

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：16201

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K15717

研究課題名(和文) 新たな心拍変動解析法による低出生体重児の発達予後予測

研究課題名(英文) Developmental Prognosis of Low Birth Weight Infants Predicted by a New Heart Rate Variability Analysis Method

研究代表者

加藤 育子 (KATO, Ikuko)

香川大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：00613720

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：生体指標にはストレスに対する過渡的受動的変化の他に、生体の内在機能に起因する持続的な変動(ゆらぎ)が観察される。成人では心拍変動を周波数解析した結果を自律神経指標とした文献は多い。しかし、乳児では心拍数や呼吸数は明らかに成人と異なり、計測時安静状態を保つことは困難であるためこれまで有効な解析方法は確立されていなかった。今回の研究では、乳児の体動にも対応できる変動幅を利用した新たな心拍変動解析により生体内リズムを評価する方法を開発した。睡眠リズムを心拍変動で判断し、在胎週数や出生後の日齢による違いを検討し、心拍変動解析は乳児期早期から発達予後を予測する一つの方法となり得ると考えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

乳幼児期に何らかの正常とは相違する診察にて「違和感」を感じる児の中に、幼児期以降自閉症スペクトラムと診断される例は多い。しかし、その「違和感」というものは、医学的に客観的に評価し定量して記載することは不可能である。その違和感の中に、生体リズムの異常を疑うことがあるが、NIRS(近赤外分光法)を用いた乳児の脳循環のリズムを評価することにより、正期産児と比較して早産児では脳循環の成熟度が修正週数よりも亢進しており、その成熟度のアンバランスが早産児の発達に影響を及ぼす可能性を我々は報告した。今回より汎用性のある心電図において観察できるかどうか検討することを目的としている。

研究成果の概要(英文)：In addition to transient passive changes in response to stress, sustained fluctuations due to intrinsic functions of the body can be observed in biological indices. In adults, frequency analysis of heart rate variability has been used as an autonomic index in many literatures. However, since the heart rate and respiratory rate of infants are clearly different from those of adults, and it is difficult to maintain a resting state during measurement, no effective analysis method has been established so far. In this study, we developed a new method to evaluate in vivo rhythms by analyzing heart rate variability, which utilizes a fluctuation range that can respond to the body movements of infants. Sleep rhythm was determined by heart rate variability, and differences by week of conception and day of postnatal age were examined. We believe that heart rate variability analysis can be a method for predicting developmental outcomes from early infancy.

研究分野：乳児発達

キーワード：早産児 発達 心拍変動 ゆらぎ

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生体指標には stress に対しての過渡的受動的変化の他に、生体の内在機能に起因する持続的な変動(ゆらぎ)が観察される。心拍(心周期)にも同様に過渡的受動的変化と持続的ゆらぎが観察される。心拍の持続的ゆらぎにはサーカディアンリズムのような周期の長いものから、数秒から数分程度の短い周期のものまであり「心拍変動」と総称されている(Camm AJ, Circulation 93:1043, 1996)。自閉症スペクトラムなど、自律神経系に大きな影響を与える疾患を有すると、過緊張状態が継続するために心拍変動が少なくなるという報告がある。その解析方法は、フーリエ変換など周波数解析を行い、その周波数帯の成分の比によって交感神経優位か副交感神経優位かを評価する手法が多くとられ、現在、大人においてウェアラブルセンサーに組み込まれて常時測定が行われるなど普遍的なものになってきている。心拍変動は被検者の状態(安静、運動、感情など)により大きく変化するため、個体間で比較するには基本的に安静状態を一定期間キープして計測することが求められる。しかし、乳児を対象とすると、睡眠時でさえも一定期間動きを止めることは不可能であるため、脳低温療法中など沈静状態での心拍変動評価は報告されているが、乳幼児での自律神経評価について有用であるという確固たる証拠を示す報告はない。さらには、心拍数や呼吸数は大人と小児では明らかに異なり、我々の乳児を対象とした事前研究では副交感神経指標となる呼吸数に一致した HF の明らかなピークは見られるものはなかった。そこで、今回は乳幼児に対応できる短時間で解析可能な変動幅を指標とした解析方法を検討する。事前研究にて心拍の変動幅は日齢や児の状態により変化することが確認されており、乳児で問題となる体動の影響を相殺する方法を確立し、年齢や週数での変化について検討することを目的とした。

### 2. 研究の目的

乳児の体動にも対応できる変動幅を利用した新たな心拍変動解析により生体内リズムを評価する方法を開発した。今回この心拍変動解析により低出生体重児の発達予後予測が可能かどうかを明らかにすることを目的としている。

### 3. 研究の方法

今回は乳幼児に対応できる短時間で解析可能な変動幅を指標とした解析方法を検討した。乳児の安全に配慮して医療用のディスプレイ心電図電極を装着し、児や養育者の行動を極力妨げない小型無線多機能センサーを使用して心電計測を行った。原則として自然睡眠の記録をとるために、授乳後自然睡眠に入り、覚醒するまで計測した。



小型センサーを装着

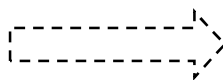
#### R波の検出

乳幼児の狭小なR波を検出するためにサンプリング間隔が10ms以下とし、体動によるR位置検出ミスが多く発生するため、極力ノイズを除去できるようにプログラム開発を行って検出率を高める方法を考案した。

#### 心拍変動解析

乳幼児に特化した解析方法を種々検討し、早産児と正期産児との相違点や、児の発達との関連を検討する。

bluetooth 通信



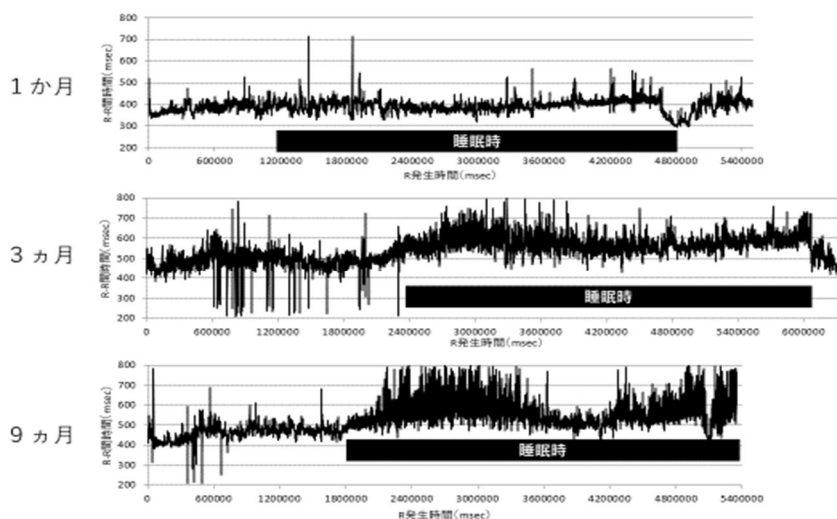
## 発達フォロー

今回の研究期間では早産児における発達フォローを予定した。早産児では1歳半と3歳において新版K式発達検査を行った。期間内では、心拍変動解析を行った児において、その後発達検査を行うことができなかった。

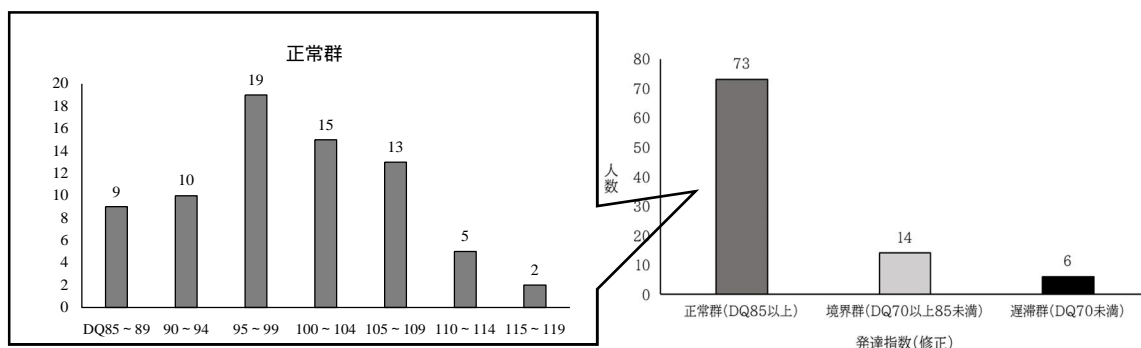
### 4. 研究成果

研究期間中に生後1日～9か月の、のべ75人の乳児について心電図の解析を行った。

小型センサーによる、処理されていないデータについて、乳児の体動によるノイズの除去に関する検討を行った。市販されている心電図では、ノイズ除去のために滑らかな表記となるように処理されており、心拍数は数秒間の平均化された値であるため、乳幼児の心拍変動を解析結果に疑義が生じた。1拍ごとのRR間隔を算出することにより、正確な心拍変動解析が可能となるが、図のように体動がある場合と、真に心拍のゆらぎをとっている場合があり、心電図データを確認してより正確に評価できるシステムを構築した。それによって解析できた例を下図に示す。



出生後数日以内の例では、変動幅は大きい傾向であったものの、1か月時点では変動幅は小さくなる例が多かった。その後月齢に応じて、睡眠時と覚醒時のRR間隔の変動は大きく、さらに、睡眠時の間でもsleep stageに応じて変動幅が大きく変化することが証明できた。また、授乳中にもRR間隔の変化があり、直接授乳と瓶授乳で変化がみられた。ただし、個人差が大きく、コロナ感染拡大の影響もあるため、それぞれの特徴を示す解析まで本研究範囲内では進むことはできなかった。また、早産児の発達検査においては、2013年1月から2019年12月までに1500g未満で出生し、香川大学医学部附属病院のNICUを退院した142名のうち、1歳6ヶ月検診で新版K式発達検査の実施が可能であった93名を分析の対象とした。



今後の研究にて、心拍変動解析を行った例について、その後の発達検査との関連を確認する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 新居広一郎, 岡田仁, 伊藤進, 川本昌平, 杉野政城, 近藤健夫, 加藤育子, 小谷野耕佑, 西庄佐恵, 安田真之, 日下隆.	4. 巻 31
2. 論文標題 新生児集中治療室 (NICU) で使用する薬剤のピリルビン遊離作用の研究 (第二報) 抗微生物薬の文献学的検索.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児臨床薬理学会雑誌	6. 最初と最後の頁 27-30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 香西祥子, 加藤育子, 田中彩, 河西邦浩, 岡田仁, 日下隆	4. 巻 31
2. 論文標題 授乳期における母親のカフェイン摂取の意識と母乳中のカフェイン濃度について.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 日本小児臨床薬理学会雑誌	6. 最初と最後の頁 33-38
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Mayumi, Konishi Yukihiro, Kato Ikuko, Koyano Kosuke, Nakamura Shinji, Nishida Tomoko, Kusaka Takashi	4. 巻 43
2. 論文標題 Do low birth weight infants not see eyes? Face recognition in infancy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 186 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.braindev.2020.09.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Morimoto Aya, Nakamura Shinji, Sugino Masashiro, Koyano Kosuke, Fuke Noriko, Arioka Makoto, Nakao Yasuhiro, Mizuo Ami, Matsubara Mari, Noguchi Yuta, Nishioka Katsufumi, Yokota Takayuki, Kato Ikuko, Konishi Yukihiro, Kondo Sonoko, Kunikata Jun, Iwase Takashi, Yasuda Saneyuki, Kusaka Takashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Cerebral hemodynamics during neonatal transition according to mode of delivery	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-98932-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kato Ikuko, Horike Kimiyo, Kawada Kou, Htun Yinmon, Nishida Tomoko, Nakamura Shinji, Koyano Kosuke, Konishi Yukihiro, Kusaka Takashi	4. 巻 17
2. 論文標題 The Trajectory of Expressed Colostrum Volume in the First 48 Hours Postpartum: An Observational Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Breastfeeding Medicine	6. 最初と最後の頁 52 ~ 58
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/bfm.2020.0366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤育子	4. 巻 33
2. 論文標題 新生児～乳児期に必要な熱量と栄養素、望ましい成長	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 with NEO	6. 最初と最後の頁 19380
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 加藤育子	4. 巻 39
2. 論文標題 母乳育児がうまくいくための10のステップ (母乳育児成功のための10カ条 : 2018年改訂版) のポイント	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ペリネイタルケア	6. 最初と最後の頁 290-295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 加藤育子
2. 発表標題 極低出生体重児の修正1歳半での感覚特性
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 淵野裕、加藤育子
2. 発表標題 触覚振動刺激中の脳活動の発達変化
3. 学会等名 第64回日本新生児成育医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤育子
2. 発表標題 出産回数と母乳育児~母乳育児支援を少子化対策として考える~
3. 学会等名 第34回日本母乳哺育学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤育子
2. 発表標題 The first 1000 days 補完食（離乳食）
3. 学会等名 第123回日本小児科学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤育子
2. 発表標題 母子同室 産後早期に母と子が一緒に過ごす時間とは
3. 学会等名 JALC第48回母乳育児支援学習会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香西祥子、加藤育子
2. 発表標題 日本母乳バンク協会に提供された母乳中のカフェイン濃度調査
3. 学会等名 第35回日本母乳哺育学会
4. 発表年 2021年

〔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