

## 5 歳児における自閉スペクトラム障害と注意欠如・多動性障害の診断手法の開発と疫学研究

中村和彦<sup>1,2)</sup>, 斉藤まなぶ<sup>1)</sup>, 大里絢子<sup>1,2)</sup>, 高柳伸哉<sup>2)</sup>, 尾崎拓<sup>2)</sup>, 安田小響<sup>2)</sup>, 下山修二<sup>2)</sup>

- 1) 弘前大学大学院医学研究科神経精神医学講座,
- 2) 弘前大学大学院医学研究科附属子どものこころの発達研究センター

### 【研究の背景】

近年、医学や心理領域の発展により自閉症スペクトラム(ASD)や注意欠如・多動性障害(ADHD)などの発達障害への関心が高まっている。特にASDの子どもたちには有病率が1.47~2.64%と増加の傾向にあり、さらに不安障害や気分障害など多彩な精神障害を併発することが報告されている(Simonoff, 2008)。こういった点から、発達障害への早期診断、早期介入が推奨されているが、日本の健診は高い受診率(1歳半94.9%、3歳児92.9%)にもかかわらず、3歳児での発達診断はASDの32%、ADHDの49%程度である。現在のところ、発達障害の診断は、保護者に行う詳細な問診及び子どもへの発達検査を行い、専門医が臨床診断を行うことが望ましいが、全国的に専門医が少ないのが現状である。また発達障害のBiomarkerによる生物学的な診断の裏付けは未解明であり、健診などに有用なmarkerの解明が望まれている。

### 【目 的】

今回、我々はA市における5歳児発達健診を行い、そのフィールドを使ったコミュニティーベースなASD、ADHDの有病率、合併率などの疫学を明らかにするとともに、採取した血液を用いて、早期診断Biomarkerとしての脂質濃度、IGF-1の有用性およびそれぞれの血中濃度とASD、ADHDの症状との関係性を明らかにし、効果的な診断の方策を開発することを目的に研究を行った。

### 【方 法】

#### ① 疫学調査(有病率及び併存障害の推定)

対象は2013及び2014年度のA市の5歳児発達健診に参加した1783名の児童。月齢平均は63カ月。診断基準はDSM-5診断基準を用い、ASD(自閉症スペクトラム障害)、ADHD(注意欠如・多動性障害)、DCD(発達性協調運動障害)、ID・BID(知的障害・境界知能)について診断を行った(図1、表1、2)。

図1. 健診の概要

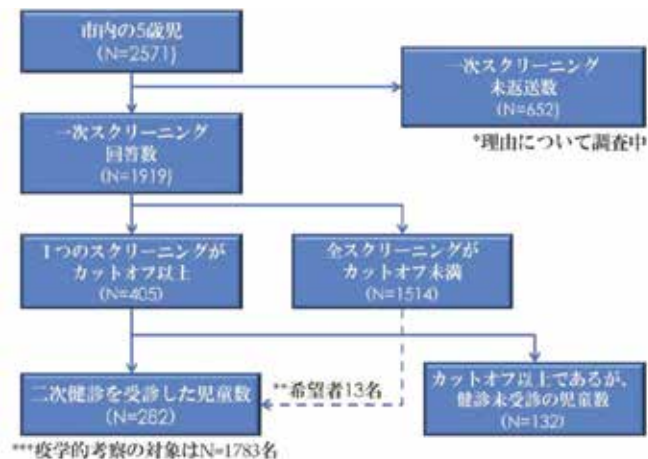


表1. 一次スクリーニング

スクリーニング	2013	2014
ASSQ:高機能ASDスクリーニング票(≥19)	2.4%	(≥19)2.6% (≥8.5)16.5%
SDQ:子どもの強さと困難さアンケート/保護者評価(≥13)	15.7%	22.0%
SDQ:子どもの強さと困難さアンケート/教師評価(M≥18,F≥13)	11.8%	9.8%
ADHD-RS:ADHD評価尺度/保護者評価90%ile(M≥19,F≥14)	8.9%	10.6%
ADHD-RS:ADHD評価尺度/教師評価90%ile(M≥21,F≥8)	14.3%	—
DCDQ:発達性協調運動障害質問票/保護者評価(M≤36,F≤40)	4.5%	7.3%
DCDQ:発達性協調運動障害質問票/教師評価(M≤36,F≤40)	5.7%	—
K6-Kessler 心理的ストレス尺度(≥15)	4.7%	—
PSI-C:親の育児ストレス(≥75%ile)	—	26.3%

②血液の解析 (case-control study)

対象は 146 名 (男子 80 名、女子 66 名)。ASD 群、ADHD 群及び Control 群の 3 群に分類。但し、Control 群は発達障害の検査や診断で異常のなかった児。検査項目は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、Ferritin、内分泌機能の指標に甲状腺ホルモン TSH、FT3、FT4 を測定した。食事の影響を避けるため、採血は早朝空腹時 (AM8:30~9:00) に施行した。統計解析は Chi-square test、Kruskal-Wallis test、Mann-Whitney U test を用い、 $p<0.05$  を有意とした。

③血液の解析 (採血項目・症状との相関)

採血項目内の関連について、全採血者 217 名での相関分析を行った。採血項目と ASD 及び ADHD 症状との関連について、3 群内での AQ、ACQ、Conners3 のそれぞれの下位項目との相関分析を行った。さらに採血項目と睡眠習慣の関連について睡眠尺度 CSHQ 及び JSQT と Ferritin との相関分析を行った。統計解析は Spearman's Rank-Order Correlation を用い、 $p<0.05$  を有意とした。

表 2. 二次健診の内容

WISC-IV...全児童 ※愛護手帳Aの子は省略
MABC-2 (発達性協調運動障害の評価)...全児童
Gaze Finder (視線の位置の測定)...全児童
PARS-TR 短縮版...全保護者
DISCO-ASD (ASD診断のための半構造化面接)...全保護者
既往歴、家族歴、これまでの健診記録をチェック
小児科(身体)診察、精神科(発達)診察
児童用AQ(ASDスクリーニング) ...保護者(自記式)
Conners3(ADHDスクリーニング) ...保護者(自記式)
SCQ (社会性とコミュニケーションの評価)...保護者(自記式)
CSHQ(睡眠評価) ...保護者(自記式)
JSQ-P(子どもの眠り質問票)...保護者(自記式)

【結 果】

①DSM-5 診断基準を満たす 5 歳児の割合は ASD が 3.31%、ADHD が 4.94%、DCD が 4.77%、ID/BID が 3.48%であった。これらの数値は、母集団が 1783 名でありコミュニティベースな調査であることから、A 市における 5 歳児の発達障害の有病率と推定される。また、併存障害の割合も同時に算出され、ASD では単独障害が 18.6%、ADHD 合併が 55.9%、DCD 合併が 47.5%、ID/BID 合併が 44.1%であった。ADHD では単独障害が 52.3%、ASD 合併が 37.5%、DCD が 33.0%、ID/BID が 20.51%であった。男女の割合を比べると ADHD と DCD は男児に有意に多かった。

②Biomarker の診断別比較では群間比較に有意差はないものの、ASD 群で IGF-1、VLDL-Cho、VLDL-TG に有意な性差があった(表 3)。

③Biomarker と ASD、ADHD 症状との関連性は IGF-1 が実行機能の問題、VLDL-Cho が相互的対人関係の問題、VLDL-TG が社会性、想像力、対人関係の問題と負の相関があった(表 4)。Ferritin と睡眠習慣との関係性は健常児において朝の症状(朝の不機嫌、目覚めの悪さ、布団から出られない)、ASD において睡眠習慣の問題と負の相関があった。

表 3. Biomarker の診断別・男女別比較

		Male			Female			p
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	
IGF-1	Control	20	124.15	31.39	31	124.42	40.31	0.692
	ASD	32	114.09	33.61	20	141.25	44.76	0.031
	ADHD	26	106.88	24.78	15	119.27	54.95	0.678
	Total	78	114.27	30.67	66	128.35	45.43	0.009
VLDL-Cho	Control	20	20.04	8.03	31	23.28	11.48	0.452
	ASD	32	20.25	8.08	20	25.98	9.63	0.028
	ADHD	26	19.86	6.59	15	21.23	7.94	0.398
	Total	78	20.06	7.50	66	23.63	10.23	0.249
VLDL-TG	Control	20	26.70	19.95	31	30.81	21.66	0.487
	ASD	32	27.77	19.67	20	39.28	21.33	0.026
	ADHD	26	24.87	11.42	15	34.05	24.30	0.495
	Total	78	26.53	17.26	66	34.11	22.14	0.076

表 4. Biomarker の診断別・男女別比較

◆ Correlation analysis between biomarker and symptoms ※有意な相関あり

尺度	項目	相関係数p	
IGF-1	Conners3	実行機能	-.241*
	VLDL-Cho	SCQ	相互的対人関係領域
VLDL-TG	AQ	社会	-.257*
		想像力	-.252*
	Conners3	対人関係	-.286*

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$

【考 察】

<Biomarker の有用性>

IGF-1 は一部の自閉症 (22q13 deletion syndrome、Phelan-McDermid syndrome) で低値であり、IGF-1 の投与により社会性の症状が改善する可能性について報告がある。VLDL-Cho、VLDL-TG は自閉症で低下するとされる ApoB-100 の指標とされ、松崎らによって 6 歳以上の自閉症で Biomarker となる可能性が報告されている。本研究においてこれらの marker は自閉特性の尺度と有意に相関しており、State marker として可能性がある。また ASD では数値に性差がある可能性が示唆されたため、男女別の検討を要する。診断の鑑別において有意差はなかった。併存障害など様々な co-factor の影響を考慮する

必要がある。

<睡眠障害における Ferritin の測定>

健常児において Ferritin と朝の問題症状は関連性があり、睡眠障害に対する Ferritin 測定の有用性が示唆される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は 5 歳児における、コミュニティーベースな母集団において ASD、ADHD の有病率、合併率を推定するとともに、有病率における性差、Biomarker の性差を明らかにし、今後性差に注目して診断アルゴリズム作成のための研究を展開する必要性を示した。また 5 歳児での IGF-1、VLDL-Cho、VLDL-TG と ASD、ADHD 症状との関連性を示し、State marker としての可能性、および睡眠の問題について Ferritin 検査の有用性を明らかにした。

【参考・引用文献】

- Simonoff E , et al. (Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample.) J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.(2008)
- CDC; Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010.MMWR Surveill Summ. (2014)
- Kim YS , et al. (Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample.) Am J Psychiatry. (2011)
- Corbett BA et al. A proteomic study of serum from children with autism showing differential expression of apolipoproteins and complement protei Molecular Psychiatry. (2007)
- 松崎秀夫ら 高機能自閉症の発症危険度を判定する方法およびマーカー 特許番号 WO2011045937 A1 (2011)
- Vanhala R, et al. Low levels of insulin-like growth factor-I in cerebrospinal fluid in children with autism. Dev Med Child Neurol. (2001)
- Bozdagi O, et al. Insulin-like growth factor-1 rescues synaptic and motor deficits in a mouse model of autism and developmental delay. Mol Autism. (2013)
- Canitano R. New experimental treatments for core social domain in autism spectrum disorders. Front Pediatr. (2014)
- Kolevzon A, et al. A pilot controlled trial of insulin-like growth factor-1 in children with Phelan-McDermid syndrome. Mol Autism. (2014)
- Christopher A, et al. Distinct Developmental Trends in Sleep Duration During Early Childhood. PEDIATRICS. (2014)
- Abou-Khadra MK, et al. Parent-reported sleep problems, symptom ratings, and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a case control study. BMC Pediatr. (2013)
- Eric Konofal, et al. Iron Deficiency in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. ARCH PEDIATR ADOLESC MED. (2004)