期血漿レニン活性には、未妊娠時と比べて有意な変化は認められなかった。また、AT1a-KOでは授乳2週目にWTと同程度の心肥大を呈したことから、授乳期心肥大へのアンジオテンシンII/AT1aシグナルの関与は少ないと考えられた(図6A)。一方、WTおよびGC-A-KOのいずれにおいても、授乳に伴い血中アルドステロン濃度は上昇した。授乳2週目で比較すると、GC-A-KOではWTに比し、有意に血中アルドステロン濃度が高値であった。このことから、授乳期心肥大へのアルドステロンの関与の可能性が示唆された。細胞特異的MR遺伝子欠損マウスでは、神経細胞でMRを欠損させたマウスにおいて有意な授乳期心肥大の抑制効果が認められた(図6B)。このことから、授乳期における心肥大の形成に神経系MRシグナルが関与している可能性が示唆された。

Ⅲ. 考察と将来の展望

本研究の結果、GC-A-KOでは授乳によって心線維化・心機能低下を伴う周産期心筋症様の顕著な心肥大を呈したことから、内因性ANP・BNP/GC-A系は授乳期に心保護的に作用している可能性が示唆された。また、異型PRLおよびアンジオテンシンIIシグナルは、授乳期心肥大の原因因子としては否定的であった。内因性ANP・BNP/GC-A系による授乳期心保護作用は、①アルドステロン分泌抑制および②神経系MRシグナルの抑制によるものであると推察された。ANP・BNP/GC-A系によるアルドステロンの産生抑制についてはこれまでに報告

があるが¹²⁾、神経系MRシグナルをどのように抑制しているかについては、今後さらに検討が必要だと思われる。

GC-A-KOでは妊娠・授乳期間を通じて血圧に大きな変動は認めなかったが、ANPのプロセシング酵素であるCorinの遺伝子欠損マウスが妊娠中に顕著な血圧上昇を呈することが近年報告されている¹³⁾。同じANP/GC-A系を対象としているにも拘らず、心血管系フェノタイプに乖離が認められる点については、今後さらに検討を進め、その差異について明らかにする必要があると思われる。

周産期心筋症は、心疾患既往のない健常女性が産褥期に心機能低下を来し、心不全を発症する母体間接死亡原因の上位疾患である。原因は諸説考えられているが、現在においても特定されるに至っておらず、治療も対症療法が行われているのが現状である。昨今、異型PRLが周産期心筋症の原因であると報告されたことを受けて、プロモクリプチンを用いた周産期心筋症の治療の試みが世界的に開始されつつある。しかし、現在のところ本邦ではプロモクリプチンの妊娠期および産褥期高血圧患者に対する投与は推奨されていない。一方、ANPは急性心不全の治療薬として既に臨床応用されており、周産期心筋症に対する根本的治療薬としての有用性が確認できれば、早期の臨床応用が期待できる。

以前我々はGC-A遺伝子のプロモーター領域に遺伝子多型を有する人では高血圧・心肥大を呈しやすいことを報告した¹⁴⁾。本研究の結果から、我々は周産期心筋症患者がANP・BNP/GC-A関連遺伝子の遺伝子多型を有する可能性を考えている。そこで、我々と共同研究を行っている国立循環器病研究センター周産期・婦人科は、当施設の倫理委員会に「周産期心筋症とナトリウム利尿ペプチド関連遺伝子多型との関連を検討する臨床研究」の申請を行い、既に承認を得ている。今後、ヒト検体を用いたANP・BNP/GC-A関連遺伝子の遺伝子多型性解析を進めていくことで、周産期心筋症の原因究明とその新たな治療法の開発につながるものと期待している。

謝辞

本研究は独立行政法人国立循環器病研究センター循環器病研究開発費(24-6-20)の支援を受けて行われました。今回本稿を執筆する機会を与您して頂いた日本心臓血管動物質学会に深謝致します。

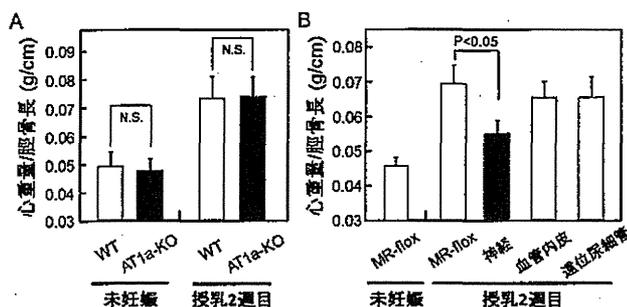


図6. 授乳期心肥大におけるRAAS系の関与

文 献

1. Potter LR, Abbey-Hosche S, Dickey DM. Natriuretic peptides, their receptors, and cyclic guanosine monophosphate-dependent signaling functions. *Endocr Rev* 2006 ; 27 : 47–72.
2. Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011 ; 478 : 103–109.
3. Cui Y, Wang W, Dong N, Lou J, Srinivasan DK, Cheng W, et al. Role of corin in trophoblast invasion and uterine spiral artery remodelling in pregnancy. *Nature* 2012 ; 484 : 246–250.
4. Castro LC, Hobel CJ, Gornbein J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies : a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994 ; 171 : 1642–1651.
5. Thomsen JK, Storm TL, Thamsborg G, De Nully M, Bodker B, Skouby S. Atrial natriuretic peptide concentration in pre-eclampsia. *Br Med J* 1987 ; 294 : 1508–1510.
6. Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, et al. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995 ; 378 : 65–68.
7. Oliver PM, Fox JE, Kim R, Rockman HA, Kim HS, Reddick RL, et al. Hypertension, cardiac hypertrophy, and sudden death in mice lacking natriuretic peptide receptor A. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997 ; 94 : 14730–14735.
8. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007 ; 128 : 589–600.
9. Li Y, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Izumi T, et al. Guanylyl cyclase-A inhibits angiotensin II type I A receptor-mediated cardiac remodeling, an endogenous protective mechanism in the heart. *Circulation* 2002 ; 106 : 1722–1728.
10. Tokudome T, Horio T, Kishimoto I, Soeki T, Mori K, Kawano Y, et al. Calcineurin-nuclear factor of activated T cells pathway-dependent cardiac remodeling in mice deficient in guanylyl cyclase A, a receptor for atrial and brain natriuretic peptides. *Circulation* 2005 ; 111 : 3095–3104.
11. Berger S, Bleich M, Schmid W, Cole TJ, Peters J, Watanabe H, et al. Mineralocorticoid receptor knockout mice: pathophysiology of Na⁺ metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 ; 95 : 9424–9429.
12. Matsuoka H, Ishii M, Sugimoto T, Hirata Y, Sugimoto T, Kangawa K, et al. Inhibition of aldosterone production by alpha-human atrial natriuretic polypeptide is associated with an increase in cGMP production. *Biochem Biophys Res Commun* 1985 ; 127 : 1052–1056.
13. Chan JC, Knudson O, Wu F, Morser J, Dole WP, Wu Q. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 785–790.
14. Usami S, Kishimoto I, Saito Y, Harada M, Kuwahara K, Nakagawa Y, et al. Association of CT dinucleotide repeat polymorphism in the 5'-flanking region of the guanylyl cyclase (GC)-A gene with essential hypertension in the Japanese. *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 89–96.

【教育講演】 画像診断

胎児心エコー検査の初歩

前野 泰樹

久留米大学医学部小児科

Keywords :

fetal echocardiography, fetal screening, 4-chamber view, 3-vessel view, prenatal diagnosis

Easy Way for Practicing Fetal Echocardiography

Yasuki Maeno

Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

Recently, the number of prenatal diagnoses of congenital heart disease has increased, and the skill for fetal echocardiography is required for many pediatric cardiologists. The first step in learning this technique is screening. Checking the position and size of the structures in the four-chamber view and the three-vessel view may help make optimal images for screening, and learning fetal echocardiography. Obtaining a correctly perpendicular section of the fetal chest is key in visualizing clear images. For obtaining other important basic sections, an ultrasound probe must be positioned at the place where the inter-ventricular septum of the four-chamber view is visualized horizontally on the screen. Establishment of the outpatient clinic for fetal echocardiography may increase the opportunity for learning.

要 旨

先天性心疾患が胎児診断され周産期管理を行う機会が増えてきているが、より正確な胎児診断には、小児循環器医が実際にプローブを操作して胎児心エコー検査を施行できるとよい。まず胎児心疾患のスクリーニングが正確にできるようになるのが第一歩であるが、日本胎児心臓病学会によるガイドラインで要求されているレベル2のスクリーニングを最終的に習得するためにも、まずはレベル1の胎児の4 chamber view と 3 vessel view で「位置」と「大きさ」の項目に注目して、正確に描出できるように練習するとよい。そのためには、胎児胸郭の垂直な横断面を正確に描出するよう心がける。次のステップとして、そのほかの基本断面の描出には、画面上に「心室中隔が水平となる4 chamber view」を基準としてプローブを回転させる。これら技術の習得のためには、各施設で胎児心エコー外来を設定し、胎児心エコー検査の機会を増やすことを勧める。

はじめに

胎児超音波検査の普及により、先天性心疾患が胎児診断される機会が増えてきている。これは、産婦人科での心疾患の胎児スクリーニング技術が向上したことを意味する。2010年4月には胎児心臓超音波検査法が保険収載され、小児循環器医としては、レベル2の胎児心臓超音波検査として、より専門性をもって周産期管理のプランを立てることができるようになることを要求されている。

一方で、わが国の小児循環器医には、心エコー、心カテ、不整脈、周産期管理など1人で多くの業務が要求されることも多く、胎児心エコー検査の手技自体に慣れる機会も少ない。多くの施設で、胎児心疾患症例が紹介されてきても、産婦人科医がプローブを持ち、そ

の画像をみながら小児循環器医が診断を進めているのが現状ではないだろうか。しかし、胎児超音波検査法に慣れた産科医であっても、胎児心エコーとして心臓の診断に必要な断面が出せるわけではない。同じ超音波検査であっても、複雑な立体構造である心臓を種々の角度からプローブを当てて心エコー診断を進める小児循環器医の技術は、産婦人科医が日常的に行っている胎児エコーの技術とはまったく異なる。小児循環器医が実際に自分の手でプローブを操作できると、得られる情報量ははるかに多くなり、正確に診断できる。そしてこれが、より正確で有効な周産期管理計画につながることであり、胎児心エコー検査となる。

そこで、本稿では、レベル2までのスクリーニングについて、そして、実際にプローブを持ったときに診断に必要な断面を出すプローブの操作方法など、これ

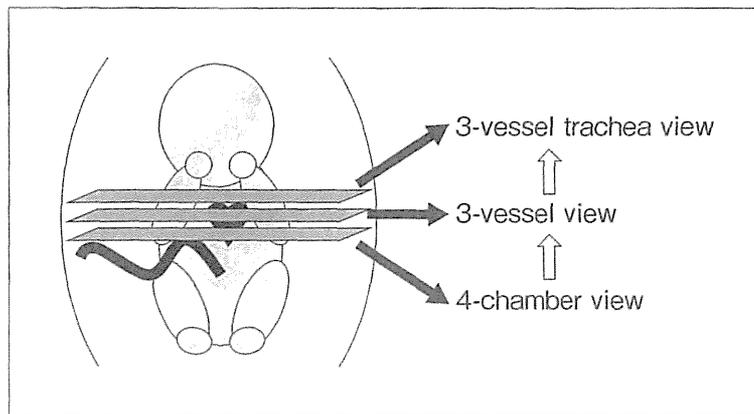


Fig. 1 スクリーニングに必要な胎児胸部の水平断面

から胎児心エコー検査を始める小児循環器医に必要と考えられる実践的な知識について、紹介する。

胎児心疾患スクリーニング

スクリーニングの詳細については、2006年に日本胎児心臓病研究会(現在の日本胎児心臓病学会)によるガイドラインに記載されているので、これを参照してもらいたい¹⁾。スクリーニングのレベルによって、レベル1とレベル2に分けられている。一般的な産科医によるレベル1のスクリーニングでは、左右の判定と、CTスキャンのような胸部の単純な横断面のみを使用して、心室レベルから少しずつ上げていき大血管の起始と交差する走行を確認するのみである(Fig. 1)。これは、実際にスクリーニングを行う産科医に配慮したシンプルな方法であり、すでに心臓の構造の基礎知識がある小児循環器医にとっては、あまりにも単純に感じるのではないだろうか。ただし、この単純なレベル1の断面も、これを実際にプローブを持って施行するのは、最初は難しいと感じることだろう。したがって、逆にこのスクリーニングの所見を正確に描出できるようになることが胎児心エコー法の習得の第一歩ともいえる。そこで、ガイドラインで詳細に解説してあるレベル1とレベル2について、手技の習得に向けての単純な考え方を紹介する。

胎児心エコー検査を始めるときには、まず、レベル1のスクリーニングの習得を目標として、練習を積むとよい。そしてこのときに、左右の判定の後は、4 chamber view(4CV)と3 vessel view(3VV)で「位置: position」と「大きさ: size」の項目に注目して確認するようになるとよい(Fig. 2, 3)²⁾。ちなみに、ガイドラインでは3VVはレベル2に入っているが、小児循環器医にとっては、レベル1での大血管の起始と走行をみるのとほぼ同じ

意味であり、3VVとして確認したほうが判断しやすい。自分でプローブを持って、正確な断面の描出と上方への断面の移動ができるようにするためには、この「位置」と「大きさ」の確認をするように集中する。4CVと3VVでそれぞれ確認する項目はFig. 2, 3に示すように非常に少ない。しかし、これがわかればレベル1のスクリーニングとして、多くの心疾患を拾い上げることができる。コツとしては、4CVと3VVをそれぞれ2つの別の断面として得るのではなく、4CVから3VVへスキャンしながら血管の走行の確認、つまり肺動脈が大動脈の前方を通り左方に向かうのを確認すると3VVの血管の位置を判断しやすい。

レベル2では、4CVと3VVにて「構造: structure」や「機能: function」を確認する(Fig. 2, 3)。ただし、これらの項目は実際には小児循環器医にとっては、日常的に新生児等で心エコーをしているときに確認していることからすれば、ほぼ一般的な知識の範囲である。しいていえば、肺静脈の確認法の習得が必要なのと、そのほか、右側大動脈弓や血管輪をピックアップする3 vessel trachea viewの知識の確認が必要であろう(Fig. 4)。このように、小児循環器医にとっては、レベル1さえみえるようになれば、あとは確認すべき項目として覚えておけばよいことになる。逆にいえば、レベル1の「位置」と「大きさ」の確認が明確にできる断面を出す練習に集中することが、胎児心エコー検査の手技の習得の第1歩と考えて欲しい。

胎児胸部に垂直な断面の描出法

スクリーニングでは、前述した通り4CVと3VVの描出法の習得がカギとなる。正確な断面で4CVから3VVへスキャンすれば、多くの心奇形がスクリーニングできるだけでなく、同時に正確な心内構造診断がで

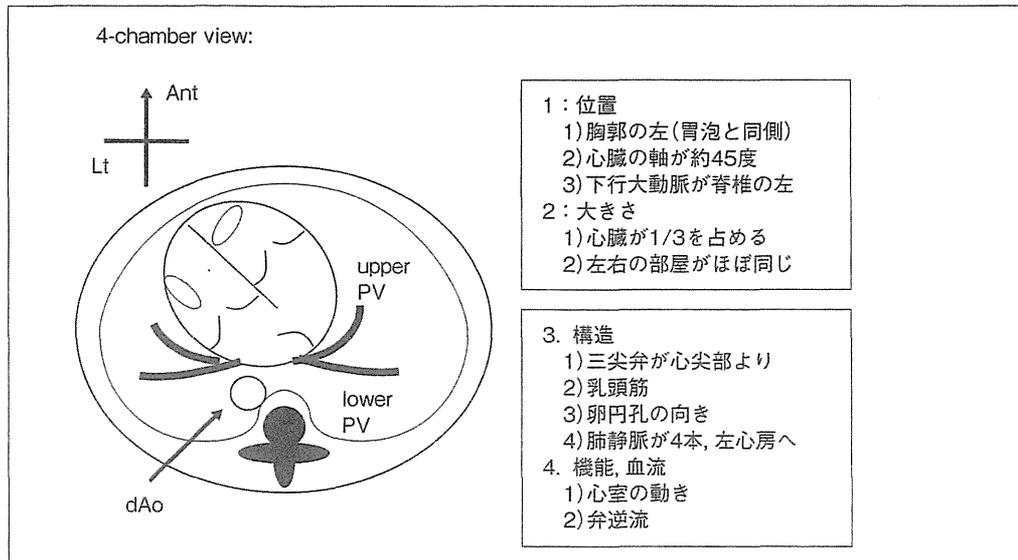


Fig. 2 4-chamber view によるスクリーニングチェック項目
Level 1 としての「位置」と「大きさ」が正確に判断できる画像を描出することが、胎児心エコー検査技術の習得の第一歩となる。

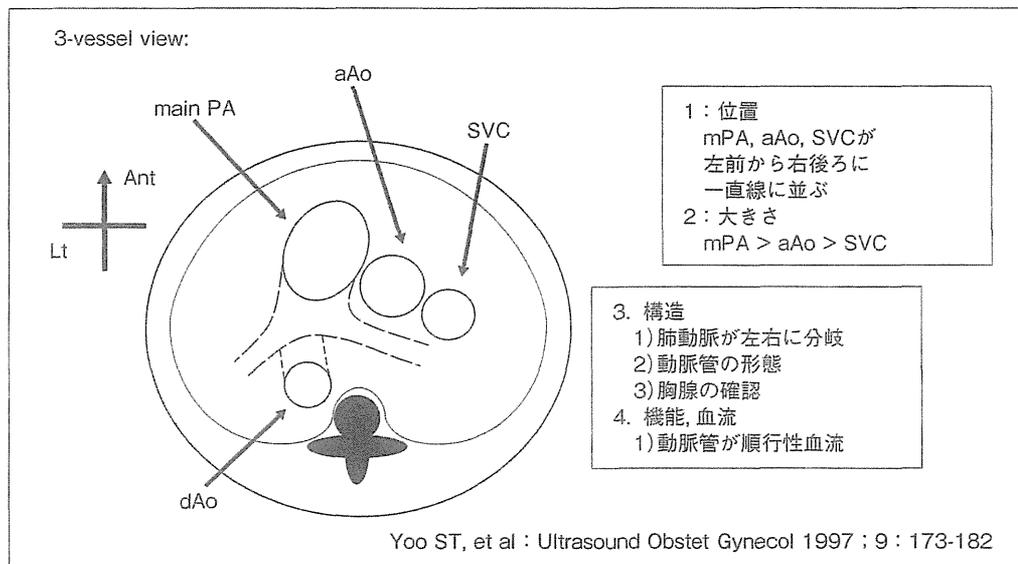


Fig. 3 3-vessel view によるスクリーニングチェック項目

きるようになる。しかし実際に胎児心エコーを練習し始めると、最初はこの4CVと3VVが難しい。これは、母体の子宮内で種々の胎位をとっている胎児胸郭に対して、垂直に切る断面を作ることが難しいためである。そこで、ここで胎児胸郭に垂直な断面の描出の手順を解説する。

1. 胎児の位置を確認

胎児の胸郭の向きと、胎児が水平か、あるいは頭が深い、浅いなどにより斜めでないかを確認する。胎児の角度は、胸部と腹部は異なるため、胎児は通常「く」

の字に丸まっていることを念頭に置きながら、「胸郭」の角度が、母体の中でどの向きにあるかを確認する。この位置を実際に確認する1つの方法としては、母体の腹部をCTで横断面を作るような要領で、エコープローブを母体の横断面を作る向きにして、母体腹壁中央で上から下にスキャンすると、胎児の位置を確認することができる。

2. 胎児の胸郭縦断面を画面上に水平になるように描出
確認した胎児の位置と向きに合わせてプローブを置き、画面の右に胎児の頭部を置く胎児胸郭の縦断面を

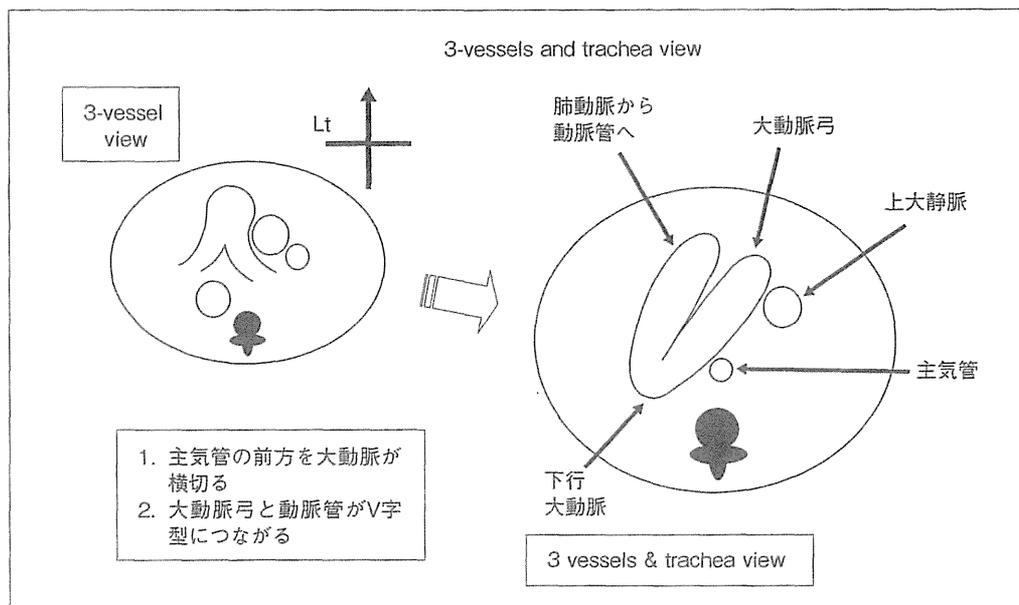


Fig. 4 3-vessel trachea view による Level 2 スクリーニングチェック項目

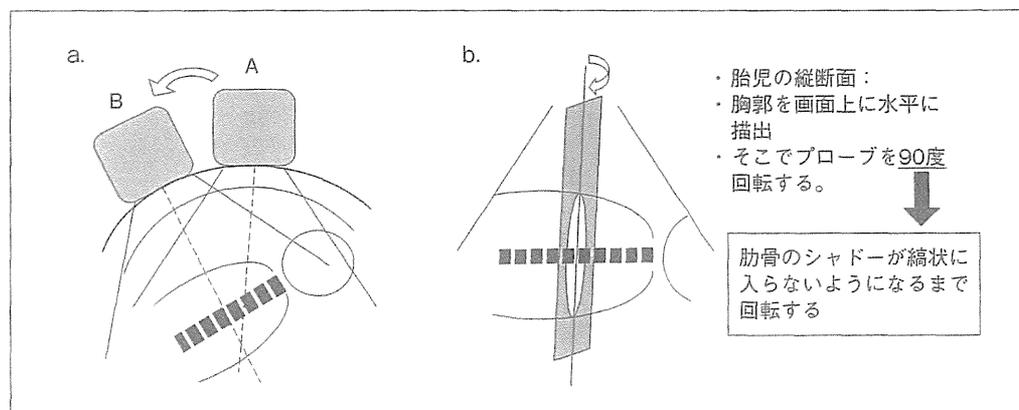


Fig. 5 胎児胸部に垂直な断面の描出法

- a. 胎児胸部の縦断面を画面上に水平に描出するプローブ位置移動の例。
胎児の頭部が浅いときには、プローブを胎児の腹側に移動すると、胎児胸部が画面上に水平となる。
このとき、肋骨の shadow が胸部を垂直に横切るようになることで確認できる。
- b. 胎児胸部に垂直な断面を描出する手順

描出する。次に、胎児の胸部が画面上に水平になるようにプローブを移動する (Fig. 5a)。胎児の頭部が浅く腹部が深い位置の斜めであれば、胎児の腹部方向にプローブを移動。胎児の頭部が深い斜めであれば、頭部方向にプローブを移動して、胸部が画面に水平になるようにする。胸部が水平かどうかの確認は、胸部に写る肋骨の acoustic shadow が胸部を垂直に入るようにすることも確認できる。

3. プローブを 90 度回転

胸部が水平な縦断面のプローブの位置で、そのプ

ローブを 90 度回転させると、最終目標の、正確な胸部の横断面が描出される (Fig. 5b)。正しい胸部の横断面が描出されると、肋骨の shadow による縦縞がなくなり、胸部の輪郭には肋骨が一本の円弧状に見える。肋骨の shadow が複数みえるときには斜めの断面であり、時計方向か反時計方向かにプローブを少し回して、shadow がなくなる位置を探す。

なお、この 90 度回すときに、時計方向へ回すか反時計方向に回すかは、回した後に検者がプローブを操作しやすい方向でよいだろう。ただし、画像を後に判定したり、他者にみせたりするような画像を記録すると

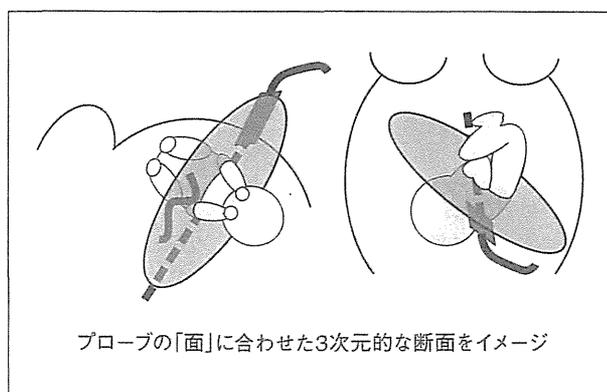


Fig. 6 胸郭の垂直な横断面上でのプローブの移動。胎児の位置をイメージしながら、プローブの面に沿って胎児の周りを回すと、種々の方向から横断面を作成することができる。このとき、母体の腹壁の面に惑わされないように注意する。

きには、左右の判定ができるように、プローブは反時計方向に回して、頭側から見下ろす方向からみた胸郭の横断面を出しておくことが望ましい。

4. 胎児の胸郭を横断する面に沿ったプローブの移動

一旦胸郭に垂直な断面ができれば、あとは胎児の位置をイメージしながら、その横断面に沿ってプローブを回して、種々の方向から胎児をみる断面を描出する (Fig. 6)。このとき、最初はどうしても母体の腹壁の角度でプローブを移動させてしまうので、意識的に胎児の胸郭の角度をしっかりとイメージするようにする。胎児の向きにあわせて、母体の横に人形を置くとイメージしやすい。

この動きができるようになれば、母体腹壁の右端から左端まで広い範囲でプローブを移動させて、胎児の胸郭を180度、前後左右いろいろな方向からみた横断面が描出できる。特に、後に述べるように、胎児心臓の四腔断面像では、心室中隔が画面に垂直に出る断面と、水平に出る断面のどちらも出せるようになる必要がある。このプローブの動きを習得することが重要である。

なお、胎児の胸郭の回る面でイメージしてプローブを移動させたとしても、必ずしも、できた横断面が正確に胸郭を垂直に切る横断面となっているかはわからない。そこで、プローブを移動させたときには、プローブを90度回して胎児胸郭の縦断面を作り、胸郭が画面に水平になっているか、肋骨のshadowが胸郭を垂直に入っているかを確認する。もし斜めになっていたら、プローブの位置を修正して、そこから90度プローブを回して正確な横断面を描出しなおす。この縦断面に一旦戻しての位置確認は、例えば私個人を例にあげると、プローブの位置を大きく動かした後や、胎動があった

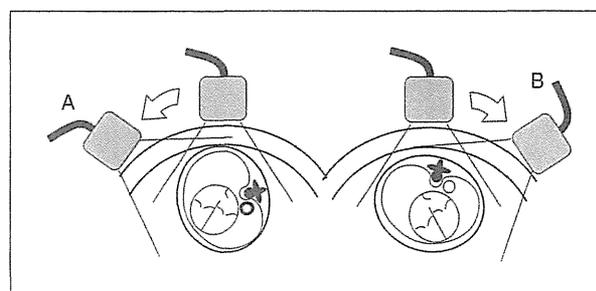


Fig. 7 心室中隔が画面上に水平な 4-chamber view が描出できるプローブの位置。胎児の右前胸部方向(A)か、左後背部方向(B)にプローブを置く。

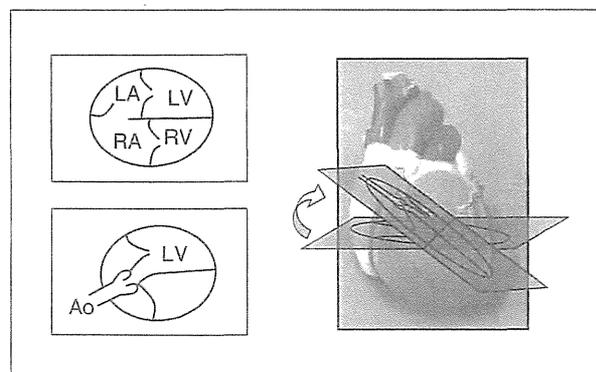


Fig. 8 左室流出路の描出。心室中隔が水平となる位置で、プローブを10～20度ほど回転させる。

後などには必ず行うため、一回の胎児心エコーでの精査中に、胎位が良く胎動が少ない時でも10回程度、胎位が悪いときや胎動が多いときには頻回に、おそらく30回以上は行っている。

心内構造精査のための断面

心内構造の精査するとき、出生後であれば左室長軸像や短軸像、右室流出路などの断面を使う。もちろん複雑な心奇形ではそのほかの自由な角度から構造を精査するが、いずれにせよ、まずは基本的な断面を正確に描出できるようになるのが心エコー法習得の第一歩である。胎児心エコーでも、決まったプローブの位置を覚えれば基本断面の描出が可能であり、まずはこの基本断面1の(1)～(4)と2の5箇所の描出法を習得するとよい。

1. 「心室中隔が水平な4CV」となるプローブ位置での基本断面

基本断面の大部分が、画面上で「心室中隔が水平な4CV」となるプローブの位置から得られる。この位置は、胎児の左後背部あるいは右前胸部の位置となる

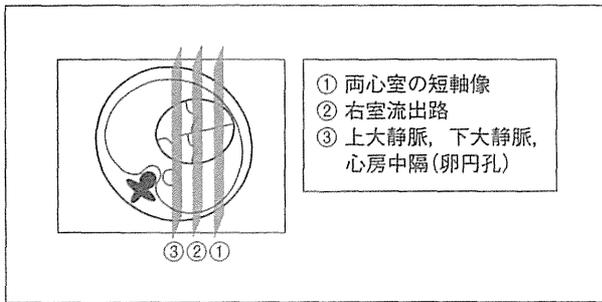


Fig. 9 心室中隔が水平となるプローブ位置から作る3つの縦断面。この位置からプローブを90度回転させて縦断面を作成すれば、これらの3つの断面像が描出される。

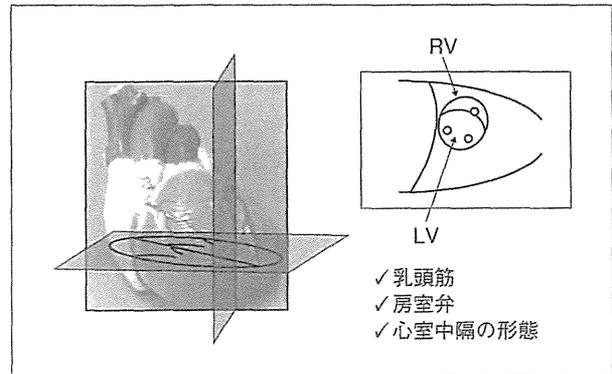


Fig. 10 両心室の短軸像。Fig.9の①の位置で描出できる。

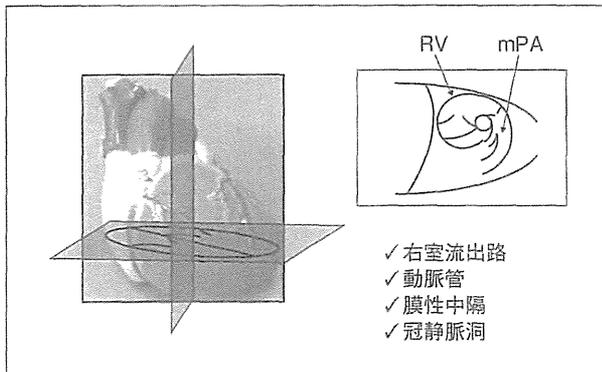


Fig. 11 右室流出路の断面。Fig.9の②の位置で描出できる。冠静脈洞、特に左上大静脈により拡大したものを明瞭に確認できる。

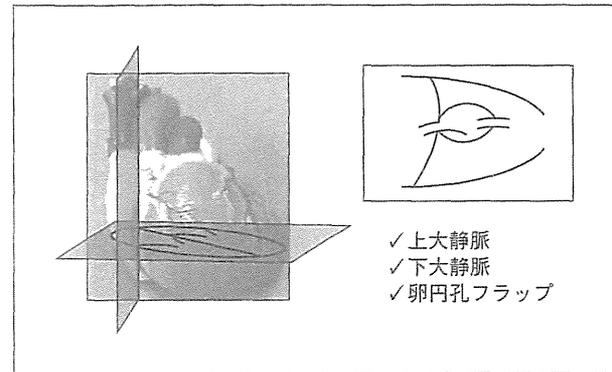


Fig. 12 上大静脈から下大静脈への縦断面。Fig.9の③の位置で描出できる。心房中隔と卵円孔もこの像で正確に判断できる。

(Fig. 7). 4CV がみえる胸郭の横断面を出しながら、この心室中隔が画面に水平に描出される位置にプローブを移動させることができるようになるためにも、前述のプローブの移動の仕方、胸郭に垂直な断面の出し方をしっかりと習得してほしい。この「心室中隔が水平な4CV」が描出できさえすれば、心内構造の精査はほぼ習得できたも同然であろう。

(1)左室流出路

「心室中隔が水平な4CV」から、プローブを10～20度ほど少し回転させると左心室から大動脈にかけての左室流出路が観察される(Fig. 8)。4CVから左室流出路への断面の間にはVSDの膜様部欠損がみえるため、VSDの精査にも有用である。

(2)心室短軸断面

(3)右室流出路

(4)上下大静脈、心房中隔断面

この(2)(3)(4)基本断面は、「心室中隔が水平な4CV」からプローブを90度回転させ、胎児の縦断面を描出するだけでよい。これを平行移動することで、この3つの基本断面が得られる(Fig. 9～12)。

2. 大動脈弓、動脈管弓の縦断面

大動脈弓と動脈管弓を評価する1つの方法は、胸郭の横断面で3VVと3 vessel trachea viewにかけて上下にスキャンすることで多くの情報が得られる。しかし、大動脈弓と動脈管弓をそれぞれ1つの断面で描出できると、より明確に判断でき、また所見を伝えることができるため重要な断面となる。これらの断面を得る方法は、理論的には極めて単純である。

まず大動脈弓では、胸郭の横断面である3VVや3 vessel trachea viewで、上行大動脈と下行大動脈を結ぶ線上にプローブを置く(Fig. 13)。この位置では、画面上に上行大動脈と下行大動脈が完全に上下に一直線上に並ぶ。この位置でプローブを90度回転させると、必ず大動脈弓が描出される。動脈管弓でも同様に、主肺動脈と下行大動脈を結んだ線上にプローブを置き、そこで90度回転させる(Fig. 14)。プローブの位置としては、大動脈弓も動脈管弓も、前述の心室中隔を水平に出すときに近い位置となる。胎児の左後背部か右前胸部方向ではあるが、やや正中寄り、左後背部からであればより脊椎に近い位置、右前胸部からであればより胸骨に近い位置にプローブを置いて、そこから縦断面を作

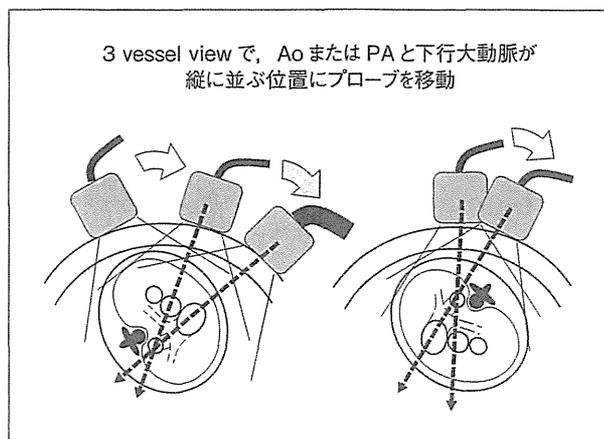


Fig. 13 大動脈弓および動脈管弓を描出できるプローブの位置。

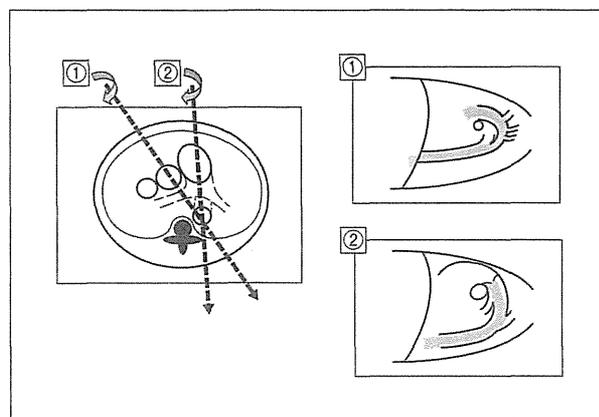


Fig. 14 大動脈弓と動脈管弓の縦断面. Fig.13のプローブの位置で90度プローブを回転させる。①大動脈弓は, 「J」の形, ②動脈管弓は, 「L」の形に描出される。

る。

大動脈弓と動脈管弓はほぼ接した位置にあり、プローブの位置は同じ所で僅かに左右に傾きを変えるだけで両方ともみえることも多く、描出しやすい。しかし、これは逆に、大動脈弓の峡部と動脈管のどちらの断面となっているのか判断しにくいことも多いことを意味している。このため、カラードプラや、横断面からの情報などを総合して正確に判断するように注意が必要である。

胎児心エコー外来のすすめ

以上のように、胎児心エコー検査に必要な断面の描出法の理論は比較的単純である。特に、心内構造をすでに理解している小児循環器医にとっては、理解しやすい。あとは、胎児の向き等に対応して、プローブを正しく動かすことができるかにかかっている。しかし、小児循環器医の問題点としては、胎児の心疾患が産科に紹介されてきたときに、初めて産科から連絡がきて胎児心エコーで診断を進めなければいけない、という状況の施設が多い点である。これでは、胎児心エコー検査を行う機会が少ないばかりでなく、正常胎児心臓との差の判断も難しく、また、ほかの業務の合間の限られた時間に追われながら診断を進めることとなる。

そこで、各施設に勧めたいのが、胎児心エコー外来を設定することである³⁾。外来の枠として「胎児心エコー外来」を作り、胎児心エコー検査が必要な症例は、そこに予約を入れてもらうことにするとよい。産科医にとっては、症例ごとにわざわざ小児循環器医を探し

て連絡を取ったり時間をアレンジしたりする必要がなく、ただ予約枠に入れるだけでよい。そのため、軽微な疑い程度の胎児症例でも気楽に予約が入るようになり、正常心内構造の胎児症例も多くみることができ、手技技術の向上につながる。当院でも、この胎児心エコー外来の枠を設定したことにより急激に胎児心エコー施行件数が増えた。一方小児循環器医にとっても、病院の中で誰が胎児心エコーを担当するかが明確となる。そして、その医師はその時間帯は予め時間を空けているので、十分な時間的余裕をもって、多数の検査を施行することができる。さらに、院内、院外のほかの医師や技師の技術教育を行うときにも、決まった時間が設定されていなければ進めることができない。このように「胎児心エコー外来」を設定することのメリットは多く、各施設にもぜひお勧めしたい。

【参考文献】

- 1) 胎児心エコー検査ガイドライン作成委員会編：日本胎児心臓病研究会、胎児心エコー検査ガイドライン。日小児循環器会誌 2006; 22: 591-613
- 2) Yoo SJ, Lee YH, Kim ES, et al: Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric csreening. Ultrasound Obstet Gynecol 1997; 9: 173-182
- 3) 前野泰樹, 神戸太郎, 廣瀬彰子, ほか: 産科外来での胎児心エコー外来開設と先天性心疾患の胎児診断状況。日小児循環器会誌 2007; 23: 14-18

