

睡眠中 QT 間隔に与える睡眠深度、自律神経機能に関する研究

研究代表者 吉永正夫¹⁾
研究分担者 岩本眞理²⁾、堀米仁志³⁾、野村裕一⁴⁾、大野聖子⁵⁾、住友直方⁶⁾、
高橋秀人⁷⁾、緒方裕光⁸⁾
研究協力者 末永和榮⁹⁾、渡辺重朗¹⁰⁾、青木寿明¹¹⁾
所 属 ¹⁾国立病院機構鹿児島医療センター小児科
²⁾済生会横浜市東部病院こどもセンター、³⁾筑波大学医学医療系小児科、
⁴⁾鹿児島市立病院小児科、⁵⁾国立循環器病研究センター分子生物学部、
⁶⁾埼玉医科大学国際医療センター、⁷⁾国立保健医療科学院、⁸⁾女子栄養大学
疫学・生物統計学研究室、⁹⁾東京睡眠医学センタースリープクリニック調布、
¹⁰⁾横浜市立大学附属病院小児科、¹¹⁾大阪府立病院機構大阪母子医療センター

研究要旨

【目的】 健常小児と遺伝性不整脈患児のホルタ心電図、睡眠時脳波検査を行い、心電図指標（QT 時間、心室不整脈出現）、自律神経機能、脳波・睡眠深度の解析から、遺伝性不整脈疾患の睡眠中症状出現予測と睡眠中突然死予防のための治療的介入指針を作成する。**【対象と方法】** 睡眠中の QT/RR 間隔の自動解析、自律神経機能解析、睡眠深度の解析を健常小児、QT 延長症候群患児で行った。QT/RR 間隔の自動解析はホルタ心電図解析装置により心拍毎に行い、マニュアルで再チェックを行った。周波数領域解析は 1 分毎に行い、fast Fourier transform algorithm から low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz), high frequency (HF; 0.15-0.40 Hz) データを得た。Log (HF) 値を副交感神経指標、Log (LF) / Log (HF) 比を交感/副交感神経バランス指標とした。ポータブル型簡易脳波計を用い、睡眠深度の判定は American Academy of Sleep Medicine に準拠した。**【結果】** 平成 29 年度、30 年度で健常児 35 名、QT 延長症候群患児 6 名について記録を終了した。小学生男子健常児 3 名の解析を行った。各睡眠深度での平均 QTc 値は、REM 期より N1 期もしくは N2 期の方が有意に長かった。ただ、最大 QTc 値は Case1 および Case2 では REM 睡眠中であった。3 名とも QTc 値は心拍数との関連が強く、全睡眠時間、REM 期ともに強い正の相関を認め、特に REM 期の相関係数が強かった。REM 期の自律神経機能をみると、副交感神経機能{Log(HF)値}は 3 名とも減弱し、交感神経・副交感神経バランスについては、亢進している状態であった。**【結論】** 夜間睡眠中の QT 間隔は心拍数と強い正の相関があり、睡眠中の急激な心拍数増加が QT 延長と関係していた。今後、QT 間隔と睡眠深度、自律神経機能との関係を年齢別、性別に検討し、また健常児と QT 延長症候群患児との比較により睡眠中の QT 延長に関与する因子を証明する必要がある。

A. 研究目的

若年者の原因不明の突然死の 41～48%は睡眠中に起きており、死亡後の遺伝学的検査で遺伝性不整脈の責任遺伝子が 21～26%に証明さ

れている^{1,2)}。2012 年日本での院外心停止 (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、421 例、2012-2015 年)。2012 年には日本全国で乳児 288 名、幼児 55 名、小学生 7 名、12-19 歳 5 名、計 355 名が睡眠中に予後不良の状態に陥ったと推測される。このうち遺伝性不整脈によるものが毎年 75~92 名に起きていることになる。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。

初年度の研究において、QT 延長乳児は夜間睡眠中の QTc 値は昼間睡眠中の QTc 値より有意に長く、また睡眠中の最大心拍数時に QTc 値が最も長いことを証明した³⁾。このことは副交感神経活動中である睡眠中に交感神経活動が加わったことを意味すると考えられた。

本研究の目的は、健常児および遺伝性不整脈患児、特に QT 延長症候群患児において、ホルタ心電図検査による QT 間隔解析と心拍変動解析 (交感神経/副交感神経活動解析)、睡眠中脳波検査による睡眠深度 (REM 睡眠、non-REM 睡眠)、脳波成分解析を行い、小児期遺伝性不整脈疾患における睡眠中症状出現因子を決定することである。

B. 研究方法

1. 対象

平成 29、30 年度までに検査を行った健常児 35 名、QT 延長症候群患児 6 名を対象にした。

2. 方法

(1) QT/RR 間隔の自動測定

QT/RR 間隔の自動解析はホルタ心電図解析装置 (SCM-8000 システム, VER54-11, Fukuda Denshi, Tokyo) を用いた。各心拍の QT 間隔測定を自動測定で行い、その後マニュアルで測定が適切に行われているかチェックした。

QT 間隔値は Fridericia 法にて補正した $\{QTcF = (QT \text{ 間隔}) / (RR \text{ 間隔})^{1/3}\}$ 。

(2) 心拍変動 (自律神経機能) 解析

上記ホルタ解析装置を用い、周波数領域解析を 1 分毎 (解析サンプル数 64)、2 分毎 (解析サンプル数 128)、5 分毎 (解析サンプル数 256)、1 時間毎 (解析サンプル数 1024) で fast Fourier transform algorithm から low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz), high frequency (HF; 0.15-0.40 Hz) データを得た。Log (HF) 値を副交感神経指標、Log(LF) / Log (HF) 比を交感/副交感神経バランス指標とした。

(3) 睡眠深度および睡眠中脳波解析

ポータブル型簡易脳波計 (脳波センサ ZA、プロアシスト(株)、大阪) を用い、自宅データ収集を行った。本システムは 2 チャンネルで、脳波 (0.5~40 Hz) を前額部と左耳後部に置いた端子で、眼球運動 (0.5~10 Hz) を左外眼角部上部と右外眼角部下部に置いた端子でデータを収集した。サンプリング周波数は 128 Hz とした。睡眠深度の判定は American Academy of Sleep Medicine に準拠した⁴⁾。睡眠深度は REM 期、N1 期、N2 期、N3 期とした。

(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

(1) ボランティア健常児

平成 29 年度、30 年度で総数 35 名 (男子 19 名、女子 16 名) が参加した。内訳は乳児 3 名 (男児 2 名、女児 1 名)、幼児 (1~5 歳) 12 名 (男児 6 名、女児 6 名)、小学生低学年 (6~8 歳) 10 名 (男児 5 名、女児 5 名)、小学生高学年 (9~11 歳) 8 名 (男子 3 名、女子 5 名)、中学生 (12~14 歳) 2 名 (男子 2 名) であった。ホルタ型心電図、脳波ともに解析可能であったのは乳児 1 名、幼児 10 名、小学生低学年 10 名、小学生高学年 7 名、中学生 1 名であった。

(2) QT 延長症候群患児

幼児 1 名、小学生低学年 2 名、小学生高学年 2 名を対象にした。

2. 健常児における QT 間隔、心拍変動、睡眠深度との関係

小学生健常児 3 名における補正 QT 間隔、心拍変動 {Log (HF), Log(LF)/Log(HF)比}、睡眠深度の時間経過を図 1 に示した。

各睡眠深度における QTc 値を図 2 に示した。3 名とも REM 期より N1 期もしくは N2 期の方が QTc 値は有意に長かった。ただ、最大 QTc 値は Case 1 および Case 2 では REM 睡眠中であつた。3 名とも QTc 値は心拍数との関連が強く、全睡眠時間 (図 3)、REM 期 (図 4) とともに強い正の相関を認め、特に REM 期の相関係数が強かつた。睡眠中における最大心拍数は 120~130 拍/分であるが、その範囲内においては心拍数が高い程、QTc 値が高い結果であつた。

REM 期の自律神経機能をみると、副交感神経機能{Log(HF)値}は 3 名とも N1 期、N2 期より有意に低かつた (全て $P<0.001$)。交感神経・副交感神経バランスについては、Case 1 および Case 2 の REM 期は他の睡眠期より有意に亢進しており (全て $P<0.001$)、Case 3 では N2 期、N3 期より有意に亢進していた (それぞれ $P<0.001$, $P=0.003$)。N3 期は副交感神経機能、交感神経・副交感神経バランスともに活動が落ちた状態であつた。

D. 考察

今回の検討から、睡眠中の平均 QTc 値は睡眠深度より睡眠中の心拍数と関係していた。睡眠中の最大 QTc 値は健常児間で異なつていた。乳児期の睡眠中、覚醒中の QT 間隔をみると、睡眠中が最も長く、また同じ睡眠中でも最大心拍数時の QTc 値の方が最低・平均心拍数時の QTc 値より長いことが報告されている³⁾。また本年度の別の研究において、健常小児 (6~18 歳) での QT 間隔の日内変動においても、QTc

値は睡眠中が最も長く、最大心拍数時の QTc 値が最低、平均心拍数時の QTc 値より長いことが示されている⁵⁾。

QT 間隔の延長は QT 延長症候群の症状出現の強い予測因子である⁶⁾。今後、QT 間隔と睡眠深度、自律神経機能との関係を年齢別、性別に検討し、また健常児と QT 延長症候群患児との比較により睡眠中の QT 延長に関与する因子を証明する必要がある。

E. 結論

夜間睡眠中の QT 間隔は心拍数と強い正の相関があり、睡眠中の急激な心拍数増加が QT 延長と関係していた。今後、QT 間隔と睡眠深度、自律神経機能との関係を年齢別、性別に検討し、また健常児と QT 延長症候群患児との比較により睡眠中の QT 延長に関与する因子を証明する必要がある。

(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.
3. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, et al. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. *Circ J.* 2018 Jul 25;82(8):2152-2159.
4. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications, Version 2.3. <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/> (accessed 2019/05/20)
5. 吉永正夫、塩川直宏. 健常小児の QT 時間の日内

変動に関する研究. 平成 30 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)) 『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』 分担研究報告書, P36-40.

6. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1663-1671.

図の説明

図 1. 小学生男児 3 名の睡眠中の QTc 値、自律神経機能、睡眠深度の変動

各 Case とも、上段より QTc 値、副交感神経機能 {Log (HF) 値}、交感神経/副交感神経バランス {Log (LF) /Log (HF) 比}、睡眠深度の睡眠中の変動を示した。

図 2. 各睡眠深度における平均 QTc (F) 値の箱ひげ図

左側より Case 1, Case 2, Case 3 を示した。3 Case とも左側より、N3 期 (Blue)、N2 期 (Red)、N1 期 (Green)、REM 期 (Purple) の平均 QTc 値を箱ひげ図で示した。

図 3. QTcF 値と心拍数との相関 (全睡眠期間)

全睡眠期間中の QTc 値と心拍数との相関を示した。

図 4. QTcF 値と心拍数との相関 (REM 期)

REM 睡眠中の QTc 値と心拍数との相関を示した。REM 睡眠期間中の相関係数は、全睡眠期間中の相関係数より更に強い関係であった。

図 5. 各睡眠深度における副交感神経指標 {Log (HF) 値}

左側より Case 1, Case 2, Case 3 を示した。3 Case とも左側より、N3 期 (Blue)、N2 期 (Red)、N1 期 (Green)、REM 期 (Purple) の平均 Log (HF) 値を箱ひげ図で示した。

図 6. 各睡眠深度における各睡眠深度における交感神経/副交感神経バランス、

Log(LF)/Log(HF)比

左側より Case 1, Case 2, Case 3 を示した。3 Case とも左側より、N3 期 (Blue)、N2 期 (Red)、

N1 期 (Green)、REM 期 (Purple) の平均 Log(LF)/Log(HF) 比を箱ひげ図で示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

[英文]

1. Yoshinaga M, Iwamoto M, Horigome H, et al. Standard values and characteristics of electrocardiographic findings in children and adolescents. *Circ J.* 2018;82:831-839.
2. 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 Arrhythm.* 2018;34:291-293.
3. Yoshinaga M, Kucho Y, Ushinohama H, et al. Autonomic Function and QT Interval During Night-Time Sleep in Infant Long QT Syndrome. *Circ J.* 2018;82:2152-2159.
4. Sumitomo N, (他13名), Yoshinaga M, (他17名). Guidelines for Heart Disease Screening in Schools (JCS 2016/JSPCCS 2016) - Digest Version. *Circ J.* 2018 Aug 24;82(9):2385-2444.
5. Hazeki D, Ninomiya Y, Ueno K, Yoshinaga M. Tentative Screening Criteria for Short QT Interval in Children and Adolescents. *Circ J.* 2018;82:2627-2633.
6. Seki S, Yamashita E, Tanoue K, (他5名), Yoshinaga M. Prediagnostic electrocardiographic and echocardiographic findings of biopsy-proven hypertrophic cardiomyopathy. *J Arrhythm.* 2018;34(6):643-646.
7. Shimizu W, (他21名), Yoshinaga M, (他16名). Association of Genetic and Clinical Aspects of Congenital Long QT Syndrome With Life-Threatening Arrhythmias in Japanese Patients. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):246-254. doi: 10.1001/jamacardio.2018.4925.2019

[著書]

1. 吉永正夫. QT 延長症候群. 日本小児循環器学会編集、『小児・成育循環器学』、**診断と治療社**、p554-558、

2018年7月17日発行

2. 吉永正夫. Q9 学校心臓検診において心電図自動解析装置（心電計自動解析装置）を利用する際の留意点を教えてください。日本小児循環器学会編集、『学校心臓検診実践マニュアル』、**診断と治療社**、p20-21、2018年7月20日発行
3. 吉永正夫. Q28 QT延長症候群による突然死の危険性について教えてください。日本小児循環器学会編集、『学校心臓検診実践マニュアル』、**診断と治療社**、p71-72、2018年7月20日発行
4. 吉永正夫. Q40 小児の高血圧と心疾患との関連について教えてください。日本小児循環器学会編集、『学校心臓検診実践マニュアル』、**診断と治療社**、p103-104、2018年7月20日発行

[総説]

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; 26:64-69.
2. 吉永正夫. 小児QT延長症候群の診断と管理。循環器内科。2018;84(6):738-744.

2. 学会発表

[国際学会]

1. Yoshinaga M, Seki S, Tanaka Y, et al. Prevalence of ventricular premature contraction and the risk for developing ventricular tachycardia with a structurally normal heart in general pediatric population. Heart Rhythm 2018, Boston, 2018.5.10.
2. Yoshinaga M, Ushinohama H, Sato S, et al, Nagashima M. Electrocardiographic Screening of 1-month-old Infant to Prevent Sudden Infant Death. Heart Rhythm 2018, Boston, 2018.5.11
3. Yoshinaga M, Hazeki D, Seki S, Ninomiya Y, Ueno K. Tentative screening criteria for short QT interval among children and adolescents. European Society of Cardiology Congress (ESC) 2018, Munchen, 2018.8.28.
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. The 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) Scientific Session, Taipei, 2018.10.20.

[国内学会]

1. 吉永正夫、安田和志、西原栄起、他. 小児期肥大型心筋症の臨床像と治療の現状—全国調査成績から—。第4回日本心筋症研究会、平成30年6月2日、奈良
2. 榎木大祐、(他6名)、吉永正夫. 小児期・青年期におけるQT短縮スクリーニング基準値に関する検討。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成30年7月5日、横浜
3. 堀米仁志、(他8名)、吉永正夫、堀江 稔. 先天性QT延長症候群の診断におけるT波形態解析の有用性。第54回日本小児循環器学会総会・学術集会、平成30年7月5日、横浜
4. 吉永正夫. 小児期心筋症の抽出基準・診断基準の作成と遺伝学的検査を反映した診療ガイドラインの作成に関する研究。第22回日本心不全学会学術集会、平成30年10月12日、東京
5. Yoshinaga M, Nishihara E, Ohta K, et al. Tentative echocardiographic screening criteria for increased left ventricular thickness and decreased systolic function in childhood from a nationwide study. 第22回日本心不全学会学術集会、平成30年10月12日、東京
6. 吉永正夫、大坪善教、志田正典、他. 九州地区における小児期院外心停止の発生状況。鹿児島救急医学会第84回学術集会、平成30年9月1日、鹿児島
7. 塩川直宏、堀之内健祐、吉永正夫. Holter心電図で睡眠中の著名なQT延長を示した12歳女児。第23回日本小児心電学会、平成30年12月1日、奈良
8. Yoshinaga M, Yasuda K, Nishihara E, et al. Clinical Characteristics of Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy from a Nationwide Study: Effect of a Screening Program for Cardiovascular Diseases. 第83回日本循環器学会学術集会、2019年3月29日、横浜
9. Yoshinaga M, Nishihara E, Hata T, et al. Criteria for Increased Left Ventricular Thickness to Screen

Childhood Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) at a
School-based Cardiovascular Screening Program. 第 83
回日本循環器学会学術集会、2019 年 3 月 30 日、横
浜

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. 小学生男児3名の睡眠中のQTc値、自律神経機能、睡眠深度の変動

Case 1. (9歳男児), 0時-8時30分

Case 2. (7歳男児), 23時-6時30分

Case 3. (8歳男児), 23時-6時00分

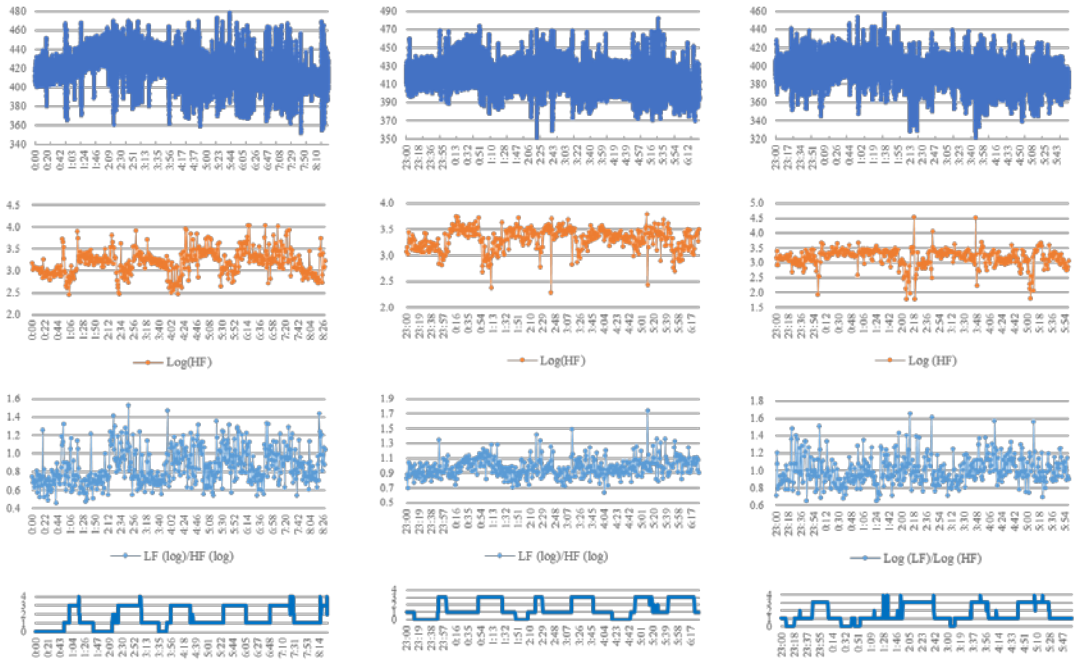


図2. 各睡眠深度における平均QTc(F)値

Case 1 (9歳男子)

Case 2. (7歳男子)

Case 3 (8歳男子)

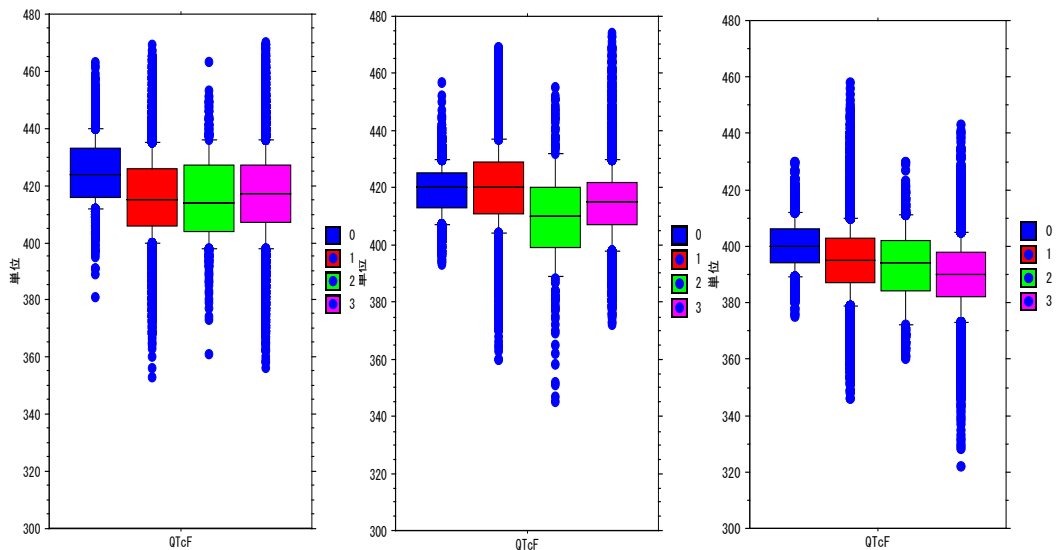


図3. QTcF値と心拍数との相関 (全睡眠期間)

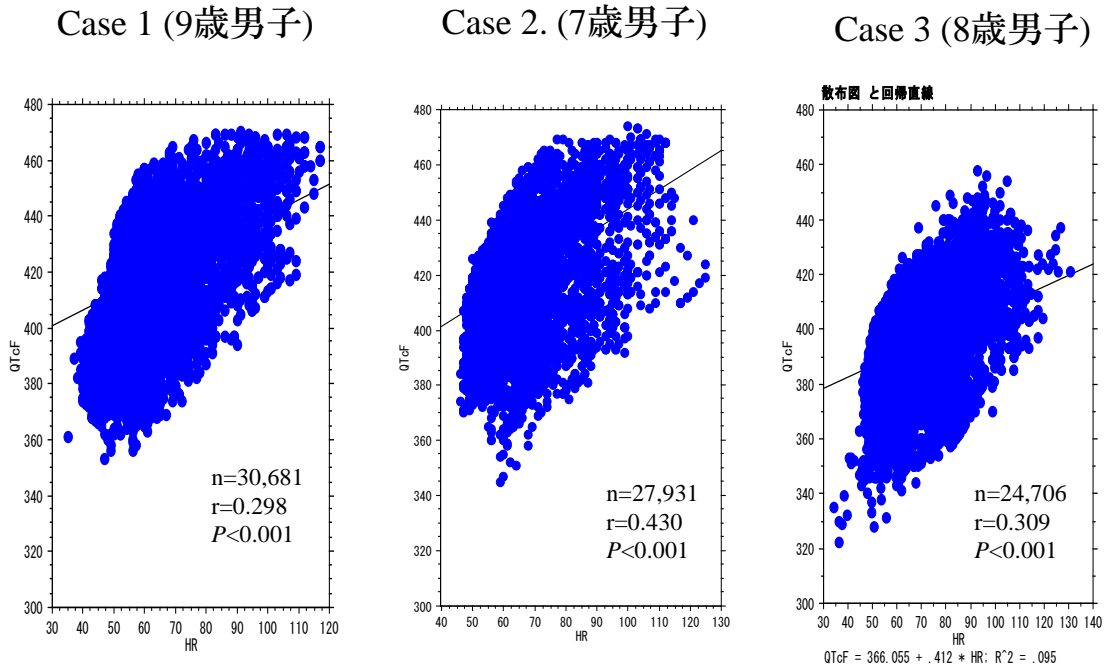


図4. QTcF値と心拍数との相関 (REM期)

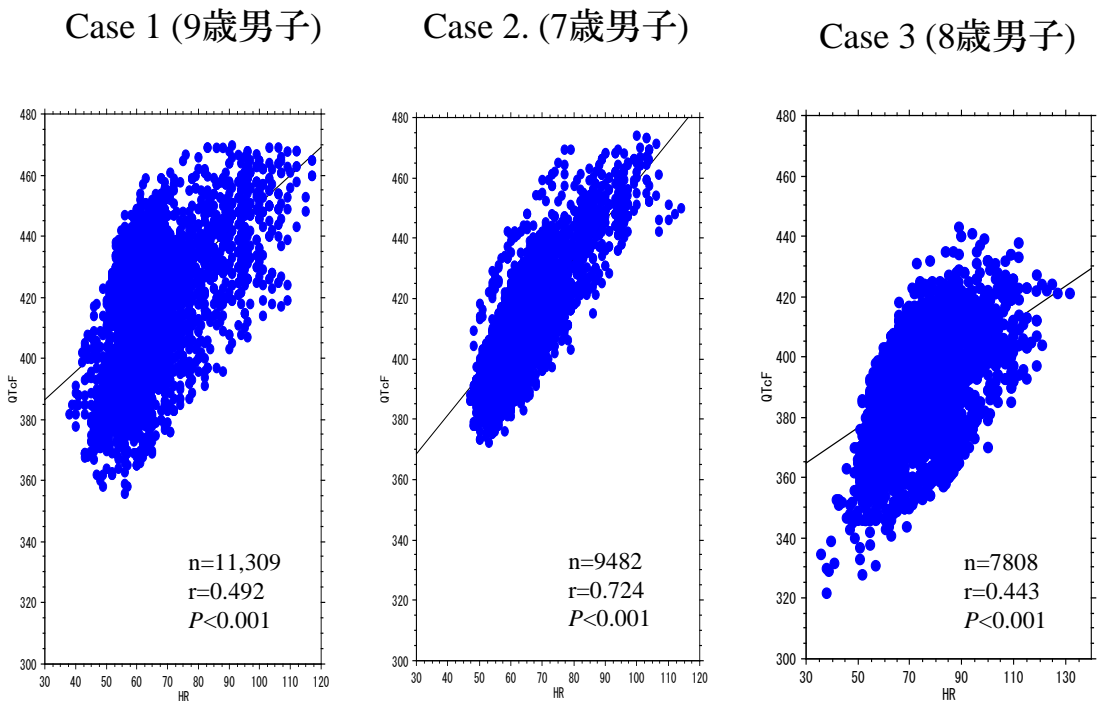


図5. 各睡眠深度における副交感神経指標 {Log(HF)値}

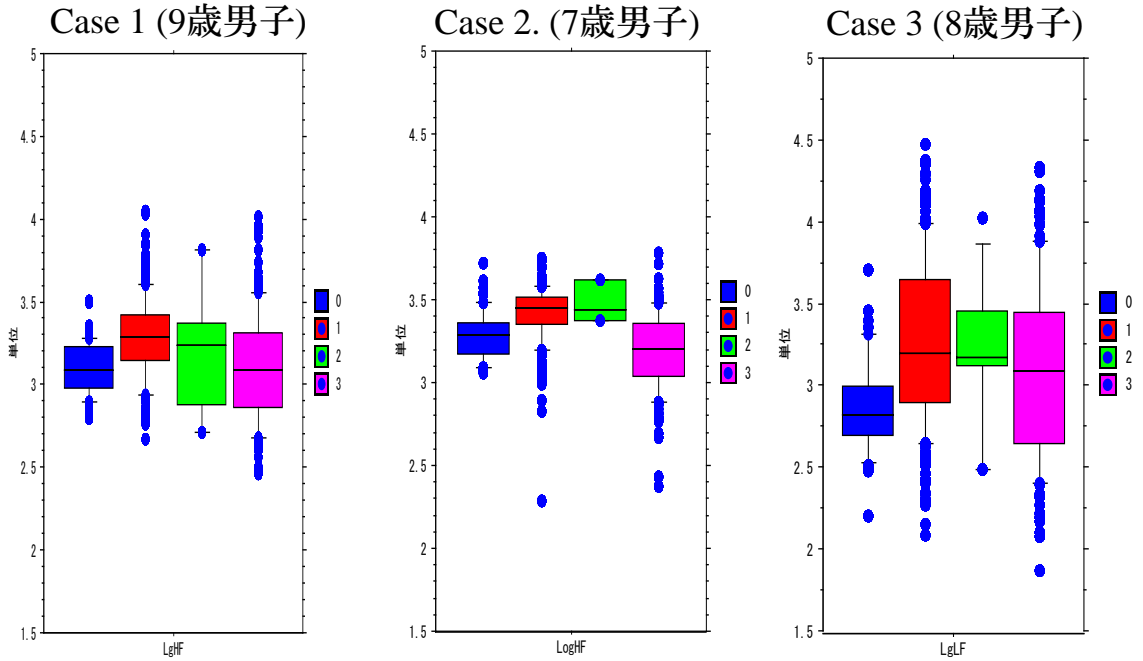


図6. 各睡眠深度における交感神経/副交感神経バランス, $\text{Log(LF)}/\text{Log(HF)}$ 比

