

胎児心磁図の基礎と臨床応用

堀米 仁志¹⁾, Ronald T. Wakai²⁾筑波大学臨床医学系小児科¹⁾,Department of Medical Physics, University of Wisconsin Medical School²⁾

Key words :

出生前診断, 胎児心磁図, 胎児不整脈,
超伝導量子干渉素子(SQUID)

Basis and Clinical Application of Fetal Magnetocardiography

Hitoshi Horigome,¹⁾ and Ronald T. Wakai²⁾¹⁾Department of Pediatrics, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan²⁾Department of Medical Physics, University of Wisconsin Medical School, Madison, Wisconsin, USA

Since the introduction of superconducting quantum interference device (SQUID) magnetometers, it has been possible to record and study extremely weak magnetic signals from the body, including the magnetocardiogram, the magnetic analog of the electrocardiogram. In the last few years, there has been particular interest in the study of the fetal magnetocardiogram (fMCG) and its potential clinical application. It has been shown with fMCG that PR, QRS, and QT intervals in the fetus increase with gestational age from 20 to 40 weeks, and their standard values have been characterized. fMCG allows analysis of the mechanisms by which supraventricular tachycardia (SVT) initiates and terminates, as well as determination of the type of SVT through recognition of such waveforms as delta waves in WPW syndrome or F-waves in atrial flutter. Atrial or ventricular overload, including that associated with ST-T changes, can be evaluated magnetically. fMCG has also been applied to the study of fetal heart rate variability, as the precision of the fMCG signal is high. Although the success rate of recording PQRST waveforms depends to some extent on the SQUID system used and recording methodology, the success rate for QRS detection is satisfactory (over 95%) after 20 weeks' gestation. That for P-wave detection without signal averaging is about 70% on average at 20-40 weeks, and varies significantly with gestational age. On the other hand, the detection rate for T-waves is only 50-60%, even after signal averaging, partly because the amplitude of T-waves tends to be low in the fetus. Further improvement of the success rate of T- and P-wave detection during the second trimester will aid clinical application.

要 旨

超伝導量子干渉素子(SQUID)を応用した磁束計が開発されて以来、地磁気よりはるかに微弱な生体磁場の記録が可能となり、胎児心磁図(fMCG)の周産期臨床への普及を目指した研究が行われている。在胎20~40週の胎児を対象としたfMCGの計測結果によれば、PR、QRS、QT時間はいずれも週数の進行に伴って延長することが示され、その正常値もほぼ確立された。fMCGを用いると、WPW症候群のデルタ波や心房粗動のF波など波形自体から上室性頻拍症のタイプを診断できるのみならず、その開始・停止の機序を解析でき、さらに先天性QT延長症候群とそれに伴うtorsade de pointesなど詳細な胎児不整脈の診断が可能となる。また、胎児の心房・心室負荷を電氣的側面から評価することができ、心筋肥大に伴うST-T変化も検出可能である。時間分解能が良好なため胎児心拍数変動解析にも応用されている。PQRST波形の検出率は磁束計の種類や測定方法によって多少異なるが、一般に在胎20~40週の胎児でQRSは95%以上、P波は週数が進むほど高率となるが、加算処理なしで平均70%である。T波はもともと胎児では低振幅の傾向があるため、加算処理後でも検出率50~60%にとどまる。今後、妊娠中期におけるP波、T波の検出率が改善すれば、fMCGはさらに有用な出生前診断法として位置づけられるであろう。

平成15年4月7日受付

別刷請求先：〒305-8575 茨城県つくば市天王台1-1-1

平成15年7月28日受理

筑波大学臨床医学系小児科 堀米 仁志

はじめに

心電図(electrocardiography : ECG)が心筋内電流によって生じる体表面での電位差(スカラー量)を計測する方法であるのに対して, 心磁図(magnetocardiography : MCG)は心筋内電流の周辺に分布する磁場(ベクトル量)を体外から計測する方法である. MCGの記録に初めて成功したのはBaule and McFeeで1963年のことである¹⁾. 彼らは200万回も巻いて作製した誘導コイルを用い, 磁気雑音源から遠く離れた場所で健常成人のMCGの記録に成功した. 臨床応用が可能な信号が得られるようになったのは, Josephson接合の理論を応用して作製された超伝導量子干渉素子(superconducting quantum interference device : SQUID ^{注釈})の技術が取り入れられてからのことである²⁾. 日本でも1980年代以降, 徳島大学の森, 中屋らのグループ³⁾, 東京医科歯科大学の平岡, 泉田らのグループ⁴⁾によりSQUIDを用いたMCGの臨床研究が行われた. 信号がさらに微弱な胎児心磁図(fetal magnetocardiography : fMCG)の計測に初めて成功したのはKariniemiらであり1974年のことである^{5,6)}. わが国では1997年に筑波大学と日立製作所の共同研究により30例の正常胎児を対象としたfMCGの臨床データが報告された⁷⁾.

一般に胎児不整脈の診断には断層・Mモード心エコーやドブラ心エコーを用いて心房・心室の壁運動や血流を解析する方法が用いられ⁸⁻¹⁰⁾, 臨床的に有用な出生前診断法として位置づけられている. しかし, これらの方法は電流, 電位などの電気的パラメータは反映しないため主に時間領域(time domain)の情報となり, その時間分解能にも限界がある. QRS波形や振幅, T波・ST偏位の解析なども困難である. 電気的な情報を得る手法としては母体腹壁誘導ECGがあるが¹¹⁾, 胎児心の電流分布が子宮内に局限されやすいことや母体ECGの影響が大きいことから, 信号/雑音比(signal-to-noise ratio : SN比)が低下する. Oostendorpら¹²⁾はPQRST波形の解析を目的として腹壁誘導ベクトルECGの方法を考案した. しかし, 妊娠24~36週にかけて絶縁特性を持つ胎脂が増え, SN比はさらに不良となる¹³⁾. したがって, 陣痛時に胎児頭蓋電極でECGを記録する方法^{14,15)}を除けば, P波やT波の検出は容易でなく, 腹壁誘導ECGは主にR波検出による心拍モニタリングなどに応用されてきた^{13,16)}.

本稿ではこれらの方法を補足する出生前診断技術としてのfMCGについて, その基本的な原理と手法, 臨床応用の現況と今後の展望について概説する.

胎児心磁図の特徴と計測方法

1. 胎児心磁図の特徴

ECGにはみられないfMCGの特徴は以下の通りである.

非接触(検出コイルを接近させるだけ)で計測できる.

信号強度が磁場発生源からセンサまでの距離の2乗に反比例するため, センサを胎児に接近させれば母体MCGの影響は小さくなる. 双胎でもそれぞれの心臓に接近させれば別々に計測可能である.

透磁率が脂肪やいろいろな臓器, 空気でも均一で信号のゆがみが少ないため, 胎脂が多くても測定できる.

時間空間分解能に優れる¹⁷⁾.

ECGがスカラー量であるのに対してMCGはベクトル量であるため, コイル面の設定により, 3成分(X, Y, Z)を評価できる.

これらの有利な特徴にもかかわらず, fMCGが臨床に十分普及しない理由はその微弱な信号強度にある. 地磁気が 10^{-5} teslaレベルであるのに対して成人・小児のMCGは $10^{-10} \sim 10^{-11}$ tesla, fMCGは 10^{-12} teslaレベルとなるため, fMCGは地磁気と比べても100万分の1以下の強度となる¹⁸⁾. 病院内のさまざまな医療機器, 周辺地域の電車や送電線などが発する磁気雑音の混入も無視できない. したがってfMCGの計測には磁気シールドルーム内での微分コイルの使用が必要となる. 微分コイルは検出コイルと補償コイルの組み合わせからなり, 地磁気などの遠方磁場源由来の磁場は均質な信号として2つのコイル間で相殺され, 近くの心臓由来の磁場のみを検出できるように設計されている¹⁹⁾.

2. 胎児心磁図計測法の実際

磁気シールドルームの壁は高透磁率のパーマロイという特殊合金で作られ, その中にSQUID磁束計が設置されている. 超伝導体としてニオブと呼ばれる金属が用いられる. センサは液体ヘリウムで満たされたデュアと呼ばれる円筒の中に配置されている. ニオブは4K

^{注釈} 超伝導量子干渉素子(SQUID): 超伝導薄膜でできたリングの2カ所に超伝導の弱結合部(Josephson接合)を形成した構造を持つ. Josephson接合は一定(臨界電流値)以上の電流を流すと超伝導から常伝導に転移して電圧を発生する. リングを貫く磁束が増加すると臨界電流値が周期的に変化することが知られている(超伝導量子干渉効果). SQUIDではこの周期が非常に小さいことを利用して, 極めて微小な磁束の変化を検出する.

Table 1 Cardiac time intervals on fetal magnetocardiography in uncomplicated pregnancies. Values are presented as range for all subjects

Researcher	Reference No.	Gestation (weeks)	PR interval (ms) (n)	QRS duration (ms) (n)	QT interval (ms) (n)
Quinn et al	20	20 – 42	36 – 143 (n = 51)	26 – 63 (n = 68)	116 – 297 (n = 49)
Leuthold et al	21	17 – 41	84 – 145 (n = 145)	39 – 69 (n = 145)	-
Horigome et al	22	20 – 41	66 – 143 (n = 102)	32 – 74 (n = 128)	180 – 302 (n = 64)
Kahler et al	23	19 – 42	25 – 93 (n = 163)	26 – 61 (n = 163)	159 – 310 (n = 133)
Stinstra et al (multicenter study)	24	16 – 42	66 – 166 (n = 534)	18 – 75 (n = 579)	149 – 339 (n = 412)

- : no data on this interval, n: number of subjects

(-269°C)で超伝導体となるため、液体ヘリウムの中で SQUIDとして機能する¹⁹⁾。fMCGは核磁気共鳴画像 (MRI)とは違い、生体から発生する磁気をコイルで検出するだけであるため、母体にも胎児にも全く侵襲はなく、液体ヘリウムと信号の変換・増幅器があれば測定を継続できる。計測前にあらかじめエコーで胎児心の位置を確認して母体腹壁上に目印をつけておく。妊婦は磁性体となる金属類を衣服からはずしてベッドに仰臥位となり、センサをその目印にできるだけ接近させて計測する。サンプリングは通常1,000Hzで行っている⁷⁾。

時間指標 (time interval) の正常値について

fMCG診断、特に胎児不整脈診断において基本となるのは、ECGと同様にPR、QRS、QT時間などのtime intervalであり、妊娠週数に応じた正常値の設定が必要である。1990年代半ばから2001年にかけて数施設から正常値が報告され²⁰⁻²³⁾、2002年にはTwente大学、Bochum生体磁気研究センター、Erlangen大学、Friedrich-Schiller大学、筑波大学が参加して16～42週の正常胎児582例を対象とした多施設共同研究の結果が発表された²⁴⁾ (Table 1)。これらの結果によれば、各施設で用いているSQUID磁束計の機種や測定方法により、PR、QRS、QT時間には多少のばらつきがみられるものの、およそ以下のような標準データが得られた。

PR時間は多施設研究²⁴⁾では妊娠20週で平均100msec、40週で平均110msecで、妊娠週数の進行に伴ってわずかに延長するものの大きな変動はない。胎児の頭部へ装着した電極による測定や流早産児の出生直後の計測でもほぼ同等の値が得られている^{14, 25)}。一方、Quinnら²⁰⁾、Kahlerら²³⁾は平均60～90msec程度の短めの値を報告している。

QRS時間はいずれの報告でも妊娠週数との間に有意な正の相関があり、多施設研究²⁴⁾では妊娠20週で平均35msec、40週で平均50msecであった。Brambatiら²⁶⁾が腹壁誘導ECGを用いて計測したQRS時間もほぼ同等である。彼らは、QRS時間から出生体重を予測できるという興味ある結果も報告している。これらの結果はいずれも心室筋量の増加を反映していると考えられる。

QT時間 (QTc時間: Bazettの補正式による) は多施設研究²⁴⁾では妊娠20週で平均220 (350) msec、40週で平均250 (380) msecであった。fMCGによるQT時間計測の応用例として先天性QT延長症候群 (LQT) の診断がある。現在までに数例のQT時間延長そのものの出生前診断例が報告され、出生後の心電図でQT延長が確認されている²⁷⁻²⁹⁾。Mossら³⁰⁾はECGのT波形状からLQT1～LQT3をある程度鑑別できることを報告しているが、fMCGでもT波が明瞭に記録されれば同様の鑑別ができる可能性がある。しかし、胎児期のT波は低振幅で¹⁵⁾、その検出率もP、QRSに比べて低い^{20, 22)}、LQTの遺伝学的タイプの出生前診断の報告はない。一方、LQTでみられるtorsade de pointesはfMCGでその波形をとらえることができる³¹⁾。その1例をFig. 1に示した。数拍ごとに波形・極性が変化する心室頻拍が明瞭に記録されている。以上のことから胎児期に洞性徐脈が認められる症例で、特にLQTの家族歴がある場合はfMCGによるLQTのスクリーニングが有用であり³²⁾、胎児治療に結びつく可能性がある。

胎児不整脈の診断

fMCGの臨床応用で最も重要なのは胎児不整脈診断である。胎児不整脈の中で最も多いのは上室性・心室性期外収縮であるが、これらは治療も必要なく、出生後

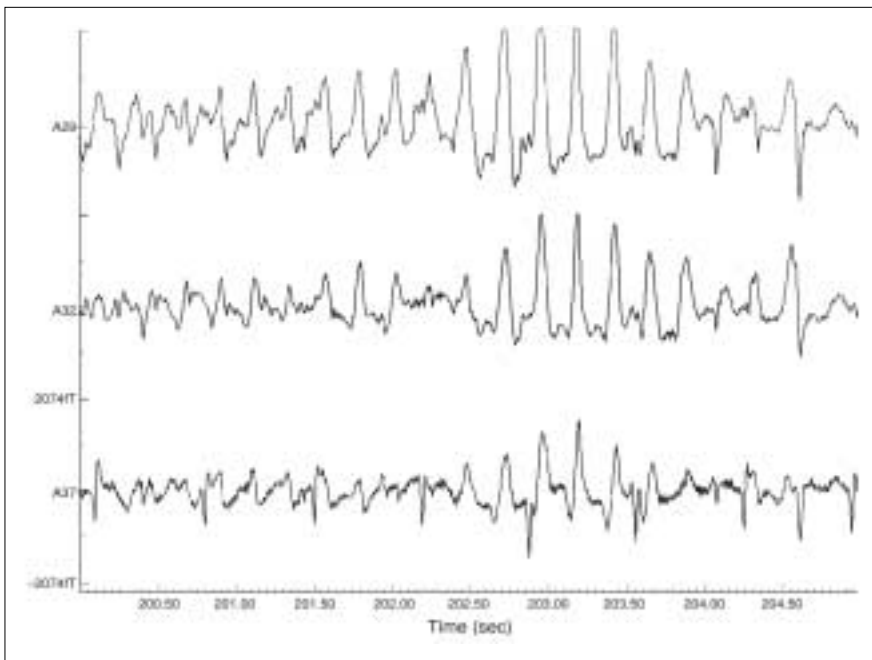


Fig. 1 Fetal magnetocardiograms recorded simultaneously in three channels during tachycardia in a fetus with congenital long QT syndrome. Waveforms indicative of torsade de pointes are seen.

に消失することも多く、管理上ほとんど問題とならない¹⁰⁾。心エコーで心房、心室の壁運動を解析すれば上室性・心室性の鑑別も可能であるが、fMCGを用いると narrow QRS, wide QRSによる両者の鑑別、実際のQRS時間のみならず、上室性期外収縮の変行伝導、多形性心室頻拍の診断なども可能である^{33, 34)}(Fig. 2, 3)。また、先天性房室ブロックのfMCG診断例も多く報告されている。Menendezらは、在胎32週に2度房室ブロックで発見され38週に完全房室ブロックに進展した症例を報告した³¹⁾。房室ブロックも心エコーで診断可能な不整脈ではあるが、fMCGを用いると下位ペースメーカーからの波形のQRS幅やWenckebach周期、自律神経の変動に伴うP rateとQRS rateの同調、QT延長の合併などが解析できる^{35, 36)}。最近経験した2:1房室ブロックにQT延長を伴った症例のfMCG波形をFig. 4に示した。2:1房室ブロックは心エコーで容易に診断できたが、QT延長はfMCGで初めて明らかとなった。

胎児治療を必要とする不整脈の代表は頻拍症である。特に上室性頻拍症(supraventricular tachycardia: SVT)はさまざまな抗不整脈薬の経胎盤投与による治療例が報告され¹⁰⁾、SVTのタイプ診断が求められている。fMCGを用いると副伝導路性回帰性頻拍(WPW症候群、AVRT)、房室結節回帰性頻拍(AVNRT)、心房粗動(AF)、心房細動(Af)の鑑別が比較的容易である。WPW症候群のデルタ波は明瞭に確認でき^{31, 37-39)}(Fig. 5)、Kent束が右室側にあるか、左室側にあるか推定で

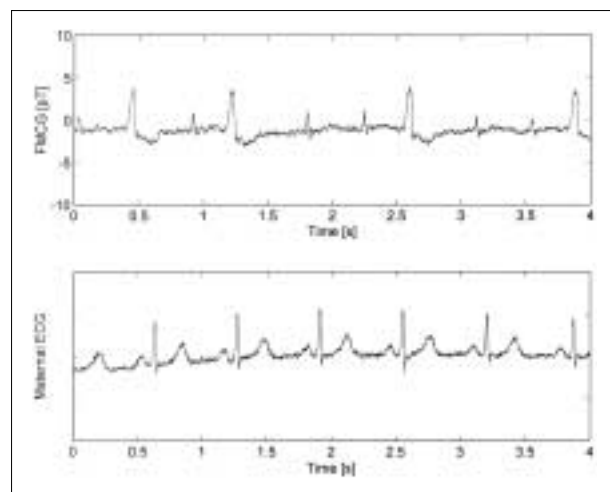


Fig. 2 Fetal magnetocardiogram (upper) and maternal electrocardiogram (lower) recorded simultaneously at 34 weeks of gestation. The fetal magnetocardiogram shows premature ventricular contractions with prolonged QRS duration and an inverted T-wave. The coupling interval is constant. No maternal interference appears in the fetal magnetocardiogram.

きとする報告もある⁴⁰⁾。AFやAfも波形から診断可能である^{31, 41, 42)}。従来、胎児SVTの90%以上がAVRTであり、そのほとんどが心房性期外収縮(PAC)をきっかけとして開始し、ブロックで停止していると考えられていた⁴³⁾。しかし、最近、Wakai, StrasbergerのグループがfMCGを用いて13例の胎児SVTを検討し、SVTの開始には自動能性PAC・リエントリー性PACや洞調律の加

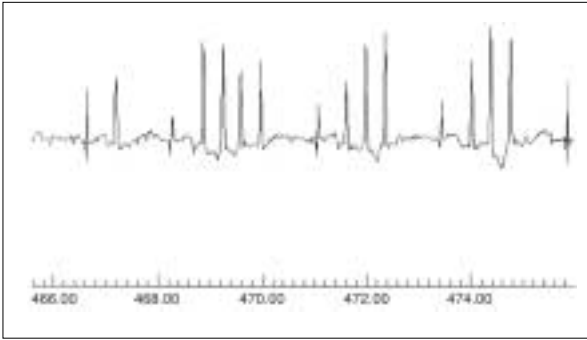


Fig. 3 Fetal magnetocardiogram showing short runs of ventricular tachycardia and premature ventricular contractions.

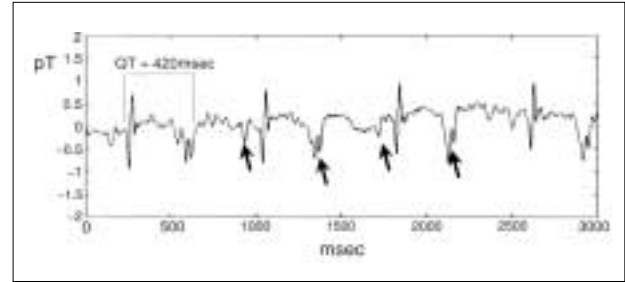


Fig. 4 Fetal magnetocardiogram in a fetus with bradycardia, showing atrioventricular block with 2:1 conduction associated with a long QT interval (420 msec, QTc 470 msec). The arrows indicate P-waves, half of them being located at the peak of T-waves.

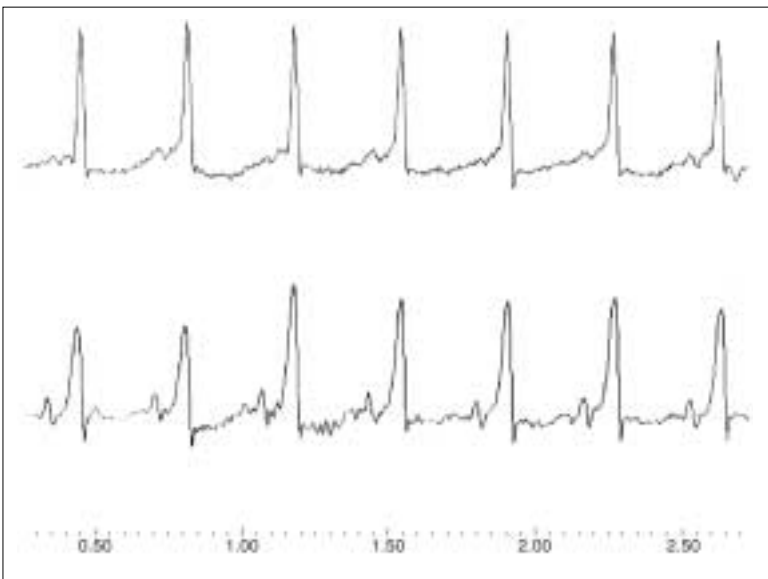


Fig. 5 Fetal magnetocardiograms recorded simultaneously in two channels in a fetus with episodes of tachycardia. A short PR interval and delta wave are apparent. Wolff-Parkinson-White syndrome was confirmed by electrocardiography after birth.

速，副伝導路の順行性ブロックなど5つの機序が，停止にも房室結節でのブロック，副伝導路でのブロックなど4つの機序が認められ，さらに開始と停止に胎動が強く関与していることが示された³⁹⁾。

心拍数変動の周波数解析

胎児のwell-being，潜在仮死を評価する方法の一つに胎児心拍数変動解析があり，従来，ドブラ信号，腹壁ECGなどのデータをもとに解析が行われてきた．RR間隔変動の周波数パワースペクトル解析を行うと，一般に高周波数領域 (high frequency band : HF ; 0.15 ~ 0.4Hz) と低周波数領域 (low frequency band : LF ; 0.04 ~ 0.15Hz) に主なピークがみられる．HFは副交感神経活動や呼吸性不整脈⁴⁴⁾を反映し，LFは交感神経活動や血圧変動のMayer波の指標となる．LF/HF比は交感神経・副交感神

経活動のバランス，交感神経の成熟を反映すると考えられている．心拍数変動解析には時間分解能の良好なデータが不可欠であり，最低でも8msecの精度でRRを測定できることが望ましい．fMCGを用いると高い時間分解能(2,000Hzすなわち0.5msecの分解能での記録も可能)でR波ピークを記録できるため，fMCGは胎児心拍変動解析にも適している．最近，Kotiniら⁴⁵⁾はfMCGを用いて胎児の心拍変動パワースペクトル解析を行い，妊娠週数の進行に伴ってLF/HF比が上昇し，交感神経が成熟してくることを示した．母体糖尿病，子宮内胎児発育不全，低酸素状態などで異常なパターンを示すことも知られている．

心筋肥大とST変化の診断

ECGでは体表面で観測される複数電極間の電位差が

ら心筋肥大を診断する。しかし、生体では臓器によって導電率が不均一であり、電流と電位の関係は非線形になるという欠点がある¹⁹⁾。実際ECGの電位は心臓周囲の組織性状の影響を受けやすく、たとえば心液、気胸、肥満などがあると低電位となることが知られている。胎児の場合、在胎26週以降に胎脂が増えると母体腹壁での電位測定が困難となる¹³⁾。一方、MCGでは心筋内の電流双極子(ダイポール)の周辺に生じる磁場の強度で心筋肥大を診断する⁴⁶⁾。前述のように磁場は周辺の組織性状に影響されにくいという利点があり、さらに複数の電極間の差をみる必要はなく、基本的に1つのセンサーコイルでその直下のダイポールの大きさを推定できる^{47,48)}。ただし、心磁界の強度はダイポールからセンサーまでの距離の2乗に反比例して減衰するため、距離の情報を加味する必要がある。

筑波大学において在胎20週から40週の正常胎児95例を対象として胎児心のダイポールの大きさの推定を試みた。母体腹壁から胎児心前面までの距離は在胎28週未満で平均40mm、35週以降で平均48mmで、この距離と最大心磁界強度から推定した胎児心のダイポールの大きさは在胎週数と正の相関を示し、在胎28週未満で平均143nAm(nano-Ampere meter)、35週以降で平均297nAmとなった。また、双胎間輸血症候群など心室の容量負荷で肥大した胎児心のダイポールは有意に高値を示し、電気的側面から胎児心肥大を評価できる可能性も示された⁴⁹⁾。同様の方法でP波について検討したところ、純型肺動脈閉鎖症や完全房室ブロック症例など心房負荷のある症例ではfMCGのP波が高振幅を示し、この方法は心房負荷の評価にも応用できる可能性が示された⁵⁰⁾。明瞭なT波が記録される例ではST部分の偏位も検出できる。実際、ガレン動脈奇形により著明な心肥大を呈し、fMCGでST低下が記録された症例を経験した⁴⁹⁾。左心低形成症候群の胎児でST上昇が記録された例も報告されている²¹⁾。このことはfMCGを用いると胎児期の心筋虚血も評価できる可能性を示唆している。

胎児心磁図の限界と今後の展望

1. 胎児心磁図の限界

ハードウェア、ソフトウェア両面からさまざまな改良が加えられ、fMCGは少しずつ周産期臨床に普及している。しかし、現時点において、fMCGにはいくつかの限界がある。第一に、胎児は子宮内でさまざまな胎位をとり、しかも刻々とその位置を変える。したがってマーカの設定ができず、心臓との位置関係による標準波形の確立が困難である。また、不整脈診断におい

ては加算平均処理なしで高率にP、QRS、T波を検出することが求められる。しかし、一般在胎20～40週の胎児でQRSは95%以上記録できるものの、P、T波についてはどこの施設でも満足な検出率が得られていない。われわれの経験でも、P波は週数が進むほど検出率が高くなるものの、加算処理なしで平均70%、T波はもとも胎児では低振幅の傾向もあり¹⁵⁾、加算処理後でも50～60%の検出率にとどまる。

2. ベクトル型心磁計の開発

これらの限界を補う方法の一つとして注目されるのがベクトル型磁束計である。MCGはベクトル量であり、コイル面の設定により3成分を測定することができる。従来のfMCGではそのうち1成分(Z成分のことが多い)を測定していた。われわれは測定点1カ所あたり、それぞれ直交するコイルを3つずつ配置して3成分同時に測定する磁束計を開発し、臨床応用を目指している。実際、1つのコイルで十分な波形が得られなくても、他のコイルで良好な波形が得られることがあり、さらに3成分を合成すると明瞭な波形が記録できる(Fig. 6)。この方法は胎児の位置の影響、計測中の胎児の動きによるアーチファクトもある程度除去でき、合成波形を標準波形として採用できる可能性がある⁵¹⁾。

3. 高温超伝導SQUID磁束計の開発

ランニングコストを考える時、高価な液体ヘリウムの補給も問題となる。1980年代終わりの高温超伝導体の発見以来、廉価な液体窒素の温度77K(-196°C)で作動するSQUID磁束計(high TC-SQUID)の研究、開発が進められている。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご校閲くださいました筑波大学臨床医学系小児科の松井陽教授、研究にご協力いただきました日立製作所中央研究所の宮下豪氏、神鳥明彦氏、塚田啓二氏、筑波大学産婦人科の諸先生、濱田洋実先生、宗田聡先生、龍ヶ崎済生会病院産婦人科の重光貞彦先生、陳央仁先生、筑波大学小児科の諸先生、塩野淳子先生に深謝致します。

【参考文献】

- 1) Baule G, McFee R: Detection of the magnetic field of the heart. *Am Heart J* 1963; 66: 95-96
- 2) Cohen D, Edelsack EA, Zimmerman E: Magnetocardiograms taken inside a shielded room with a superconducting point-contact magnetometer. *App Phys Lett* 1970; 16: 278-280
- 3) Nakaya Y, Mori H: Magnetocardiography. *Clin Phys Physiol*

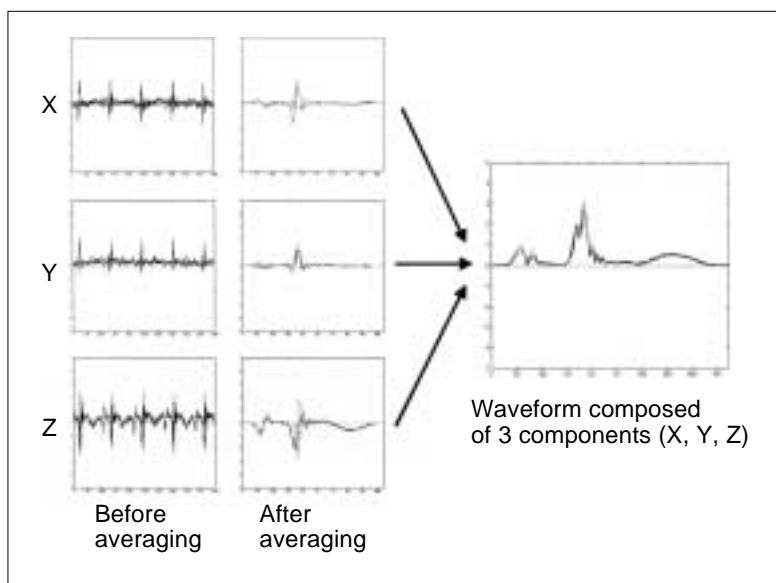


Fig. 6 Vector magnetocardiograms. Vector magnetometer components before (left panel) and after (central panel) signal averaging. The P- and T-waves are prominent in the Z-component. By constructing the three components (X, Y, Z) of the magnetic field, more distinct PQRST waveforms with high time resolution are demonstrated (right panel). The polarity of the composite waveforms is always positive, independent of fetal orientation and movement.

Meas 1992; 13: 191–229

- 4) Mizumida N, Asano Y, Hosaki J, et al: Non-dipolarity of heart potentials estimated by magnetocardiography in normal subjects. *Jpn Heart J* 1998; 39: 731–742
- 5) Kariniemi V, Ahopelto J, Karp PJ, et al: The fetal magnetocardiogram. *J Perinat Med* 1974; 2: 214–216
- 6) Kariniemi V, Hukkinen K: Quantification of fetal heart rate variability by magnetocardiography and direct electrocardiography. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 526–530
- 7) 堀米仁志, 安積瑞博, 重光貞彦, ほか: SQUID磁束計を用いた胎児心磁界計測. *日本新生児学会雑誌* 1997; 33: 371–377
- 8) Allan LD, Anderson RH, Sullivan ID, et al: Evaluation of fetal arrhythmias by echocardiography. *Br Heart J* 1983; 50: 240–245
- 9) Maeno Y, Kiyomatsu Y, Rikitake N, et al: Fetal arrhythmia: Intrauterine diagnosis, treatment and prognosis. *Acta Paediatr Jpn* 1995; 37: 431–436
- 10) Simpson LL: Fetal supraventricular tachycardia: Diagnosis and management. *Semin Perinatol* 2000; 24: 360–372
- 11) Roche JB, Hon EH: The fetal electrocardiogram. *Am J Obstet Gynecol* 1965; 92: 1149–1159
- 12) Oostendorp TF, van Oosterom A, Jongsma HW: The fetal ECG throughout the second half of gestation. *Clin Phys Physiol Meas* 1989; 10: 147–160
- 13) Carter MC, Gunn P, Beard RW: Fetal heart rate monitoring using the abdominal fetal electrocardiogram. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 396–401
- 14) Luzietti R, Erkkola R, Hasbargen U, et al: European community multicentre trial “fetal ECG analysis during labour”: The P-R interval. *J Perinat Med* 1997; 25: 27–34
- 15) Newbold S, Wheeler T, Clewlow F, et al: Variations in the T/ QRS ratio of fetal electrocardiograms recorded during labour in normal subjects. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 144–150
- 16) Mohajer MP, Sahota DS, Reed NN, et al: Cumulative changes in the fetal electrocardiogram and biochemical indices of fetal hypoxia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 55: 63–70
- 17) Wakai RT, Wang M, Martin CB: Spatiotemporal properties of the fetal magnetocardiogram. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 770–776
- 18) 堀米仁志: SQUID磁束計を用いた胎児心磁図計測. *小児内科* 1999; 31: 879–883
- 19) 塚田啓二, 神鳥明彦, 宮下 豪, ほか: 心磁図の原理. *心臓* 2001; 33: 423–431
- 20) Quinn A, Weir A, Shahani U, et al: Antenatal fetal magnetocardiography: A new method for fetal surveillance? *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 866–870
- 21) Leuthold A, Wakai RT, Martin CB: Noninvasive in utero assessment of PR and QRS intervals from the fetal magnetocardiogram. *Early Hum Dev* 1999; 54: 235–243
- 22) Horigome H, Takahashi MI, Asaka M, et al: Magnetocardiographic determination of the developmental changes of PQ, QRS and QT intervals in the foetus. *Acta Paediatr* 2000; 89: 64–67
- 23) Kahler C, Schleussner E, Grimm B, et al: Fetal magnetocardiography: Development of the fetal cardiac time intervals. *Prenat Diagn* 2002; 22: 408–414
- 24) Stinstra J, Golbach E, van Leeuwen P, et al: Multicentre study of fetal cardiac time intervals using magnetocardiography. *BJOG* 2002; 109: 1235–1243
- 25) Janse MK, Anderson RH, van Capelle FJ, et al: A combined electrophysiological and anatomical study of the human fetal heart. *Am Heart J* 1976; 91: 556–562
- 26) Brambati B, Pardi G: The interventricular conduction time of fetal heart in uncomplicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;

- 87: 941–948
- 27 堀田 H, Horigome H, Asaka M, et al: Prenatal diagnosis of long QT syndrome using fetal magnetocardiography. *Prenat Diagn* 1999; 19: 677–680
- 28 Menendez T, Achenbach S, Beinder E, et al: Prenatal diagnosis of QT prolongation by magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1305–1307
- 29 Hosono T, Kawamata K, Chiba Y, et al: Prenatal diagnosis of long QT syndrome using magnetocardiography: A case report and review of the literature. *Prenat Diagn* 2002; 22: 198–200
- 30 Moss AJ, Zareba W, Benhorin J, et al: ECG T-wave patterns in genetically distinct forms of the hereditary long QT syndrome. *Circulation* 1995; 92: 2929–2934
- 31 Menendez T, Achenbach S, Beinder E, et al: Usefulness of magnetocardiography for the investigation of fetal arrhythmias. *Am J Cardiol* 2001; 88: 334–336
- 32 Beinder E, Grancay T, Menendez T, et al: Fetal sinus bradycardia and the long QT syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 743–747
- 33 Horigome H, Takahashi MI, Asaka M, et al: Investigation of fetal premature cardiac contractions by magnetocardiography, in Yoshimoto T (ed): *Recent Advances in Biomagnetism*. Sendai, Tohoku University Press, 1999, pp952–954
- 34 van Leeuwen P, Hailer B, Bader W, et al: Magnetocardiography in the diagnosis of fetal arrhythmia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 1200–1208
- 35 Wakai RT, Leuthold AC, Cripe L, et al: Assessment of fetal rhythm in complete congenital heart block by magnetocardiography. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000; 23: 1047–1050
- 36 Hosono T, Shinto M, Chiba Y, et al: 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* 2002; 17: 173–176
- 37 Hosono T, Chiba Y, Shinto M, et al: A fetal Wolff-Parkinson-White syndrome diagnosed prenatally by magnetocardiography. *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 215–217
- 38 Kahler C, Grimm B, Schleussner E, et al: The application of fetal magnetocardiography (FMCG) to investigate fetal arrhythmias and congenital heart defects (CHD). *Prenat Diagn* 2001; 21: 176–182
- 39 Wakai RT, Strasburger JF, Li Z, et al: Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia. *Circulation* 2003; 107: 307–312
- 40 Kandori A, Hosono T, Chiba Y, et al: Classifying cases of fetal Wolff-Parkinson-White syndrome by estimating the accessory pathway from fetal magnetocardiograms. *Med Biol Eng Comput* 2003; 41: 33–39
- 41 Hosono T, Kanagawa T, Chiba Y, et al: Fetal atrial flutter recorded prenatally by magnetocardiography. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 75–77
- 42 Kandori A, Hosono T, Kanagawa T, et al: Detection of atrial-flutter and atrial-fibrillation waveforms by fetal magnetocardiogram. *Med Biol Eng Comput* 2002; 40: 213–217
- 43 Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, et al: Fetal tachycardia: Mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1736–1740
- 44 Wakai RT, Wang M, Leuthold AC, et al: Foetal magnetocardiogram amplitude oscillations associated with respiratory sinus arrhythmia. *Physiol Meas* 1995; 16: 49–54
- 45 Kotini P, Anninos A, Adamopoulos K, et al: Linear analysis of fetal magnetocardiogram recordings in normal pregnancies at various gestational ages. *J Obstet Gynaecol* 2001; 21: 154–157
- 46 Horigome H, Tsukada K, Kandori A, et al: Visualization of regional myocardial depolarization by tangential component mapping on magnetocardiogram in children. *Int J Card Imaging* 1999; 15: 331–337
- 47 Tsukada K, Mitsui T, Terada Y, et al: Noninvasive visualization of multiple simultaneously activated regions on torso magnetocardiographic maps during ventricular depolarization. *J Electrocardiol* 1999; 32: 305–313
- 48 Peters MJ, Stinstra JG, van den Broek SP, et al: On the fetal magnetocardiogram. *Bioelectrochem Bioenerg* 1998; 47: 273–281
- 49 Horigome H, Shiono J, Shigemitsu S, et al: Detection of cardiac hypertrophy in the fetus by approximation of the current dipole using magnetocardiography. *Pediatr Res* 2001; 50: 242–245
- 50 堀米仁志, 塩野淳子, 松井 陽, ほか: 胎児心磁図を用いた胎児心房筋電流の発達評価. *日小循誌* 2002; 18: 670 (第8回日本胎児心臓病研究会抄録)
- 51 Kandori A, Miyashita T, Tsukada K, et al: A vector fetal magnetocardiogram system with high sensitivity. *Rev Sci Instrum* 1999; 70: 4702–4705