

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24890031

研究課題名(和文)心磁図を用いた心拍変動解析による胎児・新生児期の自律神経発達、予後予測の研究

研究課題名(英文)A Study on Clinical Application of Heart Rate Variability in Fetuses Assessed by Magnetocardiography

研究代表者

加藤 愛章(KATO, Yoshiaki)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：90635608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：心磁図を用いることで、胎児においても高い時間分解能で心臓の電気生理学的活動を記録でき、心拍変動解析を行うことができる。健常胎児154例の154回の記録、先天性心疾患を有する胎児37例の57回の記録を対象として時間領域解析、周波数領域解析を含む心拍変動解析を行った。健常胎児において在胎週数の進行とともに全体的な心拍変動が大きくなる傾向があり、自律神経系の発達を反映すると考えられた。心不全を呈した先天性心疾患を有する症例では周波数領域解析でパワーが低下していたが、他の症例では明らかな異常はなかった。胎児の心不全の重症度評価などに心拍変動解析が有用である可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Technological advances in fetal magnetocardiography (fMCG) have made it possible to record fetal cardiac electrical activities with high time resolution, and enabled us to apply heart rate variability (HRV) analysis in fetuses. We analyzed 154 records of 154 normal fetuses and 57 records of 37 fetuses with congenital heart diseases (CHD). HRV analysis, including both time domain and frequency domain analysis, was applied. In normal fetuses, the total heart rate variability increased with gestational age, which is suggested to be the result of development of autonomic nervous system. In frequency analysis, the power in wide range was significantly low in one CHD fetus with heart failure. HRV analysis may be helpful in assessment of severity of heart failure in CHD fetuses.

研究分野：小児科学

科研費の分科・細目：胎児・新生児医学

キーワード：胎児 心磁図 心拍変動解析 先天性心疾患

1. 研究開始当初の背景

心拍は1拍ごとに変動しており、自律神経活動や体液性因子が関与している。逆に心拍の変動を解析することで自律神経系の緊張状態などを推測することが試みられている。心拍変動解析にはRR間隔の変化をそのまま評価する時間領域解析と、RR間隔の変化を周波数軸に変換して各周波数ごとの成分を評価する周波数領域解析がある。成人において、低周波数(LF)成分は主に交感神経活動と副交感神経活動、高周波数(HF)成分は副交感神経活動の影響を受けると考えられ、それから算出されるLF/HF比は交感神経機能の指標として用いられている。心拍変動の低下は交感神経の緊張亢進、副交感神経の緊張低下によると考えられ、心不全、高血圧などの病的状態と関連があると報告されており、急性心筋梗塞後の死亡率の予測因子として予防医学領域で注目され、臨床応用されている。

超電導技術の進歩により superconducting quantum interference device (SQUID)を用いた高感度磁気センサーでの磁場測定が可能となり、心臓の電気活動を体表から記録する心磁計が開発された。胎児においては、胎児心臓の電気的活動により発生する磁場変化を母体腹壁上に位置させたセンサーを用いて記録することで、胎児心臓の電気活動を心電図と同様にPQRST波形として記録することが可能である。1ms単位の高い時間分解能での記録でき、胎児の心拍変動解析に応用できる可能性がある。胎児、新生児においても詳細な心拍の変動を解析することで、胎児から新生児期にかけての自律神経系の発達、胎児のwell-beingを評価できる可能性があるが、それぞれの周波数帯と自律神経活動との関連については不明な点が多い。また、自律神経緊張に異常を来す病態を有する胎児においては心拍変動が正常胎児とは異なると

予想され、病的な児の予後予測に心拍変動解析が有用である可能性がある。

2. 研究の目的

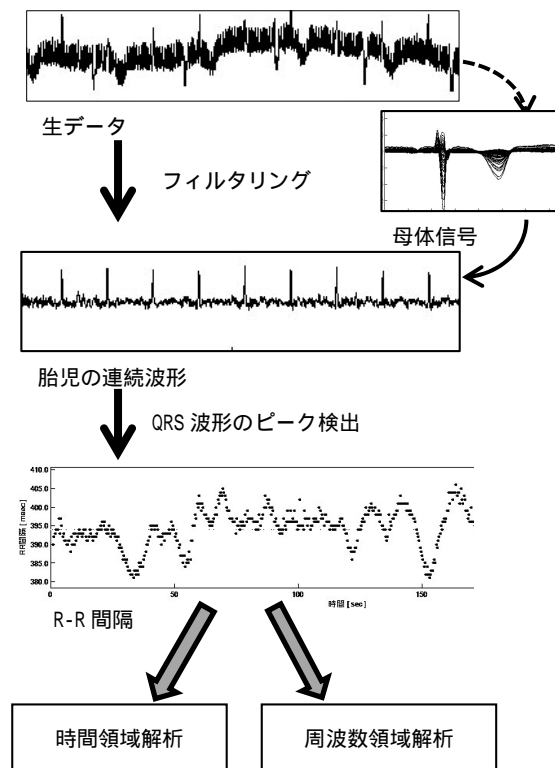
本研究は(1)正常な個体において胎児期から新生児期にかけての心拍変動の経時的変化を明らかにし、(2)疾患を有する個体との心拍変動の違いを明らかにすることで、心拍変動解析による疾患を有する胎児・新生児の予後予測法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1)正常な個体における心拍変動解析

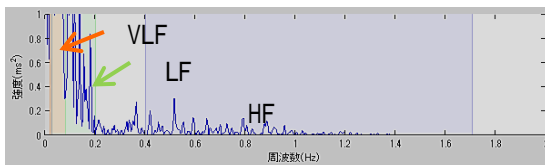
健常胎児154例(在胎20.9~38.4週)を対象として心磁計測装置((株)日立ハイテクノロジー社製MC-6400)を用い胎児心磁図を154回記録した。母体心磁情報を除去した後に、胎児心磁情報からQRS波形のピークを検出し、連続240秒の心拍変動解析を行い(図1)それぞれの指標の在胎週数での変化を観察した。

図1. 信号処理の方法



時間領域解析での評価項目は、平均 RR 間隔、SDNN (心拍間隔の標準偏差) RMSSD (連続した心拍間隔の差の2乗平均平方根) SDNN/RMSSD。それぞれの指標の在胎週数における変化を解析した。高速フーリエ変換を用いた周波数解析では、Davidらにより考案された、胎児の呼吸様運動の頻度に合わせた周波数帯の設定(J Appl Physiol 2007)で very-low-frequency (VLF) 0.02~0.08 Hz、low-frequency (LF) 0.08~0.20 Hz、high frequency (HF) 0.4~1.70 Hz、total frequency (TF) 0.02~1.70 Hz の4領域に分けて(図2)それぞれのパワーを算出し、それらの比である VLF/HF、LF/HF も算出した。各指標の在胎週数における変化を解析した。

図2. 周波数帯の設定



(2)疾患を有する胎児における心拍変動解析
先天性心疾患を有する胎児 37 例 (在胎週数 22.7~36.1 週) の 57 回の記録から心拍変動解析を行った。疾患の内訳は、左心低形成症候群および類縁疾患 5 例、ファロー四徴症 4 例、肺動脈閉鎖症 4 例、単心室 3 例、右側相同心 3 例、Ebstein 奇形 1 例、その他 17 例であった。(1)での健常胎児と同様の方法で心拍変動解析を行い、健常胎児から得られた各指標と比較し、予後予測に有用かを検討した。

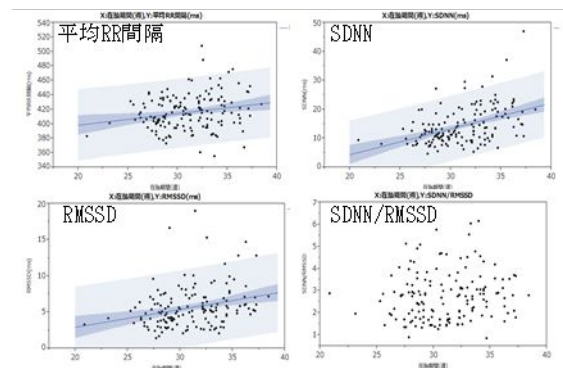
4. 研究成果

(1) 健常胎児における在胎週数での変化
時間領域解析 (図3)

平均 RR 間隔は $416 \pm 24\text{ms}$ 、SDNN $14.4 \pm 6.5\text{ms}$ 、RMSSD $5.7 \pm 2.9\text{ms}$ であった。各指標と在胎週数は、平均 RR 間隔 ($r = 0.212$ 、 $P = 0.0084$)、SDNN ($r = 0.454$ 、 $P = 0.0001$)

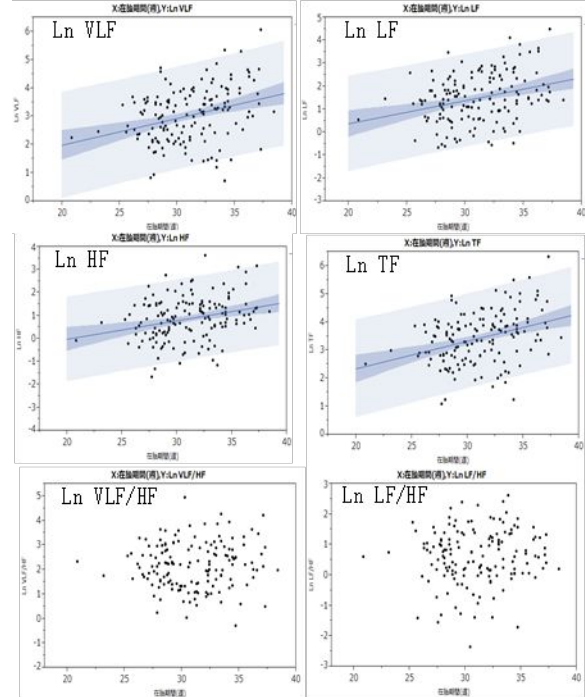
RMSSD ($r = 0.284$ 、 $P = 0.004$) で正の相関関係があったが、SDNN/RMSSD は週数との相関関係はなかった。

図3. 健常胎児の時間領域解析



周波数領域解析(図4)

図4. 健常胎児の周波数領域解析*



*症例毎の絶対値のばらつきが大きいため、縦軸を自然対数として表示

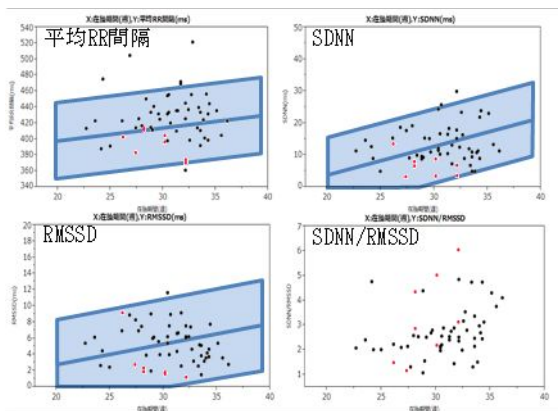
各指標と在胎週数との相関関係は、VLF ($r = 0.318$ 、 $P < 0.0001$)、LF ($r = 0.307$ 、 $P = 0.0001$)、HF ($r = 0.278$ 、 $P = 0.0005$)、TF ($r = 0.351$ 、 $P < 0.0001$) で正の相関関係が認められたが、VLF/HF、LF/HF は在胎週数と相関関係はなかった。

[考案] 在胎週数とともに時間領域解析の各指標は大きくなり、周波数領域解析では広い

周波数帯でパワーが大きくなり、自律神経系の発達を反映していると考えられた。胎児の呼吸様運動が 0.5~1.5 Hz であることから、呼吸様運動が増加する妊娠後半に HF が相対的に大きくなると予想されたが、自律神経バランスの指標となると予想された VLF/HF、LF/HF は週数での変化は明らかではなかった。胎児においては、成人に比べ、呼吸様運動の心拍変動への影響が小さいため、と推測された。

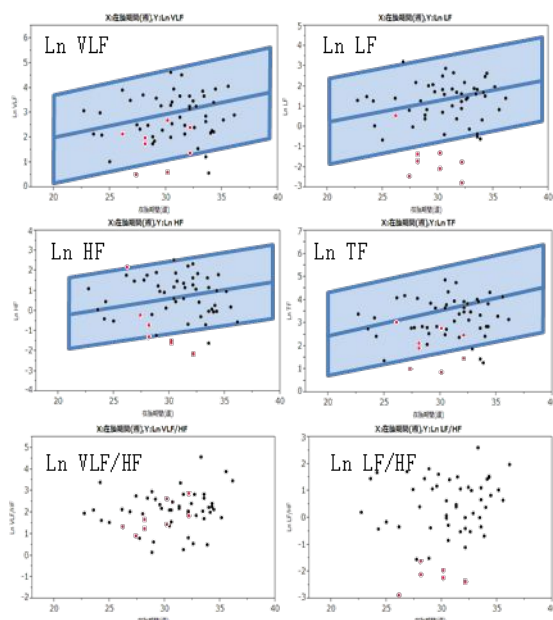
(2) 先天性心疾患を有する胎児の心拍変動

図5. 先天性心疾患胎児の時間領域解析*



*健常胎児の結果から得られた95%予測区間を重ね合わせた散布図

図6. 先天性心疾患胎児の周波数領域解析*



*赤いドットはEbstein奇形の症例

時間領域解析 (図5)

先天性心疾患を有する胎児の各指標は概ね、健常胎児から得られた 95%予測区間の範囲内であった。

周波数領域解析 (図6)

赤いドットで示したEbstein 奇形の症例のみが胎児期に明らかな心不全を呈した。各周波数帯、特に LF、でパワーは小さく、健常胎児から得られた 95%予測区間を大きく下回った。このEbstein 奇形の症例は早期新生児期に心不全のために死亡した。他に肺動脈閉鎖症、左心低形成症候群、右側相同心の児が乳児期に死亡したが、胎児期には心不全はなく、各指標は健常胎児から得られた 95%予測区間の範囲内であった。その他の症例は全例生存している。

[考案]胎児心不全を呈する症例は LF の低下が顕著であったが、時間領域解析では特に異常ではなかった。周波数領域解析も含めた心拍変動解析が心不全の重症度評価に有用である可能性がある。出生後に重症化する複雑心奇形があっても、必ずしも胎児期に心不全はないため、心拍変動解析のみでの出生後の予後予測は困難であった。今後、心不全を呈する症例のデータを蓄積し、心拍変動解析における特徴を明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

- Kato Y, Takahashi-Igari M, Inaba T, Sumazaki R, Horigome H. Comparison of PR intervals determined by fetal magnetocardiography and pulsed Doppler Echocardiography. Fetal Diagnosis And Therapy 2012;32:109-115 (査読有) DOI: 10.1159/000331399
- Kato Y, Horigome H, Takahashi-Igari N, Sumitomo N, Aonuma K. Tachycardia

associated with twin atrioventricular nodes in an infant with heterotaxy and interruption of inferior vena cava. Pacing And Clinical Electrophysiology 2012;35:e302-305 (査読有)
DOI:10.1111/j.1540-8159.2012.03447.x

〔学会発表〕(計6件)

Kato Y, 他5名. Clinical Application of Heart Rate Variability in Fetuses Assessed by Magnetocardiography. 第78回日本循環器学会学術集会, 2014年3月21日, 東京国際フォーラム(東京都)
加藤愛章, 他6名. 先天性心疾患胎児における心磁図を用いた心拍変動解析. 第20回胎児心臓病学会学術集会, 2014年2月14日, アクティシティ浜松(静岡県)

加藤愛章, 他5名. 胎児心磁図を用いた心拍変動解析-在胎週数によるパワースペクトル密度の変化-. 第19回日本胎児心臓病学会学術集会, 2013年2月16日, ホテルグリーンパーク津(三重県)

加藤愛章, 他6名. 胎児心磁図を用いた不整脈、心拍変動解析. 第49回日本周産期・新生児医学会学術集会, 2013年7月15日, パシフィコ横浜(神奈川県)

Kato Y, 他5名. Effect of Gestational Age on Changes in Fetal Heart Rate Variability Assessed by Magnetocardiography, 第28回日本不整脈学会学術集会, 2013年7月5日, グランドプリンスホテル新高輪(東京都)

加藤愛章, 他4名. 胎児不整脈診断における心磁図の応用, 第28回日

本生体磁気学会, 2013年6月8日,
朱鷺メッセ(新潟県)

〔その他〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 愛章 (KATO, Yoshiaki)

筑波大学 医学医療系 講師

研究者番号: 90635608