



多電極母体腹壁誘導胎児心電図による全週数型胎児心筋虚血モニタ
リングの基礎研究

18390306

平成18年度～平成19年度科学研究費補助金
(基盤研究(B)) 研究成果報告書

平成20年5月

研究代表者 木村芳孝
東北大学医学部教授

<はしがき>

妊娠中期における胎児モニタリングの厳密な科学的基盤が確立されていないために、胎児の状態の悪化に対し正確な分娩時期の決定が困難であり、新生児予後を悪化させる原因や、逆に健常早産児の分娩増加を招き新生児医療を圧迫する原因となっている。本研究では、胎児の状態把握の新しい手段としての胎児心電図の可能性を動物実験で調べることを目的にした。

胎児モニターの指標として胎児心電図を用いる場合に、望まし計測法は、母体腹壁からの心電図計測である。胎児心電図電極を母体腹壁に装着し妊娠羊において胎児心電図が計測可能かを検討した。この動物モデル母獣とヒト母体の大きな違いは、①羊母体皮膚は体毛で覆われている。②皮下に立毛筋群があり筋電図が雑音としてはいりやすい。③母獣の前後径が長くヒトよりレファレンス電極と計測電極間の距離が長い。従って、母獣の腹壁から胎児の心電図をとることは、ヒトの場合に比べ極端に難しくなる。

我々は、絶縁物電極法に基礎を置く広域接地型高感度電極法を開発し、羊胎児の心電図を母獣腹壁から取ることに成功した。しかし、広範に母獣の脱毛が必要になること、心臓の位置が変化しやすく、また、母獣、胎児の心電図の非線形性がヒトより大きく、胎児に直接付けた心電図の誘導法（AP誘導）ではT波の計測が困難であった。また、羊胎児を用いた実験では実験可能な時期が11月から2月と冬に限られており、120日前から用意した妊娠羊5頭の内3頭が、子宮内胎児死亡を起こし今研究期間での羊胎児からのデータ収集は不可能であった。

これに対し、我々は、動物実験用に非線形性の強い信号のノイズからの抽出技術（NSSP法）の開発、改善を行い、雑音下での非線形性の強い胎児心電図の信号抽出を可能にした（Y Kimura MITAT 2006年で発表）。また、これを国際特許として申請した。今回、羊胎児でトラブルが続発したために、より安定で有効な実験をめざし、いつでも実験可能で、妊娠期間の短いマウス胎児を用い心筋虚血実験の基礎研究を行うことを検討した。

マウス胎児を用いた胎児心筋虚血実験

マウス胎児の子宮内での心電図計測の報告はない。我々は、ヒト胎児に行った胎児心電図計測の基本的な方法が通用出来るかを検討した。また、一症例の母体の中にマウス胎児は4から8匹存在する。計測には胎児一匹一匹の心電図を別々に取る必要がある。また、心筋虚血実験を行うために胎児一匹を虚血にし、他の同腹の胎児をコントロールにすることが望ましい。我々は、子宮外から、金属電極を胎児に接着させて子宮内で元気な状態で胎児心電図を一匹一匹計測する技術を考案した。また、子宮動脈を一時的に結紮し、胎児一匹一匹を分離して虚血にすることに成功した。また、胎児虚血の影響により胎児脳に出血が起きる瞬間を世界で初めて捉えることができた。

研究内容

胎齢17日の妊娠後期マウス胎児（C57BL/6N）を用いて実験を行った。実験は動物用超音波装置を有する東北大学流体科学研究所にて行った。母体麻酔下で開腹し、対象となる一仔に電極を装着し、脳血流を超音波装置で観察しながら子宮動脈分枝の5分間圧迫-5分間解放を3回繰り返し、胎児虚血モデルを作成した。心電図による心筋虚血のモニタリングと超音波装置による脳虚血を同時に記録した。

研究結果

マウス胎児の心電位は数 μ Vと極めて小さく、電源の低ノイズ化などシールドの強化を図ったが信号の抽出は困難を極めた。そこでアンプを内蔵した針電極を開発し、ノイズを極限まで除去した。その結果、世界で初めてマウスの胎児心電位の子宮内での計測に成功した。記録した心電図の解析した所、マウスでは存在しないとされていたT波の存在を胎児で確認した。また、マウス胎児は、母体に比べ極端に徐脈（50から60bpm）であると考えられていたが、母体心拍数（300bpm前後）と同等かやや徐脈（心拍数200から300bpm）で有ることがわかった。子宮動脈分枝の圧迫-解放時の心電図を解析により心電波形及び心拍数の変化を検討した。圧迫時はT波の増大と不整脈の頻発を経て心拍数の減少を確認した。開放時は再び不整脈の頻発期を経て心拍数が回復した。また、超音波装置による脳血流測定では中大脳動脈分枝を超音波画像から抽出することに成功した。しかし、母体の呼吸により画像が移動し関心領域の追跡が困難であった。これが原因で圧迫-解放による血流変化を経時的に定量評価するには至らなかったが、胎児心電図の解析が胎児虚血状態のモニタリングに対し有用であることを示唆する結果を得た。

マウス胎児を用いて胎児虚血状態モデルを作成した本研究の産科研究における意義は大きさと考えられる。

研究組織

研究代表者：木村芳孝（東北大学医学部教授）
研究分担者：伊藤拓哉（東北大学医学部助教）
研究分担者：千坂 泰（東北大学大学病院講師）
（研究協力者：中尾光之；東北大学情報科学教授）

交付金決定額（配分額）

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 18 年度	8,100,000 円	2,430,000 円	10,530,000 円
平成 19 年度	4,400,000 円	1,320,000 円	5,720,000 円
総 計	12,600,000 円	3,750,000 円	16,250,000 円

研 究 発 表

(1) 雑誌論文（4件）

1. Kimura Yoshitaka, Ito Takuya, Matuyama Fumiaki, Chida Shinichi, Katayama Norihiro, Nakao Mitsuyuki, Okamura Kunihiro. “ Measurement method for the fetal electrocardiogram.” Minim Invasive Ther Allied Technol,15,(2006),214-217.
2. Sato Michiyoshi, Kimura Yoshitaka, Chida Shinichi, Ito Takuya, Katayama Norihiro, Okamura Kunihiro, Nakao Mitsuyuki. “ A novel extraction method of fetal electrocardiogram from the composite abdominal signal.” IEEE Trans Biomed Eng,54(1), 2007, p49-58.
3. AH Khandoker, Y Kimura, T Ito, M Palaniswami. Non-Invasive Determination of Electromechanical Time Interval of Cardiac Cycle Using Abdominal ECG and Doppler Ultrasound Signals from Fetal Hearts. Computers in Cardiology 2007;34:657-660.
4. Y Kimura, T Netabayashi, T Ito, S Jafar, S Chida, N Katayama, K Owada, K Okamura, M Nakao. A study to Determine the Robustness of Reference Signal for BSSR Signal Extraction Method. American Institute of Physics, 2007;p705-708.

(2) 学会発表（3件）

[2007]

1. Y Kimura, T Ito, M Nakamura, K Uchida, H Chisaka, N Katayama, M Nakao, K Okamura. “A Novel extraction method of fetal electrocardiogram from the composite abdominal signals.” 34 Annual Meeting of Fetal and Neonatal Physiological Society. Aug. 29,2007, Sendai, Japan.
2. Kimura Y, M Nakamura, K Uchida, T Ito, H Chisaka, K Okamura.”Perinatal diagnosis of bradycardia using electrocardiogram via maternal abdomen.” 34 Annual Meeting of Fetal and Neonatal Physiological Society. Aug. 29, 2007, Sendai, Japan.
3. Ito T, K Uchida, M Nakamura, H Chisaka, Kimura Y, K Okamura.”Maternal Low protein Diet Aggravates Fetal White Matter Damage Caused by Infection.” 34 Annual Meeting of Fetal and Neonatal Physiological Society. Aug. 29, 2007, Sendai, Japan.

(3) 図 書（なし）

研究成果による産業財産権の出願・取得状況

特許申請（1件）

1. 名称： ” NONLINEAR SIGNAL EXTRACTION BY USING FAST NONLINEAR STATE SPACE PROJECTION. ”

発明者：Y Kimura, S Chida, M Nakao, K Okamura, T Ito.

権利者名：東北大学

種類・番号：国際出願 PCT/JP2006/316386

出願年月日：2006/8/22

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録していません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。