

特集：子どもの健康と環境に関するエビデンス

＜総説＞

自閉症の環境要因

藤原武男, 高松育子

(独) 国立成育医療研究センター研究所 成育社会医学研究部

Environmental Factors in Autism

Takeo FUJIWARA, Ikuko TAKAMATSU

Department of Social Medicine, National Research Institute for Child Health and Development

抄録

これまでにわかっている研究によれば, 自閉症の環境要因と考えられたのは①妊娠初期の喫煙, ②水銀, ③有機リン酸系農薬, ④ビタミン等の栄養素, ⑤親の高齢, ⑥妊娠週数, ⑦出産時の状況(帝王切開等), ⑧夏の妊娠, ⑨生殖補助医療による妊娠, が考えられた。一方, 関連がないと考えられる環境要因は①妊娠中のアルコール, ②PCB, ③鉛, ④多環芳香族, ⑤社会経済的地位, ⑥ワクチン, ⑦低出生体重, であった。これらは再現性のあるものもあればないものもあり, さらなる研究が必要である。その意味で, 日本で実施される大規模な出生コホートであるエコチル調査に期待したい。

キーワード: 自閉症, 出生コホート, エコチル調査

Abstract

This paper reviewed the effects of environmental factors on autism based on published articles. Known risk factors include (1) maternal smoking during early pregnancy, (2) mercury exposure, (3) organophosphate pesticide exposure, (4) nutrient deficiencies, (5) paternal or maternal older age, (6) gestational age, (7) delivery circumstances, (8) summer pregnancy, and (9) assisted conception. In contrast, factors not related to autism include (1) alcohol during pregnancy, (2) polychlorinated biphenyl exposure, (3) lead exposure, (4) polycyclic aromatic hydrocarbon exposure, (5) socioeconomic status, (6) vaccinations, and (7) low birth weight. However, because the associations between these factors and autism are not conclusive, further research by the Japan Environment and Children's Study is needed in order to elucidate the effects of environmental risk factors on autism.*

Keywords: autism, birth cohort, Japan Environment and Children's Study

I. はじめに

小児のこころの問題が増加していると感じている人は多いであろう。たとえば, 我が国における特殊学級に在籍する児童の数を見た場合, その割合は全児童数に比して1993年には0.97%であったのが, 2002年には1.5%と約1.5倍になっている¹⁾。そして, その多くは自閉症, 注意欠陥多動性障害(ADHD), 学習障害(LD)などの発達障害

と考えられる。実際に, 1992年の厚生労働省の調査では, 小学校において6%が高次機能自閉症, ADHD, LDのいずれかの軽度発達障害と推定している¹⁾。同様の傾向は米国においてもみられ, 特殊学級のサービスをうける自閉症児の数は近年急増している。

自閉症の有病率は, 1960年代から1万人あたり4-5人というのが定説であったが, 近年では自閉症をより広

連絡先: 藤原武男

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵2-10-1

2-10-1, Okura, Setagaya-ku, Tokyo, 157-8535 Japan.

Tel: 03-5494-7120 (内線 7414)

Fax: 03-3417-2663

Email: tfujiwara@nch.go.jp

[平成22年11月25日受理]

義の広汎性発達障害 (pervasive developmental disability, PDD) とその疾患概念を拡大したこともあり、欧米では1万人あたり約60人と、10倍以上の有病率が報告されている²⁴⁾。また、カナダのモントリオール市において、自閉症の拡大概念であるPDDの有病率は、1987年生まれの児では1万人あたり45.7人であるが、98年生まれの児では1万人あたり107.5人であった。さらに、Bertrandらは1998年にニュージャージー州において、3-5歳児において自閉障害が1000人あたり5.5人、PDD-NOS (特定不能の広汎性発達障害) で1000人あたり2.3人、合計でなんらかの自閉症スペクトラム障害を有する3-5歳児は1000人あたり7.8人と推定している⁵⁾。日本では、Hondaらが横浜市において、5歳までのICD-10に基づいて診断した自閉症の累積罹患率 (cumulative incidence rate, 5歳になるまでに発症する率) は1万人あたり27.2人と報告している⁶⁾。この論文で88年から91年までの4年間の出生年で比較しているが、1988年生まれでは1万人あたり16.2人であり、1991年生まれでは27.3人と、増加傾向が認められる。

こうした問題が遺伝子の影響をうけていることは確かであるが、近年では遺伝子と環境との相互作用の結果として発症すると考えるのが主流である⁷⁾。いずれにしても、自閉症の環境要因は無視できず、精神・神経発達分野は小児環境保健において主要なテーマといえることができる。本稿では自閉症、自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder, ASD)、広汎性発達障害 (Pervasive Developmental Disorder, PDD) の環境要因 (一般的嗜好品、環境化学物質、食事、社会的要因、その他の要因) について概観してみたい。

II. 一般的嗜好品

1. タバコ

スウェーデンで行われた研究では、Hultmanらが、1974年から1993年にかけて生まれた子どもすべてを対象にコホート内症例対照研究を行っている⁸⁾。症例群は1987年から1994年の間に、10歳になるまでにスウェーデンの病院で小児自閉症 (特定できない広汎性発達障害は含まれない) と診断され退院した408人の子どもであり、対照群は2040人の健康な子どもである。その結果、自閉症のリスクは妊娠初期の喫煙 (オッズ比 = 1.4 95%信頼区間: 1.1-1.8) と関係していた。妊娠中の日常的な喫煙は自閉症のリスクとは関係がなかった。一方、Zhangらは中国で行った研究で、妊娠中の母親の受動喫煙は児が自閉症を発症するオッズ比が3.47倍 (95%信頼区間: 1.31-9.18) になっている⁹⁾。

2. アルコール

Eliassenらは、1996年から2002年にデンマークで行われた80,552人の母子を対象としたコホート研究において胎児期のアルコール曝露と自閉症スペクトラム障害

(ASD) や自閉症との関係について調査した¹⁰⁾。その結果、妊婦のアルコール摂取量が週に0回、0.5回~1.5回、2~3.5回、4回以上を比較しても、子どもがASD、自閉症となるリスクは変わらなかった。また、飲酒のタイミングにもよらなかった。妊娠中にアルコールを大量摂取したことが1度だけある妊婦を対象に行った調査では、大量飲酒を1回も経験しなかった妊婦と比較して、子どもがASDを有する調整されたHRは0.72 (95%信頼区間: 0.53-0.97) であり、小児自閉症では0.61 (95%信頼区間: 0.36-1.02) であったが、妊娠中に2回以上の大量飲酒の経験がある妊婦では、1回も大量飲酒を経験しなかった妊婦とのHRは有意差はなかった。

III. 環境化学物質

1. PCB

保存された臍帯中のポリ塩化ビフェニル (polychlorinated biphenyl, PCB) 曝露について健常な日本人20名と自閉症の17名と健常なその兄弟について調べたOtakeらの症例対照研究によると、自閉症患者とその兄弟の臍帯中のPCB濃度の総和に明らかな違いはなかった (Wilcoxon signed rank test, $P > 0.05$)。つまり、胎児期におけるPCB曝露と自閉症の関係明らかではなかった¹¹⁾。

2. 重金属

水銀に関しては様々な報告がある。クウェートの自閉症の子ども40人の毛髪の水銀濃度は、40人の健康な子どものそれより15倍も高濃度であった (4.50 vs. 0.30 $\mu\text{g/g}$ hair, $p < 0.001$) との報告がある¹²⁾。反対に、シンガポールの研究では82人の自閉症の子どもと55人の対照群の毛髪の水銀濃度の平均値はほとんど変わらないと報告している (2.26 vs. 2.07 $\mu\text{g/g}$ hair, $p = 0.79$)¹³⁾。Adamsらがアリゾナで行った研究では、乳児の歯の水銀濃度は15人の自閉症児と11人の健康な対照群を比べた場合、自閉症児の方が2.1倍にであったと報告している ($p < 0.05$)¹⁴⁾。

Palmerらがテキサスの1184学区で行った研究では、環境に放出された水銀の濃度が高いほど、自閉症と特別教育を受ける者の率も上がるとしている¹⁵⁾。カリフォルニアで行われた284人の自閉症児と657人の対照群児童の症例対照研究では、大気中の水銀、カドミウム、塩化ビニル、トリクロロエチレンの濃度が高いほど、自閉症スペクトラム障害の率が高いことが発見された¹⁶⁾。

また、いくつかの研究では自閉症児の尿中の金属レベルをDMSA (meso-2,3-dimercaptosuccinic acid, キレート剤) を使って調べている。メリーランドで行われた研究では、ワクチン中のチメロサル以外に、水銀曝露のなかった7名の自閉症児のグループについてDMSA チャレンジテスト (1度に大量のキレート剤を投与して、尿と一緒に出てくる金属を調べる検査) を用いて尿中の金属レベルを測定した¹⁷⁾。これによると、尿中の水銀濃度は7名全員で基準値である3 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンを超え、尿中の鉛濃

度は7名中2名で基準値である15 μ g Pb/g クレアチニンを超えていた¹⁷⁾. 反対に, 15名の自閉症児にDMSA チャレンジテストを用いた別の研究では, 尿中の水銀濃度は1名においてのみ上昇したとされ, 尿中の鉛濃度が上昇したのは15名中0名であったと報告している¹⁸⁾.

Ipらの研究では, 自閉症スペクトラム障害のある子供に水銀曝露が多いかどうかを調査している¹³⁾. この横断コホート研究は2000年に5ヶ月に渡り行われ, 自閉症スペクトラム障害のある平均年齢7.2歳の子供82人とその対照群児童55人(平均年齢7.8歳)の毛髪中と血中の水銀濃度について比較している. その結果, 水銀濃度の平均値に違いは見られなかった. 血中の水銀濃度は自閉症スペクトラム障害のある子供で19.53 nmol/Lであり, 対照群児童で17.68 nmol/L ($p=0.15$)であった. また毛髪中の水銀濃度は自閉症スペクトラム障害のある子供で2.26 ppmで, 対照群児童では2.07 ppm ($p=0.79$)であった. この結果から, 一般の環境レベルでの水銀曝露では水銀と自閉症の間に因果関係はないとしている.

鉛に関しては, Adamsらは自閉症児群と対照児群で鉛濃度を比較したところ, 自閉症児群は平均 $0.38 \pm 0.32\mu$ g/gで, 対照群は $0.29 \pm 0.14\mu$ g/gであり, 統計的な有意差はなかったとしている¹⁴⁾. しかしながら, 平均値自体は自閉症群の方が高値であり, サンプル数の少なさにより統計的有意差が検出されなかったことが考えられる. さらに同じ研究で歯の垂鉛濃度を比較したところ, 自閉症児群は平均 $100 \pm 20\mu$ g/gで, 対照群は $98 \pm 16\mu$ g/gであり, ほとんど差はなかったとしている¹⁴⁾.

3. 農薬・殺虫剤

Eskenaziらはカリフォルニアにおけるラテン系農家における出生コホートを用いて, 個人レベルでの出生前の有機リン酸系農薬の曝露と24か月時における広汎性発達障害(PDD)との関連について調べている¹⁹⁾. 農薬曝露は, 非特異的な有機リン酸の代謝物であるジアルキルリン酸(dialkylphosphate, DAP)の尿中排泄量(母親と児)および特異的な農薬(馬拉チオン(malathion, MDA)およびクロルピリホス(chlorpyrifos))の母親における尿中排泄量で評価した. その結果, 母親においても, 子どもにおいても, DAPが高い場合(つまり出生前でも出生後も有機リン酸系農薬曝露が高い場合)にPDDを発症するオッズ比は有意に高くなっていった(母親の曝露評価の場合でオッズ比2.25(95%信頼区間:0.99-5.16), 子どもの曝露評価の場合でオッズ比1.71(95%信頼区間:1.02-2.87)). 有機リン酸系の農薬曝露が10倍になると, PDDを発症するリスクは約2倍となるといえる. しかし, マラチオン(malathion, MDA)およびクロルピリホス(chlorpyrifos)の曝露に限ってみると, PDDとの関連はなかった.

Robertsらは, 大気中に浮遊するレベルの農薬の妊娠中の曝露(自宅と農場との距離から推定)が自閉症スペクトラム障害と関連があるかをカリフォルニアにおいて症例対照研究(465名の症例と6,975名のマッチさせた対照群)

により調べている²⁰⁾. その結果, 妊娠中に有機塩素系の農薬が散布された農場から500メートル以内に住んでいた母親から生まれた児は, 農薬曝露がないと考えられる地域に住んでいる場合に比べ, 6.1倍(95%信頼区間2.4-15.3)自閉症スペクトラム障害を発症しやすいことがわかった. 農場からの距離が遠くなるほどこのリスクは下がることも示され, 用量反応関係にあった.

Rauhらは, ニューヨーク市において, 有機リン酸系農薬の一つであるクロルピリホスの出産前の曝露と産まれた児が3歳時のPDDとの関連を調べた($N=254$)²¹⁾. その結果, 出産食後の血清中クロルピリホスが高い(血清で6.17pg/g以上)母親から生まれた児のうち, PDDがあると評価された児の割合は8.5%で, クロルピリホスが低い群では3.8%であり, 調整したオッズ比は5.39(95%信頼区間:1.21-24.11)であった.

4. 多環芳香族

中国における石炭動力の発電所がある四川省・重慶において, ベンゾピレンをはじめとする多環芳香族(polycyclic aromatic hydrocarbons, PAH)の曝露が2歳児の社会性の発達に関連があるかどうかをTangらが調べている²²⁾. 20歳以上の非喫煙者で, 発電所から2.5km以内に住んでいる妊婦149名を集めた. その結果, 臍帯血で評価したPAH曝露と社会性の発達(Gesell Developmental Scheduleのdevelopmental quotients(DQ)スコアで評価)に有意な関係はみられなかった.

IV. 食事

栄養の不足も自閉症に大きな役割を果たしうる²³⁾. 血液中, 毛髪中, もしくは他の組織中のマグネシウム²⁴⁾, 亜鉛²⁵⁾, セレン²⁵⁾, ビタミンA²⁵⁾, ビタミンB群²⁵⁾, ビタミンD²⁵⁾, ビタミンE²⁵⁾, オメガ-3脂肪酸^{26, 27)}, カルニチン²⁸⁾などを含む栄養素が自閉症児では明らかに低値であることが, しばしば見られる. 861人の自閉症児と123人の対照群児童を対象とした研究では, ドコサヘキサエン酸(DHA)とアラキドン酸の加えられていない育児用粉乳を与えられた子どもは, 母乳栄養児よりも自閉症スペクトラム障害を発達させる率が4.41倍であった(オッズ比=4.41 95%信頼区間:1.24-15.7)²⁹⁾.

いくつかの研究では, 栄養的介入によって自閉症とADHDもしくは自閉症かADHAの患者に改善傾向がみられると報告している. 20人の自閉症児を対象にした二重盲検試験によると, 包括的な(broad-based)マルチビタミンとミネラルサプリメントの摂取は睡眠と消化器症状の改善に著しく有益で, 行動や受容言語(receptive language)の改善にもあまり顕著ではなかったが有益であったと報告している³⁰⁾. またほかの二重盲検試験によると, 自閉児にL-カルノシン(L-carnosine)を投与すると, ジリアム自閉症評価尺度(Gilliam Autism Scale)に顕著な改善が見られたと報告している³¹⁾. またほかにも, ビ

タミン B₆^[32]、葉酸³²⁾、オメガ-3 脂肪酸³³⁾、ビタミン C³⁴⁾などを自閉症児に投与すると、何らかの改善が見られたと報告する研究もある。マグネシウムとビタミン B₆の経口補給により、自閉症スペクトラムのある子供の社会的交流、コミュニケーション、知的機能が著しく改善されたとの報告もある³⁵⁾。また、症例報告によると、肝油³⁶⁾、カルニチン³⁷⁾、コエンザイム Q₁₀³⁷⁾のような様々な栄養素は個々の自閉症患者に役立つようであることが報告されている。

V. 社会的要因

Fombonne が 1999 年に発表したレビューでは、1966 年から 1998 年に発表された 23 の研究についての考察がされているが、この中で、社会階級と移民状況は自閉症とは関係がないようであると述べている³⁸⁾。

Yeargin-Allsopp らがアメリカ・アトランタで行った研究では、アメリカの大都市圏における子どもの自閉症の有病率と研究対象の子どもたちの特徴について調査を行っている³⁹⁾。この研究では 1996 年にアトランタ市の 5 つの郡 (county) で 3 - 10 歳までの子どもを対象に自閉症の有病率を調べた。その結果、合計 987 人の子どもが、DSM-IV の評価での自閉症障害、特定不能の広汎性発達障害、アスペルガー症候群と一致した行動を見せていた。自閉症の有病率は 3.4 / 1000 (95% 信頼区間: 3.2-3.6) (男女比 4:1) で、有病率は黒人と白人の子どもで同程度であった (黒人: 3.4 / 1000 [95% 信頼区間: 3.0-3.7]; 白人: 3.4 / 1000 [95% 信頼区間: 3.2-3.7])。

Bhasin らの大規模コホートでの症例対照研究では、自閉症の社会的要因について調査を行っている⁴⁰⁾。この研究は、1996 年にアトランタ大都市圏の 5 つの郡で the Metropolitan Atlanta Developmental Disabilities Surveillance というプログラムをもとに 1986 年から 1993 年までに生まれた子供を対象に行われた。この研究では自閉症の子供全体と、自閉症で精神遅滞のある子供、自閉症で精神遅滞のない子供のサブグループに分けて分析を行った。その結果、高い社会階級の指標の一つである家庭の平均収入の高さと自閉症の子供全体には明らかに関連があった。つまり、平均収入が高い場合、低い群に比べて自閉症の調整オッズ比は 1.6 であった (95% 信頼区間: 1.2 - 2.3)。また母親の教育レベルの高さ、家庭の平均収入の高さという二つの指標は自閉症で精神遅滞のない子供と明らかに関連があるが、自閉症で精神遅滞のある子供とは関連がないことが分かった。人種では、黒人であることと自閉症の有無が関連していた。サブグループ別の分析では、自閉症で精神遅滞のある子供でのみ人種との関連が認められた。また、黒人の子供は学校で自閉症と確認されている場合が多い。母親の年齢では、より高齢の母親 (35 歳以上) から生まれた場合、精神遅滞のない自閉症の発症リスクが 2 倍以上であることが認められた。子供の性別では、男児のほうが自閉症全体と、精神遅滞のある自閉症、精神遅滞のない自閉症すべてのグループでリスクが高かった。

一方、Mandell らは、ASD の認識において人種差があることを報告している⁴¹⁾。つまり、白人に比べて、黒人やヒスパニック系は有意に ASD を報告していないことがわかった。つまり、ASD の社会的要因を検討する際に、どのグループに属しているかでその認識がこととなり、当然報告する割合も異なってくることを押さえておく必要性があるということであろう。今後の研究において参考になる視点と思われる。

Wing がロンドンのキャンバーウェル (Camberwell) で行った研究では、自閉症のある子どもたち、他の早期の小児精神病のある子どもたち、自閉症行動のない重症精神遅滞のある子どもたちの間で、父親の社会階級の分布に明らかな違いはなく、このことは研究対象地域の一般人口との比較でも同様であったと報告している⁴²⁾。自閉症や、それに関連する症状のある子どもの父親で自閉症に特別な関心のある外来のクリニックに、殆どは自らの依頼によって紹介をされた人、そして National Society for Autistic Children に入っている父親はイングランドやウェールズの平均、または研究対象の子どもたちの父親よりも、社会階級が高かった⁴²⁾。National Society for Autistic Children に初期から入り、会員資格を保っていることも、社会的階級の高さと関連していた⁴²⁾。

VI. その他の要因

1. ワクチン

いくつかの研究で水銀を含んだ保存剤チメロサールの入ったワクチンの曝露が自閉症の確率を高めることと関連があるとしている⁴³⁾が、一方チメロサル含有のワクチンと自閉症とはなんら関係がないとしている研究もある⁴⁴⁻⁴⁶⁾。イギリスにおける前向き研究では、13,647 人の単胎児において、生後 93 日から 124 日までの間にチメロサル含有のワクチンを受けたかどうか記録している⁴⁶⁾。この研究では子どもたちが自閉症スペクトラムに関連する 23 の行動、微細運動、言語、その他の問題のいずれかを発症したかどうかについても調査している⁴⁶⁾。46 の分析のうち、チメロサル含有のワクチンを受けることは明らかに 1 つの変化 (生後 93 日以前にワクチンを受けた子どもの向社会的行動の減少) が起こる確率を上げていた。41 の比較では統計的に明らかな効果は見られなかった。また、4 つの比較においては行動の問題と微細運動技能、チック等に関してよい影響もみられた⁴⁶⁾。U.S. Food and Drug Administration (FDA) による 2001 年のレビューによると、局所過敏性反応は別として、チメロサル含有のワクチンのリスクの証拠はないと結論している⁴⁷⁾。Thompson らの 7-10 歳までの子ども 1047 人を対象にした研究では、出産前、もしくは生後 7 ヶ月までのチメロサル含有のワクチン曝露は 42 の神経心理検査との関連はないとしている⁴⁸⁾。出産前におけるチメロサル曝露の程度が高い場合、曝露されていない子どもと比較して、42 の神経心理検査において有意な関係を示したのは 2 つだけであった。この研究では自閉症スペクトラム

障害の発生については検討されなかった。さらに Price らは 1008 名の子どもの対象に、出産前、生後 1 カ月まで、生後 7 カ月まで、生後 20 カ月までのそれぞれの期間の、ワクチンと免疫グロブリン製剤に含まれるチメロサル暴露と ASD との関係について調べた。その結果、チメロサル暴露が ASD のリスクを高めるという関係は見られなかったとしている⁴⁹⁾。

イギリスで Smeeth らは、MMR ワクチンが自閉症もしくはその他の広汎性発達障害の危険性を高めるかどうかについての症例対照研究を行っている⁵⁰⁾。症例群は 1973 年以降に生まれ 1987 年から 2001 年の間に初めて広汎性発達障害と診断され、一般診療に登録されている人々である。症例群は 1294 人、対照群は 4469 人であった。症例群のうち 1010 人 (78.1%) は広汎性発達障害と診断される以前に MMR ワクチンを投与されていた。対照群では症例群が広汎性発達障害と診断されたのと同時点で MMR ワクチンが投与されていたのは 3671 人 (82.1%) であった。年齢を調整した結果、MMR ワクチンと広汎性発達障害の関係におけるオッズ比 = 0.86 (95%信頼区間: 0.68 - 1.09) であり有意な関係は見いだされなかった。これを 3 歳までに MMR ワクチンが投与されていて自閉症と診断されている子供のみに限定しても、結果はほぼ同様であった。これによりこの研究では MMR ワクチンが自閉症もしくはその他の広汎性発達障害の危険性を高めるという関連はないと結論している。

2. 抗生物質

Adams らがアリゾナで行った研究では、出産後 1 年以内の乳児の抗生物質の使用は 15 人の自閉症児で 3.6 (投与回数 1 回当たりの投与期間は 10 日程度)、11 人の健康な対照群で 1.5 であった ($p < 0.001$)¹⁴⁾。抗生物質の使用は、ラットでは腸内細菌叢の変化により水銀の排出を抑制することが知られている。このため、経口抗生物質の自閉症の子どもへ高頻度の使用は、彼らの水銀の排出能力を低下させたかもしれない、このことが乳児の水銀濃度を高め、自閉症のリスクとなっていることを部分的に説明することになるかもしれない、としている。

3. 父親の年齢

父親の年齢が高い場合、交絡変数で調整した後でも、それが自閉症や自閉症スペクトラム障害の明らかなリスクファクターになると報告されている⁵¹⁻⁵³⁾。Reichenberg らの研究では、父親の年齢が 10 歳上がるごとに、自閉症スペクトラム障害になるリスクが 2 倍以上となることが示された⁵²⁾。

4. 母親の年齢

母親の年齢は自閉症のリスクファクターとして最もよく研究されているもののうちのひとつであり、交絡変数で調整する前では、多くの研究で自閉症のリスクと関連があるとされている⁵¹⁻⁵⁶⁾。年齢が進んだ母親には子宮筋の機能障

害や年齢による血液供給の減少などから産科合併症のリスクが高い⁵⁷⁾。Croen, Eaton, Glasson らの研究では、母親の年齢は他の交絡変数で調整した後でも独立した危険因子であった⁵⁴⁻⁵⁶⁾。母親が 35 歳以上の場合の相対リスクは、アメリカのコホート研究で相対危険度 = 3.4⁵⁵⁾、デンマークの研究で相対危険度 = 2.3⁵⁴⁾、オーストラリアの研究で相対危険度 = 1.5⁵⁶⁾ であったと報告されている。これらの研究の中では、オーストラリアでの研究にのみ、父親の年齢も考慮されている。

5. 低出生体重児

出生時の体重が 2500 グラム未満である低出生体重と自閉症のリスクの増加について、Eaton ら、Croen ら、Hultman ら、Glasson ら、Larsson らが研究をしているが、これらのうちのどの研究でも、低出生体重と自閉症のリスクの増加に関連は認められなかった^{8, 53-56)}。

6. 妊娠週数

Eaton ら、Hultman ら、Glasson ら、Larsson らが在胎期間に関するデータを報告している^{8, 53, 54, 56)}。Larsson らの研究では、35 週未満での出産は、自閉症のリスクの増加と関連があった (調整された RR = 2.6)⁵³⁾。Eaton らの研究⁵⁴⁾ と、Hultman らの研究⁸⁾ では、在胎期間に比して小さい子ども、低出生体重、成長遅滞は自閉症リスクが 2 倍になることと関連があるとしている (調整された RR の CI = 1.6-2.1)。Larsson らの研究では、低出生体重は自閉症リスクとは関係なく、妊娠週数のみが関係していると報告している (調整された RR = 1.3)⁵³⁾。

7. 出産時の状況

Eaton ら、Hultman ら、Glasson ら、Larsson らの研究では、Apgar スコアが 7 未満だと、自閉症の予測因子になるとしている^{8, 53, 54, 56)}。このうち、Eaton, Hultman, Larsson の研究では、Apgar スコアが低い場合、交絡因子を調整した分析においても明らかなリスクファクターとなった (調整された RR の範囲 = 1.7-3.2)^{8, 53, 54)}。また、Hultman, Glasson らの研究では、帝王切開での出産は、自閉症の独立危険因子であると確認している (調整された RR の範囲 = 1.6-1.8)^{8, 56)}。さらに、流産歴⁵⁴⁾ や切迫流産⁵⁶⁾ は同様に自閉症リスクを増大させると報告されている。

8. 季節

Heber らは英国でコホート研究を行い、妊娠した季節と自閉症スペクトラム障害の発生率に関係があるとしている⁵⁸⁾。彼らは季節を春 (3 月から 5 月)、夏 (6 月から 8 月)、秋 (9 月から 11 月)、冬 (12 月から 2 月) とに区切り、それぞれの季節における自閉症スペクトラム発生率の違いを調べた。その結果、秋に比べて夏に妊娠した場合に自閉症スペクトラム障害の発現率が高いことが分かった (オッズ比 = 2.08, 95%信頼区間: 1.18, 3.70)。

9. 生殖補助医療による妊娠

Hvidtjorn らは、1995年1月から2003年12月までの期間にデンマークで生まれた新生児 588,967 人を調査し、そのうち生殖補助医療(体外受精(IVF)または排卵誘発(OI))による妊娠で生まれた子ども 33,139 人における自閉症スペクトラム障害(ASD)の発症率を生殖補助医療を用いずに妊娠し生まれた子どもにおける発症率と比較した⁵⁹⁾。その結果、母体の年齢、教育レベル、出産回数、喫煙の有無など他の交絡因子を調整しても、生殖補助医療による妊娠で出産した場合に ASD と診断を受けるリスクが高まることが分かった(オッズ比 1.13, 95%信頼区間:0.97 - 1.31)。ただ、この結果については卵胞刺激ホルモンの投与との関連性も指摘されており、更なる研究が必要と考えられる。

VII. 結論

これまでにわかっている研究によれば、自閉症の環境要因としては①妊娠初期の喫煙、②水銀、③有機リン酸系農薬、④ビタミン等の栄養素、⑤親の高齢、⑥妊娠週数、⑦出産時の状況(帝王切開等)、⑧夏の妊娠、⑨生殖補助医療による妊娠、が考えられた。一方、関連がないと考えられる環境要因は①妊娠中のアルコール、②PCB、③鉛、④多環芳香族、⑤社会経済的地位、⑥ワクチン、⑦低出生体重、であった。これらは再現性のあるものもあればないものもあり、さらなる研究が必要である。その意味で、日本で実施される大規模な出生コホートであるエコチル調査に期待したい。

参考文献

- 1) 文部科学省. 今後の特別支援教育の在り方について(最終報告). 2003 2009年8月24日]; (Available from: http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/shotou/018/toushin/030301.htm)
- 2) Fombonne E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J Autism Dev Disord* 2003;33(4):365-82.
- 3) Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children. *Jama* 2001;285(24):3093-9.
- 4) Chakrabarti S, Fombonne E. Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry* 2005;162(6):1133-41.
- 5) Bertrand J, et al. Prevalence of autism in a United States population: the Brick Township, New Jersey, investigation. *Pediatrics* 2001;108(5):1155-61.
- 6) Honda H, et al. Cumulative incidence of childhood autism: a total population study of better accuracy and precision. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(1):10-8.
- 7) Caspi A, et al. Role of genotype in the cycle

- of violence in maltreated children. *Science* 2002;297(5582):851-4.
- 8) Hultman CM, Sparen P, Cnattingius S. Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology* 2002;13(4):417-23.
- 9) Zhang X., et al. Prenatal and perinatal risk factors for autism in china. *J Autism Dev Disord* 2010;40(11):1311-21.
- 10) Eliassen M, et al. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80,552 children and their mothers. *Int J Epidemiol* 2010;39(4):1074-81.
- 11) Otake T, et al. Retrospective in utero exposure assessment of PCBs using preserved umbilical cords and its application to case-control comparison. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2006;11(2):65-68.
- 12) Fido A, Al-Saad S. Toxic trace elements in the hair of children with autism. *Autism* 2005; 9(3):290-8.
- 13) Ip P, et al. Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study. *J Child Neurol* 2004;19(6):431-4.
- 14) Adams JB, et al. Mercury, lead, and zinc in baby teeth of children with autism versus controls. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70(12):1046-51.
- 15) Palmer RF, et al. Environmental mercury release, special education rates, and autism disorder: an ecological study of Texas. *Health Place* 2006;12(2):203-9.
- 16) Windham GC, et al. Autism spectrum disorders in relation to distribution of hazardous air pollutants in the san francisco bay area. *Environ Health Perspect* 2006;114(9):1438-44.
- 17) Geier DA, Geier MR. A case series of children with apparent mercury toxic encephalopathies manifesting with clinical symptoms of regressive autistic disorders. *J Toxicol Environ Health A* 2007;70(10):837-51.
- 18) Soden SE, et al. 24-hour provoked urine excretion test for heavy metals in children with autism and typically developing controls, a pilot study. *Clin Toxicol (Phila)* 2007;45(5): 476-81.
- 19) Eskenazi B, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007;115(5):792-8.
- 20) Roberts EM, et al. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California Central Valley. *Environ Health Perspect* 2007;115(10):1482-9.
- 21) Rauh VA, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos

- exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics* 2006;118(6):e1845-59.
- 22) Tang D, et al. Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China. *Environ Health Perspect* 2008;116(5):674-9.
 - 23) Curtis LT, Patel K. Nutritional and environmental approaches to preventing and treating autism and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review. *J Altern Complement Med* 2008;14(1):79-85.
 - 24) Strambi M, et al. Magnesium profile in autism. *Biol Trace Elem Res* 2006;109(2): 97-104.
 - 25) Adams JB, Vogelaar T. Nutritional abnormalities in autism and effects of nutritional supplementation. in *ASA's 36th National Conference on Autism Spectrum Disorders*; 2005; Pittsburgh, PA.
 - 26) Chen JR, et al. Dietary patterns and blood fatty acid composition in children with attention-deficit hyperactivity disorder in Taiwan. *J Nutr Biochem* 2004;15(8):467-72.
 - 27) Vancassel S, et al. Plasma fatty acid levels in autistic children. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2001;65(1):1-7.
 - 28) Filipek PA, et al. Relative carnitine deficiency in autism. *J Autism Dev Disord* 2004; 34(6):615-23.
 - 29) Schultz SS, Wingard DL, et al. Breastfeeding, infant formula supplementation, and autistic disorder: the results of a patient survey. *Int Breastfeed J* 2006;(15):16.
 - 30) Adams JB, Holloway C. Pilot study of a moderate dose multivitamin/mineral supplement for children with autistic spectrum disorder. *J Altern Complement Med* 2004;10(6): 1033-9.
 - 31) Chez MG, et al. Double-blind, placebo-controlled study of L-carnosine supplementation in children with autistic spectrum disorders. *J Child Neurol* 2002;17(11):833-7.
 - 32) Rimland B. Controversies in the treatment of autistic children: vitamin and drug therapy. *J Child Neurol* 1988;3 Suppl:S68-72.
 - 33) Amminger GP, et al. Omega-3 fatty acids supplementation in children with autism: a double-blind randomized, placebo-controlled pilot study. *Biol Psychiatry* 2007;61(4): 551-3.
 - 34) Dolske MC, et al. A preliminary trial of ascorbic acid as supplemental therapy for autism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1993;17(5):765-74.
 - 35) Mousain-Bosc M, et al. Improvement of neurobehavioral disorders in children supplemented with magnesium-vitamin B6. II. Pervasive developmental disorder-autism. *Magnes Res* 2006;19(1):53-62.
 - 36) Megson MN. Is autism a G-alpha protein defect reversible with natural vitamin A? *Med Hypotheses* 2000;54(6):979-83.
 - 37) Kidd PM. Autism, an extreme challenge to integrative medicine. Part 2: medical management. *Altern Med Rev* 2002;7(6):472-99.
 - 38) Fombonne E. The epidemiology of autism: a review. *Psychol Med* 1999;29(4):769-86.
 - 39) Yeargin-Allsopp M, et al. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *Jama* 2003; 289(1):49-55.
 - 40) Bhasin TK, Schendel D. Sociodemographic risk factors for autism in a US metropolitan area. *J Autism Dev Disord* 2007;37(4):667-77.
 - 41) Mandell DS, et al. Racial/ethnic disparities in the identification of children with autism spectrum disorders. *Am J Public Health* 2009;99(3):493-8.
 - 42) Wing L. Childhood autism and social class: a question of selection? *Br J Psychiatry* 1980;137:410-7.
 - 43) Geier DA, Geier MR. An evaluation of the effects of thimerosal on neurodevelopmental disorders reported following DTP and Hib vaccines in comparison to DTPH vaccine in the United States. *J Toxicol Environ Health A* 2006;69(15):1481-95.
 - 44) Parker SK, et al. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics* 2004;114(3):793-804.
 - 45) Uchiyama T, Kurosawa M, Inaba Y. MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. *J Autism Dev Disord* 2007;37(2): 210-7.
 - 46) Heron J, Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004;114(3):577-83.
 - 47) Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001;107(5):1147-54.
 - 48) Thompson WW, et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N Engl J Med* 2007;357(13):1281-92.
 - 49) Price CS, et al. Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 2010;126(4):656-64.
 - 50) Smeeth L, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):963-9.
 - 51) Lauritsen MB, Pedersen CB, Mortensen PB. Effects of familial risk factors and place of birth on the risk of autism: a nationwide register-based study. *J Child*

- Psychol Psychiatry 2005;46(9):963-71.
- 52) Reichenberg A, et al. Advancing paternal age and autism. Arch Gen Psychiatry 2006; 63(9):1026-32.
- 53) Larsson HJ, et al. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. Am J Epidemiol 2005;161(10):916-25; discussion 926-8.
- 54) Eaton WW, et al. Obstetric complications and risk for severe psychopathology in childhood. J Autism Dev Disord 2001;31(3):279-85.
- 55) Croen LA, Grether JK, Selvin S. Descriptive epidemiology of autism in a California population: who is at risk? J Autism Dev Disord 2002;32(3):217-24.
- 56) Glasson EJ, et al. Perinatal factors and the development of autism: a population study. Arch Gen Psychiatry 2004;61(6):618-27.
- 57) Mason-Brothers A, et al. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism: prenatal, perinatal, and postnatal factors. Pediatrics 1990;86(4):514-9.
- 58) Hebert KJ, Miller LL, Joinson CJ. Association of autistic spectrum disorder with season of birth and conception in a UK cohort. Autism Res 2010;3(4):185-90.
- 59) Hvidtjorn D, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. J Epidemiol Community Health 2010; Jun 27. [Epub ahead of print]