

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K13108

研究課題名(和文)胎児・新生児期の生体リズム評価による自閉スペクトラム症の病態解明

研究課題名(英文)Elucidation of the pathophysiology of autism spectrum disorder by evaluating biological rhythms during the fetal and neonatal period

研究代表者

小坂 拓也(Takuya, Kosaka)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・特命助教

研究者番号：90792101

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):自閉スペクトラム症(ASD)児における睡眠障害の実態調査研究を進め、ASDの幼児20名、定型発達の幼児20名について、腕時計型の体動計であるアクチグラフによる日中と夜間の生体リズム、感覚プロフィールにより得たデータを解析した。その結果、ASD児の入眠後の体動が感覚特性(前庭覚低閾値、口腔感覚低閾値)と相関関係にある結果を得た。また重回帰分析にて、入眠中体動に対して、感覚特性が他の因子と比較して影響度が高い結果が得られた。本研究により幼児期のASD児における感覚特性が入眠中の体動に關与している可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ASDの原因や病態は未だ不明な点が多く、行動特性の改善につながる有効な介入法は乏しいことが現状である。本研究結果から、ASD児の睡眠障害の原因としての感覚特性の観点から、新生児期、乳児期を含めた睡眠障害、感覚特性がみられる児に対する発達のフォローアップ、早期の診断評価、また支援につながる可能性が考えられた。感覚特性への積極的な介入がASD児の睡眠の質、さらには認知機能や実行機能の改善が得られるかが今後の研究課題である。

研究成果の概要(英文):We conducted a study on the actual condition of sleep disorders in children with autism spectrum disorder (ASD), which is the study plan B. A total of 40 children participated in this study (n = 20, with ASD and n = 20, age-matched children with typical development). We examined sleep dynamics using actigraph for 7 consecutive days, and the relationship between sleep parameters and sensory characteristics was analyzed using the Japanese Version of Sensory Profile (SP-J). In the ASD group, significant positive correlations were observed between activities per minute during sleep and low thresholds for Vestibular Sensory stimuli and Oral Sensory stimuli using the SP-J. Based on a multiple regression analysis, the activities per minute during sleep were associated with low thresholds for Oral Sensory stimuli in the ASD group.

研究分野：神経発達症

キーワード：自閉スペクトラム症 睡眠障害

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder; ASD) は、社会的コミュニケーションおよび対人的相互反応における障害に加え、行動や興味の限定を特徴とする神経発達症の 1 つである。ASD 児では、定型発達 (Typical development; TD) 児と比較して睡眠障害の合併が多いことが知られており、ASD 児の 32~71.5%が睡眠障害を有するとされている。近年、乳幼児期の睡眠障害が、その後の認知機能や実行機能に影響する可能性が報告されており、ASD 児を診療する上で、睡眠障害は介入すべき問題である。ASD 児における睡眠障害の病態として、セロトニン系やメラトニンの分泌異常を認めること (Johnson et al, 2008) や心拍など自律神経の変動の異常を認めること (Daluwatte C et al, 2013) が分かってきており、ASD 児の約 50%は新生児期に睡眠障害を認めるといった報告もあることから (三池ら, 2011) ASD の根底に生体リズム障害が存在していると考えられている (Tordjman et al, 2015)。一方、生体リズムの形成時期として、妊娠 22 週で心拍にサーカディアンリズムを持つことが報告されており (de Vries et al, 1987) 児によっては生後 1 週間、平均で生後 3 週には体動・体温変化にサーカディアンリズムが形成されることが報告されている (Shimada et al, 1999) が、ASD の生体リズム障害がいつ、どのように成立するのかは不明である。

2. 研究の目的

本研究では ASD の病態を生体リズム障害として捉え、胎児や新生児の活動・睡眠リズムを生理機能、生化学マーカーを用いて評価し、睡眠障害の早期客観的評価方法を確立すること、また新生児、乳児の発達を継続的にフォローすることで、睡眠障害と ASD との関連性を解明することを目的として、以下の 3 つの観点から実施することとした。

- A) 胎児・新生児の生体リズム研究
- B) ASD における睡眠障害の実態調査研究
- C) 生体リズム障害を有する新生児のフォローアップ研究

B)の研究を開始し、実態調査を行うなかで、ASD 児の睡眠障害に関して感覚特性が原因となっているのではないかと考えた。客観的評価方法を用いて、幼児期の ASD の睡眠障害についての実態調査研究を進めた。

3. 研究の方法

福井大学医学部附属病院子どものこころ診療部、福井県こども療育センターにて DSM-5 に基づき診断された 3~6 歳の ASD 児 20 名 (5.2 ± 1.3 歳)、年齢と性別を一致させた TD 児 20 名 (5.1 ± 0.9 歳) を対象とし、睡眠動態と感覚特性との関連について比較検討した。睡眠動態の評価としてアクチグラフ (Actiwatch Spectrum Plus, Philips Respironics, Inc) を用いた。利き手と反対側の手首にアクチグラフを昼夜ともに 1 週間装着し、睡眠動態の評価を行った。気管支喘息、アトピー性皮膚炎などの睡眠に関わる基礎疾患を有する児、また睡眠に影響する薬剤を内服中の児は除外とした。2 群間でアクチグラフにより得た睡眠のパラメーターについて、また感覚特性を評価する質問紙である感覚プロフィールのスコア、睡眠の評価票である子どもの眠り質問票のスコアとの関連について解析した。

4. 研究成果

(1) 研究結果

ASD 群と TD 群でアクチグラフを用いて測定した入床時刻、入眠時刻、起床時刻、総就床時間、総睡眠時間、睡眠潜時に有意差は認めなかった。入眠中の1分あたりの体動量 (ASD / TD = 18.5 ± 6.5 / 14.3 ± 3.3, $p = 0.017$)、睡眠効率 (82.8 ± 4.8 / 86.6 ± 3.1%, $p = 0.005$)、入眠後覚醒時間(70.2 ± 17.9 / 57.1 ± 16.1 分, $p = 0.019$) において有意差を認めた(Table 1)。また ASD 群において、入眠中の1分あたりの体動量と感覚プロファイルによる前庭覚低閾値のスコア ($p = 0.046$)、口腔感覚低閾値のスコア ($p = 0.006$)との間に有意な正の相関を認めた(Table 2)。さらに、ASD 群において、入眠中の1分あたりの体動量を従属変数、口腔感覚の低閾値のスコアと子どもの眠り質問票によるむずむず足症候群や閉塞性睡眠時無呼吸症候群のスコアを独立変数とした重回帰分析を実施し、入眠中体動に対しては口腔感覚の低閾値が最も影響度が高い結果であった ($\beta = 0.51$, $t = 2.29$, $p = 0.03$)(Table 3)。

Table 1: アクチグラフの測定値

	ASD (n = 20)	TD (n = 20)	p-value
入床時刻	21:56 ± 0:42	21:52 ± 0:42	0.80
入眠時刻	22:00 ± 0:41	22:02 ± 0:40	0.83
起床時刻	6:46 ± 0:49	6:52 ± 0:33	0.79
総就床時間 (分)	530.9 ± 27.3	536.2 ± 35.3	0.60
総睡眠時間 (分)	439.0 ± 37.8	460.3 ± 28.4	0.05
睡眠潜時 (分)	4.5 ± 4.7	4.0 ± 2.7	0.63
覚醒時体動	513,000 ± 160,000	535,000 ± 116,000	0.63
入眠中体動	9790 ± 3420	7710 ± 1840	0.023*
入眠中体動/分	18.5 ± 6.5	14.3 ± 3.3	0.017*
睡眠効率 (%)	82.8 ± 4.8	86.6 ± 3.1	0.005**
入眠後覚醒時間 (分)	70.2 ± 17.9	57.1 ± 16.1	0.019*

データは平均 ± SD、2群間比較はt検定、** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

Table 2: 入眠中体動/分と感覚プロファイルのスコアとの関係

		ASD (n = 20)		TD (n = 20)	
		r	p	r	p
聴覚	高閾値	-0.59	0.80	0.02	0.95
	低閾値	-0.12	0.62	0.08	0.73
視覚	高閾値	-0.01	0.99	-0.15	0.52
	低閾値	0.15	0.52	-0.10	0.67
前庭覚	高閾値	0.21	0.37	-0.18	0.44
	低閾値	0.45	0.046*	-0.18	0.45
触覚	高閾値	0.28	0.23	0.29	0.21
	低閾値	0.18	0.46	-0.24	0.31
複合感覚	高閾値	-0.01	0.99	-0.39	0.09
	低閾値	0.05	0.83	. ^a	. ^a
口腔感覚	高閾値	0.35	0.13	0.08	0.73
	低閾値	0.59	0.006**	-0.43	0.06

入眠中体動/分と日本版感覚プロファイルとの関係をSpearmanの順位相関分析にて解析、** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, ^aTD群ではすべて同じ値であったので算出してない

Table 3: 入眠中体動/分を従属変数とした重回帰分析

独立変数	ASD+TD (n = 40)		ASD (n = 20)		TD (n = 20)	
	β	t-value	β	t-value	β	t-value
口腔感覚低閾値	0.60**	3.92	0.51*	2.29	-0.39	-1.74
RLS (感覚)	-0.11	-0.70	-0.13	-0.56	-0.07	-0.30
OSAS	-0.09	-0.62	-0.11	-0.48	-0.30	-1.34
調整済 R ²	0.25**		0.14		0.09	

感覚特性の夜間体動に対する影響の強さを評価するため、夜間体動/分を従属変数として重回帰分析を実施。口腔感覚低閾値は日本版感覚プロファイル、RLS(感覚)とOSASは子どもの眠り質問票の値、** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ 。

(2) 結果の考察

本研究において、前庭覚および口腔感覚の低閾値と入眠中の体動との関連性が示唆された。アクチグラフの測定値では、保護者が確認することが困難な項目である入眠中体動、睡眠効率、中途覚醒時間に有意差を認めた。ASD 児には、保護者が気づきにくい睡眠障害が存在すると考えられた。

前庭感覚と睡眠との関係については、前庭神経核が内側膝状体外側領野を介して生体リズムを司る視交叉上核に結合しており、前庭神経核がオレキシン神経系と解剖学的に結合していることなど、関連性が報告されている。また、慢性的めまいを有する患者に前庭感覚リハビリテーションを行うことで睡眠障害が改善したとの報告がある。

口腔感覚と睡眠との関係については、睡眠の制限により口腔や顔面の体性感覚に影響を与えることが報告されている。口腔感覚へのアプローチにより睡眠が改善したとの報告は確認出来なかったが、口腔感覚の脱感作のようなアプローチが睡眠を改善させる可能性は考えられる。

感覚プロファイルにおける感覚の低閾値とは、刺激に対する反応閾値の低さ(感覚過敏、感覚回避)を意味する。本研究の結果から、ASD 児の診療にあたり、積極的に感覚特性を評価し、感覚特性に介入することが、ASD 児の睡眠障害、さらには認知機能や実行機能の改善につながる可

能性が考えられた。

(3) 結論

幼児期の ASD 児における感覚特性（前庭覚、口腔感覚の低閾値）が入眠中の体動に関与している可能性が示唆された。また ASD 児の睡眠障害の原因としての感覚特性の観点から、新生児期、乳児期に感覚特性がみられる児に対する発達フォローアップ、早期の診断評価、また支援につながる可能性が考えられた。今回の研究結果から感覚特性への積極的な介入が ASD 児の睡眠の質、さらには認知機能や実行機能の改善が得られるかが今後の研究課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kosaka Takuya, Kawatani Masao, Ohta Genrei, Mizuno Yoshifumi, Takiguchi Shinichiro, Kumano Asami, Hayashi Hisako, Fujine Akio, Tsuda Akemi, Fujisawa Takashi X., Tomoda Akemi, Ohshima Yusei	4. 巻 43
2. 論文標題 Low threshold to Vestibular and Oral Sensory stimuli might affect quality of sleep among children with autism spectrum disorder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain and Development	6. 最初と最後の頁 55～62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.braindev.2020.07.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小坂拓也、熊野麻美、林仁幸子、巨田元礼、滝口慎一郎、富士根明雄、川谷正男、津田明美、友田明美、大嶋勇成
2. 発表標題 自閉スペクトラム症児におけるアクチグラフにより計測した睡眠動態と感覚特性との関連
3. 学会等名 第62回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小坂拓也、巨田元礼、滝口慎一郎、川谷正男、大嶋勇成、友田明美
2. 発表標題 アクチグラフによる幼児期の自閉スペクトラム症児と定型発達児の睡眠動態の比較
3. 学会等名 第122回小児精神神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小坂拓也、巨田元礼、米谷博、川谷正男、大嶋勇成、平谷美智夫
2. 発表標題 幼児期における発達障害児の睡眠障害に対するラメルテオンの有効性の検討
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小坂拓也、平谷美智夫、巨田元礼、米谷博、滝口慎一郎、川谷正男、大嶋勇成
2. 発表標題 発達障害児の睡眠障害に対する年齢と睡眠型によるラメルテオンの有効性の検討
3. 学会等名 第122回日本小児科学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小坂拓也、平谷美智夫、巨田元礼、米谷博、滝口慎一郎、川谷正男、大嶋勇成
2. 発表標題 幼児期の発達障害児に対するラメルテオンの目標内服時刻と内服による入眠時刻の改善度の検討
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会学術集会
4. 発表年 2019年

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------