

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870254

研究課題名（和文）生殖補助医療により生まれた児の運動・言語・社会性の発達の軌跡

研究課題名（英文）Developmental trajectories of motor, language and sociality in children born with Assisted Reproductive Technology.

研究代表者

中原 竜治（Nakahara, Ryuji）

浜松医科大学・子どものこころの発達研究センター・特任研究員

研究者番号：60725167

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：生殖補助医療によって出生をした児を対象に、出生後の神経発達、社会性の発達との関連について調査を行った。結果、生殖補助医療のうち、IVFによって出生をした児において、出生後18・24ヶ月齢における粗大運動への影響が認められた。一方、14ヵ月齢の身振りに対してARTが与える影響について、IVFは影響を示さなかったが、ICSIは負の影響を与える傾向が示された。

研究成果の概要（英文）：We investigated the relationship between neurodevelopment and sociality in children born with Assisted Reproductive Technology. As a result, We found that IVF of ART has an influence on Gross motor developments but no influence on gestures in 14 month of age. On the other hand, ICSI tends to have negative influence on gestures in 14 month.

研究分野：発達臨床心理学

キーワード：生殖補助医療 出生コホート 神経発達

## 1. 研究開始当初の背景

生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology, 以下 ART と略) とは、妊娠成立を補助する医療技術の総称であり、今日広く行われる体外受精胚移植 (in vitro fertilization, 以下 IVF と略) や、最も高度な不妊に対して施行される卵細胞質内精子注入法 (intracytoplasmic sperm injection, 以下 ICSI と略) などが含まれる。ART によって生まれた新生児は、日本を含むすべての先進国で増加傾向にある (CDC, 2008)。ART が児の発達に及ぼす影響については、子宮内発達遅延、早産、双胎・多胎、imprinting disorder へのリスク (Jackson et al, 2004; McDonald et al, 2009) が確立している。ただし、これらを除けば、少なくとも中枢神経系の発達に深刻な懸念は報告されてこなかった (Ludwig et al., 2006; Reddy et al. 2009)。

一方、レビューされた研究の多くは、臨床例を後方視的に検討したものであり、その解釈の信憑性への疑念も指摘されていた (Klemetti et al., 2006; Sutcliffe et al., 2007)。そこで、従来の研究を見直す立場から、ART の予後に関する前方視的追跡研究が行われるようになった。申請者らも、Hamamatsu Birth Cohort (HBC) を組織し、この問題への取り組みを開始した (Tsuchiya et al., 2010)。

ここまでの知見を整理すると、未解決の問題は以下にまとめられる。

ART によって生まれた児に、神経発達遅延、とりわけ運動発達遅延 (Zhu et al., 2009)、言語発達遅延 (Tsuchiya et al., 2011) が生じやすい可能性がある。

の疫学的関連は子宮内発達遅延、早産、低出生体重、双胎によって説明されず、その関連は IVF よりも ICSI においてさらに強い (Zhu et al., 2009; Tsuchiya et al., 2011)。手技自体の物理的侵襲度の高さの反映、あるいは subfertility の「重症度」の反映という、2 つの可能性が指摘されている。後者の可能性を探った Middelburg ら (2010) によれば、両親の subfertility は ART の有無によらず乳幼児期の運動発達遅延をもたらす。しかし、矛盾する知見もあり (Carson et al., 2009)、児の神経発達予後のより詳細な検証の必要性が残されたままである。

ART と自閉症の関連性が示唆されたことで、ART と、自閉症の中核的障害である社会認知障害との関連を想定できる (Pelphrey 2011)。この関連が認められるならば、ART による妊娠から生まれた児に、自閉症に至らないレベルの社会性の障害 (社会認知障害) の表現型が観察されるかもしれない。申請者らは、臨床関下の社会認知障害を、複数の指標 (例えば、生理学的指標、行動学的指標) で測定することで、この関連をみることでできると考える。

## 2. 研究の目的

そこで本研究では、第一に、ART によって出生をした児を前方視的に追跡し、児の神経発達予後のより詳細な検証を行う。第二に、ART と社会認知障害との関連を検討するべく、乳幼児期における社会性への影響を明らかにする。

## 3. 研究の方法

研究 1、2 とともに以下の対象者を用いることとする。

【対象者】静岡県にて実施をされている大規模出生コホート (Hamamatsu Birth Cohort, 以下 HBC と略) にエントリーをしている約 100 名の ART によって生まれた児 (以下、ART 児と略) を対象とする。同時に、比較対象として、HBC にエントリーをしている約 1100 名の非 ART 児を対象とする。HBC では、浜松医科大学附属病院に訪れた全妊婦に面接や児の発達検査を依頼し、それらを妊娠中と産後 11 回行っている。フォローアップ率は 92% と高く、サンプルは日本の平均世帯属性と等質である (Takagai et al., 2016)。

【収集する情報、測定：研究 1】出生前、生後 18, 24, 32 ヶ月齢の児の発達を、Mullen Scales of Early Learning (MSEL) を用いて評価をした。MSEL は、粗大運動、視覚受容、微細運動、受容言語、表出言語の 5 領域から構成されており、近年よく使われている小児 composite scale (発達の総合的評価尺度) である。

【収集する情報、測定：研究 2】出生後 14 ヶ月齢において、MacArthur Child Development Inventory (CDI) を用いて評価をした。CDI は、ことば、行為と身振りの 2 部構成となっており、乳幼児期における子どものことば及び、身振りなどのコミュニケーションの発達を測定する質問紙である。

【倫理】本研究は浜松医科大学倫理委員会の承認を得て行われた。

## 4. 研究成果

【研究 1】18, 24, 32 ヶ月齢における MSEL の各領域を結果変数とし、IVF, ICSI の有無を説明変数とする階層的重回帰分析を行った。なお、分析に際しては、児の性別、出生体重、在胎周期、母親の教育歴、出生時の母親の年齢を統制変数として投入した。

まず、18 ヶ月齢の粗大運動に対して、IVF による正の影響が認められた ( $B = 2.813$ , 95% CI [0.368, 5.257],  $p = .024$ )。つぎに、24 ヶ月齢の粗大運動に対して、IVF による正の影響が認められた ( $B = 2.995$ , 95% CI [0.473, 5.517],  $p = .020$ )。最後に、32 ヶ月齢の粗大運動に対して、正の影響はみられなかった ( $B = 2.387$ , 95% CI [-0.232, 5.006],  $p = .074$ )。ICSI では、18, 24, 32 ヶ月齢の粗大運動に対して、有意な差が確認されなかった。Table 1, 2, 3 に分析の結果を示す。また、粗大運動以外の各領域に関しては、IVF, ICSI と

もに有意な差が確認されなかった。

Table1 ARTが18ヶ月齢の粗大運動に与える影響に関する階層的重回帰分析結果

	18ヶ月		
	B	95% CI	$\beta$
IVF	2.813*	0.368, 5.257	(.072)
ICSI	- 4.149	- 8.850, 0.552	(-.056)
性別	- 0.647	- 1.903, 0.610	(-.032)
出生体重	0.001	- 0.001, 0.003	(.045)
在胎周期	0.613*	0.105, 1.121	(.096)
母親の教育歴	- 0.092	- 0.222, 0.037	(-.047)
母親の年齢	0.164	- 0.170, 0.498	(.031)

\* $p < .05$

Table2 ARTが24ヶ月齢の粗大運動に与える影響に関する階層的重回帰分析結果

	24ヶ月		
	B	95% CI	$\beta$
IVF	2.995*	0.473, 5.517	(.075)
ICSI	1.200	- 3.750, 6.151	(.015)
性別	1.320*	0.062, 2.577	(.067)
出生体重	0.002*	0.000, 0.004	(.082)
在胎周期	0.267	- 0.239, 0.773	(.043)
母親の教育歴	- 0.047	- 0.176, 0.083	(-.024)
母親の年齢	0.118	- 0.213, 0.448	(.023)

\* $p < .05$

Table3 ARTが32ヶ月齢の粗大運動に与える影響に関する階層的重回帰分析結果

	32ヶ月		
	B	95% CI	$\beta$
IVF	2.387	- 0.232, 5.006	(.060)
ICSI	- 0.672	- 5.932, 4.588	(-.008)
性別	1.607*	0.276, 2.938	(-.079)
出生体重	0.001	- 0.442, 0.003	(.033)
在胎周期	0.338	- 0.218, 0.893	(.051)
母親の教育歴	0.003	- 0.134, 0.140	(.001)
母親の年齢	0.370*	0.016, 0.724	(.069)

\* $p < .05$

## 【研究2】

14ヶ月齢におけるCDIにおける身振りの総合得点を結果変数とし、IVF、ICSIの有無を説明変数とする階層的重回帰分析を行った。なお、分析に際しては、児の性別、出生体重、在胎周期、母親の教育歴、出生時の母親の年齢を統制変数として投入した。

結果、14ヶ月齢の身振りに対して、IVFによる正の影響がみられなかった ( $B = -0.427$ , 95% CI [-2.531, 1.677],  $p = .690$ )。つぎに、14ヶ月齢の身振りに対して、ICSIによる正の影響がみられなかった ( $B = -3.655$ , 95% CI [-7.734, 0.425],  $p = .079$ )。Table4に分析の結果を示す。

Table4 ARTが14ヶ月齢の身振りに与える影響に関する階層的重回帰分析結果

	14ヶ月		
	B	95% CI	$\beta$
IVF	- 0.427	- 2.531, 1.677	(-.012)
ICSI	- 3.655	- 7.734, 0.425	(-.055)
性別	3.789***	2.709, 4.869	(-.217)
出生体重	0.004***	0.003, 0.006	(.207)
在胎周期	- 0.224	- 0.661, 0.212	(.041)
母親の教育歴	- 0.212***	- 0.323, 0.102	(.124)
母親の年齢	- 0.421**	- 0.694, 0.694	(.091)

\* $p < .05$ , \*\* $p < .01$ , \*\*\* $p < .001$

## 【結語】

ART児、特に、IVFによって出生した児において粗大運動が高い数値にあった。しかし、差が小さいこと、成長と共に影響が小さくなることから、その他の共変量の影響を反映している可能性を含めて解釈は慎重であるべきである。同時に、他の神経発達領域に対する影響は確認されなかったものの、ARTと児童期の認知発達との関係についても議論がされていること (Goldbeck et al, 2009) から、ART児の発達過程については継続した調査を行う必要があるだろう。

14ヶ月の身振りに対してARTが与える影響について、IVFは効果を示さなかったが、ICSIは負の影響を与える傾向が示された。ICSIに関しては、本研究にはサンプル数が少ないことから、今後は、サンプル数を増やした上での検討をしていく必要があるだろう。

## 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 0 件)

〔学会発表〕(計 1 件)

中原竜治・磯部智代 2015 生殖補助医療 (ART) が 24 ヶ月齢の神経発達に与える影響 浜松母と子の出生コホートに基づいた検討 日本心理臨床学会第 34 回秋季大会 2015.9.18 ~ 9.20 神戸国際会議場

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：

出願年月日：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

中原 竜治 (NAKAHARA RYUJI)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究  
センター・特任研究員  
研究者番号：60725167

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし

##### (4) 研究協力者

土屋 賢治 (TSUCHIYA Kenji)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究  
センター・特任教授  
武井 教使 (TAKEI NORIYOSHI)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究  
センター・教授  
西村 倫子 (NISHIMURA Tomoko)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究  
センター・特任助教  
原田 妙子 (HARADA Taeko)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究  
センター・特任助教  
中安 智香子 (NAKAYASU Chikako)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究  
センター・特任研究員  
奥村 明美 (OKUMURA Akemi)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究  
センター・特任研究員  
西村 裕子 (NISHIMURA Yuko)  
浜松医科大学・子どものこころの発達研究  
センター・技術補佐員