

2007190204

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と
生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究

平成 19 年度研究報告書

平成 20 年 3 月

主任研究者 吉村 泰典

目 次

I. 総括研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と

生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究 2

吉村 泰典

II. 分担研究報告書

1. 生殖医学登録入力システムの構築 13

苛原 稔

2. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討 18

梅澤 明弘

3. 生殖医学登録の解析に関する研究 26

竹下 俊行

4. 長期予後調査に対する説明と同意 37

齊藤 英和

5. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究 49

～シルバーラッセル症候群発症児における遺伝学的検討～

緒方 勤

6. ARTの安全管理 52

久慈 直昭

7. ARTの安全性に関する研究 68

秦 健一郎

8. 配偶子提供における情報提供 71

岩崎 美枝子

9. 海外における情報収集システムの現況 131

石原 理

追加報告：

10. 遺伝カウンセリングを含む着床前診断の枠組み構築 139

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

総括研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖医療により
生まれた児の長期予後の検証に関する研究

主任研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部 教授

（要旨）

本研究では第一に生殖補助医療由来児の精神的・身体的発達を含む長期予後の調査、第二生殖補助技術の安全・品質管理、第三に配偶子提供を中心とする新しい親子関係への精神的支援、という三つの課題を実現する枠組み構築を行うことを目的とした。

長期予後調査については、現行の日本産科婦人科学会 ART オンライン登録システムを、ほかのデータベースとの連携等の柔軟な運用を含めて改良するには、現行の UMIN サーバ以外にも複数の選択肢を考慮して、次期システムの開発を検討する必要がある。特に出生後のデータ収集に関して、考慮しうるひとつの方法は、出生届、母子手帳の活用である。この長期予後調査については、約 80% の不妊外来通院中の患者が児のフォローアップの必要性を感じていた。また国民総番号制のスウェーデンでは、すべての記録が疫学的に利用可能なために、問題が生じた場合早期に発見・適切な対策をとることが可能と考えられ、ART 児の長期予後調査の意義を考えるうえで参考になる。

ART の遺伝学的な安全管理について、まず生殖医療で出生したシルバーラッセル症候群患者の遺伝子解析の結果、インプリンティング異常が父親の異常精子を解して伝播する可能性を明らかにした。また、異なる染色体上に散在するインプリンティング遺伝子領域に対する定量的かつ半網羅的なメチル化解析法を確立した。品質管理については 2004 年、欧州議会で採択された「ヒト組織および細胞の提供、採取、検査、加工、維持、保存、分配のための品質および安全性の基準設定に関する指針」を検討し、今後 ART の安全管理・品質管理のあり方を考える上で参考となると考えられた。

配偶子提供で出産した親子については、告知をすすめるガイドブックを作成、その反響から提供型の生殖補助医療を選択した場合、夫婦に今後どのような情報が必要であり、何処でそれは用意され、どのような経路で当事者が入手できるのかについて、検討する必要性があきらかになった。

着床前遺伝子診断は Duchenne 型筋ジストロフィーのように原因遺伝子が明らかである重篤な疾患のほか、診断が難しい疾患、胚の選択基準が困難な疾患等が存在し、その問題は疾患特異的である。

分担研究者

苛原 稔 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野 教授

梅澤 明弘 国立成育医療センター研究所 部長

竹下 俊行 日本医科大学付属病院産婦人科 教授

齊藤 英和 国立成育医療センター周産期不妊診療科 医長

緒方 勤 国立成育医療センター研究所小児思春期発達研究部 研究部長

久慈 直昭 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

秦 健一郎 国立成育医療センター研究部周産期病態研究部 部長

岩崎 美枝子 社団法人家庭養護促進協会大阪事務所 理事

石原 理 埼玉医科大学産婦人科 教授

1. 生殖医学登録入力システムの構築

本研究の目的であるART由来児の精神的・身体的発達を含む長期予後の調査体制として、現在実施されている日本産科婦人科学会によるARTオンライン症例登録システムが、もっとも網羅的であり、それ故基盤としてもっとも有用なものと考えられる。

現在実施されている日本産科婦人科学会ARTオンライン登録システムは、「大学病院医療情報ネットワーク研究センター：University hospital Medical Information Network (UMIN) センター」で多目的で利用されている症例登録システムを基盤とする個別登録システムである。実際の入力はART治療を実際に行い妊娠が判明するまでの初期2ヶ月間（治療期間）と、妊娠が終了し児の生後一ヶ月までの状態が判明するまでの後期8ヶ月間（妊娠期間）の2つの期間に分けて行われている。治療期間における情報はほぼ網羅されているが、Assisted Hatching と一卵性双胎発生の関連性を示唆する報告も少ない現在、双胎でも特に予後が有為に低下する懸念のある一卵性双胎の発生に関連するAssisted Hatchingの項目追加が必要と考えられる。

一方、児の予後を把握するためには出産前後から新生児期の詳細な母児の情報（周産期）、さらに児の発達状況（小児期）のデータが必要とされる

が、患者のプライバシー保護への慎重な配慮をしながら、どのような項目をどのようにして把握するか、ART由来の妊娠・出産・児の発育に関する情報を取り扱うことに関するインフォームド・コンセントなど今後さらに検討が必要である。

ART実施施設では内部データベースに症例データを入力することに加え、ARTオンライン登録システムにも2重に登録していることが少なくないため、この内部データをそのまま2次利用することが可能であれば、重複登録の労力が減少するだけでなく、正確性も担保される。そこで、汎用データ形式を定義し、データ運搬、一括登録する手法を検討することが必要である。

また、助成制度では現在、「特定不妊治療費助成制度の利用」とART実施施設が独自に定義する「患者認識番号」の末尾に付加して「特定不妊治療費助成制度を利用した自治体名」が登録されている。文字情報である患者認識番号（数字あるいは文字の入力が可能）と申請自治体名は、自動処理を行う上で混乱が避けられず、「患者認識番号」と「申請自治体名」は別のフィールドとして登録することが望ましい。

現在の症例登録システムはUMINセンターで他の臨床研究にも用いられている汎用システムを流用したものであり、複合的目的を含むARTオンラ

イン登録システムの今後の開発・運用を行う点では問題が少なくない。次期システムの開発・運用にあたっては、開発段階から UMIN センターを含め、複数の選択肢を比較・検討することが重要と考えられる。そして、登録・発行された治療周期別にユニークな症例登録番号を基軸として個別登録のみならず、助成制度、医療施設内部データと ART オンライン登録制度の有機的リレーションを確保するシステム開発が開発されることにより、電子的助成申請書証明書発行など、入力の手間削減と正確性が確保されることが期待できるとともに、蓄積したデータをもとに行政的、学術的、国際統計的に信頼に足る情報を可視的に出力するシステムの開発が可能となり、治療を受けようとする患者や支援組織にとっても有用な情報源となりえる。

2. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討

国立成育医療センターにおいては、小児慢性特定疾患治療研究事業データベース、川崎病迅速報告システム、小児慢性疾患に関する症例情報データベース、小児がんデータベース、小児がん患者に対する長期フォローアップシステム等のデータベースが実際に稼働しており、成果を上げている。本研究においても前例のあるデータベースを参考に行った。

本研究においては、既に国立成育医

療センター内で運用されているデータベースについて運用シミュレーションを行い、生殖補助医療によって出生した児に対する長期フォローアップを目的としたデータベースの構築に必要な具体的な人員・ハードウェアに対する検討を行った。

検討項目は、責任者の継続性、資金の継続性・事業化の可能性、担当者の継続性である。

責任者の継続性については、データベースを構築するにあたり、責任体制を明確に提示する必要がある。特に責任者の登用・任命に関する体制が不可欠であり、責任体制に空白を作らないシステムを構築する必要がある。

資金の継続性、事業化の可能性については、生殖補助医療により生まれた児に対する長期フォローアップに用いるデータベースを長期間維持することが不可欠である。資金調達は国家プロジェクトとしての運営が望ましい。初年度経費として、ハード、ソフトウェアのほかに、サポート体制の整備費用が見込まれ、人的経費を含め合計で 2400 万円程度の予算を確保する必要がある。このときアプリケーションサーバとデータベースサーバの統合や、使用するリレーショナルデータベースソフトのフリー化等、選択の余地も多々残されており、それぞれのメリット、デメリットを勘案しつつ最適なデータベース環境を構築する必要がある。

担当者については、本データベース

の運用に具体的に携わる者として、最低1名の常勤者とシステムエンジニア(SE)が必要である。他のデータベースとの兼任も可能である。ランニングコストを考慮すると兼任の方が望ましい場合も考えられる。エンドユーザーとのコミュニケーション体制を構築するためには、年間100万円程度のコストを見込む必要がある。またデータベースのセキュリティポリシーを策定し、遵守するべく教育訓練を徹底する必要がある。

3. 生殖医学登録の解析に関する研究

日本産科婦人科学会・登録・調査小委員会では、平成19年度より症例ごとの個別登録を推進している。この個別登録には症例登録番号が発行され、特定不妊治療補助金の申請に用いられており、登録項目には出生児数、分娩様式、産科合併症の有無の他に、児の所見として児の性別、在胎週数、出生時体重、生死産の別、一卵性多胎の有無、先天異常の状況、さらに7日未満の予後、28日未満の予後などがある。一方、日産婦学会における周産期登録事業においても、生殖補助医療からの出生児に関する情報を収集している。生殖補助医療実施施設と分娩施設が異なるケースが多いわが国においては、生殖医療機関側、周産期医療機関側双方のデータベースを照合することにより、お互いに情報を補完しあう事が可能となり、またデータの信頼性

も飛躍的に増加する。

本研究では、生殖医療のデータと周産期医療のデータの連係を検討するモデルケースとして、1987年から2000年の14年間に、東京都の母子保健事業の一環として収集された膨大な周産期データ・ベースのうち、首都圏17施設における周産期母子医療情報(1987年—2000年)に基づき、既往帝王切開を除いた99,467件を対象とし、帝王切開実施の確率が高くなる患者特性因子(リスク因子)とさらに臨床的因子以外の因子(生殖補助医療施行の有無、年次、施設)など計70因子を設定し、多変量解析モデルの作成を試みた。その結果、臨床的因子以外の不妊治療の既往のある症例の帝王切開率オッズは0.77(信頼区間0.68~0.87)で、不妊治療の経験のない症例と有意差は認めなかった。現在行われている日産婦学会の周産期登録のデータベースには、生殖補助医療による妊娠かどうか記載されている。しかし、この事業に参加している施設は120施設のみであり、これらが取り扱う分娩数は、全体の5.3%に過ぎない。

このように生殖補助医療実施施設と分娩施設が異なるケースが多いという我が国の現状から、これらのデータをいかにして確実にリンクさせるかが重要な課題として浮上する。さらに、出生後は産科医から小児科医へと担当が変わり、長期予後調査はさらに困難となって行く。このギャップを埋めるための方策として今後考慮しう

るひとつの方法は、出生届、母子手帳の活用であると考えられる。わが国においては出生届・出生証明書には児の体重・身長、単胎・多胎の別、妊娠週数しか登録されないが、欧米では児の出生と同時に母体合併症、分娩の転帰、生殖補助医療の内容といった詳細な医療情報も記録され、登録されている。

4. 長期予後調査に対する説明と同意

本研究では、不妊外来通院中の患者が児のフォローアップ期間に対しどのような意識を持っているのかについてアンケート調査を行った。

外来通院中の不妊患者にアンケートを行ない、164名の回答を得た。これによると、約80%の患者が生殖補助医療で出生した児のフォローアップの必要性を感じていることがわかった。フォローアップ期間に関しても成人するまでという意見が最も多く、学童期まで・一生という意見がほぼ同等であった。

全般的に児のフォローアップの必要性があると考えている患者の率は高いが、ART治療までは受けないと決めた患者群では、やや低めの傾向であった。また、フォローアップ期間に関しても、ART治療を受けた患者、受けることも考えている患者において、長期間の児のフォローアップが必要と考えている意見が多かった。また患者年齢はフォローアップ期間に影響はなく、不妊期間が長いほどフォローア

ップ期間を長く考える傾向があった。

また、成人するまでフォローアップが必要とした人の意見に、「生殖補助医療による出生児であることの本人への告知をふまえ、また親としての責任から開放される時期であり、児の精神的自律を求め、その後のフォローアップは本人の判断を尊重する」という意見があり、出生児への告知を含め、フォローアップ期間を考えていくことも必要と思われる。

ARTを受けた患者、受けることも考えている患者にとっては、今後の生殖補助医療により出生した児の長期予後を検討することに関して、強い関心があると考えられた。

5. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究： シルバーラッセル症候群発症児における遺伝学的検討

近年、生殖補助医療により出生した児において、低出生体重や先天奇形の発症率が高いこと、および、インプリンティング異常疾患を招くメチル化異常の発症率が有意に高いことが報告され、大きな問題となっている。また、発達障害のリスクも危惧されている。これらを明らかとするためには、生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究が必須である。

本年度は、この第一歩として、成長障害を招くインプリンティング疾患の代表であるシルバーラッセル症候群を有する患者から生殖補助医療により出生した患者2例を同定し、それらの患者において、第7染色体上のインプリンティング遺伝子PEG1/MSETと第11染色体上インプリンティング遺

伝子 IGF2-H19 の発現パターンを支配するメチル化可変領域 (DMR: differentially methylated region) のメチル化パターンを解析した。

症例 1 は、生殖補助医療により双胎第 2 子として出生した SRS 女児である。双胎第 1 子の女児は正常である。両親の生殖補助医療の原因は不明で、10 年間妊娠しなかったために *in vitro* fertilization を受けた。症例 2 は、乏精子症のために ICSI が行われ、双胎第 2 子として出生した SRS 男児である。双胎第 1 子の女児は正常である。

末梢白血球からゲノム DNA を採取し、bisulphite 処理を行なった。PEG1/MEST-DMR は直接シーケンスにより、H19-DMR は bisulfite-sequencing により解析した。

症例 1 では、PEG1/MEST 遺伝子の DMR において、父親に軽度の過剰メチル化 (4/31) が児にやや高度の過剰メチル化 (8/31) が認められた。症例 2 では、H19-DMR の低メチル化が認められた。

今回の結果は、生殖補助医療がインプリンティング異常発生の危険因子である可能性を示唆する。そして、現在までに知られている生殖補助医療に伴うメチル化異常が、卵の低メチル化とそれに伴う Beckwith-Wiedemann 症候群や Angelman 症候群など、過成長を呈する疾患において認められていることと異なり、精子におけるメチル化異常の存在が成長障害を有するシルバーラッセル症候群において同定されてことが注目される。さらに、今回の成績は、不妊症自体がインプリンティング疾患発症に関連する可能性を示唆する。症例 1 では、父親において軽度のメチル化異常が存在し、症例 2 では乏精子症が存在した。さらに症例 2 では顕微授精 (ICSI) が行なわれており、これは、最近、乏精子症患者の精子においてさまざまな DMR

のメチル化異常が存在することが明らかとされていることから、このような精子を受精させることが直接的にインプリンティング異常症発症を招く可能性が危惧される。

6. ART の安全管理

2004 年、EU は「ヒト組織および細胞の提供、採取、検査、加工、維持、保存、分配のための品質および安全性の基準設定に関する指針」(以下 EU directive 2004、あるいは本指針) を欧州議会で採択した。本指針は、医療に用いるヒト組織・細胞などの品質を EU 内で一定に保つことにより、EU 内でのこれらの組織の流通を円滑にする目的で設定されたものであり、必ずしも ART の品質管理として採択されたものではないが、生殖細胞を含んだ指針であり、さらに採択された当初大きな論争が EU 加盟各国からわき起こり、現在もこれをまだ批准していない国もあるなど発展途上の指針であることから、わが国が今後 ART の安全管理・品質管理のあり方を考える上で大きな参考となるとおもわれる。

そこで本研究では、この EU directive 2004 とその改定版である directive 2006 を解析するとともに、現在の欧州でのこの指針の普及状況を調査し、今後わが国の ART 体系に本指針のような管理体制を適用する際に注意すべき点を、この指針採択とともにおこっている問題・議論とともに検討することを試みた。

指針本文に対しては、否定的意

見はほとんどなく、提供者・受容者情報の機密保持、品質管理にかかわる情報開示と有害事象の迅速な報告、管理責任、記録保持などを規定した本指針の趣旨は、医療者にも受け入れられるものであることを示している。しかし技術的な規定、とくに空気清浄度（培養室内で grade A をもとめる）の規定に関しては、現時点でこのような空気清浄度 grade A の培養室をすべての ART 施設に準備することは非現実的であり、むしろ grade D、通常の手術室レベルの清浄度を確実に確保すべきという意見があった。その理由のひとつは受精前の卵子が温度変化に敏感だからであり、grade A の清浄度をたもつため laminar-flow を用いる部屋では温度変化が卵子に与える有害作用が、非常に低い確率でおこる感染の危険より大きく、また培養液中の pH 変化を最小に抑えるために ART で頻繁に用いられる、新生児クベース型の卵・胚取り扱いチャンバーが、通常 grade A の清浄度でないことに注意しなければならない。ICSI の際には laminar-flow によるピペットの震動が操作自体を困難とする。その他、胚移植の際にも、温度変化を最小にするためには、移植する部屋へ培養皿を運んで胚移植チューブに装てんすることが行われるが、この移植室は grade A の清浄度ではない。

このような意見を考慮して、2006 年版の EU directive では、原則的に組織を扱う区域の清浄度は grade

A が求められるが、特殊な場合で、その妥当性が文書で明らかにされるのであれば、例外を認めるとしている。2007 年にこの directive を批准したデンマークでは、小規模ではあるが改装を含む培養体系の変更をした施設が相当数あるようであるが、現地での聞き取り調査の結果からは、大きな混乱や拒否反応はなく、おおむね良好にうけいれられている。

7. ART の安全性に関する研究

DNA メチル化を介したエピジェネティックなゲノム制御機構は、ヒトの発生と生存に必須の機構であり、代表例として知られるゲノムインプリンティングは、特定領域のゲノム DNA のメチル化によって制御されている。インプリンティング異常症として知られる先天奇形症候群は、ゲノムインプリンティングの破綻によって引き起こされるが、その原因の一つである DNA メチル化異常の発生機序は明らかになっていない。インプリンティング異常症では、実際に胎児の発育遅延や過成長、胎盤形成異常が観察される。また、乏精子症では 2・3 割に DNA メチル化異常が認められることが複数のグループから報告されており、DNA メチル化異常と異常妊娠との関連が注目されている。

ART 後の出生児では、インプリンティング異常症（DNA メチル化異常による先天性奇形症候群）の発症率上

昇が示唆されており、胚培養による影響の可能性が懸念されている。しかし、これまでの報告では、ごく限られた領域の DNA メチル化状態しか調べられていないため、異常の発症機構や起源、転帰との因果関係を推測する事は困難であった。

そこで我々は、異なる染色体上に散在し、様々な機構によって DNA メチル化されることが示されている領域（既知のインプリンティング遺伝子関連メチル化領域全て、反復配列、X 染色体、胎盤特異的非メチル化遺伝子領域を含む合計 27 箇所）を標的に、定量的かつ半網羅的なメチル化解析法を確立した。具体的には、COBRA（Combined Bisulfite Restriction Analysis）法をベースに、bisulfite PCR 法による解析の偏り、また、PCR 産物の制限酵素処理や電気泳動に伴う偏りを、個別の領域で詳細に繰り返し検討し、再現性のある定量的解析法を確立した。

実際に習慣流産症例をこの解析系で検討すると、DNA メチル化状態が正常に比して優位に低い症例が見出される。現在このような症例を中心に、染色体構造解析、詳細な DNA メチル化状態の解析を進めている。

本解析法により、多領域を厳密に定量解析する事で、診断に直結する DNA メチル化異常のみならず、異常の成立機序（成立時期や作用因子）を同定するためのより詳細な情報が得られるため、今後の予防法や安全性確

保の指針に必須の知見をもたらすことが期待できる。さらに本解析法は、あらゆる疾患のメチル化異常スクリーニングに直ちに転用可能であり、ポストゲノムの重要な医学研究分野であるヒトエピゲノム研究に資する技術である。

8. 配偶子提供における情報提供

配偶子提供を中心にした提供型の生殖補助医療で出産した親子について、特にこれから問題となる子どもの「出自を知る権利」を保障するためには、親から子どもへの告知が必要となる。これまで実施されてきた AID においては、その事実は、当事者である夫婦以外には、多くの場合親族であっても秘密にしておくことが当然とされてきた。医療従事者にとっては、ドナーを確保するために匿名性を厳守する必要があったし、当事者夫妻にとっては、世間からのスティグマから自分たち親子を護るために必要なことであった。

しかし、秘密を持ちそれを隠し通そうとすることが、子どもには却って不自然さを感じさせ、非血縁の親に似ていないことや、親子関係上の問題から、疑惑を深める結果となりやすい。そういう状態に置かれた子どもの精神衛生はきわめて悪く、また何らかの事情により、突然その事実が知らされることになった子どもの混乱・隠されてきたことによる怒り、自分を構成する片

方の情報がまったくわからないという自己存在感の崩壊など、当事者である子どもは苦しみ、深く傷ついた報告がなされている。

長年養子縁組に関与してきた筆者は、できるだけ幼い時から、子どもにわかる言葉で、親になれた喜びや子どもへの愛おしさと共に養子であることを伝えることを推奨し、子どもにはそれを理解する力があること、その結果親子関係をより深められるという経験をふまえて、またすでに出版されているイギリスの告知のガイドブックや子ども向けの絵本を参考・引用して、「話してやってください、あなたの子どもの大事な物語を」という告知のガイドブックを作成した。このガイドブックでは、告知についての基本的な考え方や方法を一つの情報として提供してみた。

新聞でそれが報道されたことによって、AIDで妊娠中の夫婦から、両親やこれから生まれる子どもに話すべきかどうかと悩んでいたのも、ぜひそれを読みたいという希望とこのことについて相談できる機関があるのかという問い合わせを受けた。また医療関係者からは、今後レシピエントにこの情報も含めて説明する必要性を感じたという意見が寄せられている。このように、提供型の生殖補助医療を選択した場合、今後どのような情報が必要であり、何処でそれは用意され、どのような経路で当事者が入手できるのかについて、検討されなければなら

ないだろう。

9. 海外生殖補助技術管理機構の検討 海外における情報収集システムの現況

生殖補助医療(ART)による出生児をフォローアップする必要性は広く認識されているが、プライバシーの問題など解決すべき問題点が多い。そこで、すべての保健衛生統計の調査が行われているスウェーデンを訪問し、調査に関わる医師、統計責任者、統計学者に対して直接インタビューし、その実情と問題点を明らかにした。

スウェーデンにおいて、保健医療に関連する全国データ収集は、Centre for Epidemiology (EpiC) により行われる。EpiCの基本的目的は、国民の健康と社会の状況を分析し報告することである。また、ヘルスケアと医療サービスを評価するための情報を提供することである。すなわち、これらの情報に基づき政策決定が行なわれる。特筆すべきは、データを収集・提供するだけでなく、データの利用を促す活動もその目的とされている

スウェーデンではすべての国民がそれぞれ固有の12桁のIDにより登録されており、国による情報収集や登録に本人の同意は不要である。また、個人にこれらの統計から除外をもとめる権利はなく、さらに収集された統計は患者と国民に知らされること、文書による要求を行なうことより登録さ

れた自らのデータ内容を知ることができるなどが、法的に規定されている

EpC は、過去 15 年間に行われた ART について、各クリニックには出生にむすびついた全治療周期を母親と新生児の ID と共に報告させている。したがって、既に整備されている癌登録、処方薬剤登録、妊娠分娩登録、病院入退院登録、死亡登録、母乳栄養統計、ART 統計、新生児の両親喫煙統計など、すべての統計データベースと連結が可能になっている。これは、今後妊娠に至るまでの方法や、用いられた薬剤、妊娠中に使用した薬剤に起因する問題が生じた場合、かなり早期に適切な対策をとることを可能にするためである。サリドマイドの教訓を活かすために、このようなシステムが構成されたという。

わが国において、ART による児の長期予後と同様に厳密に検証するためには、データ収集利用について、現在の個人情報保護のあり方を再考する必要がある。ART に関連する国際データの集積も既にはじまっている。個人情報に関する国民の意識について再評価し、より有効な保健医療情報の利用についての方策を検討すべきと考えられる。

10. 遺伝カウンセリングを含む着床前診断の枠組み構築

着床前遺伝子診断は、 nested PCR

法を基本として、 multiplex nested PCR , sequencing , allele discrimination PCR 法などの方法を用いて多様な診断に対応することができる。診断精度は、約 90%が単一細胞の遺伝子診断効率で、 胚生検・遺伝子診断実施効率は、遺伝子診断が可能であった割球が 32.6%となり、実際にその中から遺伝子診断上、移植できる胚は 20%以下という効率となる。診断基準の特定が難しい疾患遺伝子の中に胚の最終的な選択基準をどのような部分に規定するかの判断が困難となる筋強直性ジストロフィー (myotonic dystrophy: DM1)、ミトコンドリア遺伝子病、重複型遺伝子変異などの疾患が存在し、その問題は疾患特異的である。

着床前診断としての染色体検査は、本邦では、習慣流産を伴う均衡型転座の構造異常保因者に対してのみを適応として認めている。胚に対する FISH 法は、個々の染色体情報を蛍光の数のみで分析しようとするためには限界がある。今後、遺伝子解析が多くの疾患に対して進み遺伝情報を予めクライアントが知ることによって、幅広い対象疾患がその適応となることが予測される。倫理審査に上げる前に遺伝カウンセリングを十分に行い疾患や患者への立場など、着床前診断に関わるあらゆる事項に関して理解を深め、その状況を確認するプロセスが重要である。

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究

生殖医学登録入力システムの構築

分担研究者：徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部女性医学分野・教授 苛原 稔
同上 講師 桑原 章

（研究要旨）

生殖補助医療技術（ART）の標準化をはかり、かつ、出生児の長期予後に関わる情報収集を行うためには、日本産科婦人科学会で実施されている ART オンライン登録システムが基盤として有用である。この ART オンライン登録システムを詳細に検討したところ、ART 治療内容に加えて、周産期、小児期の情報を追加する必要があること、追加情報を把握するために必要とされるインフォームド・コンセントと情報収集のためのシステム開発が必要であることが明らかとなった。また、助成事業の効果を把握するために必要な追加情報の検討も必要である。加えて ART 実施施設内データベースとの円滑な連携や医師の負担軽減策、データ 2 次利用・参照などを含めた包括的運用を可能にするためには、次期システム開発・運用を担当する組織を、現在の UMIN センターを含め、複数の選択肢の中から慎重に比較・検討することも重要な課題と考えられた。

A. 研究目的

生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology, ART）による妊娠・出産が 1979 年に本邦で初めて確認されてから 30 年が経過し、治療の普及と成績向上により、我が国における全出生児の 1～2% を ART 由来児が占めるようになった。2006 年度の報告によると、国内における生殖補助医療実施登録施設は 641 施設（実際に治療を行ない、報告した施設は 552 施設）にのぼり、治療総周期数は 125,470 周期、出生した児は 19,122 人と報告されている。現在、これら ART 治療施設および治療内容は日本産科婦人科学会登録報告制度に基づいて把握されている。つまり、全ての ART 実施施設は登録する義務があり、1988 年からは毎年、各施設からの包括的実施報告が集計され報告されている。従って年度単位での患者数、総治療数、総妊娠数などは把握可能であるが、個別の ART 治療内容や妊娠、出産に至る経過、および出産時の状況を把握できる状況には無い。日本産科婦人科学会では 1993 年より登録施設の一部から個別の報告を集めているが、これはあくまでも自発的報告であり全てを網羅するものではない。

加えて、出生後 1 ヶ月までの児の生死は把握できるものの、それ以上の出生児の状態や長期的発育・発達の状況を把握し、その安全性を検証することは不可能な状況にある。

近年欧米諸国では政府あるいは学会が中心となり ART の状況を把握し、または消費者（患者）への情報提供を目的とした症例個別の登録が実施されており、さらにこれらのデータを国際的に集計し、ART 技術の標準化を行おうとする取り組みも始まっている。しかるに我が国では施設毎の包括的実施状況の把握のみしかできない状況が長い間続いていたため、日本産科婦人科学会内の倫理委員会において、ART 実施症例の全実施症例を対象とした ART オンライン登録が 2005 年から試験的に開始され、2007 年 1 月からは全登録施設に対し、全例の情報をオンライン登録することが義務となった。

また、我が国の少子高齢化対策の一環である不妊治療費助成制度が 2004 年度から開始されている。2007 年度からは、本助成制度の円滑な実施と効果を把握するために、助成申請時に必要な「特定不妊治療費助成事業受診等証明書」に、ART

実施医療機関では治療の内容に加えて当該症例治療周期の学会登録の有無およびその「症例登録番号」の記載が求められるようになった。また同時に ART オンライン登録時に助成制度利用の有無と申請自治体をデータとして登録することが必要となった。

本研究の目的である ART 由来児の精神的・身体的発達を含む長期予後の調査体制を整備するためには、ART 実施症例の把握が必須となるが、現在実施されている日本産科婦人科学会による ART オンライン症例登録システムは、基盤として唯一かつ有用なものである。そこで、この登録システムを現在の主たる目的である ART 治療の把握と標準化のみならず、長期予後を含む ART により生まれてきた児の発育・発達を長期的に調査することを目的にくわえた、より有効な情報とするためには、今後どのようなシステム構築が求められるか検討する。さらに不妊治療費助成制度をより有効なものとし、そしてその効果を把握するためには、今後どのようなシステム追加が必要かも検討する。

B. 対象・方法

現在、日本産科婦人科学会にて運用されている ART オンライン登録システムを対象とし、まず現在どのような項目が集められているかをふまえて、ART 児の長期予後と助成制度の双方の目的にあわせて今後どのような項目を追加する必要があるかを検討する。また、データの入力・収集の円滑性、正確性を確保するためにどのようなシステムが必要かを検討する。さらに、本システムを利用する医療者、患者、行政担当者双方にとってアクセス性を確保するためにどのようなシステム構築が必要かを考察する。

C. 研究結果

1. 現在実施されている日本産科婦人科学会 ART オンライン登録システムは、実際には「大学病院医療情報ネットワーク研究センター：University hospital Medical Information Network (UMIN) センター」で多目的で利用されている症例登録システムを基盤とする個別登録システムである。つまり、各 ART 実施施設

は UMIN センターからユーザー ID とパスワードを発行され、このユーザー ID とパスワードでのみアクセス可能な Web データ入力・閲覧画面

(https://c.umin.ac.jp/idc/index?proj_id=P00031&ctl=user) から各症例データを入力・修正する。実際の入力は図 1、図 2、表 1、表 2 に示すような項目を、大きく 2 つの期間に分けて収集している。具体的には ART 治療を実際に行い妊娠が判明するまでの初期 2 ヶ月間（治療期間）と、妊娠が終了し児の生後一ヶ月までの状態が判明するまでの後期 8 ヶ月間（妊娠期間）である。

2. 治療期間における情報はほぼ網羅されているが、特に本システムが構築される途中で助成制度に必要な情報を収集する目的で暫定的に項目が変更されたため「Assisted Hatching の有無」が欠落している。Assisted Hatching と一卵性双胎発生の関連性を示唆する報告も少なくない現在、双胎でも特に予後が有為に低下する懸念のある一卵性双胎の発生に関連する Assisted Hatching の状況把握は重要な項目であり、追加が必要と考えられる。また、助成制度面では現在、「特定不妊治療費助成制度の利用」と ART 実施施設が独自に定義する「患者認識番号」の末尾に付加して「特定不妊治療費助成制度を利用した自治体名」が登録されている。現行のシステムでもある程度の識別は可能であるが、共に文字情報である患者認識番号（数字あるいは文字の入力が可能）と申請自治体名は、自動処理を行う上で混乱が避けられず、「患者認識番号」と「申請自治体名」は別のフィールドとして登録することが望ましい。さらに申請年度など必要な情報を追加収集することも、医療機関だけではなく、行政担当者の意見を取り入れて今後検討する必要がある。

3. 一方、児の予後を把握するためには出産前後から新生児期の詳細な母児の情報（周産期）、さらに児の発達状況（小児期）のデータが必要とされるが、患者のプライバシー保護

への慎重な配慮をしながら、どのような項目をどのようにして把握するか、今後さらに検討が必要である。ART 実施医療機関における治療前のインフォームド・コンセントの中では、「個人が特定されるような情報を取り除いた形で日本産科婦人科学会へ報告」が行われることを説明することが義務づけられている。しかし、ART 実施医療施設以外の医療機関において、ART 由来の妊娠・出産・児の発育に関する情報を取り扱うことに関するインフォームド・コンセントは今後の検討課題である。さらに、複数の医療機関や行政組織において情報を共有するためには、患者の治療や助成に直接関連しない情報を秘匿する方策も重要であり、これらの機能を含めたシステム開発・運用が必須となる。

4. ART 実施に関連する膨大な医療情報を正確にかつ、効率よく把握するために、各 ART 実施医療施設が既に構築している医療情報の 2 次利用も検討する必要がある。つまり、多くの ART 実施施設では内部で患者個別のデータベースを構築している施設が多い。従って、ART 実施施設では内部データベースに症例データを入力することに加えて、ART オンライン登録システムにも 2 重に登録していることが少なくない。もし、この内部データをそのまま次期システムに 2 次利用することが可能であれば、重複登録の労力が減少するだけでなく、正確性も担保される。しかし、施設内部に蓄積したデータは独自に開発されたものが多く、汎用性が低い。そこで、汎用データ形式を定義し、それに従ってデータを運搬、一括登録する手法を検討することが必要である。

5. 現在の症例登録システムは UMIN センターで他の臨床研究にも用いられている汎用システムを流用したものであり、他の臨床研究での実績、運用費用など有利な点も多い。しかし、複合的目的を含む ART オンライン登録システムの今後の開発・運用を行う点では問題が少なくない。すなわち、項目の追加を含む

頻回なシステム変更は困難であり、以降に考案するシステム本体の改造を含む発展性に乏しいため、次期システムの開発・運用にあたっては、開発段階から UMIN センターを含め、複数の選択肢を比較・検討することが重要と考えられる。

6. さらに ART 実施医療機関と行政機関と情報共有により電子的助成申請書証明書発行など、入力の手間削減と正確性が確保されることが期待できる。また、蓄積したデータから行政的、学術的、国際統計的情報を可視的に出力するシステム開発を行うことで、治療を受けようとする患者や支援組織にとっても有用な情報源となりえる。

D. 考察・結論

ART 医療技術の標準化をはかり、かつ、出生児の長期予後に関わる情報収集を行うためには、本邦で生まれた全 ART 出生児の分娩の転機と出生後の詳細な情報収集が必須である。現在、日本産科婦人科学会では全ての ART 実施施設から、全ての実施症例個々の情報をオンライン登録するシステムが運用されている。本邦において ART 技術の標準化と出生児の長期予後に関わる情報収集を行うために最適の基盤と考えられるこの日本産科婦人科学会 ART オンライン登録システムの状態を詳細に検討したところ、(1) 登録項目は ART 治療内容が主、(2) ART 実施施設で登録、(3) 助成制度開始前に開発、(4) 他施設 (UMIN) で管理運営、などの特徴があることが判明した。従って、(1) ART 治療内容に加えて、周産期、小児期の情報の中でどのような情報を追加する必要があるか、(2) 追加する情報を把握することが可能な医療機関が ART 実施機関以外である場合の、インフォームド・コンセント、患者プライバシー保護や情報入力、収集のためのシステム開発はどのようにおこなうべきか、(3) 助成制度との円滑な連携のために、追加する情報の検討を行うとともに、助成事業の効果を容易に把握しつつ、ART 実施医療機関内部のデータベースとの連携をど

のようにとるか、(4)そして出生児の長期予後と助成制度の円滑な実施状況の把握のためには、現行システムを更新する必要性がきわめて高いことが明らかであれば、今後は日本産科婦人科学会とも共同しながら、次期システムを開発・運用する組織の構築を、現在のUMINセンターを含め、複数の選択肢の中から

比較・検討することが重要と考えられる。また、システム開発によりART実施施設では施設内データベースとの円滑な連携や医師の負担軽減策(補助助成申請書を電子的に発行するなど)、各医療機関、学会、自治体でのデータ2次利用・参照などを含めた包括的運用が可能になることが期待される。

図1 UMIN登録画面(1)

患者識別№(必須)	<p>※貴施設の産婦人科医の承認した、特定不妊治療費助成制度を利用された自治体のID番号(4桁)と患者番号(10桁)とを組み合わせる。ID番号は必ず5桁とする。</p> <input type="text"/>
治療期間開始日の属する年(必須)	<input type="text"/>
性別(必須)	<input type="checkbox"/> 1:男性 <input type="checkbox"/> 2:女性 <input type="checkbox"/> 3:性別不明 <input type="checkbox"/> 4:その他
治療種別(必須)	<input type="checkbox"/> 1:体外受精 <input type="checkbox"/> 2:ICSI <input type="checkbox"/> 3:ICSI + ICSI or PMSI <input type="checkbox"/> 4:ICSI or PMSI <input type="checkbox"/> 5:ICSI + ICSI or PMSI <input type="checkbox"/> 6:ICSI/PMSI + ICSI or PMSI <input type="checkbox"/> 7:その他
採卵法(必須)	<input type="checkbox"/> 1:採卵 <input type="checkbox"/> 2:卵母細胞採取 <input type="checkbox"/> 3:卵母細胞採取
治療に用いた卵・胚の種類(必須)	<input type="checkbox"/> 1:新鮮卵・胚 <input type="checkbox"/> 2:凍結卵・胚 <input type="checkbox"/> 3:凍結胚
治療方法(必須)	<input type="checkbox"/> 1:IVF <input type="checkbox"/> 2:ICSI <input type="checkbox"/> 3:ICSI + ICSI <input type="checkbox"/> 4:ICSI + ICSI + ICSI <input type="checkbox"/> 5:その他
精子回収法(必須)	<input type="checkbox"/> 1:精子回収 <input type="checkbox"/> 2:Testicular sperm extraction (TESE) <input type="checkbox"/> 3:その他
精子回視(必須)	<p>※「精子回視」で「精子回視」を選択した場合のみ入力してください。</p> 精子回視 <input type="checkbox"/> 1:有 精子回視 <input type="checkbox"/> 2:無 (未満以下第2位まで)
...以下の項目は、【治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類】で「新鮮卵・胚」を選択した場合にのみ入力可能です。	
採卵数	<input type="text"/> (必須)
受精卵数	<input type="text"/> (必須)
...以下の項目は、【治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類】で「凍結卵・胚」を選択した場合にのみ入力が必要です。	
凍結卵数	<input type="text"/> (必須)
...以下の項目は、【治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類】で「凍結卵・胚」を選択した場合にのみ入力が必要です。	
凍結胚数	<input type="text"/> (必須)
凍結胚数	<input type="text"/> (必須)
...以下の項目は、【治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類】で「新鮮卵・胚」「凍結卵・胚」「凍結胚」を選択した場合にのみ入力が必要です。	
新鮮卵・胚の割合(必須)	<input type="checkbox"/> 1:新鮮卵・胚 <input type="checkbox"/> 2:凍結卵・胚 <input type="checkbox"/> 3:凍結胚 <input type="checkbox"/> 4:ARTキャンセル <input type="checkbox"/> 5:その他
凍結卵・胚	<input type="text"/> (必須)
凍結胚・胚	<input type="text"/> (必須)
黄体ホルモン	<input type="checkbox"/> 1:LH <input type="checkbox"/> 2:プロゲステロン(P) <input type="checkbox"/> 3:プロゲステロン + P <input type="checkbox"/> 4:その他
副作用の有無	<input type="checkbox"/> 1:有り <input type="checkbox"/> 2:無し <input type="checkbox"/> 3:不明 <input type="checkbox"/> 4:不明(40%以下) <input type="checkbox"/> 5:その他
妊娠の有無(必須)	<input type="checkbox"/> 1:有り <input type="checkbox"/> 2:不明 <input type="checkbox"/> 3:不明(50%以上) (産科)
Assisted Insemination(必須)	<input type="checkbox"/> 1:有り <input type="checkbox"/> 2:無し

表1 ART登録システムにより収集される項目(治療期間)

- 患者識別(※患者認識番号の末尾に特定不妊治療費助成制度を利用した自治体名を入力)
- 治療周期開始時の満年齢
- 適応
- 卵巣刺激法
- 採卵法
- 治療に用いた卵・胚の種類
- 治療方法
- 特定不妊治療費助成制度の利用
- 精子回収法
- 精液所見
- 採卵数
- 受精卵数(融解胚・卵数)
- 受精卵数
- 胚移植時の発育段階
- 移植胚・卵数
- 凍結胚・卵数
- 黄体期管理
- 副作用の有無
- 妊娠の有無

図2 UMIN登録画面(2)

登録ID	200741M
登録機関の名称	不明
産科施設	1 1:産科施設 (産科施設) (母体) ...
胎児数 (産科)	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎
胎児数 (産科)	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎
胎児数 (産科)	<input type="checkbox"/> 1胎 (産科) <input type="checkbox"/> 2胎 (産科) <input type="checkbox"/> 3胎 (産科) <input type="checkbox"/> 4胎 (産科) <input type="checkbox"/> 5胎 (産科) <input type="checkbox"/> 6胎 (産科) <input type="checkbox"/> 7胎 (産科) <input type="checkbox"/> 8胎 (産科) <input type="checkbox"/> 9胎 (産科) <input type="checkbox"/> 10胎 (産科) <input type="checkbox"/> 11胎 (産科) <input type="checkbox"/> 12胎 (産科)
胎児数 (産科)	* [胎児数] は、1胎、2胎、3胎、4胎、5胎、6胎、7胎、8胎、9胎、10胎、11胎、12胎 <input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎 <input type="radio"/> 4胎 <input type="radio"/> 5胎 <input type="radio"/> 6胎 <input type="radio"/> 7胎 <input type="radio"/> 8胎 <input type="radio"/> 9胎 <input type="radio"/> 10胎 <input type="radio"/> 11胎 <input type="radio"/> 12胎
胎児数 (産科)	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎 <input type="radio"/> 4胎 <input type="radio"/> 5胎
胎児数 (産科)	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎 <input type="radio"/> 4胎

胎児番号	性別	胎児番号 産科	胎児番号 母体	胎児情報			胎児、母体の予後		
				胎児 性別	胎児 胎数	胎児 胎数	7日 経過	28日 経過	死亡年月日 (GGYY)
1 胎児	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女 <input type="radio"/> 不明	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎
2 胎児	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女 <input type="radio"/> 不明	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎
3 胎児	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女 <input type="radio"/> 不明	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎
4 胎児	<input type="radio"/> 男 <input type="radio"/> 女 <input type="radio"/> 不明	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎	<input type="radio"/> 1胎 <input type="radio"/> 2胎 <input type="radio"/> 3胎

表2 ART登録システムにより収集される項目 (妊娠期間)
 GSの数
 確認された胎児数
 妊娠の転帰
 出産児数
 分娩様式
 産科合併症
 児の所見 (性別、在胎週数、出生時体重、生産死産、一卵性多胎の有無)
 先天異常の状況
 生後、児の予後 (7日未満、28日未満の状況と、死亡した場合は死亡年月日)

厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

生殖補助医療の医療技術の標準化、安全性の確保と生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究

登録に関わる人員・ハードウェアの検討

分担研究者 梅澤明弘 国立成育医療センター研究所 部長

研究要旨

生殖補助医療に対する評価は、医療精度のみならず生まれてくる子供達のフォローアップが社会遺伝学や医療福祉の見地からも重要な意味を持つ。そこで本研究においては、既に国立成育医療センター内で運用されているデータベースについて整理し、運用シミュレーションを行い、生殖補助医療によって出生した児に対する長期フォローアップを目的としたデータベースの構築に必要な具体的な人員・ハードウェアに対する検討を行った。

A. 研究目的

生殖補助医療に対する評価は、医療精度のみならず生まれてくる子供達のフォローアップが社会遺伝学や医療福祉の見地からも重要な意味を持つ。そこで本研究においては、生殖補助医療によって出生した児に対する長期フォローアップを目的とした、データベースの構築に必要な具体的な人員・ハードウェアに対する検討を行った。

B. 研究方法

国立成育医療センターにおいてすでに構築されているデータベースについて現状を整理し、コスト、問題点についての検討を行った。国立成育医療センターにおいては、小児慢性特定疾患治療研究事業データベース、川崎病迅速報告システム、小児慢性疾患に

関する症例情報データベース、小児がんデータベース、小児がん患者に対する長期フォローアップシステム等のデータベースが実際に稼働しており、成果を上げている。本研究においても前例のあるデータベースを参考に行った。

検討項目は①責任者の継続性②資金の継続性、事業化の可能性③担当者の継続性である。

C. 研究結果

「小児慢性特定疾患治療研究事業データベース」

平成10-18年度小慢事業の年度毎の各種疾患データベースを国立成育医療センターのサーバー内で縦断的に蓄積されている。そして①小慢事業に継続登録されなくなった患児の転帰を調査する質問紙を

印刷・発送して、その回答結果を入力集計できるソフトを完成させ、一部の実施主体の全疾患群患児に関して調査・解析を行っている。②ホームページにそのまま載せられる内容を出力できるソフトを利用して、平成12-17年度小慢事業のデータを載せているが、ICD10とICD-0との統合等可能なソフトに改良中である。③入力時の重複症例などコンピュータ入力ミスを発見して解決するソフト、④転入前の実施主体のデータを生年月日等により照合連結するソフト、および⑤データクリーニング時にデータを修正できるソフトの作成を行っている。

「子どもの病気に関するインターネットを利用した情報提供」

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）に関する医療情報提供のためのインターネット上のWebサイト構築に当たり、専門医が作成した様々な医療情報の資料を、患者家族が情報提供を受ける側として望ましい形に編集し、さらにそれに専門医が加筆・修正するという複数回の情報交換による協働作業を行っている。

「川崎病迅速報告システム」

リアルタイムな川崎病の流行状況をモニタリングするために、Web登録システム（「川崎病迅速報告システム」）のプログラムを開発し、平成19年度は、平成19年1月に実施した第19回川崎病全国疫学調査

の登録数の上位の医療機関から、各都道府県最低3施設となるように合計200施設を選び、川崎病迅速報告システムの実証実験を開始している。平成19年度12月末現在で110施設の登録があり、順調に稼働している

(<http://www.kawasaki-disease.net/kawasakidata/>)。

「小児慢性疾患に関する症例情報データベース」

平成17~19年度に構築した「小児慢性特定疾患治療研究事業データベース」をモデルとして、小児慢性疾患に関する症例情報データベースを構築するためのプログラム開発に必要な時間・人的資源を試算すると共に、そうしたデータベースを長期に渡り維持・管理しつつ新規開発プログラムを加えていくための、新しい人材育成も含めた持続可能性を担保するための時間・人的資源について検討を行っている。

「小児がんデータベース」

小児難治性疾患の代表的疾患である小児がん（小児悪性新生物）を小児疾患登録データベース構築ならびに検討の具体例として、小児難治性疾患登録データベース構築における疫学的検討ならびに倫理的・法的諸問題について検討を行っている。本データベースにおいては、小児がん登録を一次登録としての発症登録と、二次登録としての症例