

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 29 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591282

研究課題名（和文）前方視的研究による広汎性発達障害の早期徴候と支援導入ポイントの検討

研究課題名（英文）Investigation of early sign and interventional point for pervasive developmental disorders by prospective study

研究代表者

藤田 梓（FUJITA AZUSA）

浜松医科大学・医学部・特任研究員

研究者番号：50444352

研究成果の概要（和文）：

自閉症やアスペルガー障害などの広汎性発達障害（以下 PDD）のハイリスク群と対象群を対象に、子どもの発達と養育環境状態を前方視的に追跡調査し、PDD の早期診断早期介入を可能にする小児発達学的診断マーカー候補の特定と、支援導入の最適ポイントを探る目的で研究を開始した。生後 24 か月時において PDD ハイリスク児から M-CHAT 等で PDD の診断確定を行う予定であったが、本研究期間中に該当者は現れなかった。一方、研究参加児童の発達指標データから、出生季節が早期の神経発達に及ぼす影響を明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

In this study, we were progressing identification of diagnostic marker for pervasive developmental disorders (PDD) to investigate early sign and interventional point by prospective study. However, we couldn't find any subject with PDD from high-risk group within this term of grant-in-aid. On the other hand, we found seasonal variations of neuromotor development in entries by the research data.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：(1)広汎性発達障害 (2)ハイリスク (3)診断マーカー (4)出生コホート  
(5)早期診断早期介入

### 1. 研究開始当初の背景

子どもの発達障害や行動異常については、子どもの素因と環境要因との時系的な相互影響のプロセスが重要であるとするトランザクショナルモデルが提唱されている (Lecavalier L et al, 2006) ように、発達障害児の支援においては、子どもの脳機能や生物学的基盤の解明だけでなく、子どもの気質や家庭環境、養育者の精神状態などの相互作用

にも注目する必要がある。一方、自閉症やアスペルガー障害などの広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorders：以下 PDD) は、近年増加が最も目立つ発達障害のひとつである。また早期からの療育や育児支援を受けず慢性的な不適応を起こしてきた PDD 児は、不登校やひきこもり、精神科的疾患の罹患といった二次障害のリスクが高いだけでなく、養育者のうつ病発症や虐

待・被虐待のハイリスクであることも指摘されている。したがって、いかに早期に適切な対応を開始するかは PDD 児の将来予後にとって大変重要なだけでなく、養育者の心身の健康や親子関係などに問題が波及していくことを予防する鍵となる。しかしながら現在の乳幼児健診では、PDD 児を見過ごすことも少なくないことが問題視されており、十分なスクリーニング機能を担っているとは言いがたい。

PDD の早期徴候研究において、最近 Mullen Scale of Early Learning (以下 MSEL) という乳幼児の発達評価方法によって生後 14 か月からの自閉症スクリーニングが可能であったという報告がなされ関心を集めている (Landa, 2006)。しかし日本において MSEL の使用経験例はなく、一刻も早くわが国での PDD の早期発見・早期介入方法の確立が望まれる。

さて、従来の PDD の早期徴候研究は後方視的研究が多かったが、最も有効な手法は前方視的に子どもの発達を追跡調査し比較検討する方法である。このような前方視的調査研究を効率よく実施するためには、PDD 発症リスクが一般人口の 30 から 50 倍高いといわれている PDD 児の同胞 (ハイリスク児) を対象にすることが考えられる。しかし、わが国ではこのような調査研究は今までに実施されたことがない (栗田, 2002)。また、先述のトランザクショナルモデルを基盤においた、PDD の行動特徴の成立メカニズムを検討した研究や早期徴候研究は過去に例がない。

そこで、本研究において申請者は PDD ハイリスク児群と対象児群の行動発達と養育環境とを総合的にとらえた早期スクリーニング技法と支援導入のポイントを探ることを目的とした本研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

本研究では既に PDD の診断を持つ同胞がいる家族から生まれたハイリスク児と、PDD の診断を持つ同胞がいないローリスク児を対象とし、それぞれの対象児の発達を前方視的に追跡調査し、子どもの発達と養育環境要因との関連を含めた PDD の早期徴候として有用と思われる小児神経学的、あるいは小児発達行動学的な健診項目を追加した独自の発達評価尺度を用い、18 か月以前の PDD の早期徴候を明らかにする。また、子どもの気質調査や家庭環境や養育者の精神状態なども把握し多角的に支援導入のポイントを探る。

## 3. 研究の方法

浜松医科大学附属病院産科およびその近隣・関連病院において分娩をおこなう妊婦、

およびその児を対象とする出生コホートおよび NPO 法人アスペ・エルデの会の PDD ハイリスク児の出生コホートおよび家族支援プログラムを利用して、PDD ハイリスク児 (PDD と診断された同胞を持つ児: N=30) とローリスク児 (N=470) を抽出し、対象者とする。全例を出生から 24 ヶ月まで追跡し、小児発達学的マーカー候補の探索 (標準化された発達評価尺度を用いた時系的評価) と家庭環境や養育者の精神状態の時系的な把握を行う。これらの指標と、24 ヶ月時の最終診断 (臨床診断および自閉症診断観察スケジュール) との関連を解析し、PDD の早期診断基準を見いだす。なお対象者の募集に NPO 法人アスペ・エルデの会の協力のほか、研究の実施に複数・多施設の研究者の支援を受ける予定である。

平成 22 年度

### ① 対象者の募集 (藤田、連携: 辻井)

本研究の対象となる児は、浜松医科大学附属病院産科およびその近隣・関連病院において分娩をおこなう妊婦、およびその児を対象とする出生コホート研究および、NPO 法人アスペ・エルデの会の PDD ハイリスク児の出生コホートおよび家族支援プログラムから抽出され 2 群別される。第 1 は PDD の診断を受けている同胞をもつハイリスク児の群 (N=30) であり、第 2 は PDD の診断を受けている同胞がいない、もしくは同胞を持たないローリスク児 (N=470) である。周産期に重篤な脳障害を有する児および先天異常や発達遅延の原因になりうる身体疾患を罹患した児は除外する。なお、ハイリスク児のエントリーにおいては、協力者・NPO 法人アスペ・エルデの会理事長、辻井正次の支援を受ける。

すでに出生コホート研究においては、約 450 名の妊婦から同意が得られており、そのうち 300 名は現在出産を終えて追跡調査へと移行している。したがって申請期間中には 470 名の出産が見込まれる。また、ハイリスク児の出生コホートには、これまでに約 10 名のハイリスク児がエントリーした。申請期間終了までに 30 名のエントリーを見込んでいる。

### ② 追跡と小児発達学的マーカー候補の探索 (大城、連携・土屋)

生後 1、4、6、10、14、18、24 か月時の子どもの発達経過を追跡しながら、以下の標準化された評価尺度を用い、診断マーカー候補として定量化する。

(i) MSEL (Mullen Scale of Early Learning): 粗大・微細運動、視覚受容、受容・表出言語を評価し、小児発達の全般的傾向とバランスをみる。得られた素点を在胎週数を考慮に入れて Z スコア化し、小児発達学

的診断マーカー候補の一つとして活用する。

(ii) 乳幼児期の反射の確認や神経学的診察：1～10 か月では乳児反射や運動発達に、14～24 か月では呼名反応や共同注視に注目した評価を、申請者ならびに一定のトレーニングを受けた協力者が施行する。なお診察の様子は毎回ビデオにて記録し、ダブルコーディングにて評価の信頼性の検討をおこなう。

(iii) 乳児気質質問紙 (ITQ)、幼児気質質問紙 (TTS)：乳幼児期の外界刺激に対する易刺激性や活動性などの気質を評価するため子どもの気質を調査する。

(iv) 日本版乳幼児の家庭環境評価法 (JHSQ)：子どもの発達に影響を及ぼすとされる親子の相互作用、家庭での情緒的雰囲気、物理的家庭環境、躾などといった家庭養育環境条件を評価する。

(v) Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS)：小児発達を阻害する因子として重要な母親の抑うつ (Hammen et al., 1995, 2003) に注目し、簡便な自記式評価を行う。

(vi) Beck's Depression Inventory-Second edition (BDI-II)：うつ病の診断と症状評価に広く用いられている質問紙による評価法である。養育中の両親に記入させ、抑うつ状態を評価する。

(vii) Modified Checklist of Autism for Toddlers (M-CHAT)：PDD のスクリーニングテストとして広く使われている簡便な自記式検査法である。PDD の確定診断に移行する前の 1 次スクリーニングを目的に、18、24 ヶ月において施行する。

③診断確定 (宮地、連携・中村)

24 か月時において、1) PDD スクリーニングテスト (M-CHAT) にて 1 回でもカットオフポイントを超えた場合、または 2) 追跡調査を行う申請者および協力者 (小児科医、臨床心理士) が一致して PDD を懸念する場合、更に下記 2 法 (Lord et al., 1994, 2000) を加えた評価を行い PDD の診断確定を行う。

(i) Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)：児を観察対象として行う PDD 診断確定ツール。

(ii) Autistic Diagnostic Interview-revised (ADI-R)：保護者を面接対象として行う PDD 診断確定ツール。これら 2 法と、さらに臨床診断を加味することによって、24 ヶ月時点で与えられる診断の妥当性は極めて高くなり、報告によれば 9 歳時の再検で 90% を超える一致を示す (Lord et al., 2006)。

平成 23 年度以降

①対象者の募集

ハイリスク児は平成 23 年 3 月までエントリーを続け 30 名を募る。ローリスク児は、平成 22 年 12 月ごろまでに 450 名の募集が完了する見込みがあり、これ以降は募集を行わ

ない。

②③追跡と小児発達学的マーカー候補の探索、診断確定：前年度と同様の方法で施行。

④解析 (大城、連携・土屋)

確定した診断を従属変数として、小児発達学的マーカー候補との関連を、ロジスティック回帰分析を用いて解析する。はじめに、すべてのマーカー候補を単独で投入し、p 値が 0.25 以下となる候補のみを残す。次いで、ステップワイズ法にて第 2、第 3 の候補を順次投入し、log likelihood test を繰り返して、モデルの改善を見る。この過程を通じて複数の統計学的モデルが得られるため、それぞれに対して ROC 曲線をトレースするとともに goodness-of-fit test を施行する。あてまはりがよく、臨床的に有用と判断されるモデルを選択する。これを新しい PDD の早期診断基準として提示する。また、養育者の精神状態や家庭環境の評価結果と子どもの発達との関連についても解析を行う。

⑤報告：結果を国内・海外の学会で発表し、英文誌に報告する。

4. 研究成果

PDD のハイリスク群と対象群を対象に、子どもの発達と養育環境状態を前方視的に追跡調査し、PDD の早期診断早期介入を可能にする小児発達学的診断マーカー候補の特定と、支援導入の最適ポイントを探った。

本研究の対象となる児は、浜松医科大学附属病院産科およびその近隣・関連病院において分娩をおこなう妊婦、その児を対象とする出生コホート研究、NPO 法人アスペ・エルデの会の PDD ハイリスク児の出生コホートおよび家族支援プログラムから抽出された。周産期に重篤な脳障害を有する児および先天異常や発達遅延の原因になりうる身体疾患を罹患した児は除外した。生後 1、4、6、10、14、18、24 か月時の子どもの発達経過を追跡し、MSEL、ITQ、TTS、JHSQ、EPDS、BDI-II、M-CHAT のデータを収集した。生後 24 か月時において、M-CHAT にて 1 回でもカットオフポイントを超えた場合、または追跡調査を行う申請者が一致して PDD を懸念する場合に ADI-R、ADOS を加えた評価を行い PDD の診断確定を行う予定であったが、本研究期間中に該当者は現れなかった。

しかし、これらの発達指標データから、出生季節が早期の神経発達に及ぼす影響が明らかになった。この結果については、PLoS One 誌に公表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

1. Tsuchiya KJ, Matsuzaki H, Fujita A, et al. Seasonal variations of neuromotor development by 14 months of age: Hamamatsu Birth Cohort for mothers and children (HBC Study). PLOS One, 7:e52057, 2012
2. Takahashi S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Fujita A, et al. Psychosocial determinants of mistimed and unwanted pregnancy: the Hamamatsu Birth Cohort (HBC) study. Matern Child Health J.16:947-955, 2012

[学会発表] (計0件)

[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：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

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

[その他]

ホームページ等  
浜松医科大学・精神医学講座  
<http://hmup.jpn.org/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

藤田 梓 (FUJITA AZUSA)  
浜松医科大学・医学部・特任研究員  
研究者番号：50444352

### (2) 研究分担者

大城 将也 (OHSHIRO MASAYA)  
浜松医科大学・医学部・研究員  
研究者番号：40567880

松崎 秀夫 (MATSUZAKI HIDEO)  
福井大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号：00334970

### (3) 連携研究者

辻井 正次 (TSUJII MASATSUGU)  
中京大学・現代社会学部・教授  
研究者番号：20257546

土屋 賢治 (TSUCHIYA KENJI)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・准教授  
研究者番号：20362189

中村 和彦 (NAKAMURA KAZUHIKO)  
弘前大学・医学部・教授  
研究者番号：80263911