

# 電子スキャンを用いたヒト胎児の眼球運動の観察と、それを応用した睡眠の発達過程に関する研究

中野仁雄、小柳孝司、井上 充(九州大学医学部婦人科学産科学教室)

## 目的:

1970年代半ばにおける電子スキャンの台頭は本法の有する情報の実時間性の故に、対象を連続した時間の流れのなかで観察することを可能にした。それゆえに、従来の超音波検査が胎児の形態的な評価に留っていたのに比べ、本法では刻々と変化する形態の観察を介して、胎児の機能的な側面の評価が行なわれるところとなった。一方、1980年代の初頭、Precht<sup>1</sup>学派は新生児におけるBehaviour stateの発達の特徴に関する研究成果を胎児に外挿する形で展開する試みをはじめた。そこで、注目されたのが電子スキャンによる胎児の眼球運動であるが、その最初の報告は、Bots<sup>2</sup>らやBirnholtz<sup>3</sup>に帰らせる。これらの研究の趣旨は、胎児行動科学とも称すべき領域の黎明期を拓くものとして高く評価されるが、彼らの研究はこれまでのところ、胎児の機能的な発達を加味した上での眼球運動の生物学的な意義を論ずるに充分とは言い難い。本領域のこのような実情を鑑み、われわれは、胎児行動の基本的な側面とも目される睡眠の発達過程を解明すべく、この3年間、研究を進めてきた<sup>4</sup>。

## 対象と方法:

電子スキャンによれば、図1に示すように胎児眼球は児頭前面の円形の像として容易に描き出される。さらに、解剖学的な構築を考慮すれば、角瞼、角膜、レンズおよび硝子体の識別が可能である。ことに、レンズはその遠近両端がエコー源とみなされる2つの点状エコーとして描出されることから、眼球運動を観察する際の最適なマーカであると考えられる。観察の基準断面は児頭横断面のなかで、レンズを最も明瞭

に描写できる断面として設定した。また、運動を客観的な表現にかえる目的で、レンズの動きの開始から停止までを、眼球運動の一単位と定義した。使用した装置はリニア・電子スキャン(ALOKA SSD-256:発振周波数3.5MHZ)である。対象には九州大学医学部附属病院産婦人科に通院中の、妊娠期間の正確な妊婦235例を選んだ。そして、以下に述べる2つの側面について、眼球運動の観察を行なった。

### 1). 眼球運動の連続的な観察

妊娠18週から42週に至る18の胎児において、連続する45~110分間の眼球運動の消長をビデオ・テープに収録し、後に再生して、1分毎の眼球運動の頻度を測定した。

### 2). 眼球運動のcross-sectionalな観察

妊娠18週から42週の209例の胎児に対し、延べ217回の任意の1分毎における眼球運動の頻度を求めた。

## 結果:

図2は眼球運動を連続的に観察した症例群において、各々のデータを各症例毎に妊娠週数の順に並べて示したものである。各々のグラフの縦軸は毎1分間の眼球運動の頻度を、横軸は観察時間を意味している。また、横軸の欠損部分は胎動などにより観察が不能だった期間を示している。

妊娠20週以前では、眼球運動の出現の様式は散発的であり、1分間における運動の頻度も5回以下と少なかった。しかし、その後は、頻度が増加するとともに、5分から10分間、連続して出現するなど、出現様式において群を形成する傾向が認められた。この傾向はその後の妊娠週

数の進行につれてより明瞭となった。ことに、妊娠30週以後では、この眼球運動期の持続時間は延長し、30分以上も持続する症例が認められるようになった。さらに、妊娠35~36週頃になると、妊娠20週台に存在していた散発的な眼球運動は消失するとともに、それまで不明であった眼球運動の休止期が明確となり、その結果、眼球運動のPatternは、休止期と運動期とに区分され、かつそれらが交互に出現する傾向が認められた。この周期性は妊娠38週を過ぎると頻度の増加ともあいまって、一段と明瞭なものとなった。ここに休止期はやく20~30分、運動期は30~40分であることが分った。次に、cross-sectionalな観察の結果を図3に示す。ここでは、妊娠期間を6期間に、また、1分間における眼球運動の頻度を8群に分類し、それぞれの期間における各群の出現率を求め、ヒストグラムで表した。眼球運動が0回を意味する部分の各妊娠期間における推移について検討を加えると、その比率は妊娠18~21週では、やく60%であるが、妊娠週数の増加とともに、45%、42%、19%と、妊娠33週まで次第に減少する傾向を示す一方、妊娠34週を過ぎた頃から再び22%、44%と増加してゆくことが判明した。眼球運動が認められた場合、その1分間当たりの頻度は30~33週の期間までは、漸次、増加したが、それ以後の2つの妊娠期間では不変であった。ここで、眼球運動をlow(1~10回/分)、moderate(11~20回/分)、high frequency(21~35回/分)と3つの群に分類し、それぞれの群における眼球運動の比率の妊娠週数に伴う変化を調べると、low frequencyは妊娠18~21週の期間から認められ、34~37週の期間まではほぼ同様の比率で出現するが、妊娠38週以後では、その値は明瞭に低下した。moderate frequencyは妊娠22~25週に至る期間に出現し、30~33週に至るまで増加してゆくが、それ以後の期間では、その比率は変化しなかった。逆にhigh frequencyの眼球運動は、妊娠30~33週より出現し、その比率は妊娠週数とともに急速に増大し、妊娠38~

41週では、ヒストグラムに大きな地位を占めるまでになった。以上の結果は、上述した連続的な観察の結果とも非常に良く一致する所見であった。

#### 考察:

新生児のbehaviour stateの発達過程に関する多岐にわたる研究の成果を受けて、この数年來、胎児に対する研究も盛んになりつつあるが、こと、胎児においては、脳波の検出が困難なことなど情報収集が制約されるために、心拍数解析や、電子スキャンを用いた胎動、呼吸様運動および眼球運動などの現有する各種パラメータを同時に観察し、それらを適宜組み合わせることによってbehaviour stateの評価がなされているのが現状である。しかしながら、各々のパラメータは本来独自の発達過程や制御機構を有するものであるので、個々のパラメータ固有の発達や成熟の過程が解明されないことには、新生児からの外挿も、あるいは胎児において各々のパラメータを如何に組み合わせても、胎児行動科学に連なる生物学的な特性を論じることが難しいと考えられる。このような観点から、われわれは改めて、胎児の眼球運動の妊娠経過に伴う変化の過程を課題としてとりあげた。その結果、BotsらやBirnholtzの報告と同様に、胎児眼球は妊娠16週前後から観察可能であることが分った<sup>1)2)3)</sup>。また、Botsらは眼球運動を観察する際に、眼窩後方の脂肪組織の画像上の変化を生体マーカとして用いていたのに対し、われわれはレンズの両面を表す点状のエコーをマーカとしているために、運動の微細な偏位の観察、ひいては定量的な解析が可能になったと考えている。

ところで、頻度を基礎としたわれわれの分類のlow, moderate、およびhigh frequencyの各眼球運動は、各々BirnholtzのType I、Type II~III、およびType IVに対応させることができるが<sup>2)</sup>、このことを念頭において考察すれば、両者は妊娠週数に対する出現時期等では非常によく一致した。しかしながら、low frequency

の眼球運動の消失の時間については、Birnholzの成績では妊娠25週までに認められなくなるというが、われわれのそれでは妊娠34~37週まで残存することが示され、むしろ、Bridgemanの未熟新生児から得られた成績を支持する結果であった。すなわち、Bridgemanによれば、Type I (low frequency)は妊娠33週頃まで認められ、眼球を静止位に保つTonic Systemの成熟と関連があると述べている<sup>6</sup>。以上のことは、胎児においても、このTonic Systemが完成するのがこの時期であることを示唆するものである。

さて、Prechtらの新生児における成績によれば、Rapid eye movement(REM)は1分間に20回以上の頻度を有する眼球運動と定義されているので<sup>7</sup>、われわれのhigh frequency eye movementは胎児期におけるREMとみなすことができる。この種の眼球運動は図2および図3から明らかなように、妊娠33週頃から出現してくるので、ヒト胎児におけるREMの発現はこの時期と考えられる。この所見は、胎児Rest-activity cycleに関する心拍数パターンの変化が妊娠34週頃より出現し、それは胎児のREMおよびNREMの発達を反映しているとするWheelerらの成績とよく符号する<sup>8</sup>。また、図3のヒストグラムから示されるように、眼球運動が1分間で零である部分の比率は妊娠の経過とともに最も特徴ある変化を示した。すなわち、その値は妊娠の早期には高く、その後次第に低下してゆく傾向を示した。そのため、妊娠38~41週のヒストグラムにおいては、眼球運動が零とhigh frequencyに相当する部分とが大きな割合を示す2峰性分布を示した。これら2つの部分は、図2で示されたように、妊娠30週より区別され始め、妊娠35~36週頃から、周期的に出現する傾向を示した。したがって、前述した連続観察の成績をも加味して考えれば、これら2種類の眼球運動は、各々non-REMおよびREM睡眠とに相当する状態であると推察される。以上のことから、これら2つの睡眠状態は、妊娠3

4~37週頃から発達を開始し、妊娠38週辺りで、機能的な成熟に達すると考えられた。また、眼球運動の休止期と運動期はそれぞれ20~30分および30~40分に分布し、妊娠末期では両者が交互に出現することが明白となった。この所見はTimor-TritshやJungらによる妊娠末期胎児の心拍数解析で報告されたNREMおよびREM期の平均持続時間とよく一致した<sup>9)10)</sup>。このことから、妊娠38週はヒト胎児における睡眠の制御機構が成熟する臨界時期であるとみなせる。このことは、さらに、low frequencyの眼球運動が妊娠34~37週を過ぎると急激に減少する事実からも傍証が与えられる。

以上のことをまとめると、胎児眼球運動の発達には、妊娠22~25週、30~33週および38~41週の3つの臨界時期が存在することが強く示唆された。妊娠22~25週は、moderate frequencyの出現時期であり、REMへの移行期であると考えられる。30~33週では、high frequencyの出現時期であり、REMの出現期、さらに38~41週は、睡眠機構の成熟を意味していると思われる。

以上述べた如く、この3年間の研究を通じて、胎児行動科学へのアプローチとするための糸口は得られたように思われる。今後は、心拍数などのパラメータを用いた多元的な展開に努める予定である。

#### 文献:

1. Bots, R. S. G. M., et al: Human fetal eye movements: Detection in utero by ultrasonography. *Early Human Development* 5:87, 1981.
2. Birnholz, J. C.: The development of human fetal eye movement pattern. *Science* 213(7):679, 1981
3. Inoue, M., et al: Evaluation of the fetal eye movements by real-time ultrasound. *Proceedings of Japan Society of Ultrasonics in Medicine* 42:625, 1983

4. Inoue, M. et al : Observation of fetal eye-ball movement by real-time ultrasound(2nd report).  
Proceedings of Japan Society of Ultrasound in Medicine 46:267,1985
5. Inoue, M., et al : Relation between eye movement and micturition of fetus assessed by real-time Ultrasound.  
Proceedings of Japan Society of Ultrasonics in Medicine 47:123,1985.
6. Bridgeman, B. : Phasic eye movement control appears before tonic control in human fetal development. Invest.Ophthalmol. Vis. Sci. 24:658,1983.
7. Precht, H.F.R. : The behavioural states of the newborn infant(a review).  
Brain Research. 76:185,1974
8. Wheeler, T., et al : Patterns of fetal heart rate during normal pregnancy.  
Brit. J. Obstet. Gynecol. 85:18,1978.
9. Timor-Tritsch, I.E., et al : Studies of antepartum behavioral state in the human fetus at term. Am. J. Obstet. Gynecol. 132:524,1978.
10. Jungs, H.D. : Behavioral states and state related heart rate and motor activity patterns in the newborn infant and the fetus antepartum-A comparative study. I. Technique, Illustration of recordings and general results. J. Perinat. Med. 7:85, 1979.

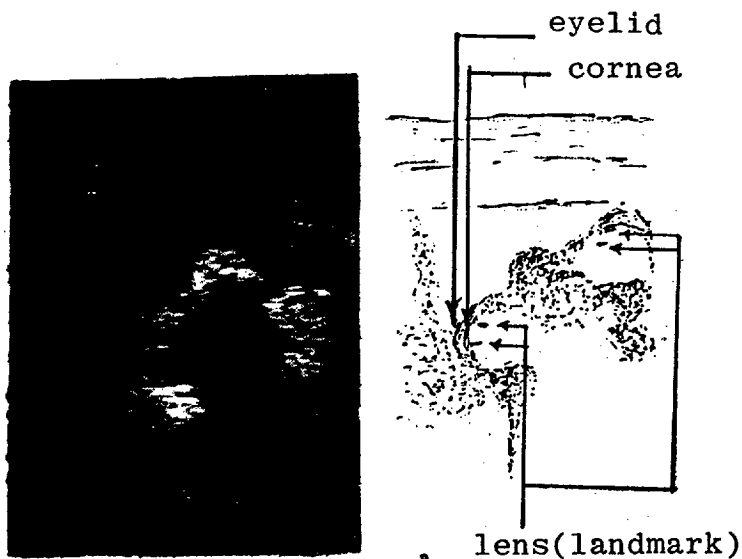


図1 超音波断層法による胎児眼球運動の観察断面

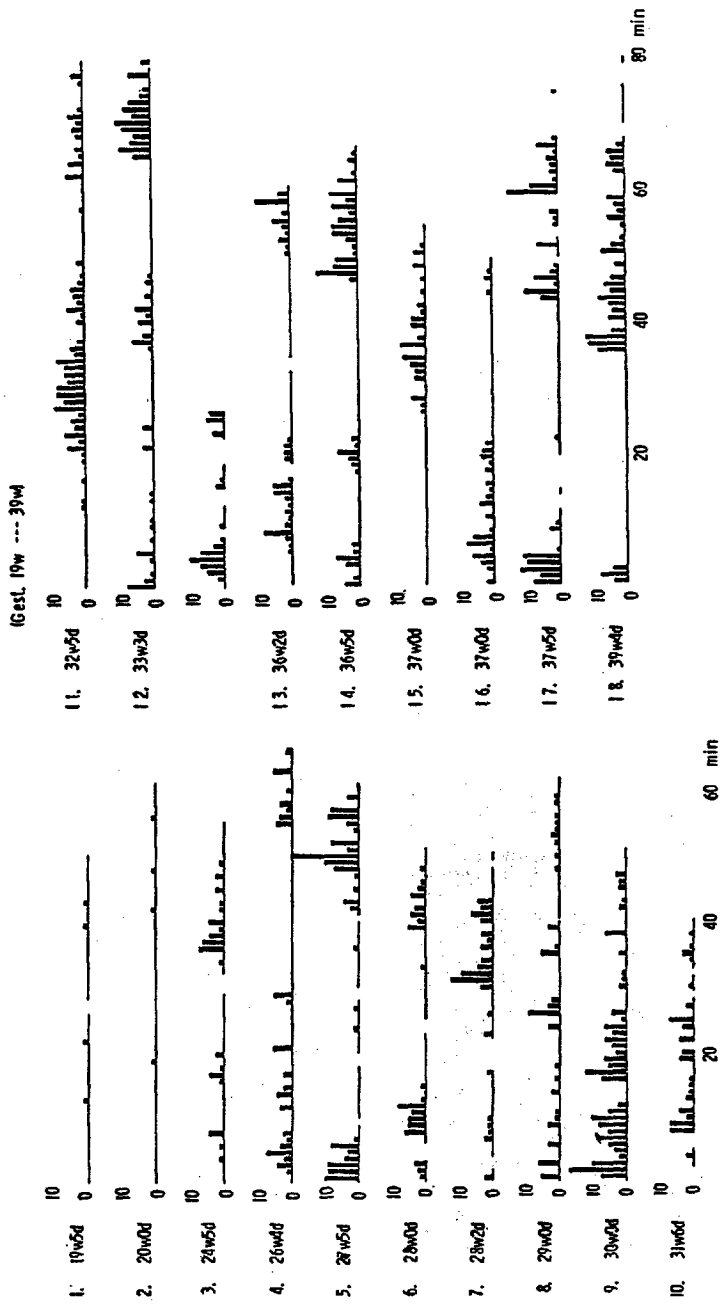


図2 経時的な観察による胎児眼球運動の妊娠週数に伴う推移

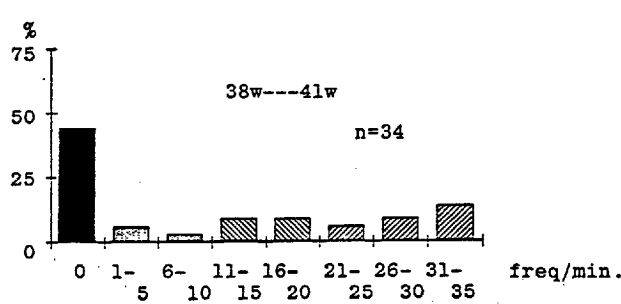
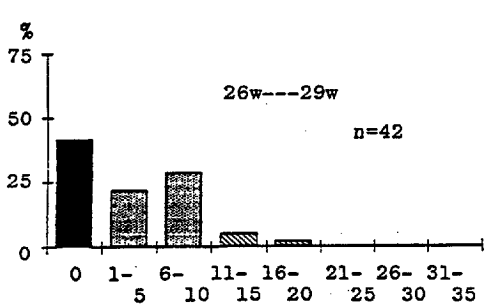
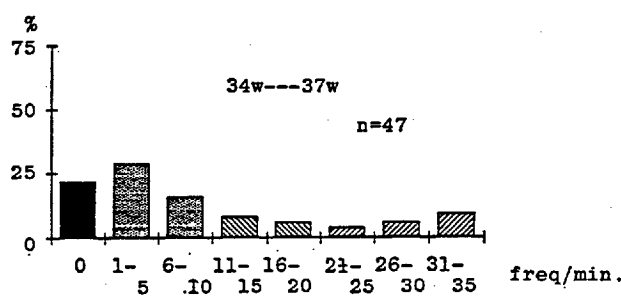
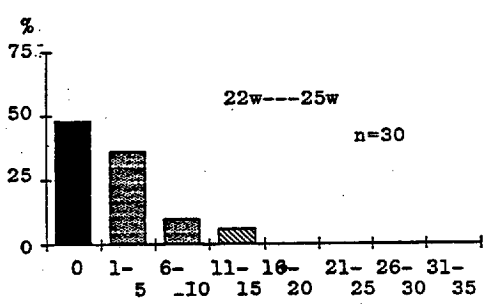
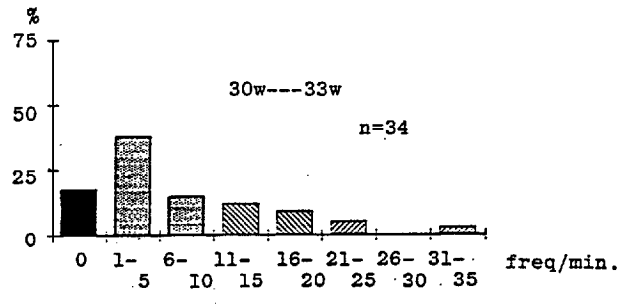
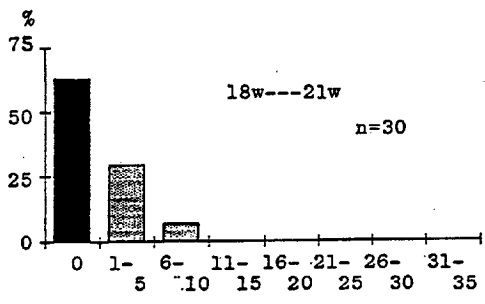
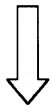


図3 Cross-sectional な観察による胎児眼球運動の妊娠週数に伴う推移



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



目的:

1970年代半ばにおける電子スキャンの台頭は本法の有する情報の実時間性の故に、対象を連続した時間の流れのなかで観察することを可能にした。それゆえに、従来の超音波検査が胎児の形態的な評価に留っていたのに比べ、本法では刻々と変化する形態の観察を介して、胎児の機能的な側面の評価が行なわれるところとなった。一方、1980年代の初頭、Precht<sup>1</sup> 学派は新生児における Behaviour state の発達の特徴に関する研究成果を胎児に外挿する形で展開する試みをはじめた。そこで、注目されたのが電子スキャンによる胎児の眼球運動であるが、その最初の報告は、Bots<sup>1)</sup>らや Birnholz<sup>2)</sup>に帰らせる。これらの研究の趣旨は、胎児行動科学とも称すべき領域の黎明期を拓くものとして高く評価されるが、彼らの研究はこれまでのところ、胎児の機能的な発達を加味した上での眼球運動の生物学的な意義を論ずるに充分とは言い難い。本領域のこのような実情を鑑み、われわれは、胎児行動の基本的な側面とも目される睡眠の発達過程を解明すべく、この3年間、研究を進めてきた<sup>3)4)5)</sup>。