

スウェーデンでは、すべての国民が単独の個人 ID により管理されており、その番号は出生年月日とそれに続くランダムな 4 桁の数字からなる。たとえば、2008 年 1 月 1 日生まれの子供は 20080101XXXX という具合である。

今回訪問した NBHW の登録には、癌登録、処方薬剤登録、妊娠分娩登録、病院入退院登録、死亡登録などがある。また統計としては、心筋梗塞統計、妊娠中絶統計、傷害および中毒統計、精神疾患統計、母乳栄養統計、ART 統計、新生児の両親喫煙統計などがある。

これら登録に共通するルールとして特筆すべきことは、国全体の登録であること、特定のリサーチクエスチョンのために計画されたものではないこと、すべて全国民を対象としていること、情報収集や登録に本人の同意は不要であること、個人にこれらの統計から除外をもとめる権利はないこと、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ことなどがある。もちろん誤りがある場合は訂正を求めることが可能である。

したがって、これらのルールなどは、すべて法律 (Health Data Registries Act (1998:543)、法令 (ordinance) (2001:707-709, 2005:363) および NBHW からの命令 (instruction) に基づ

いている。

## 2) データの実際

EpC のこれらのデータは、嚴重にその秘密が守られるが、法律 (Official Secrets Act chapter 9, 4) に基づき 3 つ例外が設定されている。それらは、研究目的にデータを開示すること、統計作成目的にデータを開示すること、さらに個人特定が不可能なデータを公開することである。すなわち、個人特定不可能なデータはすべて公開されるということになる。

以下にいくつかの具体例をあげる。

たとえば癌登録 (Cancer register) は、1958 年に開始され、毎年新規に 50000 例が登録されている。この登録には、すべての悪性腫瘍といくつかの良性腫瘍が対象となっており、スウェーデンでは、現在 36 万人が担癌状態にあることがわかる。なかでも女性では乳癌、大腸がん、皮膚癌が、男性では前立腺癌、皮膚癌、肺癌の頻度が高いことが判明している。

病院入退院登録には、診断と治療、入院期間などが含まれ、1987 年から全例登録されるようになり、2003 年からは外来も一部対象となっている。この登録によると、年間 855000 人の患者が、のべ 150 万回病院に入院している。また、のべ 1000 万回外来に通院していることがわかる。

死亡登録は、個人の死因と死亡日を含んでおり、教会の登録であった1749年からデータが蓄積されているが、Epcのコンピューターには、1952年分からデータが登録されている。スウェーデン国内における死亡がすべて登録されており、いずれも死因が登録される。最近では年間95000件が新規に登録され、最近では心血管系疾患と癌によるものが多い。

処方薬剤登録は、1998年からはじまり、2005年7月からは、個人IDが情報として含まれる。外来診療を含めて、患者毎にすべての処方薬が登録されるため、特定の薬剤の長期投与の危険性と利益が評価できる。これは、高血圧や高脂血症などの慢性疾患に対する薬物療法の評価を行なう上で、今後きわめて有用な資料を提供することにつながることを期待されている。また、処方から単純にさまざまな疾患の発病率、有病率を推測することができる。最近では、年間600万人にたいする9500万処方薬が登録されている。

先天異常登録は、1964年のサリドマイド禍を契機に開始された。1973年からは母親のIDと連結されている。この情報と処方薬剤登録を組み合わせることにより、きわめて早い時期に薬物の問題を発見することが可能になることが期待される。なお、近年、先天異常が出生前診断される例が増加

しており、妊娠中絶される可能性があるため、問題が表面かしない可能性がある。したがって、1999年からは妊娠中絶登録が行なわれているが、現時点では母親IDと連結されていないため、その利用には限界があると考えられる。

妊娠分娩登録は1973年から行なわれ、スウェーデン国内の全分娩が登録され、最近では、年間約10万例である。データは妊娠中から分娩、分娩後4週間までを含む。ただし、先天異常については、前述のように1964年からデータがある。全国の全分娩取り扱い施設が報告し、電子化データによる登録も可能である。なお、偶発的な自宅分娩など施設外分娩は、年間100例以下であるという。妊娠中の薬剤使用については、医療機関における処方薬だけでなく、OTC薬も記載される。ただし、妊婦検診データは現在登録されていない。また、(先天異常をのぞく)新生児疾患の情報が不十分であるという問題点がある。

### 3) 出生児のフォローアップにおける国際化の必要性

基礎データ収集が確実に施行されているため、スウェーデンではARTによる出生児のフォローアップシステムを確立することは比較的容易であったと考えられる。

Dr Nilssonによれば、毎年発行されるスウェーデン国内ART成績を総括した Assisterad befruktning には、全体のデータしかないものの、過去 15 年については、各クリニックに出生にむすびついた全治療周期を ID と共に報告させており、前述したすべての統計データベースと連結が可能になっているという。すなわち ART に由来するすべての児を経過観察できる。この調査がもっとも、最近行われたのは、2007 年のことで、この時は 2002-2006 年のデータが集積された。むしろ、この国における問題は、さまざまな理由により、フィンランドなど外国に渡航して ART 治療を受けるカップルが少なからず存在し、それらは国内の統計に現れることがないことである。しかし、この事情はどこの国にも共通であり、国際的なデータを統合することが可能となれば、大きな問題ではなくなるのかもしれない。

#### 4) ベルギーにおける ART と出生児フォローアップの実際

調査した UZBrussels は、基本的にフランドル語使用者のための大学病院である。。ここには、産婦人科の Devroy 教授率いる IVF ユニットがあり、これは 1992 年に世界ではじめて ICSI の臨床応用を開始し、また世界で最多数の PGD を施行しているユニットである。ベルギーでは、

現在 ART は 6 回まで完全無料で提供されているが、最初の二回は女性年齢が 36 歳までの場合、単胚移植 (SET) が義務となっている。

出生児フォローアップ外来では、通常、生後 2-3 ヶ月で最初の検診をする。1.5 から 2 歳前後にも、必ず精神発達を再度見る。PGD では、1 歳でも診察する。子供が何日間保育園にいるか、職業、教育、電話、メールアドレス、小児科医、産婦人科医、家庭医の名前なども聞く。家庭環境、両親の兄弟姉妹、その子供たちの状況、遺伝的疾患について聞く。糖尿病の発症年齢、50 歳未満発症の悪性腫瘍なども必要な情報である。1.5 歳までにかかった病気について質問する。

基本的には一人の子供を二回チェックすることになる。このために、週三日の検診を行う。この検診事業のすべての費用は私企業と政府からの補助金による。フォローアッププロジェクトの年間経費は約 250000 ユーロで、そのほとんどがスタッフ経費である。

検診に関与するのは、2.5 人の看護師と 1 人の医師、2 人の秘書に過ぎない。検診について費用は無料であるが、交通費は各自負担する必要がある。来院しない場合は、最低限の情報を得るために、手紙をおくる。中にはスウェーデンやサウジアラビアの患者もいる。大多数の患者は来院する。来院しないのは数%にすぎない。たとえば TESE では初回検

診95%、二回目が90%、三回目の80%が来院する。このセンターへの忠誠心とICが効果を持つ。ART 治療を担当する医師や看護師、その他多くの人が繰り返しフォローアップの必要性を繰り返し話してくれることがとても重要である。ICSI、PGD では羊水穿刺、染色体検査を基本的に施行しているが、実行の有無を聞き、もし行なわれていなければ、児から採血して調べる。血液検査や尿検査を行う場合、その費用は無料ではない。しかし、たとえば染色体検査に300ユーロかかるが、それでも患者負担は10ユーロだけでよい。残りは医療保険から払われる。

このフォローアップは1983年IVF開始とともに始まった。最初は手書きのデータベースだったが、91年にICSIがはじまり、より充実したデータベースになった。2007年までに12000人のデータベースとなっている。この間、大きな調査項目の変化はないが、妊娠合併症は詳細になった。また、質問表のあり方がかわった。

長期フォローアップにおいて、5歳をチェックポイントとしたのは、2歳でははっきりしないことが、5歳でははっきりするからである。8歳と10歳は、実際的な理由である。もっとも古いコホートがそのとき10歳だったからだ。14歳が現在ではもっとも年長なので、14歳に変更した。18歳のデータがとれるのにはまだ数年かかる。ICSIコホートの最も古いグループは14年

になるが、そのうち60%がフォローアップ継続中である。このフォローアッププロジェクトについて、新聞などのメディアがしばしば好意的報道をしてくれる。何よりも一般的な知識が向上することが重要だ。フォローアッププログラムがあることが知られなければならない。

今までのところ児の生殖能力についての検討はできていない。いずれ精液検査や精巣容量、外陰部のチェックをしたい。その場合、子ども自身のICが必要となってくる。すべてのフォローアップは、この病院でおこなっている。なぜならこれらの子供たちは、すべて、この病院で妊娠したからだ。中には外国から治療にきたカップルもいるし、ブリュッセルに住んでいる外国人や移民もいる。

フォローアップのICは母親からとる。子ども自身からICをとることはまだしていない。子供の同意も必要だが、18歳になると法的にICを本人からとる必要がある。これはヨーロッパ遺伝学会のガイドラインによる。

フォローアップを拒否した例はない。しかし、電話をすると、来院したくないという親もいる。子供に問題がある場合は小児科医に紹介する。手紙による紹介状だ。特に問題が大きいときは、担当の小児科医に直接しらせる。ここではそれ以上の検索や治療は一切しない。

UZBrusselsにおける児のフォローアップについては、特筆すべきことがいくつ

かあげられる。

第一に、児のフォローアップのみに専念するため特別の場所を設置し(小児科外来とは別のビルにある)、専任のスタッフを置いていることがある。診察する医師には、基本的には詳細な ART 治療の内容は知らされておらず、予見をもって児の診察にあたることはない。また、1人の医師がすべての児を診察するため、医師間の診察手技や診断基準のばらつきはあり得ない。情報はすべて口述筆記により、看護師がデータベースに直接登録していく。

第二は費用である。スタッフと検診に要する年間経費 250000 ユーロはすべて政府や企業により負担され、患者負担が一切生じていない。2-3 ヶ月の児検診では、ほとんどの両親が付き添って来院していたが、2-3 歳の検診では、母親のみ来院する場合が数多く観察された。時間を都合できるかはカップルに依存するが、少なくとも費用の問題は公的に解決が可能である。

児の継続的な観察を企図する場合、これら二点が医療者と患者の親密度、信頼度をどれだけ向上させ、フォローアップの長期継続を容易にしているかは、指摘するまでもないであろう。ある母親が、研究者に対して、「子どもが私に、『どうして私は特別の診察に行くの?』とたずねるのですよ。『あなたはお母さんにとって特別大事な子どもだし、あなたが生まれ

る時のお世話になった先生にとっても特別大事な子だからなのよ』と答えるのです」と語ったことは印象的であった。

前述したように、ベルギーは典型的多文化・多言語国家であり、特に言語習得などの評価について、困難はないかという問いに対して、精神発達を評価するコホートは、全例、両親のいずれか少なくとも1人がフランドル語を母国語とし、家庭内における会話がフランドル語で行なわれている児に限定しているという回答があった。わが国における児の精神発達評価を行なう場合、少なくとも言語的側面では、ベルギーよりも容易に評価することが可能と考えられる。

#### 5) 英国 HFE 法改定の事情

英国では、2006 年に提案されていた HFEA を廃止統合する計画の中止が、2007.9 に正式決定された。

一方、HFE 法の部分的な変更はこれまでもあったが、全面改正は今回がはじめてである。小さな変更の例としてはたとえば 1996 年に凍結期間が 5 年以上になった、また 2001 年には、研究利用の胚を用いる範囲が広がったことがあげられる。このときは、3つの新しい目的が追加された。

新法は 2008.11 に議会で成立し、実際には 2009.10 に発効した。法律は通常、4 月か 10 月に発効するが、この場合 4 月ではすべての準備が間に合わなかつ

た。ただし一部はより早く4月に発効した、それは生まれた子どもの親について、同性カップルのことを考慮した条文である。同性のパートナーも親としての権利と義務を持つようになった。サロゲートを利用したゲイカップルも同様であり、父親の必要性はなくなった。H これら HFE 法改正ポイントの背景には、いくつかの重要な要因がある。

まず、旧 HFE 法施行から 20 年近くが経過し、社会の ART への態度や受入が変わったことはもちろんだが、法律や社会そのものの規範が、この間に大きく変化したことが重要と考えられる。たとえば、EU 憲法に適合させるべく改訂された新しい Human Rights Act へ対応させることであり、今回改訂の主要部分の一つである、「父親の必要性」の削除がこれに相当する。また、提供配偶子により出生した子の出自を知る権利もここに含まれる。

一方、医学・科学の進歩発展により、過去において知られていなかった、あるいは必要度や重要度がさほど高くなかった分野の研究が新たに注目されたことがある。その例は、胚研究における Hybrid 胚作成の解禁である。2006. 11 に二つのクリニックから HFEA へ提出された動物胚への体細胞核移植技術を用いる幹細胞研究プロジェクトが、直接のきっかけとなり、Public consultation を含む手続きが進められてきた。その

結果、世論は二分されたが、HFEA は Hybrid/Chimera 胚を用いる研究の必要性と重要性を考慮し、2007. 10 には研究をすすめることに基本的に同意するに至った。

弁護士の Lawford-Davies 氏によれば、今回の改定について、政府は新法を EU 指令に沿ったものとしたかったので HFEA と HTA を合併したかったが、医師たちは反対した。さらに今回の法律では permitted embryo という言葉が使われることになった。プロライフグループが HFEA の研究ライセンスを訴えたことがある。ハイブリッド胚についての研究許可について、倫理的に問題であるとして、HFEA の判断を違法として訴えた。彼らは誰もそのような研究を許可することはできないはずだと主張したが、高等裁判所は、法律を理解し、胚作成は違法ではないと 2008.12 に最終的に判断した。

#### 6) 英国における ART による出生児フォローアップの変更

HFEA 担当者によれば、HFEA は、これまでから子供のフォローアップを勧めてきたというが、ベルギーやオーストラリアのように、その費用を支出していない。しかし、今回 ART の新しい同意書に、フォローアップへの同意の項目をいれた。

新しい ART 登録の方式は、2008 年初めから電子化されはじめ、現在 1 施設をのぞいてすべて電子化が終了した。そ

の1箇所もDIだけを施行している施設である。登録方式はWebベースではないが、電子ファイルによる登録である。以前からコンピューターパッケージを使用していた施設も多いため、新たにすべての施設にソフトウェアを供給したわけではないが、いくつかの施設にはコンピューター自体も含めて支給された。

この登録の中に、公式にフォローアップのことが含まれているわけではないが、同意事項に含まれており、今後、生産率だけでなく、さまざまなクリニックの情報が公開されるようになる。児の公式なフォローアップについての議論はあったが、(HFEA による調査は)受け入れがたいという文化的な部分もあった。一部の人は、子どもに自然に妊娠しなかったことを隠しておきたい場合がある。ほとんどの人は大丈夫だが、一部の人は、特に第三者配偶子を用いる人たちは、子どもに隠しておきたい場合がある。匿名性はなくなったわけだが、本当に知らせるかどうかはわからず、おそらく隠す人がいるという意見があるという。

King's College London(KCL)のBraude教授によると、児をフォローアップするとしても、これまでの一般的なやり方では、実際に Healthy child かどうかの検証はむずかしいという。現時点では、一般には妊娠率や生産率だけが検証されているからだ。彼らの施設では、これまでに600例のPGDを行ったが、出生児につ

いて小児科医がすべての例を6ヶ月、1,2,5歳の時にチェックするとのことである。しかし、英国では児についてフォローアップ登録をしようとしたことはない。奇妙なことに、治療法と子どものアウトカムをつなげることが許されなかったのである。今回のHFE法の改定で、これから行う新しい例では可能になったが、これまでの18年間のデータではできない。さらに、Maternity registryと結合するためには、ひとりひとりの患者の同意が必要である。したがって、将来は児のフォローアップができるようになったということになる。

英国では、2008年4月に配偶子提供者が出生した児に対して非匿名となった。これに伴い、精子提供者と卵子提供者数が激減し、精子については海外からの輸入が行われるようになり、卵子については海外渡航による治療が急増した。

Sheffieldでは、体外受精を受けるカップルの男性に対して、カウンセリングの過程で精子提供について打診し、了承の得られた一部の男性から非匿名の精子提供を受けることで、提供精子不足は一部改善しているという。この方法は提供卵子の確保のために行われるEgg sharing(採卵された卵子の一部を自ら用いずに第三者に提供することで、ART費用の一部を減免する方法)に類似しており、いわばSperm sharingと呼ぶことが可能であろう。

一方、提供卵子についての状況は相変わらず困難で、多くのカップルはスペインやウクライナへ渡航治療をしている。ただし、London のプライベートクリニックである Bridge Centre では、2009 年 10 月から Freeze and Share というプログラムが開始された。このプログラムは、35 歳以下の自分の未受精卵凍結保存を希望する女性に対し、その一部を第三者に提供することで、凍結保存費用を無料にするというものである。若年女性に由来する良好卵子の提供を受けるためのインセンティブとして、将来の妊孕性確保の可能性を提示したものである。同センターの Dr Menabwey は、開始したばかりなので具体的な数字を出せる段階ではないとしながらも、希望者が順調に集まっていると話した。

国外における ART 治療では、治療により出生した児のフォローアップがほとんど不可能となる。したがって、国内治療の可能性を確保する取り組みが必要であることが認識され、このような精子と卵子提供に関する新たな取り組みがはじめられたと考えることができる。

新 HFE 法の施行により、英国では治療を受けるカップルの同意を得ることで 2010 年から、出生した児の長期経過観察をすることが可能になった。実際にどの程度の割合と期間、フォローアップが実現するかどうかは、まだ不明である。しかし、いくつかのプロジェクトが既に始動

している。

日本において児の長期フォローアップを行うためには、法的な裏付けに基ずく疫学研究のための個人情報原則開示を設定しない限り、これまでの英国と同様の状況である。したがって、本人からの同意取得が不可能な新生児について、出生から長期間にわたる全数を対象とした研究は困難であろう。母親からの同意取得の及ぶ範囲を明確に規定する必要がある。

#### 7) ART の安全管理

英国では、2002 年に Leeds 大学 (Reproductive Medicine Units at the Leeds Teaching Hospitals NHS Trust) において、胚の取り違えが起こったことが明るみに出て詳細な調査が行われ、その経緯や問題点が Prof Brian Toft による報告書(いわゆる Toft レポート)として、2004.6 に保健省から出版された。白人のカップルから黒人の双生児が出生した事例である。

これを受けて、英国国内の各クリニックは、HFEA から Witnessing(わが国でいう、いわゆるダブルチェックに近いが、より徹底している)の徹底を求められた。

ダブルチェックには批判があり、二人が互いに他方が徹底的にチェックすると思えば互いに依存することになり、どちらも結局業務に対して十分注意深く行なわない可能性が指摘されている。また、一つ



の仕事に二人が責任を持つというのは、どちらも本当は責任を持たないのと同じことだという指摘もある。

その結果、第三者による Witnessing だけでは必ずしも十分ではなく、バーコードや RFID(Radiofrequency Identification) タグの導入などが、推奨された。

Sheffield 大学の Assisted Conception Unit in the Jessop Wing においては、3 年前に個人識別を電子化し、職員のみならず患者についても、写真入り ID で識別することとなった。同時に ART ラボにおいては RFID を導入し、すべてのステップにおいて使用している。原理的にはスイカや ETC などとほぼ同様と考えて良い。その結果、精子、卵子、胚などの処理や取扱い過程が、逐一記録されることになる。すなわち、誰がいつ何をどこへ移動させたかが経時的に RFID タグに記録され、一つ一つのディッシュやチューブについて、事後にどのような経過をたどったかを再現することが可能となっている。また、これらについて不適切な移動を行なうと、直ちに警告が表示されるとともに、警告音が発せられる。

このシステムが運用されるためには、操作の各ステップに RFID タグの検知器があらかじめ設置されていることが必要で、作業を行うベンチは言うまでもなく、採卵室から培養室への受け渡しの窓、培養器などに検知器が装着されている。これらの設備を完備するには、もちろん相当

の初期投資が要するが、むしろ IC タグのランニングコストが危惧される。しかし、実際には、チップ一つの価格は約 20p(約 30 円)にすぎないとのことで、膨大なコストがかかるというわけではない。

ART の安全管理には、設備と並んで、勤務者の充実とその教育・訓練が重要であることは言うまでもない。Toft レポートは、過重労働、人員不足、トレーニング不足などを、Leeds の問題の背景として示したが、この IVF ユニットでは、7 人の医師と 7 人のエンブリオジスト、7 人の専属看護師、2 人のカウンセラー、10 人の事務スタッフにより構成されるチームにより、診療が行われている。なお産科部門には Consultant だけで 23 人の周産期専門医師が勤務しているという。訪問時、1 人の新入エンブリオジストのトレーニングが行われていたが、1 ヶ月をかけて、専属指導者による指導が行われるという。

## D 結論

母親に対する治療とその結果出生した児のフォローアップデータを連結することが、ART の安全性を検証するために不可欠なプログラムである以上、わが国で信頼にたるデータを構築するためには、まず疫学データの収集について匿名化の除外を可能とする必要がある。

現状で同様のフォローアップを行うとすれば、同一機関において、ART 治療と妊娠分娩管理を行った症例に限定して、

母親の同意を得て、児のフォローアップをその施設において行うという制度設計以外にとり得る方法はないと考えられる。しかし、長期的視点にたった十分な財政的支援を行えば、この方法であれば、日本においても、特定施設において直ちに実行することが可能であろう。

スウェーデンと同様なしくみを導入することがきわめて困難であることは明らかである。また、法体系そのものの異なる英国と日本を比較することは困難であるが、それでも親子関係、個人情報保護など法的な介入がある程度不可欠な領域と密接に関連する ART については、必要最小限の管理と運営がしかるべき立法により担保されるべきであろう。特に児の権利と福祉の重要性、および第三者配偶子の関与する ART が今後日本でも行われる可能性を考慮すると、新 HFE 法が、母親と父親を新たに定義せざるを得なかったように、わが国の文化と社会状況に適合した ART 時代の定義を策定する必要がある。

一方、ベルギーのフォローアップは、わが国においても、限られた施設における特設クリニックに対して財政的援助を十分に行なえば、実現可能性があると思われる。このような長期的視点にたった政策決定が望まれる。

ART の安全管理については、さまざまな事件を契機にして諸外国において導入されたシステムが有効であることはい

までもなく、フォローアップと同様に、わが国においても、必要な費用を十分まかなうだけの財政的支援と制度的支援がおこなわれることが重要と考えられる。

厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)

総合研究報告書

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

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

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

研究協力者 齊藤 隆和、松井大輔、宮田あかね 国立成育医療センター周産期診療部不妊診療科

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り、患者・医療者にアンケート調査を行った。また、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を検討し、特に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。

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。さらに、医療者側も児の長期予後調査を実施することについて、そ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の生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の割合は、2000年より2006年において年々増加傾向を示していた。2007年前半調査では、急上昇したが、その後半年をかけ、各施設にデータのさらなる収集・更新を依頼し、ブラッシュアップしたところ、前年と同様の約13%となった。また、特定不妊治療助成制度を利用した症例のほうが妊娠後の経過不明症例の割合が低かった。

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 歳群年齢 (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、比較的所得が低い方が多く、特定不妊治療助成制度を利用する夫婦が多いと推察される。

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かった。さらに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。また治療成績が特定不妊治療助成制度利用治療群で高いのは、特定不妊治療助成制度利用治療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もあり、妊娠率が下降しない 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、この検討でも特定不妊治療助成制度利用治療群で高かった。このことから、特定不妊治療助成制度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る。このことより、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。

#### A. 研究目的

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。そこで、生殖補助医療で出生した児の長期予後を調査することに対する患者側、医療者側の意識を調査した。

また、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を検討し、特に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。

#### B. 研究方法

①当院不妊外来および協力施設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 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。

②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の生殖補助医療登録施設 613 施設にアンケートを送り、調査を行った。また、日本産科婦人科学会の生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の割合を検討し、さらに特定不妊治療助成制度が「妊娠後の経過不明」の割

合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（前半）と半年をかけ各施設にデータのさらなる収集・更新を依頼し、ブラシュアップしたデータ（後半）で解析した。

③日本産科婦人科学会が毎年行っている生殖医学登録は2007年の治療より、インターネットを用いた症例ごとの登録となった。この登録項目には、特定不妊治療助成制度の利用の有無があり、この登録データを用いて2007年に生殖補助医療による治療をした症例の検討を行ない、特定不妊治療費助成制度のこの治療に対する影響についても検討した。

## C. 研究結果

①ART出生児に対する長期予後調査の必要性アンケート（患者側）

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、一方必要ないとの回答は2名(1%)に過ぎなかった(図1)。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2)。

②ART出生児に対する長期予後調査の必要性アンケート（医療者側）

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」と答えて、2%が「不必要」と答えた(図3)。

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年前半では、29.9、28.1、28.7%と急激に上昇したが、ブラシュアップ後は約13%と前年と同様となった(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)。

③特定不妊治療費助成制度の利用が生殖補助医療に及ぼす影響

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「利用治療周期」を年齢群に分けると、実数としては35-39歳群が16639周期において助成制度を利用して最も多かった(37.5%)。続いて30-34歳群が14894周期(33.6%)、40-44歳群が7876周期(17.7%)、-29歳群が4043周期(9.1%)、45-歳群が937周期(2.1%)であった。しかし、各年齢群別の制度利用率は図6のように最も若い-29歳群で高く(41.1%)、30-34歳群(35.8%)、35-39歳群年齢(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。

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検討した。新鮮胚治療では利用群が19.7%、非利用群が10.6%、凍結胚治療では利用群が38.8%、非利用群が28.2%と、どちらの治療法においても治療周期あたりの妊娠率は助成制度利用治療群で高かった(図7)( $p<0.001$ )。

さらに治療周期あたりの生産分娩率を検討した。新鮮胚治療では利用群が12.2%、非利用群が6.3%、凍結胚治療では利用群が23.1%、非利用群が17.0%と、どちらの治療法においても治療周期あたりの生産分娩率は助成制度利用治療群で高かつ

た(図8)( $p<0.001$ )。

治療周期あたりの生産分娩率が助成制度利用治療群で高いのは、助成制度利用治療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もあり、妊娠率が下降しない34歳までの症例群と全年齢群で治療周期あたりの生産分娩率を検討した。この検討でもすべての年齢群においては、制度利用群の生産分娩率が15.1%、制度非利用群が9.3%と有意に制度利用群が高い生産分娩率を示していたが、34歳までの若い群の検討においても、制度利用群が20.1%、制度非利用群が15.6%と、制度利用群で制度非利用群に比較し有意に高値を示した(図9)( $p<0.001$ )。このことは、この助成制度が、効率よく利用されていると結論することができる。

新鮮胚治療群・凍結胚治療群において助成制度利用別の37週以降の正期産生産分娩率は新鮮胚治療群において、利用群が76.7%、非利用群が76.6%、凍結胚治療群において、利用群が78.4%、非利用群が77.4%とすべての群で7割を超えており、各群間に有意な差は認めなかった(表1)。

37週以降に分娩した児の体重においては、新鮮胚治療群において、利用群が $2941\pm 423$ ( $M\pm SD$ )、非利用群が $2943\pm 410$ 、凍結胚治療群において、利用群が $3046\pm 426$ 、非利用群が $3053\pm 411$ と新鮮胚治療群・凍結胚治療群において、利用群と非利用

群の間に有意な差を認めなかった(表2)。しかし、新鮮胚治療群、凍結胚治療群の間には、約100gの体重差を認めた。

生産分娩児の先天異常率は、新鮮胚治療群において、利用群が1.4%、非利用群が1.4%、凍結胚治療群において、利用群が1.4%、非利用群が1.4%と助成制度利用の有無別群間に差は認めなかった(表3)。

新生児期死亡率は、新鮮胚治療群において、利用群が0.7%、非利用群が0.5%、凍結胚治療群において、利用群が0.2%、非利用群が0.2%と助成制度利用の有無別群間に差は認めなかったが、凍結胚治療群は新鮮胚治療群よりも低かった(表4)。

#### D. 考察

##### ①ART出生児に対する長期予後調査の必要性アンケート(患者側)

不妊治療患者において体外受精出生児の長期予後に関心が強いことがわかった。約8割の患者がフォローアップを必要と考えており、調査期間については6歳までおよび12歳まで(小学校入学時～卒業時)、20歳まで(成人)の2つのピークがあるようである。おそらく学童期に関しては、先天奇形や、精神発達遅延、小児癌などの発症についての関心が強いと考えられるが、学童期までの追跡調査においては、それらの発症率は自然妊娠で出生した児との比較では相対リスクに差がない事が報告されている。また成人するまでという意見の中には、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った。また一生という意見も次いで多く、おそらく治療が妊孕性や癌などの疾患にどのような影響を与えるのか関心があると思われる。

##### ②ART出生児に対する長期予後調査の必要性アンケート(医療者側)

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の生殖医学登録において、「妊娠後の経過不明」の割合は、2000年より年々増加し2007年は約13となっているが、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、助成制度を利用することは、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。

##### ③特定不妊治療費助成制度の利用が生殖補助医療に及ぼす影響

特定不妊治療助成制度は、年齢が若い層では、実数は少ないものの、若い

年齢の夫婦においては高い率で利用されていた。これは年齢の若い夫婦においては、比較的所得が低い夫婦が多く、助成制度を利用する夫婦が多いと推察される。

妊娠率・生産分娩率を検討すると、新鮮胚治療でも凍結胚治療でも特定不妊治療助成制度利用群に非利用群に比較し高い妊娠率・生産分娩率を示した。しかし、この高い妊娠率・生産分娩率は、特定不妊治療助成制度利用群は若い症例が多い可能性もある。そのため、妊娠率・生産分娩率が比較的低下しない、34歳以下の症例で、特定不妊治療助成制度利用群・非利用群の生産分娩率を検討したが、若い症例群でも、特定不妊治療助成制度利用群に非利用群に比較し高い生産分娩率を示した。

この結果は、助成制度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推測される。

各治療の生産分娩に占める正期産の割合は、特定不妊治療助成制度利用群、非利用群の間に差を認めなかった。また正期産児の平均体重も、特定不妊治療助成制度利用群、非利用群の間に差を認めなかった。さらに、先天異常児の率や新生児死亡率においても、特定不妊治療助成制度利用群、非利用群の間に差を認めなかった。このことより、特定不妊治療助成制度利用にて妊娠された症例の予後は、特定不妊治療助成制度利用を利用しないで妊娠された症例

との間に差はなことが判明した。

今後さらに、この制度が効率よく利用されることが望まれるが、それには、年あたりの利用回数と利用年限の検討が重要となってくると考えられた。

#### E. 結論

患者側・医療者側とも生殖補助医療で出生する児の長期予後をフォローアップすることの必要性を意識していた。しかし、生殖補助医療で妊娠した症例で「妊娠後経過不明症例」の率が年々増えていた。しかし、特定不妊治療助成制度を利用し妊娠した症例の「妊娠後経過不明症例」の率は利用せず妊娠した症例に比較し低値であった。また、特定不妊治療助成制度を利用した症例の生産分娩率は高く、新生児死亡率・先天異常率は非利用症例のそれと変わらず、この特定不妊治療助成制度は効率よく安全に利用されていることが判明した。

#### 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 フォローアップの必要性

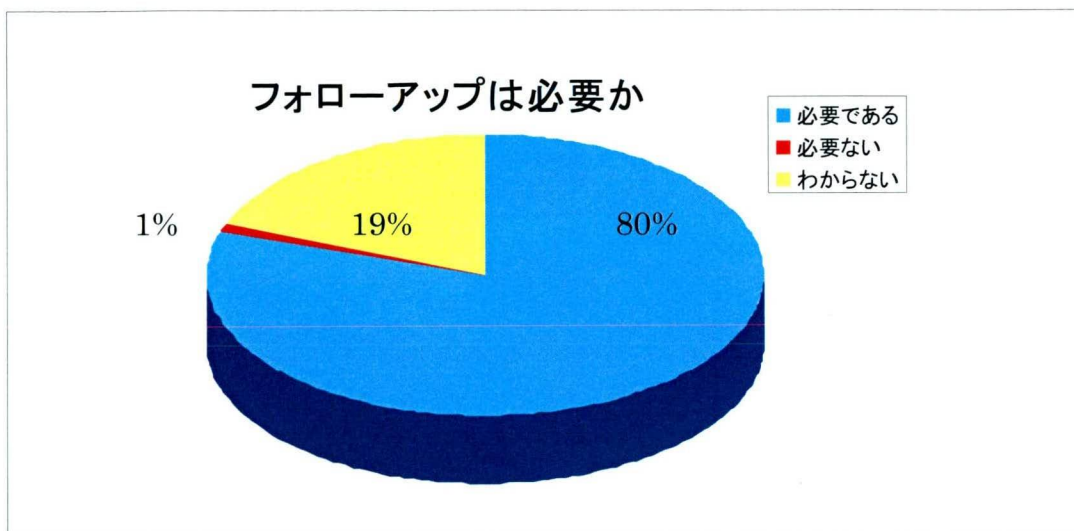


図2 フォローアップの期間

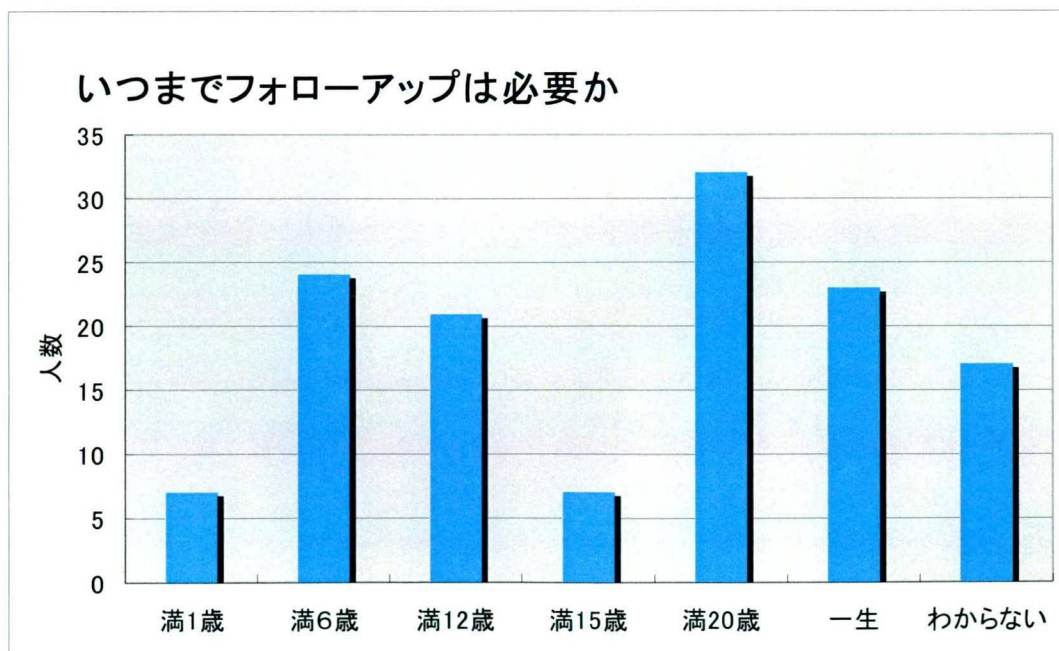


図3 児の長期予後調査を実施することの必要性について

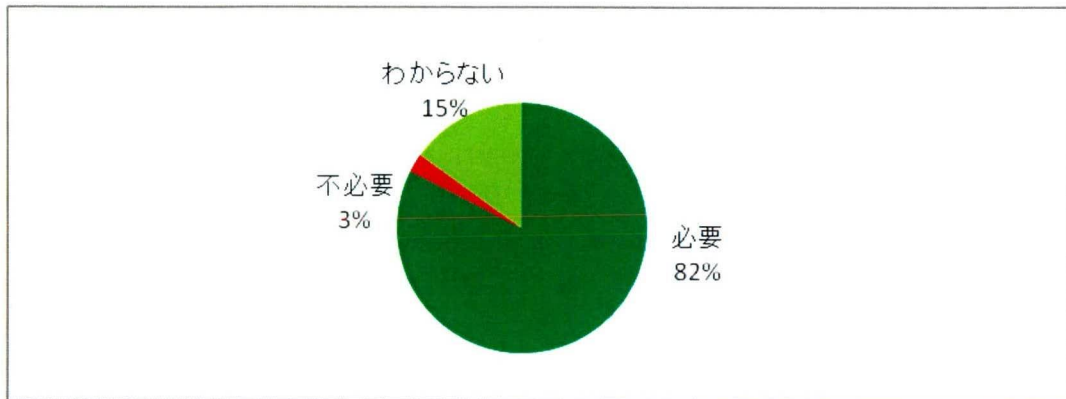


図4 妊娠後経過不明率

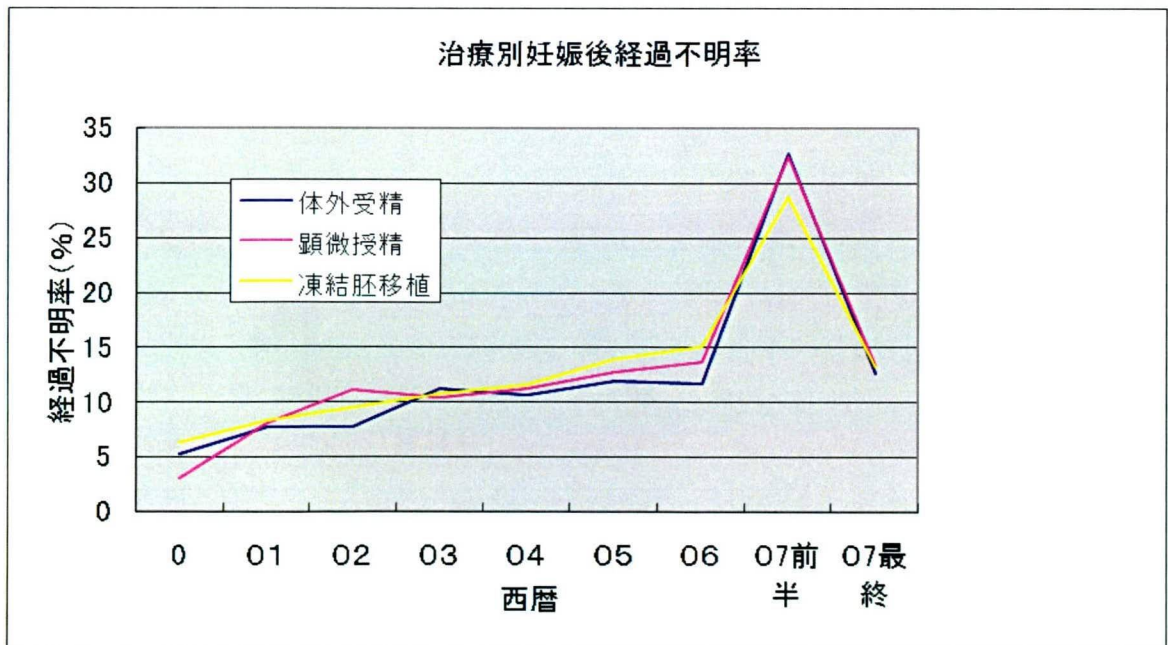


図5 特定不妊助成事業利用の妊娠予後不明率に及ぼす影響

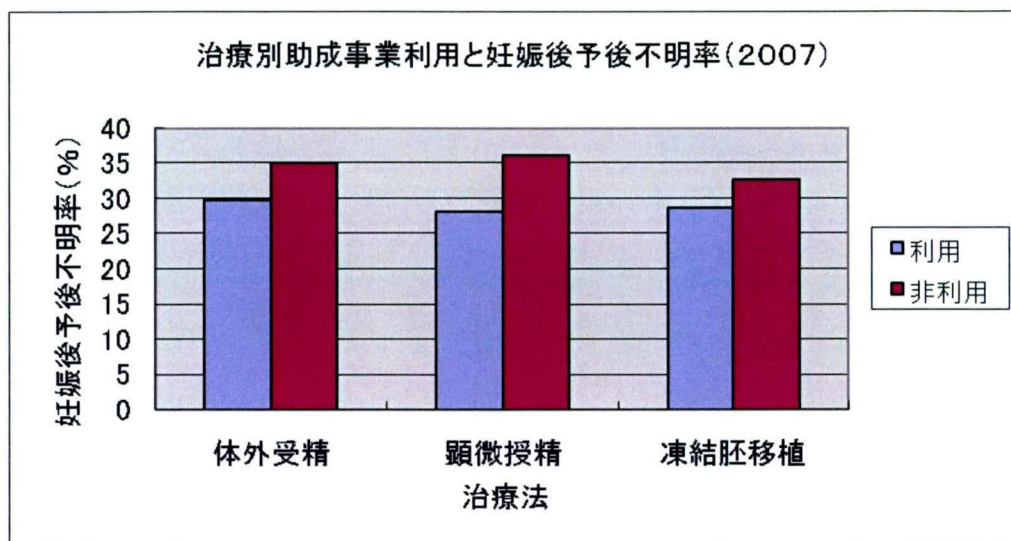


図6 各年齢群の特定不妊治療助成利用率

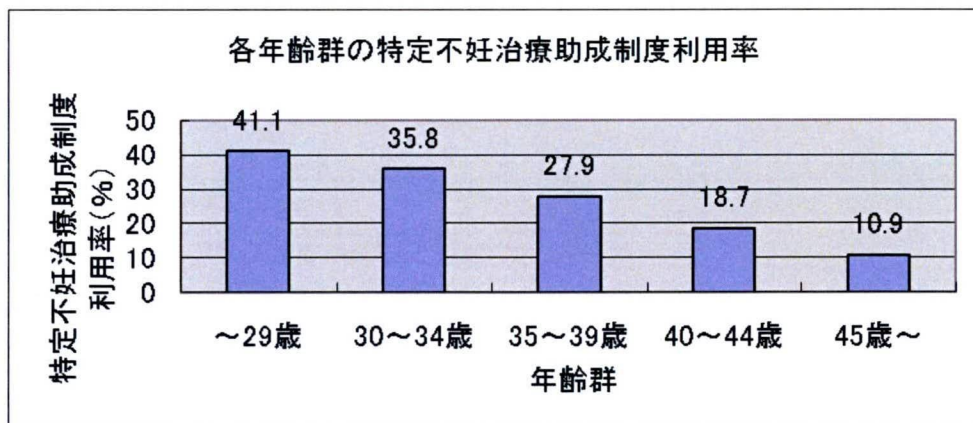


図7. 各治療法の妊娠率

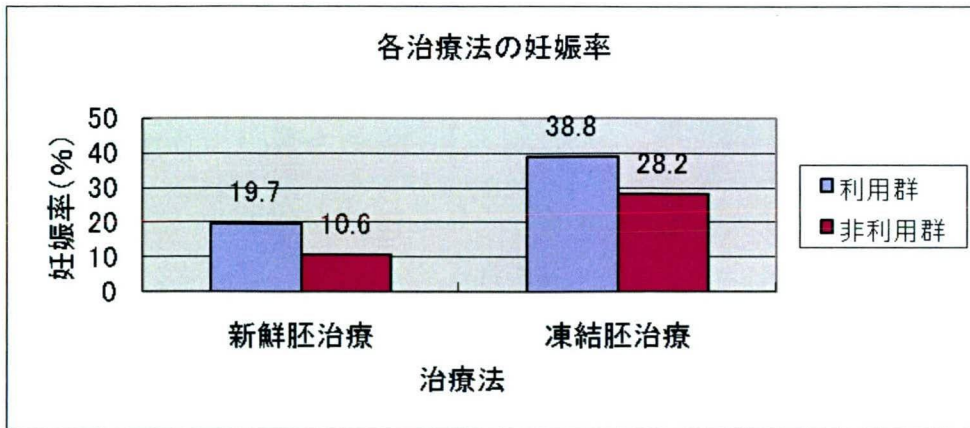


図8. 各治療法の生産分娩率

