

令和6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）
発達障害への地域支援に資する継続的な情報収集・活用方法・体制整備に向けた研究
分担研究報告書

発達障害の疫学・生物学的研究に関する情報収集と
活用方法に関する研究

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（浜松医科大学子どもこころの発達研究センター）

研究要旨

本分担研究の目的は、発達障害（自閉スペクトラム症，注意欠如・多動症を含む）に関する科学的情報のデータベース構築に必要な発達障害の疫学研究，生物学的研究の知見を恒常的に収集・発信するサステナブルなシステム基盤を開発することにある。今年度は、発達障害の発症リスクとして新たに注目されている生物学的要因に関する最近の原著論文を渉猟し情報整理を行うとともに、知見の発信方法についての検討を行った。

近年、胎児期・新生児期の低濃度パー／ポリフルオロ化合物（PFASs）曝露，無痛分娩（出生時の硬膜外麻酔曝露），乳幼児期のデジタル曝露（長いスクリーンタイム）が発達障害の発症リスクを高める可能性が指摘されている。しかし、現時点では確かにリスクを高めるとは考えにくいことが分かった。

これらの知見と科学的な判断の発信については、科学コミュニケーションの効率を最大化しつつ、当事者の関与のもとで次年度に検討すべきである。

A. 研究目的

発達障害（神経発達症：自閉スペクトラム症（ASD），注意欠如多動症（ADHD），特異性学習症（SLD），発達性協調運動症（DCD）を含む）は今日、すべての年齢層において有病率が高いため、社会の関心が高い。近年では、発達障害の発症リスクとの関連が目されるさまざまな（生物学的）要因に関する知見が国内外から報告されている。正しい情報を利用して施策に反映させることが望まれる。

本分担研究は発達障害に関する科学的情

報のデータベース構築に必要な発達障害の疫学研究，生物学的研究の知見を恒常的に収集・発信するサステナブルなシステム基盤の開発を目的とする。

B. 研究方法

平成30年度に進めた当該研究事業の実績を踏まえて進められる。

- 1) 発達障害の発症リスクと目されるさまざまな生物学的要因に関する原著論文を系統的に渉猟し、とくに耳目を集める領域に関する最近の知見をまとめる。

2) 1) の知見に関する紹介記事を作成する。ついで、国立リハビリテーションセンター 発達障がい情報・支援センター 山脇センター長および同センター 研究員より、一般の読者の立場からのピアレビューを受ける。また、同センターからの紹介記事発信にあたって、いわゆる「患者・市民参画 (Patient and Public Involvement : PPI)」を推進するためのプラットフォームについて検討する。

(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. 最近の知見の整理

平成 30 年度の事業報告において網羅された生物学的要因以外に、以下の 3 つの生物学的要因が、あらたに、発達障害のリスク要因として 10 を超える原著論文に取り上げられていた。

1.1. 胎児期・新生児期の低濃度パー／ポリフルオロ化合物 (PFASs) 曝露

パー／ポリフルオロアルキル化合物(per-/polyfluoroalkyl substances: 以下 PFASs) は難燃性、親油撥水性、化学的安定性に富み、消火剤、撥水剤として幅広く使われた、化学的に安定性の高い工業用化学物質の一群である。近年、その低濃度曝露の影響、たとえばヒトにおける抗体反応の異常、脂質代謝の異常、胎児の発達遅延、腎細胞がんのリスクとなることなどが相次いで明らかとなり (National Academies of Sciences Engineering and Medicine. *Guidance on PFAS Exposure,*

Testing, and Clinical Follow-Up. 2022), 2009 年に全世界で製造・使用とも禁止された。PFASs は環境を通じて生態系に入り込んでおり、日常の飲料水やヒト血清に低濃度ではあるがその残留がある。

胎生期・乳児期の低濃度 PFASs 曝露の中樞神経系への影響として、発達障害の発症リスクに関する断片的な知見がある。Oh ら (Environ Int 2021) は妊娠期の母体血中のパーフルオロオクタン酸 (PFASs の一つ) 濃度が児の ASD 診断と関連することを明らかにした。Yao ら (Int J Environ Res Publ Health 2023) は 5 つの知見のメタ解析を通じて、PFASs に属するいずれの物質も ASD リスクを高めないが、胎児期のパーフルオロオクタン酸曝露は ADHD のリスクを高める可能性を示唆した。

なお、PFASs に汚染された飲料水がとどく地域の女性から生まれた児は、特異的学習症のリスクが高いとの報告がある (Stubner et al, Environ Epidemiol 2023)。

1.2. 無痛分娩 (出生時の硬膜外麻酔曝露)

分娩時におこなう鎮痛 (分娩時鎮痛) として、硬膜外麻酔、脊髄麻酔、内服薬による鎮痛がある。硬膜外麻酔は最もよく用いられる手技であり、わが国の硬膜外麻酔による分娩は全分娩の 5% 程度である。一方、フランスでは 80% である。

2020 年、米国の Qiu らは、硬膜外麻酔を施された母から生まれた児の ASD の発症リスクが有意に高まることを報告した (JAMA Pediatrics 2020)。米国の大規模データを用いて、分娩時 (児の出生時) の硬膜外麻酔の持続時間と学童期までの ASD 診断の有無との関連を検討したところ、非硬膜外麻酔曝露群の 1.3% が ASD と診断され

たのに対して、硬膜外麻酔曝露群では 1.9% が診断に至った。共変量を統制したハザード比 1.37 は、統計学的に有意であった。麻酔の持続時間に比例する用量反応関係も確認された。

ところが、Qiu らの結果を支持する追試はなく、逆に、硬膜外麻酔曝露と ASD が関連しないことが 2 つの大規模な研究から示された (Mikkelsen et al, JAMA 2021; Wall-Wieler et al, JAMA Pediatrics 2023)。

なお、4 歳以前の児の麻酔薬曝露が「学習障害」(Learning disorder) のリスクを高めるという大規模研究がある (Wilder et al, Anesthesiology 2009)。

1.3. 乳幼児期のデジタル曝露 (長いスクリーンタイム)

デジタル画面を視聴する 1 日あたりの時間をスクリーンタイムという。子どものスクリーンタイムは近年長くなる一途である (Nagata et al, JAMA Pediatrics 2020)。乳幼児期の長いスクリーンタイムが小児の神経発達 (neurodevelopment: 運動・言語・認知機能などの領域における予後を指す) に望ましくない影響を与えるのではないかという臨床からの疑問に対して、神経発達のうちとくに言語機能の発達を遅延させることがメタ解析から明らかにされた (Madigan et al, JAMA Pediatrics 2020)。

これに関連して、日本の大規模コホート研究「エコチル調査」から 1 歳のスクリーンタイムが長いほど 3 歳の ASD の発症リスクが高くなるとの報告があった (Kushima et al, JAMA Pediatrics 2022)。この知見を含めて 46 の知見のメタ解析を行った Ophir ら (JAMA Netw Open 2023) は、乳幼児期・学童期の長いスクリーンタイムが ASD のリス

クを高めるとの結果が得られた一方、出版バイアスを考慮すると結果は有意でなくなったと報告した。

2. 知見発信の基盤整備

上記の結果をまとめた紹介記事 (2000 字) を作成し、国立リハビリテーションセンター 発達障がい情報・支援センター 山脇センター長および同センター研究員のピアレビューを受けた。この指摘を受けて校正した原稿は、次年度、当事者団体、市民団体を代表するアドボケートによりさらにレビューを受けるとともに、アドボケートを交えた検討会を開催する予定である。

D. 考察

胎児期・新生児期の低濃度 PFASs 曝露と発達障害との関連を強く示唆する知見は限定的である。小規模サンプルからの知見に限定されており、また、アウトカムとしての診断や症状の評価に懸念が残る。胎児期・新生児期の PFASs 曝露と ASD 発症リスクとの関連を米国のデータを用いて示した Oh らは、我が国のデータ (浜松母と子の出生コホート研究) 利用して、パーフルオロオクタン酸が神経発達遅延をもたらさないとの結果を提示した。ASD が中枢神経系の成熟遅延に基礎づけられていることを考えあわせれば、PFASs 曝露が因果的に ASD の発症をもたらすと考えることは無理がある。さらに、PFASs 曝露が ASD の発症リスクを高める可能性を説明する生物学的なメカニズムが提示されていない。以上より、現時点で胎児期や乳児期の PFASs 曝露と ASD を結びつけるのはむずかしい、と考えるべきである。ただし、米国のデータを利用した Oh ら (2021) の結果は、ASD と診断された児の

ADHD の併存について考慮されていない。実際に PFASs 曝露と ADHD との関連の可能性が消えていないことを考えると、今後、この関連の追試が必要であるといえる。

無痛分娩（出生時の硬膜外麻酔曝露）と発達障害との関連を強く示唆する研究は 3 つしかない。ASD との関連を示唆する Qu ら（2020）の研究は、Qu らの研究方法に改良を加えて解析をおこなった 2 つの大規模研究が「ASD と関連しない」ことを示した。このことから、Qu らの結果は、データ収集に伴うバイアスから生じた偽陽性の結果であることが疑われている。そもそもブピバカインなど、硬膜外麻酔に使われる麻酔薬は胎児への移行が少ない。したがって、現時点では、出生時の硬膜外麻酔曝露と ASD は、仮に関連があったとしても因果的につながっているのではなく、共通の交絡因子によって説明されている、との考えが支配的である（Hanley et al, JAMA Pediatrics 2021）。なお、無痛分娩と ADHD との関連は検討可能なおらず、SLD との関連については追試が必要である。

乳幼児期のデジタル曝露（長いスクリーンタイム）と発達障害との関連を示唆する研究は、結果で取り上げた大規模研究の刊行以前にも小規模な研究が複数あった。ただし、これまでのところ、スクリーンタイムが長いことそれ自体が ASD や ADHD のリスクになることを支持する追試の知見は得られていない。たしかに、乳幼児期の長いスクリーンタイム曝露は、家庭内の言語交流を減らすというメカニズムを経て言語発達の遅延をもたらす可能性が高い（Brushe et al, JAMA Pediatrics 2024）。しかし、言語機能以外の領域、たとえば粗大運動機能、微細運

動機能、社会機能における発達遅延は我が国のエコチル調査で否定されている（Takahashi et al, JAMA Pediatrics 2023; Yamamoto et al, JAMA Pediatrics 2023）。スクリーンタイムの長さそのものよりも、番組の内容や使用方法（共視聴か、単独視聴か）によって影響が異なるとの知見も十分に集まっている（Mallawaarachchi et al, JAMA Pediatrics 2024）。注目すべきは、Kushima ら（2022）の結果が逆因果によっても他さされたのではないかという指摘である。実際に、ASD や ADHD の遺伝的リスクが高い児はスクリーンタイムやゲーム時間が長くなりやすいとの知見も相次いでいる（Takahashi et al, Psychiatry Res 2023; Takahashi et al, Eur Neuropsychopharmacol 2025）。今後は、遺伝的リスクを考慮し、番組の内容や使用方法を考慮した追試が望まれる。

なお、乳幼児のデジタル曝露と SLD や DCD との関連については検討されていない。

E. 結論

発達障害のリスクを高めると目されている胎児期・新生児期の低濃度パー／ポリフルオロ化合物（PFASs）曝露、無痛分娩（出生時の硬膜外麻酔曝露）、乳幼児期のデジタル曝露（長いスクリーンタイム）について、リスクを高めるといえるだけの知見はそろっていない。PFASs 曝露は ASD のリスクを高めることは考えにくい、ADHD のリスクを高める懸念はのこっている。無痛分娩が直接的に発達障害のリスクを高めることは考えにくい。長いスクリーンタイムと発達障害との関連については、逆因果で説明されうことを念頭に置きつつ、研究方法

を改良したさらなる追試が望まれる。

なお、ここに示す科学的な判断をどのように発信するかについては、科学コミュニケーションの効率を最大化しつつ、PPIの観点から当事者の関与のもとで次年度に検討を行うべきである。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsukui N, Nomura Y, Newcorn JH, Takahashi N, Ishikawa-Omori Y, Nakayasu C, Okumura A, Iwabuchi T, Harada T, Rahman MS, Nishimura T, Tsuchiya KJ. Temperament Profiles at Age 18 Months as Distinctive Predictors of Elevated ASD- and ADHD-Trait Scores and Their Co-Occurrence at Age 8-9: HBC Study. *Res Child Adolesc Psychopathol*. 2025 Mar 29. doi: 10.1007/s10802-025-01312-2.
- 2) Takahashi N, Okumura A, Nishimura T, Harada T, Iwabuchi T, Rahman MS, Tsuchiya KJ. Association between genetic risk of attention deficit hyperactivity disorder and trajectories of daily gaming time in children. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2025;91:54-55. doi: 10.1016/j.euroneuro.2024.11.012
- 3) Tojo M, Iwata H, Tamura N, Yamaguchi T, Tsuchiya KJ, Suyama S, Obara T, Nakai A, Yoshikawa T, Yamagata T, Itoh M, Yamazaki K, Kobayashi S, Kishi R. Association between small for gestational age and motor coordination difficulties in children aged 5-6 years: Insights from the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Brain Dev*. 2024;47(1):104296. doi: 10.1016/j.braindev.2024.10.004
- 4) Takahashi N, Nishimura T, Okumura A, Harada T, Iwabuchi T, Rahman MS, Liu P-H, Chuang G-T, Chang Y-C, Nomura Y, Tsuchiya KJ. Association between genetic risk of melatonin secretion and attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Research Communications*. 2024;4:100188. doi: 10.1016/j.psychom.2024.100188
- 5) Hirai T, Umeda N, Harada T, Okumura A, Nakayasu C, Ohto-Nakanishi T, Tsuchiya KJ, Nishimura T, Matsuzaki H. Arachidonic acid-derived dihydroxy fatty acids in neonatal cord blood relate symptoms of autism spectrum disorders and social adaptive functioning: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *Psychiatry Clin Neurosci*. 2024;78(9):546-557. doi: 10.1111/pcn.13710
- 6) Asaka MK, Nishimura T, Kuwabara H, Itoh H, Takahashi N, Tsuchiya KJ. Interleukin-23 levels in umbilical cord blood are associated with neurodevelopmental trajectories in infancy. *PLoS One*. 2024;19(4):e0301982. doi: 10.1371/journal.pone.0301982
- 7) Goto S, Nishimura T, Okumura A, Harada T, Rahman MS, Iwabuchi T, Sumiya M, Senju A, Tsuchiya KJ. Fine Motor Skills, a Surrogate of Motor Planning Ability, at Age 2 Predict Social Skills at Age 6. *J Dev Behav Pediatr*. 2024;45(2):e168-e175. doi: 10.1097/DBP.0000000000001258

2. 学会発表 なし

(ア) 特許取得 なし

(イ) 実用新案登録 なし

H. 知財財産権の出願・登録状況

(ウ) その他 なし