

【要約】

Early signs of autism spectrum disorder from the perinatal period to infancy:
Japanese birth cohort study

(周産期から乳児期にかけての自閉スペクトラム症の初期徴候：
日本の出生コホート研究)

千葉大学大学院医学薬学府
先端医学薬学専攻
(主任：濱田洋通教授)

加藤 大吾

はじめに

自閉スペクトラム症（Autism spectrum disorder: ASD）は社会的コミュニケーションおよび対人相互関係の障害、限定された反復する行動興味を主徴とし乳幼児期に発現する精神発達障害である。近年 ASD の有病率は増加しており、患者家族の負担増加が社会問題化している。ASD 児への早期診断・介入がその後の発達アウトカムを予測・改善させる可能性があるエビデンスがあるため、ASD 傾向を予測する臨床スクリーニングツールの重要性が強調されてきた。ASD 児は乳児期から幼児期にかけていくつかの初期徴候を示し始めるが、乳幼児期に焦点をあてリスク因子の相互関係を詳細に評価した縦断的研究は限られていた。

本研究は、乳幼児期の ASD 傾向に関連する因子を網羅的に探索し、それらの相互関係と ASD 傾向への寄与度を明らかにすることを目的とした。

方法

参加者と施設

本研究は妊娠 26 週未満の日本人妊婦 200 名をリクルートし、母子の周産期から幼児期まで追跡調査を行う現在進行中の多施設共同出生コホート研究である。妊婦から定期妊婦健診時に書面を用いてインフォームドコンセントを取得した。妊婦を妊娠中期（妊娠 24～26 週）、後期（34～38 週）、出産時、産後 1 か月時に対面によりフォローした。子どもは出産時に登録され、生後 1、6、12 か月時に郵送による調査を行った。生後 12 か月時点で 147 名の参加者がフォローアップを完了した。3 名の子どもは、極低出生体重児（1,000g 未満）、早産児（在胎 30 週未満）、染色体異常を有したため解析から除外した。本研究は、研究代表機関である同志社大学赤ちゃん学研究センターの倫理審査委員会で承認されており、Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) ガイドラインに従って報告した。

評価項目

母親は、妊娠中期、後期に採取した末梢血および、出産時臍帯血を用いて、1,25-ジヒドロキシビタミン D（1,25(OH)₂D）、25-ヒドロキシビタミン D（25(OH)D）、メラトニン、各種サイトカイン（IL-17A, IL-10, IL-1 β , IL-6, TNF- α ）濃度を測定された。また、妊娠中期、後期、産後 1 か月時に一連の質問票に回答した。睡眠状態を評価するために Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) および 3-Dimensional Sleep Scale (3DSS) を、心理状態の評価のために Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) と Kessler Psychological Distress Scale (K6) を使用した。妊娠後期には母親の ASD 傾向を把握するため Autism-Spectrum Quotient Japanese short version (AQ-J-10) を、産後 1 か月

時に新生児に対する愛着形成を評価するため日本語版 Mother-to-Infant Bonding Scale (MIBS-J) を使用した。

子どもの睡眠や行動に関する独自の質問票（睡眠時間の長さ、入眠・就寝時刻、中途覚醒、寝つきの困難さ、不機嫌などの度合いを評価する）を作成し、産後 1, 6, 12 か月に保護者が回答した。主要アウトカムとして子どもの ASD 傾向を評価するため、生後 12 か月時に Modified Checklist for autism in toddlers (M-CHAT) を実施した。M-CHAT に含まれる前言語的社会行動項目のうち、既報の一般集団で生後 12 か月時に極めて高い到達率を示す 6 項目と ASD 特有の行動異常の 4 項目の計 10 項目に絞って集計した。M-CHAT と各時期の変数間のポリコリックまたはポリシリアル相関係数を算出し、続いて相関ネットワーク分析により M-CHAT に有意な相関をもつ各変数間の関連性を検討した。最後に M-CHAT 陽性 (10 項目版 M-CHAT 1 点以上) の予測問題に対して正則化付きロジスティック回帰モデルを実装するとともに、得られたモデルに対して SHapley Additive exPlanations (SHAP) 法を適用することで、モデルの出力過程における各変数の相対的な寄与度を算出した。

結果・考察

母親の年齢は中央値 36 歳で、2.6% に妊娠中喫煙があった。出生児の 60% が女兒で、在胎 37 週以上が 90%、出生体重は 3,000g 以上が 85%、Apgar 5 分値は全員 7 点以上であった。分娩様式は経膾分娩が 60% であった。経過中、3DSS は中央値 9~10 点、PSQI は同 5~8 点、EPDS は同 2~4 点、K6 は同 1~2 点であった。妊娠後期の AQ-J-10 は中央値 2 点、産後 1 か月の MIBS-J は中央値 1 点であった。

10 項目版 M-CHAT の得点分布は、1 点以上が 27% であった。M-CHAT の各前言語的社会行動達成率はいずれも 95% 以上と高値であった。項目別にみると、ASD 特有の行動異常のうち「聴覚の心配」以外で加点される児が多く、また前言語的社会行動のなかでは「アイコンタクト」ができずに加点される児が比較的多かった。これまで M-CHAT が乳児期までに ASD の非定型行動を適切に把握できるかを検討した報告は乏しく、今後は ASD 傾向を把握する上で重要な乳児期、早期幼児期の所見として「アイコンタクト」や ASD 特有の行動異常に着目することの重要性が示唆された。

相関分析の結果、妊娠期に 4 因子、出産時 3 因子、出産後 14 因子が M-CHAT と有意な相関を認めた。既報によれば、妊婦の慢性炎症が子どもの精神神経発達に影響を与えるには炎症反応の強度と持続時間が重要である可能性が示唆されている。M-CHAT は妊娠中期の血清メラトニン ($r=0.27$) および臍帯血 IL-1 β ($r=0.23$) と正の相関があり、臍帯血 IL-10 ($r=0.18$) と弱い正の相関を示した。一方、妊娠中期の血清 IL-1 β ($r=-.28$) および臍帯血 IL-6 ($r=-.36$) と負の相関を示した。現在 ASD には一貫した生物学的マーカー

一は存在しておらず、本研究結果は ASD の早期生物学的マーカー特定の一助となる可能性がある。M-CHAT は妊娠後期の EPDS ($r = 0.23$) および K6 ($r = 0.28$)、産後 1 か月の K6 ($r = 0.24$) および MIBS-J ($r = 0.32$) と正の相関を認めた。乳児の睡眠や行動に関する質問については、睡眠時間の長さ、就寝時間の遅さ、寝付くのに時間がかかる、不機嫌になりやすいことと M-CHAT との間に有意な相関を認めた。M-CHAT と有意な相関をもった 21 因子の相関ネットワーク (図 1) では、同じ観測時期内で因子間の相関関係がより強固であり、一方で観測時期の異なる因子間の相関は比較的限定的であった。EPDS および K6 は 6 か月児の中途覚醒頻度と正相関を認め、妊娠うつ病に伴う母親の睡眠障害が乳児の睡眠に影響を与える可能性があるというこれまでの報告と一致した。妊娠中期の母体 IL-1 β やメラトニンと、乳児の「短睡眠時間」および「入眠まで時間がかかる」ことに有意な相関を認めたが、この傾向は妊娠後期および臍帯血では消失していた。

M-CHAT 陽性群の予測のための L2 正則化ロジスティック回帰モデルは、比較的良好な予測精度を達成した (AUROC = 0.79)。SHAP beeswarm plot を用いた変数重要度分析 (図 2) から、生後 6 か月児の睡眠状態の悪化 (夜間睡眠時間、入眠時の不機嫌)、生後 12 か月児の就寝時間、妊娠後期以降の母親の K6 および MIBS が、特に寄与度の高い変数であることが明らかとなった。また、SHAP decision plot により M-CHAT 2~4 点の症例の本モデルにおける出力決定経路を可視化したところ、産後 1 か月までの母親の K6、MIBS スコアで陽性確率が上昇し始める症例が散見される一方で、母親の因子では予測確率が大きく変動せず、生後 6 か月以降の子どもの睡眠に関する因子で急激に予測確率が上昇していく症例も認められた。本手法を用いることで、マルチレベルデータから各因子の相対的な影響力を定量化することが可能であり、乳幼児の発達過程において前述した因子に焦点を当てたフォローが有効である可能性が示唆された。

研究限界

ASD をはじめとする発達障害は多因子疾患であると考えられており、未観察の交絡因子の存在が否定できない。12 か月児の発達アウトカムについて、医療者による発達障害診断は行われておらず、独自に設定した 10 項目版 M-CHAT で評価したことの妥当性を検討する必要がある。本研究は継続中の出生コホート研究で、生後 36 か月の時点で Kinder Infant Development Scale (KIDS) および Social Responsiveness Scale 2nd edition (SRS-2) を用いて発達評価を行う予定である。サンプルサイズが小さく、主要アウトカムである M-CHAT は偏りのあるデータであり、予測モデルを実装するには技術的困難があった。以上より、今後より多彩な大規模サンプルでの外部検証を行う必要がある。

結語

本研究は、ASD 傾向に関連する多層的な因子の相互関係を探索した数少ない縦断的研究である。ASD 傾向は、周産期から乳児期にかけて、乳児の睡眠状態の悪化や母親の不安障害、母子愛着形成といった初期徴候の組み合わせによって形成され、十分な精度で予測可能であることが示された。これらの知見を一般化し、ASD の早期スクリーニングにおいて臨床応用可能なものにするため、より多様なサンプルを用いた検証が必要である。

図 1 相関ネットワーク

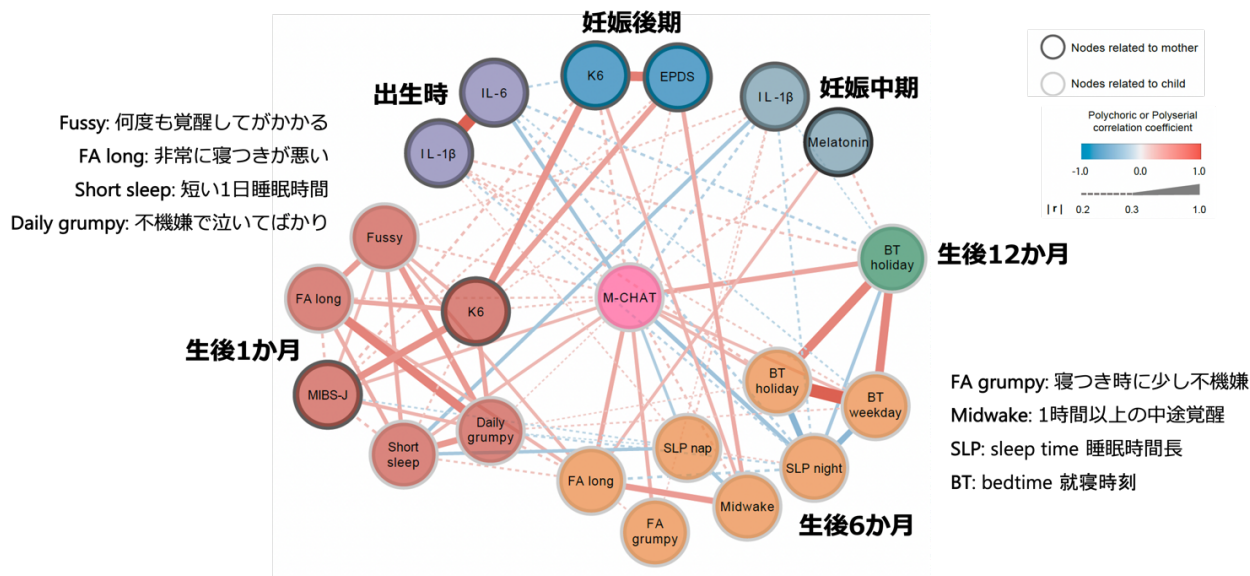


図 2 変数重要度分析

