

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：31201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462573

研究課題名(和文) 187チャンネル高分解能心電図での心拍変動解析による胎児中枢神経活動と胎教の評価

研究課題名(英文) Estimation of the effectiveness of the prenatal care of an unborn child on the basis of the analysis of heart rate variability of both the mother and fetus., with the 187-channel electrocardiography

研究代表者

福島 明宗 (FUKUSHIMA, AKIMUNE)

岩手医科大学・医学部・教授

研究者番号：20208937

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、従来詳細かつ非侵襲的に胎児および母体の自律神経活動を解析出来る手段がなかった事から、科学的分析が不可能であった胎教の効果に関して187チャンネル高分解能心電図を用いて解析を試みたものである。胎教は母体の影響下にあり、かつ本研究は心電現象からの解析であるため、母体心機能を正確に把握する必要があった。従って本研究期間内では、まず妊婦母体における正確な心機能リスク評価の方法を検討した。187チャンネル高分解能心電計によるRTc dispersion二次元分布図とANPとNT proBNP濃度による心機能スクリーニングを行うことにより正確に潜在性リスク妊婦を検出できることが明らかになった。

研究成果の概要(英文)：This study estimated the effectiveness of the prenatal care of an unborn child, which was impossible to scientifically analyze before the introduction of vector-projected 187-channel electrocardiography, which is an accurate and noninvasive tool. Changes in the cardiac volume and heart muscle occur in the circulatory dynamics in pregnancy. As the fetus is influenced by the mother's situation during the gestational period, and this study particularly involved electrocardiographic analysis, a precise study of the maternal cardiac function was needed before the analysis of the fetus. Thus, we estimated the peripartum cardiac load in this study. This study may help in the prognosis and prevention of cardiomyopathy in pregnant and postpartum women by using the vector synthesis high-resolution electrocardiography and atrial Natriuretic Peptide (ANP) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP).

研究分野：周産期医学、臨床遺伝学

キーワード：胎教 高分解能心電図 RTc dispersion NT proBNP ANP 母体心機能リスク

1. 研究開始当初の背景

古くから胎教に関しては諸説あるも、非侵襲的に母体内における胎児の情報を得る手段が無かったことから、胎内環境からみた胎教の科学的解析が行われる機会は少なかった。一方胎児は母体外の要因以外に胎内において妊娠・分娩・産褥において著しく変化していく母体の各種影響を受けるものとされる。我々はこれまでに187チャンネル高分解能心電図を用いて、妊婦および胎児の詳細な心電図解析を行ってきた^{1), 2)}。

2. 研究の目的

本研究の主たる目的は、胎児の自律神経活動を非侵襲的な手段を用いて分析し、胎教の効果を科学的に解析することである。しかしながら胎児は、出生前における周辺環境である母体から直接各種影響を受けることが予想される。その中でも妊婦母体の自律神経活動解析に影響する心機能の正確な評価を行う事が本研究の正確性を保つ上で肝要である。我々は胎教の効果である胎児の自律神経活動を正確に解析するためには、心機能に潜在的リスクを持っている妊婦を正確に把握する必要があると考え、本研究の期限内では主にリスク妊婦の検出に関する検討を主に行った。

3. 研究の方法

我々は新たに開発した187チャンネル高分解能心電図(HRES-1000: フクダ電子株式会社, 東京)による母体および胎児心電図作成を行った。胎児においては自律神経指標(LF/HF比) 母体においては2014年11月から2015年7月までに、岩手医科大学附属病院産婦人科外来へ通院もしくは産科病棟へ入院し、かつ経過観察可能であった妊産褥婦21症例について、(1) 妊娠34~36週、(2) 産褥2~6日目(3) 産褥1~3か月目の3stageに対し、1) 年齢、BMI、妊娠分娩歴、生殖補助医療の有無、各種合併症の有無、血圧、身長/子宮底の比の7項目の背景因子 2) 高分解能心電図によるfQRS, RTc dispersion 二次元分布図作成、3) 血清および血漿中ペプチドホルモン(ANP, NT proBNP) 濃度測定を行った。

なお、全対象者は文書にて同意を得た(岩手医科大学医学部倫理委員会承認番号H26-20, 2014年5月1日承認)。

4. 研究成果

母体の年齢は 33.7 ± 4.9 歳、妊娠分娩歴は妊娠 1.9 ± 1.6 回、分娩 1.0 ± 0.8 回であった。21症例のうち生殖補助医療の介入による妊娠成立は5症例あり、子宮筋腫合併妊娠を2症例認めた。身長(cm)/子宮底(cm)比は 0.20 ± 0.09 であった。分娩後出生児の体重は 2821 ± 572.9 gであった。stage 1, stage 2, stage 3の収縮期血圧/拡張期血圧の推移は

それぞれ $107 \pm 11.9 / 66 \pm 8.5$ mmHg, $112 \pm 15.7 / 71 \pm 9.6$ mmHg, $116 \pm 16.1 / 70 \pm 9.5$ mmHg と経時的に上昇したが、収縮期血圧と拡張期血圧ともに有意差は認めなかった($p=0.222$, $p=0.300$)。BMIの推移はそれぞれ 23.9 ± 2.1 , 23.2 ± 1.9 , 22.4 ± 2.5 と経時的に低下したが、有意差を認めなかった($p=0.141$)。

高分解能心電計(HRES-1000)による心電図指標: fQRSのstage 1, stage 2, stage 3はそれぞれ 99.7 ± 7.2 msec, 108.2 ± 6.0 msec, 109.7 ± 8.5 msecと経時的に上昇していた(図1)。stage 1, stage 2, stage 3のRTc dispersionは、それぞれ 49.6 ± 24.2 msec, 45.7 ± 13.9 msec, 45.0 ± 12.5 msecであった。有意差は見ないがstage 1が最も高値で、また全期間で基準値以上であった(図2)。

図 1

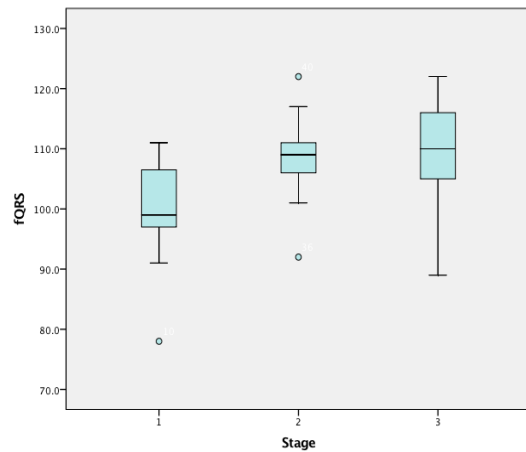
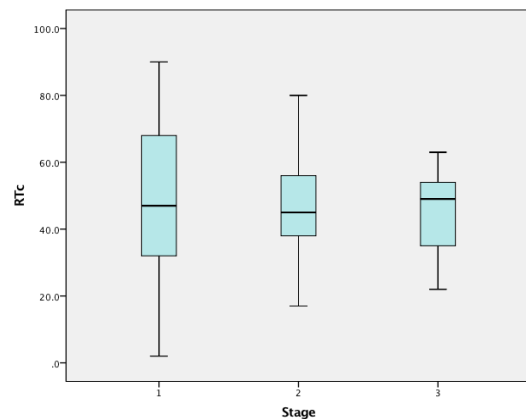
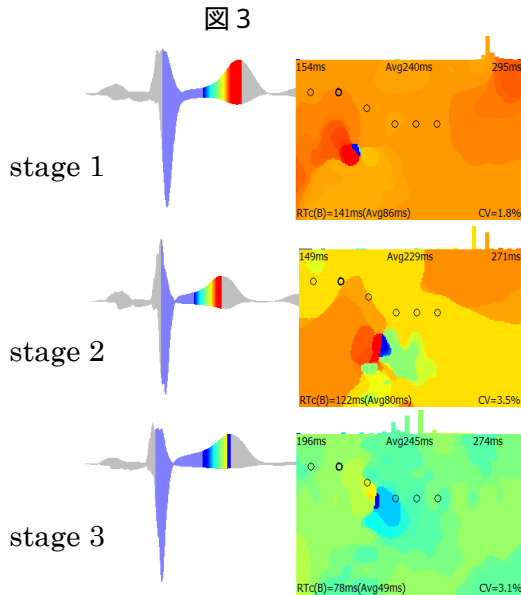


図 2

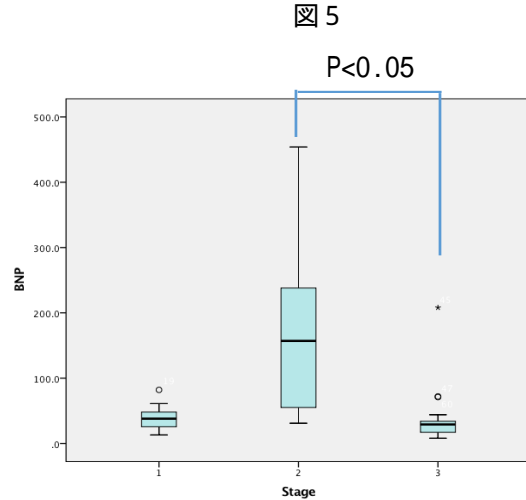
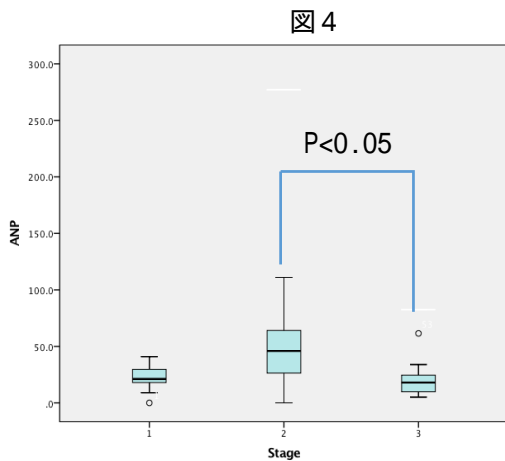


RTc dispersion 二次元分布図は程度の差はあるものの、全期間の全症例で + 象限において再分極時間のばらつきが大きく、これは右

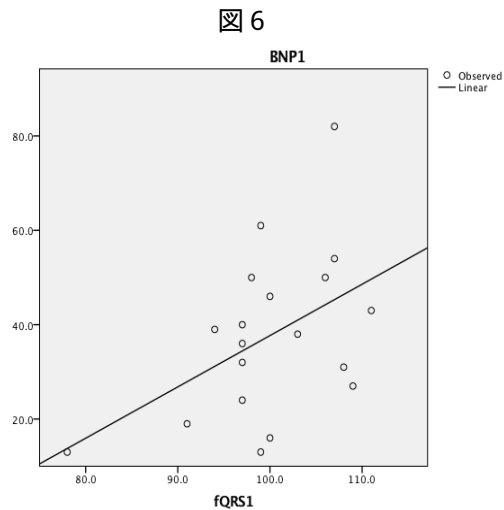
心系負荷を示唆する(図3)。
 なお、Nakai らの報告より、fQRS の基準値は 128msec 以下、RTc dispersion の基準値は 44msec 以下を用いた³⁾。



血清および血漿中のペプチドホルモン濃度：ANP の基準値は 43.0pg/mL 以下で、NT proBNP の基準値は 125pg/mL 以下である。stage 1, stage 2, stage 3 の ANP はそれぞれ 22.5 ± 10.1 pg/mL, 59.2 ± 57.7 pg/mL, 22.7 ± 18.6 pg/mL であった。stage 2 で基準値より高値であるが、stage 2 に比べ stage 3 有意に低下した ($p < 0.05$)(図4)。NT proBNP はそれぞれ 36.4 ± 17.1 pg/mL, 168.5 ± 114.8 pg/mL, 38.7 ± 42.2 pg/mL と、stage 2 で基準値に比べ高値を示したが、ANP 同様に stage 3 の時点で有意に低下した ($p < 0.05$)(図5)



各指標の相関関係では、fQRS と NT proBNP とでは、stage 1 では $r^2=0.218$ で相関があったが ($p < 0.05$)(図6)



stage 2 ($r^2 = 0.049$, $p = 0.336$) と stage 3 ($r^2 = 0.01$, $p = 0.668$) では相関がなかった。また、RTc dispersion と NT proBNP, fQRS と RTc dispersion のそれぞれで相関関係は認めなかった ANP と NT proBNP との間には、stage 1 ($r^2 = 0.127$, $p = 0.113$) と stage 2 ($r^2 = 0.035$, $p = 0.415$) では相関関係はないが、stage 3 では $r^2 = 0.636$ で相関があった ($p < 0.05$)。さらに、BMI と ANP, NT proBNP, fQRS の各指標との間の相関関係を求めると、stage 1 の BMI と ANP では $r^2 = 0.359$ で相関があった ($P < 0.05$)。それに加えて、本研究で着目した母体指標である身長 (cm) / 子宮底 (cm) 比と ANP, NT proBNP, fQRS の各指標との間にも相関関係はなかった。ROC 曲線にて各指標のカットオフ値を検討した結果、BMI でカットオフ値 26.05 (AUC 0.646) 以外には検出することができなかった。

以上より、BMIが26.05でNTproBNPが $68.5 \pm 114.8 \text{ pg/mL}$ の条件を満たした症例は産褥期に潜在性心筋障害を発症しうる可能性が予測され、187チャンネル高分解能心電計によるRTc dispersion二次元分布図とANPとNT proBNP濃度による心機能スクリーニングを行うことにより正確に潜在性リスク妊婦を検出できることが明らかになった。

なお本研究機関内では本来の研究目的である胎教の解析まで至ることはできなかったが、次研究ステップでは、本研究の成果をもとに、胎教の詳細な解析が可能となったものと考えられる。

引用文献

- 1) Hayashi R, Nakai K, Fukushima A, Itoh M, Sugiyama T: Development and significance of a fetal electrocardiogram recorded by signal-averaged high-amplification electrocardiography. Int Heart J 2009; 50(2): 161-171.
- 2) Terata M, Nakai K, Fukushima A, Itoh M, Kikuchi A, Sugiyama T. Detection of peripartum myocardial burden by vector-projected 187 channel electrocardiography and serum NT-pro BNP. Int Heart J 2013; 54(3): 140-145.
- 3) Wilson M, Morganti AA, Zervoudakis I, et al: Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. Am J Med 1980; 68, 97-104.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 第35回日本ホルター・ノンインベシブ心電研究会 (KOKUYO HALL: 東京都港区)
2. 第52回日本周産期新生児医学会(富山国際会議場: 富山県富山市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

- (1)研究代表者
福島 明宗 (FUKUSHIMA, Akimune)
岩手医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20208937
- (2)研究分担者
小林 宏一郎 (KOBAYASHI, Koichiro)
岩手大学・工学部・教授
研究者番号: 60277233
- (3)連携研究者
()
研究者番号: