

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07941

研究課題名（和文）診断閾下の自閉スペクトラム特性をもつ女児の早期徴候の探索—縦断的出生コホート研究

研究課題名（英文）Exploring for early signs in girls with subthreshold autistic traits: a longitudinal cohort study

研究代表者

西村 倫子 (Nishimura, Tomoko)

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任講師

研究者番号：30773791

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：自閉スペクトラム症（ASD）の有病率は男性に多いとされてきたが、近年、特に知的障害を伴わない女性でASD特性が見逃されている可能性が指摘されている。ASDは早期の療育によって良好な予後期待でき、早期徴候を適切に捉えることが重要である。本研究では浜松母と子の出生コホート研究に参加する児を対象に、一般集団におけるASDの早期徴候の性差について検討した。その結果、表出言語とコミュニケーションの発達軌跡に性差がみられることが確認された。男子では2歳頃に表出言語の遅れがみられるのに対し、女子では明確な徴候はみられなかった。一方女子では3.5歳以降にコミュニケーションの低下が顕著になる軌跡が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、9歳時点で高い自閉症特性を持つ男女（それぞれ分布の約3%）が異なる発達の軌跡を示すことを明らかにした。軌跡の性差は、2歳ごろの表現言語と3歳以降の適応行動としてのコミュニケーションに現れた。この結果は、言語機能の明らかな低下が見られなくても、コミュニケーションスキルへの早期介入が自閉症特性をもつ女子にとって有益であることを示唆している。一方、自閉特性を持つ男子では、特に表現言語において、2歳ごろに早期徴候が現れる可能性がある。今回の結果は、軌跡の性差を考慮して、適切な時期にスクリーニングを行うことと、それぞれの特性に合わせた早期支援・介入システムの構築の有用性を示唆している。

研究成果の概要（英文）：The prevalence of autism spectrum disorder (ASD) has been reported to be higher in males, but recently it is pointed out that ASD traits may be overlooked, especially in females without intellectual disabilities. In this study, we examined sex differences in early signs of ASD in the general population of children participating in the Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. The results showed that sex-specific trajectories were observed in the high-autistic-trait group, with only males showing a temporary decline in expressive language around the age of 2 years. Females in the high-autistic-trait group showed no distinct manifestation before the age of 3 years but showed a downward trend after 3.5 years in the adaptive behavior communication domain.

研究分野：小児発達学

キーワード：自閉スペクトラム症 性差 軌跡 神経発達 適応行動

## 1. 研究開始当初の背景

自閉スペクトラム症 (Autism Spectrum Disorders; ASD) の有病率の男女比は、一貫して男性が高く、4 : 1 程度といわれていたが (Fombonne, 2009)、最近の研究から、以前に考えられていたよりも性別による有病率の差は小さい可能性が指摘されている (Loomes et al., 2017)。有病率の男女比は知的能力によって異なり、知的障がい合併するケースでは男女比は 2 : 1、平均以上の知的能力を有するケースでは 6 : 1 と言われており、後者のケースでは女性の ASD が適切に特定されていない可能性がある (Ratto et al., 2018)。その一因として、女性の方が男性より社会的場面への対処法として知的に学習された「対処メカニズム」を備えていることが指摘されている (Attwood, 2007)。さらに、女性では ASD 特性が男性と質的に異なり、それらが診断のための行動基準に含まれていない可能性も指摘されている。ASD 診断のある男性で一般的に考えられている社会的孤立とは対照的に、ASD 診断のある女性は「依存的」で、仲間にかかれることに過度の関心を持つとも報告されている (Hiller et al., 2016)。また、特に男性でみられるとされているこだわり行動についても、女性はより社会的に受け入れられやすい内容(本や有名人など)への関心を示す可能性が指摘されている (Halladay et al. 2015)。

このような ASD の男女差について、Ratto et al. (2018) は、知的障がいを伴わない学齢期の男女について、ゴールドスタンダードといわれる 2 つの診断補助ツール (Autism Diagnostic Observation Schedule; ADOS, Autism Diagnostic Interview-Revised; ADI-R) を用いて調査している。その結果、上記いずれかの診断基準を満たす場合、ASD 特性には男女差がないこと、女性でより適応行動に問題が生じていることを特定した。また彼らは、女性では知的能力が高くなると ADI-R の診断基準をより満たしにくくなると報告しており、現在の診断手順では、知的能力の高い女性について ASD を適切に特定できていない可能性を指摘している。実際、女性は男性より ASD 診断を受ける年齢が大幅に遅いことが指摘されている (Begeer et al., 2013)。診断時期の遅れ、もしくは未診断であることは、適切な時期に適切な療育と支援を受ける機会を逃すことにつながり、二次障害のリスクを高める。ASD をもつ成人女性は精神症状を合併することが多いことも指摘されている (神尾ら、2013)。

Tachibana et al. (2017) は、ASD に対する就学前の早期療育についてメタアナリシスを行い、ASD の重症度や言語能力等の効果は研究によって異なるものの、児本人の対人相互交流や、保護者から児への応答性が改善することを示し、早期療育の重要性を説いている。しかし現在の診断基準では閾下にある女性について、その早期徴候を捉えようとする試みはほとんど行われておらず、早期療育に繋がっていないのが現状であると考えられる。

診断閾下の ASD 特性をもつ女性は、幼少期から学齢期にかけてどのような発達軌跡をたどるのか、またどのような適応行動の特徴をもつのか、そして ASD 特性や発達軌跡、適応行動の軌跡は男性とは異なるのだろうか？これらを知ることは、診断閾下の ASD 特性をもつ女性への早期療育と二次障害の予防にとって極めて重要である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、大きくは以下の 2 点である。(1) 一般集団において、9 歳時点で ASD 特性をもつ女性に焦点を当て、幼少期の神経発達軌跡と適応行動の軌跡を縦断的に、後方視的に調査することで、早期徴候を捉える。(2) 適応行動の軌跡の男女差について検討し、ASD や ADHD (注意欠如多動症) などの神経発達症の特性がその軌跡にどのように関連するかを調べる。

## 3. 研究の方法

本研究では、Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study にエントリーした児 1258 名とその母 1138 名を対象とする。HBC Study は、児の発達を胎生期から追跡する出生コホートであり、2007 年 11 月より対象者募集を開始して、すでに 12 年余が経過している。その特徴は、前方視的研究である、直接評価・面接を基本とする信頼性の高いデータ、頻回な情報収集、参加者の属性の代表性、同意取得率と継続率の高さにある (Tsuchiya et al., 2010; Takagai et al., 2016)。

**ASD 特性の測定** : ASD 特性は対人応答性尺度 (Social Responsiveness Scale Second Edition; SRS-2) を用いて測定した。SRS-2 は 65 項目からなる 4 件法による質問紙で、日常生活で観察される自閉症的行動特徴を捉え、診断の閾値下を含めた ASD 特性と連続的に捉えることができるとともに、男女それぞれについて標準得点化され、カットオフ値が設けられている。SRS-2 を用いることによって、一般集団の中で女兒としては比較的高い ASD 特性をもつ個人を特定できると考える。SRS-2 では、カットオフ値を用いて ASD 特性を定型、軽度、中程度、重度に分類可能であるが、本研究では軽度～中程度の群をまとめ、低、中、高群の 3 群に分類した。

**ADHD 特性の測定** : ADHD-Rating Scale (ADHD-RS) 日本語版を用いて測定した。ADHD-RS は、スクリーニング、治療、介入のための信頼性と妥当性が確認された尺度である。

**適応行動の測定**：Vineland Adaptive Behavior Scales Second Edition (Vineland-II) を用いて測定した。測定は、2.7, 3.5, 4.5, 6, 9 歳の5つのタイムポイントで行う。コミュニケーション、日常生活スキル、社会性の3つの適応行動領域と、全体としての適応行動についてそれぞれ標準得点を算出した。

**知的能力の測定**：9歳時の知的能力について、Wechsler Intelligence Scale for Children - Fourth Edition (WISC- ) を用いて測定した。4つの下位尺度である言語理解、知覚推理、ワーキングメモリ、処理速度から、Full-scale IQ (FIQ) を算出した。

**運動・言語・視覚認知発達の測定**：Mullen Scales of Early Learning (MSEL) を用いる。粗大運動、微細運動、視覚受容、受容言語、表出言語の5つの領域について、1, 4, 6, 10, 14, 18, 24, 32, 40ヶ月の9つのタイムポイントで測定された。

**共変量**：出生時の児の要因として、性別、出生体重、在胎週数は出産時の記録より情報を得た。出生前・出生時の環境または背景要因として、家族構成、母親の就労の有無、両親の年齢・教育年数、世帯年収については、保護者へのインタビューにより情報を得た。

**統計解析**：(1) ASD 特性の3つの群（低、中、高群）ごとの発達軌跡は、潜在成長曲線モデル (latent growth curve model) を用いて描かれた。適応行動の発達軌跡と運動・言語・視覚認知発達の軌跡を個別に描き、それぞれについて性別特異的な軌跡がみられるかどうかを検討した。共変量の選択は有向非巡回グラフ (Directed acyclic graph, DAG) を用いて検討した。(2) 適応行動の軌跡の性差を調べるために、multigroup parallel process latent class growth analysis を用いた。最初に何種類の軌跡クラスに分類されるかを特定し、クラスの構造やスコア平均が男女で異なるかどうかを検証することによって男女差について検討した。統計解析ソフトは Mplus および Stata を用いた。

#### 4. 研究成果

(1) 潜在成長曲線モデルの結果、表出言語と適応行動のコミュニケーションドメインで、群と性別の有意な交互作用がみられ、性別特異的な軌跡が確認された。表出言語では、男児では2歳前後で一時的な遅れを示す軌跡がみられ、女児では観察期間中一貫して目立った遅れがみられなかった (図1)。適応行動のコミュニケーションドメインでは、女児において3歳以降に直線的にスコアが低下する傾向がみられた (図2)。図3は、ASD 特性高群の男女における表出言語とコミュニケーションの軌跡を取り出して描いたものである。2.7歳~3.5歳の期間において、男子では、検査者の直接評価による表出言語のスコアと、保護者の報告に基づくコミュニケーションのスコアがほぼ一致しているのに対し、女子では両者の評価にズレが観察された。

表出言語では遅れが確認されないものの、3歳以降に適応行動におけるコミュニケーションに困難さがみられることは、ASD 特性をもつ女児の早期徴候である可能性がある。また3歳以前では、日常生活場面において保護者にも評価可能なほどの明確な徴候はみられない可能性がある。

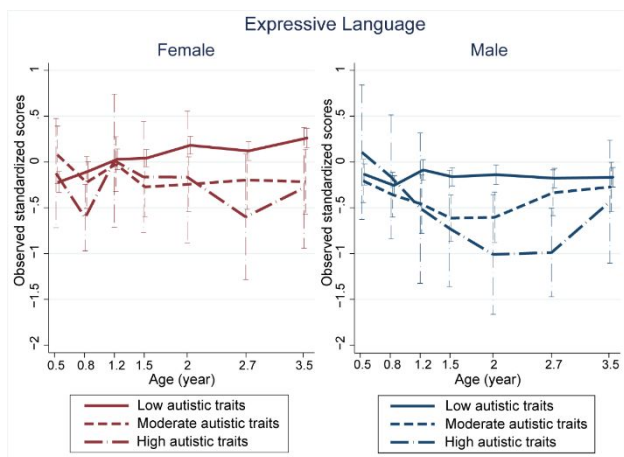


図1. 各 ASD 特性群の男女における表出言語の軌跡

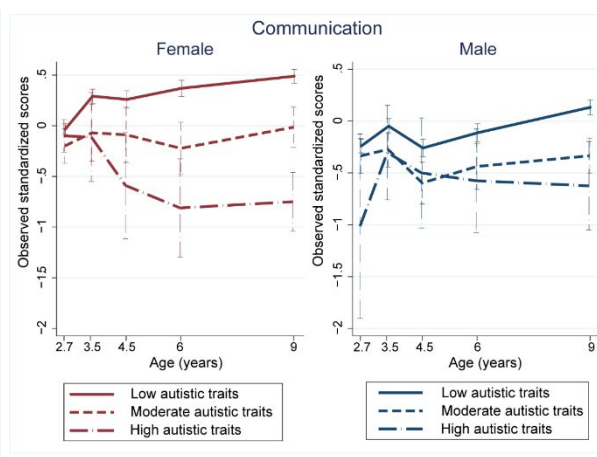


図2. 各 ASD 特性群の男女におけるコミュニケーションの軌跡

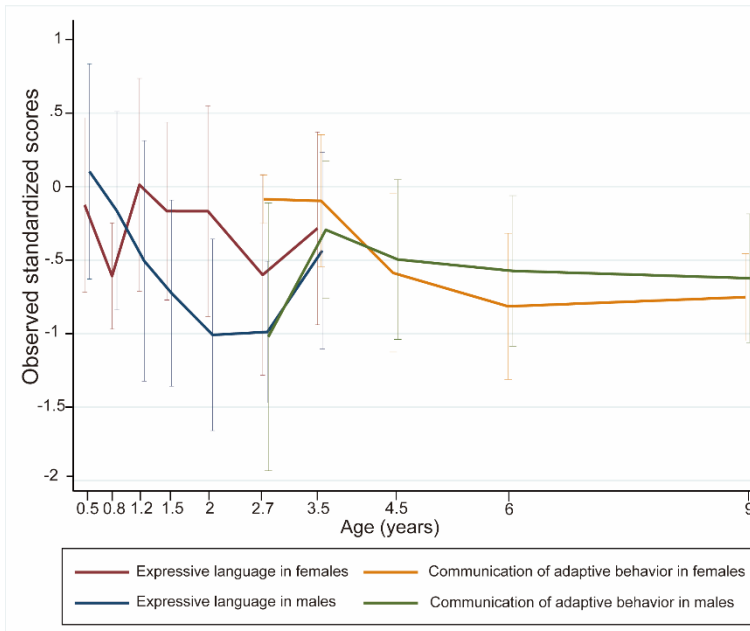


図3. ASD 特性高群の男女における表出言語とコミュニケーションの軌跡

(2) 適応行動の軌跡については、統計指標に基づいて4クラスに分類された。多母集団分析 (multigroup analysis) の結果、これらのクラスにおける男女の割合や平均値が異なるモデルがより適切であると考えられた。図4は、(A)コミュニケーション、(B)日常生活スキル、(C)社会性の3領域における男女別の軌跡を表している。コミュニケーションでは、各軌跡クラスのスコアは全体的に女子の方が高かった。日常生活スキルや社会性では、平均より適応行動に困難をもつ2つのクラスにおいて、男子の方がスコアが低かった。男子では、3歳以前から比較的4クラスのスコアの差が明確であったのに対し、女子では3歳以前のスコアの差は明確ではなかった。神経発達症特性をもつ男女がどの軌跡クラスに割り当てられているかを調べた結果が図5に示されている。最も適応行動に困難をもつクラス(Class 4)では、半数以上の女子がカットオフ値以上のASD特性またはADHD特性をもち、また6割以上の男子がIQ85未満の認知機能をもっていた。

これらの結果から、神経発達症特性をもつ女子は、特に3歳以降で適応行動に困難が明確にあらわれる可能性が示唆される。適応行動は、日常生活を送るうえで重要な機能であり、また変容可能である側面ももつことから、早期からの困難さの把握と適切な介入が望まれる。

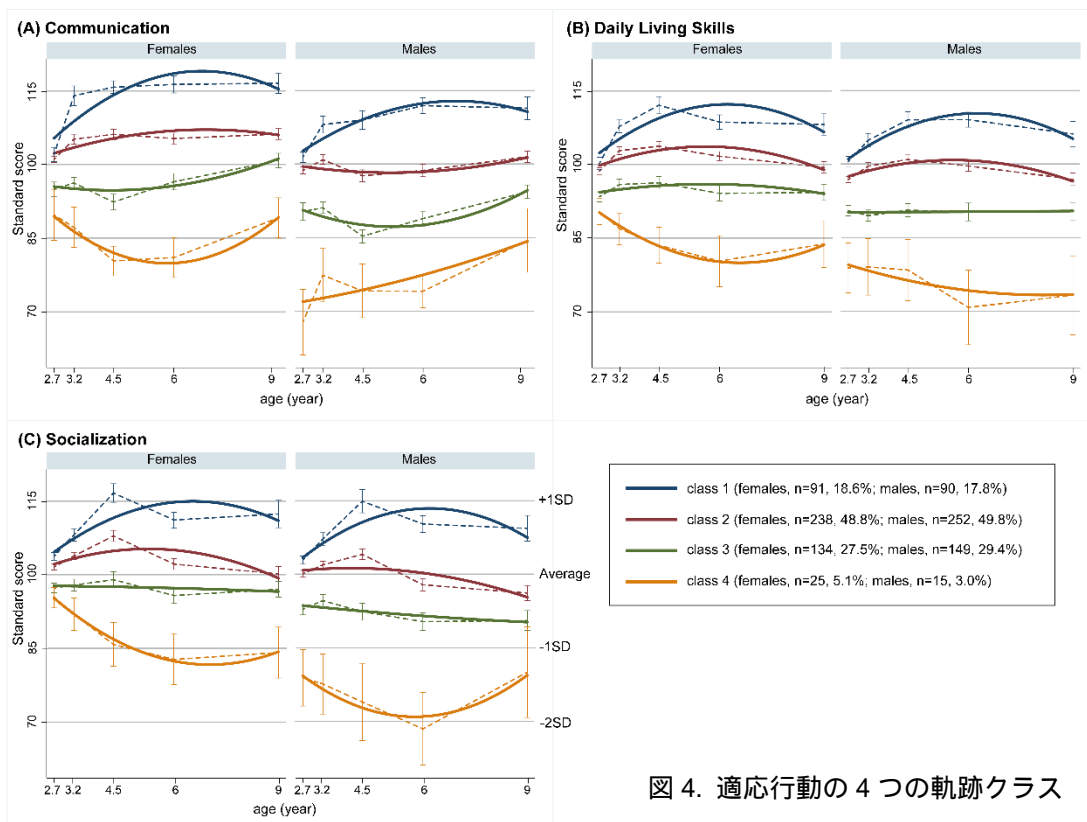


図4. 適応行動の4つの軌跡クラス

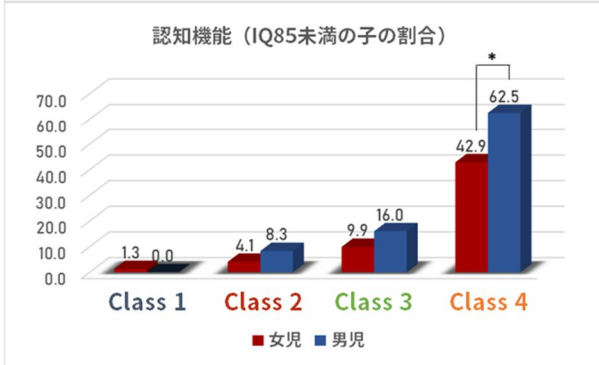
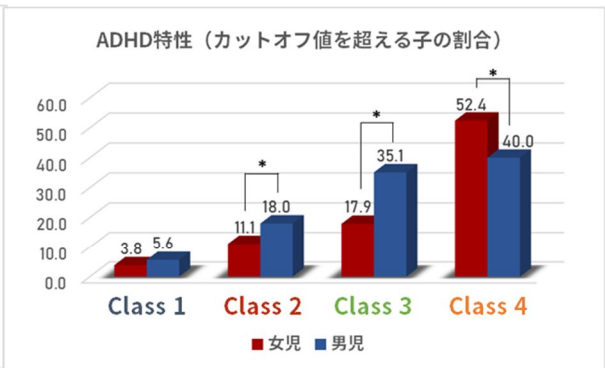
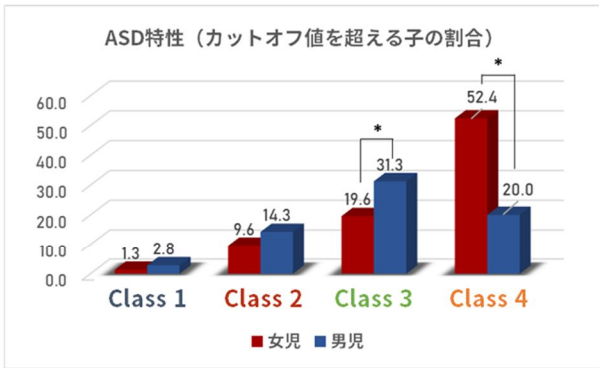


図 5. 適応行動の 4 つの軌跡クラスにおける男女の神経発達症特性

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 11件／うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Nishimura Tomoko, Kato Takeo, Okumura Akemi, Harada Taeko, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md. Shafiur, Hirota Tomoya, Takahashi Michio, Adachi Masaki, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Takahashi Nagahide, Senju Atsushi, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 13
2. 論文標題 Trajectories of Adaptive Behaviors During Childhood in Females and Males in the General Population	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsyt.2022.817383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Oh Jiwon, Shin Hyeong-Moo, Nishimura Tomoko, Rahman Mohammad Shafiur, Takahashi Nagahide, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 163
2. 論文標題 Perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate in umbilical cord blood and child cognitive development: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Environment International	6. 最初と最後の頁 107215 ~ 107215
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.envint.2022.107215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Kato Takeo, Nishimura Tomoko, Takahashi Nagahide, Harada Taeko, Okumura Akemi, Iwabuchi Toshiki, Nomura Yoko, Senju Atsushi, Tsuchiya Kenji J., Takei Nori	4. 巻 12
2. 論文標題 Identification of neurodevelopmental transition patterns from infancy to early childhood and risk factors predicting descending transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-08827-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Tainaka Hanae, Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Okumura Akemi, Harada Taeko, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md Shafiur, Nomura Yoko, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 305
2. 論文標題 Long-term effect of persistent postpartum depression on children's psychological problems in childhood	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 71 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2022.02.061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Iwabuchi Toshiki, Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Rahman Md Shafiur, Harada Taeko, Okumura Akemi, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Matsuzaki Hideo, Ozaki Norio, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Associations Among Maternal Metabolic Conditions, Cord Serum Leptin Levels, and Autistic Symptoms in Children	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fpsy.2021.816196	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Ishikawa-Omori Yuuka, Nishimura Tomoko, Nakagawa Atsuko, Okumura Akemi, Harada Taeko, Nakayasu Chikako, Iwabuchi Toshiki, Amma Yuko, Suzuki Haruka, Rahman Mohammad Shafiur, Nakahara Ryuji, Takahashi Nagahide, Nomura Yoko, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 22
2. 論文標題 Early temperament as a predictor of language skills at 40months	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Pediatrics	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12887-022-03116-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori Hiroyuki, Takahashi Michio, Adachi Masaki, Shinkawa Hiroki, Hirota Tomoya, Nishimura Tomoko, Nakamura Kazuhiko	4. 巻 17
2. 論文標題 The association of social capital with depression and quality of life in school-aged children	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262103	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Nagahide, Okumura Akemi, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md Shafiur, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 5
2. 論文標題 Exploration of Sleep Parameters, Daytime Hyperactivity/Inattention, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Polygenic Risk Scores of Children in a Birth Cohort in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2021.41768	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Adachi Masaki, Takahashi Michio, Shinkawa Hiroki, Mori Hiroyuki, Nishimura Tomoko, Nakamura Kazuhiko	4. 巻 57
2. 論文標題 Longitudinal association between smartphone ownership and depression among schoolchildren under COVID-19 pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology	6. 最初と最後の頁 239 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00127-021-02196-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Nagahide, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Okumura Akemi, Iwabuchi Toshiki, Rahman Md. Shafiur, Kuwabara Hitoshi, Takagai Shu, Nomura Yoko, Takei Nori, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 15
2. 論文標題 Association Between Genetic Risks for Obesity and Working Memory in Children	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnins.2021.749230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Horikoshi Takanobu, Nishimura Tomoko, Nomura Yoko, Iwabuchi Toshiki, Itoh Hiroaki, Takizawa Takumi, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 11
2. 論文標題 Umbilical cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoic acid, and the body mass index changes from birth to 5 1/2 years of age	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-99174-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rahman Md Shafiur, Takahashi Nagahide, Iwabuchi Toshiki, Nishimura Tomoko, Harada Taeko, Okumura Akemi, Takei Nori, Nomura Yoko, Tsuchiya Kenji J.	4. 巻 19
2. 論文標題 Elevated risk of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in Japanese children with higher genetic susceptibility to ADHD with a birth weight under 2000 g	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12916-021-02093-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する



1. 著者名 Tsuchiya Kenji J., Hakoshima Shuji, Hara Takeshi, Ninomiya Masaru, Saito Manabu, Fujioka Toru, Kosaka Hirota, Hirano Yoshiyuki, Matsuo Muneaki, Kikuchi Mitsuru, Maegaki Yoshihiro, Harada Taeko, Nishimura Tomoko, Katayama Taiichi	4. 巻 11
2. 論文標題 Diagnosing Autism Spectrum Disorder Without Expertise: A Pilot Study of 5- to 17-Year-Old Individuals Using Gazefinder	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2020.603085	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 西村倫子
2. 発表標題 発達障がい の病態生理に関するDOHaD的研究の進捗
3. 学会等名 第45回日本女性栄養・代謝学会学術集会 / 第10回日本DOHaD学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西村倫子
2. 発表標題 小児期の発達軌跡と神経発達症：パースコホートによるアプローチ
3. 学会等名 第65回日本小児神経学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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	土屋 賢治 (Tsuchiya Kenji)  (20362189)	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  (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	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	岩渕 俊樹  (Iwabuchi Toshiki)  (20711518)	浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任講師    (13802)	
研究分担者	奥村 明美  (Okumura Akemi)  (40767943)	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    (13802)	
研究分担者	崔 多美  (Choi Damee)  (50791836)	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    (13802)	
研究分担者	原田 妙子  (Harada Taeko)  (60525963)	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    (13802)	
研究分担者	武井 教使  (Takei Noriyoshi)  (80206937)	浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・教授    (13802)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関