

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23593344

研究課題名(和文) 光環境が早産児に与える影響 - 唾液分析・早産児行動評価・心拍変動解析を通して -

研究課題名(英文) Influence of Illumination During Mydriasis for Fundus Examination on Stress Response in Premature Infants : Analysis of Saliva, Behavior, and Heart Rate Variability

研究代表者

堀金 幸栄 (Horigane, Yukie)

国際医療福祉大学・保健医療学部・講師

研究者番号：90588857

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円、(間接経費) 1,290,000円

研究成果の概要(和文)：目的：眼底検査のために散瞳している時の光環境(通常照度と低照度)が早産児に及ぼす影響について、唾液による生化学的評価、早産児行動学的評価、自律神経活動評価により明らかにすること。対象は早産児36名(25週2日～34週6日、727g～2146g)であり、唾液クロモグラニンA、早産児行動学的評価、心拍変動解析による自律神経活動評価を分析した。その結果、通常照度での唾液クロモグラニンAは平均値167.72pmol/mg(SD±84.634)、低照度で40.51 pmol/mg (SD±40.796)であり低照度群では唾液クロモグラニンA が有意に低かった ($p < .05$; t-test)。

研究成果の概要(英文)：Objective: This study aimed to evaluate the influence of low and normal illumination during fundus examination on the stress response in premature infants through the evaluation of saliva, behavior, and autonomic nervous activity reflected by heart rate variability. Methods: A total of 36 premature infants who were born at an average gestational age of 29.4 weeks (25.2 weeks-34.6 weeks) with an average birth weight of 1,296 g (727-2,146 g) were included in this study. All infants underwent fundus examination with the induction of mydriasis under normal illumination (control group) or low illumination (intervention group), and salivary chromogranin A levels, behavior, and heart rate variability were analyzed before and until 6 hours after the induction of mydriasis. Results: The mean salivary chromogranin A levels were significantly lower (40.51 ± 40.796 pmol/mg) in the intervention group than in the control group in (167.72 ± 84.634 pmol/mg; $p < .05$; t-test).

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：早産児 光環境 ストレス 唾液クロモグラニンA 自律神経活動 早産児行動評価

1. 研究開始当初の背景

早産児の救命率の向上に伴い、未熟児網膜症(retinopathy of prematurity : ROP)の発症が増加している。未熟児網膜症は救命のための酸素投与によって、網膜血管に起こる非炎症性血管病変であり、失明などの重篤な問題を引き起こす疾患である。

そのため、厳密な酸素投与と定期的な網膜検査、光・冷凍凝固治療などにより1500g以上の早産児ではROPが減少しているが、1000g未満の超低出生体重児においては減少傾向が認められない。とりわけ、28週未満の超早産児、超低出生体重児では、さらにROP発症の危険が高まり、両目完全失明率は0.7%との報告がある(金子:2006)。重篤なROPでは、網膜剥離が進み失明に至るため、早産児にとって定期的な眼底検査は必須である。

眼底検査は、一般的に全身状態が安定する生後3週あるいは修正週数29週から開始され、新生血管の活動性によるが、週に1~2回の眼底検査は必須とされている。眼底検査の侵襲的な影響として血圧上昇、心拍数の増加、呼吸数の増加、経皮的酸素飽和度の低下、行動学的変動について報告がある(Belda Sら:2004)。通常、検査に先立ち、散瞳薬が投与されるが、その副作用として無呼吸発作や急性の胃部膨満、嘔吐、壊死性腸炎が報告されており(Nair AKら:2000)(Bonhala Sら:2000, Sarici SUら:2001)、点眼という処置自体もストレスとなっていることも明らかにされている(Belda Sら:2004, Mehta M:2005)。この時期は急速な脳の発達段階にあり、早産児の環境は、子宮内から子宮外へと劇的に変化するため、新生児集中治療室(Neonatal Intensive Care Unit 以下NICU)の環境そのものが早産児の神経発達に大きく影響すると考えられている。1982年にALsによってサイナクティブ理論が発表されて以来、NICUの環境と入院している児との相互作用が注目されてきた。その後、光の影響について様々な研究

がなされ、低照度の条件下ではストレスサインの低下がみられること、照度周期の有無が早産児のストレス反応に違いをもたらすことなど示唆されているが事例研究によるところが多い。一方、木原は、実験研究により、NICUの高輝度光環境が早産児に与える影響について検討し、光刺激は睡眠覚醒状態やストレス行動に有意な変化を引き起こしていることを報告した(木原ら:2007)。このように散瞳をしていない早産児であっても光刺激の影響を受けていることがわかる。NICU内の照度についてアメリカ小児学会は照度基準を定め推奨している。しかし、わが国においてはNICU内の照度基準が定められておらず各施設の判断にゆだねられているのが現状である。注目すべき点は、散瞳後のNICUの光環境は、点眼前と何ら変わりなく、必要に応じて日常のケアや処置、治療が継続されていることである。光に対する感受性が高い早産児にとって、散瞳した状態では通常の光であっても、その光は刺激となりストレスは強くなると考える。それに加えて、散瞳薬の副作用である無呼吸発作や腹部膨満に陥りやすく、呼吸が止まり、酸素化が滞るとチアノーゼとなり、循環動態も悪化する。さらに散瞳中の光刺激は早産児の心拍数の増加、経皮的酸素飽和度の低下をもたらす。その結果、低酸素状態による脳へのダメージを最小限にするため高濃度の酸素が必要となり、ひいては、未熟児網膜症発症を助長するかもしれない。

そこで、光環境が早産児に与える影響についてストレス指標を用いて明らかにし、光環境の条件を整えていく必要があると考えた。生化学的なストレス指標の一つとして、唾液コルチゾールがあげられるが、早産児を対象に唾液コルチゾールを検討した研究は少ない。また、これまで早産児を対象に、眼底検査の点眼後のストレス反応について検討した研究はほとんどない。従来、急性ストレスにおいて上昇する物質としては、コルチゾール、

アマラーゼ、IgAなどが報告されているが、近年、副腎髄質からカテコールアミンと共分泌されるクロモグラニンAが発見され、コルチゾールよりも「より精神的ストレスに感受性の高い」マーカーとして注目されている。心理的ストレスマーカーとしての唾液中クロモグラニンA（以下：S-CgA）を用いた成人や小児のストレス評価の研究が報告されている（大塚：2012、光畑：2005）。そこで早産児においても痛みなどの急性ストレスを伴わない環境のストレスを測定する指標として使用できるのではないかと考えた。しかし早産児を対象とした研究は数少なく、唾液中コルチゾールとの関連も明らかにされていない。そこで、光環境が早産児にどのように与えるのか、その影響について、生理学的指標である心拍数や心拍変動解析による自律神経活動や早産児のストレス行動評価とあわせて総合的に分析する必要があると考えた。

2．研究の目的

眼底検査のために散瞳している時の光環境(通常照度と低照度)が早産児に及ぼす影響について、唾液中のクロモグラニンAによる生化学的評価、早産児のストレス行動学的評価、心拍変動解析による自律神経活動評価により明らかにすることである。

3．研究の方法

対象は、未熟児網膜症眼底検査を目的に散瞳している修正週数30週以降37週未満の在胎週数相当の早産児とした。先天性疾患、染色体異常、頭蓋内出血、神経学的疾患、感染症を合併している、鎮痛剤や鎮静剤を投与されている、新生児用ベッドに移床している児は除外した。

本研究実施に先駆けて、研究機関大学の研究倫理審査会の承認(番号12-141)と研究協力施設の研究倫理審査会の承認(番号1303)を得た。承認を得た後は、研究協力施設への研究説明と、研究の対象となる早産児の両親へ研

究説明を行い、承諾と協力を得た。

まず、予備研究(プレテスト)では、眼底検査のために散瞳している早産児のS-CgA・行動学的変化・自律神経活動の経時的変化を把握するために、12時間観察し分析をおこなった。この結果を踏まえ、早産児のデータ収集時の留意点や調査方法を再検討し、本研究のデータ収集の時間はおおよそ瞳孔が散瞳前の状況に戻る6時間とした。

本研究では光環境(通常照度と低照度)が早産児に及ぼす影響について、生化学的ストレス指標、行動学的ストレス指標、心拍変動解析によるデータ収集を眼底検査日と検査日以外の同時刻の2日間実施し比較した。唾液は散瞳前と散瞳後1時間、3時間、6時間の合計4ポイントで採取した。S-CgAの濃度測定及び蛋白補正による分析は、クロモグラニンA EIA Kit (YK-070, 矢内原研究所)を用いて分析するため矢内原研究所に依頼した。行動学的ストレス指標は、介入群(低照度)と対照群(通常照度)の光環境下での行動反応をVTRで6時間撮影し、主にstate(睡眠-覚醒状態)の変化に注目し分析した。心拍変動解析は通常装着されている心電図を用いて経時的に、LF/HF(交感神経活動)とHF(副交感神経活動)の測定を行い、心拍ゆらぎリアルタイム解析ソフトで分析した。その他に、早産児の反応に影響する他の要因としてケアや処置などの環境要因が考えられるため、おむつ交換、バイタルサイン測定、マウスケアなどのケア、採血、気管内および口腔内吸引などの処置の有無を観察した。アラーム、モニター音、話し声などのバックグラウンドノイズは小野側器高機能積分精密騒音計LA-5560を用いて、保育器内に延長マイクを設置し、早産児の頭部周辺で測定した。

総計分析はIBM SPSS Statistics 21を使用し、有意水準は5%とした。

4．研究成果

予備研究結果:在胎週数28週で出生し、

状態が安定した修正週数 35 週の早産児 1 名を対象に、眼底検査のために散瞳している時に低照度と通常照度の異なる光環境下での反応を比較した。得られた結果は次の通りである。

(1) 散瞳しているとき、S-CgA は、通常照度より低照度で低値を維持した。S-CgA の平均値は、通常照度で 152.17 (27.41 - 330.08) pmol/mg、低照度で 60.34 (44.96 - 84.04) pmol/mg であった (表 1)。

散瞳時に異なる照度下で過ごした場合、S-CgA に差があるかどうか分散分析を行ったところ、有意差は認められないが、低い傾向を示した。(F=3.433, p=.089)(表 2)。

表1 事例A 唾液クロモグラニンA 記述統計

	度数	平均値	標準偏差	標準誤差	最小値	最大値
通常照度	7	152.1721	130.30466	49.25053	27.41	330.08
低照度	7	60.3421	14.7333	5.56867	44.96	84.04
合計	14	106.2571	101.03041	27.00151	27.41	330.08

表2 事例A 唾液クロモグラニンA 分散分析

	平方和	自由度	平均平方	F 値	有意確率
グループ間	29514.621	1	29514.621	3.433	0.089
グループ内	103178.248	12	8598.187		
合計	132692.869	13			

S-CgA のデータを経時的に比較すると、散瞳後に通常照度において上昇し、眼底検査後急激に上昇したが、低照度においては眼底検査後も 84.04 pmol/mg をピークに 50.0 pmol/mg 前後の低値で安定していた (図 1)。

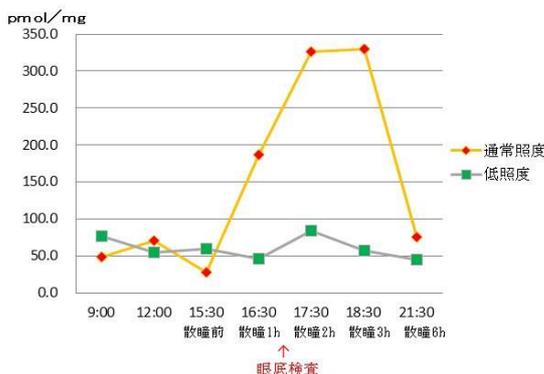


図1 散瞳時の唾液クロモグラニンAの推移(事例Aベビー)

(2) 行動学的評価においては、state(睡眠-覚醒状態)に注目し比較を行った結果、通常照度下より低照度下で深い睡眠状態の割合

が多かった。

(3) NICU は様々な音が存在し、連続するアラーム音やワゴンやごみ箱開閉の金属音や突発音により早産児は容易に刺激を受けたが、通常照度に比べ、防音効果のある低照度カバーをかけた場合は、ピクつきなどの四肢の動きを示すストレス反応が少ない傾向を示したが、現在分析中である。

(4) 心拍変動解析による自律神経活動の変化と、睡眠-覚醒状態との関連は現在分析中である。

本調査結果：状態が安定した修正週数 30 週以降 36 週以下の早産児 38 名を対象に介入群 (低照度：約 30Lux) と対照群 (通常照度：約 300Lux) に振り分け、データを収集した。その中で、眼底検査時間の大幅な変更や光線療法中のために非散瞳時のデータ収集日が変更となり修正週数 37 週となった事例の 2 名を除く 36 名を分析の対象とした。照度別の 2 群比較と、散瞳時と非散瞳時での個々の反応を比較した。

(1) 対象の属性

対象 36 名の振り分けは A：対照群 17 名、B：介入群 19 名であった。平均在胎出生週数は A 群 30w2d (25w3d - 33w5d)、B 群 29w2d (25w2d - 34w6d)、平均出生体重は A 群 1407g (740g-2146g)、B 群 1197g (727g-1996g) であった。表 3 に示すように、2 群の対象属性に差はなかった。

表3 対象の属性

	A: 対照群 (通常照度) n=17	B: 介入群 (低照度) n=19	p
性別	男児12名 女児5名	男児7名 女児12名	.087
出生週数	30w2d (25w3d - 33w5d)	29w2d (25w2d - 34w6d)	.232
出生体重 (g)	1407 (740-2146)	1197 (727-1996)	.114
対照データ収集日の修正週数	34w1d	33w5d	.594
介入データ収集日の修正週数	34w2d	33w4d	.510

MEDIAN 有意水準 <.05

独立サンプルによるMann-WhitneyのU検定

(2) 唾液クロモグラニン A (S-CgA)

早産児の唾液は量が少なく、個人差が大きかった。口腔内吸引チューブによる直接吸引法をおこなったが、粘液調の唾液はチューブ内に付着し逆送風にしても検体容器に回収す

ることが難しかった。採取した 216 検体中、154 検体が検体量不足のため分析ができなかった。分析できた 62 検体をもとに t 検定を行った結果、散瞳時 (21:30) において通常照度での S - CgA は平均値 167.72pmol/mg (SD ± 84.634)、低照度で 40.51 pmol/mg (SD ± 40.796) であり有意に低かった ($p < .05$)。ほかの時間帯では、照度差による有意差がなかった。

(3) 心拍変動解析による自律神経活動の変化は、睡眠-覚醒状態と関連し、散瞳時の通常照度では、音などの刺激を受けると瞬時に LF/HF が上昇した。また眼底検査直後の心拍数の増加や呼吸数の減少により、HF が急激に上昇する傾向も見られた。これは、開瞼器装着や未熟児鉤による眼球の回転・圧迫による迷走神経反射の刺激に関連したもので、眼底検査の直後の HF 分析は注意が必要である。

t 検定においては、LF/HF、HF とともに照度差において有意差がなかった。

(4) 行動学的評価においては、state(睡眠-覚醒状態)に注目した。介入群では 1A (深い睡眠) ~ 2A (浅い睡眠) の状態にあることが多く、反対に对照群では 1A ~ 3A であり、驚愕、四肢のピクツキ、足の突っ張り、腰を上げるなどのストレス反応が見られた。要因として、散瞳中は瞳孔が開大しているため明るい光の影響を受けやすく、睡眠への移行が妨げられ、音の刺激を敏感に感知するのではないかと推測された。ストレス反応が出現するタイミングはワゴンなどの金属音、重なるアラーム音、話し声や笑い声、ボールペンの音といった突発音(ピークノイズ)であった。NICU の環境は様々な音が存在し、感受性の高い早産児は容易に刺激を受けるが、对照群に比べ、防音効果を付加した低照度カバーをかけた介入群は、ピクツキなどの四肢の動きを示すストレス反応が少ない傾向であったが、統計学的分析については現在分析中である。結論：眼底検査を受けるために散瞳している

早産児 36 名を対象とし、光の影響を明らかにするために介入研究を行った。散瞳時に低照度環境を提供することで、唾液クロモグラニン A の値が有意に低く、ストレスの軽減につながる可能性が示唆された。ストレス反応の出現の要因の一つにアラーム音や金属音などの突発音(ピークノイズ)の影響も考えられた。早産児のストレスを軽減していくためには光と音の影響を加味した看護介入が必要である。

今回用いた心拍変動解析による自律神経活動の解析は、数値の可視化によりリアルタイムで交感神経が優位か、副交感神経が優位か状態を把握することができ、動きが少なく眠っている状態でも早産児の自律神経の様子を推測することができる。対象を理解するためのツールとして看護に活用できる可能性を秘めているため、今後の研究課題としていきたい。

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 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕
ホームページ等：なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者 堀金幸栄
国際医療福祉大学小田原保健医療学部
(0465) 21-6500

研究者番号：90588857

(2) 研究分担者 高橋眞理
北里大学看護学部
(042) 778-9281

研究者番号：20216758