

機関番号：23903

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591302

研究課題名 (和文) 乳幼児突然死症候群 (SIDS) における覚醒反応発現と自律神経系調節に関する研究

研究課題名 (英文) Arousal response and autonomic control in infants with future sudden death

## 研究代表者

加藤 稲子 (KATO INEKO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号：00305541

研究成果の概要 (和文)：乳幼児突然死症候群 (SIDS) は健康と思われていた新生児乳児が突然死亡する原因不明の疾患である。SIDS 発症前のポリグラフデータの心拍数の変動に注目して検討を行い、SIDS 発症例での生体調節機構について解析した。SIDS 例では覚醒反応発現に関する心拍数の変動は有意に少なく、心拍変動の非線形解析で DFA (Detrended Fluctuation Analysis)  $\alpha_1$  が有意に減少していた。SIDS 例においては覚醒反応の低下を含めた調節機能の低下が心拍変動に反映されていることが示唆された。

## 研究成果の概要 (英文)：

Sudden Infant Death Syndrome (SIDS) is a leading cause of infants under one year of age. In this study, heart rate spectral analysis and detrended fluctuation analysis (DFA) were made in infants with sudden unexpected death and control infants. DFA  $\alpha_1$  was decreased in SIDS cases compared with control infants. This result reflects abnormal control of autonomic nervous system in SIDS cases.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	800,000	240,000	1,040,000
2009 年度	500,000	150,000	650,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・胎児・新生児医学

キーワード：乳幼児突然死症候群 SIDS 覚醒反応 睡眠 自律神経系

## 1. 研究開始当初の背景

SIDS の病態についてはこれまでに SIDS 死亡例での病理組織学的検討から慢性的に存在する低酸素症の関連が示唆されており、慢性低酸素症の原因としては脳幹部機能異常による呼吸循環調節障害、自律神経系の機能異

常、覚醒反応の欠如または低下などが考えられている。我々はブリュッセル自由大学附属小児病院との共同研究で、正常乳児での閉塞性無呼吸の頻度を明らかにし、これをもとに SIDS 発症例では閉塞性無呼吸の頻度が正常乳児に比較して高いことを報告してきた。

近年、SIDS の病態として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のため無呼吸などの異常が生じた場合に回避することができず死に至る可能性が示唆されるようになった。SIDS 発症に覚醒反応の低下が関与しているかどうかの研究は SIDS の病態解明につながるものとして諸外国の研究者の興味の一貫するところであり、そのためヨーロッパ、アメリカ、オセアニアの研究者を中心とした International Pediatric Wake Up Club の 2002 年 2 月の会議において国際的に統一されたポリグラフ検査による乳幼児における覚醒反応の定義が作成されるに至った。ポリグラフ上、覚醒反応の過程は皮質下（脳幹部）での反応と皮質での反応からなり、皮質下で起こった覚醒反応が皮質に伝達されることにより覚醒反応が完成することから、皮質下（脳幹部）での覚醒反応（Subcortical Activation）と皮質レベルでの覚醒反応（Cortical Arousal）に分類して定義された。この定義に基づいて、我々は SIDS 症例では睡眠中の自然覚醒反応が低下しており、しかも正常乳児と比較して Subcortical Activation と Cortical Arousal の頻度に逆転を認めたことから SIDS 症例では覚醒反応の発達過程に問題があることを報告した。

その後、SIDS のリスク因子と覚醒反応の関連について、うつぶせ寝とあおむけ寝における覚醒反応の発現頻度について検討し、うつぶせ寝では覚醒反応の頻度が低下するものの、SIDS 例で認められた覚醒反応の発達過程の異常を示唆する所見は認めなかったことを報告した。

これまでの研究から明らかになった SIDS 症例での覚醒反応異常は脳幹部を中心とした自律神経系機能異常に起因するのではないかと考えられており、さらにその原因として

子宮内低酸素症などの存在が示唆されている。我々はこれまでに健康新生児の自律神経系機能評価法に関して、安静状態を確保するため pacifier を用いた non nutritive sucking (NNS) の状況下での心拍変動解析を検討し、心拍変動解析が新生児乳児の自律神経系調節の評価に有用であることを報告した。

SIDS における覚醒反応の低下は自律神経系機能調節の異常などに起因する可能性が示唆されている。SIDS 症例のポリグラフデータを用いて心拍変動解析により自律神経系調節機能の評価を行うことは、SIDS 発症と自律神経系調節異常の関与および SIDS 病態解明にも有用と思われる。

## 2. 研究の目的

これまでの研究から明らかになった SIDS 症例での覚醒反応異常は脳幹部を中心とした自律神経系機能異常に起因するのではないかと考えられており、さらにその原因として子宮内低酸素症などの存在が示唆されている。我々はこれまでに健康新生児の自律神経系機能評価法に関して、安静状態を確保するため pacifier を用いた non nutritive sucking (NNS) の状況下での心拍変動解析を検討してきた。

自律神経系の働きは交感、副交感神経のバランスによって保たれており、測定環境、体位、精神的緊張、睡眠覚醒などさまざまな要因により変化するため、特に新生児乳児で一定の条件下に評価することは難しいと考えられている。今回の検討では自律神経系評価の指標として終夜ポリグラフデータの心拍数の変動に注目して検討を行い、覚醒反応発現の前後での心拍数変化の比較および心拍変動の周期性変動は高速フーリエ変換により、非周期性変動は Detrended Fluctuation Analysis (DFA) により分析を行い、SIDS 発症

例における覚醒反応発現時の自律神経系調節を主体とした生体調節機構について検討した。終夜ポリグラフ検査という長時間にわたるデータを用いて一定の睡眠状態にあるデータを用いて、覚醒反応発現に関連する心拍の変動および心拍変動解析による自律神経系の関与を SIDS 症例と正常乳児例との比較検討を行うことで、SIDS 症例における覚醒反応異常と自律神経調節についての関連を明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

新生児乳児の覚醒反応に関しては 2002 年 1 月に International Pediatric Wake up Club の会議において「Proposed Consensus Statement on the Scoring of Arousals in Healthy Infants」が決定され、新生児乳児の覚醒反応の定義が統一されることとなった。この定義においては、覚醒反応は皮質下の反応 (Subcortical Activation) と皮質での反応 (Cortical Arousal) に分類され、皮質下で惹起された覚醒反応が皮質に到達し覚醒反応が完成するものと考えられている。我々はこの定義をもとにして SIDS 乳児例では正常新生児に比較して睡眠中の覚醒反応の発現頻度が低いことを明らかにし報告してきた。そこで今回は International Pediatric Wake up Club の定義に基づいて判定された SIDS 症例での覚醒反応異常が自律神経機能に起因するかを検討することを目的として、ブリュッセル自由大学附属小児病院と共同研究を行った。ブリュッセル自由大学附属小児病院 Pediatric Sleep Unit では SIDS の病態解明および発症予防をめざして新生児乳幼児のポリグラフ検査を行っており、ポリグラフ検査を受ける新生児乳児の数はその関連病院も含め年間数百人にも及んでいる。このデータの中からポリグラフ検査

を受けた後に SIDS にて死亡した症例とそれに対して年齢、性別などを一致させた正常乳児のコントロールを抽出した。これらの SIDS 症例と正常乳児例において覚醒反応の頻度を検討し、さらに安静睡眠時および覚醒反応発現時の心拍数の変動に注目し、心拍変動解析を用いて自律神経系調節に異常があるかどうかを検討した。

### 覚醒反応の定義

2002 年 1 月に定義された International Pediatric Wake up Club の「Proposed Consensus Statement on the Scoring of Arousals in Healthy Infants」では、覚醒反応は cortical arousal と subcortical activation に分類されている。subcortical activation とは脳波上の変化がなく、しかも non-REM sleep においては体動、呼吸パターンの変化、心拍数の 10%以上の増加のうちの 2 項目、REM sleep においては体動、心拍数の 10%以上の増加の 2 項目を 3 秒以上認めるものと定義されている。cortical arousal とは non-REM sleep においては体動、呼吸パターンの変化、心拍数の 10%以上の増加のうちの 2 項目、REM sleep においては体動、心拍数の 10%以上の増加の 2 項目を 3 秒以上認めるものでしかも脳波の変化を伴うものと定義されている。脳波の振幅の減少が cortical arousal に特徴的な変化であるとされている。さらにこれらの cortical arousal と subcortical activation は spontaneous と induced に分類される。Spontaneous とは誘発因子を認めないもので、induced とは外的あるいは内的な何らかの刺激により誘発されたものをいう。覚醒反応とは subcortical activation が惹起され、その刺激が皮質に拡大され cortical arousal になるものと考えられている。

## 自律神経系の機能評価

覚醒反応発現前の安静睡眠時における平均心拍数および覚醒反応発現後の心拍数の変化について検討した。さらにポリグラフデータを用いて心拍変動スペクトル解析を行い、覚醒反応発現時の交感神経系、副交感神経系の調節について検討した。

心拍変動は一定のリズムをもった律動的な変動を示す周期性変動と一定のリズムを持たない非周期性変動からなる。周期性変動では、高周波数領域 (HF) と低周波数領域 (LF) のパワーが自律神経機能指標として、また超低周波数領域 (VLF) や極低周波数領域 (ULF) のパワーが予後予測指標として利用されている。一方、非周期性変動では様々な非線形解析指標が予後予測に利用されている。今回の検討では SIDS にて死亡した症例のポリグラフデータから一定の睡眠状態における覚醒反応発現前と覚醒反応発現中の心拍数の変動を健康乳児例と比較検討するとともに、非周期性変動も含めた心拍変動解析を行った。

ブリュッセル自由大学附属小児病院において睡眠中のポリグラフ検査をうけた乳幼児の中で検査後数日から数週間以内に SIDS を発症し死亡した 16 症例を抽出した。このポリグラフデータから脳波、心拍数、心電図、胸郭呼吸曲線、腹部呼吸曲線、鼻口腔の airflow、動脈血酸素飽和度、体動モニターの記録を解析し、上記の覚醒反応の定義に基づいた覚醒反応の判定が可能なデータおよび心拍数の変動解析が可能なデータを抽出した。この症例に対して、生後 1 年以降まで生存が確認された正常乳児例の中から年齢、性別などを一致させた正常コントロール例として 16 例を抽出した。これらの症例を対象にポリグラフデータにおける覚醒反応発現前 10 秒間の平均心拍数および覚醒反応発

現中の最高心拍数と最低心拍数の差について SIDS 例と健康乳児例で比較した。また各症例について心拍数の変動解析を行い、SIDS 例と健康乳児例で比較検討を行った。

心拍変動の周期性変動は高速フーリエ変換により HF:0.15-2.0Hz, LF:0.04-0.15Hz、VLF:0.04-0.0033Hz, ULF:0.0033Hz 以下を、非周期性変動は Detrended Fluctuation Analysis (DFA) により  $\alpha_1$ :4-11 拍,  $\alpha_2$ :11 拍以上の scaling exponent を分析した。統計学的検定には Mann-Whitney 検定を用い、 $p < 0.05$  を有意差ありと判定した。

## 4. 研究成果

SIDS 例、健康乳児例ともに男児 10 例、女児 6 例で、普段の寝かせ方はあおむけが 9 例、うつぶせが 7 例であった。検査時の月齢、全睡眠時間、REM 睡眠時間、NREM 睡眠時間に有意差は認めなかった。

覚醒反応発現前の平均心拍数は REM、NREM 期ともに SIDS 例で有意に高かった (表 1)。また覚醒反応発現中の心拍数の変動は REM 期では SIDS 例で有意に低かったが、NREM 期では有意差は認めなかった (表 2)。

表 1 覚醒反応発現前の平均心拍数

	SIDS	Control	P
Total Sleep	125±0.3	121±0.3	<.001
REM Sleep	125±0.3	121±0.3	<.001
NREM Sleep	121±0.6	119±0.5	<.001

表 2 覚醒反応発現中の心拍数の変化

	SIDS	Control	P
Total Sleep	31.5±0.3	33.3±0.3	<.001
REM Sleep	32.2±0.3	34.6±0.3	<.001
NREM Sleep	27.7±0.7	26.1±0.8	NS

心拍変動解析においては、終夜ポリグラフの平均記録時間は SIDS 症例で 483.6 分、健康乳児例では 484.7 分であった。SIDS 症例と健康乳児例で mean normal-to-normal R-R (N-N) interval と standard deviation of all N-N intervals (SDNN)には有意差を認めなかった。SIDS 症例では root mean square of successive differences (RMSSD) が健康乳児例に比較して有意に増加しており (43.1 ms vs. 22.7 ms,  $p < 0.001$ )、short-term (4-11 beats) scaling exponent ( $\alpha_1$ ) of DFA が有意に低かった (0.7 vs. 1.1,  $p < 0.001$ )。long-term (>11 beats) scaling exponent ( $\alpha_2$ ) は有意差を認めなかった (表 3)。

表 3 非線形心拍変動解析

	SIDS	Control	P
Mean NN	457.9±30.9	468.2±36.9	NS
SDNN	56.8±9.3	49.3±15.1	NS
RMSSD	43.1±9.7	22.7±7.2	<.001
DFA $\alpha_1$	0.7±0.1	1.1±0.1	<.001
DFA $\alpha_2$	1.0±0.1	1.0±0.1	NS

心拍数の非周期性変動は循環調節系の複雑性や柔軟性あるいは予備能を反映する指標と考えられており、成人における冠動脈疾患、心不全、慢性心房細動、一般高齢者の突然死についての生命予後指標として注目されている。

非周期性変動の解析で臨床的に有用と考えられているのは変動に内在する相関の評価である。DFA は非周期性変動であるフラクタル雑音様の変動の相関を評価する方法であり、 $\alpha_1$  は自律神経系や呼吸の影響による短時間の心拍変動の特性を、 $\alpha_2$  は体液や体温調節などの調節系の影響による長時間の心拍変動の特性を反映している。フラクタル雑音は多くのフィードバックループを含む調節系

から発生することが知られており、変動が調節を受けていることを示唆する。 $\alpha$  の増加は調節系の複雑性や柔軟性の減少を、減少は調節系の予備能(調節力)の減少を示唆する。今回の検討で SIDS 例において DFA  $\alpha_1$  が減少していたことは睡眠中に起こる何らかの変化に対して自律神経系や呼吸調節による対応能力が減少していることを示唆している。睡眠中の覚醒反応出現時の心拍数の変動が SIDS 例で少なかったことも対応能力の低下を示す所見と思われた。SIDS 例においては循環呼吸調節に関与する自律神経系の異常による心拍変動の不安定性が存在する可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 2 件)

1. 加藤稲子、早野順一郎、Fanco P、Scaillet S、Groswasser J、戸苺創。SIDS 症例における非線形解析を用いた心拍変動解析。日本 SIDS・乳幼児突然死予防学会 2011. 3. 4-5 出雲、島根
2. Kato I、Hayano J、Fanco P、Scaillet S、Groswasser J、Togari H。Nonlinear Heart Rate Dynamics and Heart Rate Variability in Infants with Future Sudden Death. Congress of the International Pediatric Sleep Association joint meeting with Pediatric Sleep Medicine Conference. Dec 3-5, 2010 Rome, Italy

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加藤 稲子 (KATO INEKO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・  
准教授  
研究者番号：00305541

### (2) 研究分担者

戸苺 創 (TOGARI HAJIME)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・  
その他  
研究者番号：50106233

(3) 研究協力者

パトリシア フランコ (Patricia Franco)  
リヨン女性母体小児病院 (Hôpital  
Femme-Mère-Enfant) Pediatric Sleep Unit  
主任・リヨン・フランス

ジョゼ グロスワッサー

(Jose Groswasser)

ブリュッセル自由大学附属ファビオラ女王  
記念小児病院 (Free University of  
Brussels, University Hospital for  
Children Queen Fabiola) Pediatric Sleep  
Unit 主任・ブリュッセル・ベルギー

ソニア エスカイエ (Sonia Scaillet)

ブリュッセル自由大学附属ファビオラ女王  
記念小児病院 (Free University of  
Brussels, University Hospital for  
Children Queen Fabiola) Pediatric Sleep  
Unit・ブリュッセル・ベルギー