

令和7年度こども家庭科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業
分担研究報告書

AQを用いた小学生から成人期までの低出生体重児の自閉スペクトラム症の特性に関する調査

研究分担者 永田雅子 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学心の発達支援研究実践センター
教授
岩田幸子 名古屋市立大学医薬学総合研究院(医学) 助教

研究要旨

全国12病院に協力を得て、8-10歳(A群)、12-14歳(B群)、16-18歳(C群)、22-24歳(D群)になる極低出生体重(VLBW)児およびその家族を対象に質問紙調査を実施し、自閉スペクトラム症(ASD)傾向の把握のため、Autism-Spectrum Quotient(AQ)を使用した。AQに回答のあったA群282名、B群285名、C群303名、D群170名を分析した結果、AQの平均点は、A群19.3点(陽性率は27.7%)、B群18.4点(24.2%)、C群20.5点(4.6%)、D群21.2点(7.6%)であった。一般群における小児のAQの平均点11.7点、陽性率は5%未満、成人の平均値は18.5点、陽性率約3%とされており、VLBW児のAQ値は全体的に高く、陽性率も一貫して高いことが示された。AQ下位尺度間の主効果は一貫して有意ではなく、コミュニケーションにおいて比較的低値を示したことは、典型的なASDとは異なる背景が想定される。低出生体重児は成長に応じて、自閉特性が消失するのではなく、診断閾値を下回る自閉特性として持続する可能性があり、VLBW児への長期的支援とQOLを重視した介入の必要性が示唆される。

A. 研究目的

低出生体重児には神経発達症の合併率が高いことがこれまでも指摘されてきている。特に、社会性やコミュニケーションの困難さが主症状となる自閉スペクトラム症(Autism Spectrum Disorder、以下ASD)に関しては、有病率が低出生体重児では約2.3%、極低出生体重児で約3.1%と、より低体重出生ほどASDのリスクが高いことが指摘されてきた¹⁾。スウェーデンで行われたコホート研究²⁾では、正期産で出生した児のASDの有病率は1.4%であるのに対し、超早産で6.1%、超早産から中等度の早産で2.6%と高く、より小さい在胎週数がASDのリスク因子と認識されている。

一方、29週未満の児を対象に2歳と4歳でADOS-Gによる評価を行ったPrichardらの研究³⁾では、ASDと診断された児は1.8%であったが、診断域にはないもののASD特性を持つ児が6.5%であったと報告されるなど、診断がつかないものの類似する状態像を示す子どもたちについても注目さ

れるようになってきている⁴⁾。成人までの長期的なフォローアップについては報告が少なく、低出生体重児の中長期的なASD特性については十分な検討が行われてきていない。そこで、小学生から成人期にある極低出生体重(Very Low Birth Weight Infant、以下VLBW)児を対象にした調査で、自閉症のスクリーニング検査として用いた質問紙Autism-Spectrum Quotient(AQ)を分析し、VLBW児におけるASD特性について検討を行う。

B. 研究方法

調査方法と対象

(総括報告、分担報告書:小学生から成人期までの低出生体重児の健康と生活に関する調査を参照)

調査実施期間と方法

(総括報告、分担報告書:小学生から成人期までの低出生体重児の健康と生活に関する調査を参照)

ASD特性についての質問紙AQを使用し、A群・B群は家族が回答、C群・D群では、本人による回

答が難しい場合を除き、すべての尺度に本人が回答した。50 項目中欠損値 10 項目 (20%) 以上の場合を除外とし、欠損値補填による総合点は、「合計点 * 50 / 回答項目数」で計算し、四捨五入した。カットオフ値は、日本語版で標準化された結果をもとに、児童用は 25 点、成人用は 33 点とした。

調査項目

AQ の総得点、下位尺度得点

統計解析

本研究は横断研究のため、群 (A-D) ごとに解析した。ASD のリスク因子として認知されている性別、出生体重、在胎週数と AQ 総得点の関連については、変数の分布特性に応じて Pearson の積率相関係数または Spearman の順位相関係数を用いて検討した。互いのリスク因子を調整する多変量解析には、一般線形モデル (general linear model: GLM) を用いた。在胎週数と出生体重は強い相関を示したため (A~D 群: $r = 0.64-0.75$ 、すべて $p < 0.001$)、多重共線性を考慮し、本解析では独立変数として性別と在胎週数、ならびにそれらの交互作用項を設定した。

さらに、AQ の下位尺度については反復測定分散分析を用いて検討し、尺度間の差の検討には Bonferroni 法による多重比較を行った。

有意水準は両側 5% とした。統計解析には IBM SPSS Statistics (version 29) と R (version 4.2.1) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従い、自治医科大学における倫理委員会の承認 (臨附 23-141) のもとで実施された。

C. 研究結果

AQ に回答のあった A 群 282 名、B 群 285 名、C 群 303 名、D 群 170 名の分析を行った。児童用を利用した A/B 群の AQ 平均点は、A 群 19.3 点、B 群 18.4 点であり、陽性率は 27.7%、24.2% であった。一方で、成人用を実施した C 群/D 群では、AQ の平均点 20.5 点 D 群 21.2 点であり、陽性率は 4.6%、7.6% であった (表 1)。成人 (C/D 群) で、傾向有とされる 27-32 点の範囲内に 17.8% 認められた。

AQ と他の変数の相関係数結果を表 2 に示した。各群において、AQ 総得点は出生体重と有意な負相関を示したが、在胎週数との負の相関程度は群間で一貫しなかった。A 群においてのみ、性別と AQ 総得点との間に有意な負の相関が認められた ($r = -0.20$ 、 $p < 0.001$)。GLM の結果、B 群においてのみ在胎週数が AQ 総得点と有意に関連していた ($F = 9.34$ 、 $p = .002$)。一方、性別および他の群における在胎週数、ならびに性別と在胎週数の交互作用はいずれも有意ではなかった (図 1)。

AQ 下位尺度について反復測定分散分析を行ったところ、A-D 群全てにおいて、AQ 下位尺度間の明確な主効果は認められなかった (図 2)。一方、Bonferroni 法による探索的なペア比較では、各群において一部の下位尺度間に有意差が認められた。全群を通して高値を示したのは、社会的スキルおよび注意の切替であり、逆に低値だったのはコミュニケーションであった (表 1)。コミュニケーションに比して、想像力は、A、B 群でのみ相対的に高値であった。

項目分析では、ASD の中核症状の一つであるこだわりに関連する項目である、数字や意味のない情報への注目 (No6 児童用: 10.69%、成人用 22.5%)、日付や曜日のこだわり (No9: 児童用 7.64%、12.04%)、数字や番号のこだわり (No19 児童用: 8.59% 成人用: 15.53%) が低い回答率であった一方、新規場面で不安を感じやすい (No46 児童用: 71.3%、成人用: 80.74%) の回答率が高かった。

D. 考察

一般集団における小児の AQ 平均得点は 11.7 点、陽性率は 5% 未満と報告されており⁵⁾、成人では平均 18.5 点、陽性率は約 3% とされている⁶⁾。これらと比較して、本研究における VLBW 児の AQ 得点は全体的に高く、児童期から成人期にかけて陽性率は低下するものの、一貫して一般集団より高い水準を示していた。これまでの研究では、児童期の早産児における ASD の有病率は約 7% と報告されており⁷⁾、成人期においても早産児の 5~10% が ASD と診断されるとの報告がある⁸⁾。本研究では、特に A 群および B 群において高い陽性率が認められたが、本研究は AQ を用いたスクリーニングに

基づく検討であるため、偽陽性が含まれる可能性は否定できない。

ELGAN 研究⁹⁾では、自閉症スクリーニングツールである M-CHAT による ASD 診断の予測感度は 52%、陽性的中率は 20%と報告されており、一般集団と比べて予測精度が低いことが示されている。AQ 児童用においても同様に、自閉特性を示す割合が相対的に高く検出された可能性が考えられる。さらに、O'Reilly ら¹⁰⁾は、超早産児を 19 歳まで追跡した EPICure 研究において、Broader Autism Phenotype Questionnaire (BAPQ)を用いた評価の結果、約 3 割(31%)に自閉特性が高かったことを報告している。本研究においても、成人期における「傾向あり」の割合は 17.8%と一般人口より高い水準にあり、青年期・成人期には臨床的診断には至らない水準の自閉特性として表出する例が少なくないことを示唆しているといえるだろう。

AQ 下位尺度間の主効果は一貫して有意ではなく、発達に伴うプロファイル分化については探索的所見として慎重に解釈する必要があるものの、コミュニケーションにおいて比較的低値を示したことは、典型的な ASD とは異なる背景が想定される。また、A 群においては、比較的均質で性差の影響を受けていた状態から、その後、発達に伴い AQ プロファイルが分化し、特定の下位領域が相対的に強調されるプロファイルを示す可能性が示唆された。

先行研究では、早産児における ASD 様特性は、不安症状や注意調整の困難といった情緒・行動面の特徴を中心とする行動表現型の一部として捉えられており、制限された反復行動や限定的興味といった典型的な ASD 特性は、相対的に顕在化しにくい可能性が示唆されている¹¹⁾。本研究においても、ASD の主症状の一つである同一性保持に関しては顕著な特徴は認められず、不安の高さが特徴的に認められた。竹内ら¹²⁾は、言語コミュニケーションの困難さがみられる一方で感覚の問題は目立たず、成長に伴ってこだわりが必ずしも顕在化しないなど、正期産の ASD 児とは異なる症状像を呈する可能性があり、病態生理が異なる可能性について指摘している。今回の結果からも、ASD 傾向の高さが正期産児にみられる ASD と同一の状態像に基づくものであるかどうかについては、今後さらに検討していく必要があると考えられる。

また、ADHD や ASD に関連する注意・社会性の問題は、在胎週数と関連することが指摘されてきた。しかし本研究では、在胎週数と AQ 総得点との関連は限定的であり、群間で一貫した傾向は認められなかった。本研究は VLBW 児を対象としているため、在胎週数の分布幅が比較的狭く、その影響を検出する統計的感度が限定された可能性も考えられる。一方で、AQ 総得点は出生体重と一貫して有意な負の相関を示していたことから、在胎週数そのものよりも、子宮内発育遅延を含む出生体重に関連した要因が、ASD 様特性の程度とより強く関連している可能性が示唆される。

さらに、これまでの系統的レビューおよびメタ分析では、早産児では学齢期から成人期にかけて、ADHD や ASD 特性、不安・抑うつ症状、行動上の問題など、多様なメンタルヘルス課題のリスクが高まる傾向が示されている¹³⁾。これらを踏まえると、成人期までを見据えた長期的フォローアップとともに、該当者本人の QOL を支える支援の在り方について検討していく必要があるだろう。

E. 結論

本研究では、成人期において AQ の臨床的カットオフを超える割合は低下した一方で、児童期、成人期ともに陽性率は一般集団より高値であった。低出生体重児は成長に応じて、自閉特性が消失するのではなく、診断閾値を下回る自閉特性として持続する可能性がある。早産児に特化した長期的支援と QOL を重視した介入の必要性が示唆される。

参考文献

- 1) Guo BQ, Li HB, Zhai DS, et al. Prevalence of autism spectrum disorder diagnosis by birth weight, gestational age, and size for gestational age: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2024;33;2035-2049
- 2) Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Preterm or early term birth and risk of autism. *Pediatrics* 2021;148(3);e2020032274
- 3) Pritchard MA, De Dassel T, Beller E, et al. Autism in toddlers born very preterm. *Pediatrics* 2016;137(2);e20152233

- 4) Schuymer JD, De Groote I, Desoete A, et al. Gaze aversion during social interaction in preterm infants: A function of attention skills? *Infant Behav Dev* 2012;35:129-139
- 5) 若林明雄, 内山登起夫, 東條吉邦, 他 自閉症スペクトラム指数(AQ)児童用・日本語版の標準化—高機能自閉症・アスペルガー障害児と提携発達時による検討 心理学研究 2007;77(6);534-540
- 6) 若林明雄, 東條吉邦, Baron-Cohen S, Wheelwright S. 自閉症スペクトラム指数(AQ)日本語版の標準化」心理学研究 2004;75(1);78-84
- 7) Laverty C, Surtees A, O'Sullivan R, et al. The prevalence and profile of autism in individuals born preterm: A systematic review and meta-analysis. *J Neurodev Disord* 2021;13;41
- 8) Joseph RM, Korzeniewski SJ, Allred EN, et al. Extremely low gestational age and very low birth weight for gestational age are risk factors for autism spectrum disorder in a large cohort study of 10-year-old children born at 23-27 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(3);304.e1-304.e16
- 9) Agrawal S, Rao SC, Bulsara MK, Patole S K. Prevalence of autism spectrum disorder in preterm infants: A meta-analysis. *Pediatrics*, 2018;142(3);e20180134
- 10) O'Reilly H, Ni Y, Johnson S, et al. Extremely preterm birth and autistic traits in young adulthood: The EPICure study. *Mol Autism* 2021;12;30
- 11) Fitzallen GC, Taylor HG, Bora S. What do we Table1 各群における基本特性および AQ 得点の記述統計
- 12) 竹内章人・高橋立子・永田雅子他. 超早産児における神経発達症の臨床像とその病態 日本小児科学会雑誌 2019;123(4);661-674.
- 13) Mathewson KJ, Chow CHT, Dobson KG, et al. Mental health of extremely low birth weight survivors: A systematic review and meta-analysis. *Psychol Bull* 2017;143;347-383.

表 1 各群における基本特性および AQ 得点の記述統計

	A群	B群	C群	D群
総数 (N)	282	285	303	170
年齢 (歳)	8.9 (0.7)	12.9 (0.7)	16.8 (0.7)	22.8 (0.7)
AQ総得点	19.3 (8.3)	18.4 (8.6)	20.5 (7.2)	21.2 (7.7)
AQ陽性	78 (27.7%)	69 (24.2%)	14 (4.6%)	13 (7.6%)
AQ下位尺度				
社会的スキル	4.0 (2.8)	4.2 (2.8)	4.6 (2.7)	5.1 (2.8)
注意の切替	4.3 (2.1)	3.7 (2.2)	4.8 (2.1)	4.9 (2.1)
細部への関心	3.5 (2.0)	3.4 (2.0)	3.9 (2.0)	4.0 (2.0)
コミュニケーション	3.5 (2.6)	2.9 (2.6)	3.5 (2.4)	3.6 (2.5)
想像力	3.9 (2.3)	4.1 (2.5)	3.8 (2.2)	3.6 (2.2)
値は平均 (標準偏差) または数 (%)				

表 2 各群における AQ 総得点と臨床変数との相関係数

	A群	B群	C群	D群
性別	-.199**	-0.081	0.079	-0.009
出生体重	-.126*	-.218**	-.121*	-.179*
在胎週数	-0.078	-.184**	-0.066	-.171*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

性別は男児=1、女児=2として解析した。

図 1 各群における在胎週数と AQ 総得点との関連(性別別)

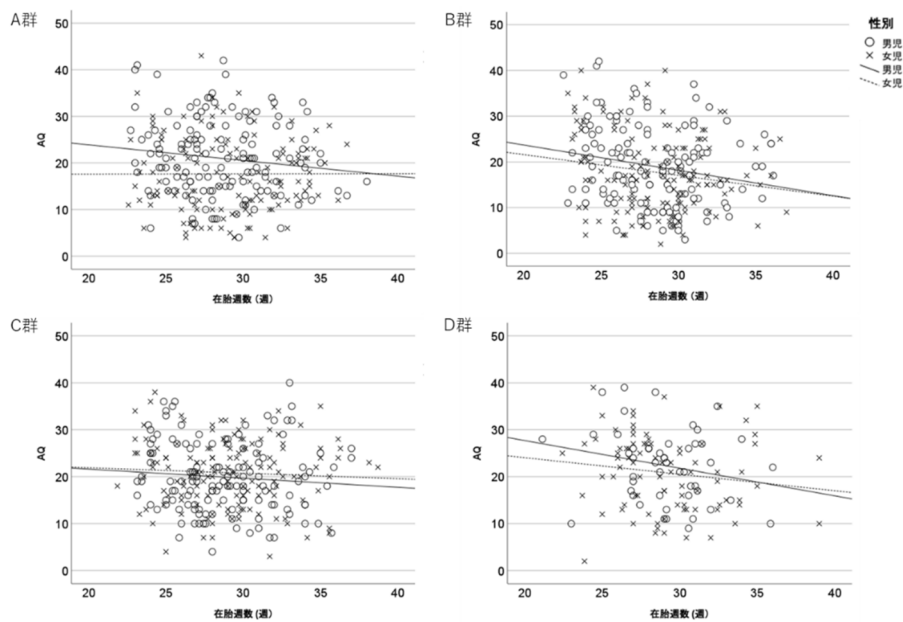
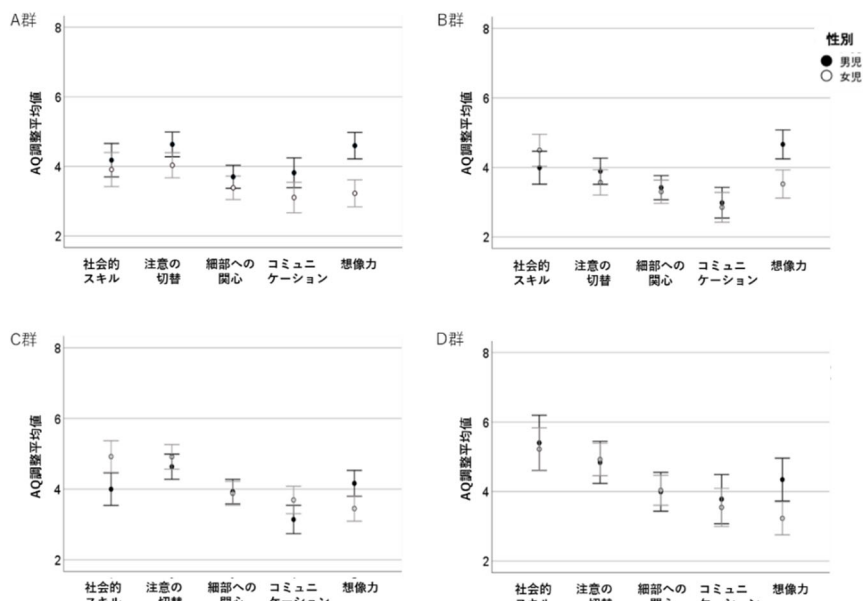


図 2 各群における AQ 下位尺度の調整平均値(性別別)



*各点は AQ 調整平均値を示し、エラーバーは 95%信頼区間を示す。
調整平均値は性別および在胎週数を共変量として算出した。