

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2022

課題番号：17K16305

研究課題名（和文）極低出生体重児の成長発達と概日リズムの関連

研究課題名（英文）Circadian rhythm and growth and developmental outcomes in infants with very low birth weight

研究代表者

鈴木 由芽（Suzuki, Yume）

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：40458302

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、早産極低出生体重児の概日リズム形成と乳幼児期の成長発達との関連を解明することを目的とした。在胎32週未満の早産児または出生体重1500g未満の極低出生体重児を対象に、修正37週から44週の間、唾液中のコルチゾール値（10時、22時）を測定して概日リズムの有無を調べた。研究対象児31名のうち、唾液中のコルチゾール値の比により定義した概日リズムあり群は6名（19.4%）であった。概日リズムあり群となし群の比較において、乳幼児期の体重、身長、頭囲のSDスコアの変化率、幼児期の新版K式発達検査の修正年齢でのDQ値に、統計学的な有意差をみとめなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から、修正40週前後の概日リズム形成の有無は、早産極低出生体重児の乳幼児期の成長発達と明らかに関連は認めなかった。乳幼児期の睡眠障害および行動面との関連については、さらなる検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：This study aimed to elucidate the relationship between the circadian rhythm at approximately 40 weeks postmenstrual age (PMA) and the growth and development of infants who were born very preterm or have very low birth weight. Salivary cortisol levels were evaluated twice a day (at 10 am and 10 pm) within 37-44 weeks PMA. Of the 31 infants, 6 (19.4%) had circadian rhythm defined by the ratio of am: pm salivary cortisol levels. No significant differences in the rates of anthropometric standard deviation score change in the infantile period were found between infants with and without circadian rhythm. Moreover, no significant differences in the developmental quotient scores measured using the Kyoto scale of physiological development test were found between them.

研究分野：医学

キーワード：極低出生体重児 概日リズム コルチゾール メラトニン

1. 研究開始当初の背景

極低出生体重(VLBW)児は、乳幼児期に過敏性や睡眠障害がみられる割合が多いが、その原因は明らかになっていない。概日リズムの確立は、生涯を通じて生命の維持及び社会生活に重要な影響を及ぼし、乳幼児期には神経発達に深く関わる。早産児の概日リズムについて、先行研究では、Ivarsらは早産児の唾液中のコルチゾール分泌は修正1か月齢頃から昼夜の差が出現すること(PLoS One, 2017)を報告した。Vasquez-Ruiらは、新生児集中治療部(neonatal intensive care unit;以下、NICU)の明暗の周期のある光環境では、早産児の体重増加がよくなり、出生5日後から唾液中のメラトニン分泌の概日リズムが出現することを報告した(Early Hum Dev, 2014)。しかし、概日リズムの形成とVLBW児の乳幼児期の成長および発達との関連についての報告はなかった。

本研究の代表者は、NICU退院した早産またはVLBW児の成長発達について研究しており、VLBW児における慢性肺疾患の重症度と3歳時の成長発達予後の関連(鈴木ら, 日新生児成育医会誌, 2016)を報告した。この研究に続き、概日リズムの形成が自律神経系の調節機能の成熟の指標でありうる可能性に着目し、修正40週での概日リズムの形成とVLBW児の成長および発達の関連を調べる研究を計画した。

2. 研究の目的

本研究は、早産またはVLBW児の修正40週前後における概日リズムの形成に関わる新生児期の要因を調べることで、および修正40週前後の概日リズムの形成の有無と乳幼児期の成長発達の関連を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 施設：本研究について、自治医科大学付属病院臨床研究倫理審査委員会に申請し承認を得た上で、自治医科大学小児科学教室で行った。検体採取は、自治医科大学付属病院総合周産期母子医療センターNICUで行った。
- (2) 研究対象者：2018年6月から2020年10月に、当NICUに入院した在胎32週未満の早産児または出生体重1500g未満のVLBW児の内、本研究について代諾者から同意が得られた児。
- (3) 検体採取：唾液採取は、Salimetrics社のInfant's Swabを用いて、修正40前後の1日間、午前中(10時、12時)、および夜間(22時)に採取した。採取後30分以内に専用チューブ(Salimetrics社, Swab Storage Tube)に入れて凍結保存した。
- (4) コルチゾール、メラトニンの測定：コルチゾール測定、メラトニン測定については、測定キット(Salimetrics社, High Sensitivity Salivary Cortisol Enzyme Immunoassay Kit、およびSalimetrics社, Salivary Melatonin Enzyme Immunoassay Kit)を用いて酵素免疫測定法で測定した。
- (5) 成長、発達の評価：成長の評価には、体重、身長、頭囲のSDスコアの変化率を用いた。新生児期の体格のSDスコアは体格指数計算ファイル(縦断・横断解析用)(<http://jspe.umin.jp/taikakubirthlongcrossv1.1.xlsx>(最終アクセス日2022年5月18日))を用いて算出し、乳幼児期の体格のSDスコアは修正月齢相当の標準体重、標準身長、標準頭囲(加藤ら, 小児保健研, 2003)を用いて算出した。SDスコアの変化率は、出生時から修正40週までは週毎の変化率(SD/週)を、出生時から修正6か月、修

正 12 か月、および修正 18 か月までは月毎の変化率 (SD/月) を算出した。発達の評価には、修正年齢により算出した新版 K 式発達検査の全領域および各領域別の発達指数 (developmental quotient; 以下、DQ) を用いた。

- (6) 統計学的解析：統計ソフト (JMP ver.16.1) を用いた。二群間の比較は、スチューデントの t 検定、マン・ホイットニーの U 検定、またはカイニ乗検定を用いた。唾液中のコルチゾール値の比 (10 時/22 時) 2 以上の場合を概日リズムあり (Raff H, J Clin Endocrinol Metab, 1998) として、研究参加者を概日リズムあり群と概日リズムなし群に分けて、周産期および新生児期背景、出生時から NICU 退院時までの SD スコアの変化率、乳幼児期の SD スコアの変化率、および修正 1 歳半から 2 歳時の新版 K 式発達検査による DQ 値を比較した。

4. 研究成果

- (1) 研究参加に同意が得られた 38 名の内、修正 37 - 44 週に唾液を採取可能であり、10 時、22 時のコルチゾール値を測定できた 31 名について解析した。研究対象児(31 名)は、在胎期間 (平均値 (SD)) 28.7(3.5)週、出生体重 (平均値 (SD)) 1051 (382) g であり、コルチゾール値の日内変動で定義した概日リズムあり群 6 名 (19.4%)、概日リズムなし群 25 名 (80.6%) であった。概日リズムあり群、および概日リズムなし群の周産期および新生児期の背景を表 1 に示した。概日リズムあり群は概日リズムなし群に比べて、在胎期間が短く出生体重が小さかったが、統計学的な有意差は認めなかった。その他の周産期および新生児期の背景にも、両群間に統計学的な有意差を認めなかった。

表 1. 概日リズムあり群と概日リズムなし群の周産期および新生児期背景の比較

	概日リズムあり (n=6)	概日リズムなし (n=25)	p 値 ^a
在胎期間, 週, 平均値 (SD)	27.0 (4.5)	29.1 (3.2)	0.21
出生体重, g, 平均値 (SD)	852 (351)	1099 (380)	0.16
性別, 男性/女性	4 / 2	9 / 16	0.17
多胎, n (%)	3 (50.0)	8 (32.0)	0.41
出生前ステロイド使用, n (%)	4 (66.7)	15 (60.0)	0.76
SGA, n (%)	1 (16.7)	7 (28.0)	0.57
呼吸窮迫症候群, n (%)	4 (66.7)	14 (56.0)	0.63
慢性肺疾患, n (%)	4 (66.7)	13 (52.0)	0.52
動脈管開存症, n (%)	1 (16.7)	6 (24.0)	0.70
出生後ステロイド使用, n (%)	3 (50.0)	4 (16.0)	0.07
脳室内出血, n (%)	0	0	
脳室周囲白質軟化症, n (%)	0	0	
未熟児網膜症, n (%)	0	2 (8.0)	0.47
NICU 退院日齢, 日, 平均値 (SD)	123.7 (56.2)	104.6 (53.3)	0.44
NICU 退院修正週齢, 週, 平均値 (SD)	44.7 (3.7)	44.0 (5.1)	0.76

SD, standard deviation; SGA, small for gestational age.

^a 連続変数の比較はスチューデントの t 検定、割合の比較はカイニ乗検定を用いた

(2) 表 2 に、修正 37 週から 44 週に測定した唾液中のコルチゾール値、およびメラトニン値について、概日リズムあり群となし群の比較を示す。両群間の唾液中のメラトニン値について、統計学的な有意差を認めなかった。メラトニン値の測定では、両群ともに唾液の検体量不足による測定値の欠損があった。

表 2. 修正 37 週から修正 44 週の唾液中のコルチゾール値およびメラトニン値の比較

	概日リズムあり (n=6)	概日リズムなし (n=25)	p 値 ^a
測定日齢, 日, 平均値 (SD)	92.2 (33.1)	76.1 (22.6)	0.16 ^b
測定時の修正週齢, 週, 平均値 (SD)	40.2 (1.2)	39.9 (1.3)	0.68 ^b
コルチゾール値 (10 時), nmol/l, 中央値 (IQR)	13.30 (10.37-30.75)	8.51(5.63-10.85)	0.02
コルチゾール値 (22 時), nmol/l, 中央値 (IQR)	4.26 (3.21-6.55)	7.73 (5.62-11.92)	0.02
コルチゾール値の比, 10 時/22 時	3.64 (2.39-4.95)	1.00 (0.76-1.49)	0.0002
メラトニン値 (10 - 12 時), pg/ml, 中央値 (IQR)	6.27 (4.80-30.46) ^c	5.24 (4.44-13.29) ^d	0.52
メラトニン値 (22 時), pg/ml, 中央値 (IQR)	5.80 (3.78-7.82) ^e	7.24 (4.34-12.32) ^f	0.45

SD, standard deviation; IQR, interquartile range.

^a他に記載がない限り、マン・ホイットニーの U 検定を用いた、^bスチューデントの t 検定を用いた、^c欠損値 1 名、^d欠損値 6 名、^e欠損値 3 名、^f欠損値 15 名

(3) 表 3 に、新生児期、乳幼児期の体重、身長、および頭囲 SD スコアの変化率について、概日リズムあり群となし群の比較を示す。いずれの時期においても、両群間の体重、身長、および頭囲 SD スコアの変化率に統計学的な有意差を認めなかった。表 4 に幼児期の新版 K 式発達検査 DQ 値の比較を示す。両群間の全 DQ 値および各領域 DQ 値に統計学的な有意を認めなかった。

表 3. 新生児期、乳幼児期の体重、身長、および頭囲 SD スコアの変化率の比較

	概日リズムあり (n=6)	概日リズムなし (n=25)	p 値
NICU 入院中 (出生時 ~ 修正 40 週)			
測定日齢, 日, 平均値 (SD)	90.8 (35.9)	75.24 (23.1)	0.19
測定時の修正週齢, 週, 平均値 (SD)	40.0 (0.7)	39.8 (0.5)	0.38
体重, SD/週, 平均値 (SD)	-0.16 (0.08)	-0.18 (0.09)	0.68
身長, SD/週, 平均値 (SD)	-0.23 (0.06)	-0.22 (0.09)	0.95
頭囲, SD/週, 平均値 (SD)	-0.02 (0.13)	-0.01(0.10)	0.92

乳児期（修正 40 週～修正 6 か月）			
測定時の修正月齢, 月, 平均値 (SD)	5.83 (0.41)	5.96 (0.69) ^a	0.68
体重, SD/月, 平均値 (SD)	0.28 (0.12)	0.29 (0.18) ^a	0.89
身長, SD/月, 平均値 (SD)	0.34 (0.14)	0.28 (0.16) ^a	0.48
頭囲, SD/月, 平均値 (SD)	-0.01 (0.08)	0.05 (0.14) ^b	0.32
乳児期（修正 40 週～修正 12 か月）			
測定時の修正月齢, 月, 平均値 (SD)	12.4 (0.6) ^a	12.1 (1.0) ^b	0.51
体重, SD/月, 平均値 (SD)	0.18 (0.08) ^a	0.18 (0.02) ^b	0.97
身長, SD/月, 平均値 (SD)	0.21 (0.10) ^a	0.16 (0.09) ^b	0.31
頭囲, SD/月, 平均値 (SD)	0.00 (0.07) ^a	0.01 (0.06) ^b	0.76
乳幼児期（修正 40 週～修正 18 か月）			
測定時の修正月齢, 月, 平均値 (SD)	16.7 (1.0)	17.7 (1.2) ^a	0.06
体重, SD/月, 平均値 (SD)	0.15 (0.02)	0.13 (0.01) ^a	0.51
身長, SD/月, 平均値 (SD)	0.18 (0.06)	0.14 (0.07) ^a	0.23
頭囲, SD/月, 平均値 (SD)	0.01 (0.05)	0.01 (0.04) ^a	0.98

^a 欠損値 1 名、^b 欠損値 2 名

表 4. 新版 K 式発達検査 DQ 値（修正年齢）の比較

	概日リズムあり (n=5)	概日リズムなし (n=20)	p 値
新版 K 式発達検査			
検査時の修正月齢, 月, 平均値 (SD)	21.6 (2.5)	20.2 (2.3)	0.22
全領域 DQ 値, 平均値 (SD)	87.6 (10.9)	90.9 (18.7)	0.71
姿勢・運動領域 DQ 値, 平均値 (SD)	93.2 (15.6)	89.2 (17.7)	0.65
認知・適応領域 DQ 値, 平均値 (SD)	89.0 (12.4)	92.9 (19.1)	0.67
言語・社会領域 DQ 値, 平均値 (SD)	82.2 (9.4)	89.3 (23.5)	0.52

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------