

20092300/A・B

# 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 21 年度研究報告書

平成 19～21 年度総合研究報告書

平成 22 年 3 月

主任研究者 吉村 泰典

# 目 次

|     |   |    |
|-----|---|----|
| I   | 平成 21 年度総括研究報告書                               |    |
|     | 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                  | 3  |
|     | 吉村 泰典   |    |
| II  | 平成 21 年度分担研究報告書                               |    |
|     | 1. 生殖医学登録入力システムの構築                            | 14 |
|     | 苛原 稔  |    |
|     | 2. 生殖医学登録の解析に関する研究                            | 31 |
|     | 竹下 俊行   |    |
|     | 3. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討                         | 36 |
|     | 梅澤 明弘   |    |
|     | 4. 海外生殖補助技術管理機構の検討                            |    |
|     | ～英国における新 HFE 法の意義と ART の安全管理～                 | 38 |
|     | 石原 理  |    |
|     | 5. 長期予後調査に対する説明と同意                            |    |
|     | ～特定不妊治療助成制度の効率について～                           | 47 |
|     | 齊藤 英和   |    |
|     | 6. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究                      |    |
|     | ～Prader-Willi 症候群発症における高齢出産と生殖補助医療の影響～        | 53 |
|     | 緒方 勤  |    |
|     | 7. ART の安全性に関する研究                             | 57 |
|     | 秦 健一郎   |    |
|     | 8. 我が国における卵子提供由来分娩に関わる実態調査及び周産期母子センター担当者の意識調査 | 64 |
|     | 久慈 直昭   |    |
|     | 9. 我が国における非配偶者間人工授精実施機関における出自を知る権利・告知に関する意識調査 | 77 |
|     | 吉村 泰典   |    |
|     | 久慈 直昭   |    |
| III | 平成 19～21 年度総括研究報告書                            |    |
|     | 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                  | 97 |
|     | 吉村 泰典   |    |

|  |     |
|--|-----|
| IV 平成 19～21 年度総合・分担研究報告書                                 |     |
| 1. 生殖医学登録入力システムの構築<br>苛原 稔                               | 114 |
| 2. 生殖医学登録の解析に関する研究<br>竹下 俊行                              | 138 |
| 3. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討<br>梅澤 明弘                           | 167 |
| 4. 海外生殖補助技術管理機構の検討<br>石原 理                               | 171 |
| 5. 長期予後調査に対する説明と同意<br>～特定不妊治療助成制度の効率について～<br>齊藤 英和       | 184 |
| 6. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究<br>緒方 勤                         | 195 |
| 7. ART の安全性に関する研究<br>秦 健一郎                               | 203 |
| 8. 生殖補助技術の安全・品質管理<br>久慈 直昭                               | 212 |
| 9. 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<br>岩崎 美枝子<br>吉村 泰典<br>久慈 直昭 | 222 |

平成 21 年度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  
（主任研究者；吉村泰典）

平成 21 年度総括研究報告書

吉村泰典 慶應義塾大学教授

（研究要旨）

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調査、第二に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、第一に調査を行うため基礎となるデータ収集システムとして 2007 年から稼働し始めた日本産科婦人科学会オンライン登録システムを検証した。年齢別の妊娠率、出産率に加えて、移植胚種別、移植胚数別にみた多胎率に関する詳細なデータ、刺激方法別の成績を示すことが可能であり、単一胚移植が普及していることを早期にモニターすることも可能であった。今後の課題としてデータの精度に関して手作業などによる検証が必要であること、年々新しくなる ART 手技の詳細を取り入れるためには変更が容易なシステムが必要とされること、特に胚凍結を含む治療に対応するため各治療ステップ毎に詳細に入力と相互の関連性をもつデータ構造の構築が必要であることなどが明らかになった。第二に、ART データベースと周産期データベースの連結のための施策として考えられる、母子手帳への ART データの記入について、実際に ART を受けているクライアントを対象としてアンケートを実施した。多くのクライアントは、ART 児の長期予後調査の必要性を認めていたが、自分の子どもに関しては調査して欲しくないと回答したものが少なからず存在した（12.0%）。また調査法としては、医療機関同士の連絡により行うとしたものが 74%、母子手帳を利用するとしたものが 21%であり、仮に母子手帳への記載が制度化されたとしても、記入しない、絶対反対と回答したものが 51%に認められた。第三に、ART 出生児長期予後データベース構築に必要な人員・ハードウェアについて、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、小規模データベースを立ち上げて運用シミュレーションを行い、具体的な人員・ハードウェアに対する検討を行った。結果として、とくに運用を担う人員にか

かる人件費を継続的に捻出する資金を新たに検討する必要があると共に、個人情報保護とセキュリティーを考慮したシステム構築を行う必要性が明らかになった。第四に、海外における ART 児の長期予後調査体制および品質管理・安全管理の一例として、英国の状況を調査した。HFE 法の 18 年ぶりの改正と Cord of Practice 8 版の発行は、ART に対する社会の受入や態度が変化し、また法律や社会規範そのものもが変化したこと、医学・科学の進歩により ART 技術および胚研究の種類が変化したことに対応したものであった。ART の安全管理は、取り違えを予防するための電子識別など新テクノロジー導入と勤務者に対する継続的な教育支援などにより確保されている。提供配偶子の確保は精子についても、卵子についても引き続き困難な状況であり、海外渡航により補われている。

また、特定不妊治療助成制度については、日本産科婦人科学会の ART 登録データを解析すると特定不妊治療助成制度への登録があるとするデータは 27% であり、年齢層では 35-39 歳群が最も多く、続いて 30-34 歳群が多かった。しかし、各年齢群の中で登録有りと、登録なしの群の比をとってみると、制度利用率は最も若い 29 歳群で高く (41.1%)、年齢が進むにつれて低下した。一方治療周期あたりの妊娠率・生産分娩率はともに利用群で高かった。34 歳までの症例で治療周期あたりの生産分娩率を検討したが、やはり利用群で高く、比較的妊娠しやすい症例が治療開始の初回、2 回目の治療周期に助成制度を利用していることが多いことが推測され、この特定不妊治療助成制度が、効率よく利用されていると結論できた。

ART の安全性については、ART で増加が懸念されているインプリント異常に由来する疾患について解析を行った。まず、Prader-Willi 症候群 (PWS) 患者の遺伝的発症原因の解明を介して以下のことを明らかとした。(1) 本邦における晩婚化を背景とした出産年齢の高齢化は、trisomy type の第 15 染色体母親性ダイソミー患者の割合の増加に強く関与しているものと考えられる。(2) 生殖補助医療により生まれた患者が優位に多いことは、高齢出産とは別の生殖補助医療に関わる因子が PWS の発症に関連することを示唆する。また我々が確立した、異なる染色体上に散在するインプリント関連領域を網羅的に解析する系を用いて、いくつかの稀な発生異常の同定を行うとともに、ART 後妊娠の IUGR 症例の胎盤を解析した。さらに ART 後妊娠の子宮内胎児発育遅延 12 症例に関しては、DNA メチル化異常は検出されなかった。一方周産期母子センターに対して行った卵子提供後妊娠・分娩の予後調査の結果、我が国における卵子提供妊娠・分娩の全分娩に対する割合は漸増しているものの、その割合は 10000 例に 1 例程度であった。卵子提供後妊娠では妊娠高血圧の合併が多く、また異常出血の頻度が高いことが示唆され、母子センター担当者の過半数が卵子提供後妊娠・分娩は合併症が多く、周産期母子センターで取り扱うべきであると考えていた。

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については、現在我が国において AID 治療を施行している施設に対する調査を行った。その結果、全ての施設において告知・出自を知る権利の重要性を夫婦に説明していることが明らかとなった。しかし告知の最終的な判断は夫婦に任せる傾向があり、医療者としては中立的な立場をとるようにつとめていることが伺われた。実際に告知や出自を知る権利を夫婦に説明しているのは医師が主であったが、医師以外に半数の施設でカウンセラーが同時に説明をしていた。また全ての施設で告知を考えている夫婦は少数だが認められることが推察された。

## 1. 生殖医学登録入力システムの構築（苛原）

本年は2007年に日産婦ARTオンライン登録で得られたデータからどのような資料を得ることができ、あるいはどのような情報が得られないかを検証し、今後ARTの標準化と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必要なART登録入力システム（新システム）を設計するにあたり、必要な要件を検討した。さらに生殖医療により増加していると言われている多胎妊娠の実態に関して、医療実施機関に対するアンケート調査からその動向と問題点を検討した。

オンラインで登録された2007年ART登録データから、年齢別の妊娠率、出産率に加え、移植胚種別、移植胚数別にみた多胎率に関する詳細なデータ、刺激方法別の成績を示すことが可能であり、単一胚移植が普及していることを早期にモニターすることも可能であった。今後の課題としてデータの精度に関して手作業などによる検証が必要であること、年々新しくなるART手技の詳細を取り入れるためには変更が容易なシステムが必要とされること、特に胚凍結を含む治療に対応するため各治療ステップ毎に詳細に入力と相互の関連性をもったデータ構造が必要であること、得られたデータの2次利用には人、時間などが必要であり支援が必要であることなどが明らかとなった。尚、本研究期間内に早急な対策が必要と思われた箇所は、問題点を指摘し、変更が行われることとなった。

ART実施施設を対象に行った多胎発生に関するアンケート調査では、2006-2008年に今国で行われている生殖医療の53-60%と考えられるデータが集まった。排卵誘発治療方法の改善とARTにおける移植胚数の減少、制限から多胎妊娠はやや減少していることが明かとなった。特に問題を発生しやすい3胎以上に着目すると、ARTにおいては移植胚数が2008年4月以降原則として2胚以下となったため著明に減少している一方、一般排卵誘発では必ずしも減少傾向になく、全体としてみると一般排卵誘発によるものが過半数を超えている。ARTにおける2胎を含めた多胎妊娠予防策とともに、一般排卵誘発における3胎以上の多胎妊娠予防に関して今後も検討が必要である。

## 2. 生殖医学登録の解析に関する研究（竹下）

昨年度に本研究班が行った全国614の生殖補助医療登録施設を対象にしたアンケート調査によれば、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%と考えていることが明らかになった。しかし不妊治療実施機関と妊婦健診・分娩取り扱い施設は同一機関ではないことも多く、

ART 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、現在のわが国の状況では決して容易ではない。各不妊治療実施施設の自助努力による追跡調査には限界があり、何らかの行政的な施策の必要性が指摘されている。その策の1つとして母子健康手帳や出生届を利用する方法が考えられるが、多くの問題が内在している。

そこで、今回は実際に ART を受けているクライアントを対象として、長期予後調査の必要性・方法などに関するアンケートを実施した。多くのクライアントは、ART 児の長期予後調査の必要性を認めているが (94.3%)、自分の子どもに関しては調査して欲しくないと回答したものが少なからず存在した (12.0%)。調査の方法としては、医療機関同士の連絡により行うとしたものが 74%、母子手帳を利用するとしたものが 21%であった。仮に母子手帳への記載が制度化されたとしても、記入しない、絶対反対と回答したものが 51%に認められ、母子手帳や出生届に記載することに対する抵抗はかなりのものを感じていることが明かとなった。

今後、日産婦学会による個別症例登録番号などを活用し、日本生殖医学会、日本周産期新生児医学会、日本産婦人科医会、および厚生労働省、地方自治体を巻き込んでの総合的な検討が不可欠である。

### 3. 登録に関わる人員・ハードウェアの検討 (梅澤)

ART 出生児に対する長期フォローアップ・データベースを実際に立ち上げた場合の問題点をシミュレーションするために、小規模データベースを立ち上げ、その運用面における問題点の洗い出しを行った。具体的にはアプリケーションサーバとデータベースサーバの統合、使用するリレーショナル型データベース、カード型データベース、階層型データベース、ネットワーク型データベース、オブジェクト型データベース等それぞれのメリット、デメリットを勘案した上で、人件費を除いた実際の仮データベースにおける検討を行った。また、フォローアップのためのデータベース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ため、それら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考案した。

#### 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。成育医療センターが所有する様々な疾患・難病データベースにおいては、厚生労働科学研究費等の予算の裏付けがある場合に研究者の責任において運用しているが、これらの資金は期限が区切られており、少なくとも6年以上の長期予後データベースを構築する必要がある出生児データベースには不適當であり、



新たな枠組みが必要である。

## 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を見込む必要がある。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。国立成育医療センターにおいて、事業化に成功した例として、「妊娠と薬データベース」がある。

## 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り、ランニングコストを考慮すると兼任の方が望ましいとも考えられる。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。

結論として、ART由来児長期予後フォローアップ・データベース構築には少なくとも6年以上の継続性が必要であり、これらの情報を取り扱う専門データベースの運用を行うに当たり教育訓練を徹底する必要がある。これらの人件費にかかる費用についてはもっとも継続性が要求される費用であり、国家プロジェクトとしての位置づけを検討する必要がある。ハードウェアに関しては日進月歩で技術革新がめざましい。最近話題になっているクラウドコンピューティングシステムも導入に値するシステムの一つになりつつある。これらのハードウェアの進歩を柔軟に取り入れ長期フォローアップのコスト面でのフィードバックを常に行い、効率的な運用体制の構築が重要である。

## 4. 海外における情報収集システムの現況(石原)

英国における18年ぶりのHFE法改正とCOP8版の発行は、ARTに対する社会の受入や態度が変わり、法律や社会規範が変化したこと、医学・科学の進歩により胚研究の種類が変化したことに対応したものである。具体的には、子宮に移植可能な胚としてPermitted Embryoという概念が定義されたこと、Admixed胚

(Hybrid 胚) の作成が認められたこと、提供配偶子による出生子が出自情報を請求できること、母親と父親の規定に関すること、父親の必要性を削除したこと、などである。

英国における ART の安全管理は、電子識別 (RFID) など新テクノロジー導入と勤務者に対する継続的な教育支援などにより、確保されている。これらは、受精胚の取り違いや精子取り違いなど英国で発生した事件についての、HFEA による徹底的な調査と再発予防のための指示や法令により、徐々に制度化されてきたものである。英国において、提供配偶子の確保は引き続き困難で、今もなお、スペインやロシア、エストニアなどをはじめ海外渡航により補われている状況がある。

わが国においても文化と社会状況に適合した ART 時代の母親・父親の定義など法整備が必要であり、それにより出生した子の福祉が守られると同時に、出生子のフォローアップを容易にし、ART の安全管理がより有効に行われることになると考えられる。

## 5. 特定不妊治療助成制度の効率について (斉藤)

現在行っている日本産科婦人科学会の体外受精・胚移植等の臨床実施成績に関する報告のなかで特定不妊治療助成制度が生殖医療にどのような効果を与えているか検討した。

2007 年に生殖補助医療を行った 161,992 治療周期のうち 44,393 周期 (27.4%) が特定不妊治療助成制度を利用しており、残りの周期は、この制度を利用していないか、または利用の有無が不明であった。制度を利用した治療周期を「利用治療周期」、制度利用を利用しない、または利用が不明な治療周期を「非利用治療周期」として、全体を 2 群に分けて検討した。

全治療周期を年齢群に分けると、実数としては 35-39 歳群が 16639 周期において特定不妊治療助成制度を利用しており、最も多かった。続いて 30-34 歳群が 14894 周期であった。しかし、各年齢群別の制度利用率は最も若い 29 歳群で高く (41.1%)、30-34 歳群 (35.8%)、35-39 歳群 (27.9%)、40-44 歳群 (18.7%)、45-歳群 (10.9%) と、年齢が進むにつれて低下した。これは年齢が若い層では、比較的所得が低い夫婦が多く、特定不妊治療助成制度を利用する機会が多いためと推察される。

治療周期あたりの妊娠率は新鮮胚治療群、凍結胚治療群に分けて検討したが、どちらも特定不妊治療助成制度利用治療群で高く、治療周期あたりの生産分娩率も特定不妊治療助成制度利用治療群で高かった。治療成績が利用治療周期群で高いのは、この群には比較的妊娠しやすい若い症例が多いことが影響してい

る可能性があり、これを裏付けるように34歳までの症例でも治療周期あたりの生産分娩率は利用治療群で高かった。このことから、利用治療群で生産分娩率が高いのは、比較的妊娠しやすい治療開始の初回、2回目の治療周期に特定不妊治療助成制度が利用されることが多いためであると考えられ、特定不妊治療助成制度は効率よく利用されていると結論できる。

## 6. 生殖補助医療由来児の発育・発達に関する研究（緒方勤）

～Prader-Willi 症候群発症における高齢出産と生殖補助医療の影響～

PWSは、15000-20000人に1人の頻度で発症する先天性疾患で、第15染色体長腕近位部のインプリンティング領域の異常に起因する。従来から患者の70%程度で父性由来15番染色体q11-13領域の欠失が、25-30%で15番染色体母性片親性ダイソミー（UPD: uniparental disomy）が、5%未満で15番染色体上のインプリント調節領域の異常が認められるとされている。そして、UPD発症機序のひとつに、15番染色体を2つ持つ卵子が正常な精子と受精した後、trisomy rescueを介して父親由来の15番染色体が取り除かれ、母親由来の15番染色体のみが残った結果UPDとなるものが知られている。異数性を有する卵子の形成は減数分裂時の不分離に起因しており、この過程には母親の高年齢の関与が大きいと考えられている。さらに、生殖補助医療の影響や発症原因と臨床像との関連を解析した報告もほとんど見られない。

われわれは、PWS患者156名の発症原因解明を介して、母体高齢化と生殖補助医療がリスク因子となることを見いだした。PWS患者156名に対して、メチル化試験、染色体検査、FISH、マイクロサテライト解析、MLPAを行い、各々の発症原因を解析した。その結果をもとに、母体高齢化と生殖補助医療の影響を解析した。

2002年以前に出生した患者では欠失が83%、trisomy rescueを介したUPD(trisomy rescue type UPD)が14%に認められたのに対し、2003年以降に出生した患者では欠失が60%、trisomy rescue type UPDが28%に認められ、2003年以降出生群においてUPD比率の増加を認めた（ $p=0.014$ ）。母親の年齢が上昇するほど、または児の出生年次が最近であるほど、trisomy rescue type UPDの割合が増加していた。2002年以前と2003年以降出生群の母親年齢を比較すると、2003年以降で上昇（2002年以前中央値30歳（19-48）vs. 2003年以降中央値35（23-45）， $p=0.00041$ ）していたが、trisomy rescue type UPD群でのみ母親の出産年齢の上昇を認めた（ $p=0.031$ ）。さらに、少なくとも11名の患者が生殖補助医療で出生し、この頻度が一般集団の生殖補助医療による出生児の割合よりも有意に高いこと（したがって、本排卵誘発を含む生殖補助医療がリスク因子

となりうること)が判明した。

以上の成績は、本邦における晩婚化を背景とした出産年齢の高齢化が trisomy type UPD 患者の割合の増加に強く関与していること、高齢出産とは別の生殖補助医療に関わる因子が PWS の発症に関連することを示唆する。その候補として、体外培養や排卵誘発剤の使用が危惧される。

## 7. ART の安全性に関する研究 (秦)

生殖補助医療により、稀な先天奇形症候群であるゲノムインプリンティング異常症 (DNA メチル化異常による先天奇形症候群) の発症率が上昇する可能性を示唆する報告がなされ、生殖補助医療に付随する手技が、生殖細胞や初期胚へ未知の影響を及ぼし、DNA メチル化状態を変化させる可能性が懸念されている。モデル生物を用いた研究では、長期間の培養などの胚操作が胚の DNA メチル化状態を変化させ、ゲノムインプリンティングを破綻させる事が実際に示されているが、ヒト発生における DNA メチル化状態は系統的に解析されるに至っていない。また、これまでに報告されたヒト疾患の DNA メチル化解析は、ごく限られた領域の DNA メチル化状態のみを調べており、仮に DNA メチル化異常が存在したとしても、その発症時期や機序、転帰との因果関係を評価することが困難であった。

仮に発生過程の胚に何らかの DNA メチル化異常が起こったとすると、ゲノムインプリンティングが破綻し、インプリンティング異常症を発症すると考えられる。同時に、インプリンティング異常は胎児と胎盤の発生発育に深く関与していることから、胎児発育異常 (特に、子宮内胎児発育遅延) を来すと予想される。そこで我々は、生殖補助医療後に発症した異常妊娠 (この分担研究では、特に子宮内胎児発育遅延症例) を対象に、DNA メチル化異常の有無を確定的に解析することを目的とし、臨床的分子診断に資する DNA メチル化スクリーニング系を確立した。具体的には、異なる染色体上に散在し、様々な生理的機構によって 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) を網羅した解析対象領域を設定し、解析条件を詳細に検討の上決定した。既知の DNA メチル化異常疾患を用いて、我々の解析系が臨床的実用性のあることが示された。また、いくつかの稀な発生異常の同定に貢献する事ができた。現在までに解析の終了した生殖補助医療後妊娠の子宮内胎児発育遅延 12 症例に関しては、DNA メチル化異常が見出されていないが、安全性を評価するには、今後さらに多数症例の解析が必要である。

## 8. 我が国における卵子提供由来分娩に関わる実態調査及び周産期母子センター

#### 一担当者の意識調査（久慈）

卵子提供は、卵子自体の妊孕性低下による不妊症に対する現在唯一の治療法であり、公式に認められていないこの治療を求めて海外に治療を求めて渡航する夫婦は増加している。今回我々は、ハイリスク妊娠・分娩を取り扱う我が国の周産期母子センター192施設の担当者に対し、2004年から2008年までに各施設で取り扱った卵子提供後妊娠について、郵送によるアンケート調査を行った。2004年から2008年までに報告された卵子提供後妊娠は23例で、これらの施設における総分娩数の10000例に1例の頻度であり、2004年から2008年の5年間で増加傾向にある平均年齢は45歳で、30代前半、37-45、49-52にそれぞれピークがあり、早発閉経・反復体外受精不成功・年齢因子によると推察された。

報告された29例の分娩例のうち、単胎は18例、双胎は11例と、双胎が38%を占めた。妊娠合併症の罹患率はいずれも高率であり、単胎に限ってもPIH(22%)が高率に合併し、低出生体重が多く(39%)、産褥期の異常出血(13%)と多かった。

周産期医療センターの医師は、過半数が卵子提供後妊娠・分娩は合併症が多く、周産期母子センターで取り扱うべきであると考えており、理由としては、「ハイリスク妊娠だから」と答えたのが28施設、以下「母胎年齢が高い」19例、「今後の解析が必要なため」13例、「社会的リスクが高い」6例であった。

結論として、周産期母子センターに対して行った調査の結果、我が国における卵子提供妊娠・分娩の全分娩に対する割合は漸増しており、その割合は10000例に1例程度である。卵子提供妊娠では妊娠高血圧の合併が多く、また異常出血の頻度が高いことが示唆された。母子センター担当者の過半数が卵子提供後妊娠・分娩は合併症が多く、周産期母子センターで取り扱うべきであると考えていた。

#### 9. 我が国における非配偶者間人工授精実施機関における出自を知る権利・告知に関する意識調査（吉村）

AIDを実際に施行している我が国の医療機関責任者に対して郵送によるアンケートを行い、施行医療機関15施設中、8施設からアンケート結果を回収した(53%)。精子提供者は、20歳代が141名で61%と多数であり、以下30代が61名26%、40歳代30例13%に過ぎず、50歳代はわずか1例であった。「治療開始前に告知や出自を知る権利についての説明をしているか？」との問いに、全ての施設が「説明をしている」と回答し、主に説明を行っているのは8施設中7施設が医師で、1施設では医師およびカウンセラーであった。4施設で医師以外にカウンセラーが説明を行っていた。

匿名性については、全ての施設の担当者が「匿名性のままだがよい」と答え、そ

の理由として「提供者が減少する」が5施設、「将来のトラブル防止」が2施設であった。「告知を積極的にすすめていますか」という問には、「いいえ」が6施設であり、また匿名であるかないかは告知をすすめるかどうかにはあまり影響しないことが確認できた。

AIDを希望する夫婦の中で、「告知を考えているご夫婦の割合について、8施設中6施設が10%未満と答えたが、2施設の担当者は10-50%と答えた。

結論として、現在我が国でAIDを行っている施設で、実際に告知や出自を知る権利を夫婦に説明しているのは医師が主であったが、医師以外に半数の施設でカウンセラーが同時に説明をしていた。説明は、告知・出自を知る権利の重要性を全ての施設において夫婦に説明していたが、告知の最終的な判断は夫婦に任せる傾向があり、医療者としては中立的な立場をとるようにつとめていることが伺われた。一方、告知を考えている夫婦は全ての施設で少数だが認められることが推察された。

## 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 苛原 稔 徳島大学産科婦人科 教授

研究協力者 桑原 章 徳島大学産科婦人科 講師

### (研究要旨)

生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology、ART) の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2%をART由来児が占めるようになり、2007年に出生した児は19,595人と報告されている。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、本邦で実施されている全ART治療周期の詳細な情報収集とあらゆるART技術により生まれた全出生児の妊娠・分娩の転機と出生後の詳細な情報収集が必須である。そこで、本年は2007年に日産婦ARTオンライン登録で得られたデータからどのような資料を得ることができ、あるいはどのような情報が得られないかを検証し、今後ARTの標準化と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必要なART登録入力システム(新システム)を設計するにあたり、必要な要件を検討することとした。加えて、不妊治療費助成制度の効果把握に必要な情報と今後の課題に関しても検討する。さらに、生殖医療により成立した妊娠、および生まれてくる児にとって最も頻度が高く、社会的にも問題とされる多胎妊娠の実情に関して、医療実施機関に対するアンケート調査を行いその動向と、今後の問題点を検討した。

2007年ART登録データから年齢別の妊娠率、出産率に加えて、移植胚種別、移植胚数別にみた多胎率に関する詳細なデータ、刺激方法別の成績を示すことが可能であり、単一胚移植が普及していることを早期にモニターすることも可能であった。今後の課題としてはデータの精度に関して手作業などによる検証が必要であること、年々新しくなるART手技の詳細を取り入れるためには変更が容易なシステムが必要とされること、特に胚凍結を含む治療に対応するため各治療ステップ毎に詳細に入力と相互の関連性をもったデータ構造が必要であることが判明した。尚、本研究期間内に早急な対策が必要と思われた場所は、問題点を強く指摘し、変更が行われることとなった。また、得られたデータの2次利用には人、時間などが必要であり支援が必要であることが明らかとなった。

一方、ART実施施設を対象に行ったアンケート調査では、2006-2008年に今国で

行われている生殖医療の53～60%と考えられるデータが集まった。排卵誘発治療方法の改善とARTにおける移植胚数の減少、制限から多胎妊娠はやや減少していることが明らかとなった。特に問題を発生しやすい3胎以上に注目すると、ARTにおいては移植胚数が2008年4月以降原則として2胚以下となったため著明に減少している一方、一般排卵誘発では必ずしも減少傾向になく、一般排卵誘発によるものが過半数を超えている。ARTにおける2胎を含めた多胎妊娠予防策とともに、一般排卵誘発においては3胎以上に関して今後も注意が必要と考えられる。特に4胎以上の場合の減数手術実施率は87.5%に達し、減数手術後の予後も楽観できないことから、3胎以上を予防するより一層の努力が必要とされる。

#### 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2%をART由来児が占めるようになった。2007年の報告によると、国内における生殖補助医療実施登録施設は604施設（実際に治療を行ない、報告した施設は549施設）にのぼり、治療総周期数は161,164周期、出生した児は19,595人と報告されている[1]。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、本邦で実施されている全ART治療周期の詳細な情報収集とあらゆるART技術により生まれた全出生児の妊娠・分娩の転機と出生後の詳細な情報収集が必須である。ARTを実施する医師の全員が属する日本産科婦人科学会では1983年から1988年のART治療に関する調査報告[2]が初めてなされて以来、「生殖

医学の臨床実施に関する調査」として毎年一回、各施設に報告を求め報告している。さらに、より詳細で正確なART情報収集のため2007年から全てのART実施施設に対して、全てのART実施症例個々の情報をオンライン登録することが義務となり、2007年1月から12月に実施された全症例の妊娠・分娩のデータ解析が日本産科婦人科学会で行われ、初めて報告された[1]。加えて、少子高齢化対策の一環として不妊治療費助成制度が2004年度から開始され、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対策が取られた。すなわち、ART実施医療機関では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名をデータとして登録することが必要となり、患者から自治体への助成申請時には「特定不妊治療費助成事業受診等証明書」に「症例登録番号」の記載が求められるようになった。これにより不妊治療費助成制度の効果把握が計られるようになっている。

本研究はARTの標準化と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必要な ART 登録入力システム(新システム)はどのようなものが必要かを検討することを目的としている。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ため、この登録システムを ART 治療の把握のみならず、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、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。

さらに 2006 年から 2009 年に実施された生殖医療の実情と扱った多胎妊娠に関して ART 登録施設を対象とした全国多胎調査を実施し、その内容を解析報告することとした。

## B. 研究方法

日本産科婦人科学会倫理委員会内の登録・調査小委員会(委員長:斎藤英和)の許可を得て、日本産科婦人科学会 ART 登録システムおよびこれにより収集された 2007 年データを解析、検討した。また、前年以前のデータとの比較には 2000 年から 2006 年の各年を対象に従来の紙

による年一回の報告でえられたデータを用いた。

さらに、3年に一度の多胎調査としては日本産科婦人科学会に ART 実施施設として登録されている 620 施設(2009 年 9 月現在)を対象として扱った多胎妊娠の総数把握と特に 3 胎以上の多胎妊娠に対しては個別調査を実施し、得られた情報の解析を実施した。

## C. D. 結果、考察

### (2007 年データの解析)

2007 年 ART 登録データは全登録件数が 161,164 件、妊娠 29,165 件、出産例が 17,620 件登録されており、年齢別の転帰も詳細に示すことができる(図 1、2)。さらに、移植胚ステージが新たに登録されたために詳細なデータを示すことが可能となり(図 3、図 4、図 5、図 6)、多くの施設が単一胚移植を実施するためのデータを患者に示すことが可能となっている。また、刺激方法の選択肢が増える中で、実情と各刺激方法別の成績を示すことが可能となったことで、治療法を選ぶ際の参考として利用できるようになった(図 7、図 8、図 9、図 10、図 11)。

2008 年 4 月に日産婦から「生殖補助医療における多胎妊娠防止に関する見解」が示された。移植胚数が少なくなっていることが期待される。インターネットを用いたデータ集積ではこのような変化を早期にモニタ

一できることが期待される実例として、最近の ART における移植胚数を解析した（図 12）。全国の移植胚数別の移植件数の内訳を IVF、ICSI、融解胚移植の 3 つの治療法別に 2007 年と 2008 年（暫定）、2009 年（暫定）データを用いて解析したところ、1 年毎に約 10% 単一胚移植周期が増加していることが推測される。

#### （システムの問題点）

このように順調に稼働している現行システムであるが、データ解析にあたり少なからず問題点も明らかとなっている。まず、データの精度に関して昨年一度検討したところ、特に妊娠の転帰に関し暫定データでは妊娠後経過不明が 1,168 件、経過未入力が 12,074 件と多数あり問題であったので、データチェックプログラムを開発し、問題症例を抽出し各施設に訂正を求めたことにより、未入力はごく少数、転帰不明が 2.3% と精度が良くなった（図 13）。一部手作業にてチェックした 2007 年データは、紙で年一回実施されていた 2006 年までの ART データに比べて収集方法が大きく変わっているが実施数などを年ごとに比較しても大きな格差は無く、方法が変化しても以前と同様に正確に状態が把握できていると考えられる（図 14）。今後は矛盾があっても登録可能、妊娠後データが未入力になりやすい現システムに改善を加え、なるべく登録完了

後に精度の高いデータが集まるようなシステムの開発が課題である。

データ登録作業は大きく 2 期に分かれ、刺激開始から妊娠判明までと、妊娠から分娩までの 2 期に分かれて入力することが想定されている。妊娠判定後のデータ入力が忘れられがちなのはこのためであるが、それ以外にもデータ構造上の問題がある。近年、急速に胚凍結と融解胚移植が普及しており（図 14）、現システムでは融解周期における胚の履歴（凍結までの経過）が解らないため、いつ採卵、凍結した胚かを知ることができない。実際にデータ（図 2、図 3）を見ると 50 歳以上で報告されている妊娠の大半は融解移植によるものであるが、それ以上の解析は不能である。また、新鮮胚と凍結胚を同時に扱う周期も少なからず存在する。凍結胚があれば融解胚移植を先行させることが多いが、高齢者の求めに応じて凍結胚を残し、新鮮採卵周期をさらに実施するなどの理由により、新鮮胚と融解胚が同じ周期に扱われているのである。このような場合を想定せず、単純な 2 段階での入力を前提に設計された現システムでは、このような場合、明らかに矛盾した登録が実施されており、実態の把握をやや困難にさせている。また、生まれて来た児の長期調査を行うためにも凍結胚由来か否かを追跡困難にさせている。さらに、学術的にも、助成金制度上も矛盾を抱えている問

題として、OHSS などの副作用を避けるために全ての胚を凍結保存する場合があげられる。この場合、現システムでは一連の治療としての登録は不可能であり、全胚凍結し「妊娠無し」としての登録完了し、改めて別周期として融解胚移植周期を登録することとなる。従って、ART 登録システム上 2 つの治療周期と認識でき、2 種類の症例登録番号が発行されている。助成制度においては全胚凍結し後日胚移植を実施する場合は一連の治療として完了した段階で助成申請を行うように指導されている。しかし ART 登録システム上は一連の治療周期として登録されないため、助成申請を 2 回に分けて行うことも可能ともとれる。一方で患者の体調不良などの理由により治療が終了した場合は、その時点で助成申請可能とされるため、OHSS により全胚凍結へ移行した場合などの解釈にも幅が生じ、助成申請を希望する患者の求めに応じて、医療機関、保健所等で結果的に全胚凍結＋融解移植周期を 2 回として申請と補助金執行がなされている可能性がある。この点、アメリカ合衆国で運用されている ART 登録システムでは、各ステップを個別に登録し、各々を関連させるシステムになっているため、治療の全容、採卵時の年齢、出産時の年齢を個別に把握可能であり、多様な治療にも対応できるため、今後のシステム開発の参考となる。

また、ART 治療で新技術が導入された場合、現在のシステムは年単位での変更が困難であり、今後のシステム開発では、可塑的システムとなるよう十分な注意が必要である。例えば 2007 年データでは「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い現在、特に予後不良とされる一卵性双胎に関連する Assisted Hatching の状況把握は重要である。これとは別に、学術的目的では無いが助成制度の効果を確認する目的で「患者認識番号」のフィールドに「特定不妊治療費助成制度を利用した自治体名」の入力を求めたが、自動処理を行う上で混乱が避けられず、実際、2007 年度データから各自治体別の申請者数、妊娠数などを抽出、解析するために約 4 ヶ月を要した。「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く、必要な情報が迅速に収集できることは医療機関だけではなく、行政側にとっても重要であると考えられる。(本研究当初より上記 2 つの案件は追加が必要と考えられたため、数年間の検討交渉を経て、2009 年にシステムを変更し 2010 年より情報収集が可能となっている。「Assisted Hatching の有無」「申請自治体名」を新設し、「患者認識番号」と別に登録する方法が 2010 年から実施されている。)

一方、運用面での課題として、収集されたデータを解析、再利用があげられた。求めに応じてデータを解析するとして手間や、システムの追加開発をどのように負担するべきか、得られたデータの公開の方法などが今後の課題である。実際、2007年データは従来同様、学会誌へ報告されただけでなく、必要性の高いデータを日産婦 HP から閲覧可能としている。また、行政の求めに応じて全国の助成実施自治体別の報告を作成するために、多大な人件費と5ヶ月を要した。

#### (多胎調査 2006-2008)

3年に一度の多胎調査として日本産科婦人科学会に ART 実施施設として登録されている620施設(2009年9月現在)を対象とし、別紙のような様式(図15,図16)でアンケート調査を実施した。回答が得られた施設は232施設(施設別回答率37.4%)であった。同様の形式で行った3年前の統計と比較しながらARTおよび一般排卵誘発の総数および多胎妊娠を図17に示す。2003-2005年の集計と今回の2006-2008年の集計を比較することは回答施設が異なり、集計総数も大きく異なるため容易ではないが、今回のアンケートは前回に比較してART、一般排卵誘発ともに約2倍の治療総数が集まりより詳細な検討が可能となっている。

また、今回のアンケートの2007年分データを2007年日産婦ARTオンライン登録データと比較して(図18)、国内全体の総治療に対する今回のアンケート調査捕捉率を推測すると、今回のアンケートから得られた実数に比べてARTオンライン登録データは1.7-1.9倍であり、今回の捕捉率は53-60%と考えられた。全国における一般排卵誘発周期数の統計は不明であり、今回のアンケートはART登録施設のみに対して行っておりART登録施設以外での治療実態を把握できていないが、今回のアンケートから推定するとクロミフェン周期は8万周期以上、HMG周期は4万周期以上行われていると試算される。

多胎の発生状況に関して、まず2胎を含む多胎妊娠全体の発生状況を検討する。一般排卵誘発では2003-2005の集計とほぼ同じ数が報告されている。治療総数が多いことを考慮すると一般排卵誘発での多胎妊娠はやや減少していることが推測される。一方ARTでも多胎総数が前回調査とほぼ同数であり、一般排卵誘発同様に治療総数が増加していることを考慮するとART多胎の減少傾向も推測される。特に今回調査を行った3年間では2胎を含む全ての多胎妊娠が治療実数の増加とは反して減少している。特に問題を発生しやすい3胎以上に着目すると、ARTにおいては移植胚数が2008年4月