

平成21年6月25日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2007-2008
課題番号：19591233
研究課題名（和文） 睡眠生理指標からみた発達障害の病態研究
研究課題名（英文） Sleep and developmental disorders
研究代表者
岡 靖哲（OKA YASUNORI）
財団法人神経研究所・研究部・研究員
研究者番号：60419025

研究成果の概要：

発達障害においては、睡眠・覚醒に関連する様々な障害が高頻度にみられるが、発達障害との関連性については十分検討されていなかった。終夜睡眠ポリグラフィを用いた神経生理学的検討では、睡眠時運動異常症などが高頻度に認められ、発達障害と関連し治療的介入を行うことの有用性が示唆されるとともに、小児の検討における同手法の有用性と限界が示された。また、睡眠・行動の相互の関連については、睡眠の問題が行動の問題と有意に相関することが示された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
19年度	2,100,000	630,000	2,730,000
20年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・小児科学

キーワード：小児神経学，発達障害，睡眠生理

1. 研究開始当初の背景

(1) 発達障害では、睡眠に種々の質的異常があることが報告されている。睡眠中には、覚醒時には高水準の皮質活動によってマスクされて観察し得ない中枢神経の異常を検出しようするため、睡眠の病態を把握することは、脳の発達過程における中枢神経系の発達障害の局在を明らかにする上でも有力な指標となることが期待された。

(2) 小児においては、脳波上の覚醒反応に加え、睡眠中の心拍変動や筋活動の亢進などの皮質下覚醒が影響する可能性が高いが、これらと発達障害との関連についての検討は少ない。さらに、成人において用いられる皮質下覚醒反応や覚醒度指標の生理学的指標が、同様に小児の検討においても有用かどうか不明である。

(3) また、小児における睡眠と発達・行動の問題との関連についての検討も少なく、特に多数例によるこのような検討は行われていない。

2. 研究の目的

(1) 発達障害における睡眠異常、ならびに睡眠の生理学的特徴を明らかにする目的で、発達障害症例を対象に、終夜睡眠ポリグラフィ (PSG) を用いて生体の多現象を終夜にわたり記録し、睡眠異常と睡眠に関連する生理学的パラメータを測定した。これにより、発達障害の背景に存在する中枢神経機序の推定を試みた。

(2) 睡眠・覚醒に関連する指標として、成人において用いられている手法が小児にも適応可能かどうかを検証する目的で、終夜にわたる Pulse Transient Time (PTT) による自律神経覚醒 (autonomic arousal) の評価、Psychomotor Vigilance Task (PVT) による日中の覚醒度・注意機能の評価を行った。また無拘束デバイスによる睡眠・覚醒リズムの評価を行った。

(3) 睡眠の問題と発達・行動の問題との関連を明らかにする目的で、Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) による睡眠の問題の評価と、Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) による発達・行動の評価を併せて行い、睡眠と発達・行動の問題との関連について検討した。

3. 研究の方法

(1) 財団法人神経研究所附属 睡眠学センター、ならびに大阪医科大学発達小児科においてにおいて、発達障害患者、睡眠障害患者を対象例としてリクルートした (睡眠医療 2008)。対象例についてそれぞれの施設において終夜睡眠ポリグラフィを施行し、脳波・眼球運動・心電図・呼吸・筋電図などの睡眠生理指標の連続記録を行った。得られた睡眠生理指標を解析し、睡眠段階・中途覚醒を判定し睡眠の質の評価を行うとともに、下肢記録からは睡眠中の筋活動ならびに周期性四肢運動を判定した。これらの所見を総合して、発達障害児における睡眠・中枢神経系における機能障害の有無を推定した。また、発達障害においてみられる睡眠異常について治療的介入を行い、発達障害の改善が認められるかどうかについて検討を加えた。なお、本研究課題開始後に、国際的な PSG の記録・判定基準が改定されたことから、小児 PSG の判定にどのような影響があるかについて、従来の判定基準と新基準を比

較し追加的検討を行った。

(2) 自律神経覚醒反応 (autonomic arousal : AMA) の指標として、終夜にわたり呼吸・心拍数・Pulse Transient Time (PTT) の同時測定を行い、AMA 指数を判定した。また、Psychomotor Vigilance Task (PVT) による反応時間測定を行い、日中の覚醒度・注意機能の評価を行った。

(3) 睡眠の問題の指標として Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) を用い (睡眠医療 2007)、発達・行動の指標として Strength and Difficulties Questionnaire (SDQ) を用いた調査を行った。CSHQ, SDQ のいずれも本邦における標準値が存在しなかったため、小学生 509 名を対象とした調査を行って標準値を得るとともに、睡眠の問題と発達・行動の問題との関連について検討した。比較検討においては、CSHQ の総スコア・8 種のサブスケールスコア、SDQ の総スコア・5 種のサブスケールスコアをそれぞれ判定し、ロジスティック解析にて関連性を検討した。

4. 研究成果

(1) 発達障害においては、睡眠時運動異常症 (movement disorders in sleep) が高率にみられ、特にレストレスレッグス症候群 (restless legs syndrome : RLS) とその関連病態である睡眠時周期性四肢運動が認められた (関東睡眠懇話会 2008)。注意欠陥多動性障害 (attention deficit hyperactivity disorder : ADHD) に合併する RLS においては、RLS にともなう多動症状が ADHD 症状を修飾しており、RLS に対するドパミンアゴニスト投与により RLS に起因する一部の多動症状が改善するものの、ADHD 症状そのものは改善しないことが示された (不眠研究 2007)。また、発達障害に伴う夜間のでんかん発作・てんかん性異常波が、睡眠の質的異常ならびに日中の眠気に影響を与え、治療により改善することが明らかとなった (日本小児神経学会 2009)。さらに、国際的 PSG 記録・判定基準の改定による小児 PSG の判定への影響については、従来の判定基準と新基準で大きな差異は生じないことが示された (日本臨床神経生理学学会 2008)。

(2) Pulse transient time (PTT) を用いた自律神経覚醒反応 (autonomic arousal : AMA) の評価を行ったところ、睡眠障害の有無にかかわらず AMA 指数が高値で標準偏差も大きく、脳波誘導を含まない単独 PTT 記録では AMA の原因が判読できず、成人とは異なり小児の評価を行うには不十分で、脳波記録と合わせて

検討することが不可欠であり、手法上の限界が示された。Psychomotor Vigilance Task (PVT)の測定を試みたが、ADHD児および広汎性発達障害児においては、テストに必要な注意・集中力を維持することが困難であり、PVTの正確な測定を行うことができず、特に発達障害児の評価に用いるには限界があることが明らかとなった。無拘束デバイスによる測定は、睡眠覚醒リズムの評価、ならびに治療効果の追跡にも有用であった（不眠研究2008）。

(3) 小学校全校生徒を対象とした問診票調査（対象：509名、有効回答率86.9%、男性252名、女性257名、平均年齢9.0±1.8歳）では、CSHQより判定された入眠遅延と日中の眠気は、SDQサブスケールにおける行為面の問題とSDQ総スコア高値との関連が認められた。また、日中の眠気は多動・不注意とも関連していた。睡眠についての不安は、仲間関係の問題と関連があった。睡眠時間の短縮とパラソミアは、社会性の問題と関連していた。CSHQ総スコア高値は、情緒面の問題とSDQ総スコア高値との関連が認められた（小児神経学会2008）。また併せて行った睡眠習慣と睡眠の問題との関連についての検討では、就床前のゲームや塾などによる帰宅遅延が睡眠の問題につながる事が明らかとなった（Behavioral Sleep Medicine 2008）。これらの結果より、CSHQによって見出された睡眠の問題は、SDQによる行動の問題と関連が認められ、行動の問題を予防・改善するうえで、睡眠に関連する問題を早期にスクリーニングし治療・介入を行なうことの重要性が示唆された。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計6件）

① Oka Y, Suzuki S, Inoue Y. Bedtime Activities, Sleep Environment, and Sleep/Wake Patterns of Japanese Elementary School Children. Behavioral Sleep Medicine 6:2008;220-233, 査読有

② 岡 靖哲, 井上雄一

睡眠専門クリニックを受診した小児睡眠障害患者の臨床的検討。睡眠医療 2:2008; 187-191, 査読有

③ 岡靖哲, 鈴木周平, 桶江井武彦, 重森和久, 堀内史枝. 思春期概日リズム睡眠患者の治療経過追跡における無拘束体動センサの有用性。不眠研究 3:2008; 57-63, 査読有

④ 岡靖哲, 鈴木周平, 井上雄一. 注意欠陥多動性障害とレストレスレッグス症候群合併

例の臨床的検討。不眠研究 2:2007; 60-62, 査読無

⑤ 土井由利子, 岡靖哲, 堀内史枝, 大川匡子, 内山真. 子供の睡眠習慣質問票日本語版 - The Japanese version of Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ-J)の作成。睡眠医療 2:2007; 83-88, 査読有

⑥ 堀内史枝, 岡靖哲, 土井由利子. 小児の睡眠障害。小児科 48:2007; 1195-1201, 査読無

〔学会発表〕（計9件）

① 岡靖哲. 小児睡眠てんかんの終夜睡眠ポリグラフィ所見。第51回日本小児神経学会総会, 2009年5月29日, 米子

② 岡靖哲. AASM新スコアリングルールに基づいた小児PSG ~ 主要な変更点と問題点。第38回日本臨床神経生理学会学術大会, 2008年11月14日, 神戸

③ Oka Y. Sleep Problems and Behavior Problems in Primary School Children: Is there an Association? European Sleep Research Society Meeting. 2008.9.10, Glasgow, United Kingdom

④ 岡靖哲. 小児における睡眠と行動の問題との関連。第33回日本睡眠学会定期学術集会, 2008年6月26日, 郡山

⑤ Oka Y. Relationship Between Sleep Problems and Behavior Problems among Primary School Children in Japan. Sleep 2008 (22nd Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies), 2008.6.10, Baltimore, USA

⑥ 岡靖哲. 睡眠習慣・睡眠障害と行動の問題との関連。第50回日本小児神経学会総会, 2008年5月30日, 東京

⑦ Oka Y. Relationship between sleep problems and behavior problems among primary school children. 4th Pediatric Sleep Medicine Conference, 2008.3.15, Florida, USA

⑧ 岡靖哲. 小児レストレスレッグス症候群の臨床的検討, 第3回関東睡眠懇話会, 2008年2月2日, 東京

⑨ 岡靖哲. 思春期概日リズム睡眠障害患者の治療経過追跡における無拘束体動センサの有用性。第23回不眠研究会, 2007年12月8日, 東京

〔図書〕（計2件）

① 堀内史枝, 岡靖哲. 睡眠時無呼吸症候群 (Sleep Apnea Syndrome). 小児の症候群 (小児科診療 72号増刊号), 診断と治療社, 2009; 248

② 岡靖哲. 小児期より成長痛がみられた症例。レストレスレッグス症候群 (RLS), アルタ出版, 2008; 31

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岡 靖哲 (OKA YASUNORI)

財団法人神経研究所・研究部・研究員

研究者番号：60419025

(2) 研究分担者

鈴木 周平 (SHUHEI SUZUKI)

大阪医科大学・医学部・講師

研究者番号：10278525

井上 雄一 (INOUE YUICHI)：2007年

財団法人神経研究所・研究部・センター

長

研究者番号：50213179

(3) 連携研究者

井上 雄一 (INOUE YUICHI)：2008年

財団法人神経研究所・研究部・センター

長

研究者番号：50213179