

自閉症スペクトラム障害の早期発見法開発

浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター
土屋 賢治

1. はじめに

自閉症は、3つの行動異常、すなわち対人関係の障害、意思伝達の障害、興味・関心・行動の著しい偏りを主徴とする、乳幼児期発症の神経発達障害の一つである。行動異常には社会機能障害が伴い、しかも持続的である。自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD) とは、自閉症とその類縁疾患であるアスペルガー障害、特定不能の広汎性発達障害を包括するカテゴリーをさし、社会的な予後は自閉症同様に厳しい。最新の報告によればASDの有病率は2~3%であるが[1]、一定の手順による治療的介入によって社会機能障害の軽減がみられ、その結果社会適応行動が増加するなどの効果が上がることが示されている[2]。しかも、その効果は、治療的介入の開始が早期であればあるほど大きい[3, 4]。したがって、ASDの疑われる児を早期に発見・診断し、早期に治療的介入を行うことは重要であるが、その方法は未だ確立されたとはいえない[5]。これは、以下のような臨床的・診断学的・社会的背景のためである。

わが国をはじめ各国の精神科臨床においては、米国精神医学会診断統計マニュアル4版 (DSM-IV) に基づいた臨床診断が用いられ、この中で、自閉症は3歳以前に顕在化することが明示されている。他の自閉症類縁疾患を含め、ASDの発達・行動特性はほとんど3歳前後までに明らかになると考えられるが[6]、その発達・行動特性が児の養育者によってASDを示唆するものと疑われ、かつ受診行動に結びつくか否かは、養育者の気づき如何にかかっている[7]。わが国には世界に例を見ない1歳6ヶ月児の全数健康診査 (健診) システムがあり、養育者の気づきを促す体制が整っている。ところが、ASDに特異的な発達・行動特性を踏まえての1歳6ヶ月健診児のASD確定診断は容易ではない。なぜなら、1回だけの健診でASDに特異的な発達・行動特性を確実に捉えるのは時に困難であり、またその方法論 (ASDに特異的な発達・行動特性と目される指標に関するコンセンサス) は、健診担当者 (保健師、医師など) 間で統一が図られていない。さらに、ASDの病態生理を反映した生物学的指標がなく、客観的な指標を通じた評価ができないこともまた残された課題である。このような現状において、1歳6ヶ月健診でASDと診断される可能性が見過ごされた児は小学校入学まで誰もASDの可能性に気づかれることがない。結果、小学校での不適応が生じ[8]、社会機能障害の軽減が期待できぬまま成人となるケースが後を絶たない。

以上のような学術的・臨床的懸案を踏まえ、本研究では以下の探索的研究を行う。すなわち、

1. 先行研究に示された「ASDの発達・行動特性」を1歳前後で見出した場合、これらが真に「ASDの予測指標」としてその後のASD診断を正しく予測するか? (1歳6ヶ月健診の直接評価に加え、1~1歳6ヶ月までの行動観察を加味すると、より精度の高いASD早期発見が可能になるのではないか?)
2. 病態生理を踏まえた生物学的指標からASD診断を正しく予測できるか? (1歳前後の頭囲の過成長と身体のアンバランスさは、ASD発症のendophenotypeとして確立しつつあるため[9]、これを「ASDの予測指標」とすることはできないか?)
3. 1, 2を組み合わせた早期診断アルゴリズムを作成できるか?

2. 方法

●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 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、米國小児科・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ての「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. 結果

1. 対象者のあらし 549名の対象者のうち、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。

2. ASD予測指標候補の抽出 先行研究においてASDとの関連が指摘されている28の発達指標、および、先行研究からendophenotypeとして取り上げられている頭囲、頭囲を体重で補正した「頭囲インデックス（頭囲cm³÷体重g）」、さらに頭囲の過成長に伴って発達の遅れが想定される視性立ち直り反応と引き起こし反応の4つの発達指標の推移または指標到達確率の推移を解析したところ、10の予測指標候補が32ヶ月齢における「ASD」と関連を示した。これらをmultiple logistic regression modelに投入し、先述した4つの交絡因子候補を調整したところ、1歳前後において以下の6つの指標が有意な予測指標候補として抽出された：①10ヶ月における坐位の完成（未到達）、②10ヶ月における視性立ち直り反応（欠如または不十分）、③10ヶ月における頭囲インデックス（90パーセント以上）、④14ヶ月における共同注視への反応（欠如）、⑤14ヶ月における呼びかけ「ちょうだい！」に対する反応（欠如）、⑥14ヶ月における両手を使ったおもちゃの操作（欠如）。これらの発達指標への到達確率の経時的推移を、以下に横軸に発達月齢を取ったグラフで示した。

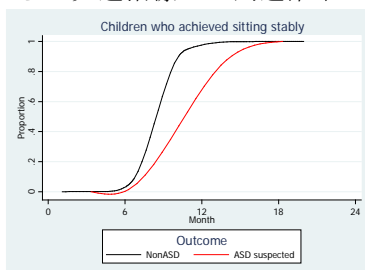


図1. 坐位の完成

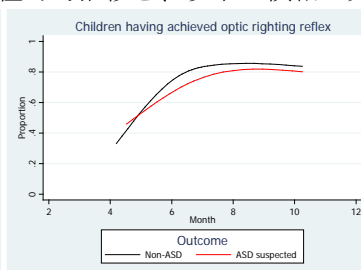


図2. 視性立ち直り反応

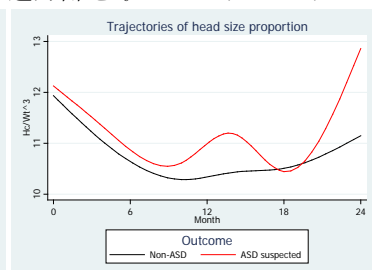


図3. 頭囲インデックス
(確率ではなく指標値の推移を示す)

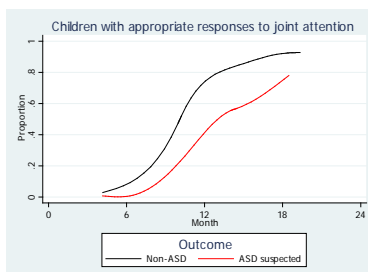


図4. 共同注視への反応

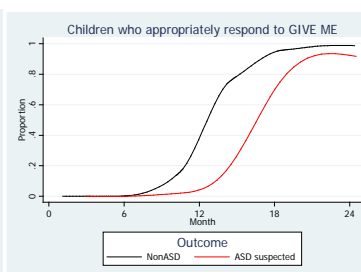


図5. [ちょうだい!]への反応

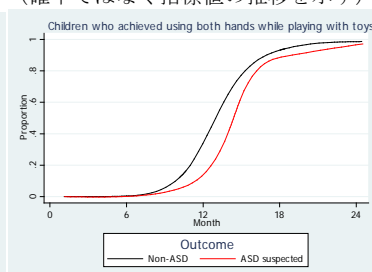


図6. 両手を使った操作

3. ASD予測アルゴリズム 上記の6予測指標候補を組み合わせ、男女別に最適化したアルゴリズムを作成したところ、男女ごとに重みづけされる指標候補が異なることが明らかとなった（表1）。また、感度を高めたアルゴリズム（Algo1）および特異度を高めたアルゴリズム（Algo2）をそれぞれ作成したところ、Algo 1において感度88%（特異度69%）が、Algo 2において（感度71%）特異度（83%）の数値が得られた。

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:頭囲インデックス(>90%ile)	x1	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

表1. ASD予測アルゴリズム. 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、32ヶ月齢におけるASD診断が予測される。感度・特異度は本文中に示す。なお、感度を優先したアルゴリズム (Algo 1) では、*の2項目で重みづけ係数を2とするが、特異度を優先したアルゴリズム (Algo 2) では、*の2項目における重みづけ係数を1とする。

4. まとめ

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。また、既知のendophenotypeをASDの予測指標候補として解析したところ、頭囲インデックス(頭囲 $\text{cm}^3 \div \text{体重g}$)および視性立ち直り反応が10~14ヶ月齢におけるASD予測指標であることが示された。すなわち、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。

5-1. 発表論文

1. [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. Reliability and validity of Autism Diagnostic Interview-Revised, Japanese Version. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, in press.
2. Takahashi S, [Tsuchiya KJ](#), Matsumoto K, Suzuki K, Mori N, Takei N. Psychosocial determinants of mistimed and unwanted pregnancy: the Hamamatsu Birth Cohort (HBC) Study. *Maternal & Child Health Journal* **16**: 947-955; erratum 956, 2012.
3. [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. Seasonal Variations of Neuromotor Development By 14 Months of Age: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *PLoS One*, 10.1371/journal.pone.0052057.

5-2. 参考文献

1. Kim YS, Leventhal BL, Koh YJ, Fombonne E, Laska E, et al. (2011) Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *Am J Psychiatry* **168**: 904-912.
2. Dawson G, Rogers S, Munson J, Smith M, Winter J, et al. (2010) Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics* **125**: e17-23.
3. Chawarska K, Klin A, Paul R, Macari S, Volkmar F (2009) A prospective study of toddlers with ASD: short-term diagnostic and cognitive outcomes. *J Child Psychol Psychiatry* **50**: 1235-1245.
4. Warren Z, McPheeters ML, Sathe N, Foss-Feig JH, Glasser A, et al. (2011) A systematic review of early intensive intervention for autism spectrum disorders. *Pediatrics* **127**: e1303-1311.
5. Zwaigenbaum L, Bryson S, Lord C, Rogers S, Carter A, et al. (2009) Clinical assessment and management of toddlers with suspected autism spectrum disorder: insights from studies of high-risk infants. *Pediatrics* **123**: 1383-1391.
6. Wing L, Cohen DJ, Volkmar FR (1997) Syndromes of autism and atypical development. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*. New York: John Wiley. pp. 148-170.
7. Chawarska K, Paul R, Klin A, Hannigen S, Dichtel LE, et al. (2007) Parental recognition of developmental problems in toddlers with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* **37**: 62-72.
8. 文部科学省初等中等教育局特別支援教育課 (2012) 通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について. 文部科学省.
9. Redcay E, Courchesne E (2005) When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry* **58**: 1-9.
10. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suda S, Miyachi T, Itoh H, et al. (2010) Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). *Journal of Developmental Origins of Health and Disease* **1**: 158-173.
11. Johnson CP, Myers SM (2007) Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics* **120**: 1183-1215.