

令和元年度厚生労働科学研究費補助金（障害者政策総合研究事業）  
分担研究報告書

発達障害の原因，疫学に関する情報のデータベース構築のための研究

## 原因に関する調査・研究の収集および分析

研究分担者 土屋賢治（浜松医科大学子どもこころの発達研究センター）  
研究協力者 岩淵俊樹，西村倫子，原田妙子，崔多美，奥村明美，中原竜治，高橋長秀  
（浜松医科大学子どもこころの発達研究センター）  
堀越隆伸（群馬大学大学院医学系研究科）

### 研究要旨

本研究の目的は，発達障害に関する情報のデータベース構築に必要な発達障害の原因候補（危険因子）に関する情報を恒常的に収集するシステムを開発することである。最終年度は，自閉スペクトラム症（ASD）と注意欠如・多動症（ADHD）の原因候補（危険因子）に関する論文を渉猟し，エビデンスレベルを踏まえた情報整理を行った。

ASD 発症の原因候補（危険因子）として十分なエビデンスがえられているものは，母の高年齢，母体の妊娠高血圧症候群，母体の過体重，胎生期抗うつ薬曝露，胎生期アセトアミノフェン曝露，父の高年齢であった。一方 ADHD 発症の危険因子として一定以上のエビデンスレベルのあるものは見いだされなかった。

本研究を通じ，原因候補（危険因子）に関するエビデンス収集の標準的手法を提示するとともに，エビデンスの公開（データベース化）に関する今後の課題を検討した。

### A. 研究目的

発達障害のうち，自閉スペクトラム症（ASD）と注意欠如多動症（ADHD）はとりわけ有病率が高く，専門家のみならず社会の関心が高い。なかでも近年，発達障害の環境的リスク因子に関する知見が国内外から集まっており，正しい情報を抜きだし施策に利用することが科学的に強く望まれている。

本研究は，発達障害に関する情報のデータベース構築に必要な発達障害の原因や病因論に関するデータを恒常的に収集するシ

ステムを開発することを目的としている。最終年度である平成 31（令和 1）年度は，ASD と ADHD の原因候補（危険因子）を報告する論文を渉猟し，エビデンスレベルを踏まえた情報整理を行い，またエビデンスの公開（データベース化）に関する今後の課題を検討した。なお，本研究における「原因」とは必ずしも発症と 1:1 対応をしめす因子とは限らず，実際は代替因子（サロゲートマーカー）や中間因子（メディエーター）かもしれない。それが真に発症と因果的な関連があるかどうかを検討するのは本研究

の目的ではないため、以下では「原因」という用語を避け、原因や原因候補を含む疾患リスクを高める先行因子、という意味合いで「危険因子 (risk factor)」ということばを用いることとする。

## B. 研究方法

昨年度は、原著論文を中心に、原因候補と考えられる危険因子の4領域を抽出した。今年度は、この結果を踏まえ、より定量的なエビデンス抽出を目指して、メタアナリシス研究を探索するとともに、複数のメタアナリシス研究を総括するアンブレラレビューを検索した。さらにこの結果を利用して、まだメタアナリシスに含まれていない最近の原著論文まで検索対象を広げ、エビデンスを支える知見としての適格性を検討した。

なお、ASDとADHDについてそれぞれ情報収集を実施した。

(倫理面への配慮) 本研究は公的に利用可能なデータのみを利用して行う研究であるため、個人の尊厳やプライバシーを侵す恐れはない。

## C. 研究結果

### 1. 情報収集

#### 1.1. 自閉スペクトラム症 (ASD)

Autism をキーワードとして Pubmed による検索を行ったところ、複数のメタアナリシス研究が刊行されていた。またこれらメタアナリシス東ね、かつ関連論文を渉猟して、各危険因子の効果を定量的に検討したアンブレラレビューが2019年に刊行されており、この情報を中心に据えて情報収集を行った (Kim JY et al., Lancet Psychiatry 6: 590-600, 2019)。

Kimらは、ASDの危険因子について、メタアナリシスの定量的知見および単発の原著論文から得られる定量的知見から、5つのエビデンスレベルを設定している。

Convincing (class I)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P value &lt; 1E-6 under random effects</li> <li>• &gt;1,000 ASD cases;</li> <li>• P value &lt; 0.05 of the largest study in meta-analysis</li> <li>• No large heterogeneity</li> <li>• No signs of small study effects</li> <li>• No signs of excess significance bias</li> <li>• Retained statistical significance in 10% credibility ceiling</li> <li>• 95% prediction interval excludes the null (i.e., 1.0)</li> </ul>
Highly suggestive (class II)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P value &lt; 1E-6 under random effects</li> <li>• &gt;1,000 ASD cases</li> <li>• P value &lt; 0.05 of the largest study in meta-analysis</li> </ul>
Suggestive (class III)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P value &lt; 1E-3 under random effects</li> <li>• &gt;1,000 ASD cases</li> </ul>
Weak (class IV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P value &lt; 0.05 under random effects</li> </ul>
Not significant (class V)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• P value &gt; 0.05 under random effects</li> </ul>

表1. 5つのエビデンスレベル

表1のエビデンスレベルに基づいたKimら(2019)の結果、およびその後刊行された原著論文の情報を加え、得られた危険因子を表2にまとめた。Class IまたはIIの、エビデンスレベルの高い危険因子が複数見いだされた。一方、エビデンスの弱い、おそらく今後検討する必要のないClass IVまたはVの危険因子も多数見いだされた。

一方、臨床的に重要な危険因子(胎児期の抗てんかん薬曝露、アルコール曝露、両親の社会経済階層)については知見が少なく、判定が困難であると考えられた(エビデンス不足)。

#### 1.2. 注意欠如・多動症 (ADHD)

(Inattent\* OR hyperactiv\*) をキーワードとして Pubmed による検索を行った。メタアナリシスはなく、単発の原著論文が多く抽出された。そこで、それぞれの論文についてKimら(2019)の方法に沿ったエビデンスレベルの判定を行ったが、いずれの危

危険因子もエビデンスレベルの判定が困難であると考えられた（エビデンス不足）。ADHD の危険因子研究を総括するメタア

ナリシスが不足していることが、この領域のエビデンス蓄積を妨げている（表2）。

ASD				ADHD
エビデンス十分 (Class I/II)	エビデンス示唆 (Class III)	エビデンス弱い (Class IV/V)	エビデンス不足	エビデンス不足
母の高年齢	AID家族歴	水銀曝露	抗てんかん薬曝露	抗うつ薬曝露
妊娠高血圧症候群	母の糖尿病	チメロサル曝露	アルコール曝露	抗てんかん薬曝露
● 子癇前症 ● 慢性高血圧	5分APGAR 7点未満	MMRワクチン 曝露	両親のSES	妊娠高血圧症候群
抗うつ薬曝露	聴覚障害	サイトメガロ感染	乳児期の栄養	アルコール曝露
妊娠前/中過体重	父の低年齢	喫煙曝露	乳児期の健康	喫煙曝露
アセトアミノフェン 曝露		NO <sub>2</sub> , O <sub>3</sub> 曝露 PM <sub>2.5</sub> /PM <sub>10</sub> 曝露		低いSES
父の高年齢		低出生体重		化学物質曝露
母のAID		新生児アシドーシス		新生児黄疸
		新生児黄疸		乳児期の栄養
		ART		乳児期の健康
		葉酸サプリメント		

表2. ASD および ADHD の危険因子とそのエビデンスレベル。ASD における Class I/II に属する危険因子には、ASD の発症リスクを高めることを確実視できる知見が蓄積している（エビデンス十分）。Class III に属する危険因子には、ASD の発症リスクを高めることを支持する知見が多く集まっているが、それを支持しない知見が一部にある（エビデンス示唆）。Class IV/V に属する危険因子には、ASD の発症リスクを高めることを支持しない知見が多く集まっている（エビデンス弱い）。それ以外の危険因子は、メタアナリシスで検討されたことがなく、単発の原著論文で報告されたのみであり、ASD・ADHD の発症リスクを高めるかどうかの判定は困難である（エビデンス不足）。現時点では、ADHD の発症リスクを高めることまたは高めないことを確実視できる危険因子は、ない。

## 2. エビデンスの整備・データベース化に関する検討

1 において、信ぴょう性の高いエビデンスレベルの知見があることを示した。これを、一般に利用可能なデータベースにして公開

するためになにが障壁・後押しとなるかについて、SWOT 分析を通じて検討した。その結果を表3に示した。

	プラス要因	マイナス要因
内部環境	<ul style="list-style-type: none"> <li>● エビデンスリスト</li> <li>● エビデンスリスト作成のノウハウ確立</li> <li>● 専門性の高いメンバー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 作業の継続性の担保がない(恒常的なリストの更新)</li> <li>● 作業の自動化ができない</li> </ul>
外部環境	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 国立リハCの準備状況(DBの立ち上げが可能)</li> <li>● 発達障害への高い関心と正しい情報のニーズ</li> <li>● 主に米国発の絶え間ない科学情報の発信</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Web情報の流布</li> <li>● 公的機関の情報に対する無関心・信頼の低さ</li> </ul>

表3. エビデンスリストを外部発信するうえで障壁・後押しとなる様々な要因。

#### D. 考察

##### 1. 情報収集から得られた ASD と ADHD の危険因子に関するエビデンスリスト

ASD の危険因子を探る研究は、世界的にみてかなり進んでいる。その背景に ASD の有病率が年々上昇していることをはじめとする社会的関心の高まりがある。これをうけて、保健・福祉領域では、①早期発見と早期支援の推進、②合理的配慮と社会参加の推進および推進のための科学的知見が強く求められている。さらに近年、③「予防」の可能性を探る流れが広がりつつある。ASD の有病率の上昇が単に診断学的な問題に帰着することは困難であるという見方は一部の疫学者から示されており(例えば, Hertz-Picciotto et al, 2018, Autism Research), ASD や ADHD の発症リスクに対する環境的寄与を考慮すべきであるという。この見方は一部で過熱し、すでに過去のものとなった「自閉症ワクチン説」が再び注目されるに至っている(Hviid et al., 2019; Ann Intern Med が再び否定)。

研究の結果をまとめたエビデンスリストから明らかのように(表2)は、有機水銀、MMR ワクチン、農薬など、取りざたされているさまざまな環境因子が ASD の発症リ

スクを高めると考える理由がほとんどないことを示唆している。一方で、両親の年齢や胎生期の母親の健康のように、リスクを高めることが确实視される危険因子が抽出されている。

知見の解釈と利用は、大きく二つに分けられる。一つは科学的な利用である。両親の高年齢が ASD の発症リスクを高めることはこれまでも多くの研究から指摘されているが(Tsuchiya et al., 2008, Br J Psychiatry; Hultman et al., 2011, Mol Psychiatry ほか), その生物学的なメカニズムは不明なままである。おそらくその背景に遺伝学的なメカニズムや、両親の年齢を媒介変数とする他の環境因子を反映しているのではないかと考えられていることから、科学者との共有を通して、さらなる研究を進めるための基盤情報として利用することが望まれる。しかし、メカニズムが不明である以上、この知見を広くオープンにすることが逆に新たな誤解(たとえば、子どもを ASD にしないためには早婚が望ましい)といった言説が先行する恐れがある。科学的な利用を優先する場合には、一般の公開に進むべきではないと考えられる。

それでもなお、正しい知識の普及という観点から、一般のアクセスを考えるべき理由もある。たとえば、米国では反ワクチン運動の科学的根拠として「自閉症ワクチン説」が利用される一方、ASD 自助グループ(たとえば, Autism Speaks <http://www.autismspeaks.com/>)は、ASD の危険因子に関するエビデンスを多く引用し、かつエビデンスリストとしてまとめ、解説を付けて公開している。その目的は、「自閉症ワクチン説にはエビデンスがない」こと

を示すことにある。このように、情報の受け手側のデメリットを減らす工夫(解説)をしつつ、基本的に情報を公開して正しい知識を広めるという考えが貫かれている点で、一般のアクセスを担保することは一考に値する。

いずれの考え方を優先すべきかについては、本研究の求めを超える内容となるため、割愛する。

## 2. エビデンスリストを、広く使われるデータベース化するためには？

エビデンスリストの利用目的をここではいったん棚上げにして、どのようにデータベース化するか、データベース化とその利用を阻害する要因は何か、などについてSWOT分析を用いた検討を行った。

ASDとADHDの危険因子に関する情報はわが国の行政、地域、個人のさまざまなレベルにおいて必要とされており、上記のエビデンスリストをしかるべきサイト(たとえば、発達障害情報・支援センター)にアップロードすれば利用の可能性は担保される。然るべき対象者に広く利用される機会を増やすためには、有力なネットワークにリンクをすることによって、正しい知識の普及が可能となる。

しかし、日夜新しい知見が得られているこの領域では、情報のアップデートが欠かせない。この研究事業の終了とともに情報のアップデートが終わらないようにするためには、エビデンス収集というプロセスの自動化が望まれるが、このためには情報学のエキスパートを交えた新しい課題探索が必要である。むしろ、エビデンス収集を業務とする人員を整備し、データベースの利用

可能性の維持をしていくことが望まれる。

## E. 結論

ASDおよびADHDの発症リスクを高める危険因子を掲載したエビデンスリストを作成した。ASD発症の原因候補(危険因子)として十分なエビデンスがあるものは、母の高年齢、母体の妊娠高血圧症候群、母体の過体重、胎生期抗うつ薬曝露、胎生期アセトアミノフェン曝露、父の高年齢であった。一方ADHD発症の危険因子として一定以上のエビデンスレベルのあるものは見いだされなかった。今後もエビデンスリストをデータベース化する必要性が見いだされ、それを維持する方法について言及した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kuno-Fujita A, Iwabuchi T, Wakusawa K, Ito H, Suzuki K, Shigetomi A, Kosaka H, Tsujii M, Tsuchiya KJ.\* Sensory processing patterns and fusiform activity during face processing in autism spectrum disorder. *Autism Research*, 2020, doi: 10.1002/aur.2283
- 2) Takahashi N, Harada T, Nishimura T, Okumura A, Choi D, Iwabuchi T, Kuwabara H, Takagai S, Nomura Y, Takei N, Tsuchiya KJ. Association of genetic risks with autism spectrum disorder and early neurodevelopmental delays among children without intellectual disability. *JAMA Network Open* 3(2):e1921644, 2020
- 3) 岩淵 俊樹, 西村 倫子, 土屋 賢治. 成人における発達障害の疫学と有病率.

- 診断と治療 107(11): 1313-1316, 2019.
- 4) 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* 30 (Suppl 1), S9-S14, 2019
  - 5) Choi D, Tsuchiya KJ, Takei N. Interaction effect of oxytocin receptor (OXTR) rs53576 genotype and maternal postpartum depression on child behavioural problems. *Scientific Reports* 9: 7685, 2019
  - 6) Osuka Y, Nishimura T, Wakuta M, Takei N, Tsuchiya KJ\*. Reliability and validity of the Japan Ijime Scale and estimated prevalence of bullying among 4th through 9th graders: a large-scale school-based survey. *Psychiatry & Clinical Neuroscience* 73(9):551-559, 2019
  - 7) Aoyagi SS, Tsuchiya KJ.\* Does maternal postpartum depression affect children's developmental outcomes? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 45: 1809-1820, 2019
  - 8) Tsuchiya KJ, Takagai S. Neurodevelopmental Disorders in the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). In: Sata F, Fukuoka H, Hanson M, (eds) *Pre-emptive Medicine: Public Health Aspects of Developmental Origins of Health and Disease*. Singapore: Springer Nature, 2019; pp 175-88.
  - 9) 土屋賢治. 早産児や低出生体重児のメンタルヘルス. 板橋家頭夫 (監修), 河野由美, 水野克己 (編集) : 早産児, 低出生体重児の成長と発達のみかた — 出生から AYA 世代まで—. 東京医学社, 東京, 2019, pp 243-250.
2. 学会発表 なし
- H. 知財財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし