

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18590609

研究課題名 (和文) 妊娠期の母親のライフスタイルと児童の注意欠陥多動性障害に関する症例対照研究

研究課題名 (英文) Maternal lifestyle during pregnancy and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-control study in Japan

研究代表者 吉益 光一 (YOSHIMASU KOUICHI)

和歌山県立医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40382337

研究成果の概要：児童の注意欠陥多動性障害(ADHD)の原因として、妊娠期間中の母親の飲酒や喫煙などのライフスタイル要因が注目されている。今回、ADHD の子どもを持つ母親とそうでない子どもの母親に聞き取り式の面接調査を行い、これらの要因が ADHD に関連しているかどうかを検討した。結果、妊娠中の喫煙のみ ADHD の子どもの母親に多かったが、妊娠中の精神的なストレスや母親自身の ADHD 傾向の影響を除くと、統計学的に意味のある違いは認めなかった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	900,000	0	900,000
2007 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	690,000	3,890,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：精神保健、母子保健、注意欠陥多動性障害

## 1. 研究開始当初の背景

児童期に発症する発達障害の一種である注意欠陥多動性障害(ADHD)は、高機能自閉症および学習障害と共に平成 19 年度より開始された文部科学省による特別支援教育の対象疾患に選ばれるなど、急速に社会的関心が高まっている。

ADHD は微細脳機能障害 (MBD) と呼ばれていた時期があるが、その言葉が示すように病因として出産時に生じる微細な脳障害が重視されてきた。すなわち鉗子分娩や吸引分娩など母体や胎児に負荷がかかる分娩の際に、胎児の脳機能に微小な障害が生じるという考え方である。

しかし欧米を中心とする近年の分子遺伝学的研究や環境要因に関する疫学研究により、この障害は周産期の要因以外にも多くの

環境あるいは遺伝要因、さらにはそれらの相互作用が複雑に関与する多因子疾患であるとの考えが一般的になりつつある。

ADHD の環境要因として 1990 年代半ば以降主に米国を中心とする疫学研究によってその影響が重視されてきたのが、妊娠期間中の母親のライフスタイル、特に中毒性嗜好物質の摂取(喫煙、飲酒、カフェイン含有飲料の摂取など)である。ニコチンやアルコールが、胎児期の脳の発育に何らかの悪影響を及ぼすことが、動物実験の結果により想定されている。特に妊娠中の喫煙は、出生児の ADHD 発症リスクを倍増させることがメタ分析の結果からも指摘されていた。しかしながら、遺伝要因をはじめとする交絡因子の補正が不十分であることや、欧米圏以外の国・地域での研究が皆無であった。さらに喫煙以外の妊娠中の母親のライフスタイル全般に

関する調査は世界的にも少数しか行なわれていなかった。

こうした背景を踏まえて、本研究では妊娠中の母親の喫煙（受動・能動）、飲酒、精神的ストレス、妊娠高血圧症候群など妊娠期全般の母親のライフスタイル要因を中心に、交絡因子として子ども自身の要因や社会経済的要因も加えた包括的な解析をおこなった。

## 2. 研究の目的

上記の背景を踏まえて、本研究の目的は、妊娠期間中の母親の喫煙、飲酒、精神的ストレスなど、胎児の発育・発達に影響を与えると考えられる生活習慣、社会経済的要因、および子ども自身の食習慣と注意欠陥多動性障害の関連性を、日本人において多面的に検討することである。

## 3. 研究の方法

本研究では症例対照研究の手法を用いて、ADHDの児童の母親と、そうでない児童の母親を対象に面接調査を実施し、両群の妊娠中の生活習慣を比較した。

### (1) 対象者

症例は近畿地区の7施設において、平成18年4月から平成20年12月までにADHDの診断で定期的に通院治療を受けている6～15歳（小・中学生）の児童とその母親である。各施設において精神科医又は小児科医がDSM-IVの診断基準によってADHDの診断を行った。原則として外来診察後の主治医による簡単な導入面接の後、研究代表者が個々の母親に対して、研究の目的や方法を含む詳細な説明を行い、書面によるインフォームド・コンセントを取得した。調査期間を通じて107名の面接候補者があり、そのうち時間的不都合による面接不可能者6名、拒否12名、統合失調症の既往2名を除く計87名の母親に対して面接調査を実施した。

対照は和歌山県内の3箇所の地域中核病院小児科外来において、平成18年4月から平成20年11月までに軽症身体疾患で外来を受診した6～15歳の児童とその母親である。先天性疾患、悪性腫瘍、精神神経疾患の児童ならびに、外来主治医の判断によりこれらの疾患が強く疑われる児童の母親は対象から除外した。症例調査に参画した施設の小・中学生児童を持つ女性職員および主研究機関の非常勤女性職員および研究員も調査対象に加えた。これらの女性職員が複数の小・中学生児童を持つ場合は、その中の最年長児を妊娠している期間の生活習慣に関して質問を行なった。面接に時間的余裕がある場合には、他の小・中学生児童の妊娠中の生活習慣に関

する質問も併せて行なった。

症例児童の母親に対する面接と同様に、病院においては外来主治医による導入面接の後、研究代表者が個々の母親からインフォームド・コンセントを取得して面接を行なった。2名の拒否者を除く、計270名の児童の母親に対して面接を実施した。このうち、後述のADHD評価スケールIV日本語版によってADHDが疑わしいと考えられた20名の児童の母親を除く、のべ250名の母親に対して面接調査を実施した。

### (2) 調査項目および使用尺度

各母親に対する面接調査は自己記入式質問票を用い、回答不備の部分を面接者が確認する方式で行なった。調査項目は家族構成、両親の最終学歴や年収などの社会経済的要因、妊娠中の母親の生活習慣、および精神疾患の遺伝要因に関するものである。妊娠期の母親の生活習慣に関する項目には、妊娠期の飲酒、喫煙、カフェイン含有飲料の摂取、常用薬の有無、不安や抑うつなどの精神的ストレスの評価に関するものである。精神疾患の遺伝要因は両親のうつ病、アルコール依存症、統合失調症、人格障害の既往歴である。尚、前述の様に面接対象者である母親に統合失調症の既往がある場合は、回答内容の妥当性および信頼性に問題があると考えられるため、解析対象からは除外した。同じく遺伝要因評価の一環として母親自身の小学生時代のADHD傾向をWender Utah Rating Scale (WURS)の日本語版(100点満点)を用いて評価した。

妊娠中の母親のカフェイン含有飲料摂取状況については、豆コーヒー、インスタントコーヒー、紅茶、および緑茶・抹茶の妊娠中の摂取頻度を質問し、食品成分表5訂版をもとに、1ヶ月当たりのカフェイン摂取量(mg)を算出した。近年、児童の鉄分の不足がADHDの症状に関連するとの報告があるため、児童の最近1年間の高鉄分含有食の摂取状況を評価した。食品成分表5訂版より、日常的に摂取する頻度が高い食品12品目を選定し、各食品の摂取頻度と、摂食1回当たりの鉄分含有量を基に1ヶ月当たりの鉄分の摂取量(mg)を算出した。

ADHDの診断は前述の様に症例についてはDSM-IVの診断基準に基づいて各主治医が行なっているが、面接時に母親の評価による児童のADHDの傾向を調査した。評価尺度にはADHD評価尺度日本語版(ADHD-RS-IV-J)を用いた。四肢選択式の調査票で各症状の重症度に応じて、0-3の得点が付される。満点は54点となり、親の評価では14-16点がADHDの目安とされている。前述の様に本研究では対照群児童において17点以上の者は解析対象から除外した。

### (3) 統計解析

症例群および対照群児童間の基本属性、社会経済的要因、母親の妊娠期の生活習慣、精神疾患の遺伝負因の差の検定については、カテゴリ変数、連続変数に変換した後、それぞれ $\chi^2$ 検定、対応のないt検定、共分散分析を使用した。多重ロジスティック回帰分析を用いて、妊娠期の母親の喫煙と児童のADHDの関連性について評価した。多重ロジスティック回帰分析における結果変数は児童のADHDの有無、それ以外の変数は全て説明変数である。各項目の分類についてのカットオフ基準を以下に述べる。

妊娠期の能動喫煙については、「喫煙経験なし」、「妊娠判明前にやめた」、「妊娠中も吸っていた」の3群に分類した。さらに妊娠中も吸っていた者を妊娠判明と同時にやめた者と妊娠期間中継続して喫煙していた者に分類し、最終的な解析は計4群に分けて行なった。1ヶ月以上毎日喫煙した経験がある場合に習慣的喫煙者とした。妊娠中に家庭又は職場で、同じ部屋で喫煙していた者がいた場合に受動喫煙ありとした。

妊娠期の飲酒についても喫煙と同様に、「飲酒経験なし」、「妊娠判明前にやめた」、「妊娠判明後も飲んでた」の3群に分類した。先行研究から飲酒は喫煙に比べると胎児毒性を示す根拠に乏しいので、妊娠判明と同時にやめた者については、「妊娠判明前(0ヶ月)にやめた」者とみなした。1ヶ月以上週1回以上飲酒した経験がある場合に習慣的飲酒者とした。妊娠期のカフェイン含有飲料については、対照群児童の母親における1ヶ月当たりの平均摂取量で2分した。

社会経済要因のうち、両親共に高校卒業以下の学歴の場合に、低学歴層とした。実父が同居していない場合(単身赴任等は除く)に、実父不在群とした。家庭の年収は400万円以下の場合に低所得層とした。

精神疾患の遺伝負因のうち、父親の統合失調症、両親のうつ病、アルコール依存症、人格障害の既往については、医師からそのように診断を受けたことがある場合に、既往歴ありとした。妊娠中の母親の精神的ストレスはSF-8日本語版による5段階評価で、1:全くなし、2又は3:軽度、4又は5:重度の3段階に分類した。母親のADHD傾向はWURS得点を連続変数として回帰モデルに投入した。

周産期要因のうち、出生時体重2500g未満を低出生体重とした。当該児童妊娠中に妊娠中毒症があった場合に妊娠中毒症の既往ありとした。

多重ロジスティック回帰分析においては、児童のADHDの有無を結果変数とし、妊娠中の母親のライフスタイルや家庭、社会経済要因、児童自身の要因を説明変数として強制投

入を行なった。両側検定、有意水準5%として解析にはSAS ver 9.1.3を使用した。

### (4)使用尺度の信頼性の検討

本研究では、妊娠期の生活習慣や、子どもの出生状況に関する事項を母親に対して回想的に質問しているため、想起の信頼性を確認するために、初回面接から3-6ヶ月経過した後に、面接で使用した質問票を自宅に郵送し回答を得た。郵送対象は2ヶ所の病院を受診した対照群児童の母親111名で、73名より回答があった。主要項目の、初回面接時との一致性を検討した結果を表1に示す。

表1. 質問票で使用した各尺度の再現性\*

尺度	$\kappa$ 係数(95%信頼区間)	級内相関係数
能動喫煙	0.85(0.72-0.99)	—
受動喫煙	0.70(0.52-0.88)	—
飲酒	0.64(0.43-0.85)	—
カフェイン摂取量	—	0.78
精神的ストレス	0.61(0.42-0.78)	—
妊娠判明週数 <sup>a</sup>	0.40(0.18-0.62)	—
妊娠判明週数 <sup>b</sup>	—	0.16
出生時体重	—	0.96
鉄分摂取量	—	0.51
WURS得点	—	0.79
ADHD-RS-IV-J得点	—	0.65

\*カテゴリ変数は $\kappa$ 係数で、連続変数は級内相関係数で示した。<sup>a</sup>妊娠判明8週未満/以上。<sup>b</sup>連続値

妊娠が判明した週数を除いて、一定レベルの再現性は保たれていた。尚、内的整合性を示すCronbach  $\alpha$ 係数は、対照群児童の母親においてWURS得点で0.89、ADHD-RS-IV-J得点では0.78であった。

### (5)倫理的配慮

本研究では、説明文書を用いて各対象者に対して詳細な説明を実施した後、書面によるインフォームド・コンセントを取得した。面接票への記入は連結不可能匿名式とした。本研究は和歌山県立医科大学倫理委員会の承認を得た後実施した。さらに必要に応じて各協力施設の倫理委員会の承認を得た。

## 4. 研究成果

本科学研究費補助金交付以前から実施していた予備調査の対象者を含めると、症例群児童および母親計90組、対照群児童および母親計270組であるが、本報告書には前述の様に科学研究費補助金交付以後の平成18年4月以降の調査対象者のみに限定した解析結果を報告する。

### (1) 症例および対照群における要因の分布

症例群および対照群における母親の妊娠中のライフスタイル要因、家庭環境要因、社会経済要因、児童自身の要因（ADHDの重症度、出生時体重、在胎期間、出生順位、鉄分摂取量）の差異を表2に示す。

症例群において、妊娠中の母親の喫煙の割合、母親のADHD傾向、母親の精神的ストレス、両親の精神疾患の既往の割合、早産・過期産の割合、男児の割合および実父不在の割合が有意に高かった。鉄分摂取量は症例群児童において有意に低かった。

表2. 症例群および対照群における周産期要因、家庭環境および社会経済要因、児童の要因

要因	症例群 (n=87)	対照群 (n=250)	P
児童の要因			
平均年齢 (SD)	9.9 (2.3)	10.2 (2.5)	0.25
低出生体重 <sup>a</sup>	14.9	8.0	0.061
第1出生児	54.0	58.4	0.48
鉄分摂取量低値 <sup>b</sup>	51.7	28.4	<0.0001
早産・過期産	21.8	9.6	0.0032
男児	90.8	45.6	<0.0001
ADHD-RS-IV-J 得点	30.1	3.8	<0.0001
親の要因			
母親の平均年齢 (SD)	38.7 (5.2)	38.9 (4.6)	0.80
母親の喫煙	29.9	16.8	0.0088
母親のADHD傾向 <sup>c</sup>	18.7	10.5	<0.0001
母親の飲酒	2.3	5.2	0.37
母親の重度ストレス <sup>d</sup>	35.6	9.6	<0.0001
母親のカフェイン摂取 <sup>e</sup>	49.4	45.2	0.50
妊娠高血圧症候群	11.5	6.8	0.16
両親共高卒以下	44.8	43.2	0.79
実父不在	25.3	14.8	0.027
年収400万円以下	44.8	38.0	0.26
両親の精神疾患 <sup>f</sup>	17.2	2.0	<0.0001

太字表記以外の数値は%を示す。ADHD-RS-IV-J得点は児童の性別で補正した。

<sup>a</sup>2500g未満。<sup>b</sup>200mg/月未満。<sup>c</sup>Wender Utah Rating Scale.

<sup>d</sup>SF-8で4以上。<sup>e</sup>妊娠中2366mg/月以上摂取。<sup>f</sup>両親のうち病、アルコール依存、人格障害および父親の統合失調症。

両親の学歴や家庭の収入など社会経済要因において両群間に差は認められなかったが、母親のADHD傾向、妊娠中の精神的ストレス、父親も含めた精神疾患の既往など、発達障害の遺伝的脆弱性に関わる要因は症例群において有意に高い傾向が認められた。妊娠中の中毒性嗜好物質摂取については喫煙のみ有意差が認められた。症例群で男児の割合が90%以上を占めていたが、ADHDでは男児の症例がより事例化しやすいためと考えられる。

母親の評価に基づくADHD-RS-IV-J得点の結果は対照群において、ほぼ今回の対象者の

年齢層における標準値であった。前述の様に親の評価では14-16点がADHDの目安とされているので、今回の対象者はADHDの程度が高いと考えられる。これには後述のように受診バイアスが関係している可能性がある。

## (2) 多変量解析の結果

表3に多重ロジスティック回帰分析の結果を示す。前述の様に強制投入法に拠っているが、変数選択に当たっては多重共線性を避けるために、出生時体重と在胎期間、母子家庭と収入の様に強く関連する項目もしくは臨床的、内容的に同意義とみなせる項目を同時にモデルに投入することは避けた。

表3. 妊娠中の母親の生活習慣、家庭環境および社会経済要因と児童のADHDの関連性

要因/基準群	OR	95% CI
以前喫煙/生涯非喫煙	1.3	0.4-4.1
妊娠判明時に禁煙/生涯非喫煙	1.6	0.5-4.6
妊娠判明後も喫煙/生涯非喫煙	1.5	0.5-4.3
妊娠判明前に断酒/非飲酒	1.1	0.5-2.5
妊娠判明後も飲酒/非飲酒	0.2	0.04-1.3
母親のカフェイン摂取 <sup>a</sup>	0.8	0.4-1.5
妊娠中のストレス軽度/なし	2.1	0.9-4.9
妊娠中のストレス重度/なし	8.4	2.8-25.6
母親のADHD傾向(連続値) <sup>b</sup>	1.7	1.3-2.3
両親の精神疾患の既往あり/なし	9.3	2.3-37.6
家庭の年収400万円以下/以上	0.9	0.4-1.8
妊娠高血圧症候群あり/なし	1.0	0.3-2.9
出生時体重2500g未満/以上	1.7	0.6-4.5
児童の鉄分摂取・月200mg未満/以上	2.3	1.2-4.4

<sup>a</sup>妊娠中の摂取2366mg/月以上。<sup>b</sup>Wender Utah Rating Scale. 表に挙げた全要因と児童の性別は相互に補正されている。

表3に示すように、妊娠中の母親の飲酒、喫煙、カフェイン摂取などの妊娠中の中毒性嗜好物質の摂取は児童のADHDと有意な関連性は認められなかった。表には示していないが生涯非喫煙者を解析対象として、妊娠中の受動喫煙とADHDの関連性を検証したが、有意な関連性は認めなかった。

一方で、妊娠中の母親の重度の精神的ストレス、母親自身のADHD傾向、うつ病やアルコール依存など、両親の精神疾患の既往と児童のADHDの間には強い関連性が認められた。これらの要因は親の精神疾患に関する脆弱性、すなわちADHDも含めた精神疾患の遺伝的素因を意味していると考えられる。

表には示していないが、妊娠中の喫煙はこれら精神疾患の遺伝的素因を含めない解析モデルにおいては、ADHDと統計的に有意に近い関連性を示していた。つまり、妊娠中の母親の喫煙と児童のADHDの関連性は、妊娠中のストレスや母親自身のADHD傾向など

の父親も含めた精神疾患に関する遺伝的脆弱性で説明できる可能性がある。

### (3) 研究の限界点

本研究の結果を解釈するにあたって、最も留意しなければならない点は、受診に関連するバイアスである。本研究においては、症例群、対照群共に病院の外来を受診している患児および母親を対象とした。この場合特に症例群において受診バイアスの影響を考慮する必要がある。

米国の疫学研究によれば、学齢期の ADHD の有病率は 5~8%程度と見積もられているのに対して、広汎性発達障害のそれは 1%に満たないと考えられている。しかしながら、病院を受診する患児は日本においても、広汎性発達障害が ADHD をはるかに上回っている。現在の診断基準が ADHD より広汎性発達障害を優先していることも一因であるが、乳幼児健診等で言語や知的発達の遅延を指摘されやすい広汎性発達障害に比べて ADHD は発見が難しいといえる。ある程度の過活動性や不注意は子どもなら当然とみなす親も多い。逆に考えると、ADHD の子どもを受診させる親は、一般的に高い健康意識を持っている可能性がある。そのような母親は当然ながら妊娠中に喫煙をする可能性は低いと考えられ、結果的に妊娠中の喫煙の影響が過少評価されている可能性も否めない。この点は特に注意しなければならない。

## 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 8 件)

- ① 吉益光一、清原千香子、竹村重輝、福元仁、倉澤茂樹、宮下和久：児童の注意欠陥多動性障害と妊娠期の母親の喫煙の関連性 (第 2 報) . 第 67 回日本公衆衛生学会. 2008 年 11 月 福岡
- ② Yoshimasu K, Miyai N, Miyashita K, Yoshikawa N, Shinosaki K, Kiyohara C, Yamashita H: Maternal mental stress during pregnancy and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary study in Japan. 10th International Congress of Behavioral Medicine. August 2008, Tokyo.
- ③ 吉益光一、戸村多郎、宮井信行、宮下和久：児童の注意欠陥多動性障害と妊娠期の母親の喫煙の関連性. 第 55 回近畿学校保健学会. 2008 年 6 月 大阪
- ④ Yoshimasu K, Miyai N, Miyashita K, Yoshikawa N, Shinosaki K, Kiyohara C, Yamashita H: Maternal smoking during pregnancy and childhood attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary study in Japan. 18th World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions (IACAPAP). May 2008, Istanbul
- ⑤ 吉益光一、清原千香子、宮井信行、倉澤茂樹、宮下和久：妊娠期の母親の精神的ストレスと児童の注意欠陥多動性障害の関連性. 第 78 回日本衛生学会. 2008 年 3 月 熊本
- ⑥ 吉益光一、清原千香子、宮井信行、倉澤茂樹、戸村多郎、宮下和久：児童の注意欠陥多動性障害と妊娠期の母親の喫煙の関連性. 第 66 回日本公衆衛生学会. 2007 年 10 月 松山
- ⑦ 吉益光一、戸村多郎、宮井信行、宮下和久：児童の注意欠陥多動性障害と食事における鉄分不足の関連性 (第 2 報) 第 54 回日本学校保健学会. 2007 年 9 月 市川
- ⑧ 吉益光一、吉川徳茂、清原千香子、宮井信行、宮下和久、山下洋、柳川敏彦、篠崎和弘：児童の注意欠陥多動性障害と食事における鉄分不足の関連性. 第 53 回日本学校保健学会. 2006 年 11 月 高松

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

吉益 光一 (YOSHIMASU KOUICHI)  
和歌山県立医科大学・医学部・准教授  
40382337

### (2)研究分担者

宮下 和久 (MIYASHITA KAZUHISA)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
50124889  
福元 仁 (FUKUMOTO JIN)  
和歌山県立医科大学・医学部・助教  
30511555  
竹村 重輝 (TAKEMURA SHIGEKI)  
和歌山県立医科大学・医学部・助教  
70511559

### (3)連携研究者

清原 千香子 (KIYOHARA CHIKAKO)  
九州大学・医学研究院・講師  
00169963  
吉川 徳茂 (YOSHIKAWA NORISHIGE)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
10158412  
篠崎 和弘 (SHINOSAKI KAZUHIRO)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
40215984  
宮井 信行 (MIYAI NOBUYUKI)  
大阪教育大学・教育学部・准教授  
40295811  
山下 洋 (YAMASHITA HIROSHI)  
九州大学・医学研究院・講師  
20253403