

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 4 月 30 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22249045

研究課題名（和文）自閉症の予測兆候および低出生体重と社会認知障害との関連研究を主とした縦断的疫学研究

研究課題名（英文）Predictors of autism including low birth weight and social cognitive impairment: a longitudinal epidemiological study

研究代表者

武井 教使（TAKEI NORIYOSHI）

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・教授

研究者番号：80206937

研究成果の概要（和文）：2歳以前の自閉症スペクトラム障害（ASD）の予測兆候の確立を目指して、出生コホート研究の運営を開始した（1200組超の母子）。32ヶ月齢までの追跡が完了した549名の児のうち、24名がASDであることが判明した。ASD児と非ASD児の発達指標への到達に注目して両群を比較したところ、10～14ヶ月齢における坐位の完成、共同注視への反応、「ちょうだい」への反応、視性立ち直り反応、両手を使った操作性がASDの予測兆候であることが示された。これらを用いて1歳前後におけるASDの診断予測アルゴリズムを作成し、感度88%、特異度83%の結果を得た。

研究成果の概要（英文）：No study has succeeded in establishing very early precursors for predicting autism spectrum disorder (ASD). To establish such precursors in behavioural as well as social context suggested in literature, we founded a birth cohort study in November, 2007: Hamamatsu Birth Cohort Study for Mothers and Children (HBC Study), in which more than 1,200 mother-and-infant dyads are involved and are currently followed-up. Among the participating children followed-up by the age of 32 months (N=549), 24 were diagnosed to have a consensus diagnosis of ASD. In the analyses using mixed modeling, we found that developmental milestones including sitting, response to joint attention, appropriate response to "Give it to me", optical righting reflex, manipulative use of both hands, at the age of 10 months and 14 months, are predictive of ASD diagnosis at the age of 32 months. Then, we combined these precursors to formulate a diagnostic algorithm, and resulted in sensitivity of 88% and specificity of 83%. We concluded that, using 5 developmental milestones, which are not confined in the well-known social cognition domain, early predictive diagnosis of ASD at the age of around 1 year is possible.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成22年度	13,400,000	4,020,000	17,420,000
平成23年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
平成24年度	5,900,000	1,770,000	7,670,000
総計	25,600,000	7,680,000	33,280,000

研究分野：内科系臨床医学

科研費の分科・細目：精神医学・児童精神医学

キーワード：自閉症、コホート研究、疫学、予測

1. 研究開始当初の背景

我が国独自の出生コホート（HBC）研究構築の意義：北欧を中心に、出生コホートに基づく、研究報告が相次いで報告されている。一連の出生コホート（ある特定地域に、ある一定期間に生れた全新生児を対象にした前方視的追跡研究）を縦断的に長期追跡することで、種々の身体疾患をはじめ精神科的問題の予測因子・危険因子に関する重要な報告がなされてきている。しかし、わが国では、国民の健康の質の向上に貢献が期待されるこの出生コホートを、長期的展望に立って運営・管理する体制構築がなされていない。白人を主体とする欧米に対して、黄色人種であるわが国の国民は文字通り遺伝的にも異質であり、さらに、わが国は欧米とは背景的文化を異にし、食習慣をはじめ、我々を取り巻く環境も、欧米の人々が直面している環境とは、必ずしも均一であるとは言い難い。すなわち、欧米の出生コホートに基づく研究報告をそのままわが国に適用できるという保証はまったくない。従って、わが国独自の出生コホート研究の立ち上げ、またさらに長期的運営・管理が求められている。

我々は既に（平成19年末から）、浜松出生コホート（HBC）のエントリー・登録を開始している。本申請の現時点で、700児（本申請研究最終年度時に1,500児のエントリーが期待される）が出生し、個々の児の綿密な経時的発達の軌跡を追跡（後述）している。この出生コホートを用いて、ほぼ2歳（Lord et al, 2006）までに診断が確定するASDに焦点を当てる。ASDは、対人的相互反応における障害、言語・非言語的コミュニケーションの障害等によって特徴づけられる、幼児期に発症する広汎性発達障害の1つである。自閉症の診断は経験の豊かな小児科医、精神科医、および、自閉症の療育に経験がある臨床心理士による詳細な診察によりなされるが、このような専門家はわが国では希少である。多くの自閉症児を早期介入的療育に導くためにも、診断確定する以前に、ASDの診断に導きうる早期特徴（予測兆候）を特定することは意義がある。最近の研究から、24カ月齢で診断が可能とする報告（Lord et al, 2006）もあるが、それ以前の自閉症の発現を予測する超早期の特性の同定には至っていない。超早期の milestones が明確になれば、診断精度の向上、また、母子ともへの早期介入の道を開くことにも繋がる。

2. 研究の目的

浜松母と子の出生コホート研究（HBC Study）参加者（N=1261）を対象として、ASD 予測兆候の探索、すなわち、社会認知の基盤となる運動機能（粗大・微細）、言語機能（理解・表出）、社会認知特性（imitation, response to

joint-attention, and response to name）、先行研究によって指摘されている 20 の予測兆候に着目し、これらの予測兆候と ASD との関連を縦断的に探索する。本申請期間（3 年）に、操作化された綿密な診断手順によって診断が確定される ASD 児群と非 ASD 児群との間で、既に評価済みの社会認知の 5 特性（4、6、10、14、18 カ月齢）を比較し、これらの 5 特性において 2 群間で相違が見られることを示すとともに、早期診断アルゴリズムを試作する。

3. 研究の方法

多目的に活用しうる出生コホートを運営し、平成24年度末まで運営を継続する。平成19年末から対象者募集を開始して約4年が経過し、1200名の妊婦が登録を済ませた。募集を進める傍ら、児の身体発達・小児神経学的発達を追跡しデータ化するとともに、妊婦（母親）、父親に関する周産期医学的・小児科学的・精神医学的・社会心理学的・生化学的情報を収集し、新生児の身体発達と中枢神経系の発達を規定する因子を網羅的に探索する。最終年度に目標となる追跡期間を終えた対象者の解析を完了したのち、将来的に貴重なデータベースとしての発展を目指して対象者の追跡を継続する。

●研究実施のプラットフォーム 浜松母と子の出生コホート（HBC Study, N=1200）[10]を運営し、児の身体発達・小児神経学的発達を詳細に、1、4、6、10、14、18、24、32、40、49 カ月齢において評価する。

●対象者 浜松医科大学医学部附属病院産科および同院と分娩の提携を行っている関連病院を受診する妊婦、1200名を募る。本研究における解析の対象児は、単胎で出生し、32ヶ月齢までの評価が完了した549名である。

●情報の収集

A. 児の身体・神経・認知発達（1、4、6、10、14、18、24、32、40、49 カ月） 身体計測、粗大・微細運動、受容・表出言語、視覚受容、言語理解、身振り、睡眠、気質、社会相互性 [評価尺度として、Mullen Scales of Early Learning, MacArthur-Bates Child Development Inventory を用いる]。

B. ASD 診断 ASD の臨床に 5 年以上の経験を有する臨床心理士、精神科医、小児科医、発達心理士から構成される評価チームが、A に示した発達評価評価を行う。32ヶ月齢の追跡までに、米国小児科・小児神経学会の早期発見アルゴリズム[11]において陽性徴候を示すか、または臨床的に ASD の発達・行動特性を示し、かつ、32ヶ月齢後のチーム内でのビデオ供覧において consensus が得られたケースに対し、「ASD」の診断を与える。

●解析 先行研究によって指摘されたすべ

での「ASD 予測指標候補」と、32ヶ月齢における「ASD」を結果因子とする関連を、mixed modelingによる解析で評価し、絞り込んだのち、ロジスティック回帰分析を行う。p<0.1で関連を示した予測指標候補は、多重解析モデルに投入し、児の性別、在胎週数、出生体重、同胞数を交絡因子候補として調整を加え、p<0.05を示した予測因子候補のみを残す。これら予測因子候補を組み合わせたdiscriminant modelから、Receiver-Operator Curve (ROC)を描き、最適のcut-off pointを持つモデルを決定する。

●倫理的配慮 データは、外部との接続のない安全なサーバに保管し、長期にわたる情報の安全管理に十分留意する。本申請案は、本学倫理委員会にて審査をうけ、受理されている。

(3) ASD群の予測兆候の検出には logistic regression または mixed modeling、また、LBW児の社会認知機能障害の解析にも、同様に、logistic regression または mixed modeling を用いる。平成 22-23 年度は、出生コホートの追跡評価を随時実施する。平成 24 年度も出生コホートの追跡を継続運営するとともに、それぞれの研究目的①②のデータをとりまとめ、結果のまとめの作業に従事する。

4. 研究成果

現在も運営を継続中のHBC Study全登録者のうち、2012年9月末までに32ヶ月齢を迎え、かつ、データ入力の完了し、単胎で出生した生産児549名を対象に解析を行った。この解析対象者のうち、上記のConsensus diagnosisによってASDと診断された児は24名(男:女=16:8)であった。これらの24名と、残る524名の発達軌跡を、以下の項目ごとに比較した。

A. 小児発達コンポジットスケール“Mullen Scales of Early Learning”を用いた運動機能(粗大・微細)、言語機能(理解・表出)における発達軌跡:32ヶ月におけるASD診断の有無に基づく早期の発達指標への到達確率の軌跡の比較

図 1.1~1.4 ASD児と非ASD児の月齢ごとの粗大運動、微細運動、受容言語、表出言語スコアの推移:24ヶ月齢までの、mixed modelingを用いた予測値の軌跡。交絡因子・背景因子は調整済み。

図 1.1 粗大運動

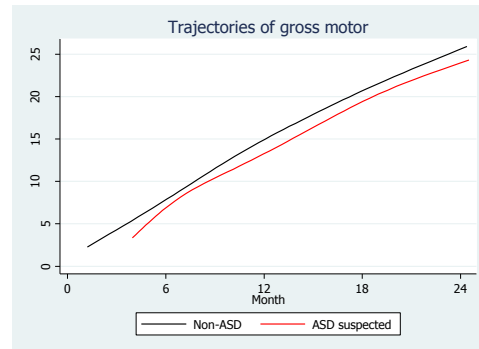


図 1.2 微細運動

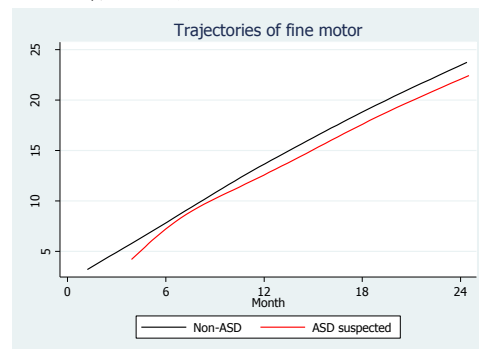


図 1.3 受容言語

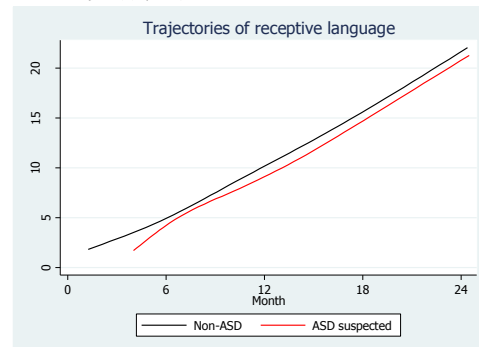
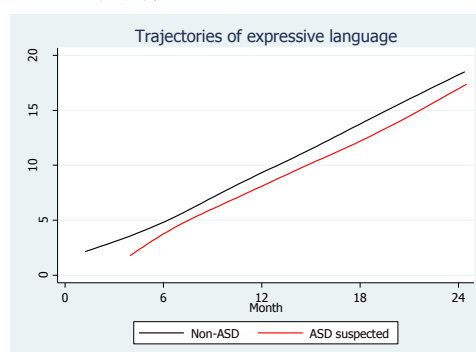


図 1.4 表出言語



ASD児の24ヶ月齢までの神経発達は、粗大運動、微細運動、受容言語、表出言語のすべての領域において有意に遅延していた。これらの遅延は、遅くとも1歳前後から明らかとなっており、1歳前後での早期徴候を探

索できる可能性が示唆された。ただし、その Effect size は大きくないため、個別の到達指標を用いた解析の必要性も浮かび上がった。

B. ASD 早期予測兆候と発達軌跡：32ヶ月における ASD 診断の有無に基づく早期の発達指標への到達確率の軌跡の比較

先に述べた方法により、ASD 児および非 ASD 児が、28 の発達指標、すなわち早期予測兆候にどのタイミングで到達するかを、mixed modeling を用いて解析した。その結果、以下の 10 の指標にて、ASD 児に有意な到達の遅延が認められた。

図 2.1~2.7 ASD 児と非 ASD 児の月齢ごとの「坐位の完成」「視性立ち直り反射の完成」「両手を使った操作」「模倣行動の出現」「ちょうだい！への反応」「共同注視への反応」「発語」各発達指標の到達確率：24ヶ月齢までの、mixed modeling を用いた予測値の軌跡。交絡因子・背景因子は調整済み。

図 2.1 坐位の完成

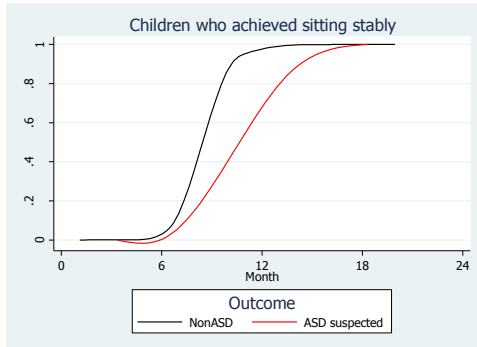


図 2.2 視性立ち直り反射の完成

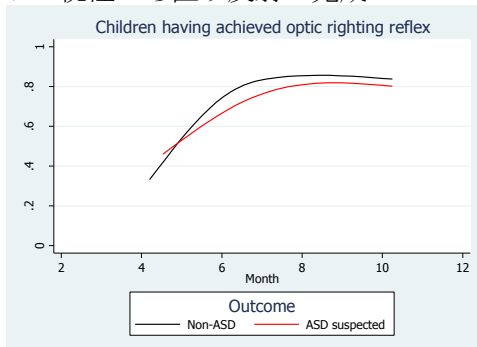


図 2.3 両手を使った操作

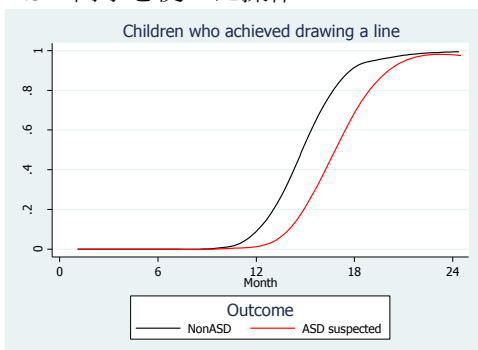


図 2.4 模倣

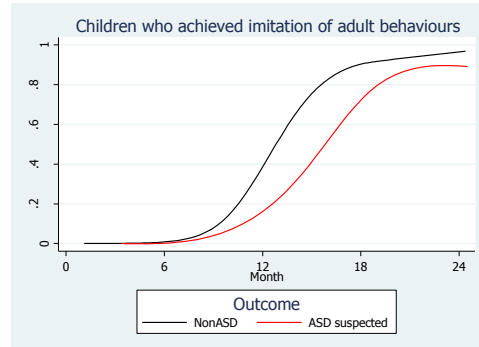


図 2.5 『ちょうだい!』への反応

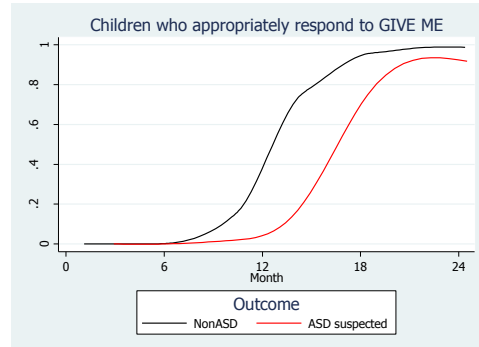


図 2.6 共同注視への反応

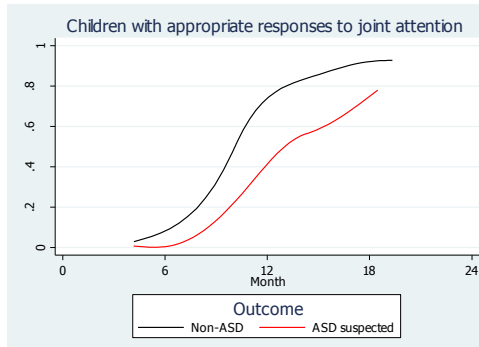
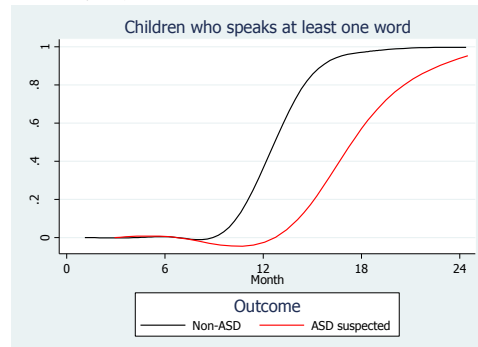


図 2.7 発語



先行研究から指摘されている ASD 予測兆候としての発達指標のうち、上記に示したものは、特に 12ヶ月齢前後で、ASD 児に特異的に到達の遅れが認められた。なお、研究開始当初に予測兆候として探索が進められていた低出生体重については、予測兆候としては十分 predictive でないことが示された。

以上より、これらの指標を予測兆候候補として、早期診断アルゴリズムの作成を試みた。

C. ASD 早期予測兆候を組み合わせた早期診断アルゴリズムの試作

上記の 8 予測指標候補を組み合わせ、男女別に discrimination analysis を施行したところ、男女とも「模倣」「発語」の弁別力が乏しいことが示された。その理由として、この 2 つの指標への到達の遅れは、他の指標への到達の遅れによって説明されることが解析より示された。

そこで、残る 6 指標を用いて男女ごとに ROC (receiver-operator curve) を描き、AUC (area under curve) を最大にする重みづけ係数を散策したところ、次頁の表 1 のように重みづけ係数が男女で異なることが明らかとなった。

表 1. ASD 予測診断アルゴリズム#。

該当項目の有無をスコアし、男女ごとに重みづけ係数をかけて合計し、カットオフを上回る場合、

項目 (確認されれば 1 点)	男児	女児
10 ヶ月:坐位 (未到達)	x1	
10 ヶ月:視性立ち直り反応 (欠如)		x2*
14 ヶ月:共同注視反応 (欠如)	x1	x1
14 ヶ月:[「ちょうだい!」への反応 (欠如)]	x2*	
14 ヶ月:両手を使った操作 (欠如)		x1
カットオフ	2	2

32 ヶ月齢における ASD 診断が予測される。

* 感度を優先する場合 (アルゴリズム 1)、重みづけ係数を 2、特異度を優先する場合 (アルゴリズム 2)、重みづけ係数を 1 とする。

そこで、表 1 に従い、予測診断アルゴリズムの感度を計算すると感度 88%、特異度 83% であった。

Discrimination analysis から得られた、オリジナルの重みづけ係数を用いたアルゴリズム (アルゴリズム 1) では、高い感度 88% が得られたものの、特異度に限界があった。そこで、表 1 にも示したように、男児で 14 ヶ月における「ちょうだい!」への反応の、女児で 10 ヶ月での視性立ち直り反射の、それぞれ重みづけ係数を 1 とした修正アルゴリズム 2 を作成し、表 3 のように感度を計算した。その結果、感度は 71% まで低下したものの、特異度は 83% まで上昇した。

D. 結語

先行研究で報告されている ASD 予測指標候補のうち、坐位、共同注視への反応、「ちょうだい!」への反応、両手を使った操作性はいずれも、10~14 ヶ月齢における ASD 予測指標であることが示された。以上より、測定可能な発達・行動指標を用いて、1 歳前後もしくは 14 ヶ月までに ASD の診断予測がアルゴリズムに従って可能であることが示された。得られた結果は、当初想定した社会認知の指標には限定されていないことから、ASD が、広汎な領域にわたる神経発達の逸脱・遅延をもたらすことも併せて示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 23 件)

1. [Tsuchiya KJ](#), [Matsumoto K](#), Suda S, Miyachi T, Itoh H, Kanayama N, Hirano K, Ohzeki T, [Takei N](#), [HBC Study Team](#). Journal of Developmental Origins of Health and Disease 1: 158-73, 2010.
2. Iwata Y, [Suzuki K](#), [Takei N](#), Touloupoulou T, [Tsuchiya KJ](#), [Matsumoto K](#), Takagai S, Oshiro M, Nakamura K, Mori N. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 45: 148-52, 2011.
3. [Suzuki K](#), Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Tsujii M, Futatsubashi M, Iwata Y, [Tsuchiya KJ](#), [Matsumoto K](#), Takebayashi K, Wakuda T, Yoshihara Y, Suda S, Kikuchi M, [Takei N](#), Sugiyama T, Irie T, Mori N. Archives of General Psychiatry 68: 306-13, 2011.
4. [Suzuki K](#), Matsuzaki H, [Iwata K](#), Kamenoy Y, [Shimmura C](#), Kawai S, Yoshihara Y, Wakuda T, Takebayashi K, Takagai S, [Matsumoto K](#), [Tsuchiya KJ](#), Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. PLoS One 6:e20470, 2011.
5. Suda S, [Iwata K](#), [Shimmura C](#), Kamenoy Y, Anitha A, Thanseem I, Nakamura K, Matsuzaki H, [Tsuchiya KJ](#), Sugihara G, Iwata Y, [Suzuki K](#), Koizumi K, Higashida H, [Takei N](#), Mori N. Molecular Autism 2: 14, 2011.
6. [Matsumoto K](#), [Tsuchiya KJ](#), Itoh H, Kanayama N, Suda S, Matsuzaki H, Iwata Y, [Suzuki K](#), Nakamura K, Mori N, [Takei N](#), [HBC Study Team](#). Journal of Affective Disorders 133: 607-10, 2011.
7. Mori T, [Tsuchiya KJ](#), [Matsumoto K](#), [Suzuki K](#), Mori N, [Takei N](#), [HBC Study Team](#). Journal of Affective Disorders 135: 341-46, 2011.
8. [Shimmura C](#), Suda S, [Tsuchiya KJ](#), Hashimoto K, Ohno K, Matsuzaki H, [Iwata K](#), [Matsumoto K](#), Wakuda T, Kamenoy Y, [Suzuki K](#), Tsujii M, Nakamura K, [Takei N](#), Mori N. PLoS One 6: e25340, 2011.
9. [Iwata K](#), Matsuzaki H, Miyachi T, [Shimmura C](#), Suda S, [Tsuchiya KJ](#), [Matsumoto K](#), [Suzuki K](#), Iwata Y, Nakamura K, Tsujii M, Sugiyama T, Sato K, Mori N. Molecular Autism 2: 16, 2011.

10. Takahashi S, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suzuki K, Mori N, Takei N. Maternal & Child Health Journal 16: 947-955; erratum 956, 2012.
11. Tsuchiya KJ#, Tsutsumi H# (# contributed equally), Matsumoto K, Takei N, Narumiya M, Honda M, Thanseem I, Anitha A, Suzuki K, Matsuzaki H, Iwata Y, Nakamura K, Mori N, for HBC Study Team. PLoS One 7: e52057, 2012.
12. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Yagi A, Inada N, Kuroda M, Inokuchi E, Koyama T, Kamio Y, Tsujii M, Sakai S, Mohri I, Taniike M, Iwanaga R, Ogasahara K, Miyachi T, Nakajima S, Tani I, Ohnishi M, Inoue M, Nomura K, Hagiwara T, Uchiyama T, Ichikawa H, Kobayashi S, Miyamoto K, Nakamura K, Suzuki K, Mori N, Takei N. Journal of Autism and Developmental Disorders 43(3): 643-662, 2013.
13. Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. JAMA Psychiatry 70:49-58, 2013.
14. Larsen JI, Andersen UA, Becker T, Bickel GG, Bork B, Cordes J, Frasc K, Jacobsen BA, Jensen SOW, Kilian R, Lauber C, Mogensen B, Nielsen JA, Rössler W, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 47(3): 250-258, 2013.
15. Frasc K, Larsen JI, Cordes J, Jacobsen B, Wallenstein Jensen SO, Lauber C, Nielsen JA, Tsuchiya KJ, Uwakwe R, Munk-Jørgensen P, Kilian R, Becker T. International Journal of Social Psychiatry, in press.
(ほか 8 件)
[学会発表] (計 10 件)
1. Mori T, Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Muraki H, Takahashi S, Takabayashi R, Suzuki Y, Sato R, Narumiya M, Takei N, HBC Study Team. Postpartum depression and prepregnancy BMI: The Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. Longitudinal and Life Course Studies 1 (suppl 3): 372, 2010. [conference proceeding].
(ほか 9 件)
[図書] (計 0 件)
- [産業財産権]
○出願状況 (計 3 件)
- 名称: 自閉症診断支援方法およびシステム並びに自閉症診断支援装置
発明者・権利者: 森則夫、鈴木勝昭、土屋賢治、新村千江、桜井敬久、徳谷恵樹
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2012-063237
出願年月日: 2012 年 3 月 21 日出願
国内外の別: 国内のみ

名称: 自閉症診断支援方法およびシステム並びに自閉症診断支援装置
発明者・権利者: 森則夫、鈴木勝昭、土屋賢治、新村千江、桜井敬久、徳谷恵樹
権利者: 同上
種類: 特許
番号: 特願 2013-030686
出願年月日: 2013 年 2 月 20 日出願
国内外の別: 国内のみ

名称: 自閉症診断支援方法およびシステム並びに自閉症診断支援装置
発明者・権利者: 森則夫、鈴木勝昭、土屋賢治、新村千江、桜井敬久、徳谷恵樹
権利者: 同上
種類: 特許
番号: PCT/JP2013/056919
出願年月日: 2013 年 3 月 13 日出願
国内外の別: 国外

[その他]
ホームページ
<http://www.rccmd.org/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武井 教使 (TAKEI NORIYOSHI)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・教授
研究者番号: 80206937

(2) 研究分担者

鈴木 勝昭 (SUZUKI KATSUAKI)
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: 00285040
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
松本 かおり (MATSUMOTO KAORI)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・助教
研究者番号: 20447808
岩田 圭子 (IWATA KEIKO)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・助教
研究者番号: 30415088
新村 千江 (SHIMMURA CHIE)
浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任研究員
研究者番号: 30529467