



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Influence of light exposure in night time on sleep development of preterm infants [an abstract of entire text]
Author(s)	兼次, 洋介
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号 : 2142 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11660号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59050
Type	doctoral thesis
File Information	Yosuke_Kaneshi_summary.pdf



学 位 論 文 （要約）

Influence of light exposure in night time on sleep development of preterm infants

(夜間の光曝露が早産児の睡眠発達に及ぼす影響に関する研究)

2015 年 3 月

北 海 道 大 学

兼 次 洋 介

【緒言】 新生児医療の進歩により、早産児の死亡率は著しく低下し、日本では出生体重 1000g 以下の児においても死亡率は 17%であり、さらに 1500g 以下の時では死亡率は 5%を切っている。しかし一方で、早産児の発達障害の割合は減っておらず、出生体重 1000g 以下の児の 6 歳時予後で 44.1%が発達障害を有している。脳性麻痺などの重篤な障害なく NICU (Neonatal Intensive Care Unit; 新生児集中治療室) を退院した児においても発達予後は必ずしも良くない事がわかるが、この原因として出生後の NICU における人工環境が発達を阻害している可能性が指摘されており、特に光環境を明暗環境に整える事で児にサーカディアンリズムが生まれ、発達予後を改善させる可能性が指摘されており、今回の研究を企画した。サーカディアンリズムは胎児・新生児の発達発育において重要であり、出生後のサーカディアンリズムは光刺激により調整される。正期産児では生後 1-3 ヶ月で睡眠覚醒やホルモン分泌におけるサーカディアンリズムは確立するが、早産児にとってもサーカディアンリズムは発達・発育にとって重要である事がわかっている。そして、光刺激によりサーカディアンリズムの発達が促される事がわかっている。早産児を対象とした臨床研究から、明暗環境下の NICU は恒暗・恒明環境下の NICU と比較して体重増加・頭囲増加を促進することがわかっている。よって、NICU の光環境は明暗環境が望ましいが、夜間処置時には照明を使用せざるを得ないのが現状である。また、NICU において間欠的に使用する白色ライトが児のサーカディアンリズムに与える影響に関してはこれまで研究されていない。

光刺激は網膜の視細胞である桿体細胞・錐体細胞・節細胞のそれぞれの光受容体、ロドプシン・コーンオプシン・メラノプシンでとらえられており、特に明暗情報は主にメラノプシンで処理され、生物時計の中核である視交叉上核に直接投射されている。この 3 種類の光受容体の発達には順番があり、まず始めに働き始めるのがメラノプシンであり、正期産児では出生直後から、早産児では修正 30 週から働き始める。次に、ロドプシンは正期産時では生後 36 時間から、早産児では修正 35 週から働き始める。そしてコーンオプシンは正期産児では生後 2 ヶ月から働き始める。さらに、3 種類の光受容体は、反応できる光の波長が異なっており、メラノプシンは 580nm 以下、ロドプシンは 610nm 以下、コーンオプシンは 680nm 以下の波長に反応ができる。このように、早産児はメラノプシン・ロドプシンで光を感じている為、610nm 以上の赤色光には反応できない。よって、赤色光を使用して夜間哺育を行う事により、早産児の光環境を最適化できる可能性があると考えられた。そこで今回我々は、波長 725nm の赤色ライトを開発し、夜間処置時に使用する事により早産児のサーカディアンリズムの発達を促進するか、また夜間処置時に従来使用してきた白色ライトが早産児のサーカディアンリズムに対してどのような影響を与えているかを検討した。

【対象と方法】 北海道大学病院 GCU(Growing Care Unit; NICU の回復室)において、2013 年 1 月から 2013 年 8 月に、無作為ランダム化比較試験を行った。対象は、在胎週数 36 週以下の早産児で、修正月齢 1 ヶ月未満であり、呼吸循環動態が安定し、GCU へ移床している児とした。除外基準は、染色体異常を合併している児、国際分類で stage III 以上の未熟児網膜症を有する児、Papile 分類 grade3-4 の脳室内出血や脳質周囲白質軟化症などの頭蓋内病変を有する児とした。介入期間は退院・修正 44 週に達した時点・介入開始後 8 週間を経過した時点までとした。GCU の照明環境は午前 6 時から午後 9 時までは照度 40~100 lux、午後 9 時から午前 6 時までは照度 1~5 lux の明暗環境とした。上記照明環境下において、夜間の授乳・おむつ交換時に使用するライトにより、対照群(白色 LED ライト群)と介入群(赤色 LED ライト群)にランダム割り付けを行った。各症例の照度を Actiwatch-L light sensor を使用して計測した。また、Actiwatch-L を各症例の足首に 24 時間巻く事で体動を記録し、日中と夜間の活動量、日中活動量と夜間活動量の比(D/N ratio; Day Night activity ratio)を計測した。看護師により夜間啼泣回数を記録した。また、身体発育として体重・身長・頭囲増加を記録した。

【結果】 合計 39 人の患者が研究に参加した。患者背景(中央値)は、在胎 32 週 2 日、出生体重 1462g で、修正 36 週 0 日から 31 日間の介入を行った。在胎週数・出生体重・介入開始時修正週数・介入期間・退院時体重・退院時頭囲・母体年齢に関して、両群間で差を認めなかった。照明環境に関して、対照群と介入群の照度に有意差を認めなかった。各活動量は修正 35 週から 39 週の 7 日毎のブロックに分けて解析した。夜間活動量として、各群の夜間(午後 9 時~午前 6 時)における 1 時間あたりの活動量の解析を行った。対照群(白色 LED ライト群)と介入群(赤色 LED ライト群)で、修正 35 週と修正 38 週で有意に介入群の夜間活動量が少なかった。日中活動量として、各群の日中(午前 6 時~午後 9 時)における 1 時間あたりの活動量の解析を行った。修正 38 週のみで有意に介入群の日中活動量が低かった。活動量の日内リズムの有無を確認するため、日中(午前 6 時~午後 9 時)と夜間(午後 9 時~午前 6 時)の 1 時間あたりの活動量の比(D/N ratio)を比較した。各々の修正週数で対照群と介入群の D/N ratio に有意差を認めなかった。各群間における D/N ratio の経時的な変化を検討し、上昇傾向を認めた。夜間啼泣回数は、各々の修正週数で対照群と介入群で有意差を認めなかった。各群間における夜間啼泣回数の経時的な変化を検討し、上昇傾向を認めた。成長発育に関して、対照群と介入群で体重・身長・頭囲の増加に有意差を認めなかった。

【考察】 今回我々は、早産児に対する夜間の一時的な光暴露がサーカディアンリズムに与える影響について初めて報告した。その結果、15 時間-9 時間周期の明暗環境下の GCU において、授乳やおむつ交換などの夜間処置時に、白色 LED、赤色 LED ライトいずれを使用

しても、睡眠覚醒リズム、夜間啼泣回数、身体発育に影響を及ぼさない事がわかった。すなわち、明暗環境下で、哺乳やおむつ交換などで短時間使用する場合、白色ライトを使用しても早産児に悪影響を与えない可能性が示唆された。

ヒト成人を対象とした研究でも夜行性動物の研究でも、短時間の光暴露によりサーカディアンリズムは影響を受ける事がわかっているが、いずれも恒暗環境下の研究である。今回両群で差がでなかった原因として、背景の光環境が明暗環境であるため、そのことがサーカディアンリズムを整える影響の方が、夜間の短時間光暴露がサーカディアンリズムを乱す影響よりも大きかった為である可能性が考えられた。もう一つの原因として、活動量の評価では差を検出できなかった可能性がある。しかし、新生児のサーカディアンリズムは血中メラトニン・コルチゾールのモニターは困難であり、唾液中メラトニン・コルチゾールは日内リズムが形成されていないため、指標として不適切である。よって、活動量が最も適していることがわかっている。今後、非侵襲的な方法で血中メラトニン・コルチゾール濃度や時計遺伝子の発現解析が行えれば、サーカディアンリズムの変化をとらえられる可能性がある。

【結論】 明暗環境下において、夜間の授乳やおむつ交換などの処置時に通常の白色 LED ライト、赤色 LED ライトのいずれを使用しても、早産児の睡眠覚醒リズム、夜間啼泣回数、身体発育に差を認めなかった。明暗環境下においては、夜間に短時間であれば白色 LED ライトを使用しても、早産児の睡眠覚醒リズムや体重増加に影響を及ぼさない可能性が示唆された。