

Sleep patterns in young children with autism spectrum disorder

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-01-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Naito, Nobushige メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060340

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



【総説】

ウェアラブル加速度計による自閉スペクトラム症児の睡眠研究

Sleep patterns in young children with autism spectrum disorder

金沢大学医薬保健研究域医学系精神行動科学

内 藤 暢 茂

はじめに

自閉スペクトラム症 (ASD) 児は、定型発達 (TD) 児と比較して、睡眠障害が併存することが知られている¹⁾。現在までの医学的研究は、研究室や病院内において生体の睡眠中のあらゆる情報を記録する睡眠ポリグラフ (PSG) により、発展を遂げてきた。一方で、PSGによるこれまでの睡眠データの取得方法は、入院環境で様々な装置を装着して測定する必要があるため日常的な自宅での睡眠を反映しなかった。ところが、近年のウェアラブル加速度計の発展により、数日間の自宅での睡眠中のデータを容易に取得することができるようになり、実際の日常的な状態を評価できるようになった。特に幼児においては、普段と違う環境で睡眠評価をすることが、本人にも家族にも大変な苦勞を要するものであったことを踏まえ、ウェアラブル加速度計による睡眠簡易評価方法の発展は、幼児期の睡眠評価に光をあてる出来事であった。本稿では、当研究グループが共同開発してきた240時間連続記録可能なウェアラブル加速度計を用いた、幼児の日常的な睡眠の質と社会性の発達についての研究とその結果を踏まえた今後の展望について総説する。

ASDの特徴とその早期診断の意義

ASDとは幼少期の発達過程において明らかになる障害で、様々な段階の社会的コミュニケーションの支障を主徴とする。さらに特有の反復性やこだわり、皮膚・耳・目など感覚刺激への過敏さを示すことで色付けされており、様々な状態を連続体 (スペクトラム) として包含する診断名である。近年の診断基準では、従来からの典型的な自閉症 (カナー型) だけでなく、かなり広い状態が含まれている。そして最近の広い診断基準に従うと、有病率は2.64%にもものぼると報告されている。また、ASD児には睡眠障害の合併が多くみられ、自閉症の症状である社会的コミュニケーションの障害の程度と睡眠障害の程度に相関関係があるという報告もある。このような知見をもとに、我々はASD児における睡眠の質について客観的に評価することは、スペクトラムをなすASDに対し、重要な側面を捉えることができると考えた。

ASDを有する児童には専門的な支援が必要になることが少なくない。養育者への負担も増し、被虐待のリスク因子にもなる。早期に特定し、早期に介入することが社

会的な要請である。一方でASDの診断は簡単ではない。その理由として、コミュニケーションやこだわりといった特徴を生物学的な客観的指標を用いて評価することは困難であることが挙げられる。我々は、ASDに特徴的な睡眠障害のパターンを同定することが出来れば、生物学的な客観的指標になりえるのではないかと考えた。そこで注目したのが、ウェアラブル加速度計である。

ウェアラブル加速度計の発展

ウェアラブル加速度計とは、身体に装着可能な慣性センサーで、直流の加速度が検出可能である。身体に装着した加速度によって得られたデータに対し、適切な信号処理を行うことによって、体の傾きや動き (寝相や寝返り)、振動や衝撃といったさまざまな情報が得られる。数十年前から、睡眠だけでなく日中の活動量も含め、生活習慣をモニターするための腕時計式のデバイスが存在していた。そして、2015年が「ウェアラブル元年」と呼ばれるように、近年急速に発展普及し、現在においては、既に加速度計を含むウェアラブル端末による健康関連サービスが身近なものとなっている。その背景には、近年の電池の性能の向上や、高性能スマートフォンの普及、使いやすいアプリケーション開発が一定の水準を迎えたことがある。外来診療でも、フリーソフトウエアで分析した日々の睡眠状況を自発的に報告する患者も珍しくなくなった。一般家庭で簡単に実施可能な加速度計を用いて、日常生活における夜間の活動を客観評価することは、診察室で行われる精神科の外来診療場面においても客観的指標が得られることとなり、益々日常臨床に貢献するようになると期待される。

PSGによる睡眠研究とウェアラブル加速度計の可能性

PSGは、生理学や睡眠障害の評価においてゴールドスタンダードとされている方法である。PSGは長時間の体動のない覚醒状態、睡眠時無呼吸、および周期的体動を記録することができるが、加速度計ではこれらを記録することは困難である。PSGを使用したASD児と非ASD児の睡眠を比較した報告はすでにあり^{2)~3)}、ASD児では低い睡眠効率、短い全睡眠時間、REM潜時の減少を認め^{4)~8)}、社会的能力と睡眠の質との関係を示す追加の証拠として客観的方法 (すなわちPSG) を使用したもので、ASDの幼児を含む報告は2つしかない。1つは、重度のASD症状が総睡眠時間短縮と中途覚醒と関連しているこ

とを示し⁵⁾, もう1つは重度のASD症状が徐波睡眠の減少と関連していることを示した⁸⁾.

養育者による睡眠行動に関する情報は重要であるが, 入眠時間, 持続時間, 中途覚醒を家庭で評価する客観的な手法としては加速度計で測定される運動指標が優れている⁹⁾. 特に幼児を調査する場合, 慣れていない環境(睡眠検査室など)でのPSGの使用はストレスが多く, 日常の睡眠を正確に評価するには適切ではない可能性がある. またASD児は, 触覚過敏のためにPSGに耐えることがより困難になる場合がある. したがって, 毎日の睡眠を客観的に測定するには, 自宅の通常の実行できる加速度計の使用が非常に実用的な方法である. 加速度計を使用した過去の研究としては学齢期および未就学期のASDを対象としたものがあり, ASD児ではパラメータの異常が報告されている(睡眠潜時の延長, 睡眠効率の低下, 総睡眠時間の短縮). しかし, ASD児における加速度計で測定された睡眠の質と社会的能力との関連を調べた研究はない.

確立されたアルゴリズムを使用した加速度計の先行研究では, 時系列データは睡眠あるいは覚醒としてスコアリングされ, ソフトウェアによる推定により総睡眠時間, 睡眠効率, 中途覚醒, 睡眠潜時などの睡眠パラメータが決定されていた. ASD児に対する加速度計を使用した先行研究はすべて, このような推定されたパラメータを使用している. 加速度計の手軽さから, 近年ASDのリスクが高い乳児と低い乳児における詳細な運動能力やASD児の運動動態が報告されている. しかし, これまでの研究では, ASD児の夜間における体動の時系列データ(入眠後いつごろ体動が多くなるかなど)とASDの重症度の関連を調査した研究はない. 当研究グループの主な目的は, ASD児のベッドでの体動静止後の身体運動の正確な時系列データを調べることである. 前述のように, PSGを使用した最近の研究の1つは, ASD児の睡眠の浅さと重症度が関連しているという報告があった⁸⁾. 一般的には覚醒から浅睡眠の付近に体動が増えることを考えると, 夜間の体動増加は, 深睡眠が少ないことを示している. したがって, ASD児における夜間の非定型的な体動はASD児の症状の重症度と関連していると仮定した. そして当研究グループは, 腰に装着した腕時計型の加速度計を使用して, 夜間の動きを連続的に記録することに成功した¹⁰⁾.
新たに開発した解析方法について

得られたデータの解析方法について紹介する. 研究には17人のASD児と17人のTD児が参加した. ASD児17名は, 男児13名, 女児4名, 平均月齢は77.1ヶ月(範囲: 60~98ヶ月), 知的能力検査であるKaufman Assessment Battery for Children(K-ABC)の認知処理過程尺度の標準化得点は 93.9 ± 18.9 (平均 \pm 標準偏差). 一方でコントロール群であるTD児17名は, 男児11名, 女児6名, 平均月齢は71.1か月(範囲: 61~79ヶ月), K-ABCの認知処理過程尺度の標準化得点は 102.8 ± 10.5 (平均 \pm 標準偏差)

であった. 両群間に, 性別, 月齢および認知機能の有意差は認めていない. また日常の睡眠時間および睡眠の質について, 養育者に対する質問紙による評価を行ったが, 両群間に有意差はなかった. ASD群の診断は国際的に標準的な方法であるAutism Diagnostic Observational Schedule, Genericおよびthe Diagnostic Interview for Social and Communication Disordersを当施設でのライセンス保持者が試行している. 社会性の評価については日本語版Social responsiveness scale(SRS)を用いて評価した. 不適応行動については, Vineland Adaptive Behavior Scales第2版(Vineland-II) Maladaptive Behavior Scale(MBS)を用いて評価した. 注意欠如多動症の評価については, ADHD-RSを用いた. SRS, Vineland-II(MBS), ADHD-RSでは両群間の有意差を認めている.

体動測定は, 本来は腕時計型の加速度計をピブスの腹部に固定して, 就寝時にピブスを着衣してもらい(図1), 起床時に脱衣してもらうように養育者に説明して行った. 加速度計は, Gen-2 GSRリストバンド(Interuniversity Microelectronics Centre, Leuven, ベルギー王国)を用いた. 加速度分解能は 0.016 G/s , 32Hz の時間分解能で, 3軸方向の情報を10日間記録できるメモリーとバッテリーを備えている. 装置には温度計も備えられていて, ベッドに入った時間(着脱時間)を確認できるようになっている. 本来は腕に取り付ける装置であるが, 違和感があり, 嫌がる幼児もいたことから腹部に装着することとした. 3晩にわたりデータを収集し, 解析を行った.

臥床して, 10分以上静止状態が続いた時点を時系列データのスタートポイント(入眠時と仮定)とした. 得られた時系列データを, 20分間の時間窓における体動の出現量として定量化し, その時間, 窓を1秒ごとにスライドさせて体動のある期間の比率を求め, 時系列データとした. そして体動のある期間の比率をMovement index: MIと名付けた.

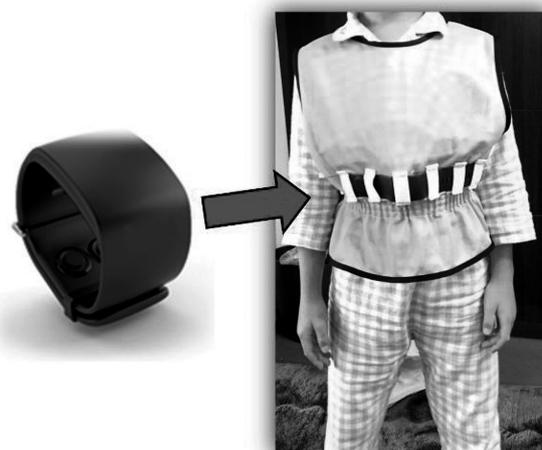


図1. 夜間における体動の測定
腕時計型のウェアラブル加速度計を腹部に装着して測定した.

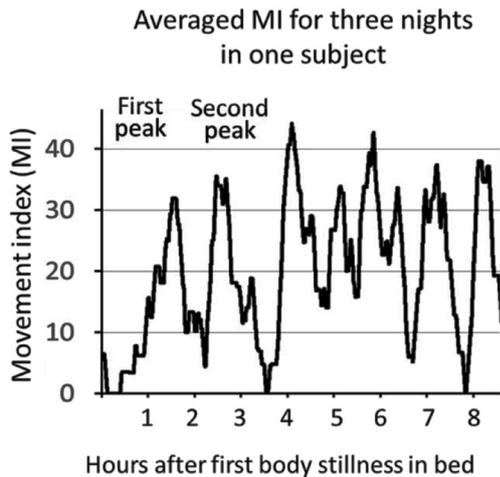


図2. TD児1例のサンプル
3日分の時系列データを平均したもの。ピーク部はレム睡眠期間に相当すると推測している。

TD児1人の3日分の時系列データを平均したものを(図2)に示す。どの被験者でもおおむね入眠後1~2時間に明瞭なピークが観察された。MIが高いほど動いているということを示しており、睡眠が浅いことを示唆している。我々はこの部分がレム睡眠期間に相当すると推測した。このようなデータをすべての被験者で集めて、加算平均した。そして両群の3日分の時系列データを加算平均し、両群におけるMIの分布やMIの分布とSRS・MBS・ADHD-RSなどのASDに関連する症状との相関を調べた。

両群それぞれ17名ずつのMIの時系列データを加算平均し、時間ごとの違いを対応のない両側t検定で検討した結果、体動静止後2時間から3時間の間はTD群よりもASD群に体動が多く、P値を0.05として有意差を認めた。

サブ解析としてTD群とASD群のMIと、SRS・MBS・ADHD-RSなどの社会性や行動特性との関連も検討した。その結果SRSとADHD-RSに関しては両群で、体動静止から0.5~1時間の時間窓でMIとの間に、有意な正の相関を認めた。MBSに関してはASD群でのみ体動静止後の0.5~1時間の時間窓で、有意な正の相関を認めた。両群において0.5~1時間の体動量が多ければ多いほど、社会性が低いことが示唆された。

今後の展望~臨床応用および社会実装への期待~

本研究は、ベッドに入り体動が静止してから2~3時間後の体動が、TD児よりもASD児に有意に多いということの世界で初めて報告するものである。養育者が日常の睡眠に明らかな問題を抱えていないと報告した児らでさえ、ASD児の夜間の体動の時間経過はTD児のそれとは異なっていた。さらに、体動静止から0.5~1時間後の体動の割合が高いことは、ASD児の社会的能力の低さと不適応行動の多さに関連していた。

一般に、大人でも子どもでも、夜間の睡眠中に深い睡眠と浅い睡眠を繰り返す。通常の睡眠には、浅い睡眠

(REM睡眠、睡眠ステージI)と深い睡眠(徐波睡眠など)のサイクルが含まれる。深い睡眠と浅い睡眠の一サイクルは、乳児では30~50分間で、小児期を通じて徐々に長くなる¹¹⁾。浅い睡眠では体動が頻繁に、深い睡眠中には体動は乏しくなることを考えると、本研究で示された体動の減少と増加の繰り返しパターンは、幼児の深い睡眠と浅い睡眠の繰り返しを反映していると考えられる。子どもは成長とともに、REM潜時が延長する¹¹⁾。言い換えれば、より短い睡眠サイクルは未熟な睡眠を意味する。したがって、身体運動の最初、2、3、4番目のピークが短くなればなるほど、睡眠関連の脳機能システムが未熟である可能性がある。PSGを使用した先行研究で、ASD児のREM潜時は短いという報告がされている⁴⁾。本研究では加速度計のみを使用しており、REM潜時を正確に評価できないが、それでもこの結果は、体動の最初のピークまでの潜時がTD児よりもASD児で短くなる傾向があることを示した。これは、TD児よりもASD児でREM潜時が短く、未熟な睡眠である可能性があり、ASD児における睡眠関連の脳機能システムが未熟であることを示唆している。さらに、我々の結果は、ASD児の社会的能力の乏しさは体動の最初のピークまでの潜時が短いことと関連していることを示唆した。これらの結果は、ある共通の病態生理が、夜間体動のピークの異常な分布とASD児の社会的能力低下の両方に重要な役割を果たす可能性があることを示唆している。例えばASDにおいては固有受容感覚からのフィードバックの異常が、運動遂行に悪影響をしているとも言われている。このような固有受容感覚等の問題が、寝返りなどの運動に影響を与える可能性があり、同時にASD児の社会性の発達にも影響を与える可能性がある。この見解は、ASDの覚醒中の頭部の微細な運動に関する先行研究の結果とも一致している¹²⁾。夜間の後半において、ASDとTDで体動の割合に有意差は認めなかった。しかし、ASDにおいては夜間の後半において、体動の割合が高いほど、社会的能力が低下しているという結果が得られた。このことは、重症のASD症状が睡眠後半の覚醒、睡眠ステージI、レム睡眠の増加と関連していることを示唆している。睡眠の断片化は、長期的な海馬依存性の記憶統合を妨げることが示唆されている¹³⁾。興味深いことに、人を対象とした研究では実際に練習しなくても、運動の観察を通して得られる身体運動記憶を睡眠が強化するというを示した¹⁴⁾。したがって、ASD児における低い社会的能力は、睡眠の断片化の結果である可能性があり、幼児期における社会的なふるまいを学習することを、睡眠の断片化が妨げている可能性も考えられる。

本研究は、加速度計をもちいて、ASDの睡眠について評価を試みたものである。しかし、本研究の成果は、睡眠の質だけでなく、ASD児における体幹の運動機能の特徴そのものも反映していることを考慮すべきである。興味深い事に、最近では、乳児の頭部の動きの特徴そのもの

に着目した研究もある。自閉症のリスクが家族性に高い乳児と低い乳児に分けて、社会的分脈に置いて異なる状況で頭部の動きを測定したところ、リスクの高い乳児は、分脈に応じた頭部の動きの変化が乏しいことが報告された¹⁵⁾。これと同じ研究グループが、頭部の動きの微細な変動の特長について確率的に分析し報告している。低リスク乳児と比較してハイリスク乳児(早ければ1~2か月)でランダム性の高い動きが多く観察されている¹²⁾。我々の研究では、睡眠中の体幹の動きの特長について解析を行ったが、今後は覚醒中の体動も記録し、特徴量を分析することで、より高精度なASDのリスク予測が可能になるかもしれない。

おわりに

PSGを使用した検証なしでは、腰部に装着した加速度計から睡眠構造に関する明確な結論を引き出すことはできないが、ASD児では、夜間の非定型的な体の動きがASDの重症度や素因のマーカーになる可能性があるだろう。今後の研究の発展により、ASDの診断や重症度に関する生物学的な客観的指標が考案され、ASDを早期に発見し、適切に介入できるようになることが望まれる。

謝辞

本総説執筆にあたりご指導賜りました金沢大学医薬保健研究域医学系精神行動科学 菊知 充 教授に深謝いたします。また執筆の機会を与えてくださいました金沢大学十全医学会雑誌編集委員長 杉山 和久 教授ならびに関係者の方々に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) Humphreys JS, Gringras P, Blair PS, Scott N, Henderson J, Fleming PJ, Emond AM: Sleep patterns in children with autistic spectrum disorders: a prospective cohort study. *Arch Dis Child* 99: 114-118, 2014
- 2) Moore, M., Evans, V., Hanvey, G. & Johnson, C. Assessment of Sleep in Children with Autism Spectrum Disorder. *Children (Base)*4, 2017
- 3) Baddam, S. K. R., Canapari, C. A., van Noordt, S. J. R. & Crowley, M. J. Sleep Disturbances in Child and Adolescent Mental Health Disorders: A Review of the Variability of Objective Sleep Markers. *Med Sci (Base)* 6, 2018

- 4) Miano, S. et al. Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med* 9, 64-70, 2007
- 5) Elia, M. et al. Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study. *Brain Dev* 22, 88-92, 2000
- 6) Malow, B. A. et al. Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep* 29, 1563-1571, 2006
- 7) Goldman, S. E. et al. Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol* 34, 560-573, 2009
- 8) Lambert, A. et al. Poor sleep affects daytime functioning in typically developing and autistic children not complaining of sleep problems: A questionnaire-based and polysomnographic study. *Research in autism spectrum disorders* 23, 94-106, 2016
- 9) Ancoli-Israel, S. et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. *Sleep* 26, 342-392, 2003
- 10) Naito N, Kikuchi M, Yoshimura Y, Kumazaki H, Kitagawa S, Ikeda T, Hasegawa C, Saito DN, Tomiyama S, Minabe Y: Atypical body movements during night in young children with autism spectrum disorder: a pilot study. *Sci Rep* 9: 6999, 2019
- 11) Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C. & Vitiello, M. V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep* 27, 1255-1273, 2004
- 12) Torres, E. B. & Denisova, K. Motor noise is rich signal in autism research and pharmacological treatments. *Sci Rep* 6, 37422, 2016
- 13) Lee, M. L. et al. Fragmentation of Rapid Eye Movement and Nonrapid Eye Movement Sleep without Total Sleep Loss Impairs Hippocampus-Dependent Fear Memory Consolidation. *Sleep* 39, 2021-2031, 2016
- 14) Van Der Werf, Y. D., Van Der Helm, E., Schoonheim, M. M., Ridderikhoff, A. & Van Someren, E. J. Learning by observation requires an early sleep window. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 18926-18930, 2009
- 15) Denisova, K. & Zhao, G. Inflexible neurobiological signatures precede atypical development in infants at high risk for autism. *Sci Rep* 7, 11285, 2017