

腹部体表面電位の周波数分析よりみた早産時 子宮収縮の特性に関する研究

日本大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 佐藤和雄教授)

海老澤 寛 松浦 眞彦 高木 繁夫 佐藤 和雄

Assessment of Pre-term Uterine Contractions by Characterization of the Power Spectra of Abdominal Surface Potentials (ASP)

Hiroshi EBISAWA, Masahiko MATSUURA, Shigeo TAKAGI
and Kazuo SATOH

Department of Obstetrics and Gynecology, Nihon University School of Medicine, Tokyo
(Director: Prof. Kazuo Satoh)

概要 日常臨床的にヒト子宮活動電位を測定することは困難であるのでヒツジ子宮表面筋電位 (EMG) の基礎的研究を行い, これとヒト腹部体表面電位 (ASP) とを比較することによつて早産時の子宮収縮の特徴を電気生理学的に解析した。

1) ヒツジ EMG およびヒト ASP の関与する周波数はそれぞれ 0.4~5.0Hz, 0.1~2.0Hz で早産の進行に伴つて power 値 (average power: AP) は漸増し早産に至るまでの EMG と ASP の power spectrum の分布に相関がみられた。

2) 頸管の成熟を伴わない子宮収縮 (false labor) では AP は低く, 低周波成分を多く認め中心周波数 (MF) も低値を示した。

3) 分娩に至る 6 時間以内で規則的に発来する有効な子宮収縮 (true labor) では AP は最も高く, その周波数はヒツジ EMG では 0.9Hz に, ヒト ASP では 0.2Hz 付近に収束して peak を形成し低周波方向へ移動する結果 MF は低くなり高周波成分の占める割合 HP/AP (EMG: 2.0Hz 以上, ASP: 0.4Hz 以上) も低値を示した。

4) 分娩 24 時間以前で頸管の開大, 展退を認める子宮収縮 (pre-term labor) では AP は true labor と同程度まで増加するが, その周波数帯域は広く HP/AP および MF は false labor や true labor に比べて有意に高値を示した。

以上より従来の内測法や外測法による力学的な解析に加えて ASP による電気生理学的な解析をすることにより切迫早産時の子宮収縮の定量的な解析が可能となつた。

Synopsis The prognosis of pre-term labor in the absence of complications such as PROM is dependent on the strength of the uterine contractions, which are dependent on the sensitivity of the myometrium, expressed in terms of bio-electric potentials.

Our electromyographs (EMG) were obtained from pregnant ewes, and these were correlated with abdominal surface potentials (ASP) obtained from human volunteers, to see if impending premature labor could be detected and the prognosis predicted.

1) The EMG tracings obtained from pregnant ewes were submitted to a power spectrum analysis.

2) EMG tracings revealed an increase in power output with the advance of labor, but power spectra varied with the stage of labor.

3) Uterine contractions not leading to cervical ripening had a low power output with a low frequency range.

4) Ewes in true labor had EMG's at a high power output of low frequency waves.

5) Ewes in pre-term labor leading to cervical ripening had power outputs similar to ewes in true labor, but the power spectra of the former were wider in range.

6) ASP tracing revealed an increasing power output with increasing uterine contractile activity and power spectra correlated well with the EMGs obtained from ewes.

In conclusion, since ASP findings were in good correlation with EMGs obtained directly from the

myometrium, we hope that this method may be developed into a practical non-invasive method for detecting and assessing uterine contractions.

Key words: Abdominal surface potential • Electrohysterogram • Power spectrum • Pre-term delivery • Uterine contraction

緒 言

周産期医療における切迫早産の管理は、周産期死亡の減少や早産未熟児出生防止の面から重要である。切迫早産の予後は児の未熟性、前期破水、子宮内感染、子宮収縮の発来などが予後を左右する主な要因となる。子宮収縮においては妊娠36週以前に起こる収縮 (pre-term contractions) が、早産を誘発する pre-term labor か早産には至らない false labor かを定量的に解析することは重要である。

子宮収縮の測定は一般産科臨床において内測法と外測法が用いられており子宮収縮の強さ、周期、持続時間の評価に有用¹⁾²⁾である。一方内測法や外測法から得難い局所の子宮収縮の生理学的な評価も重要であり、子宮活動電位の研究³⁾⁴⁾も多く行われているが日常臨床上切迫早産例で子宮活動電位を直接測定することは困難である。

そこで我々は、ヒツジの子宮表面筋電位 (electromyogram: EMG) を解析し、それを基礎にこれまで報告してきたヒト腹部体表面電位 (abdominal surface potential: ASP)⁵⁾⁶⁾を用いて pre-term contractions を分析し局所の子宮収縮の特性からみた pre-term labor と false labor の電気生理学的な解析をすることを目的とした。

研究対象ならびに方法

1. ヒツジ EMG の記録

研究対象として妊娠120~129日(妊娠140日をヒト妊娠の40週に換算すると34~36週相当)の妊娠ヒツジで chronic preparation を作成したもののうち7日以内に分娩に至った3頭を用いた。ヒツジを麻酔下に開腹し、妊娠側子宮の中央の子宮漿膜下に直径5mmの銀塩化銀電極を電極間距離2.5cmに埋没装着してEMGを記録した。同時に子宮内圧曲線(IUP)も open-ended catheter を直接子宮内に挿入し pressure transducer (NEC-San Ei 45277) を用いて記録した。

2. ヒト ASP の記録

研究対象として日本大学板橋病院に切迫早産の疑いで入院管理された症例で、妊娠36週未満で外測陣痛計にて子宮収縮の観察されるものの中から任意に28例を選んだ。電極を図1のごとく外測陣痛計の pressure transducer に直径5mmの銀塩化銀で被覆した皿電極を電極間距離4.5cmに固定し、妊婦の腹壁正中線上で子宮底部に装着してASPを記録した。同時に分娩監視装置 (corometrics medical system 115型) により外測子宮収縮曲線を記録した。

3. ヒツジ EMG およびヒト ASP の分析

EMG および ASP は bioelectric amplifier (NEC-San Ei 1253A) で増幅し pen recorder および data recorder (NEC-San Ei 7R41) で記録した。この時用いた時定数は0.3秒である。data recorder にて記録した電位を computer system (NEC-San Ei signal processor 7T18) を用いて sampling 間隔48.828msec で A-D 変換 (analog-digital conversion) して、その data を FFT (fast Fourier transform) 処理し波形分析を行った。

ヒツジ、妊婦それぞれ別々に子宮収縮が発来してから分娩に至るまでの時期を以下の3段階に分けてEMGおよびASPの波形を比較検討した。平均値の差については一元配置の分散分析を用いて有意差検定を行った。

ヒツジでは、分娩日より3日以上前で子宮収縮がみられるも頸管の成熟(開大および展退)がみられない時期を Stage 1 (false labor の時期)、分

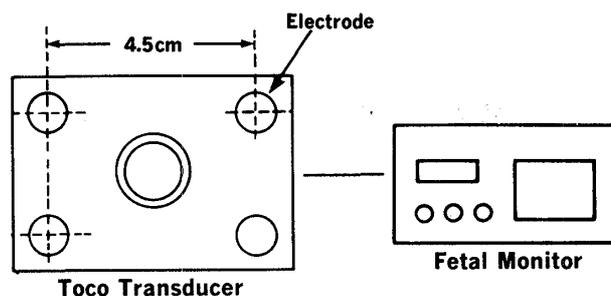


図1 分娩監視装置と電極固定位置

娩2日前から24時間前までで子宮収縮と頸管の成熟がみられた時期を Stage 2 (pre-term labor の時期), 分娩に至る6時間以内で規則的な子宮収縮が発来している時期を Stage 3 (true labor の時期) とし, 他方妊婦では子宮収縮がみられるも頸管の成熟がみられなかつた群 (7例) を Group A (false labor 群), 子宮収縮が20分間に4回以上⁷⁾で頸管の開大 (2cm 以上) および展退 (80%以上) がみられた群 (15例) を Group B (pre-term labor 群) とした, ただし早産に至つた症例については分娩1日以上前に記録したものとした。早産に至る6時間以内で規則的な子宮収縮がみられる群 (6例) を Group C (true labor 群) とした。

研究成績

1. ヒッジ子宮表面筋電位 (EMG) の解析

ヒッジの chronic preparation から分娩に至るまでの代表的な EMG と IUP を図2に示す。分娩5時間前では EMG の電位の peak は約 $500\mu\text{V}$ でほぼ菱型の周期的なスパイク状の放電群がみられ

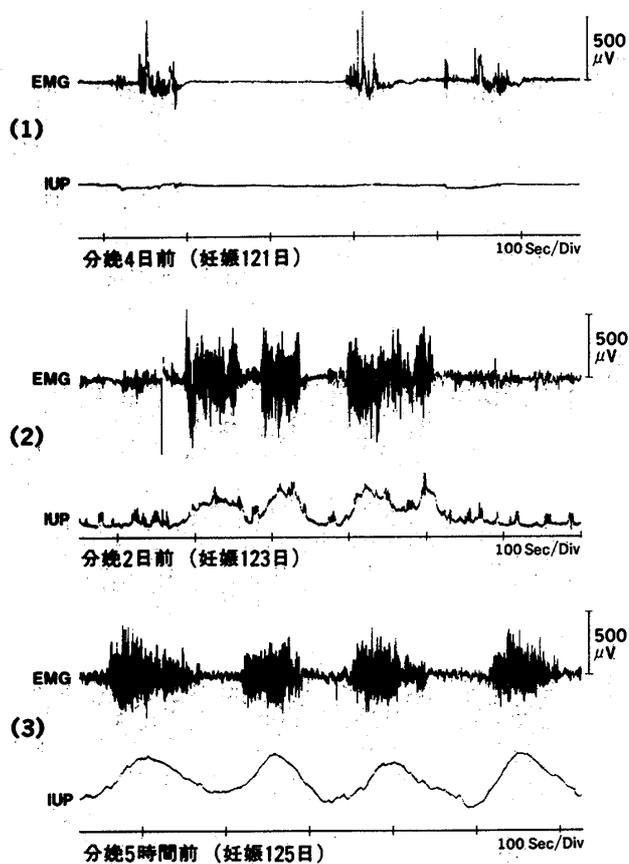


図2 ヒッジ EMG と IUP

た。

次に図2の EMG について25秒 (512 points) ごとに FFT を行い20分間の周波数分析を行った。図3は25秒当たりの average power (AP) の spectrum とその累積度数分布曲線である。

分娩5時間前の規則的な子宮収縮のみられる時期 (図3の(3)) の累積度数分布の95%区間より周波数は主に $0.4\sim 5.0\text{Hz}$ の間に分布しており, power 値が50%となる点の周波数 (中心周波数 MF: mean frequency) は 1.2Hz で75%となる点 (第三四分位点) の周波数は 2.0Hz である。最頻値 (peak frequency) は 0.9Hz である。分娩2日前 (図3の(2)) では分娩5時間前 (図3の(3)) に比べて 2.0Hz 以上にも power がみられ MF は 1.6

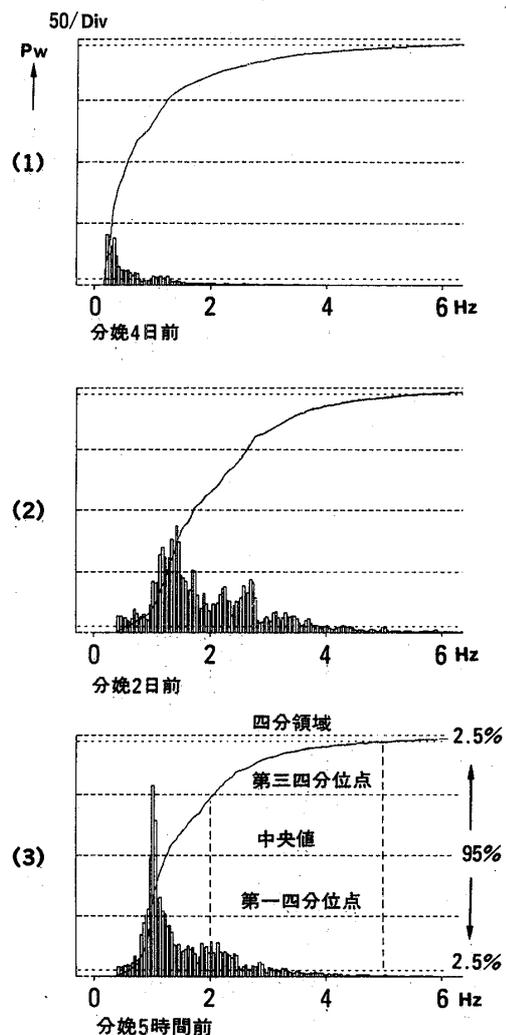


図3 ヒッジ EMG の Power spectrum とその累積度数分布曲線

Hz と右方へ移動している。

不規則な子宮収縮がみられる時期では隣接する子宮収縮ごとに、その強さ、周期、持続時間が異なるので EMG の power spectrum pattern がどのように変化していくかをみるために power spectrum array (図 4) を作製した。分娩 2 日前 (図 4 の (2)) では隣接する子宮収縮ごとに spectrum pattern は異なり 2.0Hz 以上の比較的高い周波数成分が多く spectrum の分布の集中点も明らかでない。一方分娩 5 時間前 (図 4 の (3)) では、子宮収縮は周期的で隣接する子宮収縮の spectrum pattern はよく類似し個々の子宮収縮の活動電位の放電群は同期して約 0.9Hz 付近に peak を形成している。

このように子宮収縮が発生してから分娩に至るまでに EMG の power 値および周波数帯域が変化していくという事実から分娩に至るまでの時期を方法に述べた 3 期に分けて、AP, MF および 2.0 Hz 以上の占める比率 HP/AP (HP: high frequent power: 2.0~5.0Hz (累積度数分布の 75% から 97.5%) までの partial power) について比較したものが図 5 である。なお AP は power 値の変動が大きいので、正規化をするために対数表示をして統計的検定を行った。

Stage 1 から Stage 3 へと分娩が進行するに伴って power 値が有意に増加 ($p < 0.01$) しているが Stage 2 と Stage 3 では有意差が認められなかった。MF は Stage 2 において 1.60Hz であり

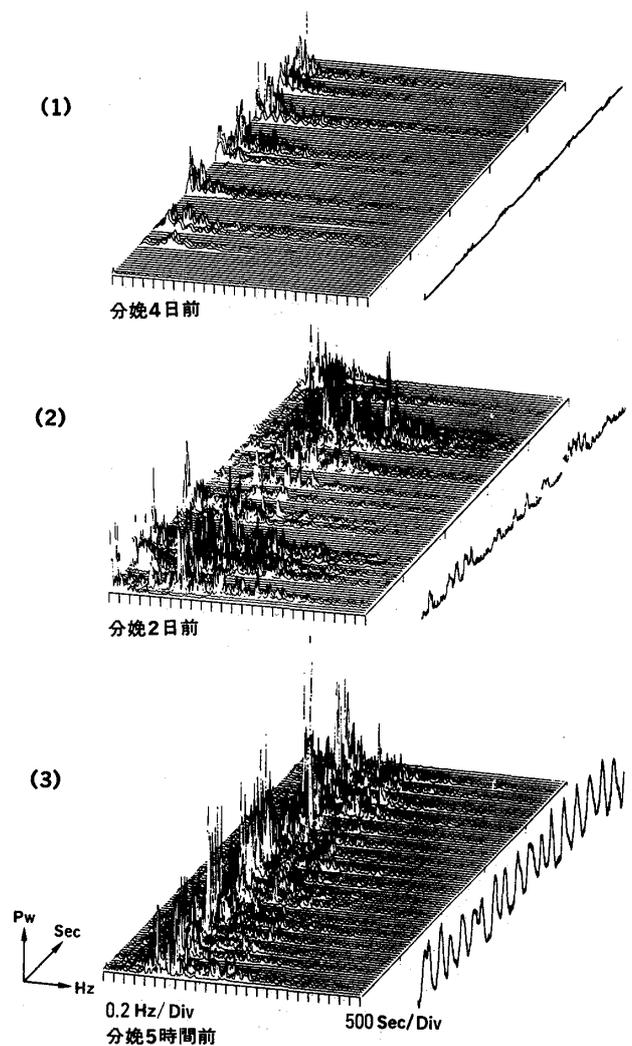


図 4 ヒッジ子宮表面筋電位の Power spectrum array

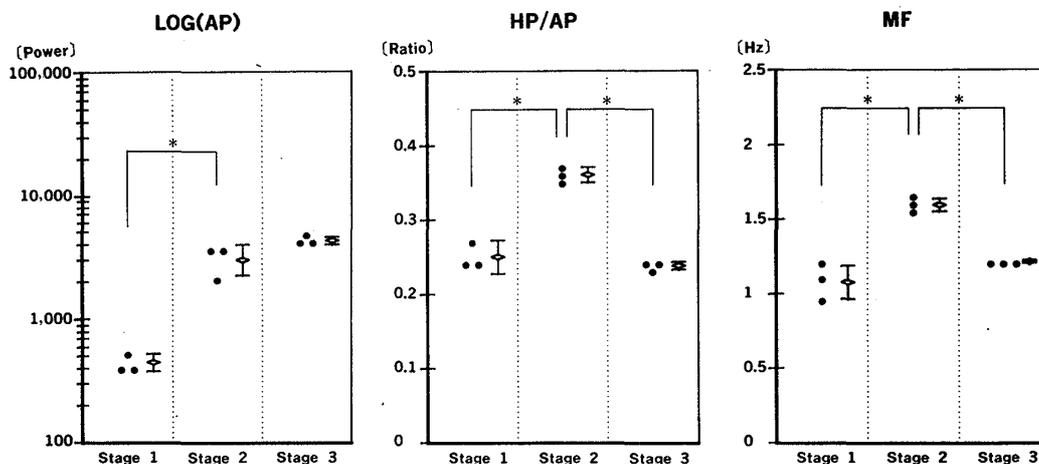


図 5 ヒッジ子宮表面筋電位の AP, HP/AP, MF の比較。* $p < 0.01$

Stage 1の1.08Hz, Stage 3の1.22Hzに比べて有意 ($p < 0.01$) に高く, また HP/AP も有意 ($p < 0.01$) に高値を示した。

すなわち false labor (Stage 1) の EMG は power 値が小さくて MF と HP/AP も低く, true labor (Stage 3) の EMG は power 値は最大で MF と HP/AP は低く, 0.9Hz 付近に収束して peak を形成し, pre-term labor (Stage 2) の EMG は Stage 3 の EMG とほぼ同程度の power 値を示すが MF が高く, 特に 2.0Hz 以上の高い周波数成分を多く含んだ特徴的な結果が得られた。

2. 妊婦における腹部体表面電位の解析

早産期は正期産時に比べて胎動が多く電極が動揺するため artifact が発生し ASP を正確に安定した形で記録することは, 現時点では非常に困難であり解析をするのに満足な結果が得られたのは約 60% であった。

Group A, B, C の代表的な ASP と外測子宮収縮曲線を図 6 に示す。妊娠 30 週で分娩 6 時間前〔図 6 の (C)〕では子宮収縮曲線に一致して ASP の放電群が認められその電位は約 $150\mu\text{V}$ である。power spectrum〔図 7 の (C)〕の累積度数分布の 95% 区間より周波数帯域は主に 0.1Hz から 2.0 Hz の間に分布しており中心周波数は 0.23Hz, 第

三四分位点は 0.4Hz である。power spectrum array (図 8) から妊娠 30 週分娩 6 時間前の症例では隣接する子宮収縮の spectrum pattern は類似しているが分娩 2 日前の症例では隣接する子宮収縮ごとに spectrum pattern が異なり, 0.4Hz 以上にも power 値が存在している。

次に pre-term contractions のみられる症例を方法に述べた 3 群 (Group A, B, C) に分けて Group 別に 20 分間の ASP の AP, MF, HP/AP を求めて比較検討した (図 9)。ここで AP は 20 分間の total power 値の 25 秒 (512 points) 当たりの average power 値, HP は 0.4~2.0Hz (累積度数分布の 75~97.5% の区間) までの partial power 値, MF は 0.1~0.2Hz までの total power 値の 50% (累積度数分布の 50%) となる点の周波数と

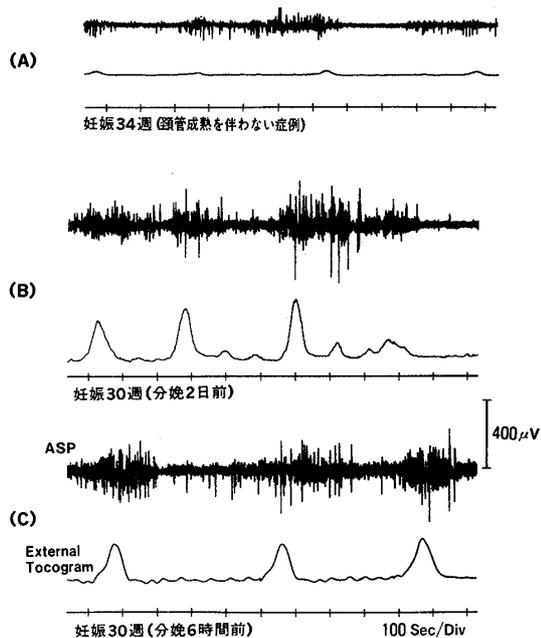


図 6 ヒト ASP と外測子宮収縮曲線

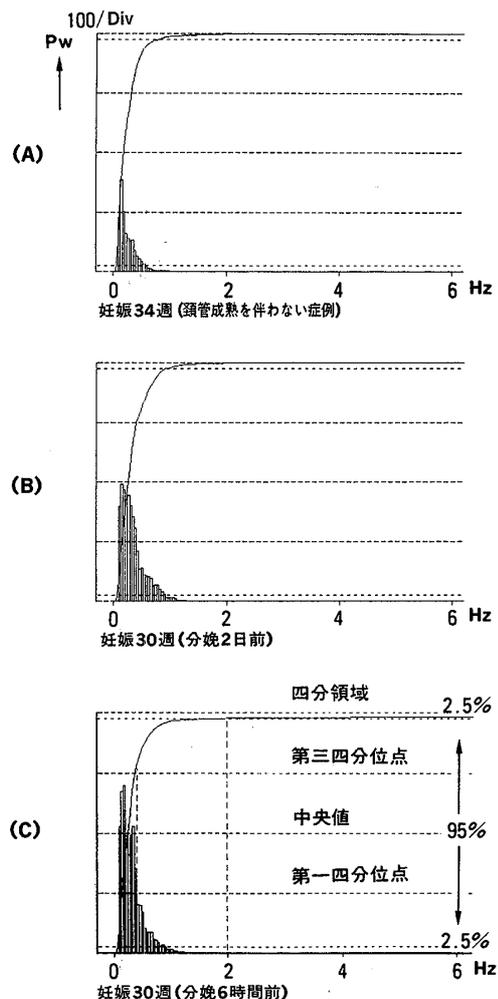


図 7 ヒト ASP の Power spectrum とその累積度数分布曲線

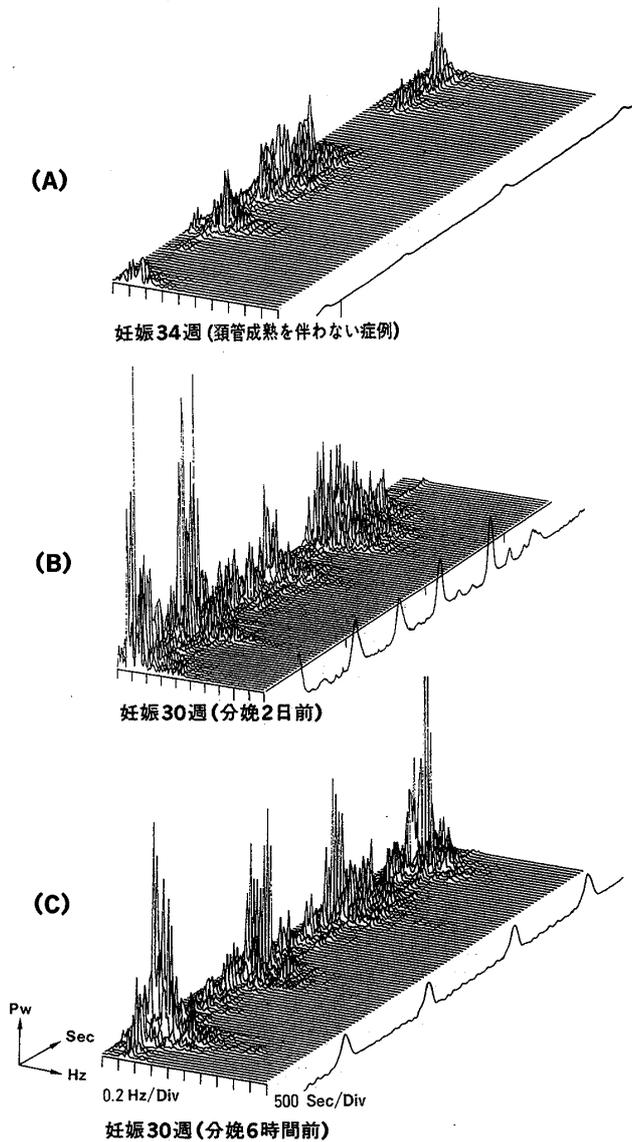


図8 ヒト ASP の Power spectrum array

した。

AP の平均値は Group A, B, C の順に漸増した ($p < 0.01$). 一部の症例に β -stimulant の影響があるために Group B の AP の平均値が低くなりヒツジの Stage 2 でみられたように Group C (Stage 3) と同程度まで AP は高値を示さなかつた。また HP/AP と MF は Group B が Group A, C に比べて有意に高値を示した ($p < 0.01$). Group B の特徴は Group A, C に比べて周波数帯域が広く高い周波数成分の多い spectrum であるという特徴的な結果が得られヒトの Group A, B, C の AP, HP/AP, MF はヒツジの Stage 1, 2, 3 のそれらと相関する pattern を示した。

考 察

早産の原因は多種多様にわたり必ずしも明らかではない。Pajntar et al.⁸⁾ は分娩時に子宮頸部と体部の活動電位を同時に記録して子宮体部から広がってくる刺激によつて頸管成熟が促進されると報告している。早産の場合も同様に子宮収縮が頸部の成熟に関与し、子宮収縮の質およびその程度が予後を決する主な要因となると考えられる。

pre-term contractions を Bell⁹⁾ は外測法によつて、穂垣ら¹⁰⁾ は内測法によつて記録して、その収縮圧、周期、持続時間などを分析している。他方電気生理学的な方面から満期産の陣痛時にヒト子宮筋へ電極を刺入して子宮活動電位を得る子宮筋電図 (electromyogram: EMG)³⁾¹¹⁾ や子宮収縮に伴

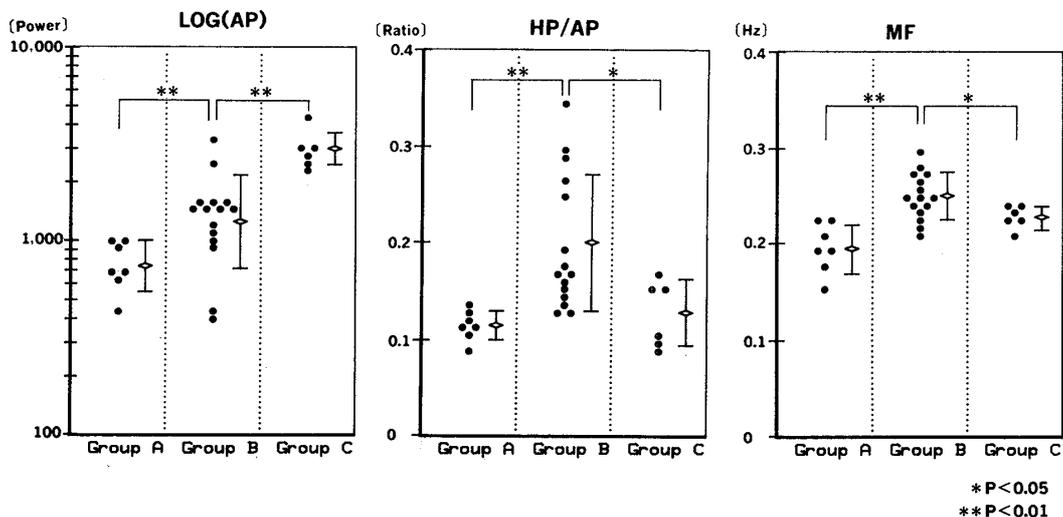


図9 ヒト ASP の AP, HP/AP, MF の比較

う電位変化を腹壁上より誘導する子宮電図 (electrohysterogram: EHG)¹²⁾¹³⁾が報告されている。

EMG は内測法や外測法では得難い局所の子宮筋の活動を詳細に反映することから早産時の子宮収縮を生理学的に研究することも重要であるが日常臨床で早産時にヒト EMG を直接測定することは現時点では困難である。

そこで著者らはその問題を検討するために妊婦の帝王切開時に承諾を得て記録したヒト EMG と ASP の周波数分析の結果⁹⁾, それらが電気生理学的に高い相関があるという基礎的研究をもとにヒツジ EMG とヒト ASP とを比較し早産時のヒト子宮活動電位の特性を類推することを試みた。

ヒツジ EMG の電位は、20~400 μ V であつた。Lye and Freitag¹⁴⁾は20~500 μ V と報告している。その周波数帯域は power spectrum から主に 0.4~5.0Hz の間に分布し、早産に至るまでの各時期によつて power 値とその spectrum の分布が大きく変動するという結果が得られた。同様にサル EMG の power spectrum を分析した報告¹⁵⁾やヒト EMG において周波数の移動がみられたという報告¹⁶⁾もみられる。

ヒト ASP においても早産に至るまでの各時期によつて power 値と power spectrum の分布が異なりヒト ASP とヒツジ EMG の AP, HP/AP, MF の pattern に相関がみられた。両者の power 値と関与する周波数帯域が異なるのは主に子宮活動電位の個体差と考えられるが電極間距離 (ヒツジ: 2.5cm, ヒト: 4.5cm) や装着する電極の位置 (ヒツジでは子宮表面, ヒトでは腹壁表面) も影響していると考えられる。

双極誘導にて EMG や ASP を記録した波形は、電極間で導出される個々の子宮筋細胞の活動電位の総和であり合成波と考えることができる。合成波の特徴は、うなり現象と同様に、周波数が一致した時に最大の振幅となる。すなわち早産に至るまでの各時期によつて個々の子宮筋細胞から発生する活動電位の出現時期とその頻度によつて EMG および ASP の power 値と spectrum pattern が異なつてくると考えられる。したがつて分

娩が進行するにつれて power 値が漸増し、広範囲の子宮筋細胞の活動電位が同期して発生するようになった時に最大の power 値が得られ、ある一定の周波数に peak を示しいわゆる synchronize した状態となる。Stage 3では0.9Hz に、Group C では0.2Hz 付近の低周波領域に peak を形成し synchronize した状態 (true labor) で AP は最大となり random に収縮する子宮筋細胞が減少又は消失するので HP/AP, MF は低値となる。これは子宮筋の各細胞間の機能的な横のつながりができたと考えられ、隣接する細胞間の communication と電気的 impulse の伝達に關与する gap junction (GJ)¹⁷⁾の数の増加と協調性によるものと推察することができる。Garfield et al.¹⁸⁾¹⁹⁾はヒト妊娠子宮の峽部において子宮収縮の頻度が多く頸管の開大がみられる症例や pre-term labor の発来している症例に GJ が多いことを報告している。

false labor (Stage 1, Group A) は power 値が小さく MF が低いことより、小範囲の子宮筋が散発的に収縮している状態である。一方 pre-term labor (Stage 2, Group B) は power 値は増大しているが Stage 1, 3(Group A, C)に比べて HP/AP, MF が有意に高値を示し周波数帯域が広く peak を形成していないことより電極間に存在する子宮筋細胞が random に収縮している状態で子宮筋が興奮しやすくなつてはいるものの各子宮筋細胞の機能的な横のつながりができていないいまだ非同期的な状態にあると考えられる。

現在 false labor と pre-term labor を区別する手段はなく、false labor の定義も必ずしも認められたものはないが、本研究では少なくとも false labor は頸管の開大、展退さらには早産を起こさない pre-term contractions を false labor と定義し解析した。この点から分類した false labor (Group A) と pre-term labor (Group B) は ASP の power 値と周波数分析により鑑別することが可能であるが、Group B のような特徴をもつ ASP の波形がただちに早産につながるというのではなく、少なくとも早産に移行しやすい状態又は移行する過程にあると考えられる。

ヒト EMG は in vitro, in vivo で多くの研究が

すすめられているが、いまだ日常臨床に応用するには至っていないのが現状であるが、ヒツジ EMG と ASP を用いて子宮筋活動電位の computer による定量的解析を行つた本研究はヒト子宮筋電図の臨床応用への可能性を示唆した。従来の内測法は子宮内操作を必要とするため切迫早産の管理には好ましくないので外測法による力学的な方法（周期と持続時間の測定）と ASP による電気生理学的な方法の両面から総合的に解析することにより、pre-term contractions のより精度の高い定量的な解析が可能となり切迫早産の診断とその予後の予測の可能性も期待される。

稿を終るにあたり御協力をいただいた周産期研究室、教室員各位に感謝致します。

本論文の内容の一部は第41回日本産科婦人科学会(岡山, 1989), アジアオセアニア産科婦人科学会(台湾, 1989)において発表した。また本研究の一部は文部省科学研究費(No. 61440071)の援助によつた。

文 献

1. 鈴村正勝, 馬越誠通. 流早産時の子宮収縮とその管理. 産婦人科 Mook, 東京: 金原出版, 1985; 32: 153—177
2. Newman RB, Richmond GS, Winston YE, Hamer C, Katz M. Antepartum uterine activity characteristics differentiating true from threatened preterm labor. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 39S—41S
3. Sakaguchi M, Nakajima A. Electromyogram of the human uterus in labor. *J Applied Physiology* 1973; 35: 423—426
4. Inoue Y, Nakao K, Okabe K, Izumi H, Kanda S, Kitamura K, Kuriyama H. Some electrical properties of human pregnant myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1090—1098
5. 松浦眞彦. 二次元画像表示によるヒト子宮収縮に関する研究. *日大医誌* 1984; 43: 871—881
6. Takagi K, Matsuura M, Sakata H, Takagi A. A topographic investigation of the site of origin and subsequent propagation of uterine contractions in spontaneous labor and their clinical significance. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1986; 12: 371—383
7. Creasy RK, Resnik R. Preterm labor and delivery. *Maternal-fetal Medicine* 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1989; 477—504
8. Pajntar M, Roskar E, Rudel D. Electromyographic observations on the human cervix during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 691—697
9. Bell R. The prediction of preterm labor by recording spontaneous antenatal uterine activity. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90: 884—887
10. 穂垣正暢, 瀬戸 裕, 大川亮一, 佐藤和宏, 池川明. 子宮収縮波形から見た切迫早産. *産婦の世界* 1985; 37: 903—908
11. Csapo AI, Takeda H. Electrical activity of the parturient human uterus. *Nature* 1963; 200: 680—682
12. Marque C, Duchene JMG, Leclercq S, Panczer GS, Chaumont J. Uterine EHG Processing for Obstetrical Monitoring. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1986; 33: 1182—1187
13. Wolfs G, Rottinghuis H. Electrical and mechanical activity of the human uterus during labor. *Arch Gynak* 1970; 208: 373—385
14. Lye SJ, Freitag CL. An in-vivo model to examine the electromyographic activity of isolated myometrial tissue from pregnant sheep. *J Reprod Fert* 1988; 82: 51—61
15. Hsu HW, Figueroa JP, Honnebiel MBOM, Wentworth R, Nathanielsz PW. Power spectrum analysis of myometrial electromyogram and intrauterine pressure changes in the pregnant rhesus monkey in late gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 467—473
16. Lopes P, Blot Ph, Breart G, Thin J, LeHouezec R, Sureau C. Le declenchement du travail par la prostaglandine F2 α . *La Nouvelle Presse Medicale* 1976; 14: 403—406
17. Garfield RE, Sims S, Daniel EE. Gap junctions: Their presence and necessity in myometrium during parturition. *Science* 1977; 198: 958—960
18. Garfield RE, Hayashi RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 254—260
19. Garfield RE, Puri CP, Csapo AI. Endocrine, structural, and functional changes in the uterus during premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 21—27

(No. 7235 平4・6・12受付)