

シンポジウム 2 胎児 well being の臨床的評価法—その精度と限界—

慢性ストレス下における胎児 well-being 評価に関する総合的研究

帝京大学医学部産婦人科学講座

篠塚 憲 男

Evaluation of Well-being in Chronic Stressed Fetus Based on the Analysis of Physiological Response to Altered Environments

Norio SHINOZUKA

Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University School of Medicine, Tokyo

Key words : Adaptation · Baro-reflex · Chronic stress · Maturation · Pulsed doppler

緒 言

胎児の健康状態を論ずるためには, [A] ストレスのない健康状態, [B] ストレスがあるがそれに反応し適応・代償している状態, [C] ストレスに対する代償機構が破綻した状態の各段階に分けて考える必要がある。临床上問題となる IUGR などの慢性ストレス下にあると考えられる胎児の well-being 評価を行うためには [B] の状況を的確に把握することが重要な課題である。従来用いられている well-being の評価法には, 超音波計測による推定児体重(EFW)¹⁾²⁾, 羊水量の推定, 臍帯や中大脳動脈の血流波形計測³⁾, Biophysical scoring⁴⁾, 呼吸様運動(FBM)や胎動の評価⁵⁾⁶⁾などがあるが, これらの方法は, 定性的・画的評価法であり, その相互関係, 相対的重要性が必ずしも明確ではなく, 発達途上にある胎児に対して同一の判断基準を用いることから, 自ずと方法論的限界があると考えられる。すなわち, われわれが臨床現場において胎児の状況はよいと判断したが, 新生児は意外に悪かった, あるいは悪いと判断したが新生児の状態は良好であったという事例に遭遇することは, 現状での well-being 評価法の限界を表している。われわれのもつ限られた方法により得られる限られたデータから胎児のおかれた状況

を理解するためには, 胎児の病態生理的背景を理解し, 翻訳する必要がある。慢性ストレス下では胎児の適応, 代償機構が働き, その機構が破綻すれば, いわゆる non-reassure な状態, そして distress と呼ばれる状況に至ると考えられている。しかしながら, 適応, 代償と呼ばれるものはどのような機能変化, 生理学的変化であるのかは必ずしも明らかではない。臨床的にとらえられる指標は, 上記 [B] から [C] への移行期, あるいはすでに [C] に至っている時期でしか評価できていない可能性もある。より高度の胎児管理の為に子宮内環境の変化に対する胎児の反応の速やかな察知が肝要である。このためにはまず胎児から得られる情報の生理学的意義とその背景, 慢性ストレス下における胎児の病態生理を明らかにし, ストレスに対する適応・代償状態を的確に評価し, 代償破綻への移行を的確に評価する方法を開発することが必要と考えられる。

目 的

1) 各種胎児機能情報の生理学的背景を解明するために長期のストレス下における羊胎仔モデルを用いてその特徴, ストレスに対する適応, 代償機能を明らかにするとともに, 急性負荷に対する反応について明らかにする。2) 臨床において胎児心拍数(FHR)評価による non-stress test は最も重

要視されている well-being 評価法である。しかしながら、その判断が臨床上問題となる一過性徐脈や心拍変動には圧受容体反射(baro-reflex)が深く関与していると考えられる⁷⁾⁸⁾。そこで、胎仔 baro-reflex の正常発達過程を明らかにし、ストレス下および妊娠末期に重要な役割を果たすと考えられる glucocorticoid による baro-reflex を中心とした心血管系の変化を明らかにする。3) 動物実験から得られた結果をもとに、微細な胎児状況の変化を捉える方法論として、マルチチャンネル超音波パルスドプラ法を応用した新たな手法に関する検討を行う。本手法を用いた FHR の高精度計測、大動脈血管壁の運動の高精度計測による血压波形の計測、胎動、FBM の定量計測が可能な多次元胎児モニタリングシステムについて基礎的な研究を行い、臨床的応用の可能性について検討する。

1. 子宮収縮回数を増加させた長期羊胎仔ストレスモデルを用いた動物実験

子宮収縮(contracture)により一過性に PO_2 が変化すること⁹⁾や、下垂体副腎系^{9)~11)}、心血管系¹²⁾、中枢神経系の機能¹³⁾が影響を受けることが過去の研究より示唆されている。また Oxytocin は羊胎盤を通過しない¹⁴⁾ことから、Oxytocin の母獣投与による長期にわたる contracture の増加は胎仔に軽度な持続的ストレスを与える最適なモデルと考えられる。そこで、母獣に妊娠 96 から 141 日齢(dGA)まで Oxytocin を投与し子宮収縮の回数を増加させた長期ストレスモデル(Long term Oxytocin : LTOT)を用いて実験を行った。具体的には 91dGA に母獣に頸動静脈カテーテルを留置、96dGA から Oxytocin のパルス点滴($600\mu\text{U/kg}$, 20 分間歇で 5 分間)を開始し、contracture を増加させた状態を維持して 122dGA に胎仔手術(胎仔頸動静脈カテーテル、心電図電極、脳波電極、子宮筋電図、羊水腔カテーテル等の装着)を行った後 141dGA までの間に種々の実験を行うモデルを用いた。胎児手術前後の 2 日間は Oxytocin のパルス投与は中止した。血压、心拍、脳波、子宮筋電等のデータは連続的に PC に記録した。Oxytocin 投与(LTOT)群 6 例、生理食塩水を用いた群(CNTL) 5 例の実験で以下の項目について検討した。a) 胎

仔の視床下部・下垂体・副腎系、血液ガス、b) 急性低酸素負荷に対する反応、c) 心血管系とその調節系(高・低血压負荷(nitroproside・phenylephrine 負荷)による心拍数、血压、baro-reflex の変化)、d) 脳波の解析を中心とした中枢神経系の変化。

本実験系では contracture は LTOT で CNTL の約 2 倍(CNTL 1.35 回/時, LTOT 3.3 回/時)となった。また 141dGA の実験終了時の両群の胎仔の体重(CNTL $4.6 \pm 0.3\text{kg}$, LTOT $4.5 \pm 0.3\text{kg}$)や臓器重量には差を認めなかった。

a) 実験期間中(128~140dGA)LTOT では CNTL に比べ、血中 cortisol は有意に低値で、ACTH 値も低い傾向を認め、下垂体-副腎系の働きが修飾されていることが示された。血液ガス所見では LTOT では CNTL に比べ酸素分圧は有意に低いものの、酸素含有量は高値を示し、oxygenation に対する何らかの適応機構が働いていることが示唆された(131~135 dGA, CNTL : pH 7.35 ± 0.001 , $PCO_2(\text{mmHg}) 47.5 \pm 0.23$, $PO_2(\text{mmHg}) 22.4 \pm 0.09$, Hb (mg/dl) 11.3 ± 0.07 , $O_2 \text{ sat} (\%) 57.2 \pm 0.33$, $O_2 \text{ content} (\text{ml/dl}) 8.6 \pm 0.05$. LTOT : pH 7.35 ± 0.001 , 49.9 ± 0.09 , 20.6 ± 0.18 , 12.2 ± 0.07 , 59.2 ± 0.38 , 9.8 ± 0.05)¹⁵⁾。

b) 子宮収縮増加という慢性ストレス下の状況にさらに急性負荷が加わった場合を想定し、131 dGA に母獣に窒素ガスを 1 時間吸入させる胎仔低酸素負荷実験を行った。実験開始前の母獣の血液ガス所見には差は認めなかったが、LTOT の胎仔では CNTL に比し、 PO_2 が有意に低く、酸素含有量は有意に高い所見であった。低酸素負荷後 60 分で両群とも PO_2 が 14mmHg の低酸素血症となったが、LTOT では pH, PO_2 , 酸素含有量とも CNTL に比べ高値を維持していた(表 1)。また、LTOT では同じ酸素分圧に対して高い酸素飽和度、および含有量を示し、ANOVA モデルによる解析により LTOT では酸素解離曲線が有意に左方に移動していることが示された。さらに PO_2 と pH の関連をみると、CNTL では PO_2 の低下とともに pH が低下する傾向があるのに対して、LTOT では pH のばらつきが小さく、 PO_2 の低下によるアシ

表1 低酸素負荷 60分時点の血液ガス所見

FETUS		CNTL	LTOT	
pH		7.355 ± 0.029	7.384 ± 0.006	p < 0.05
PCO ₂	(mmHg)	42.3 ± 1.3	42.2 ± 3.1	N.S.
PO ₂	(mmHg)	14.1 ± 1.0	14.3 ± 2.8	N.S.
Hb	(g/dl)	11.7 ± 1.5	11.3 ± 2.1	N.S.
Sat O ₂	(%)	29.4 ± 3.8	38.7 ± 7.2	p < 0.05
O ₂ content	(ml/dl)	4.6 ± 0.7	5.8 ± 1.1	p < 0.05

ドーシスに陥りにくいことが示された¹⁵⁾。すなわち、急性の低酸素負荷に対し、LTOTが抵抗性を示していることが示された。実験終了後60分では両群ともガスは正常値に復帰した。急性低酸素負荷で胎仔のACTHの上昇とともにcortisolが上昇するが、LTOTではACTHに対するcortisol上昇程度が有意に軽度であり、LTOTでは、急性負荷時のACTHに対するcortisolのレスポンスの差、すなわち反応閾値の差があることが示された。LTOTでは急性低酸素負荷に対して強い抵抗性が観察され、その背景には、酸素含有量が高値に維持され、酸素解離曲線の左方移動、下垂体-副腎系の反応性の変化といった生理学的な適応変化が認められた¹⁶⁾。これらのことを臨床の観点から解釈すると、慢性のストレス下にある胎児ではoxygenationの適応変化があり、急性負荷に対し抵抗性を示すため、さらなるストレスが見逃される可能性があることを示唆するものと考えられた¹⁶⁾。

c) 通常の発達過程においては妊娠とともに血圧が上昇、心拍数が低下することが知られている^{8)16)~19)}。LTOTでは実験開始時より血圧が高く、心拍数が低いという妊娠末期に近い値を示した(126dGA, CNTL: MAP 40.3 ± 2.3mmHg, FHR 182.5 ± 4.8bpm, LTOT: MAP 48.0 ± 1.3mmHg, FHR 167.6 ± 5.6bpm)。心血管系の調節機序のひとつである→baro-reflexに注目し、133dGAにsodium nitroprusside (NP)とphenylephrine (PE)を胎仔に投与し低血圧および高血圧を起こすことによりbaro-reflexの反応を解析する実験を行った。具体的には胎仔に経静脈的にNP(10μg/ml)またはPE(25μg/ml)を0.1ml/minで投与を開始し、2分ごとに量を倍増し、6.4ml/minで中止した(7段

階の濃度; 最長14分間)。血圧波形、心電波形は250Hzで、PCに記録し、平均血圧(MBP)、R-R interval、心拍数を算出後、MBP/R-R intervalの反応曲線および圧受容体反応曲線(baro-reflex curve)をKent et al.²⁰⁾の方法(4変数の非線形logistic model, sigmoid curve)により解析した。NP投与では血圧低下とともに一時的にR-R intervalが短縮し心拍の上昇がみられたが、投与量増加とともに、R-R intervalは延長し、徐脈の発生が認められた。この徐脈発生は静脈還流量低下による副交感神経の反射に起因すると考えられた²¹⁾²²⁾。徐脈に転ずる点、すなわち血流動態が破綻する点をbreak-down pointと定義すると、CNTLとLTOTでは有意の差を認めた(CNTL: 41.6 ± 0.6bpm, 328 ± 10 msec, LTOT: 38.7 ± 1.4 bpm, 328 ± 16 msec)(図1)。また徐脈の程度はLTOTで軽度であり、この差は心収縮力の変化すなわちinotropic actionの発達程度の差²²⁾²³⁾であることが示唆された。PE負荷では血圧の上昇とともにR-R intervalの延長すなわち心拍の低下が観察されたが、LTOTではCNTLと同等の血圧上昇に至るまでのPE投与量が多く、心拍低下の程度が軽いことが示された。NP投与とPE投与低血圧と高血圧負荷の両者のデータより、圧受容体曲線を算出した。LTOT群ではCNTLに対して曲線が右にシフトし、傾斜が緩やかであった。血圧に対する心拍数の変化の割合、Maximum gain(msec/mmHg)はCNTL 24.4 ± 2.7, LTOT 16.6 ± 2.3とLTOTで有意に小さかった²⁴⁾。胎仔の心機能についての過去の研究から、baro-reflexは胎仔心機能のコントロールに重要な役割を果たしていること⁷⁾¹⁸⁾、胎仔の心臓はFrank-Starling curveの上限で機能していること²⁵⁾²⁶⁾、心

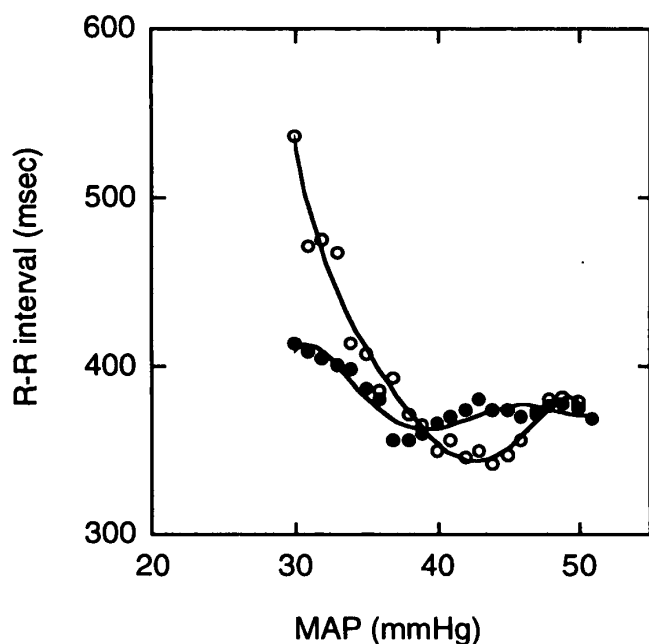


図1 Nitroprusside 投与による血圧と R-R interval の変化 (○CNTL, ●LTOT)

拍出量はほとんど心拍数によって規定されること²⁷⁾²⁸⁾, 一回拍出量(stroke volume)を変化させる機能(inotropic action)は限定的であること²⁹⁾³⁰⁾などが報告されている。一方, 新生仔では inotropic action が機能していると報告²³⁾されており, 胎仔においても血圧・心拍が生理学的範囲を逸脱した場合には inotropic action の発達段階の程度の差により, 負荷に対する心機能の反応が異なる可能性があると考えられる³¹⁾。LTOT で低血圧負荷に抵抗性を示し, 静脈還流量減少による徐脈の程度が軽度で, 圧受容体反射曲線が傾斜の緩やかなレンジの広いパターンを示したことは, 交感-副交感神経系による制御機構, 心収縮力, inotropic action の発達程度に差があることを示唆する所見と考えられた。これらの結果は, 臨床において慢性のストレス下にある胎児では心拍・血圧の制御機構に変化がありあるため, 心拍モニタリングや血流計測などではこの点に留意する必要があることを示唆するものである。

d) 中枢神経系機能の指標として脳波の解析を中心に行った。脳波には HV(High Voltage Low frequency)と LV(Low Voltage High frequency)の 2 つの state があることが知られている。これはい

わゆる non-REM と REM 期, あるいは Quiet と Active state に相当する。脳波データからの HV と LV の判別は脳波の平均電圧の信頼限界を用いた方法で客観的に行った。まず, HV と LV の state の入れ替わりの周期性について 1Hz で平均化しサンプルした 24 時間の脳波記録から periodgram を用いて cyclicity(回/時)を算出した³²⁾。CNTL 群では日齢に伴い周期が長くなる(130dGA 2.1 ± 0.3 , 135dGA 1.6 ± 0.1 , 140dGA 1.4 ± 0.1)のに対し, LTOT では 130dGA で 1.4 ± 0.1 であり, CNTL の 140dGA と同等であった。脳波の周波数解析では LTOT では早い時期から 5Hz 前後のピークすなわち HV のピークと 15Hz 以降の LV のピークの区別が明瞭であった(図 2)。Szeto et al.³³⁾³⁴⁾により提唱された Spectral edge frequency(SEF)(90%)を用いて検討すると, 低域の SEF は 125dGA で CNTL; 7.5 ± 0.3 , LTOT; 6.4 ± 0.4 Hz, 140dGA CNTL; 5.6 ± 0.4 , LTOT; 5.1 ± 0.1 Hz で LTOT で低く, 高域の SEF は 125dGA CNTL; 12.7 ± 0.3 , LTOT; 14.6 ± 0.4 Hz, 140dGA CNTL; 17.2 ± 0.8 , LTOT; 19.8 ± 0.2 Hz と LTOT で高い周波数であった。すなわち群では早い時期から脳波の周波数レンジが広く, LV-HV の state の差が明瞭であることが示された。State の確立とともに, HV では血圧, 心拍が高く, LV では低いという心血管系の変動が認められることが知られている^{35)~39)}。LV-HV 各 state における心拍数と血圧の関連は LTOT の 125dGA, 130dGA が CNTL の 130dGA, 135dGA とほぼ同等であった。以上の結果から, LTOT の胎仔では脳波の LV-HV の周期性が長く, 早い時期から両者 state の確立過程に差を認め, 中枢神経系の成熟が加速されていることが示された。

臨床的見地からみると, 慢性のストレス下にある胎児では成熟が加速されるため, 持続的ストレスがあるにもかかわらず, 心拍パターンや胎動の観察などにおいて一見非常に良好な状況にあるようにみえる可能性があるということを示唆する結果と考えられた。

Oxytocin の間歇母獣投与により長期間子宮収縮を増加させた胎仔慢性ストレス実験モデルによ

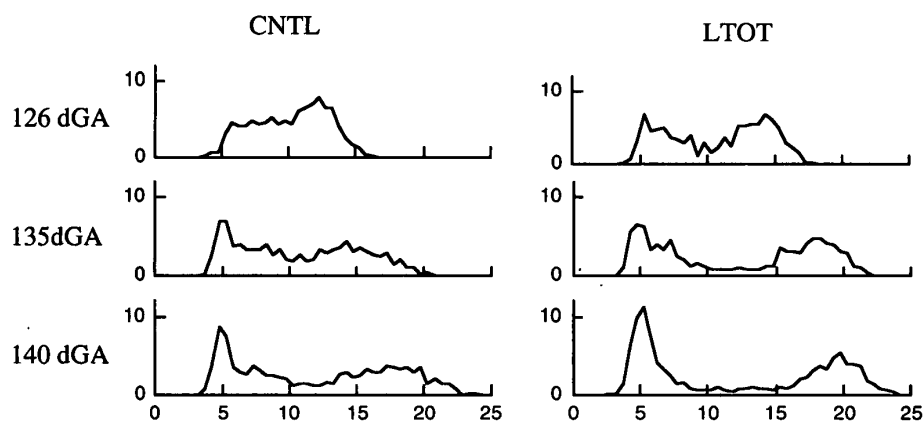


図2 脳波のパワースペクトルの胎齢変化

る結果を以下に要約する。子宮収縮増加という物理的な負荷による子宮内環境の変化により、1) 下垂体—副腎系の反応系の変化(レスポンス、閾値の変化)が起こった。2) 急性低酸素負荷、低血圧負荷に対する反応性が変化し、急性負荷に対して抵抗性を示した。3) 血圧、心拍数の妊娠週日に伴う生理学的発達過程に変化がみられ、 $\rightarrow$ baro-reflexの反応に変化がみられた。4) 脳波の発達過程、stateの発達過程、確立過程に変化がみられた。5) 胎仔の中樞神経系・心血管系の機能成熟過程が加速されていることが示唆された。臨床の観点からこれらの生理学的変化を解釈すると、慢性的ストレス下での胎児の適応・代償といわれる状態は下垂体—副腎系を介し中樞神経系、心血管系の成熟が加速されることにより生じ、その結果としてbiophysicalには胎児の状況が非常に良好にみえる期間が存在する可能性があること、急性負荷に対しての反応性が低下するために、さらなる急性・慢性のストレスが従来の方法でのwell-being評価では見逃される可能性があることが示された。すなわち、臨床においては、胎児のおかれた状況を個別化し、その生理学的背景を充分理解しないと、well-beingの判断は難しいことが示された。

2. 羊胎仔のbaro-reflexの発達過程の検討

胎児心拍数のモニタリングは臨床における基本的なwell-beingの診断法であり、心拍の変動や一過性徐脈の発生などにはbaro-reflexが深く関与

していると考えられる。またbaro-reflexの反応系には1.の実験で示された如くストレスによる変化だけではなく、妊娠時期における差があるはずである。胎児心拍数や心拍数変動の評価においては生理学的発達過程を十分に理解する必要がある。まずbaro-reflexの正常発達過程を明らかにするために20頭の羊胎仔を用い110から140 dGAの間で5日刻みで計48回、1.で用いたNPおよびPEを胎児に負荷する方法を用い、正常のbaro-reflexの発達過程について検討した。NP投与による低血圧負荷では110dGAでは血圧低下に対してR-R intervalの変化は軽度で、115dGA以降、静脈還流量減少に起因する副交感神経系の反射による徐脈の発生が顕著になった。この徐脈の発生は135dGAで最も顕著で、140dGAではその程度が軽度になった。血圧低下に伴いR-R intervalが短縮、すなわち頻脈になった後、徐脈へ転ずる点をbreakdown point(mmHg, msec)として表すと、110dGA: 27.1 & 282, 115dGA: 28.2 & 302, 120dGA: 33.3 & 300, 125dGA: 34.8 & 306, 130dGA: 37.6 & 312, 135dGA: 41.6 & 329, 140dGA: 36.6 & 295であった。Breakdown pointは135dGAと140dGAの間で有意の差を認め、羊胎仔では135dGAが軽度の血圧低下により循環動態が破綻しやすいcriticalな時期であることが示された(図3)。この要因のひとつとして成熟過程に伴う心収縮力の変化²³⁾を考慮する必要があると考えられた。各妊娠日齢の圧受容体反射曲線は妊娠日数とともにその

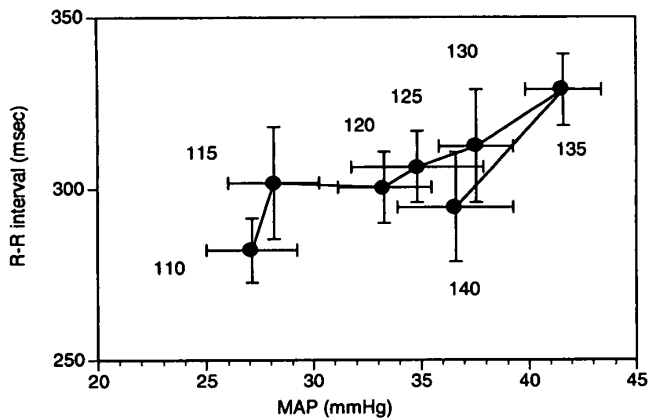


図3 Breakdown point の胎齢変化

レンジは広くなり、スロープの最大傾斜 Maximum gain (msec/mmHg) は 110dGA では 13.5 ± 3.4 であり徐々に増加し 135dGA では 22.7 ± 8.1 と最も高値で、140dGA では 9.9 ± 1.7 と緩やかになった。この実験結果から baro-reflex による心拍・血圧の制御の発達過程は一様ではなく、わずかな血圧低下で徐脈に陥りやすく、baro-reflex の制御レンジの狭い critical な時期、すなわち交感・副交感神経系のバランス⁴⁰⁾が占める比重が最も重要な時期が存在することが示された。この時期は羊胎仔では 135dGA であったが、ヒト胎児においても、その時期に関しては不明であり今後の研究が必要であるが、同様な baro-reflex の発達過程をとる可能性があると考えられた。また妊娠末期には心拍数による血圧制御のみでなく、心収縮力を変化させ心拍出量を維持する機能 (inotropic action) が段階的に発達してくることが示された。したがって、臨床的においては、胎児心拍数の変動や血流動態を評価する際に、循環調節序の発達段階を考慮する必要があること、未熟な時期には静脈環流量の減少による徐脈の発生がみられない可能性があること、発達の時期によっては、血圧・心拍の調節機序が非常に critical な時期が存在し、容易に血流動態の破綻を来しやすい時期が存在する可能性があることを充分念頭におく必要がある。

3. ステロイド投与による心血管系, baro-reflex の変化に関する検討

ストレス下および妊娠末期において重要な役割を果たすと考えられる glucocorticoid の投与による baro-reflex を中心とした心血管制御系の変化を明らかにするために以下の実験を行った。12頭の羊胎仔を用い妊娠 133 dGA から 48 時間 betamethasone (Beta $n=5$) または生食 (CNTL $n=7$) を $10 \mu\text{g/hr}$ で投与し、投与後 40 時間、135 dGA で前述の実験で用いた NP と PE を投与する方法で baro-reflex を計測した。Betamethasone 投与後 7 時間以降血圧は有意に上昇し、心拍数は投与後 5~12 時間は CNTL 群に比し有意の低下を認めたが徐々に回復し、投与後 24 時間以降は心拍数は投与前と有意差が認められなくなった。Betamethasone 投与直後の心拍低下は血圧上昇に伴う baro-reflex によるものと考えられたが、その後血圧上昇にもかかわらず、心拍数が投与前値に回復したことは、中枢性に制御機構の resetting が起こったものと推察された。心拍が復帰し CNTL と差がなくなった 40 時間後に実験を行った。NP 投与による低血圧負荷では、Beta で明らかに静脈還流量減少による徐脈に陥る傾向は軽度になった (Breakdown point, Beta: 51.2 mmHg, 284 msec, CNTL: 42.4 mmHg, 314 msec) 圧受容体反射曲線は右にシフトし、傾斜も緩やかかつレンジが広がっていることが示された (Maximum gain (msec/mmHg), CNTL 24.1, Beta 17.3 Range (msec) CNTL 292, Beta 412)。この結果は betamethasone 投与により、血管の変化のみならず⁴¹⁾⁴²⁾ 心血管系中枢制御機構の resetting と成熟が起こったことを示唆するものと考えられた。したがって、臨床において胎児心拍数や胎児循環系の評価を行う際には、単に胎齢による差だけではなく、胎児環境の変化すなわちストレスに対する適応反応による修飾という要素を考慮することが重要であることが示された。

4. 胎児情報取得のためのマルチチャンネル超音波パルスドプラ法を応用した新手法に関する研究

動物実験から得られた結果より、慢性の持続的ストレス下では成熟の加速、急性負荷に対する反応低下、心血管系制御系の反応の変化があり、こ

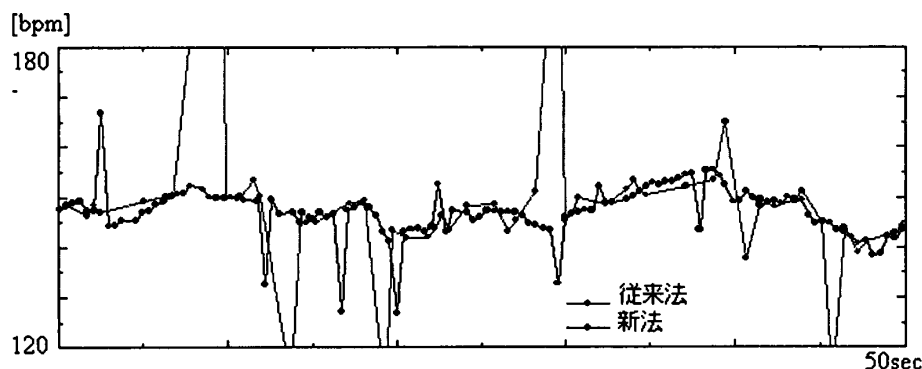


図4 超音波ドプラ法による心拍数計測の精度（従来法：自己相関と新手法：複素相関）

これらの生理学的背景が臨床上的で胎児 well-being の評価を難しくしている要因であることが示唆された。この問題を解決するためにはより微細な胎児の変化、反応をとらえる手法の開発が必要である。可能性のある手法としては、心血管系の変化を知るためには 1) 心拍数の変動の高精度評価、そして 2) 胎児の血圧に関するパラメータの取得が、また中枢神経系の反応をみるためには、3) behavior の定量的評価が有望な方法であると考えられる。そこで、マルチチャンネルドプラ法を応用した方法論^{43)~47)}について検討を加えた。

1) 心拍数の高精度計測：心拍数の計測において通常の胎児心拍記録装置(CTG)はドプラ信号の瞬時自己相関法で胎児心拍数を算出しているが、この原理は 20 年前の開発当初より基本的に変わっておらず、良好な信号が得られる時にはその精度は高いが、胎動や、ノイズの混入など波形が変化する条件下ではその心拍推定精度は落ちるため、全体として誤差 2~3bpm 程度の精度と考えられる。したがって、beat to beat の variability など、微細な変動を評価する十分な精度をもたないことが問題である。そこで超音波を用いても心電図並みの精度での心拍計測を可能とすべく、心臓の弁の部位から得られる超音波ドプラ位相差信号を用いて、心拍計測の高精度化を試みた。試作した装置は通常のカラードプラ機(SonoColor)のハードウェアを改造し、直接ドプラ位相差信号を取り出したのち、専用のデジタル直交検波回路で処理し、連続する 32 チャンネルの同時計測を可能とした

ものである。本装置により 1.7mm で 32 チャンネルのドプラ信号を方向成分をもつ信号として同時に計測・解析が可能である。本システムを胎児心臓計測に応用することにより、心臓各部、すなわち弁、心筋、心房などの動きに由来するドプラ信号を同時、かつ独立に計測することが可能となった。胎児心臓弁から得られるドプラ位相差信号を抽出し、速度、方向の成分を加味した 2 次元での信号処理(複素相関法)を応用することにより、従来の自己相関による心拍推定法に比べはるかに精度の高い心拍計測が可能となった(図 4)。本手法の開発により、超音波ドプラ法による心拍計測でも、真に心拍細変動(variability)の議論ができる方法論的素地ができたと考えられた。

2) 胎児の血圧に関するパラメータの取得：動物実験より明らかなように胎児の循環動態を考えると、心拍数と血圧との関係は重要である。しかしながら、現在まで胎児の血圧を推定することは方法論的に困難であった。1)で構築したシステムではドプラ位相差信号を直接処理するため、微小な組織の動きを micrometer の精度で計測することが可能である。本計測系での妊娠 30 週の下行大動脈壁の両側の組織変位の計測例を図 5 に示す。この波形には血圧だけではなく、血管壁の弾性などの因子が含まれているが、経時的かつ定量的に計測が可能であり、胎児血圧の一指標として有望な方法論と考えられた。

3) 胎児 behavior の定量的評価：出生後であれば、児のしぐさ、振る舞いをみるだけでも、その

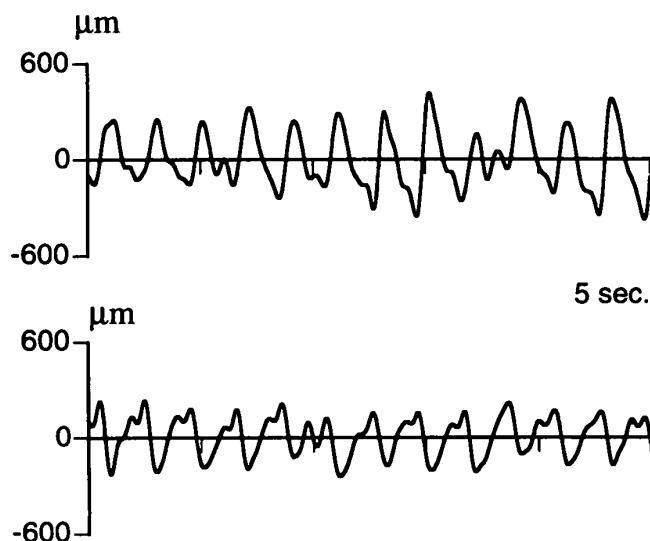


図5 マルチチャンネルパルスドプラ法、微小変位計測法による胎児動脈壁運動のトレーニング

児の状況がある程度把握できるように、behaviorの解析は胎児の well-being の有望な指標と考えられてきた。しかしながら、現状では超音波での観察による運動の有無など、主観的、定性的評価のみが行われてきた^{43)~47)}。簡便な装置で fetal behavior を定量的に計測・評価が可能な方法論を確立すべく、我々は過去マルチチャンネルパルスドプラ法・微小変位計測法による FBM, 胎動の定量計測に関する研究報告を行ってきた。本法は通常の胎児心拍記録装置に用いられている比較的ビーム幅の広い超音波を用いたマルチチャンネルパルスドプラ法で、real-time で呼吸様運動による胎児胸郭の動き(組織変位)を計測可能(図6)である。本方法を用いて通常の超音波 B モードの観察による方法との比較検討を行った。32 症例(28~40 週)の総計 1,860 分の記録から、マルチチャンネルで得られた胸郭の運動波形データの特徴から FBM の自動認識を試みたところ、FBM がいないことを重視するか、ないことを重視するかという重み付けの相違によりその判別精度は異なるものの、全体で FBM の約 60% が識別可能であった。臨床応用に向け、現在マルチチャンネルドプラ法をマルチトランスデューサー化し、3 次元的に配置されたサンプリングポイントよりデータを処理するシステムを開発中である。本手法は非侵襲的

Real-time tracking of fetal breathing movements

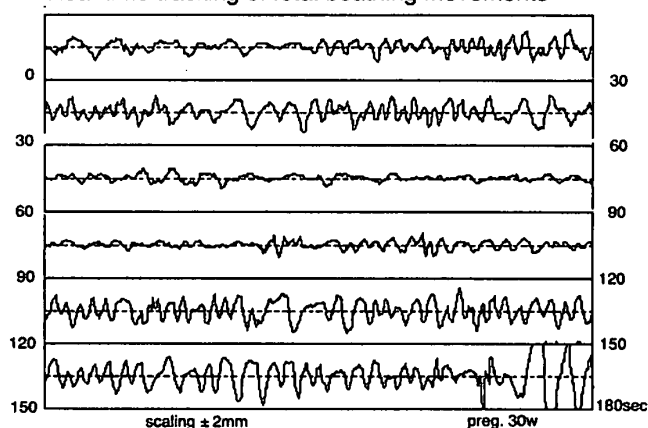


図6 マルチチャンネルパルスドプラ法、微小変位計測法による胎児呼吸様運動のトレーニング

であり、non-stress test (NST) に新たな情報を加える将来の胎動評価の一手法として有望であると考えられた。

結 論

1. 軽度な長期間持続する胎児へのストレスは下垂体副腎系を介して胎児の心血管系、中枢神経系の成熟を加速する。
2. 成熟の加速により胎児はストレス下で変化した子宮内環境に適応する。
3. 成熟が加速された結果として biophysical に胎児の状況が良好にみえる期間が存在する。
4. 急性負荷に対して反応性が低下し、さらに加わる慢性および急性のストレスが見逃される可能性がある。
5. baro-reflex による循環調節機序の発達過程において血流動態が影響されやすい critical な時期があり、ストレスによりこの調節機序は修飾される。
6. 従来の方法でのストレス下の胎児 well-being の判定には限界があり、臨床的には個々の症例の生理学的背景を考慮し判断する必要がある。
7. 臨床的に慢性ストレス下の胎児の微細な変化を捉えるためには心拍数の高精度計測、血圧に関するパラメータの計測、胎動、FBM 等の behavior の定量計測が可能性のある手法である。
8. マルチチャンネルパルスドプラ法に微小変

位計測法等の技術を加え、心拍数の高精度計測、血管壁の運動波形の高精度計測、FBM、胎動の定量計測の手法を考案し、将来の実用的胎児モニタリングの方向性を示した。

共同研究者

群馬大学工学部：外村明子，山越芳樹

Laboratory for Pregnancy and Newborn Research, Department of Biomedical Sciences Cornell University：相田圭子
MJ Nijland PW Nathanielsz

帝京大学産婦人科 周産期研究室：司馬正浩，木戸浩一郎，笹森幸文

文 献

1. Shinozuka N, Okai T, Kozuma S, Mukubo M, Shih CT, Maeda T, Kuwabara Y, Mizuno M. Formulas for fetal weight estimation by ultrasound measurements based on neonatal specific gravities and volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 1140—1145
2. Shinozuka N, Akamatsu N, Sato S, Kanzaki T, Takeuchi H, Natori M, Chiba Y, Okai T. Ellipse tracing fetal growth assessment using abdominal circumference: JSUM standardization committee for fetal measurements. *J Med Ultrasound* 2000; 8: 87—94
3. Sato S, Fujita Y, Nakano H, Akamatsu N, Chiba Y, Okai T, Natori M, Kanzaki T, Shinozuka N, Takeuchi H. Chronologic changes in doppler indices in the umbilical and middle cerebral arteries in the Japanese fetuses: JSUM standardization Committee for Fetal Measurements. *J Med Ultrasound* 2001; 9: 73—78
4. Manning FA, Platt LD, Sipos L. Antepartum fetal evaluation: Development of a fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 787—792
5. Nijhuis JG, Martion CBJ, Prechtl HFR. Behavioural states of the human fetus. London: Spastics International Medical Publications; 1984
6. Shinozuka N, Masuda H, Okai T, Kuwabara Y, Mizuno M. Computer-assisted analysis of fetal behavior in fetal abnormalities. *Fetal Ther* 1989; 4: 97—109
7. Itskoviz J, LaGamma EF, Rudolph AM. Baroreflex control of the circulation in chronically instrumented fetal lambs. *Circ Res* 1983; 52: 589—596
8. Hanson MA. The importance of baro- and chemoreflexes in the control of the fetal cardiovascular system. *J Dev Physiol* 1988; 10: 491—

511

9. Lye SJ, Wlodek MD, Challis JRG. Possible role of uterine contractions in the short term fluctuations of plasma ACTH concentrations in fetal sheep. *J Endocrinol* 1985; 106: R9—R11
10. Owiny JR, Jenkins SL, Sadowsky DW, Nathanielsz PW. Effect of Pulsatile oxytocin administration to the pregnant ewe in the last third of gestation on fetal ACTH and cortisol response to acute hypoxemia. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 673—677
11. Sadowsky DW, Martel J, Cabalum T, Poore MG, Nathanielsz PW. Oxytocin given in a pulsatile manner to the ewe at 120 to 140 day's gestational age increases fetal plasma cortisol. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 200—205
12. Owiny JR, Sadowsky DW, Zareczny S, Nathanielsz PW. Effect of pulsatile intravenous oxytocin administration to the pregnant sheep over the last third of gestation on fetal ACTH and cortisol response to acute hypotension. *J Soc Gynecol Invest* 1995; 2: 13—18
13. Sadowsky DW, Martel JK, Jenkins SL, Poore MG, Cabalum T, Nathanielsz PW. Pulsatile oxytocin administered to ewes at 120 to 140 days gestational age increases the rate of maturation of the fetal electrocorticogram and nuchal activity. *J Dev Physiol* 1992; 17: 175—181
14. Glatz TH, Weitzman RE, Nathanielsz PW, Fisher DA. Metabolic clearance rate and transplacental passage of oxytocin in the pregnant ewe and fetus. *Endocrinology* 1980; 106: 1006—1011
15. Shinozuka N, Yen A, Nathanielsz PW. Alteration of fetal oxygenation and responses to acute hypoxemia by increased myometrial contracture frequency produced by pulse administration of oxytocin to the pregnant ewe from 96 to 131 days' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 1202—1208
16. Boddy K, Dawes GS, Fisher R, Pinter S, Robinson J. Foetal respiratory movements, electrocortical and cardiovascular responses to hypoxaemia and hypercapnea in sheep. *J Physiol* 1974; 243: 599—618
17. Dawes GS. The control of fetal heart rate and its variability in lambs. In: Kunzel W, ed. *Fetal heart rate monitoring*. Berlin: Springer-Verlag 1985; 184—190
18. Hanson MA. The control of heart rate and blood pressure in the fetus: theoretical considerations. In: Hanson MA, Spencer JAD, Rodeck CH, eds. *Fetus and Neonate: physiology and clinical appli-*

- cations. Cambridge : Cambridge University Press 1993 ; 1—22
19. *Unno N, Wong CH, Jenkins SL, Wentworth RA, Ding XY, Li C, Robertson SR, Smotherman WP, Nahtaniesz PW*. Blood pressure and heart rate in the ovine fetus : ontogenic changes and effects of fetal adrenalectomy. *Am J Physiol* 1999 ; 276 (Heart Circ. Physiol. 45) : H248—H256
 20. *Kent BB, Drane JW, Blumenstein B*. Mathematical model to access changes in baroreceptor reflex. *Cardiology* 1976 ; 57 : 295—310
 21. *Benowitz NL*. Antihypertensive agents. In : Katzung BG, editor. *Basic & Clinical Pharmacology* 7th Ed. Stamford : Appleton & Lange 1998 : 153—171
 22. *Walker AM, Cannata J, Ritchie B, Maloney JE*. Hypotension in fetal and newborn lambs different patterns of reflex. Heart rate control revealed by autonomic blockade. *Biol Neonate* 1983 ; 44 : 358—365
 23. *Downing SE, Talner NS, Gardner TH*. Ventricular function in the newborn lamb. *Am J Physiol* 1995 ; 208 : 931—937
 24. *Shinozuka N, Yen A, Nathanielsz PW*. Increased myometrial contracture frequency at 96—140 days accelerates fetal cardiovascular maturation. *Am J Physiol* 2000 ; 278 : H41—H49
 25. *Girbert RD*. Control of the fetal cardiac output during changes in blood volume. *Am J Physiol* 1980 ; 238 : H80—H86
 26. *Walker AM*. Physiological control of the fetal cardiovascular system. In : Beard RW, Nathanielsz PW, eds. *Fetal Physiology and Medicine*, Second Revised Edition. New York : Marcel Dekker Inc, 1984 ; 287—315
 27. *Rudolph AM, Heymann MA*. Cardiac output in the fetal lamb. The effect of spontaneous and induced changes of heart rate on right and left ventricular output. *Am J Obstet Gynecol* 1976 ; 124 : 183—192
 28. *Walsh SZ, Lind J*. The fetal circulation and its alteration at birth. In : Stave U, ed. *Perinatal Physiology*. New York : Plenum Medical Book Company, 1978 ; 129—180
 29. *Rudolph AM*. Organization and Control of the Fetal Circulation. New York : Academic Press, 1985
 30. *Rudolph AM, Heymann MA*. Fetal and neonatal circulation and respiration. *Ann Rev Physiol* 1974 ; 36 : 187—207
 31. *Rudolph AM*. The fetal circulation and its response to stress. *J Dev Physiol* 1983 ; 6 : 11—19
 32. *Shinozuka N, Nathanielsz PW*. Electrocardiac activity in fetal sheep in the last seven days of gestation. *J Physiol* 1998 ; 513.1 : 273—281
 33. *Szeto HH*. Spectral edge frequency as a simple quantitative measure of maturation of electrocardiac activity. *Pediatric Research* 1990 ; 27 : 289—292
 34. *Szeto HH, Vo TDH, Dwyer D, Dogramajian ME, Cox MJ, Senger G*. The Ontogeny of fetal Lamb electrocardiac activity : A power spectral analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1985 ; 153 : 462—466
 35. *Wakatsuki A, Murata Y, Ninomiya N, Masaoka JG, Tayner JG, Kutty KK*. Autonomic nervous system regulation of baseline heart rate in fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 519—523
 36. *Wakatsuki A, Murata Y, Ninomiya N, Masaoka JG, Tayner JG, Kutty KK*. Physiologic baroreceptor activity in fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 820—827
 37. *Mann LI, Duchin S, Weiss RR*. Fetal EEG sleep stages and physiologic variability. *Am J Obstet Gynecol* 1974 ; 119 : 533—538.
 38. *Clapp JF II, Szeto HH, Abrams R, Larrow R, Mann LI*. Physiologic variability and fetal electrocardiac activity. *Am J Obstet Gynecol* 1980 ; 136 : 1045—1050
 39. *Zhu Y, Szeto HH*. Cyclic variation in fetal heart rate and sympathetic activity. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1001—1005
 40. *Nurwayhid B, Brinkman CR, Su C, Bevan JA, Asali NS*. Development of autonomic control of fetal circulation. *Am J Physiol* 1975 ; 228 : 337—344
 41. *Derks JB, Mulder EJH, Visser GHA*. The effect of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1995 ; 102 : 40—46
 42. *Derks JB, Giussani DA, Van Dam LM, Jenkins SL, Winter JA, Zhao XF, Hammond GL, Nathanielsz PW*. Differential effects of betamethasone and dexamethasone fetal administration of perturbation in sheep. *J Soc Gynecol Invest* 1996 ; 3 : 336—341
 43. *Shinozuka N, Yamakoshi Y, Okai T, Mizuno M*. Tracking of breathing movements by pulsed doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991 ; 1 : 202—207
 44. *Shinozuka N, Yamakoshi Y*. Measurement of fetal movements using multi-channel ultrasound pulsed doppler—Auto-recognition of fetal movements by maximum entropy method—. *Med Biol Eng Comput* 1993 ; 31 : S59—S66
 45. *Shinozuka N, Yamakoshi Y, Taketani Y*. New method for fetal breathing movements tracking using real-time pulsed doppler ultrasound displacement measurement. *J Ultrasound Med* 1994 ;

13 : 19—25

46. *Yamakoshi Y, Otaki H, Shinozuka N, Masuda H*. Internal tissue displacement measurement based on ultrasonic wave Doppler signal digital detection and its application to fetal movement. *Ultrasonics* 1996 ; 34 : 769—775
47. *Yamakoshi Y, Shimizu T, Shinozuka N, Masuda H*. Automated fetal breathing movement detection from internal small displacement measurement. *Biomedizinische Technik* 1996 ; 41 : 242—247

Abstract

For the clinical assessment of fetal well being in chronic stressed environments, we must understand fetal physiological response against altered intrauterine condition. Mild and long term stressed fetal model by increasing myometrial contracture by oxytocin pulses to the ewes showed 1) altered fetal oxygenation of lower pO_2 but higher O_2 content, left-shifted O_2 dissociation curve to resist acute short epoch of insults, 2) matured cardiovascular control of baro-reflex response, 3) accelerated maturation of the high voltage-low voltage electrocorticogram and the state establishment. Ontogenic changes in baro-reflex study showed that the vagal reflex of bradycardia induced by reduced venous return was not obvious at 110 dGA. This reflex was gradually ominous as gestational age progressed and severest at 135 dGA. The baro-reflex slope is sharp at 135 dGA. This result indicates that there is a critical period of sympathetic and parasympathetic balance in control of baro-reflex when the fetal circulation is easily breaks down. Steroid administration to the fetus showed changes in blood pressure and heart rate as well as resetting of baro-reflex response. These results indicate that fetuses in chronic stress adapt to the altered environment by accelerating their functional courses of maturation. By maturation, fetal cardiovascular and neurological function is changed and fetal response to additional stresses is modified. These results are translated to the clinical findings that there must be a well-looking period in spite of the fetuses are in chronic stress and that the reaction to additional acute stress to the fetuses must be masked by their matured functions. These physiological modification of the fetus considered to be the reason of the difficulty in diagnosing fetal well-being in chronic stress. To evaluate human fetal condition in detail, accurate measurements of fetal heart rate at beat to beat, obtainment of fetal blood pressure information, quantitative assessment of fetal behavior must be promising methods. We proposed a new method using multi-channel pulsed Doppler. Application of two dimensional auto correlation to Doppler signals confirmed to achieve less than 1 bpm accuracy in FHR measurements. With minute displacement measurement technique, the pulse wave of aortic wall movements were measured at the order of micrometers. Fetal breathing movements were real-timely measured and auto-recognized at around 60% of conventional counting method. These non-invasive fetal monitoring techniques should be next generation fetal monitoring devices.
