

## ヒト胎児における発達行動科学に関する研究：REM/NREM期と排尿ならびに口唇運動との関連について

(分担研究：相互作用と乳幼児の心理・行動発達に関する基礎的研究)

中野仁雄\*、小柳孝司\*、堀本直幹\*

**要約** ヒト胎児における中枢神経系の機能的な発達過程を明らかにすることを目的に、妊娠18-41週の正常胎児を対象として、眼球運動、排尿、および口唇運動の、妊娠の進行にともなう相互の関連について検討した。その結果、妊娠32-33週に至ると、急速眼球運動(REM)期が明瞭に認められるようになった。排尿とREM期の開始する時刻は妊娠36週までは無関係であったが、妊娠37週以後になると同期して出現するようになった。また、妊娠35週以降においては規則的な口唇運動がNREM期に同期して観察された。各々の機能の中枢神経系における解剖学的な制御部位を考慮すると、妊娠33週頃までに橋のレベルの機能が発動し、妊娠37週に至ると、排尿とREM期の発現中枢間に神経的な連絡が生じてくると推察された。一方、妊娠35-36週頃にNREM睡眠に擬せられる状態が発現してくることが示唆された。このように、ヒト胎児の諸種の動作は個々に独自の発達過程をたどる一方で、妊娠末期に至ると、複数個が互いに関連しながら、より高次の機能へと統合されてゆく発達過程が明らかとなった。

**見出し語**：REM/NREM期、排尿、口唇運動、ヒト胎児行動

**研究目的** 中枢神経系には解剖学的な部位による機能の差異が存在し、それは胎児の発達にもなって分化してゆくことが知られている<sup>6,9,11)</sup>。ここに、ヒト胎児の末梢の機能を中枢神経系の機能の発現とみなし、行動科学の視点から両者の連関を論ずれば、諸種の動作の観察を介して、中枢神経系の機能的な発達過程を明らかにすることができる。このような観点から、本研究では電子スキャンを用いて観察される眼球運動、排尿、および口唇運動の三者に注目し、個々に固有の発達過程と相互の関連について検討をすすめた。

### 研究方法

#### I. 眼球運動の観察：

対象は妊娠18週から42週に至る正常ヒト胎児28例である。

超音波電子スキャンを用いて、眼窩を通る胎児頭部の横断面を求め、これを観察の基準断面とした(図1)。ここに、レンズはその遠近両端が一对の輝点として表現されるので、これを眼球運動を記述するマーカーとした。眼球運動の一単位はレンズが静止した状態から移動し、再び静止するまでの動きと定義した。眼球運動の頻度は1分間あたりの運動数として表した。個々の対象における観察時間は連続する60分から120分の範囲であった。

#### II 眼球運動と排尿の同時観察：

対象は妊娠33-41週の正常ヒト胎児40例である。

二人の検者が2台の電子スキャンを用い、眼

\*九州大学医学部婦人科学産科学教室  
(Faculty of Medicine, Kyushu Univ.)

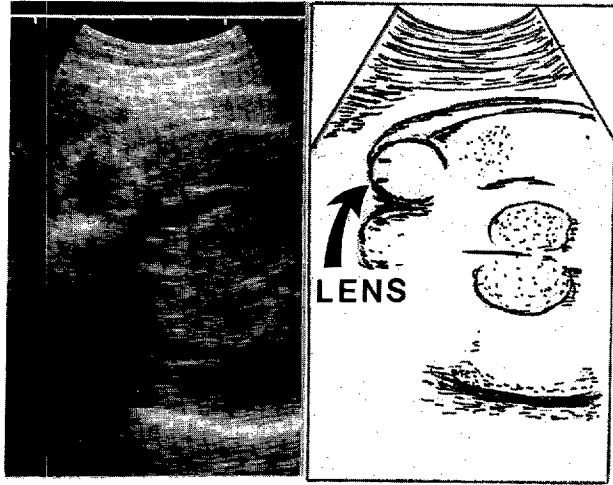


図1：胎児眼球運動の観察断面像

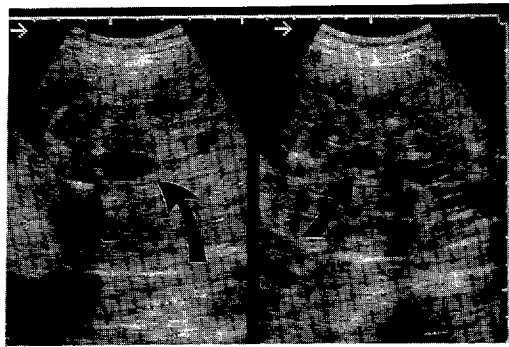


図2：胎児膀胱の観察断面像

球運動および膀胱を同時に90-150分の期間観察した(図2)。

急速眼球運動(REM)はArduiniらの基準に従い、1分間に6回以上の運動が認められる状態とした<sup>1)</sup>。

連続的な観察下において、膀胱が急激に縮小する運動を示した場合、これを排尿とみなした<sup>2, 12, 20)</sup>。排尿の時刻はそれが開始した時点を含む1分毎の刻みの単位として記録した。

REM期と排尿との関連を解析するに当たっては、両者の開始時刻間の差分値( $\Delta T$ )を指標として使い、REM期の開始が先行する場合を正の、排尿が先行する場合を負の符号を付して記述した。

全対象40例を妊娠33-36週(20例)と妊娠37

-41週(20例)の2群に分け、それぞれの群における $\Delta T$ の分布をヒストグラム、および累積度数を用いて表示した。ついで、この累積度数を piece-wise linear regression analysis によって解析し、統計的に有意な変曲点を求めた<sup>13)</sup>。

### III. 眼球運動と口唇運動の同時観察：

対象は妊娠28-41週の正常胎児26例である。

図3に示すような眼球、口唇、および下顎を通る断面像を求め、胎児の眼球と口唇の双方の運動を同時に、60分間観察した。口唇運動(mouthing movement)は口唇が閉じた状態から開き、再び閉じるまでの1往復の運動を1回の運動単位と定義した。解析には隣りあった2つ

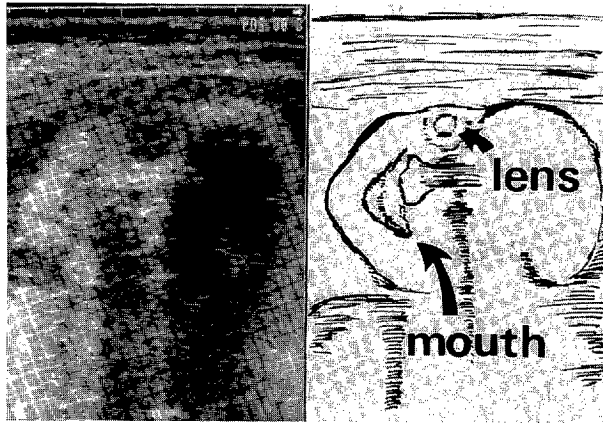


図3：胎児眼球運動および口唇運動観察断面像

の運動間の時刻の差分、すなわちインターバルを指標とした。これを用い、(1)妊娠28-41週の胎児を対象に、口唇運動の妊娠の進行にともなう推移、および(2)妊娠35-40週の胎児を対象に、口唇運動とREM/NREM期との関連について検討した。

## 結果

### I. 眼球運動<sup>7)</sup>

図4に妊娠の進行に伴う眼球運動の推移を示す。眼球運動は妊娠18週頃にはすでに存在するが、頻度は少なく、散発的である。しかし、妊娠28週頃になると眼球運動が群をなすようになり、妊娠32-33週に至ると眼球運動期が明瞭に認められるようになる。また、この頃から眼球運動そのものの頻度も増し、1分間に6回以上の、いわゆるREMとみなせる状態になってくる。さらに、妊娠36週前後になると、眼球運動が存在する時期(REM期)と休止する時期(NREM期)とがそれぞれ30-40分、20-30分の間隔で交代性に認められるようになってくる。

### II. 眼球運動と排尿との関連：

図5は妊娠33-36週の例から得られた眼球運動と排尿との関連を表す。 $\Delta T$ はヒストグラムでは一様分布を、累積度数図では直線的な増加を示す。また、統計的にも意味のある変曲点の

存在は認められなかった。このことは妊娠のこの時期の胎児においては、排尿とREM期の開始との間に関連がないことを意味する。

一方、妊娠37-41週の例では、 $\Delta T$ はREM期の開始後零分をピークとして、0から4分間に全排尿数の70%が集中して分布し、この範囲外の、-1分以下および4分以上の区間では散在するのみである(図6)。これを累積度数図を用いて解析すれば、統計的に有意な変曲点が-1分と4分の2つの時点に存在することが明らかとなった。この所見は少なくとも妊娠37週以後のヒト胎児においては、排尿とREM期の開始は同期して起こるようになることを意味している。

### III. 眼球運動と口唇運動との関連<sup>8)</sup>：

#### (1) 妊娠週数にともなう口唇運動の推移：

図7に示すように、妊娠28-34週の例では、隣合う口唇運動のインターバルを表わすヒストグラムはほぼ一様に近い分布を示している。他方、妊娠35週以後の例では、0.3-0.6秒のインターバルを有する口唇運動が分布の大部分を占めていることが分かる。

#### (2) 口唇運動とREM/NREM期との関連：

妊娠35週以後の例について、観察期間をREM期とNREM期に分け、各々の区間において口唇運動インターバルのヒストグラムを作製した(図8)。その結果、REM期においては、イン

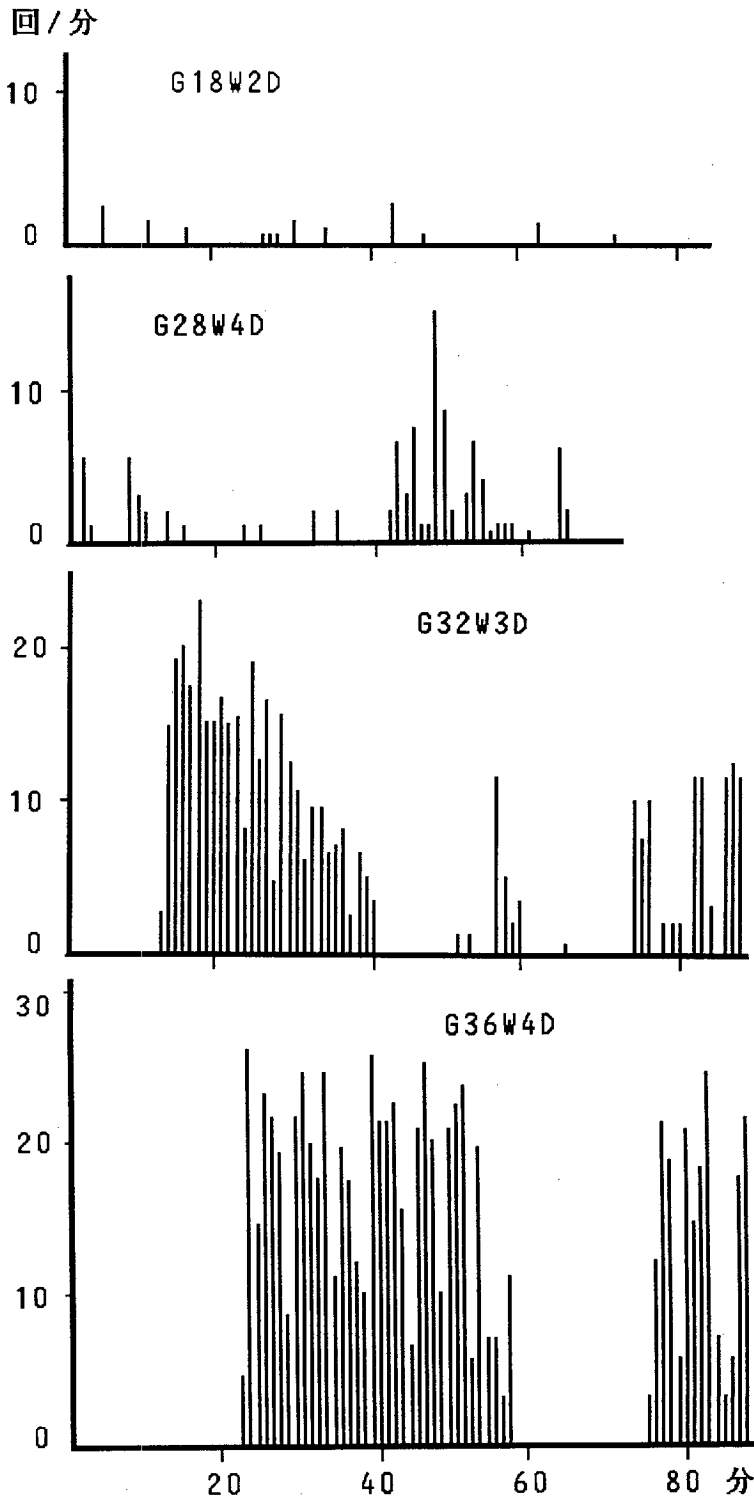


図4：眼球運動の妊娠の進行にともなう推移

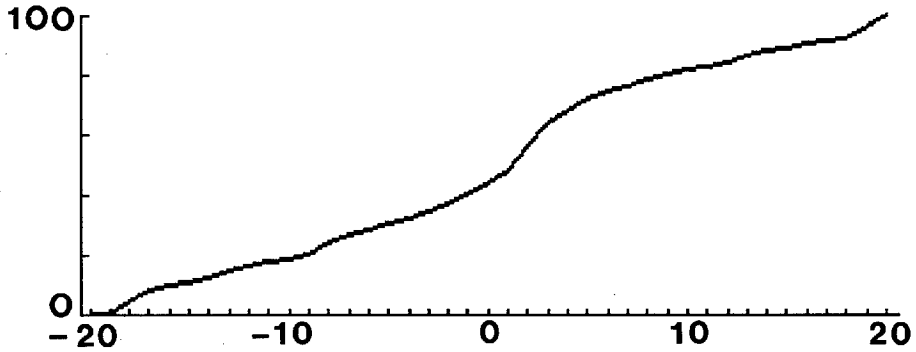
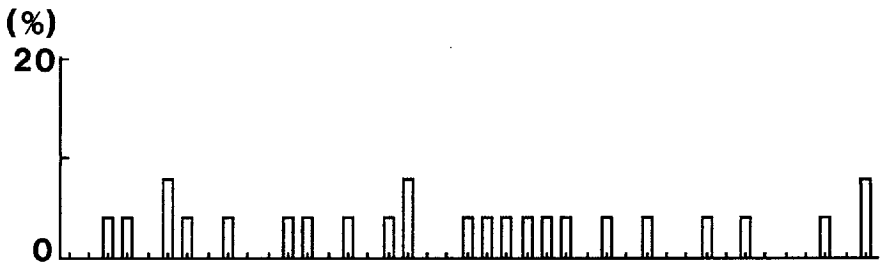


図 5 : REM期の開始時刻と排尿時刻との関連：妊娠33-36週

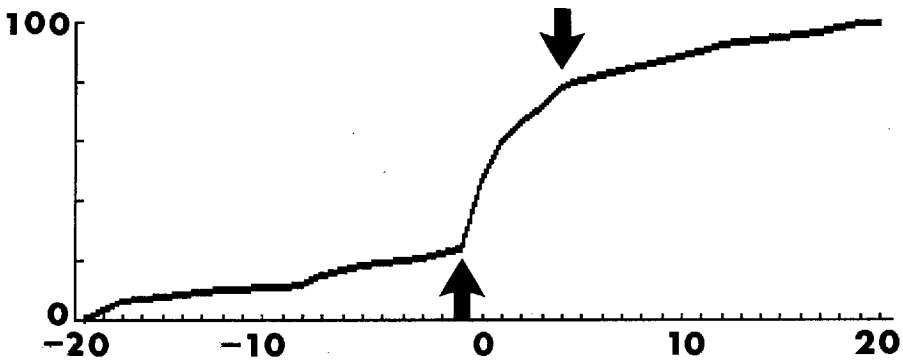
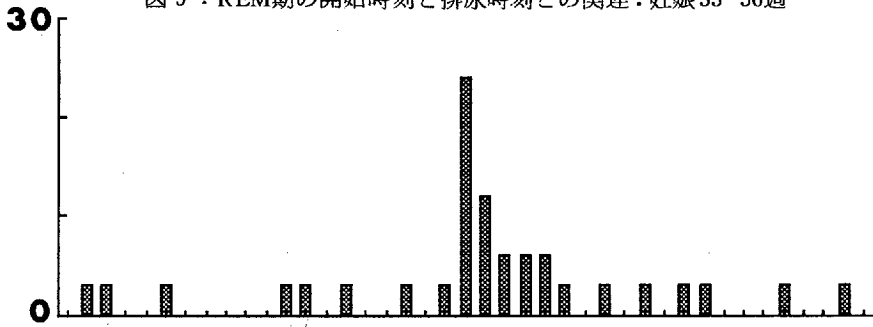


図 6 : REM期の開始時刻と排尿時刻との関連：妊娠37-41週

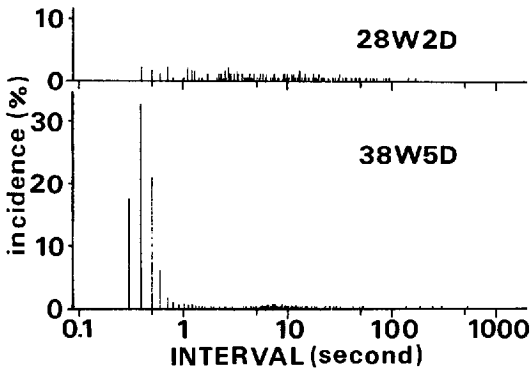


図7：口唇運動の妊娠の進行にともなう推移

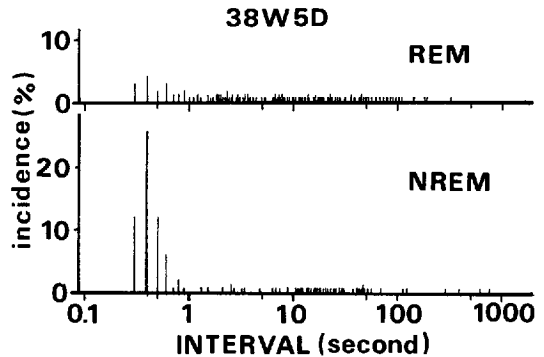


図8：REM/NREM期と口唇運動との関連

ターバルの分布はほぼ一様である（図上段）が、NREM期では0.3-0.6秒に集中する分布のパターンを示している（図下段）。

以上の成績から、口唇運動は妊娠34週以前の妊娠の早期ではランダムに起こるのに対し、妊娠35週以後になると0.3-0.6秒毎の規則的な運動（regular mouthing）がNREM期に同期して出現することが明らかとなった。

**考察** 本研究の成果をまとめると、REM期は妊娠28週前後から発現し、妊娠33週頃には明瞭に認められるようになることが分かった。ところで、REM睡眠の発現中枢は橋の青斑核（LCA、peri-m）に存在する<sup>18</sup>）。したがって、ヒト胎児においては、遅くとも妊娠33週頃までは橋のレベルの中樞神経系の機能が発動すると考えることができる。

一方、妊娠36週以前では、REM期の開始と排尿とは互いに無関係である。しかしながら、妊娠37週以降になると、排尿はその約70%がREM期の開始後零から4分以内に起こることが明らかとなった。橋における排尿中枢は青斑核を含めその近傍の領域に存在すると報告されている<sup>19, 21</sup>）。したがって、排尿とREM睡眠の発現中枢は、互いに解剖学的に近接した位置関係にある。ところで、幼若動物の中樞神経系では、elimination theoryによって説明される現象が存在する<sup>3</sup>）。ここでは、成熟動物では認められない幼若動物特有の、いわゆるectopic projection

と称される、神経細胞間の伝達様式が知られている。これらの知見に沿って解釈を加えれば、排尿がREM期の開始と同期する事実はヒト胎児では妊娠37週以後になると、両者の発現中枢間に神経的な連絡が生じてくることを示唆している。

Regular mouthing movementは新生児においては、NREM睡眠期にのみ観察される<sup>4, 15</sup>）。未熟児から得られた成績によると、NREM睡眠の完成は妊娠35週から36週に相当する時期であるといわれている<sup>17, 23</sup>）。胎児においても、これに対応する妊娠の時期に一致して、規則的な口唇運動がNREM期に同期して出現してくることが明らかとなった。このことは子宮内でも妊娠35-36週頃にNREM睡眠に擬せられる状態が発現してくることを示唆する<sup>5</sup>）。また、NREM睡眠の中樞は橋よりもさらに上位に存在すると考えられている。したがって、妊娠35-36週以後になると橋のみならずそれより上位も含めた広い範囲の中樞神経系の機能が発動してくるといえる。

本研究を通じて、ヒト胎児の諸種の動作は、個々に独自の発達過程をたどる一方で、妊娠末期に至ると、複数個が互に関連しながら、より高次の機能へと統合されてゆく発達過程が示された。

従来、ヒト胎児行動の発達に関する研究は、動物実験や成人あるいは新生児において確立された行動科学の諸種の事象を演繹する形ですすめられてきた<sup>10, 14, 16, 22</sup>）。しかしながら、動物

実験系では、その成果をヒト胎児へ敷衍化する  
場合、種属に基づく差異などに課題を残してい  
る<sup>8)</sup>。また、胎児と新生児とでは、外部環境の  
みならず、呼吸・循環動態および発達の特徴な  
どの生体内環境にも明瞭な相違があるため、相  
互の等価性を定めることは困難である。このよ  
うな観点から、われわれはヒト胎児そのものを  
対象とし、胎児のひとつひとつの機能単位の正  
確な記述を試み、これらを帰納法的に積み上げ  
ていくことを主旨に、本研究をすすめてきた。

#### 参考文献

- 1) Arduini, D., Rizzo, G., Giorlandino, C., et al. (1985): The fetal behavioural states: An ultrasonic study. *Prenatal Diagn.* 5, 269.
- 2) Campbell, S., Wladimiroff, J. W., Dewhurst, C. J. (1973): The antenatal measurement of fetal urine production. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 80, 680.
- 3) Cowan, W. M., Fawcett, J. W., O' Leary, D. D. M., Stanfield, B. B. (1984): Regressive events in neurogenesis. *Science*, 225, 1258.
- 4) Dreyfus-Brisac, C. (1970): Ontogenesis of sleep in human prematures after 32 weeks of conceptional age. *Dev. Psychobiol.* 3, 91.
- 5) Horimoto, N., Koyanagi, T., Nagata, S., Nakahara, H., Nakano, H.: Concurrence of mouthing movement and rapid/non-rapid eye movement phases with advance in gestation of the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* (in press), 1989.
- 6) Humphrey, T. (1978): Function of the nervous system during prenatal life. In: *Perinatal Physiology*, ed by S. Uwe, pp. 751-796, Plenum, New York.
- 7) Inoue, M., Koyanagi, T., Nakahara, H., Hara, K., Hori, E. and Nakano, H. (1986): Functional development of human eye movement in utero assessed quantitatively with real-time ultrasound. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 155, 170-174.
- 8) Jouvét-Mounier, D., Astic, L., Lacote, D. (1969): Ontogenesis of the states of sleep in rat, cat and Guinea pig during the first postnatal month. *Develop. Psychobiol.* 2, 216.
- 9) Koyanagi T., Horimoto N., Hirose, K., Nakano, H. (1987): A multiple and comprehensive study of fetal behavior. *Excerpta Medica ICS752*. pp. 71-82.
- 10) 小柳孝司、堀本直幹、中野仁雄 (1988): 胎児行動生理学—胎児行動に関する研究の歴史—。小児内科 20, 1137.
- 11) 小柳孝司、堀本直幹、中野仁雄 (1988): 胎児の行動と中枢神経系の発達評価。神経進歩 32, 936.
- 12) Kurjak, A., Kirkinen, P., Latin, V., Ivankovic, D. (1981): Ultrasonic assessment of fetal kidney function in normal and complicated pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 141, 266.
- 13) Nakamura, T. (1986): BMDP program for piecewise linear regression. *Comput Methods Programs Biomed.* 23, 53.
- 14) Nijhuis, J. G., Prechtel, G. F. R., Martin, C. B. Jr., Bots, R. S. G. M. (1982): Are there behavioural states in the human fetus? *Early Hum. Dev.* 6, 177-195.
- 15) Prechtel, H. F. R. (1974): The behavioural states of the newborn infant (a review). *Brain Res.* 76, 185.
- 16) Prechtel, H. F. R. (1985): Ultrasound studies of human fetal behavior. *Early Hum Dev.* 12, 91.
- 17) Roffwarg, H. P., Muzio, J. N., Dement, W. C. (1966): Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Science*. 152, 604.
- 18) Sakai, K. (1985): Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In: McGuinty, D. J., Drucker-Colin, R., Morrison A., et al., eds. *Brain*

- Mechanisms of sleep New York:Raven Press, 111.
- 19) Satoh, K., Shimizu, N., Tohyama, M., Maeda, T. (1978):Localization of the micturition reflex center at dorsolateral pontine tegmentum of the rat. *Neurosci Lett* 8. 27.
- 20) Shin, T., Koyanagi, T., Hara, K., Kubota, S. Nakano, H. (1987): Development of urine production and urination in the human fetus assessed by real-time ultrasound. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol*,13. 473.
- 21) Sugaya, K., Matsuyama, K., Takakusaki, K., Mori, S. (1987):Electrical and chemical stimulations of the pontine micturition center. *Neurosci Lett*. 80. 197.
- 22) Timor-Tritsch, I. E., Dierker, L. J., Hertz, R. H., Deagan, N. C., Rosen, M. G. (1978):Studies of antepartum behavioral state in the human fetus at term. *Am J Obstet Gynecol*. 132. 524
- 23) Watanabe, K., Iwase, K. (1972):Spindle-like fast rhythms in the EEGs of lowbirth weight infants. *Dev Med Child Neurol*. 14. 373.

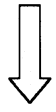
#### Abstract

Development of behavior in the human fetus:Concurrence of REM/NREM periods with micturition and mouthing movement with advance in gestation

Hitoo Nakano, M. D.\* , Takashi Koyanagi, M. D.\* , Naoki Horimoto, M. D.\*

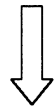
To assess how different developing functions integrate with behavioral state in the human fetus, we made a study, using as physiological variables:eye movement, micturition and mouthing movement under conditions of real-time ultrasound observation. Rapid eye movement (REM) period was found to first manifest at 30 to 33 weeks of gestation. It was also noted that micturition has become concurrent with the onset of REM period from 37 weeks of gestation, while regular mouthing movement concurred closely with the NREM period at 35 weeks of gestation onwards. These findings suggest that there must be some biologic interaction between the centers in the central nervous system which generate each function, pertaining to a manifestation of developmental process of fetal behavior.





## 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



要約 ヒト胎児における中枢神経系の機能的な発達過程を明らかにすることを目的に、妊娠 18-41 週の正常胎児を対象として、眼球運動、排尿、および口唇運動の、妊娠の進行にともなう相互の関連について検討した。その結果、妊娠 32-33 週に至ると、急速眼球運動 (REM) 期が明瞭に認められるようになった。排尿と REM 期の開始する時刻は妊娠 36 週までは無関係であったが、妊娠 37 週以後になると同期して出現するようになった。また、妊娠 35 週以降においては規則的な口唇運動が NREM 期に同期して観察された。各々の機能の中枢神経系における解剖学的な制御部位を考慮すると、妊娠 33 週頃までに橋のレベルの機能が発動し、妊娠 37 週に至ると、排尿と REM 期の発現中枢間に神経的な連絡が生じてくると推察された。一方、妊娠 35-36 週頃に NREM 睡眠に擬せられる状態が発現してくることが示唆された。このように、ヒト胎児の諸種の動作は個々に独自の発達過程をたどる一方で、妊娠末期に至ると、複数個が互いに関連しながら、より高次の機能へと統合されてゆく発達過程が明らかとなった。