

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04137

研究課題名(和文) 遺伝および環境要因の共分散構造モデルに基づく発達障害発症および重症化機序の解明

研究課題名(英文) Relationship among symptoms of developmental disorders and genetic and environmental risk factors based on covariance structure analysis

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,600,000円

研究成果の概要(和文)：3歳半の幼児と母親を対象に、児の注意欠如多動性障害(ADHD)および自閉症(保育士評価)と知的能力、さらに母親のADHD傾向を評価した。合わせて家庭の年収、母体中の栄養および金属類のデータを用いて、遺伝要因、自然環境要因、経済要因と、児の発達障害の関係性を共分散構造分析で検証した。さらに近隣地域の保育士の精神的ストレス調査を行い地域差を分析して、観測変数に追加した。結果として発達障害傾向と知的能力の間の強い負の相関を認めただけ、臍帯血総コレステロール量とADHDの正の相関を認めた。また、療育センター外来の調査で母親よりも保育士の方が、幼児の問題行動をより正確に評価していることが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究によって、遺伝要因や経済要因、環境化学物質と発達障害の間にはほとんど関連性は認めなかったが、臍帯血総コレステロール量と幼児のADHD傾向の間には有意な正の相関を認めた。脳の形成発達に必要なコレステロールが、ADHDのような未熟脳では、母体の臍帯静脈に依存している可能性が示唆され、ADHDの早期発症に繋がる知見と考えられた。

また、幼児の発達障害に影響を与える保育士の精神的ストレスに地域差がみられたことと、保育士の幼児の問題行動評価が母親よりも正確であったことは、幼児の発達障害の評価には保育士による評価が必須であるとともに、その保育士に対する精神的ケアが必要であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Relationship among infants' development disorders related symptoms (autism, ADHD, intellectual disability) assessed by nursery teachers and psychologist, and genetic and environmental factors, was evaluated in population-based couples of 3-years old infants and their mothers. Covariant structure analysis was performed using those infants' clinical disorders-related symptoms and annual familial income as well as nutrition and metal data in umbilical cord or maternal blood. In addition, geographical variable was added, which might reflect some differences of mental stress among nursery teachers in that area. As a result, we found strong positive correlation among autism, ADHD, and intellectual disability. We also found that total cholesterol in umbilical cord was positively and significantly associated with infants' ADHD-like symptoms. Finally, we confirmed that assessment of infants' problematic behaviors due to the disorders was more precise by nursery teachers than by mothers.

研究分野：精神保健

キーワード：ADHD 自閉症 知的能力 環境化学物質 経済的要因 保育士 発達性協調運動障害

1. 研究開始当初の背景

自閉症や注意欠如多動性障害 (ADHD)、知的障害のような発達障害は、これまで臨床研究が中心であり、病因論の立場からの研究は比較的乏しく、精神科や小児科の教科書にもほとんど記載がみられなかった。発達障害の原因は大きく、遺伝要因と環境要因に分けて考えることができる。後者はさらに心理・社会的環境要因と自然 (物理・化学的) 環境要因に分けて考えることができる。遺伝要因と環境要因のどちらを重視するかは、疾病の種類によって異なる。発達障害の病因に関する研究は各種の疫学的手法を用いた研究が多いが、遺伝要因のみ、あるいは環境要因のみに限定されたものがほとんどで、これら遺伝・環境要因の相互の関連性と、それが発達障害の発生あるいは重症度や病態像に与える包括的な影響について検証した先行研究はほぼ皆無であった。

2. 研究の目的

現在全国規模で展開されている大規模出生コホート研究であるエコチル調査の追加調査として、まだ発達障害の診断がついていない保育所または幼稚園に在籍する 3 歳 6 ヶ月の幼児と、彼らと最も密に接する母親と保育士を対象に、上記の遺伝要因、心理社会的環境要因、自然環境要因がこれら幼児の発達障害特性 (自閉症、ADHD、知的障害) や問題行動に与える影響を、これらリスク要因間の相互関係も加味した共分散構造モデルを適用することによって、総合的に解明し、発達障害の発生ならびに重症化を防ぐための知見を得ることを目的とした。

3. 研究の方法

応募申請書に記したように、本研究は 2014~2016 年度 環境省環境研究総合推進費 環境問題対応型研究課題 (5-1451) 「胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達や ADHD 傾向との関連性」における、代表研究者の担当サブテーマである「幼児期における ADHD および疑似問題行動の評価」の対象者をベースとして、追加の調査を行っている。研究協力機関の事情等もあり、当初予定していたよりも新規の参加者は少なかったが、研究の最終目的となるデータセットの作成には概ね成功し、また保育士の精神的ストレスの地域差や、幼児の問題行動評価方法の妥当性など、新たな知見も得ることができたことを考え合わせると、初期の目的の 90% 以上は達成できたと考えている。

(1) 母親の発達障害傾向および精神疾患と幼児の発達障害傾向の関連性

環境省環境研究総合推進費 環境問題対応型研究課題 (5-1451) によって、2017 年 3 月までに、エコチル宮城ユニットの追加調査の対象となっている宮城県内の I 市と K 市在住の 1897 組の母子のうち、幼児の問題行動 198 名、母親の精神疾患 157 名、母親の ADHD 傾向 228 名のデータを蓄積していた。これをベースに調査を継続し、2018 年 11 月までに、母親計 353 名、幼児計 362 名のデータを収集した。

1-1) 母親の自閉症傾向と ADHD 傾向について

母親の自閉症傾向を、自己記入式調査票である「AQ 日本語版 自閉症スペクトラム指数 (成人用)」を用いて評価した。ADHD 傾向については、これも自己記入式尺度である成人 ADHD 評価尺度 CAARS 日本語版を用いた。

1-2) 幼児の発達障害傾向について

幼児の発達障害を含む行動特性の評価は全て、幼児が在籍している保育所または幼稚園の保育士に依頼した。ASEBA (Achenbach System of Empirically Based Assessment) に基づく子どもの行動評価尺度で、親が記入する child behavior check list (CBCL) の保育士記入版である C-TRF を用いた。

1-3) 統計解析

母親の自閉症傾向および ADHD 傾向と、幼児の自閉症傾向および ADHD 傾向との関連性を logistic 回帰分析およびピアソン相関係数によって評価した。

(2) 保育士の精神的ストレスの地域差について

研究分担者の協力を得て、宮城県内の保育士 1349 名を対象に、抑うつ尺度 K6 日本語版、JCQ (job content questionnaire) 日本語版、Utrecht work engagement scale 日本語版 (UWES-9)、バーンアウト (燃え尽き症候群) 尺度日本語版 (MBI-GS)、離職意思、努力 報酬不均衡モデル質問票日本語版 (ERI) を用いた。これらの尺度を用いて、対象を県内の都市部 (614 名)、都市部周辺 (585 名)、郡部 (150 名) の 3 群に分けて、ストレス関連尺度の地域差を検証した。

(3) 共分散構造分析のためのデータセットの作成と解析

上記(1)、(2)の結果および先行研究の知見を踏まえ、研究協力者ならびに研究分担者の協力を得て、本研究の主目的である共分散構造分析のためのデータセットの作成を行った。エコチル全体調査のデータから、家庭の年収、母体血水銀、母体血鉛、母の不飽和脂肪酸摂取頻度、臍帯血総コレステロールを抽出した。これに加えて上記(1)、(2)に関連する変数と、幼児の知的能力を追加した。幼児の知的能力は研究分担者の協力で K-ABC で評価し、認知能力(知能)と習得度指数を算出した。これら全ての変数に欠損値がない 276 組の母子を共分散構造分析の解析対象とした。

(4) 保育士と母親の子どもの問題行動評価の違いに関する検証

本研究の方法論の妥当性の確認と、保育士と母親の子どもの問題行動評価の違いを精密に検証するため、和歌山県内の療育センターの外来受診者の母子を対象に調査を実施した。具体的方法は、発達障害に高頻度に合併する発達性協調運動障害(developmental coordination disorder; DCD)に着目し、幼児に一定の動作をさせて、理想の動きとの差を数値化し、その値と母親および保育士によって評価された問題行動(対応する CBCL と C-TRF で評価)の得点との相関係数を求めて母親と保育士でそれぞれ比較した。正確に問題行動を評価している場合には、DCD の併存を考慮すると、高い正の相関係数が観察されることが予測できる。

幼児の運動評価には DCD の評価のために開発された「N 式幼児協調性評価尺度」の中の、「静止したバレーボールのキック動作」を用いた。理由は動作前の条件が、幼児の間で最も均質に保てるからである。動作の解析は高解像度カメラで 2 方向から撮影した画像を、運動画像解析ソフト DIPP-Motion V Ver.1.1.33 を用いた。2 次元座標平面上で各幼児ごとに「N 式幼児協調性評価尺度」で規定された理想の動作を作成し、その動作との実際の動きのずれを座標平面上で数値化した。

4. 研究成果

(1) 母親の発達障害傾向および精神疾患と幼児の発達障害傾向の関連性

母親の精神疾患と幼児の ADHD および自閉症傾向の関連性については、環境省環境研究総合推進費の成果なので、表には示さないが、母親の精神疾患と幼児の ADHD および自閉症の間には実質的な関連性が認められなかった。

表 1 に 母親の自閉症傾向と幼児の ADHD および自閉症傾向の関連性を示す

表 1. 母親の自閉症傾向と幼児の ADHD および自閉症傾向の関連性

幼児の ADHD 傾向 ^a (n=121)	粗オッズ比	95% 信頼区間
母の自閉症傾向 ^b なし	1.00	
母の自閉症傾向あり	1.48	0.26-8.52
幼児の自閉症傾向 ^c (n=121)		
母の自閉症傾向 ^b なし	1.00	
母の自閉症傾向あり	1.92	0.63-5.81

^a 「行動特徴のチェックリスト」の得点、または C-TRF (疾患) の得点が上位 10%

^b 自閉症評定尺度 (成人用) 21 点以上 (75 パーセンタイル)

^c C-TRF (保育士評価) 5 点以上 (95 パーセンタイル)

表 2 に相関係数で評価した 母親の ADHD 傾向と幼児の ADHD および自閉症傾向の関連性を示す

表 2. 母親の ADHD 傾向と幼児の ADHD および自閉症傾向の関連性 (n=308)

母 ADHD	DSM-IV 総合 ADHD 症状 (CAARS 尺度)	ADHD 識別指標 (CAARS 尺度)
幼児 ADHD		
C-TRF (疾患)	0.10(0.073)	0.11(0.059)
C-TRF (症状)	0.10(0.067)	0.081(0.16)
幼児自閉症		
C-TRF (疾患)	0.067(0.24)	0.030(0.60)
C-TRF (症状)	0.070(0.22)	0.073(0.20)

数値はピアソンの相関係数、カッコ内は p 値を示す。

以上から、母子間で同一疾患同士の遺伝的関連性が示唆された。

(2) 保育士の精神的ストレスの地域差

表3に宮城県内の保育士のストレス関連尺度の地域差を示す。

この結果から、都市部の勤務者において、比較的疲弊感や離職意思が高く、努力量が大きい割に、それに見合った報酬が与えられていない傾向が認められた。

こうした点を加味して、最終的な共分散構造分析のモデルには地域変数を2値変数として追加した。

表3. 保育士における精神的ストレスの地域差

		都市部(n=614)	郊外(n=585)	郡部(n=150)	P値 ^a
ストレス尺度		Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	
燃え尽き(MBI-GS)	疲弊感	3.8(1.6)	3.6(1.6)	3.5(1.6)	0.06
離職意思		2.9(1.0)	2.8(1.0)	2.8(1.0)	0.04
努力 報酬不均衡(ERI)	努力	19.9(6.2)	19.4(6.0)	19.0(6.0)	0.12
	報酬	42.5(9.1)	43.1(8.3)	41.2(10.2)	0.07
	努力/報酬	0.95(0.54)	0.90(0.45)	0.99(0.68)	0.09

^a一元配置分散分析

(3) 共分散構造分析の解析結果

方法論で述べた変数を用いて、本研究の主目的である共分散構造分析モデルを図1に示す。

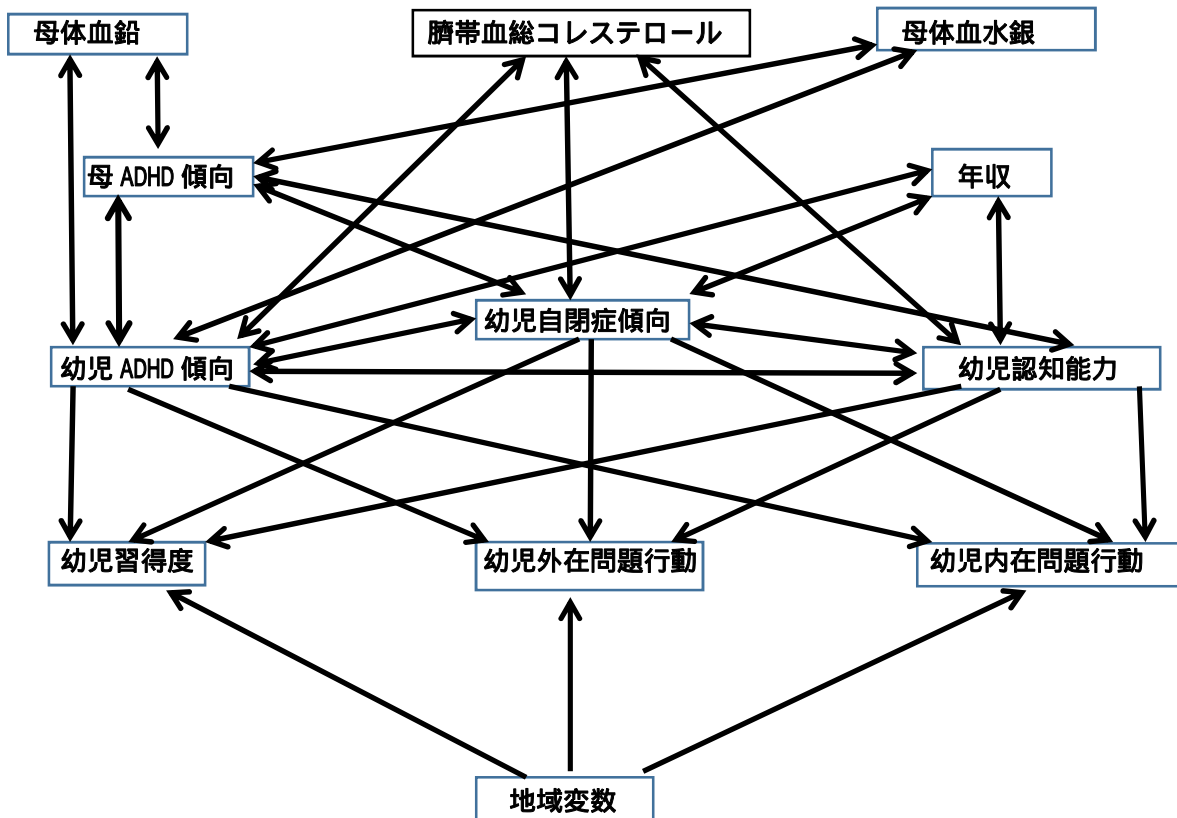


図1. 共分散構造モデルからみた遺伝要因および環境要因と幼児の発達障害傾向の関係性

(誤差要因省略) n=276, モデル適合度指標: GFI 0.921, AGFI 0.839, NFI 0.812, CFI 0.846, RMSEA 0.106

環境要因では臍帯血総コレステロール濃度と幼児のADHD傾向にのみ有意な正の関連性が認められた。臍帯血総コレステロール濃度はADHDの出生前診断の補助指標として応用できる可能性がある。

(4) 保育士と母親の子どもの問題行動評価の違いに関する検証結果

最後に、本研究の方法論的妥当性を明らかにするため、保育士と母親双方の子どもの問題行動評価の違いについて報告する。方法に記したように対象者は地域の療育センターを発達障害の疑いで新患受診した31組の母子であるが、70%は保健所の乳幼児健診でスクリーニングされて紹介受診した患者である。表4に幼児の動作における理想の動きとのずれの程度と保育士および母親による問題行動評価の相関を示す。

表4. 幼児の静止ボールキック動作の理想形との差(XY軸二次元座標平面で算出)と母親および保育士による問題行動の評価の相関(n=26)

問題行動	評価者	踵X	踵Y	膝X	膝Y	肩X	肩Y	腰X	腰Y	尺度得点(n=27)
内在	母	-0.43	-0.32	-0.45	-0.31	-0.074	-0.041	0.045	-0.077	-0.014
	P値	0.025	0.11	0.020	0.12	0.72	0.84	0.83	0.71	0.94
	保育士	0.27	0.18	0.20	0.14	0.19	0.22	0.17	0.21	-0.30
	P値	0.18	0.37	0.33	0.48	0.36	0.28	0.40	0.30	0.13
外在	母	-0.18	-0.070	-0.21	-0.081	0.085	-0.073	0.0027	-0.10	-0.18
	P値	0.39	0.74	0.31	0.69	0.68	0.72	0.99	0.62	0.36
	保育士	0.16	-0.0059	0.12	-0.063	0.083	0.24	-0.0042	0.22	-0.24
	P値	0.43	0.98	0.15	0.76	0.69	0.23	0.98	0.29	0.22
総合	母	-0.26	-0.17	-0.27	-0.16	0.034	-0.070	0.050	-0.10	-0.16
	P値	0.19	0.41	0.18	0.45	0.87	0.74	0.81	0.63	0.41
	保育士	0.21	0.17	0.17	0.12	0.17	0.22	0.11	0.19	-0.28
	P値	0.30	0.41	0.40	0.57	0.40	0.27	0.58	0.34	0.16

数値はピアソン相関係数を示す。

理想の動きとのずれの程度と幼児の問題行動の相関であるから、発達障害とDCDの合併の高さを考慮すると、正の相関が予測できる。画像解析の結果をみると、保育士の問題行動評価との関連性はほとんど正の相関であるが、母親による問題行動評価とは負の相関が多い。このことは、保育士が集団の中で、母親よりも正確かつ客観的に幼児の問題行動を評価していることを示唆している。医師と作業療法士が採点した尺度得点は、動作が円滑にできるほど得点が高く出るので、問題行動との間には負の相関となるが、これで見ても、保育士の評価の方が、負の相関係数の絶対値が大きい。以上のことから、**保育士の幼児の問題行動評価は母親よりも正確であり、保育士に発達障害傾向の評価を依頼した本研究の方法論的妥当性が証明された。**

[参考文献]

阿部敏明、他. 胎児の成長・発達に及ぼすコレステロールと多価不飽和脂肪酸(PUFA)の影響に関する研究

平成10年度 牛乳栄養学術研究会委託研究報告書

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉益光一
2. 発表標題 母親の精神疾患および発達障害と子供のADHD傾向
3. 学会等名 第114回日本精神神経学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉益光一
2. 発表標題 注意欠如多動性障害（ADHD）の疫学：環境要因と遺伝要因の関係性を中心に
3. 学会等名 第29回日本健康医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉益光一、龍田希、仲井邦彦
2. 発表標題 幼児期における発達障害傾向と母親の精神病理の関連性
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳沼梢、津野香奈美、吉益光一、佐野裕子、前田有秀、仲井邦彦
2. 発表標題 保育者のストレス状況に関する横断研究
3. 学会等名 第90回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2020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 (Kanami Tsuno) (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	竹村 重輝 (Shigeki Takemura) (70511559)	和歌山県立医科大学・医学部・助教 (24701)	
研究分担者	龍田 希 (Nozomi Tatsuta) (40547709)	東北大学・医学系研究科・講師 (11301)	
研究分担者	柳沼 梢 (Kozue Yaginuma) (70635440)	尚綱学院大学・総合人間科学系・講師 (31311)	