

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 3 月 12 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21592789

研究課題名（和文）メラトニン分泌を指標とした乳児期早期の睡眠覚醒リズムの発達に関わる因子の分析

研究課題名（英文）Analysis of factors associated with development of sleep-wake rhythm in early infancy indicated by melatonin secretion

研究代表者 篠原 ひとみ

(SHINOHARA HITOMI)

秋田大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：80319996

研究成果の概要（和文）：

睡眠覚醒リズムが確立する生後3か月までの乳児における睡眠覚醒リズムの発達と児の泣きと唾液中メラトニン濃度との関係を明らかにすることを目的に、客観的な睡眠評価に基づく縦断的研究を行った。研究デザインは、生後4か月までの乳児を対象とした、前方視的縦断調査であった。31例の健康な乳児を対象とした。4-6週の間隔で、これらの児の生後4-6週、8-10週、および14-16週の時点で、母親に総泣き/むずかり時間についてタイムテーブルへの記載と、児へのアクチグラフの装着を依頼した。生後14-16週では、一日4回の唾液中メラトニン濃度の測定も行った。母親が記録した児の総泣き/むずかり時間とアクティグラフによる睡眠指標との関係について、各測定ポイントでの横断的視点と縦断的視点の両方で、分析を行った。生後14-16週の唾液中メラトニン濃度と睡眠変数または総泣き/むずかり時間との関連についても、検討した。その結果、横断的な分析では、14~16週齢において、動睡眠の総睡眠に占める割合と一日の総泣き/むずかり時間との間に有意な相関 ($r=0.42$, $p=0.03$) が認められた。一方、縦断的な分析では、動睡眠の総睡眠に占める割合 ($r=0.36$, $p=0.006$)、一日の睡眠回数 ($r=0.36$, $p=0.007$)、深夜の睡眠の占める割合 ($r=0.31$, $p=0.02$) で有意な関係が認められた。これらのことから、生後早期の泣き行動の沈静化と睡眠発達には、パラレルな関係が存在すると考えられた。生後3か月で泣きが鎮静化しない児では、動睡眠の比率が高いことが特徴的と考えられた。また、生後14-16週の唾液中メラトニン濃度と睡眠変数または総泣き/むずかり時間との関連は、みとめられなかった。

研究成果の概要（英文）：The Objective of this study was to understand the relationships among sleep developments, crying episodes and salivary melatonin during early infancy more accurately by longitudinal and objective sleep evaluations. Study design was a prospective longitudinal study of infants in the first 4 months of postnatal life. The study included 31 healthy term infants. At approximately 4-6 week intervals, when the infants were age 4-6 weeks, 8-10 weeks, and 14-16 weeks, their mothers were asked to record the crying/fussy behavior of her infant in a timetable and to attach an actigraph to their infant for 3 days. At 14-16 weeks, measurements of daily salivary melatonin (4 times per day) were additionally performed. The relationship between the actinographic sleep parameters and duration of crying/fussy behavior per 24 hours was examined from both cross-sectional (age group) and longitudinal (individual) perspectives. The relationship between salivary melatonin concentrations and the actinographic sleep parameters or duration of crying/fussy were also evaluated at 14-16 weeks. When the relationships were examined from a cross-sectional perspective, a weak but significant correlation was found in only one sleep parameter, percent of active sleep per total sleep, at only one measuring point, at 14-16 weeks of age ($r=0.44$, $p=0.02$). However, when the data were examined from a longitudinal perspective, there were significant relationships between the duration of crying/fussy behavior and percent of active sleep per total sleep ($r=0.36$, $p=0.006$), episodes of sleep per 24 hr ($r=0.36$, $p=0.007$), and percent of sleep during night ($p=0.02$, $r=-0.31$). These results suggested that subsiding of early crying and sleep development reflected by

these sleep parameters in infants are parallel phenomenon. Furthermore, the results suggested that an increased percentage of active sleep may be characteristic among infants who still cry frequently at the age of 3 months. Daily salivary melatonin concentrations of infants at 14-16 weeks were not associated with actinographic sleep parameters or duration of crying/fussy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1200,000	360,000	1,560,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：看護学・生涯発達看護学・

キーワード：母性・女性看護学

1. 研究開始当初の背景

乳児期早期の泣きは育児の多大なストレスになるが、効果的な看護介入は明らかにされていない。メラトニンは松果体から分泌される主要なホルモンでその生理作用は睡眠覚醒などの体内時計に関与している。本研究の先行研究で乳児の唾液中メラトニン濃度と睡眠覚醒リズムとの関連を調べ、両者間に関連があることが示唆された。これらのことから、本研究では乳児期早期の睡眠覚醒の発達の良否が泣きに関連していること、生後3～4か月時点での睡眠発達とメラトニン濃度との関連を明らかにすることで、乳児期早期の泣きへの看護介入方法が提案できると考えた。

2. 研究の目的

生後4か月までの乳児の睡眠覚醒リズムの発達と泣きの関連、睡眠覚醒リズムの発達とメラトニンの概日リズムとの関連を明らかにする。

3. 研究の方法

妊娠、分娩経過異常のない正期産の児 31人（男児 14人、女児 17人）を対象とした。児の分娩週数は平均 39.0 週（SD1.3、範囲 36～41）、出生時体重は平均 3123 g（SD356、2400～3810）で 1 児は帝王切開であった。母親の年齢は平均 32.8 歳（SD5.3、20～43）で初産婦 15 人、経産婦 16 人であった。対象児の生後 4～6 週、8～10 週、14 週～16 週の 3 期間において、およそ 4-6 週間のインターバルを

置いて母親にタイムテーブルへの児の泣き/むずかり行動の記録と、腕時計型加速度センサーであるアクティグラフによる睡眠覚醒行動の記録を依頼した。生後 14-16 週では、一日 4 回の唾液中メラトニン濃度の測定も行った。

研究に参加する母親に対しては、研究の主旨と倫理的配慮について文書および口頭にて説明して、同意を確認した。また、本研究は、A 秋大学医学部倫理委員会の承認を得た上で開始した。

(1) アクチグラフによる乳児の睡眠変数の測定

睡眠の客観的評価を行う上でアクチグラフは、簡便に自宅で行え、母親に容易に受け入れられる利点がある。ポリソノグラフのように脳波睡眠を直接評価するものではなく、限界はあるが、睡眠か否かの判定に限ればアクチグラフの判定結果はポリソノグラフまたはトレーニングされた観察者の判定結果と約 90%一致する (Gnidovec B, 2002, So K, 2005)。新生児期から乳児期早期にかけての児の睡眠は、成人と異なり脳波によりレム睡眠とノンレム睡眠を明瞭に識別することができないが、様々な身体活動を基にして、レム睡眠の原型である動睡眠、ノンレム睡眠の原型である静睡眠、および不定睡眠に区別される。3カ月の乳児の睡眠に関するアクチグラフのデータを、Sadeh A(1995)の考案した判別式を用いて動睡眠と静睡眠に区別した場合、トレーニングされた観察者の判別結果と 78-87%一致したと報告されている。今回、

アクチグラフ (Micro Mini、Ambulatory Monitoring Inc. USA) は乳児に使用することから、リストバンドを刺激のない布製の短いバンドに交換し児の片足に3日間装着してもらい、その期間で沐浴等により装置をはずしていた時間帯は、後述するタイムテーブルに記載してもらった。アクチグラフの感度は、1/10秒ごとに0.01G以上の加速度があれば記録されるように設定した。アクチグラフに記録された加速度データは、後日専用ソフト ACTme (Ver. 3.10.0.3, Ambulatory Monitoring Inc. USA) にて抽出し、睡眠覚醒リズムに関わる睡眠変数を専用ソフト Action-W (Ver. 2.4.20, Ambulatory Monitoring Inc. USA) により解析した。解析には、この時期の児に明確に就床時間を設定することができないため、就床時間帯と離床時間帯を区別せずに任意の測定時間帯 (custom interval) を設定して解析を行った。具体的には最初に、装置を沐浴などの理由ではずしていた部分を Bad Epochs として除外した。それから、Sadeh の新生児アルゴリズム (Sadeh A, 1995) を用いて測定時間帯における深睡眠と浅睡眠の区間を定めた。その後、一日の総睡眠時間、浅睡眠の睡眠時間に占める割合、5分以上持続する睡眠の一日における回数、1日の最長睡眠時間、1日の最長覚醒時、深夜帯 (0:00 から 5:00) での睡眠時間の占める割合、日中 (8:00 から 20:00) の睡眠時間の占める割合を測定した

(2) 乳児の泣き/むずかり時間の測定

児の泣き/むずかり行動を記録するタイムテーブルは、過去の報告 (Barr RG, 1988) を参考にして作成した。母親の観察に基づき、0時から24時まで5分毎に区切ったコラムに、児の泣き/むずかり、睡眠の開始した時刻と終了した時刻を矢印 (↔) で記載してもらった。原則として、記載は朝8時から開始して、連続3日間継続するようにお願いした。むずかり (fuss) は、児がいらいらした様子 (unsettled, irritable) でなだめるのが困難な状態 (fractious) であると説明した (Barr RG, 1988, James-Roberts IS, 1997)。また、記録用紙に、栄養方法、外気浴、添い寝をしているかなどの、育児に関する情報の記載も依頼した。後日、得られたタイムテーブルから、24時間の泣き/むずかりの合計時間を計算し、連続3日間の平均値をもって、児の各測定ポイントの一日の総泣き/むずかり時間とした。

(3) 唾液中メラトニン濃度の測定

対象の児の母親に、生後14-16週で、睡眠-覚醒時間の調査期間において、朝(6-9時)、昼(11-13時)、夕方(16-18時)、夜(20-23時)の一日4回、(2日間で合計8回)、児の唾液を採取してもらった。唾液は、市販の唾液採集用スピ

ッツを用いて、径0.9cm×0.9cm、長さ3.7cmの円柱状のタンポンを児の口腔内に数分挿入して十分湿潤した後に取り出し、スピッツ内に収納した。採取された唾液は、スピッツのままメラトニン濃度の測定まで凍結保存した。唾液中メラトニン濃度は、市販のELISA測定キット(Direct Saliva MELATONIN、Buhmann社、スイツランド)を用いて、デュプリケートアッセイにて測定した。

(4) 統計

データはエクセルに入力し、統計パッケージ、エクセル統計 (Statcel 3、オーエムエス出版) 並びに JMP9 (SAS institute inc) にて解析した。総泣き/むずかり時間並びに睡眠変数のデータの分布には、正規性、等分散性が仮定されたことから、パラメトリックな検定方法を用いた。測定データの各測定ポイント間の変動については、繰り返しのない二元配置分散分析 (Two factor ANOVA) を行った後、各測定ポイント間の多重比較を Tukey-Kramer 法で検定した。乳児のプロフィールならびに育児要因の異なった2群間における泣き/むずかり時間の各測定ポイントにおける差は、一元分散分析法にて検定した。泣き/むずかり時間と各睡眠変数の各乳児内での変動 (縦断的視点) は、多重回帰分析によって検討した (Bland JM, 1995)。多重回帰分析では、総泣き/むずかり時間を目的変数、各睡眠変数と乳児 (自由度30) を説明変数として用い、有意性は各睡眠変数の偏回帰係数の t 検定によって判断した。総泣き/むずかり時間と各睡眠変数の相関係数の絶対値は、(睡眠変数の偏差平方和) / (睡眠変数の偏差平方和 + 残差の偏差平方和) の平方根として求めた。また、相関係数の符号は、各睡眠変数の偏回帰係数の符号から求めた。各測定ポイントにおける各睡眠変数と泣き/むずかり時間との相関関係の有無は、ピアソンの相関分析にて検討した。平均値は標準偏差とともに示し、危険率5%未満をもって有意とした。

4. 研究成果

(1) 乳児の一日の泣き/むずかり時間の変化
31人の乳児の各測定ポイントでの一日の総泣き/むずかり時間を、図1に示す。児の一日の総泣き/むずかり時間の平均値は、4~6週齢107分(±44)、8~10週齢82分(±38)、14~16週齢60分(±31)で、週齢と伴に減少した(繰り返しのない二元配置分散分析、 $p < 0.0001$)。一日の総泣き/むずかり時間の平均値は、4~6週齢と8~10週齢 ($p < 0.05$)、4~6週齢と14~16週齢 ($p < 0.01$) の間で有意差を認めた (Tukey-Kramer 検定)。

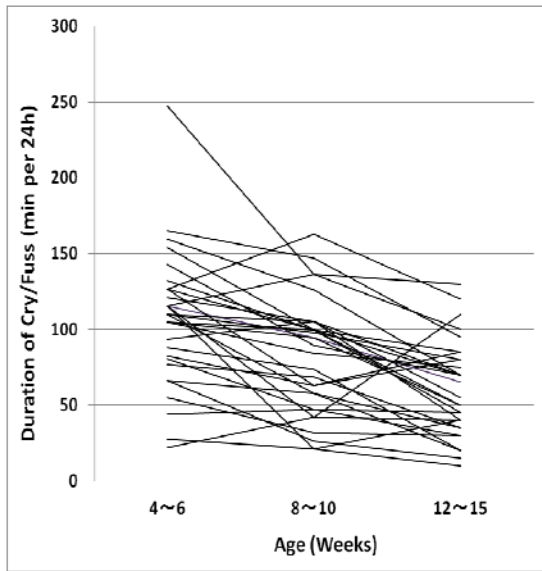


表1. 乳児の生後4か月までの各週齢の睡眠変数

週齢	4~6	8~10	14~16	p 値
n	31	28	28	25
% sleep per 24hr	50±7	49±7	51±5	0.3
% active sleep per total sleep	67±8	57±8	54±9	<0.0001
Episodes of sleep per 24hr	22±5	18±5	17±4	<0.0001
Duration of longest sleep (min)	181±56	223±93	231±95	0.33
Duration of longest wake(min)	199±99	209±88	244±109	0.46
% night sleep (0:00-5:00)	75±14	84±8	88±7	<0.0001
% daytime sleep	35±12	27±12	21±15	0.0002

週齢 4~6 週から 14~16 週にかけての、一日の泣き/むずかり時間の短縮時間は、平均 46 分 (±43) だった。14~16 週齢でも一日の総泣き/むずかり時間が 60 分を超える例は 15 例 (48%) 存在した。

(2) 乳児の睡眠変数の変化

31 例の児の 3 回の測定ポイントで得られた、アクチグラフの合計 93 個の測定データのうち、6 データはおそらく装置が正しく装着されていなかったために不良であった。従って、残りの 87 データを採用して、分析を行った。

表 1 に、各週齢における各睡眠変数の平均値を示す。各週齢で対応のあるデータのある 25 例を用いて二元配置分散分析により検定したところ、動睡眠の総睡眠に占める割合、5 分以上持続する睡眠の一日における回数、深夜帯の睡眠の占める割合、日中の睡眠の占める割合の 4 つの睡眠変数に、週齢に伴う有意な変化が認められた ($p < 0.001$)。動睡眠の総睡眠に占める割合、睡眠の一日における回数、深夜帯の睡眠の占める割合の平均値は、4~6 週齢と 8~10 週齢

($p < 0.01$)、4~6 週齢と 14~16 週齢 ($p < 0.01$) の間に有意差を認めた。日中 (8:00 から 20:00) の睡眠の占める割合の平均値は、4~6 週齢と 8~10 週齢 ($p < 0.05$)、4~6 週齢と 14~16 週齢 ($p < 0.01$) の間に有意差を認めた (Tukey-Kramer 検定)。

(3) 乳児のプロフィールならびに育児要因の、一日の総泣き/むずかり時間への影響

表 2 に、31 例の児を分娩週数 (>38 週)、出生児体重 (>2900g)、初経、性別、母乳栄養、添い寝の履行、毎日の外気浴により 2 群に区分した場合、一日の総泣き/むずかり時間に差がみられるかどうか、各週齢ごとの平均値と標準偏差を示す。母乳栄養の児は 15 例 (48%)、朝までの添い寝を履行している母親は 21 例 (68%)、週に 3 回以上外気浴を行っている母親は 17 例 (55%) だった。各週齢に於いて、一日の総泣き/むずかり時間に関連の認められる児のプロフィールならびに育児要因は、認められなかった。

表 2. 乳児のプロフィールならびに育児要因と一日の総泣き/むずかり時間

週齢	n	4~6 週	8~10 週	14~16 週	
分娩週数	<39 週	12	105±11	90±10	65±9
	≥39 週	19	92±45	70±8	57±7
出生体重	<2900g	9	93±14	83±37	68±28
	≥2900g	23	96±48	76±37	57±33
初経別	初産	15	99±43	70±34	60±30
	経産	16	98±32	86±37	61±32
性別	男	15	97±50	77±37	64±32
	女	16	97±29	77±37	57±31
栄養	母乳	15	99±35	75±37	54±27
	混合・人工	16	96±45	81±37	66±35
添い寝	あり	21	101±45	81±38	62±29
	なし	10	88±27	72±35	56±36
外気浴	<2回/週	14	90±31	72±35	53±30
	≥3回/週	17	103±46	82±38	66±32

(4) 乳児の睡眠変数と一日の総泣き/むずかり時間の関係

今回のデータは縦断的データであることから、各乳児において睡眠変数と総泣き/むずかり時間に関連があるかを、単純な相関分析ではなく線形モデルを用いて解析を行った (表 3)。その結果、有意性が示された睡眠変数は、動睡眠の総睡眠に占める割合 ($r = 0.36$, $p = 0.006$)、一日の睡眠回数 ($r = 0.36$, $p = 0.007$)、深夜の睡眠の

占める割合 ($r=0.31$, $p=0.02$)であった。これらの睡眠変数は、週齢に依存して変化することから、泣き/むずかり時間とこれらの睡眠変数との関係を、さらに各週齢別の相関分析により検討した(表4)。その結果、14~16週齢において、動睡眠の総睡眠に占める割合と一日の総泣き/むずかり時間との間に有意な相関 ($r=0.42$, $p=0.03$)が認められた。

(5) 唾液中メラトニン濃度と睡眠変数並びに一日の総泣き/むずかり時間との関係

14~16週齢において唾液中メラトニン濃度と睡眠変数並びに一日の総泣き/むずかり時間との関係について検討したが、有意な相関は認められなかった。

表3. 睡眠変数と総泣き/むずかり時間の各乳児内での変動

	重回帰係数*		相関係数**
	t値	p値	
% sleep per 24hr	-1	0.55	-0.08
% active sleep per total sleep	2.87	0.006	0.36
Episodes of sleep per 24hr	2.8	0.007	0.36
Duration of longest sleep (min)	0.38	0.71	0.05
Duration of longest wake(min)	-0.06	0.95	-0.01
% night sleep (0:00-5:00)	-2.41	0.02	-0.31
% daytime sleep	1.54	0.13	0.21

*:泣き/むずかり時間を目的変数、任意の睡眠変数と乳児(自由度 30)を

説明変数とした重回帰分析による睡眠変数の偏重回帰係数における値

** :睡眠変数と総泣き/むずかり時間との相関係数

表4. 週齢における乳児の睡眠変数と一日の総泣き/むずかり時間との関係

週齢	4~6週	8~10週	14~16週
n	31	28	28
% sleep per 24hr	-0.14(0.45)	-0.01(0.95)	0.05(0.79)
% active sleep per total sleep	0.16(0.39)	0.26(0.17)	0.44(0.02)
Episodes of sleep per 24hr	0.02(0.92)	-0.03(0.90)	0.20(0.31)
Duration of longest sleep (min)	-0.12(0.51)	0.24(0.22)	0.25(0.20)
Duration of longest wake(min)	0.13(0.51)	0.12(0.54)	0.00(0.99)
% night sleep (0:00-5:00)	-0.19(0.32)	-0.16(0.30)	-0.21(0.30)
% daytime sleep	-0.13(0.49)	-0.03(0.90)	-0.14(0.48)

児の泣きと睡眠発達の関係は、生後2か月よりも4か月において明瞭となることが新たに指摘された。生後2カ月に泣きがコリックのように重症化する原因として睡眠発達との

関係に注目するのではなく、泣きが生後4か月において沈静化しない理由として睡眠発達との関係に注目すべきと考える。しかしながら、脳波睡眠を直接評価していないことから、睡眠構造までの深い考察を行うには限界があり、今後は生後4か月の臨床的に重要と思われる期間に特化して、児の睡眠構造と泣きとの関係をポリソノグラフ検査で深く検証することが必要と考えられる。

今回の研究から、生後4か月で泣きがみられる児では動睡眠の比率が高く、単に睡眠発達の遅延に留まらず中枢神経系全体の成熟の遅延の可能性も懸念された。临床上、生後4か月以降に泣きの沈静化しない乳児の睡眠発達の評価に於いては、単なる睡眠時間や最長睡眠時間といった母親の観察で得られる情報に留まらず、児の睡眠覚醒リズムの詳細や睡眠構造まで踏み込んでの検討が必要と思われる。また乳児の唾液中メラトニン濃度と睡眠発達との関連については明らかな関連はなかった。今後は症例数を増やして検討する必要がある。

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)

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

①篠原ひとみ、生後早期の睡眠発達の客観的評価—その背景因子と泣き行動への影響、第52回日本母性衛生学会、平成23年9月30日、国立京都国際会館

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：

取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

篠原ひとみ (SHINOHARA HITOMI)
秋田大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80319996

(2) 研究分担者

兒玉 英也 (KODAMA HIDEYA)
秋田大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：30195747

(3) 研究協力者

成田好美 (NARITA YOSHIMI)
秋田大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：80455881

(4) 研究協力者

吉田倫子 (YOSHIDA MICHIKO)
秋田大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：30463805