

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2014～2016

課題番号：26460829

研究課題名（和文）医学的評価に基づく自閉症児のきょうだい支援システムの構築

研究課題名（英文）Construction of support system for siblings with ASD based on medical evaluation

研究代表者

川谷 正男（Kawatani, Masao）

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・講師

研究者番号：10362047

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,900,000円

研究成果の概要（和文）：遺伝的負因の強いASDをはじめとする神経発達障害の同胞例を対象として、その臨床特徴の多様性を明らかにした。また、非線形解析やグラフ解析を用いた脳波の複雑性の評価法を確立し、小児の神経発達障害の診断や病態を客観的に評価する方法として有用であることを明らかにした。さらに、これらの医学的評価に基づいたきょうだい支援システムを構築し、個々の特性やニーズに応じた支援活動を実践してきた。

研究成果の概要（英文）：We have clarified the diversity of clinical characteristics in the case of siblings of neurodevelopmental disorders including ASD. We also established a method to evaluate the complexity of EEG using nonlinear analysis and graph analysis and clarified that it is useful as a method for objectively evaluating the diagnosis and pathology of neurodevelopmental disorder in children. In addition, we have constructed sibling support system based on these medical evaluations, and have practiced support activities according to individual characteristics and needs.

研究分野：小児神経・発達障害

キーワード：脳波 非線形解析 自閉スペクトラム症 注意欠如・多動症 同胞 きょうだい支援

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (ASD) は、遺伝的負因の強い先天性神経発達障害であり、きょうだいにおいても閾値下の精神症状を呈し、当事者と同様に個々の発達特性に応じた医学的支援が必要となる例がある。臨床的に閾値下の生物学的特徴を捉えることは、早期に適切な支援を行うのに重要である。近年、発達障害の神経基盤に“神経ネットワーク障害”が指摘されており、その客観的評価法として、脳生理機能の非線形解析が注目されている。

2. 研究の目的

本研究では、遺伝的負因の強い ASD をはじめとする神経発達障害の同胞例を対象として、その臨床特徴を明らかにし、診断や病態の把握における脳波の非線形解析の有用性を検討することで、小児の神経発達障害の診療における実用的な生物学的指標を確立し、医学的評価に基づいたきょうだい支援システムを構築することが目的である。

3. 研究の方法

(1) 発達障害の臨床特徴

発達障害の双胎例における臨床的多様性の検討

発達障害双胎 12 組 24 例 (男同士 10 組、男女 2 組) を対象として、双胎間における初診時年齢、受診理由、発達歴、認知機能、臨床特性、臨床診断について比較検討を行った。

発達性ディスレクシアの同胞例における臨床的多様性の検討

ASD と関連の強い発達性ディスレクシア (DD) の同胞例 28 組 61 例 (男/女 42/19 例、男同士 14 組、男女 9 組、女同士 5 組) を対象として、同胞間における初診時年齢、受診理由、初期言語発達歴、乳幼児期異常行動歴、協調運動障害や感覚障害の有無、認知機能、臨床診断について比較検討を行った。また、DD の臨床特徴についても検討を行った。

(2) 発達障害の脳波解析

発達障害同胞例に対する脳波の非線形解析

注意欠如・多動症 (ADHD) あるいは ASD と診断された同胞例 4 組 8 例 (6~11 歳、すべて男同士、ADHD 8 例 (ASD 併存 4 例)、総 IQ 値 65~104、メチルフェニデート内服 4 例) に対して、脳波検査を施行し、複雑性の指標としてマルチスケールエントロピー (MSE 解析) を行った。安静閉眼時におけるアーチファクトを含まない連続する 20 秒間の脳波を解析区間として MSE 解析を行い、臨床背景、知能指数、ADHD 評価スケール、薬物療法や突発性異常波の有無との関連性について検討した。

ネットワーク解析を用いたてんかん性発射を有する神経発達障害の脳波特徴

てんかんを発症していない神経発達障害 62 例 (9.0±2.0 歳、男/女 55/7 例、ASD 9 例、ADHD 15 例、ASD+ADHD 38 例) を対象とした。安静時脳波を計測し、視察的にてんかん性発射の有無を評価した。各周波数帯域における神経ネットワーク活動を非線形解析法であるマルチスケールエントロピー (MSE) 解析および Phase lag index (電極間の同期性の指標) によるグラフ解析を用いて定量化し、てんかん性発射の有無による違いについて検討した。

(3) 自閉スペクトラム症を持つきょうだい児に対する有効な支援方法の開発と実践

医師、心理士など多職種の専門家から成るきょうだい支援チームを結成し、ASD を持つきょうだい児に対する支援活動を実践してきた。きょうだい支援の目的は、きょうだい同士が自由に交流し楽しく過ごすこと、自発的に生じた様々な思いを自由に話し合えること、ASD 当事者の障害理解を深めること、きょうだい支援の啓発と相互交流を深めることである。参加希望がある場合は、事前に面談を行い、きょうだい児と保護者ともに、会の主旨を説明し、理解していただくことを参加条件とした。

4. 研究成果

(1) 発達障害の臨床特徴

発達障害の双胎例における臨床的多様性の検討

初診時年齢は、1~13 歳で 12 組中 11 組が同時期に受診していた。受診理由は、発達障害の特性によるもの、二次的な問題によるものや生活習慣や学習面の問題など多岐にわたっていたが、双胎間で明らかに異なるのは 12 組中 2 組であった。発達歴 (開始月齢) は、独歩 (3 か月以上異なる) は 11 組中 2 組、始語 (3 か月以上異なる) は 10 組中 3 組、二語文 (6 か月以上異なる) は 11 組中 5 組であった。乳幼児期異常行動歴 (陽性項目数が 5 項目以上異なる) は 12 組中 4 組であった。認知機能 (田中ビネーまたは WISC- /) は、IQ 値が 15 以上異なるのは 5 組中 2 組であった。双胎間で運動機能が異なるのは 11 組中 5 組、感覚機能が異なるのは 12 組中 5 組であった。臨床診断は、広汎性発達障害 20 例 (疑い 1 例) ADHD 6 例 (疑い 2 例) 学習障害 0 例 (疑い 2 例) で、双胎間で臨床診断が異なるのは 12 組中 3 組であった。

以上より、通常の同胞間よりも遺伝的背景が似通っていると予想される双胎例においても臨床像が異なる例が散見された。今回の研究結果より、発達障害の発症要因の多様性が示され、遺伝的要因や双胎間で共有する環境要因のみならず、双胎間で共有しない環境的要因の影響もであると示唆された。

発達性ディスレクシアの同胞例における臨床的多様性の検討

初診時年齢は、年長児や DD 児は受診が遅れる傾向があった。初期言語発達は、同胞間で初期言語発達歴が異なる(始語3か月以上、二語文6か月以上)のは20組中10組であった。乳幼児期異常行動歴は、陽性項目数が5項目以上異なるのは25組中7組であった。同胞間で運動機能が異なるのは25組中13組、感覚機能が異なるのは21組中8組であった。認知機能は、同胞間で総IQ値が15以上異なるのは20組中11組であった。臨床診断は、同胞間で臨床診断が異なるのは28組中26組で、下位分類や並存症を含めると全例で異なっていた。DDはADHDとの並存が多かった。DD児が受診する理由は、併存するASDやADHDの特性の問題や付随する二次的な感情や適応の問題や生活習慣の問題など、学習の問題以外で受診する例も多かった。

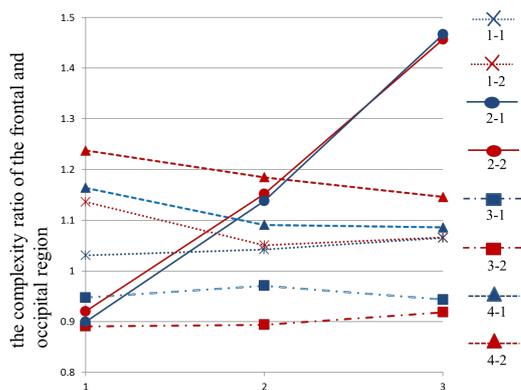
以上より、他の神経発達障害に比べ、遺伝的背景や環境的背景が似通っていると予想されるDD同胞例においても臨床像が異なる例が多く、DDの発症要因の多様性が示唆された。DDは就学前に気づかれることが少なく、同胞間においても臨床像が異なる場合や他の発達障害に併存している例も多く注意が必要である。

(2) 発達障害同胞例に対する脳波解析

発達障害同胞例に対する脳波の非線形解析

臨床診断、知能指数、ADHD評価スケール、薬物療法や突発性異常波の有無とMSE解析所見との間に有意な関連性は認められなかった。

前頭部と後頭部の脳波の複雑性の比を周波数域別に検討したところ、同胞内間での強い類似性および同胞外間での相違性を認めた(図1)。



1: Scale Factor 1-5, 2: Scale Factor 6-10, 3: Scale Factor 21-40

図1 脳波の周波数と前頭部と後頭部の複雑性の比の関係

以上より、脳波のMSE解析は、小児同胞内における神経ネットワーク機構の類似性を抽出する上で有効であり、遺伝負因を含めた脳機能の内的要因を反映することが示唆された。小児の発達障害の診断や病態評価における脳波のMSE解析の有用性を検証するため

には、症例数を追加し更なる検討を加える必要がある。

ネットワーク解析を用いたてんかん性発射を有する神経発達障害の脳波特徴

対象者62名中27名がてんかん性発射を認めた(全般性20名、焦点性7名)。MSE解析では、前頭部のScale Factor 2-6(帯域)において、てんかん性発射を有する群では有さない群に比べて低いエントロピー値(複雑性)を示した(図2左)。グラフ解析では、

帯域において、てんかん性発射を有する群では有さない群に比べて平均経路長が低値を示した(図2右)。一方、グラスタ係数およびスモールワールド性に有意差は見られなかった。上記の変化は、焦点性の有無とは無関係であった。さらに、パワー解析では両群間に有意差を認めなかった。

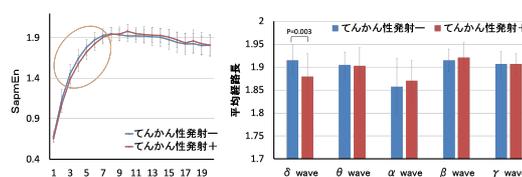


図2 てんかん性発射を有する群と有しない群におけるMSE解析(左)とグラフ解析(右)の比較

以上より、脳波の非線形理論およびグラフ理論による神経ネットワーク解析は、神経発達障害におけるてんかん性発射の神経基盤を探る有用な手段となりうる。脳波のネットワーク解析は、小児の発達障害の診断や病態把握への生物学的指標として期待される。

(3) 自閉スペクトラム症を持つきょうだい児に対する有効な支援方法の開発と実践

女児6名(参加時年齢:8~12歳)が参加した。参加理由は、参加者同士が以前より知り合いだった、保護者より勧められた、家族と離れて遊びたかった、などであった。活動の内容は、年に4回程度開催し、参加者のニーズに応じたレクリエーションを主体とした内容とし、ASDの特性理解や日常生活における困ったことへの対応などを目的とした勉強会も行った。参加者の評価は非常に良好であり、全員より、すごく楽しかった、家族と一緒にでは経験できない内容でよかった、ASDのきょうだいに邪魔されずに活動できてよかったなどの意見が挙がった。

この間、他のきょうだい支援グループの活動にも参加して相互交流も深め、きょうだい支援に関する講演会や学会でのシンポジウムも企画・開催した(第66回日本小児神経学会、第59回日本小児神経学会など)。本活動の内容は、新聞紙の取材を受け掲載された(北陸中日新聞, 2014.11.7、福井新聞, 2017.2.19など)。また、ホームページも開設し、きょうだい支援の意義、活動内容の実際や研究報告な

どを掲載した(自閉症児のきょうだい支援,
<http://kyoudai.med.u-fukui.ac.jp/>)。

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 4件)

1. Komeda H, Osanai H, Yanaoka K, Okamoto Y, Fujioka T, Arai S, Inohara K, Koyasu M, Kusumi T, Takiguchi S, Kawatani M, Kumazaki H, Hiratani M, Tomoda A, Kosaka H. Decision making processes based on social conventional rules in early adolescents with and without autism spectrum disorders. Sci Rep. 2016 Nov 29;6:37875. doi: 10.1038/srep37875. (査読有)
2. Takahashi T, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Munesue T, Higashida H, Minabe Y, Kikuchi M. Enhanced brain signal variability in children with autism spectrum disorder during early childhood. Hum Brain Mapp. 2016;37:1038-50. (査読有)
3. Okazaki R, Takahashi T, Ueno K, Takahashi K, Ishitobi M, Kikuchi M, Higashima M, Wada Y. Changes in EEG complexity with electroconvulsive therapy in a patient with autism spectrum disorders: a multiscale entropy approach. Front Hum Neurosci. 2015 Feb 26;9:1-7. (査読有)
4. Ueno K, Takahashi T, Takahashi K, Mizukami K, Tanaka Y, Wada Y. Neurophysiological basis of creativity in healthy elderly people: a multiscale entropy approach. Clin Neurophysiol. 2015;126:524-31. (査読有)

[学会発表](計 8件)

1. 川谷正男. 「福井県における自閉症児のきょうだい支援の実際と課題」～小児科医、きょうだいの立場より～. 第59回日本小児神経学会学術集会. 2017年6月15日～17日. 大阪国際会議場(大阪府大阪市)
2. Kawatani M, Kosaka T, Ohta G, Kometani H, Takiguchi S, Ohshima Y, Tomoda A, Hiratani M. Clinical diversity in siblings with developmental dyslexia. 14th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN2017) 2017年5月11日～14日. Hilton Fukuoka Sea Hawk (福岡県福岡市)
3. 川谷正男, 巨田元礼, 岡崎玲子, 大嶋勇成, 平谷美智雄, 高橋哲也. ネットワーク解析を用いたてんかん性発射を有する神経発達障害の脳波特徴. 第50

回日本てんかん学会学術集会. 2016年10月7日～9日. グランシップ(静岡県静岡市)

4. 川谷正男, 巨田元礼, 米谷博, 滝口慎一郎, 大嶋勇成, 友田明美, 平谷美智夫. 発達性ディスレクシアの同胞例における臨床的多様性. 第58回日本小児神経学会学術集会. 2016年6月3日～5日. 京王プラザホテル新宿(東京都新宿区)
5. 巨田元礼, 川谷正男, 滝口慎一郎, 米谷博, 平谷美智夫, 大嶋勇成. 幼児期より療育を受け、就学後に発達性読字障害と診断された症例の臨床的特徴の検討. 第58回日本小児神経学会学術集会. 2016年6月3日～5日. 京王プラザホテル新宿(東京都新宿区)
6. Kawatani M, Takahashi T, Ohta G, Kometani H, Ohshima Y, Tomoda A, Hiratani M. Neural network mechanism for siblings with neurodevelopmental disorders using non-linear analytic methods. 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology (AOCCN2015). 2015年5月14日～17日. Taipei International Convention Center (台湾台北市)
7. 川谷正男, 巨田元礼, 米谷博, 大嶋勇成, 友田明美, 平谷美智夫. 発達障害の双胎例における臨床的多様性. 第57回日本小児神経学会学術集会. 2015年5月28日～30日. 帝国ホテル大阪(大阪府大阪市)
8. 川谷正男, 高橋哲也, 巨田元礼, 米谷博, 大嶋勇成, 友田明美, 平谷美智夫. 発達障害の同胞例における非線形解析を用いた脳波研究. 第56回日本小児神経学会学術集会. 2014年5月29日～31日. アクトシティ浜松(静岡県浜松市)

[図書](計 1件)

1. 黒木俊秀(編著), 川谷正男(共著). 発達障害の疑問に答える(保護者やきょうだいへの支援はどうあるべきでしょうか? 慶應義塾大学出版(2015)

[産業財産権]

出願状況(計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

自閉症児のきょうだい支援

<http://kyoudai.med.u-fukui.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川谷 正男 (KAWATANI MASAO)

福井大学・学術研究院医学系部門 (附属病
院部) ・ 講師

研究者番号：10362047

(2) 研究分担者

高橋 哲也 (TAKAHASHI TETSUYA)

福井大学・保健管理センター・准教授

研究者番号：00377459

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()