

小児の睡眠深度、脳波、自律神経活動、QT 時間に関する研究

研究代表者 吉永正夫

所 属 国立病院機構鹿児島医療センター 小児科

研究要旨

【目的】 健常小児と遺伝性不整脈患児のホルター心電図、終夜睡眠ポリグラフィー検査を行い、心電図指標（QT 時間、心室不整脈出現）と自律神経機能、睡眠深度・脳波の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定すること【対象と方法】 3年間で患児 15名および年齢・性を一致させた健常児 15名を目標にする。外来において、睡眠中の心電図と脳波を同時記録する。睡眠中脳波記録から睡眠深度および脳波成分（ α 波、 β 波、 θ 波、 δ 波、 γ 波）の Fast Fourier transformation (FFT) 解析を行う。ホルター心電図記録から QT/RR 間隔の測定、自律神経機能解析（heart rate variability 解析）による副交感神経活動、交感副交感神経バランスを検討する。最終的に、睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経活動、QT 時間の相互関係を解析し、睡眠中突然死の risk factors を解明する。【結果】 本年度は健常児 16名（就学前幼児 2名、小学生 13名、中学生 1名）について行った。全例について睡眠深度・脳波 FFT 解析、自律神経機能解析（heart rate variability）、QT 時間測定が可能な記録が得られた。【結論】簡易脳波計システムを用いることにより、自宅での睡眠中の睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経、QT 時間の相互関係解析が可能と考えられた。

A. 研究目的

若年者の原因不明の突然死においては遺伝性不整脈の占める割合が 21~26% である^{1,2)}。日本の院外心停止（out-of-hospital cardiac arrest, OHCA）のうち原因不明で予後不良（死亡または脳死）の頻度（対 10 万）は乳児、幼児、小学生、12-19 歳で各々 40.4、3.3、1.0、1.2 である（消防庁データ）。OHCA が睡眠中に発生する割合は、乳児 68%、幼児 32%、小学生 10%、12-19 歳 5% である（九州学校検診協議会データ）。2012 年には日本全国で睡眠中に計 355 名の小児が予後不良に陥り、うち遺伝性不整脈による事故が 75~92 名に起きていたと推測される。深夜睡眠中 OHCA の救命率は極めて低い。遺伝性不整脈疾患の睡眠中の症状出現防止は次世代を担う子どもの健全育成と心身障害発生予防の重要な柱と考えられる。

そこで、健常小児と遺伝性不整脈患児のホル

ター心電図、終夜睡眠ポリグラフィー検査を行い、心電図指標（QT 時間、心室不整脈出現）と自律神経機能、睡眠深度・脳波の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測因子を決定することを目的に研究を行った。

B. 研究方法

1. 対象

3年間で患児 15名および年齢・性を一致させた健常児 15名を目標にする。外来において、睡眠中の心電図と脳波を同時記録する。

2. 方法

(1) 睡眠脳波解析

乳幼児にも簡便に検査可能なポータブル簡易脳波計システムを用いた。 α 波、 β 波、 θ 波、 δ 波、 γ 波全てについて Fast Fourier transformation (FFT) 解析を行った。

(2) ホルター心電図解析

1) QT/RR 間隔の測定

24 時間各時間の最小心拍数、平均心拍数、最大心拍数時の心電図を print out し、連続 3 心拍の補正 QTc 値を求めた。

2) 自律神経機能解析

心拍変動解析を用いて自律神経機能を 1 時間毎に FFT 解析し、副交感神経活動、交感副交感神経バランスを検討する。対象者の最大 QTc 値を示す時間及び頻発する心室期外収縮、心室頻拍を認めた場合、前後の beat-to-beat analysis も追加する。

3) 心臓突然死予測因子解析

高分解能記録 (1 ms 毎) 機器を用いて、心臓突然死の予測因子である T 波オルタナンス、心室遅延電位の解析を行う。心室期外収縮が記録されている場合 heart rate turbulence も解析する。

3. 遺伝学的検査 (吉永正夫、大野聖子)

承諾が得られた場合、遺伝性不整脈疾患について網羅的遺伝学的検査を行う。QT 延長症候群 16 種、Brugada 症候群 11 種、カテコラミン誘発多形性心室頻拍 6 種、QT 短縮症候群 6 種の遺伝子について解析する。

(倫理面への配慮)

本研究は国立病院機構鹿児島医療センター倫理委員会の承認を得て行った。遺伝学的検査についても倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. 対象者

本年度は健常児 16 名 (就学前幼児 2 名、小学生 13 名、中学生 1 名) について行った。全例について睡眠深度・脳波 FFT 解析、自律神経機能解析 (heart rate variability)、QT 時間測定が可能な記録が得られた。

2. 睡眠深度、脳波 FFT 解析

4 名について睡眠深度・睡眠脳波解析例を示

した (図 1)。それぞれ上段が睡眠深度解析で朱色が REM (rapid eye movement) 睡眠の時間になる。下段に脳波成分 (δ 波、 θ 波、 α 波、 σ 波、 β 波、 γ 波) の FFT 解析になる。

3. ホルター心電図解析

前稿『小児期遺伝性不整脈疾患の睡眠中突然死予防に関する研究 1. QT 延長症候群乳児の夜間睡眠中の自律神経活動と QT 時間の関係』と同様、自律神経の日内変動 (Heart rate variability) と REM 睡眠・Non-REM 睡眠・覚醒中の QT 時間の解析を行う。

D. 考察

ポータブル簡易脳波計システムを用いれば、学童、幼児でも睡眠中の睡眠深度、脳波成分の FFT 解析が可能であることが分かった。

最終的に、睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経活動、QT 時間の相互関係を解析し、睡眠中突然死の risk factors を解明する。

E. 結論

簡易脳波計システムを用いることにより、自宅での睡眠中の睡眠深度、脳波 FFT 解析、自律神経、QT 時間の相互関係解析が可能と考えられた。

(参考文献)

1. Tester DJ, Medeiros-Domingo A, Will ML et al. Cardiac channel molecular autopsy: insights from 173 consecutive cases of autopsy-negative sudden unexplained death referred for postmortem genetic testing. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:524-39.
2. Bagnall RD, Das K J, Duflou J, Semsarian C. Exome analysis-based molecular autopsy in cases of sudden unexplained death in the young. *Heart Rhythm.* 2014;11:655-62.

図の説明

図 1. 睡眠深度および脳波成分の FFT 解析

6 歳男児(a)、6 歳女児(b)、10 歳男児(c)、10 歳女児(d)の睡眠深度および脳波成分の FFT 解析。それぞれ上段が睡眠深度解析で朱色が REM (rapid eye movement) 睡眠の時間になる。下段に脳波成分の δ 波、 θ 波、 α 波、 σ 波、 β 波、 γ 波の FFT 解析。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, Blank AC, De Kezel CC, Yoshinaga M, Hofman N, Wilde AA, Blom NA. Effect of Age and Sex on the QTc Interval in Children and Adolescents with Type 1 and 2 Long-QT Syndrome. **Circ Arrhythm Electrophysiol.** 2017;10(4). pii: e004645.
2. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. **Circ J.** 2018;82(3):831-839.
3. Saito A, Ohno S, Nuruki N, Nomura Y, Horie M, Yoshinaga M. Three cases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT intervals including two cases of compound mutations. **J Arrhythmia.** 2018 (in press).
4. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, Ishikawa Y, Ohno S, Ogata H. Autonomic function and the QT interval during nighttime sleep in infants with long QT syndrome. **Circ J** (accepted).

[和文]

1. 堀米仁志、吉永正夫. 乳児期発症先天性QT延長症候群 (LQTS) と乳児突然死症候群にみられるLQTS 関連遺伝子変異の比較. **循環器専門医.** 2018;26:64-9
2. 吉永正夫. 学校検診における心臓検診の役割～九州学校心臓検診協議会 (心臓部門) の報告. **鹿児島県医師会報.** 2017;796(10):31-32

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M. ECG screening and Brugada syndrome. Pediatric and Congenital Rhythm Congress (Pedirhythm) VII. Thessaloniki, Greece. 2017.2.5
2. Iwamoto M, Yoshinaga M, Izumida N, Nagashima M, Tauchi N, Sumitomo N, Ushinohama H, Horigome H. Marked early repolarization with age in boys. **Heart Rhythm** 2017, Chicago, 2017.5.12.
3. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, Sumitomo N, Ushinohama H, Izumida N, Tauchi N, Yoneyama T, Abe K, Nagashima M. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. **European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona,** 2017.8.29
4. Yoshinaga M, Ushinohama H, Ohno S. QT intervals during sleep and circadian heart rate variability in healthy and long QT interval infants. **European Society of Cardiology Congress (ESC) 2017, Barcelona,** 2017.8.29

[国内学会]

1. Yoshinaga M, Ogata H, Ito Y, Aoki M, Miyazaki A, Tokuda M, Lin L, Horigome H, Nagashima M. Walking as a Treating Childhood Obesity: A Randomized Controlled Trial. **The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society,** 2018.3.25, Osaka.
2. 野村裕一、吉永正夫、関 俊二、櫛木大祐、上野 健太郎、田中裕治、益田君教、西島 信. Prognosis of Patients with Ventricular Premature Contraction Diagnosed in the School-Based Cardiovascular Screening. **The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society,** 2018.3.24, Osaka.
3. Ohno S, Sonoda K, Ichikawa M, Yoshinaga M, Horie M. Detection of Copy Number Variations by Next Generation Sequencer, a Missing Genetic Defect. **The 82nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society,** 2018.3.24, Osaka.
4. 吉永正夫、泉田直己、岩本眞理、牛ノ濱大也、住友直方、田内宣生、堀米仁志、阿部勝巳、長嶋正

實. 小児心電図基準値作成に関する研究. 第 53 回
日本小児循環器学会学術集会、平成 29 年 7 月 7 日、
浜松

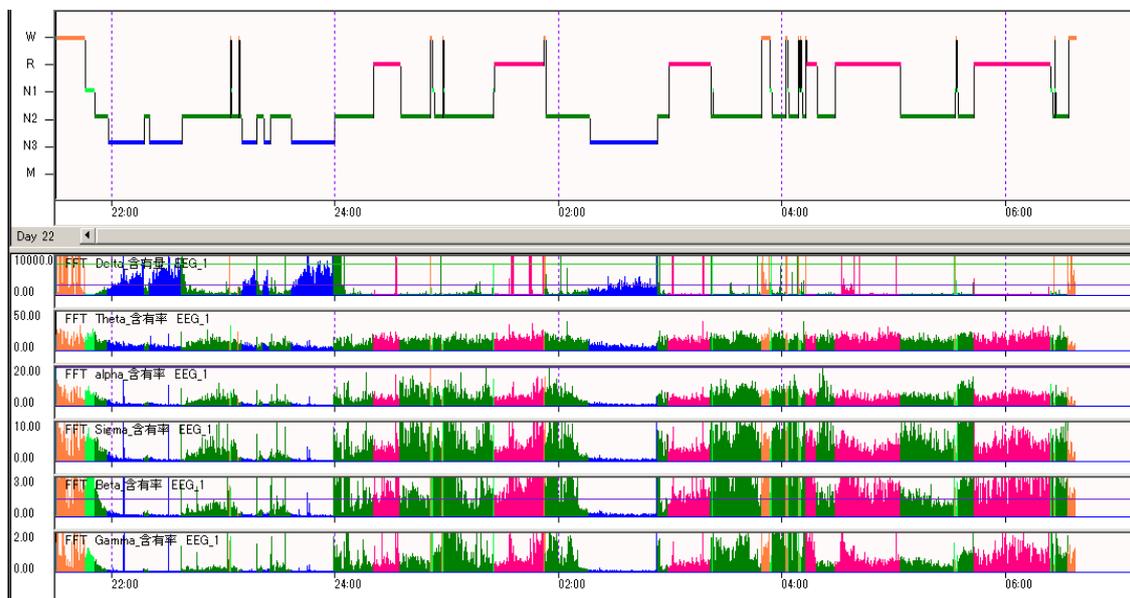
5. 吉永正夫. 年齢からみた心室期外収縮(VPC)発生頻度と臨床的意義. 第 32 回犬山カンファランス、平成 29 年 8 月 19 日、京都
6. 吉永正夫、牛ノ濱大也、大野聖子、野村裕一. 健康乳児および QT 延長症候群(LQTS)乳児の睡眠中 QT 時間および自律神経活動の日内変動. 日本睡眠学会第 42 回定期学術集会. 平成 29 年 6 月 29 日

G. 知的財産権の出願・登録状況

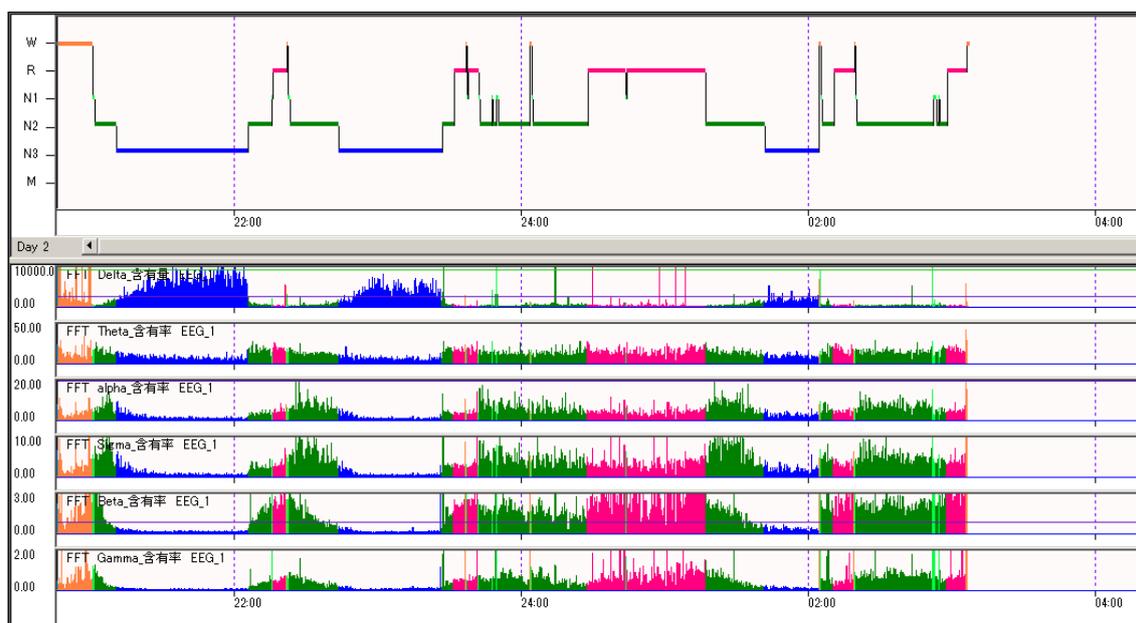
1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図 1. 睡眠深度および脳波成分の FFT 解析

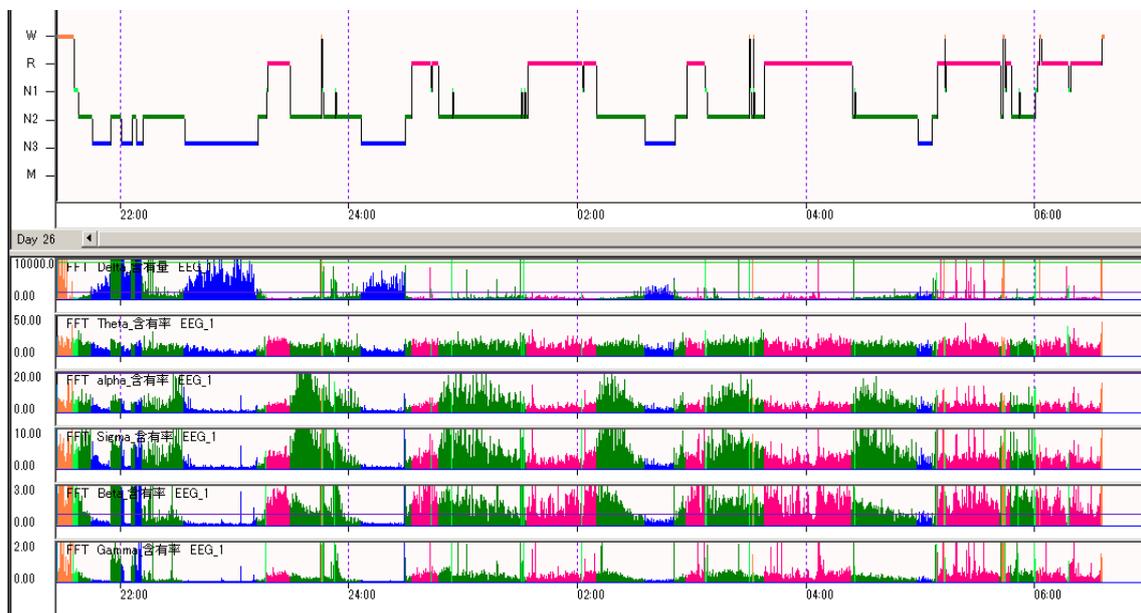
a. 6 歳男児



b. 6 歳女児



c. 10 歲男兒



d. 10 歲女兒

