

同起性よりみた胎児行動の統合過程に関する研究

日本大学医学部産科婦人科学教室

西島 重信 田坂 友成 石川 久直
 北村 真人 高木健次郎 正岡 直樹
 三宅 良明 坂田 寿衛 佐藤 和雄

A Study on the Integration of Fetal Behavior and the Development of Association between Parameters Evaluated

Shigenobu NISHIJIMA, Tomonari TASAKA, Hisanao ISHIKAWA,
 Makoto KITAMURA, Kenjiro TAKAGI, Naoki MASAOKA,
 Yoshiaki MIYAKE, Hisaei SAKATA and Kazuo SATOH

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, University of Nihon, Tokyo

概要 胎児 behavioral state の成立過程を各胎児行動の同起性より検討することを目的とし、2台の超音波電子スキャン装置と超音波ドップラー胎動計を同時に用い、胎児心拍数(FHR)、胎動(FM)、胎児呼吸様運動(FBM)、胎児眼球運動(EM)を連続観察し、以下のごとく四つの同起率(association rate: AR)を定義し各々算出した。まず胎児心拍数図上の variability より3分間以上持続する時間帯に限って active phase (A) と inactive phase (I) とに分け、Aではその1分間区画で胎動、眼球運動の出現が同時にある場合 A_3 、これにさらに呼吸様運動が10%以上同時に存在する場合を A_4 とし、そのA総時間に対する A_3 の占める割合を $AR \cdot A_3\%$ 、 A_4 の占める割合を $AR \cdot A_4\%$ とし算出し、逆にIで、胎動、眼球運動が存在しない場合を I_3 、さらに呼吸様運動が10%未満の時 I_4 とし、同様に $AR \cdot I_3\%$ 、 $AR \cdot I_4\%$ を算出した。その結果、正常胎児では妊娠週数とともに $AR \cdot A_3\%$ 、 $AR \cdot A_4\%$ ともに各々相関係数0.916, 0.894で有意に増加し、各パラメーターの出現の同起性の上昇が認められ、同様に、 $AR \cdot I_3\%$ 、 $AR \cdot I_4\%$ も各々相関係数0.935, 0.964で有意に増加し、各パラメーターの非出現の同起性の上昇が認められた。

個々の機能単位である各胎児行動は、単独にはそれを規定する中枢の発達、成熟とともに満期に向かって一定の値に変化することが知られており、我々はこれを収斂性(convergency)と呼んでいるが、胎児行動の統合(integration)すなわち behavioral state の成立には、この各胎児行動の妊娠週数に伴う収斂性と狭義の集束性と考えられる同起性(association)が存在することを確認するとともに、その臨床応用の一方法として同起率を定義し検討を加え、その有用性を示唆した。

Synopsis To evaluate the development of the fetal behavioral state with reference to the association of the fetal parameters we selected, we simultaneously monitored fetal heart rate (FHR), fetal movement (FM), fetal eye movement (FEM) and fetal breathing movement (FBM). These various parameters were monitored with 2 ultrasonographic real time scanners and a doppler device to monitor fetal movement.

We assessed the convergence and integration of these four parameters to evaluate the association rate (AR). FHR with a variation in excess of 3 min. was interpreted as the active phase (A), and reduced variation in excess of 3 min. as the inactive phase (I). When FM and FEM were observed in the 1 min. window of A, we labeled this A_3 , and when FBM was present in more than 10% of the 1 min. window, we labeled it A_4 . $A_3/A = AR \cdot A_3\%$ and $A_4/A = AR \cdot A_4\%$ was calculated. A similar calculation was done for I, without FM and FEM in the 1 min. window of I (I_3) and when FBM was present less than 10% of 1 min. (I_4), allow derivation $AR \cdot I_3\%$ and $AR \cdot I_4\%$. A discrete separation of synchrony in A and asynchrony in I can be seen to develop as the fetus matures, and we feel that this may be a valuable tool in the evaluation of fetal central nervous system development in utero.

Key words: Fetal behavior • Central nervous system • Integration of fetal behavior • Association rate

緒言

近年の超音波断層装置の飛躍的な進歩により、

現在では胎児の発育、形態は勿論のこと、胎児付属物や、胎児行動の細部にわたるまで、胎児の各

種情報を無侵襲にかつ real time に把握することが可能になっている。それとともにこれら超音波観察所見の胎児評価への応用が研究されるようになり、特に呼吸様運動をはじめとする胎児の各行動の観察は、胎児心拍モニタリングとともに胎児 well-being の重要な指標の一つとして臨床応用されるに至っている¹⁾²⁾。

一方、各胎児行動は妊娠週数とともに、その質、頻度に変化することが知られている^{3)~6)}が、すべての行動は元来中枢神経系の制御を受けており、中枢神経系には解剖学的な部位により機能の差異が存在することから、その変化は部位別の中枢神経系機能の発達、成熟の現れと解釈することが可能である^{7)~10)}。またさらに、複数の胎児行動が互いに統合されていく過程、すなわち behavioral state の成立過程を明らかにすることは、より上位の中枢神経系の発達、成熟を窺い知ることとなり、本稿では胎児行動の統合過程を、各胎児行動の同起性という観点より検討してみた。

実験対象ならびに実験方法

1. 実験対象

対象として、合併症を認めず、鉄剤以外の薬物投与を受けていない正常妊婦例で、胎児行動観察時に超音波検査で胎児推定体重を東京大学方式で算出し、Nishida et al.¹¹⁾の胎児発育曲線に対照し $\pm 1.0SD$ 以内で正常発育と判断された43例（妊娠24~27週7例、28~31週9例、32~35週13例、36週以降14例）を用いた。分娩結果より確認したところ、これらはいずれも満期正常分娩例（分娩時妊娠週数 38.2 ± 1.2 週、1分後Apgar score 8.81 ± 0.57 点）で、出生時体重 $3,055 \pm 288g$ でLGA (light for gestational age) 児は1例もなかった。

2. 胎児行動の観察

実験方法は胎児行動観察システムとして、2台の超音波電子スキャン装置(Aloka SSD 650:3.5 MeHz, Toshiba SSA-270A:3.75MeHz)と超音波ドップラー胎動計(Toitsu MT325:1,108 KHz)を同時に用い、1台の電子スキャンにて胎児軀幹と下肢を描出し、胎動(FM)と胎児呼吸様運動(FBM)を検出し、もう一方で胎児眼球運動

(EM)を検出、胎児行動の観察を行つた。この時、胎動は軀幹の軸回転を伴う rolling movement (RM) とそれ以外の simple movement (SM) (Timor-Tritsch et al.¹²⁾の分類の high frequency movement も含む) の2種類に分けて判別し、これとFBM, EMの出現を各々別々のスイッチを押すことにより胎児心拍数図、胎動図とあわせてポリグラフ用紙に記録すると同時にデータレコーダーにも記録し、後に解析し各胎児行動の同起率を算出した。また、観察時間は原則的に2時間とし、午後2時より5時(昼食後2時間以内に開始)の間に行い、妊婦は軽いセミファラー体位とし静かな部屋で可能な限り刺激を避けて行つた。

3. 胎児行動同起率算出方法

胎児行動の同起性を表現する手段として、以下のごとく四つの同起率 (association rate: AR) を定義し各々算出した。まず胎児心拍数図より3分間以上持続する時間帯に限って variability 6 bpm 以上で acceleration の頻発する時期を active phase(A), variability 6bpm 未満で acceleration が欠如、又は孤立性にのみ存在する時期を inactive phase (I) として分け、表1に示したごとの基準を設け、Aではその1分間区画で胎動、眼球運動の出現が同時にある場合 A_3 、これにさらに呼吸様運動が10%以上同時に存在する場合を A_4 とし(図1)、その active phase 総時間に対する A_3 の占める割合を $AR \cdot A_3\%$ 、 A_4 の占める割合を $AR \cdot A_4\%$ とし算出した。逆にIで、胎動、眼球運動が存在しない場合を I_3 、さらに呼吸様運動が10%未満の時 I_4 (図1) とし、同様に $AR \cdot I_3\%$ 、 $AR \cdot I_4\%$ を算出した。

なお、胎児の姿勢その他で眼球運動等の検出が不可能となつた時間帯は解析から除外し、呼吸様

表1 胎児行動各パラメーターの同起率判定基準 (1)

	I	A	
心拍数	variability : <6 bpm	≥ 6 bpm	
胎動	—	+	I_3, A_3
眼球運動	—	+	
呼吸様運動	<10%	$\geq 10\%$	I_4, A_4

* パラメーターの一致率は1分間ごとに検討

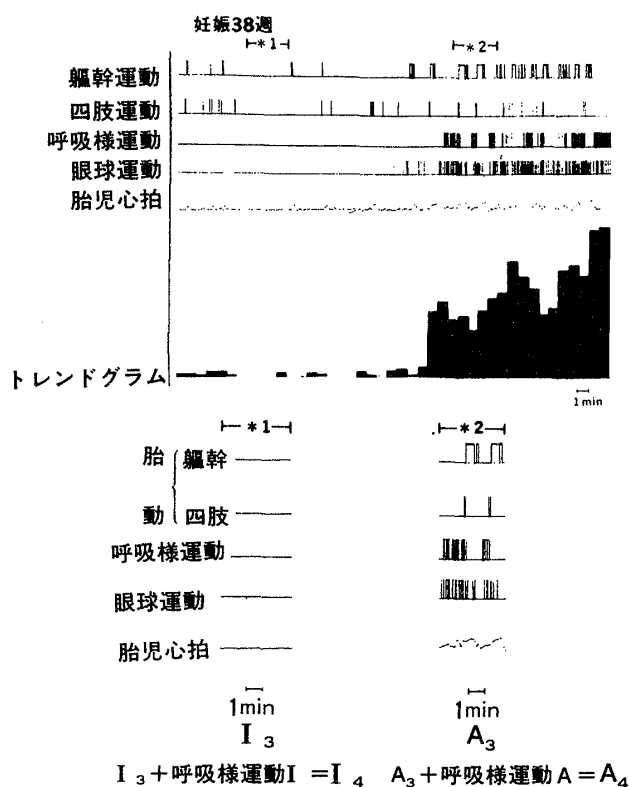


図1 胎児行動各パラメーターの同起率判定基準 (2)

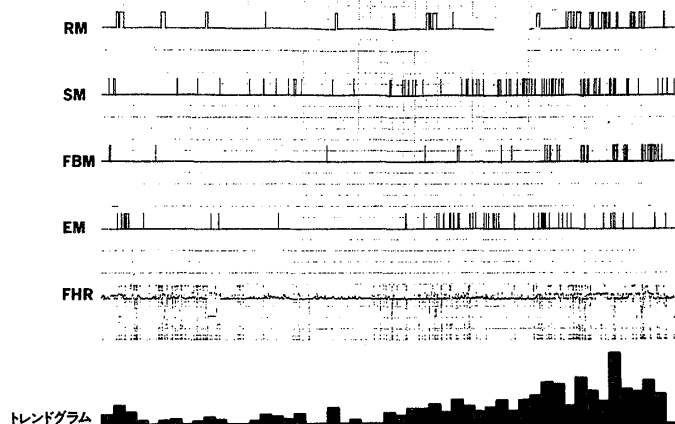


図2 妊娠週数別胎児行動様式 (妊娠26週)

運動は胸壁の1往復を1回の運動単位とし、その開始から次の開始までの間隔が6秒以上の場合は無呼吸¹³⁾として出現時間の割合を求め解析を行った。

実験成績

1. 胎児行動様式の集束性

図2～5に妊娠26週, 30週, 34週, 38週の各妊娠週数における実際の症例の胎児行動を, 上段よりRM, SM, FBM, EM, FHRの順番で示し,

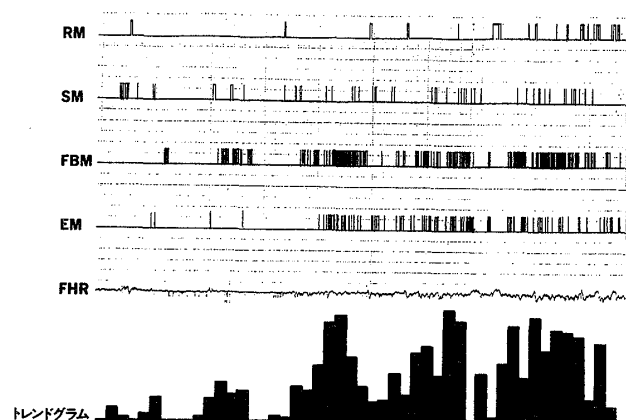


図3 妊娠週数別胎児行動様式 (妊娠30週)

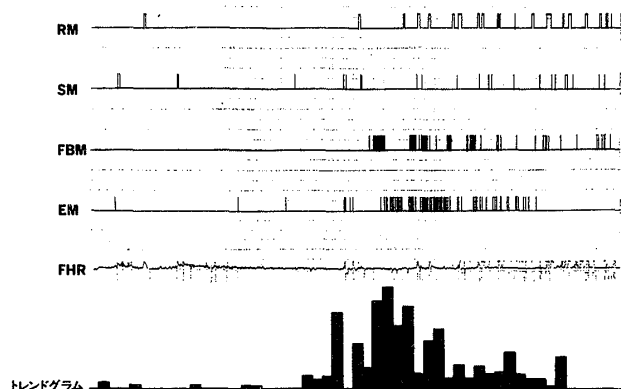


図4 妊娠週数別胎児行動様式 (妊娠34週)

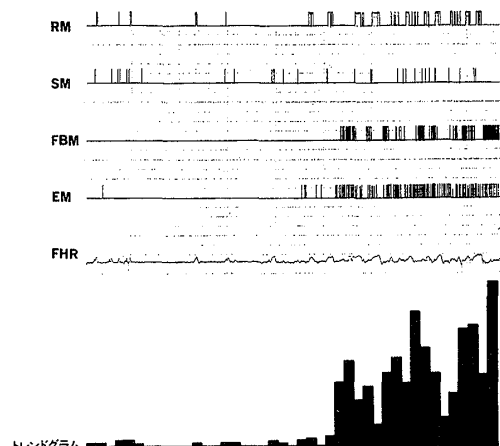
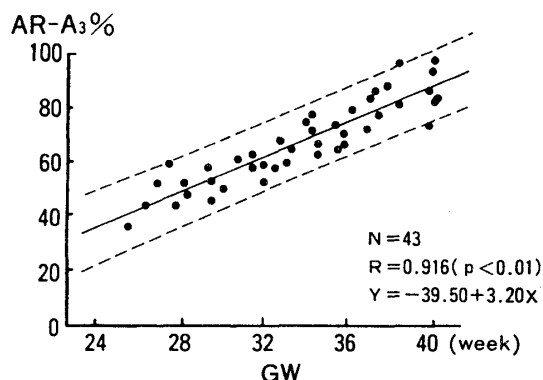
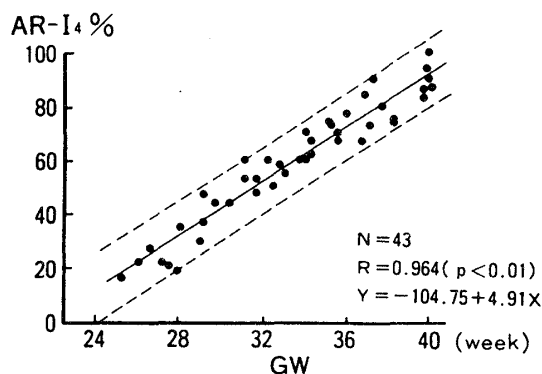
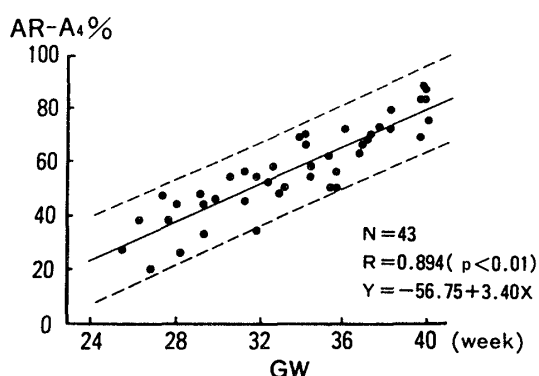
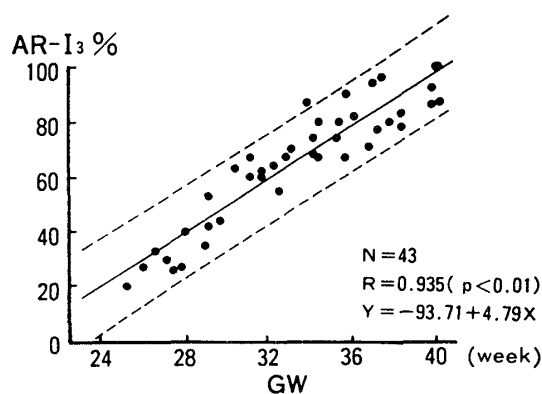
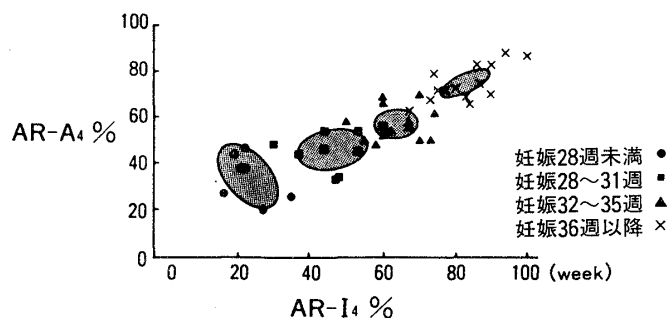


図5 妊娠週数別胎児行動様式 (妊娠38週)

各々の変化を時系列にて表わし, さらに最下段に各胎児行動の1分間の出現頻度の総和をトレンドグラムにて示した。妊娠26週の症例では, 各胎児行動がrandomに出現しているのに対し, 妊娠30週以降になると各胎児行動の出現時期が次第に一

図6 AR-A₃%の妊娠週数による推移図9 AR-I₄%の妊娠週数による推移図7 AR-A₄%の妊娠週数による推移図8 AR-I₃%の妊娠週数による推移図10 胎児行動の同起性 (association) —AR-A₄%とAR-I₄%の関係—信頼楕円 (p=0.05)

致し、妊娠34週以降になるとその傾向はさらに明瞭となり、各胎児行動パラメーターが同起してくる様子が明らかとなった。

2. 胎児行動の同起率 (AR)

四つの同起率の妊娠週数による推移をみてみると、図6～9のごとくで、正常胎児では妊娠週数とともにAR-A₃%, AR-A₄%ともに各々相関係数0.916, 0.894で有意に増加し、各パラメーターの

出現の同起性の上昇が認められ、同様にAR-I₃%, AR-I₄%も正常胎児では各々相関係数0.935, 0.964で有意に増加し、各パラメーターの非出現の同起性の上昇が認められた。

また、縦軸にAR-A₄%, 横軸にAR-I₄%をとり、対象を妊娠28週未満、28～31週、32～35週、36週以降の4群に分けて信頼楕円で表示してみると図10のごとくで、妊娠週数とともに各パラメーターの出現および非出現の同起率が上昇し、100%同起に近づいていく様子がわかった。

考 察

近年の超音波断層法の発達に伴い、胎児の生理的な行動をかなり細部にわたるまで観察することが可能となり、呼吸様運動をはじめとする各種胎児行動が妊娠週数とともに変化することが知られるようになった。すべての行動は中枢神経系の制御を受けていることから、胎児期におけるその変化は中枢神経系の発達と密接に関連し、その表現形と考えられ、各種胎児行動の発達過程より、中枢神経機能の成熟過程を推測することが可能であ

ると考えられる。

胎児心拍数図より胎児の behavioral state を active phase (A), inactive phase (I) に分けて検討した我々の成績¹⁴⁾では、その持続時間は I はすでに妊娠28週前後には3分間程度は存在し、以降漸増し妊娠35週以降では約20分間と一定となる傾向を認め、A は妊娠30週以降約40~50分間と一定であつた。胎動については、RM, SM とともに I と比較し A に有意差をもつて多く出現し、A においては RM は妊娠週数による有意の変化を認めなかつたが、SM は妊娠週数とともに有意に減少する傾向を示した。すなわち、胎動に関しては、早期よりその出現の cycle と心拍数図よりみた phase が関連しているが、妊娠週数とともに特にその抑制系の支配が強まり、頻度が減少していくものと考えられた。また、胎児期においては脳波の測定は困難であるため、EM の出現が睡眠周期の一つのよい指標となるが、A において EM は妊娠28週より出現頻度が増加し妊娠32週頃よりその群発傾向が明らかになつた。これは橋 (pons) に存在する^{15)~17)}とされる REM 睡眠中枢の発達および統御機構の成熟を示すものと考えられ、妊娠32週頃までに橋レベルの機能が完成するものと考えられる。また、I においては妊娠週数とともに EM が減少し、妊娠36週以降ではその出現は全くみられなかつたが、このことは REM 睡眠中枢を制御する上位中枢、すなわち橋より上位に存在する^{16)18)~20)}とされる non-REM 睡眠中枢の発達、成熟を示すものと考えられるとともに、胎児心拍数図より分けた phase と EM の出現時期が一致したことは、さらに上位のコントロールが成立し、behavioral state の確立を示唆するものとも考えられた。一方、FBM も妊娠28週未満と比較して妊娠28週以降ではその出現時間、出現回数ともに急増し、満期に向かつて増加する傾向がみられた。また A と I の比較では、妊娠28~31週ですでに FBM の出現時間、出現回数に有意差があり、この時期に REM 睡眠中枢、循環中枢とともに呼吸中枢も急速に発達し、各々の連絡が密になつてくるものと考えられた。

以上、個々の機能単位である各胎児行動は、単

独にはそれを規定する中枢の発達、成熟とともに満期に向かつて一定の値に収斂 (convergent) し、さらに各々次第に集約され、互いの出現が同調してくる傾向があり、その両者が統合 (integration) され behavioral state が成立してくる過程が認められるが、これは各中枢間を結ぶネットワーク網の発達およびそれを修飾するより上位の中枢神経系の発達によるものと思われる。

我々は特に各胎児行動が同時に出現することを胎児行動の同起性 (association) と名付け、今回同起率 (association rate) を定義することにより数値化して behavioral state の成立過程を表現した。その結果、胎児心拍数、FM, EM の三つのパラメーターよりみた同起率である AR-A₃, AR-I₃ も、これに FBM を加え四つのパラメーターでみた AR-A₄, AR-I₄ も妊娠の経過とともにいずれも高い相関係数をもつて直線的に増加し、またその増加には変曲点と思われる妊娠週数は認めなかつた。また、各妊娠週数で症例間にその値にばらつきが少なく、その値は胎齢によりある程度規定されているものと考えられ、妊娠週数による正常値を設定することの可能性が示唆された。

Nijhuis et al.¹⁹⁾²¹⁾²²⁾は、新生児期の behavioral state を分けた Precht²³⁾の分類に従つて、胎児 behavioral state を胎児心拍数、FM, EM の三つのパラメーターより四つの state (1F: quiet sleep, 2F: active sleep, 3F: quiet awake, 4F: active awake) に細かく分類しその発達過程について検討しているが、それによると胎児のそれは妊娠36週以降確立し、38週から40週以降ではいずれの state にもあてはまらない時間は5~10%程度になるとしている。また妊娠36週以前でも三つのパラメーターの一致性は妊娠週数とともに徐々に増していくとしているが、彼らは behavioral state の成立を示す所見として一つの state から他の state への移行が速やかであることが重要であるとし、それが3分以内に起こることを各 state の存在の条件としていることから妊娠36週以降を behavioral state の確立としている。また現在までのところその臨床応用を検討したものとして、DM 合併妊娠の胎児では active-quiet cycle

の発達が遅れること²⁴⁾や、IUGR児ではstate 1Fの持続時間が短くいずれのstateにも属さない時間帯が増加すること^{25)~27)}などが他の研究者からも報告されてきている。

しかし、胎児 behavioral state の観察を胎児の中枢神経系の機能検査という観点より臨床的に応用する場合、彼らのstate分類はあまりに細かすぎ複雑であること、また胎児期には3F, 4Fは頻度的に非常に少なくほとんど認められないという点からも、不都合であると思われる。そこで我々は、胎児のstateをactive, inactiveの2種類にのみ分け、妊娠週数による胎児心拍、FM, EMの一致性を数値化して表現するとともに、hypoxiaにsensitivityの高いFBMをさらに加えて検討してみたが、この方法はNijhuis et al.の方法に比べ比較的簡便であり、臨床応用が可能なものと思われた。今後さらに多数例での検討を加えその妊娠週数による標準値を確認するとともに、妊娠中毒症症例、IUGR例、中枢神経系の異常を伴う奇形児や病児など異常児に関する検討が必要と考えている。

文 献

1. Manning FA, Platt LD. Human fetal breathing movement and maternal hypoxemia. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 758-760
2. Manning FA, Feyerabend C. Cigarette smoking and fetal breathing movements. *Br J Obstet Gynecol* 1976; 83: 262-270
3. Bots RSGM, Nijhuis JG, Martin CB Jr, Prechtl HFR. Human fetal eye movements: Detection in utero by ultrasonography. *Dev* 1981; 5: 87-94
4. Boddy K, Robinson JS. External method of detection of fetal breathing in utero. *Lancet* 1971; 2: 1231-1233
5. Ianniruberto A, Tajani E. Ultrasonographic study of fetal movements. *Sem Perinatol* 1981; 5: 175-181
6. de Vries JIP, Visser GHA, Prechtl HFR. The emergence of fetal behaviour. 1. Qualitative aspects. *Early Hum Dev* 1982; 7: 301-322
7. Inoue M, Koyanagi T, Nakahara H, Hara K, Hakahara H, Nakano H. Functional development of human eye movement in utero assessed quantitatively with real-time ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 170-174
8. Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. Patterns of human fetal breathing movements during the last 10 weeks of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 24-31
9. Birnholz JC. The development of human eye movement patterns. *Science* 1981; 213: 679-681
10. Prechtl HFR. Qualitative changes of spontaneous movements in fetus and preterm infant are a marker of neurological dysfunction. *Early Hum Dev* 1990; 23: 151-158
11. Nishida H, Sakanoue M, Kurachi K, Asada M, Kubo S, Funakawa H. Fetal growth curve of Japanese. *Acta Neonatologica Jap* 1984; 20: 90-96
12. Timor-Tritsch I, Zador I, Hertz RH, Rosen MG. Classification of human fetal movement. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126: 70-77
13. Patrick J, Campbell K, Carmichael L, Natale R, Richardson B. A definition of human fetal apnea and the distribution of fetal apneic intervals during the last ten weeks of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136: 471-477
14. 石川久直. 胎児行動からみた胎児中枢神経系の発達と成熟に関する研究. *日大医誌* 1991; 50: 3339-3351
15. Sakai K. Anatomical and Physiological basis of paradoxical sleep. In: McGinty DJ, Drucker-Colin R, Morrison A, et al. eds, New York: Raven Press, 1985; 111-137
16. Roffwarg HP, Muzio JN, Dement WC. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science* 1966; 152: 604-619
17. 鳥居鎮夫. 睡眠の機能と機序. *日本生理誌* 1982; 44: 581-586
18. Dreyfus-Brisac C. Ontogenesis of sleep in human prematures after 32 weeks of conceptional age. *Devel Physiobiol* 1970; 3: 91-121
19. Nijhuis JG, Prechtl HFR, Martin CB Jr, Bots RSGM. Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum Dev* 1982; 6: 177-195
20. Timor-Tritsch I, Dieker LJ, Hertz RH, Deagan NC, Rosen MG. Studies of antepartum behavioral state in the human fetus at term. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 524-528
21. van Vliet MAT, Martin CB Jr, Nijhuis JG, Prechtl HFR. Behavioral states in the fetuses of nulliparous women. *Early Hum Dev* 1985; 12: 121-136
22. Nijhuis JG. Behavioral states concomitants,

- clinical implications and assessment of the condition of the nervous system. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21: 301—308
23. *Prechtl HFR*. The behavioural state of the newborn (a review). *Brain Res* 1974; 76: 185—212
24. *Visser GHA, Mulder EJH, Bekedam DJ, van Ballegooie E, Prechtl HFR*. Fetal behavior in type-1 diabetic women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1986; 21: 315—320
25. *van Vliet MAT, Martin CB Jr, Nijhuis JG, Prechtl HFR*. Behavioral states in growth-retarded human fetuses. *Early Hum Dev* 1985; 12: 183—197
26. *Arduini D, Rizzo G, Caforio L, Boccolini MR, Romanini C, Mancuso S*. Behavioural state transitions in healthy and growth retarded fetuses. *Early Hum Dev* 1989; 19: 155—165
27. *Arduini D, Rizzo G, Romanini C, Mancuso S*. Computerized analysis of behavioural states in asymmetrical growth retarded fetuses. *J Perinat Med* 1988; 16: 357—363
- (No. 7326 平5・1・18受付)
-