

両親の年齢と子どもの発達

浜松医科大学 子どものころの発達研究センター 土屋 賢治

(共同研究者)

浜松医科大学 子どものころの発達研究センター 教授 武井 教使

浜松医科大学 周産母子センター

臨床教授 伊東 宏晃

はじめに

晩婚化が進むわが国において、出生率の低下とともに、挙児年齢（子どもを産むときの親の年齢）の上昇傾向が顕著である（図1）^[1]。一方、いわゆる高年齢出産に伴って、児の発達予後にさまざまな影響が生ずることが知られている。例えば、母親の挙児年齢が高いほど、児のDown症候群発症のリスクが高いことはよく知られている。Down症候群のような頻度の低い予後に限らず、母親の分娩時年齢が高いほど低出生体重児（出生時体重が2500グラム未満）が生まれやすいこともまた知られている。

挙児年齢の上昇傾向と児のリスクとの関連が、母親のみならず、父親にも見られることが、近年相次いで報告されている。米国のShahらは、両親の挙児年齢と児の出生体重の関連を大規模データで検証した^[2]。その結果、父親の挙児年齢が高いほど児の出生体重が低くなる関連が認められた。この関連は、母親の年齢や児の出生順位、在胎週数を考慮しても統計学的に有意であった。一方Sahaらは、両親の挙児年齢と児の神経発達との関連を大規模データで検証した^[3]。結果は、父親の挙児年齢が高いほど4歳時の言語発達水準が低く、7～8歳時の認知発達水準が低いというものであった。さらにデンマーク、イスラエル、日本、米国など各国から、父親の挙児年齢が高いと、中枢神経系の発達の異常にともなう精神神経疾患、自閉症スペクトラム障害の発症リスクが高まると報告されている^[4-8]。

これまでに、父親の挙児年齢と児の発達予後のリスクとの関連を説明するいくつかの仮説が提示されている。第1に、父親の年齢の上昇と共に精母細胞（のちに精子に転化する細胞）の分裂が繰り返され、その間にDNAの劣化、コピーエラーが進むという仮説である^[9, 10]。しかし、DNAのコピーエラーが生ずる理論的な確率と実際のコピーエラーの頻度は一致せず^[11]、この仮説を支持する知見は提示されていない。第2に、生殖補助医療や不妊がこの関連を説明するという仮説である^[12, 13]。デンマークにおける約5年分の生殖補助医療（いわゆる体外受精、in vitro fertilization: IVFのみを対象）データをもとに、産まれる児の自

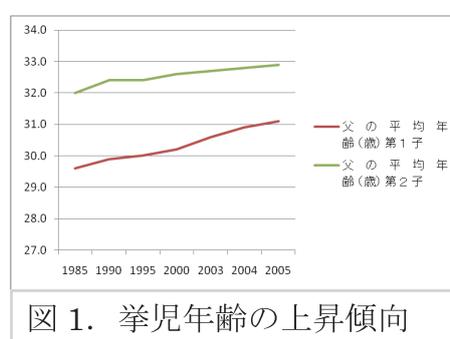


図1. 挙児年齢の上昇傾向

閉症スペクトラム障害のリスクを検討したHvidjornら（2011）は、生殖補助医療がわずかにリスクを高める可能性があるものの（1.2～1.3倍程度）、統計学的に有意な上昇ではないことを報告した^[14]。しかし、生殖補助医療のうちもっとも卵子に対する侵襲度の高い細胞内精子注入法、いわゆる顕微授精（ICSI）症例が含まれていない点がこの研究の問題である。ICSIはとりわけ重症乏精子症や精子無力症など、男性因子の深刻な不妊症例に用いられることの多い、新しい手法であり、最新のデータが待たれる状況にある。

以上のように、両親、とくに父親の挙児年齢と児の予後（出生時体重、神経発達など）には強い関連があることが明らかであるものの、その影響が児の発達のどのような側面に現れるのか、それがどのようなメカニズムで生じているのか、またこれらの影響が自閉症スペクトラム障害とどのようにリンクしているのかについて、ほとんど解明されていない。

報告者は、両親の挙児年齢に関連するリスク、両親の不妊や生殖補助医療に関連するリスクなど、「近年の子どもだけが負うかもしれないリスク」を見出すことを目的に、静岡県浜松市において出生コホート研究、Hamamatsu Birth Cohort（HBC）Studyを開始した（以下HBCと略）^[15]。現在も進行中のHBCをデータソースとして用い、以下の検証を行った。

- 1 両親の挙児年齢は、
 - 1.1 児の2歳までの身体発達（体重、身長、頭囲）を遅らせるか？
 - 1.2 児の2歳までの神経発達（粗大運動、微細運動、受容言語、表出言語、個別の発達指標への到達）を遅らせるか？
- 2 両親の挙児年齢は、児の2歳8ヶ月までの自閉症スペクトラム障害の発症リスクを高めるか？

方 法

浜松母と子の出生コホート（HBC）に参加する児とその両親を対象とする、前向きコホート研究を行った。HBCは2007年11月に運営を開始し、児の発達を胎生期から4歳まで追跡する出生コホートである。その特徴は、①前方視的な対象者の追跡（情報収集）、②直接評価・面接を基本とする信頼性の高いデータ、③頻回な情報収集（出生前の2回の面接、出生後1, 4, 6, 10, 14, 18, 24, 31, 38, 49ヶ月齢における面接と直接評価）、④地域代表性、⑤同意取得率と継続率の高さ、の5点にある^[15]。

対象者の募集は、浜松医科大学附属病院産科および地域の産院における妊婦検診を通じて行った。地域における妊婦と児のrepresentativenessを高めるため、妊婦とその夫（またはパートナー）の同意を唯一の選定条件とし、同意が得られない以外の理由では除外を行わなかった。これまでに約1,200名の妊婦が登録を済ませ、2011年3月に登録を打ち切り、1,258名の児の発達の経過を追跡している。研究1では、2010年6月30日までに出生し、2歳までの発達の追跡とデータ入力完了した723名の児を解析対象者とした。研究2では、2009年12月31日までに出生し、少なくとも2歳8ヶ月（32ヶ月）までの発達の追跡とデー

タ入力完了した570名の児を解析対象者とした。

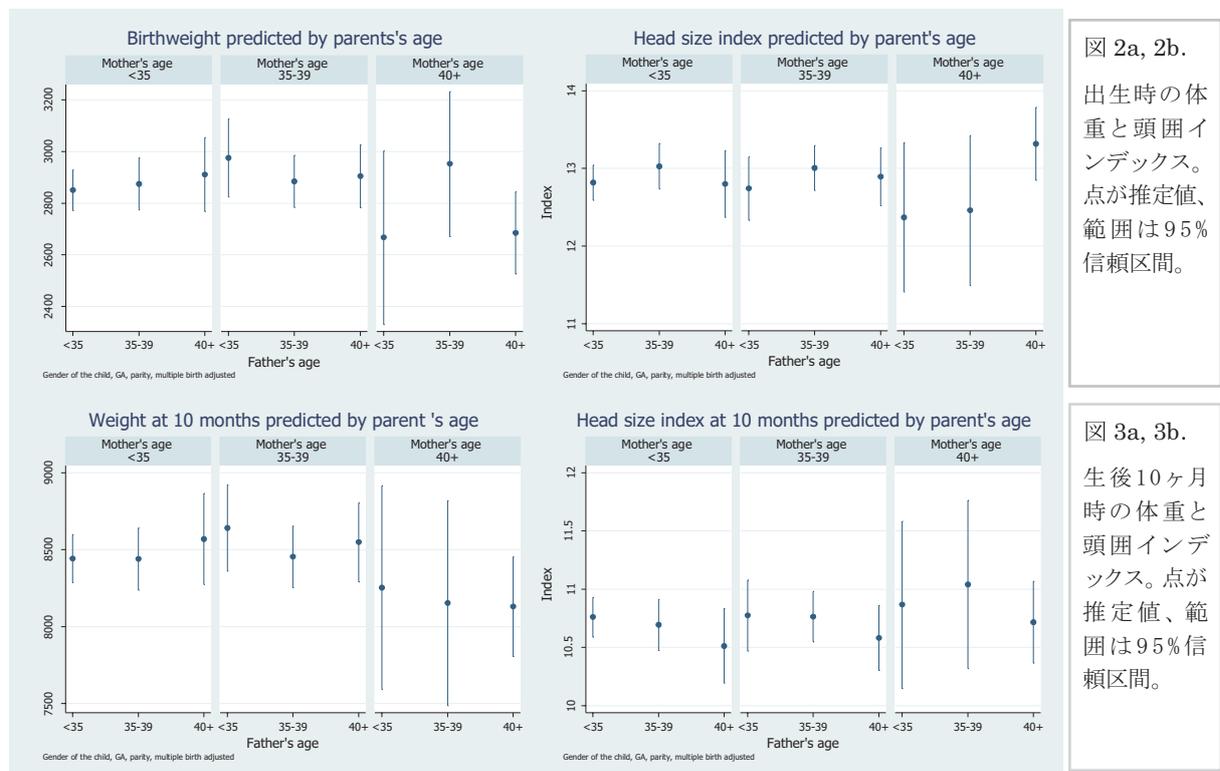
発達を測定するにあたり、身体発達については診療録および母子手帳、神経発達については、小児総合発達尺度 Mullen Scales of Early Learning (Mullen, 1995) を用いて評価する。発達障害の診断については、自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder: ASD) に焦点を当て、診断に当たっては小児精神医学または小児神経医学で3年以上の臨床経験を有する医師または臨床心理士が複数で面接ビデオを供覧し、一致した場合、consensus diagnosisとしてのASDを与えるものとする。

解析では、インターネット環境から隔離されたPCでデータを連結可能匿名化し、Stata version 12を用いて行った。なお、本研究申請書は浜松医科大学倫理委員会にて審議され、承認を得た。

結果

○研究1.1 両親の年齢児の2歳までの身体発達

出生時の体重、身長および「頭囲インデックス」(頭囲[cm]³÷体重[g]、大きいほど体格が貧弱・アンバランスな頭囲を示唆)に対して、父親の年齢、母親の年齢それぞれの独立した効果は認められなかった。しかし、母親が40歳以上の場合においてのみ、父親の年齢が40歳以上だと体重が小さく、「頭囲インデックス」が大きくなる傾向が認められ、統計学的に有意であった(図2a, 2b)。しかし、この、高年齢の父親と母親の間のみ生ずる交互作用は、生後10ヶ月における体重、身長、頭囲インデックスに認められなかった(図3a, 3b)。



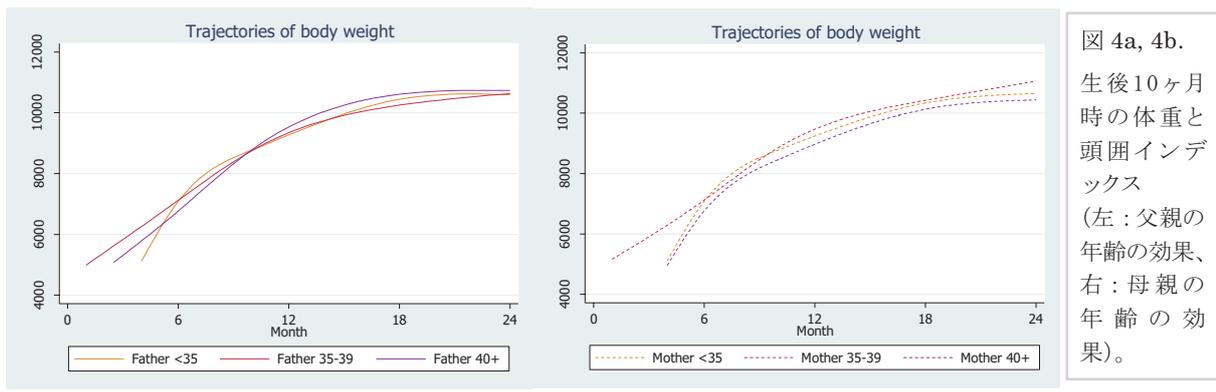


図 4a, 4b. 生後10ヶ月時の体重と頭囲インデックス (左: 父親の年齢の効果、右: 母親の年齢の効果)。

3b)。次に、0～24ヶ月齢（2歳）までの発達軌跡をもちいたmixed modeling による推定を行ったところ、体重、身長、頭囲インデックスいずれにおいても、父親の年齢、母親の年齢の効果、交互作用とも有意ではなかった（図4a, 4b）。

○研究 1.2 両親の年齢児の2歳までの神経発達

10ヶ月時における発達指標への到達度確率の点推定を行ったところ、図5に示すように、「『ちょうだい!』の理解およびそれに対する適切な反応」への到達が、父親の年齢が40歳以上、母親の年齢が40歳以上の場合に遅延しており、統計学的に有意な交互作用が認められた。しかし、10ヶ月齢における「坐位の完成」「両手の操作的な使用」「発語」「『ダメ!』の理解およびそれに対する適切な反応」への到達については、両親の年齢の効果は認められなかった。ついで、粗大運動、微細運動、視覚受容、受容言語、表出言語を得点化した軌跡を用いたmixed modelingによる推定を行ったところ、上記5領域のいずれにおいても両親の年齢の効果は認められなかった。その一例として、表出言語の軌跡を図6に示した。

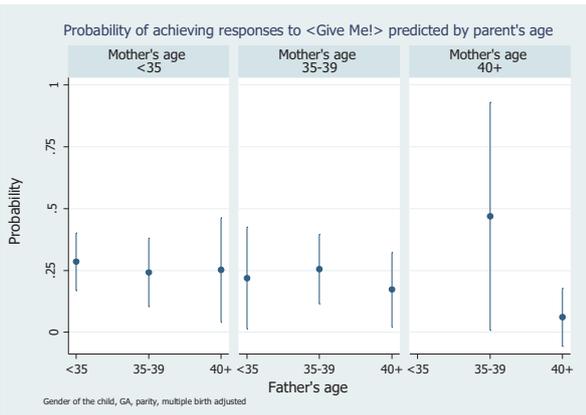


図 5. 生後10ヶ月時の『ちょうだい!』の理解と反応の到達確率。点が推定値、範囲は95%信頼区間。

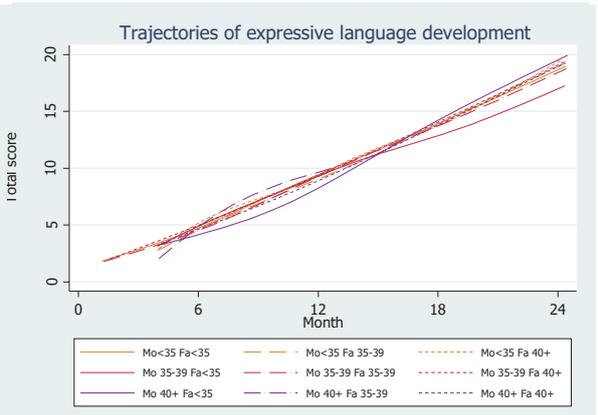


図 6. 0～24ヶ月齢における表出言語の発達軌跡を、両親の年齢(3段階)の組み合わせごとに示した。

○研究 2 2歳8カ月までの発達障害（自閉症スペクトラム障害：ASD）発症リスクとの関連
解析対象者570名中、26名（4.6%）にASD診断（Consensus diagnosisによる。男女比は

男：女＝17：9) を認めた。2歳8ヶ月(32ヶ月齢)におけるASD発症確率を従属変数として、両親の年齢を説明変数、交絡要因として児の性別、在胎週数、出生順位を共変量としてロジスティック回帰分析を行ったところ、父親の年齢、母親の年齢、および両者の交互作用に、統計学的に有意な効果が認められた(図7)。すなわち、児の出生時の父親の年齢および母親の年齢が高いほど児の発症リスクが高まるが、母親が35歳以上の場合は父親の年齢の効果が逆方向に向き、父親の年齢が低いほど発症リスクが高かった。

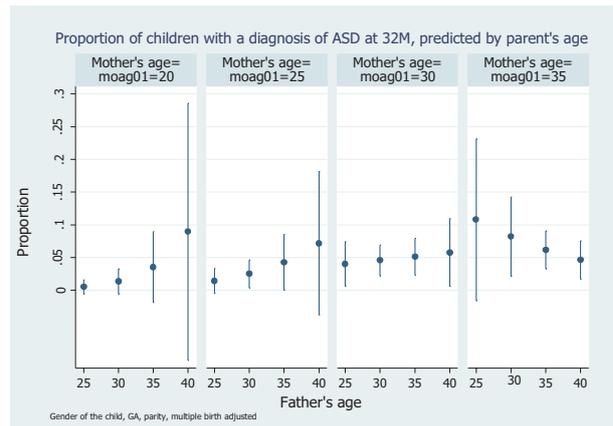


図 7. 2歳8ヶ月(32ヶ月)齢における、両親の年齢(4段階)ごとのASD発症のリスク(予測確率)。点が推定値、範囲は95%信頼区間。

考 察

研究1において、父親・母親の年齢は、それ単独では身体発達、神経発達に影響を及ぼす変数でないことが示された一方、一部の発達指標においては、父親・母親の年齢間に交互作用が認められ、両親の年齢がもたらす何らかの発達予後へのリスクが、両親の年齢がいずれも高いグループに集積する可能性が示された。この結果はSahaやShahらの先行研究、すなわち、父親・母親の年齢がそれぞれ独立した効果をもたらすという所見と異なり、交互作用(集積効果)だけが示唆された点で新たな研究への示唆が含まれている。ただし、その交互作用は量的に大きいものではなく、いわゆる chance finding である可能性もある。実際に、今回解析に用いたすべての身体発達・神経発達指標にこの交互作用が認められているわけではない点で、結果の一般化には慎重であるべきである。

一方、研究2において、父親・母親の年齢は、それ単独でASD発症リスクを高めることが確認された。これは先行研究と同様の結果である。しかしながら、先行研究には認められていない新たな知見、すなわち、父親・母親の年齢間の負の方向の交互作用が見出され、高年齢の父親と若年の母親、あるいは若年の父親と高年齢の母親の組み合わせにリスクが集積する可能性が示唆された。この交互作用は、研究1でみられたそれと方向性が全く異なっている。したがって、先行研究から示された、父親・母親の年齢効果は、まず身体発達・神経発達を遅らせ、ついでASD発症に結実するという pathway をもたらすのではないと考えるのが妥当である。

なお、研究1、研究2のそれぞれで、生殖補助医療の利用の有無をモデルに投入し、得られた推定値・予測値に変動が生ずるかどうかを確認したところ、いずれにおいても変化が生ずることはなく、また生殖補助医療の利用それ自体も身体発達・神経発達・ASD発症リスク

のいずれにも関連していなかった。

研究1、2を通して見た場合、両親の挙児年齢が高いほど児のASD発症リスクが高まるが、複雑な交互作用があり、またその効果は、ASD発症に遡る身体発達・神経発達の遅延に原因を求めるのが困難であることが示唆された。

要 約

浜松母と子の出生コホートデータを用いて、両親の挙児年齢と、児の身体発達、神経発達、自閉症スペクトラム障害(ASD)発症リスクとの間の関連を多面的に解析した。児の身体発達、神経発達は、両親がともに40歳以上のグループにのみ遅延する傾向がみられたが、chance findingの可能性があり、慎重な解釈が求められた。一方、児のASD発症リスクについては、父親・母親の年齢がそれぞれ単独にASD発症リスクを高める効果があるものの、父親・母親がともに高年齢であると発症リスクが下がる交互作用が認められ、高年齢の父親と若年の母親、あるいは若年の父親と高年齢の母親の組み合わせにリスクが集積する可能性が示唆された。ここに、両親の挙児年齢と児の発達予後をさらに詳細に調査するための仮説形成の余地が見出された。

文 献

1. Ministry of Health Labour and Welfare. Vital and Health Statistics Division, Statistics and Information Department, Minister's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare. [Accessed on August 10, 2009]. Available from <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/dl/81-1a1.pdf>.
2. Shah PS. Paternal factors and low birthweight, preterm, and small for gestational age births: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:103-23.
3. Saha S, Barnett AG, Foldi C, et al. Advanced paternal age is associated with impaired neurocognitive outcomes during infancy and childhood. *PLoS Med* 2009;6:e40.
4. 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;46:963-71.
5. Croen LA, Najjar DV, Fireman B, et al. Maternal and paternal age and risk of autism spectrum disorders. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:334-40.
6. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Miyachi T, et al. Paternal age at birth and high-functioning autistic-spectrum disorder in offspring. *Br J Psychiatry* 2008;193:316-21.
7. Reichenberg A, Gross R, Sandin S, et al. Advancing paternal and maternal age are both important for autism risk. *Am J Public Health* 2010;100:772-3; author reply 73.
8. Reichenberg A, Gross R, Weiser M, et al. Advancing paternal age and autism. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1026-32.

9. Risch N, Reich EW, Wishnick MM, et al. Spontaneous mutation and parental age in humans. *American Journal of Human Genetics* 1987;41:218-48.
10. Malaspina D, Reichenberg A, Weiser M, et al. Paternal age and intelligence: implications for age-related genomic changes in male germ cells. *Psychiatric Genetics* 2005;15:117-25.
11. Crow JF. Age and sex effects on human mutation rates: an old problem with new complexities. *Journal of Radiation Research* 2006;47 Suppl B:B75-82.:B75-B82.
12. Klemetti R, Sevón T, Gissler M, et al. Health of children born as a result of in vitro fertilization. *Pediatrics* 2006;118:1819-27.
13. Hvidtjørn D, Schieve L, Schendel D, et al. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:72-83.
14. Hvidtjørn D, Grove J, Schendel D, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health* 2011;65:497-502.
15. Tsuchiya KJ, Matsumoto K, Suda S, et al. Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC). *J Dev Orig Health Dis* 2010;1:158-73.