

胎児心磁図を用いた胎児不整脈の
検出方法と解析方法に関する研究

「医学博士論文」

神 鳥 明 彦

目次

第1章	序章	3
第1.1節	胎児腹壁心電図と胎児エコー法	
第1.2節	胎児心磁図の歴史	
第1.3節	本研究の目的	
第2章	胎児心起電力の推定法	7
第2.1節	胎児心起電力の推定の意義	
第2.2節	計測症例と胎児心磁図計測	
第2.3節	胎児心磁図解析方法	
第2.4節	結果	
第2.5節	考察	
第2.6節	まとめ	
第3章	胎児ベクトル心磁計を用いた検出法	15
第3.1節	胎児ベクトル心磁計の意義	
第3.2節	シミュレーション	
第3.3節	システム構成	
第3.4節	胎児心磁図測定と解析方法	
第3.5節	結果および考察	
第3.6節	まとめ	
第4章	胎児心磁図の64ch マッピング法	23
第4.1節	胎児心磁図の64ch マッピング法の意義	
第4.2節	システム構成	
第4.3節	マッピング解析方法	
第4.4節	マッピング解析結果例と考察	
第4.5節	まとめ	
第5章	胎児QT延長症候群のT波検出法	28
第5.1節	胎児QT延長症候群のT波検出法の意義	
第5.2節	計測症例と胎児心磁図計測	
第5.3節	胎児心磁図解析方法	
第5.4節	結果	
第5.5節	考察	

第5.6節	まとめ	
第6章	胎児上室性不整脈(心房粗動心房細動)の検出	39
第6.1節	胎児上室性不整脈の意義	
第6.2節	計測症例と胎児心磁図計測	
第6.3節	胎児心磁図解析方法	
第6.4節	結果	
第6.5節	考察	
第6.6節	まとめ	
第7章	胎児WPW症候群のタイプ型分類法	49
第7.1節	胎児WPW症候群のタイプ型分類の意義	
第7.2節	計測症例と胎児心磁図計測	
第7.3節	胎児心磁図解析方法	
第7.4節	結果	
第7.5節	考察	
第7.6節	まとめ	
第8章	自己相関関数を用いた胎児RR間隔の検出法	60
第8.1節	胎児RR間隔検出の意義	
第8.2節	解析手法	
第8.3節	RR間隔検出の結果	
第8.4節	考察	
第8.5節	まとめ	
第9章	総括	68
第9.1節	胎児心磁図の検出方法と検出感度についてのまとめ	
第9.2節	胎児心磁図を用いた不整脈解析法についてのまとめ	
第9.3節	今後の展望	

謝辞

参考文献	71
-------------	-----------

公表論文リスト	76
----------------	-----------

原著論文 (First Author)
連名論文

第 1 章 序章

第 1.1 節 胎児腹壁心電図と胎児エコー法

胎児腹壁心電図は 1906 年に Cremer により検出され、その後 1960 年代には多くの研究が行われた^{1,2}。測定は主に腹壁誘導法という電極装着法が一般的であり、図 1.1 に示すような 3 種類の電極位置（縦誘導・横誘導・斜誘導）が使用されてきた。

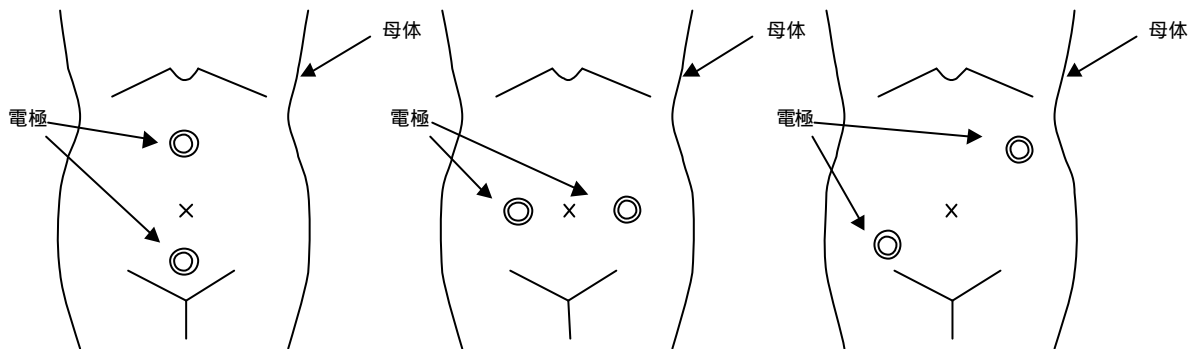


図 1.1 腹壁誘導の電極位置。

胎児心電信号は、通常 $20\text{-}50\ \mu\text{V}$ とされ、成人の心電信号と比べて約 $1/20$ の以下である。また母体の呼吸変動や、母体の心電図混入などの影響を避けるために、通常 $20\text{-}40\ \text{Hz}$ のバンドパスフィルターを通して計測を行ってきた。そのためやっと心拍を捕らえることができる程度であった。また、胎児の体表面には胎脂という絶縁体が妊娠 24 週頃から 36 週の間発達し、母体腹壁には十分な電位波形が出現しなくなる⁵⁷。そのため Signal / Noise (S/N) の良い胎児心電図を計測することは原理的にも困難であった。このような困難さを解決するため、1960 年代の研究でも S/N 改善の多くの提案がされたものの、臨床的に使用できる技術までには至らなかった。その一方で 1960 年の半ばから胎児エコー法の一つである超音波ドプラー法による心拍変動解析などが実現されるようになり、心拍変動解析に限られる腹壁心電図法は広く用いられることはなかった。以上の理由から、胎児腹壁心電図では十分な S/N が得られないために、ほとんど臨床応用されることもなかった。

一方、広く用いられている胎児エコー法では、胎児心臓の収縮や拡張に伴う運動・弁の運動・心奇形などに大変有効な装置として一般に広く普及している。また、房室ブロックや心室性期外収縮などの胎児不整脈も検出可能となってきた⁵⁸。上述したように 1964 年に Calloagan が胎児心活動を超音波ドプラー法で始めて計測を行った³。この報告から超音波ドプラー法は目覚ましい発展を遂げ、今日では欠かすことのできない診断機器の一

つとなっている。また超音波ドプラー法は分娩監視モニター装置にも応用されている。ところが、心エコー法では胎児の電気生理学的な情報を得ることはできない。そのため、電気生理学的所見でしか得られない QT 延長症候群や WPW 症候群などの胎児不整脈の非侵襲的な検出は不可能であった。

胎児腹壁心電図以外の電気生理学的活動を計測する方法としては、母体腹壁から針先にとりつけた電極を挿入して胎児心電図を計測する直接誘導心電図、あるいは分娩中に胎児の心電図を胎児の頭部に装着された電極から計測する分娩内心電図がある。しかしながら、これらの手法は、測定条件が限定されるために広く普及はしていない。

以上のことから、非侵襲的に胎児の電気生理学的所見を得る手法が強く望まれていた。

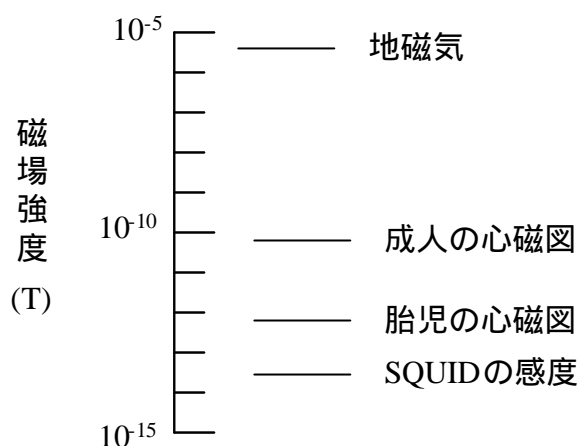
第 1.2 節 胎児心磁図の歴史

1963 年、Baule と McFee は、成人の心臓から磁場が発生していることを始めて報告した⁴。彼らは 200 万回誘導コイルを巻いた 2 つの検出コイルを使用して心磁図を計測した。1970 年には、MIT にいた Cohen は磁気シールドルームを作成し、Zimmerman 等が開発した点接触型 SQUID 磁束計（後述する）を用いて、心臓や脳から磁場が発生していることを報告した⁵。この 4 年後の 1974 年に、Kariniemi 等によって胎児心磁図の計測例が世界で初めて報告された⁶。これが胎児の電気生理学的な情報を非侵襲的に計測する方法として胎児心磁図が使われるようになった始まりである。

図 1.2 に生体磁場の強度を比較している。胎児心磁図は、地磁気に比べて約 7 桁以上小さい磁場信号である。この微弱な信号は、超伝導量子干渉素子（SQUID : Superconducting QUantum Interference Device）という高感度な磁気センサーを用いることで検出可能である。前述したように最初は点接触型 SQUID の rf SQUID が使用された。SQUID は超伝導リングに 1 個のジョセフソン素子を含む rf SQUID と、超伝導リングに 2 個のジョセフソン素子を含む dc SQUID とに大別される。現在では dc SQUID の方が rf SQUID に比べて雑音特性に優れていることから、生体磁気計測用には主に dc SQUID が用いられてきている。また 1990 年頃から、半導体プロセスの進歩により、dc SQUID の歩留まり・安定性・信頼性などが向上し、マルチチャンネル化されたシステムが多く発表されるようになり、実用性のある医用機器としての進歩を遂げてきている。

上述したように SQUID 磁束計は高感度な磁気センサーであるため、胎児心磁図以外にも、脳内の神経活動に伴う電流が作る磁場（脳磁図）の計測や、成人の心臓から発生する磁場を検出する心磁図の計測にも多く使用されている。これら心磁図・脳磁図は、生体内部の臓器・生体外部の空気なども全て透磁率がほぼ一定と考えられるため、空間分解能に優れている。そのため脳や心臓内の活動部位の同定などに使用されている。また心磁図や脳磁図は、心電図や脳波と同様に時間分解能にも優れており、生体内部の高速な電気活動を捉

えることが可能である。



SQUID(Superconducting QUantum Interference Device: 超電導量子干渉素子)

図 1.2 生体磁場強度の比較。

以上のことから胎児心磁図を計測する SQUID システムの普及などから、1990 年代から多くの研究機関で研究が開始された。その主な理由をまとめると、以下の3点が挙げられる。

胎児心磁図は、電気絶縁体である胎脂の影響がほとんどない。

母体心磁図の影響が少ない。

上記 のことから、センサーを近づけるだけで無侵襲に計測が可能である。

これらの利点から、この約10年間に急速に胎児心磁図の計測が行なわれるようになってきた。これまでの研究の流れは以下のようなものがある。

心拍変動のバリエーションのパワースペクトル解析⁷⁻⁹。

不整脈解析(QT延長症候群やWPW症候群や上室性頻拍性不整脈など)^{10, 11}。

の心拍変動は、胎児の well-being の評価に有効と考えられており¹²、beat-to-beat の詳細な解析に胎児心磁図は有効である。また、妊娠中毒症などによる母体高血圧・胎児の低酸素状態・中枢神経の異常などのさまざまな要因による交感神経や副交感神経の状態を、胎児心磁図を用いた心拍変動解析により可能と考えられる。また直接的に臨床上有効と考えられるのは、これまで他検査では検出が大変困難であった胎児QT延長症候群やWPW症候群の検出が行なえることであると考えられる。

これらのことから、胎児心磁図はこれからの新しい診断方法として期待され、臨床応用技術の開発が急務となってきている。

第 1 . 3 節 本研究の目的

本研究の目的は、大きく分けて 2 つに大別される。一つは、胎児不整脈を高感度に検出するため、胎児心磁図の検出感度をどのようにして向上させていけば良いかを健常な胎児心磁図の波形を用いて数値的に検討を行い、不整脈診断の指標となる客観評価基準をつくることである。もう一つは、胎児心磁図を用いた胎児不整脈の高度な解析技術の開発を行い、突然死の可能性の高い Q T 延長症候群や W P W 症候群の早期診断を可能とする技術を開発することである。

以上の目的を達成するため、本研究では第 2 章から第 4 章において胎児心磁図の高感度検出法に関する検討内容を報告する。検討内容としては、電流ダイポール推定を用いた心起電力と妊娠週数との関係を明らかにし、マッピング手法を用いて胎児心臓磁場の空間的な広がりを検討した。また、第 5 章から第 7 章において各胎児不整脈に対する解析技術の検討内容を報告する。これらの報告では、マッピング手法や電流ダイポール推定を用いた胎児不整脈の解析方法などを各疾患（上室性不整脈・W P W 症候群・Q T 延長症候群）毎に詳細に報告する。最後の第 8 章では、胎児心拍変動解析を簡単に行う方法として自己相関手法を用いた手法について考察する。

第2章 胎児心起電力の推定法

第2.1節 胎児心起電力の推定の意義

胎児心磁図は1974年のKariniemi等による計測以来、多くの研究機関で計測されてきた⁶。しかしながら、どの週数までの胎児心磁図が計測可能かということは、全く分かっていない。この計測限界を知るためには、正常胎児での心臓の起電力が妊娠週数毎にどの程度の大きさであるかを知らなければならない。この起電力の大きさを推定できれば、妊娠週数と胎児心臓の深さを知るだけで測定可能な範囲かどうかを理解することができ、臨床上有効な知見を得ることが可能であると考えられる。

そこで本章では、簡単に起電力の大きさ(電流ダイポールモーメント)を推定する手法を考案し、週数と電流ダイポールモーメントとの関係を明らかにする。

第2.2節 計測症例と胎児心磁図計測

図2.1に9チャンネルの胎児心磁計システムの構成図を示している。SQUID磁束計を超伝導状態に保つために、SQUIDはクライオスタットの中に配置しており、クライオスタットの内部には液体ヘリウムが貯蔵されている。外部からの妨害磁場を遮蔽するため、クライオスタットとベッドは磁気シールドルームの内部に配置されている。SQUID磁束計の駆動回路(FLL回路)は磁気シールドルームの外部に配置しており、駆動回路の出力はアンプ・フィルター回路を通過した後、コンピューターにデジタルデータとして胎児心磁図は記録される。胎児心磁図の記録には、0.1-100 Hzのバンドパスフィルターと、50,100 Hzのノッチフィルターを使用し、1 kHzのサンプリング周波数でコンピューターに2分間収録した。データ収録前には、60×60mmのセンサー範囲の中で最も信号が強くなる場所をベッドを移動しながら探し、最適な位置合わせを行った。

図2.2に1次微分型検出コイルの9個のアレーの配置を示している。検出コイルは3×3のマトリックス状に30 mm間隔で配置してある。検出コイルは60 mmのベースラインを有する1次微分型検出コイルで、検出コイルの直径は20 mmである。検出感度はホワイト雑音で10 fT/ Hz以下であった。

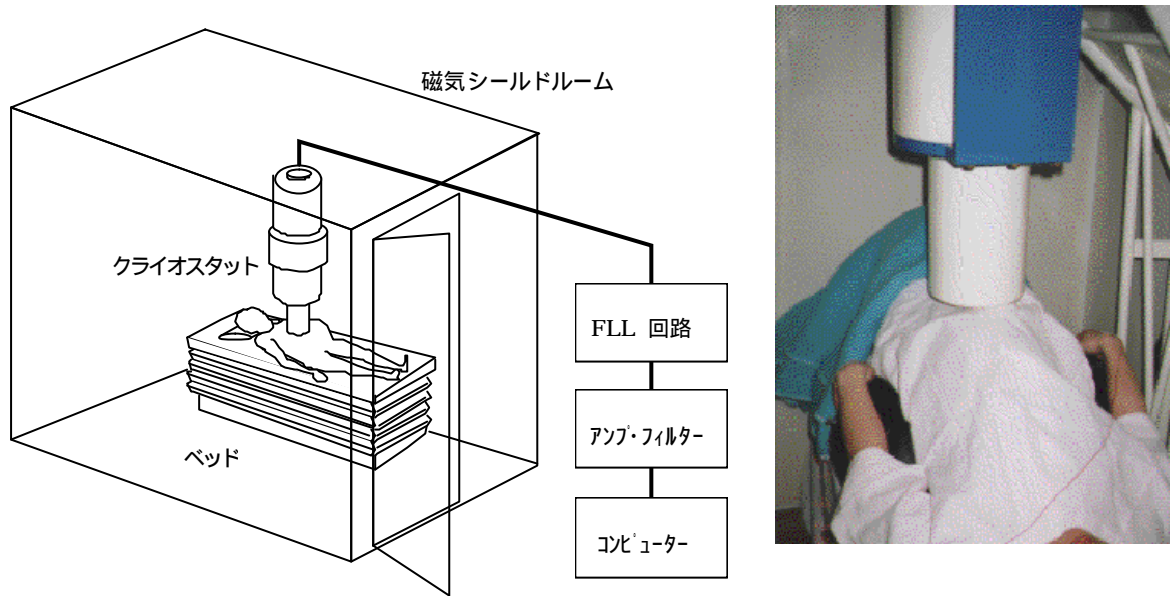


図 2.1 9ch 胎児心磁計のシステム構成と測定風景。

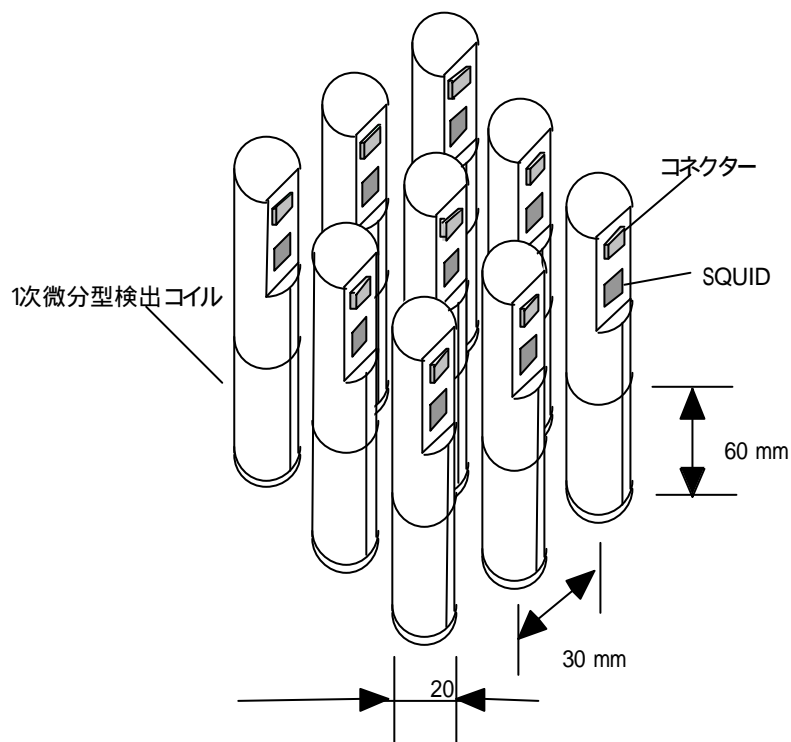


図 2.2 9チャンネル胎児心磁計の1次微分型検出コイルの配置。

25週から38週での正常胎児35例(平均週数:32週)を対象例として胎児心磁図を計測した。胎児心磁図計測の直前には胎児心臓の位置と状態を確認するため超音波検査を行い、胎児心磁図の計測位置をおよそ決めて測定した。また超音波検査で、胎児の心臓の深さを測定しダイポール推定に使用するパラメーターとした。この測定された胎児心臓の深さは23-57mm(平均深さ39mm)であった。

第2.3節 胎児心磁図解析方法

計測された胎児心磁図のデータから、S/N良く電流源推定が行えるようにR波ピークをトリガー信号として加算平均化処理を行った。この加算平均処理を行う際には、胎動による波形変化による影響を少なくするため、ほぼ同じQRS波形が出現する波形を手動で選び加算平均処理を行った。

胎児心臓の平均的な起電力を推定するため、極めて簡単な図2.3に示す単一ダイポールモデルを使用する。なぜなら胎児心臓の直径は40mm以下であるため、比較的単一ダイポールと仮定してもよいと考えた。図2.3に示したダイポールモーメント(Q)と検出コイルからのダイポールの深さ(d_1)と最大磁場強度(B)との関係は次式のような関係があることが知られている¹³。

$$B = \frac{0.385m_0}{4\mu d_1^2} Q \quad (2-1)$$

(2-1)式を用いて、ベースライン(L)の1次微分型検出コイルで検出される磁場は次式のように表すことができる。

$$B = \frac{0.385m_0}{4\mu} \left(\frac{1}{d_1^2} - \frac{1}{d_2^2} \right) Q \quad (2-2)$$

ここで $d_2 = d_1 + L$ である。(2-2)式を変形すると次式が導かれる。

$$Q = \frac{4\mu B}{0.385m_0 \left(\frac{1}{d_1^2} - \frac{1}{d_2^2} \right)} \quad (2-3)$$

(2-3)式より、電流ダイポールモーメント(Q)は最大磁場強度(B)と深さ(d_1)とで計算できることが分かる。

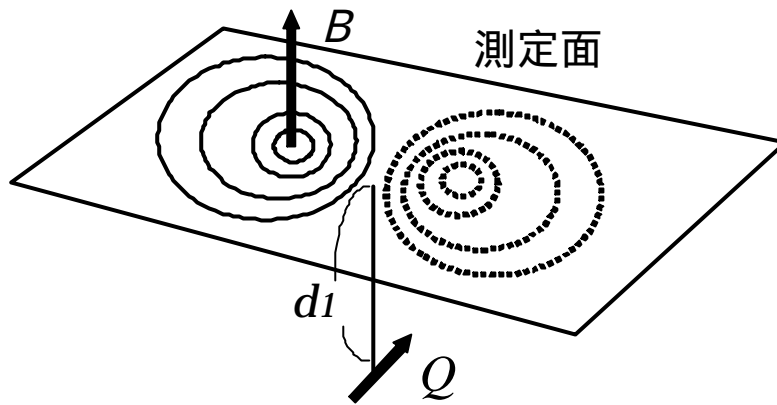


図 2.3 ダイポールモーメントと磁場分布との関係。

第 2.4 節 結果

式(2-3)からダイポールモーメントを計算するには、センサーからの深さと最大磁場強度の値が必要であるため、最大強度の検出方法について図 2.4 を用いて説明する。

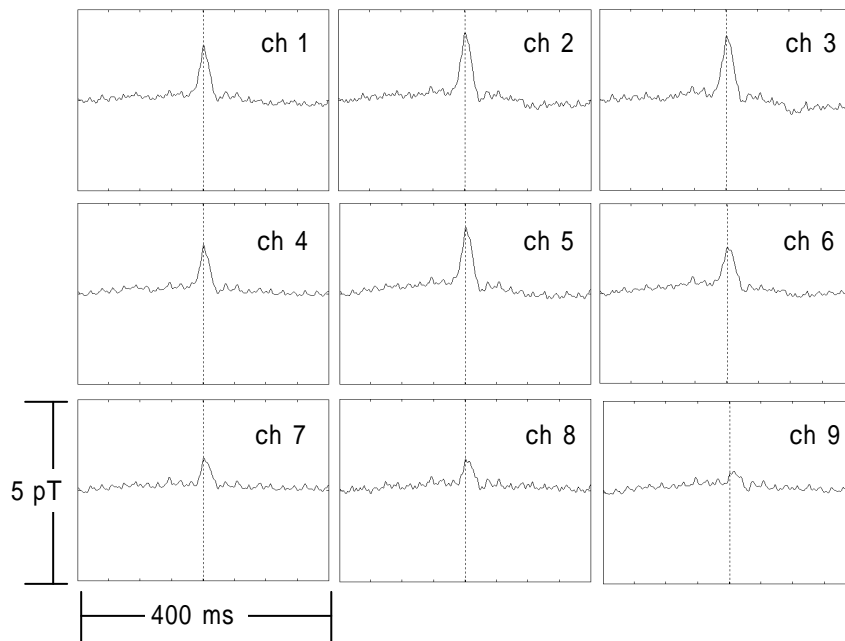


図 2.4 9 ch 胎児心磁計システムで計測された正常例。

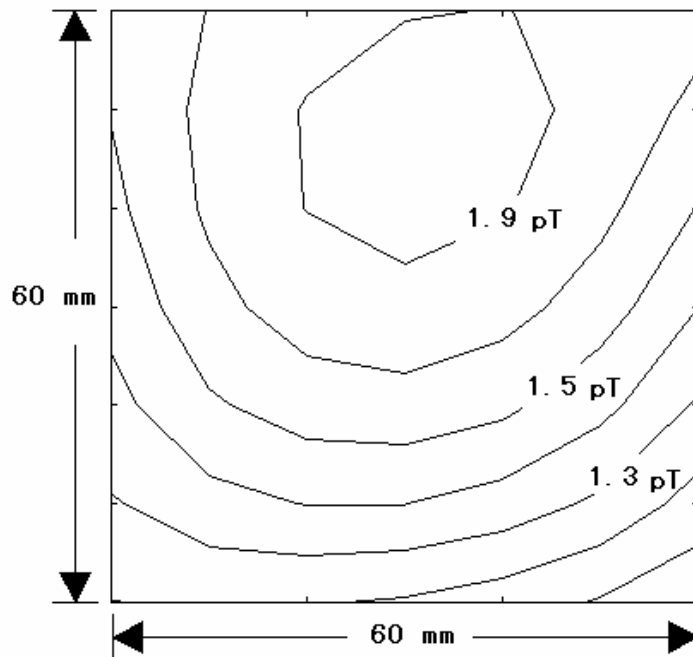


図 2.5 図 2.4 に示した胎児心磁図のR波ピーク時刻におけるコンターマップ。

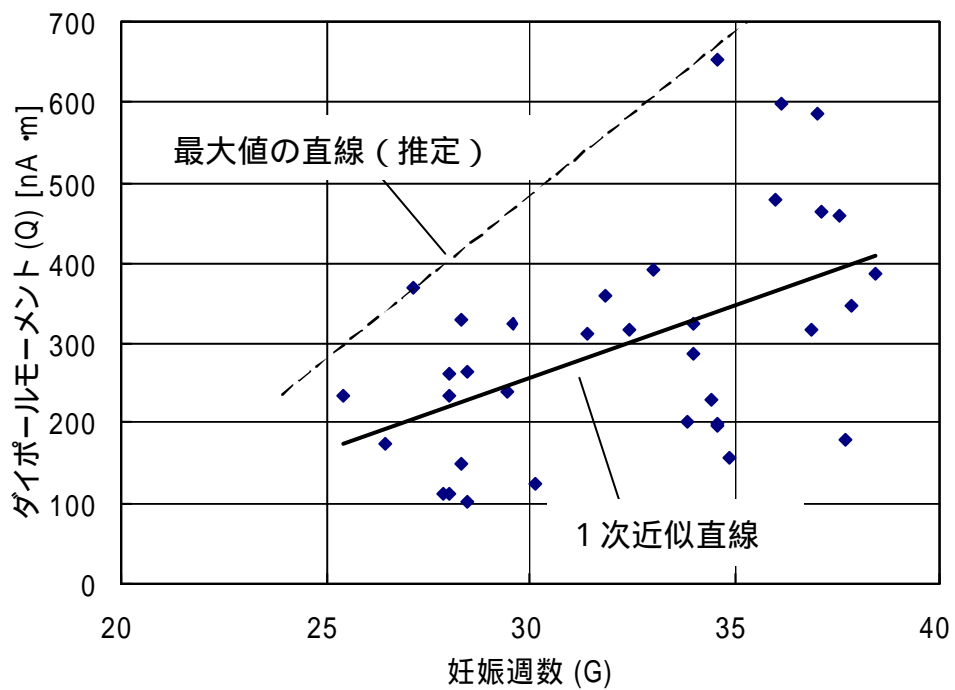


図 2.6 正常胎児での妊娠週数(G)とダイポールモーメント(Q)との関係。

図 2.4 に正常胎児で計測された加算平均胎児心磁図の結果の例を示している。図 2.4 内で示されている点線の R 波ピークの時刻におけるコンターマップを作成すると図 2.5 に示すような等高線を得ることができる。等高線のピークはおよそ 1.9pT であることが分かる。この値と超音波診断装置により得られた深さのデータからダイポールモーメントを式(2-3)から計算できる。

図 2.6 に計算された妊娠週数(G)と電流ダイポールモーメント(Q)との関係を示している。センサー面と平行な電流から発生する磁場しか測定することができないために、この図から計算された点は広く分布している。この分布しているデータから平均的な関係を計算するために、1 次漸近線を計算した。その結果、妊娠週数 20 週以上で次式のような関係が導かれた。

$$Q = 18G - 295 \quad (G > 20) \quad (2-4)$$

図 2.6 中には式(2-4)の漸近線も表示している。この漸近線はほぼこれらの分散した結果の中央部に位置することが分かる。また図中には最大限界値も推定値として点線で記入している。

次に、ベースライン 60 mm の 1 次微分型グラジオメーターの場合において、式(2-4)を用いて 20 週から 40 週で計測される磁場強度を計算した。図 2.7 では、4 つの胎児の深さ位置(50, 60, 70, 80 mm)での計算結果を示している。図から 1pT を測定限界とすると、21, 23, 26, 30 週が測定限界の平均的な週数であることが分かる。

同様にベースライン 30 mm の 1 次微分型グラジオメーターを使用した場合、図 2.8 のような結果を得る。図 2.7 と同様に 1pT を測定限界とすると、4 つの胎児の深さ位置(50, 60, 70, 80 mm)それぞれにおいて、22, 26, 30, 36 週が測定限界の平均的な週数であることが分かる。

さらに妊娠週数と胎児心臓の深さとの関係をプロットすると図 2.9 のようになる。図 2.9 中に示している曲線は、磁場強度 1pT とした時の式(2-3)と(2-4)を用いて計算された限界曲線を示している。また、今回測定された 35 例以外の測定できなかった 8 例についても × 印で示してある。

第 2.5 節 考察

35 例の正常胎児のデータを用いて、胎児起電力の平均値を計算することができた。このことにより、起電力の正常値がどの範囲に入るか理解することができた。本手法の臨床応用により、胎児心肥大症例において起電力が正常値より有意に大きいことが既に報告されている¹⁴。これらのことから本手法は臨床上有効な情報を与えるものであると考えられる。また、最適な胎児心磁計を構成する意味でも、胎児心磁図の測定限界の計算結果は有効であると考えられる。

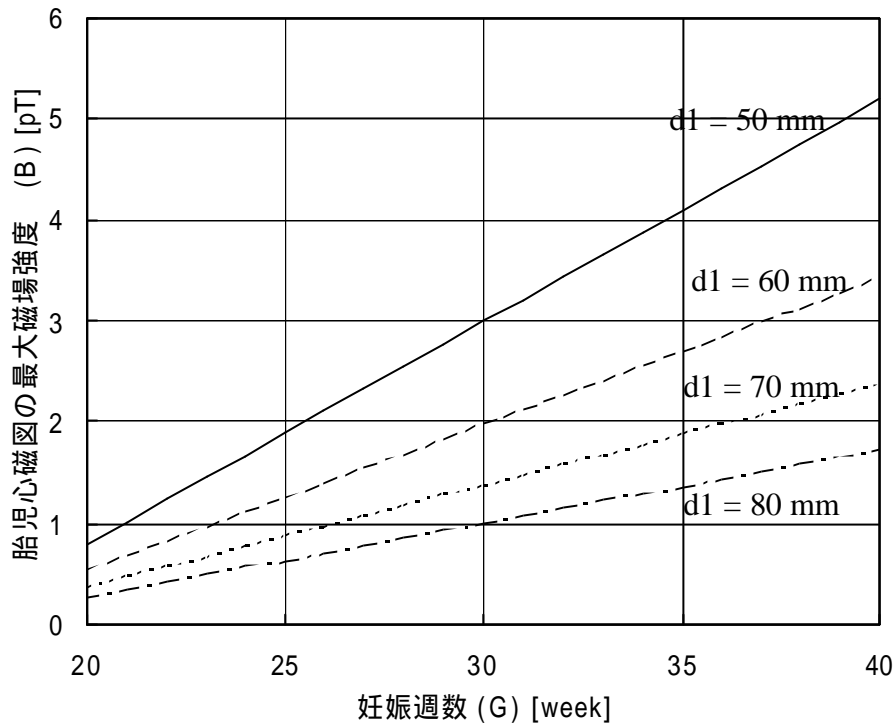


図 2.7 妊娠週数と胎児心臓磁場強度との関係(ベースライン 60mm の時)。

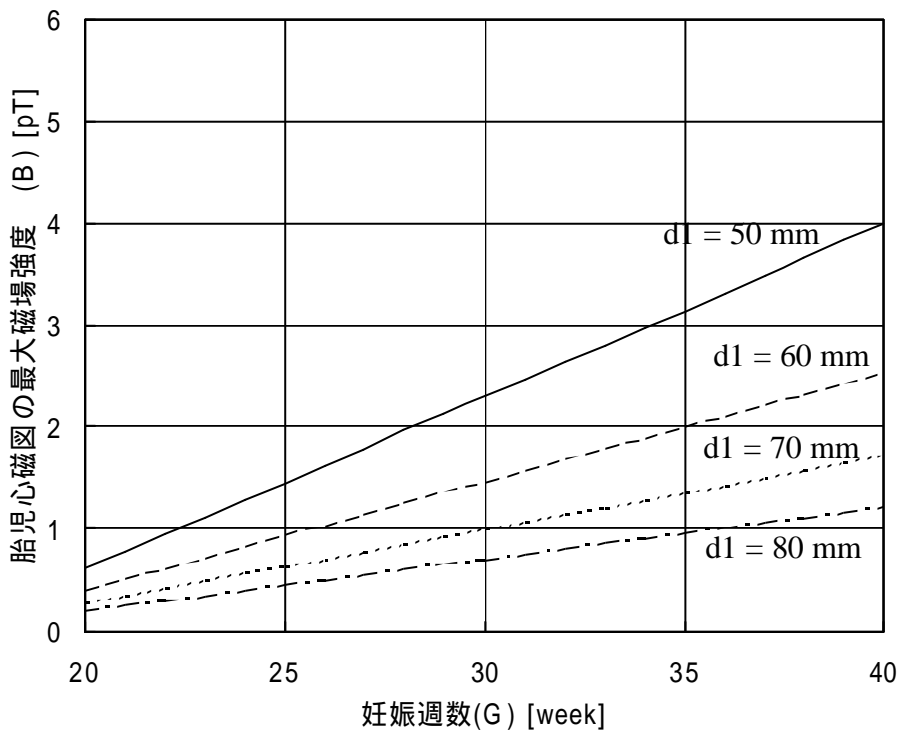


図 2.8 妊娠週数と胎児心臓磁場強度との関係(ベースライン 30mm の時)。

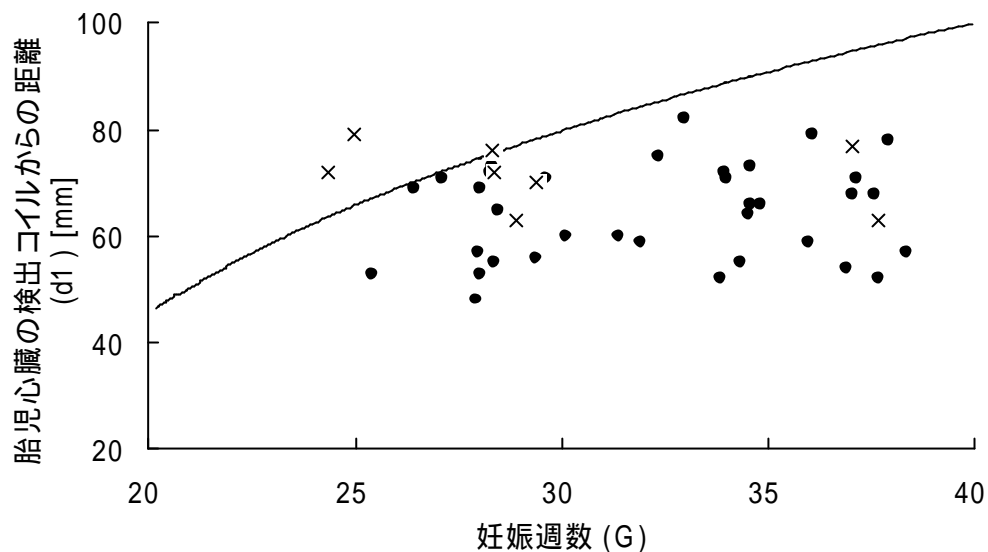


図 2.9 測定限界を妊娠週数(G)と胎児心臓の深さ(d_1)との関係。×印は測定できなかった症例の点。●は測定された症例の点。曲線は計算で求められた限界線。

図 2.9 に示した測定できなかった症例 8 例中 5 例は、測定可能な領域にあったにもかかわらず計測できてない。この理由として考えられるのは、電流の方向がセンサーアレー面と直行した方向に主成分が存在していたためであると考えられる。つまり、センサーで測定される磁場はセンサーアレー面と平行に存在する電流成分しか計測できないことが原因と考えられる。

第 2.6 節 まとめ

本章では、胎児の心起電力を推定することを目的としている。胎児起電力を推定するため 9 チャンネルの胎児心磁計を使用した。胎児心磁計は 60mm のベースラインで直径 20mm の 1 次微分型検出コイルで構成されている。本システムは 10fT/ Hz の磁場感度を有するため、約 1pT 程度の胎児心磁図が検出可能である。本システムで検出された胎児心磁図から、胎児起電力を推定するため、SQUID センサーから胎児の心臓の位置までの距離を超音波診断装置で計測し、簡易な計算式で単一ダイポール推定を行った。その結果、電流ダイポール(Q)と妊娠週数(G)との平均的な関係はおおよそ $Q=18G-295$ という一次近似直線で表されることが分かった。この結果を用いて胎児心磁図の計測限界を計算したところ、60mm のベースラインを有する検出コイルからの距離が 50, 60, 70, 80 mm の深さの胎児心臓で 1pT を検出限界の磁場強度とすると、それぞれ 21, 23, 26, 30 週が測定限界の平均的な週数であることが分かった。

第3章 胎児ベクトル心磁計を用いた検出法

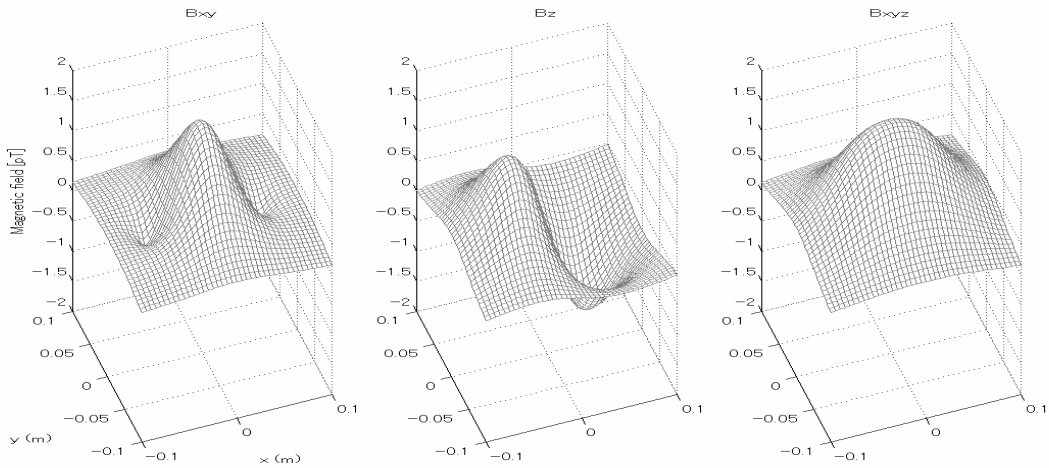
第3.1節 胎児ベクトル心磁計の意義

第2章に示したように、体積電流の影響が少ないとされる磁場の法線成分の計測が心磁図計測において一般的であった。しかし、胎児心磁を磁場の法線成分の計測のみで（超音波検査装置による胎児心臓の深さの値なしに）ダイポール推定まで行えるシステムにするためには、磁場の湧き出しと吸い込みのピークを検出する必要があり、第4章に示すようなクライオスタットを大型化したシステムが必要となる。一方、胎児心磁図の波形のみの解析を重視する場合は、小型で高感度に検出可能なシステムが望まれる。

第2章に示した9チャンネルの胎児心磁計によって、胎児心磁の電流の強さを推定し、各週数における胎児心磁の磁場の強さを計算してきた。その結果、高いS/Nで胎児心磁を検出するためには、検出コイルを胎児の心臓に如何に近づけられるかが重要であることが分かってきた。このことから、本研究では検出コイルを胎児心臓により近づけることが可能とするため、クライオスタットの底面の厚みを従来のものの約半分の12mmとした。その結果、クライオスタットの底面の面積が小さくなり、検出コイルの配置できる面積が小さくなるため、情報量が減少する問題があった。この問題を解決するため、検出コイルにベクトル型を採用し、3方向の磁場データからダイポール推定できる構成を考案した。本章では、このベクトル型胎児心磁計システムを用いた胎児心磁図の検出方法について述べる。

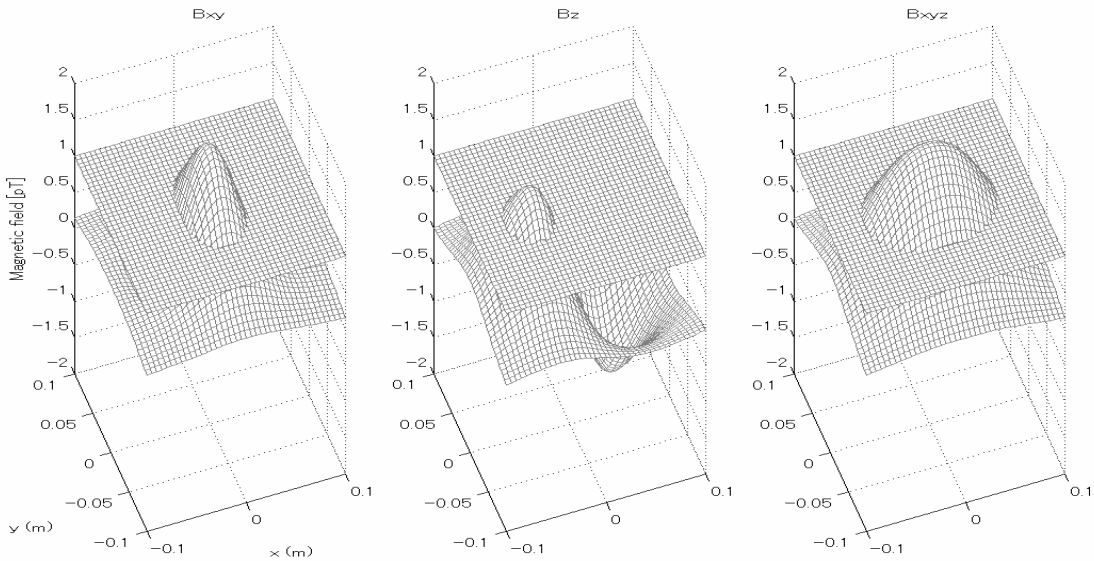
第3.2節 シミュレーション

ベクトル3方向の磁場を検出することによるメリットをシミュレーションによって明らかにする。半無限導体中の単一ダイポールモデルを用いて磁場の分布を計算する。図3.1の右側に磁場のx方向の磁場(B_x)とy方向の磁場(B_y)との合成ベクトルの大きさ $B_{xy} = \sqrt{B_x^2 + B_y^2}$ のシミュレーション結果を示し、図3.1の中央部にz方向の磁場(B_z)のシミュレーション結果を示している。さらに図3.1中の右端の図では、全ての磁場成分の合成ベクトル $B_{xyz} = \sqrt{B_x^2 + B_y^2 + B_z^2}$ の分布を示している。この計算では検出コイルから80mmの深さにダイポールを置き、ダイポールモーメントが(0, 250, 0) [nA・m]と仮定している。このダイポールモーメントの値は、第2章に示したダイポールモーメントの値と週数との関係からおよそ妊娠30週の平均値程度の値である。



**図 3.1 半無限導体の単一ダイポールモデルによるシミュレーション。
ダイポールの位置は(0, 0, -80)で、ダイポールモーメントは
(0, 250, 0) [nA・m]としている。**

更に図 3.1 のシミュレーションで測定限界の磁場を 1pT と考え+1pT の面を挿入すると、図 3.2 に示す範囲しか測定できないことになる。図 3.2 から分かるように磁場の x 方向と y 方向の B_{xy} ではダイポールの直上に磁場分布のピークが現れるが、磁場の z 方向の磁場分布はダイポールの直上から離れたところにピークが出現する。これらの全ての磁場成分の合成 B_{xyz} では、ダイポールの直上の広い範囲をカバーすることが分かる。したがって、ベクトル3成分を測定することにより、もろさず信号を検出することが可能であると考えられる。このシミュレーションではおよそ 50 mm の範囲が検出領域である。したがって、ベクトル3成分を検出するベクトル心磁計は、胎児の R 波検出を容易にするものと考えられる。



**図 3.2 図 3.1 に示したシミュレーションの 1pT を
測定限界とした場合の測定される磁場分布。**

第 3.3 節 システム構成

図 3.3 にベクトル型グラジオメーターのセンサーアレーを示している。これらのグラジオメーターはベースラインが 60 mm である。z 方向の検出コイルは 20 mm であり、x 方向と y 方向の検出コイルは z 方向の 20 mm の検出コイル面積と同じ面積になるように 20×16 mm の検出コイルにしている。各ボピンは 30 mm ピッチで 2×2 の配列で配置してある。また SQUID の駆動回路 (FLL 回路) は磁気シールドルームの外部に配置した。

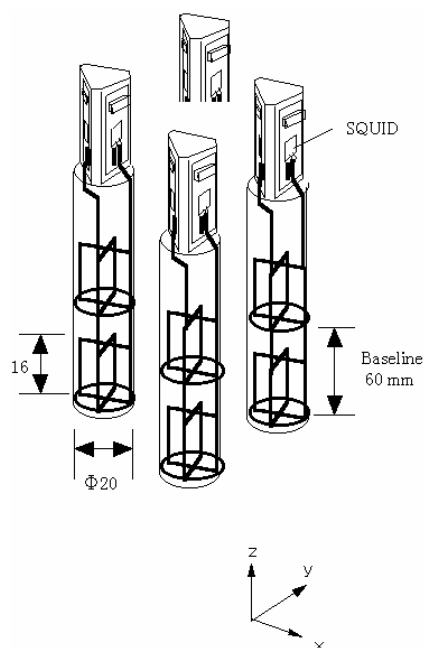


図 3.3 12 チャンネルベクトル型胎児心磁計の検出コイル。

図 3.4 にシステムの概観写真を示している。最適な位置で胎児心磁図を計測するため、ベッドは 3 軸方向どこへでも動く構成とし、クライオスタットは 30 度までチルトが可能である。30 度の傾きは液体ヘリウムの蒸発量を増やさないで済む最大の傾きである。さらにベッドも非磁性材料で作られている。

計測の時にはさらに最適な位置に検出コイルを持っていくため、磁気シールドルーム内に液晶モニターを配置した。これにより磁気シールドルームの内部にいるオペレーターの作業効率があがり、検出率が向上するものと考えた。

検出コイルの下方のクライオスタットの厚み (検出コイルからクライオスタット外部までの距離) は 12 mm にした。クライオスタットの高さは 1095 mm で、液体ヘリウムのリザーバーの内径は 256 mm で、センサー部の外径は 150 mm である。クライオスタットの液体ヘリウムの貯蔵容量は 16.8 リットルで、液体ヘリウムの蒸発量は 1.2 リットル/日であったため、1 回の液体ヘリウムの補給によって約 10 日間の連続測定が可能であった。



図 3.4 12 チャンネルベクトル型
胎児心磁計の概観写真。

第 3.4 節 胎児心磁図測定と解析方法

妊娠週数が 27-38 週の範囲で平均週数 32 週の 21 例の正常胎児について、胎児心磁図を計測した。胎児心磁図計測の直前には、超音波診断装置によって、胎児心臓の深さの計測と同時に胎児心臓の位置を確認して、センサーを最適な位置に配置した。さらに磁気シールドルーム内部に配置してある液晶モニター上の胎児心磁図波形を見ながら、最も信号が強くなる位置を探しデータ収集を行った。胎児心磁図測定には、0.1-100 Hz のバンドパスフィルターと 50 Hz のノッチフィルターを使用し、1 kHz のサンプリング周波数でデータ収録を行った。測定時間は 2 分間とし、センサーはなるべく近づけるため、母体と胎児に危険が及ぼさない程度に密着させて計測した。また全てのボランティアからの同意書は得ている。

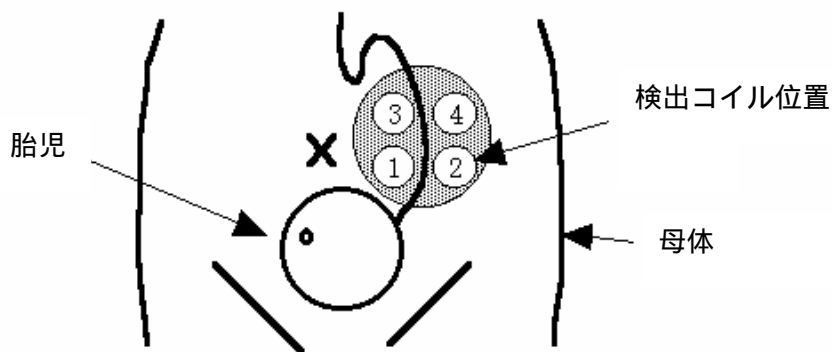
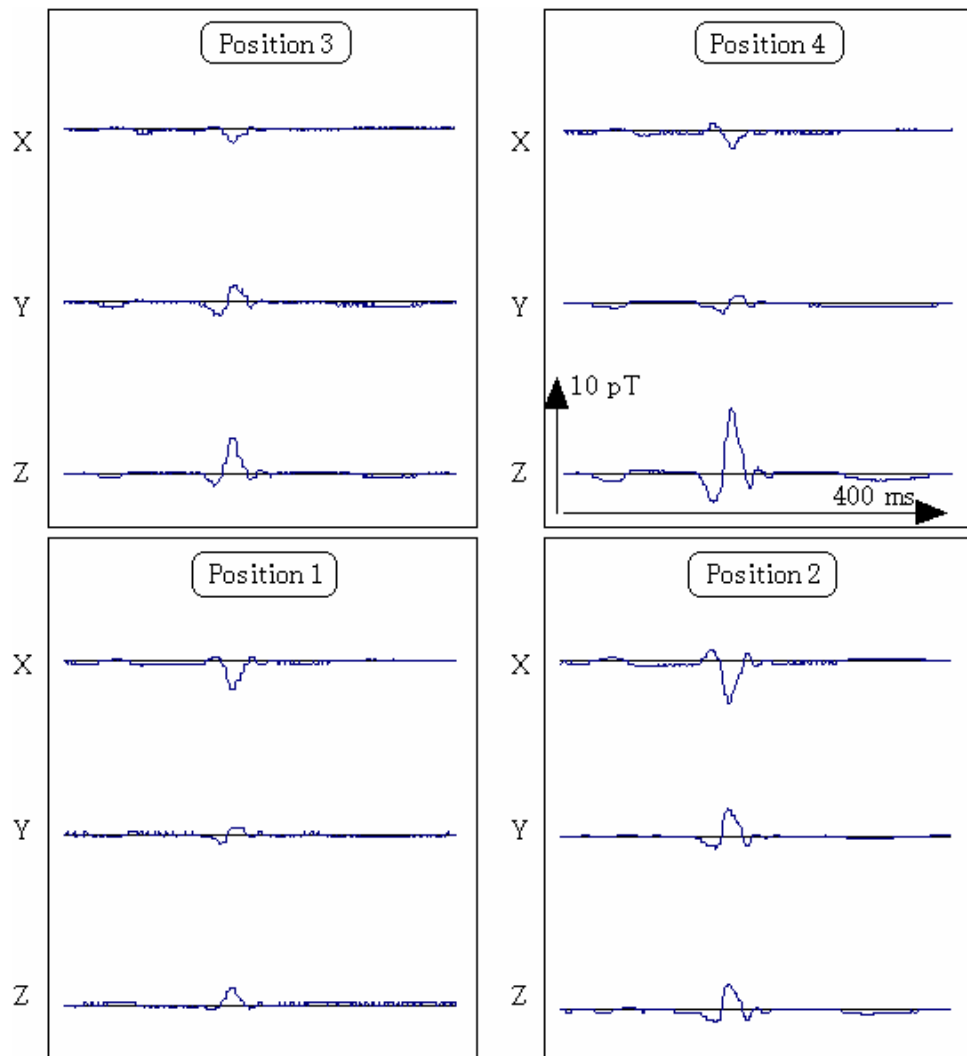


图 3.5 典型的な測定例 (正常胎児)

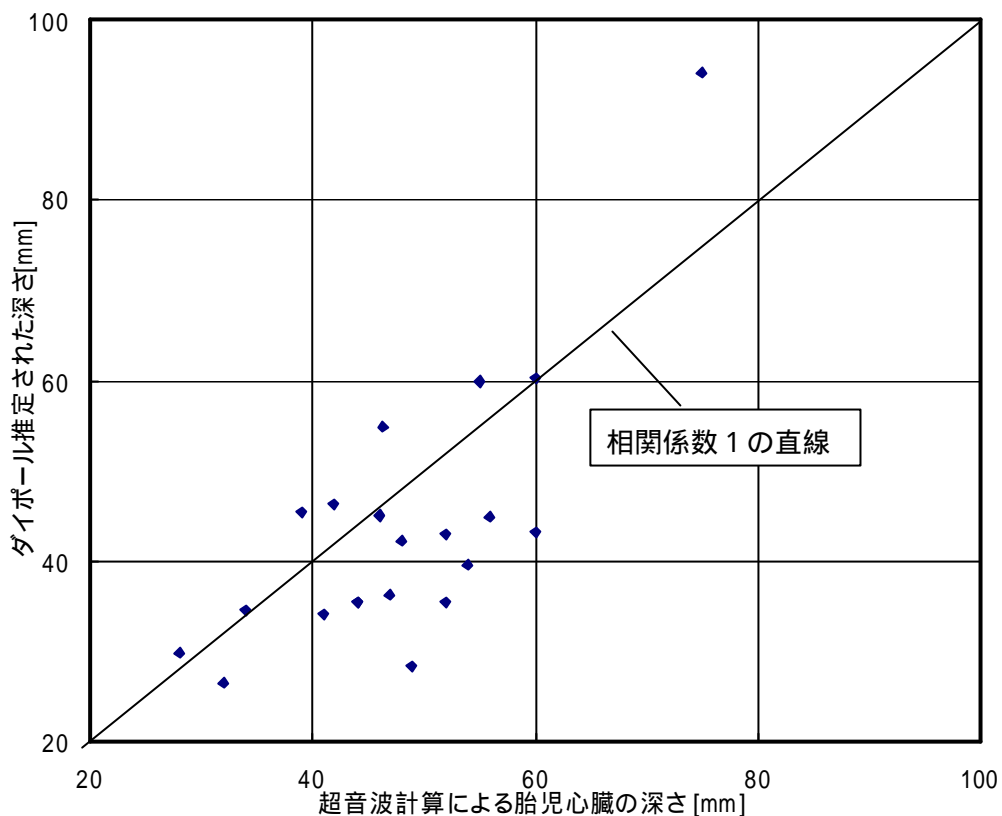


図 3.6 9d 胎児心磁計システムで計測された正常例における推定されたダイポールの深さと超音波検査で得られた心臓の深さとの関係。

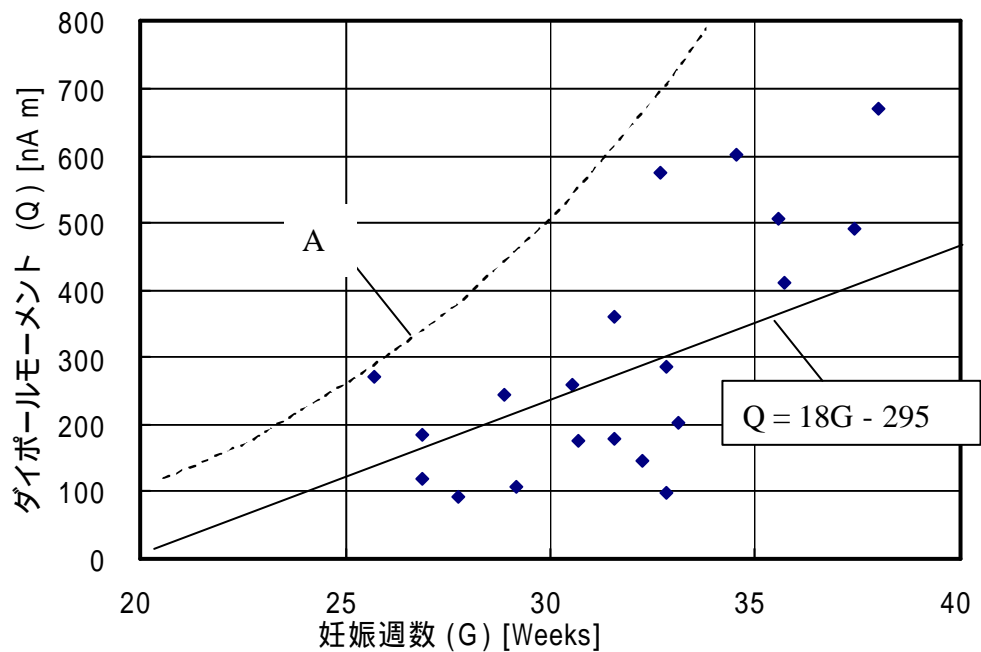


図 3.7 妊娠週数とダイポールモーメントの関係 (正常例)

測定された胎児心磁図は、R 波をトリガー信号として加算平均処理を行った。加算平均処理によって信号の S/N の改善を行っている。ただし、加算平均処理を行う際には、胎動などの影響を少なくするため同じ波形が出現するものだけを手動で選び、加算平均処理を行った。加算平均処理された QRS 波形のピーク時刻の磁場分布から、半無限空間モデルを用いて単一ダイポール推定を行った。計算法には、磁場分布の測定値と計算値の差を最小化する最小二乗法を用いた。このダイポール推定において、推定結果がミニマムノルムに陥らないようにするため、磁場の x 成分(B_x)と y 成分(B_y)の最大値が出現する位置を初期値の (x,y)座標とした。これは図 3.1 に示したように B_{xy} 成分はダイポールの直上にピークが出現する特徴を利用したものである。

第 3.5 節 結果および考察

図 3.5 に測定された胎児心磁図の典型例を示している。図中上段に示しているように QRS 波 (約 7 pT) だけでなく P 波・T 波も検出できていることがわかる。この波形は R 波をトリガー信号として、76 回の加算平均処理を行った波形を示している。また超音波診断装置で確認された検出コイルと胎児の位置関係は、図中の下段に示している関係であった。本例では、35 週の胎児で、母体腹壁から胎児心臓表面までの距離が 46 mm であった。また胎児心臓の周囲距離は 143 mm であった。この 35 週で深さ 46 mm の場合、第 2 章で示した 9 c h のシステムでは約 4pT が平均的な磁場の大きさであったので(第 2 章参照)この例では約 2 倍近い大きさの信号として本システムは計測されていると考えられた。

図 3.6 に推定されたダイポールの深さと、超音波検査によって得られた母体腹壁から胎児心臓表面までの距離との関係を示している。図 3.6 の母体腹壁から胎児心臓表面までの深さは、28-75 mm の範囲にあり平均深さが 48 mm であった。この図ではクライオスタット底面の 12 mm の真空層の厚みは引き算して母体腹壁からの距離を表している。図中に相関が 1 の場合の直線を引いている。この線を参考にしてみると、ほぼこれらの関係は相関があるものと考えられ、ダイポール推定の正確さが実証されているものと考えられる。しかしながら、完全に一致しているわけではない。この理由として以下のようなことが考えられる。ダイポール推定を行ったときの半無限空間モデルと実際の母体内部構造の違い・胎児の位置が全例で同じでないこと・検出されるダイポールの成分は電流の x、y 成分のみであることなどが考えられる。

次に図 3.7 にダイポールモーメント(起電力の強さ)と妊娠週数との関係を示している。図中の Q=18G-295 は第 2 章で 35 例の正常胎児心磁図から計算された関係をプロットしている。また曲線(点線)は、最大ダイポールモーメントの大きさの予想される範囲を図示している。これらの結果を見ると、ダイポールモーメントは第 2 章で示した 9 c h のシ

システムとほぼ同じ値が得られることが分かり、ダイポール推定の正確さを検証できたものと考えられる。

本章の述べたベクトル型 12ch 胎児心磁計による計測では、p 波検出率が 93%、T 波検出率が 69%であり、平均QRS波磁場強度が 4 pT であった⁶⁰。一方 2 章で示した 9ch システムでは、p 波検出率が 80%、T 波検出率が 53%、平均QRS波磁場強度が 2.1 pT であった。したがって、12ch 胎児心磁計は 9ch 胎児心磁計に比べて、磁場強度で約 2 倍の磁場感度を有しているため、各波形の検出率も向上したものと考えられた。

第 3.6 節 まとめ

ベクトル型 SQUID 磁束計を用いた 12 チャンネルの胎児心磁計を開発し、胎児心磁図のベクトル 3 成分検出法について検討を行った。本システムでは、クライオスタットの底面の厚さを従来の約半分の厚み 12 mm とし、検出コイルが胎児心臓に近づくように工夫されている。従来クライオスタットの底面の厚さを薄くするためには、この底面の面積を小さくしなければならない制限があった。このため配置できる検出コイルの数に限界があり情報量が少なくなるという問題があった。この問題を解決するため、検出コイルは磁場の 3 成分を検出するベクトル型を採用し、小さい測定領域でも電流源（ダイポール）推定を可能とした。同時にクライオスタットは 30 度任意の方向にチルト可能で胎児心磁の検出の最適な場所に迅速に位置合わせができる構成としている。本システムを用いて、21 例（妊娠週数 27-38 週）の健康な胎児の心磁図を計測した。測定される磁場強度は第 2 章に示した 9ch 胎児心磁計で計測されたものに対して約 2 倍の強度が得られた。計測結果からダイポールを推定したところ、超音波診断装置の計測で得られた胎児心筋の深さの値と推定されたダイポールの深さの値とはよい相関が認められた。さらにダイポール推定した結果からダイポールモーメントの大きさと週数の関係を明らかにした結果、第 2 章に示した関係とほぼ等しい値が得られることが分かりダイポール推定の正確さを検証することができた。以上のことから、センサー範囲の小さいベクトル型胎児心磁計は検出感度が良い上に、ダイポール推定も可能であるため、臨床上有効な検出法であると考えられた。

第4章 胎児心磁図の64ch マッピング法

第4.1節 胎児心磁図の64ch マッピング法の意義

第2章、第3章では、小型の胎児心磁計システムを用いて心起電力の推定を行ってきた。これらの小型心磁計では液体ヘリウムを貯蔵するクライオスタットの真空層の厚みが薄くでき、検出コイルを胎児心臓に近づけて設置できるため、高感度に胎児心磁図波形の検出が可能であった。しかしながら、胎児心臓は腹壁から平均的に約50 mm程度の深さにあり、母体腹壁上で計測される磁場分布は広がりをもっている可能性がある。この空間的に広がった磁場分布を検出することにより、波形解析だけでは困難であったマッピング解析が可能となると考えられる。本章では、64チャンネル心磁計を用いて計測された胎児心磁図のマッピング法について述べる。

第4.2節 システム構成

図4.1に64チャンネル心磁計のグラジオメーターのセンサーアレイを示している³⁰。これらのグラジオメーターはベースラインが50 mmである。z方向の検出コイルは18 mmである。各ボピンは25 mmピッチで8×8の配列で配置してある。この配列でカバーされる測定領域は175×175 mmである。SQUIDの駆動回路(FLL回路)は磁気シールドルームの外部に配置している。また図4.2に64チャンネル心磁計による計測位置を模式図で示している。

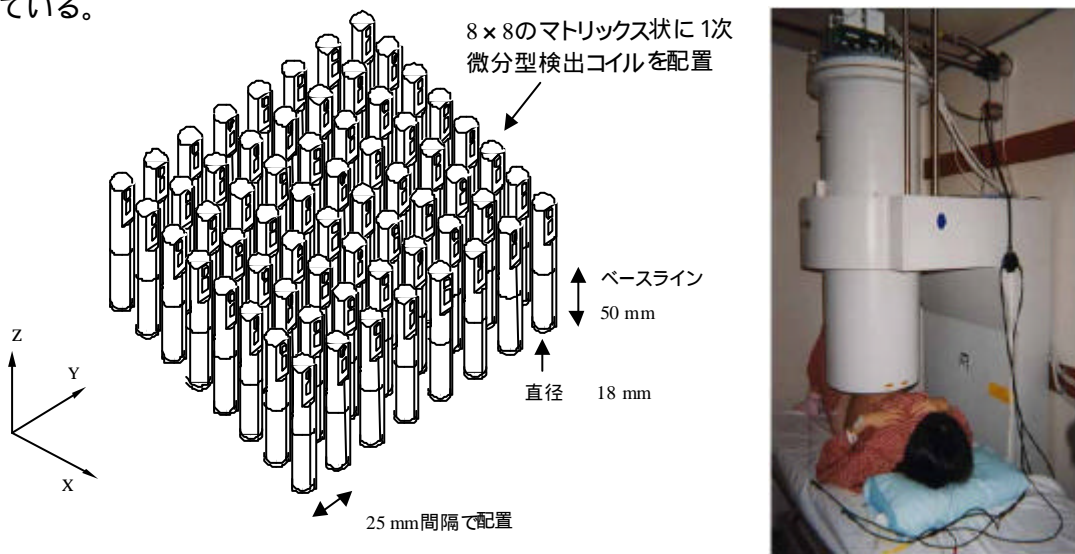


図 4.1 64 チャンネル心磁計の検出コイル配置図と測定風景。

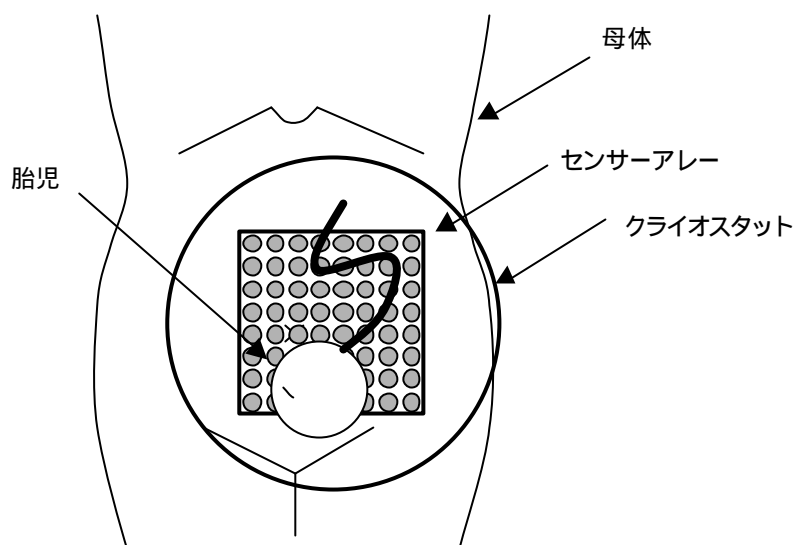


図 4.2 64 チャンネル心磁計での胎児心磁図測定模式図。

胎児心磁図の測定は、0.1-100 Hz のバンドパスフィルターと 60 Hz のノッチフィルターを通した後、1 kHz のサンプリング周波数で記録を行った。心磁図測定では最も QRS 波が確認できる位置にくるように、ベッドを移動して計測した。

第 4.3 節 マッピング解析方法

測定された胎児心磁図波形をよりクリアに見るために、母体心磁図信号の除去(第 6 章・第 7 章参照)を必ず行った。胎児心磁図信号のみとなった生波形から、最も検出のよいチャンネルの信号を選び、測定時間内の不整脈の出現などを確認し、洞調律波形の加算平均処理を行う。この加算処理後の胎児心磁図波形の各測定点に対応した位置に波形をプロットする(図 4.3 参照)。この加算胎児心磁図波形から時間軸上で検出される pQ 時間・QRS 時間・QT 時間 (QTc 時間) を測定する。

加算胎児心磁図の法線方向成分(垂直成分) B_z から、擬似的な電流ベクトル $I=(I_x, I_y)$ を作成する。 $I=(I_x, I_y)$ は以下のような式で計算する³⁰⁾。

$$I_x = dB_z/dy \quad (4-1)$$

$$I_y = -dB_z/dx \quad (4-2)$$

この電流ベクトルの方向を矢印で示し、強さ ($(I_x^2+I_y^2)$) を矢印の長さで等高線で表示したものを電流アローマップと呼ぶ(図 4.4, 図 4.5, 図 4.6 参照)。電流アローマップは心臓内の電流方向と強さをおよそ反映したものを表すと考えられている⁵⁹⁾。そのため逆問題手法を用いることなく、電流分布の再構成画像を得ることができる。

第 4.4 節 マッピング解析結果例および考察

実際に測定された妊娠週数 31 週の時に測定された不整脈などの異常が認められない胎児の結果を図 4.3 から図 4.6 に示す。また電流アローマップを用いた心疾患解析 (QT 延長症候群) に関しては、第 5 章において述べる。

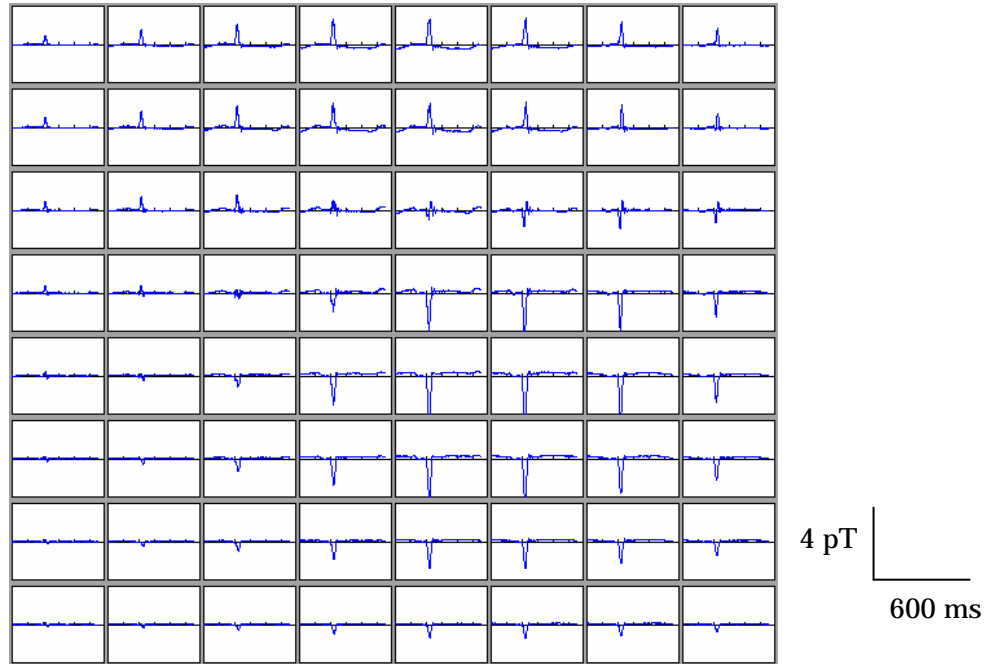


図 4.3 6 4 点の各測定点における胎児心磁図波形。

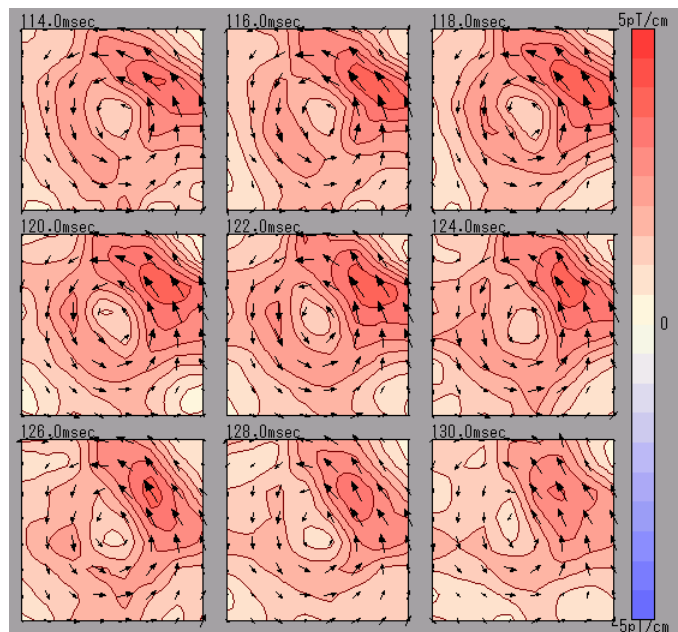


図 4.4 p 波における電流アローマップ図 (2 ms 間隔で 9 枚)。

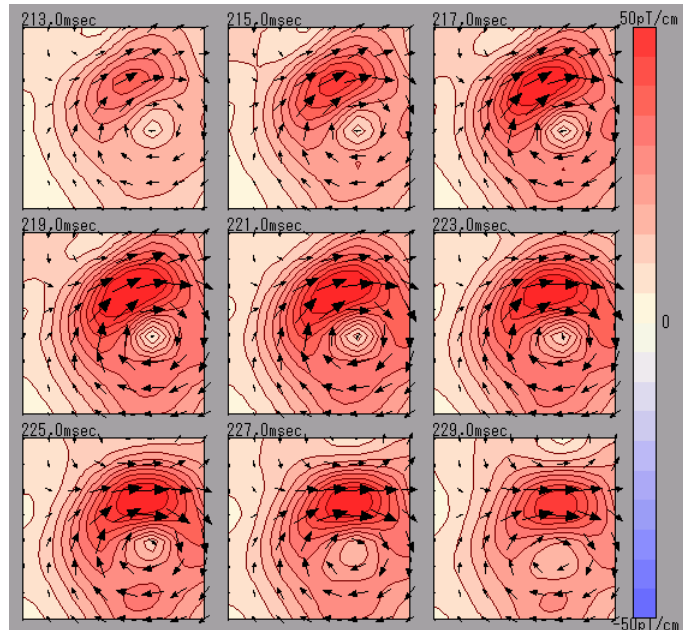


図 4.5 QRS 波における電流アローマップ図 (2 ms 間隔で 9 枚)。

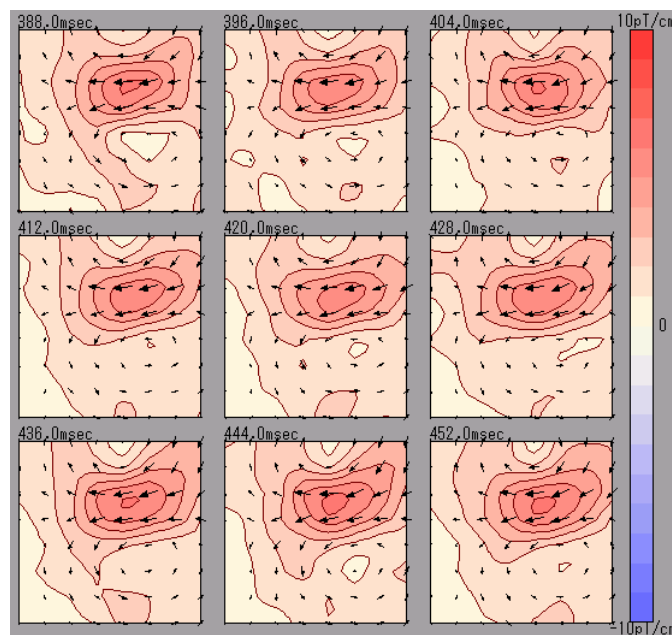


図 4.6 T 波における電流アローマップ図 (8 ms 間隔で 9 枚)。

図 4.3 から胎児心磁図波形は陽性の QRS 波は中央上部の位置に強く生じ、陰性の QRS 波は右下の位置に強く生じていることが分かる。このように磁場の湧き出し吸い込みといった磁場の最大強度位置は空間的にかなり離れていることが分かる。このように広い範囲を一括してマッピングを行うことにより、ある程度胎児心臓のある位置にセンサーを配置すれば、QRS 波はどこかのチャンネルで計測されると考えられる。実際、多くの場合、一度大まかに合わせて胎児心磁図を計測し、波形の強い位置を確認したのち測定を再度行うこ

とが QRS 波形を S/N 良く検出する上で重要であった。また図 4.3 の例では、QRS 波の磁場の最大強度はおよそ 3 pT で、31 週の妊娠週数にしては比較的弱い信号であった。

図 4.3 の胎児心磁図波形を用いて、電流アローマップ図を式 (4-1) と (4-2) によって計算を行って表示すると図 4.4 から図 4.6 のようなマップとなる。ここに示した例では、p 波はやや右上の位置に最大ピークのアローが出現しており (図 4.4) QRS 波 (図 4.5) と T 波 (図 4.6) においては p 波の最大ピークが出現した位置よりやや左側に最大ピークが出現している。これは心房が測定領域のやや右上に位置し、その位置よりやや左に心室が位置していることを意味している。このように p 波と QRS 波と T 波が検出されれば、胎児心臓のおよその位置を知ることができる。しかしながら、前述したように磁場の空間的広がりがあるため、必ずしも QRS 波と同時に p 波が検出されるとは限らない。つまり心房がセンサーと反対側に存在する場合や、計測領域の外側に心房波形のピークが出現する場合などは、p 波の検出は困難である。一方再分極の T 波においては、同じ心筋の脱分極 QRS 波とほぼ同じ位置に出現すると考えられる。実際測定された例である図 4.5 と図 4.6 とを比較すると、電流アローの最大位置はほぼ両者で一致しており、電流の方向性が反対である。この原理を用いて QT 延長症候群の検出を実現したので第 5 章で詳細を述べる。

以上のように、一括して胎児心磁図のマッピングを行う方法は、どこかに必ず波形が観測されるため簡単に QRS 波形を検出することが可能である。そのため、エコー検査による位置確認は必ずしも必要性はない。また電流アローマップ図の作成も簡易に行えるため、心臓の起電力の方向性などを視覚的に捕らえることが可能である。この電流の画像化により心室性不整脈などへの応用には有効であると考えられる (第 5 章参照)。その一方で、高感度な検出によって p 波の波形解析などを行うためには、第 2 章や第 3 章に示した小型のシステムの方が有利である。以上のことから、胎児心磁図の検査目的に合わせて、ベッドの移動や体位変更などによる最適な位置でのマッピング検査を行う必要がある。

第 4.5 節 まとめ

本章では胎児心磁図のマッピング検査による有効性を、64 チャンネル心磁計によって測定された健常な胎児心磁図で検討を行った。マッピング検査によって胎児心磁図の磁場の空間的な分布を捕らえることができることが分かった。そのため、一括で測定できるマッピング検査は簡易に QRS 波形を検出できる。またマッピング検査で得られた胎児心磁図から電流アローマップを作成したところ、胎児の心臓の位置をおよそ理解できた。また電流アローの方向などから視覚的に心臓内部の電気活動を捉えることが可能であった。しかしながら、測定された胎児心磁図の磁場強度は 3pT 程度と小型システムで測定された磁場強度より弱いと考えられた。そのため胎児心磁図の検査目的に合わせて、最適な位置でのマッピング検査を行う必要があると考えられた。この最適な位置におけるマッピング検査は、電流の方向性などを直感的に理解できるため臨床上有効であると考えられた。

第5章 胎児QT延長症候群のT波検出法

第5.1節 胎児QT延長症候群のT波検出法の意義

乳幼児突然死症候群 (sudden infant death syndrome) を引き起こす高いリスクの原因の一つとして、QT延長が最近指摘されてきている¹⁵⁻¹⁷。そのため、QT延長の有無を胎児期に検出することは、診断上大変重要なことである。その一方で胎児腹壁心電図を用いて胎児のT波を加算平均によって検出する試みが行われてきたが¹⁸、胎脂が絶縁体であるため胎児期のQT延長症候群の検出は行えていなかった。そこで我々は胎児心磁図を用いて胎児QT延長症候群の検出を、加算平均処理によって世界で始めて成功した¹⁹。その後、ドイツの研究グループからも同様の胎児QT延長症候群の発表がされた²⁰。QT延長症候群を正確に診断するために、我々は正常胎児のQT時間の正常値を測定してきた²¹。しかしながら、加算平均を行っているにもかかわらず、まだT波は振幅が大変小さいために、T波を高精度に検出することは困難であった²¹。そのため、T波を同定する新しい手法が望まれていた。

本章では、2種類のT波同定方法を検討した。1つは、R波ピークの振幅とT波ピークの振幅比 (T/QRS) の検討を行った。このT/QRS振幅比は分娩中の胎児心電図を用いて、T/QRSの値が変動する様子を観察した報告がされている²²⁻²⁴。また胎児腹壁心電図と胎児心磁図との比較から胎児の方向に依存してT/QRSの値が変化し、胎児心磁図のT/QRSの値が腹壁心電図のT/QRSの値より小さいという報告もされている²⁵。しかしながら彼らの報告ではT/QRSの正常値を求めるには至っていない。

もう一つは、R波ピークとT波ピークの時刻における電流アローマップを用いて全体の電流方向の比較を行った。この全体の電流方向を見る方法として以前提案した合成電流ベクトル法を用いた²⁶。この合成電流ベクトル法は、弱い振幅を有する電流方向の解析において有効であるため、本章の弱い振幅のT波同定に応用した。

本章では、これらの2種類の方法を正常胎児とQT延長をもつ胎児について適応し、T波同定への可能性を検討した。

第 5.2 節 計測症例と胎児心磁図計測

胎児心磁図の計測は第 2 章・第 3 章。第 4 章で示した 3 種類の計測システムを用いて行った。測定例の内訳は以下のようである。21 例の正常胎児（28 週から 38 週、平均週数 33 週）の胎児心磁図を、第 2 章で説明した 9 チャンネルのシステム²⁷⁻²⁸を用いて計測した。20 例の正常胎児（26 週から 37 週、平均週数 32 週）の胎児心磁図は、第 3 章で説明したベクトル型の 12 ch 胎児心磁計²⁹を用いて計測した。さらに 11 例の正常胎児（28 週から 38 週、平均週数 34 週）と QT 延長症候群 2 例（30 週、36 週）の胎児心磁図は、第 4 章で説明した 64 ch 胎児心磁計³⁰を用いて計測した。これらの計測は全て 0.1-100 Hz のバンドパスフィルターと 50 Hz のノッチフィルターを通して、コンピューターに 1 kHz のサンプリング周波数で 2 分間計測した。測定後の胎児心磁図のデータは、S/N を向上させるために R 波をトリガー信号として 100 回以上の加算平均処理が行われた。さらに R-R 間隔で補正する QTc を計算するため、加算平均処理の時間帯内の R-R 間隔の平均値を計算し QTc を計算した。またこの加算平均処理を行うときの注意点として、明らかに異なる R-R 間隔の混入を避けるために手動で 1 心拍毎に確認しながら加算平均処理を行った。加算平均処理後の胎児心磁図波形の基線補正処理は Q 波出現前の時刻で行った。

第 5.3 節 胎児心磁図解析方法

第 4 章で示した 64 ch マッピング法で計測された胎児心磁図（正常 11 例、QT 延長症候群 2 例）に関しては、電流アローマップ（第 4 章参照）を用いて、合成電流ベクトルを計算し電流方向の角度を求めた²⁶。合成電流ベクトル(I_t)は、各センサー位置での電流ベクトルから次式で計算できる。

$$I_t = \sum_{n=1}^{64} I_n(T) \quad (5-1)$$

ここで T は計算時刻を示している。この合成電流ベクトルは、分散して広がった電流が同じ方向を向くときには主電流の向きを反映する。この合成電流ベクトルの角度は次式のように計算できる。

$$= \arctan (I_{yt}/I_{xt}) \quad (5-2)$$

ここで、 I_{xt} と I_{yt} は I_t の x と y 成分を示している。この値を用いて、R 波ピークの時刻における角度 (θ_{qrs}) と T 波のピークの時刻における角度 (θ_t) を計算し、これらの差分から両者のベクトルの角度差 ($\Delta\theta$) を次式によって計算した。

$$= |\theta_{qrs} - \theta_t| \quad (5-3)$$

ここで、 $||$ は絶対値（0度から180度）を示している。

またT波の終末部の時刻は、T波の振幅が基線に戻る時刻を波形によって確認して決定した。

第5.4節 結果

図5.1に正常胎児とQT延長を有する胎児のT波の最大強度とQRS波の最大強度の関係を示している。正常胎児のこれらの関係は、ほぼ右上がりの1次近似直線 $T=0.075R+0.138$ として表され、QRS波が強い程T波も強くなる傾向がある。しかしながらこれらの関係は幅広い分布を示している。またQT延長を有する胎児2例ともこの直線より下の位置にあり、T波の強度は正常例より低い値であることがわかる。

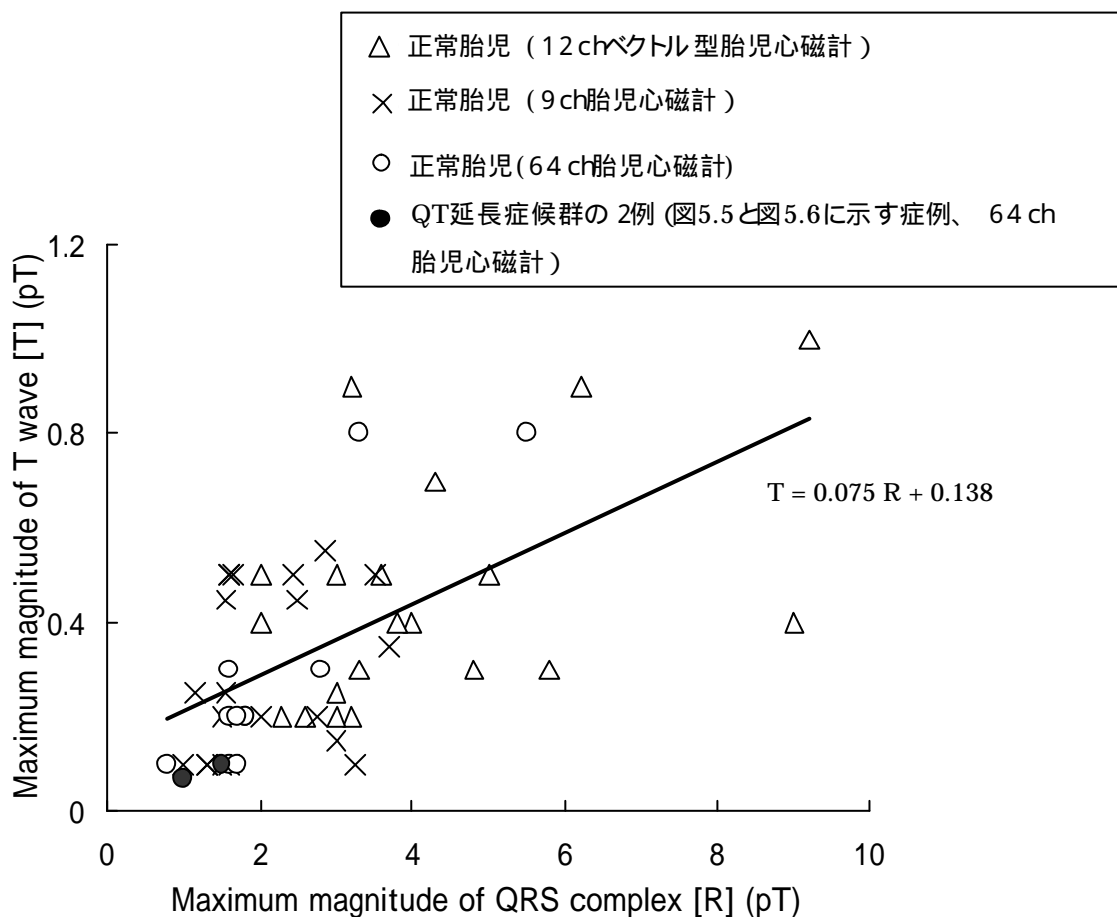


図5.1 正常胎児とQT延長を有する胎児のQRS波の最大ピークの値とT波の最大ピークの値の関係。ほぼ右上がりの直線で近似できるが、QT延長症候群では、T波の強度はより弱い傾向にある。

図5.2は図5.1の値からT/QRS比を計算して、妊娠週数を横軸にしてプロットしたもの

である。正常胎児の T/QRS 比は 0.35 以下に妊娠週数に依存せずに分散している。そのため、T/QRS 比が 0.1 以下となる QT 延長症候群のデータ（黒丸）は正常値と区別することが困難である。

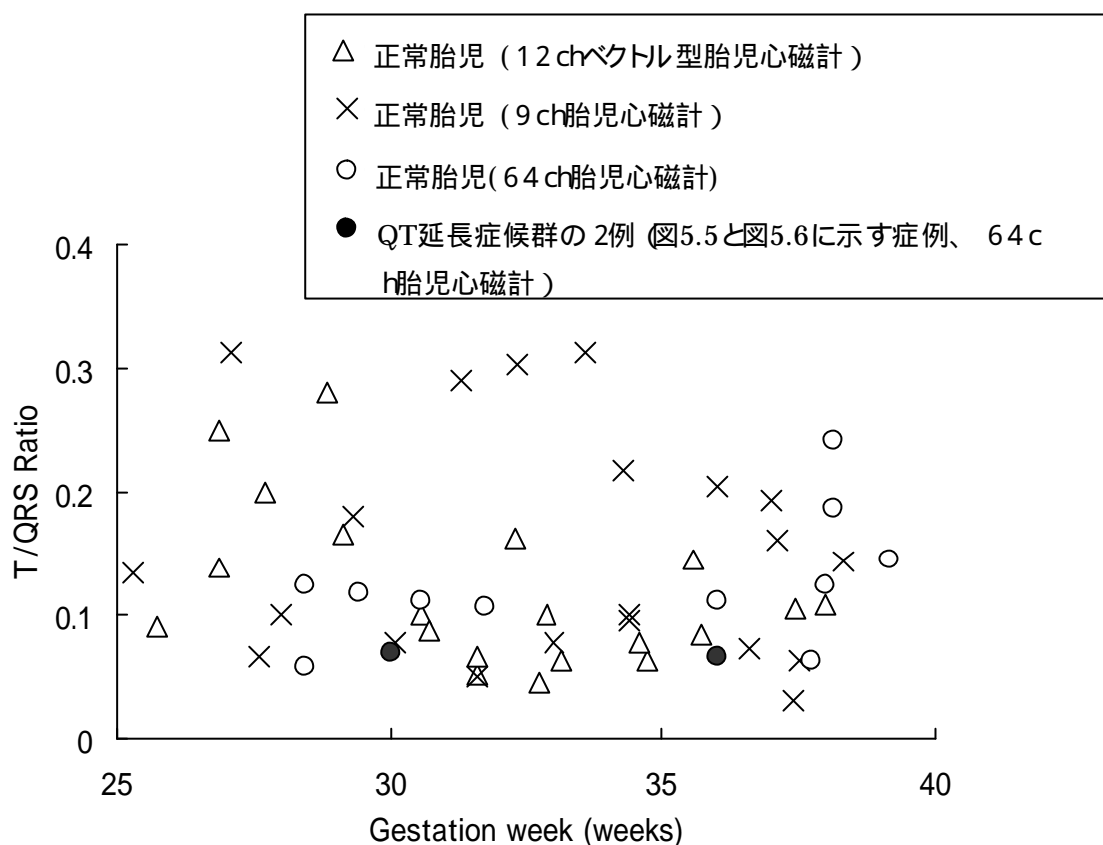


図 5.2 T/QRS 比と週数との関係。正常値は週数によらず 0.35 以下と考えられるが、QT 延長症候群についても 0.35 以下で小さい値であることがわかる。

図 5.3 と図 5.4 は正常胎児 1 1 例の QRS 波ピークと T 波ピークの電流アローマップを示している。図 5.3 の 7 例は、QRS 波と T 波の最大電流アローの出現する位置が同じで、方向が反対の例を示している。一方、図 5.4 は電流アローの方向がほぼ等しい 4 例について示している。図 5.4(a) は最大電流アローの出現する位置がほぼ同じであるのに対して、図 5.4(b) は両者の最大電流アローのピーク位置が異なっている。以上のように、QRS 波と T 波の電流アローの方向性では、図 5.3 で示した反対方向と図 5.4 で示した同方向の 2 種類しかないと考えられた。したがって、振幅の弱い T 波を同定するのに QRS 波と T 波の電流アローの方向性を確認することが有効であると考えられた。

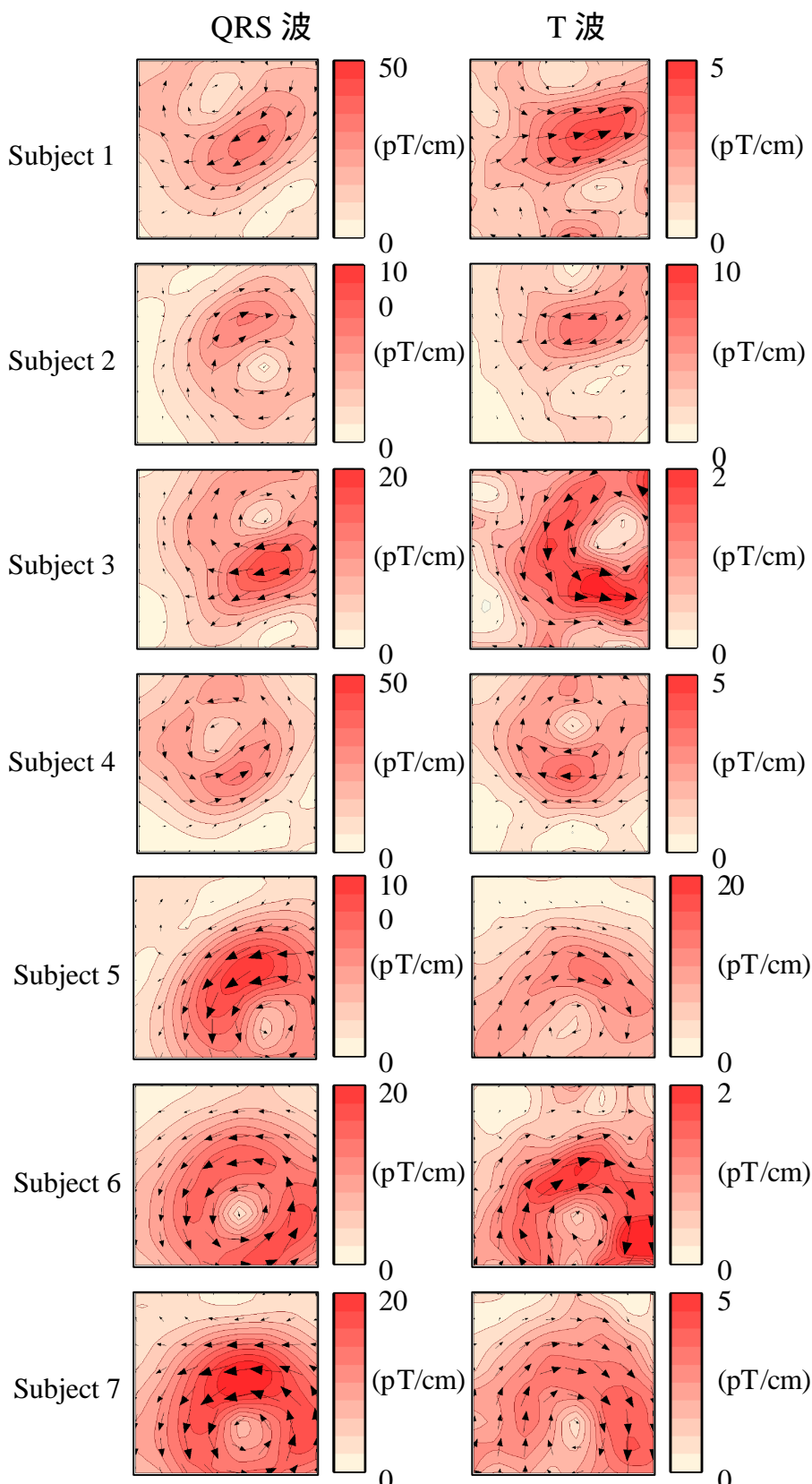


図 5.3 正常胎児の QRS 波ピークと T 波ピーク時刻での電流アローマップ。
電流方向が QRS と T 波とで逆転している 7 例。

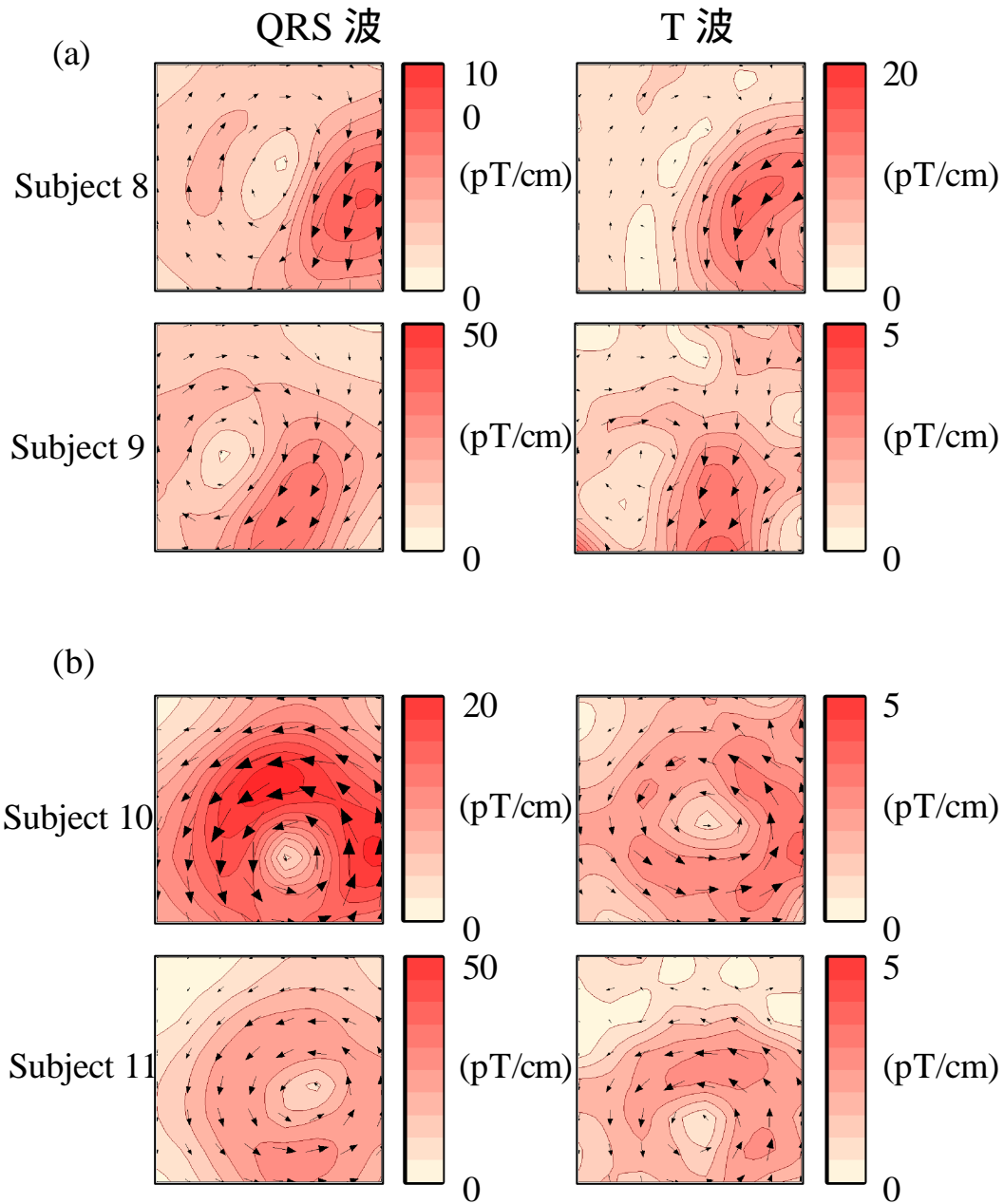


図 5.4 正常胎児の QRS 波ピークと T 波ピーク時刻での電流アローマップ。
電流方向が QRS と T 波とで同方向である 4 例 ((a)位置が同じ、(b)位置が異なる)

図 5.5 は QT 延長症候群の妊娠 36 週に計測された胎児心磁図の結果を示している。また本症例は、出生後の心電図検査により QT 延長が確認されている。図中の右上段は T 波の時刻における電流アローマップの 30 ms 毎の時間変化を示している。図中の左上段は R 波ピークの時刻における電流アローマップを示している。QT 間隔は 0.408 秒($QT_c=0.57$) であり、正常胎児より延長していた。T 波の#2 と#3 とに見られる電流アローマップのパターンは R 波ピークの電流アローマップのパターンと似ている上に、電流の方向も似通って

いる。以上のことから、図 5.5 のパターンは、図 5.4(a)のパターンと同じものであると考えられる。

図 5.6 は突然死を起こした胎児の結果を示している。胎児心磁図は妊娠 30 週の時計測されている。この症例の場合、T 波の振幅が非常に小さいため、T 波を同定することが極めて困難であった。図 5.5 の症例と同様に R 波ピークと T 波ピークの時刻での電流アローマップを図示している。図 5.4(a)と同様に、R 波と T 波の時刻の電流アローは同じ方向を向いており、最大電流アローの出現する位置も似通っている。これらのことから、比較的 T 波がよく観察できる 1 c h の波形を選び、QT 間隔を計測した。QT 間隔は 0.381 秒 ($QTc = 0.530$)であり、正常値より伸びていることが確認できる。

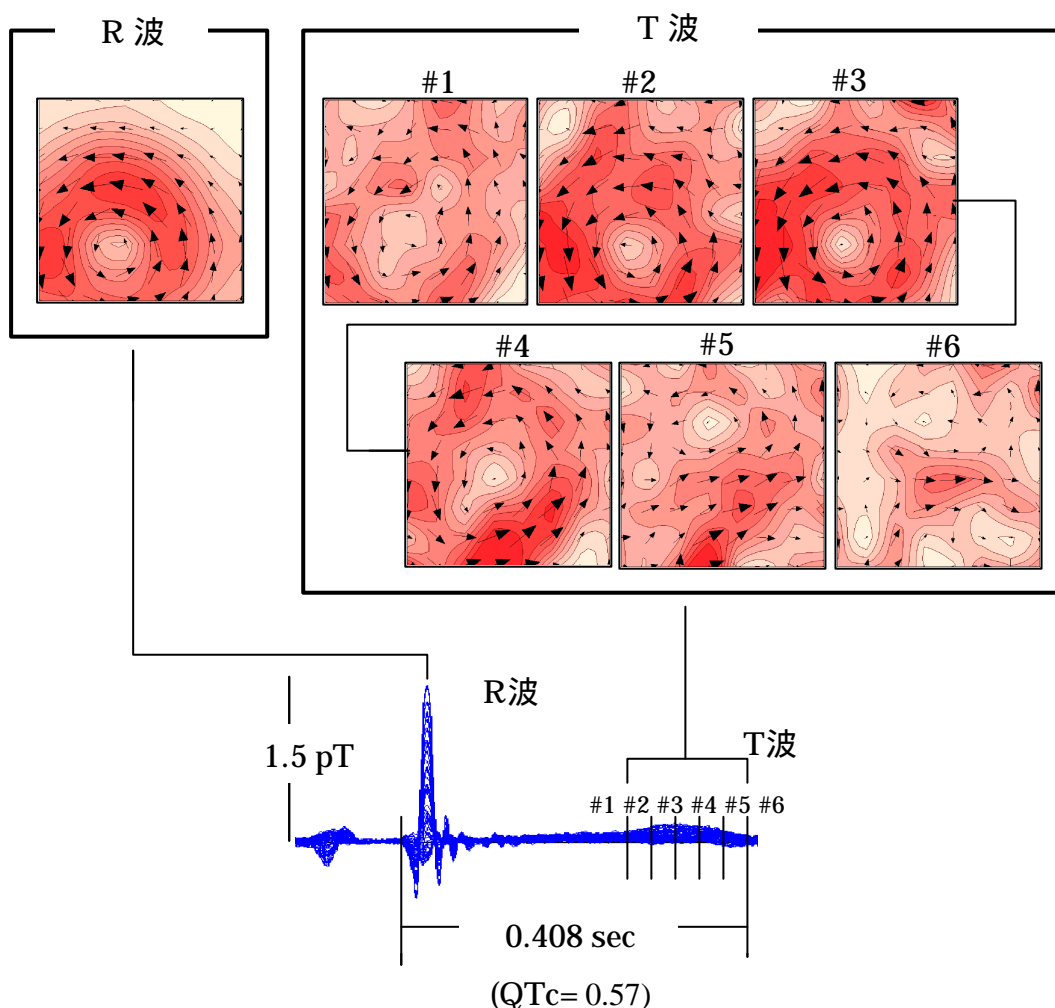


図 5.5 QT 延長症候群の R 波と T 波における電流アローマップと 64 c h 胎児心磁図波形重ね合わせ図。T 波の終末部の時刻は、基線に戻ってきた時刻 #6 としている。

図 5.6 で示した胎児は、出生後心臓蘇生術を施したにもかかわらず、心不全で死亡した。このことは胎児の QT 延長が突然死の危険な因子であるという以前からの指摘¹⁵⁻¹⁷をサポートする事実であると考えられた。

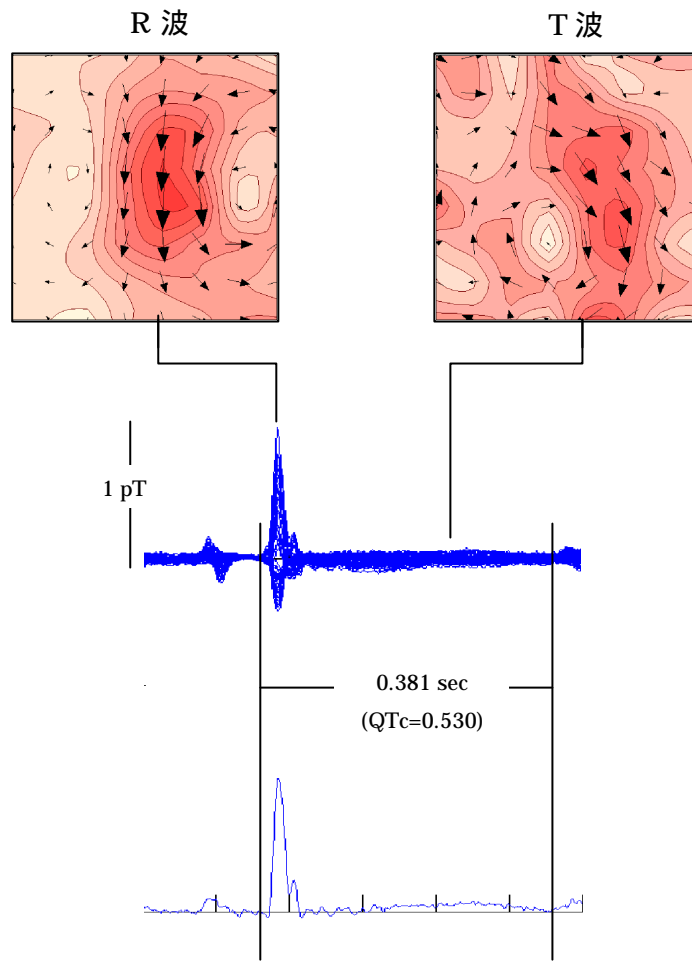


図5.6 突然死を起こしたQT延長症候群のR波とT波における電流アローマップ(上段)と、64ch胎児心磁図波形重ね合わせ図(中段)と、1chの胎児心磁図波形(下段)。

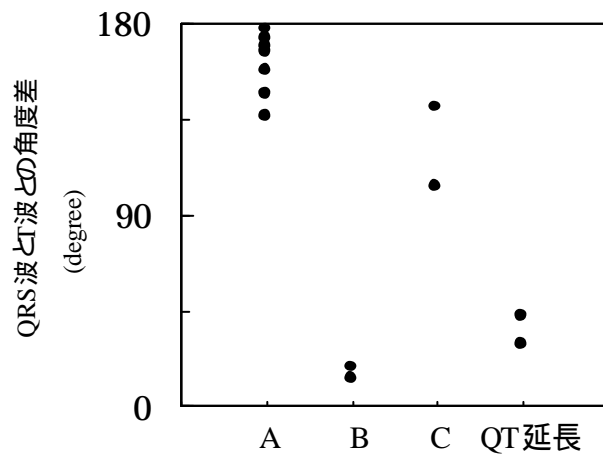


図5.7 QRS波とT波との角度差

図 5.7 は式(5-3)で計算された図 5.3,図 5.4,図 5.5,図 5.6 に示した電流アローの角度差を示している。グループ A は図 5.3 に示した 7 例の正常胎児の結果を、グループ B は図 5.4(a) に示した正常胎児 2 例の結果を、グループ C は図 5.4(b)に示した正常胎児 2 例の結果を示している。これらの値は電流アローマップのパターンとよい相関を示している。また図 5.7 中で最も右端にあるのが図 5.5 と図 5.6 に示した QT 延長症候群の 2 例に関する結果である。QT 延長症候群の胎児 2 例は、正常胎児 11 例の 3 つのグループ中でグループ B に最も近い値となっている。

第 5.5 節 考察

本考察では、R 波ピークの時刻と T 波ピークの時刻の電流アローの方向性がなぜ 2 種類（同方向と反対方向）に分かれるかを考察する。図 5.8 に胎児胸体の断面図を示し、胎児心臓の QRS 波と T 波の主電流の方向を I_{QRS} と I_T で表している。通常これらの主電流間の角度差は約 40 度程度であることが知られているため、図中でもその角度差をもって示している。図 5.8(a)では、胎児脊椎が母体腹壁の反対側に位置する場合を示しており、図 5.8(b)では胎児脊椎が横の位置にある場合を示している。SQUID 磁束計で測定される電流成分は主にセンサー面に対して平行な電流成分のみである。そのため図 5.8(a)に示す位置の場合、電流 I_{QRS} と I_T とは同方向になり、図 5.8(b)に示す位置の場合は電流 I_{QRS} と I_T とは反対方向になると考えられる。以上のモデルから、正常胎児 11 例中 7 例が反対方向のパターンを示したことは、通常胎児は子宮内で横方向に向いていることが多いことによるものと考えられ、本考察のモデルの妥当性を示しているものと考えられる。しかしながら、実際にエコー検査で胎児の向きと電流アロー図との比較は行なっておらず、本考察を実証にするには至っていない。これらの実証は今後の課題である。

以上のことから、胎児の QT 延長症候群の T 波の同定は、R 波ピークと T 波ピークでの電流アローマップの比較と式(5-3)による角度計算によって可能であると考えられた。

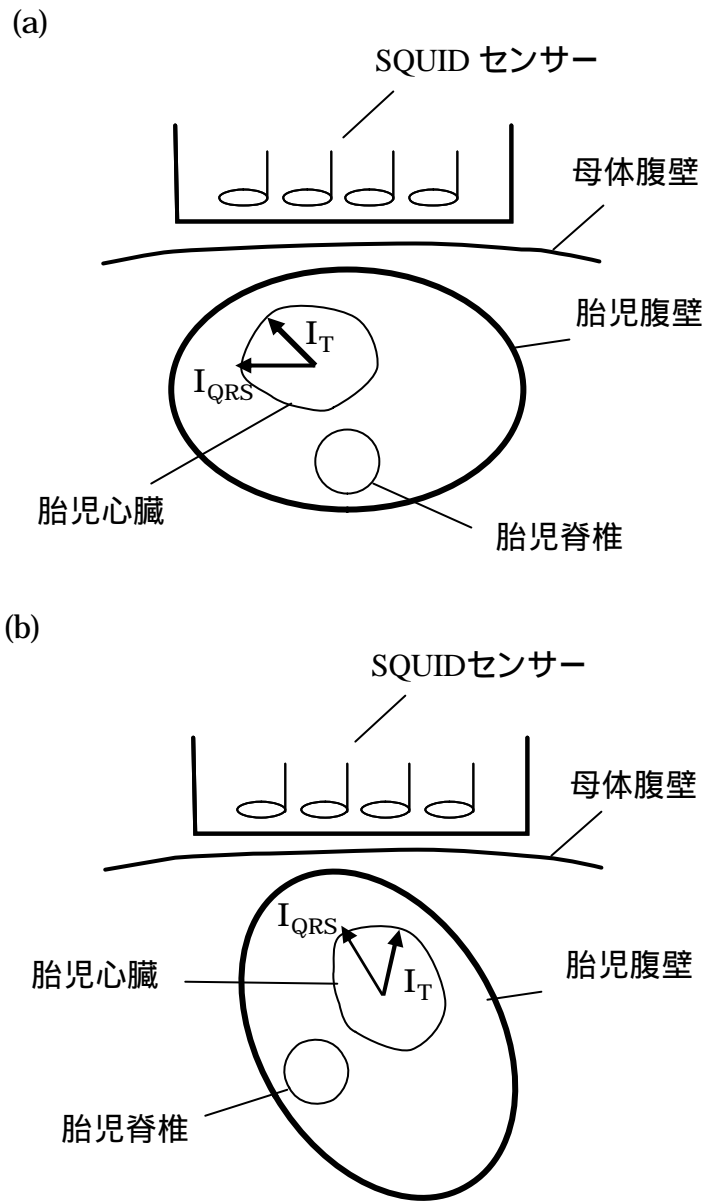


図 5.8 胎児心臓の QRS 波の主電流 (I_{QRS}) と T 波の主電流 (I_T) と、胎児の位置関係を示す図。(a) 胎児脊椎が母体腹壁に対して反対の位置にある場合で、SQUID センサーで検出される主電流は同方向になる。(b) 胎児脊椎が横方向に位置する場合で、SQUID センサーで検出される主電流は反対方向となる。

第 5.6 節 まとめ

本章では、胎児 QT 延長症候群の心磁図における T 波を同定するため、T/QRS 比と T 波の電流アローマップを評価した。対象は、9 c h 胎児心磁計・12 c h ベクトル胎児心磁計・64 c h 胎児心磁計によって計測された胎児心磁図の健常な胎児 52 例と QT 延長の波形を示した胎児 2 例について検討を行った。また、T/QRS 比は全ての健常な胎児で最大の QRS 波の振幅と T 波の振幅の比によって計算した。さらに 64 c h 胎児心磁計によって計測された例においては、QRS 波と T 波の電流アローマップを作成比較し、電流アローの電流ベクトル合成和によって角度の違いを評価した。その結果、T/QRS 比は 0.35 以下で健常な胎児で広いばらつきを生じた。QT 延長症候群では T 波の振幅が小さいためこの比の値は小さく、正常な範囲 (< 0.35) に入っていた。一方、QRS 波と T 波の最大電流アローの方向はお互いに同じ方向か、あるいは反対の方向に向くことがわかった。これらの違いは角度差で定量的に明確に判断できた。そして QT 延長症候群 2 例については大変弱い振幅を持つ T 波であったが、この電流アローマップを用いた電流ベクトル合成和によって T 波の同定が可能であった。以上のことから、T/QRS 比は広い分散を示したが、電流アローマップと電流ベクトル合成和によって胎児心磁図の T 波同定が容易であると考えられた。

第 6 章 胎児上室性不整脈(心房粗動・心房細動)の検出

第 6.1 節 胎児上室性不整脈検出の意義

エコー検査では、全ての胎児頻拍が確認される確率は、7045 例の胎児のうちわずか 0.26% であるといわれている³¹。この胎児頻拍の内およそ 1 / 3 が心房粗動であると考えられているほど心房粗動は稀な症例である³²。このように大変稀な症例ながら、胎児頻拍はしばしば子宮内での胎児心不全につながる主要因であるとも考えられている³¹。このため、このような胎児期での心房粗動や心房細動を正確に調べることは臨床上大変重要である。本章では、胎児心磁図を用いたこれら心房粗動と心房細動検出の結果と、解析方法について述べる。

第 6.2 節 計測症例と胎児心磁図計測

エコー検査において心房頻拍性の拍動を認めた 2 症例 (420 bpm、350 bpm) について胎児心磁図を計測した。これらの頻拍が心房粗動であるか、あるいは、心房細動によるものかを調べるため、胎児心磁図の計測を行った。そして、出産後直後に心電図を計測し、各症例が心房粗動と心房細動のどちらであるかを確認した。本報告の 2 例は、この出産後直後の心電図により、それぞれ心房粗動と心房細動の症例であることが判明している。

胎児心磁図の計測は、心房粗動症例で 4 1 週に計測し、心房細動症例では 3 8 週に計測した。計測に使用した心磁計は 6 4 c h 心磁計 (第 4 章参照) を用いて、0.1-100 Hz のバンドパスフィルターと 50 Hz のノッチフィルターを通してサンプリング周波数 1kHz で測定した。

第 6.3 節 胎児心磁図解析方法

測定された胎児心磁図は、最初に基本周波数 50 Hz のくし型デジタルフィルターを通して、商用電源ノイズの除去を行った。胎児心磁図における心房の電気活動は、大変微弱な磁場である。そのため、正確に解析を行うため、2 種類の手法を使った。一つは母体の心臓に由来する心磁図信号の除去をチャンネル毎に行った。もう一つの方法は、心房波形のみを検出するため、胎児の QRS 波の信号もチャンネル毎に取り除いた。この 2 種類の手

法における詳細な手法は図 6.1 の信号処理の流れを用いて説明する。

第 1 の方法として、生波形から母体由来の心磁図信号を除去するため、胎児心磁図と同時に計測された母体の心電図信号を用いて、母体心拍に同期させて加算平均を行い、母体心磁図のテンプレート波形を作成する。次に、加算平均化された母体心磁図のテンプレート波形を、各母体の心拍のタイミングに合わせて生波形から引き算する。これにより母体心臓由来の心磁図の除去が行える。本手法は胎児不整脈を解析するのに最も有効な手法であり、既に報告もされてきている³³。

次に、胎児の T 波以外の QRS 波形の除去を行う。QRS 波形の加算平均のテンプレート波形を作成するため、胎児の QRS 波形のピークの値を使った。この加算平均されたテンプレート波形を、前述した母体心磁図信号除去後の生波形から除去を行う。以上の方法で、胎児の心房波形のみの検出が行える。ここで、T 波を含む時間帯での加算平均処理は行っていない。なぜなら、T 波を含む時間帯で加算平均処理をおこなってしまうと、T 波とほぼ同等レベルの振幅しかない p 波も除去されてしまうからである。

以上の流れで波形解析を行い、高速フーリエ変換 (FFT) を用いた周波数解析と、電流アローマップによる電流の流れを調べた。

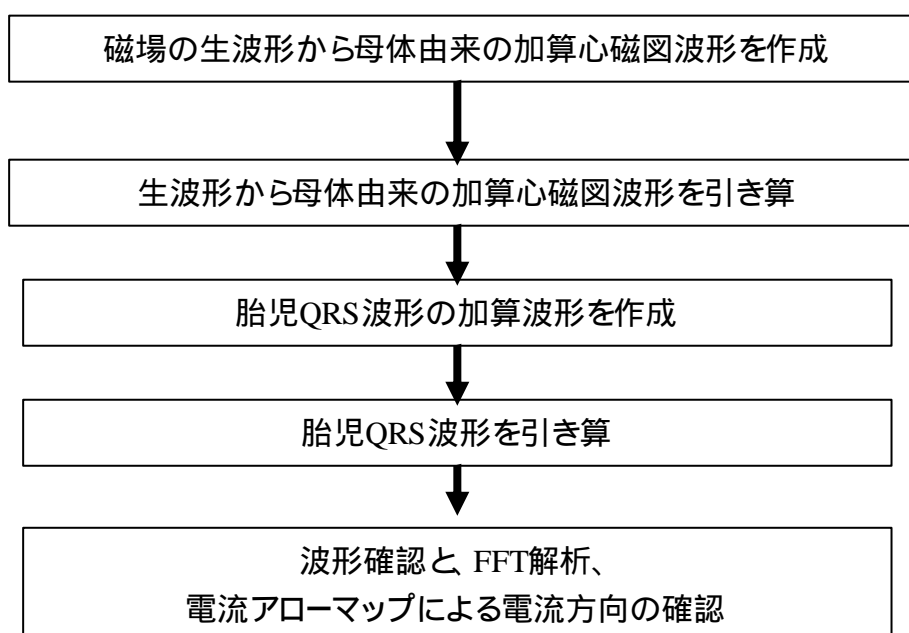


図 6.1 信号処理の流れ

第 6.4 節 結果

図 6.2 に規則的に心房粗動 (図中では F 波と呼ぶ) が検出された胎児心磁図の結果を示している。図 6.2(a) が生波形であり、図 6.2(b) が母体心磁図信号除去後の生波形であり、図 6.2(c) が胎児 QRS 波形を除去後の生波形である。図 6.2(a) において、母体心磁図信号が胎児の QRS 波形と同等以上の大きさを持っていることが分かる。図 6.2(b) では、およそ 2:1 の AV 伝導が生じていることが分かる。図 6.2(c) から、規則正しく F 波が発生していることがわかり、本症例の上室性不整脈は心房粗動であることがわかる。本症例は、出生後しばらくして洞調律に戻った。

図 6.3 に心房細動 (図中では f 波と呼ぶ) を有する症例の胎児心磁図の結果を示している。図 6.2 と同様に、図 6.3(a) は生信号を示し、図 6.3(b) は母体心磁図信号の除去後の生波形を示し、図 6.3(c) は胎児 QRS 波形除去後の生波形を示している。図 6.3(b) に見られるように、QRS 波形と不規則な f 波は心房のリズムが QRS のリズムと非同期であることを示している。さらに、RR 間隔は不規則になっており、2 つの f 波が時々ひとつの RR 間隔の中に生じている。したがって、このような不規則な f 波は胎児心房細動を裏付けるものと考えられる。本症例では、心房細動は出生後も消失せず残存したが、新生児の心機能は不完全 AV ブロックによって保つことができ、心不全を起こすことがなかった。

図 6.4 は 8192 点 (8.192 秒) の時間波形を用いて FFT 解析を行った結果を示している。この 8192 点によって、0.122 Hz の周波数を分離することが可能である。図 6.4(a) は、図 6.2(c) の心房粗動症例の生波形に対応する結果を示しており、図 6.4(b) は図 6.3(c) の心房細動症例の生波形に対応する結果を示している。図 6.4(a) で鋭いピークが約 7Hz に現れている。この周波数は、図 6.2(c) に見られる 420 bpm (1 秒間に 7 サイクル) と良く一致している。一方、図 6.4(b) の心房細動の FFT 解析結果では 0.2Hz の母体の呼吸信号以外特に特徴的なピークは見られない。図 6.4(b) 内の拡大図を見ると、小さい振幅のピークが見られる。これらの 2 から 9 Hz のレンジで見られる小さいピークは、f 波がランダムに生じているために生じているものと考えられる。

図 6.2(c) に見られる F 波の空間的な広がり調べるため、F 波のピークをトリガー信号として加算平均処理を行った。図 6.5(a) は各センサー位置での 64 個の胎児心磁図波形を示している。図 6.5(b) は電流アローマップと一つのトレース上に 64 個の波形を重ね合わせて表示した結果を示している。図 6.5(b) 中の 6 本の縦線は電流アローマップ図を作成した時刻を示している。規則的な F 波は図 6.5(a) と (b) 共に現れており、回転性の電流パターンが現われてきている。この回転性の電流パターンは心房心筋のリエントリー回路を示していると考えられる。興味深いことに、電流アローマップもまた #1 から #6 にかけて規則正しく変化している様子が分かる。

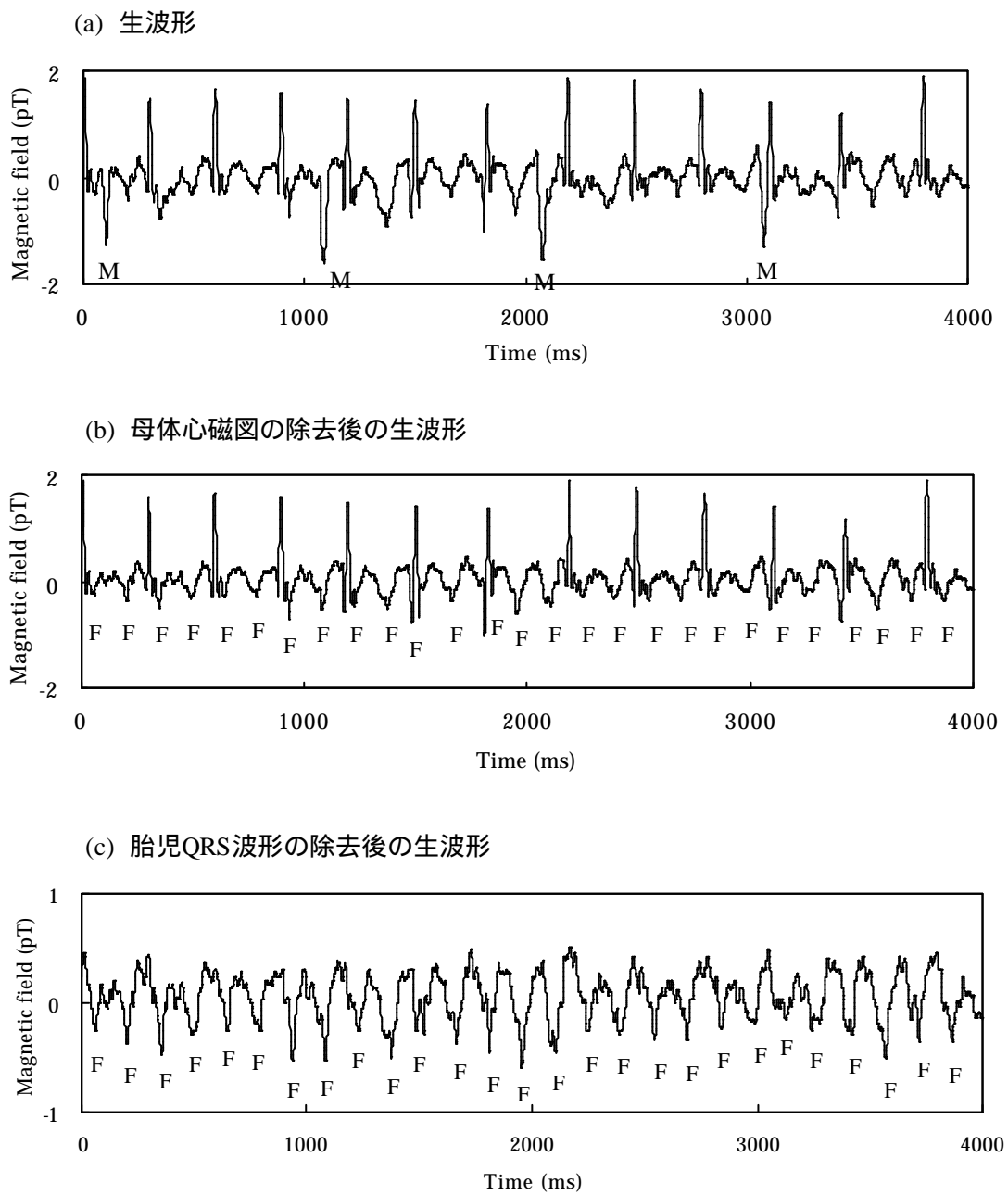


図6.2 胎児心房粗動症例の波形解析結果

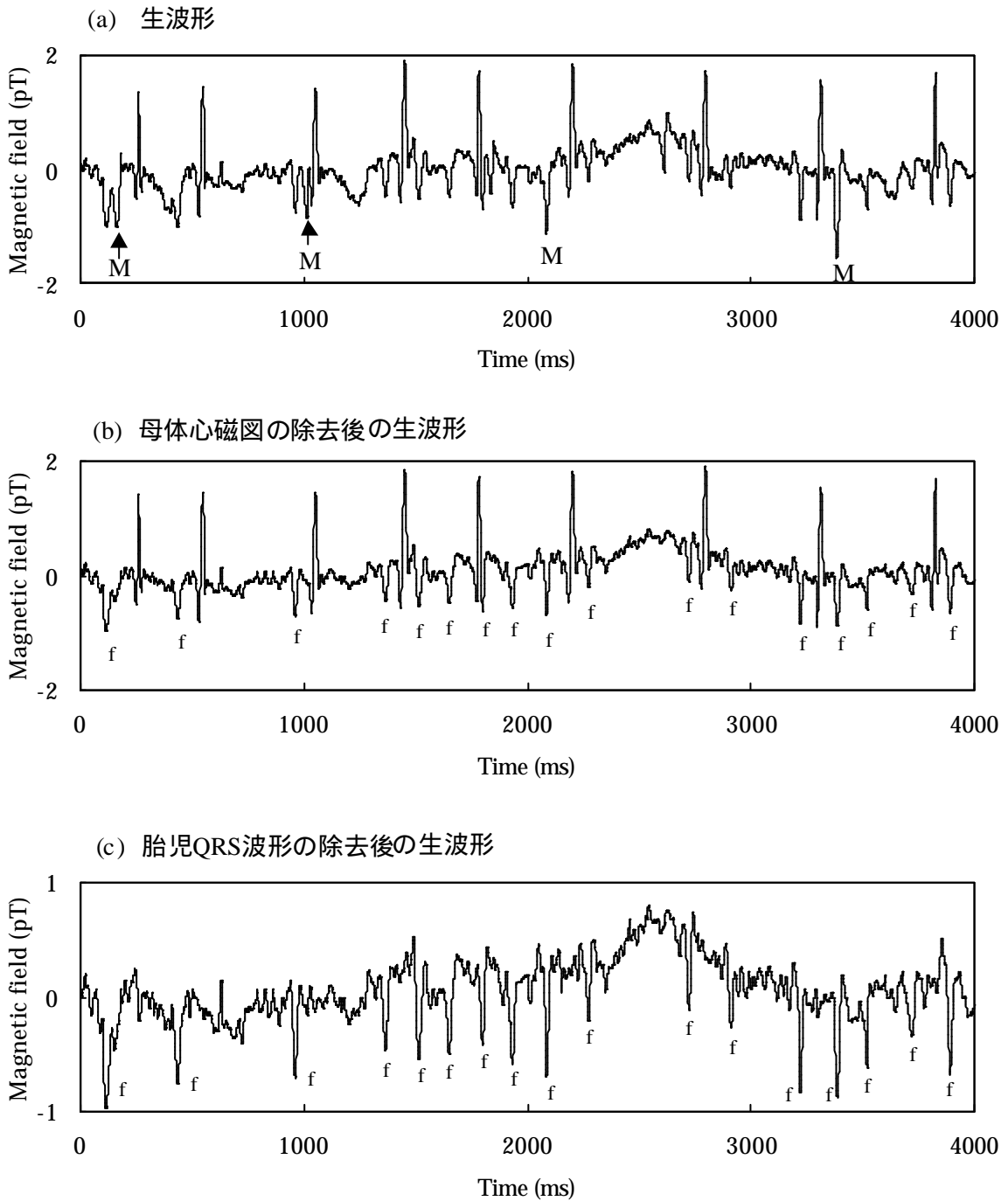
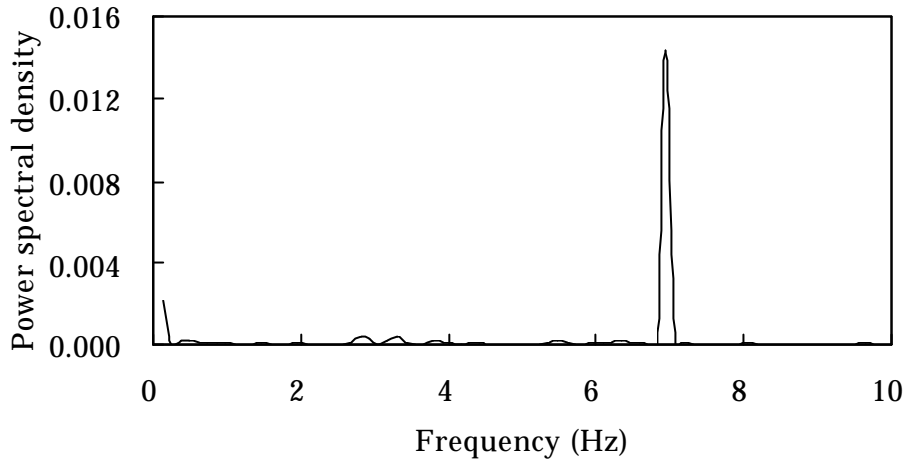


図 6.3 胎児心房細動症例の波形解析結果

(a) 心房粗動症例



(b) 心房細動症例

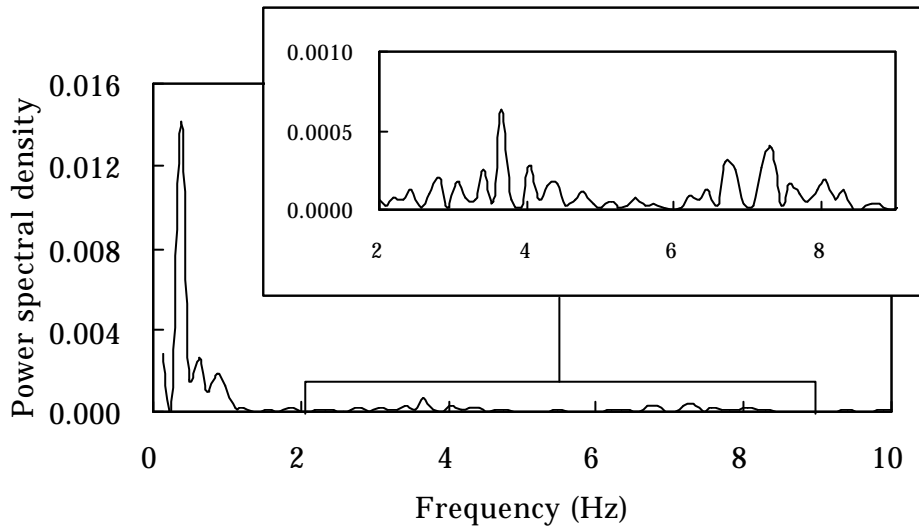
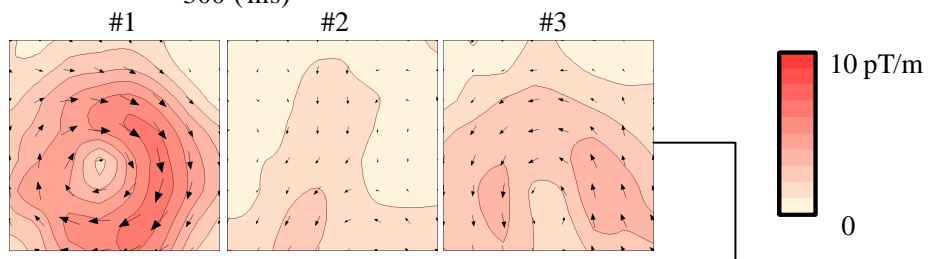
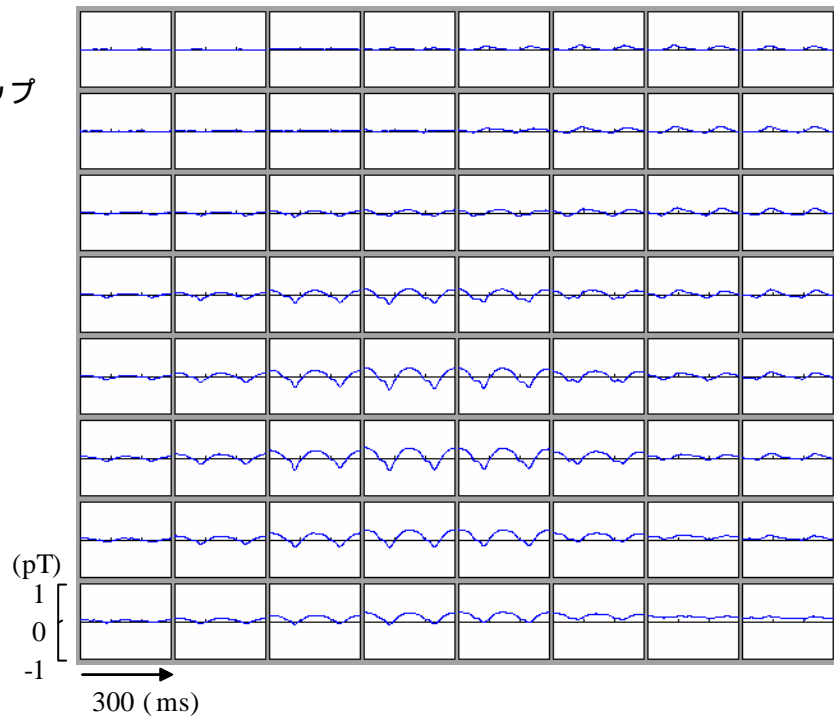


図6.4 パワースペクトル解析の結果

(a) グリッドマップ



(b) 電流アローマップ

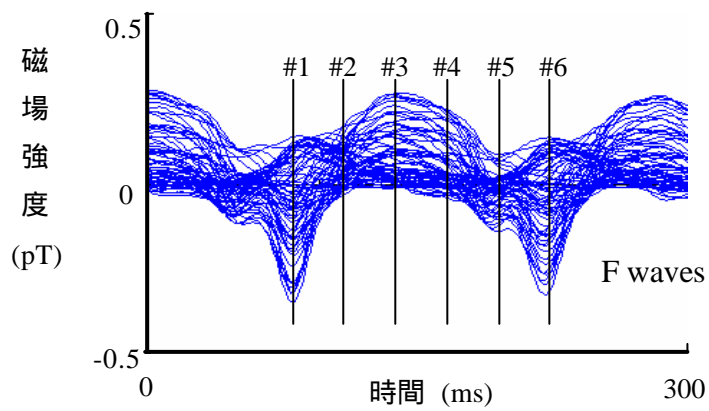
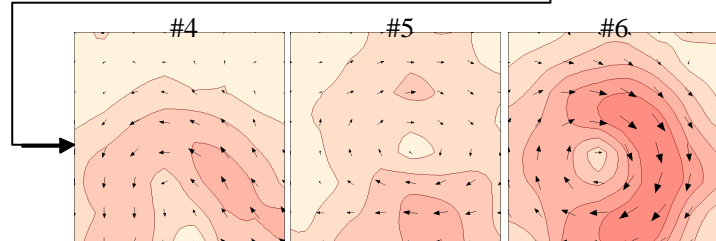
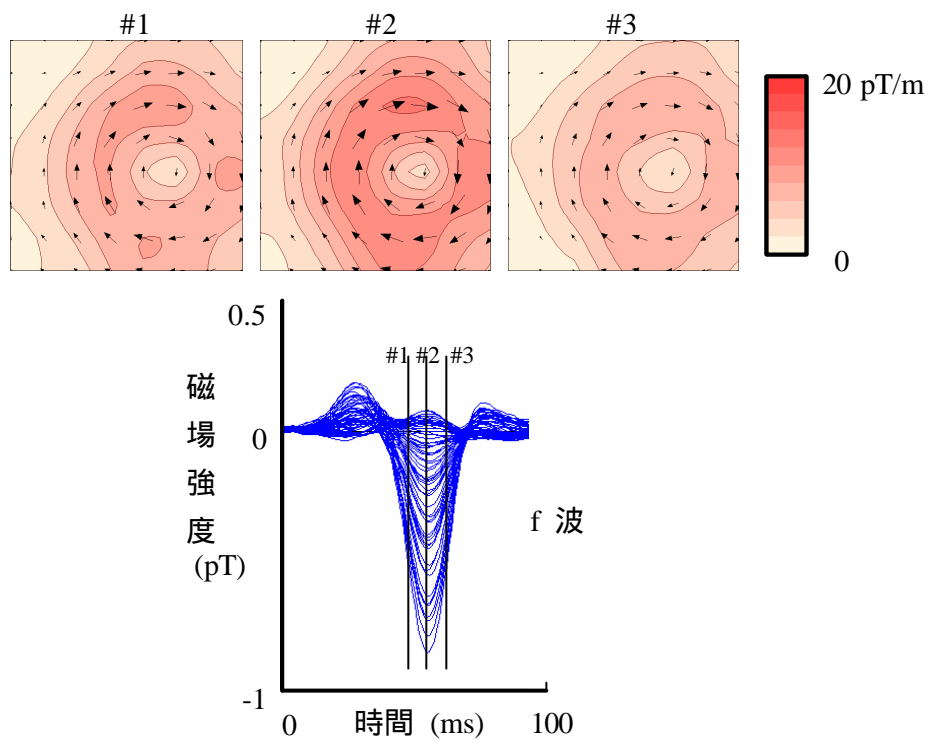


図 6.5 心房粗動例の電流分布の解析結果

(a) 心房細動 f 波の電流アローマップ図



(b) QRS 波の電流アローマップ図

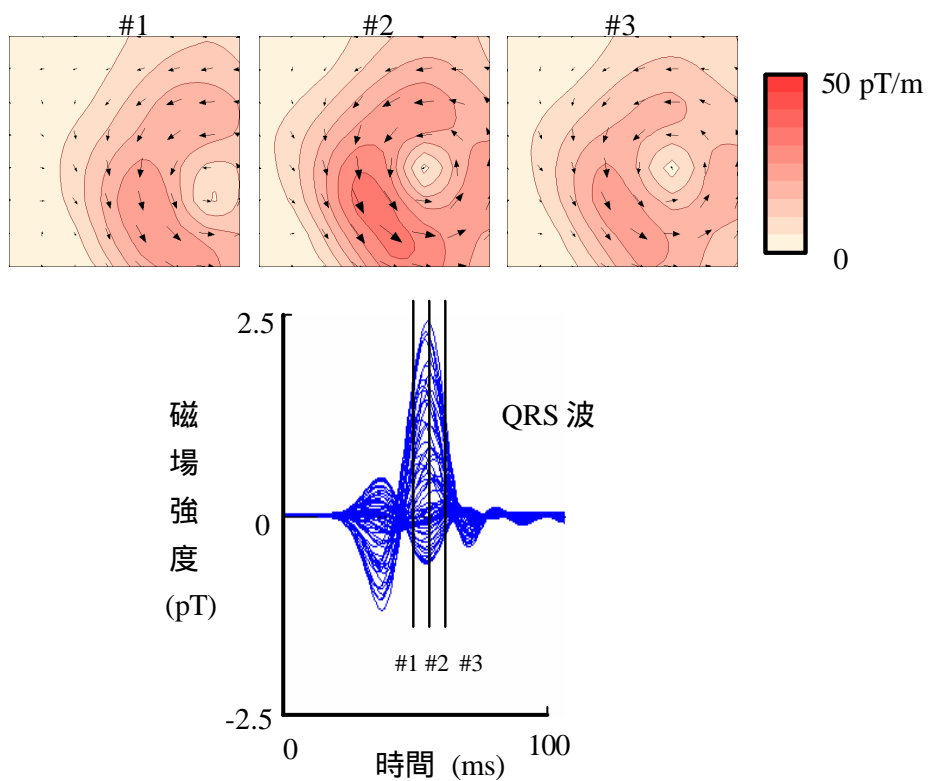


図 6.6 心房細動例の電流分布の解析結果

図 6.6(a)は心房細動症例の図 6.3(c)に示した心房細動波形に対応する電流アローマップと加算平均化された f 波を示している。図 6.6(b)は図 6.3(b)に示した QRS 波形を加算平均した波形と電流アローマップを示している。この加算平均された f 波は f 波ピークをトリガー信号として手動で加算平均されたものである。f 波の活動時間は約 40 ms と通常の p 波に比べて長かった。図 6.6(a)の電流アローマップで最大電流アローが#2 のマップ内の上方に現れている。一方 QRS 波の結果を示す図 6.6(b)では、#2 のマップ内の下方に最大電流アローが出現している。これらの最大電流アローの位置から、心房側が 2 次元平面上の上部に位置し、心室側が 2 次元平面上の下部に位置すると推定される。さらに図 6.6(a)の回転性の電流は心房内のマイクロリエントリー回路の存在を示唆するものと思われる。

第 6.5 節 考察

心房粗動や心房細動はリエントリー回路として説明がされてきている³⁴。この研究以来多くのモデルが提唱されてきている。例えば“leading circle”³⁵や“multiple wavelets”³⁶といった考え方がある。しかしながら、正確なモデルはまだ考え出されていない。成人の体表面心電図を用いた実験検証手法では、心房細動波の解析が行われ³⁷、心房粗動波のパワースペクトル解析も行われてきている³⁸。これらの研究で心房内でのリエントリー回路の存在が明らかになってきている。さらに、成人の心房粗動におけるリエントリー回路は心磁図を用いて非侵襲検査として画像化されてきている³⁹。これらの結果と比較すると、図 6.5 に示した結果は胎児心房内に固定リズムをもつサイズの大きいリエントリー回路(F 波)の存在を示唆するものと考えられた。また、一般的に健康な胎児における p 波の電流アローマップは、第 4 章の図 4.4 のような単一ダイポールパターンになることが多いので、このことから図 6.5 はリエントリー回路と考えられる。

図 6.3 に示した、不規則な RR 間隔で、広い周波数帯域を持つ不連続な f 波の存在は AV ブロックのために心房での興奮が心室へ伝導されていないことを意味している。これらの結果は胎児の心房細動の存在を示唆するものである。また図 6.6 における f 波の時間幅は 80ms 程度であり、心房粗動の F 波の時間幅 140ms より短い。電流アローマップ図はどちらの場合でも大変よく似たパターンを示していた。この似たパターンは不連続な f 波を構成し、心房内でのバリアビリティーを持つリエントリー回路あるいはマイクロリエントリー回路の存在の可能性を示しているものと考えられた。

第 6.6 節 まとめ

本章では、胎児頻拍が胎児エコー上で検出され、胎児心磁図によって心房粗動波と心房細動波の検出に成功した 2 例について報告した。上室性不整脈の信号は微弱なため、信号解析には、2 種類の方法を使用した。第 1 の手法として、母体由来の心磁図信号の除去を行った。第 2 の手法として、胎児 QRS 心磁波形の除去を行った。その結果、時間波形において、一定リズムで繰り返す心房粗動波と、ランダムなリズムで発生する心房細動波が検出された。これらのリズムを正確に計測するために、FFT (Fast Fourier transform) 解析を行い、心房波の特徴周波数を検出した。その結果、心房粗動波では約 7 Hz の基本周波数を持っており、心房細動波では特徴周波数がなく幅広い帯域を持つスペクトルとなった。心房粗動波の電流アローマップを作成したところ、リエントリー回路と思われる回転性の電流分布が観測された。以上から、胎児心磁図によって正確に上室性不整脈の検出が可能であると考えられた。

第7章 胎児WPW症候群のタイプ型分類法

第7.1節 胎児WPW症候群のタイプ型分類の意義

成人 Wolf-Parkinson-White (WPW)症候群における早期興奮部位は、12誘導心電図上で簡単にその起源をおよそ推定することが可能である。心電図では、大きく2つのタイプA型とB型とに分類されている⁴⁰⁻⁴¹。医師は簡単に従来の12誘導心電図から、V1にRSパターンと陽性Q波が認められればA型の左室起源のタイプと分類し、V1にrSパターンで陰性Q波が認められればB型の右室起源のタイプと分類をしている。これらの心電図上での分類はWPW症候群の解剖学的な位置と機能を簡単に知る方法であるため、広く用いられている。

心磁図を用いて成人のWPW症候群におけるQ波の詳細な起源推定は多くの研究機関で試みられてきている⁴²⁻⁴⁹。また成人における早期興奮部位を心磁図で分類する方法は、すでに提案されてきている^{42, 43}。

以上のように成人におけるWPW症候群における早期興奮部位の推定は多く報告されているものの、胎児のWPW症候群におけるタイプ分けの報告はない。そこで本章では、胎児のWPW症候群のタイプ分けを簡易に行う手法を検討し、早期興奮部位の位置推定の可能性を探る。

第7.2節 計測症例と胎児心磁図計測

WPW症候群を有する36週のcase1の胎児(報告済みの症例⁵⁰)と、WPW症候群を有する37週のcase2の胎児2例について、胎児心磁図を計測した。またこれら2症例は出生直後の心電図によってWPW症候群が確認されている(図1と図2参照)。

胎児心磁図の計測は、64ch心磁計(第4章参照)を用いて、0.1-100 Hzのバンドパスフィルターと50 Hzのノッチフィルターを通して1kHzのサンプリング周波数で測定した。

第 7.3 節 胎児心磁図解析方法

測定された胎児心磁図は、最初に基本周波数 50 Hz のくし型デジタルフィルターを通して、商用電源ノイズの除去を行った。胎児心磁図における微弱な WPW 症候群の電気活動を検出するため、第 6 章に示した母体の心臓に由来する心磁図信号の除去をチャンネル毎に行った。以下に図 7.1 に示している胎児心磁図の解析の流れ図に沿って説明を行っていく。

生波形から母体由来の心磁図信号を除去するため、胎児心磁図と同時に計測された母体の心電図信号を用いて、母体心拍に同期させて加算平均を行い、母体心磁図のテンプレート波形を作成する。次に、加算平均化された母体心磁図のテンプレート波形を、各母体の心拍のタイミングに合わせて生波形から引き算する。これにより母体心臓由来の心磁図の除去が行える。本手法は第 6 章で示したように胎児不整脈を解析するのに最も有効な手法であり、既に報告もされてきている³³。

次に、母体心磁図除去後の生波形から、S/N を向上させるため胎児心磁図のみの加算平均波形を胎児心磁図の R 波をトリガー信号として作成する。作成された加算平均胎児心磁図波形を用いて波形解析を行い、電流アローマップによる電流の流れを調べた。さらに胎児 QRS 波形ピーク時刻と波出現の時刻の電流源推定を単一ダイポールモデルによって行い、これら両者のダイポールの角度差を計算した。また、母体の導体や胎児の心臓のモデルを簡単にするため、単一ダイポールモデルには半無限導体モデルを採用している。

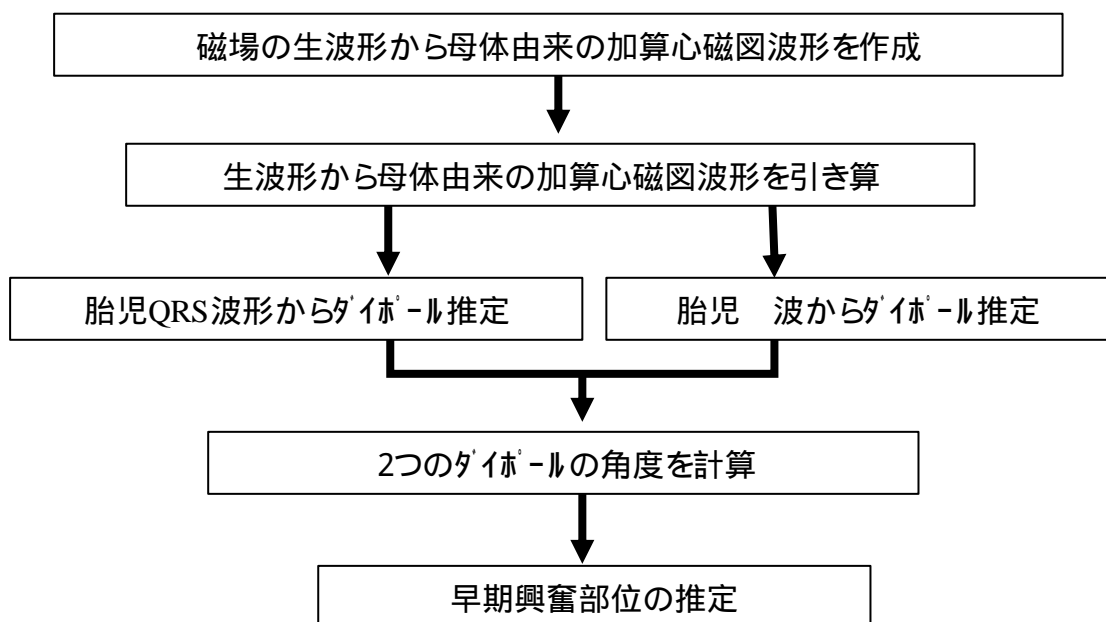


図 7.1 信号処理の流れ

第7.4節 結果

図 7.1 に case1 症例の出生後の12誘導心電図波形を示し、図 7.2 に case2 の出生後の12誘導心電図波形を示す。どちらの症例においても、V1 に陽性の波の出現とRs型のQRS波形の出現が認められ、左室に副伝導路が存在するA型のWPW症候群であると推察される。

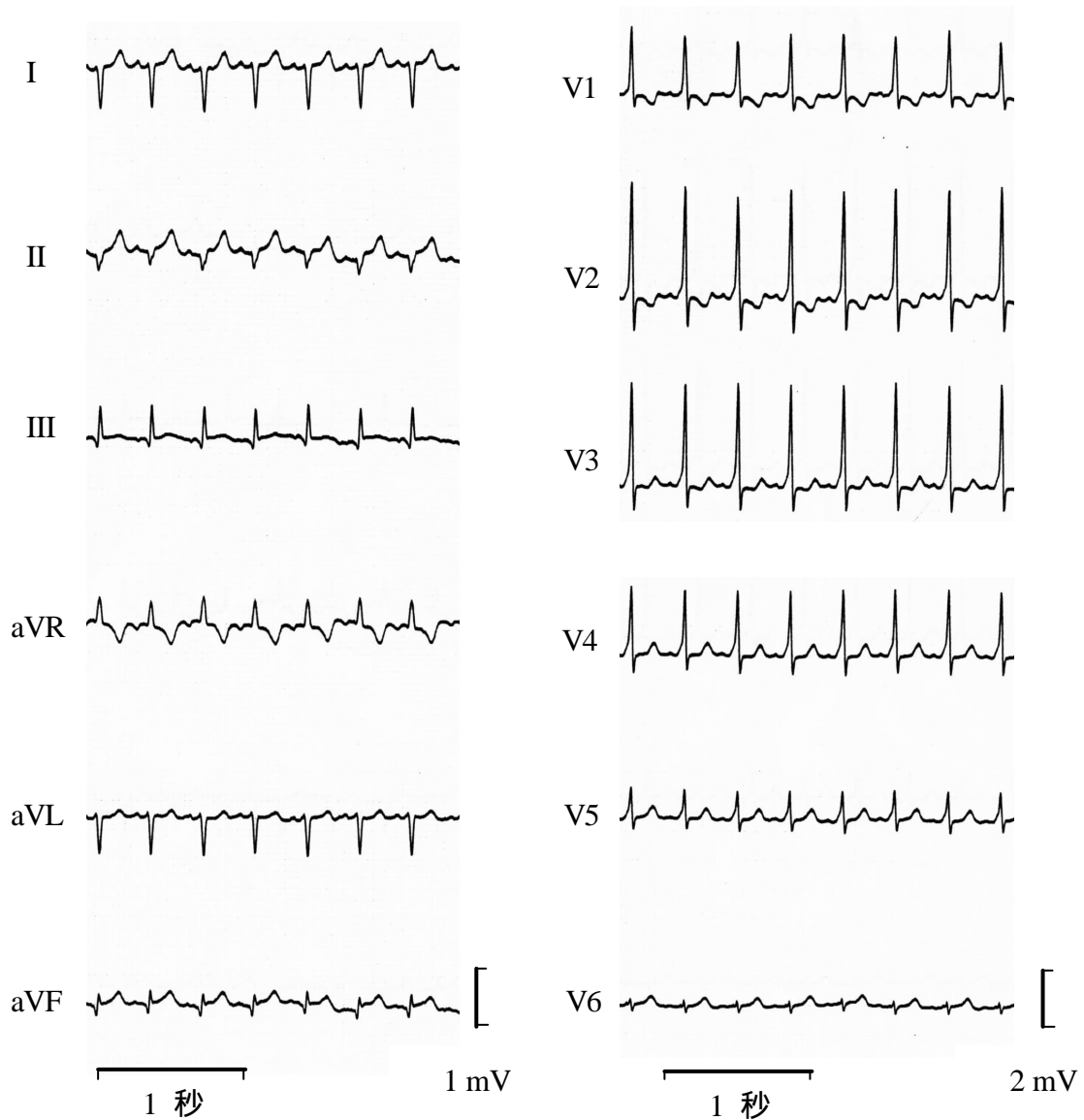


図 7.2 Case1 症例の出生後の12誘導心電図波形

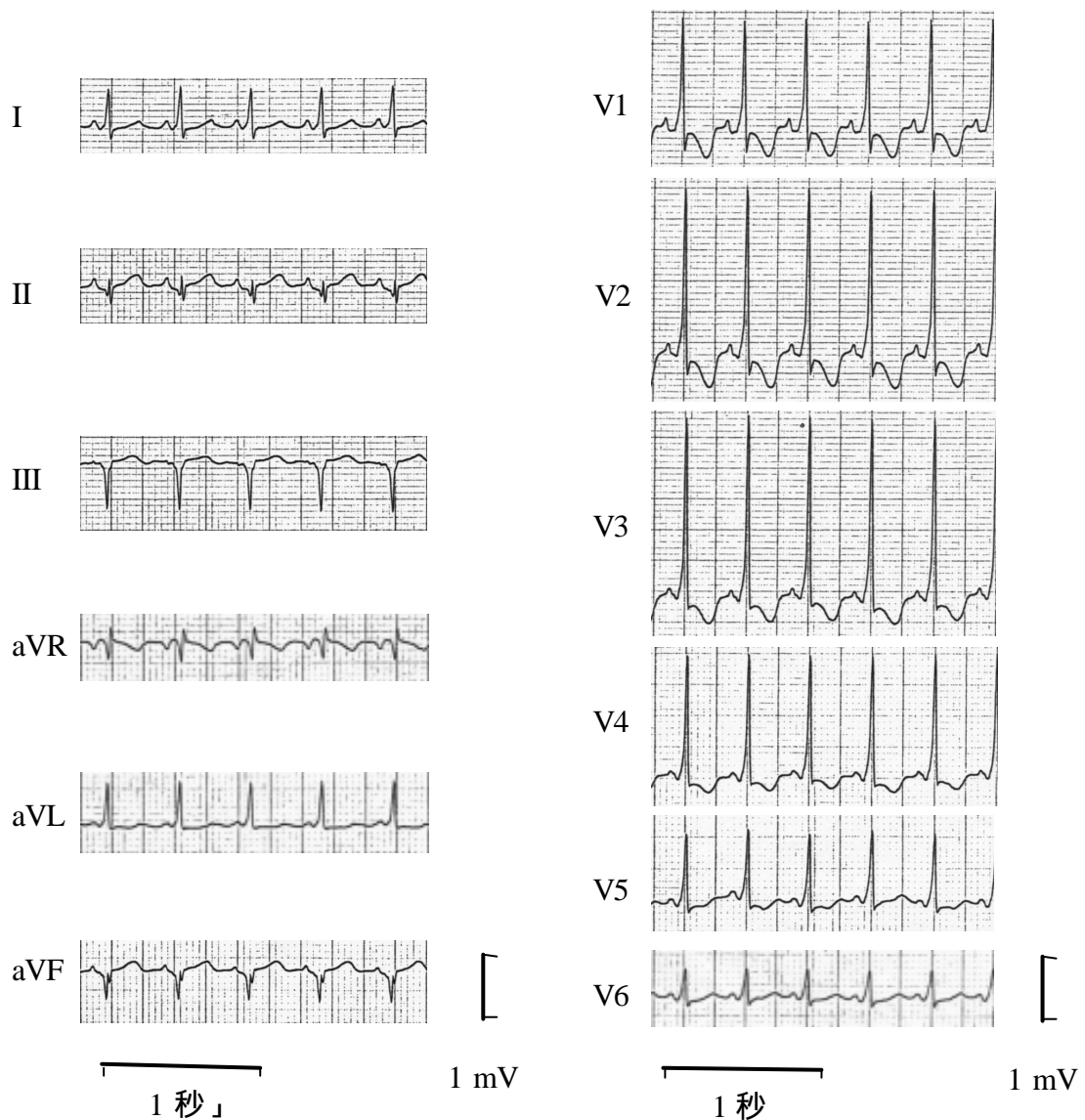


図 7.3 Case2 症例の出生後の 12 誘導心電図波形

図 7.4 と図 7.5 に母体心磁図信号除去後の生波形を case1 と case2 それぞれについて示す。また両図共に、波形の拡大図を図の上方に示している。これらの拡大図を見ると、WPW 症候群の特徴である δ 波が生波形でも観察できる。またこれらの波形（ δ 波と QRS 波形）は、生波形全てにおいて同じパターンが繰り返されていることが分かる。一方、p 波は case1 の図 7.4 では検出されておらず、case2 の図 7.5 では検出されていることが分かる。

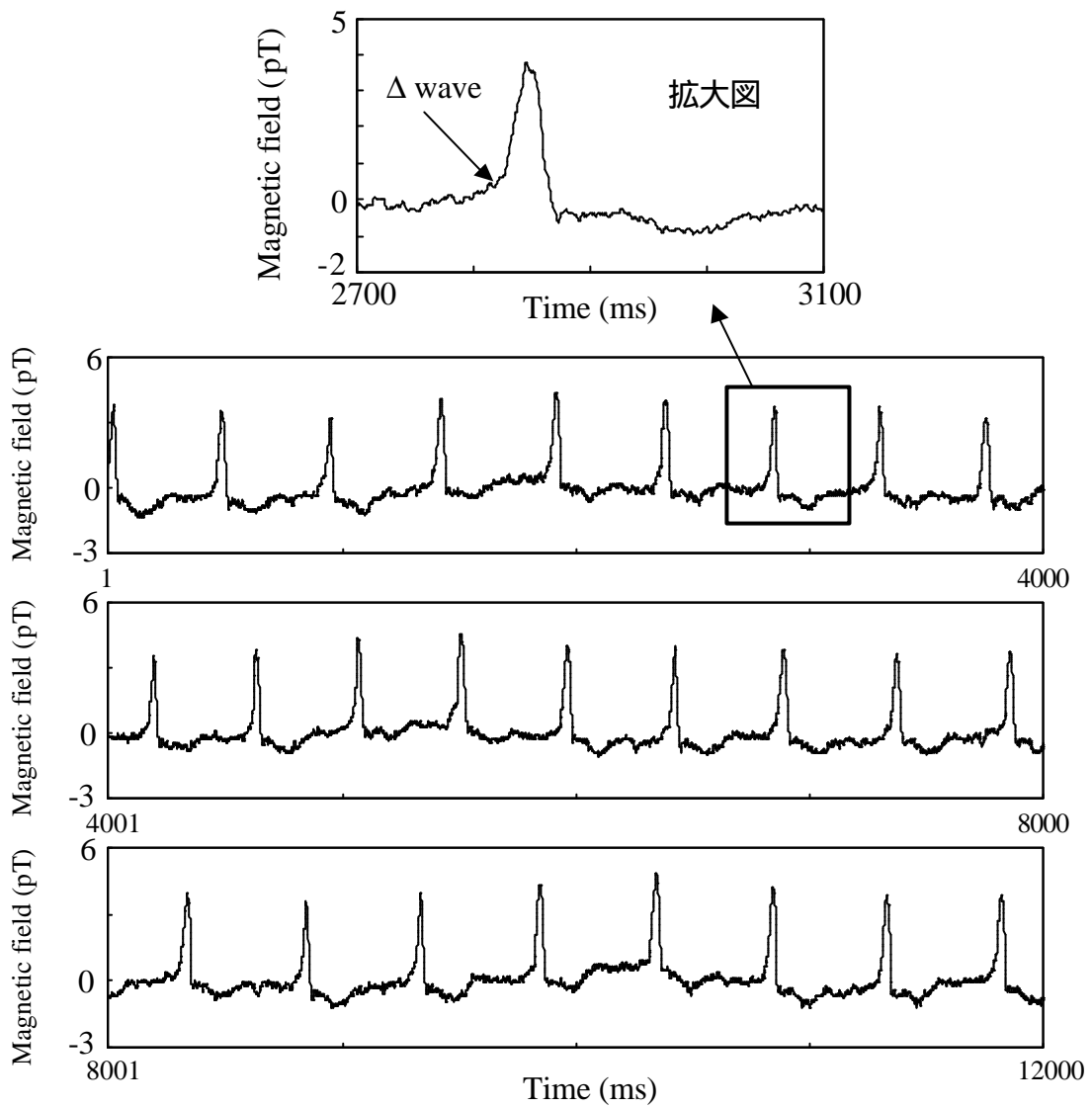


図 7.4 母体心磁図信号除去後の胎児心磁図生波形 (case1)。同じパターンの波形が連続しているのが分かる。波についても生波形上で観察可能である。しかしp波は確認できない。

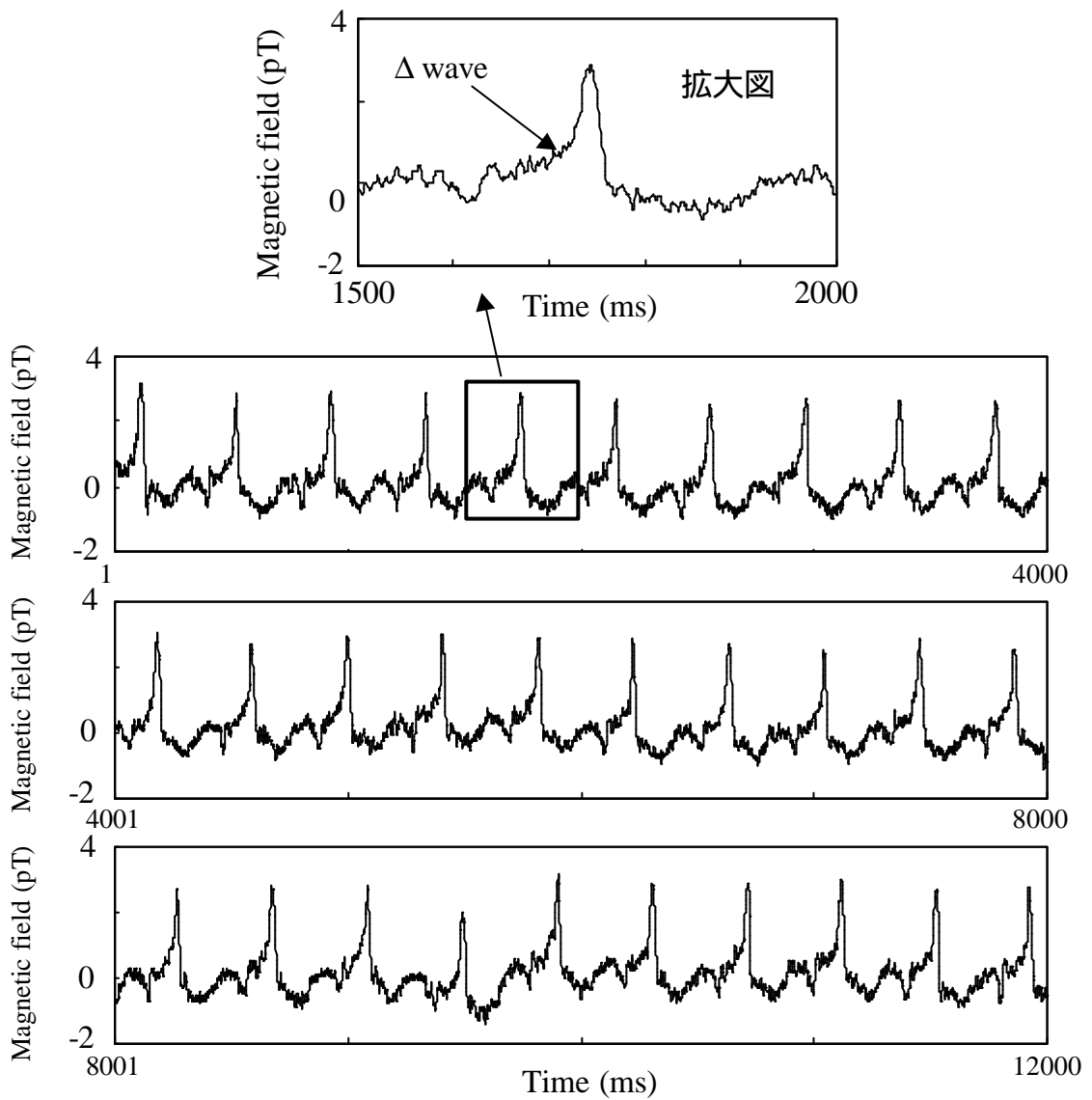
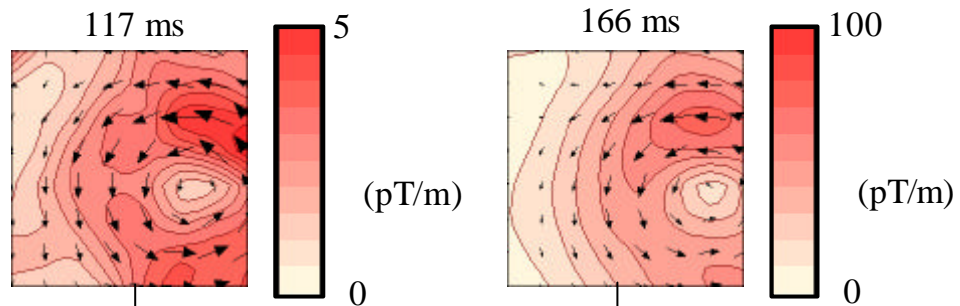


図 7.5 母体心磁図信号除去後の胎児心磁図生波形 (case2)。同じパターンの波形が連続しているのが分かる。波についても生波形上で観察可能である。p波の出現についても確認できる。

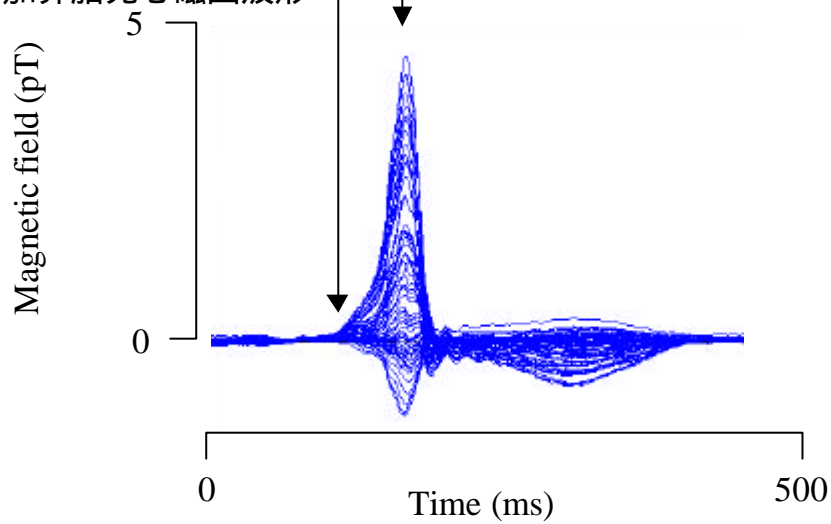
図 7.6 に case1 の解析結果を示す。図 7.6 (a)には電流アローマップ図を示し、図 7.6 (b)に 64 個の加算平均胎児心磁図波形（加算回数 210 回）を重ね合わせた波形を示し、図 7.6 (c)には 波が出現する 117 ms の時刻で推定された電流ダイポールと、QRS 波のピーク時刻 166 ms で推定された電流ダイポールの結果を示している。図 7.6(a)で電流アローのピーク位置が異なっていることが分かる。この違いをより詳細に理解するため、電流ダイポールの位置を図 7.6 (c)からみると電流ダイポールの向きが 117 ms と 166 ms の時のもので約 90 度の角度を持つことが分かる。これらそれぞれのダイポールモーメント（ダイポールの大きさ）は 117 ms の時で 64 nA・m であり、166 ms の時で 2570 nA・m であった。また図 7.6(b)では、QRS 波の時間幅は約 88ms であり、p 波は見えない。

図 7.7 に case1 と同様の case2 の結果を示す。図 7.7(b)は 168 回の加算平均胎児心磁図波形を示している。図 7.7(a)と図 7.7(c)に 164 ms と 217 ms での電流アローマップの結果と電流ダイポールの結果をそれぞれ示している。図 7.7(a)で 164 ms と 217 ms での最大電流アローの位置は異なって出現している。さらに図 7.7(c)に示しているこれらの電流ダイポール間の角度差は、case1 と同様に約 90 度を示している。これらの電流ダイポールのモーメント（大きさ）は 164 ms と 217 ms でそれぞれ 14 nA・m と 1082 nA・m であった。図 7.7(b)で QRS 波の時間幅は 89 ms であり、pQ 時間は約 82 ms であった。

(a) 電流アローマップ



(b) 加算胎児心磁図波形



(c) 電流源推定結果

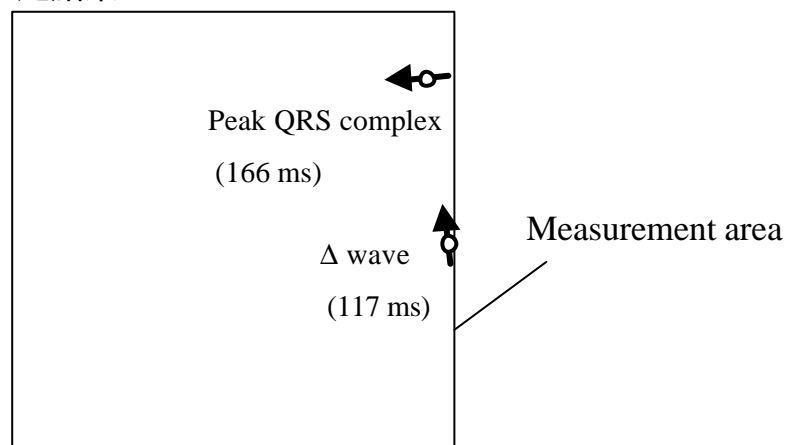
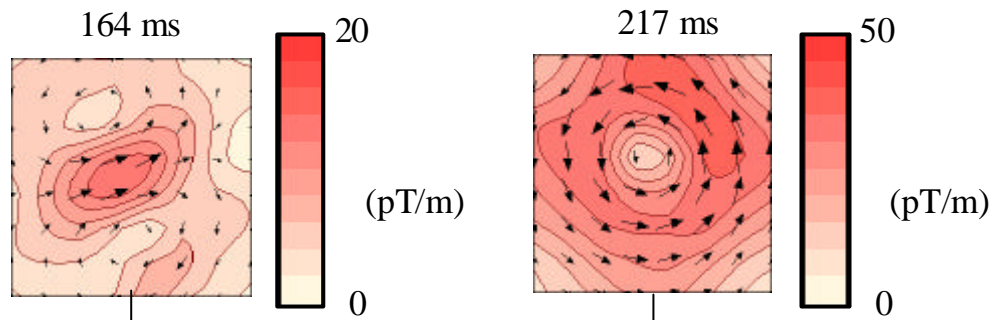
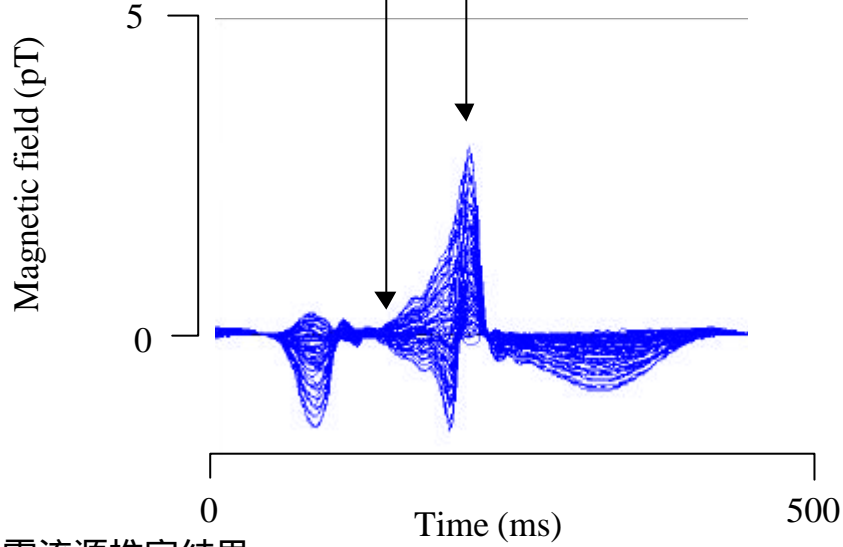


図 7.6 Case1 における Δ波とQRSピーク時の(a)電流アローマップ図と、(b)64ch全ての波形の重ね合わせ波形図と、(c)電流源推定結果を示す図。

(a) 電流アローマップ



(b) 加算胎児心磁図波形



(c) 電流源推定結果

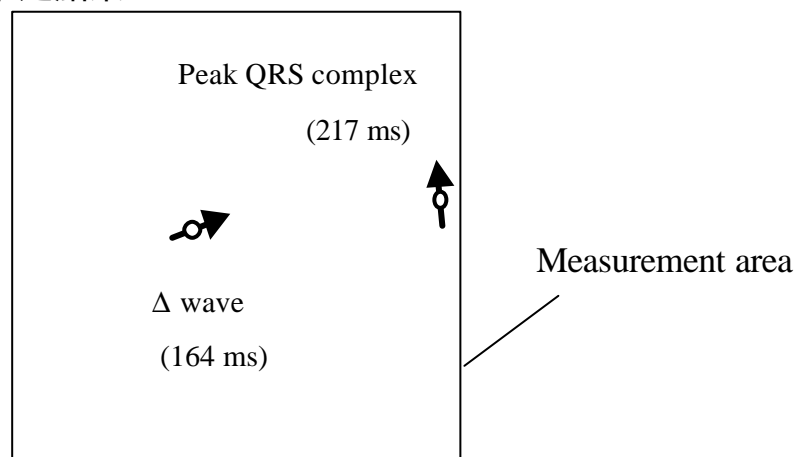


図 7.7 Case2 における 波とQRSピーク時の(a)電流アローマップ図と、
(b) 64ch 全ての波形の重ね合わせ波形図と、(c)電流源推定結果 を示す図。

第 7.5 節 考察

QRS 波の時間幅は、両症例とも 88 ms と 89 ms と健常胎児の正常値 32 - 74 ms^{21,51} より長い。この幅広の QRS 幅は 波出現の原因となる早期興奮の時間があるためであると考えられる。また case1(図 7.6)の pQ 間隔は消失していたが、出生後の心電図(図 7.2)では pQ 間隔は確認されている。一方、case2 の pQ 間隔は 82 ms であり、この値は、正常胎児の正常値(平均値 100 ms²¹)に比べて短い。これらの胎児期に認められた短い pQ 間隔や pQ 間隔の消失は、WPW 症候群の特徴を示しているものと考えられる。

2 症例の胎児における不整脈の心室の早期興奮部位を明らかにするため、本章では 波と QRS 波のピークのそれぞれの時刻の置ける 2 つの電流ダイポールを推定してきた。この推定によって、これらの電流ダイポール間にほぼ同じ角度である 90 度という興味深い角度差が認められた。両症例とも出生後の 1 2 誘導心電図(図 7.2 と図 7.3)によって A 型の WPW 症候群(心臓の左室側を伝導する副伝導路が存在する群)⁵²であることが分かっているため、この角度差は A 型 WPW 症候群の特徴的な値を示していると考えられる。さらに QRS 波形のピーク時の電流ダイポールモーメント(大きさ)は、正常胎児の正常値^{14,28,29}に比べて大変大きな値となっている。通常、QRS 波の電流ダイポールモーメント(大きさ)は心筋細胞の量を反映しているため、心肥大症例において大きな電流ダイポールモーメントを認めることが報告されている¹⁴。しかし今回の WPW 症候群における大きな電流ダイポールモーメントは、早期興奮が生じたために QRS 波の時間帯において心室興奮が強く生じたことを意味するものと考えられる。

波の電流ダイポールと電流アローのパターンは、2 症例の胎児間で異なっていたが、QRS 波における分布はよく似ていた。一方、 波と QRS 波の電流ダイポール間の角度差は約 90 度でよく似ていた。この電流ダイポールの 90 度の角度差は、成人の WPW 症候群において左室起源あるいは左室後壁(中隔)起源であることが報告されている^{42,43}。今回の報告症例 2 例では左室起源の症例しか経験をしていないので、左室後壁(中隔)の例についてはどのように判断できるかはまだ分からない。例えば、胎児の子宮内での位置の違いや、左室内の異なる場所で発生した早期興奮などは正確に起源推定を行うことは困難かもしれない。しかし、本章で報告した 2 例とも同じ角度をもっていたので、これについて以下に考察を行う。

では、なぜ 波と QRS 波での電流ダイポールの角度差が 90 度とほぼ同じ値を示したのだろうか。この理由を説明するため、タイプ A 型と B 型の場合における心室早期興奮のモデルを図 7.8 に示している。QRS 波ピークにおける主な電流ベクトルは左斜め下方に向かう。本報告で示したタイプ A 型 WPW 症候群では、副伝導路のベクトルが左室内の右斜め下方向に向かうと考えられる。タイプ B では副伝導路が右室内の左下方向に向かう方向を示すと考えられる。成人でのタイプ A 型の電流ダイポール起源は研究されてきており^{53,54}、

ほぼ図 7.8 に示すモデルとよく似た結果が報告されている。以上のことから、もしタイプ B の WPW 症候群の胎児を計測したとしたなら、このダイポールの角度差はほぼ 0 度になると考えられる。したがって、90 度の角度差はタイプ A 型の WPW 症候群の特徴を示していると思われる。これまで B 型の WPW 症候群をもつ胎児の計測を行っていないが、成人の心磁図データからダイポール推定を行なった Fenici の報告^{42,43}によれば、B 型の WPW 症候群では、図 7.8 に示す右房下部から心尖部に向かう電流方向が推定されており、この方向がこのタイプの特徴と結論づけている。以上のことから、90 度の角度は A 型の WPW 症候群の特徴であると考えられる。

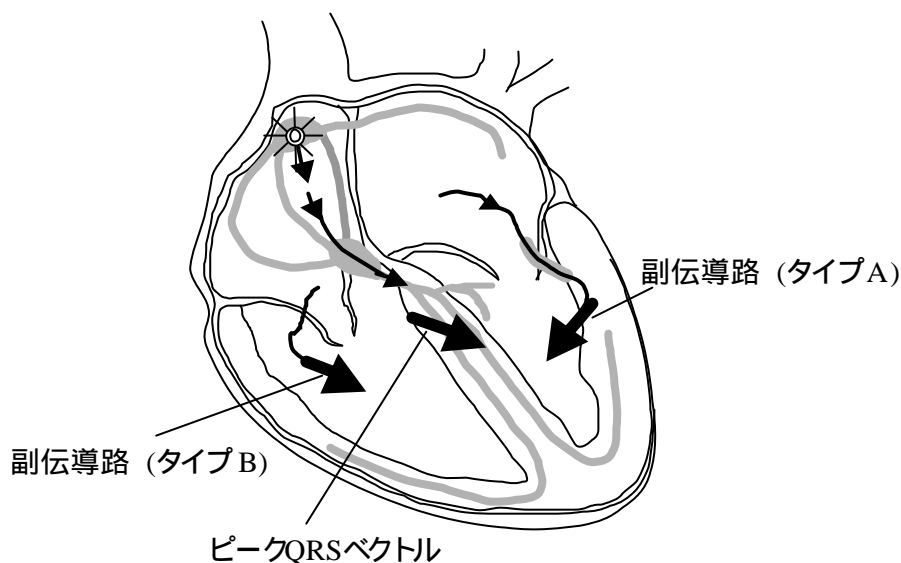


図 7.8 副伝導路のベクトル方向と、ピークQRSベクトルとの関係を示した図。タイプ A型は左室起源に副伝導路が出現し、QRSベクトルとほぼ直交する向きである。タイプ B型は右室起源に副伝導路が出現し、QRSベクトルとほぼ同方向を向くベクトルである。

第 7.6 節 まとめ

本章では、胎児 WPW 症候群の副伝導路を推定することを目的として、胎児心磁図を用いて解析を行った。タイプ A 型の WPW 症候群を有する胎児 2 例について胎児心磁図を記録した。明瞭な WPW 症候群の信号を得るため加算平均処理を行った。胎児心臓内部での副伝導路の位置と方向を正確に確認するため、波と QRS 波のピーク時刻における興奮部位をそれぞれの胎児について単一ダイポールモデルを用いて推定を行った。その結果、波と QRS 波のピーク時刻で推定されたダイポールの角度差はおよそ 90 度になっていた。この角度は胎児心臓の左室側に副伝導路が存在するタイプ A 型の特徴を示しているものと示唆された。以上のことから、WPW 症候群を有する胎児の副伝導路の位置は、QRS 波のピーク時刻と波の発生している時刻で推定されたダイポールの角度差を確認することでおよそ可能になると考えられた。

第 8 章 自己相関関数を用いた胎児 RR 間隔検出法

第 8.1 節 胎児 RR 間隔検出の意義

前章まで述べたように、正常胎児約 150 例から PQ, QRS, QT 時間の正常値を把握し、不整脈症例の波形解析を行ってきた。不整脈症例としては、胎児の QT 延長症候群（第 5 章参照）、WPW 症候群（第 7 章参照）、AV ブロック⁵⁵、心房粗動・細動（第 6 章参照）などを記録し報告してきた。不整脈症例を解析する上で、波形解析以外の解析法として、心拍変動解析が重要である⁷⁻⁹。心拍変動解析によって、副交感神経と交感神経の働き度合いが解析できるため、胎児心磁図を用いた心拍変動解析についても報告してきた²⁷。しかしながら、この手法では QRS 波のピークをある閾値以上超えるものをピークとして検出する方法であったため、母体の呼吸変動などの基線の揺らぎなどが生じていると、自動で心拍を検出することが不可能であった。本研究の目的は、胎児心磁図における胎児心拍を正確にかつ簡易に検出する手法を開発することである。

第 8.2 節 解析手法

図 8.1 にピーク検出の処理手順を示す。計測に使用した心磁計は 64ch 心磁計（第 4 章参照）を用いており、0.1-100 Hz のバンドパスフィルターと 50 Hz のノッチフィルターを通してサンプリング周波数 1kHz で測定した。測定された生データから母体信号テンプレート波形を作成するために、ハイパスフィルタ後の母体心電図波形を参照信号として作成する。参照に用いられる母体心電図波形から、閾値を超える QRS 波のピークを検出し、母体の心拍の時刻を検出する。検出された母体心拍時刻を中心時刻とする、ある時間幅をもつ波形を、各チャンネル毎に N 回心拍分加算し、加算された波形を N で割り算を行い、S/N のよい加算平均化処理された母体信号のテンプレート波形を作成することができる。またこのテンプレート波形の初期点と終了点の値はゼロになる処理を施すため、これらの初期点と終了点を結ぶ直線をゼロにするような基線補正処理を行う。以上の処理で作成された母体信号のテンプレート波形を生データ内の母体心拍時刻に合わせて除去する処理により、胎児信号のみの生波形が作成できる（第 6 章、第 7 章でも述べている）。

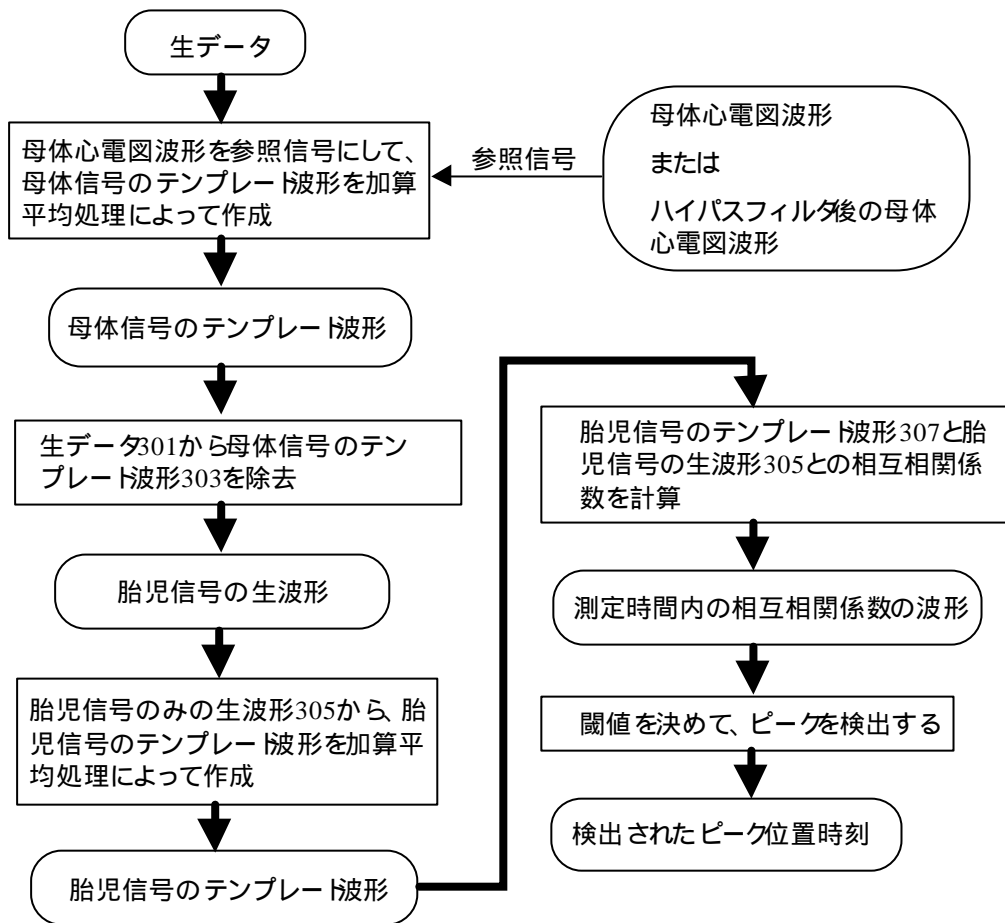


図 8.1 ピーク検出の信号処理手順

次に胎児信号みの生波形から、胎児信号のテンプレート波形を加算平均化処理で作成する。この加算平均化処理は母体信号のテンプレート作成の場合と同じ処理を用いている。胎児信号のQRS波のピークを、閾値を超えるピークとして検出してM回心拍分加算し、加算された波形をMで割り算を行い、S/Nのよい加算平均化処理された胎児信号のテンプレート波形が作成できる。この胎児信号のテンプレート波形は、検出したいQRS波形、P波、T波などの対象波形毎に作成すれば、QRS波形のピーク時刻、P波のピーク時刻、T波のピーク時刻をそれぞれ独立に検出することができる。

次に胎児信号のテンプレート波形と胎児信号のみの生波形との相互相関係数を計算する処理を行う。この処理により、測定時間内の相互相関係数の波形を作成できる。この測定時間内の相互相関係数の波形内で閾値を設定し、ピークを検出する処理を行うことで、ピーク時刻の検出が行える。

第 8.3 節 RR 間隔検出の結果

図 8.2 に 33 週で計測された胎児心磁図波形の生波形を示す。生波形には、母体心臓から発生した磁場波形 M と胎児心臓から発生した磁場波形 f とが混合して現れている。健康な胎児の場合、心拍が成人の心拍より 2 倍早いため、胎児心臓から発生した磁場波形 f の出現回数は、母体心臓から発生した磁場波形 M の出現回数の約 2 倍になっている。

図 8.3 に生波形を 550 Hz のバンドパスフィルターのデジタルフィルター処理を行った波形を示す。このバンドパスフィルターの処理は、必ずしも必要な処理ではないが、S/Nよく検出するために使用する。このバンドパスフィルター処理を行うことにより、基線の大きな揺らぎと基線に乗っている小さいノイズ成分などがある程度除去でき、より精度よくピーク検出が行える。

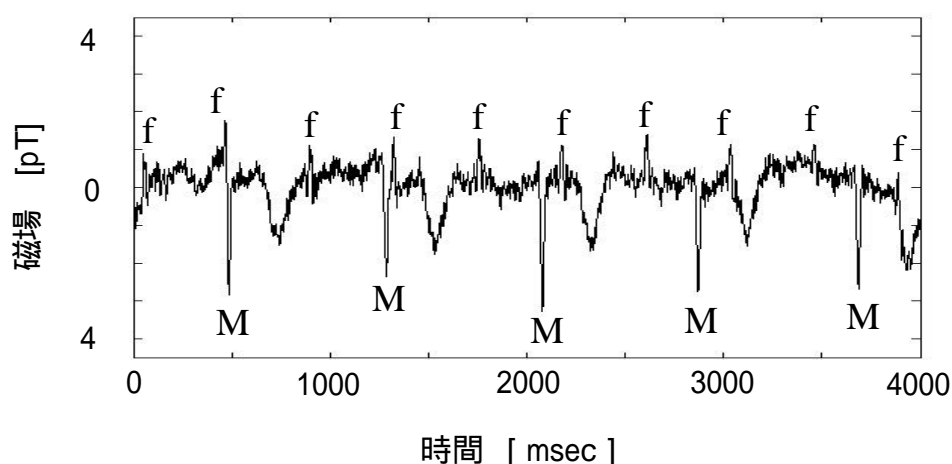


図 8.2 胎児心磁図波形の生波形

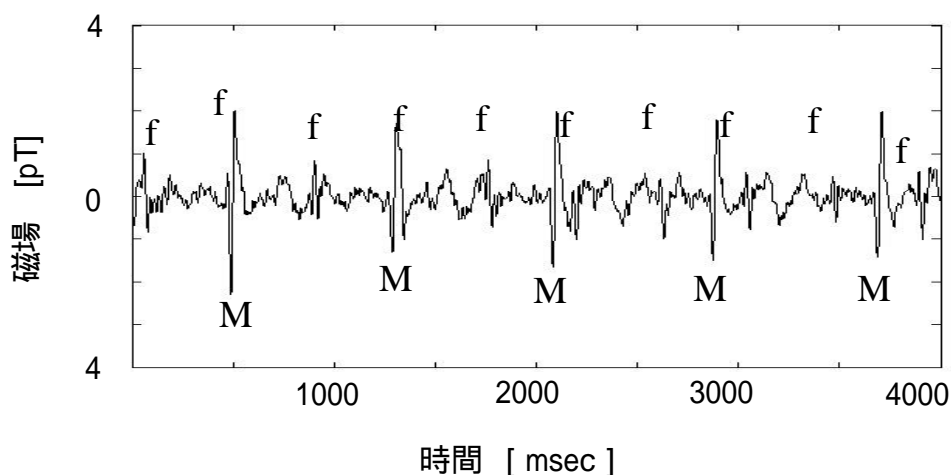


図 8.3 550 Hz のバンドパスフィルターのデジタルフィルター処理を行った波形

図 8.4 に母体信号のテンプレート波形を除去した後の胎児のみの生波形を示している。この生波形は、図 8.2 の生波形をバンドパスフィルタ処理した後の図 8.3 の生波形から、母体信号のテンプレート波形を除去する処理によって作成したものである。図 8.4 の波形から母体信号がほとんど除去されていることが分かる。

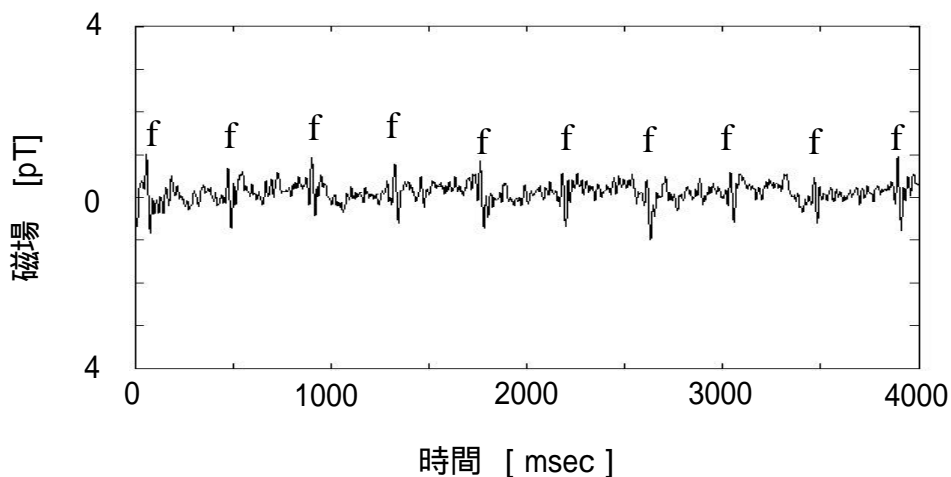


図 8.4 母体信号のテンプレート波形を除去した後の胎児のみの生波形

図 8.5 に、胎児信号のテンプレート波形を示す。図 8.5 の波形は、胎児信号の Q R S 波のピークを、閾値を超えるピークとして検出して 100 回心拍分加算し、加算された波形を 100 で割り算を行い、胎児信号のテンプレート波形を作成した結果を示している。

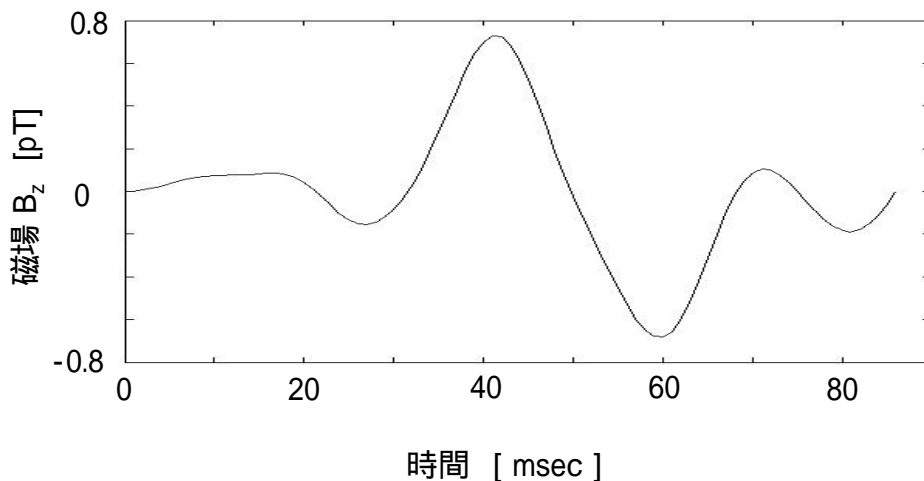


図 8.5 胎児のテンプレート QRS 波形

図 8.6 は、胎児信号のテンプレート波形（図 8.5）と胎児のみの生波形（図 8.4）との相互相関係数の波形を示している。相互相関係数の波形では胎児 R 波の時刻に相当する時刻で、胎児心臓から発生した相関係数波形が検出されていることが分かる。この相関係数波形

のピーク時刻の閾値（この場合は 0.8）を設定して、ピーク時刻を検出することで R 波のピーク時刻の検出を行った。

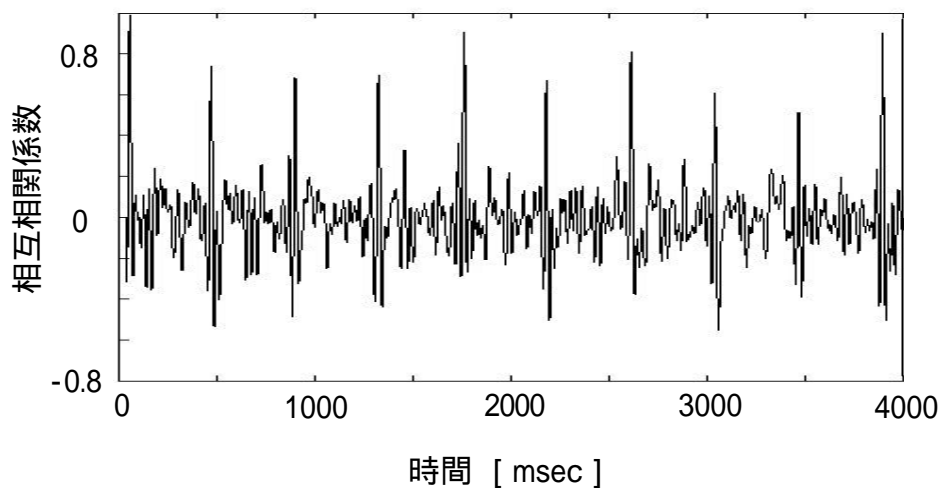


図 8.6 相互相関係数の波形

図 8.7 は、図 8.6 で得られた検出時刻位置に図 8.4 の胎児生波形上に、丸印を表示した波形を示している。図 8.7 波形を見ると、生波形上で閾値設定によって検出する方法では検出困難なピークまで検出されていることがわかる。

図 8.8 に 5 個のチャンネルの胎児心磁図波形からそれぞれ得られた、相互相関係数の 5 個の平均化した相互相関係数平均波形を示す。この平均波形では、図 8.6 に示した 1 つのチャンネルの波形を用いた処理結果に比べて S / N よく胎児の心臓から発生する相互相関係数波形が検出されていることが分かる。

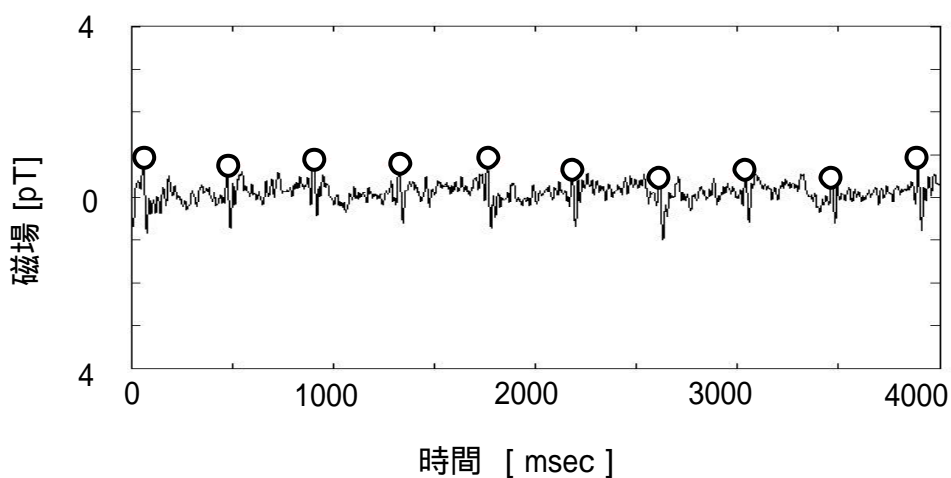


図 8.7 図 8.4 の胎児生波形上に、検出時刻位置として丸印を表示した波形

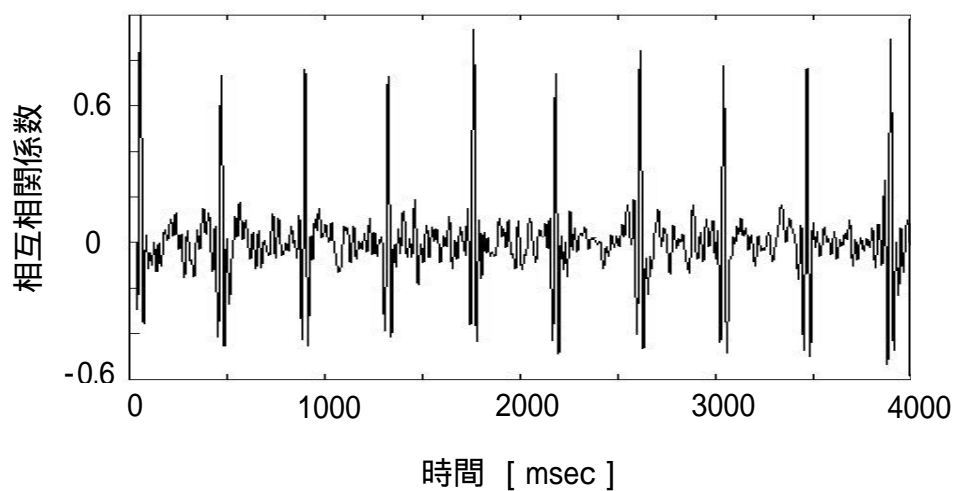


図 8.8 5 個のチャネルの胎児心磁図波形からそれぞれ得られた、相互相関係数の 5 個の平均化した相互相関係数平均波形

図 8.9 に図 8.8 で検出された RR 間隔のトレンドをグラフで示している。RR 間隔はおよそ 300 ms から 500 ms の範囲で 2 分間推移していることが分かる。

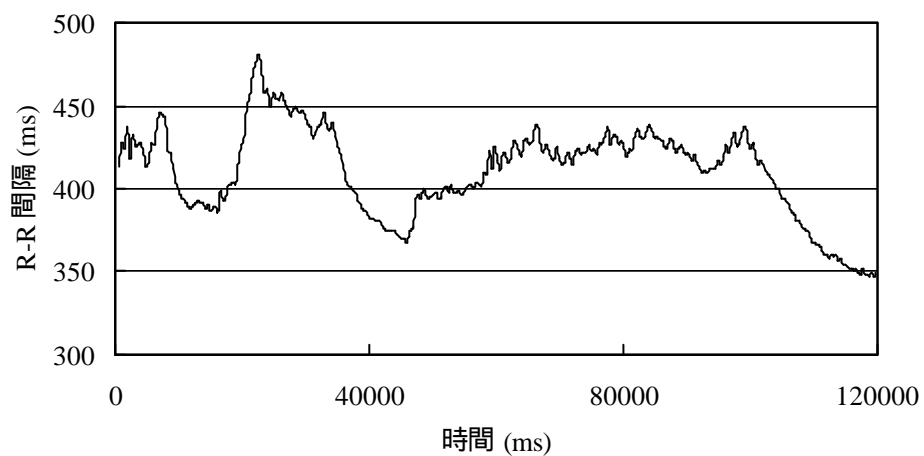


図 8.9 RR 間隔の 2 分間の変動グラフ

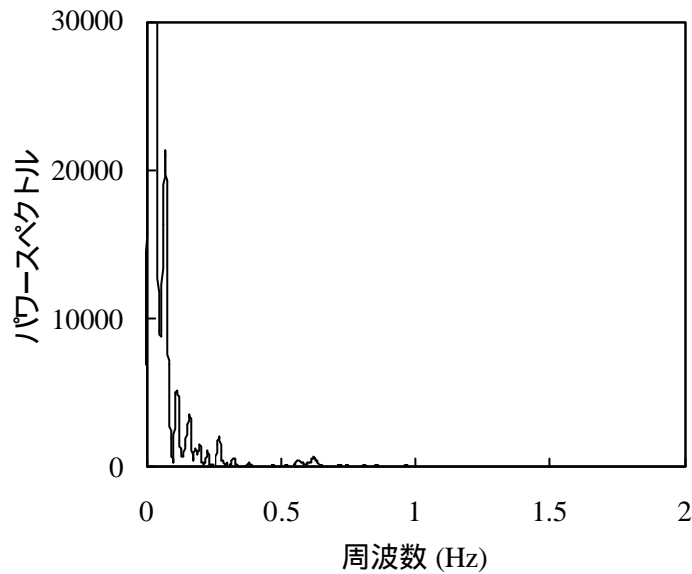


図 8.10 図 8.9 に示した RR 間隔変動のパワースペクトル

図 8.10 に図 8.9 に示した RR 間隔の変動(ゆらぎ)を F F T 解析した結果を示している。図 8.10 から 0.3Hz 以下の低周波にスペクトルの中心があり、高周波にはほとんどスペクトルがないことが分かる。

第 8.4 節 考察

R 波ピークの検出が自己相関関数を計算することで、ほぼ自動化できることが示された。この手法は超音波を用いて分娩監視装置などでも使用されている方法であるが、胎児心磁図の場合は時間分解能が優れているため、高精度に R 波を検出することが可能である。この高精度に検出されることにより、パワースペクトル上で低周波(LF)と高周波(HF)のスペクトルを詳細に検討することが可能となる。図 8.10 で示したスペクトルでは、低周波(LF)が主な帯域であった。これは本症例が 33 週で妊娠後期であるため、交感神経の発達がほぼ成熟しているために LF 成分が主成分であると考えられる。この結果は Kotini 等⁵⁶によって各週数範囲で求めた LF/HF の値が、妊娠週数が増すごとに増加するという報告とよく一致している。また今後は、本手法を用いて LF/HF の値の妊娠週数増加に伴う変化を、統計的に把握していく予定である。

以上のように胎児心磁図を用いて R 波検出を自動化することは大変重要な課題であったが、本章で示した解析手法によってほぼ自動化されスペクトル解析を容易に行える見通しを得たものとする。

第 8.5 節 まとめ

本章の目的は、胎児心磁図における胎児心拍を正確にかつ簡易に検出する手法を開発することである。開発した手法では、最初に母体の心臓由来の心磁図を除去した後、胎児心磁図のテンプレート波形を作成する。次に、この胎児心磁図波形のテンプレート波形と生波形とを用いて、相互相関係数を計算する。この相互相関係数のピークが出現する時刻を胎児心拍の時刻として検出を行う。以上の手法を用いて胎児心拍を検出したところ、母体の呼吸成分の揺らぎなどが混入した波形でも、正確に胎児心拍を検出することが可能であった。また、S/N を向上させるため、複数チャンネルのデータから作成された複数個の相互相関係数を加算平均することで、より確実な検出ができるものと考えられた。以上のことから、胎児心磁図から正確にかつ簡易に胎児心拍を検出することが可能となった。

第9章 総括

第9.1節 胎児心磁図の検出方法と検出感度について のまとめ

胎児心磁図の検出方法として、 3×3 のマトリックス上に配置した9chの胎児心磁計(第2章)と、 2×2 のマトリックス上に配置した12chのベクトル型胎児心磁計(第3章)と、 8×8 のマトリックス上に配置した胎児心磁計(第4章)の3種類の検出方法の検討を行った。

その結果、胎児心磁図の波形解析上は、12chのベクトル型胎児心磁計が最も感度が良いことが分かった。これは12chのベクトル型心磁計の検出コイルの配置される領域が小さいために、検出コイルなどが超電導状態に保持されている容器(クライオスタット)の厚みが薄くでき、最も胎児心臓に近づけられる構造であるためであることがわかった。また計測領域が狭い問題点を解決するため、ベクトル型の検出コイルを使用することで胎児心磁図の検出感度を向上し、電流ダイポールの推定も行えることがわかった。

一方で、胎児心磁図のマッピング検査(第4章)も有効であった。マッピング検査によって、胎児心臓内部の起電力の情報を電流分布(電流アローマップ)として再構成が可能であるため、パターン認識として大変有効な情報を与えてくれることが分かった。

胎児心磁図の検出感度として、各システムによって電流ダイポールの推定を行った。その結果、電流ダイポール(Q)と妊娠週数(G)との平均的な関係はおおよそ $Q=18G-295$ という一次近似直線で表されることが分かった。この関係から検出可能な胎児心臓の深さと週数との関係における限界点も計算できた(第2章)。このような妊娠週数に応じた胎児心起電力の標準値の計算が行えたことで、心起電力の異常を示す不整脈への応用が期待できた。例えば第7章で示した早期興奮部位をもつWPW症候群において、R波ピークから推定される起電力は上記関係よりはるかに大きな値であることが分かってきた。

以上のように、胎児心磁図の妊娠週数と磁場強度(検出感度)の関係が明らかになり、最適な胎児心磁計の計測方法の検討が行えた。結論的には、胎児心磁図波形を重視するベクトル型の検出方法と、マッピングを重視するマッピング検出方法の2種類があると考えられた。これらの手法を単純に比較は困難であるが、対象となる疾患などに合わせて使い分けることが重要であろう。

第9.2節 胎児心磁図を用いた不整脈解析法について

でのまとめ

第5章に示した胎児QT延長症候群の場合、T波の振幅は小さくT波終末点を同定することが難しかった。ところが、QRS波とT波との電流アローマップを比較すると、計測されている弱い磁場波形がT波なのか雑音なのかを区別することが容易であることが分かった。この区別が行えることで、QT延長症候群の正確な診断が可能となった。

第6章では、胎児上室性不整脈である心房粗動・心房細動の解析法を検討した。これらの疾患の場合、心房波形が小さい振幅を示すため、母体心磁図の信号除去と胎児のQRS波波形の除去を行った。これらの処理により、心房波形のみの時間波形が得られ、心房のタイミングが詳細に理解することが可能であった。さらに心房波形の電流アローマップ図を作成することにより、胎児心房内のリエントリー回路の存在が示唆された。

第7章では、左室起源に早期興奮部位を持つ胎児WPW症候群2例について、早期興奮部位の位置推定を行った。胎児心臓の位置や方向は様々であるため、R波の頂点の電流ダイポール推定された電流の方向を基準にして、波時刻での電流ダイポール推定された電流の方向を検討した。その結果、R波と波の時刻での電流ダイポールの向きは約90度であった。この90度は左室起源の波の特徴であることが、早期興奮のモデルから明らかになった。このことから、WPW症候群における早期興奮部位が左室にあるのか右室あるのかをおよそ推定することが可能と考えられた。

第8章では、胎児の心拍変動解析を詳細に行うために、ほぼ自動で解析が行える自己相関方法を用いた手法の開発について述べた。この方法は、あらかじめ胎児心拍のテンプレート波形を作成し、このテンプレート波形と生波形との相関関数を計算することで、心拍を正確に抽出する方法である。この方法は、胎動や母体の呼吸性の変動があっても正確に心拍を検出が可能で、RR変動解析に有効であると考えられた。

第9.3節 今後の展望

胎児心磁図をもっと広く普及させるためには、装置の小型化・低価格化が必須要件である。これらを実現するためには、磁気シールドルームの小型化の技術開発や、使いやすいユーザーインタフェースの開発などが必要である。これらの技術開発と、本研究で行ってきたような胎児心磁図の様々な臨床応用技術の開発との2つの研究開発を同時に行ってこそ、臨床現場で本当に有効な装置として胎児心磁計は成熟していくものと考えられる。これらの絶え間ない研究開発を行っていき、最終的には胎児不整脈の新治療法や周産期管理の新手法の開発などに胎児心磁図が寄与できることを強く願っている。

謝 辞

本研究を行なうにあたり、胎児心磁計開発当初から熱心な御指導、御鞭撻頂きました筑波大学循環器外科前教授 前医学学群長 三井利夫先生、医学系内科教授 山口巖先生、小児科講師 堀米仁志先生、前産婦人科講師 重光貞彦先生、循環器外科前助教授 寺田康先生、前大学院生 安積瑞博先生、前大学院生 高橋実穂先生に、ここで謹んで感謝の意を表する次第です。また国立循環器病センターでの胎児心磁図の研究を御指導、御鞭撻頂きました、国立循環器病センター 周産期科部長 千葉喜英先生、周産期科前医員（現在大阪電気通信大学教授） 細野剛良先生、周産期科前医員（現在旭中央病院周産期医療センター新生児科 部長） 宮下進先生、副病院長 宮武邦夫先生、生理機能検査技師 伊藤園枝先生、橋本修二先生に心より感謝の意を表します。また、胎児心磁計の研究継続の御指導、御鞭撻頂きました国立循環器病センターの脳内科部長 成富博章先生、脳内科医員 大江洋史先生に心より感謝の意を表します。

胎児心磁図の研究の実現に向けて甚大なる御指導、御鞭撻頂きました（株）日立製作所中央研究所 塚田啓二博士、胎児心磁図の計測および解析について多くの議論をさせて頂いた宮下豪氏、緒方邦臣氏に深く感謝致します。また胎児心磁図研究のための心磁計のシステム開発および運用をサポートして頂いた日立ハイテクノロジーズ 主任技師 松岡義雄氏、前主任技師 笹淵仁氏、主任技師 鈴木博之氏、医用事業企画部部長 内藤茂昭氏、技師 村上正浩氏、技師 近藤昭二氏、技師 勅使河原健二氏に深く感謝致します。また技術的なサポートおよび研究サポートを行なって頂きました（株）メーテックの磯雅文氏に心より感謝の意を表します。また胎児心磁図初期の頃にデータ収集ならびに解析の御指導を頂いた（株）日立製作所 マーケティング部 村蒔和範氏に感謝の意を表します。また中央研究所におきまして胎児心磁図の研究を推進して頂いた前メディカルシステム部長 山本悦治博士、現部長 松尾仁司氏、ライフサイエンスセンター長 坂入実博士に深謝致します。また心磁計開発にデバイス提供およびデバイス評価方法の議論をさせて頂きました（株）日立製作所基礎研究所 横澤宏一博士、塚本晃博士、（株）日立製作所中央研究所 鈴木大介博士に深く感謝致します。

本報告をまとめるにあたり、御指導・御鞭撻頂いた筑波大学 臨床医学系小児科教授 松井陽先生に深甚の謝意を表す次第であります。

参考文献

1. Hon EH, Instrumentation of fetal heart rate and fetal electrocardiography. III. Fetal ECG electrodes: further observations. *Obstet Gynecol.* 30(2), 281-286, 1967.
2. Kendall B, Amoss DC, Sun HH, Hahn AW, and Farrell DM The noise-free fetal electrocardiogram recorded from the maternal abdomen. *Am J Obstet Gynecol.* 97(8), 1129-1134, 1967.
3. Callagan DA, Rowland TC Jr, Goldman DE: Ultrasonic Doppler observation of the fetal heart. *Obstet. Gynecol.* (23) 637, 1964.
4. Baule G and McFee R. Detection of the magnetic field of the heart. *Am. Heart J.* 55, 95-96, 1963.
5. Cohen D, Edelsack EA, and Zimmerman. Magnetocardiograms taken inside a shield room with a superconducting point-contact magnetometer. *Appl. Phys. Lett.* 16, 278-280, 1970.
6. Kariniemi V, Ahopelto J, Karp PJ and Katila TE. The fetal magnetocardiogram *J. Perinat. Med.* 2 214-216, 1974.
7. Kariniemi V, and Hukkinen K. Quantification of fetal heart rate variability by magnetocardiography and direct electrocardiography, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 128, 526-530, 1977.
8. Rassi D. and Lewis MJ. Power spectral analysis of the fetal magnetocardiogram, *Physiol. Meas.*, 16, 111-120, 1995.
9. van Leeuwen P, Lange S, Betterman H, Grönemeyer DHW and Hatzumann W. Fetal heart rate variability and complexity in the course of pregnancy, *Early Human Development*, 54, 235-243, 1999.
10. Wakai TR, Wang M, Leuthold CA. and Martin BC. Atrial and ventricular fetal heart rate patterns in isolated congenital complete heart block detected by magnetocardiograph, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 179(1), 258-260, 1998.
11. Wakai RT, Strasburger JF, Li Z, Deal BJ, and Gotteiner NL. Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia, *Circulation*, 107, 307-312, 2003.
12. Martin CB Jr. Physiology and clinical use of fetal heart rate variability. *Clin. Perinatol.* 9, 339-352, 1982.
13. Williamson, S. J. and Kaufman, L. Biomagnetism. *J. Magnetism and Magnetic Materials.* 22, 129-201, 1981.
14. Horigome H, Shiono J, Shigemitsu S, Asaka M, Matsui A, Kandori A, Miyashita T,

- and Tsukada K. Detection of cardiac hypertrophy in the fetus by approximation of the current dipole using magnetocardiography, *Pediatr. Res.* 50, 242-245, 2001.
15. Tomaselli GF, Beukelmann DJ, Calkins HG, Berger RD, Kessler PD, Lawrence JH, Kass D, Feldman AM and Marban E. Sudden cardiac death in heart failure. The role of abnormal repolarization. *Circulation*, 90, 2534-2539, 1994.
 16. Roden DM, Lazzara R, Rosen M, Schwartz PJ, Towbin J and Vincent GM Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation*, 94(8), 1996-2012, 1996.
 17. Roden DM and Spooner PM. Inherited long QT syndrome: a paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 10, 1664-1683, 1999.
 18. Abboud S, Barkai G, Mashiach S and Sadeh D. Quantification of the fetal electrocardiogram using averaging technique. *Comput. Biol. Med.* 20-3 147-155, 1990.
 19. Hamada H, Horigome H, Asaka M, Shigemitsu S, Mitsui T, Kubo T, Kandori A, and Tsukada K. Prenatal diagnosis of long QT syndrome using fetal magnetocardiography *Prenatal Diagnosis* 19 677-80, 1999.
 20. Menéndez T, Achenbach S, Beinder E, Hofbeck M, Schmid O, Singer H, Moshage W and Daniel WG. Prenatal diagnosis of QT prolongation by magnetocardiography. *PACE* 23, 1305-1307, 2000.
 21. Horigome H, Takahashi MI, Asaka M, Shigemitsu S, Kandori S and Tsukada K. Magnetocardiographic determination of the developmental changes in PQ, QRS and QT intervals in the foetus. *Acta Paediatrica.* 89, 64-67, 2000.
 22. Lilja H, Greene K R, Karlsson K and Rosén KG. ST waveform changes of the fetal electrocardiogram during labour--a clinical study. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 92, 611-617, 1985.
 23. Newbold S, Wheeler T, Clewlo F and Soul F. Variation in the T/QRS ratio of fetal electrocardiograms recorded during labour in normal subjects. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 96, 144-150, 1989.
 24. Newbold S, Wheeler T, and Clewlow F. Comparison of the T/QRS ratio of the fetal electrocardiogram and the fetal heart rate during labour and the relation of these variables to condition at delivery. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 98, 173-178, 1991.
 25. Wakai TR, Wang M and Martin BC. Spatiotemporal properties of the fetal magnetocardiogram. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 170-3, 770-776, 1994.
 26. Kandori A, Kanzaki H, Miyatake K, Hashimoto S, Itoh S, Tanaka N, Miyashita T

- and Tsukada K. A method for detecting myocardial abnormality by using a total current-vector calculated from ST-segment deviation of a magnetocardiogram signal. *Med. Biol. Eng. Comput.* 39(1), 21-28, 2001.
27. Kandori A, Tsukada K, Horigome H, Asaka M, Shigemitsu S, Takahashi M, Terada Y, Kubo T, Matsui A and Mitsui T. Multichannel SQUID system for detecting fetal magnetocardiogram. *2nd International Conference on Bioelectromagnetism, February, Melbourne Australia* 129-130, 1998.
 28. Kandori A, Miyashita T, Tsukada K, Horigome H, Asaka M, Shigemitsu S, Takahashi M I, Terada Y and Mitsui T. Sensitivity of foetal magnetocardiograms versus gestation week. *Med. Biol. Eng. Comput.* 37, 545-548, 1999.
 29. Kandori A, Miyashita T, Tsukada K, Horigome H, Asaka M, Shigemitsu S, Takahashi M I, Terada Y and Mitsui T. A vector fetal magnetocardiogram system with high sensitivity. *Rev. Scientif. Instrum.* 70-12, 4702-4705, 1999.
 30. Tsukada K, Kandori A, Miyashita T, Sasabuti H, Suzuki H, Kondo S, Komiyama Y and Teshigawara K. A simplified superconducting interference device system to analyze vector components of a cardiac magnetic field. *Proceedings 20th Int. Conf. IEEE/EMBS (Hong Kong)*, 524-527, 1998.
 31. Soyeur DJ. Atrial flutter in the human fetus: Diagnosis, hemodynamics cosequences, and therapy. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 7, October, 989-998, 1996.
 32. Jaeggi E, Fouron JC, and Drblik SP. Fetal atrial flutter: Diagnosis, clinical features, treatment, and outcome. *J. Pediatr.* 132, 335-339, 1998.
 33. van Leeuwen P, Hailer B, Bader W, Geissler J, Trowitzsch E, and Grönemeyer DHW. Magnetocardiography in the diagnosis of fetal arrhythmia. *Brit. J. Obstet. Gynaecol.* 106, 1200-1208, 1999.
 34. Lewis T, Feil HS, and Stroud WD. Observation upon flutter and fibrillation. Part II. The nature of auricular flutter. *Heart* 7, pp. 191-245, 1920.
 35. Allesie MA, Bonke FIM, and Schopman FJG. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "Leading circle" concept: A new model of circus movement of cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ. Res.* 41, 9-18, 1977.
 36. More GK, Rheinboldt WC, and Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation. *Am. Heart J.* 67, 200-220, 1964.
 37. Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, and Allesie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, 89, 1665-1680, 1994.
 38. Stambler BS, and Ellenbogen KA. Elucidating the mechanisms of atrial flutter

- cycle length variability using power spectral analysis techniques. *Circulation* 94, 2515-2525, 1996.
39. Yamada S, Tsukada K, Miyashita T, Noguchi Y, Ebashi T, Terada Y, Kuga K, and Yamaguchi I. Analysis of more complex arrhythmias using the tangential components of the cardiac magnetic field. *The 12th International Congress on Biomagnetism, Biomag 2000*, 514-517, 2001.
 40. Rosenbaum FF, Hecht HH, Wilson FN, and Johnston FD. The potential variation of the thorax and the esophagus in anomalous antioventricular excitation (Wolff-Parkinson-White syndrome). *Am. Heart J.* 29, 281-326, 1945.
 41. Ueda H, Nameki C, Saruta H, Kawamura H, Yoshida A, and Tsuzuku A. Further studies on the W. P. W. syndrome (pre-excitation syndrome) with special reference to the intracardiac and esophageal lead. *Jap. Circ.* 21, 361-375, 1957.
 42. Fenici R, Melillo G, Cappelli A, De Luca C, and Masselli M. Magnetocardiographic localization of Kent bundles. In *Advances in Biomagnetism, Ed. S. J. Williamson, M. Hoke, G. Stroink, M. Kotani. (eds.) Plenum Press, New York*, 365-368, 1989.
 43. Fenici RR, Melillo G, and Masselli M. Clinical magnetocardiography. 10 years experience at the Catholic University. *Int. J. Card. Imaging*, 7 151-167, 1991.
 44. Mäkijärvi M, Nenonen J, Leinio M, Montonen J, Toivonen L, Nieminen MS, Katila T, and Siltanen P. Localization of accessory pathways in Wolff-Parkinson-White syndrome by high-resolution magnetocardiographic mapping. *J. Electrocardiol.* 25(2), 143-155, 1992.
 45. Nomura M, Nakaya Y, Saito K, Kishi F, Watatsuki T, Miyoshi H, Nishikado A, Bando S, Ito S, Nishitani H, et al. Noninvasive localization of accessory pathways by magnetocardiographic imaging. *Clin. Cardiol.*, 17(5), 239-244, 1994.
 46. Moshage W, Achenbach S, Gohl K, Bachmann K. Evaluation of the non-invasive localization accuracy of cardiac arrhythmias attainable by multichannel magnetocardiography (MCG). *Int. J. Card. Imaging*, 12(1), 47-59, 1996.
 47. Nenonen J, Mäkijärvi M, Toivonen L, Forsman K, Leiniö M, Montonen J, Järvinen A, Keto P, Hekali P, Katila T, and Siltanen P. Non-invasive magnetocardiographic localization of ventricular pre-excitation in the Wolff-Parkinson- White syndrome using a realistic torso model. *Eur. Heart J.* 14-2, 168-174, 1993.
 48. Nenonen J, Rovamo L, Toivonen L, Ilmoniemi R, Järvinen A, Leiniö M, Montonen J, and Nisula L. Magnetocardiographic localization of ventricular pre-excitation in a child with a congenital heart defect. *Pediatr. Cardiol.* 16-1, 33-35, 1995.
 49. Yamada S, Kuga K, Yamaguchi I, Tsukada K, Miyashita T, Noguchi Y, Akamatsu K, and Ebashi T. Noninvasive diagnosis of arrhythmic foci by using

- magnetocardiograms; method and accuracy of magneto-anatomical mapping system. *J. Arrhythmia*, 16(5), 580-586, 2000.
50. Hosono T, Chiba Y, Shinto M, Kandori A, and Tsukada K. A fetal Wolff-Parkinson-White syndrome diagnosed prenatally by magnetocardiography. *Fetal Diagn. Ther.* 16, 215-217, 2001.
 51. Leuthold A, Wakai RT, and Martin CB. 1999. Noninvasive in utero assessment of PR and QRS intervals from the fetal magnetocardiogram. *Early Human Development* 54, 235-243, 1999.
 52. Burch GE. Of simplifying classification of WPW syndrome (left right, and septal types of WPW syndrome). *Am. Heart J.* 90(6), 807-808, 1975.
 53. Nakaya Y, Sumi M, Saito K, Fujino K, Murakami M, and Mori H. Analysis of current source of the heart using isomagnetic and vector arrow maps. *Jpn. Heart J.*, 25-5, 701-711, 1984.
 54. Nomura M, Watanabe K, Katayama M, Takeuchi A, Ishihara S, Kiyoshige K, Fujimoto T, Nakaya Y, and Mori H. Magnetocardiographic localization of an accessory pathway in patients with WPW syndrome. *J. Cardiol.* 20, 227-39, 1990.
 55. Hosono T, Chiba Y, Shinto M, Miyashita S, Muramaki K, Kandori A, Tsukada K. A case of fetal complete heart block recorded by magnetocardiography, ultrasonography and direct fetal electrocardiography. *Fetal Diagn Ther*, 16, 38-41, 2001.
 56. Kotini P, Anninos A, Adamopoulos K, Avgidou G, Galazios P, and Anastasiadis A. Linear analysis of fetal magnetocardiogram recordings in normal pregnancies at various gestational ages. *J. Obstet. Gynaecol.* 21(2), 154-157, 2001.
 57. Carter MC, and Beard RW. Fetal heart rate monitoring using the abdominal fetal electrocardiogram. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 87, 393-401, 1980.
 58. Kleinman CS, Hobins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics* 6, 1059-1067, 1980.
 59. Miyashita T, Kandori A, and Tsukada K. Construction of tangential vectors from normal cardiac magnetic field components. *Proceedings 20th Int. Conf. IEEE/EMBS (Hong Kong)*, 520-523, 1998.
 60. 安積瑞博 超伝導量子干渉計(SQUID)を用いた胎児心臓磁界計測の基礎的検討と臨床応用 筑波大学 1998年医学博士論文

公表論文リスト

原著論文(First Author)

1. Kandori A, Tsukada K, Haruta Y, Noda Y, Terada Y, Mitsui T and Sekihara K. Reconstruction of two-dimensional current distribution from tangential MCG measurement *Phys. Med. Biol.* 41-9 1705-16, 1995.
2. Kandori A, Ueda M, Ogata H, and Kado H. Considerations on the use of high resistance signal wires for SQUID systems. *Cryogenics*, 35(4), 239-242, 1995.
3. Kandori A, Ueda M, Ogata H, and Kado H. Development of semi-portable DC-SQUID magnetometer. *IEEE Trans. Appl. Supercond.* 5(2), 2474-2477, 1995.
4. Kandori A, Tsukada K, Horigome H, Asaka M, Shigemitsu S, Takahashi M, Terada Y, Kubo T, Matsui A and Mitsui T. Multichannel SQUID system for detecting fetal magnetocardiogram. *2nd International Conference on Bioelectromagnetism, February, Melbourne Australia* 129-30, 1998.
5. Kandori A, Miyashita T, Tsukada K, Horigome H, Asaka M, Shigemitsu S, Takahashi M I, Terada Y and Mitsui T. Sensitivity of foetal magnetocardiograms versus gestation week *Med. Biol. Eng. Comput.* 37 545-8, 1999.
6. Kandori A, Miyashita T, Tsukada K, Horigome H, Asaka M, Shigemitsu S, Takahashi M I, Terada Y and Mitsui T. A vector fetal magnetocardiogram system with high sensitivity *Rev. Scientif. Instrum.* 70-12 4702-5, 1999.
7. Kandori A, Miyashita T, and Tsukada K. Cancellation technique of external noise inside a magnetically shielded room used for biomagnetic measurements. *Rev. Scientif. Instrum.*, vol. 71-5, pp. 2184-2190, 2000.
8. Kandori A, Kanzaki H, Miyatake K, Hashimoto S, Itoh S, Tanaka N, Miyashita T, and Tsukada K. A method for detecting myocardial abnormality by using a total current-vector calculated from ST-segment deviation of a magnetocardiogram signal *Med. Biol. Eng. Comput.* 39(1) 21-28, 2001.
9. Kandori A, Kanzaki H, Miyatake K, Hashimoto S, Itoh S, Tanaka N, Miyashita T, and Tsukada K. A method for detecting myocardial abnormality by using a current-ratio map calculated from an exercise-induced magnetocardiogram *Med. Biol. Eng. Comput.* 39(1) 29-34, 2001.
10. Kandori A, Miyashita T, Tsukada K, Hosono T, Miyashita S, Chiba Y, Horigome H, Shigemitsu S, and Asaka M. Prenatal diagnosis of QT prolongation by fetal magnetocardiogram: Use of QRS and T-wave current-arrow maps', *Physiol. Meas.* 22-2, pp. 377-87, 2001.
11. Kandori A, Miyashita T, Suzuki D, Yokosawa K, and Tsukada K. Impedance

- Magnetocardiogram. *Phys. Med. Biol.*, vol. 46-2, pp. N45-N48, 2001.
12. Kandori A, Miyashita T, Suzuki D, Yokosawa K, and Tsukada K. Measurement of Two-dimensional Impedance Magnetocardiogram –Model experiment –. *Proceedings 23rd Annual conference-IEEE/EMBS, Istanbul, Turkey, 2001*.
 13. Kandori A, Oe H, Miyashita K, Date H, Yamada N, Naritomi H, Chiba Y, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K. Visualization method of spatial interictal discharges in temporal epilepsy patients by using magnetoencephalogram. *Med. Biol. Eng. Comput.* 40(3), 327-331. 2002.
 14. Kandori A, Hosono T, Kanagawa T, Miyashita S, Chiba Y, Murakami M, Miyashita T, and Tsukada K. Detection of atrial-flutter and atrial-fibrillation waveforms by fetal magnetocardiograms', *Med. Biol. Eng. Comput.* 40(2) 213-7, 2002.
 15. Kandori A, Miyashita T., Suzuki D., Yokosawa K., and Tsukada K. Two-dimensional Impedance Magnetocardiogram. *IEEE Trans. BME* 49(7), 721-728, 2002.
 16. Kandori A., Suzuki D., Yokosawa K., Tsukamoto A., Miyashita T., Tsukada K., and Takagi K. A Superconducting Quantum Interference Device Magnetometer with a Room-Temperature Pickup Coil for Measuring Impedance Magnetocardiograms. *Jpn. J. Appl. Phys.* 41 pp.596-599, 2002.
 17. Kandori A, Shimizu W, Yokokawa M, Maruo T, Kanzaki H, Nakatani S, Kamakura S, Miyatake K, Murakami M, Miyashita T, Ogata K, and Tsukada K. Detection of spatial repolarization abnormalities in patients with LQT1 and LQT2 forms of congenital long-QT syndrome *Physiol Meas.* 23(4) pp. 603-14, 2002
 18. Kandori A, Suzuki D, Yokosawa K, Tsukamoto A, Miyashita T, Tsukada K, and Takagi K. A Superconducting Quantum Interference Device Magnetometer with a Room-Temperature Pickup Coil for Measuring Impedance Magnetocardiograms. *Jpn. J. Appl. Phys.*, 41 596 599, 2002
 19. Kandori A, Oe H, Miyashita K, Date H, Yamada N, Naritomi H, and Chiba Y, Miyashita T, and Tsukada K. Abnormal auditory-nerve pathways in patients with right hemispheric infarction, chronic dizziness, and moyamoya disease: a magnetoencephalogram study. *Neurosci. Res.* 44(3), 273-283, 2002.
 20. Kandori A, Hosono T, Chiba Y, Shinto M, Miyashita S, Murakami M, Miyashita T, and Tsukada K. Classifying cases of fetal Wolf-Parkinson-White syndrome by estimating the accessory pathway from fetal magnetocardiograms. *Med. Biol. Eng. Comput.* 41(1) 33-39, 2003
 21. Kandori A, Oe H, Miyashita K, Ohira S, Naritomi H, Chiba Y, Ogata K, Murakami M, Miyashita T, and Tsukada K. Magneto-encephalographic measurement of

neural activity during period of vertigo induced by cold caloric stimulation. *Neurosci. Res* 46(3), 281-288, 2003.

22. Kandori A, Tsukamoto A, Suzuki D, Ogata K, Soutome Y, Miyashita T, Seki Y, Yokosawa K, Tsukada K, and Takagi K. Applying High- T_c Superconducting Quantum Interference Devices with a Room-temperature Pickup Coil in the Measurement of Impedance Magnetocardiograms, *IEEE Trans. Appl. Supercond.* 13(2) 393-396, 2003.
23. Kandori A, Ogata K, Murakami M, Miyashita T, Tsukada K, Hosono T, Chiba Y, Miyashita S, Horigome H, and Matsui A. R-R interval detection using autocorrelation on fetal magnetocardiogram. *Proceedings of the IASTED international conference BIOMEDICAL ENGINEERING*, Salzburg, Austria 6-10, 2003.

連名論文

24. Ueda M, Kandori A, Ogata H, Takada Y, Komuro T, Kazami K, Itoh T, and Kado H. Development of a biomagnetic measurement system for brain research. *IEEE Trans. Appl. Supercond.* 5(2), 2465-2469, 1995.
25. Tsukada K, Haruta Y, Adachi A, Ogata H, Komuro T, Ito T, Takada Y, Kandori A, Noda Y, Terada Y, and Mitsui T. 'Multichannel SQUID system detecting tangential components of the cardiac magnetic field', *Rev. Sci. Instrum.*, 66, pp. 5085-5091, 1995.
26. Tsukada K, Kandori A, Yoshida T, Haruta Y, Noda Y, Horigome H, Terada Y, Mitsui T. Tangential (X- and Y-) component of cardiac magnetic field and comparison with conventional Z-component measurement, *10th International Conference on Biomagnetism: Biomag96, Santa Fe, Feb. 1996*
27. 堀米仁志、安積瑞博、重光貞彦、高橋実穂、久保武士、三井利夫、神鳥明彦、塚田啓二: SQUID 磁束計を用いた胎児心磁界計測. 日本新生児学会雑誌 vol. 33, pp. 371-377 (1997)
28. Tsukada K, Kandori A, Miyashita T, Sasabuti H, Suzuki H, Kondo S, Komiyama Y, and Teshigawara K. A simplified superconducting interference device system to analyze vector components of a cardiac magnetic field, *Proceedings 20th Int. Conf. IEEE/EMBS (Hong Kong)*, 524-527, 1998.
29. Miyashita T, Kandori A, and Tsukada K. Construction of tangential vectors from normal cardiac magnetic field components. *Proceedings 20th Int. Conf. IEEE/EMBS (Hong Kong)*, 520-523, 1998.
30. Kotani M, Uchikawa Y, Kawakatsu M, Tsukada K, Kandori A, Sasabuti H, Suzuki

- H, Kondo S, Matsuda N, Shinada K, and Yamada Y, "A whole-head SQUID system for detecting vector components" *Appl. Superconductivity*, 5, 399-403, 1998.
31. Hamada H, Horigome H, Asaka M, Shigemitsu S, Mitsui T, Kubo T, Kandori A, and Tsukada K. Prenatal diagnosis of long QT syndrome using fetal magnetocardiography *Prenatal Diagnosis* 19 677-80, 1999.
 32. Horigome H, Takahashi MI, Asaka M, Shigemitsu S, Matsui A, Terada Y, Misui T, Kandori A, and Tsukada K. Investigation of fetal premature cardiac contractions by magnetocardiography *Recent Advances in Biomagnetism Tohoku University Press* 952-4, 1999.
 33. Horigome H, Takahashi MI, Asaka M, Shigemitsu S, Matsui A, Terada Y, Mitsui T, Kandori A, and Tsukada K. "Investigation of fetal premature cardiac contractions by magnetocardiography.", *Proceedings of the 11th International Conference on Biomagnetism (Recent Advances in Biomagnetism)*, pp. 952-954, 1999.
 34. Tsukada K, Miyashita T, Kandori A, Sasabuti H, Suzuki H, Sato M, Yamada S, Shiono J, Terada Y, Horigome H, Yamaguchi I, and Mitsui T. "Noninvasive visualization of activated regions and current flow in the heart by analyzing vector components of a cardiac magnetic field" *Computers in Cardiology*, 26, 403-406 1999.
 35. 塩野淳子、堀米仁志、山口巖、寺田康、松井陽、宮下豪、村蒔範、神鳥明彦、塚田啓二、"マルチチャンネル SQUID 磁束計による小児の異所性調律の可視化" 日本生体磁気学会論文誌、vol. 12, pp. 27-37 1999.
 36. Tsukamoto A, Moriwaki Y, Sugano T, Inoue N, Kandori A, Adachi S, Tanabe K, and Takagi K, (Hg,Re)-1212 DC SQUIDS. *Proceedings of the 11th International Symposium on Superconductivity (ISS '98)*, Nov. 16-19, Fukuoka, 1998.
 37. Tsukada K, Miyashita T, Kandori A, Mitsui T, Terada Y, Sato M, Shiono J, Horigome H, Yamada S, and Yamaguchi I. An iso-integral mapping technique using magneto-cardiogram, and its possible use for diagnosis of ischemic heart disease *Int. J. Cardiac Imag.* 16 55-66, 2000.
 38. Tsukada K, Miyashita T, Kandori A, Yamada S, Sato M, Terada Y, Mitsui T, Yamaguchi I, Kanzaki H, Kamakura S, and Miyatake K. Magnetocardiographic mapping characteristic for diagnosis of ischemic heart disease *Computers in Cardiology* 27 505-8, 2000.
 39. Horigome H, Takahashi MI, Asaka M, Shigemitsu S, Kandori A and Tsukada K. Magnetocardiographic determination of the developmental changes in PQ, QRS and QT intervals in the foetus *Acta Paediatrica.* 89 64-7, 2000.
 40. Sato M, Terada Y, Mitsui T, Miyashita T, Kandori A, and Tsukada K, Detection of

- myocardial ischemia by magnetocardiogram using 64-channel SQUID system, *12th International Conference on Biomagnetism: Biomag2000, Espoo, Aug. 2000*
41. 佐藤雅人、寺田康、三井利夫、宮下豪、神島明彦、塚田啓二、村蒔和範、鈴木博之、笹淵仁、”最新 64 チャンネル SQUID システムを用いた心磁図による心臓興奮伝播の視覚化”、医科器械学、vol. 70, 26-31 2000.
 42. 塚田啓二、宮下豪、神島明彦、山田さつき、寺田康、三井利夫、山口巖、心磁図の原理、心臓 第 33 巻、第 5 号 423-431 2001.
 43. Horigome H, Shiono J, Shigemitsu S, Asaka M, Matsui A, Kandori A, Miyashita T, and Tsukada K. Detection of cardiac hypertrophy in the fetus by approximation of the current dipole using magnetocardiography, *Pediatr. Res.* 50, 242-245, 2001.
 44. Hosono T, Chiba Y, Shinto M, Kandori A, and Tsukada K. A fetal Wolff-Parkinson-White syndrome diagnosed prenatally by magnetocardiography, *Fetal Diagn. Ther.* 16, 215-7, 2001.
 45. Hosono T, Chiba Y, Shinto M, Miyashita S, Muramaki K, Kandori A, Tsukada K. A case of fetal complete heart block recorded by magnetocardiography, ultrasonography and direct fetal electrocardiography. *Fetal Diagn Ther.* 16, 38-41, 2001.
 46. Suzuki D, Yokosawa K, Miyashita T, Kandori A, Tsukada K, Tsukamoto A, and Arakawa S, Simplified magnetically shielded cylinder using flexible magnetic sheets for high-Tc superconducting quantum interference device magnetocardiogram systems, *Jpn. J. Appl. Phys.* 40, 1026-1028, 2001.
 47. 宮下 豪、神島明彦、塚田啓二、笹淵 仁、鈴木博之、近藤昭二、勅使河原健二、村蒔和範、心磁計による新しい心疾患解析、日立医誌 38(1) pp. 14-21, 2001.
 48. Oe H, Kandori A, Yamada N., Miyashita T, Tsukada K, and Naritomi H. Interhemispheric connection of auditory neural pathways assessed by auditory evoked magnetic fields in patients with fronto-temporal lobe infarction. *Neurosci. Res.* 44(4), 483-488, 2002.
 49. Tsukamoto A, Yokosawa K, Fukazawa T, Suzuki D, Tsukada K, Miyashita T, Kandori A, and Takagi K, Noise properties of highly balanced YBa₂Cu₃O_y directly coupled gradiometers and MCG measurement in magnetically shielded environment. *Physica C*, 368 pp41-44, 2002.
 50. Oe H, Kandori A, Murakami M, Miyashita K, Tsukada K, Naritomi H. Cortical functional abnormality assessed by auditory-evoked magnetic fields and therapeutic approach in patients with chronic dizziness. *Brain Res.* 957(2), 373-380, 2002.
 51. Yokosawa K, Tsukamoto A, Miyashita T, Kandori A, Suzuki D, Tsukada K, and

- Takagi K, A signal-to-noise chart for designing planar high-Tc SQUID gradiometers for magnetocardiograms, *Supercond. Sci. Technol.* 15, 136-140, 2002.
52. Hosono T, Kanagawa T, Chiba Y, Neki R, Kandori A, Tsukada K. Fetal atrial flutter recorded prenatally by magnetocardiography. *Fetal Diagn Ther* 17(2), 75-77, 2002.
 53. Hosono T, Shinto M, Chiba Y, Kandori A, Tsukada K Prenatal diagnosis of fetal complete atrioventricular block with QT prolongation and alternating ventricular pacemakers using multi-channel magnetocardiography and current arrow maps. *Fetal Diagn Ther* 17(3), 173-176, 2002
 54. Hosono T, Kawamata K, Chiba Y, Kandori A, Tsukada K. Prenatal diagnosis of long QT syndrome using magnetocardiography: A case report and review of the literature. *Prenatal Diagnosis*, 22(3) 198-200, 2002.
 55. Hosono T, Kanagawa T, Chiba Y, Kandori A, Tsukada K The coincidence of fetal magnetocardiography and direct electrocardiography in a case of fetal atrial flutter due to intracardiac tumor. *Fetal Diagn Ther* 17(6), 331-333, 2002.
 56. Sato M, Terada Y, Mitsui T, Miyashita T, Kandori A, and Tsukada K. Visualization of atrial excitation by magnetocardiogram. *Int J Cardiovasc Imaging* 18(4), 305-12, 2002.
 57. Kanzaki H, Nakatani S, Kandori A, Tsukada K, and Miyatake K. A new screening method to diagnose coronary artery disease using multichannel magnetocardiogram and Simple Exercise. *Basic Res. Cardiol.* Mar, 98(2):124-32., 2003.
 58. Yokosawa K, Kandori A, Miyashita T, Suzuki D, Tsukada K, Tsukamoto A. A stabilizer for superconducting quantum interference device gradiometers for operation in lightly shielded environments. *Appl. Phys. Lett.* 82(18), 3059-3061, 2003.
 59. 緒方 邦臣, 神鳥 明彦, 宮下 豪, 塚田 啓二、心臓モデルを用いた心筋内電流分布の視覚化法、生体医工学、41 巻 1 号 pp. 25-33, 2003
 60. Hosono T, Kandori A, Chiba Y, and Tsukada K, Impacts of fetal magnetocardiography on clinical management of fetal diseases, *Proceedings of the IASTED international conference BIOMEDICAL ENGINEERING*, Salzburg, Austria 23-26, 2003.
 61. Yokosawa K, Kandori A, Miyashita T, Suzuki D, Tsukada K, Tsukamoto A. Magnetocardiograph based on a 4×4 array of high-temperature superconducting quantum interference devices. *Appl. Phys. Lett.* 82(26), 4833-4835, 2003.