

令和 5 年 5 月 15 日現在

機関番号：33929

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03938

研究課題名（和文）縦断的解析による注意欠如・多動性障害発症の予測因子の解析

研究課題名（英文）Analysis of predictors of attention deficit / hyperactivity disorder by longitudinal analysis

研究代表者

仲井 邦彦（Nakai, Kunihiko）

東海学園大学・スポーツ健康科学部・教授

研究者番号：00291336

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 11,700,000円

研究成果の概要（和文）：注意欠陥・多動症や自閉スペクトラム症などの発達障害の発症に関するフォローアップ調査を実施し、就学前の保育所・幼稚園での担任による行動観察と、就学後の発達障害の診断との関連を検討する前向きコホート調査を実施した。その結果、担任による行動観察は、就学後の発達障害の診断と関連性があることが示唆された。さらに、妊娠期における母親の多価不飽和脂肪酸の栄養状態や母体血テストステロン曝露と発達障害との関連性を検討したところ、テストステロン濃度が高い場合に注意欠陥・多動症のリスクが高いことが示唆された。発達障害の発症率を考慮すると、症例数がまだ少ないと考えられ、引き続き観察を行うことが必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

注意欠如・多動症および自閉スペクトラム症などの発達障害またはその傾向を有する子どもの数が増加しているが、この中で注意欠陥・多動症については就学時まで診断されないことが多く、早期発見と早期治療の必要性が指摘されている。そこで本研究では、就学前の子どもを対象として、保育所・幼稚園での担任による行動観察がその後の注意欠陥・多動症の予見に寄与するののかについて検討を行った。症例数が非常に少ないために結論的なことは得られなかったものの、母親の報告に比較して、担任の評価の妥当性が示唆される結果であり、そのような子への早い段階での働きかけの可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：A prospective cohort study was conducted on the onset of developmental disorders such as attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder, to examine the associations between behavioral observations by homeroom teachers at nursery schools and kindergartens before entering school and the diagnosis of developmental disorders. It was suggested that the homeroom teacher's behavior observation was related to the diagnosis of developmental disorders. Furthermore, when we examined the relationship between maternal nutritional status of polyunsaturated fatty acids and maternal blood testosterone exposure during pregnancy and developmental disorders, it was suggested that the risk of attention deficit/hyperactivity disorder is high when testosterone levels in maternal blood are high. Considering the incidence of developmental disorders, the number of cases was considered to be still small, and continued observation was considered necessary.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：注意欠如・多動症 自閉スペクトラム症 行動観察 テストステロン 発達障害

1. 研究開始当初の背景

日本で子どもの人口が減少する中で、発達障害が疑われる子どもの割合は増加しているとされる。通常は小・中学校の通常の学級に在籍しているものの、特別な指導を必要とする子どもが障害に応じた指導を受ける授業形態を「通級指導」という。平成30年度からは高等学校でも通級による指導が制度化された。この通級指導を受ける児の中で、注意欠如・多動症および自閉スペクトラム症など発達障害（神経発達症）が疑われる児童・生徒の数が増加していることが報告されている(1)。発達障害には遺伝要因の関与が示唆されているものの、年々増えていることから、遺伝要因のみで説明することは難しく、観察者側の関心に加え、環境要因の関与が疑われる。逆説的には、環境要因の解明により、予防や早期介入による症状軽減が可能と期待されることから、発症要因に関する情報収集が喫緊の課題と考えられる。さらに、注意欠如・多動症については就学後に診断されることが多く、就学前にハイリスク児を早期に発見し、適切な支援に繋げていくことが期待される。そのためには就学前に注意欠如・多動症の早期発見も重要な課題となる。

我々は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)の追加調査として、約1800組の母児の協力を得て出生コホート調査を進め、不飽和脂肪酸などの栄養因子と子どもの発達との関連性について研究を進めてきた。子どもの成長については、発達検査(新版K式発達検査2001)を生後7ヶ月および24ヶ月に実施するとともに、42ヶ月(3歳半)では知能検査(KABC-II)を行った。さらに、保育所・幼稚園担任の協力を得て集団生活の中で子どもの行動観察を実施し、注意欠如・多動(ADH)傾向などの問題行動に関する行動特徴を明らかにするとともに、その特徴を数値化する調査票を作成した(2)。

注意欠如・多動症の発症に関わる環境要因として様々な報告があるが、周産期におけるオメガ3系脂肪酸などの栄養因子の不足と注意欠如・多動症の発症が注目されている(3)。さらに、母親の多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)と出生児の注意欠如・多動症発症のリスクに関してメタアナリシスで関連性が証明されており(4)、その発症メカニズムとして母親由来のテストステロンの関与が疑われている(5)。我々は、エコチル調査の追加調査において、母体血や臍帯血赤血球の脂肪酸分析を実施するとともに(6)、母親の性ホルモンレベルと産後うつとの関連性を明らかにする中で、テストステロンを含む性ホルモンの分析を実施してきており(7)、これらの指標と発達障害との関連性の検証が期待される。

2. 研究の目的

第1に、7～8歳での発達障害の発症に関するフォローアップを実施し、就学前の行動特徴と、注意欠如・多動症および自閉スペクトラム症の診断との関連性を明らかにする。就学前に注意欠如・多動症などのハイリスク児を抽出することができれば、早期介入を行うことが可能となると期待される。この際に、就学前の子どもの行動特徴については、母親自身が採点を行なった場合と、保育所・幼稚園担任が採点した場合のそれぞれで検証を実施する。

第2に、妊娠期における母親の多価不飽和脂肪酸の栄養状態や、母体からのテストステロン曝露と、発達障害の発症との関連性を縦断的に解析する。注意欠如・多動症などの発症要因を明らかにすることで発達障害の予防に関わる基礎的な情報の収集を目指す。

3. 研究の方法

解析対象者は環境省が進めているエコチル調査に参加し、さらに東北大学医学系研究科が独自に進めている追加調査に同意が得られた親子であり、これまでに妊娠中・末期の母体血、出産時の臍帯血が得られ、生後7ヶ月および24ヶ月で新版K式発達検査2001、生後42ヶ月でKABC-IIおよび保育所・幼稚園での行動観察に基づく行動特徴スコアが得られた親子とした。研究に先立ち、東北大学医学系研究科の倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得て研究を実施した。

発達障害に関する疾患情報は、エコチル調査が実施した母親による自記式調査票によった。エコチル調査では発達障害に関する疾患名について、養育者より疾患名と診断した医療機関名の調査を行なっている。特に自閉スペクトラム症については診断医療機関の担当医に問い合わせを行い、エコチル調査独自に診断書の収集を実施している。そこで本研究では、注意欠如・多動症についても当初は独自に医療機関における診断情報の確認を行う計画であったが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により医療機関の負荷が増大したため医療機関での確認は行わず、自記式調査票による質問票データに基づく疾患情報での解析とした。発達障害としては自閉スペクトラム症、注意欠如・多動症、学習障害、および発達性協調運動症とし、その他に精神遅滞を解析対象とした。

母体血(妊娠中・末期)および臍帯血の赤血球中の全脂肪酸分析を実施し、オメガ3系のドコサヘキサエン酸(DHA)、エイコサペンタエン酸(EPA)、アラキドン酸などは全脂肪酸中の存在割合として解析に用いた(6)。母体血および臍帯血の血漿中腺ステロイド(エストラジオール、プロゲステロン、およびテストステロン)のレベルは電気化学発光免疫測定法によって測定した(7)。

多変量解析における交絡要因として、母の妊娠中の喫煙・飲酒習慣、在胎期間、授乳期間、母IQ (Raven's standard progressive matrices)、収入などの社会経済的條件、出生児の体格指標、発達指数 (生後 24 ヶ月での新版 K 式発達検査 2001)、知能指数 (生後 42 ヶ月での KABC-II)、それぞれの検査テスト、受動喫煙などについて解析を行う計画とした。発達障害の個々の疾患の症例数は少なく、いずれかの発達障害がある事例についても「すべての発達障害」として解析を実施した。統計解析は Jmp Pro 16 により実施した。

表 発達障害及び精神遅滞と各指標との関連性 (単変量解析)

項目	全ての発達障害			自閉スペクトラム症			注意欠如・多動症			精神遅滞		
	n	mean±SD	p	n	mean±SD	p	n	mean±SD	p	n	mean±SD	p
母体血赤血球DHA (脂肪酸%)												
対照群	1049	7.44 ± 0.04	0.080	1057	7.45 ± 0.04	0.054	1065	7.45 ± 0.03	0.70	1059	7.44 ± 0.04	0.032
疾患群	21	7.89 ± 0.25		13	8.06 ± 0.32		5	7.25 ± 0.51		11	8.19 ± 0.35	
臍帯血赤血球DHA (脂肪酸%)												
対照群	977	6.85 ± 0.03	0.64	985	6.85 ± 0.03	0.71	992	6.85 ± 0.03	0.63	906	6.85 ± 0.03	0.17
疾患群	21	6.96 ± 0.22		13	6.96 ± 0.28		6	6.65 ± 0.42		12	7.26 ± 0.30	
母親毛髪総水銀 (μg/g、幾何平均値)												
対照群	715	1.77 ± 1.02	0.78	720	1.76 ± 1.02	0.80	726	1.77 ± 1.02	0.92	720	1.76 ± 1.02	0.26
疾患群	14	1.70 ± 1.15		9	1.69 ± 1.02		3	1.81 ± 1.36		9	2.16 ± 1.19	
母体血テストステロン (ng/ml)												
対照群	328	0.67 ± 0.02	0.0026	332	0.68 ± 0.02	0.91	333	0.67 ± 0.02	0.0003	330	0.68 ± 0.02	0.90
疾患群	7	1.05 ± 0.12		3	0.70 ± 0.19		2	1.52 ± 0.23		5	0.69 ± 0.15	
臍帯血テストステロン (ng/ml)												
対照群	289	1.96 ± 0.04	0.21	293	1.96 ± 0.04	0.72	294	1.96 ± 0.04	0.71	291	1.96 ± 0.04	0.96
疾患群	7	2.28 ± 0.26		3	2.11 ± 0.4		2	2.15 ± 0.48		5	1.98 ± 0.41	
発達指標 (新版K式発達検査2001、24ヶ月)												
CA 対照群	545	90.0 ± 0.6	0.0002	550	89.7 ± 0.6	0.024	552	89.7 ± 0.6	0.0086	548	89.7 ± 0.6	0.059
疾患群	11	74.5 ± 4.0		6	77.2 ± 5.5		4	72.0 ± 6.7		8	80.6 ± 4.8	
LS 対照群	545	91.2 ± 0.7	0.0001	550	91.1 ± 0.7	0.0048	552	91.0 ± 0.7	0.023	548	91.1 ± 0.7	0.0021
疾患群	11	73.2 ± 4.7		6	73.0 ± 6.3		4	73.1 ± 7.8		8	74.1 ± 5.5	
PM 対照群	545	93.0 ± 0.8	0.53	550	93.0 ± 0.8	0.74	552	93.0 ± 0.8	0.32	548	93.1 ± 0.8	0.11
疾患群	11	89.4 ± 5.6		6	90.4 ± 7.6		4	83.8 ± 9.3		8	82.4 ± 6.6	
DQ 対照群	545	90.6 ± 0.5	<0.0001	550	90.5 ± 0.5	0.0093	552	90.4 ± 0.5	0.0078	548	90.5 ± 0.5	0.0088
疾患群	11	76.4 ± 3.5		6	77.9 ± 4.8		4	74.7 ± 5.7		8	79.5 ± 4.1	
知能指標 (K-ABC II、42ヶ月)												
認知尺度 対照群	356	84.6 ± 1.0	0.0009	359	84.5 ± 1.0	0.0022	360	84.4 ± 1.0	0.017	357	84.4 ± 1.0	0.14
疾患群	5	57.0 ± 8.2		2	44.5 ± 12.9		1	40.0 ± -		4	70.8 ± 9.2	
習得尺度 対照群	356	89.0 ± 1.0	0.12	359	88.9 ± 0.9	0.041	360	88.9 ± 0.9	0.036	357	89.0 ± 0.9	0.075
疾患群	5	76.6 ± 7.8		2	63.5 ± 12.4		1	52.0 ± -		4	73.3 ± 8.8	
幼児用ADH評価尺度 (担任による採点、42ヶ月)												
対照群	157	4.0 ± 0.6	<0.0001	158	4.1 ± 0.5	<0.0001	158	4.0 ± 0.6	0.20	156	4.3 ± 0.6	0.75
疾患群	2	29.0 ± 5.0		1	44.0 ± -		1	14.0 ± -		3	5.7 ± 4.4	
幼児用ADH評価尺度 (母親による採点)												
対照群	228	15.4 ± 0.6	0.92	231	15.5 ± 0.6	0.75	234	15.4 ± 0.64	-	232	15.5 ± 0.6	0.22
疾患群	6	15.8 ± 4.0		3	13.7 ± 5.6		-	- ± -		2	7.0 ± 6.9	

4. 研究成果

解析対象となった 1825 名のうち、7 歳の疾患情報が得られたのは 1198 名であり、全ての発達障害は 24 名 (2.0%)、自閉スペクトラム症 16 例 (1.3%)、注意欠如・多動症 6 名 (0.5%)、学習障害 (0.2%)、発達性強調運動症 4 名 (0.3%)、精神遅滞 15 名 (1.3%) であった。それぞれで男児が占める割合は、全ての発達障害で 81%、自閉スペクトラム障害で 79%、注意欠如・多動症で 80%、学習障害で 91%、発達性協調運動症で 89%、精神遅滞で 61% であった。自閉スペクトラム症の推定有病率は 5 歳で 2.75% (8)、注意欠如・多動症の推定有病率は、DSM-IV では小児期において 3-7% とされていることを考慮すると、対象集団の中でいずれの疾患においても未診断例が多い、もしくは質問票の回答が得られなかった対象者に疾患のある子どもが含まれていることが示唆された。

発達障害の発生と先行指標との関連性について、母体血および臍帯血 DHA、母親毛髪総水銀、母体血テストステロン、発達指標 (新版 K 式発達検査 2001、生後 24 ヶ月)、知能指標 (KABC-II、生後 42 ヶ月)、幼児期における注意欠如・多動傾向の調査票 (保育所・幼稚園の担任による採点および母親による採点) の単変量解析の結果を表に示した。

妊娠期における DHA およびメチル水銀については、発達障害との関連性は観察されなかったが、精神遅滞では母体血 DHA が高い値を示す傾向が観察された。精神遅滞と多価不飽和脂肪酸との関連性について、胎児期に関する報告はほとんどないが、韓国における児自身の血中レベルと精神遅滞に関する症例対照研究では、症例で DHA は減少すると報告されており (9)、本研究結果と一致しない。

テストステロンについては、母体血と注意欠如・多動症との間に関連性が認められ、症例数が非常に少ないものの、注意欠如・多動症の事例で高い値を示すことが観察された。先行研究として、母親の多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）と出生児の注意欠如・多動症との間に関連性が報告されており（4）、さらに PCOS では血中テストステロンが増加することから、胎児期における過剰なテストステロン曝露に起因する注意欠如・多動症の発症が疑われている（5）。今後とも対象集団のフォローアップを継続し例数を拡大し検証することが望まれる。なお、エコチル調査では母体血が保存されており、新たに性ホルモンを分析することが可能であり、コホート内症例対照研究の追加実施が期待された。

生後 24 ヶ月で測定された発達指標および生後 42 ヶ月で測定された知能指標については、それぞれの認知または言語指標と、就学後の発達障害の診断との間に関連性が認められた。発達指標については、PM（姿勢・運動）よりも CA（認知・適応）および LS（言語・社会）で関連性が高い傾向であった。知能指標については、習得尺度より認知尺度で高い関連性が認められた。認知面における小児の能力がのちの発達障害の診断と密接なのか、認知指標の測定時の子どもの参加態度が結果的に認知スコアに影響したのかは明らかではないことと、例数は少ないという限界があるものの、就学後の発達障害を予見する上で、発達検査または知能検査の有用性が示唆される結果となった。

幼児用 ADH 評価尺度については、保育所・幼稚園における教師による採点では発達障害で高いスコアが観察されたものの、母親による採点では関連性は観察されなかった。症例数が少ないため詳細な議論は不可能であるものの、教師による判定と異なり、母親による判定ではスコアが逆転している場合が多く、母親による評価では適切な判定が難しいことが示唆され、保育所・幼稚園での行動観察の有用性が示されたと考えられた。生後 42 ヶ月時に、保育所・幼稚園の教師と調査打ち合わせを行うと、子どもの行動特徴では母親の評価と教師の評価で食い違ってくる場合が多く、母親への説明で苦勞するという体験をよく聞いており、その食い違いをあらためて表現できたとも考えられた。

最後に、統計学的な検定について、症例数が少なく多変量解析の実施は困難であった。その中で、母体血テストステロンと全ての発達障害については比較的例数が多いことから多重ロジスティック解析（共変量：在胎日数、母年齢、妊娠前 BMI、妊娠期間中の体重増、性別、母親教育歴、喫煙・飲酒習慣を投入）を試みたが、母体血テストステロンと全ての発達障害との関連性は消失した。本研究は現在でも対象児の成長のフォローアップを継続しており、改めて再検証を行うことが期待された。

参考文献

- (1) 文部科学省. 平成 22 年度通級による指導実施状況調査結果について.
https://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/1306725.htm (2023 年 4 月 28 日検索)
- (2) 津野香奈美, 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.
- (3) Kohlboeck G, et al. Effect of fatty acid status in cord blood serum on children's behavioral difficulties at 10y of age: results from the LISApplus Study. *Am J Clin Nutr.* 94:1592-9, 2011.
- (4) Maleki A, et al. Association between polycystic ovary syndrome and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 65:85-89, 2022.
- (5) Kosidou K, et al. Maternal polycystic ovary syndrome and risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the offspring. *Biol Psychiatry.* 82(9):651-659, 2017.
- (6) Saito S, et al. Determinants of polyunsaturated fatty acid concentrations in erythrocytes of pregnant Japanese women from a birth cohort study: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan environment & Children's study. *Environ Health Prev Med.* 22(1):22, 2017.
- (7) Kikuchi S, et al. The delivery of a placenta/fetus with high gonadal steroid production contributes to postpartum depressive symptoms. *Depression Anxiety.* 38(4): 422-430, 2021.
- (8) Sasayama D, et al. Trends in autism spectrum disorder diagnoses in Japan, 2009 to 2019. *JAMA Netw Open.* 4(5):e219234, 2021.
- (9) Neggers YH, et al. Mental retardation is associated with plasma omega-3 fatty acid levels and the omega-3/omega-6 ratio in children. *Asia Pac J Clin Nutr.* 18(1):22-8, 2009.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	大田 千晴 (Ota Chiharu) (00733106)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	龍田 希 (Tatsuta Nozomi) (40547709)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	
研究分担者	和田 陽一 (Wada Yoichi) (60843670)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	竹澤 祐介 (Takezawa Yusuke) (10837793)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	穴井 茜(穴井茜) (Anai Akane) (30825724)	東北大学・医学系研究科・助手 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------