

心拍数確率密度分布図を用いた胎児脳機能評価

(分担研究：発達障害の早期発見と早期ケアの大系化に関する研究)

分担研究者：高嶋 幸男

研究協力者：吉里 俊幸¹, 小柳 孝司¹, 中野 仁雄²

要約：妊娠35-37週の中枢神経系形態異常胎児5例を対象に、確率密度分布図を用いたヒト胎児心拍数変動の定量的な解析から、出生前に胎児脳機能評価を試みた。その結果、心拍数変動に異常を示す例では、少なくとも延髄から中脳に至る領域の脳幹に機能的な異常を発現する部位が存在すること、延髄に器質的病変を有する症例では、その局在診断は可能であることが明らかとなった。

見出し語：中枢神経系形態異常、心拍数変動、確率密度分布図

緒言

われわれは、ヒト胎児心拍数変動を定量的に解析する目的で確率密度分布図を独自に考案し、これを用いて心拍数変動を制御する中枢神経系の発達過程について明らかにしてきた^{1,3}。本方法を用いて、正常胎児を参照し、病的に逸脱した中枢神経系異常胎児の心拍数変動の特徴を抽出すること、ついでこれらの分布パターンと中枢神経系における障害部位との対比から、心拍数変動を表現形とした中枢神経系機能のマッピングを試みた。そして、本方法を用いた胎児脳機能評価の可否について検討することを本研究の目的とした。

研究方法

対象は、妊娠35-37週の中枢神経系形態異常胎児5例である(表1)。個々の胎児から、パルスドプラ探触子によって90-120分間連続して心拍数を収集した。胎児心拍数陣痛計(Toitu社製, MT-333)を介して、瞬時心拍数値に変換した後、マイクロコンピュータ(NEC社製, PC9801NS/A)にデータを転送し、記録した。

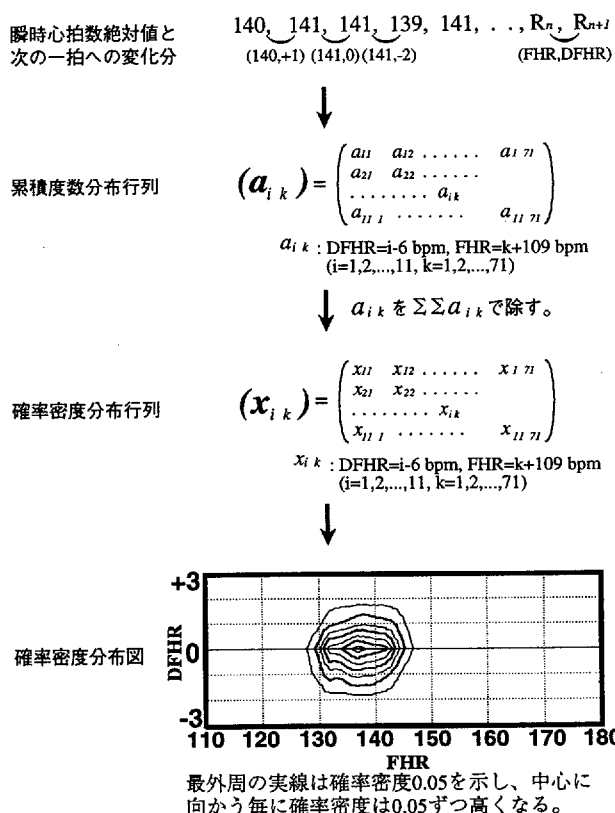
表1. 対象

症例	検査時 妊娠週数 (週/日)	最終診断
1	36/5	Moebius症候群
2	37/2	滑沢脳
3	36/2	Arnold-Chiari奇形
4	35/1	水頭症
5	35/2	水頭症

各々の心拍数データから、以下に述べる方法によって心拍数確率密度図を作製した。まず、全ての連続する2つの瞬時心拍数対を、先行する心拍数絶対値(FHR)と次の一拍への変化分(DFHR)として、1bpm(beat per minute)を単位に表した。ついで、FHRを行に、DFHRを列に、対応する要素に累積度数を有する行列を求め、この行列の全変動が1となるように基準化した。さらに、これを用いて等高線表示による確率密度分布図(心拍数確率密度図)を作製した(図1)。

各々の対象胎児から得られた確率密度分布図と当該妊娠週数における正常胎児の確率密度分布図とを比較した。両者の相違を、双方の確率密度分布図の差分として求め、さらに以下の式によって「不一致率」を定義し、これを指標として用いた。統計学的解析には、スミルノフの棄却検定を用いた。

図1. 心拍数確率密度図の作製方法



$$\text{不一致率 (\%)} = \frac{\sum_{i=1}^{11} \sum_{k=1}^{71} |(y_{ik} - x_{ik})|}{2} \times 100$$

新生児の所見として、脳神経障害の有無、聴性脳幹反応の所見、CT所見を参考にした。検査は、いずれも生後28日以内に限った。

結果

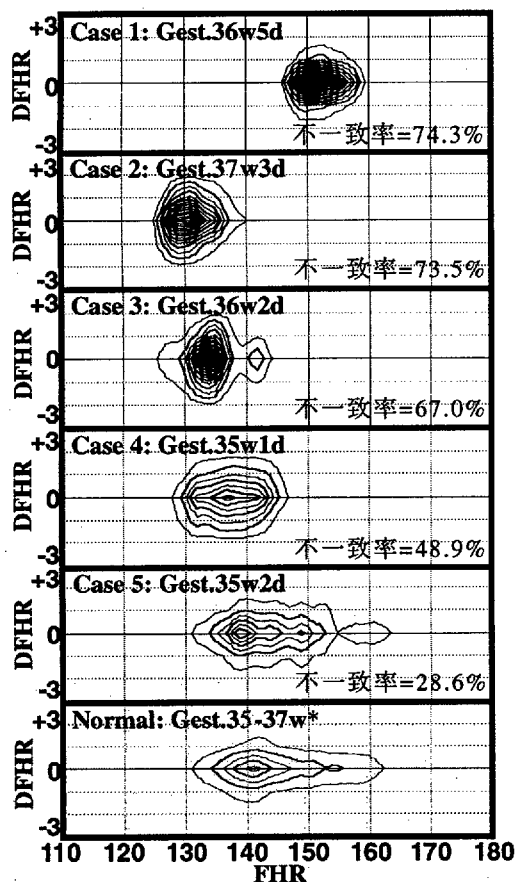
- 症例1,2,3における不一致率は、各々74.3%、73.5%、67.0%と、正常胎児のそれと比べて有意に高値であった(p<0.05)(図2)。症例4,5における不一致率は、48.9%、28.6%と有意差は認められなかった。
- 症例1,2,3における心拍数確率密度分布パターンは、い

1: 九州大学医学部附属病院周産母子センター, 2: 九州大学医学部婦人科学産科学教室
1: Kyushu University Hospital, Maternity and Perinatal Care Unit, 2: Department of Gynecology and Obstetrics
Faculty of Medicine, Kyushu University

いずれも単峰性を示した。症例1では、確率密度が0.05以上を示す範囲はFHR=146-159 bpm、DFHR=±1.5bpmであった。最高確率密度は、0.11(FHR=151bpm, DFHR=0bpm)であった。症例2,3では、確率密度が0.05以上を示す範囲は、各々FHR=126-140bpm、FHR=125-144bpm、DFHRはいずれも±2bpmであった。最高確率密度は、症例2では0.07(FHR=131bpm, DFHR=0bpm)、症例3では0.09(FHR=134bpm, DFHR=0bpm)であった。

3. 出生後の検査所見を表2に示す。症例1,2,3において、脳神経障害、聴性脳幹反応の異常を認めた。CT所見では、症例1に延髄から橋背側の対称性の石灰化を認めた。

図2.5 症例における心拍数確率密度分布図と不一致率



*: 妊娠35-37週正常胎児167例から作製した確率密度図

表2. 新生児期の検査所見

症例	神経学的所見 (脳神経領域)	聴性脳幹反応	CT所見
1	VI, VII, IX, X, XII 神経麻痺	I-V波潜時 延長	脳室拡大 延髄から橋背側の 対称性石灰化
2	両眼瞼 ミオクローヌス	I-V波潜時 延長	脳室拡大 脳回形成不全
3	嚥下障害	I波(+) II-V波(-)	脳室拡大 小脳扁桃ヘルニア
4	正常	正常	脳室拡大
5	正常	正常	脳室拡大

考察

われわれは、ヒト胎児行動学の研究の過程において、子宮内で異常動作を示す症例を数例経験し、出生後の神経学的な諸種の検査所見との対比から、これらの症例は既に子宮内において脳機能障害をとまっていたこと、また少なくとも脳幹部の病変についてはその局在部位を同定できることを実証した⁴。そして、これらの知見をもと

に、超音波断層法を用いた胎児の諸種の動作の観察を介して、胎児脳機能をスクリーニングする方法を考案した⁵。しかしながら、本法はその観察・解析が煩雑で時間を要するため、スクリーニング法としては改良の余地が残されていた。一方、胎児心拍数情報は日常臨床の場で広く用いられているため、これを用いてヒト胎児脳機能障害の出生前診断が可能であれば、応用範囲の広いスクリーニングシステムの確立への途が拓ける。

ところで、従来の胎児心拍数陣痛図による記述は、アナログ表示された心拍数変動を主に肉眼的パターン認識によって特徴抽出がなされていた。したがって、そこで得られる評価は定性的で恣意的なきらいを免れず、科学的な記述法としては多くの問題があった。このことに対して、われわれは瞬時心拍数の並びは数列であるとの観点から、行に心拍数絶対値を、列に一拍毎の心拍数変化分を、行列の要素に確率値を有する確率密度分布図を用いた心拍数変動の記述法を考案した¹。そして、本方法を用いた予備実験によって、あらゆる組み合わせの対象間で等価な比較と相互の心拍数変動の相違を定量的に評価できることがわかった。

また、正常妊婦を対象に、時刻や動作、摂食等の母体の環境要因をランダム化した状態で収集した胎児心拍数変動は、妊娠23週から妊娠40週にいたる期間、妊娠週数に関わりなく、数的に9,000-10,000拍(観測時間に換算して90-120分間)で収束し、それ以上いかなる多数の心拍数を用意しても、群としての特性は不変であることを明らかにした⁶。

対象胎児のなかで、正常胎児に対する不一致率が有意に高値を示した3例は、いずれも出生後の神経学的検査から、延髄から中脳にいたる脳幹に機能的な異常の局在が示唆された。またこれら3症例は、その確率密度分布から2群に分類できる。即ち、症例1のように最高確率密度が高く、FHRの大きいところで分布するものと、症例2,3のように最高確率密度が低く、FHRの小さいところで分布するものである。そのうち、前者では、延髄から橋にいたる器質的病変が確認された。

今後は、胎児眼球運動、口唇運動など他の脳機能検査の指標との関連性について検討を行い、本方法の胎児脳機能スクリーニングシステムとしての位置づけについて検討していきたい。

結語

1. 中枢神経系形態異常胎児のなかで、心拍数変動に異常を示す例では、少なくとも延髄から中脳に至る領域の脳幹に機能的な異常を発現する部位が存在すること。2. 延髄に器質的病変を有する症例では、その局在診断は可能であることが明らかとなった。

文献

1. Koyanagi T, Yoshizato T, Horimoto N, et al. Fetal heart rate variation described using a probability distribution matrix. *Int J Bio Med Comput* 35:25-37, 1994.
2. Yoshizato T, Koyanagi T, Takashima T, et al. The relationship between age-related heart rate changes and developing brain function: a model of anencephalic human fetuses in utero. *Early Hum Dev* 36:101-112, 1994.
3. Ogawa M, Yoshizato T, Takashima T, et al. To what extent does a give heart rate correlate with following heart rates in the developing human fetus? *Early Hum Dev* 44:93-103, 1996.
4. Koyanagi T, Horimoto N, Maeda H, et al. Abnormal behavioral patterns in the human fetus at term in correlation with lesion sites in the central nervous system after birth. *J Child Neurol* 8:19-26, 1993.
5. Horimoto N, Koyanagi T, Maeda H, et al. Can brain impairment be detected by in utero behavioural patterns? *Arch Dis Child* 69:3-8, 1993.
6. Koyanagi T, Yoshizato T, Takashima T, et al. What is the minimum number of heart rates necessary to evaluate fetal conditions at different gestational ages? *Early Hum Dev* 39:37-47, 1994.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約:妊娠 35-37 週の中枢神経系形態異常胎児 5 例を対象に、確率密度分布図を用いたヒト胎児心拍数変動の定量的な解析から、出生前に胎児脳機能評価を試みたその結果、心拍数変動に異常を示す例では、少なくとも延髄から中脳に至る領域の脳幹に機能的な異常を発現する部位が存在すること、延髄に器質的病変を有する症例では、その局在診断は可能であることが明らかとなった。