

小児科診療 UP-to-DATE

2020年1月21日放送

NICUでの新生児の痛みのケア

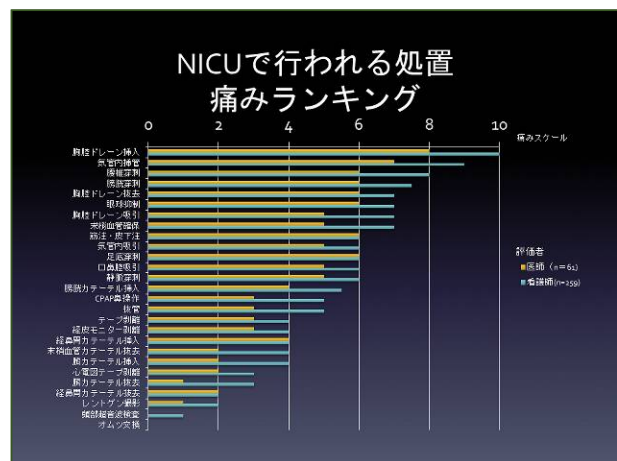
愛知医科大学 周産期母子医療センター 新生児集中治療部門
特任教授 山田 恭聖

赤ちゃんは痛みを感じますか？と聞かれることがよくあります。
答えは「もちろん感じます」です。それも、より強く、より長く、より不快に感じます。
それを私たちが気付けないだけなのです。
さらにNICUで受けた痛い記憶は生涯に渡り精神に悪い影響を与えます。
ここでは、このことを解説し、その予防法に迫りたいと思います。

新生児の痛みに対する未熟性

はじめに新生児の痛みに対する未熟性についてお話します。

新生児の痛みが長期的予後に及ぼす影響を考える上で、新生児の痛みに対する未熟性を理解する必要があります。新生児期には痛みの伝達経路は全て存在していますが、次に述べる主に3つの特徴があります。



1 つ目の特徴として、その未熟性のため痛みの種類を明確に区別することができず、痛い刺激と触られる刺激が混同してしまうことです。

このため新生児は私たちが想像するよりはるかに多くの痛みを感じていると予測されています。実際、NICUでは一見侵襲が少ないと思われる nCPAP などの非侵襲的呼吸管理の鼻デバイスの

操作なども、赤ちゃんにとって痛い処置と認識されています。

これらの処置をカウントした別の報告では、NICUに入院する在胎32週未満の早産児においては、1日平均10～15回の痛みのある処置が行われおり、最初の12週間は実に1日22回にのぼることが報告されています。NICU入院中の痛み刺激の回数の多さが再確認できます。

2つ目の特徴として、新生児は神経の髄鞘化が十分でないため痛みの感覚が脳に伝わる速度が遅く、痛み刺激を抑制する経路も未熟であるため、不快な感覚がいつまでも遷延することが挙げられます。

特にNICUに入院している早産児では、繰り返される痛み刺激と遷延する痛みにより痛覚過敏となり、最終的には慢性疼痛につながっている可能性があります。

3つ目の特徴として、新生児は痛み刺激に対する血圧などのバイタルサインの変動が大きく、過敏で閾値が低い特徴があります。これらバイタルサインの急激な変動は未熟であればあるほど大きく、脳室内出血や脳室周囲白質軟化症につながり、神経学的予後にとって負の因子となるのはいうまでもありません。

新生児期、乳児期の発達へ与える影響

次に、NICU入院中の痛み刺激が新生児期、乳児期の発達へ与える影響についてお話しします。

在胎週数28週出生で生後4週間後、修正週数32週の子36名と、在胎週数32週出生で日齢4の子53名を比較した研究があります。28週出生児の修正32週時点の子は、32週出生児と比較すると、足底採血に対する行動学的反応は減弱し、心拍数の上昇と酸素飽和度の低下などの心血管反応は増大していました。在胎28週の子の、この行動学的反応の減弱は、生まれて4週間に受けた痛い処置の回数と有意に関係していました。これらのことは、28週出生の子は、生後4週間の間に、すでに痛みに対する神経学的回路が変化していることを示しています。

また在胎32週未満の早産児54例を対象とした報告では、超早産児の修正8ヶ月での唾液中のコルチゾール値は高く、その値はNICU入院中の足底採血が多いほど高値になっていました。NICUから続く高ストレス内分泌環境が続いている可能性があります。

さらに137例の在胎32週未満の早産児を対

新生児の痛みに対する未熟性

- 痛みの種類を明確に区別することができない
- 痛み刺激の伝達速度が遅く、抑制システムが不十分
- 痛み刺激に対するバイタルサインの変動幅が大きく、閾値が低い

NICU入院中の痛み刺激が 新生児期・乳児期へ与える影響

- 在胎28週出生児の修正週数32週時点では、在胎32週出生児と比較すると、足底採血に対する行動学的反応は減弱し、心血管反応は増大していた。行動学的反応の減弱は、生まれて4週間に受けた痛い処置の回数と有意に関係していた(Johnston 1996)
- 在胎32週未満の早産児54例を対象とした報告では、超早産児の修正8ヶ月での唾液中のコルチゾール値は高く、その値はNICU入院中の足底採血が多いほど高値になっていた(Granau 2004)
- 137例の在胎32週未満の早産児を対象とした研究では、NICUで皮膚を傷つける処置の回数が多いほど、修正8ヶ月、18ヶ月のいずれも、認知適応、運動発達のスコアが低かった(Granau 2009)

象とした研究では、NICUで皮膚を傷つける処置の回数が多いほど、修正8ヶ月、18ヶ月のいずれも、認知適応、運動発達のスコアが低かったと報告されています。

このように、出生早期にNICUで繰り返される痛み刺激は、新生児期、乳児期の痛み反応を変容し、内分泌的高ストレス状態を遷延させ、その後の認知適応、運動発達を妨げることが報告されています。

幼児期、学童期へ与える影響

さらにNICU入院中の痛み刺激がその先の幼児期、学童期へ与える影響についてお話しします。

在胎週数32週未満で出生した早産児96例と正常産児49例を対象とした研究では、生後18ヶ月の時点で、早産児は正常産児に比較して、[抑うつ傾向]や[自尊心の低下]、[ひきこもり]などの問題行動が有意に目立ち、早産児ではNICU入院中に痛みを伴う処置を多く受けた児ほど、その問題行動が多く認められました。しかしこれは、母親の応答能力、すなわち「乳児の情緒表現への気づき」や「共感的な反応」などで改善することも一緒に報告されています。

さらに、在胎週数32週未満の早産児101例を対象とした研究では、NICUで痛みを伴う処置を多く受けた児ほど、7歳でも[抑うつ傾向]や[自尊心の低下]、[ひきこもり]などの問題行動が多く、新生児期のモルヒネの使用はむしろこの問題行動には負の因子であったと報告されています。

このように、早産児、特に在胎週数32週未満で出生した児はNICUで行われた痛み刺激に応じて、幼児期、学童期に至るまで脳機能に影響を及ぼし、発達障害につながる行動異常を認めることがわかっています。

NICU入院中の痛み刺激が 幼児期・学童期へ与える影響

- 在胎週数32週未満の児96例を対象とした研究では痛い処置を多く受けるほど18ヶ月で問題行動が多かった (Vinall 2013)
- 在胎週数32週未満の児101例を対象とした研究では痛い処置を多く受けるほど7歳でも問題行動が多かった (Ranger 2014)
- 在胎週数32週未満の早産児54例を対象とした研究では、NICUで痛みを多く受けた児ほど小学校においても脳の活動性が変化しており、視覚認知能力の低下が認められた (Doesburg 2013)

基礎研究報告

基礎的な動物実験からの報告についても少しお話しします。

ラット新生仔に足底穿刺により生後2週間痛み刺激を毎日加え、離乳期である生後20日に、刺激に対するコルチゾールの反応性を見た研究では、コントロール群と比較して差がありませんでした。しかしこの報告では、痛み刺激を加えた群では、母親ラットのグルーミングが増えているので、ストレス反応系の変容をマスクしていると結論づけています。

また、出生当日ラットに開腹手術を行い、成獣期に痛み反応テストを行った報告では、無麻酔で手術を行った群は、モルヒネ麻酔で手術した群に比較して、成獣期に、痛み刺激に対する反応鈍麻がありました。しかし、出生当日にモルヒネを投与して手術をしなかった群は、生理食塩水を投与して手術をしなかった群に比較し、痛み反応はむしろ鈍麻していました。

これらの基礎研究は前に述べた臨床の報告で、痛みを伴う処置を多く受けた児ほど問題行動は

増えたが、18ヶ月では母親の応答能力が改善に、7歳では新生児期のモルヒネの使用が増悪に働いた現象と共通点があり、非常に興味深く感じます。

痛み刺激の長期予後への影響

今後の展望として、新生児期の痛みがもたらす生涯にわたる内分泌システムの攪乱についての仮説をお話します。

NICU での痛み刺激の長期予後への影響を語る上で、内分泌、特に視床下部-下垂体-副腎 (HPAaxis) の不可逆的な変容に注目が集まっています。

225例の新生児を対象とし、生後3ヶ月、6ヶ月、8ヶ月、18ヶ月で唾液中のコルチゾールを測定した研究では、正期産児は月齢に伴い低下していきませんが、在胎28週未満の超早産児では、逆に上昇していたと報告されています。

一方、在胎32週未満の早産児83例、正期産児45例を対象とした研究では、7歳で早産児の毛髪のコルチゾールレベルは正期産児よりも低く、男児ではNICUでの痛み刺激が多い方が毛髪のコルチゾールは低かったと報告されています。

このように、新生児期の痛みによる HPAaxis の長期にわたる変容を示唆する報告が数多くあります。

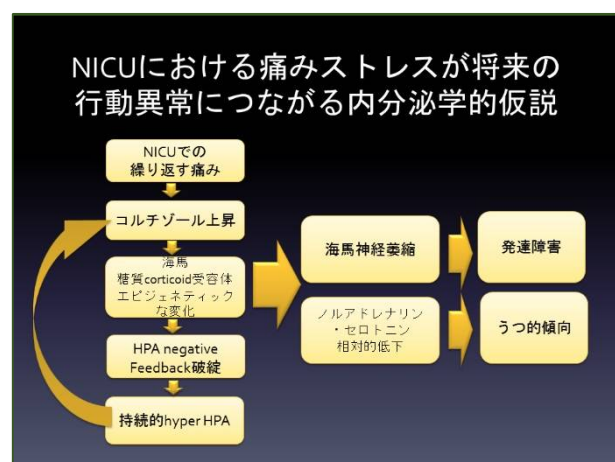
成人の領域において、HPAaxis の破綻は、うつ病のメカニズムの仮説の一つとして考えられています。発達障害児の後のうつ病発症率の高さを考えると、新生児期の痛み刺激による HPAaxis の変容が、幼児・学童期の発達障害に、さらには成人期のうつ病発症に負の因子として働いている可能性も懸念されます。

あくまで仮説ですが、「繰り返す痛みにより海馬のグルココルチコイド受容体の変容することにより HPAaxis の負のフィードバック機構が破綻します。これにより HPAaxis 亢進状態が持続し、最終的には海馬神経の萎縮やセロトニンの相対的低下をもたらす」という考え方です。

今後 NICU 入院中の痛み刺激が、成人期のうつ病発症を含めた長期予後に、どのような影響を与えるかも調査をする必要があると考えています。

まとめ

ここまでお話ししてきたように、新生児特に早産児は、出生早期に受けた頻回で、遷延する痛み刺激により、精神神経行動発達に対して、一生負債を抱える可能性があります。この意味からも、NICU 入院中の新生児の痛み緩和には十分な配慮が必要だと思われます。具体的な緩和方法に関しては2020年に改編される「NICUに入院している新生児の痛みのケアガイドライン」を



ご参照ください。

最後になりますが、臨床研究でも基礎研究でも示されているように、NICU 入院中から退院後へ続く良好な母子関係は、NICU で変容した痛みシステムを癒し、将来の発達障害や、抑うつ傾向を予防する、現時点で唯一の方法です。このためには、NICU 入院中から、母子関係の確立にも十分な支援を行うことが重要だと思われます。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<http://medical.radionikkei.jp/uptodate/>