

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 戸苅 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（ブリュ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。昨年度は、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。今年度は、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、NNS 負荷による心拍変動への影響を検討した結果、NNS 負荷により自律神経系が賦活化されることが証明された。次年度には体位による自律神経系賦活化の反応を検討することで覚醒反応に与える睡眠時体位の影響を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）の保健婦による聴き取り調査で、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、普段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、わが国の聴き取り調査でリスク因子として挙げられたうつぶせ寝の 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ことなどにも留意する必要がある。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が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。

昨年度は、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た。本年度は、このシステムを用いて実際の患者において NNS 負荷を加えた時の sucking 圧、心電図、呼吸曲線を同時記録し自律神経系の動態を安静覚醒時と比較することにより sucking が自律神経系賦活化に与える影響について検討した。次年度には NNS, NS 負荷による自律神経系賦活化が睡眠時体位によりどのように変化するかを検討していく予定である。

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、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社製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であることは昨年度検証した。今年度は比較検討が可能であった正常新生児 4 例を対象に日齢 1 において NNS 負荷時の sucking pressure, heart rate, respiratory wave form の同時記録から、安静覚醒時と比較することにより sucking が自律神経賦活化に及ぼす影響について検討した。

今回の解析は記録が定常状態ではないことから Time Series Analysis System (NCU 版) による Complex demodulation 解析を用いて解析を行った。Complex demodulation 解析は自己回帰スペクトル分析の弱点を補うため開発された時間領域の分析方法で、心拍変動の HF, LF 各成分の周波数における振幅の変化を時間の関数として連続的に分析する方法である。HF の周波数は 0.2Hz 以上、LF の周波数は 0.04 ~ 0.2Hz に設定して検討を行った。

C. 研究結果：

NNS 時 (NNS)、安静覚醒時 (Cont) の RR 間隔 (RRI)、sucking 圧 (Pres)、呼吸曲線 (Resp) の同時記録を図 1 に示す。Sucking 圧の周期的な変動に一致した RR 間隔の変動を認めた。この症例において Complex demodulation 解析を行った結果を図 2 に示す。安静覚醒時と比較し NNS 時では HF power の低下、LF/HF の増大を認めた。通常 HF は副交感神経系活動を、LF/HF は交感神経系活動を表しており、今回の検討では NNS 時は安静覚醒時に比較して副交感神経抑制あるいは交感神経興奮の状態であることを表している。また、NNS 時の記録から sucking 時とその間の pause の時を比較すると sucking 時は pause の時よりも副交感神経抑制あるいは交感神経興奮の傾向が強調されていることが明らかになった。

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。今回の検討では NNS 負荷により安静覚醒時に比較して交感神経系が賦活化されることが証明された。また NNS 時の記録から sucking 時と pause の周期に一致した RR 間隔の変動を認めたことから sucking 自体が交感神経系

を賦活化している可能性が示唆された。Sucking center は延髄両側側部に存在することが知られており、顔面神経核、舌下神経核、三叉神経核が包含されている。自律神経調節、呼吸循環調節の中枢はこの sucking center に隣接して存在することから密接な関係があるものと考えられている。つまり、今回 sucking により心拍変動が認められた理由としては、sucking 負荷により求心性に sucking center へ伝達された神経入力とその周辺の核を干渉し、そこから循環系へ自律神経活動が伝えられた可能性が考えられた。SIDS 発症因子として呼吸循環中枢の未成熟、無呼吸などの生命を脅かす事態に対する覚醒反応の低下あるいは欠如が示唆されている。病理組織学的検討から SIDS 例では自律神経調節、呼吸循環調節に重要な役割をもっている延髄腹外側網様体、迷走神経背側核、孤束核のカテコラミン含有神経細胞の低下を認めることが報告されている(3)。また、延髄腹外側網様体でのニューロンの発達遅滞、延髄呼吸中枢での神経細胞樹状突起シナプスの未発達なども報告されており、いずれも呼吸循環調節など自律神経系の発達遅滞、睡眠覚醒機構の異常と関連しているものと考えられている(4)。今回の検討において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。SIDS 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観点からすると、今回と同様の検討において sucking を介した自律神経系の反応に何らかの変化がある可能性が示唆され大変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す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。つまり、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。今回の検討からは日齢1の新生児においてNNS負荷により安静覚醒時よりも交感神経系の賦活化あるいは副交感神経系の抑制が起こることが明らかになったが、以上のような新生児乳児期での自律神経系の発達状況を踏まえたうえで、今後のPacifierを用いた負荷による研究を評価していく必要がある。

E. 結論：

特殊な Suckometer の機能を兼ね備えた Pacifier を作成し、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。今年度は、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、データを収集解析した結果、NNS 負荷時に交感神経系賦活化あるいは副交感神経系抑制が起こることが証明された。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) 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

(2) 戸苅 創、加藤稲子、斉藤紀子、竹内治恵、宮口英樹：乳幼児突然死症候群：小児の呼吸生理からみた発症病態、法医病理. 5:70-74, 1999

(3) 加藤稲子、戸苅 創：乳幼児突然死症候群（SIDS）の臨床、病理と臨床、17: 353-357, 1999

(4) 戸苅 創：SIDS と睡眠時体位、小児耳鼻咽喉科。20:13-17, 1999

(5) 加藤稲子、斉藤紀子、戸苅 創：SIDS ハイリスク児：スクリーニングとモニタリング、Eden Trace II によるスクリーニング、12: 15-22, 1999

(6) 戸苅 創：ミステリアスな病気：乳幼児突然死症候群（SIDS）、Emergency、巻頭言、12:1, 1999

(7) 宮口英樹、加藤稲子、戸苅 創：SIDS リスク児に対するホームモニタリング、春季増刊、132-1140,1999

(8) 戸苅 創、加藤稲子、斉藤紀子：SIDS 近縁疾患：ALTE, SAS, 窒息。小児科診療、63：347-351, 2000

(9) 加藤稲子、斉藤紀子、戸苅 創：SIDS 発症前の呼吸機能の異常。小児科診療、63：373-377, 2000

2. 学会発表

(1) 加藤稲子、斉藤紀子、宮口英樹、戸苅 創：小児における呼吸モニタリングデータの保存と解析利用。臨床モニター学会。平成 11 年 4 月。東京。

(2) 加藤稲子、斉藤紀子、宮口英樹、戸苅 創：SIDS ハイリスク児のスクリーニング/モニタリングシステムはかくあるべき。第 2 回新生児呼吸療法・モニタリングフォ

ーラム。平成 12 年 1 月。長野。

(3) 斉藤紀子、加藤稲子、戸苅 創、早野順一郎：新生児の自律神経機能の検討～Non-nutritive sucking と心拍変動～。第 6 回日本 SIDS 学会。平成 12 年 2 月。東京。

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. Takashima S, et al. Neuronal development in the medullary reticular formation in sudden infant death syndrome and premature infants. Neuropediatrics 16:76-79. 1985
4. Takashima S, et al. Delayed dendritic development of catechoramnergic neurons in the ventrolateral medulle of sudden infant death syndrome. Neuropediatrics 22:97-99, 1991
5. Harper RM, et al. Polygraphic studies of normal infatns 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 perculiarities 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.

図1 Non-nutritive sucking 時 (NNS)および安静覚醒時 (Cont)におけるRR 間隔(RRI)、sucking 圧(Pres)、呼吸曲線(Resp)

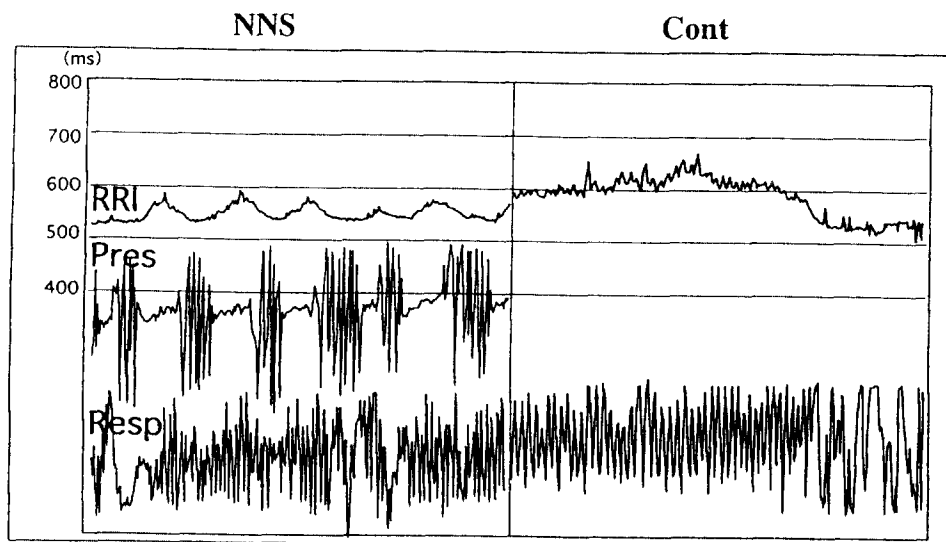


図2 Complex Demodulation 解析の結果

