

## 小児の睡眠関連病態

福水 道郎<sup>1~3,5)</sup>, 亀井 雄一<sup>2)</sup>, 三島 和夫<sup>3)</sup>  
中川 栄二<sup>4)</sup>, Hayes Marie J.<sup>5)</sup>

### I. はじめに

著者の経験から、小児の睡眠関連病態では相談の中心になると思われる睡眠覚醒リズムの乱れに関連する病態と、睡眠関連てんかんを取り巻く寝ぼけの鑑別に着目する。

### II. 睡眠覚醒リズムの乱れを取り巻く病態について

小児期に寝ない、眠れない、起きない、日中眠い時に鑑別すべき主な関連病態、特に睡眠相後退性障害、睡眠不足症候群は夜型傾向社会や不適切な睡眠衛生の影響を受けていると考えられるものも多い。

#### 1. 睡眠覚醒リズムが生ずる背景(時計遺伝子, 体内時計)<sup>1)</sup>

細胞にあるさまざまな時計遺伝子は、定義にもよるが20~30個以上見つかっており、変異することで24時間を超える概日リズム(成人で24時間10分前後)は変化・消失する。転写フィードバックループとして遺伝子発現のネガティブフィードバックループが提唱され、それが根幹と考えられている。動物では正の転写因子である CLOCK/BMAL 複合体が E-Box 配列に結合して、負の転写因子である Per, Cry の転写を活性化する。作られた PER/CRY 複合体が核に移行して、CLOCK/BMAL 複合体を抑制して Per, Cry の転写が減少する。また時計遺伝子産物のリン酸化リズムが知られており、転写フィードバックループに依存しない、リン酸化のみによる概日リズムの

維持も報告されている。

体内時計は3つの部分から構成されている。概日リズムで振動する発振体、概日リズム周期を24時間に合わせる入力系(網膜からの光入力など)、この信号を他の臓器などに伝える出力系がある。視床下部にある視交叉上核(中枢時計)は指揮者となり、いくつかの神経核を介して末梢時計の周期を調整・統括する。内臓、皮膚、白血球、毛など全身の細胞にある末梢時計は自ら時計遺伝子の制御による周期を持つが、中枢時計からの情報を統合・同調しそれぞれの器官で時を刻み、働きを制御し、睡眠覚醒、行動、体温、心拍・血圧、代謝、内分泌、消化管機能、細胞分裂、免疫機能等の生体機能リズムを司る。

#### 2. 乳幼児期の睡眠覚醒リズム・気質、朝型・夜型(chronotype)と夜型化

生後1か月間乳児は明らかな覚醒や睡眠の時間帯がなく、短い覚醒と睡眠の時間帯が交互に出現するウルトラディアンリズムが前景を占め、その後24時間を超えるサイクルで睡眠覚醒が進むことにより、日毎に入眠時刻と覚醒時刻が徐々に遅くずれていく傾向を示す。睡眠覚醒リズムが日中の光と親の養育により昼夜の周期に同調するのは生後2か月からであり、その後生後4か月までにかけて、急速に昼間の睡眠が減少し、24時間を超える生体リズムは、太陽の光と夜間の暗闇により24時間のリズムに強制される。乳児期の日中の覚醒時間は幼児期早期の日中の覚醒時間と正に相

1) 都立府中療育センター小児科

2) 国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部

3) 国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所精神生理研究部

4) 国立精神・神経医療研究センター病院小児神経科

5) Psychology & Graduate School of Biomedical Sciences & Engineering, University of Maine

関し、乳児期の日中のぐずりの時間は幼児期早期のぐずりの時間・自己制御する能力、アタッチメントなどと相関することから、睡眠覚醒移行期にもみられる乳児期の気質は幼児期になっても同様に継続することが示唆されている<sup>2)</sup>。そのため乳幼児期早期に適切な睡眠習慣・睡眠環境により睡眠の問題が改善する例はあるが、本来の気質は続くため、介入が困難である例も示唆される。

朝型または夜型という個人特性(クロノタイプ)は、一日の中での活動性と睡眠に対する個人の時間的好みや一種の体質を反映していると考えられる<sup>3)</sup>。朝型・夜型の特性は体内時計の指標となる深部体温やメラトニンといった生理機能が示す一日の周期や位相と関連しており、朝型は体内時計の周期が短く位相が早い、夜型は逆である。子どもの朝型夜型質問紙等を使って判定すると30~36か月の幼児は半数以上が朝型だが、より朝型の子どもはメラトニン分泌開始時刻が早く、夜の睡眠開始時刻や朝の起床時刻も早いと報告されている<sup>4)</sup>。体内時計の発振を構成する主要な遺伝子多型は朝型・夜型傾向や睡眠覚醒リズム障害と関連し、双生児研究によると遺伝的影響は約50%とされる<sup>5)</sup>。睡眠・覚醒リズムを含む行動パターンは、発達・加齢により変化するが、一般的に思春期以前は概ね朝型の特性を示し、第二次性徴期に急速な夜型化を示す。この夜型化は20歳前後でピークとなり、その後は徐々に朝型化する(図1)<sup>6)</sup>。本邦ではこの夜型化が小学校低学年から始まり、海外より早い傾向にある。一方、この個人特性には環境的影響はあってもごく小さいとされている。環境的影響による朝型生活への適応が良い夜型、適応が難しい夜型もあるがもともとの朝型・夜型の特性は変わらないとされている。そのため夜型化

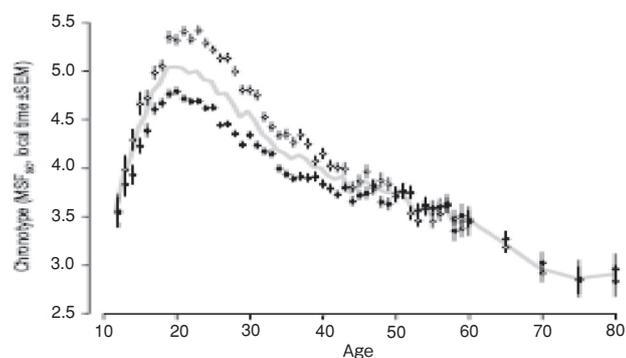


図1 加齢と朝型/夜型の変化(MSF; 就眠時刻と起床時刻の中間点)(●は女性, ○は男性)(文献<sup>6)</sup>から引用)

が早期から始まる例などの中には、朝型生活への適応が難しい夜型も含まれ、適切な睡眠習慣・環境の構築が難しい例が示唆される。

幼児、小学生、中学生いずれの年齢層の国際比較では起床時刻には大きな差はないが、就床時刻は日本の子どもの方が50~90分遅く、日本人の夜型化、睡眠時間減少は国際比較をしてもトップレベルにある<sup>7)</sup>。また、子どもの年齢が上がるにつれ平日の睡眠時間が短くなり、生物時計と一致した社会的な制約のない週末は制約(帰宅後の塾通いや早朝のクラブ活動など)がある平日に比べ就床時刻が遅く、睡眠時間は長くなる(社会的時間と生物時計の不一致: Social jetlag)<sup>8)</sup>が、この傾向は日本をはじめとするアジアで顕著である<sup>9)</sup>。

### 3. 概日リズム睡眠・覚醒相障害群<sup>10)</sup>、特に睡眠覚醒相後退障害(Delayed Sleep Phase Syndrome: DSPS)とその関連病態

概日リズム睡眠・覚醒相障害群は環境要因、心理行動要因以外にも身体的な遺伝要因(概日時計遺伝子の多型等)、睡眠時間と光に対する感受性、メラトニンの産生パターンの異常等も重要と考えられている。

DSPS若年者の有病率は7~16%で、40%が家族歴を持ち20代でピークを迎える。社会的に許容範囲である時刻より2時間以上遅く就眠し、同様に遅く覚醒することをいう。若年層では喫煙、アルコール、カフェイン乱用や不安、うつ状態を合併していることも多い。治療意欲が乏しく登校等を回避する行動誘因性で、睡眠覚醒リズムは二次的な問題であるような患者が増えており、学校に行かなくてもよいから、生活リズムの改善だけをするよう話すと、イライラが軽減し穏やかになって朝起きられるようになることがある。これらの患者は児童精神科で不登校の診断を受けることも多い。

また、起立性低血圧症(OD)は小学校高学年から中学高校において数%にみられ、身長伸びる時期、梅雨時や連休明けに体調不良が起こる。午前中の体調が悪く、朝起きられず夜型の生活になり、生活習慣の乱れから不登校や学業の遅れを引き起こす原因となる。周囲から怠け者やさぼり癖と非難され自信を失う。早期に見つけ適切な診療を受けさせること、訴える内容に注意深く耳を傾け、不安を取り除くなど精神面に対する目配りが大事である。朝起きられず夜型の

表1 各年齢区分における推奨睡眠時間 (文献<sup>11)</sup>から)

年齢層	推奨	ボーダーライン	推奨されない
新生児 (0~3か月)	14~17	11~13, 18~19	11時間未満, 19時間を越える
乳児 (4~11か月)	12~15	10~11, 16~18	10時間未満, 18時間を越える
年少幼児 (1~2歳)	11~14	9~10, 15~16	9時間未満, 16時間を越える
年長幼児 (3~5歳)	10~13	8~9, 14	8時間未満, 14時間を越える
就学児童 (6~13歳)	9~11	7~8, 12	7時間未満, 12時間を越える
思春期の小児 (14~17歳)	8~10	7, 11	7時間未満, 11時間を越える

生活になるため睡眠障害センターを受診することもあるが、睡眠の問題が主たる症状とはいえないこと、小児神経科などでも神経疾患でないことなどから、複数の医療機関において診療対象でないと断られ、どこに受診したらよいか迷い、適切な診療先に行きつかないことも多い。

#### 4. 睡眠不足症候群と睡眠負債

睡眠不足症候群は、正常の覚醒状態と覚醒維持能力を保つために必要な睡眠量を得ることが3か月以上できない状態の時に診断される。短期間の睡眠不足でも反応性の眠気や脳機能低下を起こすが、慢性的になった時は中枢神経系の機能障害が起こり、日常生活にかなりの支障をきたす。不適切な睡眠衛生も関係するが、環境の変化(中学校に入り、部活動や勉強で忙しくなった等)をきっかけに早朝の覚醒と就寝時刻の遅延を強いられ、睡眠不足や Social jetlag に陥る小児は最近増えている。

適正な睡眠時間の個人差 (表1)<sup>11)</sup>に加え、睡眠不足に対する症状の種類や重症度にも個人差がある。成人では、自覚症状なし (脳波上は眠気) に積み上げた睡眠不足 (一部の人々では習慣的睡眠時間と必要睡眠時間との間にかなり大きなずれ) が注目され、インスリン、甲状腺ホルモン、ストレス関連ホルモンなどの内分泌機能や心身機能が、睡眠不足を解消した後にはより望ましい数値を示すようになる。

睡眠負債 (Sleep Debt) は一日に必要な睡眠時間と実際の睡眠時間との差、あるいはその累積による影響をいう。脳や筋肉の働き、感情、やる気にまで影響する。成長・発達に影響し、注意力・集中力がないなどの問題行動が増えてくるので、小児の睡眠負債は深刻な問題である。子どもの体力・運動能力は、1985年ごろから現在まで低下傾向が続いている。肥満傾向の子どもの割合も増加しており、高血圧や高脂血症、将来の生活習慣病につながるおそれがある。また1980年代

以降から2000年代の日本において、学力が低下したとする教育問題もある。これらが、睡眠負債と関係することを裏付けるような数々の報告がある<sup>12,13)</sup>。

睡眠不足や睡眠負債の危険性を示唆するような実験では、睡眠不足のマウスは注意力や認知機能などに関連する神経細胞が20~40%減少したとの報告がある<sup>14)</sup>。また線虫にストレスを与えるために40度に加熱し、その後 VAV-1 というシグナル伝達に関与するタンパク質の一種を作り出せた線虫は眠ることができて、VAV-1 を作り出せなかった線虫は眠ることができず数日後に死んでしまいやすい。人間にもストレスがあった後にそのような眠りを助ける同様なタンパク質が作られているのではないかと考えられており、それが出なかった場合、深刻な事態が起こってしまう可能性がある<sup>15)</sup>。また人間の脳の重量は約1,400gで体重の約2%を占めるにすぎないが、活動に伴うエネルギー消費で見ると全身の20~25%に上り、その過程で有害なタンパク質老廃物 (1年足らずで脳の重さと同程度の老廃物) などが大量に生じている。脳には老廃物を運び出すリンパ系がないと信じられてきたが、近年の研究で発見されたグリア細胞 (アストロサイト) を介する「グリンパティック系 (Glymphatic system)」<sup>16)</sup> という導管システムは睡眠中に最も活発に働くので、脳を健全に保つためにも睡眠不足は避ける必要がある。このシステムはアルツハイマー病やパーキンソン病など、脳に有害なタンパク質が蓄積する神経疾患を治療する重要な手がかりになると期待されており、睡眠不足を緩和する可能性もある短時間の昼寝がアルツハイマー予防に有効との報告もある<sup>17)</sup>。

#### III. 寝ぼけ、睡眠関連てんかんを取り巻く病態とその鑑別

乳幼小児期には寝ぼけの相談も多く、その鑑別に上がる病態も重要である<sup>18)</sup>。寝ぼけと特に鑑別が必要な睡眠時に発作が起きる睡眠関連てんかんの割合は、てんかん患者全体の1~5割程度と推定される。小児の

表2 寝ぼけとてんかんの主な鑑別点 (文献<sup>10,18,19)</sup>を参考に作成)

	睡眠関連てんかん	夜間前頭葉てんかん	ノンレム関連睡眠時随伴症 (覚醒障害)	REM睡眠行動障害 (RBD)	悪夢障害
行動特徴	いつも同じパターンで一晩でも複数回起き得る。急激な覚醒、四肢の全般性強直間代運動、焦点性の四肢運動、顔面れん縮、自動症、尿失禁、舌を嚙む、発作後の錯乱や睡眠等を認める。部分発作は、無呼吸を伴うものもあり、閉塞性無呼吸や覚醒障害の合併も多い	いつも同じパターンだが、複雑で激しく奇妙な行動で一晩でも複数回起きる。①～④などのパターンがある ①睡眠時随伴症 (寝言を含む) 等に類似、②夜間発作性ジストニア等の不随意運動、③反復性常同行為 (律動性運動障害、歯ぎしりに類似)、④夜間発作性覚醒 (睡眠時びくつき[睡眠開始時に、左右非対称性に下肢>上肢、頭に突然起こる持続の短い単一筋収縮]に類似)	座る、起立、歩行、逃走など複雑な移動行動よりなる睡眠時遊行症 (夢遊病)、強い恐怖を示し、悲鳴や啼泣、交感神経系の興奮 (頻脈、呼吸速迫、皮膚紅潮、発汗、散瞳、筋緊張亢進) が目立つ睡眠時驚愕症 (夜驚症)、驚愕、徘徊や恐怖はないが、呻き、泣いたり、叫んだり、手足をばたばたさせるような精神的錯乱行動をする錯乱性覚醒の3つに分けられる	反復する睡眠に関連する発声あるいは複雑な運動行動のエピソードがあり、REM期に起こったと推定される夢の行動化の病歴がある。筋緊張消失を伴わないREM睡眠が出現する。睡眠時周期性四肢運動 (PLMS) がよく認められる	心配を生じる繰り返す夢を見て、覚醒する。不安、恐怖、脅えから再入眠困難となり、夢と現実の区別ができず苦痛を感じるが、記憶はある。発声、自律神経症状は少なく、運動症状も稀である。覚醒すると、記憶はある。てんかんに随伴する悪夢はビデオ脳波記録で鑑別
みられる睡眠段階とみられる脳活動の特徴	NREM期に多い	NREM期に多い	徐波睡眠の第1、第2周期の終わり。錯乱性覚醒は昼寝や夜遅くのNREM期でも起こる 徐波睡眠の不安定性 (断片化、短い $\delta$ 活動)、律動性 $\theta$ 活動、長いと低振幅速波化、びまん性の $\alpha$ リズムなどがみられる	REM期、筋緊張の抑制を伴わないREM睡眠も起こる	入眠後後半から最後の1/3のREM期が多い。睡眠と覚醒の皮質活動の共在がREM期 (高い $\alpha$ 活動と高い $\delta$ 活動など) だけでなく、NREMやNREM/REMの移行期にもみられる
背景疾患、素因・誘因	てんかん症候群の中には睡眠時、または主として睡眠中に発現するという顕著な傾向を示す一群がある。夜間前頭葉てんかん (右記)、中心側頭部棘波を伴う小児良性てんかん、小児後頭葉てんかん、側頭葉てんかんのサブグループ、Lennox-Gastaut症候群の強直発作等がその例である	①常染色体優性遺伝形式をとる家系の10～20%に何らかの遺伝子変異 (ニコチン作動性アセチルコリン受容体、Kチャンネル、細胞内信号伝達に関与する遺伝子)、②高頻度に家族性に睡眠時随伴症が集積	薬剤 (トラゾドン、ゾルピデム、炭酸リチウム、フェノチアジン系薬等)、閉塞性無呼吸、日中のストレス、過度の運動、疲れ、発熱、断眠、膀胱内圧上昇、騒音、周期性四肢運動障害、むずむず脚症候群、慣れない環境、HLADQB1*05:01や染色体20q12-q13.12と関連	①ナルコレプシー、特発性過眠症 ②神経発達障害 (自閉症、Smith-Magenis、Moebius症候群、Chiari奇形、正中部の脳腫瘍等) ③若年性パーキンソン病、Tourette症候群 ④SSRI、三環系抗うつ薬内服、またはバルピツール系薬・ピソプロロール・カフェイン・アルコール等の離脱症状	心的外傷後急性ストレス障害、不安障害、パーソナリティ障害、統合失調圏の障害、就寝前2～3時間のテレビ等視聴、閉塞性無呼吸、むずむず脚症候群、抗うつ薬、降圧薬、ドパミン受容体作動薬、入眠補助薬 (スボレキサント)

場合は終夜脳波 (Polysomnography : PSG) をとれる施設が限られていることや、PSGをためられる親御さんも多く、検査のハードルが高いことも特記すべきであるが、毎日エピソードがあるとのことでPSGをとってみたら、みられなかったことも稀ではない。

小児期では、多くはてんかんとノンレムパラソムニア、悪夢との鑑別になる (表2)。夜間前頭葉てんかん、眼窩前頭発作、帯状回発作はしばしば睡眠時随伴症と

の鑑別が困難であるが、痙攣発作は常に決まった症状を示し、一般的に時間は短く、一晩に何度も起こる点が睡眠時随伴症と異なる。心因性発作は夜間中途覚醒時には起こってもふつう睡眠中には起こらず、目を閉じていることが多く、発作の持続時間が長くなることも鑑別となる。また幼児では通常そのようなことが起かない子どもでも発熱時や、深睡眠時に覚醒させようとすると夜驚症 (表2) あるいはせん妄のような状態

になることも経験する。注意すべきは循環器疾患もこれらの鑑別に入ってくることであり、QT延長症候群は運動・水泳、情動ストレス・大きな物音などで心室頻拍/心室細動発作をきたすことが多いが、3型<sup>20,21)</sup>は就寝時の徐脈時に全身性けいれん発作や心室細動を起こすので、睡眠関連てんかんととの鑑別が必要となる。自宅で就寝時に一時救命処置の指導、場合によりAEDの設置が必要になるので特に注意が必要である。発作は繰り返しやすく、メキシレチンなどでの予防もあるが、心臓ペースキングが有効である。

1. 熱せん妄

インフルエンザなどの高熱で幻覚や錯乱が現れ、不安・苦悶・精神運動の興奮がみられる意識変容の一型で、高熱と代謝障害による脳の機能障害と病的な刺激症状と考えられている。脳波は徐波化<sup>22)</sup>して、脳の興奮を表す速波が混入することがある。このようにレム睡眠の時と似た脳波パターンをとることがあり、急速眼球運動を伴うこともあるようである。筋肉の脱力がないので、レム睡眠中の夢の場合と異なり幻覚や妄想に従って体が動いてしまうために、異常行動となる。このことからREM睡眠行動障害か熱せん妄か特定することが難しい場合もしばしばあると考えられる。

2. レム関連睡眠時随伴症

悪夢障害で認められる悪夢は子どもに多く、子どもの頃から始まり、6~10歳頃が悪夢を見やすいピーク年代である。子どもの10~50%は親が心配になるほど強烈な悪夢を見る。悪夢は大脳辺縁系・傍辺縁系・前頭葉前部（扁桃体、内側前頭葉前部、海馬、帯状皮質前部など）の感情の変化やストレスへの反応の制御を行う部位のネットワークにおける一時的（毎日の心配事など）、あるいは長期間（トラウマなど）の特異的な機能不全と考えられている<sup>23,24)</sup>。幼児で悪夢らしいエピソードをもつ子どももいるが、自分の言葉で表現できないのではっきりと鑑別ができない場合がある。REM睡眠行動障害は小児での報告はあるが、ふつうは大人とは異なる基礎疾患があり、比較的珍しい（表2）。

3. ノンレム関連睡眠時随伴症

ノンレム関連睡眠時随伴症（覚醒障害）は病態生理の詳細は不明だが、正常に認知覚醒が機能せず、視床帯状回経路の活性化と視床皮質の覚醒系の引き続く不

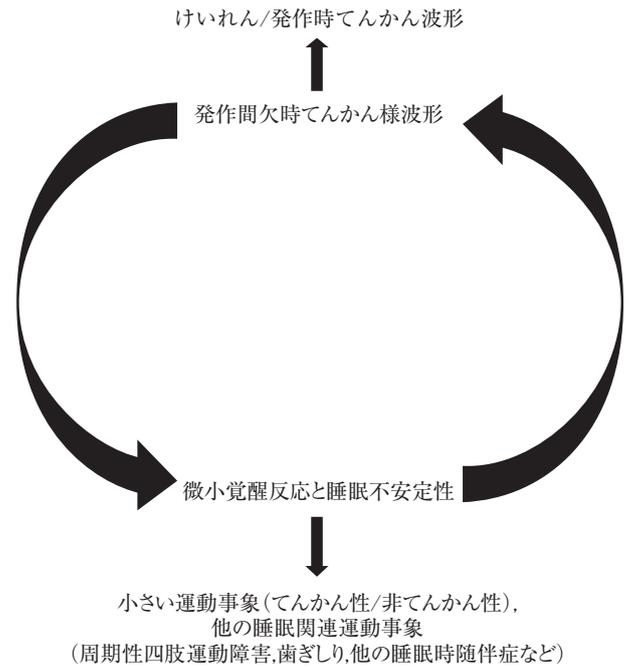


図2 睡眠時随伴症と睡眠関連てんかん発作の関係 (文献<sup>26)</sup>から引用・改変)

活化など、睡眠と覚醒の特徴が一緒に起こる一種の解離状態と考えられている<sup>25,26)</sup>。幼児期以降思春期頃までみられるが自然消失することが多い。ただし、知的障害をもつ例など幼児期からエピソードが引き続く例もあるのでその場合は少量のイミプラミンやベンゾジアゼピン系薬などで治療が必要になってくる場合がある。子どもでも複数型のノンレム関連睡眠時随伴症（表2）、寝言が合併することも少なくない。睡眠関連てんかんに合併することもよくあり、てんかんの治療により脳波が改善し、随伴症症状も消失することがある（図2）<sup>26)</sup>。

文 献

- 1) Buijs FN, León-Mercado L, Guzmán-Ruiz M, et al. The Circadian System : A Regulatory Feedback Network of Periphery and Brain. Physiology (Bethesda) 2016 ; 31 : 170-181.
- 2) Hayes MJ, McCoy SK, Fukumizu M, et al. Temperament and Sleep-Wake Behaviors from Infancy to Toddlerhood. Infant Child Dev 2011 ; 20 : 495-508.
- 3) 神山 潤. 117朝型一夜型. 時間生物学事典. 石田直理雄, 本間研一編. 朝倉書店, 2008 : 292-293.
- 4) Simpkin CT, Jenni OG, Carskadon MA, et al. Chronotype is associated with the timing of the cir-

- cadian clock and sleep in toddlers. *J Sleep Res* 2014 ; 23 : 397-405.
- 5) Hida A, Kitamura S, Katayose Y, et al. Screening of clock gene polymorphisms demonstrates association of a PER3 polymorphism with morningness-eveningness preference and circadian rhythm sleep disorder. *Sci Rep* 2014 ; 4 : 6309.
  - 6) Roenneberg T, Kuehnele T, Juda M, et al. Epidemiology of the human circadian clock. *Sleep Med Rev* 2007 ; 11 : 429-438.
  - 7) 神山 潤. 第8章 小児の睡眠とその障害 睡眠とメンタルヘルス—睡眠科学の理解を深める—. 白川修一郎編. ゆまに書房, 2006 : 179-207.
  - 8) Wittmann M, Dinich J, Meroow M, et al. Social jetlag : misalignment of biological and social time. *Chronobiol Int* 2006 ; 23 : 497-509.
  - 9) Gradisar M, Gardner G, Dohnt H. Recent worldwide sleep patterns and problems during adolescence : a review and meta-analysis of age, region, and sleep. *Sleep Med* 2011 ; 12 : 110-118.
  - 10) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2014. 3rd ed. Darien, IL USA : American Academy of Sleep Medicine.
  - 11) Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations : methodology and results summary. *Sleep Health* 2015 ; 1 : 40-43.
  - 12) Kohyama J, Shiiki T, Ohinata-Sugimoto J, et al. Potentially harmful sleep habits of 3-year-old children in Japan. *J Dev Behav Pediatr* 2002 ; 23 : 67-70.
  - 13) Ruiz N, Rangel A, Rodríguez C, et al. Relationship among nocturnal sleep deficit, excess weight and metabolic alterations in adolescents. *Arch Argent Pediatr* 2014 ; 112 : 511-518.
  - 14) Noorafshan A, Karimi F, Karbalay-Doust S, et al. Using curcumin to prevent structural and behavioral changes of medial prefrontal cortex induced by sleep deprivation in rats. *EXCLI J* 2017 ; 16 : 510-520.
  - 15) Fry AL, Laboy JT, Huang H, et al. A Conserved GEF for Rho-Family GTPases Acts in an EGF Signaling Pathway to Promote Sleep-like Quiescence in *Caenorhabditis elegans*. *Genetics* 2016 ; 202 : 1153-1166.
  - 16) Benveniste H, Lee H, Volkow ND. The Glymphatic Pathway : Waste Removal from the CNS via Cerebrospinal Fluid Transport *The Neuroscientist* 1-12 2017 Jan 1 : 1073858417691030. doi : 10.1177/1073858417691030 2017.
  - 17) Asada T, Motonaga T, Yamagata Z, et al. Associations between retrospectively recalled napping behavior and later development of Alzheimer's disease : association with APOE genotypes. *Sleep* 2000 Aug 1 ; 23 : 629-634.
  - 18) 福水道郎. 小児科医として知っておきたい睡眠関連疾患. *日本小児科医会会報* 2016 ; 52 : 146-151.
  - 19) Heidbreder A, Frauscher B, Mitterling T, et al. Not only sleepwalking but NREM parasomnia irrespective of the type is associated with HLA DQB1 \* 05 : 01. *J Clin Sleep Med* 2016 ; 12 : 565-570.
  - 20) 渡辺誠一. IV循環器3 就寝時てんかん発作の合併と考えられていたQT延長症候群. レジデント必修症例でわかる小児科診療. 水谷修紀編. 診断と治療社, 2013 : 64-65.
  - 21) Schwartz PJ, Crotti L, Insolia R. Long-QT syndrome : from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012 ; 5 : 868-877.
  - 22) Okumura A, Nakano T, Fukumoto Y, et al. Delirious behavior in children with influenza : its clinical features and EEG findings. *Brain Dev* 2005 ; 27 : 271-274.
  - 23) Nielsen T, Levin R. Nightmares : a new neurocognitive model. *Sleep Med Rev* 2007 ; 11 : 295-310.
  - 24) Simor P, Kömendi J, Horváth K, et al. Electroencephalographic and autonomic alterations in subjects with frequent nightmares during pre-and post-REM periods. *Brain Cogn* 2014 ; 91 : 62-70.
  - 25) Horváth A, Papp A, Szűcs A. Progress in elucidating the pathophysiological basis of nonrapid eye movement parasomnias : not yet informing therapeutic strategies. *Nat Sci Sleep* 2016 ; 8 : 73-79.
  - 26) Gibbs SA, Proserpio P, Terzaghi M, et al. Sleep-related epileptic behaviors and non-REM-related parasomnias : Insights from stereo-EEG. *Sleep Med Rev* 2016 ; 25 : 4-20.