

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K02632

研究課題名（和文）心拍変動解析による新生児の生体リズム形成の評価について

研究課題名（英文）Biological Rhythm Formation in Newborns through Heart Rate Variability Analysis

研究代表者

西田 智子（Nishida, Tomoko）

香川大学・教育学部・教授

研究者番号：00243759

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：乳幼児の心拍変動解析における最適なサンプリングインターバルを検討し、5msまでがピーク検出に適していると確認された。覚醒時はR-R間隔が短く変動幅も小さい。active sleepではR-R間隔が長くなるが変動幅は大きくならず、quiet sleepでは変動幅も増加した。NICU入院中の早産児の心拍測定は、アーチファクトが大きいためR波の正確な捉えが困難であり、授乳や呼吸管理などの状況変化によってR-R間隔が短期間で大きく変動することが観察された。a-EEGと同様に神経発達評価に心拍変動を利用できる可能性は十分にあるが、計測時間や心電図のサンプリングインターバルの選定の重要性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

a-EEGと同様に神経発達評価に心拍変動を利用できる可能性は十分にあるが、早産児を含めた乳児期の心拍変動解析には長期間の計測が必要であり、心電図のサンプリングインターバルの選定の重要性が明らかとなった。早産児においてモニターは通常普段より装着されているものであり、それを利用して神経活動の変化を見るということによって発達の評価できることは有意義である。今回はその方法を検討し、正期産児の意て月齢が進むに伴いその変動が変化することが確認されたことより、心拍変動解析を発達予後予測に利用できる可能性を示すことができた。

研究成果の概要（英文）：The optimal sampling interval for analyzing heart rate variability in infants was examined, confirming that up to 5ms is suitable for peak detection. During wakefulness, the R-R interval is short with small variability. In active sleep, the R-R interval lengthens without significant increase in variability, while in quiet sleep, variability increases. For preterm infants in the NICU, accurate capture of the R-wave is challenging due to large artifacts, and rapid changes in R-R intervals were observed due to factors such as feeding and respiratory management. Similar to a-EEG, using heart rate variability for assessing neurodevelopmental progress is feasible, but long-term monitoring is necessary for analyzing heart rate variability in infants, including preterm infants, highlighting the importance of selecting the right electrocardiogram sampling interval.

研究分野：乳児発達

キーワード：心拍変動 発達 新生児 早産児 生体リズム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### < 新生児領域での心拍変動解析 >

生体指標には、ストレスに対する過渡的受動的変化に加えて、生体の内在機能に起因する持続的な変動(ゆらぎ)いわゆる生体リズムが観察される。心拍(心周期)にも同様に、過渡的受動的変化と持続的なゆらぎが観察される。心拍の持続的なゆらぎには、サーカディアンリズムのような長い周期のものから、数秒から数分程度の短い周期のものまであり、これらは「心拍変動」と総称される(Camm AJ, Circulation 93:1043, 1996)。成人における心拍変動解析は、得られた心電図データから R-R 間隔を算出し、周波数解析を行うことが一般的であり、呼吸性変動に伴う HF (high frequency) の成分が副交感神経指標として判断される。近年、大人において自律神経の評価に使用される例が増え、ウェアラブルセンサーに組み込まれて常時測定が行われるなど、普遍的なものになっている。

周波数解析にて長い周期(<0.01Hz)を正確に評価するには、本来 16 分以上の計測が理論上必要とされ、心拍変動は被検者の状態(安静、運動、感情など)によって大きく変化するため、個体間で比較するには基本的に安静状態を一定期間キープして計測することが求められる。しかし、睡眠ステージが短時間で変化する乳児を対象とすると、睡眠時でさえも一定期間動きを止めることは不可能であり、体動によって R 波を正確にとらえることは容易ではない。我々の事前調査においても、同様の解析方法では安静時においても「HF」と呼ばれる周波数帯でのピークを見つけるのが難しく、新生児を含めた乳幼児に特化した解析方法が必要だと考え、現在我々は乳幼児の体動が出現時にも R 波をとらえられるシステムを開発し、周波数解析ではなく変動幅の変化を見る方法で研究を進めている。

#### < 新生児領域での aEEG の発展 >

脳波の振幅変化を最大限クローズアップするよう単純化されたグラフである aEEG は、現在新生児集中治療室で臨床的に利用されている。aEEG は通常の脳波と異なり、長時間検査を継続して視覚的にとらえやすいグラフに示すことにより、そのパターンや急激な変化の繰り返しを判断して児の診療に役立てている。多くの報告では新生児仮死の児の発達予後との関連を示し、正常の aEEG では変動幅が広がったり狭くなったりすることを繰り返すが、予後が不良なものにおいては振幅の変動幅が一定で、低下したまま変動幅も一定で狭くなっていることが報告されている。また、長時間の測定では、正常新生児や早産児において変動パターンが異なることが知られており、それは睡眠ステージの違いによるものである。人間のリズム形成の一部である睡眠ステージの変化は、脳の成熟度によって変化し、現在では早産児における脳成熟の指標となっている。

#### < aEEG と心拍変動との関連の可能性 >

aEEG も心拍変動も、個体のリズム形成をとらえる指標となる。脳神経の活動と直結してとらえられる aEEG は、神経発達予後との関連について多くの報告があり、近年ではリズム形成をとらえて評価しているものが増加し、コンセンサスが得られている。一方、我々の事前研究において、心拍変動に関しても同様に「睡眠リズム形成」をとらえることが可能であることが示されている。一般的に、脳波計を装着するよりも、入院中の児は心電図モニターが常時装着されていることが多いため、普段のスクリーニングとして脳成熟を評価するには、脳波計よりも心電図モニターで行うことが簡便かつ労力が少ない方法と考えられる。そこで、心拍変動での生体リズム評価が aEEG と比べて同等の評価ができるのかという課題が見えていた。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、aEEG と同様に心拍変動解析により乳幼児の発達予後予測に使用が可能かどうかを検討することである。

### 3. 研究の方法

#### < サンプリングインターバルの検討 >

まずは心電図を記録するにあたり、新生児期のサンプリングインターバルを検討した。サンプリングインターバルを短くするとより精細に心電図波形を描くことができ、心電図の R 波を正確にとらえることができる。しかし、長時間の測定を行うとすると、サンプリングインターバルが 1ms の場合は 1 時間で 3,600,000 ポイントのデータとなり、24 時間では 86,400,000 ポイントのデータが集まり、通常のソフトではデータを扱えなくなる。そのため、可能な限りデータ数を減らす必要があると考えた。そこで、記録する限界のサンプリングインターバル 1ms から大人で利用されている 10ms まで徐々に伸ばすことで、その心拍変動解析への影響について考察した。今回心電計として、ATR-Promotions 社製小型無線多機能センサ TSND151 に筋電アンプセットを併せて利用した。小型であり、乳幼児に装着しても抱っこや授乳が特に問題なくできる。乳幼児に装着する電極は、皮膚トラブルの防止のために乳児専用の医療用電極ディスポ電極 N ビットロードを利用し、つなげるコードは育児環境にも影響しないように特注品を利用した。心電図データは Bluetooth 通信にてリアルタイムにパソコンに送信され、もしくは TSND151 内の

メモリーに保存されたものを取り出して解析した。

< 覚醒時から入眠、そして覚醒するまでの心拍変動 >

生後0日から1歳未満の児において、覚醒時から入眠するまでのRR間隔を検討した。覚醒した状態で、授乳を行ったり抱っこをしたりすることで入眠させ、その後30分以上眠らせたのちに自発的に覚醒もしくは刺激により覚醒させた。

< NICU 入院中の児における心拍測定 >

NICU 入院中の児には医療的にモニターが装着されており、心電図データが診療情報として蓄積されている。そのうち、心電図波形データを1週間おきに1時間分データ抽出した。また、任意の時点において24時間分の心電図波形データを抽出し、24時間リズム形成について検討した。

#### 4. 研究成果

< サンプリングインターバル >

乳幼児の心電図QRS幅は大人と比べて短い。サンプリングインターバルを長くするとデータ数は少なくなるため扱いやすくなるが、大人よりも容易にピークを検出できなくなる可能性がある。今回1msから10msまでサンプリングインターバルを伸ばすことによりピークを検出できる限界を確認したところ、許容できる範囲は5msまでと確認できた。なお、10msとするとR波の増高が50%減弱することが確認され、乳幼児の心拍変動解析において心電計を選定する際には重要なことであると考えた。大人を対象とした心拍変動解析のための心電計の多くはサンプリングインターバルが4msから10msである。さらに、R-R間隔のゆらぎを検討するための方法の一つにストグラム解析があるが、ヒストグラムの区間幅は理論上サンプリングインターバルよりも大きくしなければならない。そこで、それぞれの区間幅のヒストグラムを描いて比較した結果、最も適当だと思われるサンプリングインターバルは3msであり、次に4msが適当だと考えられた。NICUに配置されている心電図モニターのサンプリングインターバルは4msであり、心拍のゆらぎを計測するには適当であることが確認され、大きい乳幼児においては5msまで許容されることを確認し、小型無線多機能センサTSND151による測定はサンプリングインターバルを5msと設定して検討することとした。

< 覚醒時から入眠、そして覚醒するまでの心拍変動 >

正期産児である9か月児のR-R間隔時間経過の図を以下に示す(図1)。

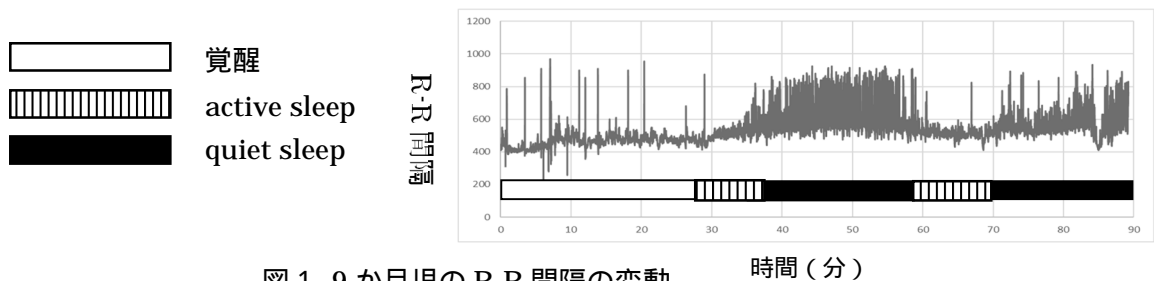


図1 9か月児のR-R間隔の変動

覚醒時、睡眠時(active sleepとquiet sleep)のR-R間隔には、そのステージに応じたゆらぎがある。覚醒時はHR上昇に伴いR-R間隔は短く、かつ変動幅は小さい。active sleepの間はR-R間隔のペースはやや大きくなる(HRは低下する)ものの、変動幅は広くない状態である。quiet sleepに入ると共に変動幅は大きくなる。このパターンは月齢が進むにつれて顕著にみられた(図2)。また、出生後数日以内はR-R間隔の標準偏差は大きく、上記の9か月児のような睡眠による大きな変動はみられなかった。

< NICU 入院中の児における心拍測定 >

NICU 入院中の早産児においては、サンプリングインターバル4msのデータを用いて検討を行ったが、体動によるアーチファクトが大きく、QRS幅も短いためアーチファクトとの違いを区別してR波を捉えることに苦慮した。可能な範囲でR-R間隔を算出したが、出生時の週数、出生体重、日齢、呼吸管理の有無、授乳状況によって大きく変化し、一個人においても数分ほどで切り替わってしまうため、早産児における心拍変動の評価にはある程度長時間の測定を必要とすることが判明した。そこで、24時間のR-R間隔を評価したところ、12回の授乳に合わせて周期的に変動しており、注入による授乳後にR-R間隔は延長するのに加えてその変動幅も大きくなるが、次の授乳の前にはその変動幅が小さくなりR-R感覚が徐々に短くなっていった。

< 今回の研究期間内での結論 >

今回の研究期間では、コロナ禍の影響もありNICU内での研究に限界があったためa-EEGとの直接的な比較はできなかったが、今回の研究結果よりa-EEGと同様に脳神経活動の状況によってR-R間隔の変動が変化することが示唆された。ただし、早産児や乳幼児の評価に利用するには、ある程度の計測時間が必要であり、その計測機器のサンプリングインターバルを確認することが重要である。

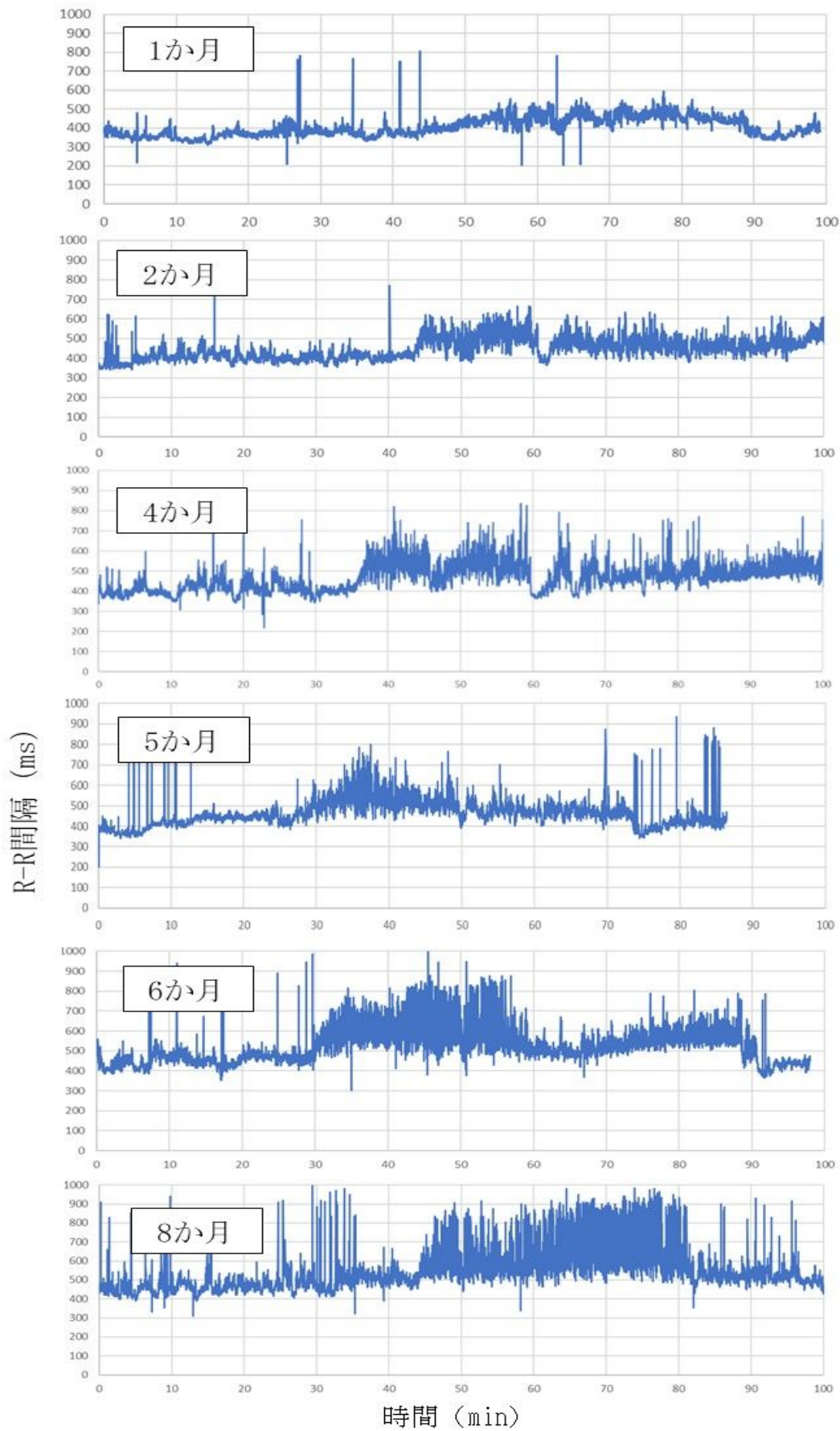


図2 R-R 間隔の変動の発達的变化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	加藤 育子  (Kato Ikuko)  (00613720)	香川大学・医学部・准教授   (16201)	
研究分担者	小谷野 耕佑  (Koyano Kosuke)  (20437685)	香川大学・医学部附属病院・講師   (16201)	
研究分担者	日下 隆  (Kusaka Takashi)  (50274288)	香川大学・医学部・教授   (16201)	
研究分担者	杉野 政城  (Sugino Masashiro)  (50793220)	独立行政法人国立病院機構四国こどもととなの医療センター（臨床研究部（成育）、臨床研究部（循環器））・新生児内科・医師   (86202)	
研究分担者	小西 行彦  (Konishi Yukihiro)  (60528157)	香川大学・医学部附属病院・講師   (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------