

母体腹壁誘導胎児心電図装置における胎児心電図分離率低下の原因と背景因子の検討

著者	杉林 里佳
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	11301甲第20009号
URL	http://hdl.handle.net/10097/00136506

母体腹壁誘導胎児心電図装置における
胎児心電図分離率低下の原因と背景因子の検討

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻

発生・発達医学講座 周産期医学分野

杉林 里佳

【1. 要約】

〔目的〕 胎児心電図は次世代胎児モニターとして注目を集めている。しかし、従来の胎児心電図は心電図波形を計測するのが目的であり主に数十秒単位の計測しかできなかった。また、脳障害が発生しやすい妊娠 30 週前後では胎児心電図を分離可能な割合が低下することが知られており改善が望まれていた。今回、妊娠 30 週前後を含む早い週数で連続計測可能なモニタリングレベルの次世代胎児心電図装置であるアイリスモニタ®のプロトタイプ（以下、母体腹壁誘導胎児心電図）を用いて胎児心電図の計測を行った。本研究の目的は、この母体腹壁誘導胎児心電図装置において胎児心電図を分離可能な割合が低下する原因とそれに関わる因子を検討することである。

〔方法〕 東北大学病院を受診した妊娠 20 週から 39 週までの単胎妊娠の妊婦を対象に、母体腹壁誘導胎児心電図計測を計 107 回行った。妊娠週数を 4 週毎に group1（妊娠 20-23 週）、group2（妊娠 24-27 週）、group3（妊娠 28-31 週）、group4（妊娠 32-35 週）、group5（妊娠 36-39 週）の 5 群に分類し、妊娠週数による胎児心電図の分離率と安静時の胎児 QRS complex 値の変化、胎児 QRS complex 値と母体 BMI、胎児推定体重、羊水量、胎位、胎盤位置、母体腹壁から胎児心臓までの距離との関連について比較検討した。また胎児心電図分離が可能であった症例のうち、基線と一過性頻脈を認めた 36 例を用いて胎児の安静時と胎動時における QRS complex 値の変化につき検討した。直接誘導胎児心電図の妊娠週数による QRS complex 値の変化を検討するため、胎齢 12.5~18.5 日の妊娠マウス計 85 例の直接誘導胎仔心電図を計測し、

2日毎に group1 (胎齡 12.5、13.5)、group2 (胎齡 14.5、15.5)、group3 (胎齡 16.5、17.5)、group4 (胎齡 18.5) の4群に分類して胎仔心拍数、QRS complex 値と胎齡との関係を検討した。

[成績] 胎児心電図分離が可能であった症例は107例中93例(88%)であった。胎児心電図分離率は群間に有意差を認め、group3で64%と最も低かった($p=0.008$)。基線におけるQRS complex 平均値はgroup1で中央値 $6.77\mu\text{V}$ (interquartile range : 以下 IQR 5.54-8.11)と最大となり、group3で中央値 $5.45\mu\text{V}$ (IQR 5.05-5.85)と最小で群間に有意差を認めた ($p=0.023$)。QRS complex 平均値は母体BMI、胎児推定体重、羊水最大深度、羊水インデックス、母体皮膚から胎児心臓までの距離、胎位、胎盤位置といずれも相関は認めなかった($p=0.953, 0.188, 0.760, 0.939, 0.181, 0.065, 0.879$)。計測中に一過性頻脈を認めた36例におけるQRS complex 平均値は基線では中央値 $6.79\mu\text{V}$ (IQR 5.45-7.87)、一過性頻脈時では $5.83\mu\text{V}$ (IQR 5.44-7.12)と一過性頻脈時に有意に低かった($p<0.001$)。マウス胎仔の直接誘導胎児心電図における心拍数は胎齡に伴い上昇を認め ($p<0.001$)、QRS complex 平均値は胎齡が進むにつれ大きくなる傾向を認めた ($p=0.026$)。

[結論]妊娠28週~31週において母体腹壁誘導胎児心電図の分離率の低下を認めた。分離不能症例の増加は、間接誘導におけるQRS complex の電位の低下が原因であると推測された。一方、マウス胎仔の直接誘導においては胎齡に伴い電位の上昇を認めた。母体腹壁誘導胎児心電図は間接誘導であり、この間接誘導による電位の低下は、

胎動時には胎児の心臓の位置の変化に伴う心ベクトルの方向の変化が関与し、また、安静時には胎脂による伝導率の低下や胎位の変化に伴う心ベクトルの変化などの複合的な要因が関与していると考えられた。妊娠後期の胎児心電図分離率の低下を克服するための、今後の胎児心電図装置の開発の方向性も具体的に示すことができた。

【2. 研究背景】

子宮内の胎児の状態を知るために胎児心拍数を評価する方法として、超音波ドプラ法を用いた胎児心拍数モニタリングが世界中で広く使用されている。胎児心拍数モニタリングの研究は1960年代に始まり、分娩中の胎児心拍数のパターンと胎児低酸素血症、子宮内胎児死亡、胎児血 pH、出生時の児の状態を表すアプガースコアとの関連が示唆された¹⁾。分娩中の低酸素血症に起因する新生児中枢神経障害は、胎児心拍数モニタリングにより早期に低酸素血症を発見し早期娩出をすることで、脳性麻痺と精神遅滞の発生を予防できると考えられていた²⁾。しかし、1970年から1980年の初めに行われた胎児心拍数モニタリングと間歇的心拍数聴取法を比較した前方視的無作為抽出試験では、アプガースコアの低値、胎児血 pH 低値、新生児蘇生、NICU 入院は減少せず、また胎児機能不全と誤って診断され帝王切開が行われる割合が増加したと報告された³⁾⁴⁾。また新生児痙攣の減少が認められたものの⁵⁾、脳性麻痺の発生頻度は変わらないことが明らかとなった⁶⁾⁷⁾。胎児心拍数モニタリングは、超音波ドプラ法により得られる胎児心拍信号の間隔を計測して心拍間隔とする装置である。胎

児の心拍信号の変化を察知して、短時間自己相関から周期性を抽出し、瞬時心拍数値の代用として表示、記録する機器であり（自己相関法）⁸⁾、一拍毎の心拍数の精度に限界があることが知られている⁹⁾。

胎児心電図の歴史は、1906年に Cremer が妊婦の心電図中に胎児の心電図成分を計測したことを報告したことに始まる¹⁰⁾。以降、1960年代まで母体腹壁から胎児心電図を計測する母体腹壁誘導胎児心電図の様々な報告がなされてきた¹¹⁻¹⁴⁾。しかし母体心電図の電気信号や母体腹壁の筋電図などと比較し、計測される胎児心電図の電位は著しく低く、得られた電気信号から胎児心電図波形を分離することは困難であった。

1960年代に Edward Hon は頭皮電極による直接誘導胎児心電図を発表したが¹⁵⁾、この方法は分娩進行中であつ破水をしている胎児の児頭に針電極を装着し計測する方法であり、侵襲があり、また分娩進行中の胎児以外に使用することはできなかった。

胎児の心臓の電気生理学的現象を侵襲なく計測する他の方法として1974年に胎児心磁図の記録が初めて成功したと報告された¹⁶⁾。胎児心磁図は心筋活動電位に起因する心磁場を、磁気検出コイルを用いて記録する方法である。しかし地磁気と比較して母体の腹壁から観測される胎児の心磁場は約1000万分の1と非常に微弱であり、測定するためには特殊な磁気シールドルームが必要である。胎児心磁図は胎児不整脈の診断や心機能の評価には有用な方法であるが、磁場を計測するための装置が非常に高価であったため一般に普及するには至らなかった。また分娩進行中などにベッドサイドで計測することは不可能であり、リアルタイムでの計測には適していなかった。

母体腹壁誘導胎児心電図の開発は 1990 年代に **Jutten** により独立成分分析法が報告されてから¹⁷⁾再興し、2003 年に **Taylor** が独立成分分析法を用いた胎児心電図の分離について発表した¹⁸⁾。しかし胎児心電図の誘導の方向の問題や胎動による影響、大きなノイズが含まれた電気信号からの分離の問題などがあり、長時間安定して計測することが困難であり、分離可能であった 60 秒ほどのデータでの評価にとどまった。

また、従来から母体腹壁誘導胎児心電図において、脳性麻痺が発生しやすい妊娠 30 週前後¹⁹⁾にかけて母体腹壁から計測された電気信号から胎児心電図波形を分離可能な割合（以下、分離率とする）が低下することが知られており^{11) 18) 20)}、胎児心電図分離率低下の原因の解明と分離率の向上は周産期医療にとって重要な課題であった。過去の報告では、母体腹壁より計測された電気信号から胎児心電図波形を同定し、ディバイダーとスケールルーペを用いて計測した **QRS** 波形（以下、**QRS complex**）の電位（**R** 波の電位に **Q** 波もしくは **S** 波の電位の絶対値の大きい方を加えた数値）は妊娠 30 週前後にかけて低下することが知られている^{11) 12)}。その原因として胎脂の影響や羊水量の変化、胎児心ベクトルの形の変化などの色々な説が検討されてきたが²¹⁾、長時間のモニタリングレベルでの計測が出来なかったために、胎児の位置や向きとの関係、母体の状態との関係に関しては推定に留まっていた。また、従来の母体腹壁誘導胎児心電図の分離率の低下は胎動時にも影響が出ることが知られている²²⁾。しかし、妊娠週数に伴う分離率の低下と同様に胎児の安静時と胎動時で **QRS complex** の電位に変化が見られるのか不明である。

これらの問題の原因究明が難しい理由の一つとして、これまで開発されてきた胎児心電図においては長時間安定して計測することが難しく、妊娠週数による QRS complex の電位の変化が、胎児の胎動や安静などの一時的状態によるものか、この週数での胎児や母体の特性であるかを判別するのは難しかった。また、間接誘導に変わる方法として考え出された直接誘導胎児心電図は¹⁵⁾、侵襲性があり現在は一般的にはほとんど使われておらず、また分娩時以外実質的に計測不可能である。従って、直接誘導では妊娠週数に伴う QRS complex の電位の変化が存在するかさえも分かっていない。

これに対し、参照信号を与えることにより胎児心電図の分離を容易にする参照系独立成分分析法²³⁾を用いた母体腹壁誘導胎児心電図であるアイリスモニタ®が 2018 年に発売された²⁴⁾。アイリスモニタ®は妊娠 24 週から瞬時心拍数を用いて非侵襲的に長時間連続計測を行うことが可能であり、またリアルタイムで解析結果が得られるため、理想的な胎児モニタリングの一つとして大きな注目をあつめている。瞬時心拍数の計測により真の心拍数細変動をとらえることで、胎児の状態の変化をより詳細に評価することができるようになった。また心拍数細変動の解析により自律神経の成熟の程度についての評価が可能となり、得られた胎児心電図波形から胎児心機能の評価や胎児不整脈の診断が可能になるなど、胎児生理学の解明から臨床応用まで幅広い可能性を秘めている。アイリスモニタ®により妊娠 30 週前後における胎児 QRS complex の電位の低下が胎児固有の現象であるのか、胎児や母体の状態とどのように関係して

いるのかがモニタリングレベルで明らかになる可能性が開けた。

【3. 研究目的】

本研究の目的はアイリスモニタ®のプロトタイプである母体腹壁誘導胎児心電図装置を用いて妊娠週数に伴う胎児心電図分離率の変化と胎児心電図分離可否に関わる背景因子を検討すること、また妊娠週数に伴う胎児 QRS complex 値の変化と QRS complex 値の変化に関わる母体、胎児因子を検討することである。

【4. 研究方法と結果】

本研究では、初めに妊娠週数による母体腹壁誘導胎児心電図の分離率と胎児 QRS complex 値の変化を検討する。QRS complex 値に変化を与える原因として母体の要因、胎児の要因、羊水量、胎位、胎盤位置との関連について比較検討する。また、胎児の安静時と胎動時における QRS complex 値の変化につき検討する（研究1）。

直接誘導胎児心電図の妊娠週数における変化を検討するため、胎齢の異なる妊娠マウスを用いて直接誘導胎児心電図を計測し胎児心拍数、QRS complex 値と胎齢の変化の有無を検討する（研究2）。

〔研究1〕妊娠週数による母体腹壁誘導胎児心電図の分離率の変化と胎児 QRS complex 値に影響を与える因子の検討

1—1. 研究方法

1) 研究対象

2016年3月から2017年10月までに東北大学病院を受診した妊娠20週から39週までの単胎妊娠で陣痛発来前の妊婦を対象に行った。β2刺激薬や硫酸マグネシウムなどの子宮収縮抑制剤は経胎盤的に胎児に移行し基線細変動の減少や心拍数変化を来すことが知られており²⁵⁾、これらの薬剤を使用している妊婦、もしくは何らかの胎児異常が指摘されている妊婦は初めから研究対象から除外した。対象妊婦は75名であり、計107回（計測週数を変えて複数回行った症例を含む）計測した。

妊娠週数を4週毎に5群に分類し、妊娠20週から23週をgroup1、妊娠24週から27週をgroup2、妊娠28週から31週をgroup3、妊娠32週から35週をgroup4、妊娠36週から39週をgroup5とした。それぞれgroup1 24例、group2 20例、group3 22例、group4 13例、group5 28例の計測を行った。東北大学倫理委員会(受付番号2015-2-80-1)の承認と各々の妊婦よりインフォームドコンセント後、文書により同意を得た。

2) 胎児心電図測定方法

胎児心電図の計測は外来もしくは入院病棟で行った。ノイズ除去シートを敷いたベッド上に、仰臥位もしくはセミファラー位で横になっている妊婦に対し、妊婦腹壁の電極貼付面を酒精綿にて払拭した。皿型電極コード取り付け用ゲルシートに13個

の電極を貼付し、母体心電図計測のために母体右鎖骨下に 1 個、胎児心電図計測のために母体腹壁に 11 個、基準電極として母体腰背部に 1 個電極を貼付し、ボディーアース用の電極を 1 本貼付した。電極装着完了までに数分間の時間を要し、引き続き胎児心電図計測を 20 分間行った。同時に超音波ドプラ法を用いて胎児心ドプラ信号を測定した²⁴⁾。子宮収縮を計測するための陣痛外側計は同時に装着しておらず子宮収縮の有無については評価を行っていない。

3) 胎児心電図解析方法

計測データはオンラインでノートパソコン上でも観察可能である (International Patent Application number PCT/JP2005/023601, PCT/JP2006/316386) (図 1)が、後の解析は MATLAB R2008b (MathWorks, MA, USA) を用いてオフラインで行った。母体腹壁誘導胎児心電図の計測は新しい広域接地型高感度電極、フィルタリング技術、信号増幅技術、信号処理技術の開発により可能となった。母体腹壁から測定した信号は AD 変換を行い、サンプリング周波数 1kHz で記録を行った。母体呼吸成分などを除去するために 1~100Hz のフィルターを使用した。信号処理技術には高速非線形状態空間投影法(Fast Nonlinear State Space Projection)及び参照系独立成分分析法(Blind Source Separation with Reference signal)を用い、胎児心ドプラ信号を参照信号として用いることにより胎児心電図の分離精度の向上を図った^{22) 23)}。

胎児は子宮内で様々な胎位をとるため、胎児心電図においては成人心電図の四肢誘

導や胸部誘導のような一定の誘導による計測は困難であり、QRS 波形は変化しうる。

したがって胎児心電図波形の R 波の電位に Q 波もしくは S 波の電位の絶対値の大きい方を加えた数値を QRS complex 値と定義した(図 2)。成人における安静時心電図検査と同様に胎児の安静時心電図で比較を行うため、胎児心電図の RR 間隔より作成した瞬時心拍数図もしくは同時に計測した超音波ドプラによる胎児心拍数図より 10 分間の区画で心拍数が安定して 2 分以上持続しており一過性変動や基線細変動増加を認めない部分を基線と定めた²⁶⁾。基線の 1 分間の RR 間隔より求めた瞬時心拍数の 1 分間の平均値を基線の心拍数と定義し、基線における 1 拍毎の QRS complex 値から 1 分間の QRS complex 値の平均値と分散を求めた(図 3)。基線において胎児心電図波形が分離できないものを分離不能とした。胎動時には一過性頻脈と呼ばれる一時的な心拍数の増加を認める²⁷⁾。一過性頻脈とは妊娠 32 週未満においては 10bpm 以上、持続が 10 秒以上の心拍数増加、32 週以降においては 15bpm 以上、持続が 15 秒以上の心拍数増加である²⁶⁾。安静時と胎動時における QRS complex 値の変化の有無を検討するため、基線における胎児心電図分離が可能であった症例のうち 20 分間の計測時間中の 7 割以上で胎児心電図分離が可能で一過性頻脈を認めた症例を対象として検討した。一過性頻脈を含む 1 分間を胎動時のデータとして、1 分間の瞬時心拍数、QRS complex 平均値、分散を求め、基線の 1 分間のデータと比較した。

4) 母体情報ならびに胎児情報の収集

母体情報として胎児心電図計測時の身長、体重を計測し、**Body Mass Index (BMI)**を体重(kg)÷(身長(m))²より計算した。また胎児心電図計測に先立ち胎児超音波検査を行い、胎位、胎盤位置を同定し、胎児推定体重²⁸⁾、羊水量、母体腹壁から胎児心臓までの距離を計測した。羊水量を実測することは困難であるため、羊水量の客観的な評価法として頻用されている羊水最大深度と羊水インデックスを計測した。羊水最大深度とは、子宮内で羊水が最も多く観察できる一か所を選択し、床に垂直に超音波プローブを当てて計測する方法で、羊水インデックスは子宮を母体の臍部を中心として4分割し、それぞれの最大深度を計測して合計する方法である²⁹⁾。

5) 統計学的解析

計測値は中央値と四分位範囲(interquartile range: **IQR**)を用いて表記した。箱ひげ図のひげの両端は第一四分位数、第三四分位数からそれぞれ四分偏差の1.5倍以内で最も中央値から離れた点とした。統計学的解析として連続変数の二群間の比較にはWilcoxon 順位和検定、三群以上の比較には **Kruskal-Wallis** 検定、名義尺度の各群間の比較には **Fisher** の正確検定、各群の胎児心拍数の比較には傾向検定を行った。個々の **QRS complex** 値と母体胎児因子の関係には線形単回帰分析、基線と一過性頻脈における胎児心拍数、**QRS complex** 値、分散の比較には **Wilcoxon** 符号付順位和検定を用いた。p 値が有意水準 5%以下である場合には有意差ありと判定した。統計解析には **STATA14.0** (Stata Corp, TX, USA)、**Excel2013** (Microsoft, WA, USA)を使用した。

1-2. 研究結果

各群における患者背景を表1に示す。Group1は24例、Group2は20例、Group3は22例、Group4は13例、Group5は28例計測を行った。母体BMI($p=0.215$)、胎盤位置($p=0.262$)、羊水最大深度($p=0.889$)、母体皮膚から胎児心臓までの距離($p=0.118$)には各群間に有意差は認めなかったが、羊水インデックスはgroup間に有意差を認め($p=0.001$)、group2で中央値17.6cm (interquartile range:以下IQR 14.4-19.9)と多く、group5で中央値12.75cm (IQR 10.5-15.05)と少なかった。また胎位はgroup1で頭位54.2%、骨盤位37.5%、横位8.3%であったが、groupが進むにつれて頭位の割合が増加しgroup5では頭位100%であり有意差を認めた ($p=0.001$)。

胎児心電図分離が可能であった症例は107例中93例(88%)であった。胎児心電図分離率はgroup間に有意差を認め($p=0.008$)、group1、group5では95.8%、96.4%可能であったが、group3で63.6%と最も低かった(図4)。

胎児心電図が分離可能であった群93例と分離不能であった群14例の背景因子の比較を示す(表2)。分離不能群14例のうち、8例(57%)はgroup3の症例であった。分離可能群($n=93$)と分離不能群($n=14$)の妊娠週数は中央値28週 (IQR 23.5-37)、29.5週 (IQR 27.5-31.25)、胎児推定体重は中央値1244g (IQR 698-2481)、1347g (IQR 1231-1815)と分離不能群はgroup3を中心に分布しているためIQRは狭かったが二群間に有意差は認めなかった ($p=0.820, 0.952$)。BMI 中央値23.9 (IQR 21.4-25.4)、23.8 (IQR 22.6-24.9) ($p=0.872$)、羊水最大深度 中央値51mm (IQR 43.5-58.5)、

57.5mm (IQR 43-70) ($p=0.122$)、羊水インデックス 中央値 14.5cm (IQR 12.3-17.1)、15.4cm (IQR 12.7-20.2) ($p=0.186$)、母体皮膚から胎児心臓までの距離 中央値 47mm (41.5-57)、47.5mm (42.8-56.3) ($p=0.722$)は計測値は同等でありいずれも有意差を認めなかった。また胎位 ($p=0.303$)、胎盤位置 ($p=0.198$)にも有意差を認めなかった。

胎児心電図分離が可能であった 93 例の group 毎の胎児心拍数の中央値と IQR は group 1 148bpm (IQR 147-153)、group2 149bpm (IQR 146-151)、group3 144.5bpm (IQR 140-147)、group4 139bpm (IQR 134-147)、group 5 139bpm (IQR 135-145)と group が進むにしたがって減少する傾向にあった($p < 0.001$) (図 5)。全症例の QRS complex 平均値の中央値は $6.25 \mu V$ (IQR 5.18-7.15)で、計測可能であった最小値は $3.16 \mu V$ 、最大値は $8.97 \mu V$ であった。QRS complex 平均値の group 毎の推移を図 6 に示す。QRS complex 平均値の中央値と IQR は group1 $6.77 \mu V$ (IQR 5.54-8.11)、group2 $6.23 \mu V$ (IQR 4.92-7.91)、group 3 $5.45 \mu V$ (IQR 5.05-5.85)、group4 $5.89 \mu V$ (IQR 4.37-6.85)、group5 $6.56 \mu V$ (IQR 5.18-7.14)で胎児心電図分離率の低かった group3 で最小となり group 間に有意差を認めた ($p=0.023$)。group 間で比較すると、group1 と group3、group3 と group5 の間に有意差を認めた ($p=0.002, 0.014$)。QRS complex 平均値の分散の中央値と IQR は group1 0.45 (IQR 0.33-0.65)、group2 0.52 (IQR 0.46-0.60)、group3 0.61 (0.47-0.73)、group4 0.71 (0.54-1.18)、group5 0.57 (0.35-0.77)と同等であり、group 間に有意差を認めなかった($p=0.138$) (図 7)。

次に QRS complex 平均値と母体 BMI、胎児推定体重、羊水最大深度、羊水インデ

ックス、母体皮膚から胎児心臓までの距離、胎位、胎盤位置との関係を示す。QRS complex 平均値は母体 BMI が高値であっても低下を認めなかった($p=0.953$) (図 8)。

胎児推定体重は週数により増加するが、推定体重が増加しても QRS complex 平均値は変化しなかった($p=0.188$) (図 9)。羊水量と QRS complex 平均値の関係については、羊水最大深度、羊水インデックスともに相関を認めなかった($p=0.760, 0.939$) (図 10)。

また母体皮膚から胎児心臓までの距離と QRS complex 平均値にも相関関係は認めなかった($p=0.181$) (図 11)。胎位や胎盤位置によって QRS complex 平均値に有意差は認めなかった($p=0.065, 0.879$)。一方、同一胎位における比較では頭位症例 73 例のみの各群の QRS complex 平均値の中央値と IQR は group1 $6.56 \mu V$ (IQR 5.43-7.78)、group2 $5.69 \mu V$ (IQR 4.61-7.24)、group3 $5.47 \mu V$ (IQR 5.07-5.85)、group4 $6.47 \mu V$ (IQR 5.19-6.85)、group5 $6.56 \mu V$ (5.18-7.14)であり、全症例における各群の推移と同様の傾向は認めるものの群間の有意差は消失した ($p=0.286$) (図 12)。

次に、20 分間の計測時間において 14 分間以上胎児心電図分離が可能で一過性頻脈を認めた 36 例の基線と一過性頻脈時の胎児心拍数、QRS complex 平均値の中央値、QRS complex 値の分散を比較した(図 13)。この 36 例の妊娠週数は中央値 29.5 週 (IQR 24.5-37) であった。胎児心拍数の中央値は基線 142.5bpm (IQR 136.5-148)、一過性頻脈時 149.5bpm (IQR 138.5-154) で一過性頻脈時に有意に増加していた ($p<0.001$) (図 14)。基線と一過性頻脈時において一拍毎の心電図波形を比較すると、QRS complex 値は基線と比較して一過性頻脈時に著しく変動を認めており (図 15)、

QRS complex 平均値は基線では中央値 $6.79 \mu\text{V}$ (IQR 5.45-7.87)、一過性頻脈時では $5.83 \mu\text{V}$ (IQR 5.44-7.12)と一過性頻脈時に有意に低かった($p < 0.001$)(図 16)。また分散は基線では中央値 0.48 (IQR 0.34-0.59)、一過性頻脈時に 0.70 (IQR 0.55-0.95)と一過性頻脈時に有意に大きかった($p < 0.001$)(図 17)。

[研究 2] マウス胎仔における胎齢変化と胎仔心拍数、QRS complex 値の相関の検討

2-1. 研究方法

1) 研究対象

全ての動物実験に関しては、東北大学動物実験計画承認番号 2013 医動-440 に基づいて行った。

全ての実験において C57BL/6N マウス (日本クレア株式会社: 東京) を用いた。温度 24°C 、湿度 40-60%に管理され、12 時間毎の明暗サイクルの部屋 (12L-12D light on 8:00) で個々のケージにより飼育し、餌は常時摂取可能とした (AIN-93G®: オリエンタル酵母工業株式会社: 東京)。10 週齢以降で雌マウスの発情を確認後、雄 1 匹、雌 1 匹を一晚同居させ、翌朝プラグ確認時を妊娠 0.5 日目に設定した。交配後 12.5~18.5 日で実験を行った (満期=胎齢 20 日)。胎齢 12.5、13.5 を group1、胎齢 14.5、15.5 を group2、胎齢 16.5、17.5 を group3、胎齢 18.5 を group4 とした。

麻酔はケタミン・キシラジン混合液 (ケタラール筋注用 500mg (第一三共株式会社: 東京) :10mg/0.2mL、セデラック 2%注射液 (日本全薬工業株式会社: 福

島) :5mg/0.25mL、生理食塩水:0.75mL) を 0.5ml/g 皮下投与し導入を行った。維持麻酔は 0.5%イソフルラン (フォーレン、アッヴィ:東京) と空気 400ml/分による吸入麻酔を用いた。5 分経過し十分麻酔の効果が得られた後に母獣の電極装着位置と腹部を除毛した。母獣直腸温と心電図計測には生体アンプ (Polymate AP1532®: TEAC 株式会社:東京) を用いて連続的に計測し、麻酔深度をモニターした³⁰⁾。

2) マウス胎仔心電図計測方法

母獣の麻酔状態の安定を確認後、腹部を消毒し無菌的操作を行い下腹部正中切開で開腹し子宮を露出した。任意の胎仔 1 ないしは 2 匹を選択し、母獣の子宮壁から胎仔の位置を視認し経子宮的に胎仔の胸部、肩部に胎仔心電図計測のための針電極 (TOG207-119b: 株式会社ユニークメディカル:東京) を装着し安静下に母獣心電図と胎仔心電図の計測を行った(図 18 a,b)。

母獣直腸温度、母仔心電図は Polymate (株式会社ミユキ技研:東京) にて連続的に計測されサンプルレートは 1kHz に設定した(図 18 c)。心電図のフィルターは 5Hz ~100Hz に設定した。

3) 胎仔心電図解析

MATLAB R2008b (MathWorks, MA, USA)を用いてオフラインで解析を行った。胎仔心電図波形の Q 波、R 波、S 波を検出し、R 波の電位に Q 波もしくは S 波の電

位の絶対値の大きい方を加えた数値を QRS complex 値と定義した。安定して計測が行われた 1 分間を選択し、1 拍毎の QRS complex 値から 1 分間の平均値と心拍数を求めた。胎仔心拍数が 80bpm 未満もしくは不整脈を認める症例を解析から除外した。

4) 統計学的解析

計測値は中央値と四分位範囲(interquartile range:IQR)を用いて表記した。傾向分析を行い p 値が有意水準 5%以下である場合には有意差ありと判定した。統計解析には STATA14.0 (Stata Corp, TX, USA)、Excel2013 (Microsoft, WA, USA)を使用した。

2-2. 結果

マウス胎仔の直接誘導心電図は group1 (5 例)、group2 (39 例)、group3 (20 例)、group4 (21 例)の計 85 例で計測が可能であった。マウス胎仔心拍数は group 1 では中央値 146bpm (IQR 135-158)、group 2 は 173bpm (IQR 157-200)、group 3 は 199.5bpm (IQR 136-228.5)、group 4 は 271bpm (IQR 196-310)であり、胎齢に伴い上昇を認めた ($p < 0.001$)(図 19)。胎仔の QRS complex 平均値は group1 では中央値 $34.9 \mu V$ (IQR 22.7-46.9)、group2 では $48.6 \mu V$ (33.4-78.8)、group3 では $54.9 \mu V$ (44.9-64.6)、group4 では $63.1 \mu V$ (51.7-88.4)と胎齢が進むにつれ大きくなる傾向を認めた ($p=0.026$)(図 20)。

【5. 考察】

妊娠 20 週から 39 週での 107 例の母体腹壁誘導胎児心電図において、過去の報告¹⁾と同様に妊娠 28 週から 31 週では胎児心電図分離不能症例が増加し、基線における QRS complex 値が同じ時期に低下を認めた。基線における QRS complex 値と母体 BMI、胎位、胎盤位置、胎児推定体重、羊水量、母体皮膚から胎児心臓までの距離との相関は認めなかった。また胎児心電図分離可能群と分離不能群の母体、胎児背景因子に有意差を認めなかった。基線と比較し一過性頻脈時では QRS complex 値が有意に低下することが示された。マウスの直接誘導胎仔心電図においては妊娠中後期の QRS complex 値の低下は認めず、週数に伴い上昇を認めた。

母体腹壁誘導胎児心電図は基線では妊娠 28 週から 31 週において、また基線と比較して一過性頻脈時に QRS complex 値の低下を認めた。一般に心電図が低電位を示す原因として、①心臓の起電力の変化、②心臓周囲の組織の伝導度の変化、③平均電気軸の方向の変化が挙げられる³¹⁾。初めに、心臓の起電力は妊娠週数や推定体重との関連が予想されるが、今回の研究において母体腹壁誘導胎児心電図による基線での QRS complex 平均値と妊娠週数、推定体重の間に正の相関は認めなかった。胎児の心臓は胎児の成長と共に大きくなり³²⁾、また心拍出量は妊娠週数に伴い増加する³³⁾。妊娠マウスモデルにおいてもヒト胎児同様に胎齢に伴い心臓は大きくなり³⁴⁾、心拍出量は胎齢 14.5 から胎齢 17.5 に急速に増加すると報告されている³⁵⁾。今回の研究において妊娠マウスによる直接誘導胎仔心電図では QRS complex 平均値は妊娠中後

期における低下を認めず、胎齢に伴い上昇する傾向を認めた。胎児の心臓の電気生理学的現象を侵襲なく計測する他の方法として胎児心磁図がある。胎児心磁図は心筋活動電位に起因する心磁場を、磁気検出コイルを用いて記録する方法であり、体表面での電位差を検出する心電図とは方法論的に異なる。胎児心磁図は心臓の周辺組織の電気伝導特性の影響を受けにくいという特徴がある。妊娠 20 週以降において胎児心磁図における QRS complex の大きさは週数や推定体重が増加するのに伴い増大すると報告されている^{36) 37)}。間接誘導である母体腹壁誘導胎児心電図では QRS complex の電位が妊娠 28～31 週において低下を認めたが、胎児心磁図³⁶⁾や妊娠マウスモデルによる直接誘導胎児心電図では低下を認めず、心臓の起電力そのものは週数に伴い上昇していると考えられる。二つ目に、心臓周囲の組織の伝導度の変化に関わる因子として、母体脂肪、羊水量、腹壁から胎児心臓までの距離、胎脂、胎盤位置などが挙げられる。母体 BMI と母体腹壁誘導胎児心電図の分離率については過去の報告でも関連がないとされていたが^{20) 38)}、今回の検討においても母体 BMI と基線における QRS complex 平均値に相関は認めなかった。胎盤位置と QRS complex 値の関係についても過去の報告¹⁴⁾と同様に相関を認めなかった。羊水最大深度、羊水インデックス、母体腹壁から胎児心臓までの距離は大きいほど QRS complex 値が小さくなると予想されるが基線での QRS complex 平均値との関係を検討したところ、いずれも相関は認めなかった。これまでの報告では妊娠 30 週前後における QRS complex の電位の低下は、電気伝導率の低い胎脂の存在によると考えられている^{11) 39), 40)}。胎脂はヒトに

特有に見られるクリーム状の物質で⁴¹⁾、妊娠 28 週頃より胎児の皮脂腺から分泌され、頭から足先まで分布する。胎脂は水 80%、蛋白質 10%、脂肪 10%から組成される⁴¹⁾⁴²⁾。胎脂にはセラミド、コレステロール、中性脂肪、脂肪酸、リン脂質などの脂肪が含まれている。胎脂はその組成から疎水性であり、胎内では水分から皮膚を保護し、生後には皮膚の水分量を保持する働きや体温保持、感染防御などの役割を持つ⁴³⁾。出生時に体表を覆う胎脂の割合は妊娠週数に依存し、正期産児と比較し早産児において有意に多いことが知られている⁴⁴⁾。胎脂は胸部よりも背部に有意に多く分布しており、性別や人種差があることが知られている⁴⁴⁾。電気回路を用いた電気伝導率測定の検討では、羊膜や臍帯、羊水の電気伝導率と比較し胎脂の電気伝導率は著しく低く¹¹⁾³⁹⁾⁴⁰⁾、また胎脂出現時期と胎児心電図分離率が低下する時期が一致することから、QRS complex 値の低下に影響すると考えられてきた。羊水そのものの電気伝導率は高いことから、胎脂が皮膚を覆う割合が影響していると考えられるが⁴⁵⁾、出生前の母体腹壁誘導胎児心電図による QRS complex 値と出生時の胎脂の量を比較した論文では関連はなかったとの報告もある¹⁴⁾。胎脂の存在により生体内でどのような影響を受けるのかはこれまで証明されていない。三つ目に、平均電気軸の方向の変化による電位の低下の可能性であるが、基線と一過性頻脈時において一拍毎の心電図波形を比較すると、QRS complex 値は基線と比較して一過性頻脈時に著しく変動をしていることが明らかになった(図 15)。QRS complex 値の平均値の比較では、一過性頻脈時に有意に QRS complex 値が低く、分散が大きいことが示された。QRS complex の波

形の変化からも胎動に伴い胸壁の方向が変化し、それに伴い心ベクトルの方向が変化することが原因と考えられる^{45) 46) 47)}。胎動時における同様の変動は胎児心磁図でも報告されている³⁷⁾。胎位によっても平均電気軸の方向の変化が予想されるが今回の検討では基線における QRS complex 値と胎位の関連は認めなかった。胎児心電図分離率の低い group3 において横位の症例を認めておらず、また同一症例において異なる胎位での比較は行っていないため、さらなる検討が必要である。妊娠週数に伴う平均電気軸の方向の変化による QRS complex 値の変化の可能性については、頭位症例のみで検討では group3 で中央値が最も低くなるものの、群間における有意差は消失したこと、また胎児超音波検査における心室の拡張末期の球状の指標である Sphericity index を用いた心室の形状の検討では妊娠 20 週から 40 週において週数による差は認めなかったことから⁴⁸⁾、心臓の形態の変化に伴う平均電気軸の方向の変化は否定的と考えられた。以上のことから、胎動時の QRS complex 値の変化については平均電気軸の方向の変化が原因の一つと考えられるが、安静時における QRS complex 値の週数に伴う変化は胎脂の量や分布の変化に伴う電気伝導率の低下の影響や胎位に伴う平均電気軸の方向の変化の影響など複合的な要因が関与していると推測された。

これまでの母体腹壁誘導胎児心電図の QRS complex 値の検討では、計測可能であった連続する 7 波形～100 波形の平均値を求めて代表値として用いているが^{12) 13) 14)}、今回の研究では 20 分間の胎児心電図計測のうち、基線を同定し安静時心電図として

の QRS complex 値の週数による変化を証明することができた。また基線と一過性頻脈時において母体腹壁誘導胎児心電図では QRS complex 値が変化し、一過性頻脈時には低下することを捉えることができた。妊娠マウスモデルを用いた直接誘導胎児心電図での妊娠週数による QRS complex 値の変化についての初めての報告であり、QRS complex 値は胎齢に伴い上昇をみとめ、胎児心磁図と同様の傾向をとることを示すことができた。

しかしながら直接誘導胎児心電図における QRS complex 値の妊娠週数に伴う変化はヒトとマウスの種による違いである可能性は否定できない。マウスは出生まで心拍数が増加することが知られており^{34) 35)}、今回の結果も同様であった。ヒト胎児では妊娠週数に伴い心拍数が減少するため、マウスの心臓の発生を考慮するとヒトの妊娠週数と関連づけて考えてよいか³⁴⁾という問題がある。しかし、胎児期においてマウスの解剖学的⁴⁹⁾、血行動態学的特徴³⁵⁾はヒトと同様であり、ヒトにおいて早産期に直接誘導胎児心電図の計測はできず、また胎児心磁図における QRS complex 値の週数に伴う増加^{36) 37)}を考慮すると、ヒトの直接誘導胎児心電図でも同様に QRS complex 値は増加していると考えられる。

今回胎児心電図分離が可能であった QRS complex 平均値の最小値は group3 の $3.16 \mu V$ であった。胎児心電図分離不能な症例は、電極から計測された母体心電図と胎児心電図を含む電気信号から、胎児心電図波形を肉眼的に同定できない症例であった。分離可能群と分離不能群の母体、胎児背景因子には差はなく、分離不能であった

理由としては間接誘導における低電位が主な原因と考えられた。また各 group の QRS complex 平均値の四分位範囲の差は group1 $2.54 \mu\text{V}$ 、group2 $2.99 \mu\text{V}$ 、group3 $0.8 \mu\text{V}$ 、group4 $2.48 \mu\text{V}$ 、group5 $1.96 \mu\text{V}$ であり、group3 のみばらつきが少ない結果であった。group 間の QRS complex 平均値のばらつきが同程度と仮定すると、group3 においては QRS complex 値が $3 \mu\text{V}$ 未満に分布している可能性が示唆された。現在の方法では $3 \mu\text{V}$ 以下の電位は分離困難であり、 $3 \mu\text{V}$ 以下の電位を分離するソフトウェアの開発により分離率が改善する可能性が明らかになった。妊娠後期の胎児心電図分離率の低下を克服するために、今後の新たな胎児心電図装置の開発が期待される。

【6. 結論】

母体腹壁誘導胎児心電図における妊娠 28 週から 31 週での胎児心電図分離不能症例の増加は、間接誘導における QRS complex の電位の低下が原因と推測され、電極と胎児の間で起きている可能性が明らかになった。一方、マウス胎仔の直接誘導においては胎齢に伴い電位の上昇を認めた。間接誘導による電位の低下は、胎動時には胎児の心臓の位置の変化に伴う心ベクトルの方向の変化が、安静時には胎脂による伝導率の低下や胎位の変化に伴う心ベクトルの変化などの複合的な要因が関与していると考えられた。妊娠後期の胎児心電図分離率の低下を克服するための、今後の胎児心電図装置の開発の方向性も具体的に示すことができた。

【7. 謝辞】

御指導、御高閲を賜りました東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 発生・発達医学講座 婦人科学分野教授 八重樫伸生先生に心から厚く御礼申し上げます。また本研究の遂行にあたり終始御指導を賜りました東北大学名誉教授 木村芳孝先生、東北大学大学院医学系研究科 障害科学専攻 機能医科学講座 産科学・胎児病態学分野教授 齋藤昌利先生、講師 笠原好之先生、小出邦博さん、旭川医科大学教育研究推進センター 准教授 伊藤拓哉先生に心より感謝いたします。

【8. 参考文献】

- 1). Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. Am J Obstet Gynecol. 1963;87:814-826.
- 2). Quilligan EJ, Paul RH. Fetal monitoring: is it worth it? Obstet Gynecol. 1975;45:96-100.
- 3). Leveno KJ, Cunningham FG, Nelson S, et al. A prospective comparison of selective and universal electronic fetal monitoring in 34,995 pregnancies. N Engl J Med. 1986;315:615-619.
- 4). Nelson KB, Dambrosia JM, Ting TY, et al. Uncertain value of electronic fetal monitoring in predicting cerebral palsy. N Engl J Med. 1996;334:613-

618.

5). Grant A, O'Brien N, Joy MT, et al. Cerebral palsy among children born during the Dublin randomised trial of intrapartum monitoring. *Lancet*. 1989;2:1233-1236.

6). Grant A. Epidemiological principles for the evaluation of monitoring programs--the Dublin experience. *Clin Invest Med*. 1993;16:149-158.

7). Devane D, Lalor JG, Daly S, et al. Cardiotocography versus intermittent auscultation of fetal heart on admission to labour ward for assessment of fetal wellbeing. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;1:Cd005122.

8). Takeuchi Y, Hogaki M. An adaptive correlation ratemeter: a new method for Doppler fetal heart rate measurements. *Ultrasonics*. 1978;16:127-137.

9). Taylor MJ, Thomas MJ, Smith MJ, et al. Non-invasive intrapartum fetal ECG: preliminary report. *BJOG*. 2005;112:1016-1021.

10). Cremer M. Ueber die direkte Ableitung der Aktionsströme des menschlichen Herzens vom Oesophagus und über das Elektrokardiogramm des Fötus. *Munchen Med Wochenschr*. 1906;53:811-813.

11). Bolte A. Zur Ableitung und Bewertung fetaler Herzaktionspotentiale bei schwangeren Frauen. *Arch Gynakol*. 1961;194:594-610.

12). 諸橋侃. 腹壁誘導胎児心電図 1,400 例の臨床的研究. *日本産科婦人科学会雑誌*

誌. 1965;17:1011-1017.

13). Larks SD, Larks GG. Normal fetal electrocardiogram, statistical data and representative waveforms. *Am J Obstet Gynecol.* 1964;90:1350-1354.

14). Roche JB, Hon EH. The fetal electrocardiogram. V. Comparison of lead systems. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;92:1149-1159.

15). Hon EH. Fetal Electrocardiography. *Anesthesiology.* 1965;26:477-486.

16). Kariniemi V, Ahopelto J, Karp PJ, et al. The fetal magnetocardiogram. *J Perinat Med.* 1974;2:214-216.

17). Jutten C, Herault J. Blind separation of sources, part I: An adaptive algorithm based on neuromimetic architecture. *Signal processing.* 1991;24:1-10.

18). Taylor MJ, Smith MJ, Thomas M, et al. Non-invasive fetal electrocardiography in singleton and multiple pregnancies. *BJOG.* 2003;110:668-678.

19). Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, et al. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2669-2676.

20). Graatsma EM, Jacod BC, van Egmond LA, et al. Fetal electrocardiography: feasibility of long-term fetal heart rate recordings. *BJOG.* 2009;116:334-338.

- 21). Sameni R, Clifford GD. A review of fetal ECG signal processing; issues and promising directions. *Open Pacing Electrophysiol Ther J.* 2010;3:4-20.
- 22). Sato N, Hoshiai T, Ito T, et al. Successful detection of the fetal electrocardiogram waveform changes during various states of singletons. *Tohoku J Exp Med.* 2011;225:89-94.
- 23). Sato M, Kimura Y, Chida S, et al. A novel extraction method of fetal electrocardiogram from the composite abdominal signal. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2007;54:49-58.
- 24). Oshio S, Kimura Y, Nishigori H, et al. A comparison study on safety and efficacy of maternal abdominal-lead fetal ecg under regulatory science. *Advances in Clinical and Translational Research.* 2018;2:1-12..
- 25). Verdurmen KMJ, Hulsenboom ADJ, van Laar J, et al. Effect of tocolytic drugs on fetal heart rate variability: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30:2387-2394.
- 26). Macones GA, Hankins GD, Spong CY, et al. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2008;37:510-515.
- 27). Sadovsky E, Rabinowitz R, Freeman A, et al. The relationship between

fetal heart rate accelerations, fetal movements, and uterine contractions.

Am J Obstet Gynecol. 1984;149:187-189.

28). 日本超音波医学会. 超音波胎児計測の標準化と日本人の基準値. J Med Ultrasonics. 2003;30:416-440.

29). American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 175: Ultrasound in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2016;128:e241-e256.

30). Khandoker AH, Al Khoori T, Ito T, et al. Assessment of autonomic neurodevelopment in the mouse fetuses by using fetal electrocardiography. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2016;2016:2954-2957.

31). Wilson FN. The distribution of the potential differences produced by the heart beat within the body and at its surface. Am Heart J. 1930;5:599-616.

32). Lee W, Riggs T, Amula V, et al. Fetal echocardiography: z-score reference ranges for a large patient population. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;35:28-34.

33). Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. Circulation. 2001;103:1662-1668.

34). Yu Q, Leatherbury L, Tian X, et al. Cardiovascular assessment of fetal mice by in utero echocardiography. Ultrasound Med Biol. 2008;34:741-752.

- 35). Hahurij ND, Calkoen EE, Jongbloed MR, et al. Echocardiographic assessment of embryonic and fetal mouse heart development: a focus on haemodynamics and morphology. *ScientificWorldJournal*. 2014;2014:11.
- 36). 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.
- 37). Tao R, Popescu EA, Drake WB, et al. Cardiac vectors in the healthy human fetus: developmental changes assessed by magnetocardiography and realistic approximations of the volume conductor. *Physiol Meas*. 2013;34:527-540.
- 38). Graatsma EM, Miller J, Mulder EJ, et al. Maternal body mass index does not affect performance of fetal electrocardiography. *Am J Perinatol*. 2010;27:573-577.
- 39). Oostendorp TF, van Oosterom A, Jongsma HW. Electrical properties of tissues involved in the conduction of foetal ECG. *Med Biol Eng Comput*. 1989;27:322-324.
- 40). Oostendorp TF. Modelling the fetal ECG: Radboud University Nijmegen; 1989.
- 41). Pickens WL, Warner RR, Boissy YL, et al. Characterization of vernix

caseosa: water content, morphology, and elemental analysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:875-881.

42). Hoeger PH, Schreiner V, Klaassen IA, et al. Epidermal barrier lipids in human vernix caseosa: corresponding ceramide pattern in vernix and fetal skin. *Br J Dermatol.* 2002;146:194-201.

43). Nishijima K, Yoneda M, Hirai T, et al. Biology of the vernix caseosa: A review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45:2145-2149.

44). Visscher MO, Narendran V, Pickens WL, et al. Vernix caseosa in neonatal adaptation. *J Perinatol.* 2005;25:440-446.

45). Vullings R, Mischi M, Oei SG, et al. Novel Bayesian vectorcardiographic loop alignment for improved monitoring of ECG and fetal movement. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2013;60:1580-1588.

46). Rooijackers MJ, Rabotti C, de Lau H, et al. Feasibility study of a new method for low-complexity fetal movement detection from abdominal ECG recordings. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2016;20:1361-1368.

47). Biglari H, Sameni R. Fetal motion estimation from noninvasive cardiac signal recordings. *Physiol Meas.* 2016;37:2003-2023.

48). DeVore GR, Klas B, Satou G, et al. Twenty-four segment transverse ventricular fractional shortening: A new technique to evaluate fetal cardiac

function. *J Ultrasound Med.* 2018;37:1129-1141.

49). Wessels A, Sedmera D. Developmental anatomy of the heart: a tale of mice and man. *Physiol Genomics.* 2003;15:165-176.

【9. 図】

1. 胎児心電図計測画面

(a)は母体腹壁誘導胎児心電図計測画面を示す。最上段に母体心電図、2段目から12段目は母体腹壁より計測された母体心電図、胎児心電図を含む電気信号、最下段に超音波ドプラ波形が表示されている。(b)はリアルタイム解析画面で上から母体心電図、胎児心電図、胎児心拍数図が表示されている。胎児心拍数図では上段に母体腹壁誘導胎児心電図による瞬時心拍数図が、下段に超音波ドプラによる胎児心拍数図が計測値-20bpmで表示されている。

2. QRS complex 値

胎児心電図波形のQ波、R波、S波を検出し、R波の電位にQ波もしくはS波の電位の絶対値の大きい方を加えた数値をQRS complexと定義する。

3. 基線における1分間のQRS complex 値

母体腹壁胎児誘導心電図より作成された瞬時心拍数図もしくは同時に計測した超音波ドプラによる胎児心拍数図より基線を定め、基線の1分間の胎児心電図を選択した。この1分間において1拍毎のQRS complex 値を求め1分間のQRS complex 値の平均値を求めている。

4. 胎児心電図分離率

各群における母体腹壁誘導胎児心電図の分離率（胎児心電図分離可能症例数/計測数）を示す。*p=0.008 (Fisher の正確検定)

5. 各群の胎児心拍数の比較

各群の基線における 1 分間の胎児心拍数 (beat per minute: bpm) の箱ひげ図を示す。* $p < 0.001$ (傾向検定)

6. 各群の QRS complex 平均値の比較

各群の基線における 1 分間の QRS complex 値の平均値の箱ひげ図を示す。
* $p = 0.023$ (Kruskal-Wallis 検定)、** $p = 0.002$ (Wilcoxon 順位和検定)、*** $p = 0.014$ (Wilcoxon 順位和検定)

7. 各群の QRS complex 平均値の分散の比較

各群の基線における 1 分間の QRS complex 値の分散の箱ひげ図を示す。 $p = 0.138$ (Kruskal-Wallis 検定)

8. 母体 BMI と QRS complex 平均値の関係

母体腹壁胎児心電図計測時の母体 Body Mass Index (BMI) (横軸) と胎児 QRS complex 平均値 (縦軸) の関係を散布図に示す。 $p = 0.953$ (線形単回帰分析)

9. 胎児推定体重と QRS complex 平均値の関係

母体腹壁胎児心電図計測時の胎児推定体重(g) (横軸) と胎児 QRS complex 平均値 (縦軸) の関係を散布図に示す。 $p = 0.188$ (線形単回帰分析)

10. 羊水量と QRS complex 平均値の関係

a)に羊水最大深度(mm)(横軸)と胎児 QRS complex 平均値 (縦軸) の関係を、b)に羊水インデックス(cm) (横軸) と胎児 QRS complex 平均値 (縦軸) の関係を散布図

に示す。p=0.760, 0.939 (線形単回帰分析)

1 1. 母体皮膚から胎児心臓までの距離と QRS complex 平均値の関係

母体腹壁誘導胎児心電図計測時に測定した母体皮膚から胎児心臓までの垂直距離 (mm) (横軸) と胎児 QRS complex 平均値 (縦軸) の関係を散布図に示す。p=0.181 (線形単回帰分析)

1 2. 胎位による各群の QRS complex 値の比較

母体腹壁誘導胎児心電図計測時の胎位別に各群の QRS complex 平均値の箱ひげ図を示す。胎位は骨盤位、横位、頭位に分類される。頭位における各群の QRS complex 平均値の比較では有意差を認めない。p=0.286 (Kruskal-Wallis 検定)

1 3. 瞬時心拍数図と QRS complex 値の推移

19 分間連続して計測した母体腹壁誘導胎児心電図から得られた瞬時心拍数図を上段に、一拍毎の QRS complex 値の推移を下段に示す。

1 4. 基線と一過性頻脈時における胎児心拍数の変化

左に基線における 1 分間の胎児心拍数、右に一過性頻脈時の胎児心拍数の箱ひげ図を示す。*p<0.0001 (Wilcoxon 符号付順位和検定)

1 5. 心拍数変動の有無による QRS complex の推移

左に基線における 10 秒間の QRS complex の推移を、右に一過性頻脈時における 10 秒間の QRS complex の推移を示す。一過性頻脈時には QRS complex 値の変動が見られる。

1 6. 基線と一過性頻脈時における QRS complex 平均値の変化

左に基線、右に一過性頻脈時における 1 分間の QRS complex 平均値の箱ひげ図を示す。* $p < 0.001$ (Wilcoxon 符号付順位和検定)

1 7. 基線と一過性頻脈時における QRS complex 平均値の分散の変化

左に基線、右に一過性頻脈時における 1 分間の QRS complex 平均値の分散の箱ひげ図を示す。* $p < 0.0001$ (Wilcoxon 符号付順位和検定)

1 8. 妊娠マウス直接誘導胎仔心電図計測

a)は妊娠マウスを開腹し子宮を一部露出させ、直接誘導を計測するための電極を挿入している図である。b)にマウス胎仔と電極の位置関係を示す。c)は直接誘導胎仔心電図の計測画面を示しており、上段が母獣心電図、中段、下段が胎仔心電図である。

1 9. マウス胎仔心拍数

各群における 1 分間の胎仔心拍数の箱ひげ図を示す。Group1 は胎齢 12.5 と 13.5、Group2 は胎齢 14.5 と 15.5、Group3 は胎齢 16.5 と 17.5、Group4 は胎齢 18.5 である。* $p < 0.001$ (傾向分析)

2 0. マウス胎仔 QRS complex 平均値

各群における 1 分間の胎仔 QRS complex 平均値の箱ひげ図を示す。Group1 は胎齢 12.5 と 13.5、Group2 は胎齢 14.5 と 15.5、Group3 は胎齢 16.5 と 17.5、Group4 は胎齢 18.5 である。* $p < 0.026$ (傾向検定)

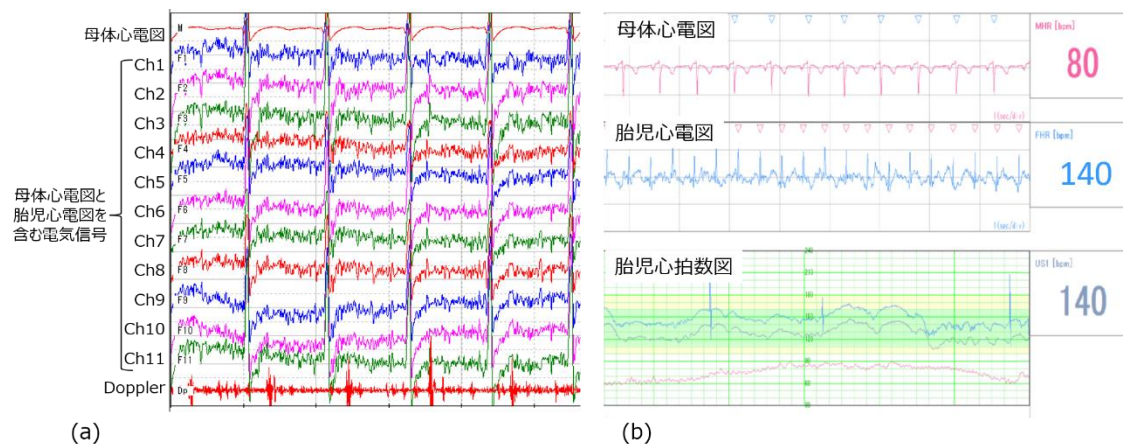


図 1. 胎児心電図計測画面

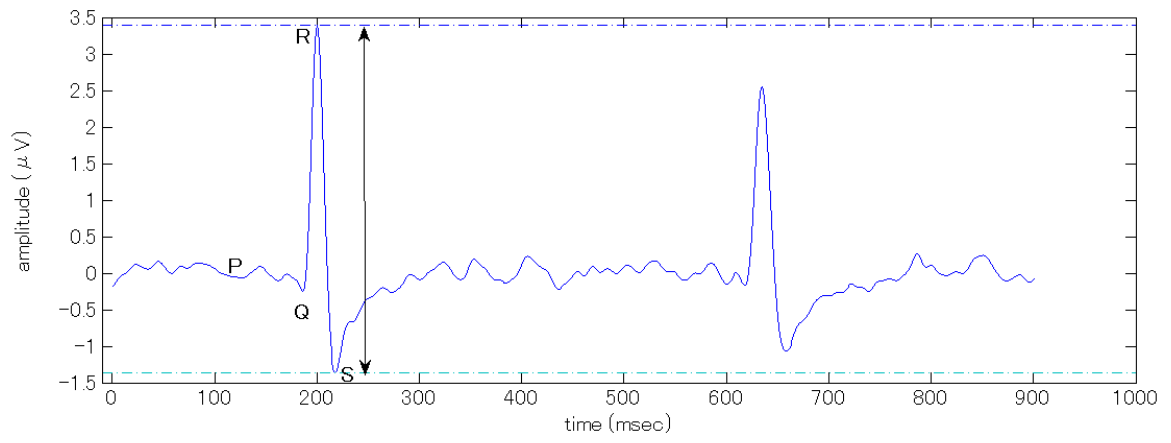


图 2. QRS complex 值

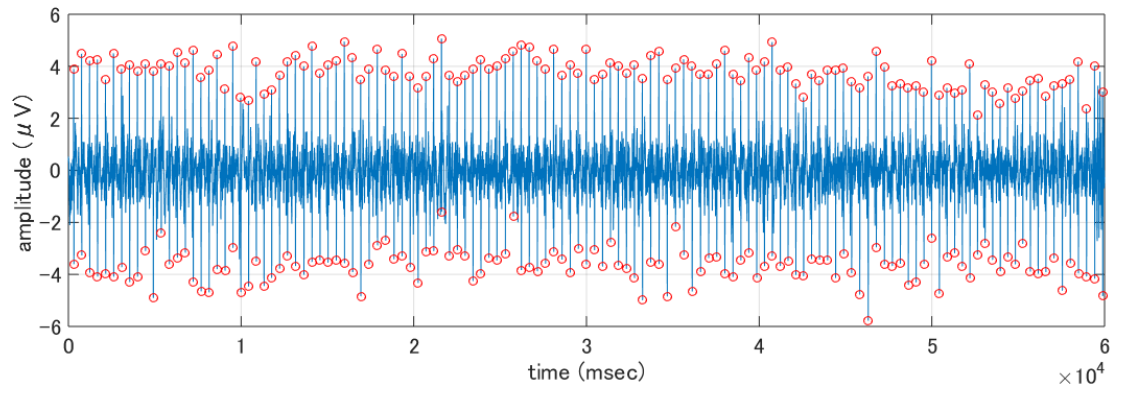


図 3. 基線における 1 分間の QRS complex 値

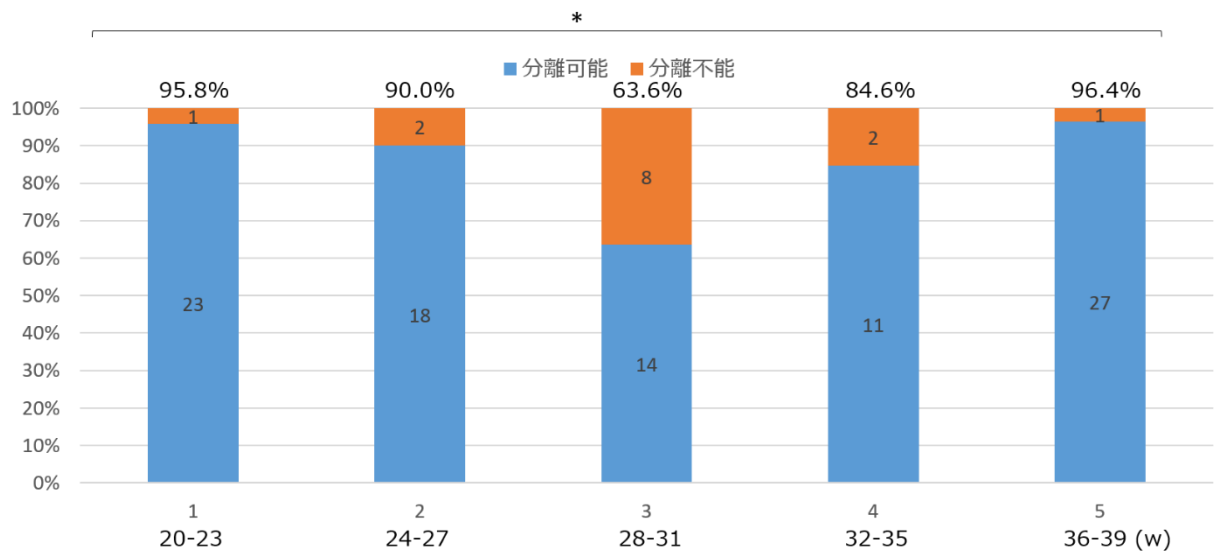


図 4.胎児心電図分離率

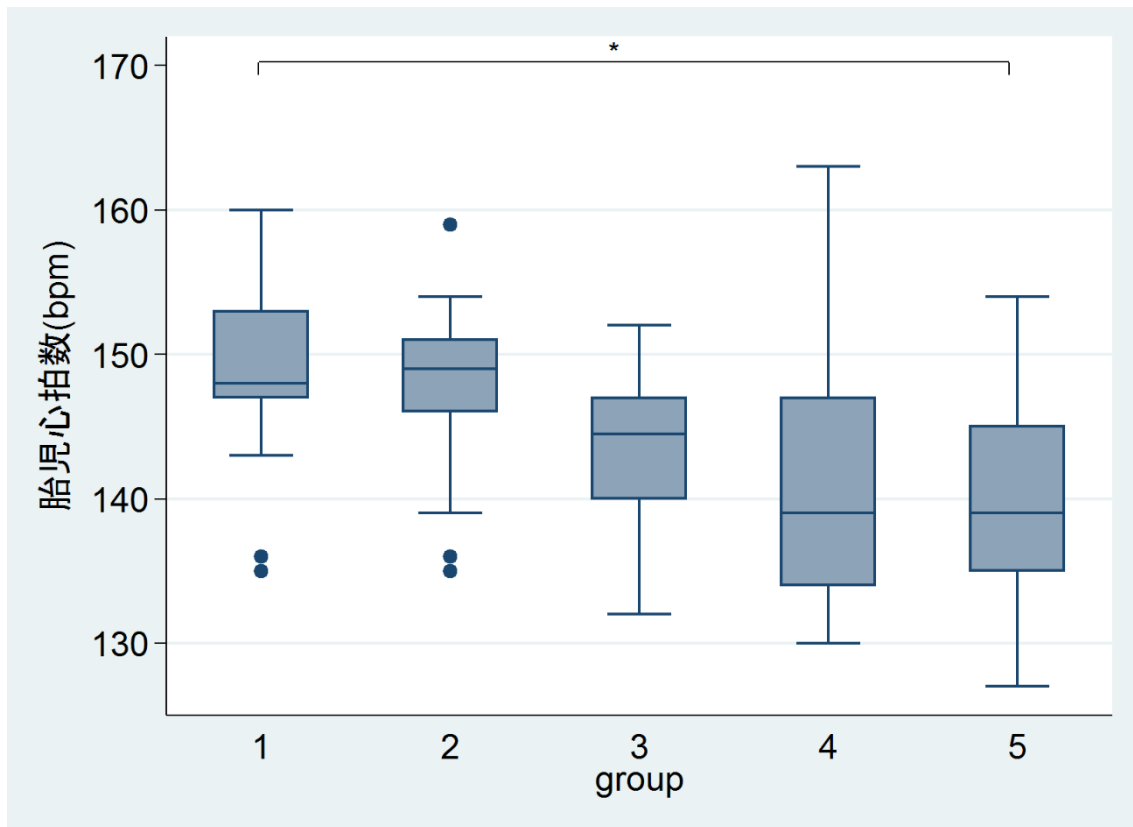


図 5.各群の胎児心拍数の比較

Group1:妊娠 20-23 週

Group2:妊娠 24-27 週

Group3:妊娠 28-31 週

Group4:妊娠 32-25 週

Group5:妊娠 36-39 週

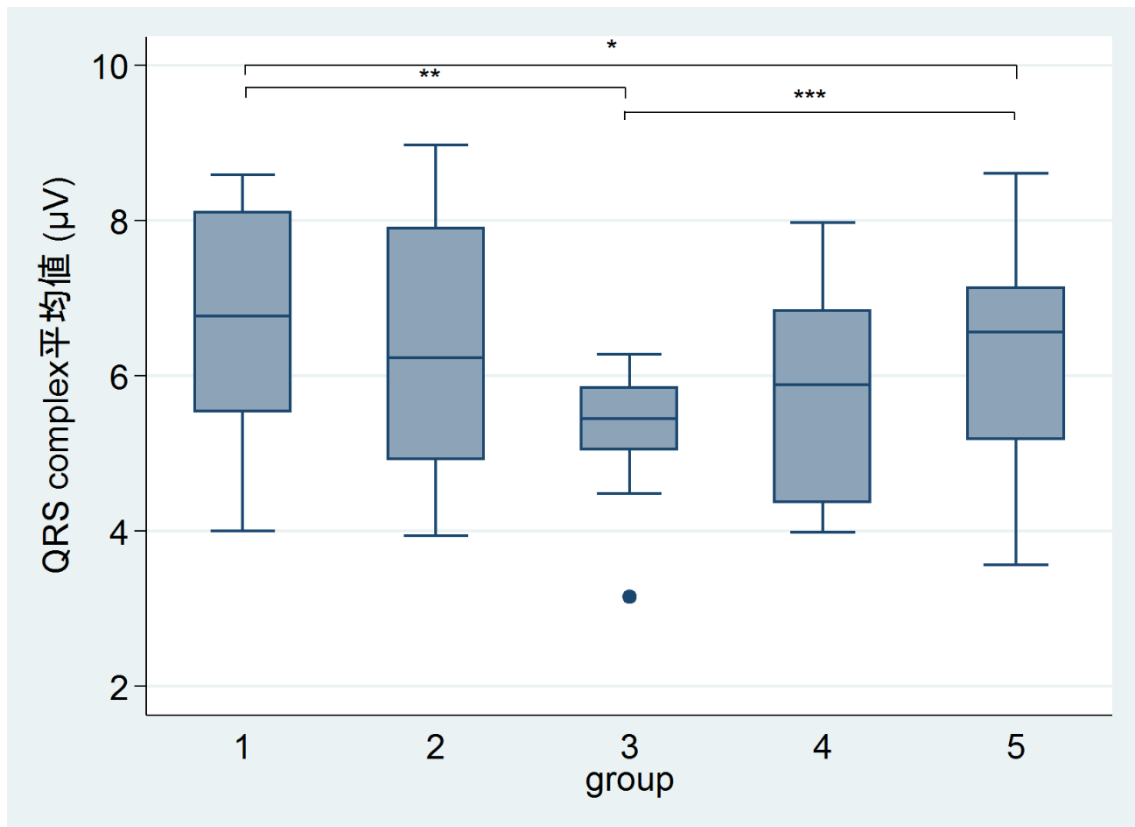


図 6.各群の QRS complex 平均値の比較

Group1:妊娠 20-23 週

Group2:妊娠 24-27 週

Group3:妊娠 28-31 週

Group4:妊娠 32-25 週

Group5:妊娠 36-39 週

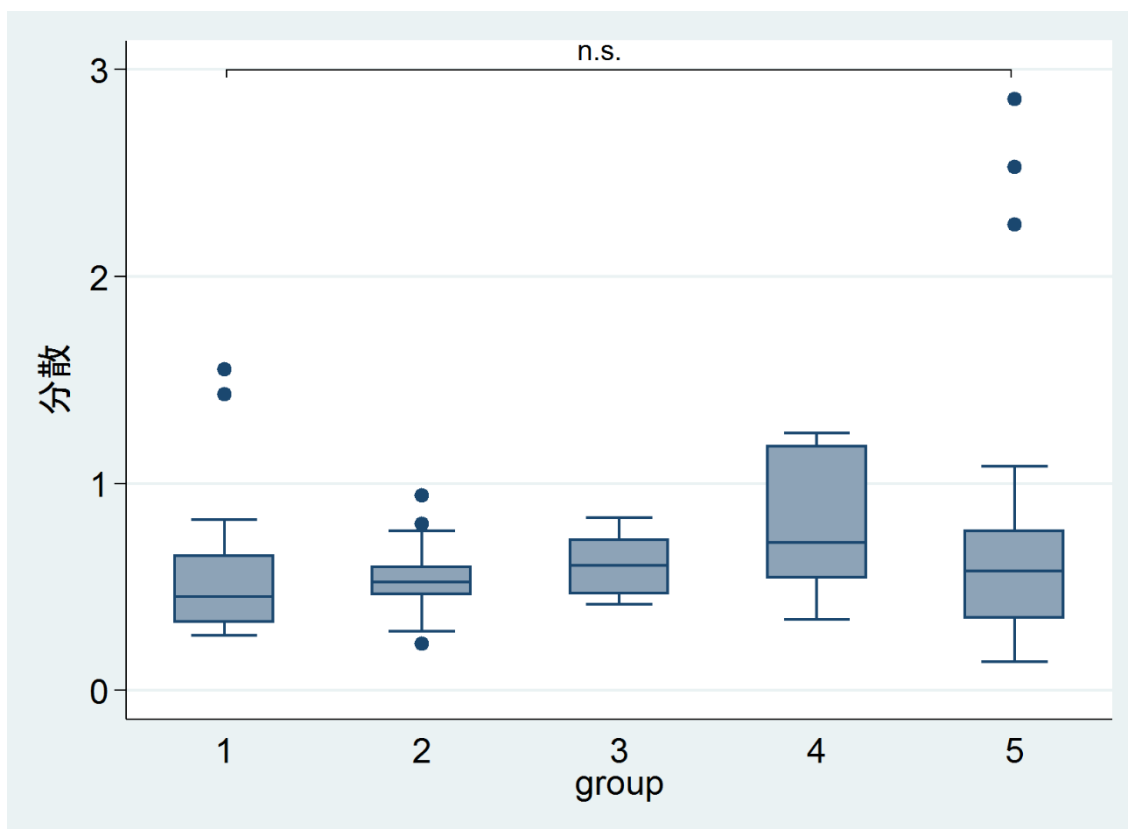


図 7.各群の QRS complex 平均値の分散の比較

Group1:妊娠 20-23 週

Group2:妊娠 24-27 週

Group3:妊娠 28-31 週

Group4:妊娠 32-25 週

Group5:妊娠 36-39 週

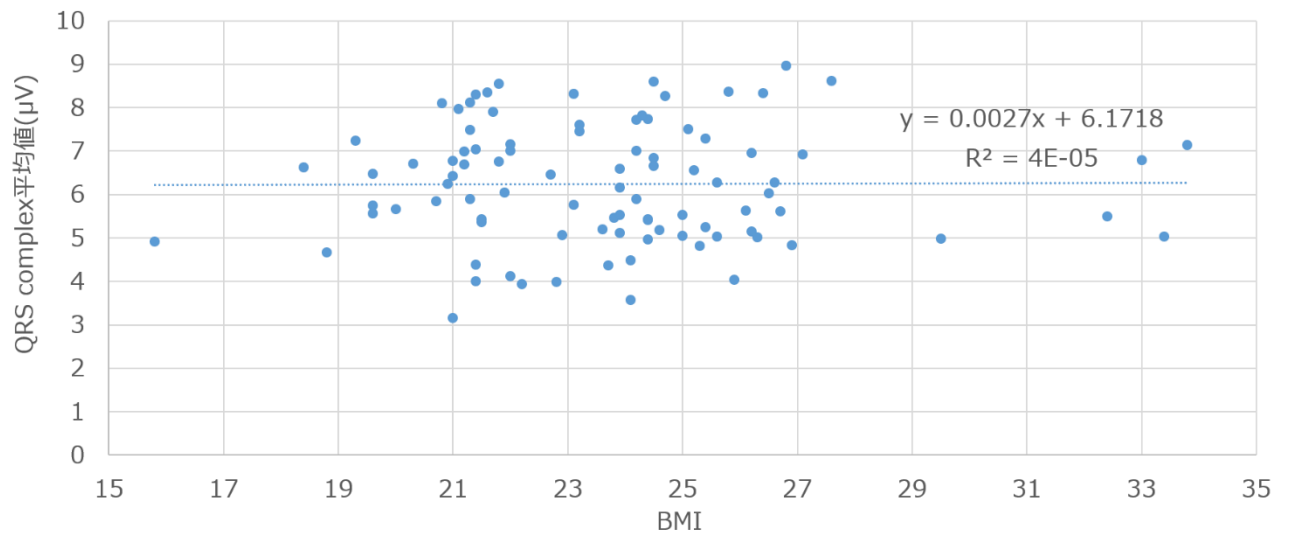


図 8. BMI と QRS complex 平均値の関係(n=93)

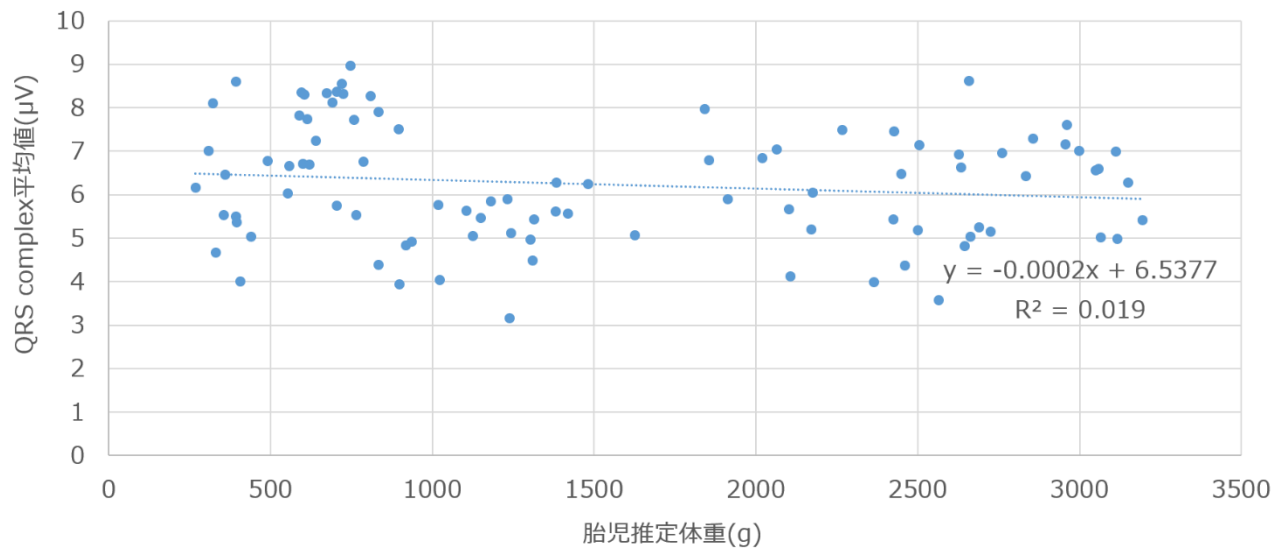


図 9. 胎児推定体重と QRS complex 平均値の関係(n=93)

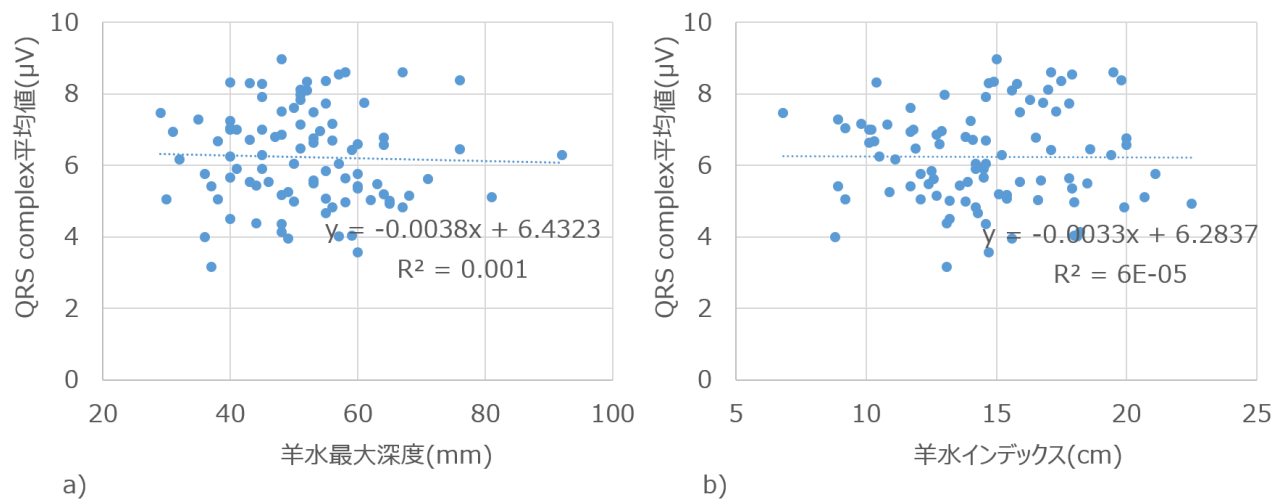


図 10. 羊水量と QRS complex 平均値の関係 (n=93)

a) 羊水最大深度と QRS complex 平均値

b) 羊水インデックスと QRS complex 平均値

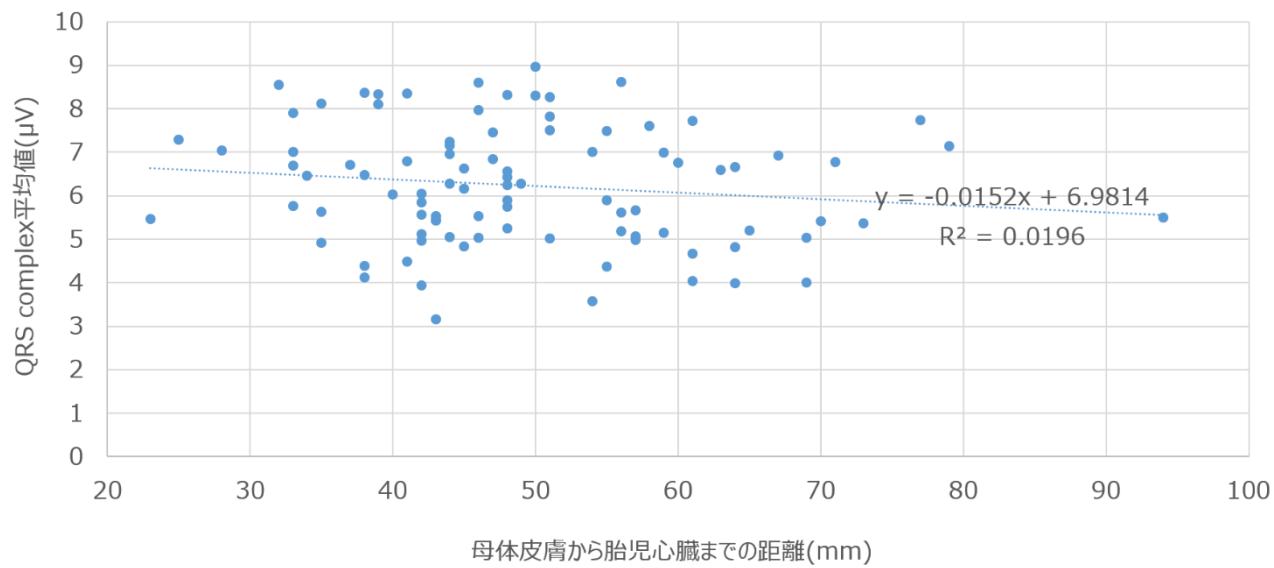


図 11.母体皮膚から胎児心臓までの距離と QRS complex 平均値の関係 (n=93)

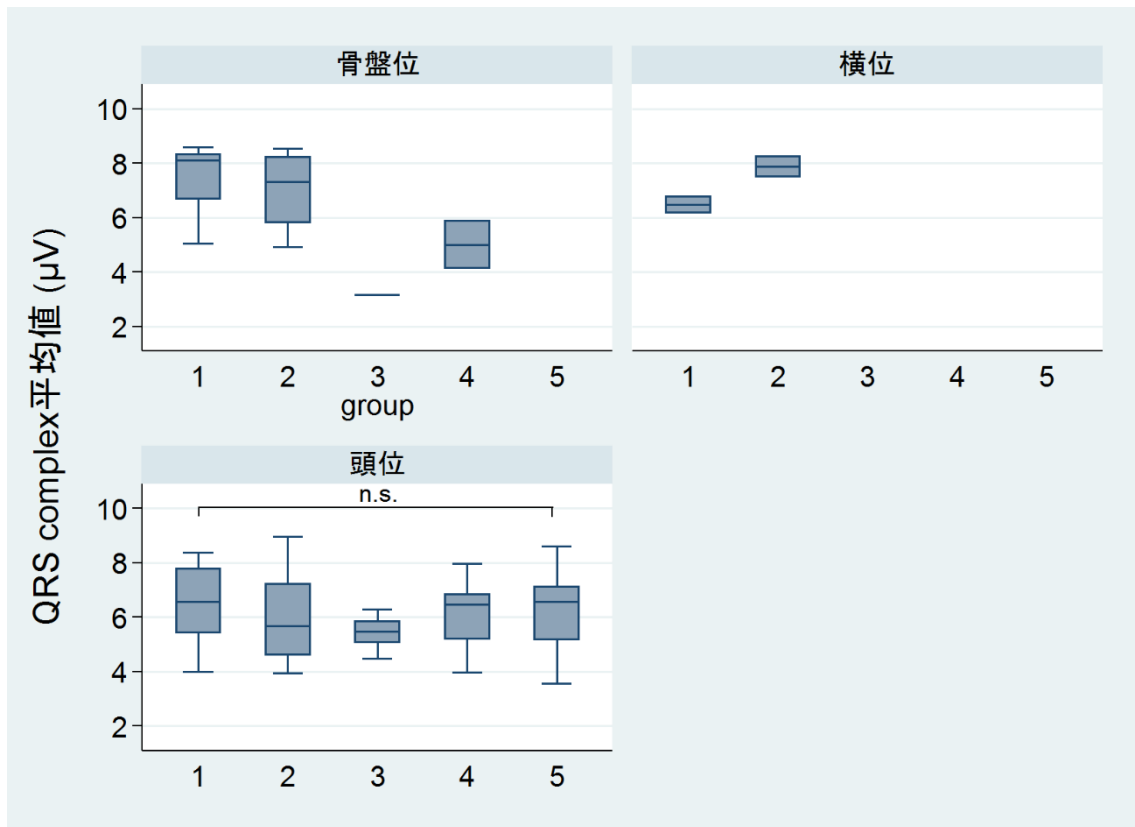


図 12.胎位による各群の QRS complex 値の比較

Group1:妊娠 20-23 週

Group2:妊娠 24-27 週

Group3:妊娠 28-31 週

Group4:妊娠 32-25 週

Group5:妊娠 36-39 週

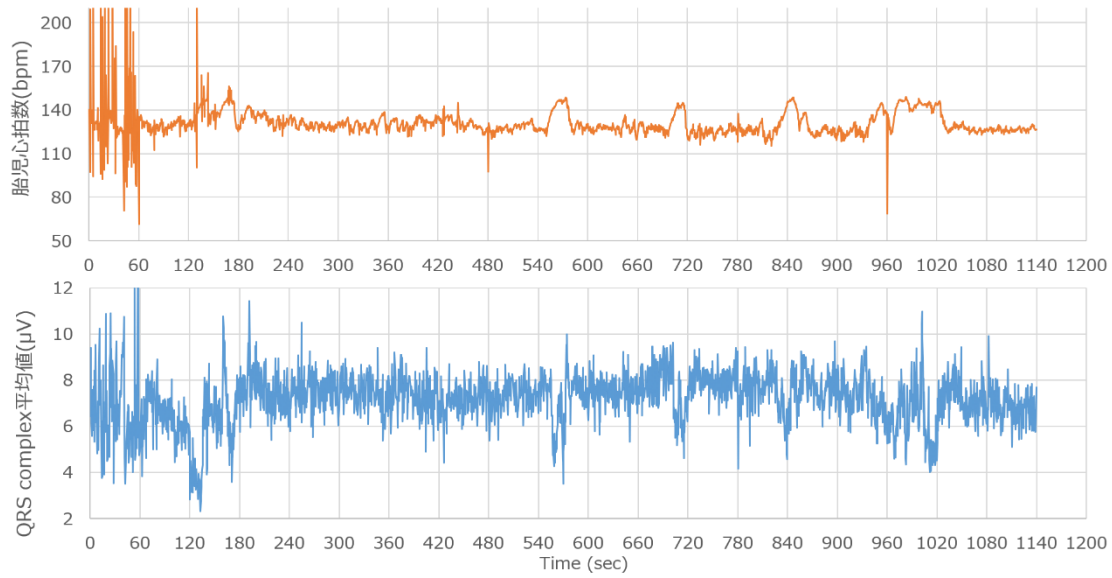


図 13. 瞬時心拍数図と QRS complex 値の推移

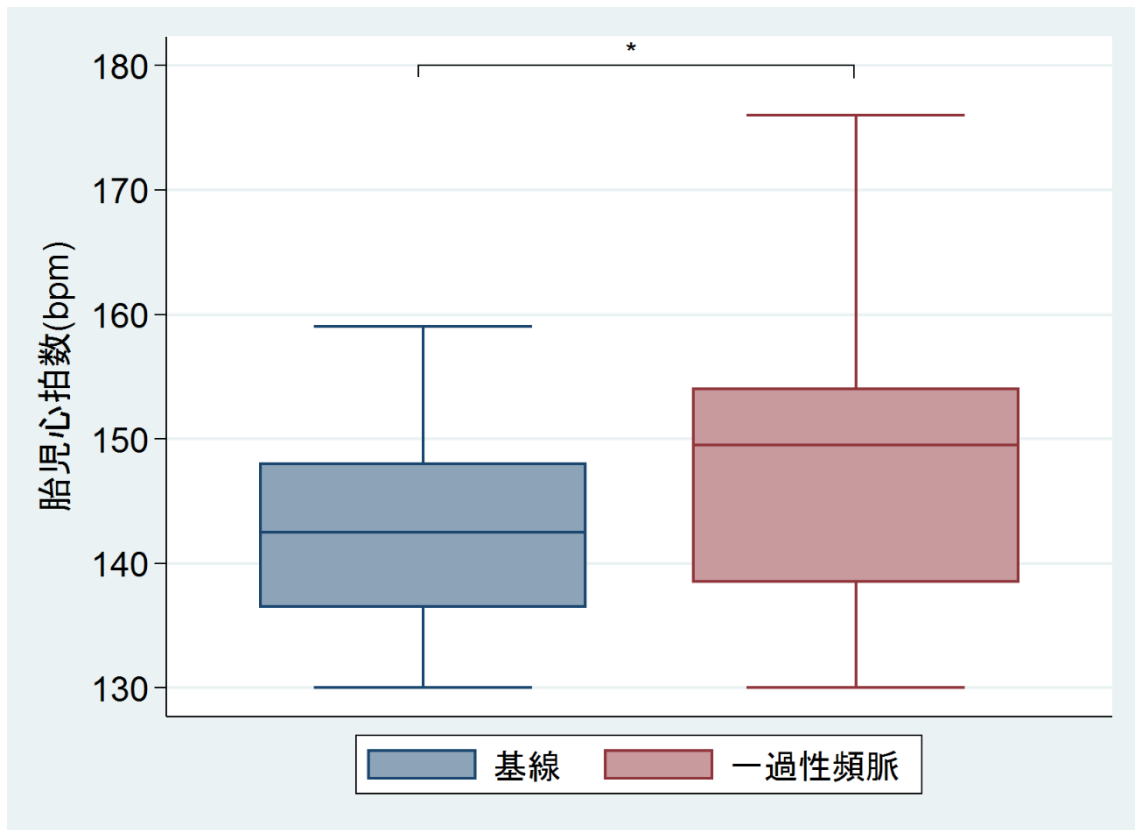


図 14. 基線と一過性頻脈時における胎児心拍数の変化(n=36)

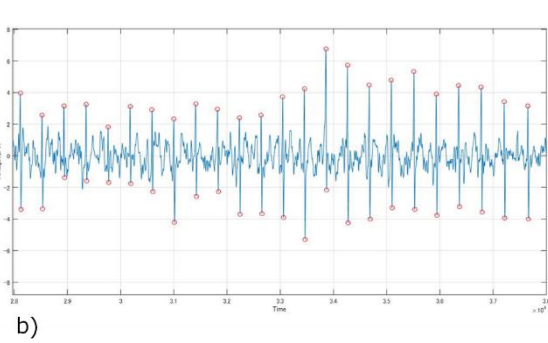
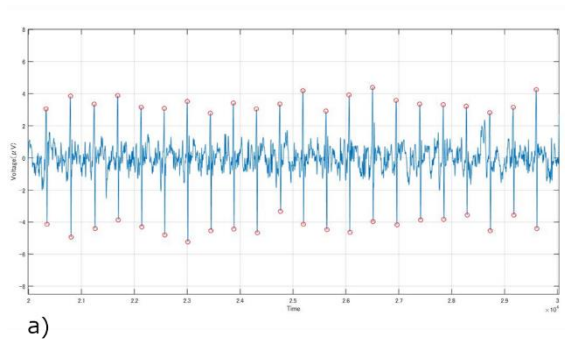


図 15.心拍数変動の有無による QRS complex の推移

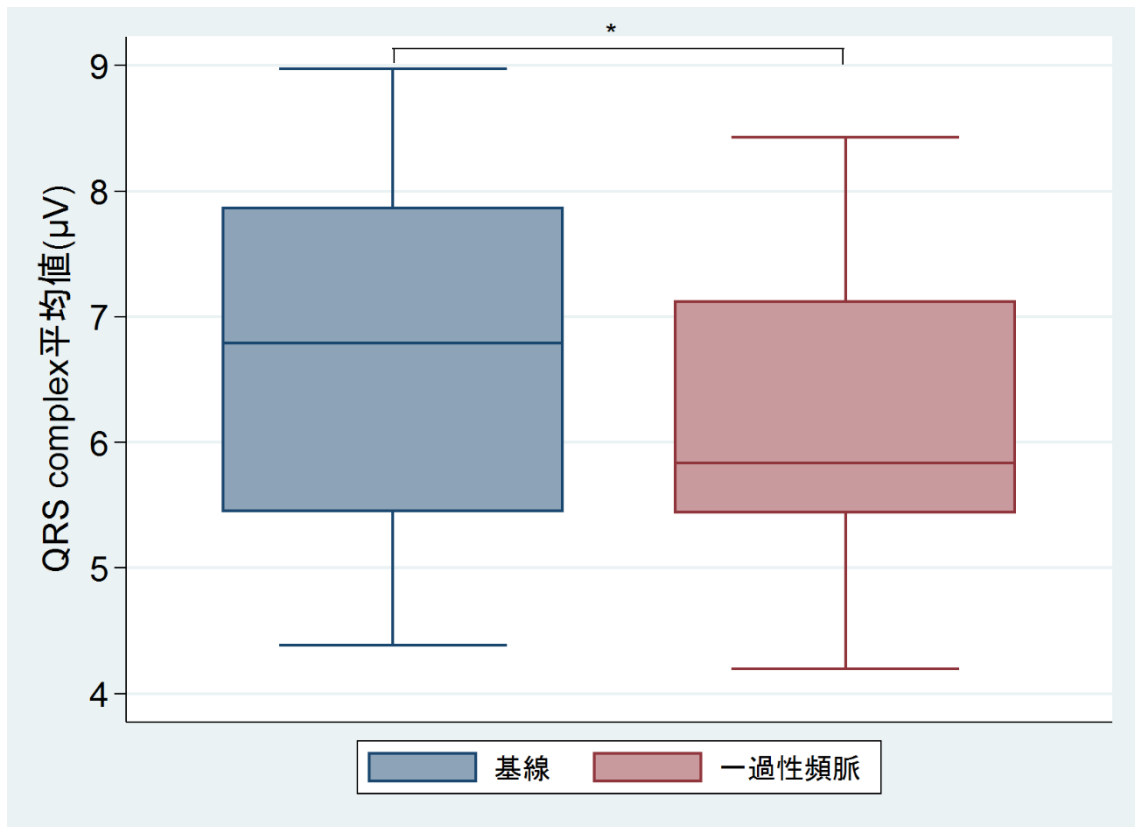


図 16. 基線と一過性頻脈時における QRS complex 平均値の変化(n=36)

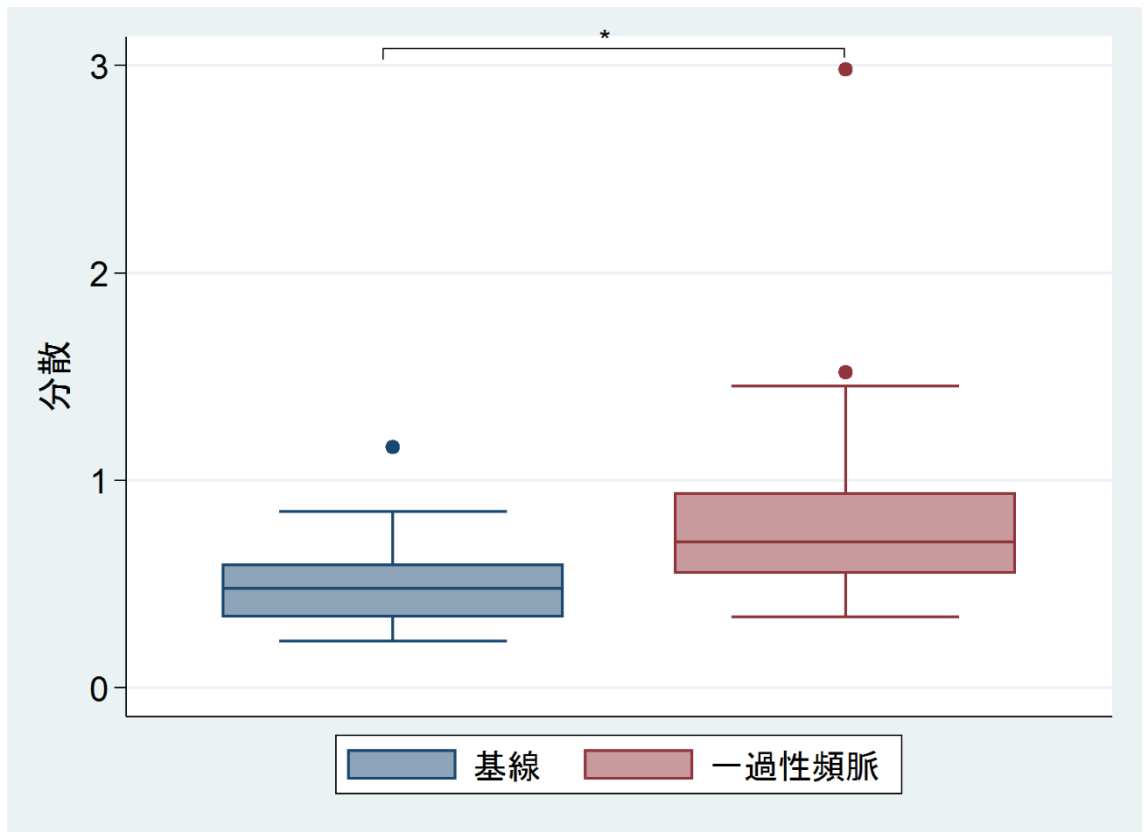


図 17. 基線と一過性頻脈時における QRS complex 平均値の分散の変化(n=36)

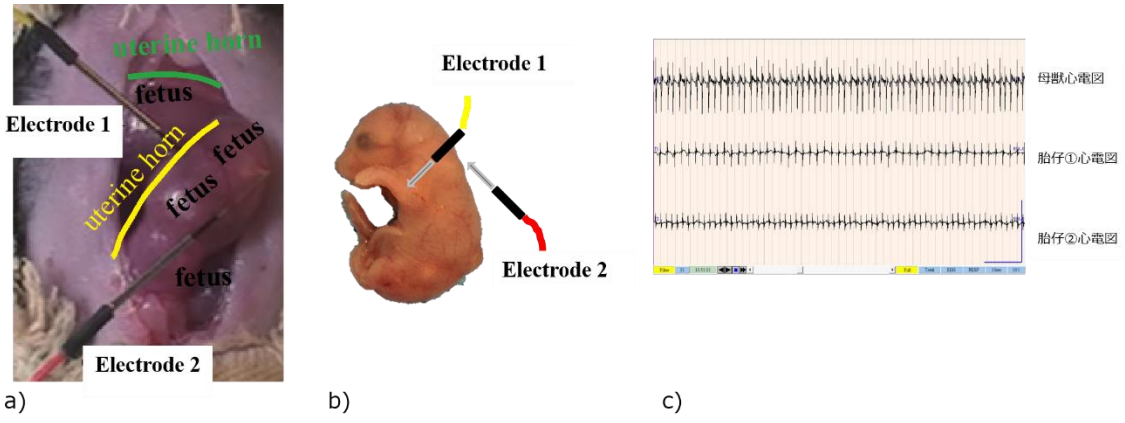


図 18. 妊娠マウス直接誘導胎仔心電図計測

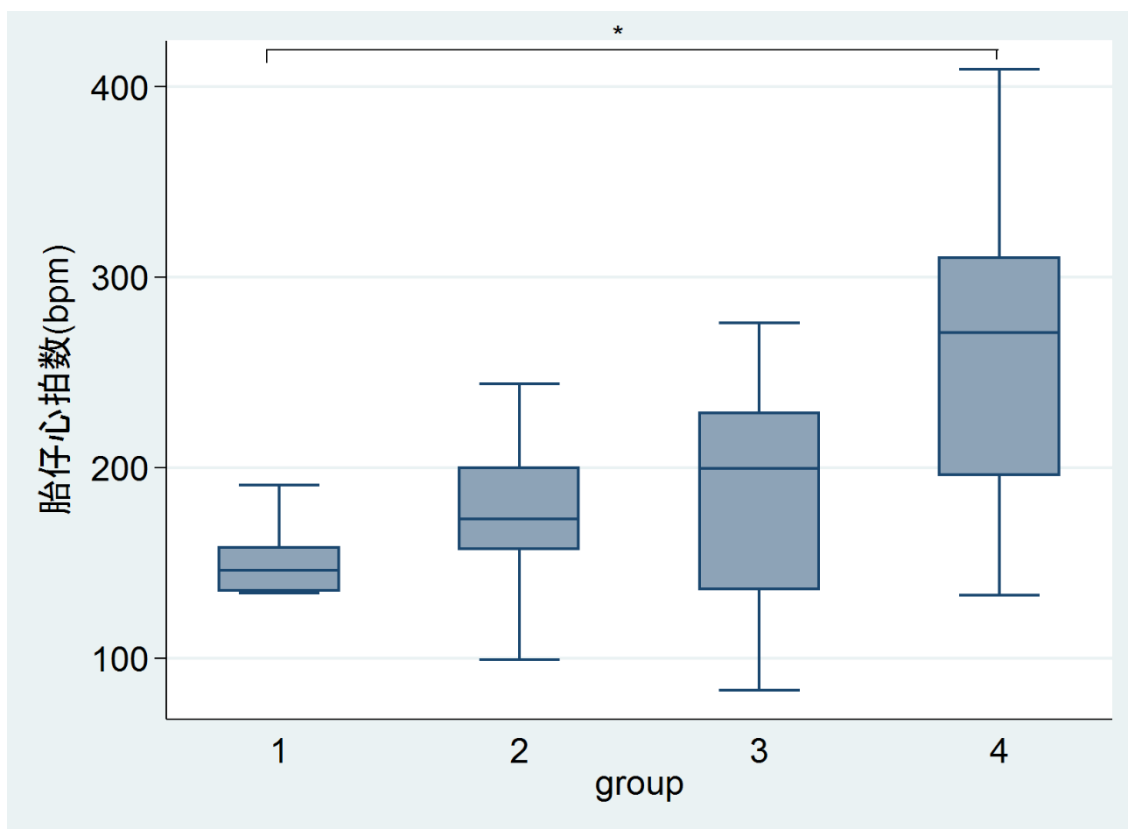


図 19. マウス胎仔心拍数(n=85)

Group1 : 胎齡 12.5,13.5

Group2 : 胎齡 14.5,15.5

Group3 : 胎齡 16.5,17.5

Group4 : 胎齡 18.5

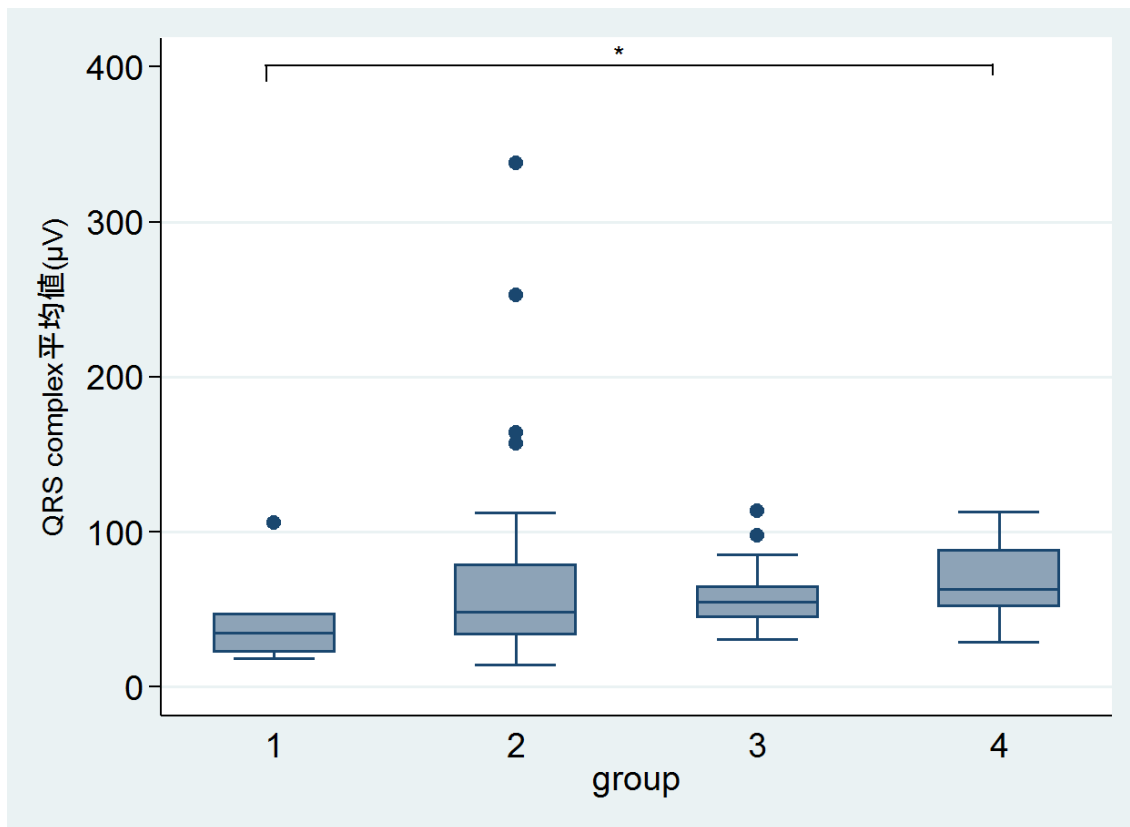


図 20. マウス胎仔 QRS complex 平均値 (n=85)

Group1 : 胎齡 12.5,13.5

Group2 : 胎齡 14.5,15.5

Group3 : 胎齡 16.5,17.5

Group4 : 胎齡 18.5

【10. 表】

Group	1	2	3	4	5	n (%)	P
妊娠週数 (週)	20-23	24-27	28-31	32-35	36-39		
計測数	24 (22.4%)	20 (18.7%)	22 (20.6%)	13 (12.1%)	28 (26.2%)	107	
BMI	22.6 (21.35-24.5)	23.1 (21.75-25.05)	23.85 (21-24.5)	23.6 (21.4-24.3)	24.5 (22.9-26.2)		0.215*
胎位 頭位 骨盤位 横位	13 (54.2%) 9 (37.5%) 2 (8.3%)	13 (65%) 4 (20%) 3 (15%)	17 (77.3%) 5 (22.7%) 0 (0%)	11 (84.6%) 2 (15.4%) 0 (0%)	28 (100%) 0 (0%) 0 (0%)	82 (76.6%) 20 (18.7%) 5 (4.7%)	0.001**
胎盤位置 前壁 後壁 底部 側壁	12 (50.0%) 8 (33.3%) 3 (12.5%) 1 (4.2%)	8 (40%) 9 (45%) 1 (5%) 2 (10%)	9 (40.9%) 8 (36.4%) 4 (18.2%) 1 (4.5%)	4 (30.8%) 5 (38.4%) 1 (7.7%) 3 (23.1%)	15 (53.5%) 3 (10.7%) 5 (17.9%) 5 (17.9%)	48 (44.9%) 33 (30.8%) 14 (13.1%) 12 (11.2%)	0.262**
胎児推定体重 (g)	465 (357-609)	821 (752-928)	1324.5 (1244-1383)	2065 (1912-2170)	2707.5 (2535-3024)		0.0001*
羊水最大深度 (mm)	52 (42-57.5)	51 (44.5-59.5)	52.5 (41-63)	48 (45-51)	53.5 (46.5-60)		0.889*
羊水インデックス (cm)	15.8 (14.2-17.7)	17.6 (14.4-19.9)	14.3 (12.6-16.4)	14.5 (12.7-14.8)	12.75 (10.5-15.05)		0.001*
母体皮膚から 胎児心臓までの距離 (mm)	45 (39-66.5)	45.5 (36-51)	43.5 (42-49)	51 (41-57)	52.5 (45.5-58.5)		0.118*

median (interquartile range) or n (%)
*Kruskal-Wallis検定 **Fisherの正確検定

表 1. 患者背景 (n=107)

母体腹壁誘導胎児心電図計測時における母体 BMI、胎位、胎盤位置、胎児推定体重、羊水最大深度、羊水インデックス、母体皮膚から胎児心臓までの距離をグループごとに中央値（四分位範囲）もしくはサンプル数（%）で示す。

Group	分離可能 (n=93)	分離不能 (n=14)	P
妊娠週数 (週)	28 (23.5-37)	29.5 (27.5-31.25)	0.820*
BMI	23.9 (21.4-25.4)	23.8 (22.6-24.9)	0.872*
胎位 頭位 骨盤位 横位	73 (78.5%) 16 (17.2%) 4 (4.3%)	9 (64.3%) 4 (28.6%) 1 (7.1%)	0.303**
胎盤位置 前壁 後壁 底部 側壁	45 (48.4%) 27 (29.0%) 11 (11.8%) 10 (10.8%)	3 (21.4%) 6 (42.9%) 3 (21.4%) 2 (14.3%)	0.198**
胎児推定体重 (g)	1244 (698-2481)	1347 (1231-1815)	0.952*
羊水最大深度 (mm)	51 (43.5-58.5)	57.5 (43-70)	0.122*
羊水インデックス (cm)	14.5 (12.3-17.1)	15.4 (12.7-20.2)	0.186*
母体皮膚から 胎児心臓までの距離 (mm)	47 (41.5-57)	47.5 (42.8-56.3)	0.722*

median (interquartile range) or n (%)

*Wilcoxon順位和検定 **Fisherの正確検定

表 2. 胎児心電図分離可能症例と分離不能症例の比較

胎児心電図分離可能症例と分離不能症例における妊娠週数、母体 BMI、胎位、胎盤位置、胎児推定体重、羊水最大深度、羊水インデックス、母体皮膚から胎児心臓までの距離を中央値（四分位範囲）もしくはサンプル数（%）で示す。