

シンポジウム 胎児の行動 (fetal behavior) —その基礎と臨床—

胎児 wellbeing の臨床的評価への胎児行動応用の基礎的研究
—特に胎児行動発現様式の解離 (dissociation) について—

日本大学講師 坂 田 寿 衛

はじめに

ME 器機の発達に伴って胎児行動の幅広い研究がなされ、妊娠週数に伴う胎児中枢神経系の発育、成熟が胎児行動を質的、量的に規定しており、妊娠27~28週頃まで random であつた胎児行動の各 parameter がそれ以降になると生理的状态では一定の周期をもち、同起し始めるとされてきている。この事実に基づいて現在臨床面において、これら各 parameter が胎児 wellbeing の評価に汎用されているものの妊娠27~28週以前では胎児行動の各 parameter が一定周期をもたないこと、それ以降では inactive state の deceleration は予後に影響しないとの事実や子宮内胎児発育遅延例での behavioral state の確立の遅れと胎児行動の質的、量的変化の存在、すなわち stress 下胎児では必ずしも胎児行動と中枢神経活動との間に同起が普遍でないことが観察されている。このことは胎児 wellbeing の診断には胎児行動の発現様式を単純に基準化するのみでは不十分で中枢神経活動の投影された胎児行動の発現を観察することが必要であることを示している。このように胎児中枢神経系と胎児行動との間の解離現象の発現機序を解明することは胎児行動を臨床応用に feedback するためには必要なことと考えられる。このため、慢性羊実験モデルを用いた動物実験を行い、妊娠日数の変化に伴う胎仔行動の変化、低酸素負荷による胎仔行動の変化、ホルモン変化について観察し、胎児中枢神経系と胎児行動の解離現象を生化学的、生理学的、病理学的に検討を加えてみた。

方 法

1. ヒト胎児行動様式の観察には妊婦の承諾を得たうえで正常およびハイリスク妊婦を対象に胎児の眼球運動、胎動 (FM)、呼吸様運動 (FBM)

を超音波断層装置にて心拍数 (FHR) の変化は分娩監視装置にて記録した。胎児音振動刺激 (VAST) は、cormetrics 社製、胎児音振動刺激装置を用い、active および inactive state の状態を確認したうえ施行した。さらに大脳皮質機能をみるため VAST による habituation の臨床的意義についても検討した。

2. 慢性羊実験モデルを用い脳波 (EEG)、electro-oculogram (EOG)、FHR、FBM、FM を連続記録して観察し、さらに胎仔頸動脈にカテーテルを挿入し採血、生理活性物質注入に使用、また脳室内に push-pull カテーテルを挿入し $10\mu\text{l}/\text{min}$ にて人工髄液を灌流させ脳室内に存在する睡眠物質、神経伝達物質を測定した。生理的環境下での胎仔行動の観察は術後4~5日目より母仔の手術からの回復を確認した後、EEG または EOG よりみた sleeping state 別の胎仔行動 (FHR、FBM、FM など) を胎齢ごとに観察した。胎仔ストレス状態のモデルとして急性実験としては母獣を段階的低酸素状態にし、さらに慢性実験としては $15\%\text{O}_2$ 、 $3\%\text{CO}_2$ 、 $82\%\text{N}_2$ の混合ガスを24時間投与し、胎仔行動の質的、量的変化、各種ホルモン濃度の変化を観察し、胎仔行動の各 parameter と EEG との同起性を中心に比較検討した。次に、生理活性物質の胎仔への影響は arginine-vasopressin (AVP) : $4.9\text{mlu}/\text{min}/\text{頭}$ 、norepinephrine (NE) : $3\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$ 、5-HTP : $25\text{mg}/\text{min}/\text{頭}$ 、indomethacin (Ind.) : $10\text{mg}/\text{min}/\text{頭}$ 、PGD₂ : $160\mu\text{g}/\text{min}/\text{頭}$ を羊胎仔内頸静脈より持続注入し、EEG と各胎仔行動の parameter 間の同起について検討した。

成 績

1. ヒト胎児行動の各 parameter の観察 : ①正

常胎児の行動をみると同起はみられなかつたが、30週以降になると parameter 間に同起がみられ始め、36週以降になると明らかになつた。また、大脳皮質の成熟の指標となる inactive state は妊娠30週頃から延長し始め妊娠35～36週頃に一定になつた。②妊娠中毒症で IUGR のあるストレス下胎児では behavioral state の確立が37～38週となり正常に比べ1～2週の遅延がみられ、さらにそれぞれの state にみられる胎児行動に正常児と異なつた pattern が出現して、中枢神経活動と胎児行動 parameter 間に不調和のあることを確認した。これらの事実を証明する目的で動物実験を行つた。

2. 動物実験成績：①生理的状态の羊胎仔では胎齢120～125日以降になると EEG による low voltage (LV) いわゆる REM と high voltage (HV) いわゆる non-REM 睡眠の分離が明らかになり LV 時に EOG, FBM の出現が一致、基準 FHR と血圧低下、acceleration(AC), variability の増加がみられるのに対し、胎齢120～125日以前では睡眠周期の分離はみられず、したがつて、胎仔行動にも一定の同起する傾向はみられなかつた。大脳の成熟をみるため羊胎仔の脳波を4時間連続観察したところ、胎齢とともに LV は減少、HV は増加の傾向を示し、140日以降になると LV と HV はほぼ同率を示した。②低酸素負荷実験：重度負荷の場合、呼吸様運動の抑制さらに、behavioral state に変化がみられ、軽度の場合はその両者に変化はみられなかつた。すなわち急性実験の場合負荷の度合により dose response のあることがわかつた。③次に軽度低酸素長期負荷では15%O₂, 3%CO₂, 82%N₂混合ガス投与より FHR に変化をみたため、この濃度で24時間長期投与すると胎仔 PO₂が低下しているにもかかわらず、FHR は20～30分で低下、その後約20分で元に戻り、FBM, FM は一時低下しその後6時間位で元

に戻り始め脳波には何の変化もみられなかつた。この場合のホルモン測定で NE, E は低酸素負荷中持続して上昇するが、AVP は8時間まで上昇するもののその後低下した。このように軽度の低酸素負荷により児にストレスをかけると120～125日以降のものでは hypoxemia でみられた中枢神経活動 (EEG) の胎仔行動 (FBM, FM, EOG, FHR) の不一致、すなわち LV 時であるにもかかわらず FBM, FM の減少をみる解離現象を認めた。④そこでストレス時に上昇する NE, AVP の胎仔行動への影響をみるため羊胎仔に NE, AVP を投与したところ両者共脳波上その周期には変化を認めなかつたが、前者では軽度の、後者では著明な FBM の抑制を認めた。⑤さらに behavioral state にはいわゆる脳内睡眠物質の影響も考慮せねばならないので、5-HTP, PGD₂, PG 生成阻害剤である Ind.を投与し同様の観察をしたところ、5-HTP は EEG を HV 一相性に保ち、FBM を持続性にした。Ind.では脳波の正常の周期性が保たれ、HV, LV にもかかわらず持続的 FBM が出現した。PGD₂では FBM の抑制がみられその後呼吸は完全に停止した。これらの事実は体液性因子により中枢神経活動に同調しない胎仔行動が出現することをさらに明確にしたことになり stress による生体反応が同調を解離させる可能性を支持している。

ま と め

1. Stress 下胎児 (仔) では胎児 (仔) 行動 parameter 間に dissociation の存在する可能性が明らかとなり、その病態生理を慢性羊実験モデルを用い低酸素負荷による生理学的、生化学的な立場から検討し、2. 臨床的に胎児行動を胎児 wellbeing 評価に用いる場合、この解離現象が胎児診断上 pitfall となりうることを警告し、この打開策として外来刺激に対する胎児の反応をみるものが有効となりうることを示唆した。