

# ホルター心電図を用いた心拍変動解析による神経発達症児の 自律神経機能の評価

(中間報告)

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 大橋 圭

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 滝藤 明日香

名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 川岡 奈緒実

## Evaluation of autonomic nervous system function in children with neurodevelopmental disorders log analysis of heartrate variability using Holter ECG

Department of Pediatrics and Neonatology,

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, OHASHI, Kei

Department of Pediatrics and Neonatology,

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, TAKITO, Asuka

Department of Pediatrics and Neonatology,

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, KAWAOKA, Naomi

### 要約

自閉スペクトラム症をはじめとする神経発達症の病態の全容は明らかとなっていないが、モノアミン系神経伝達物質の異常が示唆されている。また、臨床症状として排便障害・睡眠障害などの自律神経症状を認め、自律神経系の機能障害が併存していることが想定されている。本研究の目的は神経発達症児の自律神経機能の特性や日内変動を明らかとすることである。自律神経機能の評価として、24時間ホルター心電図を用いて心拍変動やその他のパラメータを用いて解析を行う。また、各種の評価尺度を用いて発達障害特性、知的発達の程度を明らかとし、自律神経機能と発達障害特性との関連や自律神経機能の日内変動の解析を行う。神経発達症児の自律神経特性が明らかとなることにより、それぞれの特性に配慮した環境調整や治療介入を行い、社会生活における不適応を改善することが可能となると考えられる。

**【キー・ワード】** 自閉スペクトラム症, 神経発達症, 自律神経, ホルター心電図

### Abstract

An accurate understanding of the pathogenesis of neurodevelopmental disorders such as autism spectrum disorders remains unclear, although abnormalities in monoamine

neurotransmitters are implicated as causal factors. Notably, autonomic symptoms including dysbiosis and sleep disturbance observed in patients indicate concomitant autonomic nervous system dysfunction in such cases. In this study, we investigated the characteristics and diurnal variation in autonomic function in children with neurodevelopmental disorders. We performed 24-hour Holter electrocardiography to measure heart rate variability and other parameters for autonomic function evaluation. Furthermore, we used various scales to evaluate developmental characteristics and the degree of intellectual development and investigated the association between autonomic function and developmental characteristics and diurnal variation in autonomic function. Knowledge of autonomic characteristics in children with neurodevelopmental disorders can enable environmental adjustments and facilitate therapeutic interventions based on each characteristic to improve maladjustment in social life.

**【Key words】** autism spectrum disorder, neurodevelopmental disorder, autonomic nerves, holter EEG

## 問題と目的

自閉スペクトラム症をはじめとする神経発達症は様々な要因による生得的な脳機能障害が原因と考えられており、現時点ではその根本的な治療は困難である。神経発達症の児は社会生活において、その認知特性に伴う不適応に加え、様々な二次障害に伴う不適応を呈することが多い。神経発達症の児ではモノアミン系神経伝達物質の異常があることや、起立性調節障害などの循環調節障害、下痢・便秘などの消化管機能障害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。さらに、神経発達症の児では、概日リズム障害に伴う睡眠障害を認めることが多い。

非侵襲的に自律神経機能を評価する方法として、心拍変動のスペクトル解析が多くの分野で用いられている。自閉スペクトラム症などの神経発達症の児における自律神経機能に関する研究は、国内外で行われ、これまでに副交感神経活性の低下が示唆されているが、一定の見解は得られていない。Harderら(2016)は自閉スペクトラム症の小児を対象に睡眠中の自律神経機能の評価を行い、高周波成分のパワー値(HF)はREM睡眠中には低下、non-REM睡眠中には上昇していると報告している。一方で、Thapaら(2019)は自閉スペクトラム症の成人を対象に24時間ホルター心電図を用いた評価を行い、高周波成分のパワー値(HF)が低下していると報告している。また、Bazelmansら(2019)は自閉スペクトラム症の児と定型発達症の児では平常時の心拍変動(HRV; Heart Rate Variability)に差は無いが、認知機能課題中の個人内の変化が自閉スペクトラム症の児で大きいと報告している。

本研究の目的は、神経発達症の児の自律神経機能の特性や日内変動を明らかにすることである。神経発達症の児の自律神経機能の特性に配慮した環境調整や治療介入を行うことで、社会生活における不適応を改善することが可能となることが期待される。

## 方法

名古屋市立大学病院小児科心理発達外来に通院中の自閉スペクトラム症の児を患者群、他の慢性疾患で名古屋市立大学病院小児科外来に通院中の定型発達児を対照群として研究参加者のリクルートを行う。

自律神経機能の評価として、ホルター心電計（Cardy 205 Pico®, スズケン社）を用いて、24時間ホルター心電図記録を取得する。得られた結果を心拍変動解析ソフトを用いて、R-R 間隔変動係数（coefficient of variation in the R-R, CVRR）、高周波成分のパワー値（power of high frequency component, HF）低周波成分のパワー値（power of low frequency component, LF）、不規則成分の割合（autoregressive variability, AVR）を算出する。また、発達障害特性、知的発達の程度の評価として AQ（Autism-Spectrum Quotient）児童版を用いて自閉症傾向・下位尺度の評価、SRS（Social Responsiveness Scale）を用いて対人応答性の評価、WISC-IV 知能検査を用いて知能指数の評価を行う。

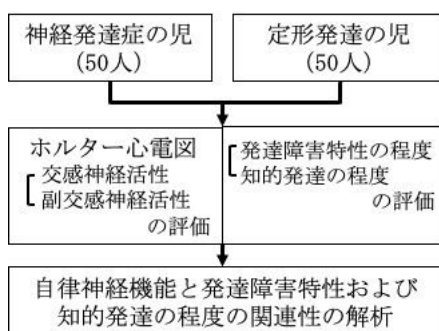


図1 研究の流れ

自律神経機能と発達障害特性および知的発達の程度の関係性の解析として、神経発達症児と定型発達児における交感神経活性（LF/HF）および副交感神経活性（CVRR）の差異の解析、発達障害特性および知的発達の程度と交感神経活性（LF/HF）および副交感神経活性（CVRR）の関連の解析、交感神経活性（LF/HF）および副交感神経活性（CVRR）に関して、日内変動や睡眠状態との関連の解析、神経発達症児と定型発達児における心拍変動のゆらぎの不規則性の差異（AVR）の差異の解析を行う。



図2 自律神経機能と発達障害特性および知的発達の程度の関係性の解析

なお、本研究は名古屋市立大学大学院医学研究科医学系研究倫理審査委員会で承認を受けている (No.62-21-0007)。

### 現在の進捗状況と今後の予定

現在、患者群および対照群の研究協力者のリクルートならびにデータ収集を開始している。ある程度のデータ収集が終了した後に、データ解析を行う予定である。

### 引用文献

- Bazelmans T, Jones EJH, Ghods S, Corrigan S, Toth K, Charman T, Webb SJ. (2019) Heart rate mean and variability as a biomarker for phenotypic variation in preschoolers with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 12(1), 39-62.
- Harder R, Malow BA, Goodpaster RL, Iqbal F, Halbower A, Goldman SE, Fawkes DB, Wang L, Shi Y, Baudenbacher F, Diedrich A. (2016) Heart rate variability during sleep in children with autism spectrum disorder. *Clinical Autonomic Research*, 26(6), 423-432.
- Thapa R, Alvares GA, Zaidi TA, Thomas EE, Hickie IB, Park SH, Guastella AJ. (2019) Reduced heart rate variability in adults with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 12(6), 998-930.