

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K02709

研究課題名（和文）低出生体重児のサーカディアンリズムの形成と発達の予後についての研究

研究課題名（英文）Study of circadian rhythm formation and developmental prognosis in low birth weight infants.

研究代表者

小西 行彦（Konishi, Yukihiko）

香川大学・教育学部特別支援教育・准教授

研究者番号：60528157

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では新生児から乳児期早期における唾液中のメラトニンの濃度にはサーカディアンリズムは明確には形成されておらず、哺乳によるウルトラディアンリズムが形成されていることが示唆された。また3歳時の発達検査の結果と睡眠習慣の関連について検討を行ったところ、睡眠習慣に問題を持つ児ほど、発達検査の値が低くなる傾向が見られ、乳幼児期の睡眠習慣と発達の予後との間に関連が見られることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では新生児から乳児期早期における唾液中のメラトニンの濃度が哺乳前後で増加していることが示された。このことは、メラトニンが松果体で生成されるようになる生後3～4か月までのウルトラディアンリズムの形成に食事が影響していることを示唆している。メラトニンは母乳にも移行することが明らかになっており、夜間の母乳は昼間に比べメラトニンを多く含むことが報告されている。このことがのちの概日リズムの形成に重要な役割を果たしていると考えられる。

研究成果の概要（英文）：The present study confirmed that circadian rhythms are not clearly formed in the concentration of melatonin in saliva during neonatal and early infancy. It was suggested that an ultradian rhythm is formed by feeding. Instead, it was suggested that an ultradian rhythm is formed by feeding during this period. In addition, an examination of the relationship between developmental test results at age 3 and sleep habits showed that children with sleep habit problems tended to have lower developmental test scores, indicating an association between sleep habits in infancy and developmental prognosis.

研究分野：小児神経

キーワード：メラトニン 概日リズム 低出生体重児

1. 研究開始当初の背景

< 低出生体重児の状況 >

近年、先進国では出生率が低下する一方低出生体重児が増加しているが、新生児医療は飛躍的に発展しており、その発達予後は確実に改善している。2008年6月～2014年9月に当院 NICU 入院となった出生体重 1500g 未満の極低出生体重児 133 人のうち死亡は 7 人 (5.3%)、重度の脳性麻痺は 2 人 (1.5%) であった。また、修正 1 歳半の時点で新版 K 式発達検査では、全領域での発達指数の平均は 96.0、明らかな発達遅延と考えられる DQ80 未満の児は 4 人 (5.7%) と極めて少なかったことを我々は報告している (中国四国小児科学会, 2016)。しかし、乳児期発達が良好と評価された児の中にも、学童期になると「知能やコミュニケーションの問題」が顕著になる場合があることが近年課題となってきた (Takeuchi A, Brain & Development, 2016) その合併症もしくは悪化因子として睡眠・覚醒などのリズム形成障害がある。そして、睡眠障害に代表される生体リズムの乱れが糖尿病や肥満など生活習慣病の発症に大きく関わっていることが近年明らかになり、大規模コホート調査では、3 歳時に睡眠時間が短い児では 1.6 倍肥満になりやすいと報告されている (Björkqvist J, Sleep Med. 2014)。低出生体重児は遺伝子と環境との相互関連によりもともと成人病のリスクが極めて高いとされている (DOHad 仮説) が、睡眠・覚醒リズム障害がそのリスクをさらに高めている可能性があり、その治療法の確立が長期予後改善のために急務である。

< 睡眠リズム形成 >

睡眠 覚醒リズムは、体温・自律神経系・内分泌系とともに体内リズムの一部であり、生体時計によって調節されている。生体時計は、遺伝のリズム (太陽時計) の両方で成り立ち、年齢や環境因子が時計を持つ。胎児は在胎 30 週に達する頃、母親の生体リズムが現れるが、出生後はいったんそのリズムが消失トされた睡眠覚醒リズムは、新生児期に環境や授乳など数十分から数時間の昼夜区別ない周期性を持つ ウルトラディアンリズム となる。そして 生後 3 か月頃よりメラトニンの分泌が見られるようになると、ほぼ 1 日周期のサーカディアンリズムが形成されはじめ、生後 12 か月頃には完成する。そして 4 歳頃には夜間覚醒することはほぼなくなり昼寝も必要なくなる。現在、新生児集中治療室では夜間光量を減少させるなどでリズム形成早期確立への取り組みがなされてはいるが、胎内環境や自宅とは異なる環境であることや、早産であり脳の成熟度が達していない時点でリズム形成がアンバランスにスタートすることなどが、睡眠・覚醒リズムの形成障害を来していると考えられる。

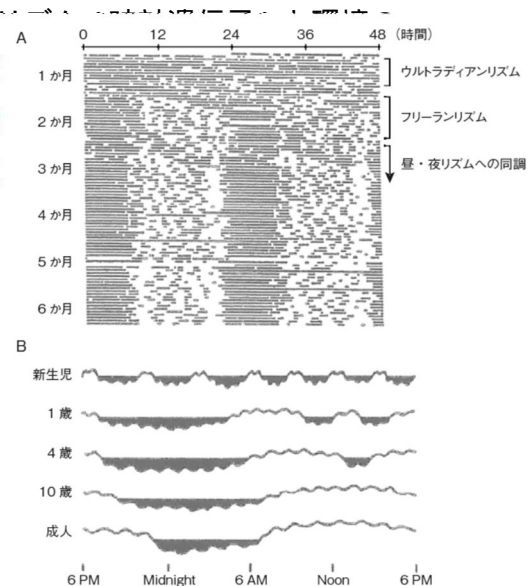


図 3 ヒト新生児～乳児期の睡眠発達  
A: 生後 6 か月までの睡眠・覚醒リズムの発達  
B: 新生児から成人までの睡眠・覚醒リズムの発達

瀬川昌也: 発達過程にみる睡眠・覚醒リズムの異常. 神経進歩 36: 1029-1040, 1992

サーカディアンリズムに関する内分泌活動では、コルチゾールとメラトニンがある。コルチゾールは早朝に分泌ピークを迎え、日中はしだいに分泌が低下し深夜にはほとんど

ど分泌されない。ACTH 分泌はコルチゾール分泌に先行し、同様の日内変動を示すが、朝になって夜間睡眠を終了させる (Born J, Nature, 1999)。それらは視床下部 - 下垂体 - 副腎皮質系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis ; HPA 系) による複数のフィードバック機構で調整されているが、徐波睡眠はこの HPA 系を抑制する作用があるため、慢性的な睡眠障害をきたすと HPA 系も慢性的に亢進する。その慢性的な亢進はコルチゾールの分泌を増加させ、インスリン感受性の低下や脂質代謝の異常を来して生活習慣病発症へとつながる。

対してメラトニンは睡眠導入作用を有し、入眠前から血中濃度が上昇して生体が夜と認識する時期には高い濃度を示す。そして、光と同様に概日リズムの位相を変移させる働きのあることが判明しており、睡眠障害の治療として現在注目されている。メラトニンは図 2 のように夜間の血中メラトニン濃度は、生後 3 か月までは低値で、昼と夜の分泌量に差が認められない。生後 3 か月以降より (pg/ml) 夜間血中メラトニン濃度の年齢別推移

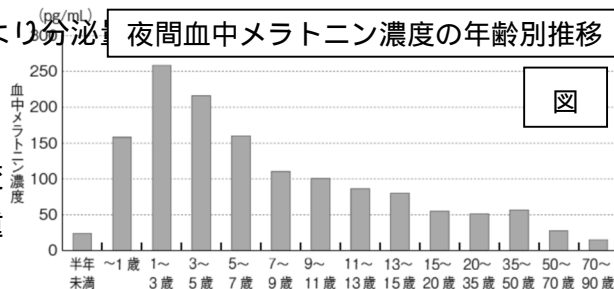
年齢	血中メラトニン濃度 (pg/ml)
半年未満	~10
1歳	~150
1~3歳	~250
3~5歳	~200
5~7歳	~150
7~9歳	~100
9~11歳	~80
11~13歳	~70
13~15歳	~60
15~20歳	~50
20~35歳	~40
35~50歳	~30
50~70歳	~20
70~90歳	~10

1~3 歳の時期にもっとも高値を示す。また、コルチゾールも 3 歳までに日内変動が確立するといわれている。つまり、幼児期は内分泌の変動に伴ったサーカディアンリズム形成確立に重要な時期であるといえる。

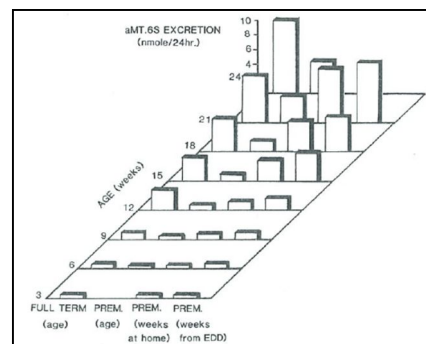
#### < 低出生体重児における睡眠覚醒リズム障害の病態 >

睡眠の質を測定する方法として、小型加速度計を利用して活動量を算出し、心拍数と関連させて評価する時計型モニターによる評価が一般的になりつつある。12 か月前後の極低出生体重児の睡眠を小型加速度計のアクチグラフで評価した Asaka らの研究では、正期産児に比べ有意に就寝・覚醒時間が早く、夜間の睡眠時間が短いといった傾向が見られた (Brain Dev. 2010)。Kennaway らは早産児におけるメラトニンの分泌が正期産児に比べ低いことを報告しており、セロトニン-メラトニン代謝経路の違いが低出生体重児の睡眠リズムの形成に影響を与えている可能性が示唆されている (J Clin Endocrinol Metab. 1992 図 3)。一方で、Shimada らは早産児と正期産児との生後 6 か月までの睡眠の発達的变化に差がなかったと報告している (Brain Dev. 1999)。いずれもサンプルサイズが非常に小さく臨床的な睡眠障害の評価や発達評価が客観的に行われていない。そのため、まずは臨床的に睡眠障害を持つ患者におけるメラトニンやコルチゾールといったサーカディアンリズムを有するホルモンの日内変動における異常を明らかにすることが必要である。

夜間血中メラトニン濃度の年齢別推移



Waldhauser, J Clin Endocrinol Metab, 1988 より一部改



早産児では修正 12 週の時点でメラトニンの分泌が低い

## 2. 研究の目的

我々の研究では低出生体重児においてアクチグラフを用いて乳児期と幼児期の睡眠・覚醒リズムの調査を行い、合わせて唾液中のメラトニンおよびコルチゾールを測定することで、内分泌系とサーカディアンリズムとの関係性を明らかにし、さらにはそれが乳児期から幼児期まで継続して影響するのかどうかを検討する。

## 3. 研究の方法

対象である低出生体重児とコントロール群である正期産児それぞれ 30 人ずつを目標とし、1 歳半時、3 歳時 (今回の研究期間 3 年では 3 歳児はその時点で対象となる児) の健診に合わせて睡眠・覚醒リズムの実態調査と唾液中のメラトニンおよびコルチゾールの測定を行う。

### < 睡眠・覚醒リズムの状態調査 >

1. 日本版幼児睡眠質問票: 日本の文化にあった就学前児用の睡眠評価尺度として

開発・標準化された質問票でスクリーニングに用いられている。採点項目パラソムニアや閉塞性睡眠時無呼吸症候群、不眠・リズム障害など10因子に分類されている。

2. 腕時計型活動量計（アクチグラフ、AMI社）による睡眠・覚醒のリズム判定  
測定した手首活動量から Cole ら（1992）のアルゴリズムを利用したプログラム（AW2 Ver. 2.4.20, AMI社）を用いて10分ごとに睡眠と覚醒の判定を行い集計を行う。

<唾液中のメラトニンおよびコルチゾール分泌量の調査>

1. 唾液中メラトニンの測定によるメラトニン分泌日内変動の調査

2. 唾液中コルチゾールの測定による日内変動の調査

患者説明・資料やデータの回収担当；小谷野・中村 データ解析担当；加藤・日下  
研究全体の総括を研究代表者の小西が担当する。

まずは正期産児と比べて低出生体重児では生後3か月時点において、夜間メラトニンの量が減少しているかどうかを確認する。1歳半と3歳の時点では質問票を用いて、睡眠の問題についてスクリーニングを行う。また、客観的な睡眠・覚醒リズムの評価をアクチグラフで行い、極低出生体重児ではリズム障害が多いのか、多いとするとどの障害パターン（夜間覚醒や入眠障害など）があるかを明らかにし、さらにはメラトニン分泌量の低下が障害に関係するのか、またコルチゾールの日内変動への影響があるかどうかを明らかにする。

4. 研究成果

本研究では新生児から乳児期早期における唾液中のメラトニンの濃度にはサーカディアンリズムは明確には形成されておらず、哺乳によるウルトラディアンリズムが形成されていることが示唆された。また3歳時の発達検査の結果と睡眠習慣の関連について検討を行ったところ、睡眠習慣に問題を持つ児ほど、発達検査の値が低くなる傾向が見られ、乳幼児期の睡眠習慣と発達の予後との間に関連が見られることが示された。

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
研究分担者	須賀 健一  (Suga Keninchi)  (70511335)	徳島大学・病院・特任講師    (16101)	

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