

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23593441

研究課題名(和文) 高機能広汎性発達障害者への看護介入のための基礎的研究 自律神経活動の日内変動

研究課題名(英文) Basic research for nursing intervention in people with high-functioning pervasive developmental disorders -circadian rhythm of autonomic nerve activity-

研究代表者

岩佐 幸恵 (IWASA, Yukie)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：60432746

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、高機能広汎性発達障害者の24時間にわたる自律神経活動の変化を明らかにすることである。定型発達では、交感神経活動は身体の活動に合わせて昼間活性化し、夜間は沈静化する。相反的に副交感神経活動は夜間に活性化し、昼間は沈静化する。高機能広汎性発達障害者においても昼間は交感神経活動が活性化し、夜間は副交感神経活動が活性化し、サーカディアンリズムを有していることが明らかになった。しかし、高機能広汎性発達障害者はサーカディアンリズムはあるものの、睡眠時においても心拍は速く、副交感神経活動の各指標は定型発達に比べて極めて低く、副交感神経活動が全体的に低下している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to clarify the changes in autonomic nerve activity over 24 hours in people with high-functioning pervasive developmental disorders (HF-PDD). In Neurotypicals (NT), sympathetic nerve activity was active during the day in response to physical activity and quiet at night. Parasympathetic nerve activity was relatively active at night and quiet in the daytime. Also in persons with HF-PDD, sympathetic nerve activity was active during the day and parasympathetic nerve activity was active during the night, which revealed that they have circadian rhythm. However, the heart rate of HF-PDDs was also rapid during sleep and each of their indexes of parasympathetic nerve activity was very low compared to NTs. While HF-PDDs have circadian rhythm, the possibility of overall reduced parasympathetic nerve activity has been suggested.

研究分野：発達発育学

キーワード：自閉症

1. 研究開始当初の背景

自閉症は、1943年に Kanner が初めて報告した、社会性の障害、コミュニケーションの障害、想像力の障害からくるこだわりを主徴とする症候群である。アメリカ精神医学会の「精神障害の診断と統計の手引き」(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DMS-)では広汎性発達障害(pervasive developmental disorders: PDD)に位置付けられている。そのうち、知的障害がないもの(一般的には知能指数 70 以上)を高機能広汎性発達障害(high-functioning pervasive developmental disorders: HF-PDD)と呼ぶ。自閉性障害、アスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害は、知的障害や自閉性の程度が軽度から重度まで、広範囲にわたっていることから、最近では自閉症スペクトラムと表現されるようになり、2013年に公表された DSM-5 では Autistic Spectrum Disorder: ASD)と名称変更された。

PDD では、ノルエピネフリン、ドパミン、アセチルコリン、セロトニンなど神経伝達物質の異常があることや¹⁾、下痢、便秘、不眠などの臨床症状から自律神経系の機能障害があることが想定されている²⁾。非侵襲的に自律神経機能を評価する方法として心拍変動(heart rate variability: HRV)のスペクトル解析が多くの分野で用いられるようになり、PDD 患者の自律神経機能についても定量的に調べられるようになった。

まず、Ming ら³⁾が小児に行った研究について紹介する。慢性の便秘、下痢、排尿困難など自律神経機能障害の徴候のある PDD グループ 15 名と徴候のない PDD グループ 14 名、健常グループ 17 名を対象とし、安静状態で cardiac sensitivity to baroreflex(CSB)、cardiac vagal tone(CVT)、血圧、心拍数を測定した。その結果、自律神経機能障害の症状のあるなしにかかわらず、健常グループに比べて PDD では CSB、CVT が低下し、血圧が高く、心拍数が多かった。さらに、自律神経機能障害の徴候のある PDD グループの方が、徴候のない PDD グループに比べて CSB、CVT が低下し、血圧は高く、心拍数は多かった。このことから、PDD の子どもの副交感神経活動は低下していることが示唆された。

また、棟居ら⁴⁾は、HF-PDD 患者 20 名と年齢、性別をほぼ一致させた同数の健常者を対象に精神機能テストを実施し HRV より cardiac sympathetic index(CSI)と cardiac vagal index(CVI)を求めた。CSI は交感神経機能を、CVI は迷走神経系の機能を評価できる。HF-PDD 患者の CVI は、健常者に比べて、安静時も課題遂行時ともに低下しており、HF-PDD 患者の迷走神経系機能の低下が示された。

一方、Toichi ら⁵⁾が思春期の 20 名の HF-PDD 患者と年齢、性別、教育期間、知能指数をマッチングした対照群 20 名に暗算負荷試験を実施した結果では、健常者は暗算負

荷によって CVI が低下するが、自閉症患者では逆説的に増加する結果が示されている。その他、PDD 患者では高次処理依存的ストレス(情動刺激や認知的精神活動を誘発する様々な刺激は、高次処理依存的ストレスと呼ばれ、大脳皮質で処理後、大脳辺縁系を介して視床下部に伝達され、自律神経反応が誘発する。暗算負荷はその一種)を与えても HRV は変化しないという報告もある⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

以上のように、HF-PDD 患者の自律神経機能については、副交感神経機能のベースラインが低下しているという報告、高次処理依存的ストレスによって逆説的に副交感神経機能が活性化するという報告、高次処理依存的ストレスによって変化しないという報告があり一定の見解は得られていない。その原因のひとつとして、自律神経機能の指標として用いられている CSB、CVT、CSI、CVI がそれぞれの研究者オリジナルのもので、標準的ではないことがあげられる。

そこで、我々は信頼性が高く HRV 解析の標準的な指標である MemCalc 法を用いて、HF-PDD 患者の自律神経機能を調べた⁹⁾。その結果、精神負荷試験の、試験前、試験中、試験後を通じて副交感神経系の指標は低下していた。この副交感神経活性の低下が、検査という特殊な環境によるものなのか、それとも日常生活の中でも低下しているものなのか、更にそれは睡眠中も持続しているものなのかは、サーカディアンリズムへの影響はどうなっているのか。この疑問を明らかにするには、HF-PDD 患者の自律神経の働きを 24 時間にわたって観察する必要があった。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高機能広汎性発達障害者の 24 時間にわたる自律神経活動の変化を明らかにすることである。

HF-PDD 患者は知的障害を伴わないため、知的な発達と社会性やコミュニケーションなどの障害のギャップから、社会適応が悪く、就労できなかつたり引き籠つたりしていることが多い。そういった人々の生活を支援したり、看護介入の方策を考えたりしていくには、精神・心理的な問題だけでなく、生理的な背景を知っておくことも重要である。本研究は発達障害の生きづらさを生理的側面から理解しようとする試みであり、この研究の成果は高機能広汎性発達障害者の生きづらさを和らげる日常生活の支援や、看護介入の開発のための基礎資料となる。

3. 研究の方法

(1) 対象者

コントロールとしての、定型発達者は 19 歳から 22 歳までの精神神経疾患の既往歴がない男性ボランティア 5 名であった。

また、HF-PDD 患者は、臨床心理相談室等の利用者から 2 名の男性の協力を得ることがで

きた。ただし、医師により高機能広汎性発達障害と診断された者だけでなく、熟練した臨床心理士によって高機能広汎性発達障害が強く疑われる者も含んでいた。

HF-PDD, 定型発達とともに不整脈のある者、自律神経作用薬を使用中の者はいなかった。

なお、対象者には研究の目的、方法、研究協力に関する利益・不利益、公表に際してのプライバシーの保護等について文書と口頭で説明し、本研究への参加について本人の自由意思による同意を文書にて得た。また、本研究は、徳島大学医学部・歯学部付属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている。

(2)方法

ホルター心電計の装着は、日常生活のなかの平均的な1日に実施した。ホルター心電計装着中は、自由行動下で通常の生活をして過ごしてもらったが、入浴、水泳など心電計が水に濡れる行為は禁止した。同時に行動の記録を依頼した。また、知能、自閉性、不安・抑うつ傾向、自律神経失調症状の把握のため心理検査を実施した。

自律神経機能検査

ホルター心電計 (FM-150, FM-180) の電極の取り付け位置は胸骨上端、V5 の位置、V5R の位置の3か所 (CM5 誘導・1チャンネル) で、心電計本体は腰部にベルトで固定した。ホルター心電計に記録された心電波形をもとに、心電図解析ソフト SCM510J (フクダ電子) で RR 間隔時系列データを作成し、Mem Calc/CHIRAM (GMS 社) を用いて心拍変動の解析をおこなった。5分ごとのセグメントにわけて解析し、心拍数 (heart rate: HR), 高周波成分のパワー値 (power of high frequency component: HF, 0.15~0.40Hz), 低周波成分のパワー値 (power of low frequency component: LF, 0.04~0.15Hz) と HF の比 (ratio of powers of the low and high frequency: LF/HF) 等を抽出した。

心理検査

心理検査には自閉症スペクトラム指数 (Autism-Spectrum Quotient: AQ)¹⁰⁾, 知的機能の簡易評価 (Japanese Adult Reading Test: JART)¹¹⁾, 状態特性不安検査 (State-Trait Anxiety Inventory: STAI)¹²⁾, うつ性自己評価尺度 (Self-rating Depression Scale: SDS)¹³⁾, 健康調査票 (Cornell Medical Index: CMI)¹⁴⁾ を用いた。

4. 研究成果

(1) 定型発達における自律神経活動の日内変動

対象となった定型発達者5名の年齢は 21 ± 2 歳 (平均 \pm 標準偏差) であった。JART による全 IQ は 103 ± 4 , 自閉症スペクトラム指数は 17 ± 6 でカットオフ値以下であった。

HR の平均は睡眠時 53.6 ± 4.6 bpm, 覚醒時

78.3 ± 5.6 bpm で、全体では 71.5 ± 4.0 bpm であった。副交感神経活性の指標となる HF は睡眠時 1088.1 ± 387.2 msec², 覚醒時 405.7 ± 187.5 msec², 全体 609 ± 226 msec² であり、交感神経活動活性の指標となる LF/HF は睡眠時 1.32 ± 0.52 , 覚醒時 3.91 ± 1.21 , 全体 3.22 ± 0.99 であった。

定型発達では、交感神経活動は身体の活動に合わせて昼間活性化し、夜間は沈静化しており、明確なサーカディアンリズムを有していた。相反的に副交感神経活動は夜間睡眠中に活性化し、昼間沈静化していたが、睡眠の数時間前から活性化し、深夜最大となり、早朝には徐々に低下していた。また、昼食後から夕方にかけて副交感神経活動が活性化する対象者がおり、二峰性のリズムを持つ者もいた。

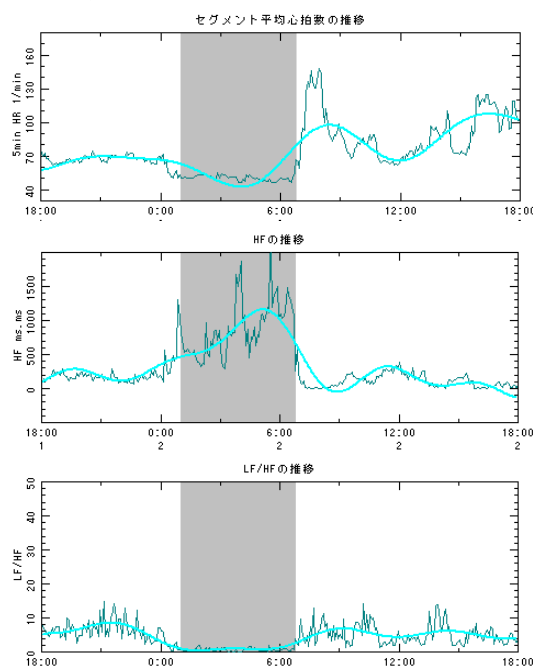


図1 定型発達例におけるHR, HF, LF/HFの推移

(2) 事例1¹⁵⁾

対象者はアスペルガー障害 (DMS-IV) と診断されている12歳の男児である。身長165cm, 体重70kg, 循環器疾患の既往はない。7歳の時に受けたWISC-の結果は, VIQ97, PIQ120, 精神負荷試験時には副交感神経活性が低下していた。

対象者は23:40就床, 8:20起床, 夏休み期間であり午前中は部活動 (テニス), 午後からは自宅で過ごした。HRの平均は睡眠時78.2bpm, 覚醒時105.4bpmで、全体では95.7bpmであった。また、最小心拍数は64bpm (7:51), 最大心拍数は192bpm (8:52) であった。副交感神経活性の指標となる HF は睡眠時458.9msec², 覚醒時78.8 msec², 全体216.6 msec² であり、交感神経活動活性の指標となる LF/HF は睡眠時2.68, 覚醒時5.10であった。午後、自宅で比較的にリラックスして過ごしている時間 (12:00 ~ 23:00) でも HR95.1bpm, HF96.9 msec², LF/HF4.58 で心

拍は速く、副交感神経活性は低かった。

しかし、睡眠中でも平均心拍数は 78bpm と速く、HF の基準値はまだないものの低値であり、睡眠中も副交感神経活動の活性は低く十分な休息がとれていない可能性が示唆された。比較的にリラックスして過ごしている時間帯でも心拍は速く副交感神経活性は低く、ASD ではベースライン自体が低い可能性が考えられる。

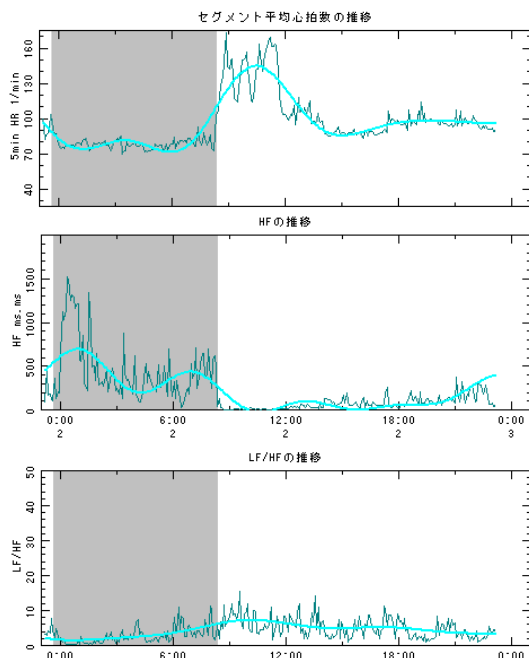


図2 事例1におけるHR, HF, LF/HFの推移

(3) 事例2¹⁶⁾

対象者は HF-ASD を有する 20 歳代の成人男性である。循環器疾患の既往はない。心理検査の結果は、CMI 健康調査票では領域（神経症の可能性が強い）に該当し、状態・特性不安検査 STAI では特性不安 IV（高い）、状態不安 II（低い）であり、自己評価式抑うつ性尺度 SDS では正常範囲であった。

対象者は、ホルター心電計を 13:35 に装着して 18:20 夕食、0:00 シャワー浴、0:20 就床、9:15 起床、10:30 朝食、13:20 昼食、24 時間後に外した。HR の平均は睡眠時 86.7bpm、覚醒時 102.8bpm で、全体では 96.8bpm であった。また、最小心拍数は 72bpm（9:09）、最大心拍数は 153bpm（17:08）であった。副交感神経活性の指標となる HF は睡眠時 37.7msec²、覚醒時 26.6 msec²、全体 30.7 msec² であり、交感神経活動活性の指標となる LF/HF は睡眠時 9.08、覚醒時 14.90 であった。夕方、自宅でリラックスして過ごしている時間（16:00～17:00）でも HR87.3bpm、HF27.2 msec²、LF/HF5.20 で心拍は速く、副交感神経活性は低かった。

睡眠中は覚醒時に比べて、HF は上昇し、LF/HF は低下していたが、その振幅の幅は狭かった。そして、睡眠中でも平均心拍数は 86.7bpm と速く、HF は 37.7msec² と極端な低値で、副交感神経活動のベースライン自体が

低いことが示唆された。

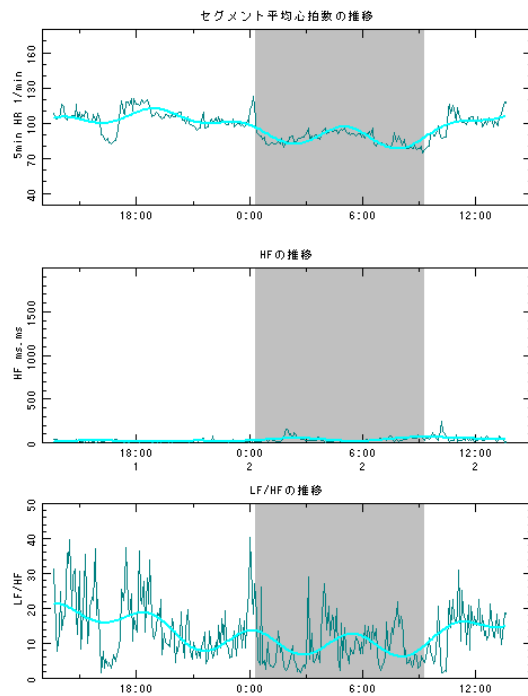


図3 事例2におけるHR, HF, LF/HFの推移

(4) 自閉症スペクトラムにおける自律神経活動と前頭葉機能発達の特性¹⁷⁾

目的

高機能の ASD 患者の中には、極端に副交感神経の活動が低下している者が存在する。Stroop test、Wisconsin card sorting test (WCST)、言語流暢性課題 (Verbal fluency task: VFT) の結果から、彼らの前頭葉機能発達の特性を明らかにした。

方法

対象：対象者は学童期にある ASD の男児 7 名で、知的障害はなかった。コントロール群は、年齢、性別でマッチングした定型発達 (Neurotypical: NT) 児 7 名である。ASD 群の年齢の平均と標準偏差は 8.9±1.7 歳、NT 群は 8.9±2.1 歳であった。対象者には今回の研究の目的、方法、参加は自由意志によるものであり、断った場合にも不利益を生じないこと等を文書により説明し同意を得た。なお、本研究は、徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている。手順：食後 2 時間以内を避け、対象者を 15 分以上安静に保った後に、前頭葉機能検査である Stroop test、WCST、VFT を実施し、その間の心電図を記録した。また、Stroop test は音声画像刺激システム Multi Trigger System MTS0400 (メディカルトライシステム社) を、WCST は KWCST F-S version を使用した。心拍変動解析：自律神経機能の評価には心拍変動解析を用いた。ホルター心電計 FM-150 (フクダ電子) を用い、ホルター心電図解析ソフト SCM510J (フクダ電子) で RR 間隔時系列データを作成し、Mem Calc/CHIRAM (GMS 社) を用いて心拍変動の解析をおこなった。検査前の前後、Stroop test 時、及び VFT 時は約 3 分間、WCST は心

答時間(60秒~555秒)のデータを分析の対象として、各区間の心拍数(HR)、R-R間隔変動係数(CVRR)、高周波成分のパワー値(HF、0.15-0.40Hz)、低周波成分のパワー値(LF、0.04-0.15Hz)とHFの比(LF/HF)を抽出した。統計:ASD群とNT群のデータの比較にはMann-Whitney U検定を用いた。

結果

心拍変動解析の結果,ASD群とNT群を比較したところ,ASD群の方が,全区間を通じてHRは有意に速く,副交感神経活動の指標であるCVRR, HFは有意に低下していた。交感神経活動の指標であるLF/HFについては,検査後以外の区間ではASD群の方が有意に高かった。Stroopテストの反応時間は,カラーネーミング課題(C)では有意な差があるとは言えなかったが,ワードリーディング課題(W)及びカラーワードネーミング課題(CW)でASD群が有意に長く,Stroop干渉効果が大きかった。誤数には差はみられなかった。WCSTでは,達成カテゴリー数(CA)や応答時間には有意な差があるとは言えなかったが,ASD群には,数のカテゴリーを思いつかない児が2名,実際の分類が正,言語化された分類が誤といったように言語調節性障害を示すものが2名いた。VFTでは,両群に有意な差があるとは言えなかった。

結論

ASD児のうち副交感神経活動の極端に低下している者は,Stroop干渉効果が大きく,WCSTにおいて数のカテゴリーが思いつかないことなどから,概念ないし“セット”の転換障害(高次の保続)があることが示された。しかし,言語の流暢性については問題がなかった。

(5)まとめ

定型発達では,交感神経活動は身体の活動に合わせて昼間活性化し,夜間は沈静化しており,明確なサーカディアンリズムを有していた。相反的に副交感神経活動は夜間睡眠中に活性化し,昼間沈静化していたが,睡眠の数時間前から活性化し,深夜最大となり,早朝には徐々に低下していた。また,昼食後から夕方にかけて副交感神経活動が活性化する対象者があおり,二峰性のリズムを持つ者もいた。

HF-PDD患者においても昼間は交感神経活動が活性化し,夜間は副交感神経活動が活性化しており,サーカディアンリズムを有してはいることが明らかになった。しかし,昼食後の休息など覚醒はしているがリラックスした状態での副交感神経活動の活性化は観察されなかった。サーカディアンリズムはあるものの,睡眠時においても心拍は速く,副交感神経活動の各指標は健常者に比べて極めて低く,HF-PDD患者では副交感神経活動が全体的に低下している可能性が示唆された。この睡眠中も持続する副交感神経活動の低下が,慢性の疲労状態によるストレス反応な

のか,それとも発達障害そのものによる副交感神経活動の機能低下なのかは,今後の課題である。

<引用文献>

- 1) Lam KS, Aman MG, Arnold LE. Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil* 2005; 27(3):254-289.
- 2) Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. Pediatric autonomic disorder. *Pediatrics* 2006; 118(1): 309-321.
- 3) Ming X, Jule.P00, Brimacombe M. et al. Reduced cardiac parasympathetic activity in children with autism. *Brain Dev* 2005; 27: 509-516.
- 4) 棟居俊夫, 小野靖樹, 武藤宏平ら. 自閉症スペクトラム障害の簡易精神機能テスト(壺)の結果. *精神医学* 2007; 49(6): 599-606.
- 5) Toichi M, Kamio Y, Paradoxical Autonomic Response to Mental Tasks in Autism. *J Autism Dev Disord* 2003; 33(4): 417-426.
- 6) Althaus M, Mulder LJM, Mulder G, et al. Cardiac adaptivity to attention-demanding task in children with a pervasive developmental disorder not otherwise specified (PDD-NOS). *Society of Biological Psychiatry* 1999; 46: 799-809.
- 7) Althaus M, Roon V, Mulder LJM, et al. Autonomic response patterns observed during the performance of an attention-demanding task in two groups of children with autistic-type difficulties in social adjustment. *Psychophysiology* 2004; 41: 893-904.
- 8) Lucres M.C, Jansen A, Christine C, et al. Autonomic and neuroendocrine responses to a psychosocial stressor in adults with autistic spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 2006; 36: 891-899.
- 9) 岩佐幸恵, 橋本俊顕, 津田芳見ら. 高機能広汎性発達障害のける前頭葉機能検査中の自律神経活動の変化. *自律神経* 2010; 47(2): 132-137.
- 10) 若林明雄, 東條吉邦, Baron-Cohen Simonら. 自閉症スペクトラム指数(AQ)日本語版の標準化-高機能臨床群と健常成人による検討. *心理学研究* 2004; 75(1): 78-84.
- 11) 松岡恵子, 金吉晴. 知的機能の簡易評価実施マニュアル Japanese Adult Reading Test (JART). 新興医学出版社:東京:2006.
- 12) Spielberger, C.D.原著, 水口公信, 下仲順子, 中里克治. 日本版 STAI 状態・特性不安検査, 三京房.
- 13) Zung, W.W.K 原著, 福田一彦, 小林重雄, 日本版 SDS 自己評価式抑うつ性尺度, 三京

房.

- 14) 金久卓也, 深町建, 野添新一. コーネル・メディカル・インデックス. 改訂増補版, 三京房. : 京都: 2001
- 15) 岩佐 幸恵, 谷 洋江, 奥田 紀久子, 自閉症スペクトラムにおける自律神経活動と前頭葉機能の特性, 日本発達心理学会第 26 回大会, 2015: 699.
- 16) 岩佐 幸恵, 谷 洋江, 奥田 紀久子, 高機能自閉症スペクトラムへの看護介入のための基礎的研究-自律神経活動の日内変動, 日本看護科学学会第 34 回学術集会: 644.
- 17) 岩佐 幸恵, 谷 洋江, 奥田 紀久子, 高橋 亜紀, 高機能広汎性発達障害児の自律神経機能-ホルター心電図による 24 時間心拍変動の解析から-, 日本発達心理学会第 25 大会, 2014: P6-031.

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 3 件)

岩佐 幸恵, 谷 洋江, 奥田 紀久子, 自閉症スペクトラムにおける自律神経活動と前頭葉機能の特性, 日本発達心理学会第 26 回大会, 2015 年 3 月 21 日, 東京大学(東京都・文京区)

岩佐 幸恵, 谷 洋江, 奥田 紀久子, 高機能自閉症スペクトラムへの看護介入のための基礎的研究-自律神経活動の日内変動, 日本看護科学学会第 34 回学術集会, 2014 年 11 月 30 日, 名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

岩佐 幸恵, 谷 洋江, 奥田 紀久子, 高橋 亜紀, 高機能広汎性発達障害児の自律神経機能-ホルター心電図による 24 時間心拍変動の解析から-, 日本発達心理学会第 25 大会, 2014 年 3 月 23 日, 京都大学(京都府・左京区)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩佐 幸恵 (IWASA, Yukie)
徳島大学・大学院ヘルスパイオサイエンス
研究部・教授
研究者番号: 6 0 4 3 2 7 4 6

(2) 研究協力者

谷 洋江 (TANI, Hiroe)
奥田 紀久子 (OKUDA, Kikuko)
高橋 亜紀 (TAKAHASHI, Aki)