様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　７ 年　 ６ 月 １０ 日現在

機関番号：３２４０９
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2024
課題番号：１９Ｋ０９８３０

研究課題名（和文）胎児心電図から得られた胎児心拍数基線細変動のカオス時系列解析

研究課題名（英文）Nonlinear analyses of heart rate variability obtained from maternal abdominal-lead fetal ECG

研究代表者

菊池　昭彦（KIKUCHI, Akihiko）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：１０２８０９４２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：正常胎児と異常胎児の心拍数変動ダイナミクス差異を母体腹壁誘導胎児心電図を用いてカオス時系列解析で明らかにすることを目標とし、本法と超音波ドプラ法（従来法）による胎児心拍数記録を正常単胎胎児（C群）49例と発育不全胎児（FGR群） 25例の計74例に施行した。最大リアプノフ指数は心電図法及び従来法いずれもC群、FGR群ともに正でありサロゲートデータ法によっても特異的な非線形性が認められた。相関次元については、両法共にC群がFGR群に比べ有意に高値であった。検査週数別では、C群では両法ともに週数依存性に上昇したがFGR群では心電図法のみで相関次元の上昇が検出可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
母体腹壁誘導胎児心電図から得られた胎児心拍数変動に対してカオス時系列解析を行い、健常胎児と発育不全胎児における心拍数変動ダイナミクスに差異があることが明らかになった。胎児の健常性を予測する上で最重要とされる胎児心拍数基線細変動(variability)の検出限界は既存の超音波ドプラ法では5bpmであり胎児機能不全を予測する点で偽陽性が多く分娩への不要な手術的介入を増加させる一因にもなっていた。心電図法での検出限界は1bpm以下であり、初期値鋭敏性を有するカオス時系列解析をもちいれば、種々の状態の胎児健常性の評価ひいては治療判断の大幅な向上に寄与すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to clarify the difference in dynamics of heart rate variability between normal and growth-restricted fetuses by nonlinear methods of time series analysis using fetal electrocardiogram (ECG) through the maternal abdominal wall. Forty-nine fetal heart rate recordings from healthy normal fetuses and twenty-five recordings from growth-restricted fetuses were analyzed by ECG and conventional ultrasound Doppler methods. The largest Lyapunov exponents were positive in both fetuses by the two methods, and specific nonlinearity was also observed with surrogate data method. The correlation dimension in the control fetuses were significantly higher than those in the growth-restricted fetuses by both methods. According to gestational age, the correlation dimension showed an increase in the control fetuses by both techniques, whereas this significant variation in growth-restricted fetuses could be detected only by ECG.

研究分野：周産期医学

キーワード：母体腹壁誘導胎児心電図　胎児心拍数基線細変動　胎児発育不全(FGR)　カオス時系列解析　アトラクタ再構成　最大リアプノフ指数　相関次元　サロゲート データ法

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

（１）連続的胎児心拍数モニタリング(CTG)の開発と臨床現場への導入は、妊娠・分娩中の胎児管理法に大きなインパクトをもたらした。CTG 判読において、中でも胎児心拍数基線細変動(variability)は胎児 well-being を予測する上で最重要とされている。正確な variability 評価のためには胎児心臓から電気信号を得る必要がある。そのために、たとえば胎児頭皮にスパイラル電極を装着して直接誘導胎児心電図を記録することもなされてきたが、この方法は未破水例では施行できずに分娩進行中かつ破水後しか計測できないことや、胎児にとって侵襲的検査であることが問題となっていた。

したがって現在の CTG は超音波ドプラ法により胎児心拍間隔を計測する手法が臨床現場で主流となっている。本法は確かに健康な胎児の診断には有用であるが false positive が多く、分娩への不要な手術的介入を増加させる一因にもなっており、こうした本法の限界は主に以下の 2 点による。

① 本法では技術的に 5bpm 以下の variability 評価は困難であり、胎児アシドーシスの判断について偽陽性率が高いこと。

② variability 評価は検者の主観的な肉眼所見でなされていること。

②に対しては客観的指標を得るために周波数解析などの線形理論に基づく解析が主として用いられてきたが、未だ十分に満足できる結果が得られていない現状がある。

こういった中、非侵襲的に胎児心電図が記録できる母体腹壁誘導胎児心電図の技術発展が進み、ようやく製品化されるに至った。本法によれば 1bpm 以下の variability も正確にとらえることができるとされている。

（２）線形理論に基づく解析に対して、「不規則な振動の本質が、比較的少数自由度の非線形力学系のダイナミクスによるものである」という可能性を考慮して解析する「**カオス時系列解析**」が発展した。決定論的ダイナミクスを有する比較的少数自由度システムの振る舞いから、システムに内在する非線形性に起因して生ずる複雑な現象を**決定論的カオス**というが、実際にも非線形性が種々の実在系において複雑な振る舞いの本質的な役割を担うことが多いとされている。神経応答、脳波信号、成人心電図等の生体システムデータに対して、決定論的カオスが存在する可能性の探求がカオス時系列解析を通して行われてきており、線形理論に基づく解析では得られない知見が集積している。

複雑な時系列を決定論的カオスの側面から解析する時には、まずはじめにアトラクタを再構成し、その後に決定論的非線形力学系から生じる現象の特徴を以下のように定量化しなければならない。

① 軌道不安定性：初期変位が指数関数的に伸ばされて、最終的にはアトラクタのサイズにまで拡大される。初期変位の伸び率は**リアプノフ指数**で定量化される。その信頼性を向上させるために**サロゲートデータ法**を用いる。

② アトラクタのフラクタル性、自己相似性：カオス力学系のアトラクタの幾何学的構造は、多くの場合自己相似構造（フラクタル構造）を持つ。自己相似性は非整数のフラクタル次元で定量化される。そこで、アトラクタの構造をフラクタル次元解析で定量化する。実際のデータ解析ではフラクタル次元の一種である**相関次元**を計算することが多い。

われわれは以前の研究で発育不全(FGR)胎児の心拍数変動ダイナミクスが健常胎児

と異なるか否かにつき、カオス時系列解析により検討し、以下を明らかにした。

① FGR の異常心拍パターンの再構成アトラクタは健常胎児のそれとは著しく異なる構造を示した。
② サロゲートデータ法により健常胎児の心拍数変動には特異的な非線形性が認められ、最大リアプノフ指数が正であり初期値に対する鋭敏な依存性が確認された。
③ FGR の最大リアプノフ指数は健常胎児より有意に低値であった。
④ 健常胎児では妊娠週数にともなう相関次元の有意な変化を認めたが、FGR には認められなかった(Kikuchi et al. Early Hum Dev 2006)。

しかし上記研究は超音波ドプラ法による CTG を用いた解析であった。本研究の学術的「問い」は、**「母体腹壁誘導胎児心電図から得られた胎児心拍数変動にカオス時系列解析を行い、健常胎児と種々の異常胎児における心拍数変動ダイナミクスの差異の詳細を明らかにできるか？」**であった。

２．研究の目的

本研究はわれわれが以前に超音波ドプラ法による CTG を用いたカオス時系列解析により明らかにした健常胎児および FGR における心拍数変動ダイナミクスの差異を、variability をより精確に計測できる母体腹壁誘導胎児心電図を用いたカオス時系列解析を行うことによりさらに精密に記載するのみならず、妊娠週数の進行に伴う心拍数変動ダイナミクスの経時的変化を正常胎児および FGR 胎児において定量化することである。

３．研究の方法

被験者は当院で病棟入院中の妊娠 18 週以降の単胎妊娠妊婦である。研究責任者が本研究への協力が困難であるか、本研究への参加が適切ではないと判断した患者は除外する。本研究について説明書により研究の内容を説明し、文書で同意を得る。一旦研究対象者より同意を得た場合でも、研究対象者は不利益を受けることなく、いつでも同意を撤回することができる。

正常発育胎児に対しては 2 週間毎、FGR に対しては 1 週間毎に検査を施行する。妊婦腹壁に胎児心電図電極(アイリスモニタ)と超音波ドプラ法による CTG を装着した後、ベッド上安静にて胎児心電図と CTG を 40 分間同時記録する。われわれが以前に超音波ドプラ法による CTG を用いたカオス時系列解析により明らかにした健常胎児および FGR における心拍数変動ダイナミクスの差異を、variability をより精確に計測できる母体腹壁誘導胎児心電図を用いた解析を行うことによりさらに精密に記載し、妊娠週数の進行に伴う心拍数変動ダイナミクスの経時的変化を定量化する。胎児心電図から得られた結果を、同時記録した超音波ドプラ法による CTG で得られた結果と比較する。解析はわれわれが有している株式会社 TAOS 研究所の「カオス解析プログラム Ver. 2.4.4」、「カオス計算スケジュールプログラム Ver. 2.4.4」、「サロゲートデータ作成プログラム Ver. 1.0.0」を用いる。

カオス時系列解析（Kikuchi et al. Early Hum Dev 2006）では、まずはじめにアトラクタを再構成し、その後に決定論的非線形力学系から生じる現象の特徴を以下のように定量化する。

・軌道不安定性：初期変位が指数関数的に伸ばされて、最終的にはアトラクタのサイズにまで拡大される。初期変位の伸び率は**リアプノフ指数**で定量化される。その信頼性を向上させるために**サロゲートデータ法**を用いる。

・アトラクタのフラクタル性、自己相似性：カオス力学系のアトラクタの幾何学的構造は、多くの場合自己相似構造（フラクタル構造）を持つ。自己相似性は非整数のフラクタル次元で定量化される。そこで、アトラクタの構造をフラクタル次元解析で定量化する。今回のデータ解析ではフラクタル次元の一種である**相関次元**を計算する。

４．研究成果

2020～2022 年の登録期間内に**母体腹壁誘導胎児心電図**（胎児心電図法）で胎児心拍変動

を計測できた妊娠 18 週以降の単胎妊娠妊婦 121 症例が登録され、胎児多発形態異常 1 例及び胎児不整脈 4 症例を除外した 116 例を解析対象とした。内訳は正常単胎胎児（コントロール；C 群）82 例と発育不全胎児（FGR 群）34 例であった。正常胎児と発育不全胎児における胎児心拍数を胎児心電図法で記録した。従来法である超音波ドプラ法も合わせて施行し比較検討した。検査時妊娠週数の内訳は C 群で妊娠 18 週以降 28 週未満 21 例(26%)、28 週以降 33 週未満 38 例(46%)、33 週以降 23 例（28%)、FGR 群では妊娠 18 週以降 28 週未満 13 例(38%)、28 週以降 33 週未満 13 例(38%)、33 週以降 8 例（25%）であった。

(1)胎児心電図法による胎児心拍変動の検出率

胎児心電図法による胎児心拍検出状況は、[α;記録時間の 70%以上で検出可能、β;記録時間の 30－70%で検出可能、γ;記録時間の 30%以下のみ検出可能]としたところ、α症例 29 例(25%)、β症例 23 例(20%)、γ症例 64 例(55%)であった。検査時妊娠週数別に検討すると妊娠 18 週以降 28 週未満ではα症例 11 例(32%)、β症例 7 例(21%)、γ症例 16 例(47%)、妊娠 28 週以降 33 週未満ではα症例 8 例(16%)、β症例 12 例(24%)、γ症例 31 例(61%)、妊娠 33 週以降ではα症例 10 例(32%)、β症例 4 例(13%)、γ症例 17 例(55%)であり、有意差はないものの検出率の良好なα症例が妊娠 28 週以降 33 週未満で検出率が減少する傾向が見られた。超音波ドプラ法では C 群、FGR 群ともに概ねβ症例以上であった。

(2)胎児心電図法によるカオス時系列解析

ノイズを除去したα、β及びγ症例計 74 症例に対して、胎児心電図法による胎児心拍数変動推移をカオス時系列解析した。解析項目として、最大リアプノフ指数及びサロゲートデータを用いた検証を行い、最後に相関次元を検討した。

①最大リアプノフ指数は FGR 群、C 群ともに正でありカオス的特徴である初期値鋭敏性を有すると考えられた。また、週数別にみると FGR 群の最大リアプノフ指数は妊娠 28 週未満では後期に比べ有意に低値であり、かつ同時期の C 群より低値傾向であった。フーリエトランスフォームを用いたサロゲートデータ法によっても心拍数変動の特異的な非線形性が認められた。

②相関次元については全例が非整数でフラクタル構造を有すると考えられ、FGR 群が C 群に比べ有意に低値であった。検査週数別では、C 群での相関次元は週数依存性に有意に上昇していた。FGR 群についても妊娠 28 週以降は 28 週未満に対して有意に上昇していた。

(3)胎児心電図法と超音波ドプラ法の比較

続いて胎児心電図法での結果を同時に施行した超音波ドプラ法の結果と比較検討した。

①超音波ドプラ法での最大リアプノフ指数について有意差はないものの FGR 群が C 群より低値傾向だった。一方で検査週数別では両群ともに週数に依存した傾向は見られなかった。

②相関次元については、超音波ドプラ法は胎児心電図法と同様に FGR 群が C 群に比べ有意に低値であった。また、検査週数別では、C 群での相関次元は胎児心電図法と同様に週数依存性に有意に上昇していたが、FGR 群では明らかな差はなかった。この結果は我々が報告した結果と大きな矛盾なく妥当と考えられた（Kikuchi et al. Early Hum Dev 2006）。

(4)まとめ

以上により、健常胎児と発育不全胎児における心拍数変動ダイナミクスの差異を、胎児心電図法から得られた胎児心拍数変動に対するカオス時系列解析で評価できることが明らかになった。検出力に課題が残るものの、FGR 群における最大リアプノフ指数や相関次元の妊娠週数による変化は従来法である超音波ドプラ法では検出できず、胎児心電図法はより

詳細な情報を提供してくれる可能性がある。将来的に、種々の異常胎児における健常性の評価に寄与するものと考えられる。

（文献）

Kikuchi A, Shimizu T, Hayashi A, Horikoshi T, Unno N, Kozuma S, Taketani Y: Nonlinear analyses of heart rate variability in normal and growth-restricted fetuses. Early Hum Dev 82:217-226, 2006

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計0件

〔学会発表〕　計0件

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

―

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	金杉　知宣 (KANASUGI Tomonobu) (40453302)	岩手医科大学・医学部・非常勤医師 (31201)	

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関