

令和元年6月27日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10667

研究課題名(和文) 内診指接着型胎児オキシメーターを用いた新規胎児モニタリング法の開発

研究課題名(英文) Development of a new intrapartum fetal monitoring technique using a finger-mounted fetal tissue oximeter: a multicenter study

研究代表者

内田 季之(Uchida, Toshiyuki)

浜松医科大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90570234

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：新規開発指接着型胎児オキシメーターを用い分娩中胎児組織酸素飽和度(FtO₂)と分娩直後新生児組織酸素飽和度(NtO₂)を測定し、正常値設定を目的とした。本研究は胎児心拍数モニタリング(FHR)と併用し、分娩時胎児評価として有用かを検討した。200例の登録があり、分娩直後の臍動脈血(UmA) pH7.2以上の正常症例では分娩第一期はFtO₂43.1%、分娩第二期42.9%であった。FHR異常例は36例、分娩第一期FtO₂38.3%、第二期36.4%であった。36例中12例でUmApHが7.2以上かつFtO₂は40%以上であり、FtO₂40%以上の症例でFHR偽陽性を指摘できる可能性がある

研究成果の学術的意義や社会的意義

世界的に多くの施設で分娩時胎児評価は従来から胎児心拍数モニタリング(FHR)のみで評価されてきた。胎児の直接的な指標(血液検査など)は母児共に侵襲的であり、合併症が起こりうる。近赤外線分光法で胎児にセンサーを短時間経皮的に接着することで瞬時に胎児組織酸素飽和度を計測できる。FHRでは心拍数のみであるため偽陽性を示す割合が高く、FHRのみで帝王切開とするしかない。新規胎児オキシメーターをFHRに併用することで、不要な帝王切開などの介入を減らし、かつ低酸素状態となっていない児(胎児アシドーシス)を娩出できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：To establish standard values for fetal tissue oxygen saturation (FtO₂) during the first and second stages of labor and the newborn's tissue oxygen saturation (NtO₂) after birth. The present study also investigates whether the new oximeter combined with cardiotocography (CTG) is useful for the evaluation of fetal well-being. Of 200 term pregnant women recruited. The normal (umbilical artery pH > 7.20) average FtO₂ was 43.1% in the first stage and 42.9% in the second stage of labor. There were 36 cases with abnormal FHR patterns, and the average FtO₂ was 38.3% in the first stage of the labor and 36.4% in the second stage of the labor. The average NtO₂ was 44.7% (1min), 49.9% (3 min), 50.8% (5 min), respectively. In 12 cases of the abnormal FHR pattern, the FtO₂ was over 40% and Uma pH was over 7.2. Tissue oxygen saturation screening pointed out the 12/36 (33.3%) of the false-positive FHR pattern. The result was our fetal oximetry can decrease the cases of false-positive CTG.

研究分野：周産期医学

キーワード：胎児モニタリング 酸素飽和度 近赤外線分光法 胎児心拍数モニタリング 組織酸素飽和度 胎児オキシメーター 指接着型 胎児アシドーシス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

現在の胎児の状態把握としてもっとも普及しているものは胎児心拍数監視装置であるが偽陽性が多いのが特徴である。これは胎児の pH、酸素動態を間接的に心拍数情報として見ていることによる。胎児の状態を新生児と同様に Vitalサインとして測定し評価することが理想であるが、子宮内に存在する胎児において簡便で確実な方法はない。今まで母体の腹壁から胎児の臍帯へ針をさして採血する臍帯穿刺、頭皮採血による pH 測定、分娩時胎児に pH 電極を埋め込む方法などがあつたがいずれも侵襲的で実際の臨床の場ではほとんど行われていない。非侵襲的に酸素飽和度を見る方法として近赤外線分光法によるパルスオキシメーターがあり医療の現場で広く普及している。パルスオキシメーターを用いた胎児の酸素動態把握を多くの研究者が試みてきた。米国で 1990 年代後半に胎児パルスオキシメーターが開発された。これは近赤外線センサーを経腔的に挿入し胎児に装着し胎児の酸素動態を診る方法である。しかし子宮内にセンサーを挿入することによる感染などの危険性の問題、操作性が悪いこと、違和感が強いこと、分娩の進行に伴って(特に分娩直前)胎児が下降しセンサーがずれてしまい測定できなくなってしまうこと(データ取得率が低いこと)などの理由で普及しなかった。最近のシステムティックレビューでも胎児パルスオキシメーターを胎児心拍数監視装置に加えて管理することは帝王切開率をさらに上昇させる可能性がありさらなるよい管理指標を構築する必要があることが述べられている(Cochrane Database Syst Rev. 2014)。逆に胎児心拍数波形に異常が無いにも関わらず、新生児呼吸障害のためアプガースコアが低値である、臍帯血動脈 pH が低値である、児の炎症反応が高値である偽陰性の症例も臨床現場では経験される。胎児心拍数波形より精度の向上した次世代の分娩時胎児評価方法の開発が求められている。我々の産婦人科教室では胎児心拍数モニタリングの開発に携わり、浜松市の産科である光を利用した近赤外線分光法による妊婦モニタリングの研究を発表してきた。近赤外線分光法はセンサーを経皮的に装着して組織酸素化の評価ができることから低酸素による組織循環動態を瞬時に数値として表示することが可能である。しかも非侵襲的であることから以前研究された胎児オキシメーターを改良できないかを検討した。分娩進行中にプローベが滑脱することが比較的多く報告された。また光電波が動脈径変化に起因する信号であることから圧迫により測定不能症例があることが考えられる。発想を転換し内診指にプローベを接着して、測定時のみ胎児に接着する方法を考案した。内診指に接着するには小型のプローベを開発する必要があり 1cm² 未満のセンサーを開発した。新規機器の原理は近赤外線分光法と空間分解法で光源からわずかに 6mm と 8mm 離れた受光部が 2 か所あり、2 点の光強度の差から光吸収係数を算出している。測定深度は 4mm 程度であり、6mm と 8mm の送受光間距離に設定した場合は頭皮と脳の測定感度はほぼ同等となった。開発した機器は組織酸素飽和度を測定する組織オキシメーターである。組織酸素飽和度は測定部位の毛細血管床、動脈、静脈を含めた平均酸素飽和度を示す。測定値は機器本体のモニター上段に組織酸素飽和度(%), 下段に血液量指標(総ヘモグロビン指数)として表示される。酸素飽和度と血液 pH の関係は Bohr 効果知られている。Bohr 効果はヘモグロビンの酸素解離曲線は pH が低下すると酸素親和性が低下し右方移動する。胎児組織酸素飽和度は胎児血 pH と関連し、胎児アシドーシスの評価となり得るといふ仮説を想定した。内診指接着型胎児オキシメーターは現在医療機器として認証されており、分娩時モニタリングの臨床研究は当大学倫理委員会に承認されている。

2. 研究の目的

新規に開発した内診指接着型胎児オキシメーターを用いた分娩時胎児モニタリングは胎児アシドーシスの指標となり、胎児心拍数モニタリングを補完し得るかを検討したい。臨床研究において分娩中に本機器の胎児オキシメーターで胎児組織を測定し、アプガースコアと臍帯動脈血 pH が正常な児の FtO₂ 正常値を決定する。急遂分娩の適応となる FtO₂ とのカットオフ値を決定する。

3. 研究の方法

・新規オキシメーターとアシドーシスの関連について

1. 動物実験: 組織酸素飽和度と血液 pH の関係

ビニル袋の中に ICR マウス(メス、8 週齢、29-31g)を入れて前額から頬部の組織酸素飽和度を測定した。その直後にランセット(刃先 3mm)を用いて頬部から採血を行い i-STAT1 アナライザーで血液分析を行った。ドライアイスを用いて酸素濃度を低下させ、条件を変えて測定した。酸素濃度と組織酸素飽和度の関係、そして目的である組織酸素飽和度と血液 pH の相関を解析した。Spearman 順位相関係数を求め、 $p < 0.05$ で有意差ありと判断した。

2. 臨床研究: 分娩第 II 期における胎児組織飽和度測定

妊娠 36 週以上の単胎、頭位で経腔分娩を試みる症例に対し、胎児心拍数モニタリングを装着のうえ、分娩第 II 期、破水後に胎児オキシメーターで 2 回以上測定を行った。平均組織酸素飽和度と分娩直後の臍帯動脈血 pH の相関を検討した。Spearman 順位相関係数を求め、 $p < 0.05$ で有意差ありと判断した。臍帯動脈血 pH 7.15 未満を異常と定義し、異常症例の平均酸素飽和度、正常症例の平均組織酸素飽和度のカットオフ値を求めた。カットオフ値は ROC 曲線から Youden Index により算出した。

・多施設共同研究

今までのプロトタイプのおキシメーターから医療機器として承認されたタイプに変更し、各施設倫理委員会承認後（参加9施設：浜松医大、宮崎大、慶應大、鹿児島市立病院、聖マリアンナ医大、成育医療研究センター、名古屋大、九州大、愛媛大）36週以降に経膈分娩を試みる症例に同意が得られた患者をエントリーした。UMIN試験ID：UMIN000020738としてUMIN-CTRに2016年2月に臨床試験登録のなされた臨床研究である。

分娩時にCTGと同時に胎児おキシメーターによって児頭前額から頭部を、分娩直後の新生児前額にプローベを当てFtO₂を測定した。分娩時（第I期、II期）のFtO₂値の基準値設定を目的とした。分娩直後に臍帯動脈血のガス分析を行い、pH7.20未満を異常と定義した。主要アウトカム評価項目は分娩時（第I期、II期）胎児FtO₂、新生児酸素飽和度(NtO₂)の基準値設定である。

4. 研究成果

1. 動物実験：組織酸素飽和度と血液pHの関係

ビニル袋内の酸素濃度は16.7-21.0%の範囲で設定された。酸素濃度が空気より低濃度になると組織酸素飽和度は低下し強い相関を認めた(n=9, r=0.864, p=0.0027)。組織酸素飽和度と血液pHは強い正の相関を認めた(n=9, r=0.90, p=0.0009)。

2. 臨床研究：分娩第II期における胎児組織酸素飽和度測定

分娩第II期での平均胎児組織酸素飽和度と臍帯血pHに相関を認めた(r=0.52 p=0.0030)。2014年6月から2015年2月までに測定可能であった症例は91例で臍帯動脈血pH7.15未満は9例、7.15以上は82例であった。臍帯動脈血pH7.15以上の平均組織酸素飽和度は54.6%、7.15未満症例の平均胎児組織酸素飽和度は37.0%であった。ROC曲線でのAUCは0.82(8 p=0.001)。Youden Indexによる胎児組織酸素飽和度のカットオフ値は42.0%であった。

・多施設共同研究

分娩直後に臍帯動脈血のガス分析を行い、pH7.20未満を異常と定義した。基準値設定のため陣痛時FtO₂、出生直後のNtO₂を測定した。期間中に分娩第I期、II期のいずれか、または両方で分娩時の胎児評価をして登録された症例は196例であった。年齢中央値は32歳、経産回数0.45、経膈分娩169例、吸引分娩25例、帝王切開2例、平均出生体重は3010gであった。I期測定は34例、II期測定は183例であった。臍帯動脈血pH7.20未満の異常は15例(196例平均pH7.30)であった。臍帯動脈血pH7.20以上の正常は平均FtO₂43.1%(I期)、42.9%(II期)、平均NtO₂は49.0%(1分)、52.0%(3分)、52.9%(5分)、異常はFtO₂35.9%(I期)、38.8%(II期)、NtO₂42.6%(1分)、48.5%(3分)、53.0%(5分)で有害事象は見られなかった。CTG異常は登録196例中36例に見られた。FtO₂40%以上を正常とした場合、36例中12例がFtO₂40%以上かつ臍帯動脈血pH7.2以上でありCTG偽陽性であった。新生児ではNtO₂50%未満が継続する場合呼吸障害で新生児入院率が上昇した。CTG異常例のNtO₂出生1分後は平均44.7%と低値であった。指接着型おキシメーターは臍帯動脈血pH低値症例で分娩中に胎児酸素飽和度が低値になることを指摘できる可能性があり、新生児呼吸障害等での入院管理の必要性を出生後3分から予測できる可能性があるため分娩の胎児・新生児モニターを補完する医療機器になり得ると考えた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15件)

英文(査読あり)

1. Yata T, Sano M, Kayama T, Naruse E, Yamamoto N, Inuzuka K, Saito T, Katahashi K, Yamanaka Y, Uchida T, Niwayama M, Kanayama N, Takeuchi H, Unno N. Utility of a Finger-Mounted Tissue Oximeter with Near-Infrared Spectroscopy to Evaluate Limbschemia in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Ann Vasc Dis*, 2: 36-43, 2019
2. Uchida T, Kanayama N, Kawai K, Mukai M, Suzuki K, Itoh H, Niwayama M. Reevaluation of intrapartum fetal monitoring using fetal oximetry: A review. *J Obstet Gynecol Res*. 2018, 44, 2127-2134.
3. Mukai M, Uchida T, Itoh H, Suzuki H, Niwayama M, Kanayama N. Tissue oxygen saturation levels from fetus to neonate. *J Obstet Gynecol Res*. 2017 43, 855-859.
4. Uchida T, Kanayama N, Kawai K, Niwayama M. Craniofacial tissue oxygen saturation is associated with blood pH using an examiner's finger-mounted tissue oximetry in mice. *J Biomed Opt*, 30;21(4):40502, 2016

5. Uchida T, Kanayama N, Mukai M, Furuta N, Itoh H, Suzuki H, Niwayama M. Examiner's finger-mounted fetal tissue oximetry: a preliminary report on 30 cases. J Perinat Med, 44: 745-749, 2016

邦文

1. 内田 季之, 鈴木 一有【妊娠高血圧症候群-PIH から HDP へ】 母体脳組織酸素飽和度検査. 産科と婦人科, 86: 237-240, 2019
2. 内田 季之. 胎児心拍数モニタリング以外の分娩時胎児評価方法は?"-新しい胎児 well-being 評価-分娩中の胎児アシドーシスの診断". 静岡県母性衛生学会誌, 7: 27-30, 2018
3. 内田 季之. 今後改善すべき課題 回旋異常. 周産期医学, 48:381-384, 2018
4. 内田 季之. 胎児心拍数モニタリング以外の分娩時胎児評価方法は?"-新しい胎児 well-being 評価-分娩中の胎児アシドーシスの診断". 日本母性衛生学会会誌 7: 27-30, 2018
5. 内田 季之. 子宮内環境からみた胎児 well-being 評価法の検討 内診指接着型胎児オキシメーターを用いた新規胎児モニタリング法 日本産科婦人科学会雑誌 68: 2629-2635, 2016
6. 金山 尚裕, 内田 季之, 向 麻利, 庭山 雅嗣. 胎児酸素飽和度測定. 産科と婦人科, 83: 1178-1183, 2016
7. 内田 季之, 金山 尚裕, 庭山 雅嗣. 子宮、胎児、胎盤 近赤外線による非侵襲 rSO₂ 測定. 周産期医学 46: 737-741, 2016
8. 金山 尚裕, 内田 季之, 庭山雅嗣. 内診指接着型胎児オキシメーターの開発 臨床婦人科産科 70: 96-104, 2016
9. 金山 尚裕, 内田 季之, 庭山 雅嗣. 内診指接着型胎児オキシメーターの開発 ペリネイタルケア 35: 62-64, 2016
10. 内田 季之, 金山 尚裕. 内診指接着型オキシメーターによる胎児モニタリングの実際 産科と婦人科 82: 1365-1369, 2015

〔学会発表〕(計 19 件)

国際学会

Measuring Intrapartum Fetal Tissue Oxygen Saturation During Abnormal Fetal Heart Rate Patterns. Kanayama N, Kawai K, Uchida T, Mukai M, Suzuki K, Itoh H. Society for Reproductive Investigation. 66th Annual Scientific Meeting, March 14, 2019, Paris (oral presentation)

国内学会

1. 内田 季之. レビューから読み解く胎児オキシメーターを用いた分娩管理. 第 36 回周産期医療研究会 ランチョンセミナー, 熱海, 2018 (特別講演)
2. 内田 季之, 川合 健太, 小田 智昭, 向 麻利, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 指接着型胎児オキシメーターを用いた分娩時胎児組織酸素飽和度測定 第 54 回日本周産期・新生児医学会, 2018/7/10, 国内
3. 川合 健太, 内田 季之, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 帝王切開症例での指装着型オキシメーターを用いた胎児の酸素飽和度測定 第

54 回日本周産期・新生児医学会, 2018/7/10, 国内

4. 向 麻利, 川合 健太, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 最初に新生児を見る人は? 助産師、看護師による内診指接着型オキシメーターを用いた新生児評価の有用性 第 54 回日本周産期・新生児医学会, 2018/7/10, 国内

5. 向 麻利, 川合 健太, 幸村 友季子, 古田 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 助産師、看護師による指接着型オキシメーターを用いた新生児評価の有用性について

第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2018/5/11, 国内

6. 内田 季之, 金山 尚裕, 川合 健太, 向 麻利, 鮫島 浩, 大橋 昌尚, 松澤 聡史, 田中 守, 松本 直, 上塘 正人, 田平 達則, 小谷 友美, 中野 知子, 松原 圭一, 内倉 友香, 谷垣 伸治, 水主川 純, 藤田 恭之, 内診指接着型胎児オキシメーターを用いた新規胎児モニタリング法の開発 多施設共同研究指接着型胎児オキシメーター研究班, 第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2018/5/11, 国内

7. 川合 健太, 内田 季之, 堀越 義正, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 鈴木 一有, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 指装着型オキシメーターを用いた胎児の頭部、臀部の酸素飽和度の測定 第 70 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2018/5/11, 国内

8. 内田 季之 指接着型オキシメーターを用いた胎児モニタリング-多施設共同臨床研究 第 24 回医用近赤外線分光法, 2017/10/28, 国内

9. 内田 季之, 川合 健太, 小田 智昭, 向 麻利, 村松 慧子, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 指接着型胎児オキシメーターを用いた分娩時胎児脳酸素飽和度測定 第 53 回日本周産期・新生児医学会, 2017/7/18, 国内

10. 向 麻利, 川合 健太, 幸村 友季子, 古田 直美, 内田 季之, 谷口 千津子, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 内診指接着型オキシメーターを用いた出生直後からの新生児酸素動態に関する検索 第 53 回日本周産期・新生児医学会, 2017/7/18, 国内

11. 川合 健太, 内田 季之, 向 麻利, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 鈴木 一有, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 帝王切開術前後における指装着型オキシメーターを用いた組織酸素飽和度の測定 第 53 回日本周産期・新生児医学会, 2017/7/18, 国内

12. 川合 健太, 内田 季之, 向 麻利, 村松 慧子, 幸村 友季子, 古田 直美, 谷口 千津子, 鈴木 一有, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 指接着型オキシメーターを用いた妊娠 36 週以降の胎児酸素動態の測定 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2017/4/14, 国内

13. 向 麻利, 村松 慧子, 幸村 友季子, 古田 直美, 内田 季之, 鈴木 一有, 杉原 一廣, 伊東 宏晃, 金山 尚裕 指接着型オキシメーターによる出生後の新生児酸素動態に関する研究

第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2017/4/14, 国内

14. 内田 季之, 金山 尚裕, 川合 健太, 向 麻利, 鮫島 浩, 松澤 聡史, 田中 守, 松本 直, 上塘 正人, 田平 達則, 水主川 純, 谷垣 伸治, 松島 幸生, 小谷 藤田 恭之, 松原 圭一, 内倉 友香 内診指接着型胎児オキシメーターを用いた新規胎児モニタリング法の開発 多施設共同研究(中間報告) 指接着型胎児オキシメーター研究班, 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2017/4/14, 国内

15. 矢田 大輔, 松木 翔太郎, 榛葉 頼子, 東堂 祐介, 鈴木 崇公, 長谷川 瑛, 鈴木 康之, 内田 季之, 金山 尚裕 第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会, 2017/4/14, 国内

16. 内田 季之. 胎児心拍数モニタリング以外の分娩時胎児評価方法は? “新しい胎児

wellbeing 評価-分娩中の胎児アシドーシスの診断-”第7回羽衣セミナー、静岡、2016（特別講演）

17. 内田 季之. 子宮内環境からみた胎児 well-being 評価法の検討 内診指接着型胎児オキシメーターを用いた新規胎児モニタリング法. 第68回日本産科婦人科学会学術講演会、東京、2016（シンポジウム発表）

18. 内田 季之. 近赤外光を用いた新しい胎児モニタリング 胎児の酸素動態をとらえる 第38回日本母体胎児医学会学術集会、別府、2015（シンポジウム発表）

〔図書〕(計 1件)

1. 内田季之, 伊東宏晃, 飯嶋重雄. 浜松医科大が医学部附属病院 知っておきたい、病気のこと、治療のこと 浜松医科大学医学部附属病院の最新医療. 母体と胎児にやさしい光を用いた分娩時胎児評価. バリュメディカル、117、2019

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：金山尚裕

ローマ字氏名：KANAYAMA NAOHIRO

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：医学部

職名：副学長

研究者番号(8桁): 70204550

研究分担者氏名：伊東宏晃

ローマ字氏名：ITOHI HIROAKI

所属研究機関名：浜松医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁): 70263085

(2)研究協力者

研究協力者氏名：川合健太

ローマ字氏名：KAWAI KENTA

研究協力者氏名：向麻利

ローマ字氏名：MUKAI MARI

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。