

令和元年6月6日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21078

研究課題名（和文）出生コホート研究を用いたADHDの早期兆候の特定

研究課題名（英文）Identify early detection of ADHD from a birth cohort study.

研究代表者

中原 竜治（Nakahara, Ryuji）

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任助教

研究者番号：60725167

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、乳幼児期の神経発達の特徴からADHDの兆候を早期に特定することが可能か、大規模出生コホートを用いて検討した。結果、2歳以降において視覚受容、微細運動、受容言語の発達スキルが遅い場合、6歳時点での不注意型ADHDのリスクが高い可能性があることが示された。一方、多動性・衝動性型ADHDのリスクに関連をする神経発達の特徴はみつからなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

注意欠如・多動症（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, 以下ADHDと略）が抱える社会的予後不良を予防するためには、早期発見・早期介入が求められるが、早期に見つけだすことは難しい。本研究では、乳幼児期の神経発達にあらわれるADHDの特徴を大規模出生コホート研究を用いて調査し、不注意型ADHDが示す乳幼児期の神経発達における兆候を見つけ出すことができた。本研究で得られた知見は、臨床場面で簡便に使える診断アルゴリズムや問診表の作成に役立つだけでなく、それを経てからの早期介入にも繋がることを予測される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between early neurodevelopmental pattern, ADHD symptoms at 6 years of age. As a result, We found that Inattention of ADHD has low visual reception, low fine motor, low receptive language. However, Hyperactivity/Impulsivity and early neurodevelopmental should no significant association. That is, this study present results suggested that several low neurodevelopmental domains of childhood are a sign of ADHD.

研究分野：発達臨床心理学

キーワード：注意欠如・多動症 出生コホート 神経発達

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

注意欠如・多動症 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, 以下 ADHD と略) とは、神経発達症群の一つであり、発達水準に不相应な不注意と多動性・衝動性が臨床的特徴である。その有病率は文化圏を問わず子どもの約 5% および成人の約 2.5% に生じることが示されており、神経発達症の中で最も有病率が高い (DSM-5, 2013)。ADHD 児の予後は厳しく、不注意や多動性・衝動性の改善に乏しいケースが 65% 程度みられる (Faraone et al., 2006) だけでなく、周囲からの叱責、いじめ、仲間はずれといった社会生活上の問題が生じやすい (Reinhardt et al., 2013; Nigg., 2013)。このような社会生活上の問題は、ADHD の障害特性、すなわち不注意や多動性・衝動性そのものに由来しており、見過ごせばさらなる困難や周囲からの不適切な関わりによって、情緒的な混乱をはじめ二次的に精神医学的合併症を生じる (二次障害: 齊藤, 2009; 杉山, 2003)。また、ADHD 児が青年期、成人期以降において反抗挑発症、素行症やうつ病、物質関連障害群に位置する疾患を併存することがよく知られている (Thapar et al., 2015; Fischer et al., 2002)。本邦においても、少年鑑別所に収容されていた非行少年の 12.4% に ADHD 傾向がみられたという報告 (淵上ら, 2005) があるなど、ADHD の社会的な予後不良を予防していくことは個人のみならず社会としての課題であるといえる。

上述したような問題を改善すべく、ADHD に対する支援では、早期の介入が必要であることが指摘されてきた (Young et al., 2010)。しかしながら、ADHD 児を早期に発見及び介入をするのは容易ではない。

ADHD を早期発見するための現行の方法としては、表現型に注目した行動学的予測、および遺伝要因や環境要因といった生物学的予測がある。行動学的予測の指標として最もよく報告されるのは、乳幼児期にみられる ADHD の前駆徴候 (例えば、落ち着きのなさ、など) である。しかし、ADHD を幼児期の臨床症状だけから見出すのは容易ではない。乳幼児期の落ち着きのなさは ADHD 以外の診断をもつ子どもたちも呈しやすい (小枝, 2008)。一方、不注意や多動性・衝動性以外のより一般的な神経発達の様態を早期の予兆とみる研究からは、乳幼児期において感情の自己調節が困難であること、入眠困難などの睡眠上の問題があること、粗大運動の発達が定型発達児に比べ早い傾向にあることが報告されている (Merlijine et al., 2013; Hemmi et al., 2011)。生物学的予測の指標としては、ADHD 候補遺伝子、脳画像における皮質成熟遅延などの指標のほか、低出生体重、母親の妊娠中の喫煙などの危険因子の存在も知られている (Thapar et al., 2015; Rubia et al., 2014)。しかし、実用に足る「遺伝子スクリーニング検査」のような開発もない。既知の危険因子が ADHD 診断を予測するとしてもその感度には限界がある。

つまり、ADHD の早期兆候に関する知見は、日常の臨床では容易に測定できない生物学的指標を利用したものが多く、臨床的観察ともマッチしない。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、子どもの発達をつぶさに観察する出生コホートデータを利用して、学童期の ADHD 症状を予測する乳幼児期の予兆・行動学的予測指標を、神経発達にあらわれる兆候から明らかにすることを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 【対象者】

静岡県にて実施をされている大規模出生コホート (Hamamatsu Birth Cohort Study, 以下、HBC-Study と略) に参加している子ども (917 名) を対象とした。HBC-Study では、浜松医科大学附属病院に訪れたすべての妊婦に対して、面接や児の発達検査を依頼し、それらを妊娠中と産後 14 回行っている。フォローアップ率は 92% と高く、サンプルは日本の平均世帯属性と等しいことが確認されている (Takagai et al., 2016; Tsuchiya et al., 2010)。

#### 【倫理】

本研究のプロトコルは、浜松医科大学の倫理委員会の承認を得ている。対象者からインフォームド・コンセントを得た上で、浜松医科大学内の検査部屋において、対面での面接や発達検査を実施した。

#### 【測定内容】

ADHD 指標: 6 歳の発達検査の際に、保護者を対して、ADHD 評価スケール ADHD-RS (日本版) を用いて評価した (18 項目 4 件法; 市川・田中; 2008)。

神経発達: 生後 18, 24, 32 ヶ月の発達検査の際に、対象児に対し、Mullen Scales of Early Learning (MSEL; Mullen, 1995) を実施した。MSEL は、粗大運動、視覚受容、微細運動、受容言語、表出言語の 5 領域から構成されており、近年よく使われている小児発達の総合的評価尺度である。

統制変数: 分析の際に、児の ADHD 傾向に影響しうる要因として、出生時の両親の年齢及び教育歴、世帯収入、出生体重、性別を統制した。

#### 【分析方法】

ADHD-RS のスコアは、日本の標準スコア (田中ら, 2016) に基づき、不注意、多動性・衝動性のそれぞれについて 90 パーセンタイル値以上をカットオフ値とし、両方でカットオフ値を超えた場合を混合型とした。神経発達のスコアは、標準値 (T スコア) で 1 標準偏差 (SD)

未満であった場合を low 群、1 標準偏差 (SD) 以上であった場合を high 群、± 1 標準偏差 (SD) 以内を middle として群分けした。ADHD-RS スコアに基づく 3 群 (不注意、多動性・衝動性、混合型) を目的変数、18、24、32、40 ヶ月それぞれの神経発達 の 5 領域における 3 群 (high, middle, low) を説明変数として、多項ロジスティック回帰分析を行った。

#### 4. 研究成果

##### 【結果】

解析対象者 917 名のうち、ADHD-RS の多動性・衝動性スコアが 90 パーセントイル値以上となった者が 63 名 (6.87%)、不注意スコアが 90 パーセントイル値以上となった者が 47 名 (5.13%)、多動性・衝動性および不注意がともに 90 パーセントイル値以上となった者が 50 名 (5.41%) であった (男女の内訳を Table1 に示す)。

ADHD-RS の不注意、多動性・衝動性、混合型を目的変数とした多項ロジスティック回帰分析の結果、ADHD-RS の不注意に対して、まず、32、40 ヶ月時の視覚受容のスコアが 1SD 未満であった場合 (low) middle 群と比較して、6 歳時の ADHD-RS で不注意型と分類されるリスクが高いことが示された (32 ヶ月: OR=3.42, CI=1.76-6.65; 40 ヶ月: OR=2.21, CI=1.08-4.52)。次に、32、42 ヶ月時の微細運動が low であった場合、middle 群と比較して、6 歳時の ADHD-RS で不注意型と分類されるリスクが高いことが示された (32 ヶ月: OR=2.40, CI=1.23-4.66; 40 ヶ月: OR=2.98, CI=1.52-5.87)。最後に、24、32、40 ヶ月の受容言語が low であった場合、middle 群と比較して、6 歳時の ADHD-RS で不注意型と分類されるリスクが高いことが示された (24 ヶ月: OR=2.44, CI=1.19-4.99; 32 ヶ月: OR=2.25, CI=1.06-4.82; 40 ヶ月: OR=2.24, CI=1.06-4.72)。ADHD-RS の混合型に対しては、まず、40 ヶ月の視覚受容が low であった場合、6 歳時の ADHD-RS において混合型と分類されるリスクが高いことが示された (OR=2.33, CI=1.17-4.66)。次に、18、32 ヶ月時の微細運動が low であった場合、middle 群と比較して、6 歳時の ADHD-RS で混合型と分類されるリスクが高いことが示された (18 ヶ月: OR=2.20, CI=1.09-4.41; 32 ヶ月: OR=2.31, CI=1.16-4.59)。最後に、40 ヶ月時の受容言語が low であった場合、middle 群と比較して、6 歳時の ADHD-RS で混合型と分類されるリスクが高いことが示された (OR=2.61, CI=1.24-5.49)。なお、多動性・衝動性に対しては有意な結果がみられなかった。左記をまとめた結果を Table2 に示す。

Table1. 対象者の内訳

	Male	Female	Total
Inattention	26	21	47
Hyperactivity/Impulsivity	43	20	63
Combined	34	16	50
Other	361	396	757
Total	464	453	917

Table2 Multinomial logistic regression analysis on ADHD-RS Scale

	Inattention		Hyperactivity/ Impulsivity		Combined	
	OR	(95%CI)	OR	(95%CL)	OR	(95%CL)
32m VR						
low	3.42 <sup>***</sup>	(1.76, 6.65)	n.s.		n.s.	
40m VR						
low	2.21 <sup>*</sup>	(1.08, 4.52)	n.s.		2.34 <sup>*</sup>	(1.17, 4.66)
18m FM						
low	n.s.		n.s.		2.20 <sup>*</sup>	(1.09, 4.41)
32m FM						
low	2.40 <sup>**</sup>	(1.23, 4.66)	n.s.		2.31 <sup>*</sup>	(1.16, 4.59)
40m FM						
low	2.98 <sup>**</sup>	(1.51, 5.87)	n.s.		n.s.	
24m RL						
low	2.44 <sup>*</sup>	(1.19, 4.99)	n.s.		n.s.	
32m RL						
low	2.26 <sup>*</sup>	(1.06, 4.82)	n.s.		n.s.	
40m RL						
low	2.24 <sup>*</sup>	(1.06, 4.72)	n.s.		2.61 <sup>*</sup>	(1.24, 5.49)

Notes. 18m = 18 month, 24m = 24 month, 32m = 32 month, 40m = 40 month. GM = Gross Motor. VR = Visual Reception. FM = Fine Motor. RL = Receptive Language. EL = Expressive Language.

##### 【結論】

本研究は、ADHD が示す乳幼児期の行動上の特徴を神経発達から検討をした。その結果、(1) 不注意型 ADHD の発症リスクと関連して遅延が見られやすい神経発達ドメインは、視覚受容、微細運動、受容言語に限定されること、(2) 混合型 ADHD の発症リスクと関連して遅延が見られやすい神経発達ドメインが、視覚受容、微細運動、受容言語に限定されることが明らかになった。

今後は、他の神経発達症との関連を含め、更なる検討をしていく必要があるだろう。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 1 件)

中原竜治・西村倫子・土屋賢治 2018 乳幼児期の神経発達から予測する6歳でのADHD傾向  
大規模出生コホートからの検討 日本特殊教育学会第56回 2018.9.22～9.24 大阪国際会議  
場

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

なし

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：土屋 賢治

ローマ字氏名：TSUCHIYA Kenji

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任教授

研究協力者氏名：西村 倫子

ローマ字氏名：NISHIMURA Tomoko

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任助教

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。