

重症心身障害者の心拍変動解析 とメラトニン代謝を用いた 睡眠評価の試み

東京都立府中療育センター 小児科
福水道郎、大越優美、田沼直之
東京都医学総合研究所 宮田理英
淑徳大学 看護栄養学部 看護学科 林雅晴
筆頭演者の利益相反：開示すべき事項なし
共同演者の利益相反：開示すべき事項なし



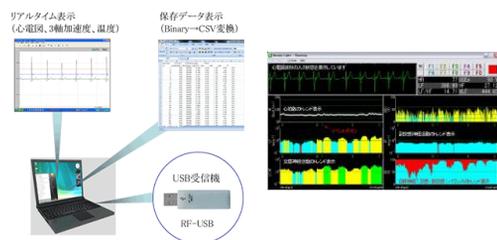
緒言

- 重篤な中枢神経障害による**知的障害、てんかん、麻痺・筋緊張異常、自律神経障害**等をもつ重症心身障害児者は、**不安や緊張が生じやすく健常者とは異なるストレス下で生活している**と考えられる。
- その結果**不規則で分断化した質の悪い睡眠**に陥り、毎日の健康維持も大変難しい。今回我々は、心拍変動と夜間メラトニン分泌量の解析により、アクチグラフィ等では睡眠覚醒評価が難しい動きの少ない患者の睡眠や脳障害等の評価を試みたので報告する。

小型心電計



小型心電計による解析



心拍変動解析の意義

- 心拍変動 (HRV) は、**心拍の変化を表す尺度 (心拍活動の規則性)**である。通例、ECGトレースまたは動脈圧トレースから、連続する心拍間隔を分析することによって算出される。
- HRV は、循環機能の2つの自律調節活動 (バランス)をもっとも直接的に反映するため、「**自律神経平衡**」という重要な生体定数が新たに考案される契機となった。

心拍変動解析と解析の方法

- もっとも確実なHRV の変化 (多くの場合、減少) は、**高血圧、出血性ショック、敗血症性ショック**といった様々な病的状態と関連があることが報告されている。急性心筋梗塞後の死亡率の予測因子としても利用されている。
- この定数は、予防医学だけでなく、その他の医学分野でも広く応用されている。
- 心拍変動解析には様々な方法が提案されているが、それらは時間領域解析、**周波数領域解析**、非線形解析の3つに大別することができる。

周波数領域解析

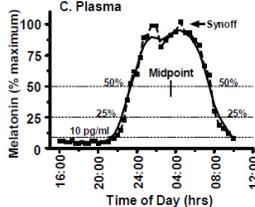
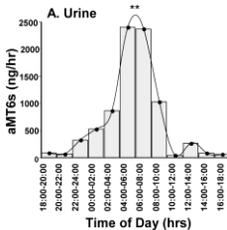
- 一般的な周波数領域解析は、離散フーリエ変換（別称、高速フーリエ変換）を心拍間隔時系列に適用したものであり、これにより、様々な周波数の変動量が示される。
- 高周波数帯域 (HF):** 0.15~0.4Hz。HF は、呼吸変動を反映し、主に迷走神経活性または副交感神経系から生じると考えられている。HF成分のパワーが低下した場合、原因としては呼吸数の増加と副交感神経活動の減弱が考えられる。HF成分のパワーは覚醒時からstage1-2で増大するが、REM期には低下し、stage 3, 4で最小になる。
- 低周波数帯域 (LF):** 0.04~0.15Hz。LF は、血管運動活動、レニン・アンジオテンシン系、体温調節を反映している。LF成分のパワーはREM期に最大となる。
- LF/HFは交感神経機能の指標として用いられる。

メラトニン



- 松果体から夜分泌され、**尿中代謝物は朝ピークを示す**。概日リズム形成に関与し、睡眠相後退患者で睡眠潜時を短縮する。重い副作用はみられず、米国ではサプリメントとして市販されている。日本では承諾を得た上で試薬が、又は個人輸入で投与されてきた。
- 2010年メラトニン受容体刺激薬ラメルテオン（ロゼレム®）が睡眠導入薬として日本で販売された（成人8mg就寝前投与）。

メラトニン日内変動

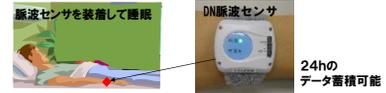


J Clin Sleep Med
2008;4(1):66-69.

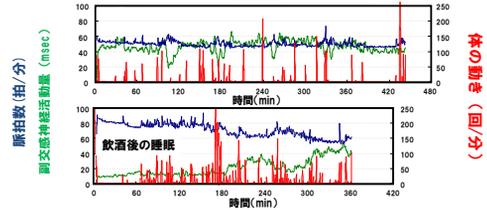
脈波センサの応用例

<睡眠評価システム>

自律神経活動量、脈拍数、体の動きから「睡眠の質」を評価する



睡眠評価結果



尿中メラトニン代謝物

- GenWay Biotech社製ELISAキットを用いて尿中メラトニン代謝物（6-hydroxymelatonin sulfate, **6-OHMS**）を測定した。
- 得られた結果は尿中クレアチニン値にて補正した。

対象と方法

- 対象は25歳から53歳の当院**医療病棟**に長期入所中大島分類1の重症心身障害者11名。
- 小型心電計を装着し、睡眠表の記載から、**覚醒時・その2時間後以降の入眠時**（いずれも準夜あるいは深夜帯）の心拍変動解析（対象データ量30秒、出力間隔2秒）を行い、**高周波 (HF) 成分のパワースペクトル密度 (msec²/Hz) の総和を副交感神経活性度とし、同様に低周波 (LF) 成分についても計測し、LF/HFを交感神経の活性度として、自律神経バランスによる睡眠の質を評価した。**
- さらに早朝尿を採取し、尿中クレアチニン値にて補正した尿中メラトニン代謝物（6-hydroxymelatonin sulfate, **6-OHMS**）の値と副交感神経活動量の関連等から脳障害の評価も試みた。

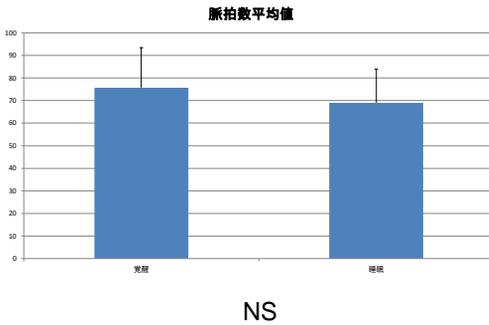
対象:運動能力:寝たきり 知的障害:最重度
 大島分類1 不規則型睡眠覚醒リズム障害

結果

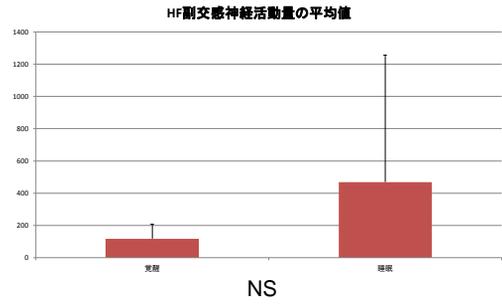
- 女性4名
 - 32歳 周産期障害後遺症、喉頭気管分離術後 痙性四肢麻痺
 - 27歳 原因不明の白質ジストロフィー、経鼻エアウェイ、痙性四肢麻痺
 - 50歳 急性脳症後遺症 喉頭気管分離術後 痙性四肢麻痺
 - 30歳 原因不明の脳障害 喉頭摘出後 痙性四肢麻痺
- 男性7名
 - 25歳 双胎第1子 言語理解あり 喉頭気管分離術後 痙性四肢麻痺
 - 40歳 周産期障害・痙攣重積後遺症、喉頭気管分離術後 痙性四肢麻痺
 - 35歳 急性脳炎後遺症 喉頭気管分離術後 痙性四肢麻痺
 - 40歳 周産期障害後遺症、喉頭気管分離術後 痙性四肢麻痺
 - 47歳 周産期障害後遺症、言語理解あり、喉頭気管分離術後 混合型四肢麻痺
 - 47歳 周産期障害後遺症、喉頭気管分離術後 混合型四肢麻痺
 - 53歳 47XYY 周産期障害後遺症、喉頭気管分離術後 痙性四肢麻痺

- 睡眠は不規則で分断化し、夜間連続1時間程度しか眠らない患者も多いため、心拍変動解析は**覚醒1時間、入眠期1時間**で評価した。
- 入眠期のHF活動量は覚醒時に比較し、7例では増加、低下する例3例、ほとんど変化のない例が1例認められた。LF/HFも低下6例、上昇5例とばらつきがあった。
- 6-OHMS値との相関は認められなかったが、6-OHMS値は動きのある重症度の低い生活病棟患者に比較し**低年齢ではあるが、高値**である患者が多かった。

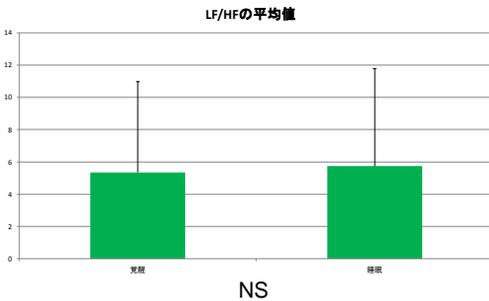
脈拍数



高周波 (HF) 成分の
パワースペクトル密度 (msec²/Hz)



LF/HFの平均値



Blood Level of Melatonin

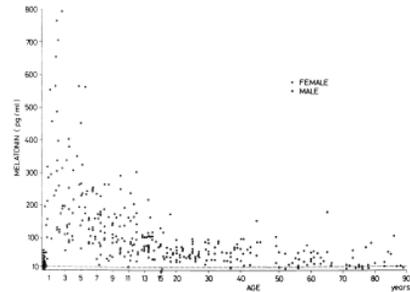
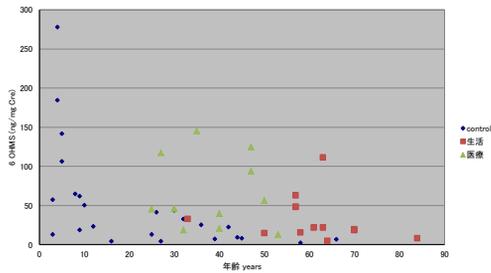


Fig. 1. Nighttime serum melatonin concentrations in 367 subjects aged three days to 90 years (Waldman et al., 1988).

尿中メラトニン代謝物



コントロール VS 医療 P<0.01

結語

- メラトニンは**強力な抗酸化物質**としても知られており、**精神的ストレス**等交感神経興奮刺激への筋・皮膚交感神経反応を軽減させる。
- **尿中メラトニン代謝物高値**は重篤な脳障害、精神神経症状に伴う**ストレスの持続**を反映すると考えられた。
- 覚醒から入眠期への各自異なる自律神経バランスの変化は**多様な自律神経病態**を示していると思われるが、**睡眠の質の低下**を反映していると考えられる患者も多いと推測された。

謝辞

- 本研究はJSPS科研費25515008の助成を受けたものです。



倫理的配慮

- 倫理審査委員会での承認: 承認
- インフォームドコンセント: 書面で同意を得た。
- プライバシーの保護: 主治医と発表者は同一であるが個人を特定できないよう対策を講じた。