

令和元年6月18日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10239

研究課題名(和文)5歳児における発達障害の診断手法の開発と疫学研究

研究課題名(英文)Epidemiological study and Creating new diagnostic methods for Neurodevelopmental disorders in 5-year-old children

研究代表者

斉藤 まなぶ (Manabu, Saito)

弘前大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：40568846

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：弘前市5歳児発達健診で蓄積したデータを用いて、新しいスクリーニングツールとリスク児抽出アルゴリズムを開発した。研究期間にスクリーニングツールの検証を行ない、15%程度の割合で発達障害を抽出できることを確認し特許申請を行った。疫学研究では5歳の自閉症スペクトラム障害の有病率は3.22%、発生率は1.3%であり、発生率は微増していることを報告した他、発達性協調運動障害の特徴、血液や注視点のバイオマーカーについて解析し有益な結果を得た。研究成果は国内外の学会発表及び論文掲載されている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

5歳の自閉症スペクトラム障害の有病率が3%程度であることは世界的にも同様の報告がある。国内の乳幼児健診での発達障害の早期発見は専門家の不足などにより未だ社会実装が難しい中、保護者や当事者が抱えている問題について、多数明らかにすることができた。今後バイオマーカーへの期待も大きいと言える。開発したスクリーニングが社会実装すれば、専門家が不足している地域での対応や受診相談の根拠とすることができる。スクリーニングで親のストレスもチェックもできることから、母親のメンタルヘルスや虐待のリスクにも支援的介入が可能であり、社会的意義は十分果たせるものといえる。

研究成果の概要(英文)：A new screening tool and a risk child extraction algorithm were created using data accumulated in the 5-year-old developmental health checkup in Hirosaki City. Verification of screening tools was conducted during the research period, and it was confirmed that developmental disorders could be extracted at a rate of around 15%, and a patent application was filed. According to epidemiological studies, the prevalence of autism spectrum disorder at age 5 years is 3.22%, the incidence is 1.3%, and the incidence is slightly increasing. We analyzed the characteristics of developmental coordination movement disorder, blood markers of developmental disorder children and gaze point biomarkers and obtained useful results. Research results have been published and published in academic meetings in Japan and abroad.

研究分野：児童精神医学

キーワード：自閉症スペクトラム障害の有病率と発生率 発達障害スクリーニングツール リスク児抽出アルゴリズム

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

1. 研究開始当初の背景

申請者らは弘前市と協定を結び、平成 25 年度より弘前市版 5 歳児発達健診事業を立ち上げ、弘前市の就学前の 5 歳児すべてに対して発達健診を行なっている。年間約 1300 人の市内 5 歳児に対し、一次スクリーニングを配布し、健診対象者に二次健診を行ってきた。これらの結果を踏まえて、それぞれの障害における注視機能、睡眠機能、生理機能などの生物学的特徴及び不安や抑うつなどの精神的特徴、攻撃性や問題行動など行動的特徴について研究を行う。乳幼児健診において、視線や血液データは両親・専門家の捉え方、主観の違いによらない客観的な指標として重要であり、我々の研究では親や教師によるスクリーニングに加え、本人への知能検査、運動検査、注視点検査を加えた診断ツールの開発は健診の精度の向上に貢献できると考える。

2. 研究の目的

発達健診のフィールドを使って、幼児におけるコミュニティーベースドな自閉スペクトラム障害 (ASD)、注意欠如多動性障害 (ADHD)、発達性協調運動障害 (DCD)、知的障害 (ID) あるいは境界知能 (BID) について有病率、併存障害の合併率、リスク因子など疫学的考察の他、発達障害の幼児期における社会性や行動、認知的特徴や運動能力、睡眠特性について、血液中のオキシトシン、IGF-1、VLDL 等との関連を明らかにする。さらには乳幼児健診の簡便かつ効率化を検討し、医師の少ない自治体でも使用可能な診断ツールの開発することを目的に研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 自閉症スペクトラム (ASD)、注意欠如多動性障害 (ADHD)、発達性協調運動障害 (DCD)、知的障害 (ID) あるいは境界知能 (BID) の疫学研究

(i) 5 歳児発達健診における感度の高い健診方法の開発

方法：対象は弘前市内の全 5 歳児は年間約 1300 人である。世帯の収入や家族構成、家族歴などのアンケート及び以下の 5 つのスクリーニングツールを郵送し記載、返送してもらう。AD/HD-RS、ASSQ、SDQ、DCDQ-R、PSI-C のスクリーニングを用い、アルゴリズムを作成する。抽出されたリスク児(年間 150 名)に対して二次健診として各種の検査(知能検査 WISC-、運動検査 M-ABC2、Gazefinder による注視点検査、児童用 AQ、PARS-TR、SP 感覚プロファイル、DISCO 半構造化面接、Conners3、CSHQ 子供の睡眠習慣質問票)を施行する。補助診断検査として ASD 診断を受けた対象者に後日 ADOS-2 を施行する。以上から自閉症スペクトラム、注意欠如多動性障害、発達性協調運動障害、知的障害の人数を明らかにし、さらに診断精度を上げるためのスクリーニング尺度を検証する。

() 5 歳児の発達障害の有病率と併存症の合併率、リスク因子の検討

方法：対象は年間約 900 人の 5 歳児である。DSM-5 診断基準で発達障害を診断し、有病率を算出する。また、併存障害を明らかにし、重複障害の割合を算出する。リスク因子については、両親の年齢、出生体重、周産期の異常、家族構成、母親の喫煙や飲酒の有無などについて明らかにする。

(2) バイオマーカーの発達障害の診断鑑別への有用性の検討

方法：任意で採取した血液(年間約 80 名)を調べる。VLDL、IGF-1、血中オキシトシン濃度を測定し、バイオマーカーとしての有用性を検証する。また、Gazefinder で測定した注視点および ADOS の症状との関係性について検討する。

(3) スクリーニングツールの開発、発達検査の短縮版作成

方法：一次スクリーニングで用いる ASSQ、DCDQ および二次健診で用いた DISCO 半構造化面接 ASD アルゴリズムについて、5 歳における信頼性と妥当性を検証したのち、短縮版を作成する。作成した短縮版を健診で評価する。

(4) 5 歳児発達健診において発達障害と診断された対象者のフォローアップ研究

方法：健診で診断された発達障害児を 1 年ごとに、不安、抑うつ、社会機能、適応能力についてプロスペクティブに観察、評価する。知能検査等の他、Vineland-II を用いる。

4. 研究成果

(1) 発達障害の疫学研究

自閉症の有病率および発生率：5 歳児 5016 名の全データを米国の疫学教室とともに共同で解析した。ASD の定義を DSM-5 診断基準かつ ADOS-2 診断基準あるいは第 3 者による行動観察ビデオ判定によって定義した。その結果、ASD の有病率は 3.22% (95%CI : 2.66-3.76%)、5 年発

生率 1.33% (95%CI : 1.00-1.62%) であり、発生率は年々微増していることを明らかにした。また ASD の併存障害についても、併存なしが 11.5%、ADHD の併存が 50.6%、DCD が 60.3%、知的障害 36.8%、境界知能の併存が 20.7%であった。(2016 年、2019 年に The International Society for Autism Research で発表。英文雑誌に投稿中)

睡眠障害の有病率：4~5 歳の未就学児 482 人の子供の睡眠習慣調査票 (CSHQ) のデータを解析し、日本の未就学児における睡眠障害の有病率と特徴について分析した。その結果、未就学児の約 80% が、CSHQ の睡眠障害のカットオフを超えていた。また、未就学児は両親または養育者と共寝をする睡眠習慣が一般的であった。(2017 年 Pediatrics international に掲載)

日本と中国の未就学児の睡眠障害の比較：上海の研究グループと共同で未就学児の睡眠障害の国際比較を行った。4~5 歳の日本人 438 人と 1020 人の中国人の睡眠障害およびパターンを、子供の睡眠習慣調査票 (CSHQ) を問題に用いて比較した。日本の未就学児は中国の未就学児より早い就寝時間と起床時間および短い総睡眠時間であった。(2018 年 Sleep Medicine に掲載)

中国と日本の未就学児における睡眠障害と感情的/行動的問題との関連の比較：4~5 歳の日本人 438 人と 1020 人の中国人の睡眠障害および感情及び行動パターンを、子供の睡眠習慣調査票 (CSHQ) と SDQ (子どもの強さと困難さのアンケート) を用いて分析した。日本人では睡眠への不安が感情的な問題と大きく関連するのに対し、中国人では行動への影響は少なかった。(2019 年 Behavioral Sleep Medicine に掲載)

発達性協調運動障害の有病率：5 歳児 2923 人に施行した DCDQ-R (発達性協調運動障害の質問紙) 及び精密検査に参加した 440 名の MABC-2 (協調運動検査) の結果を分析し、未就学児の DCD の有病率と併存症の割合を推定した。DCD の基準は EACD が推奨する MABC-2 総得点が 7 点以下かつ DSM-5 診断基準を満たすものと定義した。未就学児の DCD の有病率は 5.41%、ASD の併存は 36.7%、ADHD が 34.0%、知的障害の併存が 29.9%であった。DCD の 42.9%は併存障害がなかった。(2016 年 Japan Brain Science Society で発表、再解析中)

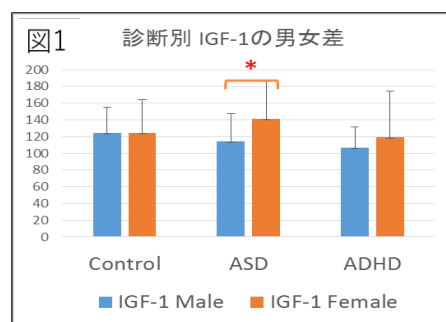
発達性協調運動障害の育児ストレス：5 歳児 1691 人に施行した DCDQ-R (発達性協調運動障害の質問紙) 及び PSI (親の育児ストレス指標) のデータを分析した。その結果、一般集団における未就学児の協調運動障害は、ASD や ADHD と同様に母親の育児ストレスを増加させる要因であり、これは、臨床的な診断がない場合であっても、協調運動に困難さをもつ子の保護者に支援を提供する必要性を示唆している。(2017 年 Research in Developmental Disabilities に掲載)

幼児期における協調運動と行動及び情緒的問題の関連：5 歳児 2923 人に施行した DCDQ-R (発達性協調運動障害の質問紙) と SDQ (子どもの強さと困難さのアンケート) 保護者用及び教師用のデータを用いて、幼児期における協調運動と行動及び情緒的問題について分析した。その結果、5 歳においても協調運動機能が低い児ほど行動及び情緒的問題における支援を必要としていることが明らかとなった。また、彼らの行動及び情緒的問題は集団の中では気づかれにくい可能性や、それらの問題の表れ方は子どもの性別や年齢によって異なることが示唆された。(2017 年保健科学研究に掲載)

協調運動障害における認知及び感覚の特性：5 歳児 94 名に対して行った、M-ABC2 (協調運動検査)、SP 感覚プロフィール (感覚機能評価)、WISC- (認知機能検査)、S-JMAP (感覚・認知機能検査) の結果を分析した。その結果、位置覚・運動覚、筋緊張・耐久性、視覚認知、視覚 - 運動協応などの感覚機能や、注意、記憶、言語発達などの認知機能の問題が協調運動機能の問題を説明する一因子となり得ることが示唆された。(2018 年日本 DCD 学会、日本児童青年精神医学会で発表、投稿準備中)

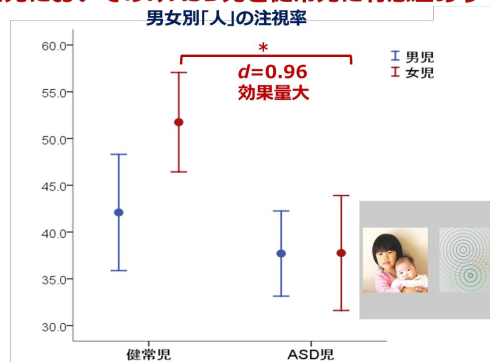
(2) バイオマーカーの発達障害の診断鑑別への有用性

ASD、ADHD、健常児における血液の分析：146 名 (男子 80 名、女子 66 名) の 5 歳児で ASD 群、ADHD 群及び Control 群の 3 群に分け、末梢血中のコレステロール、中性脂肪の VLDL 濃度 (VLDL-Cho, VLDL-TG)、IGF-1, Oxytocin, Ferritin, TSH, FT3, FT4 の値を分析した。また全採血者 217 名の採血項目と ASD・ADHD 症状との関連及び睡眠習慣との関連について分析した。その結果、群間比較に有意差はなかったものの、ASD 群で IGF-1, VLDL-Cho, VLDL-TG に有意な性差、Control 群で Oxytocin に有意な性差を認めた (図 1)。また、IGF-1, VLDL と ASD、ADHD 症状、Ferritin と睡眠習慣に有意な関連を認めた。(2016 年日本精神神経学会、2017 年弘前医学会で発表、再解析中)



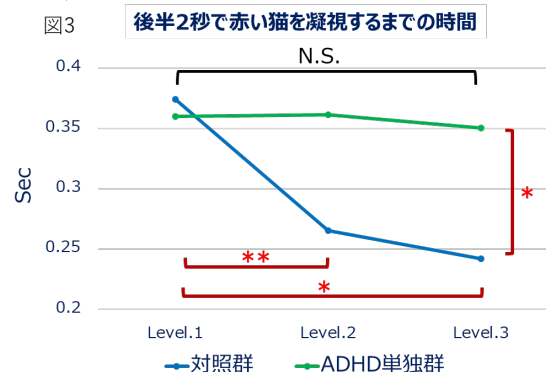
ASD、ADHD 児の Gazefinder の特徴：438 名の 5 歳児に施行した注視点測定データを解析した。健常児 (68 名)、ASD 児 (64 名) の二群において各画像の注視率を比較し、社会性指標との相関を確認した。その結果、人への注視率は健常児に比べて ASD 児では有意に低下していることを明らかにした。また、それぞれの映像において社会性指標と有意な相関があった。男女別比較では、女兒においてのみ ASD 児と健常児に判別可能なほどの有意差があり、中等度の予測能・診断能が得られた。(2017 年弘前医学会例会、日本精神神経学会で発表、再解析中)

図2 女兒においてのみASD児と健常児に有意差あり



さらに、466 名の 5 歳児で知的障害を除外した後、対照群 (61 名)、ADHD 群 (36 名) と定義し、2 群の注視パターンの特徴を比較した。分析の結果、ADHD では対照群に比べ、課題の前半で妨害刺激が少ないと探索が高速であるが、後半で妨害刺激が多くなるほど探索や注視に時間がかかることが確認された。ADHD 児は計算上、妨害刺激の多い課題で 6.5 秒のうち約 0.2 秒の遅れがあり、40 分授業に単純計算すると特徴探索だけで約 74 秒の遅れがあることになることが明らかになった (図 3)。(2017 年日本青年精神医学会で発表、再解析中)

図3



(3)スクリーニングツールの開発、発達検査の短縮版作成

発達障害可能性評価装置、および発達障害可能性評価方法の発明 (特許申請) : 5 つの発達スクリーニングの組み合わせによって発達障害の可能性を評価する装置および発達障害の可能性のある児を効率よく抽出するアルゴリズム (評価方法) を発明し、検証を重ね、2019 年 3 月に特許申請した。

尺度の妥当性の検証 : 1390 人の未就学児の ASSQ データを用い、未就学児での信頼性と妥当性の検証を行った。その結果、学齢期同様の信頼性と妥当性が得られることを明らかにした。(2018 年 PLOS one に掲載) また、838 人の未就学児の ADHD-RS データを用い、未就学児での信頼性と妥当性の検証を行い、親評価の ADHD-RS は学童期同様の信頼性と妥当性が得られることを明らかにした。(2016 年 Research in developmental disabilities に掲載)

短縮版の作成、検証 : 5 歳児群 1919 名と小学校 2 年生 ~ 中学校 2 年生 4374 名を対象に ASSQ 短縮版を施行し、診断に有用なカットオフ値が 8 点であることを明らかにした。(2016 年児童青年精神医学とその近接領域に掲載) また、5 歳児 2923 名の DCDQ データから、DCD を予測するのに有用な 5 項目を統計学的に抽出した。(H28-29 年度厚生労働科学研究「顕在化しにくい 4 つの発達障害のチェックリスト」作成に協力)

(4)5 歳児健診のフォローアップ研究

2018 年までに、発達コホートとして経過観察している子どもたちの数は 500 名を超え、最高学年は 4 年生となった。毎年、スクリーニング調査及び発達検査を施行しており、二次障害の発生率、支援学級の利用、不登校の状況など現在データを解析中である。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 12 件)

- 1 . Guanghai Wang, Micho Takahashi, Ran Wu, Zhijun Liu, Masaki Adachi, Manabu Saito, Kazuhiko Nakamura & Fan Jiang, Association between Sleep Disturbances and Emotional/Behavioral Problems in Chinese and Japanese Preschoolers Behavioral Sleep Medicine, 査読有 2019
doi.org/10.1080/15402002.2019.1605995
- 2 . 齊藤 まなぶ、小枝 周平、大里 絢子、三上 美咲、坂本 由唯、三上 珠希、中村 和彦 発達性協調運動障害 (DCD) そだちの科学 査読無 32巻 2019年 47 - 54
- 3 . Adachi Masaki, Takahashi Michio, Takayanagi Nobuya, Yoshida Satomi, Yasuda Sayura, Tanaka, Masanori, Osato-Kaneda Ayako, Saito Manabu, Kuribayashi Michito, Kato Sumi, Nakamura Kazuhiko Correction:

- 4 . Takahashi Michio, Wang Guanghai, Adachi Masaki, Jiang Fan, Jiang Yanrui, Saito Manabu, Nakamura Kazuhiko Differences in sleep problems between Japanese and Chinese preschoolers: a cross-cultural comparison within the Asian region Sleep Medicine 査読有 48巻 2018
DOI:10.1016/j.sleep.2017.11.1145
 - 5 . Takahashi M, Adachi M, Yasuda S, Osato-Kaneda A, Saito M, Kuribayashi M, Nakamura K Prevalence of sleep problems in Japanese preschoolers in a medium-sized city: Community-based survey using the Children's Sleep Habits Questionnaire. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society, 査読有 2017,59,6,p747-750
 - 6 . Takahashi M, Adachi M, Takayanagi N, Yasuda S, Tanaka M, Osato-Kaneda A, Masuda T, Nakai A, Saito M, Kuribayashi M, Nakamura K.: Coordination difficulties in preschool-aged children are associated with maternal parenting stress: A community-based cross-sectional study. Res Dev Disabil. 査読有 Aug 30;70:11-21.2017
 - 7 .三上美咲, 斉藤まなぶ, 高橋芳雄, 足立匡基, 大里絢子, 増田貴人, 中井昭夫, 中村和彦, 山田順子 幼児期における協調運動と行動及び情緒的問題の関連 保健科学研究(Web) 査読有、2017,8,1, p17-24
 - 8 . Takayanagi N, Yoshida S, Yasuda S, Adachi M, Kaneda-Osato A, Tanaka M, Masuda T, Kuribayashi M, Saito M, Nakamura K Psychometric properties of the Japanese ADHD-RS in preschool children. Research in Developmental Disabilities 査読有 55巻 2016年 268 - 278 DOI: 10.1016/j.ridd.2016.05.002.
 - 9 .斉藤まなぶ, 吉田恵心, 高柳伸哉, 安田小響, 足立匡基, 大里絢子, 中村和彦 自閉症スペクトラム障害の早期発見 - 5歳児健診 - 臨床心理学 査読無 16(2)巻 2016年 145 - 150
 - 10 .斉藤まなぶ, 吉田恵心, 高柳伸哉, 安田小響, 足立匡基, 大里絢子, 中村和彦 5歳児健診の現状と課題 児童青年精神医学とその近接領域 査読無 57(2)巻 2016年 254 - 260
 - 11 . 斉藤まなぶ, 吉田恵心, 坂本由唯, 大里絢子, 足立匡基, 安田小響, 栗林理人, 中村和彦 5歳児発達健診における発達障害の疫学 Japanese journal of biological psychiatry 査読無 27(2)巻 2016年 60 - 64
 - 12 . 足立匡基, 高柳伸哉, 吉田恵心, 安田小響, 大里絢子, 田中勝則, 増田貴人, 栗林理人, 斉藤まなぶ, 中村和彦 ASSQ短縮版の5歳児適用における妥当性 児童青年精神医学とその近接領域 査読有 57(4)巻 2016年 603 - 617
- [学会発表] (計 7 件)
- 1 . Saito, M., Aoki, T., Koeda, S., Mikami, M., Yoshida, K., Kaneda-Osato, A., Masuda, T. Sakamoto, Y., Mikami, T., Yamada, J., Tsuchiya, K., Katayama, T., and Nakamura, K. Characteristics of eye movements of 5-year-old children with developmental coordination disorder The 9th Federation of the Asian and Oceanian Physiological Societies Congress (FAOPS2019) 2019年 神戸市
 - 2 . 斉藤まなぶ, 土屋賢治, 吉田和貴, 足立匡基, 高橋芳雄, 下山修司, 山田順子, 上野伸哉, 中村和彦 視線検出装置 (Gazefinder) を用いた5歳児のASD傾向の検討 第44回日本脳科学学会 2017年 弘前市
 - 3 . 斉藤まなぶ, 坂本由唯, 大里絢子, 吉田恵心, 足立匡基, 安田小響, 増田貴人, 田中勝則, 栗林理人, 中村和彦 注意欠如・多動性障害 (ADHD) のGaze Tracking Pattern 第58回日本児童青年精神医学会 2017年 奈良市

4. 斉藤まなぶ、坂本由唯、大里絢子、吉田恵心、足立匡基、安田小響、増田貴人、田中勝則、栗林理人、中村和彦 Gaze Tracking Patternを用いた5歳児の閾値以下のASD特性と性差の検討 第58回日本児童青年精神医学会 2017年 奈良市
5. 斉藤まなぶ、大里絢子、土屋賢治、坂本由唯、松原侑里、吉田恵心、足立匡基、高橋芳雄、安田小響、松田侑子、増田貴人、栗林理人、中村和彦 Gazefinderを用いた5歳児のASD傾向の検討 第113回日本精神神経学会 2017年 名古屋市
6. 斉藤まなぶ、下山修司、吉田恵心、坂本由唯、大里絢子、高柳伸哉、足立匡基、安田小響、栗林理人、中村和彦 5歳児の自閉スペクトラム障害におけるVLDL、IGF-1、オキシトシンの診断有用性の検討 第112回日本精神神経学会学術総会 2016年 千葉市
7. Manabu Saito, Ayako Osato, Nobuya Takayanagi, Masaki Adachi, Masanori Tanaka, Takahito Masuda, Sayura Yasuda, Yui Sakamoto, Satomi Yoshida, Michito Kuribayashi, Kazuhiko Nakamura. Prevalence of Autism Spectrum Disorder in a Japanese community-based population sample of five-year-old children The International Meeting for Autism Research (IMFAR)2016年 Baltimore, USA

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：発達障害可能性評価装置、および発達障害可能性評価方法

発明者：斉藤まなぶ、中村和彦、大里絢子、足立匡基、田中勝則、高柳伸哉

権利者：弘前大学

種類：特許

番号：特願 2019-59991

出願年：2019 年

国内外の別：国内

取得状況(計 0 件)

6. 研究組織

(1)研究分担者：足立 匡基 (Adachi, Masaki) 弘前大学・大学院医学研究科・特任講師 研究者番号：50637329、中村 和彦 (Nakamura, Kazuhiko) 弘前大学・大学院医学研究科・教授 研究者番号：80263911、大里 絢子 (Oosato, Ayako) 弘前大学・大学院医学研究科・助教 研究者番号：80597162、栗林 理人 (Kuribayashi, Michito) 弘前大学・大学院医学研究科・特任准教授 研究者番号：80261436、高橋 芳雄 (Takahashi, Michio) 弘前大学・大学院医学研究科・特任講師 研究者番号：70760891、安田 小響 (Yasuda, Sayura) 弘前大学・大学院医学研究科・特任助手 研究者番号：50743465、宮崎 健祐 (Miyazaki, Kensuke) 弘前大学・医学部附属病院 研究者番号：60726446

(2)研究協力者

吉田 恵心 (Yoshida Satomi)、高柳 伸哉 (Takayanagi Nobuya)、田中 勝則 (Tanaka Masanori)、三上 珠希 (Mikami Tamaki)、小枝 周平 (Koeda Syuhei)、三上 美咲 (Mikami Misaki)、坂本 由唯 (Sakamoto Yui)