

論文の内容の要旨

論文題目 両親の高齢や生殖補助医療が児童の神経発達症およびその傾向に及ぼす影響

氏名 島田 隆史

1. 研究の背景と目的

代表的な児童の神経発達症として、自閉スペクトラム症（Autism Spectrum disorder : ASD）や注意欠如多動症（Attention Deficit Hyperactivity Disorder : ADHD）、トゥレット症候群（Tourette syndrome : TS）がある。これらの疾患の発症には複数の遺伝子からなる要因と環境要因、それらの相互作用の関与が想定されているが、具体的要因の同定は課題となっている。

一方、近年、神経発達症やその傾向を持つ子供の増加が問題となっており、それには population 全体に影響を及ぼす、新たに加わった環境要因の関与が考えられる。そのような環境要因として、出産の高齢化やそれに伴う生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology : ART）の増加に注目した。

ASD と出生時の親の高齢については、日本をはじめ世界各地で研究が行われ、そのほとんどで有意な関連を認めている。一方で、ADHD や TS 等の他の神経発達症についての研究や、親の高齢と ASD との関連を精神遅滞合併の有無で分けた研究はこれまであまり行われておらず、出生時の親の高齢が ASD 特有の症状に関連しているのか、知能や他の神経発達症を含むような広い領域の精神発達に関連しているのかは明らかでない。

ART と神経発達症との関連についても複数の研究が行われているが、ART が ASD のリスクとなるという報告と関連はないとする報告があり、更にはリスクが低下するという報告もある。ART の方法別の検討では、顕微授精が体外受精に比べて ASD のリスクになるという報告があるが、関連を認めないとする報告もある。これまでの研究では、子供の精神・行動発達に関与する可能性のある両親の神経発達症特性は制御されておらず、結果に影響を与えている可能性がある。更に、日本を含むアジア諸国での研究はこれまで報告されていない。

本研究の目的は、日本人における出生時の親の年齢や ART と、神経発達症およびその傾向との関連を明らかにすることである。親の年齢についてはチャートレビュー研究で、ASD に加えて ADHD と TS での検討や、ASD では精神遅滞合併の有無での検討を行う。また、ART については後方視的コホート研究で、両親の神経発達症特性を含む共変量を調

整し、ART が児の神経発達症特性に与える単独の効果を推定する。また、ART の方法別に児の神経発達症特性を検討する。

2. チャートレビュー研究

2.1 研究対象と方法

この研究は東京大学大学院医学研究科・医学部倫理委員会で審議され承認を得たうえで行われた（承認番号：2124-(5)）。2006 年～2009 年に、東京大学病院こころの発達診療部の外来を初診した ASD、ADHD、TS 患者を対象とした。ASD 群では診断の下位カテゴリと精神遅滞の有無で層別化したサブグループ解析を行った。また、ART 出生の割合を探索的に調査した。各出生年グループごとの、疾患群と東京都の一般人口との両親の平均年齢差を、メタ解析の手法を用いて統合することで、出生年を調整した両親の年齢の比較を行った。また、各疾患群、サブグループの群間比較には、two sample *t*-test を用いた。いずれの解析も有意水準 5%の両側検定で行なった。

2.2 結果

ASD 群 552 名、ADHD 群 87 名、TS 群 123 名の計 762 名に対して解析を行った。一般人口に比べて ASD 群と ADHD 群で出生時の年齢は両親共に有意に高かった。しかし、TS 群では有意な差は認められなかった。3 疾患の比較では、ASD 群と ADHD 群では両親の平均年齢が共に TS 群より有意に高かった。ASD 群と ADHD 群の間には有意な差は認められなかった。

ASD 診断の下位カテゴリにおける検討では、より重症型である自閉性障害群で、アスペルガー障害+特定不能の広汎性発達障害群に比べて、出生時の両親の年齢が有意に高かった。また、精神遅滞の有無で層別化した解析では、出生時の両親の年齢に有意な差を認めなかった。

ART の情報は ASD 群 467 名、ADHD 群 64 名、TS 群 83 名から得られた。ART での出生は、ASD 群で 21 名（4.5%）に認め、東京都の一般人口における ART 出生率（2.5%）より 1.8 倍高い結果であった。一方、ADHD 群と TS 群では ART での出生は認めなかった。ART 出生の ASD 群では、ASD 群全体に比べて出生時の両親の年齢が高く、双胎出生の割合が ASD 群全体（3%）に比べて著しく高い値（45%）であった。

2.3 考察

先行研究と同様に、ASD 群では出生時の両親の年齢が共に高いことを確認した。ADHD 群でも一般人口に比べて出生時の両親の年齢が有意に高く、TS 群では有意差を認めなかったことは新たな知見である。また、ASD のより重症型である自閉性障害群で、アスペルガー障害+特定不能の広汎性発達障害群より、出生時の両親の年齢が有意に高く、精神遅滞の有無で層別化した解析では有意差を認めなかった。これらのことは、出生時の親の高齢は、全般的な精神発達への影響を通して ASD のリスクとなっているというより、ASD 特有の症状に直接影響している可能性を支持する。しかし、出生時の両親の高齢は ADHD で

も観察されたことから、この影響は疾患特異的ではなく、ある程度広い範囲の脳機能の発達に及ぶ可能性が考えられた。また、ASD において、東京都の一般人口に比べて、ART による出生が 1.8 倍多く見られた。しかし、両親の高齢や多胎の影響は除外できていない結果であり、その解釈には注意が必要である。

本研究の限界として、大学病院での後方視的チャートレビュー研究であり、診断方法やデータの質の問題、対象の母集団を定義し難いこと、対照に一般人口を用いたこと、サンプルサイズが小さいこと等が挙げられる。

3. 後方視的コホート研究

3.1 研究対象と方法

この研究は、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（承認番号：09-9）、昭和大学医学部医の倫理委員会（承認番号：982）、加藤レディスクリニック倫理委員会（承認番号：KLC08032011）の承認を得て行った。東京都内の生殖医療専門クリニック 2 施設から ART にて出生した児、大学病院産科 2 施設から自然妊娠にて出生した児のリクルートを行った。重篤な身体疾患を有していない、調査時の年齢が 4-6 歳の単胎出生の日本人を対象とした。

ART の情報は、当該医療機関のデータベースから入手した。アウトカムとしては、親が記入する Child Behavior Checklist/4-18 (CBCL) と Social Responsiveness Scale (SRS) の得点を用いた。両親の学歴、世帯年収、Adult ADHD Self-Report Scale と Autism-Spectrum Quotient Japanese Version を用いて測定した両親の神経発達症特性等が、質問紙により調べられた。

統計解析では、傾向スコアマッチングを行うことで両親の持つ共変量（妊娠時の両親の年齢、妊娠年、母の出産経験、両親の学歴）の影響を統制した。更に、これまで検討されている児の性別、調査時年齢、出生時の両親の年齢、世帯年収、分娩方法、妊娠中の母親の喫煙・飲酒に加えて、我々の知る限り世界で初めて両親の神経発達障害特性を重回帰モデルにて調整した。また、ART の方法別（体外受精、顕微授精、新鮮胚移植、凍結胚移植）の解析を行い、各方法と児の神経発達症特性との関連について検討した。

3.2 結果

ART 群 497 名、自然妊娠群 247 名を対象に解析を行った。参加同意率は、ART 群で 26%、自然妊娠群で 25%であった。共変量で調整後、CBCL で測定した神経発達症特性が ART 群において有意に低かった。ART の方法別の解析では、体外受精群と顕微授精群の間に CBCL、SRS 得点に有意差はみられなかった。一方、新鮮胚移植群に比べて凍結胚移植群で CBCL 得点が有意に高かったが、凍結胚移植群と自然妊娠群の比較では CBCL、SRS 得点に有意な差は認められなかった。

3.3 考察

ART 児では自然妊娠児に比べて有意に神経発達症特性が低かった。この知見はいくつかの先行研究と合致するものの、この関連を説明できる生物学的機序は考えにくいため、親の養育態度等対処しきれていない交絡因子の影響が考えられた。本研究の新たな知見として、親の神経発達症特性はアウトカムに影響を与えることが示唆され、今後の研究ではこの項目の調整が必要であると考えられた。また、凍結胚移植群では新鮮胚移植群に比べて神経発達症特性が有意に高かった。しかし自然妊娠群との間に有意な差はなく、治療法の選択には総合的な判断が必要であると考えられた。

本研究の限界として予定していたサンプル数を下回ったこと、参加率の低さや親評価のアウトカムを用いたことにより、選択バイアスや観察バイアスが生じた可能性があること等が考えられる。

4. 結語

本研究の結果から、ASD だけでなく ADHD においても出生時の両親の高齢と関連する可能性が示唆された。また、4-6 歳の単胎出生の日本人において、親評価の CBCL と SRS で測定した神経発達障害特性に、ART はネガティブな影響を与えないことが示唆された。

わが国では急速な晩婚化・少子化とともに高齢出産が増加の一途をたどっており、慎重を期しながらも得られた結果を社会に反映する方法を検討することで、これらの問題に対する意識を高め、その予防策、対応策の向上に寄与することが期待される。また、ART 児を長期にわたりフォローアップする研究からの知見が蓄積し、ART が更に安全で有効な治療法として発展することで、多くの不妊症に悩むカップルの利益となることを期待したい。