



新生児期における光線療法のサーカディアンリズムへの影響

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 日本小児保健協会 公開日: 2013-08-27 キーワード (Ja): 光線療法, 乳幼児, 睡眠覚醒リズム, コルチゾールリズム, サークアディアンリズム キーワード (En): 作成者: 島田, 三恵子, 瀬川, 昌也, 日暮, 眞, 木村, 留美子, 奥, 起久子, 山南, 貞夫, 赤松, 洋, 高橋, 佳穂 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/410

研究

新生児期における光線療法のサーカディアンリズムへの影響

島田三恵子¹⁾, 瀬川 昌也²⁾, 日暮 眞³⁾
木村留美子⁴⁾, 奥 起久子⁵⁾, 山南 貞夫⁵⁾
赤松 洋⁶⁾, 高橋 佳穂¹⁾

〔論文要旨〕

4,500Luxの高照度光を用いる光線療法の睡眠リズムや内分泌系への副作用の有無, 生体リズムへの長期的な影響等を解明する目的で, 光線療法を受けた治療群40名, 光線療法を受けなかった対照群44名を対象とし, 睡眠覚醒リズム, コルチゾール分泌リズムを検証した。睡眠覚醒リズムの同調時期は治療群は修正44.4週, 対照群45.1週で両群の有意差はなく, 光線療法照射時間の長さと同調時期との相関も無かった。2歳半時点で, 睡眠リズムは対照群との有意差がなく, 昼間覚醒し夜間眠る睡眠覚醒のサーカディアンリズムを確立し, 唾液中コルチゾールも両群共に成人と同様の日内変動を示した。従って, 光線療法は乳幼児期の睡眠覚醒リズムの発達およびコルチゾールリズムの2つの生体リズムには影響の無い事が明らかにされた。

Key words: 光線療法, 乳幼児, 睡眠覚醒リズム, コルチゾールリズム, サーカディアンリズム

I. はじめに

新生児の光線療法の副作用として, 光線療法によるREM睡眠の増加¹⁾, 血小板の減少²⁾, 光感受性のアミノ酸の化学合成の変化³⁾, PDA発症の可能性⁴⁾等が報告されてきた。また, 新生児に対する高照度の恒常光への暴露は網膜症の発症率を有意に高めることが知られている⁵⁾。一方, ヒト成人では, 2,500Lux以上の光が血中メラトニン分泌リズムを抑制し⁶⁾, 屋外の明るさに相当する7,000Luxの光の連続照射により体温および血中コルチゾール分泌のサーカディアンリズムの位相が変化する⁷⁾。アイマスクをしてはいるものの, 未熟な新生児期に持続

的に4,500Luxという高照度の光を用いる光線療法について, 松果体や性腺など内分泌系への副作用の有無, 生体リズムへの長期的な影響は未だ解明されていない⁸⁾。

新生児における睡眠覚醒リズムなど生体リズムの同調(24時間周期への同期)は, 生後, 明暗周期をはじめとした環境要因の影響を受け, 生来の生体時計を外界の24時間周期に同調させて発達する⁹⁾。コルチゾール分泌リズムも, 同じ生体時計によって制御され, 生後6か月頃からサーカディアンリズムが発現し¹⁰⁾, その後は環境因子に対し比較的安定したリズムである。そこで本研究では, 光線療法の生体リズムへの長期的な影響を検討することを目的とし, 光線

Influence of a Phototherapy to a Circadian Rhythm in Infants

Mieko SHIMADA, Masaya SEGAWA, Makoto HIGURASHI, Rumiko KIMURA,
Kikuko OKU, Sadao YAMANAMI, Hiroshi AKAMATSU, Kaho TAKAHASHI

1) 浜松医科大学医学部看護学科 2) 瀬川小児神経学クリニック 3) 東京家政大学

4) 金沢大学医学部保健学科 5) 川口市立医療センター新生児集中治療部

6) 日本赤十字社医療センター新生児未熟児科

別刷請求先: 島田三恵子 浜松医科大学医学部看護学科 〒431-3192 静岡県浜松市半田町3600

Tel 053-435-2824 Fax 053-435-2824

[1203]

受付 00. 1.17

採用 00.10.31

療法を受けた乳児における睡眠覚醒リズムの同調, その幼児期における睡眠及びコルチゾールのサーカディアンリズムを検証した。

II. 対象と方法

1. 対 象 (表1)

都内のN医療センターまたはT病院の未熟児新生児室に入院した, 治療過程に睡眠に影響する神経障害等の既往の無い治療経過順調な, 早産児44名および正期産児40名を対象とした。このうち, 早産児34名および正期産児6名が光線療法を受けた(以下, 治療群とする)。光線療法を受けなかった早産児10名および正期産児34名を対照とした(以下, 対照群とする)。

このうち, 2歳6か月迄追跡調査できたのは治療群40名のうち31名(早産児25名, 正期産児6名), 対照群44名のうちの38名(早産児8名, 正期産児30名)の合計69名であった。

2. 方 法

1) 退院時に母親に面接し同意の得られた母親に睡眠表記録を依頼した。睡眠表は, 被験者または検者が児の入眠時間, 覚醒時間, 哺乳や食事時間等, 一日の生活を観察し逐次的に記録する day-by-day plot 法により, 保育者(主に母親)に対象児の生活を観察させ最低生後16週間以上, 最高52週間まで記入してもらった。なお, day-by-day plot 法の信頼性については, 短縮録画と睡眠表記録の相関が90%以上であることが確認されている¹¹⁾。

治療過程における, 在胎週数・出生時体重, 性別, 診断名, 集中治療, 光線療法時間数, 未熟児室入院日数等の資料は入院診療録より把握

した。

治療群の早産児34名のうち, 11名はN医療センターで24時間持続的に, 残りの23名にはT病院で20時間照射して4時間休止する照射を行っていた。そこで, 2施設の早産児における睡眠覚醒リズムが24時間周期に同調した時期を検討した結果, 修正年齢で各々44.1 $\pm$ 4.0週, 44.7 $\pm$ 2.7週で, 施設間の有意差は認められなかった($t=0.656$, $df=31$, $p=0.517$)。正期産児は全てN医療センターである。2施設のNICUの照度は各々466 $\pm$ 29Lux, 519 $\pm$ 52Luxで日内変動が無く, 2施設の有意差は無かった(Two-way ANOVA $p=0.09$)。授乳時間は両施設共に, 2時, 5時, 8時, 11時, 14時, 17時, 20時, 23時の8回の規則授乳であった。睡眠覚醒リズムの同調時期および保育環境等に有意差が無いことが確認されたため, 光線療法を受けた2施設の早産児を合わせて分析した。

2) 光線療法の生体リズムへの長期的影響として, 幼稚園など集団生活に入る前の時期である2歳6か月時点で睡眠覚醒リズムとコルチゾールリズムを検討した。同意の得られた母親に14日間の同様の睡眠記録表を依頼した。更に, このうち同意の得られた母親の対象児(治療群20名, 対照群21名)について, 睡眠表記録と同時に, 4時間毎に24時間, 唾液採取してもらった。この唾液中コルチゾール濃度をELISA法¹²⁾により分析・算出した。そのコルチゾールの日内変動を分析し, サーカディアンリズムを検討した。

3) 分析方法: 睡眠表の睡眠, 覚醒を30分刻みに数値コード化し, 身体的異常のあった日や

表1 対象児の属性

		早産児		正期産児	
		治療群(n=34)	対照群(n=10)	治療群(n=6)	対照群(n=34)
在胎週数	平均(SD)	29.9(3.0)週	34.6(1.6)週	38.5(0.8)週	39.7(1.3)週
	Range	24.1~35.1	32.6~36.7		
出生時体重	平均(SD)	1432(442) g	2084(173) g	2381(433) g	2976(381) g
	Range	662~2256	1676~2226	2000~3080	2044~3660
退院時の修正週数	平均(SD)	40.5(2.4)週	39.2(2.5)週	40.4(1.0)週	40.6(1.2)週
	Range	36.6~49.9	36.0~45.0	39.1~41.6	38.3~43.4

記録の不備なもの等を除外した。これらのデータから double plot 図を作成した。睡眠覚醒リズムが24時間周期へ同期した（以下、同調という）時期の判定は、double plot 図を各々の乳児について作成し、覚醒時刻および入眠時刻が一定の時刻に固定して24時間になったことを眼で判定する視察法と、カイ自乗ペリオドグラム¹³⁾でリズム周期を算出し、24時間周期になった時期を求める数学的解析の併用により行った。光線療法時間と同調時期との関連には相関係数を用いた分析を行った。

幼児期の14日間の睡眠表の分析方法は、睡眠、覚醒を30分刻みに数値コード化し、周期・位相・振幅のリズムの3要素に従い分析した。カイ自乗ペリオドグラムにより睡眠覚醒リズムの周期を、最長睡眠時間の入眠時刻によりリズムの位相を、一日の総睡眠時間、夜間睡眠時間、昼間睡眠時間によりリズムの振幅を各々求めた。治療群と対照群の平均の差の検定には対応のない *t*-test を用いた。

測定した唾液中コルチゾール濃度から、個人別に、唾液中コルチゾールリズムの頂値位相（コルチゾールレベルのピークの時刻）を最小自乗法で算出した。治療群と対照群の各々の群において、唾液中コルチゾールの4時間毎の測定値の平均を求め、時間による日内変動の有無を一元配置分散分析で検定した。この2群間の唾液中コルチゾールの日内変動パターンとの差の検定には二元配置分散分析を用いた。

Ⅲ. 結 果

1. 睡眠覚醒リズムの同調時期（表2）

早産児においては、治療群の睡眠覚醒リズムが24時間に同期した同調時期は修正44.5+/-2.5週、対照群では修正44.8+/-4.1週であり、治療群と対照群の間で同調時の平均週数に有意差は認められなかった。治療群のうちN医療センターの早産児1名が睡眠覚醒リズムが同調しなかった。正期産児においては、治療群では修正44.2+/-1.8週、対照群で45.1+/-2.8週に同調し、両群間における同調時期の有意差は認められなかった。

2. 光線療法時間と睡眠覚醒リズムの同調時期との関連（図1）

光線療法の合計照射時間は、最短12時間、最長570時間であった。早産児では平均129.9+/-112.1時間（18～560時間）、正期産児では平均31.5+/-16.4時間（12～57時間）であった（表2）。光線療法照射時間数と同調した時の修正週数との相関は、早産児 $r = -0.03$, $n = 33$, $p = 0.85$ 、正期産児 $r = 0.23$, $n = 6$, $p = 0.65$ であり、治療群全体で検討しても照射時間の長さと睡眠覚醒リズムの同調時期の相関は認められなかった（ $r = -0.002$, $n = 39$, $p = 0.98$ ）。

3. 2歳6ヵ月時点の睡眠覚醒リズム（表3）

睡眠覚醒リズムの周期は、治療群、対照群とも24時間+/-10分であった。睡眠覚醒リズムの位相を表す最長睡眠時間の入眠時刻は各々

表2 睡眠覚醒リズムの同調時期と光線療法時間

		早産児		正期産児	
		治療群 (n=34)	対照群 (n=10)	治療群 (n=6)	対照群 (n=34)
同調時の修正週数	平均(SD)	44.5(2.5)週	44.8(4.1)週	44.2(1.8)週	45.1(2.8)週
	Range	40.4～ 51.0	40.7～53.3	42.4～47.0	40.7～51.6
生後週数	平均(SD)	14.5(4.2)週	10.3(4.5)週	5.7(2.0)週	5.4(2.5)週
	Range	7.7～ 24.4	4.7～20.7	3.4～ 8.4	2.3～11.0
光線療法照射時間	平均(SD)	129.9(112.1)時間	(—)	31.5(16.4)時間	(—)
	Range	18 ～560		12 ～57	
治療群と対照群における同調時の修正週数 <i>t</i> -test		$t = 0.036$, $df = 41$, $p = 0.95$		Welch- $t = 0.956$, $df = 9.15$, $p = 0.36$	

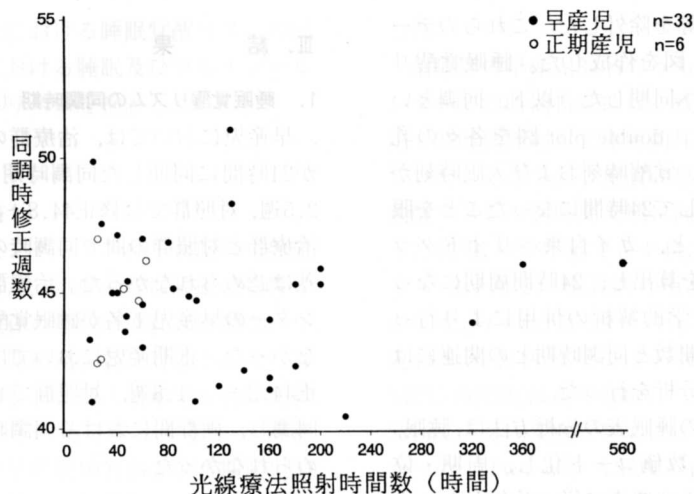


図1 光線療法時間と同調出現時期との関連

表3 2歳6か月時点における睡眠覚醒リズムの比較

リズムのパラメータ	治療群 (n=31)	対照群 (n=38)	unpaired t-test
周 期 睡眠覚醒リズムの周期	24.0時間 $\pm$ 10分	24.0時間 $\pm$ 10分	n.s.
位 相 最長睡眠の入眠時刻	21.71 $\pm$ 1.36時	22.18 $\pm$ 1.45	n.s.
最 長 睡 眠 時 間	9.96 $\pm$ 1.33時間	9.19 $\pm$ 1.95	n.s.
振 幅 総 睡 眠 時 間	11.18 $\pm$ 1.11時間	10.86 $\pm$ 1.08	n.s.
夜 間 睡 眠 時 間	9.14 $\pm$ 1.11時間	8.68 $\pm$ 1.07	n.s.
昼 間 睡 眠 時 間	2.04 $\pm$ 1.11時間	2.18 $\pm$ 1.11	n.s.

(数値は平均 $\pm$ S.D.)

21.7 $\pm$ 1.4時, 22.2 $\pm$ 1.5時であった。最長睡眠時間は各々9.9 $\pm$ 1.3時間, 9.2 $\pm$ 1.9時間であった。睡眠覚醒リズムの振幅を表す各睡眠時間は, 一日の合計睡眠時間が各々11.2 $\pm$ 1.1時間, 10.9 $\pm$ 1.1時間, 夜間睡眠時間が各々9.1 $\pm$ 1.1時間, 8.7 $\pm$ 1.1時間, 昼間睡眠時間が2.0 $\pm$ 1.1時間, 2.2 $\pm$ 1.1時間であった。一日の合計睡眠時間, 夜間睡眠時間, 昼間睡眠時間は, いずれの睡眠時間も両群間に有意差が認められず, 昼間覚醒していて, 夜間眠るという通常の睡眠覚醒リズムを確立していた。

4. 2歳6か月時点のコルチゾール分泌リズム (図2)

41名の対象児から採取した唾液中コルチゾール分泌リズムは, 治療群 (one-way F=6.86, p=0.0001), および対照群 (one-way F=5.68, p=0.0001) においても, 時間による有意な日内変動が認められた。

治療群および対照群の頂値位相, すなわち最高値の時刻は各々午前10.3 $\pm$ 3.0時, 9.8 $\pm$ 1.7時で, ピークの平均時刻に有意差が無く (unpaired t=0.659, p=0.51), 両群の日内リズムのピークがほぼ一致していた。治療群, 対照群の各群における, 4時間毎の唾液中コルチゾールレベルの平均値で表すと, 共に午前8時

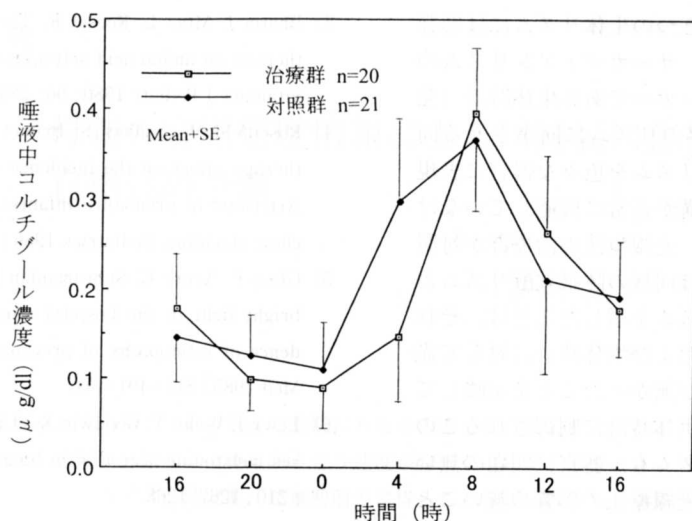


図2 2歳6か月時の唾液中コルチゾールの日内リズム

に最高値を示していた(図2)。この2群間の唾液中コルチゾールの日内変動パターンに有意差は認められず(two-way $F=1.12$, $p=0.35$)、治療群が対照群と同様のコルチゾール分泌パターンのサーカディアンリズムを示していた。

IV. 考 察

新生児に行われる光線療法には、ビリルビンが最も吸収する波長450～460nmのスペクトルを持つ青色光(波長425～475nm)、破壊力は青色光より弱いが高安全性の高い昼色光(550～600nm)、最近では緑色光も用いられる。400nm以下の紫外線は有害であるが、網膜は波長の長い昼色光より青色光に対して感受性が低い。市販の黄疸治療灯を使用して、照度4,500Lux、距離50cmで、光線治療に有効な455nmの波長の光エネルギーが得られる。

ヒト成人に7,000Lux以上の高照度光を4時間ずつ7日間照射した結果、体温および血中コルチゾールリズムの位相(最高値の時刻)が睡眠覚醒リズムより6時間後退した⁷⁾。この内的脱同調、すなわち体温、血中コルチゾール、睡眠覚醒など生体の各機能における固有の日内リズムが互いに一致し同調している状態から逸脱し、各々のリズムが解離すると、身体精神機構の不調や疲労感をもたらすことが知られている。精神医学の分野では、5,000Luxの光パル

スを朝6時～9時の午前中2時間照射する事により、季節性うつ病の患者の睡眠覚醒リズム等生体リズムのズレを修正し、同調させる治療法が確立している。従って、未熟な新生児期における4,500Luxの光線療法が生体リズムに何らかの影響を与えると推測された。

しかし、光線療法の照射時間の長さや睡眠覚醒リズムの同調時期との相関が、早産児、正期産児のいずれの群でも認められず、睡眠覚醒の24時間リズムができた同調時期は治療群と対照群の間で有意差が無く、光線療法が睡眠覚醒リズムには影響のないことが初めて明らかにされた。これは、治療中にアイマスクで光線遮断されていた事、光による位相-反応は積算照度(照度×時間)に無関係でtiming(時間的調節)に依存する事¹⁴⁾により、睡眠覚醒リズムへの影響が現れなかったと考えられる。

幼児期における2歳6か月時点の睡眠覚醒リズムは、リズム周期、最長睡眠の入眠時刻、各睡眠時間は、いずれも治療群と対照群との有意差が無く、昼間覚醒し夜間眠る通常の睡眠覚醒リズムが確立していた。この時のコルチゾール分泌リズムは、治療群、対照群共に午前8時に最高値を示し、有意な日内変動のある、成人と全く同様のサーカディアンリズムが認められた。幼児期においても、睡眠覚醒リズムやコルチゾールのサーカディアンリズムを確立してお

り、長期的にもこの2つの生体リズムには影響の無い事が判明した。サーカディアンリズムの発現には、ペースメーカーである生体時計（発現機構）、それを外界のリズムに同調させる同調機構、およびそのリズムを色々な器官に表現する表現機構の3機構が正常に機能していなければならない。今回、光線療法の治療群が対照群と共に、成人とほぼ同様の睡眠覚醒リズムおよびコルチゾールリズムを示したことは、それより上位の同調機構および生体時計に対して光線療法の長期的影響が無かったことを示唆している。従って、同じ生体時計に制御されるこの他の諸器官の生体リズムも、器官に問題の無い限り正常に機能し、光線療法の影響の無いことが推測される。今後は、松果体成熟や性成熟年齢への影響等、更に長期的に解明すべき課題が残っている。

V. 結 論

1) 光線療法の照射時間の長さと睡眠覚醒リズムの同調時期との相関が無かった。

2) 乳児期の睡眠覚醒リズムの同調時期は治療群と対照群の間で有意差が無かった。

3) 幼児期における睡眠覚醒リズムおよびコルチゾールリズムは、光線療法の治療群と対照群の間で有意差が無かった。

従って、新生児期における光線療法は睡眠覚醒リズム及びコルチゾールリズムには長期的影響の無いことが明らかにされた。

(本研究は第44回日本小児保健学会、京都市で発表した。)

参 考 文 献

- 1) Sission T, Ruiz M, Wu K, et al. Sleep patterns of newborn infants under photo therapy. *Pediatr Res* 1977; 11: 411.
- 2) Maurer H, Frantkin M, McWilliams N, et al. Effect of phototherapy on platelet counts in low-birthweight infants and on platelet production and life span in rabbits. *Pediatrics* 1976; 57: 506-512.

- 3) Bhatia J, Mins L, Roesel R. The effect of phototherapy on amino acid solutions containing multivitamins. *J Pediatr* 1980; 96: 284-286.
- 4) Rosenfeld W, Sadhev S, Brunot V, et al. Phototherapy effect on the incidence of Patent Ductus Arteriosus in premature infants; Prevention with chest shielding. *Pediatrics* 1986; 78: 10-14.
- 5) Glass P, Avery G, Subramanian K, et al. Effect of bright light in the hospital nursery on the incidence of retinopathy of prematurity. *New Engl J Med* 1985; 313: 401-404.
- 6) Lewy J, Wehr T, Goodwin K, et al. Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science* 1980; 210: 1267-1268.
- 7) Czesler C, Allen S, Strongatz H, et al. Bright light resets the human circadian pacemaker independent of the timing of sleep-wake cycle. *Science* 1986; 233: 667-671.
- 8) 大西鐘寿. ビリルビンの光異性体. *日臨* 1985; 43: 1557-1565.
- 9) Moor R, Card P. Visual pathway and entrainment of circadian rhythms. *Anal. New York Acad Sci* 1985; 435: 123-133.
- 10) Onishi S, Miyazawa G, Nishimura Y, et al. Postnatal development of circadian rhythm in serum cortisol levels in children. *Pediatrics* 1983; 72: 399-403.
- 11) Anders TF, Kneer M. Developmental course of night time sleep-wake patterns in full-term and preterm infants during the first year of life. *Sleep* 1985; 8: 173-192.
- 12) Shimada M, Takahashi K, Ohkawa T, et al. Determination of salivary cortisol by ELISA and its application to the assessment of the circadian rhythm in children. *Horm Res* 1995; 44: 213-217.
- 13) Socolove G, Bushel N. The chi square periodogram; its utility for analysis of circadian rhythms. *J Theor Biol* 1978; 72: 131-160.
- 14) Pittendrich S, Dann A. A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. IV. Entrainment: Pacemaker as clock. *Comp Physiol* 1976; 106: 291-331.