

睡眠障害と発達障害

—どのように診立てていくべきか—

堀内 史枝^{1,2)}, 岡 靖哲^{2,3)}, 河邊 憲太郎^{1,2)}, 上野 修一¹⁾

神経発達障害, 主に注意欠如・多動症 (ADHD) や自閉スペクトラム症 (ASD) に関連する睡眠障害には, 生来性の睡眠の量や質の低下, 睡眠覚醒リズムの構築異常, 発達障害に並存する睡眠障害, 発達障害の二次障害としての睡眠障害, 二次障害の一症状としての睡眠障害, さらに発達障害の薬物治療に伴う睡眠障害があり多因子である. 小児 ADHD との関連が深い睡眠障害としては, 閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) やレストレスレッグス症候群 (RLS) が挙げられる. 小児の OSAS は低身長や認知機能・行動の問題, ADHD 様症状や夜尿の遷延などの症状がみられる. アデノイド・扁桃腺肥大によるものが多く, 外科的処置が第一選択となる場合が多い. ADHD と RLS では共通して鉄欠乏やドパミン系の異常の関与が指摘され, 合併頻度は予想以上に高い. RLS では一般的に睡眠薬は無効であり, 的確な診断が重要となる. 小児 ASD と関連の深い睡眠障害としては, 不眠障害, 睡眠時随伴症および概日リズム睡眠-覚醒障害などが挙げられる. 発達障害児の不眠やリズム障害に対しては睡眠衛生指導や行動療法的介入が一般的であるが, 薬物治療も必要となる場合がある. 実臨床では眠気が目立ち, 低覚醒状態ではないかと思われる発達障害児に遭遇する. 発達障害児は過覚醒状態・低覚醒状態・混合状態であるとの説が存在し, 今後発達障害と覚醒度との関連は注目すべきポイントである. ADHD 治療薬である中枢神経刺激薬は不眠の原因ともなりうるが, 逆に ADHD 症状の改善に伴い睡眠が改善するとの報告もある. 一方, 非中枢神経刺激薬は不眠を改善する場合があり, 併存する睡眠の問題を考慮して診療する必要があるが, さらなる検討を要する. 以上のように, 睡眠障害が発達障害の症状を増幅している場合があり, 睡眠障害の治療により発達障害の症状が軽減しうる可能性がある. 睡眠障害をも念頭において, 発達障害の日常診療を行う必要がある.

<索引用語: 睡眠, 注意欠如・多動症, 自閉スペクトラム症, 眠気, 覚醒度>

はじめに

発達障害と睡眠障害の関連性が近年指摘されているが, 両者の病態におけるその意義については明らかでない部分も多い. 発達障害において睡眠障害の並存はどのくらい多いのか, 睡眠障害は発達障害の症状を増幅させるのか, 睡眠障害の治療はどうすべきかについて概説する.

I. 神経発達障害と睡眠障害

アメリカ精神医学会の改訂診断基準 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition: DSM-5) によると, 神経発達障害とは発達の時期に発症する一連の障害であり, 知的発達障害群 (Intellectual Disabilities), コミュニケーション症群/コミュニケーション障害群 (Communication Disorders), 自閉スペクトラム症/自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum

Disorder：ASD)、注意欠如・多動症/注意欠如・多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder：ADHD)、限局性学習症/限局性学習障害 (Specific Learning Disorder)、運動症群/運動障害群 (Motor Disorders) の6つに分類されている²⁾。また、睡眠障害は睡眠-覚醒障害群として分類され、不眠障害、過眠障害、ナルコレプシー、呼吸関連睡眠障害群 (閉塞性睡眠時無呼吸低呼吸、中枢性睡眠時無呼吸、睡眠関連低換気、概日リズム睡眠-覚醒障害群)、睡眠時随伴症群〔ノンレム睡眠からの覚醒障害、悪夢障害、レム睡眠行動障害、レストレスレッグス症候群 (Restless Legs Syndrome：RLS)、物質・医薬品誘発性睡眠障害など〕が含まれる²⁾。発達障害には睡眠障害が並存しやすく、①生来性の睡眠の量や質の低下、②生来性の睡眠覚醒リズムの構築異常、③発達障害に並存する睡眠障害、④発達障害の二次障害としての睡眠障害、⑤二次障害の一症状としての睡眠障害、⑥発達障害の薬物治療に伴う睡眠障害などが考えられる。誘因は多因子であり年齢によっても様相が変化する。本稿では発達障害の中でも睡眠障害と関連が深い ADHD と ASD を中心に述べる。

II. 注意欠如・多動症 (ADHD) と睡眠

小児 ADHD と睡眠の関連性についてのメタ解析において、722 名の ADHD 児および 638 名のコントロール児の比較で、質問票を用いた主観的評価では ADHD 児は入床への抵抗、入眠困難、中途覚醒、起床困難、日中の眠気、睡眠呼吸障害が有意に多く、ポリソムノグラフィやアクチグラフなどの客観的評価では、ADHD 児において睡眠潜時の延長、睡眠段階シフトの増加、睡眠時間の短縮、睡眠効率の低下、無呼吸/低呼吸指数の高値が有意に認められ、ADHD 児は睡眠の問題は有意に多いことが示された⁹⁾。

小児 ADHD との関連が深い睡眠障害としては、閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (Obstructive Sleep Apnea Syndrome：OSAS) や RLS が挙げられる。小児 OSAS は肥満が原因となる場合もあるが、ア

デノイド・扁桃腺肥大に伴うものが多い。症状としては、低身長や認知機能・行動の問題、日中の眠気・集中力の低下、学業成績の低下のほか、ADHD 様症状や夜尿の遷延などがみられる⁴⁾。治療は、外科的治療が第一選択となる場合が多い。われわれは、ADHD 様症状を呈し夜尿が遷延した OSAS の 10 歳男児が、アデノイド・扁桃腺摘出術により集中力および注意機能などの ADHD 症状が改善し、夜尿が著明に減少した事例を経験した¹⁴⁾。外科的治療により ADHD 症状や夜尿症が改善する症例があることに留意しておく必要がある。

RLS は脚を動かさずにはいられない衝動がある、その衝動や下肢の不快感が安静にしているときに生じるか増悪し、脚を動かすことによって改善する、夕方や夜間に増悪するという特徴を有する睡眠障害の 1 つである。International RLS Study Group による診断基準では「患児の言葉で下肢の持続的な不快感を訴えること」の重要性や、小児における補助的診断なども記載されている²¹⁾。ADHD と RLS はいずれも鉄欠乏が背景にある可能性があり、ともにドパミン系異常の関与が指摘されている。ADHD と RLS の合併頻度が高いことも念頭におく必要がある⁸⁾。なお RLS では睡眠薬は一般に無効であり、適度な運動や睡眠衛生の改善などの非薬物療法に加えて、鉄剤の有効性が指摘されている。成人 RLS 治療に用いられるドパミン作動薬や $\alpha 2\delta$ リガンドの小児における治療指針は確立していない。

Hiscock らは、ADHD 児に対する睡眠への行動療法的介入により、夜間の睡眠状態だけでなく、ADHD 症状ならびに認知機能や QOL が改善したとの RCT 結果を報告しており¹²⁾、睡眠障害の治療だけでなく睡眠衛生教育も重要であることが示されている。

III. 自閉スペクトラム症 (ASD) と睡眠

小児 ASD と睡眠に関するメタ解析において、343 名の ASD 児および 221 名のコントロール児とを比較したところ、ASD 児では睡眠潜時が 10.9

分、総睡眠時間も 32.8 分延長し、睡眠効率率は 1.9% 低下していたことが報告されている¹¹⁾。また、ASD 児の 40~80% が睡眠の問題を有し、小児 ASD と関連の深い睡眠障害としては、不眠障害 (就床への抵抗、入眠困難、睡眠維持困難)、睡眠時随伴症 (睡眠時遊行症、睡眠時驚愕症、悪夢障害、律動性運動障害など)、概日リズム睡眠-覚醒障害が挙げられる⁵⁾。

睡眠時随伴症の 1 つである律動性運動障害は、DSM-5 の睡眠-覚醒障害群には含まれていないが、入眠前または睡眠中にみられる反復性の律動性の運動と定義され、うつぶせで枕や寝具に頭に打ち付ける head-banging、仰向けで左右に頭を回転させる head-rolling、手と膝をついて全身を揺らす、または、座って体幹を揺らす body-rocking がある。1~2 歳で自然消退することが多いが、就学後も消退しなければ薬物治療も考慮する。有効性が確立された薬物はなく、ベンゾジアゼピン系薬剤や抗ヒスタミン薬、三環系抗うつ薬などが有効との報告がある¹⁾。概日リズム睡眠-覚醒障害は、ASD および ADHD いずれにおいても、睡眠相の前進および入眠の改善にメラトニンの有効性が報告されている^{10,16)}。

IV. 発達障害における眠気へのアプローチ

臨床場面では、眠気を訴えて受診する発達障害児は少なくない。日中の眠気の客観的評価としては、反復睡眠潜時試験 (multiple sleep latency test: MSLT) がある。MSLT を用いて ADHD 児とコントロール児で日中の眠気を評価した報告では、コントロール児は日中に時間の経過とともに眠気が強まるが、ADHD 児では午前中から眠気が強く覚醒水準が低い可能性が示されている (図 1)¹⁷⁾。一方、ASD 児においては低覚醒状態、過覚醒状態、これらの混合状態のいずれも想定されていたが、現時点では過覚醒状態であるとの説が有力である。しかし実臨床では眠気が目立ち、低覚醒状態ではないかと思われる ASD 児にも遭遇する。今後、発達障害と覚醒度との関連は注目すべきポイントであり、学習との関連が深い。

V. 発達障害における不眠へのアプローチ

小児期の不眠症へのアプローチとして最も重要なのは、睡眠衛生指導である。睡眠衛生を整えても不眠症状が持続する場合には行動療法的アプローチが望ましい。代表的な方法としては、消去法、入眠儀式、時間制限法などがある。

消去法は、児の不眠を強化している養育者の行動因子を消去することで改善をはかる方法である。翌朝決めた時間まで一貫して児に対応をしない無修正の消去法、児が大声で泣くなど行動性不眠の症状を示したら、決めた時間まで待って、それでもおさまらない場合に様子を見に行く段階的消去法、親が児と同室するが、児には一切対応しない保護者同伴の消去法などがある¹³⁾。

入眠儀式とは、“寝る前の決まりごと”である。入眠儀式の重要性を早い時期に認識することは長期的な不眠症予防にもつながるであろう。

時間制限法とは、布団に入っても眠れない時間を短縮する方法で、普段より 30 分遅い時刻に就床させる。児が 15 分以内に入眠できたら就床時刻を 30 分早める。15 分以内に入眠できなかったら就床時刻を 30 分遅らせる手法である。小児の場合、入眠儀式と時間制限法を組み合わせる用いる場合が多い。

発達障害の不眠を考える場合、発達障害の薬物治療に伴う睡眠障害も考慮する必要がある。中枢神経刺激薬であるメチルフェニデート塩酸塩製剤の副作用として、不眠症 (5%) および睡眠障害 (3%) が添付文書上にも記されている。一方、ADHD 児は元来、夜間の活動性の増加や日中の眠気の問題などをかかえており、中枢神経刺激薬による睡眠への影響はほとんどないとの報告も存在する¹⁹⁾。むしろ、ADHD 児に対するメチルフェニデート塩酸塩製剤などの中枢神経刺激薬による治療は、入眠遅延⁷⁾、中途覚醒¹⁸⁾、睡眠時間の短縮⁶⁾に効果的であったとの報告も存在し、個体差は大きい。非中枢神経刺激薬の 1 つであるアトモキセチンの副作用として傾眠 (14%) が挙げられ、不眠が改善する症例もある。アトモキセチンを朝ではなく夜間に内服することにより、夜間の不眠の

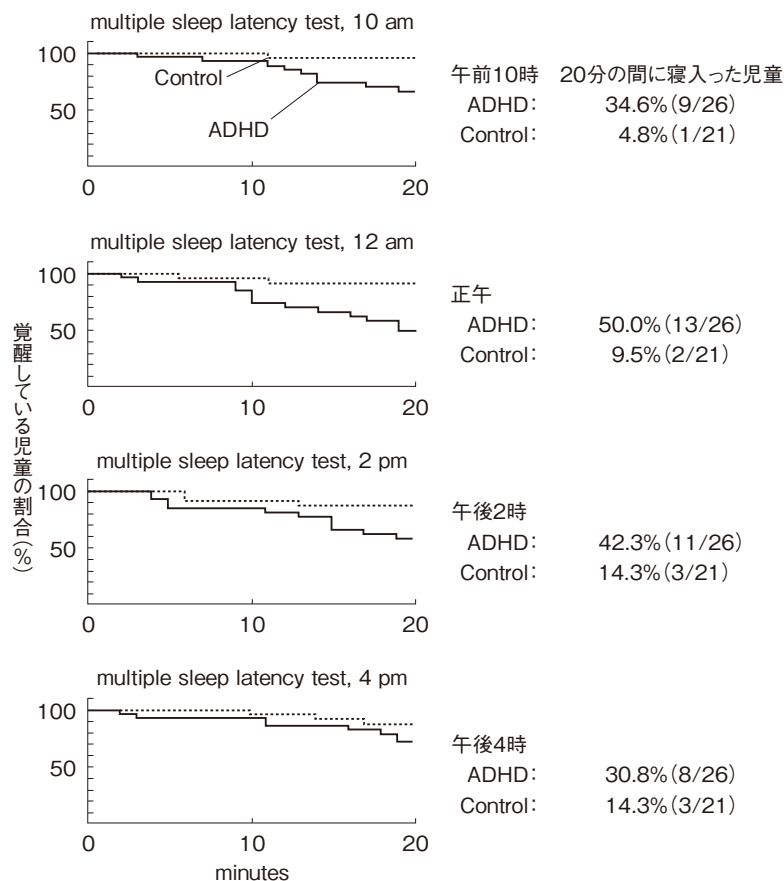


図1 児童の午前10時、正午、午後2時、午後4時の眠気——ADHD児とコントロール児との比較——

縦軸がMSLTのセッション中に覚醒している児童の割合(%)であり、横軸が各セッションの開始からの時間経過(分)である。実線がADHD児、破線が定型発達児である。MSLTの各セッション中に何%の児童が何分程度で入眠したかプロットしている。(文献17より引用)

みならず日中の傾眠も軽減しうる³⁾。発達障害の薬物治療に伴う睡眠障害の対処方法については、その効果にさまざまなバリエーションがあり、今後さらなる検討を要する。

VI. 発達障害と睡眠障害の相互関連とその治療

発達障害と睡眠障害の関連について、ADHDを例として図2に示す¹⁵⁾。ADHDが存在することにより生じる睡眠の問題(図左)、例えば入眠時の抵抗や睡眠の不安定性などが挙げられる。この場合は、ADHDに対する治療が優先であり、ADHD

治療により睡眠の問題が軽減する可能性がある。反対に、睡眠の問題、例えばOSASがあることでADHD症状を呈している場合(図右)、睡眠障害の治療によりADHD症状が改善する可能性が高い。また、ADHDと睡眠障害とが共通した病態を有する場合があります。代表例としてはRLSが挙げられる。その場合は両者の治療が必要となる場合が多い。最後に、ADHDの並存症状としての抑うつ症状や不安症状に伴う睡眠障害や、ADHD児では定型発達児と比較して睡眠機構が脆弱であるがゆえの問題点²⁰⁾、例えば薬物治療によりADHD症

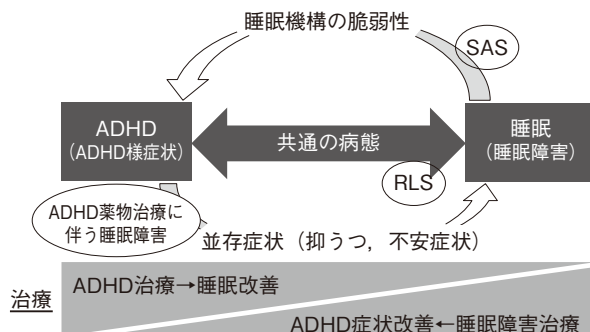


図2 発達障害と睡眠障害の相互関連とその治療

状が増強されるといった場合がある。このような場合は統合的治療が必要となる。このように、ADHDと睡眠障害は双方向の関係にあり、病態に応じてどの治療を優先すべきか常に念頭におく必要がある。

おわりに

発達障害、特に ADHD および ASD を例に挙げ、並存・合併する睡眠障害の診断と治療について概説した。発達障害と睡眠障害は双方向であり、睡眠障害が発達障害の症状を増幅している場合は、それぞれの睡眠障害に準ずる治療をすることにより、発達障害の症状が軽減する可能性がある。逆に、発達障害があるために睡眠障害を増幅している場合は、発達障害の治療が優先となる。日常診療において、発達歴を聴取する際は、睡眠機構の発達についても確認すべきであり、睡眠障害の可能性も念頭において、発達障害診療を行う必要がある。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Al-Mufti, F., Claassen, J. : Neurocritical Care : Status Epilepticus Review. Crit Care Clin, 30(4) ; 751-764, 2014
- 2) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 2013 (日

本精神神経学会日本語版用語監修, 高橋三郎, 大野 裕監訳 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院, 東京, 2014)

- 3) Block, S. L., Kelsey, D., Coury, D., et al. : Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder : comparison of morning and evening dosing. Clin Pediatr, 48 (7) ; 723-733, 2009
- 4) Chang, S. J., Chae, K. Y. : Obstructive sleep apnea syndrome in children : Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. Korean J Pediatr, 53 (10) ; 863-871, 2010
- 5) Cohen, S., Conduit, R., Lockley, S. W., et al. : The relationship between sleep and behavior in autism spectrum disorder (ASD) : a review. J Neurodev Disord, 6 (1) ; 44, 2014
- 6) Corkum, P., Moldofsky, H., Hogg-Johnson, S., et al. : Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : impact of subtype, comorbidity, and stimulant medication. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 38 (10) ; 1285-1293, 1999
- 7) Corkum, P., Panton, R., Ironside, S., et al. : Acute impact of immediate release methylphenidate administered three times a day on sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. J Pediatr Psychol, 33 (4) ; 368-379, 2008
- 8) Cortese, S., Konofal, E., Lecendreux, M., et al. : Restless legs syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder : a review of the literature. Sleep, 28 (8) ; 1007-1013, 2005
- 9) Cortese, S., Faraone, S. V., Konofal, E., et al. :

Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder : meta-analysis of subjective and objective studies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 48 (9) ; 894-908, 2009

10) Cortese, S., Brown, T.E., Corkum, P., et al. : Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52 (8) ; 784-796, 2013

11) Elrod, M. G., Hood, B. S. : Sleep differences among children with autism spectrum disorders and typically developing peers : A meta-analysis. *J Dev Behav Pediatr*, 36 (3) ; 166-177, 2015

12) Hiscock, H., Sciberras, E., Mensah, F., et al. : Impact of a behavioural sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and parental mental health : randomised controlled trial. *BMJ*, 350 ; h68, 2015

13) 堀内史枝：不眠症 眠ってくれない子ども 睡眠障害の子どもたち. 合同出版, 東京, 2015

14) Horiuchi, F., Oka, Y., Komori, K., et al. : Effects of adenotonsillectomy on neurocognitive function in pediatric obstructive sleep apnea syndrome. *Case Rep Psychiatry*, 2014 ; 520215, 2014

15) Hvolby, A. : Associations of sleep disturbance with ADHD : implications for treatment. *Attention Defic Hyperact Disord*, 7 (1) ; 1-18, 2014

16) Kawabe, K., Horiuchi, F., Oka, Y., et al. : The melatonin receptor agonist ramelteon effectively treats insomnia and behavioral symptoms in autistic disorder. *Case Rep Psychiatry*, 2014 ; 561071, 2014

17) Lecendreux, M., Konofal, E., Bouvard, M., et al. : Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychol Psychiatry*, 41 (6) ; 803-812, 2000

18) Mick, E., Biederman, J., Jetton, J., et al. : Sleep disturbances associated with attention deficit hyperactivity disorder : the impact of psychiatric comorbidity and pharmacotherapy. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 10 (3) ; 223-231, 2000

19) O'Brien, L. M., Ivanenko, A., Crabtree, V. M., et al. : The effect of stimulants on sleep characteristics in children with attention deficit/hyperactivity disorder. *Sleep Med*, 4 (4) ; 309-316, 2003

20) Owens, J., Gruber, R., Brown, T., et al. : Future research directions in sleep and ADHD report of a consensus working group. *J Atten Disord*, 17 (7) ; 550-564, 2013

21) Picchietti, D. L., Bruni, O., de Weerd, A., et al., International Restless Legs Syndrome Study Group : Pediatric restless legs syndrome diagnostic criteria : an update by the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Med*, 14 (12) ; 1253-1259, 2013

The Diagnosis and Treatment of Sleep and Neurodevelopmental Disorders

Fumie HORIUCHI^{1,2)}, Yasunori OKA^{2,3)}, Kentaro KAWABE^{1,2)}, Shu-ichi UENO¹⁾

1) *Department of Neuropsychiatry, Ehime University Graduate School of Medicine*

2) *Center for Child Health, Behavior and Development, Ehime University Hospital*

3) *Center for Sleep Medicine, Ehime University Hospital*

Neurodevelopmental disorders, including attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD), are commonly associated with sleep disturbances. The etiology of sleep disorders is multifactorial, such as congenital vulnerability of the quality and quantity of sleep, congenital abnormality of the sleep-wake pattern, comorbid sleep problems with developmental disorders, and sleep disturbances associated with pharmacological treatment.

Obstructive sleep apnea disorder (OSAS) and restless legs syndrome (RLS) are closely associated with ADHD. OSAS in children not only presents with symptoms of sleep disturbances, but also with associated symptoms such as growth failure, neurocognitive and behavioral symptoms, ADHD-like symptoms, and enuresis. The first-line treatment is adenotonsillectomy. ADHD and RLS show high rates of comorbidity with common etiologies like iron deficiency and the alternation of dopamine transporter expression. Hypnotics are not effective for RLS, and a precise diagnosis is vital to treat RLS associated with ADHD.

ASD is also associated with a high frequency of sleep disorders, especially insomnia, parasomnia, and sleep-wake disorders. The first strategy against sleep disturbances is behavioral intervention ; however, pharmacological treatment is sometimes needed.

In clinical practice, excessive daytime sleepiness was reported in children with ADHD or ASD, which might lead to a deficit in alertness. Alertness deficits associated with neurodevelopmental disorders remain uncertain, and so they should be assessed.

The effect of stimulants on sleep in patients with ADHD differed among individuals, which might be the cause of insomnia and also treatment for ADHD and sleep hygiene. Non-stimulants are often effective for insomnia.

Neurodevelopmental and sleep disorders are complex and bidirectional. Sleep disturbances should be taken into consideration in daily clinical practice.

<Authors' abstract>

<**Keywords** : sleep, Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), Autism Spectrum Disorder (ASD), sleepiness, alertness>