

登録とに整理し、各々について疫学的検討ならびに倫理的・法的検討を進めている。

「小児がん患者に対する長期フォローアップシステム」

小児がんを克服した者たちが、様々な晩期障害（長期合併症）を抱えていることが明らかになっているが、これらに対する継続的な支援システムとして長期フォローアップシステムの構築を進めている。

「小児がん検体バンクデータベース」

小児がん臨床研究グループとの連携により国立成育医療センター研究所内に小児がん検体バンク（仮称）が構築されつつある。この検体バンクで保存される検体は、中央病理診断等の臨床診断における余剰検体と、研究のために採取された検体の2種類があり、これらの検体保存の同意の適切なあり方についての倫理的・法的検討を進めている。

①責任者の継続性

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。

②資金の継続性、事業化の可能性

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が、事業化も視野に入れたフォローアップ体制を構築する必要がある。初度経費として、下記のハード、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、ハード、ソフト、人的費用合計で2400万円程度の予算を確保する必要がある。しかしながら、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。

アプリケーションサーバ	1,000,000円程度
データベースサーバ	1,100,000円程度
バックアップ装置	350,000円程度
リレーショナルデータベース管理システム	4,200,000円程度
バックアップソフトウェア ライセンス+サポート	220,000円程度

③担当者

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。

E. 考察

生殖補助医療の評価には時間がかかる。また、フォローアップのためのデータベースの構築についても同様であり、そこに投入される人員、設備の効率的な運用が必要不可欠となる。

今年度で得た知見を基に、上記の項目を有機的に連携させた、データベースのトータルマネジメントシステムを提示していく。

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）
なし

全体構成・費用(1)

初年度導入費用

ハードウェア	アプリケーションサーバ※1 (OS:Red Hat Linux, メモリ:4GB, HDD:300GB (RAID1))	¥1,000,000
	データベースサーバ (OS:Linux, メモリ:4GB, HDD:600GB (RAID1))	¥1,100,000
	バックアップ装置 (圧縮時400GB)	¥350,000
ソフトウェア	リレーショナルデータベース管理システム(Oracle)ライセンス※2	¥4,200,000
	バックアップソフトウェアライセンス+サポート	¥220,000
アプリケーションソフトウェア 開発	登録機能	
	統計解析機能	
	ユーザ管理機能	¥5,500,000
	マニュアル	
	通信、システム、情報保護	¥200,000
セキュリティ管理構築	電話、メールによる問い合わせサポート (月～金、9:00～17:00)	
	講習会実施	¥500,000
エンドユーザー教育(年間)	電話、メールによる問い合わせサポート (月～金、9:00～17:00)	
	障害時オンサイト保守 (月～金、9:00～17:00)	¥500,000
アプリケーションソフトウェア保守 サービス(年間)	ラック利用料	¥2,400,000
	Ping監視	¥1,200,000
	データバックアップ確認+テープ交換(月次)	¥600,000
データセンター利用(年間)※3	Internet回線	¥7,200,000
	合計	¥24,520,000

※はオプションとなります

全体構成・費用(2)

次年度以降

ソフトウェア(年間)	リレーショナルデータベース管理システム(Oracle)サポート※2	¥420,000
	バックアップソフトウェアサポート	¥20,000
エンドユーザー教育(年間)	電話、メールによる問い合わせサポート (月～金、9:00～17:00)	¥500,000
	講習会実施	
保守サービス(年間)	電話、メールによる問い合わせサポート (月～金、9:00～17:00)	¥500,000
	障害時オンサイト保守 (月～金、9:00～17:00)	
データセンター利用(年間)※3	ラック利用料	¥2,400,000
	Ping監視	¥1,200,000
	データバックアップ確認+テープ交換(月次)	¥600,000
	Internet回線	¥7,200,000
	合計	¥12,840,000

※はオプションとなります

- ※1 アプリケーションサーバとデータベースサーバを一つのサーバで実現することも可能
- ※2 リレーショナルデータベース管理システムは、MySQLやPostgreSQLなど、フリーのソフトウェアの選択も可能
- ※3 サーバの運用・管理の方法としてデータセンター利用しない場合、専任のサーバ管理者を雇用する必要がある

オプションの検討

リレーショナルデータベース管理システム

	メリット	デメリット
商用	<ul style="list-style-type: none"> ・サポート体制有 ・導入実績 	<ul style="list-style-type: none"> ・高コスト
フリー	<ul style="list-style-type: none"> ・無償 	<ul style="list-style-type: none"> ・サポート体制無

サーバ構築

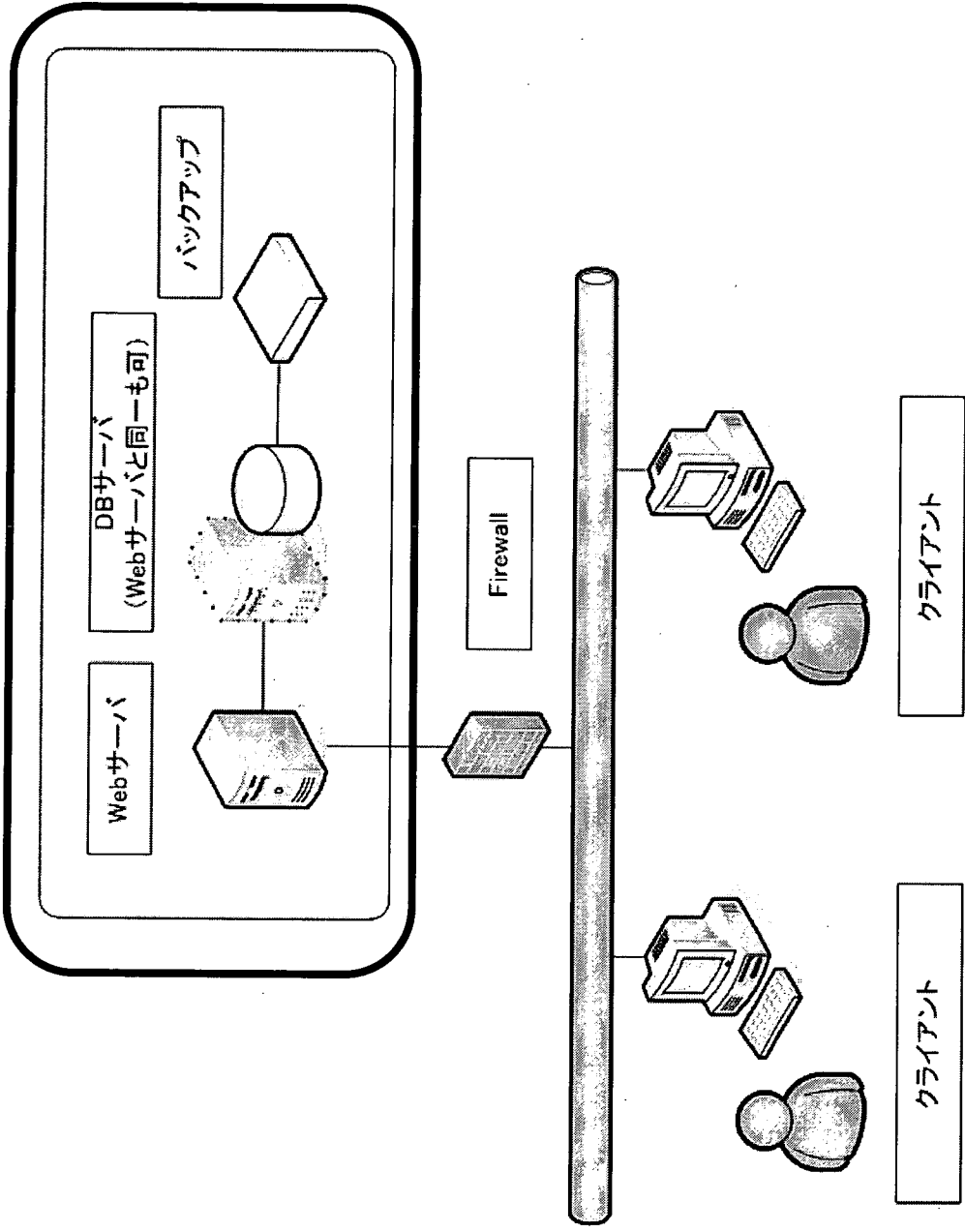
	メリット	デメリット
分散型	<ul style="list-style-type: none"> ・負荷が少ない ・障害時のダメージ小 ・セキュリティ向上 	<ul style="list-style-type: none"> ・高コスト ・運用・管理が煩雑
一体型	<ul style="list-style-type: none"> ・低コスト ・運用・管理が容易 	<ul style="list-style-type: none"> ・負荷が高い ・障害時のダメージ大

サーバ運用・管理

	メリット	デメリット
データセンター利用	<ul style="list-style-type: none"> ・24時間365日の監視体制 ・高セキュリティ対応 ・高障害対応 ・サーバやネットワーク管理からの開放 	<ul style="list-style-type: none"> ・高コスト
派遣	<ul style="list-style-type: none"> ・低コスト 	<ul style="list-style-type: none"> ・人選・雇用形態の策定 ・責任能力

ハードウェア構成図

構築対象



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

生殖医学登録の解析に関する研究

分担研究者：竹下俊行（日本医科大学産婦人科教授）

研究要旨

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。この個別登録においては、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いる。国や各自治体は、この連結可能匿名情報により、当該事業の実態を把握することが可能となり、次年度の事業の予算見積がより正確になると考えられる。現在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日未満の予後について挙げられている。今後これらの調査を進展させ、項目に関しても、児のさらなる長期のフォロー項目を加えることも検討していくべきである。一方、日産婦学会では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。しかし、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、この乖離を埋める方策が必要である。これら生殖補助医療利用者の分娩の転帰の情報、さらに早期新生児および新生児期の予後についての登録は、登録施設で追跡できた範囲内での情報の把握にとどまるため、各自治体に提出される出生届け、母子健康手帳の記載事項の改変などによる補完作業が必須である。

研究協力者

澤倫太郎（日本医大産婦人科講師）
明楽重夫（日本医科大学産婦人科准教授）

A. 研究目的

従来から日本産科婦人科学会の周産期委員会でおこなわれている、全国の120施設が参加する周産期登録で取り扱う分娩数は、2005年度では56,671で、わが国の分娩数1,062,530の5.3%に過ぎない²⁾。残りの多くの診療所や助産施設等における多彩な分娩状況を網羅するための方策は、再検討の必要がある。この中で、生殖補助医療に関

する調査もなされており、体外受精による妊娠では妊娠高血圧症候群、前置胎盤、常位胎盤早期剥離が自然妊娠に比し有意に多いことなどが報告されている。

一方、生殖補助医療により生まれた児に関する統計は、日本産科婦人科学会・登録調査小委員会報告によって出生数等、きわめて基礎的な情報が把握されているに過ぎなかった。平成19年度より症例ごとの個別登録を推進しており、この作業をすすめることにより妊娠分娩転帰の一段階進んだ実態が明らかになるものと推察される。この個別登録においては、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

られている。国や各自治体は、これにより、この事業の実態を把握することが可能となり、国や各自治体における来年度の本事業の予算の確保がより正確かつ容易になると考えられる。現在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日未満の予後について、つまり早期新生児および新生児期の予後について登録されることになる。さらに今後これらの調査を進展させ、項目に関しても、児のさらなる長期のフォローアップ項目を加えることも検討していくべきであるが、これらの情報は登録施設で追跡できた範囲内での情報に限られる。

このように、日本産科婦人科学会内の委員会でも、生殖医療従事者、周産期医療従事者双方が別個に調査し、それぞれ信頼できるデータを出してはいるが、それを照合する操作は未だなされていないのが現状である。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、この乖離を補完する方策が必要である。こうした問題の解決のために考えられる方策として、現在我が国で99%の提出率を誇る出生届や、妊娠初期に交付される母子健康手帳の利用をはかることが挙げられる。

周産期医療における医療介入によるアウトカムの評価には、帝王切率が用いられることが多い。そこでまず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周産期データ・ベースを利用し、生殖補助医療利用者における分娩転帰のうち、帝王切開率オッズを統計的に求め、生殖補助医療施行の、その利用者の分娩転帰への影響を統計的に検討した。これをひとつのモデルとして、今後集積される個票レベルのデータから、生殖補助医

療という医療行為の解析がどこまで可能であるか考察する。

B. 研究方法

①帝王切率を指標とした生殖医療の質の評価解析

生殖補助医療利用者における帝王切開率のオッズを求めるため、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。まず、モデル変数の有意性(Wald検定、 $p < 0.001$)と適合度(ROC曲線、 $AUI = 0.873$)を確認後、解析モデルに基づく生殖補助医療リスク因子のオッズ比を確認した。

②生殖医学登録のトレーサビリティ向上に関する研究

平成18年度、日本産科婦人科学会・登録調査小委員会報告によれば、顕微授精を含めた体外受精による出生児は年間約2万人にのぼり、この調査の始まった昭和61年以来累計15万人以上の出生児がわが国で出生している。しかし不妊治療実施機関と分娩施設は必ずしも同一機関ではないこともあり、生殖補助医療利用者がどこで分娩をしたか、さらに生まれてきた児の予後を追跡調査することは、いまだ困難な場合も少なくない。また地域によっては、いまだ不妊治療を受けることを負にとらえるメンタリティを持っている可能性がある。さらに児の長期予後の調査に対しては、特に第三者配偶子を使用した生殖補助医療の利用者にとって、「子の出自を知る権利」に対する

不安が、トレーサビリティの難しさに拍車をかける可能性があり、追跡調査から離脱した調査対象を拾い上げるなんらかの行政のしかけが必須であると思われる。

この問題解決に対し、最も有効と思われるのが、わが国では99%の実施率でおこなわれている出生届けである。先進諸国のうち、米国各州（カリフォルニア州、ニューヨーク州、イリノイ州、テネシー州、オンタリオ州、ペンシルバニア州）などの出生時登録の項目について検討し、わが国と比較する。また各国、各州における出生時登録に係る法律を検討し、わが国と比較する。

C. 研究結果

(1) 帝王切開率における生殖補助医療リスク因子（表1）

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、既往帝王切開例を除いた99,467件を対象とし、帝切実施の確率が高くなる患者特性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、多変量解析を行った。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。すなわち、「生殖補助医療の既往」は独立した帝王切開リスクではないことが判明した。たしかに不妊治療後に多いとされる多胎（単胎と比較して68倍）は高いオッズを示すが、帝王切開率においては生殖補助医療の利用者は独立した環境リスク因子ではないことが明らかになった。

(2) 生殖医学登録のトレーサビリティ向上に関する研究（図2）

1) わが国の出生時登録の状況：

わが国の民法において、人は出生によって法律上の権利義務の主体となる（民法第3条第1項）とされる。この権利義務の主体である人の身分関係を登録し公証することを目的として戸籍制度があるが、その始期となる人の出生の事実は、できるだけ速やかに戸籍に記載する必要がある。そのため、出生の届出は、14日以内（国外で出生があったときは、3か月以内）に届出をしなければならないものとされており

（戸籍法第49条第1項）、この届出については、嫡出子にあっては父又は母が、嫡出でない子については母が、これをしなければならないものとされている（戸籍法第52条第1項、第2項）。

また、上記の者が届出をすることができないときは、①同居者が、その者も届出できないときは、②出産に立ち会った医師、助産師又はその他の者の順序で届出をしなければならないものとされている（戸籍法第52条第3項）。

出生の届書に記載すべき事項は、すべての届書に記載すべき届出の年月日などの通則事項（戸籍法第29条、第30条参照）のほか、出生の届出に特有の事項として、戸籍法第49条第2項に、

子の男女の別及び嫡出子又は嫡出でない子の別、

出生の年月日時分及び場所、

③父母の氏名及び本籍、もし日本の国籍を有しないときはその旨が、また、戸籍法施行規則第55条に、

①世帯主の氏名及び世帯主との続柄、

②父母の出生の年月日及び子の出生当時の父母の年齢、

③子の出生当時の世帯の主な仕事

（国勢調査実施年の4月1日から翌年3月1日までに発生した出生については、父母の職業も）、

④父母が同居を始めた年月が、それぞれ届書に記載すべき事項として規定されている。

これらは、戸籍に記載する必要の他、人口動態調査票の作成及び住民基本台帳法に基づく住民票の記載のために必要な事項である。

さらに、出生の届出には、出生の届出の内容である出生の事実の真正を担保し、虚偽の届出を防止し、また、人口動態調査上の統計資料とするため、出産に立ち会った医師、助産師等が作成した「出生証明書」を添付しなければならないこととされている（戸籍法第49条第3項）。

この出生の届出に添付する出生証明書については、出生証明書の様式等を定める省令（昭和27年11月17日法務省厚生省令第1号）によって、医師、助産師又はその他の出産立会者が戸籍法第49条第3項の規定により作成する出生証明書には、子の氏名及び性別、出生の年月日時分、出生の場所及びその種別（病院、診療所又は助産所で出生したときは、その名称を含む。）、体重及び身長、単胎か多胎かの別及び多胎の場合には、その出産順位、母の氏名及び妊娠週数、母の出産した子、出生証明書作成の年月日、出生証明書を作成した医師、助産師又はその他の立会者の住所を記載しなければならないとされている。

2) 欧米諸国の実態

合衆国製の米国においては各州ごとに制定された州法によって出生届の手法が規定される。

典型的なニューヨーク州の出生証明書（Birth Certificate）では付帯事項として、

児の奇形の有無、分娩形式（自然分娩か吸引分娩、鉗子分娩、帝王切開分娩）とその適応、麻酔方法などを記載する。また今回妊娠中のリスク・ファクター（妊娠高血圧、糖尿病、前回帝王切開の有無、喫煙の有無等）を記載する。また母体感染症では梅毒、淋病、単純ヘルペス、風疹、クラミジア、B型肝炎、C型肝炎、結核感染の有無を記載する。特記すべきは出生児に対する重要な medical record として「生殖補助医療の有無およびその内容」の記載がなされることである。

3) 母子健康手帳の活用（図3）

1937年に母子保健法が制定され、それに基づいて母子健康手帳（母子手帳）が交付されている。平成18年に一部改訂されたが、基本構成はあまり変化していない。

母子手帳は広く国民に浸透し、妊娠時から小学校入学までの母子の健康全般にわたる情報が記載されており、妊娠の成立過程に関する情報を組み込むことはさほど困難でないと考えられる。

D. 考察

首都圏17施設における周産期母子医療情報（1987年—2000年）に基づいた多変量解析モデルの作成から得られた結論は、少なくとも「生殖補助医療の既往」は独立した帝王切開リスクではないことであった。本データベースに組み込まれた情報が揃えば、生殖医療のアウトカムに関する解析は十分可能であることが判明した。現在進行中の日本産科婦人科学会・登録調査小委員会により遂行中の個別登録が今後順調に展開していくことで少なくとも出生後新生児期までの登録情報に関し、同様の解析をおこなうことによって、貴重な科学的エビデンスが得られることが期待される。

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、これらを取り扱う分娩数は、全体の5.3%に過ぎない。また、同じく日産婦学会の生殖医学登録事業も、平成19年度から症例ごとの個別登録が行われるようになり、妊娠・分娩アウトカムの詳細が明らかになって行くと期待される。

しかし、我が国の現状として、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問題があり、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いく。

そこで、出生届、母子手帳の活用という解決法辿り着くことになる。

欧米諸国では Vital Record Act (米国)、Meldegesetz(ドイツ)と呼ばれる州法が、日本の戸籍法にあたり、特に米国のニューヨーク州法によって定められた出生証明書

(Birth Certificate)には、分娩の状況や感染症を含めた母体合併症の詳細とともに生殖補助医療の内容が記載され、各州の分娩に際してのリスクの解析や出生児の長期的フォローに利用されている。日本の出生証明書は、出生証明書の様式等を定める省令(昭和27年11月17日法務省厚生省令第1号)によって記載内容が規定されており、厚生労働・法務両省の柔軟な運用が期待できる。昨年におこなわれた離婚後300日ルール(民法722条)解決のための法務省民事局長通達(平成19年5月7日通達発出)の流れが参考になる可能性があることを強調しておきたい。さらに戸籍法に準じた情報として取り扱うことで個人情報保護の観点からも問題はより少なくなると考えられる。

また、母子手帳が現在我が国で母子の健康増進にきわめて重要な役割を担っていることを考慮すると、これを活用しない手はない。記載事項は任意性が強く、国民性を考慮すると必ずしも事実が記載されるとは限らないが、検討に値する方策といえよう。

E. 結論

欧米諸国は、わが国における戸籍法に準じた州法が定められ、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。一方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。世界でも例を見ない少子高齢化の時代に突入したわが国における生殖医学登録のあり方を考えるとき、この少子高齢化の時代に適応した、また長期的視野にたった生殖医学登録は、より確実な社会保障政策を推し進めるため早急に必要である。

参考文献

- 1) 澤 倫太郎: 帝切率から見た産科医療のアウトカム指標、日本産科婦人科学会誌 4:260-265、2002
- 2) 平成19年度周産期委員会報告 日本産科婦人科学会誌 59巻6号 1151-1224
- 3) 平成18年度倫理陰会登録・調査小委員会報告 日本産科婦人科学会誌 9:1717-1739、2007

G. 研究発表

(別紙4)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1. ARTによる妊娠の妊娠合併症・分娩転帰に関する研究

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。

変数	オッズ比	信頼区間	変数	オッズ比	信頼区間	変数	オッズ比	信頼区間
血液疾患	1.56	1.14	2.13	既往分娩回数	0.24	0.23	0.26	1994(ベースライン)
糖尿病	2.01	1.62	2.49	分娩週数				1994 1.00
妊娠中毒症	0.36	1.27	1.46	(38週以上42週未満をベースライン)				1995 0.98 0.87 1.10
胎児・胎盤機能不全	1.92	1.51	2.44	37週未満	2.90	2.46	3.42	1996 1.10 0.97 1.22
妊娠糖尿病	1.36	1.10	1.67	42週以上	2.13	1.98	2.28	1997 1.21 1.08 1.35
性感染症	1.83	1.38	2.42	新生児体重(4000g以上)				1998 1.03 0.93 1.15
胎児数(1人をベースライン)					2.78	2.35	3.29	1999 1.14 1.02 1.27
3人以上	68.70	46.33	101.84	胎位(頭位をベースライン)				2000 1.24 1.02 1.50
2人	5.18	4.24	5.79	骨盤位	10.70	9.96	11.50	施設(Fをベースライン)
胎勢回旋異常	3.81	3.48	4.17	横位	51.77	32.60	82.20	A 0.42 0.35 0.50
前期破水	0.81	0.76	0.86	前置胎盤	94.83	75.72	118.76	B 0.56 0.75
羊水感染	4.12	3.31	5.12	常位胎盤剥離	5.57	4.54	6.82	C 0.62 0.50 0.76
羊水過多	2.10	1.70	2.58	DIC	3.17	1.92	5.25	D 0.95 0.69 1.32
羊水過少	3.45	2.94	4.05	狭骨盤	10.59	8.12	13.80	E 1.01 0.88 1.17
臍帯脱出	1.92	1.47	2.50	子宮破裂・切迫子宮破裂				F 1.00
胎児ストレス(妊娠中)	19.55	16.70	22.89		24.61	9.98	60.81	G 1.14 1.00 1.31
胎児ストレス(分娩中)	2.42	2.26	2.59	臍帯巻絡	0.65	0.61	0.70	H 1.21 0.97 1.59
胎児奇形	3.43	2.82	4.17	子癩	3.67	1.59	8.47	I 1.12 0.93 1.36
胎児発育遅延	2.64	2.36	2.96	不妊症治療後	0.77	0.68	0.87	J 1.30 1.12 1.50
年齢階級(29歳—33歳をベースライン)				年(1994年をベースライン)				K 1.26 1.00 1.59
17歳以下	0.61	0.53	0.71	1987	0.65	0.55	0.76	L 1.32 1.15 1.52
18歳から20歳	0.50	0.40	0.63	1988	0.88	0.77	0.99	M 1.42 1.22 1.66
21歳から24歳	0.66	0.60	0.73	1989	0.82	0.72	0.92	N 1.71 1.47 1.99
25歳から28歳	0.74	0.69	0.78	1990	0.80	0.78	0.99	O 1.78 1.56 2.03
29歳から33歳	1.00			1991	0.91	0.81	1.02	P 1.95 1.70 2.23
34歳から38歳	1.68	1.58	1.79	1992	0.85	0.76	0.96	Q 2.32 1.62 3.33
39歳以上	3.59	3.25	3.95	1993	0.98	0.87	1.10	

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。

図1. 生殖医学登録のトレーサビリティ向上に関する研究

① 現行の日産婦生殖医学登録システム

2007年データ 130025 日本医科大学産婦人科

病室番号 07-04

分娩期前診断の最年齢 20歳

妊娠の有無
なし
妊娠経過 (G5A+L1L) (妊娠日: 2007/06/19)

胎児の数 (胎数)
1胎
2胎
不明

産まれた胎児数 (胎数)
1胎
2胎
不明

妊娠の経過 (胎数)
1. 流産 (胎数不明) 2. 子宮内死産 3. 胎内死産
4. 人工妊娠中絶 (胎数不明)
5. 生身 6. 死産 7. 不明
8. 産後手術 (胎数不明) (胎数不明) (胎数不明)

出生状態 (胎数)
1. 健康 2. 軽微 3. 重症 (胎数不明) 4. 不明
5. 胎内死 6. 胎死 7. 不明

分娩経路 (胎数)
1. 自然 2. 吸引 3. 鉗子 4. 予定帝王切 5. 緊急帝王切 6. その他

胎合併症 (胎数)
1. なし 2. あり 3. 不明

胎の所見	性別	出生時の互胎産	出生時の体重	死の状況			生後、死の予後				
				生後、死産	一胎時、多胎	先天性異常の状況	7日未満	28日未満	死亡月日 (西暦)		
1	男	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	女	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	男	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	女	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

② 日産婦周産期登録

産科入力画面

施設名 ケース登録へ

担当医

母体番号 母体名 母入院番号 分娩予定日

母体搬送 なし あり(緊急) あり(非緊急) 住所地(県名)

入院理由 陣痛発来 PROM 管理入院 その他 妊娠中喫煙 なし あり

経産 経産 (今回を含まない) 初産 胎前診断 なし あり

母身長 cm 非妊時体重 kg

分娩 分娩日 時 分 分娩時年齢 才

分娩胎位 頭位 骨盤位 その他 分娩時体重 kg

分娩方法 自然経産 吸引 鉗子 予定帝王切 緊急帝王切 その他

薬物・陣痛促進 なし オキシトシン プロスタグランジン 麻酔 麻酔-オキシトシン 他の薬剤-オキシトシン 麻酔-PG 麻酔-PG-オキシトシン 他の薬剤

分娩CTG異常 あり なし 不明 ED WVD LV Tachy IB SVD Brady その他 分娩時出血量

これらを統合・リンクするシステムが必要

- ・出生届
 - ・母子健康手帳
- の活用

このページは妊婦自身で記入してください。

妊婦の健康状態等

身長	cm	ふだんの体重	kg	妊婦年齢	歳
----	----	--------	----	------	---

○ 次の病気にかかったことがありますか。(あるものに○印)
 高山症 慢性胃炎 糖尿病 肝炎 心臓病 甲状腺の病気
 その他重い病気(病名) _____)

○ 次の感染症にかかったことがありますか。
 風しん(三日はしか) (はい() いいえ 予防接種を受けた)
 麻疹(はしか) (はい() いいえ 予防接種を受けた)
 水痘(水ぼうそう) (はい() いいえ 予防接種を受けた)

○ 今までに子癩を受けたことがありますか。
 なし あり(病名) _____)

○ 服用中の薬(常服薬)
 (_____)

○ たばこを吸いますか。 いいえ はい(1日 本)
 ○ 酒類を飲みますか。 いいえ はい(1日 量) _____)

夫の健康状態 健康 よくない(病名) _____)

いままでの経緯

出産年月	経緯・出産・産後の状態	出生児の 体重・身長	現在の子の 健康状態
年 月	正常・異常(経緯 週(第 月)頃)	kg	歳・否

- 2 -

今回の妊娠の成立過程

○自然妊娠
 ○不妊治療後
 ○体外受精・胚移植、顕微授精など
 ○タイミング法、人工授精など

このページは妊婦自身で記入してください。

妊婦の健康状態等

身長	cm	ふだんの体重	kg	妊婦年齢	歳
----	----	--------	----	------	---

○ 次の病気にかかったことがありますか。(あるものに○印)
 高山症 慢性胃炎 糖尿病 肝炎 心臓病 甲状腺の病気
 その他重い病気(病名) _____)

○ 次の感染症にかかったことがありますか。
 風しん(三日はしか) (はい() いいえ 予防接種を受けた)
 麻疹(はしか) (はい() いいえ 予防接種を受けた)
 水痘(水ぼうそう) (はい() いいえ 予防接種を受けた)

○ 今までに子癩を受けたことがありますか。
 なし あり(病名) _____)

○ 服用中の薬(常用薬)
 (_____)

○ たばこを吸いますか。 いいえ はい(1日 本)
 ○ 酒類を飲みますか。 いいえ はい(1日 量) _____)

夫の健康状態 健康 よくない(病名) _____)

いままでの経緯

出産年月	経緯・出産・産後の状態	出生児の 体重・身長	現在の子の 健康状態
年 月	正常・異常(経緯 週(第 月)頃)	kg	歳・否

- 2 -

図 2. 母子健康手帳の改訂

別紙4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hiraizumi Y, Nishimura I, Ishii H, Tanaka N, Takeshita T, Sakuma Y, Kato M.	Rat GnRH Neurons Exhibit Large Conductance Voltage- and Ca(2+)-Activated K(+) (BK) Currents and Express BK Channel mRNAs.	J Physiol Sci	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2008
Kamoi S, Ohaki Y, Mori O, Kurose K, Fukunaga M, Takeshita T.	Serial histologic observation of endometrial adenocarcinoma treated with high-dose progestin until complete disappearance of carcinomatous foci-review of more than 25 biopsies from five patients.	Int J Gynecol Cancer.	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2008

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Watanabe A, Yamamasu S, Shinagawa T, Suzuki Y, Miyake H, Takeshita T, Orimo H, Shimada T.	Prenatal genetic diagnosis of severe perinatal (lethal) hypophosphatasia.	J Nippon Med Sch.	74(1)	65-9	2007
Mine K, Katayama A, Matsumura T, Nishino T, Kuwabara Y, Ishikawa G, Murata T, Sawa R, Otsubo Y, Shin S, Takeshita T.	Proteome analysis of human placentae: pre-eclampsia versus normal pregnancy.	Placenta.	28(7):	676-87	2007
Mori M, Ishikawa G, Luo SS, Mishima T, Goto T, Robinson JM, Matsubara S, Takeshita T,	The cytotrophoblast layer of human chorionic villi becomes thinner but maintains its structural integrity during gestation	.Biol Reprod.	76(1)	:164-72	2007
黒瀬圭輔、竹下俊 行	不妊診療・現在の課題と 将来展望 不妊・不育の 遺伝カウンセリング	臨床婦人科産 科	Vol.61, No.12,	1478-1481	2007
可世木久幸、富山 僚子、竹下俊行	生殖医学の新展開〔卵 巣〕3.卵巣の加齢と活性 酸素	産科と婦人科	Vol.74, No.12	1597-1601	2007
竹下俊行	産婦人科診療 Data Book 39.不育症	産婦人科の実 際	Vol.56, No.11,	1793-1797	2007

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
峯克也、竹下俊行	ヒト閉経尿由来ゴナドトロピン製剤およびリコンビナントFSH製剤のプロテオーム解析	日本生殖医学会雑誌	Vol.52, No.4,	304-304	2007
富山僚子、竹下俊行	ART用メEDIUMのマウスエンブリオアッセイ(MEA)の意義	日本生殖医学会雑誌	Vol.52, No.4	248-2007	2007
稲川智子、竹下俊行	不育症における第XII因子活性と臨床背景の検討	日本生殖医学会雑誌	Vol.52, No.4,	243-243	2007
里見操緒、竹下俊行	夫リンパ免疫療法後の続発性不妊に関する検討	Reprod Immunol Biol	Vol.21, No.2,	PageS62	2007
竹下俊行	各領域の最新診療ガイドライン 不育症のガイドライン	産婦人科の世界	Vol.59 No.4,	299-308	2007
富山僚子、竹下俊行	不妊症患者における卵胞液内Cu, Zn-Superoxide Dismutase濃度と不妊因子の関係	日本産科婦人科学会雑誌	Vol.59, No.2,	Page464	2007
桑原慶充、竹下俊行	卵巣周期におけるケモカインレセプターCXCR4の発現調節及び局在・機能解析	日本生殖医学会雑誌	Vol.52, No.4	237-237	2007

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

長期予後調査に対する説明と同意

分担研究者 齊藤 英和 国立成育医療センター周産期診療部 医長

研究要旨

生殖補助医療により生まれる児は増加の一途を辿っているが、その長期予後に関して、より正確な評価が必要とされており、昨年までにインターネットを介した生殖補助医療報告システムの構築を行った。

今後このシステムを生かして、さらに長期に児の予後を調査検討するシステムを構築しようと考えている。しかし、それためには、どれくらいの期間のフォローアップが妥当であるかが不明である。そこで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。また、フォローアップが不要と答えた患者はわずか2名であった。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。

さらに、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。

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、強い関心があり、また、これらの調査結果は、出生児のケアにおいても重要になるとと思われる。

研究協力者 中島 章 1)、黄木 詩麗 1)、堀川 隆 1)、中川 浩次 1)
吉田 雅人 2)

1)国立成育医療センター

2)愛育レディースクリニック。

A. 研究目的

前年度までの研究で、生殖補助医療により一卵性双胎の頻度が増加していることが示された。近年の報告では卵胞発育法、卵・胚の体外での培養、顕微授精などの自然とは異なる環境において、エピジェネティックな問題により、Beckwith-Wiedemann syndrom や Angelman syndrom を発症するリスクの上昇など、予測し得ない影響が報告された(1,2)。一方、今のところ生殖補助医療により出生した児であっても、小児期のフォローアップ期間において発癌リスクが上昇するという明確なエビデンスは乏しいが、さらにその後の長期的予後に関する報告はまだ存在しないのが現状である(3,4,5)。

昨年度は生殖補助医療を行った症例についてインターネットを介した登録システムを構築するとともに、具体的な治療方法・副作用から妊娠の状態・分娩様式、生後1ヶ月までの児の状況など、人口動態に影響を与える因子について調査項目を設定した。

今後は、生殖補助医療により出生した児の長期予後を、いかに検証を行っていくかが重要課題となるが、これに関して、治療を受けた患者や出生した児のプライバシー、また体外受精で出生した児であることの告知の問題などを含め、どのように取り扱っていくべきか十分な検討は行われていない。

今回不妊治療中の患者を対象に、出生児の長期予後に対する関心度についてアンケート調査により検討することで、今後のフォローアップ指針を作成していく。

B. 研究方法

当院（国立成育医療センター）不妊外来および協力施設（愛育レディースクリニック）に通院中の挙児希望患者を対象にアンケートを行った。アンケートの内容は年齢、経妊経産、現在の生児数、結婚・不妊歴、これまでの不妊治療の治療内容（ART 経験者、ART を受ける可能性のある患者、ART を受ける意志のない患者、まだ ART について考えたことのない患者）などの背景をもとに、ART 出生児に対して長期予後についてのフォローアップが必要か（必要、必要ない、わからない）、必要と考えた場合、いつまでフォローアップは必要か（満1歳、6歳、12歳、15歳、20歳、一生、わからない）を選択肢形式で行った。（図1）

C. 研究結果

当科および協力施設より、合計164名の回答を得た。この中で、生殖補助医療により出生した児の予後をフォローアップすることが必要と考えている患者は131名(80%)にあたり、一方必要ないと回答は2名(1%)に過ぎなかった（図2）。必要と考える131名で、それぞれいつまでフォ

ローアップは必要かという質問に対する内訳は、1歳までが7名(5%)、6歳までが24名(19%)、12歳までが21名(16%)、15歳までが7名(5%)、20歳までが32名(25%)、一生が23名(18%)という結果であった(図3)。

これを患者が現在受けている治療内容別に分けてみると、ART経験のある患者(66名)では51名(78.5%)が必要と考え、必要ないという意見は1名(1.5%)であった。ARTを受ける事は無いと考えている患者(14名)では必要と考えている割合は9名(64.3%)とやや低い傾向にあった(図4)。またART経験患者や今後ARTを行う可能性もあると考えている患者では、比較的長期にわたるフォローアップが必要と考えている患者が多く、12歳まで(満1歳、6歳、12歳の合計)のフォローアップ期間を考えている患者の割合は、ARTを受けた患者では18名(35.3%)、可能性があると考えている患者では20名(38.8%)、受けることはないと考えている患者では7名(77.8%)であり、またARTを受けることは無いと考えている患者では、1再未満でよいという割合も高くなった(図5)。

すでに生児を持つ患者(48名)と、そうでない患者(114名)の比較では、生児をもつ患者にフォローアップは必要ないという意見

が2名見られ、またフォローアップが必要と考える患者の割合も、生児のない患者の82.5%に対し、72.9%と低い傾向が見られた(図6)。またフォローアップ期間においても生児のある患者においては12歳まで(満1歳、6歳、12歳の合計)が18名(51.4%)で、生児のない患者における12歳までの33名(35.1%)より低年齢の期間だけでよいとする意見の割合が多かった。(図7)

協力病院(愛育レディースクリニック)からは23名の回答を得ることが出来たが、フォローアップは必要と考える患者が19名(82.6%)で、当院の112名(79.4%)とほぼ同等であった(図8)。フォローアップの期間では、両患者間で特に偏りは見られなかった(図9)。

患者年齢を35歳未満(48名)、35歳から40歳未満(62名)、40歳以上(53名)に分けて集計すると、フォローアップは必要と考えている患者はそれぞれ37名(77.1%)、49名(79.0%)、44名(83.0%)とほぼ同等であり(図10)、フォローアップ期間についても年齢による割合の偏りは無かった(図11)。

不妊期間で2年未満(49名)、2年以上5年未満(76名)、5年以上(36名)に分けて見てみると、フォローアップは必要と考えている