

令和 2 年 5 月 25 日現在

機関番号：82612
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2015～2019
 課題番号：15H03513
 研究課題名(和文) 選好性注視点定量計測による自閉スペクトラム症幼児の早期発見に関するコホート研究

 研究課題名(英文) Early detection of autism spectrum disorder by applying specific preferential-looking behavior

 研究代表者
 小枝 達也 (KOEDA, TATSUYA)

 国立研究開発法人国立成育医療研究センター・こころの診療部・部長

 研究者番号：70225390
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：1歳6か月児健診を受診した2482名の中で、発達上の問題がある幼児116名を対象に、自閉スペクトラム症(ASD)の発見に関するコホート調査を実施した。対照群は一般の2歳児127名とした。2歳で視覚選好性注視点計測を行い、5歳でICD-10に準拠してASDの有無を診断した。その結果、言語発達遅滞のないASDには2歳で実施した視覚選好性注視点計測結果に特徴があり、その特徴を用いることにより非ASDに対しては感度81.8%(9/11人)、特異度76.1%(51/67人)で、対照群に対しては感度81.8%(9/11人)、特異度85.1%(97/114人)でスクリーニングが可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

1歳6か月児健診において言葉の遅れや視線の合いにくさ、多動などがある幼児を、2歳で選好性注視点検査を実施することにより、十分な感度と特異度で、言語発達に遅れのない自閉スペクトラム症(ASD)のスクリーニングが可能であることが判明した。これまで言語発達に遅れのないASDを乳幼児健診において発見することは困難であり、有効な手立てがなかった。本研究での方法を1歳6か月児健診に用いることにより、2歳という早期から療育を適切に提供できる。言語発達に遅れのないASDは幼児期に気づかれることがなく就学し、学校生活を送る中で不適応が顕在化することが少なくない。これを未然に防止できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Of the 2,482 infants who received the mandatory 18-month health examination, 116 infants showing the developmental risks were nominated to the cohort study about the early detection of Autism Spectrum Disorder (ASD). The 127 infants who lived in community were participated as the controls. All participants were performed the measurement of preferential looking at 2 years old. Their clinical outcome was diagnosed at 5 years old. We found there were remarkable differences in the results of preferential looking between ASD without speech delay and non-ASD. The differences were more remarkable between ASD without speech delay and controls. The sensitivity and specificity of ASD without speech delay to non ASD was 81.8 % and 76.1 % respectively, and also to controls was 81.8 % and 85.1 % respectively. As conclusion, the early detection using preferential looking examination succeeded.

研究分野：発達障害医学

キーワード：自閉スペクトラム症 視覚選好性 1歳6か月児健診 早期発見 アスペルガー症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症(ASD)の小児では、幼児期の早期に診断をして、療育的な関わりをすることで、社会的適応力が改善することが知られている。

ASD に対する早期療育を実施するためには、ASD を幼児早期にスクリーニングする必要がある。言語発達に遅れがある ASD では、乳幼児健康診査で早期に発見しやすい一方で、言語発達の遅れがない ASD の場合には、健康診査などにおいて、早期に気づくことが困難である場合が少なくない。

ASD を早期に発見するために、様々な質問紙法が開発されていて、一定の効果があるとする一方で、保護者の感じ方によるズレのためにスクリーニングとしては不十分であるとする報告もあり、保護者への質問という間接的な方法では限界があると思われる。

ASD の小児に対する早期療育の必要性和偽陽性による保護者の不安防止という視点から、小児自身の行動を客観的に測定して、スクリーニングの精度を高める方法の開発が求められている。

2. 研究の目的

ASD の小児では、顔では目よりも口を好んでも見る、人と図形では図形を好んで見るという視覚選好性に特徴があることが知られており、その特徴は幼小児ほど顕著であることも報告されている。そこで本研究では ASD 幼児の特徴的な視覚選好性を応用して、幼児早期に ASD をスクリーニングする方法の開発を目的とする。

3. 研究の方法

対象は、鳥取県米子市と境港市にて 1 歳 6 か月健診を受けた 2482 名のうち、言葉の遅れ、視線の合いにくさ、著しい多動、顕著な怖れにより 2 歳での二次健診を受診した 126 名で、本研究への参加に同意した 116 名である。研究デザインはコホート研究とし、5 歳で小児神経科医による診察をして、ICD-10 に基づいて ASD の有無について診断を行った。

さらに言語発達や認知発達の状態を知るために、単語の定義、じゃんけんの勝ち負けの 2 つの検査を行った。単語の定義はデンバー式発達検査を参照として、5 歳で 5 つの単語の定義ができる場合には言語・認知発達に遅れのない ASD (以下 ASD2 群)、3 つ以下である場合には言語・認知発達に遅れがある ASD (以下 ASD1 群) に分類した。4 つの場合にはじゃんけんの勝ち負けが分かるものは ASD2 群に、じゃんけんの勝ち負けが分からない場合には ASD1 群とした。

視覚選好性検査は、GF (JVC KENWOOD) を用いて、注視点の計測を測定した。GF は養育者に抱っこをされた状態で、2 分間モニターを見つめることで、注視点を自動的に計測し、モニター上で好んで見る映像を分析できる装置である。数秒の 9 種類の動画を組み合わせて、幼児がモニター画面を見続けることができるように工夫されている。既診断の ASD では人よりも幾何学模様を好んで見る事が報告され、診断補助装置として有用である可能性が示されている。この GF による注視点計測を 2 歳、5 歳の時点でを行った。

対照群は、環境省が実施しているエコチル調査に参加している 2 歳児 127 名である。エコチル調査は地域住民を対象とした調査で、本研究では 4 歳までの健康に関する質問紙にて明らかな発達上の問題はないことを確認してある。2 歳の時点で GF による注視点計測を実施した。

4. 研究成果

対象者 116 名のうち 5 歳での診察に参加したのは 94 名 (81.0%) であった。ICD-10 による ASD の基準を満たしたのは 20 名で、ASD1 群は 7 名、ASD2 群は 13 名であった。74 名が非 ASD であった。(非 ASD のうち定型発達児は 36 名、ADHD と判断された幼児が 12 名、ASD はなく言語発達に明らかな遅れがある幼児が 19 名、場面緘黙と判断された幼児が 8 名であった。)

GF はデータ取得率が 0.6 以上の場合に解析の対象とした。対象群では 94 名中 85 名が該当し、内訳は ASD1 群が 7 名、ASD2 群が 11 名、非 ASD 群 67 名であった。GF による検査の実施成功率は 90.4% であった。対照群ではデータ取得率が 0.6 以上であったのは 114 名であり、実施成功率は 89.8% であった。ASD の診断は ICD-10 に基づいて行った。診察には 5 歳児健診の診察項目を行い、その基準に従って判定した。

1. 対象群内での検討

1) 一元配置分散分析

まず、対象児群で ASD1 群、ASD2 群、非 ASD 群の 3 群に分けて一元配置分散分析を行った。人物と幾何学図形の画像で非 ASD 群が ASD2 群よりも人物を好んで見るという結果であった ($p < 0.01$)。逆に ASD2 群が非 ASD 群よりも幾何学図形を好んで見るという結果であった ($p < 0.001$)。共同注視を意図した動画にて、共同注視すべき画像以外を見ていた割合が、ASD2 群では非 ASD 群よりも多い ($p < 0.05$) という結果であった。ASD1 群では、他の 2 群との間に有意差がある動画は一つもなかった。

2) ROC 分析

対象群の中で ASD2 群をアウトカムとした ROC 分析を行った。AUC が 0.8 以上であったのは、人物画と幾何学模様の動画における幾何学模様を見る割合であった (AUC=0.807)。偽陰性が少なくなるように感度と特異度を設定した場合、感度は 81.8% (11 名中 9 名が的中)、特異度は 73.1% (67 名中 49 名が的中) であった。偽陽性が少なくなるように設定した場合、感度は 72.7% (11 名中 8 名が的中)、特異度は 92.5% (67 名中 62 名が的中) であった。

2. 対照群との比較

1) 一元配置分散分析

対象群に対照群を加えて一元配置分散分析を行ったところ、人物と幾何学図形の画像で非 ASD 群と対照群が ASD2 群よりも人物を好んで見るという結果であった ($p < 0.01$)。逆に ASD2 群が非 ASD 群と対照群よりも幾何学図形を好んで見るという結果であった ($p < 0.01$)。そのほかには有意差は認められなかった。

2) ROC 分析

ASD2 群と対照群から ASD2 群をアウトカムとした ROC 分析を行った。AUC が 0.8 以上であったのは、人物画と幾何学模様の動画における人物を見る割合 (AUC=0.827) と幾何学模様を見る割合 (AUC=0.809) の 2 つであった。

前者において偽陰性が少なくなるように設定した場合、感度は 0.818、特異度は 0.851 であった。偽陽性が少なくなるように設定した場合、感度は 0.727、特異度は 0.894 であった。

後者において偽陰性が少なくなるように設定した場合、感度は 0.818、特異度は 0.723 であった。偽陽性が少なくなるように設定した場合、感度は 0.727、特異度は 0.915 であった。

以上より、1歳6か月児健診にて、言葉の遅れ、視線の合いにくさ、著しい多動、顕著な怖れがある幼児を2歳で視覚選好性注視点検査をすることにより、言語・認知発達に遅れのないASDをスクリーニングすることができることが判明した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Koeda T, Ohba S, Maegaki Y
2. 発表標題 Early detection of autism spectrum disorder (ASD) by applying specific preferential-looking behavior using time sequential analysis
3. 学会等名 The 14th AOCNA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小枝達也、大羽沢子、前垣義弘
2. 発表標題 SRS-2による自閉的行動と視覚選好性との関連性に関するコホート研究
3. 学会等名 第61回日本小児神経学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小枝達也、大羽沢子、前垣義弘
2. 発表標題 視覚選好性を応用した自閉スペクトラム症の早期発見に関するコホート研究：ハイリスク群2 - 3歳のtrajectory
3. 学会等名 第60回日本小児神経学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tatsuya Koeda
2. 発表標題 Early detection of autism spectrum disorder(ASD) by applying specific preferential-looking behavior using time sequential analysis
3. 学会等名 The 13th AOCNA (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Tatsuya Koeda
2. 発表標題 Early detection of autism spectrum disorder(ASD) by applying specific preferential-looking behavior
3. 学会等名 International Child Neurology Association 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 選好性注視点検査	発明者 小枝達也	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2019-158983	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	井上 雅彦 (INOUE MASAHIKO) (20252819)	鳥取大学・医学(系)研究科(研究院)・教授 (15101)	
研究分担者	前垣 義弘 (MAEGAKI YOSHIHIRO) (80252849)	鳥取大学・医学部・教授 (15101)	
研究分担者	玉崎 章子 (TAMASAKI AKIKO) (90444629)	鳥取大学・医学部附属病院・准教授 (15101)	
研究協力者	大羽 沢子 (OOBA SAWAKO) (60846244)	鳥取大学・医学研究科・大学院生 (15101)	