

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02189

研究課題名(和文) 幼児の多動と注意欠如に関連する因子の縦断的検討：出生コホート調査による展開

研究課題名(英文) Longitudinal examination of attention deficit hyperactivity of children in a birth cohort study

研究代表者

仲井 邦彦 (Nakai, Kunihiko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：00291336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,700,000円

研究成果の概要(和文)：注意欠如・多動症が疑われる児の数が近年増加している。その環境要因について、既存の出生コホート調査を活用して検証を実施した。3歳半で観察した子どもの問題行動スコアは、母回答で第2子以降で減少して、女兒に比べ男児で高く、育児環境スコアが高いほど減少した。ゲームを行なっている場合に、スコアが高くなる傾向が観察された。しかし、保育所・幼稚園での行動観察では、性別で同様な結果が確認されたものの、家庭環境スコアとの関連性は明確ではなかった。一方、K-ABC IIにより測定したIQに相当する指標は、男児で低く、育児環境スコアと正相関し、検査時の受動喫煙により低下し、受動喫煙の有害性が懸念された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ADHDまたはその傾向を示す子どもの数が増加しており、その環境要因について出生コホート調査にて縦断的な解析を行った。その結果、ADHDの臨床で確認されているように、男児に多いことなどを再確認するとともに、出生順位や育児環境による影響が示唆されたものの、子どもの行動特徴に関するより客観的な評価と考えられる。保育所・幼稚園での評価では性別以外の要因は明確ではなかった。一方で、認知処理過程などIQに関連する指標では、育児環境や受動喫煙、ゲームの利用などが要因として抽出された。子どもの適切な子育て環境を確保する上で重要な要因と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The number of children with suspected attention deficit/hyperactivity disorder has increased in recent years. In this study, the environmental factors were examined using an existing birth cohort study. The maternal scoring on child problem behaviors at the age of 3 and a half decreased in the second children, were higher in boys than in girls, and decreased as the parenting environment score was higher. It was observed that the score tended to increase when the child was playing games. However, the behavioral observations at nursery schools and kindergartens confirmed similar results by gender, but their relationship with the home environment score was not clear. On the other hand, the index corresponding to IQ measured by K-ABC II was low in boys and was positively correlated with the child-rearing environment score. These results suggest that avoiding second-hand smoke is still important.

研究分野：環境保健医学

キーワード：ADHD 出生コホート調査 受動喫煙 認知処理過程 問題行動 縦断的解析

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

学校統計の通級指導を受ける児の中で、注意欠如・多動症 (ADHD) が疑われる児の数が近年増加するなど、ADHD またはその傾向を示す小児の数が増加している。その要因として ADHD 発症には遺伝要因の関与が強いことが知られるものの、短期間の罹患率上昇を遺伝要因のみで説明することは難しく、観察する側が ADHD に関心を持ち始めたことに加え、発症に環境要因が関与する現象と予想される。もし環境要因の介在があるのなら、逆説的には成因を明らかにすることで予防や早期介入が可能となると期待される。ADHD の成因に関する基本的な情報の収集が求められていると考えられた。

### 2. 研究の目的

幼児の多動および注意欠如の行動特徴と関連する因子を明らかにするため、出生コホートの中で縦断的に解析し、予防と早期介入に資する情報を抽出することを目的として観察研究を計画した。対象者として、環境省が進めている子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) で確立された出生コホートのうち、東北大学独自に追加して調査を行っているコホートを活用した。幼児はもともと多動傾向と有すること、またその評価ではより客観的な測定が望ましいことから、子どもの行動特徴の評価では、養育者による評価に加え、保育所・幼稚園の担任に依頼し評価する方法の確立を行った。さらに、先行研究より不飽和脂肪酸の摂取が予防的に作用する可能性<sup>1)</sup>や、メチル水銀による曝露<sup>2)</sup>との関連性が指摘されており、同時に検討を行った。

### 3. 研究の方法

調査対象者は、エコチル調査のうち東北大学が進めている追加調査に参加する 3.5~5 歳の幼児とその家族とした。エコチル調査は 2011 年 1 月~2014 年 3 月の期間に全国 15 地区で約 10 万名規模で開始された出生コホート調査であり、宮城県では 9,217 名の妊娠女性の登録を得て進められている。今回の調査では気仙沼~石巻の 4 市町を対象としたが、2084 組の家族が参加 (当該地区での登録期間は 2013 年 10 月まで) しており、そのうち 1878 組の家族が東北大学の追加調査に参加した (Fig. 1)。この登録期間の母子健康手帳発行数 (n=3,029) を分母とすると、コホート調査のカバー率は当該地区の全出生児の 62.0% に相当した。対象児が 3.5 歳になった時点で面会を実施し、調査目的と内容 (知能検査と保育所・幼稚園での観察調査) を説明し、書面による同意を得て調査を進めた。子どもの知能検査への協力が得られた場合に、さらに保育所・幼稚園での観察調査について説明し同意を得た。調査に先立ち、東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し承認を得て調査を行った。

調査項目のうち、小児の認知処理機能として K-ABC II を用いて IQ に相当する指標の測定を実施した。K-ABC II は認知処理過程尺度 (心理尺度) と習得度尺度 (教育尺度) から構成され、認知処理過程尺度

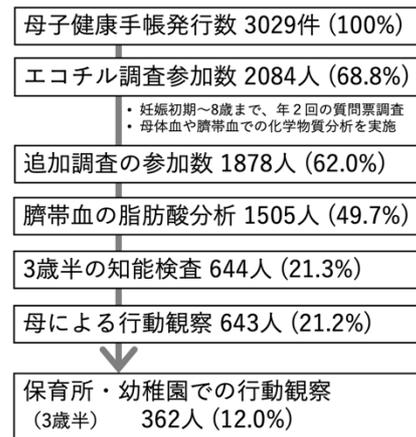


Fig. 1. 調査対象者の概要

Table 1 出生時期に関わる基本属性

項目	n	median (min-max)	%
母年齢 (出産時)	639	32 (18-45)	
在胎日数	639	275 (201-295)	
妊娠前BMI (kg/m <sup>2</sup> )	639	21.1 (15.4-42.2)	
妊娠中の体重増 (kg)	636	10.4 (-9.9-27)	
分娩形式 (経産)	639		81.2%
出生体重	639	3080 (1140-4546)	
出生順位 (第2子以降)	622		63.2%
性別 (男児)	639		53.7%
Apgar (1min)	628	9 (0-10)	
妊娠中の喫煙習慣			
非喫煙	322		50.5%
妊娠前にやめた	165		25.9%
妊娠でやめた	112		17.6%
妊娠中も喫煙	38		6.0%
妊娠中の受動喫煙 (Yes)	638		66.9%
妊娠中の飲酒習慣 (Yes)	632		1.9%
妊娠中の朝食欠食 (Yes)	630		13.0%
妊娠中の運動習慣			
low	434		68.5%
moderate	132		20.9%
high	67		10.6%
就労 (妊娠直前、Yes)	632		49.7%
婚姻 (Yes)	636		94.0%
母学歴 (12年まで)	633		52.4%
母Raven's スコア	637	31 (9-36)	
家庭総収入			
200万円未満	31		5.3%
200~400万円未満	252		43.1%
400~600万円未満	160		27.4%
600~800万円	81		13.8%
800万円以上	61		10.4%
授乳歴			
生後2ヶ月まで	93		14.4%
5ヶ月まで	82		12.7%
11ヶ月まで	124		19.2%
12ヶ月以上	346		53.9%
育児環境スコア	551	28 (13-38)	
臍帯血DHA (%)	552	6.87 (3.05-10.73)	
母毛髪水銀 (μg/g)	417	1.77 (0.29-20.29)	

Table 2 生後 42 ヶ月検査時の指標

項目	n	median (min-max)	%
母の喫煙習慣 (Yes)	644		11.9%
子の受動喫煙 (Yes)	644		25.4%
K-ABC II			
認知処理過程尺度	644	86 (40-140)	
同時処理尺度	644	89 (40-141)	
継次処理尺度	644	86 (59-133)	
習得度尺度	644	91 (43-147)	
検査時月齢	644	42 (41-46)	
行動観察			
母による回答	643	14 (0-56)	
保育所・幼稚園による回答	362	2 (0-54)	
ゲーム使用 (Yes)	643		41.5%

は流動性知能を表現し、同時処理尺度と継次処理尺度に分割される。習得度尺度は結晶性知能または学力に相当すると考えられている。注意欠如・多動傾向を示す行動特徴のスコア化では、ADHD の早期スクリーニングを意図した「行動特徴のチェックリスト」(母子保健情報、第 63 号)(以後、行動特徴スコアとする)および問題行動の包括的評価票である C-TRF (CBCL の教師版、国内で標準化されている)を用いた。母親に記入を依頼するとともに、保育所・幼稚園でもクラス担任または学年担任の協力を得てスコア化を行った。保育所・幼稚園でのスコア化に際しては、事前に測定精度や再現性確認を実施した後に<sup>3)</sup>、観察調査を進めた。育児環境スコアは、HOME (Home Observation for Measurement of the Environment) に基づき安梅らが開発した質問票版を用いた。

対象児の妊娠から幼児期における基本属性として、母親(年齢、体格指標、妊娠中の喫煙・飲酒習慣、産科学的指標及び社会経済的条件など)および児(出生体重、在胎期間など)についてはエコチル調査データ(東北大学で独自にデータ固定を行なった暫定データによる)を使用した。母親 IQ (Raven's Standard Progressive Matrices)、授乳期間、ゲーム使用歴、検査時の母親の喫煙習慣および対象児の受動喫煙は、質問票にて母親より情報提供を受けた。周産期における不飽和脂肪酸の摂取レベルは、臍帯血の赤血球膜の脂肪酸分析を実施し、全脂肪酸に占める DHA の割合を指標とした<sup>4)</sup>。胎児期におけるメチル水銀の曝露レベルは、出産時に採取した母親毛髪の水銀を加熱気化法により測定し解析に用いた。

#### 4. 研究成果

(1) 42 ヶ月の小児を対象として、644 名で知能検査(および母による行動特徴スコア化)を実施し、そのうち 362 名で保育所・幼稚園の協力を得て行動特徴スコア化の調査を実施した。疫学調査として十分なサンプル数を確保できたものと考えられた。なお、対象集団の登録時期の期間に、当該地域で発行された母子健康手帳の数を分母に推定すると、644 名および 362 名は、それぞれ 21.3%および 12.0%に相当した。

(2) 知能検査に参加した 644 名について基本属性を見てみると (Table 1&2)、妊娠期間中の母親の喫煙習慣は「妊娠で禁煙した」17.6%、「妊娠中も喫煙した」6.0%であり、母親の受動喫煙率は 66.9%であった。生後 42 ヶ月の検査時における母親の喫煙率は 11.9%、子どもの受動喫煙率は 25.4%であった。母の学歴は教育年で 12 年までが 52.4%であった。

(3) K-ABC II の認知処理過程尺度(および同時処理尺度、継次処理尺度)ならびに習得度尺度について解析を進めた (Table 3)。重回帰分析の結果より、認知処理過程尺度は、女兒に比べて男児で低く、育児環境スコアと正に相関し、検査時の受動喫煙によりスコアが低下した。同時処理尺度は受動喫煙以外は同様な結果であり、継次処理尺度は性別のみが関連した。習得度尺度については、第 2 子以降で値が低下し、女兒に比べて男児で低い値となった。母親の年齢および育児環境スコアと正に相関した。母親の IQ、教育歴、家庭総収入、妊娠期間中の母親の喫煙習慣との関連性は観察されなかった。環境要因として受動喫煙の負の影響が示唆される結果となったが、先行研究でも受動喫煙による小児の知的発達の障害が報告されており<sup>5)</sup>、メカニズムについては不明ながら、小児の受動喫煙を減らす努力が必要と結論された。一方で、習得度については、母親の年齢や出生順位(第 1 子に熱心な教育的アプローチを行うなど)から見て、母親の教育態度などが影響することが示唆された。

Table 3 K-ABC II に関する重回帰分析

項目	認知処理尺度		同時処理尺度		継次処理尺度		習得度尺度	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
N	473		473		473		473	
自由度調整R <sup>2</sup>	0.069		0.056		0.041		0.102	
母年齢	0.04	0.45	0.04	0.42	-0.02	0.74	0.10	0.035
在胎日数	0.08	0.09	0.07	0.13	0.06	0.19	0.04	0.37
出生順位 (第2子以降)	-0.03	0.47	-0.06	0.23	-0.02	0.74	-0.16	0.0005
性別 (男児)	-0.15	0.0007	-0.12	0.0076	-0.15	0.0017	-0.18	<0.0001
妊娠中の喫煙	reference		reference		reference		reference	
非喫煙								
妊娠前にやめた	0.06	0.44	0.05	0.50	0.04	0.59	0.05	0.47
妊娠でやめた	0.11	0.15	0.12	0.11	0.08	0.32	0.12	0.10
妊娠中も喫煙	-0.04	0.64	-0.03	0.76	-0.04	0.67	-0.13	0.18
運動習慣	reference		reference		reference		reference	
low								
moderate	-0.03	0.71	-0.02	0.83	-0.02	0.80	0.01	0.90
high	-0.05	0.50	-0.03	0.66	-0.05	0.49	-0.01	0.87
母学歴 (12年まで)	0.04	0.38	0.04	0.43	0.03	0.52	0.03	0.49
母Raven's スコア	0.07	0.15	0.06	0.26	0.06	0.19	0.07	0.15
育児環境スコア	0.11	0.030	0.10	0.043	0.07	0.13	0.10	0.036
ゲーム使用 (Yes)	-0.06	0.20	-0.08	0.075	-0.03	0.47	0.06	0.21
検査時の受動喫煙 (Yes)	-0.10	0.046	-0.08	0.11	-0.07	0.13	-0.02	0.69

その他の共変量：総収入 (5件法)、妊娠中の飲酒習慣 (Y/N)、授乳期間 (4件法)、テスター

(4) 行動特徴スコアについて (Table 4)、問題行動が観察される場合にスコアが高くなるが、母回答の結果では、第 2 子以降でスコアは減少して、女兒に比べて男児で高く、育児環境スコアが

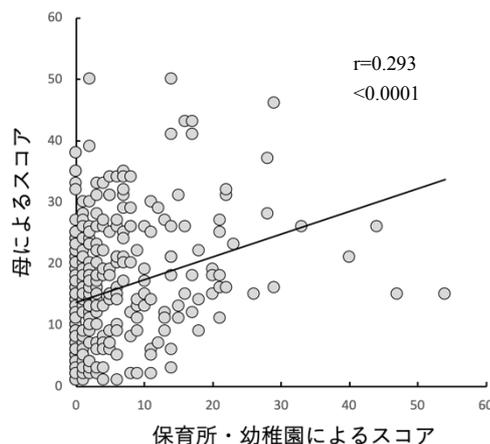
高いほど減少した。また、ゲームを家庭内で行なっている場合に、スコアが高くなる傾向が観察された。一方で、保育所・幼稚園での行動観察では、性別で同様な結果が確認されたものの、出生順位や家庭環境スコアとの関連性は明確ではなかった。母親が子どもの行動観察を行った場合、回答する際に育児に対する考え方など母親の主観が測定バイアスとして入り込むことが懸念される。このため保育所・幼稚園での結果がより信頼性が高い結果と考えられた。ただし、保育所・幼稚園での行動観察では、妊娠期間中における母親の運動習慣が激しい場合に、小児の問題行動の傾向が顕著となる現象が観察された。妊娠中の母親の運動習慣と小児の ADHD に関する先行研究はない。さらに、妊娠中の過激な運動の有害性について、早産や出生体重などを指標とする限り、特に心配はないとする報告は少なくない。母親の妊娠期間中の運動習慣と ADHD の関連性について、さらに検討が必要と考えられた

Table 4 行動特徴スコアに関する重回帰分析

項目	母回答の行動特徴		保育所・幼稚園回答の行動特徴	
N	473		267	
自由度調整R <sup>2</sup>	0.197		0.067	
	$\beta$	p	$\beta$	p
母年齢	0.06	0.18	0.06	0.39
在胎日数	-0.08	0.067	0.00	0.95
出生順位 (第2子以降)	-0.17	0.0001	-0.06	0.35
性別 (男児)	0.15	0.0003	0.19	0.0024
妊娠中の喫煙	非喫煙	reference	reference	
	妊娠前にやめた	0.06 0.43	0.07	0.49
	妊娠でやめた	0.01 0.85	0.10	0.33
	妊娠中も喫煙	0.05 0.57	-0.08	0.51
運動習慣	low	reference	reference	
	moderate	0.04 0.56	0.06	0.50
	high	0.04 0.55	0.20	0.030
母学歴 (12年まで)	-0.02	0.64	-0.05	0.46
母Raven's スコア	0.07	0.15	0.00	0.97
育児環境スコア	-0.33	<0.0001	-0.11	0.082
ゲーム使用 (Yes)	0.09	0.050	-0.01	0.85
検査時の受動喫煙 (Yes)	0.05	0.26	-0.07	0.31

その他の共変量：総収入 (5件法)、妊娠中の飲酒習慣 (Y/N)、授乳期間 (4件法)

(5) 行動特徴スコアについて、母親による回答と、保育所・幼稚園による回答のスコアを比較した (Fig. 2)。両者の間に弱い相関関係は観察されたものの、かなり不一致となることが示唆された。問題行動を判断するカットオフは設定されていないため陽性的中率などは未計算であるが、保育所・幼稚園では ADHD 傾向を認めていないにも関わらず、母親は ADHD 傾向があるとする事例が散見され、養育者側でより評価が厳しい方向に傾くことが示唆された。一方で、保育所・幼稚園側は問題行動を指摘しているケースで、母親の評価はやや低い場合があり、両者の評価は一致していない場合が多いとも考えられた。保育現場での子どもの行動特徴を巡って、見解の相違を引き起こす状況が示唆された。



(6) 胎児期におけるオメガ3系不飽和脂肪酸の摂取が、子どもの問題行動に対して抑制的に働くとする報告<sup>1)</sup>があるが、今回の解析では臍帯血 DHA に関連する栄養学的なベネフィットを示唆する結果は観察されなかった。

(7) 胎児期におけるメチル水銀曝露と子どもの問題行動との関連性を指摘する先行研究があるものの、出産時の母親毛髪水銀より推定したメチル水銀曝露と、生後 42 ヶ月における行動指標との間に関連性は見出されなかった。

Fig. 2. 母回答と保育所・幼稚園回答の行動特徴スコアの比較

(8) 本研究はエコチル調査を活用した観察研究であり、エコチルでは 11 歳まで追跡が予定されている。ADHD については、小学校就学後に診断が行われる場合が多く、エコチル調査でも、就学後に母親より小児の発達障害 (ADHD に加え、自閉症スペクトラム障害、学習障害、発達性協調運動障害など) について情報収集が行われている。エコチル調査の成果を活用し、引き続き縦断的に検証し、生後 42 ヶ月において観察された行動特徴との関連性を検討する計画である。

<引用文献>

1) Kohlboeck G, et al. Effect of fatty acid status in cord blood serum on children's

- behavioral difficulties at 10 y of age: results from the LISApplus Study. *Am J Clin Nutr.* 94(6):1592-9, 2011.
- 2) Sagiv SK, et al. Prenatal exposure to mercury and fish consumption during pregnancy and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder-related behavior in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 166(12):1123-31, 2012.
  - 3) 津野ほか. 幼児向けADH行動評価尺度「行動特徴のチェックリスト (BCL)」の妥当性と信頼性の検討. *日本衛生学雑誌*. 73(2):225-234, 2018.
  - 4) Yamada K, et al. Relationships between docosahexaenoic acid compositions of maternal and umbilical cord erythrocytes in pregnant Japanese women. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 147:1-5, 2019.
  - 5) Park S, et al. Environmental tobacco smoke exposure and children's intelligence at 8-11 years of age. *Environ Health Perspect*. 122(10):1123-1128, 2014.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 仲井邦彦, 龍田希, 西浜袖季子, 津野香奈美, 吉益光一, 伊藤由起, 上島通浩
2. 発表標題 臍帯血ドコサヘキサエン酸と出生児の神経発達 エコチル調査の追加コホート調査より
3. 学会等名 第76回日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2017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	津野 香奈美 (Tsuno Kanami) (30713309)	神奈川県立保健福祉大学・ヘルスイノベーション研究科・講師  (22702)	
研究分担者	吉益 光一 (Yoshimasu Koichi) (40382337)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授  (24701)	
研究分担者	龍田 希 (Tatsuta Nozomi) (40547709)	東北大学・医学系研究科・講師  (11301)	
研究分担者	藤原 幾磨 (Fujiwara Ikuma) (10271909)	東北大学・医学系研究科・教授  (11301)	