

# 学位論文の要約

三重大学

所属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 産科婦人科学分野	氏名	前田 佳紀 <sup>よしのり (よしき)</sup>
----	--	----	-----------------------------

## 主論文の題名

Transient effects of forebrain ischemia on fetal heart rate variability in fetal sheep

(ヒツジ胎仔の心拍数細変動に対する前脳虚血の一時的影響について)

Yoshiki Maeda, Christopher A. Lear, Michael J. Beacom, Joanne O. Davidson, Kelly Q. Zhou, Mark Gunning, Tomoaki Ikeda, Alistair J. Gunn, and Laura Bennet

American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology 2021;320(6): R916-R924

Published: April 21, 2021

doi: 10.1152/ajpregu.00032.2021

## 主論文の要約

### Introduction (導入)

胎児心拍数モニタリング (cardiotocography; CTG) は臨床において分娩時または妊娠中に胎児健康度を評価するため広く用いられているが、胎児心拍数細変動 (fetal heart rate variability; FHRV) はその中でも最も重要な評価項目である。

### Background (背景)

心拍細変動 (heart rate variability; HRV) は主に遠心性の交感神経と副交感神経によって生み出されているが、大脳皮質、中脳、脳幹部を含む全ての中枢神経の構成要素がお互いに関わって機能することで調整されていると考えられている。

### Objectives (目的)

選択的な前脳虚血によって FHRV が変化するという仮説を検証する目的で実験を行なった。

### Methods (方法)

ヒツジ胎仔 16 例をそれぞれコントロール群 8 例、虚血群 8 例に割り当てた。Near-term に相当する  $128 \pm 1$  日妊娠期（ヒツジ胎仔満期=140 日）に帝王切開により露出した胎仔に心電図（electrocardiogram; ECG）電極、脳波（electroencephalography; EEG）電極、後頸部筋電図（electromyography; EMG）電極、腕頭動脈にカテーテルを留置した。また可逆性の膨張式カフを両側頸動脈に留置した。手術 4、5 日後に虚血群において 30 分間、連続的にカフを膨張させ両側頸動脈を閉塞し、前脳虚血モデルを作成した。一方で、コントロール群に対しては偽閉塞を行なった。虚血 24 時間前から虚血時、虚血終了後 7 日間にわたり ECG、EEG、頸部 EMG、平均動脈血圧（mean arterial pressure; MAP）、動脈血液ガスを記録した。FHRV 解析では時間領域解析により SDNN (Standard Deviation of NN intervals)、RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences)、周波数領域解析により超低周波成分（Very Low Frequency; VLF）、低周波成分（Low Frequency; LF）、高周波成分（High Frequency; HF）、非線形解析により Sample Entropy (SampEn) を得た。

#### Results (結果)

EEG の振幅は虚血直後から強く抑制され、その後も 7 日間に渡って低下した ( $p < 0.001$ )。FHRV に関しては、虚血開始後最初の 5 分間において RMSSD ( $p < 0.01$ )、SDNN ( $p < 0.05$ )、VLF ( $p < 0.05$ )、HF ( $p < 0.05$ ) が有意に増加していた。対照的にこれらの変化に遅れて SampEn は虚血開始 10~30 分で上昇していた ( $p < 0.05$ )。虚血解除後には、直後の 1 時間で VLF の減少が ( $p < 0.05$ )、1-3 時間で SDNN および VLF の減少が認められた (いずれも  $p < 0.05$ )。SampEn は 1-3 時間を通して増加した ( $p < 0.05$ , 図 5)。その後 7 日間の観察期間では、いずれの FHRV もコントロール群に比して有意な変化は見られなかった。

#### Consideration (考察)

本研究では、重度脳障害と関連する前脳虚血が FHRV に与える影響は、虚血後 3 時間以内にとどまり、一過性であることが示唆された。虚血中最初の 5 分間に見られた FHRV 増加は、ヒツジ胎仔において重篤な低酸素症や asphyxia に対する初期の反応を示している。また、虚血解除後 3 時間以内に見られた SDNN、VLF の減少および SampEn の増加は、低酸素虚血 (hypoxia ischemia; HI) 後、1~6 時間に生じる潜伏期 (latent phase) で見られる脳代謝の全体的な低下と関連していると考えられる。それ以降から 7 日間までの回復期 (secondary phase) では、全身性の HI で見られるような FHRV 減少が観察されなかった。これは、脳幹部も同時に障害される全身性 HI と対照的に、前脳領域のみの障害では HRV に影響しないこと、すなわち胎児期の HRV は脳幹部のみで調整されていることを示唆する。成体や新生児においては、前脳領域が HRV に影響していることを合わせて考えると、胎児期には自律神経投射に対する前脳の機能的な調節制御が、抑制されていると考えられる。

#### Conclusion (結論)

ヒツジ胎仔において前脳虚血による FHRV の変化は限定的であった。FHRV は脳幹部に由来するものであり前脳の神経発達や代謝に関する意義は乏しい可能性が示唆された。