

浜松母と子の出生コホート研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 科学評論社 公開日: 2024-11-15 キーワード (Ja): キーワード (En): birth cohort, neurodevelopment, trajectories, adaptive behavior, sex differences 作成者: 西村, 倫子, 土屋, 賢治 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/0002000258

特集Ⅱ わが国における大規模コホート疫学研究について

浜松母と子の出生コホート研究*

西村 倫子**

土屋 賢治**

Key Words : birth cohort, neurodevelopment, trajectories, adaptive behavior, sex differences

はじめに

浜松母と子の出生コホート研究(Hamamatsu Birth Cohort Study for Mothers and Children ; HBC Study)は, 神経発達 の追跡調査, 自閉スペクトラム症(ASD), 注意欠如多動症(ADHD)といった神経発達症の早期徴候の抽出や, その生物学的・心理・社会的決定因の探索などを目的としたコホート研究である¹⁾²⁾. 神経発達症は, 早期に発見し, 介入を行うことによって良好な予後が見込まれることが知られており³⁾, 早期徴候を捉えるための研究も盛んに行われている. しかし, 神経発達症の特性はスペクトラムであり, どこからが障害で, どこまでは障害ではないという明確な基準はない. しかも, その特性によって日常生活に支障をきたすかどうかは, 周囲の環境によっても大きく左右される. そのような発達特性もしくは症状を, ある一時点のみで評価し判断することは困難である. HBC Studyでは, 子どもの神経発達を縦断的に追跡し, 発達の軌跡の中から神経発達症の特性を捉えることを目的としている. 本稿では, 子どもの発達を縦断的に捉えることの意義と, 発達軌跡を描いたいくつかの研究を紹介する.

HBC Studyの強み

神経発達とは, 環境や遺伝子, 脳の中のダイナミックな相互関係のあらわれであり, 脳の発達に伴って確立されていく, 感覚, 運動, 認知や, 社会情緒的, 文化的, 行動的な適応機能を指している⁴⁾. HBC Studyでは, このような神経発達を主な関心変数として, それに関連する両親の背景情報や, 出生時の情報なども取得している.

子どもの神経発達, 特にASD特性に関する調査を目的としたコホートは複数存在するが, その多くは, すでにASDの診断を受けている児の弟妹を対象とした出生コホート研究であった. きょうだいではASD発症のリスクが高いことが報告されているため⁵⁾, ASD診断を受ける参加者が多く見込まれることがその理由の一つである. しかし, そのようなリスクの高い参加者が多い集団から得られた結果を, 一般的な集団にそのまま当てはめられないことは研究上の限界である. 一方で, 一般集団を対象とした大規模コホート研究で, 神経発達症について調査されることも多くなっている. しかし, このような大規模コホートでは, 参加者一人ひとりについて対面で調査することは困難であり, 調査方法は主に質問紙の郵送, 電話による聞き取り, またはオンラインでの回答であることが多い. このような調査方法では, 子どもの神経発達について適切に評価するこ

* Hamamatsu Birth Cohort Study for Mothers and Children ; HBC Study.

** Tomoko NISHIMURA, Ph.D. & Kenji J. TSUCHIYA, M.D., Ph.D.: 浜松医科大学子どものこころの発達研究センター〔〒431-3192 静岡県浜松市東区半田山1-20-1〕; Research Center for Child Mental Development, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Shizuoka 431-3192, JAPAN

とには限界がある。

HBC Studyの対象者は2007年から2011年に生まれた1,258名の子どもとその養育者(主に、母)である。浜松医科大学付属病院で出生した子どもを対象としているため、病院ベースの研究ではあるが、出生時の身長・体重や、両親の年齢、社会経済状態といった人口統計学的特性は、日本の一般的な集団を代表するものである。このことは、得られた結果を一般的な集団に当てはめることが可能であるという点で利点を持つ。発達評価は、ほぼすべての項目について対面で実施されており、日本ではじめての全数面接調査である。特に、脳の急速な成長の観点からも特に重要な時期である2歳までの運動や言語の発達については、計7回、対面による追跡調査が実施されており、きめ細かな直接評価が実施されている。

発達研究における縦断的研究の意義

同じ対象者について繰り返し、継続的に調査していく研究は「縦断的研究」と呼ばれ、子どもの発達という研究領域において重要な意義を持つ。この縦断的研究に対して、「横断的研究」では、ある一時点において、関心のある変数について一斉に調査を実施する。たとえば、小学1年生から中学3年生まで一斉の学力調査を実施するような場合である。横断的研究はよく「スナップショット」に例えられ、その瞬間の情報は得られても、前後の情報を考慮できないことが限界としてあげられる。横断的研究を繰り返し実施することで、変化を調査することは可能であるが、このような調査は、たとえば10年前の学力と現在の学力にどのような変化が生じているかといった、社会全体の変化を明らかにするのに適している。しかし、毎回新しい対象者について調査するため、誰がどのように変化したのか、なぜ変化したのか、変化の因果関係について論じることは難しい⁶⁾。

縦断的研究では、同じ対象者について追跡するため、個人レベルでの変化と、集団全体としての変化の両者を捉えることが可能である。学力で例えると、集団全体として学力はどう経年変化するのか、集団の中に、ほぼ一定の学力で推移する

群や、学力が伸びていく群、低下していく群があるのか、といった集団としての変化に関する問いと、学力が伸びていく群の子どもにはどのような特徴があるのか、といった個人としての変化に対する問いの両方にアプローチすることが可能である。

しかし縦断的研究には弱点もある。その大きなものの一つが脱落(ドロップアウト)である。研究当初は一般集団を代表するサンプルであったとしても、一定の特徴を持つ参加者が脱落していくと、偏りのあるサンプルになってしまう恐れがあり、代表性という点において懸念が生じる。特に、関心の変数に関連した脱落(たとえば、学力が主な関心変数であるが、学力が低い、または高い参加者に限って脱落が多いような場合)は、研究結果の妥当性に影響を及ぼすことになる。したがって、回避可能な脱落を減らす工夫は重要である。特に面接調査では、来訪による物理的負担が大きく、追跡からの脱落を防ぐ工夫が重要である。

HBC Studyでは、誕生日カードやニュースレターの郵送、発達検査のフィードバックや、年齢に応じたアドバイスによって脱落を減らす工夫を続けてきた。その成果は大きく、フォローアップ率は80%程度の高い水準を維持している。脱落が少ないことは、コホート研究において大きな利点である。

運動や言語の発達軌跡

HBC Studyにおける縦断的研究の成果の一つとして、神経発達の軌跡パターンを特定した研究を紹介する⁷⁾。この研究では、一般集団の中で、言語や運動などの発達はどのようなパターンに分けられるのかを特定することを問いとした。われわれは経験的に、発達が早い子や平均的な子、ゆっくりな子がいることを知っているが、どのような軌跡のパターンがあるのか、どのくらいの子どもがそれぞれの軌跡パターンに含まれるのかは知られていなかった。0~2歳に、7回にわたって直接的評価を行ったデータを用いて、一般集団における神経発達軌跡の描出を試みた。その結果、2歳までの神経発達軌跡が5つのクラスに分類可能であることを特定した(図1)。粗大運動、微

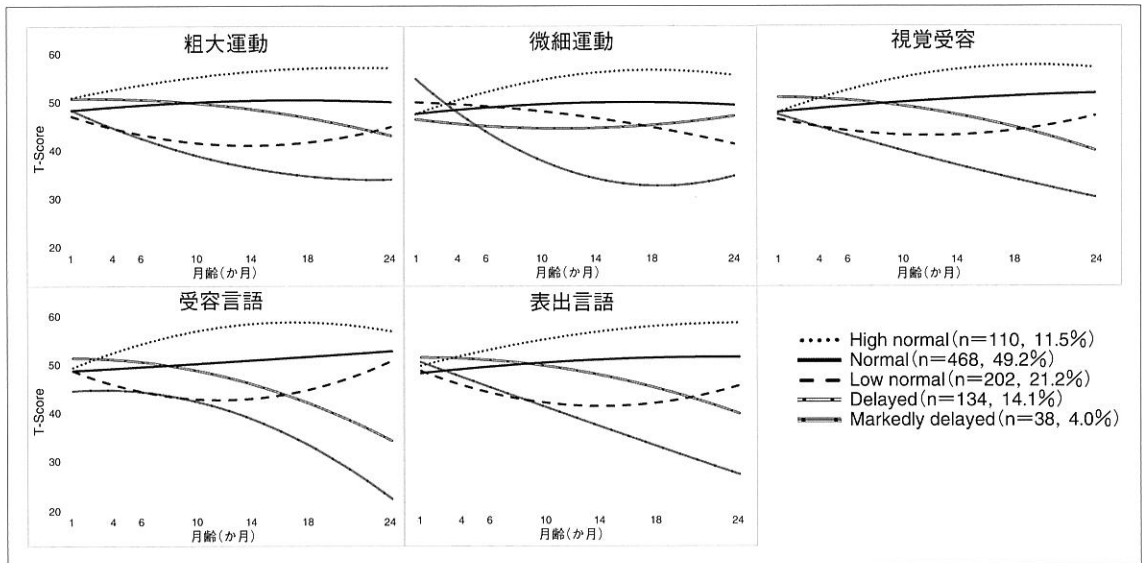


図1 2歳までの5つの神経発達軌跡クラス

T-scoreは平均50, 標準偏差(standard deviation; SD)10の標準値であり, 40が-1 SD, 30が-2 SDであることを示す。右下がりの軌跡は各月齢における平均からの偏差を表し, 発達の退行を表すわけではない。

細運動, 視覚受容, 受容言語, 表出言語の5つの発達領域全般において比較的発達の早い軌跡パターンを示すクラス(high normal; 11.5%), 一般的に平均的な軌跡クラス(normal; 49.2%), 発達初期に若干の遅れを示すが2歳頃までに平均に近づくクラス(low normal; 21.2%), 1歳過ぎ頃から特に言語領域において遅れがみられ始めるクラス(delayed; 14.1%), 発達初期から全般的な遅れを示すクラス(markedly delayed; 4.0%)の5つである。全般的な遅れを示すクラスでは, 最初に粗大運動(座る, 伝い歩きをするなど)において平均からの偏差がみられ始め, 1歳過ぎからは受容言語(ことばの理解)において最も平均からの偏差が顕在化した。遅れを示す2つのクラスが全体に占める割合は約18%であった。米国の国立衛生統計センターの報告では, 2015~2017年の調査で, 3~17歳の子どもの約17.8%になんらかの発達障害(developmental disabilities)がみられるとしている⁸⁾。対象年齢が異なるため単純な比較はできないが, われわれの研究から得られた結果はこれに近い割合となっている。

これらの軌跡クラスに含まれる子どもにはどのような特徴があるのか, という問いについても探索を行った。平均的な軌跡クラスと比較して, 1

歳過ぎ頃から遅れがみられ始めるクラスの特徴として, 男児であること[odds ratio(OR)=2.5, 95% confidence interval(CI): 1.5~4.2], 在胎37週未満の早産であること(OR=4.4, 95% CI: 1.6~12.6), 出生時の父の年齢が高いこと(OR=1.9, 95% CI: 1.0~3.5)が特定された。また発達初期から全般的な遅れを示すクラスの特徴としては, 男児であること(OR=3.8, 95% CI: 1.4~10.4), 在胎週数に対して出生体重が小さいこと[small-for-gestational age(SGA); OR=2.8, 95% CI: 1.0~7.5], 出生体重に対して胎盤重量が小さいこと(OR=2.8, 95% CI: 1.2~6.4), 母の教育年数が12年未満であること(OR=4.7, 95% CI: 1.2~19.0)が特定された。神経発達の遅れがみられる2つのクラスで特定された危険因子は, 男児であることを除き共通するものではなかったという結果は, これらのクラスの生物学的背景因子が異なること, つまり原因となる背景因子の違いによって後の神経発達の表現型が異なることを示唆している。

われわれはさらに, これらのクラスと2歳8か月時点におけるASDの臨床診断との関連を調べた⁹⁾。ASDの臨床診断は, 発達初期から全般的な遅れを示すクラスの32.6%, 1歳過ぎ頃から遅

れがみられ始めるクラスの6.4%、発達初期にのみ若干の遅れを示すクラスの4.0%の子どもにみられ、平均的なクラスや早い発達を示すクラスに割り当てられた子どもでもASDの臨床診断を受けたケースはなかった。これらの結果は、2歳までの発達早期における運動や言語、認知発達の遅れが、後のASD診断の早期徴候になりうることを示唆している。

発達の移行パターン

上述の研究では、参加者は確率的にいずれか一つの軌跡クラスに割り当てられた。しかし、遅れを示すクラスから、定型的な発達水準へのキャッチアップが生じたり、反対に、定型的な発達水準から、後に遅れが顕在化するということもありうる。このような発達の「移行パターン」を調べた研究では、1歳6か月から2歳8か月の間に、なんらかのかたちで遅れが顕在化する移行パターンを示す子どもが全体の10.4%であることを特定した¹⁰⁾。このような移行パターンの危険因子として、母の妊娠前のBMIが25を超える過体重であること(OR=2.5, 95% CI: 1.2~5.0)、母の教育年数が短いこと(OR=1.2, 95% CI: 1.0~1.4)、子どもの1歳6か月時のBMIが1標準偏差を超えること(OR=5.9, 95% CI: 1.3~27.5)が見出された。これらの因子の影響は、2歳8か月時点での神経発達の遅れというかたちで表出したことになる。さらにその後の適応行動(日々の生活の中で必要なスキル)についても調べた結果、後に遅れが顕在化する移行パターンを示した子どもは、定型的な発達軌跡を持つ子どもと比較して適応行動が低いことも見出された。このような危険因子への曝露は、すぐにその影響が現れるとは限らず、後に表現型として確認されることもあること、そしてその影響は長く続くものであることを示唆している。一方で、遅れを示すクラスから、定型的な発達水準へのキャッチアップが生じる移行パターンは、全体の2.7%にみられた。この中には、1歳6か月時点では言語にのみ遅れがみられ、2歳8か月時点では遅れがみられなくなった子どもが含まれていた。また、キャッチアップが生じる移行パターンを示すクラスには、定型的な発達軌跡を示すクラスと比較して、

在胎週数に対して出生体重が小さい(SGA)子どもが多く、このような子どもの一部は後にキャッチアップを示す傾向があることが確認された。

適応行動の軌跡と性差

運動や、言語などの認知機能の発達とあわせて、適応行動の発達を評価することの必要性がますます重視されている。適応行動は、日常場面における言語的・非言語的コミュニケーションスキルや、自身の健康や安全を守るための日常生活スキル、対人関係といった社会的スキルとして評価される¹¹⁾。これらのスキルは神経発達症において障害されやすく、特にASDを持つ人の適応行動の発達軌跡が調べられてきた¹²⁾¹³⁾。この適応行動は、それが年齢相応であるかどうかを考慮して評価することが重要であるが、先述の運動や言語の発達軌跡と同様、まずは一般集団における適応行動の発達軌跡を知ることが必要である。そして、年齢相応であるかどうかの評価は性別も考慮してなされるべきであるが、これまで、適応行動の発達軌跡に性差があるのかどうかはあまり知られていなかった。

HBC Studyでは、2歳8か月から9歳までの適応行動の発達軌跡とその性差を調べた¹⁴⁾。その結果、観察期間全体を通して平均を上回る軌跡クラス(Class 1)、平均的なクラス(Class 2)、平均をやや下回るクラス(Class 3)、適応行動の困難がみられるクラス(Class 4)の4つの軌跡クラスが特定された(図2)。軌跡の性差について、コミュニケーションスキルは期間全体を通して、またすべての軌跡クラスにおいて女兒の方が高いスコアを示した。日常生活スキルと社会的スキルについては、平均以上の2つの軌跡クラスでは明確な性差はみられなかったが、平均を下回る2つのクラスでは男児の方が低いスコアを示した。ASDやADHDの高い特性を持つ子どもは、女兒では適応行動の困難がみられるクラス(Class 4)に多く割り当てられ、男児では平均をやや下回るクラス(Class 3)に多く割り当てられた。Class 4に割り当てられた男児では、知的機能に困難を持つケースが多かった。適応行動に困難を持つクラスでは軌跡に性差があるという結果は、特に神経発達症における適応行動の評価の際に、性

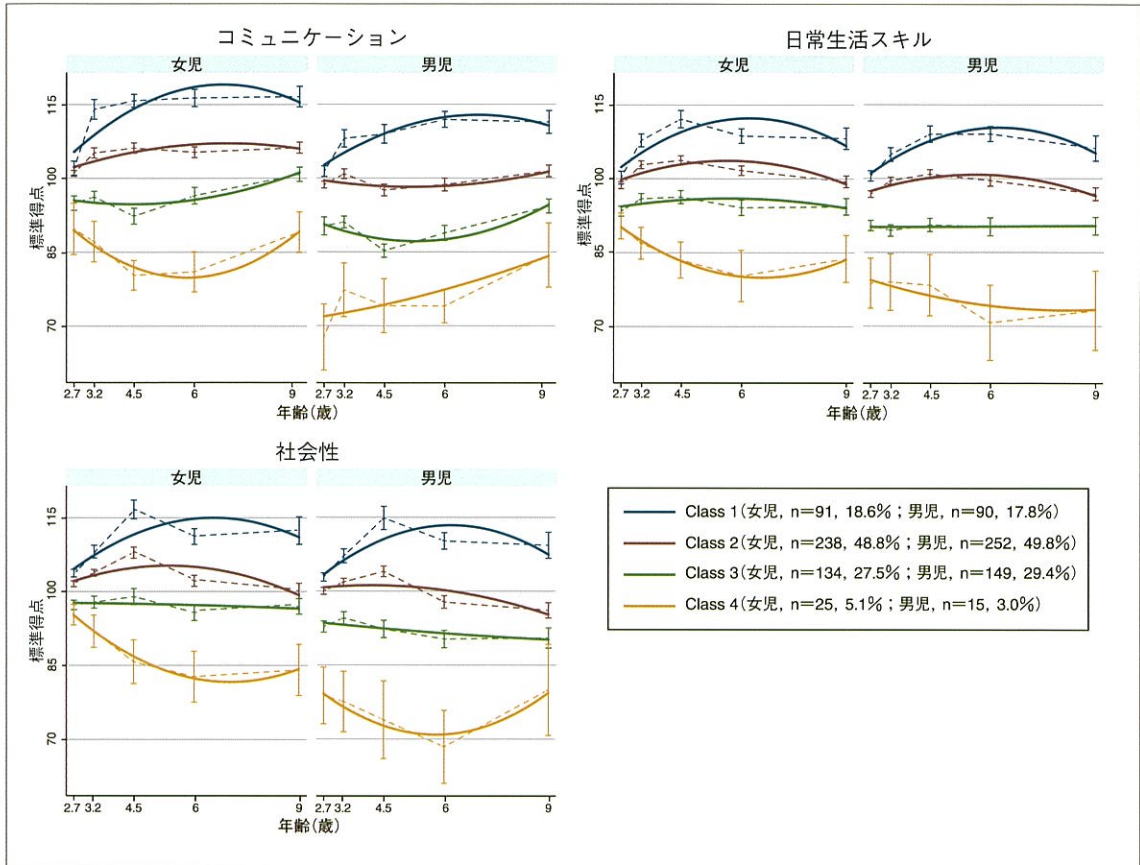


図2 適応行動の4つの発達軌跡クラス
実線は推定された軌跡を表し、破線は観測値、エラーバーは標準誤差を表す。

差について考慮することが重要であることを示唆している。適応行動は日々の生活を通して獲得されるものであり、伸ばしていくことができるものである。そしてそのスキルは家庭や学校、社会における日常生活に直結する。その適切な評価と介入は、ますます重要になっていくであろう。

神経発達症の性差

ASDやADHD、限局性学習症(specific learning disability; SLD)といった神経発達症の有病率は、一貫して男性に多いと報告されている。DSM-5では、ASDの男女比は約4:1、ADHDの男女比は小児期で2:1、成人期で1.6:1、SLDの男女比は2:1~3:1とされている¹⁵⁾。

なぜ男性に多いのか、さまざまな仮説が提唱されているが、いまだに一致した見解は得られていない。たとえばASDの性差について、男性では

女性より遺伝子の変異が多くみられるため、男性の遺伝的多様性がASD発症と関連しているという仮説、胎児期の性ホルモン(テストステロン)への曝露が関連するという仮説、ASDを持つ人では形態的・機能的に男性脳の表現型を示す人が多いという仮説(extreme male brain理論)などが提唱されている¹⁶⁾¹⁷⁾。

このような生物学的メカニズムに関する仮説の一方で、診断基準が影響するという主張もなされている。ASDの男女比は、認知機能によって異なることが報告されており、知的障害を伴うケース(IQ 70以下)では男女比は2:1、平均以上のIQを持つケースでは男女比は6:1ともいわれている¹⁸⁾。男女比について複数の研究をまとめたメタアナリシス¹⁹⁾では、すでにASD診断を受けている人を対象とした研究に限った場合、男女比は4.6:1であり、診断に関係なく一般集団から

スクリーニングを実施した研究に限った場合、男女比は3.3 : 1になると報告している。このように、認知機能によって、もしくはすでに診断を受けているかどうかによって男女比が変動することを考えると、特に認知機能に障害のない女性は適切にASDと診断されていない、すなわち現在の診断基準では見過ごされている可能性がある。

ADHDの男女比が小児期と成人期で異なることも、診断基準が関連する可能性がある²⁰⁾。成人男性では、ADHDの診断基準に記載された一部の行動(たとえば、走り回ったり高いところへ登ったりする)が当てはまらなくなり、診断基準を満たさなくなる人がいるということが考えられる。また、成人になってから新たにADHDを発症することはないと仮定すると、未診断であった女性がADHD症状からくる困難さに気づき、自ら診断を受けるようになることで、女性の有病率が男性の有病率に“追いついてきた”と考えることもできる²¹⁾。明確な理由は定かではないが、成人では有病率の男女比が小さくなるということは、やはり小児期において女兒のADHDを過小評価している可能性が考えられる。

現在の診断基準は、過去の研究結果に基づくものであるが、過去の研究の参加者には男性が多く、対象者の偏りがあった。また、現在の診断基準では発達特性の質的な性差が捉えきれないことも指摘されている。たとえば、社会的孤立は一般的にASDの特性と考えられているが、ASDを持つ女性では反対に依存心が強く、仲間に好かれることに過度の関心を持つことがあるといわれている。また女性では、限局的な興味は、モノよりも有名人や本、動物といった対象に向けられるという報告もある²²⁾。さらに、男性は外在化する行動の問題が多く、問題がより大きいと評価され、医療サービスに紹介される可能性が高い。このようなさまざまな要因が相互に作用し、神経発達症の有病率の性差を拡大させていた可能性がある²²⁾。

診断が遅れること、あるいは未診断であることは、適切な支援の機会を逃すことにつながりかねない。実際、女性では、思春期・青年期以降にいじめや不登校あるいは職場不適應といった社会適應の困難さからASDの診断を受けるケースが

増加しているといわれている²³⁾。神経発達症の早期徴候に関する研究は数多いが、女性特有の早期徴候を捉えようとする研究ははまだほとんど見当たらない。今後は性別特異的な早期徴候の発見と、性別特異的な発達特性を考慮した早期の介入が望まれる。

おわりに

本稿では、まずは定型的な発達について知ること、非定型的な発達を考えるという視点から、乳幼児期から小児期の神経発達軌跡とその性差に関する研究を紹介した。運動や言語の発達において非定型的な軌跡をたどるケースでは、神経発達症と診断されることがある。そのような早期の表現型を的確に捉え、早期から介入や支援を行うことによって、その転帰を良好なものにすることが可能であろう。発達特性は残るとしても、適応的な社会生活を送ることは十分に可能である。反対に、発達特性に対して自己理解が進まないまま、周囲の理解が得られないままであると、二次的に他の神経症や精神疾患を合併することにつながる恐れもある。われわれは、性差や出生時の状況、家庭背景などのさまざまな要因を考慮して、非定型的な発達の早期徴候を捉えることを目指してきた。早期の発見は必ず適切な支援につながる必要がある。早期の適切な支援によって二次障害を予防すること、適応的な社会生活といった良好な予後につながることを願っている。

文 献

- 1) Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suda S, et al. Searching for very early precursors of autism spectrum disorders : the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). *J Dev Orig Health Dis* 2010 ; 1 : 158.
- 2) Takagai S, Tsuchiya KJ, Itoh H, et al. Cohort Profile : Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *Int J Epidemiol* 2016 ; 45 : 333.
- 3) Nahmias AS, Pellecchia M, Stahmer AC, Mandell DS. Effectiveness of community-based early intervention for children with autism spectrum disorder.

- der : a meta-analysis. *J Child Psychol Psychiatry* 2019 ; 60 : 1200.
- 4) Bhutta ZA, Guerrant RL, Nelson CA 3rd. Neurodevelopment, nutrition, and inflammation : the evolving global child health landscape. *Pediatrics* 2017 ; 139 Suppl 1 : S12.
 - 5) Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, et al. The familial risk of autism. *JAMA* 2014 ; 311 : 1770.
 - 6) Twisk J. *Applied Longitudinal Data Analysis for Epidemiology : A Practical Guide*. 2nd ed. Cambridge : Cambridge University Press ; 2013. p. 6.
 - 7) Nishimura T, Takei N, Tsuchiya KJ, et al. Identification of neurodevelopmental trajectories in infancy and of risk factors affecting deviant development : a longitudinal birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2016 ; 45 : 543.
 - 8) Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, et al. Prevalence and trends of developmental disabilities among children in the United States : 2009-2017. *Pediatrics* 2019 ; 144 : e20190811.
 - 9) Nishimura T, Takei N, Tsuchiya KJ. Neurodevelopmental trajectory during infancy and diagnosis of autism spectrum disorder as an outcome at 32 months of age. *Epidemiology* 2019 ; 30 Suppl 1 : S9.
 - 10) Kato T, Nishimura T, Takahashi N, et al. Identification of neurodevelopmental transition patterns from infancy to early childhood and risk factors predicting descending transition. *Sci Rep* 2022 ; 12 : 4822.
 - 11) Price JA, Morris ZA, Costello S. The application of adaptive behaviour models : A systematic review. *Behav Sci (Basel)* 2018 ; 8 : 11.
 - 12) Sacrey LR, Zwaigenbaum L, Bryson S, et al. Developmental trajectories of adaptive behavior in autism spectrum disorder : a high-risk sibling cohort. *J Child Psychol Psychiatry* 2019 ; 60 : 697.
 - 13) Bussu G, Jones EJH, Charman T, et al. Latent trajectories of adaptive behaviour in infants at high and low familial risk for autism spectrum disorder. *Mol Autism* 2019 ; 10 : 13.
 - 14) Nishimura T, Kato T, Okumura A, et al. Trajectories of adaptive behaviors during childhood in females and males in the general population. *Front Psychiatry* 2022 ; 13 : 817383.
 - 15) American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC : American Psychiatric Association Publishing ; 2013. pp. 49-73.
 - 16) Ferri SL, Abel T, Brodtkin ES. Sex differences in autism spectrum disorder : A review. *Curr Psychiatry Rep* 2018 ; 20 : 9.
 - 17) Baron-Cohen S. The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci* 2002 ; 6 : 248.
 - 18) Ratto AB, Kenworthy L, Yerys BE, et al. What about the girls? Sex-based differences in autistic traits and adaptive skills. *J Autism Dev Disord* 2018 ; 48 : 1698.
 - 19) Loomes R, Hull L, Mandy WPL. What is the male-to-female ratio in autism spectrum disorder? A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2017 ; 56 : 466.
 - 20) Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder : A meta-analytic review. *Neurotherapeutics* 2012 ; 9 : 490.
 - 21) Williamson D, Johnston C. Gender differences in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder : A narrative review. *Clin Psychol Rev* 2015 ; 40 : 15.
 - 22) Lai M-C, Kasseh C, Besney R, et al. Prevalence of co-occurring mental health diagnoses in the autism population : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019 ; 6 : 819.
 - 23) 大村一史. ASDの認知機能における性差. *山形大学紀要(教育科学)* 2020 ; 17 : 135.