

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月26日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K04061

研究課題名(和文) 超低出生体重児における発達障害様症状の特異性と発症メカニズムの解明

研究課題名(英文) Specificity and etiologic mechanism of developmental disorders-like symptoms for extremely low birth weight children.

研究代表者

金澤 忠博 (KANAZAWA, Tadahiro)

大阪大学・人間科学研究科・教授

研究者番号：30214430

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：平均8歳の極・超低出生体重児220名のうち、自閉スペクトラム症(ASD)15.9%、注意欠如多動症(ADHD)が20.5%、限局性学習症(LD)が23.2%、知的障害は9.5%、境界知能は9.1%であった。重症のIVHとIUGR、CLD、ROPがIQを低下させ、重症のIVHは、ASD、ADH、LDの増悪にも関わり、IUGRもADHDやLDの発症に影響を与えていることが示された。一卵性双胎24組48名と二卵性双胎21組42名について、遺伝率と共有環境、非共有環境の寄与率を調べると、ASDや不注意に関しては遺伝率より周産期を含む共有環境の寄与率の方が大きいという特徴が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学齢期の極・超低出生体重児にASD、LD、ADHDなどの発達障害様の症状が高率で認められた。発達障害様症状の発症には脳室内出血、慢性肺疾患などの周産期合併症が影響を与えていることが示された。さらに、一卵性双胎と二卵性双胎の比較により遺伝率よりは共有環境の寄与率が高いことが示され、発症メカニズムに周産期の環境要因が関係している可能性が確認された。ASDは遺伝的な要因が優勢とされるが、通常とは異なり周産期因子が後生的に作用している可能性が強まった。周産期合併症に関しては周産期医学の進歩により今後その医学的予防や医学的治療が可能になれば極・超低出生体重児の発達障害様症状の軽減につながるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：For 220 ELBW children at school age, 9.5% of the subjects were classified as intellectual disability (ID); 9.1% as having borderline intelligence; 23.2% as LD; 15.9% as ASD; 20.5% as ADHD. IVH increased the risk for lower IQs, higher ASSQ scores, and lower nonverbal PRS scores. Grade 3 or 4 IVH was also associated with inattention. Children suffering from CLD showed the lower IQ and PIQ. ROP was associated with lower PIQ. Among these perinatal complications, severe IVH might be the most important risk factor of ASD. The relative contribution of genetic and environmental influences to developmental disorders were assessed for 45 same gender twin pairs: 24 were MZ and 21 were DZ pairs. While parameters of genetic influences were higher on Hyperactivity-Impulsivity, Ones of shared environmental influences were higher on ASSQ and Inattention. These findings indicate that the shared environment has relatively larger influences on incidence of ASD and Inattention for ELBW children.

研究分野：発達心理学

キーワード：超低出生体重児 学齢期 発達障害様症状 発症メカニズム 周産期合併症 共有環境

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

周産期医学の著しい進歩により、出生体重 1000g 未満の超低出生体重 (ELBW) 児の生存率は飛躍的に向上し、視覚障害や聴覚障害、脳性マヒといった重い神経学的障害 (いわゆる major handicap) の出現率も低く抑えられるようになってきた。ところが、学齢期に顕在化する学習障害や、自閉症スペクトラム障害、注意欠如多動性障害 (特に不注意の問題) といった軽度発達障害の症状 (いわゆる minor handicap) が多く報告されるようになってきた (Johnson, Hollis, Hennessy, Kochhar, Wolke, & Marlow, 2010; Hack, Taylor, Schluchter, Andreias, Drotar, & Klein, 2009; 金澤・安田・北村・糸魚川・南・鎌田・北島・藤村, 2007)。我々の調査では平均年齢 8 歳の ELBW 児 173 名において ASD の症状が 23 名 (13.3%)、学習障害の症状が 41 名 (23.7%)、ADHD の症状が 34 名 (19.7%)、知的障害が 20 名 (11.6%)、境界知能 (70 IQ 79) が 17 名 (9.8%) に認められた。しかし、早期産児や低出生体重児に見られる発達障害の症状は、一般とは臨床像や病因が異なる可能性が指摘されている。例えば、Johnson & Marlow (2011) によれば、一般に ASD の背景には遺伝的な要因が強く働いていると考えられているが、早期産児では臨床像が異なり、一般とは違う病因論的メカニズムが働いていることを示す周産期合併症が認められると指摘する。ADHD についても同様のことが言えるという。彼らは、そうした不注意、不安、社会的困難を伴う症状や障害を早期産行動表現型 (preterm behavioral phenotype) と表現している。

ASD の病因論に関しては、一卵性双生児と二卵性双生児を比較した研究 (Rutter et al., 1977; Bailey et al., 1995) から、二卵性双生児の ASD の一致率が 10% であるのに対して一卵性では 92% にのぼり、ASD は発達障害の中でも遺伝的要因が強く働いていると考えられてきたが、より厳密な尺度 (ADI-R や ADOS) を用いた Hallmayer et al. (2011) によるその後の調査によれば、一卵性 (男) の一致率は 77%、二卵性 (男) は 31% で、遺伝率は 38% と中程度で共有環境の影響の方が 58% と大きいことが示された。ELBW 児に関する我々の暫定的な分析でも、一卵性双胎のきょうだい間の相関と共に二卵性双胎間の相関も高く、単純相加モデルで遺伝率や共有環境、非共有環境の影響を調べたところ、ASD に関しては遺伝率 (28%) よりも共有環境の影響 (56%) が強く認められた。ADHD に関しては、遺伝率 (多動性-衝動性=45%; 不注意=40%) も高かったが共有環境の影響 (多動性-衝動性=37%; 不注意=49%) も高かった。周産期合併症との関係を調べたところ、脳室内出血や慢性肺疾患がそれぞれ ASD のリスクを高める可能性が認められた。また、生殖補助医療により出生した児に学習障害のリスクが高く、更に生殖補助医療により双胎や多胎での出生が約 4 倍に増加するが、双胎や多胎で出生した児の方が ASD のリスクが高まる可能性も示唆された (Kanazawa et al., 2013)。これらの結果はいずれも、ELBW 児に発達障害の症状が現れるメカニズムが正期産児とは異なる可能性を示唆する。本研究では、サンプルサイズを増やして、ELBW 児における発達障害の症状と周産期合併症との関係、一卵性双生児と二卵性双生児の比較による遺伝と共有環境による影響の分析を行い、ELBW 児における発達障害の症状の発症メカニズムを解明することを目的とする。

### 2. 研究の目的

#### (1) ELBW 児における発達障害の特異性を明らかにする

学齢期の ELBW 児に関するこれまでのスクリーニングの結果から、ASD の症状を示す児が 1 割強認められたが、アイトラッカーによる分析から自閉度が強まるほど相手の目を見ないで口を見る傾向が強まること、幼児期の行動観察から共同注意や指さしが少ないなど、ASD 特有の症状が認められた。一方で、正期産の ASD 児との比較から初期症状に関して、「視線が合わなかった」「他の子どもにも興味がなかった」「地名や駅名など特定のテーマに関する知識獲得に没頭する」というエピソードの報告が少ないという特徴も認められた。診断が確定している学齢期のサンプルを増やし、SCQ など最新の尺度を用いて、生まれてから現在までの症状の変遷を調べると共に、検査場面の行動観察やアイトラッカーによる視線行動の分析から定量的な評価を行う。LD についてもアイトラッカーを用いた読みの検査を行い障害の特徴を明らかにする。ADHD についてもアクトメーターやモグラーズを用いた多動性や不注意の定量的評価を行うことで、ELBW 児の発達障害の特異性を明らかにする。

#### (2) 双生児法による発達障害の遺伝率と共有環境による影響の分析

学齢期検診を実施し、過去のデータを含めて、受診者に含まれる一卵性と二卵性のきょうだい間の検査結果や発達障害の症状の一致率を調べ、発症に関わる遺伝と共有環境の影響を明らかにする。

#### (3) ELBW 児における発達障害の症状と周産期合併症や生殖補助医療の影響を明らかにする

新たに実施する学齢期検診の結果と過去の検診の結果を合わせて、発達障害の症状の出現に脳室内出血や慢性肺疾患、未熟児網膜症などの周産期合併症や生殖補助医療の有無や種類がどのような影響を与えているか調べ、発症のメカニズムを明らかにする。

### 3. 研究の方法

学齢期に達した出生体重 1000g 未満の超低出生体重児のべ 200 名について、児への心理検査 (K-ABC)、行動観察、質問紙調査 (自己評価)、アイトラッカーを用いた共同注意や読みの検査、モグラーズ (現有) による多動性や不注意の測定、保護者への質問紙調査 (SCQ)、担任教師への質問紙調査 (LDI-R) 等を実施して、ASD、LD、ADHD など発達障害の症状の有無や程度を評価する。得られた結果について、出生体重、在胎期間、アプガー得点の他、脳室内出血や慢性肺疾患、未熟児網膜症など主要な合併症の有無や生殖補助医療による影響について調べる。双生児

については、同性のペアのみを対象として過去のサンプルと合わせて分析し、遺伝と共有環境による影響を明らかにする。

#### 4. 研究成果

##### (1) ELBW 児における発達障害様症状の特異性

超低出生体重(ELBW)児の学齢期における発達障害様の特性を調べるために、注意や読み能力について客観的な検査を用いて計測した。注意機能の計測として、Test of Everyday Attention for Children から 5 つの項目とコンピュータ制御された持続遂行課題のもぐら一ず第 6 版を使用した。つまり、合計 6 課題を行い、選択的注意・注意の維持・注意の制御という注意のコンポーネント別の能力について調べた。その結果、選択的注意と注意の維持の 4 課題では、ELBW 児の成績は NBW 児の成績よりも低かった。しかし、注意の制御に関しては ELBW 児と NBW 児の間で成績に差があるとはいえなかった。読みの計測として、「単語速読検査」(「読み検査」の下位項目)と「文の理解」(K-ABC の下位項目)を使用した。その結果、読みの正確さに関して、ELBW 児の成績は NBW 児の成績よりも低かった。(単語読みの成績:  $t(70.10)=1.90, p=0.04, d=0.5$ 、無意味語読みの成績:  $t(60.17)=3.31, p=0.002, d=0.7$ )。しかし、文章理解に関しては ELBW 児と NBW 児の間で成績に差があるとはいえなかった。さらに、読んでいる時の視線行動をアイトラッカーにより計測した。その結果、単語を音読しているときの視線行動の特徴から、ELBW 児の読みの問題には注意機能の問題が関係していることが示唆された。

2016 年度の新たな分析の試みとして、IQ が 80 以上であった極低出生体重(VLBW)児 102 名(男児 49 名、女児 52 名、平均出生体重内 812.94g)を対象として、WISC- 知能検査結果を用いて実行機能の評価を行い、発達障害様症状との関連について検討した。実行機能の評定は、WISC- 知能検査の下位検査評価点を用いて「抑制」、「ワーキングメモリ」、「切り替え」からなる実行機能 3 要素の得点を算出した。実行機能の 3 要素と出生体重を独立変数、各発達障害様症状の程度を従属変数とする重回帰分析を実施した。この結果、ADHD 様症状、LD 様症状に対してはワーキングメモリ要素による有意な影響がみられた ( $p<.01$ ) が、ASD 様症状では出生体重による影響のみがみられた ( $p<.05$ )。VLBW 児における発達障害様症状は、正期産児(NBW)児の発達障害ではみられる「切り替え」要素による影響がみられなかったことから、実行機能の面においても通常の発達障害と異なる可能性が示唆された。

##### (2) ELBW 児における発達障害様症状の発症メカニズム

平均年齢 8 歳の超低出生体重(ELBW)児 47 名(男 29 名、女 18 名)を対象に心理検査(WISC-4、LDI-R、ASSQ、SCQ、ADHD-RS4、Conners-3)を実施し、発達障害様の症状のスクリーニングを行ったところ、自閉スペクトラム症(ASD)様の症状がみられた児は 25.5%であり、前回の調査(金澤ら, 2014)より 12.2%増加した。そのうち、ASD と診断された児は 8.5%であった。注意欠如多動症(ADHD)様の症状は 23.4%で前回よりわずかに増加した。一方で、知的障害と境界知能を合わせた精神遅滞の出現率は 8.5%と前回の 21.4%に比べ半分以下に減少した。限局性学習症(LD)様の症状の出現率も 21.3%で前回よりもやや減少した。ASD の出現率が大きく増加した理由は不明であるが、ELBW 児では通常の ASD の発症率(1.47%)(CDC, 2016)の 17 倍強の値を示したことから、遺伝的な要因が優勢とされる通常の ASD とは異なる発症メカニズムの存在が強く示唆され、様々な周産期因子が後生的(エピジェネティック)に作用している可能性が更に強まった。

過去のデータを含め超低出生体重児 511 名(極低出生体重児 64 名含む)(平均出生体重=810 ± 196 g; 平均在胎期間=26.7 ± 2.3 週; 平均年齢=8.3 ± 0.8 歳)について発達障害様症状の種類や程度を調べた結果、発達障害のスクリーニングを導入して以降の 220 名について発達障害様症状の出現率は、ASD が 35 名(15.9%)、ADHD が 45 名(20.5%)、LD が 51 名(23.2%)、知的障害は 21 名(9.5%)、境界知能は 20 名(9.1%)であった。定型発達は 93 名(42.3%)であった。発達障害様症状の発症メカニズムを探るべく、周産期因子(出生体重、在胎週数、出生体重 SD、入院日数、アプガー1 分、アプガー5 分、多胎)や合併症(脳室内出血(IVH)、子宮内発育遅延(IUGR)、慢性肺疾患(CLD)、未熟児網膜症(ROP)、脳室周囲白質軟化症(PVL)等)の関係について分析を行った。相関を調べると、出生体重、在胎期間、出生体重 SD、アプガー 5 分の値が高いほど IQ が高くなった。合併症の有無により発達障害様症状のスクリーニングの値を比較すると、重症の IVH(グレード 3,4)と IUGR、CLD、ROP がそれぞれ IQ を低下させる要因となることが分かった。また、重症の IVH は、自閉スペクトラム症(ASD)、注意欠如多動症(ADHD)、限局性学習症(LD)様症状の増悪に関わることが示された。さらに、IUGR も ADHD や LD の発症に影響を与えていることが示された。対象児に含まれる一卵性双胎 24 組 48 名と二卵性双胎 21 組 42 名について、発達障害のスクリーニング値の相関を調べ、単純相加モデルを用いて遺伝率と共有環境、非共有環境の寄与率を調べると、ASD に関しては遺伝率( $h^2=0.28$ )共有環境の寄与率( $e^2=.56$ )の方が大きいという特徴が確認され、共有環境には周産期因子や合併症など周産期のリスク因子が関与している可能性が考えられた。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計10件)

1. Tamai, K., Nishihara, T., Hirata, K., Shiraishi, J., Hirano, S., Fujimura, M., Yano, S., Kanazawa, T., & Kitajima, M (2019) Physical fitness of non-disabled school-aged children born with extremely low birth weights. *Early human Development*. 128: 6-11. (査読有り)
2. 井崎基博・金澤忠博・日野林俊彦 (2018). 極低出生体重児の社会的相互交渉における視線行動 *コミュニケーション障害学* 35:1-10. (査読有り)
3. Isaki, M., Kanazawa, T., Hinobayashi, T., Kitajima, H. (2017). Cognitive correlates of Japanese language (hiragana) reading abilities among school-aged very low birth weight children.. *Journal of Educational and Developmental Psychology*. 7(2), 33-42 (査読有り)
4. 永井祐也・日野林俊彦・金澤忠博 (2017). アイトラッカーによる自閉スペクトラム症児の共同注意の測定とその臨床的有用性. *特殊教育学研究*, 55(4) 201-210. (査読有り)
5. 井崎基博・金澤忠博・日野林俊彦・難波あづさ・上倉彩香・北島博之 (2016) 8~9歳 年齢極低出生体重児における注意機能 *言語聴覚研究* 13(2), 68-76. (査読有り)
6. Kitajima, H., Kanazawa, T., Mori, R., Hirano, S., Ogihara, T., & Fujimura, M. (2015). Long-term supplementation with  $\alpha$ -Tocopherol may improve mental development in extremely low birth weight infants. *Acta Paediatrica*. 104(2):e82- e89. DOI:10.1111/apa.12854 (査読有り)
7. Hirata, K., Nishihara, M., Shiraishi, J., Hirano, S., Matsunami, K., Sumi, K., Wada, N., Kawamoto, Y., Nishikawa, M., Nakayama, M., Kanazawa, T., Kitajima, H., & Fujimura, M. (2015). Perinatal factors associated with long-term respiratory sequelae in extremely low birthweight infants. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 100(4) : F314-F319. doi:10.1136/archdischild-2014-306931 (査読有り)
8. 井崎基博・金澤忠博・日野林俊彦 (2015). 極低出生体重児の読み能力とその特徴 *コミュニケーション障害学* 32(2), 109-115. (査読有り)
9. Isaki, M., Kanazawa, T., Hinobayashi, T., & Kamada, J. (2015). Gaze Fixation and Receptive Prosody among Very-Low-Birth Weight Children. *International Journal of Psychology and Behavioral Sciences*, 5(2): 62-70. DOI:10.5923/j.ijpbs.20150502.03. (査読有り)

〔学会発表〕(計18件)

1. 金澤忠博・井崎基博・田島(北村)真知子・平野慎也・北島博之 (2018). 超低出生体重児の発達障害様症状とスクリーニング 日本発達心理学会第27回大会 仙台 東北大学
2. 金澤忠博 (2017). 重度自閉症男児の PECS を用いた個別療育の事例報告 10年間の縦断的变化 日本発達心理学会第28回大会 自主シンポジウム「自閉スペクトラム症児の社会コミュニケーション領域の発達支援と PECS」において企画並びに話題提供 広島国際会議場 広島.
3. 村井良多・金澤忠博・井崎基博・鎌田次郎・田島真知子・安田 純・清水真由子・日野林俊彦・南 徹弘・平野慎也・北島博之・藤村正哲・糸魚川直祐 (2017). 学齢期の極低出生

体重児における実行機能と発達障害様症状 第 39 回フォローアップ研究会 浜松 浜松医科大学

4. **金澤忠博**・井崎基博・鎌田次郎・田島真知子・平野慎也・北島博之 (2017). 学齢期における超低出生体重児の発達障害様症状(続報) 第 39 回フォローアップ研究会 浜松 浜松医科大学
5. **金澤忠博**・永井祐也・前田早紀(非会員)・島藤安奈(非会員)・村井良多 (2017). 重度自閉症児の 3 歳から 13 歳までの縦断的事例研究～書き言葉の獲得と P E C S の訓練による自発的発話(二語文)の獲得～ 日本心理学会第 81 回大会発表論文集 887 久留米 久留米大学
6. Isaki, M., **Kanazawa, T.**, Kamada, J., Hinobayashi, T & Kitajima, H. (2016). The relation between reading abilities and attention among school-aged extremely low-birth-weight children. 31st International Congress of Psychology 神奈川県、パシフィコ横浜(査読有り)
7. **金澤忠博**・永井祐也・前田早紀 (2016). 重度自閉スペクトラム症男児の認知・行動の発達の变化. 日本発達心理学会第 27 回大会論文集, 413.
8. 北島博之・平野慎也・藤村正哲・**金澤忠博**, 荻原享・森 臨太郎 (2016). 乳幼児期のビタミン E 長期投与が超低出生体重児の発達に及ぼす影響 ハイリスク児フォローアップ研究会 昭和大学、東京
9. 井崎基博・**金澤忠博**・平野慎也・白石淳・望月成隆・山本悦代・田島真知子・北島博之 (2016). 学齢期超低出生体重児の注意機能や読み能力とビタミン E 長期投与の関係 第 37 回ハイリスク児フォローアップ研究会 東京都、昭和大学
10. **金澤忠博** (2016). カンガルーケアの長期効果 シンポジウム「周産期からの母子関係形成」において話題提供 関西福祉科学大学 大阪
11. **金澤忠博** (2016). シンポジウム「周産期からの母子関係形成の支援」における指定討論者 日本臨床発達心理士会第 12 回全国大会 大阪国際交流センター 大阪 9 月 10 日
12. **金澤忠博** (2016). 発達障害とエピジェネティクス シンポジウム「やさしいエピジェネティクス入門～ゲノムと発達障がい」において話題提供 日本臨床発達心理士会第 12 回全国大会 大阪国際交流センター 大阪
13. **金澤忠博** (2016). 多胎児の発達障害様の症状 シンポジウム「多胎の胎内干渉」において話題提供 第 4 回新胎児学研究会 ピアザ淡海滋賀県立県民交流センター 大津
14. 井崎基博・**金澤忠博**・鎌田次郎・日野林俊彦 (2015). 質問一応答場面における子どもの視線の動き 日本発達心理学会第 26 回大会発表論文集
15. 井崎基博・**金澤忠博**・鎌田次郎・日野林俊彦・岡本駿一・北島博之 (2015). 超低出生体重児の学齢期における心理・行動 その 69. 注意の特徴 日本心理学会第 79 回大会発表論文集 978.
16. **金澤忠博**・井崎基博・鎌田次郎・安田 純・日野林俊彦・北島博之 (2015). 超低出生体重児の学齢期における心理・行動 その 70. 持続処理課題(CPT)による不注意の評価 日本心理学会第 79 回大会発表論文集 979.
17. **Kanazawa, T.**, Kamada, J., Yasuda, J., Isaki, M., Shimizu, M., Hinobayashi, T., Minami, T., Kitajima, H., Fujimura, M., & Itoigawa, N. (2015). Long-term developmental outcomes of extremely low birth weight children in Japan: A comparison with a national sample survey. SRCD(Society for Research in Child Development) Biennial Meeting (査

読有り)

18. Isaki, M., Kanazawa, T., Kamada, J., Hinobayashi, T., & Kitajima, H. (2015). Eye movements during dyadic interactions among very low birth weight children. *Abstracts for 17th European Conference on Developmental Psychology*, Braga, Portugal, 715. (査読有り)

〔図書〕(計 1件)

1. **金澤忠博** 2017 第1章 社会・情動発達の基礎 近藤清美・尾崎康子(編著)『講座・臨床発達心理学4 社会・情動発達とその支援』 ミネルヴァ書房 2-19.

〔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：  
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：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：井崎基博

ローマ字氏名：(ISAKI, Motohiro)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。