

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

乳幼児突然死症候群(SIDS)における睡眠時体位と覚醒反応に関する研究
睡眠時体位が交感神経系賦活化に及ぼす影響

分担研究者 戸 莉 創 名古屋市立大学医学部小児科助教授
研究協力者 加藤稲子、斉藤紀子、竹内治恵、宮口英樹（名古屋市立大学医学部小児科）
Andre Kahn（ブルッセル自由大学小児病院 Sleep Unit）

研究要旨：睡眠時の体位のうち、うつぶせ寝がSIDS発症のリスク因子として挙げられているが、そのメカニズムについての研究はほとんどなされていない。Non nutritive sucking (NNS)とミルクを添加したNutritive sucking (NS)の状況下で、心拍数の変動から自律神経系の動態を把握するシステムを確立し、体位による変化をみる基礎資料を作成することを目的とした。その結果、今年度は、特殊なSuckometerの機能を兼ね備えたPacifierを試作し、NNSおよびNS負荷時の心拍変動をスペクトル解析することに成功した。次年度には、インフォームドコンセントを取得した後、実際の患者に装着し、データを収集解析することが可能となった。

A. 研究目的：

近年、世界各国で乳幼児突然死症候群（SIDS）のリスク因子のひとつに睡眠時体位としてのうつぶせ寝が挙げられている。わが国でも、平成9年度の厚生省研究班（田中班）の保健婦による聞き取り調査で、睡眠時のうつぶせ寝が、人工乳保育、喫煙と並んでSIDS発症のリスク因子として挙げられた。さらには、諸外国ではうつぶせ寝を禁止するキャンペーンが展開されSIDSの発症率低下の報告が相次いでいる。しかし、普通のうつぶせ寝が必ずしもリスク因子とはならないという米国からの報告（1）があることや、わが国の聞き取り調査でリスク因子として挙げたうつぶせ寝のOdd's 比が諸外国のそれに比べて低かったこと（2）、さらにはキャンペーンによるSIDS発症率減少効果も、キャンペーンそのものによる本疾患の浸透による影響も否定出来ない。また、うつぶせ寝が仮にリスク因子であることが真実であるとした場合、どのようなメカニズムによるのかについての研究はほとんどなされていない。一方で、うつぶせ寝によって窒息、ことに鼻と口が塞がれる鼻口腔閉塞による窒息が増加すると一般通念があるため、科学的な根拠なくして啓蒙運動が展開された時、「うつぶせ寝によるSIDS」ではなく「うつぶせ寝による窒息死」が増加してしまうなど、予期せぬ事態を招く可能性がある。即ち、うつぶせ寝という育児習慣を行政指導するにあたりっては、

うつぶせ寝がどのようにリスクとして関与しているかを検証していくことは重要な責務でもある。他方、うつぶせ寝状態における覚醒反応の低下が本症の発症因子として指摘されている。そこで、本研究においては、睡眠時体位の関与を覚醒反応に影響を与えている自律神経系の賦活化の面から検討することを目的とした。本年度は、自律神経系の賦活化の負荷としてPacifierの導入を用いて、いわゆるNon nutritive sucking (NNS)とミルクを添加したNutritive sucking (NS)の状況下で、心拍数の変動から自律神経系の動態を把握するシステムを確立し、次年度には、同様のシステムを用いて体位による変化をみる基礎資料を作成する予定である。

B. 研究方法：

PacifierによるNon-nutritive sucking(NNS)およびNutritive sucking (NS)の負荷を加えた折りの心拍変動のスペクトル解析を行う為、まずPacifierを加工し、圧センサーを内蔵させてsucking pressure の測定装置を作成した。Sucking pressureの測定には、ヒューレットパッカード社の監視装置の血圧センサーを用いて、バルーンカテーテルを内部に装着させた構造のものを試作した。本装置により実際の乳児にてsucking pressure, heart rate, respiratory wave formをdata recorderに同時記録して、NNSおよびNSにてsucking 開始直後の心拍数の増加時の心拍変動を抽出し、スペクトル解析が可能か否かを検証した。

C. 研究結果：

試作したSuckometer機能を兼ね備えたPacifierは、NNSおよびNSのいずれの負荷時に於ても、sucking pressure, heart rate, respiratory wave formの同時記録が可能なることが認められた。また、2名の生後2カ月の乳児から得られたパイロットデータに対してスペクトル解析を試みたところ、HFおよびLF因子を抽出出来ること、フラクタル成分を抽出することを確認出来た。今後、これらの手法を用いることで、NNSおよびNSに対する自律神経系の賦活化の解析が可能になるものと思われた。

D. 考察：

乳児の心拍変動（拍動間隔の連続記録）の解析は、自律神経系の賦活化を非侵襲的に観察する方法として最も優れている。我々の心拍変動は、心筋ペースメーカー細胞の自発的なリズムに交感神経、副交感神経の両者が修飾を与えた結果であるが、乳児にとっても例外ではないものと思われる。一般に、0.15Hzを堺としてそれより高い周波数領域と低い周波数にあるピークを各々高周波域のパワー（HF）、低周波域のパワー（LF）と呼び、前者は主として副交感神経の、後者の副交感神経と交感神経の両者の支配下にあると言われている。これらの絶対値や全体のパワー（TOT）で正規化したHF/TOTやLF/TOT、さらにはLF/HFを用いて、自律神経系の賦活化の指標としている。ただし、成人では呼吸の変化が影響を与えるのはHFとされているが、乳児の場合には、一回の換気量やbreathing burstがLFに大きく関与していることが解っており（3）、単純に交感神経系、副交感神経系を分離出来ない。そこで、心拍変動が1/f型のfractal componentを持っていることから、そのフラクタル次元を抽出することでその時系列の発生に関与する振動子の数が推定され、いわゆる複雑性を判定することが可能である（4）。これは、心拍変動にはフラクタル成分と周期的成分が混在しているが、周期的なパワーの上に広い周波数領域に渡って重層している所から、そのフラクタル成分のみを抽出するものである。これらの解析上、今ひとつ注意しなければならないのは、自律神経系の賦活化という時には必ずしもtoneやfiring rateを現わしていないということである。つまり、ここで見ているものは自律神経そのものの活動というよりは、ある条件下で与えられた負荷に対するresponsivenessということになる。

換言すれば、負荷に対して回避しようとする適応能力を見ているということにもなる。この意味では、本疾患がこのような適応能力の欠如した折りに発症するという仮説を立てることも出来てむしろ興味深いとも言える。

乳児の心拍数は生後2カ月頃まで増加し、その後低下する（5）。このピークがSIDSの発症のピークと重なることを指摘するものもあるが明解な説明はなされていない。新生児や乳児では、低周波域のパワー（LF）が優位で高周波域のパワー（HF）はきわめて微少かみられないこともある。生後一カ月までLF, HFともに減少していき、その後6カ月頃まで増加すると言われている（6）。この一カ月頃の低下を副交感神経系の賦活低下で説明されている（7）が、これも明解な説明を欠く。sympatho-vagal balanceの指標として使われるLF/HFの生後変化は、生後増加していき一カ月でピークを認め、6カ月まで低下していくことが判明している（7）。また、フラクタル成分から求めたスペクトル指数であるの値は、生後日数の経過とともに直線的に減少していくと言われている。

以上を要約すると、生直後は交感神経優位で徐々に副交感神経系が賦活化し、一方で心拍変動の複雑性が増していくと言える。これらの状況を踏まえた上で、今回のPacifierを用いた新しい負荷による研究を評価しなければならない。

E. 結論：

今年度は、特殊なSuckometerの機能を兼ね備えたPacifierを試作し、NNSおよびNS負荷時の心拍変動をスペクトル解析することに成功した。次年度には、インフォームドコンセントを取得した後、実際の患者に装着し、データを収集解析することが可能となった。さらには、児の体位を変換させた折りのデータを比較検討し、交感神経賦活化に及ぼす睡眠体位の影響を検討する基礎資料とすることが可能と思われる。

F. 研究発表：

1. 論文発表

（1）加藤稲子、戸苺 創：SIDS（乳幼児突然死症候群）。周産期医療に必要な緊急処置とケアポイント。メデイカ出版。pp 263-268. 1998

（2）戸苺 創：乳幼児突然死症候群（SIDS）。話題の病気ファイル。学習研究社。pp 220-223, 1998

(3) 加藤稲子、戸苅 創：乳幼児突然死症候群 (SIDS)。医学のあゆみ。181:816, 1997

(4) 加藤稲子、宮口英樹、戸苅 創：SIDSと自律神経系。小児内科。80:525-527, 1998

(5) 加藤稲子、戸苅 創：乳幼児突然死症候群。救急医学。22:1451-1454, 1998

(6) 竹内治恵、加藤稲子、戸苅 創：乳幼児突然死症候群の病因と病態。小児看護。22:51-54, 1999

(7) 加藤稲子、戸苅 創：乳幼児突然死症候群。medical forum。3:44, 1999

2. 学会発表

(1) 戸苅 創、加藤稲子、斉藤紀子、宮口英樹：SIDSを巡るわが国の現状と問題点。日本小児科学会大阪地方会。平成10年11月。大阪。

(2) 戸苅 創、加藤稲子、斉藤紀子、宮口英樹：わが国におけるSIDSの現状。第25回日本集中治療学会。平成10年12月。東京。

(3) 戸苅 創、加藤稲子、斉藤紀子、宮口英樹：SIDSと睡眠時体位。第18回日本小児耳鼻咽喉科研究会。平成10年12月。東京。

(4) 戸苅 創、加藤稲子、斉藤紀子、宮口英樹：SIDSと乳児の呼吸生理。日本法医病理学会夏季セミナー。平成10年8月。大阪。

(5) 戸苅 創、加藤稲子：小児・乳幼児の睡眠時無呼吸。第21回SAS研究会。平成11年1月。東京。

(6) 戸苅 創、加藤稲子、宮口英樹、竹内治恵、斉藤紀子：窒息とSIDS 健康乳児における睡眠体位に関する研究。第5回日本乳幼児突然死症候群研究会。平成11年2月。大阪。

G. 知的所有権の取得状況

特になし

文献

1 Klonoff-Cohen HS, Edelstain SL. A case-control study of routine and death scene sleep position and sudden infant death syndrome in Southern California. JAMA 273:790-4, 1995

2 田中哲郎 他。乳幼児突然死症候群の育児環境因子に関する研究—保健婦による聞き取り調査結果。平成9年度厚生省心身障害研究 乳幼児死亡の防止に関する研究。35-56、1998

3 Dykes FD, et al. Breath amplitude modulation of HR variability in normal full term neonates. Pediatr Res 20:301-308, 1986.

4 Yamamoto Y, et al. On the fractal nature of heart rate variability in humans. effects of data length and α -adrenergic blockage. Am J Physiol 266:R40-49, 1994.

5 Harper RM, et al. Polygraphic studies of normal infants during the first six month of life. I. Heart rate and variability as a function of state. Pediatr Res 10:945-951, 1976.

6 Patzak A, et al. Development of heart rate power spectra reveals neonatal peculiarities of cardiorespiratory control. Am J Physiol 271:R1025-1035, 1996.

7 Schechtman VL, et al. Development of heart rate variation over the first 6 months of life in normal infants. Pediatr Res 26:343-346, 1989.