



TITLE:

Unusual sensory features are related to resting-state cardiac vagus nerve activity in autism spectrum disorders(Digest_要約)

AUTHOR(S):

Matsushima, Kanae

CITATION:

Matsushima, Kanae. Unusual sensory features are related to resting-state cardiac vagus nerve activity in autism spectrum disorders. 京都大学, 2016, 博士(人間健康科学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19645>

RIGHT:

学位規則第9条第2項により要約公開; 許諾条件により本文は2018-06-01に公開

背景：自閉症スペクトラム障害 (autism spectrum disorder; ASD) 児の多くは、定型発達児と異なる感覚特性 (感覚刺激に対する過敏さ・鈍感さ、感覚的側面への並外れた興味) を示す。ASD 児では、感覚刺激に対する自律神経活動が定型発達児とは異なっており (Schaaf et al., 2015, 他)、ASD 児の感覚特性と自律神経活動の関係が注目されている。自律神経系において副交感神経の迷走神経活動は、自己調整に関係すると考えられている (Porges 2007, 2011)。安静時の迷走神経活動に関しては、ASD 児では定型発達児よりも低く (Guy et al., 2014, 他)、また、感覚特性に問題がある児 (ASD と診断されていない) でも、定型発達児よりも低い傾向があることが報告されている (Schaaf et al., 2010)。これらの知見に基づくと、ASD 児においては、日常生活で感覚特性の問題が重度であるほど、安静時の迷走神経活動が低い (感覚刺激に対する行動の自己調整が困難である) 可能性が考えられる。そこで本研究では、ASD 児における感覚特性と安静時の迷走神経活動の関係を検討した。

方法：

【対象】6-12歳の知的障害を伴わないASD児37名(男児26名、女児11名、平均年齢8.9歳)ならびに定型発達児32名(男児18名、女児14名、平均年齢8.7歳)が参加した。本研究は京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院 医の倫理委員会 (E2164) の承認を得て実施された。

【心電図計測】迷走神経活動指標を得るために、椅子座位にて心電図を計測した。対象児には、前方の机上にあるiPadに表示されるタイマーを見ながら2分間静かにしているよう教示した。なお、ASD児が新規環境で不安を示しやすい点を考慮し、心電図計測は実験開始時だけでなく、計3回(実験開始時、中間、実験終了時)実施した。

【心電図解析】R-R間隔の変動 (heart rate variation; HRV) を周波数解析し、高周波成分 (high frequency; HF, 0.15-1.04 Hz) を迷走神経活動指標 (HF-HRV) として用いた。

【感覚特性の指標】日本版 short sensory profile (SSP) を保護者に記入させた。SSPは、感覚特性に関する行動の出現頻度を回答する質問紙である。また、ASDの行動特性(社会性の問題や反復・常同的な行動特性)に関する質問紙である social responsiveness scale-2 (SRS-2) も、併せて記入させた。

【統計解析】ASD児と定型発達児の安静時HF-HRVを比較するために、反復測定二元配置分散分析を用いた。感覚特性とHF-HRVの関係、ASDの行動特性とHF-HRVの関係をそれぞれ検討するためにSpearman順位相関係数を求め、また相関の有意性の検定を行った。関係性を検証する際には、HF-HRVの値は、3回の計測値の平均を用いた。計測が2回のみ可能だった場合には、2回の計測値の平均を用いた。

結果：ASD児は定型発達児に比べ、感覚特性の問題、ASDの行動特性共に総合点を含む全ての下位尺度で重度であった ($p < 0.001$)。安静時HF-HRVの比較では、分散分析の結果

果、群間の要因のみが有意となった。つまり、ASD 群の安静時 HF-HRV は、3 回の計測を通じ、定型発達群よりも有意に低かった[F(1,61)= 47.94, $p < 0.001$]。

感覚特性と HF-HRV の関係では、ASD 群において、SSP の下位尺度である「視覚・聴覚過敏」と HF-HRV に有意な相関が認められた ($\rho = 0.38, p = 0.019$)。この事から、視覚・聴覚の過敏性が強い ASD 児は、安静時の HF-HRV が低いことが明らかとなった。また、SRS-2 の下位尺度である「反復・常同的行動」と HF-HRV も、ASD 群において有意な相関が認められ ($\rho = 0.33, p = 0.047$)、反復・常同的な行動特性が強い ASD 児は、安静時の HF-HRV の値が低いことが明らかとなった。

考察：本研究により、日常生活で視覚・聴覚の過敏性を強く示す ASD 児は、より低い安静時の迷走神経活動を示すことが明らかとなった。SSP の「視覚・聴覚過敏性」の質問項目には、突然の音や明るい光などに対する行動反応が含まれている。突然の音刺激や光刺激は、他の感覚刺激に比べ予測が困難で、自身で制御することができにくい場合が多いと考えられる。ASD 児では、聴覚の感覚特性の問題が重度なほど交感神経活動が高いこと (Chang et al., 2012)、そして、副交感神経系による感覚刺激に対する反応調整が低下していることが示唆されている (Daluwatte et al., 2015)。迷走神経活動は、自己調整に関与する可能性が指摘されていることから (Porges 2007, 2011)、視覚・聴覚の過敏性を示す ASD 児は、迷走神経活動の低さにより、刺激に対する交感神経系の反応 (fight-flight reaction) を適切に自己調整できていない可能性がある。本研究の結果から、ASD 児の日常生活での感覚特性の問題を軽減していくために、迷走神経活動に注目することが重要であると考えられる。

ASD の行動特性に関しては、反復・常同的行動特性が強い ASD 児は、より低い安静時の迷走神経活動を示すことが明らかとなった。この結果に関しては、ASD の反復・常同的な行動特性は感覚特性と強く関連することから (Wigham et al., 2015, 他)、そのことが間接的に影響した可能性がある。つまり、安静時の迷走神経活動は、社会的な行動特性といったより高次な行動調整よりも、光・音といった外部環境からの感覚刺激に対する行動調整に、より関係性があることが示唆された。

参考文献

- 1) Adachi, R., Yukihiro, M., Inoue, T., Uchiyama, Y., Kamio, H., Kurita, H., . . . Ichikawa, H. (2006). Reliability and validity of the childhood part of the PARS (PDD-Autism Society Japan Rating Scale). *Rinsho seishin igaku (Clinical Psychiatry)*, 35 (11), 1591-1599 (in Japanese).
- 2) American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- 3) American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.

- 4) Ashburner, J., Ziviani, J., & Rodger, S. (2008). Sensory processing and classroom emotional, behavioral, and educational outcomes in children with autism spectrum disorder. *American Journal of Occupational Therapy*, 62(5), 564-573. doi:10.5014/ajot.62.5.564
- 5) Ayres, A.J. (1979). *Sensory Integration and the Child*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- 6) Bal, E., Harden, E., Lamb, D., Van Hecke, A. V., Denver, J. W., & Porges, S. W. (2010). Emotion recognition in children with autism spectrum disorders: Relations to eye gaze and autonomic state. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(3), 358-370. doi: 10.1007/s10803-009-0884-3
- 7) Ben-Sasson, A., Hen, L., Fluss, R., Cermak, S. A., Engel-Yeger, B., & Gal, E. (2009). A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(1), 1-11. doi: 10.1007/s10803-008-0593-3
- 8) Berntson, G. G. (2008). Cardiac autonomic balance versus cardiac regulatory capacity. *Psychophysiology*, 45(4), 643-652. doi: 10.1111/j.1469-8986.2008.00652.x
- 9) Berntson, G. G., Bigger, J. T., Eckberg, D. L., Grossman, P., Kaufmann, P. G., Malik, M., . . . VanderMolen, M. W. (1997). Heart rate variability: Origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34(6), 623-648. doi:10.1111/j.1469-8986.1997.tb02140
- 10) Boulter, C., Freeston, M., South, M., & Rodgers, J. (2014). Intolerance of uncertainty as a framework for understanding anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(6), 1391-1402. doi:10.1007/s10803-013-2001-x
- 11) Boyd, B. A., Baranek, G. T., Sideris, J., Poe, M. D., Watson, L. R., Patten, E., & Miller, H. (2010). Sensory features and repetitive behaviors in children with autism and developmental delays. *Autism Research*, 3(2), 78-87. doi: 10.1002/aur.124
- 12) Brock, M. E., Freuler, A., Baranek, G. T., Watson, L. R., Poe, M. D., & Sabatino, A. (2012). Temperament and sensory features of children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(11), 2271-2284. doi: 10.1007/s10803-012-1472-5
- 13) Caminha, R. C., & Lampreia, C. (2012). Findings on sensory deficits in autism: Implications for understanding the disorder. *Psychology and Neuroscience*, 5(2), 231-237. doi: 10.3922/j.psns.2012.2.14
- 14) Case-Smith, J., Weaver, L. L., & Fristad, M. A. (2015). A systematic review of sensory processing interventions for children with autism spectrum disorders. *Autism*, 19(2), 133-148. doi: 10.1177/1362361313517762
- 15) Chang, M. C., Parham, L. D., Blanche, E. I., Schell, A., Chou, Chin-Ping, Dawson, M., & Clark, F. (2012). Autonomic and behavioral responses of children with autism to auditory stimuli. *American Journal of Occupational Therapy*, 66(5), 567-576. doi: 10.5014/ajot.2012.004242

- 16) Constantino, J.N., & Gruber, C. P. (2007). *Social Responsiveness Scale (SRS): manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- 17) Constantino, J.N., & Gruber, C. P. (2012). *Social Responsiveness Scale - second edition (SRS-2): manual*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- 18) Dunn, W. (1999). *The Sensory profile: User's manual*. San Antonio: The Psychological Corporation.
- 19) Daluwatte, C., Miles, J. H., Sun, J., & Yao, G. (2015). Association between pupillary light reflex and sensory behaviors in children with autism spectrum disorders. *Research in Developmental Disabilities, 37*, 209-215. doi:10.1016/j.ridd.2014.11.019
- 20) Demopoulos, C., Brandes-Aitken, A. N., Desai, S. S., Hill, S. S., Antovich, A. D., Harris, J., & Marco, E. J. (2015). Shared and divergent auditory and tactile processing in children with autism and children with sensory processing dysfunction relative to typically developing peers. *Journal of the International Neuropsychological Society, 21* (6), 444-454. doi: 10.1017/S1355617715000387
- 21) Graziano, P., & Derefinko, K. (2013). Cardiac vagal control and children's adaptive functioning: A meta-analysis. *Biological Psychology, 94*(1), 22-37. doi: 10.1016/j.biopsycho.2013.04.011
- 22) Green, S. A., Rudie, J. D., Colich, N. L., Wood, J. J., Shirinyan, D., Hernandez, L., . . . Bookheimer, S. Y. (2013). Overreactive brain responses to sensory stimuli in youth with autism spectrum disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 52*(11), 1158-1172. doi: 10.1016/j.jaac.2013.08.004
- 23) Guy, L., Souders, M., Bradstreet, L., DeLussey, C., & Herringto, J. D. (2014). Brief report: Emotion regulation and respiratory sinus arrhythmia in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 44*(10), 2614-2620. doi: 10.1007/s10803-014-2124-8
- 24) Ito, H., Tani, I., Yukihiro, R., Adachi, J., Hara, K., Ogasawara, M., . . . Tsujii, M. (2012). Validation of an interview-based rating scale developed in Japan for pervasive developmental disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders, 6*(4), 1265-1272. doi: 10.1016/j.rasd.2012.04.002
- 25) Japanese WISC- IV Publication Committee. (2010). *Nihonban WISC- IV chinou kensahou* (Japanese Wechsler Intelligence Scale for Children, 4th ed.). Tokyo: Nihon Bunka Kagakusha (in Japanese).
- 26) Jasmin, E., Couture, M., McKinley, P., Reid, G., Fombonne, E., & Gisel, E. (2009). Sensorimotor and daily living skills of preschool children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 39*(2), 231-241. doi:10.1007/s10803-008-0617-z
- 27) Joosten, A. V., & Bundy, A. C. (2010). Sensory processing and stereotypical and repetitive behaviour in children with autism and intellectual disability. *Australian Occupational Therapy Journal, 57*(6), 366-372. doi:10.1111/j.1440-1630.2009.00835.x

- 28) Kamio, Y., Tsujii, H., Inada, N., Iguchi, E., Kuroda, M., Koyama, T., ... Takaki, A. (2009). Validation of the Japanese version of the social responsiveness scale: a comparison with PDD-Autism Society Japan Rating Scales (PARS). *Seishin igaku (Psychiatry)*, 51(1), 1101-1109 (in Japanese).
- 29) Lane, A. E., Young, R. L., Baker, A. E. Z., & Angley, M. T. (2010). Sensory processing subtypes in autism: Association with adaptive behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(1), 112-122. doi:10.1007/s10803-009-0840-2
- 30) Le Couteur, A., Lord, C., and Rutter, M. (2003). *The Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R)*. Los Angeles, CA: Western Psychological Services.
- 31) Levine, T. P., Sheinkopf, S. J., Pescosolido, M., Rodino, A., Elia, G., & Lester, B. (2012). Physiologic arousal to social stress in children with autism spectrum disorders: A pilot study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(1), 177-183. doi: 10.1016/j.rasd.2011.04.003
- 32) Lidstone, J., Uljarevic, M., Sullivan, J., Rodgers, J., McConachie, H., Freeston, M., . . . Leekam, S. (2014). Relations among restricted and repetitive behaviors, anxiety and sensory features in children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(2), 82-92. doi: 10.1016/j.rasd.2013.10.001
- 33) Little, L. M., Ausderau, K., Sideris, J., & Baranek, G. T. (2015). Activity participation and sensory features among children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(9), 2981 - 2990 doi: 10.1007/s10803-015-2460-3
- 34) Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., & Risi, S. (1999). *Autism diagnostic observation schedule (ADOS)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- 35) Mandy, W. P. L., Charman, T., & Skuse, D. H. (2012). Testing the construct validity of proposed criteria for DSM-5 autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(1), 41-50. doi: 10.1016/j.jaac.2011.10.013
- 36) Marco, E. J., Hinkley, L. B. N., Hill, S. S., & Nagarajan, S. S. (2011). Sensory processing in autism: A review of neurophysiologic findings. *Pediatric Research*, 69(5), 48R-54R. doi:10.1203/PDR.0b013e3182130c54
- 37) McIntosh, D. N., Miller, L. J., Shyu, V., & Dunn, W. (1999). Overview of the short sensory profile (SSP). In W. Dunn, (ed.), *The sensory profile: User's Manual* (pp. 59-73). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- 38) Ming, X., Julu, P. O. O., Brimacombe, M., Connor, S., & Daniels, M. L. (2005). Reduced cardiac parasympathetic activity in children with autism. *Brain and Development*, 27(7), 509-516. doi: 10.1016/j.braindev.2005.01.003
- 39) Patriquin, M. A., Lorenzi, J., Scarpa, A., & Bell, M. A. (2014). Developmental trajectories of respiratory sinus arrhythmia: Associations with social responsiveness. *Developmental Psychobiology*, 56(3), 317-326. doi: 10.1002/dev.21100

- 40) Patriquin, M. A., Scarpa, A., Friedman, B. H., & Porges, S. W. (2013). Respiratory sinus arrhythmia: A marker for positive social functioning and receptive language skills in children with autism spectrum disorders. *Developmental Psychobiology*, 55(2), 101-112. doi: 10.1002/dev.21002
- 41) Patural, H., Pichot, V., Jaziri, F., Teyssier, G., Gaspoz, J. M., Roche, F., & Barthelemy, J. C. (2008). Autonomic cardiac control of very preterm newborns: A prolonged dysfunction. *Early Human Development*, 84(10), 681-687. doi:10.1016/j.earlhumdev.2008.04.010
- 42) Pisula, E., & Ziegart-Sadowska, K. (2015). Broader autism phenotype in siblings of children with ASD—a review. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(6), 13217-13258. doi:10.3390/ijms160613217
- 43) Porges, S. W. (2007). The polyvagal perspective. *Biological Psychology*, 74(2), 116-143. doi: 10.1016/j.biopsycho.2006.06.009
- 44) Porges, S. W. (2011). Theoretical principles. *The Polyvagal Theory: Neurophysiological Foundations of Emotions, Attachment, Communication, and Self-regulation*. New York: W.W. Norton & Company.
- 45) Porges, S. W., Macellaio, M., Stanfill, S. D., McCue, K., Lewis, G. F., Harden, E. R., . . . Heilman, K. J. (2013). Respiratory sinus arrhythmia and auditory processing in autism: Modifiable deficits of an integrated social engagement system? *International Journal of Psychophysiology*, 88(3), 261-270. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2012.11.009
- 46) Ramshur, J.T. (2010). Welch PSD in analysis software HRVAS: <http://sourceforge.net/projects/hrvas/>
- 47) Schaaf, R. C., Benevides, T., Blanche, E. I., Brett-Green, B. A., Burke, J. P., Cohn, E. S., . . . Schoen, S. A. (2010). Parasympathetic functions in children with sensory processing disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 4, 4. doi: 10.3389/fnint.2010.00004
- 48) Schaaf, R. C., Benevides, T. W., Leiby, B. E., & Sendeki, J. A. (2015). Autonomic dysregulation during sensory stimulation in children with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 461-472. doi: 10.1007/s10803-013-1924-6
- 49) Schaaf, R. C., Toth-Cohen, S., Johnson, S. L., Outten, G., & Benevides, T. W. (2011). The everyday routines of families of children with autism: Examining the impact of sensory processing difficulties on the family. *Autism*, 15(3), 373-389. doi:10.1177/1362361310386505
- 50) Schoen, S. A., Miller, L. J., Brett-Green, B. A., & Nielsen, D. M. (2009). Physiological and behavioral differences in sensory processing: A comparison of children with autism spectrum disorder and sensory modulation disorder. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 3, 11-1. doi: 10.3389/neuro.07.029.2009
- 51) Sedghamiz, H. (2014). Pan Tompkins algorithm: http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/45840-complete-pan-tompkins-implementation-ecg-qrs-detector/content/pan_tompkin.m

- 52) Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. (1996). Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93, 1043-1065.
- 53) Tsujii, M., Yukihiro, T., Adachi, J., Ichikawa, H., Inoue, M., Uchiyama, T. (2006). Reliability and validity of the infant part of the PARS (PDD-autism society japan rating scale). *Rinsho Seishin Igaku (Clinical Psychiatry)*, 35(8), 1119-1126 (in Japanese).
- 54) Tsujii, M. (Ed.). (2015) *The Sensory profile - Japanese version: User's manual*. Japan: Nihon Bunka Kagakusha (in Japanese).
- 55) van Steensel, F. J. A., Bögels, S. M., & Perrin, S. (2011). Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: A meta-analysis. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 14(3), 302-317. doi: 10.1007/s10567-011-0097-0
- 56) Van Hecke, A. V., Lebow, J., Bal, E., Lamb, D., Harden, E., Kramer, A., . . . Porges, S. W. (2009). Electroencephalogram and heart rate regulation to familiar and unfamiliar people in children with autism spectrum disorders. *Child Development*, 80(4), 1118-1133. doi: 10.1111/j.1467-8624.2009.01320.x
- 57) Wan Yunus, F., Liu, K. P. Y., Bissett, M., & Penkala, S. (2015). Sensory-based intervention for children with behavioral problems: A systematic review. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(11), 3565-3579. doi:10.1007/s10803-015-2503-9
- 58) White, S. W., Oswald, D., Ollendick, T., & Scahill, L. (2009). Anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clinical Psychology Review*, 29(3), 216-229. doi: 10.1016/j.cpr.2009.01.003
- 59) Wigham, S., Rodgers, J., South, M., McConachie, H., & Freeston, M. (2015). The interplay between sensory processing abnormalities, intolerance of uncertainty, anxiety and restricted and repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(4), 943-952. doi: 10.1007/s10803-014-2248-x
- 60) Woodard, C. R., Goodwin, M. S., Zelazo, P. R., Aube, D., Scrimgeour, M., Ostholthoff, T., & Brickley, M. (2012). A comparison of autonomic, behavioral, and parent-report measures of sensory sensitivity in young children with autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(3), 1234-1246. doi: 10.1016/j.rasd.2012.03.012