

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

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

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

要 約

自閉スペクトラム症(ASD)をはじめとする神経発達症では、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。17 人の研究対象者に対して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解析による自律神経活動の評価および各種の評価尺度を用いて発達障害特性の評価を行った。ASD の特性の強さと睡眠中の交感神経活動の変動の大きさに相関関係を認めた。一方で、1 日を通しての自律神経活動の強さ、交感神経活動の強さおよび変動、副交感神経活動の強さおよび変動、また、睡眠中の自律神経活動の強さ、副交感神経活動の強さおよび変動とは相関を認めなかった。ASD をはじめとする神経発達症の児では、睡眠中の交感神経活性の変動（振れ幅）が大きいことが示唆された。

【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

Considering concomitant symptoms such as defecation and sleep disorders, autonomic nervous system dysfunction is implicated as an etiopathogenetic contributor to autism spectrum disorder (ASD) and other neurodevelopmental disorders. In this study, we investigated the characteristics and diurnal variation of autonomic function in children with neurodevelopmental disorders. We evaluated autonomic function in 17 participants using 24-hour Holter electrocardiography to record autonomic activity based on heart rate variability analysis; we also

evaluated characteristics of developmental disorders using various rating scales. We observed a correlation between the strength of ASD characteristics and variability of sympathetic nervous activity during sleep. In contrast, we observed no correlation between the strength and variability of sympathetic and parasympathetic nervous activity throughout the day, the strength of sympathetic nervous activity during sleep, and the strength and variability of parasympathetic nervous activity during sleep. These results highlight that children with ASD and other neurodevelopmental disorders show greater variability (amplitude) of sympathetic nervous activity during sleep.

【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 (Autism Spectrum Disorder, ASD) 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 (Lam, 2005) 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 (Axelrod, 2006)。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。ASD 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 ASD 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 (power of high frequency component, 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 ASD 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 ASD の児と定型発達症の児では平常時の心拍変動 (HRV; Heart Rate Variability) に差はないが、認知機能課題中の個人内の変化が ASD 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普通学級に在籍し、不登校など学校生活への大

きな不適応を認めない6～15歳の子を対象に研究参加者のリクルートを行った。なお、先天性心疾患の既往のある児、不整脈の既往のある児、感染症などの急性疾患に罹患している児、内服治療を行っている児は除外した。

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した。得られた結果を心拍変動解析ソフトを用いてスペクトル解析を行い、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（HF）、低周波成分のパワー値（power of low frequency component, LF）を算出した（図1）（Hayano, 2018）。交感神経活性の指標として低周波成分と高周波成分のパワー値の比（LF/HF）、副交感神経活性の指標として HF、自律神経活性の指標として CVRR を用いた。また、それぞれの日内変動を評価するために、10分ごとの各指標を算出し、その標準偏差（standard deviation, SD）を算出した。なお、それぞれの指標を24時間および睡眠中（1-3時）において算出した。

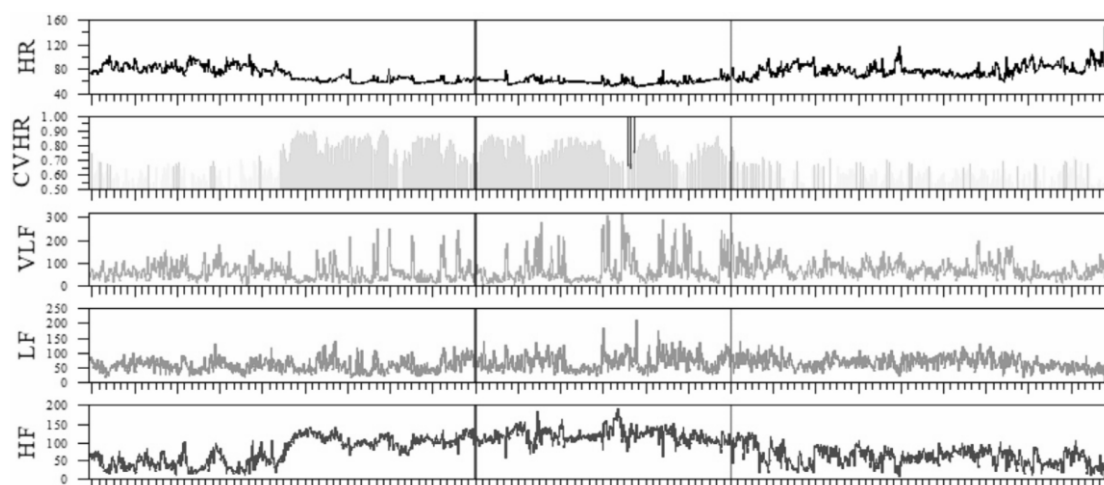


図1 ホルター心電図から算出した自律神経機能の各指標の一例

発達障害特性の評価として自閉症指数（Autism-Spectrum Quotient, AQ）児童版（Auyeung, 2008）を用いて自閉症傾向・下位尺度の評価、対人応答尺度（Social Responsiveness Scale, SRS）-2（Constantino, 2012）を用いて対人応答性の評価を行った。

自律神経機能と発達障害特性の程度の関連性の解析として、それぞれの指標の相関関係を SPSS Statistics（IBM 社）を用いて、Spearman の相関係数の解析を行った。

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）。

結果

20人の研究協力者からデータの収集を行ったが、うち3人はデータ収集途中で電極が外れてし

まい完全なデータの収集が行えなかったため除外し、17 人を対象に解析を行った。解析対象者は男児 6 人、女児 11 人、年齢の中央値 (Interquartile Range, IQR) は 10.0 歳 (8.4-10.8), SRS-2 の総合 T 得点の中央値 (IQR) は 63.4 (53.0-76.0), AQ 児童用の総得点の中央値 (IQR) は 25.6 (18.0-31.0) であった (表 1)。

表 1 解析対象者の背景

性別	男児 6 人, 女児 11 人
年齢, 中央値 (IQR)	10.0 (8.4-10.8) 歳
SRS-2, 中央値 (IQR)	
総合得点	63.4 (53.0-76.0)
Social Communication Impairment	62.0 (53.0-73.0)
Repetitive/restrictive behavior	61.4 (48.0-70.0)
AQ 児童用, 中央値 (IQR)	25.6 (18.0-31.0)

IQR, Interquartile Range; SRS, Social Responsiveness Scale; AQ, Autism-Spectrum Quotient

各解析対象者の終日ならびに睡眠中 (1-3 時) の 24 時間ホルター心電図記録から算出した R-R 間隔変動係数 (CVRR), 高周波成分のパワー値 (HF), 低周波成分と高周波成分のパワー値の比 (LF/HF), HF ならびに LF/HF の 10 分ごと値の標準偏差 (SD) は表 2 の通りであった。

表 2 各解析対象者の自律神経機能の各指標の結果

ID	性別	年齢 (歳)	SRS-2 の T 得点			AQ 児童用	終日					睡眠中(1-3 時)				
			Total	SCI	RRB		HF	HF の SD	LF/HF	LF/HF の SD	CVRR	HF	HF の SD	LF/HF	LF/HF の SD	CVRR
NDD-001	男	8	42	42	41	5	8.69	0.95	0.91	0.12	0.20	8.87	0.25	0.88	0.06	0.14
NDD-002	女	7	37	36	42	2	7.64	1.61	1.03	0.17	0.24	8.24	0.41	1.02	0.05	0.13
NDD-003	女	11	43	43	44	12	7.31	1.14	0.97	0.16	0.24	7.53	0.34	0.95	0.06	0.11
NDD-004	男	10	57	53	48	18	6.68	0.91	1.00	0.09	0.21	6.87	0.32	1.03	0.09	0.12
NDD-007	女	13	59	53	44	19	5.83	0.76	1.10	0.17	0.17	4.68	0.40	1.10	0.10	0.06
NDD-008	女	14	83	83	65	31	6.21	0.94	1.08	0.18	0.19	6.81	0.88	0.99	0.24	0.18
NDD-009	男	8	63	60	70	21	7.24	0.96	0.99	0.13	0.18	7.67	0.45	0.90	0.06	0.11
NDD-011	女	9	73	73	65	26	5.65	1.28	1.08	0.17	0.15	5.82	0.30	0.97	0.08	0.11
NDD-012	女	10	90	90	90	34	5.80	2.12	1.09	0.43	0.20	5.95	0.38	1.08	0.12	0.07
NDD-013	男	8	56	58	53	31	7.90	1.67	0.97	0.15	0.25	7.85	0.43	1.03	0.06	0.15
NDD-014	女	10	53	54	53	15	6.41	1.56	1.06	0.16	0.23	6.29	0.20	0.99	0.06	0.08
NDD-015	女	9	70	67	76	22	6.70	1.19	0.96	0.13	0.18	6.84	0.57	0.94	0.11	0.10
NDD-016	男	15	61	62	53	28	6.21	1.05	1.12	0.22	0.22	6.02	0.33	1.02	0.12	0.08
NDD-017	女	8	76	78	62	30	5.58	1.90	1.03	0.14	0.18	5.45	0.32	0.96	0.10	0.06
NDD-018	女	12	50	47	62	23	6.18	1.31	1.07	0.15	0.18	6.16	0.51	1.13	0.12	0.08
NDD-019	男	10	88	83	90	34	7.53	1.02	1.04	0.10	0.25	7.08	0.44	0.95	0.09	0.11
NDD-020	女	9	76	72	85	85	7.09	1.40	1.03	0.13	0.19	7.22	0.40	1.07	0.07	0.10

SRS, Social Responsiveness Scale; AQ, Autism-Spectrum Quotient; SCI, Social Communication Impairment; RRB, Repetitive / Restrictive Behavior; power of high frequency component, HF; power of low frequency component, LF; coefficient of variation in the R-R, CVRR; standard deviation, SD

SRS-2 の総合 T 得点, Social Communication Impairment (SCI) の T 得点, および AQ 児童用の総得点と睡眠中 (1-3 時) の交感神経活性の変動 (LV/HF の SD) との間のみに統計学的に有意に相関があった (表 3) が, それ以外の指標との間に統計学的に有意な相関は認めなかった。

表 3 発達障害特性の強さと自律神経機能の各指標との相関関係

		終日					睡眠中 (1-3 時)				
		HF	HF の SD	LF/HF	LF/HF の SD	CVRR	HF	HF の SD	LF/HF	LF/HF の SD	CVRR
SRS-2											
総合 T 得点	相関係数	-0.461	0.074	0.387	0.110	-0.342	-0.461	0.240	0.052	0.574*	-0.297
	p 値	0.062	0.779	0.124	0.673	0.179	0.062	0.353	0.884	0.016	0.247
SCI T 得点	相関係数	-0.459	0.199	0.394	0.185	-0.265	-0.456	0.194	0.012	0.567*	-0.261
	p 値	0.064	0.444	0.118	0.477	0.304	0.066	0.456	0.963	0.018	0.311
RRB T 得点	相関係数	-0.280	0.241	0.200	-0.028	-0.249	-0.251	0.411	0.021	0.445	-0.241
	p 値	0.277	0.351	0.443	0.914	0.336	0.331	0.101	0.936	0.074	0.351
AQ 児童用	相関係数	-0.294	2.83	0.348	0.106	-0.085	-0.304	0.319	0.328	0.540*	-0.191
	p 値	0.251	0.270	0.170	0.687	0.747	0.235	0.212	0.197	0.025	0.462

SRS, Social Responsiveness Scale; AQ, Autism Spectrum Quotient; SCI, Social Communication Impairment; RRB, Repetitive / Restrictive Behavior; power of high frequency component, HF; power of low frequency component, LF; coefficient of variation in the R-R, CVRR; standard deviation, SD

考 察

ASD の子どもを対象とした心拍変動を用いた研究では、これでは副交感神経活性の低下が示唆されているものの、一定の見解には至っていない。また、変動（振れ幅）の強さに関する報告は検索し得た範囲では認めなかった。本研究では、ASD の特性、特に社会的コミュニケーションの障害の強さは、睡眠中の交感神経活動の強さとは相関がないものの、その変動（振れ幅）の指標である LF/HF の標準偏差 (SD) と相関があることが示された。一方で、1 日を通しての自律神経活動の強さ、交感神経活動の強さおよび変動、副交感神経活動の強さおよび変動、また、睡眠中の自律神経活動の強さ、副交感神経活動の強さおよび変動とは相関を認めなかった。このことは ASD の子どもでは 1 日を通して、もしくは就寝中全体を通しての自律神経活動の強さの平均値は定型発達の子どもと大きく変わりはないものの、睡眠中の交感神経活動の強さの変動（振れ幅）が強いことが示唆する。岩佐ら(2010)は高機能自閉症者では対照群と比較して前頭葉機能検査中の副交感神経活性の低下を報告している。その他にも、ASD 児と定型発達児とでは精神活動中の自律神経反応が異なっていることが報告されている（棟居, 2007; Toichi, 2003）。本研究では日中の活動は研究協力者ごとに異なっているため、日中の自律神経活動の特性や変動が検出できなかった可能性が考えられる。

心電図記録をスペクトル解析を用いて得られる低周波成分 (LF 成分) は心臓迷走神経系と心臓血管交感神経系の両活動を反映している。一方で、高周波成分 (HF 成分) は迷走神経活動 (心臓副交感神経活動) を反映している。そのため、LF/HF は交感神経活動の指標とされているが、全体的な交感神経と副交感神経とのバランスを反映し、あくまで LF/HF は相対的な指標とされている。本研究では ASD の特性の強さと睡眠中の LF/HF の変動の大きさの相関関係を認めたが、いずれの神経系の活動の変動に由来するものであるかは明らかではない。今後は、本研究で用いた心拍変動解析以外の手法を用いて多角的に自律神経活動の評価を行う必要がある。

本研究の結果の一部は先行研究の結果と一致しない部分も認められる。また、先述の通り ASD 等

の神経発達症の児の自律神経活動に関しては一定の見解は得られていない。今後は症例数を増やすと共に、均一化した身体的および精神的な活動を行い、その間の自律神経活動の評価を行う必要がある。

引用文献

- Auyeung B, Baron-Cohen S, Wheelwright S, Allison C. (2008) The Autism Spectrum Quotient: Children's Version (AQ-Child). *J Autism Dev Disord*, 38(7):1230-40.
- Axelrod FB, Chelimsky GG, Weese-Mayer DE. (2006) Pediatric autonomic disorders. *Pediatrics*, 118(1): 309-21.
- 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.
- Constantino JN, & Gruber CP (2012). *The social responsiveness scale* (2nd ed.). Western Psychological Services.
- 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.
- Hayano J, Ohashi K, Yoshida Y, Yuda E, Nakamura T, Kiyono K, Yamamoto Y. (2018) Increase in random component of heart rate variability coinciding with developmental and degenerative stages of life. *Physiol Meas*, 39(5): 054004.
- 岩佐幸恵, 橋本俊顕, 津田芳見, 森健治. (2010) 高機能広汎性発達障害における前頭葉機能検査中の自律神経活動の変化. *自律神経*, 47(2): 132-137.
- Lam KS, Aman MG, Arnold LE. (2005) Neurochemical correlates of autistic disorder: a review of the literature. *Res Dev Disabil*, 27(3): 254-89.
- Toichi M, Kamio Y. (2003) Paradoxical autonomic response to mental tasks in autism. *J Autism Dev Disord*, 33(4): 417-26.
- 棟居俊夫, 小野靖樹, 武藤宏平, 下田和紀, 中谷英夫, 越野好文. (2007) 自閉症スペクトラム障害の簡易精神機能テスト(臺)の結果. *精神医学*, 49(6): 599-606.
- 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.

謝 辞

本研究に参加していただいた親子の皆様には感謝申し上げます。また、本研究を助成いただきました公益財団法人発達科学研究教育センターに感謝申し上げます。

