

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 1 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24300228

研究課題名(和文) 晩婚化に伴う個体発生初期要因変化が児の発達に及ぼす影響の検証：健康教育の視点から

研究課題名(英文) Study of the effect of assisted reproductive technology on behavioral development in children, in the light of the development of the health education program

研究代表者

佐々木 司 (SASAKI, TSUKASA)

東京大学・教育学研究科(研究院)・教授

研究者番号：50235256

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、近年その数が飛躍的に増加し全出生児の1%以上に達している生殖医療の、子どもへの行動発達への影響と、それに関する市民への啓発教育をどう進めるべきかについての検討を行った。生殖医療で生まれた約700人と自然妊娠で生まれた約350人ので4-6歳での行動発達を質問紙を使って親に評価してもらった結果、今回の対象者では生殖医療で生まれたお子さんの方が、自然妊娠で生まれたお子さんより行動発達上の問題が少ないことが示された。また生殖医療を顕微授精と体外受精、あるいは新鮮胚と凍結胚とに分けて検討したが、自然妊娠の群との違いは見られなかった。これらの結果に対する協力者の感想を現在解析中である。

研究成果の概要(英文)：The present study compared behavioral development, using parent-reported questionnaires, between 4--5 year old children born after assisted reproduction technology (ART) and those of natural conception (NC). Better behavioral development was observed in the ART group than the NC group. No difference was observed when the ART group was divided into subgroups according to the type of ART (ICSI vs. IVS, and fresh vs. frozen embryos) compared with the NC group. These results were summarized in a brochure and distributed to lay people including the participants, asking for their impressions on the results and the brochure. On the basis of the replies, we are currently developing a health literacy program on ART and its effect on behavioral development in the children.

研究分野：応用健康科学

キーワード：生殖医療 行動発達 自然妊娠 顕微授精 体外受精 出産年齢 新鮮胚 凍結胚

1. 研究開始当初の背景

生殖補助医療 Assisted Reproductive Technology (以下 ART) は 1990 年代以降わが国を含む先進国で急速に広まり、ART による妊娠で生まれた子どもは 2013 年の時点で全世界で累計 500 万人に及んでいる。わが国でも累計出生児数は 30 万人を超え、近年では年間 3 万人以上、割合にして全出生数の 3% が ART による妊娠で誕生している。ART にはいくつかの方法があるが、現在では ART 出生児の約 7 割は凍結保存胚からの妊娠で、また顕微授精 (ICSI) による出生が半数を超えており、ICSI 以前から行われていたいわゆる体外受精 (IVF) の比率は減ってきている。

ART の発展は不妊症に悩む多くの人達に幸福をもたらしてきた。ART による妊娠は、流産・早産の増加、多胎妊娠になった場合のリスクなどを除けば、一般には大きな問題は伴わないとされているが、一方で余りにも早く広がったため、子どもの長期的な発達などへの影響は十分に検討が行われないままに普及が進んでいるのが現状である。ちなみに海外では、発達障害への影響を中心に ART の行動発達への影響についての検討は複数行われているが、方法論やデータ規模の限界もあり、結論は得られていない。また行動発達の問題はいわゆる発達障害に限らず、不安・抑うつなど様々な精神保健上の問題にも影響し得るが、そのような観点での研究は海外でも乏しい。さらに、このように早急に調査すべき課題が存在することは、ART 利用者を含む一般市民にはあまり認識されていないように思われる。

2. 研究の目的

本研究の最も大きな目的は、ART を経て生まれた子どもの行動発達について、自閉スペクトラム症などの発達障害の有無にとどまらず、不安・抑うつ傾向などのいわゆる internal な問題、反対の external な問題の大小も含めて評価・検討することである。また ART の種類の違い (ICSI 対 IVF、新鮮胚 vs. 凍結胚使用) で、それがどう違ってくるかについて検討することも目的の一つである。

もう一つの目的は、このような研究で得られる情報を含め、ART に関する情報を利用者を含む一般市民に伝えるには、どのような方法をとるべきかを検討することである。もし ART がこのまま普及を続け、多くの市民が ART によって子どもを授かるということになれば、10 代を含む若い年代を対象とした健康教育でも ART についての情報提供が必要になってくると思われるが、それを行うにあたっては本研究で目的として掲げる検討は今後重要になってくると考えられる。

3. 研究の方法

ART による妊娠で子どもを出生した両親 (ART 群) および自然妊娠で出生した両親 (NC) 群を対象に、前者は都内の ART 専門クリニックで、後者は大学病院を通じてそれぞれリクルートし、子どもの行動発達に関する質問紙に両親に回答して頂き比較した。

リクルートの方法は、具体的には各クリニック、病院産婦人科を通じて、前者は当該のクリニックで ART 受け 2005 年から 2009 年に出生した両親、後者は同じ期間に当該の産婦人科で出生した両親に、研究協力依頼の手紙を送り、同意が得られた両親に、質問紙の送付と、母子手帳必要部分のコピーの依頼を行った。なお、両親のいずれかが日本人以外の場合、多胎妊娠、出生時の母親の年齢が 40 歳を超えている場合、子どもに重篤な身体障害のある場合には対象として除外した。また第一子を中心にリクルートした。

子どもの行動発達を両親記入で評価する質問紙としては Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL)、Social Responsiveness Scale (SRS)、Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) を送付した。本研究では基本的にこれらのスコアを目的変数としたが、出生時および 3 歳での身長、体重についての比較も行った。

また共変量として統制するため、対象児の出生順位、同胞の有無、両親の年齢、学歴・世帯収入、妊娠中の喫煙・飲酒の有無等を両親に回答頂いた。母子手帳からは、妊娠中の合併症 (高血圧その他)、出生時の胎生週数、体重、身長などの情報を得た。

またこれまでの海外の研究では検討されていない両親の行動特徴の調整を行うため、Adult ADHD Self-Report Scale (ASRS)、Autism-Spectrum Quotient Japanese Version (AQ) の記入を両親に依頼した。

ART 群では、ART の方法 (顕微授精 Intra-cellular Sperm Injection (ICSI) か、顕微授精を伴わない体外受精 in-vitro Fertilization (IVF) か、また新鮮胚を用いたか凍結胚を用いたか) についての情報を、ART を実施したクリニックから得た。

本研究は東京大学ライフサイエンス委員会の倫理審査専門委員会 (審査番号: 09-9)、昭和大学医学部医の倫理委員会 (受付番号 982)、加藤レディースクリニック倫理委員会 (KLC08032011) の承認を得て行った。なお ART の行動発達に対する研究結果をどのように伝えるかを検討するため、研究結果発表の一般向けシンポジウムを開催すると共に、主な結果をまとめた冊子として研究参加者に送付し、協力いただけた方から感想を得た。

4. 研究成果

研究参加者数は、子どもの人数で ART 群 669 人、NC 群 332 人 (協力を依頼した人数に対して、ART 群で 3 割弱、NC 群で 2 割強の参加率) であった。

SDQ についての結果、及び傾向スコアによる inverse probability weighting (IPW) を用い(ART 群と NC 群の背景の統制をより適切に行うため) かつ欠損データの多重代入法 (multiple imputation) による推測 (欠損データによる解析対象数の極端な減少を防ぐため) を用いた解析等は現在進行中である。このため、以下では基本的に、研究参加者に配布した冊子に掲載した、線型重回帰による共変量を統制した CBCL および SRS の各群比較結果に従って結果を紹介する。なお全体では 4 - 6 歳以外の年齢のお子さんの参加もあったため、以下の結果における対象数は上記とは若干異なることがある。

4-1. ART 群と NC 群の背景

調査時の子ども年齢 (平均 (標準偏差) 歳) は ART 群で 5.4 (0.8)、NC 群で 5.6 (0.7) であった。結婚から出産までの年数は 6.3 (2.5) 年と 3.9 (2.6) 年、出生時の母親年齢は 34.1 (2.7) 歳と 32.3 (2.6) 歳、父親年齢は 36.8 (4.4) 歳と 34.8 (4.6) 歳で、ART 群の方が NC 群よりも高かった ($p < 0.05$)。子どもの性別は、男児の割合が 50.3% と 47.0% で有意な違いは認めなかった。

4-2. 身長、体重

ART 群と NC 群の間で、出生時の体重に有意差は認めなかった (2,986 (437)g と 2,929 (394)g) が、出生時の身長は NC 群 (49.2 (2.1)cm) の方が ART 群 (48.8 (2.3)cm) よりもわずかに大きかった ($p < 0.05$)。一方 3 歳の時点では、身長、体重とも ART 群 (94.6 (3.9)cm, 14,095 (1,624)g) の方が NC 群 (93.5 (3.4)cm, 13,801 (1,524)g) よりも大きかった ($p < 0.05$)

4-3. CBCL 得点、SRS 得点の検討

以下では、母親の出産時年齢が 35 歳以下の第一子に限った比較結果を紹介する。母親の出産時年齢を 35 歳以下に限ったのは、35 歳を超えると卵子の染色体不分離が年齢とともに指数関数的に増加する可能性が考えられるため、線型の解析では調整が困難と考えられるからである。

4-3-1. ART 群と NC 群の比較

CBCL 得点では、共変量を調整しない結果では、総得点で ART 群 (16.0 (12.5)) の方が NC 群 (18.5 (13.8)) よりも良好であった ($p < 0.05$)。子どもの性別、両親の年齢、世帯収入を統制すると、総得点に加えて CBCL の外向尺度 (攻撃性等を評価) においても ART 群の方が NC 群の方が有意に良好な結果となった (総得点 $p = 0.01$, 外向尺度 $p = 0.03$)。これに両親の AQ 得点、ASRS の判定を調整に加えても結果は同様であった。

SRS 得点には共変量を調整しない場合も (ART 群 30.6 (16.2) と NC 群 (32.2 (18.2)))、調整した場合も (2 通りの調整方法のいずれ

ART と NC で有意な差 (または妊娠方法が及ぼす有意な効果) は認めなかった。

4-3-2. ART の方法の違いによる比較

1) ICSI と IVF

顕微授精 (ICSI)、顕微授精を用いない体外受精 (IVF) それぞれと NC を比較した場合、共変量を調整しない場合、子どもの性別、両親の年齢と世帯収入を調整した場合、それに加えて両親の AQ 得点、ASRS 判定を調整した場合のいずれでも、CBCL 得点、SRS 得点に有意な差あるいは効果を認めなかった。

2) 新鮮胚と凍結胚

新鮮胚群と凍結胚群の 2 群の比較では、親の行動特徴スコアを含めた共変量の調整を行うと、CBCL の総得点と内向尺度に若干の差がみられた。しかし新鮮胚、凍結胚のいずれも NC 群と比較してみると、3 つの解析条件のいずれにおいても、差 (あるいは妊娠条件の行動発達への効果) は認めなかった。

4-4. ART の発達への影響に関する結果のまとめと解釈

ART 群は NC 群に比べて出生時の身長は小さかったが (体重は有意差なし) 3 歳時点では逆転して身長、体重ともに ART 群の方が有意に大きかった。また 4 - 6 歳時点での親による行動発達の評価 (CBCL 得点) は、ART 群の方が NC 群よりも良好で、これは親の行動特徴 (AQ 得点、ASRS 判定) を含む共変量で調整しても同様であった。すなわち今回の解析結果では、3 歳での体格、4 - 6 歳の行動発達のいずれにおいても、ART 群が NC 群よりも結果は良好であり、ART がこれらの指標に negative な影響を与えるという証拠は得られなかった。また ART の方法別 (ICSI と IVF、新鮮胚と凍結胚) に行動発達指標を解析しても、いずれも NC 群との有意な差は認めなかった。

ただし今回の結果を解釈する上では、以下の点に注意が必要である。まず ART 群と NC 群では親のその他の背景に違いがあることである。統計解析では重回帰分析により共変量は調整しているとはいえ、十分に調整されているかどうかは慎重に考える必要がある。これについては本章の冒頭に述べたように、IPW を用いた再解析を現在進めており、その結果については今後専門誌に投稿の予定である。

また対象選択と対象数の問題がある。リクルートの文書を送付した人数に対する参加者の割合は必ずしも十分でないので、今回の対象が母集団を十分に代表しているかについては明らかでない。これは、生殖医療と行動発達という微妙で、かつその重要性が十分知られていない問題を扱うことからどうしても避けられない面があると考えられる。勿論、質問の量等、他の点の影響があった可能性もある。

これと関連するが、今回の研究は、対象数

も十分に大きいとは言えない(当初は各群4桁の対象数で計画)。この対象数の問題は、特にARTの方法別解析のような対象を層化して解析した時には影響が大きかったと思われる。また今回結果を示した解析では、用いる変数に欠損がある対象は解析から除外されているが、重回帰分析を用いているため、これによる対象数の減少がかなりの数に達していた(今回の報告ではこの詳細は省略している)。この問題は補うため、現在、先ほどのIPWとともに多重代入法を用いた解析を実施中である。

もう一つ大きな点は、行動発達を親による評価で見ていることである。ART群とNC群とでは、子どもに対する親の評価に違いがある可能性も否定できない。この違いは、両群の背景の違いとともに、3歳時点での身長・体重に影響した可能性もあるかもしれない。

なお今回の報告では、N数の多いCBCL、SRSを目的変数にした解析を報告しているが、日本語の訳文の問題、項目数などを考えると、SDQを目的変数とした結果の方が信頼性が高い可能性もある。これについても現在解析を進めているところである。

4-5. ARTに関する今後の健康教育に向けて

今回の解析結果のまとめを研究参加者に送付して得られた感想をいくつか紹介したい。まず第一に、ART群とNC群で行動発達に大きな差が認められなかったこと(むしろART群の方が評価が良好であったこと)から、ART群の両親からは「安心した」という感想が複数寄せられた。このことを心配して参加した方が少なくなかったであろうことを考えると、もっともである。一方で前節で注意点として挙げた、両群間の背景の違い、出生後の養育の違いの可能性などが結果に影響しているのでは、という指摘もあり、今回の研究参加者の意識レベルの高さを反映しているものと推測された。

今後の研究への要望として多かったの、長期のフォローアップ調査の必要性である。これは非常に重要である。今回の研究では4-6歳時点での行動発達について調査を行った。この年齢は、小児の行動発達がある程度はつきり分かる年齢での調査を行うために設定したもののだが、もう一つの理由は、これ以上の年齢では、対象候補者の人数がまだ限られているため、調査が難しいと考えたからでもある。実際の子どもの行動発達はだまかには、就学の年齢頃までに明らかになることと、10代前半の思春期を迎えて明らかになってくることに分けられる。今後は、後者についても解析を行えるように縦断的な解析を行うことが重要と考えられる。

なお研究期間中、本研究を意識して、学部学生の卒業論文研究で、年齢と妊娠との関係、男性不妊の存在等を学部学生がどの程度知っているかの調査を指導した。これらのことを十分に知っている学生の割合は半数にも

達しなかった。文系学生が対象ということも影響したかもしれないが、20代30代で考えなければいけないこれらの重要な知識を若い世代にきちんとした伝えるための教育プログラムの整備が喫緊の課題であることが示唆された。教育内容を正確なものとするためにも、本研究で得られた結果の十分な確認、また縦断的のフォローアップによる思春期以後の行動特徴との関連の調査が、これからの研究課題として極めて重要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

島田 隆史、佐々木 司 (2013) 生殖補助医療と行動発。精神科 24 (3): 328-334 (査読無)

Shimada T, Kitamoto A, Todokoro A, Ishii-Takahashi A, Kuwabara H, Kim S, Watanabe K, Minowa I, Someya T, Ohtsu H, Osuga Y, Kano Y, Kasai K, Kato N, Sasaki T (2012) Parental age and assisted reproductive technology in autism spectrum disorders, attention deficit hyperactivity disorder, and Tourette syndrome in a Japanese population. Research in Autism Spectrum Disorders 6:500-507. (査読有)

[学会発表](計1件)

佐々木司(2013) 現代の社会生活が発達に与える影響。第40回日本毒性学会(幕張メッセ)

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ: 東京 ART コホート研究 (<http://art.p.u-tokyo.ac.jp/>)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木司 (SASAKI TSUKASA)

東京大学大学院教育学研究科・教授

研究者番号: 50235256

(2) 研究分担者

岡井崇 (OKAI TAKASHI)

昭和大学, 医学部, 教授

研究者番号: 40126016

篠原一之 (SHINOHARA KAZUYUKI)

長崎大学, 大学病院, 教授

研究者番号: 30226154

(3) 連携研究者 なし