

氏名・(本籍)	よし だ みち こ (秋田県) 吉 田 倫 子 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (保健学)
学位記番号	医博甲第11号
学位授与の日付	平成27年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科専攻	医学系研究科 (保健学専攻)
学位論文題名	早期乳児の夜間睡眠に関するアクチグラフとワンチャンネル脳波による評価
論文審査委員	(主査) 教授 兒 玉 英 也 (副査) 教授 篠 原 ひ と み 教授 平 元 泉

論文内容の要旨

研究目的

生後3 - 4か月頃になると、かなりの乳児の夜間睡眠は朝まで母親を煩わすことなく持続する sleeping through the night (STN) と呼ばれる状況となる¹⁾。しかし、一部の児は夜間に授乳を要求して夜泣きをする状況のままである。この乳児期早期に顕在化する睡眠パターンの個体差の原因が何なのかは、まだ十分な説明がなされていない。本研究は、生後3 - 4か月の乳児において、STNの状況にあった夜間睡眠、または児がシグナルを発した夜間睡眠にみられる睡眠構造上の特異的な所見を明らかにすることを目的とした。

対象・方法

生後3 - 4か月の健康な乳児を対象とし、自宅の夜間睡眠時の身体活動量を腕時計型小型高感度加速度センサー、アクチグラフ²⁾ (米国 A.M.I 社) で記録するとともに、睡眠脳波をワンチャンネルのポータブル脳波計 (Sleep Scope, Sleep Well 社, 大阪) で測定した。データの収集は、受胎週齢54 ~ 55週 (以下3か月) の時点で連続2日間、その4週間後の受胎週齢58 ~ 59週 (以下4か月) に連続2日間行った。データ収集日には、母親から授乳、児の泣き / ぐずりと睡眠の時間帯をタイムテーブルに記録してもらった。

児の一夜の睡眠毎のデータについて、以下の分析を行った。アクチグラフの1分毎のエポックを専用ソフトにより wakefulness (W), light sleep (LS), deep sleep (DS) の3ステージへ区分し、

入眠時刻から6時間のW, LS, DSのエポック数の割合を算出した。ポータブル脳波計に記録された睡眠脳波のデータをSleep Well社で覚醒(WAKE), レム睡眠(REM), ステージ1-2期のノンレム睡眠(S1-2), ステージ3-4期のノンレム睡眠(slow wave sleep, SWS)の4ステージへ区分してもらい、入眠時刻から6時間の各睡眠ステージの割合を計算した。脳波による睡眠ステージの時系列データからヒプノグラムを作成してアクチグラフと照合し、睡眠周期の出現パターンを観察した。特に、睡眠周期毎のSWSの出現パターンに注目し、一夜の睡眠をSWSの出現する睡眠周期と出現しない(または短縮する)周期が交互に現れているパターン(Alternating pattern), 殆ど全ての睡眠周期でSWSが均一に出現するパターン(Constant pattern), 半分以下の睡眠周期でSWSが現れないパターン(Atypical pattern)へ区分した。児が営んだ一夜毎の睡眠パターンについて、入眠時刻から6時間の泣き/ぐずりのあった時間帯と授乳回数をタイムテーブルから判定した。入眠時刻から6時間で児が泣きやぐずりのシグナルを発せず授乳も行われていない場合をSTN, 授乳が行われた, または泣き/ぐずりがみられたがその合計時間が10分未満である場合をsleeping with weak signal (以下 Weak signal), 泣き/ぐずりの合計時間が10分以上の場合をsleeping with strong signal (以下 Strong signal) と判定した。

STN, Weak signal, Strong signalの各睡眠パターンで、アクチグラフと睡眠脳波から得られた睡眠変数を比較した。

結 果

1) 解析データの概要

解析が可能なデータが少なくとも3日以上存在した27児(男児13名, 女児14)の計95夜を解析の対象とした。完全な母乳栄養児は14児(51.9%)で、添い寝している児は15児(55.6%)であった。各データの睡眠パターンは、STN, Weak signal 並びに Strong signal がそれぞれ36夜(37.9%), 27夜(28.4%), 32夜(33.7%)だった。Weak signalは母乳栄養児のデータが77.8%, 添い寝児のデータが74.1%を占めた。一方STNは、人工栄養児のデータが66.7%を占めた。

2) 睡眠パターンによる睡眠ステージの割合の比較

アクチグラフによる睡眠ステージの割合の比較では、W ($p < 0.001$) と LS ($p = 0.023$) に有意差を認め、WはStrong signalが他の2群より大きく、LSはWeak signalより有意に小さかった。脳波による睡眠ステージの割合では、WAKEとSWSに有意差を認め、WAKEはStrong signalが他の2群より大きく、SWSはWeak signalがStrong signalより大きかった。睡眠ステージの割合を睡眠時間あたりで計算すると、有意差は無くなったが同様の傾向は認められた。WAKEにおけるWの比率(W/WAKE)は、STNがWeak signalまたはStrong signalと比較して有意に小さかった($p < 0.001$)。

3) 睡眠ステージの割合, 並びにW/WAKEに関連のある背景因子の検索

%DS, %REM, %S1 - 2, %SWS (睡眠時間あたり), 並びに W / WAKE に関連する背景因子を, 重回帰モデルで探索した結果, 完全母乳栄養は%S1 - 2に負の関係, %SWS に正の関係が認められ, 予測式は有意でないが W / WAKE と正の関係を認めた。

4) 睡眠周期における SWS の出現パターンの解析

SWS の出現パターン, Alternating pattern, Constant pattern, Atypical pattern のデータ数はそれぞれ56夜 (58.9%), 27夜 (28.4%), 12夜 (12.6%) だった。入眠から 6 時間で確認できる睡眠周期数を, 睡眠パターン間で比較しても, 有意差は認めなかったが, SWS の認められる睡眠周期の数は, Weak signal で増加する傾向が認められた ($p = 0.063$)。また, 各睡眠パターン間で, SWS の出現パターンの割合に, 有意差はみとめられなかった ($p = 0.095$) が, Weak signal では Atypical pattern のデータがみられなかった。

考 察

今回, 入眠から 6 時間の睡眠ステージの割合を睡眠パターン間で比較したところ, 差が認められたのは WAKE と SWS であった。WAKE は Strong signal で有意に増加していたが, これは児がシグナルを発する時間帯が長かったことを直接反映していると思われる。STN と Weak signal の間には, WAKE に差がないが W / WAKE は STN が有意に低く, STN では児は脳波が覚醒した状態にあっても体動に乏しかったと考えられる。STN は人工栄養児が多いことから, 人工乳の消化に時間がかかることが体動減少の要因かもしれない。SWS が Weak signal で増加傾向にあったことは, Weak signal の77.8%が完全母乳栄養児のデータであることと関連している可能性がある。近年, 母乳栄養児が人工栄養児より深い睡眠を営んでいるというエビデンス³⁾は, 蓄積されつつあり, 完全母乳栄養児の睡眠で実際に SWS が増加するのか, 今後の検討が必要と思われる。また, Strong signal の SWS は STN に匹敵するレベルにあり, 児が夜間に長時間のシグナルを発して睡眠時間が減少しても, 深い睡眠の時間帯は保たれていると考えられる。

SWS が入眠から睡眠周期の一つおきに減少ないしは消失する現象は, 早期乳児の睡眠構造の特徴⁴⁾の一つと考えられている。しかし, 本研究ではこの現象 (Alternating pattern) が確認できたのは 6 割であった。確認できなかったデータのうち, Constant pattern はホメオスタシス調節機能⁴⁾の低下が, Atypical pattern の一部は他の機能 (深部体温, メラトニン⁵⁾) の概日リズムの異常が関連している可能性がある。

結 論

今回の分析結果から, 生後 3 - 4 か月の乳児の各睡眠パターンにみられる睡眠構造上の特徴は, 以下のように集約できる。STN : 1) 夜間の覚醒時, 脳波が覚醒状況にあっても身体活動は抑制傾向に

ある，2) 睡眠中の体動は抑制傾向にある，3) 一部 SWS が入眠から 1 - 2 周期の睡眠周期にしか現れない場合がある。Weak signal : 1) SWS の時間帯や SWS の現れる睡眠周期は増加傾向にある，2) SWS の出現パターンは定型的なもので占められる。Strong signal : 1) 覚醒時は比較的活発な身体活動を伴う時間帯が長い，2) 睡眠中の身体活動は抑制傾向にある，3) 睡眠時間が減少しても SWS の時間帯はそれほど減少していない，4) 一部，非定型的な SWS の出現パターンが観察される。

生後 3 - 4 か月の乳児の夜間睡眠の睡眠構造は極めて変化に富むものであり，児の睡眠発達レベルが何らかの形で反映されていると推測される。ポータブル脳波計によるステージングでは，ワンチャンネルで行うという情報量の制約に加えて，児の営んでいる睡眠の未成熟をどのように評価するかが問題となる。今後，その方面の理解が進めば，より精度の高いステージングが可能となり，乳児の睡眠発達の有力なスクリーニング方法となる可能性がある。

引用文献

- 1) Henderson JMI, Motoi G, Blampied NM. Sleeping through the night : a community survey of parents' opinions about and expectations of infant sleep consolidation. *J Paediatr Child Health*. 2013 ; 49(7) : 535-40.
- 2) Sadeh A, Activiy-based assessment of sleep-wake patterns during the 1st year of life. *Infant Behavior and Development*, 1995 ; 18 : 329-337.
- 3) Galbally M, Lewis AJ, McEgan K, Scalzo K, Islam FA. Breastfeeding and infant sleep patterns : an Australian population study. *J Paediatr Child Health*. 2013 ; 49(2) : E147-52.
- 4) Jenni OG, Borbély AA, Achermann P. Development of the nocturnal sleep electroencephalogram in human infants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004 ; 286(3) : R528-38.
- 5) Shinohara H, Kodama H. Relationship between circadian salivary melatonin levels and sleep-wake behavior in infants. *Pediatr Int*. 2011 ; 53(1) : 29 - 35.

論文審査結果の要旨

本研究は，生後 3 - 4 か月の乳児において，朝まで自制可能だった夜間の睡眠 (sleeping through the night, STN)，および児が泣きやぐずりのシグナルを発した夜間の睡眠にみられる特異的な睡眠構造所見を明らかにすることを目的としたものである。家庭環境下における児の夜間睡眠を，アクチグラフィとワンチャンネルのポータブル脳波計により同時にモニタリングを行い，得られた睡眠構造に関わる変数を児の睡眠パターン別に比較している。本論文の斬新さ，重要性，実験方法の正確度，

文章の簡潔明確性は以下の通りである。

斬新さ：今回検討した睡眠変数（各睡眠ステージの割合，slow wave sleep の出現パターン等）は，これまで児の成長に伴う変化の報告はあったが，同時期の乳児における睡眠パターンに依存した評価は，これまで報告がない。また，今回のアクチグラフィとポータブル脳波計乳を同時に用いて児の睡眠構造を評価する方法は，過去に類例がない。本研究の着想並びに用いられた手法は，いずれも過去に類例のない斬新なものである。

重要性：生後3 - 4ヶ月の乳児の各睡眠パターンにみられる睡眠構造上の特異的所見が明らかになったことで，この時期の児の睡眠習慣の潜在的な問題ならびにその個体差の理由についての理解が進んだことは，本研究の貴重な成果と考えられる。また，児の睡眠構造が極めて変化に富むものであることを初めて明快に提示した今回の研究手法は，今後児の睡眠発達の有力なスクリーニング方法へ発展する可能性がある。従って本研究の成果は，この分野の重要でかつ先駆的な研究として，広く世の中に発信できるものと評価できる。

実験方法の正確度：本研究はデータ解析を乳児単位ではなく，一夜単位で行っているが，その理由は明確に述べられている。得られたデータは，群間の比較に留まらず，交絡因子の関連を重回帰モデルで探索し，論理的かつ妥当な考察がなされている。統計解析の手法も適切であり，最終的に高い信憑性のある結果に到達したと考えられる。

文章の簡潔明確性：論文は一貫して簡潔明瞭に書かれており，必要最小限の内容が無駄なく記載されており，論理的で説得力に富む構成となっている。

以上から，本論文を，学位を授与するのに十分値する研究と評価した。