

図 5

## 2007年 治療周期の内訳

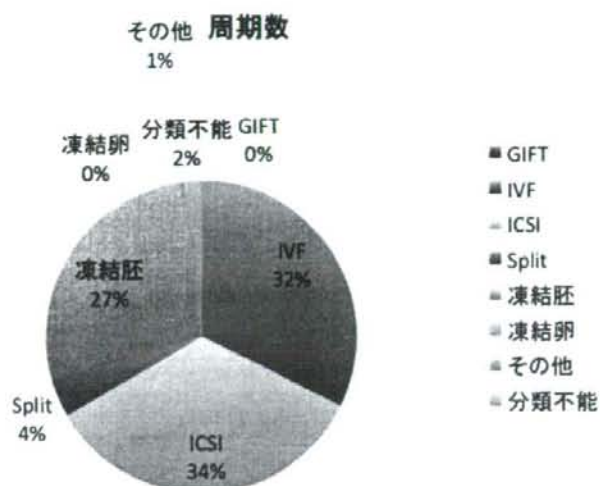


図 6

## 都道府県別妊娠率(30-34歳)

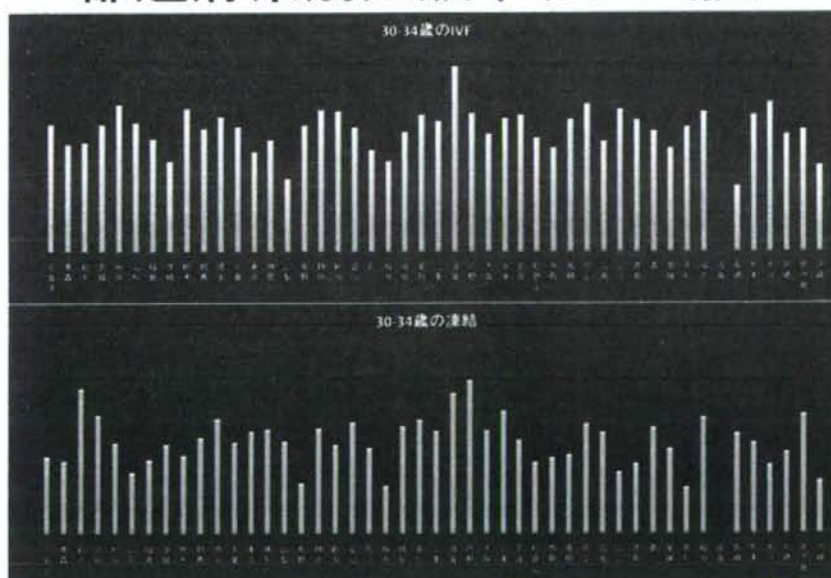


図 7

## 移植胚数の内訳

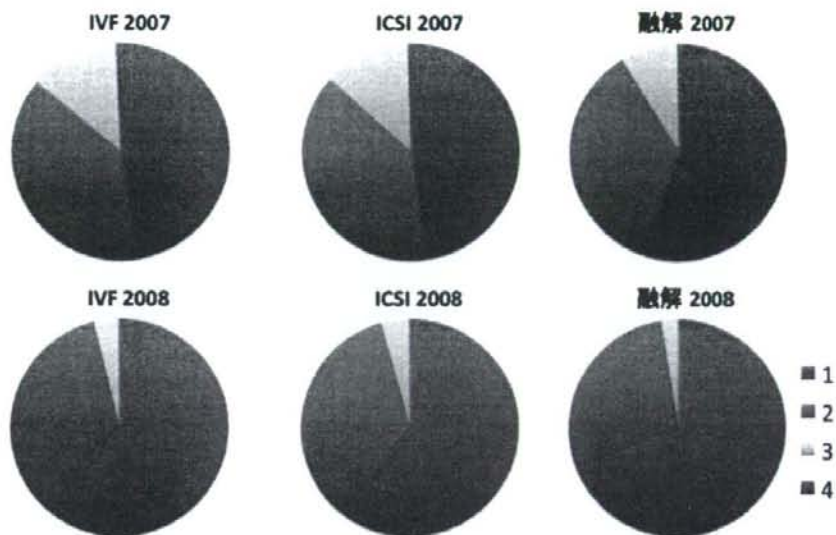


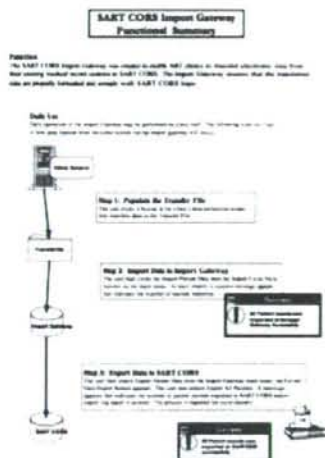
図 8

## 米国ART登録システム



The image shows a screenshot of the SART CORES VERSION 8 DATA COLLECTION FORM, FORM ONE: PATIENT INFORMATION. The form is divided into several sections: "Patient Demographic Section", "Patient Insurance Section", "Patient Referral Section", and "Patient Contact Section (Optional)". Each section contains various fields for data entry, such as "Last Name", "First Name", "Sex", "Date of Birth", "City", "State", "Zip", "Phone Number", "Email", and "Address". There are also checkboxes for "Patient is not applicable" and "Patient is not applicable" for each section.

# SART-CORS Gateway



# 米国におけるデータ公開

**SART National Summary**  
Member statistics presented are from SART member clinics that reported their data through SART.

Search for a clinic by ZIP code:  
Starting ZIP: \_\_\_\_\_ Maximum Distance (in Miles): 75 [Search]

Or, viewed by State:

**All SART Member Clinics**

**Clinic Summary Report**

Treatment Type	Procedure Frequency	Case Status	Progress Frequency
ALL	42%	8%	Case Status
SART	11%	11%	Outpatient Surgery
2017	11%	9%	Outpatient Surgery
			Outpatient Surgery
			Outpatient Surgery
			Outpatient Surgery
			Outpatient Surgery
			Outpatient Surgery
			Outpatient Surgery
			Outpatient Surgery

Member Statistics	2017	2016	2015	2014
Number of clinics	17,119	21,298	16,119	6,828
Percentage of clinics resulting in low bills	48.7	37.2	27.8	17.7
Percentage of clinics resulting in low bills with electronic single payment requests	28.7	20.5	20.2	15.2
Percentage of members resulting in low bills	42.0	34.8	26.1	13.3
Percentage of members resulting in low bills with electronic single payment requests	24.9	17.4	16.7	10.9
Percentage of members with electronic single payment requests	1.6	11.3	10.1	8.1
Percentage of members with electronic single payment requests	20.8	20.8	16.0	8.2
Average number of members transferred	2.3	2.3	2.0	2.2
Percentage of low bills with interest	20.3	27.1	27.4	18.9
Percentage of low bills with interest or more	2.2	1.9	1.4	2.8

Member Statistics	2017	2016	2015	2014
Number of members	9,114	8,814	2,729	496
Percentage of members resulting in low bills	53.1	38.9	28.9	16.7
Average number of members transferred	2.2	2.3	2.1	2.8

Member Statistics	2017	2016	2015	2014
Number of members	6,083	4,881		
Percentage of members resulting in low bills	54.1	38.1		
Average number of members transferred	2.3	2.8		

(研究要旨)

生殖補助医療に対する評価は、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、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。

検討項目として①調査の継続性②問い合わせメール担当者の継続性③セキュリティの担保④実例をもとにした運用シミュレーションを重点に行った。

C. 研究結果

①調査の継続性

フォローアップデータベースとしての特異性を鑑みたくえで、学童期以降も継続して追跡調査を行っていける体制作りが重要である。

②問い合わせメール担当者の継続性

上述の観点から継続性を担保する必要がある。

③セキュリティの担保

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。

#### ④実例をもとにした運用シミュレーション

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。

#### 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、昨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できたことは、本格的な運用を目指す長期フォローアップ体制作りの礎となる。

#### 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

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）

平成 19 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。本研究では首都圏 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、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。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ず、「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。さらに日本産科婦人科学会・登録・調査小委員会において全国 614 の登録施設を対象にしたアンケート調査（回答率：）によれば児の長期予後調査に関し 83%がその必要性を感じており、調査期間は 5 年程度が 41%、調査内容に関しては先天異常の有無のみではなく多数の項目を調査内容に加えるべきと考えていることが明らかになった。同委員会では平成 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。この調査内容にさらに児の長期予後を加えることで、国や各自治体は当該事業の実態を把握することが可能となる。この調査を補完する意味で、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行政の遂行が重要である。

研究協力者：澤 倫太郎  
（日本医科大学産婦人科講師）

1. 背景と目的

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<sup>2)</sup>。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、

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。

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。しかし不妊治療の既往の有無が周産期医療におけるリスクとなり得るかどうかに関する検討はされていない。

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。

## 2. 方法

### ①帝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、既往帝切例を除いた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(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19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、いまだ不妊治療をう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施術者および被施術者の両者にとって「子の出自を知る権利」に対する不安が存在し、トレーサビリティの難しさに拍車をかける可能性がある。そこで追跡調査の実際上の施行者である医療機関に対し、児の長期予後調査に関するアンケート調査を行った。

### 3. 結果

#### (1) 帝王切開率における生殖補助医療リスク因子

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、既往帝切例を除いた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

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

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、

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	
好酸中毒症	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
妊婦糖尿病	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	4.64 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	0.65	0.56 0.75
羊水感染	4.12	3.31 5.12	常位胎盤剝離	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(妊婦中)	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	子宮	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			

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

次年度の事業の予算見積り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発展させ、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。一方で、平成19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、施術者・被施術者の両者に存在することが、トレーサビリティの難しさに拍車をかける可能性がある。

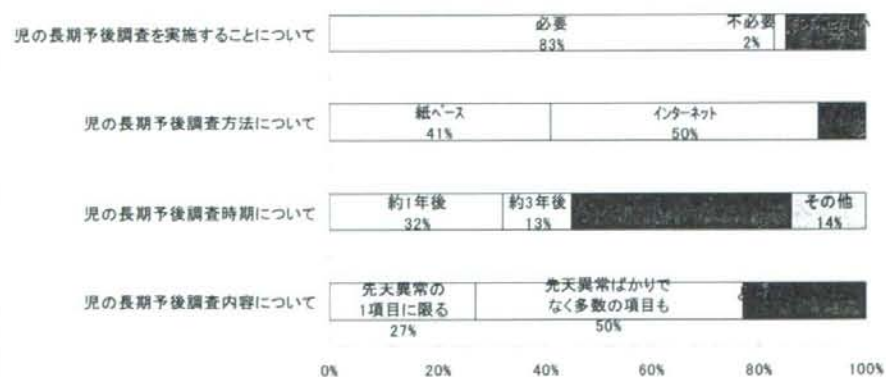
そこで日本産科婦人科学会・倫理委員会・登録調査小委員会に登録されている全国614施設を対象に、児の長期予後調査の必要性、調査方法、調査期間、調査内容に関するアンケート調査を行った。

その結果、児の長期予後調査に関し83%がその必要性を感じており、調査期間は5年程度が41%、調査内容に関しては先天異常の有無のみではなく多数の項目を調査内容に加えるべきと考えていることが明らかになった。

#### 4. 考察

1) 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。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

アンケート調査結果



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。

一方、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行く。

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。

## 2) 母子健康手帳の活用

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。

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。

## 3) 出生届の利用

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、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。一方、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1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。

## 5. 結論

日本産科婦人科学会倫理委員会・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。この調査内容にさらに児の長期予後を加えることで、国や各自治体は当該事業の実態を把握することが可能となる。この調査を補完する意味で、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行政の遂行が重要であり、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。

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。

6. 健康危険情報  
なし。
7. 研究発表  
なし。
8. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。

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不妊診療科 医長

(研究要旨)

長期予後調査に対する説明と同意書を作成するためには、現在、生殖補助医療を受けている患者や医療を行っている医師が長期予後調査にどのような意識を持っているか、調査した上で、説明と同意書を作成することが大切である。

今年度は、医療者側が生殖補助医療で出生した児のフォローアップに関し必要性を感じているかについてアンケートを行うとともに、生殖補助医療で妊娠した症例のうち、その後の経過が不明となる症例の割合を調査し、さらに特定不妊治療費助成制度が予後調査に及ぼす影響についても検討した。

「児の長期予後調査を実施することについて」の項目では、83%が「必要」であると答え、医療を行う側も児の長期予後調査の必要性があると考えていることが判明した。

そこで、日本産科婦人科学会が毎年行っている生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の項目に関し、調査を開始した2000年から2007年のデータで、妊娠後の経過不明症例の率を検討した。2000年に体外受精、顕微授精、凍結融解胚移植の治療して妊娠した症例の妊娠後経過不明症例の割合は、年々増加傾向を示していたが、2007年では急激に上昇した。これは、2007年がインターネットの登録の初年度にあたるため、このシステムにまだ精通していないことも大きな要因の可能性としてあげられる。

この特定不妊治療費助成制度が、妊娠した症例のうち経過不明症例となった割合に及ぼす影響について検討すると、どの治療においても、特定不妊治療費助成制度を利用した症例のほうが経過不明症例の割合が低かった。しかし、いずれにしても2007年は他の年に比較し経過不明症例の割合が高かった。

患者側、医療側双方とも登録の必要性に強く感じていることから、症例ごとの登録をより登録しやすいシステムとするとともに、長期に児の調査を行うには、それに協力しようとするインセンティブを強める何らかのシステムが必要と考えられる。今後、この結果を踏まえて、児の長期予後調査の説明と同意書の作成を考慮したい。

研究協力者：齊藤 隆和、堀川 隆、久須美 真紀、和田 みどり、  
伊藤 めぐむ、高橋祐司  
国立成育医療センター・周産期診療部・不妊診療科

#### A. 研究目的

前年度の研究において、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した。その結果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判明した。また、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、強い関心があった。

そこで本年度は不妊治療施設における、児の長期予後調査の必要性に対する意識についてアンケート調査を行うとともに、現在までのシステムによる、出生後1ヶ月までの調査における実態について調査した。これらのより、最終年度の研究テーマである、「長期予後調査に対する説明と同意」の作成にかかわる、問題点を検討した。

#### B. 研究方法

今年度は、医療者側が生殖補助医療で出生した児のフォローアップに関し必要性を感じているかについて、日本産科婦人科学会に登録されている生殖補助医療登録施設613施設にアンケートを送り(図1)、返信はF A

Xまたは、e-mailで調査を行った。また、日本産科婦人科学会が毎年行っている生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の項目に関し、調査を開始した2000年から2007年のデータで、妊娠後の経過不明症例の率を検討し、さらに特定不妊治療費助成制度が予後調査に及ぼす影響についても検討した。なお、2007年のデータは2008年11月30日までに、インターネットに登録されたデータで解析した。

#### C. 結果

生殖補助医療登録施設613施設にアンケート調査を行い、208施設(34%)より回答を得た。生まれた子供の長期予後調査の問いに関しては、「児の長期予後調査を実施することについて」の項目では、83%が「必要」と答え、2%が「不必要」と答えた(図2)。その他の問いに関しては、以下の回答であった。「調査方法について」は、「紙ベースで」が41%、「インターネットを用いて」が50%、「その他」が9%であった。

「調査時期について」は、「約1年後」が32%、「約3年後」が13%、「約5年後」が41%、「その他」が14%であった。

「調査内容について」は、「先天異

常の1項目に限る」が32%、「先天異常ばかりでなく多数の項目も」が50%、「どちらともいえない」が23%であった。

そこで、日本産科婦人科学会が毎年行っている生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の項目に関し、調査を開始した2000年から2007年のデータで、妊娠後の経過不明症例の率を検討した。2000年から2006年は施設ごとにまとめたデータを紙ベースで集計・解析し、2007年は症例ごとのデータをインターネットを通じて登録し解析したものである。

2000年に体外受精、顕微授精、凍結融解胚移植の治療して妊娠した症例の妊娠後経過不明症例の割合は、それぞれ、5.3、3.1、6.3%であり、その後年々増加傾向を示し、2006年治療分では、11.7、13.7、15.0%まで上昇している。さらに2007年では、29.9、28.1、28.7%と急激に上昇した(図3)。

特定不妊治療費助成制度が開始され数年を経るが、2007年では、この制度を利用した症例は32%、利用しなかったと答えた症例は45%、未記入は23%であった(図4)。

この特定不妊治療費助成制度が、妊娠した症例のうち経過不明症例となった割合に及ぼす影響について検討すると、どの治療においても、特定不妊治療費助成制度を利用した症例のほうが経過不明症例の割合が低かった(図5)。しかし、いずれにし

ても2007年は他の年に比較し経過不明症例の割合が高い。

#### D. 考察

生殖補助医療登録施設613施設にアンケート調査の結果より、回答率が全生殖補助医療登録施設の34%ではあるが、医療を行う側も児の長期予後調査の必要性があると考えていることが判明した。

日本産科婦人科学会が毎年行っている生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の項目に関しては、2007年の「妊娠後の経過不明」割合が急激に上昇した理由として、2007年がインターネットの登録の初年度にあたるため、このシステムにまだ精通していないことも大きな要因の可能性としてあげられる。

特定不妊治療費助成制度を2007年に利用した症例は32%と比較的少ないが、これは、年2回までの助成とした場合、年に何回も治療を受ける方が多い可能性もある。

どの治療においても、特定不妊治療費助成制度を利用した症例のほうが経過不明症例の割合が低かったことより、助成制度利用することにより、児の長期予後を調査するための、何らかのインセンティブになる可能性があると考えられた。

#### E. 結論

患者側、医療側双方とも登録の必要性に強く感じていることから、症例ごとの登録をより登録しやすいシステムとするとともに、今回は生後

1 ヶ月までの調査であったが、さらに長期に児の調査を行うには、それに協力しようとするインセンティブを強める何らかのシステムが必要と考えられる。今後、これを踏まえて、この治療を開始する以前に、児の長期予後調査の説明と同意書の作成を考慮したい。

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  
なし。

図1.

## 生殖補助医療の実施登録施設 各位

平素、日本産科婦人科学会 生殖医学登録にご協力いただきありがとうございます。

さて、2007年よりインターネットを用いたART登録を開始し、2007年治療分の登録はすでに12万件を超えております(9月末現在)。このたび、登録に協力いただいている経験やご意見をお聞かせいただき、登録システムをさらに登録しやすいものに改良していきたいと考えました。

下記の質問事項にお答えいただき、この用紙をFAX 03-5842-5470 してください。電子メール art@jsog.or.jp でご回答いただいても結構です。その際は質問の項目番号のあとに回答をご入力ください。

諸事御多忙中のところ誠に恐縮に存じますが、平成20年10月20日までにご回答くださいますようお願い申し上げます。

問1 貴施設の2007年の総ART治療周期数(体外受精、顕微授精、凍結融解卵・胚移植などの合計)

合計:	周期
-----	----

### 現在の登録システムに関して

問2 現在のインターネットを用いた登録システムについて

- |             |
|-------------|
| a いまままでよい   |
| b 改良すべき点がある |
| c どちらともいえない |

問3 問2でbおよびcを選択されたかたにお尋ねします。どのような点を改良したらより登録しやすくなるか具体的にお書きください。また、気になる点がありましたらお書きください。

### 児の長期予後調査に関して

生まれた子供の長期予後調査は、5歳前後を対象に、厳選された項目にしばらくインターネットによる登録とは切り離し、紙ベースで登録することを検討しています。

例：1. 先天異常の有無(1. 有、2. 無)  
2. 有りのとき

診断名：(自由記載、あるいは症状記載)、情報が不足している場合は「詳細不明」も可とする

問4-1 調査を実施することについて

- |      |
|------|
| a 必要 |
|------|

- |         |
|---------|
| b 不必要   |
| c わからない |

問4-2 調査方法について

- |               |
|---------------|
| a 紙ベースで       |
| b インターネットを用いて |
| c その他         |

問4-3 調査時期について

- |        |
|--------|
| a 約1年後 |
| b 約3年後 |
| c その他  |

問4-4 調査内容について

- |                    |
|--------------------|
| a 先天異常の1項目に限る      |
| b 先天異常ばかりでなく多数の項目も |
| c どちらともいえない        |

問4-5 その他、何かご意見がありましたらお書きください



図2.

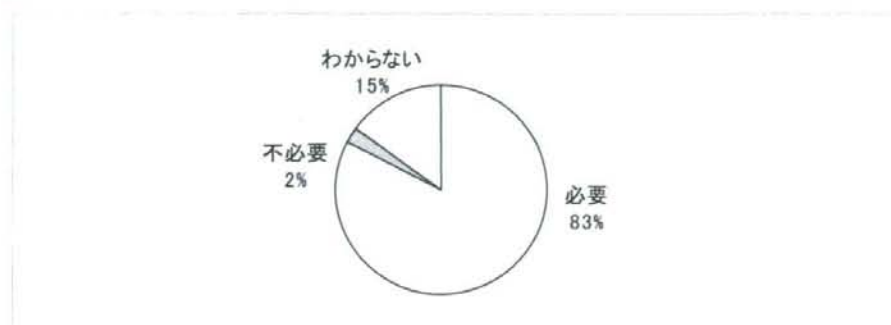


図3.

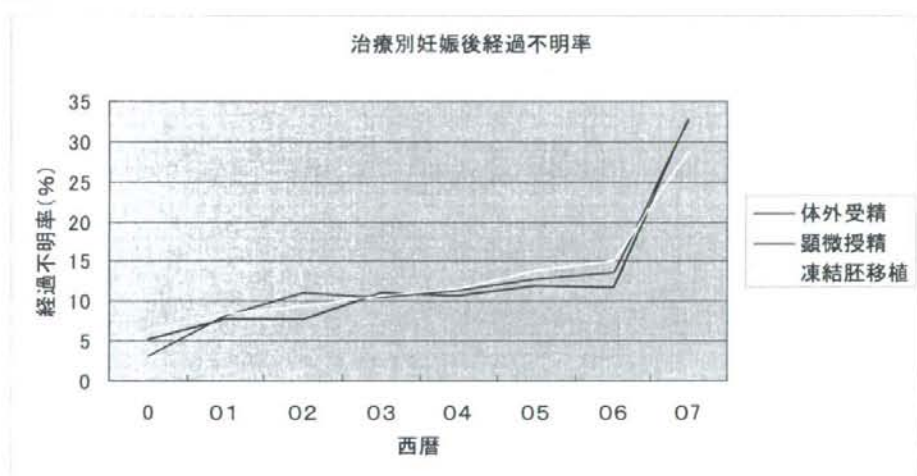


図4.

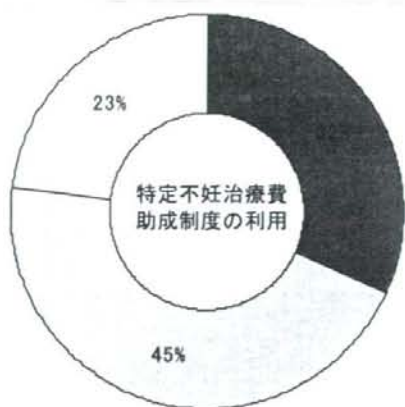
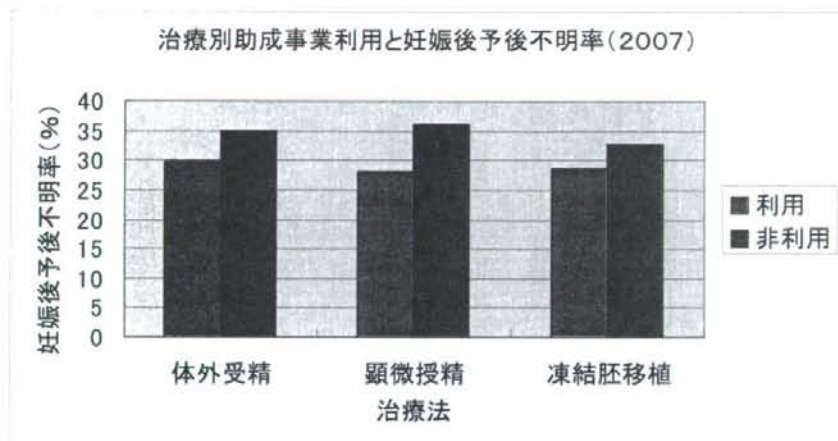


図5.



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に関する H19-DRR のメチル化解析

分担研究者 緒方 勤 国立成育医療センター研究所 小児思春期発育研究部 部長

研究要旨

一卵性姉妹の片方だけに H19-DMR の低メチル化が生じ、その結果、シルバーラッセル症候群が発症した。今回の成績は、生殖補助医療における多胎（特に双胎）妊娠が、インプリンティング異常症の原因の一つである可能性を示唆する。

A. 研究目的

生殖補助医療により出生した児において、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。これを明らかにするためには、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。

われわれは、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患者を 80 例以上集積し、第 7 染色体と第 11 染色体の解析を行っている。その過程で、昨年度、2 例の生殖補助医療出生児においてメチル化異常を同定した。

本年度は、一卵性双胎女兒の片方にシルバーラッセル症候群表現型と第 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 H19-DMR (differentially methylated region) の低メチル化を同定した。この結果は、生殖補助医療では、複数の受精卵を子宮に戻すことが多い（多かった）ために、多胎（特に双胎）の頻度が多いことが知られていることから、重要な示唆を与えると考えられる。

B. 研究方法

対象：片方のみがシルバーラッセル症候群表現型を呈する双胎女兒である。この双胎児は自然妊娠で受精している。胎盤の血管吻合は認められていない。

マイクロサテライト解析：双胎が一卵性か二卵性かを鑑別するために、患者、双胎女兒、両親の末梢血ゲノム DNA を用いて、26 座位の解析を行った。

メチル化解析：末梢血ゲノム DNA にたいして bisulphite 処理を行ない、H19-DMR のメチル化パターンを COBRA 法と bisulfite sequencing により解析した。この bisulphite 処理により非メチル化 cytosine 残基のみが uracil を経て thymine に変換されることから、メチル化 CpG と非メチル化 CpG を塩基配列として鑑別できる。そして、この H19-DMR 上の CpG islands の cytosine 残基は、母親由来アリルでは非メチル化、父親由来アリルではメチル化され、父親アリルからのみ成長因子 IGF2 が発現する。したがって、低メチル化を生じるエピ変異は IGF2 発現低下を介してシルバーラッセル症候群を招く。

C. 研究結果

マイクロサテライト解析：双胎女兒が一卵性であることが確認された。同時に、シルバーラッセル症候群を招く第 7 染色体母親性ダイソミー、子宮内発育不全を招く第 14 染色体母親性ダイソミーが否定された。

メチル化解析：H19-DMR のメチル化パターンは、患者では低メチル化、健常姉妹では正常であった（図）。患者の低メチル化の頻度は、およそ 1 : 3 であった。

D. 考察

以上の成績は、一卵性姉妹の片方だけに H19-DMR の低メチル化が生じ、その結果、シルバーラッセル症候群が発症したことを示す。その原因として、4-8 細胞期に DNMT1 によるメチル化維持が阻害されたことが推測される。事実、低メチル化の頻度がおよそ 1 : 3 であったことは、この概念に一致する。そして、この DNMT1

がX染色体不活化のためのメチル化維持にも用いられることから、双胎女児において、DNMT1の相対的不足が生じやすく、そのために、このようなインプリンティング異常が発症しやすいと考えられる。なお、今回の症例では、胎盤の血管吻合がなかったために、末梢血で低メチル化が検出されたが、血管吻合があると正常児の細胞移行のために、マスクされることになり、

この場合、細胞移行が生じない皮膚繊維芽細胞などを解析する必要がある。

以上、今回の成績は、生殖補助医療における多胎（特に双胎）妊娠が、インプリンティング異常症の原因の一つである可能性を示唆する。このようなインプリンティング異常の発症は、生殖補助医療において出生した双胎児（特に女児）において、皮膚繊維芽細胞などを用いて解析する必要があると考えられる。

E. 健康危険情報  
なし。

F. 研究発表  
論文発表

1. Kagami M, Sekita Y, Nishimura G, Irie M, Kato F, Okada M, Yamamori S, Kishimoto H, Nakayama M, Tanaka Y, Matsuoka K, Takahashi T, Noguchi M, Tanaka Y, Masumoto K, Utsunomiya T, Kouzan H, Komatsu Y, Ohashi H, Kurosawa K, Kosaki K, Ferguson-Smith AC, Ishino F, Ogata T. Deletions and epimutations affecting the human chromosome 14q32.2 imprinted region: implications for the phenotypic development in paternal and maternal uniparental disomy for chromosome 14. *Nature Genetics* 40 (2): 237-242, 2008.
2. Yamazawa K, Kagami M, Ogawa M, Horikawa R, Ogata T. Placental hypoplasia in maternal uniparental disomy for chromosome 7. *American Journal of Medical Genetics A* 146 (4): 514-516, 2008.
3. Hosoki K, Ogata T, Kagami M, Tanaka T, Saitoh S. Epimutation (hypomethylation) affecting the chromosome 14q32.2 imprinted region in a girl with upd(14)mat-like phenotype. *European Journal of Human Genetics* 16 (8): 1019-1023, 2008.
4. Yamazawa K, Kagami M, Nagai T, Kondoh T, Onigata K, Maeyama K, Hasegawa T, Hasegawa Y, Yamazaki T, Mizuno S, Miyoshi Y, Miyagawa S, Horikawa R, Matsuoka K, Ogata T. Molecular and clinical findings and their correlations in Silver-Russell syndrome: implications for the critical role of *IGF2* as the growth determinant and the differential imprinting regulation of the *IGF2-H19* domain in bodies and placentas. *Journal of Molecular Medicine* 86 (10): 1171-1181, 2008.
5. Kagami M, Yamazawa K, Matsubara K, Matsuo N, Ogata T. Placentomegaly in paternal uniparental disomy for human chromosome 14. *Placenta* 29 (8): 760-761, 2008
6. Yamazawa K, Kagami M, Fukami M, Ogata T. Monozygotic female twins discordant for Silver-Russell syndrome and hypomethylation of the *H19*-DMR. *Journal of Human Genetics* 53 (10): 950-955, 2008.
7. da Rocha ST, Edwards CA, Ito M, Ogata T, Ferguson-Smith AC. Genomic imprinting at the mammalian *Dlk1-Dio3* domain. *Trends in Genetics* 24 (6): 306-16, 2008.
8. Ogata T, Kagami M, Ferguson-Smith AC. Molecular mechanisms regulating phenotypic outcome in paternal and maternal uniparental disomy for chromosome 14. *Epigenetics* 3 (4): 181-187, 2008.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
なし。