

2012/9004A-B

厚生労働科学研究費補助金

成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と

生殖補助医療技術の標準化に関する研究

平成 24 年度研究報告書

平成 22 ～ 24 年度総合研究報告書

平成 25 年 3 月

主任研究者 吉村 泰典

目 次

I	平成 24 年度総括研究報告書	
	生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と 生殖補助医療技術の標準化に関する研究	4
	吉村 泰典	
II	平成 24 年度分担研究報告書	
	1. 妊娠・出生後の予後調査のための ART データベース構築とその精度向上	29
	苛原 稔	
	2. ART 出生児のコホート抽出・発育・発達調査体制の構築	40
	田中 温 宇津宮 隆史 吉村 泰典 久慈 直昭	
	3. ART 出生児の発育・発達に関する研究	52
	山縣 然太郎	
	4. 乳幼児発達スケール(KIDS)の信頼性と妥当性に関する研究	57
	橋本 圭司	
	5. 生殖補助医療の現状からみた特定不妊治療助成のあり方	59
	齊藤 英和	
	6. わが国における卵子提供後分娩実態調査	76
	竹下 俊行	
	7. 着床前遺伝子診断の安全性と出生児の予後調査	99
	末岡 浩	
	8. 予後調査データベースの構築	113
	梅澤 明弘	
	9. ART の遺伝的安全性の検証:Prader-Willi 症候群発症における 生殖補助医療のリスク評価	116
	緒方 勤	
	10. ART の遺伝的安全性の検証	139
	秦 健一郎	
	11. ART の品質管理と次世代への影響の検証に関する研究	145
	有馬 隆博	
	12. ART の品質管理～次世代シーケンサーを用いた単一卵子の遺伝子発現解析	153
	久慈 直昭	

13.	各国の生殖補助医療の現状と生殖補助医療を実施する適応 および施設の基準に関する研究	168
	柳田 薫	
14.	生殖医療の新たな枠組み構築	220
	見尾 保幸	
15.	生殖医療の新たな枠組み構築～我が国における代理懐胎の現状調査	280
	久慈 直昭	
16.	生殖医療の新たな枠組み構築～非配偶者間人工授精における告知と 出自を知る権利に関する研究	286
	久慈 直昭	
III	平成 22～24 年度総合研究報告書	
	生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と 生殖補助医療技術の標準化に関する研究	298
	吉村 泰典	
IV	平成 22～24 年度総合・分担研究報告書	
1.	妊娠・出生後の予後調査のための ART データベース構築とその精度向上	327
	苛原 稔	
2.	ART 出生児のコホート抽出・発育・発達調査体制の構築	342
	田中 温 宇津宮 隆史 吉村 泰典 久慈 直昭	
3.	ART 出生児の発育・発達に関する研究	363
	山縣 然太朗	
4.	小児発達スケールの信頼性と妥当性に関する研究	369
	橋本 圭司	
5.	生殖補助医療の正期産出生時体重へ与える影響および胎盤重量に関する検討 生殖補助医療の現状からみた特定不妊治療助成のあり方	372
	齊藤 英和	
6.	生殖補助医療施設と分娩施設との連携	398
	竹下 俊行	
7.	着床前遺伝子診断の安全性と出生児の予後調査	450
	末岡 浩	
8.	予後調査データベースの構築	466
	梅澤 明弘	

9. ARTにおける遺伝的安全性の検証 緒方 勤	470
10. ARTの品質管理・生殖医療の新たな枠組み構築～広汎性子宮頸部摘出術後の ART症例の周産期予後に関する検討および遺伝子発現解析から見た 卵子妊孕性解析の基礎的検討～ 久慈 直昭	480
11. ARTの品質管理と次世代への影響の検証に関する研究 有馬 隆博	488
12. 生殖医療の新たな枠組み構築～非配偶者間人工授精における告知と 出自を知る権利に関する研究・我が国における代理懐胎の現状調査～ 久慈 直昭	497

厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)

「生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と
生殖補助医療技術の標準化に関する研究」

平成 24 年度総括研究報告書

(研究要旨)

研究代表者 吉村泰典 (慶應義塾大学医学部・教授)

1. ART由来出生児(以下ART由来児)の長期予後調査

ART由来児の長期予後調査について、2008年ART施行例およびその対照群のデータのうち解析可能であったART児3041例(ART群)をART以外の不妊症例由来児(不妊群)728例、一般産科児(一般産科群)546例と比較すると、単胎では出生体重が凍結胚由来、新鮮胚由来、不妊群、一般産科群の順に大きかったが、生後18ヶ月になると有意差はなくなった。一方発達については、KIDSスケール総得点は一般産科群に比べ、不妊群、新鮮胚、凍結胚によるART群で有意に高得点であった(以上山縣)。KIDSスケールによる結果は、カウンセラーが行ったデンバーⅡやベイリーⅢ、WISC-Ⅳの発達検査結果と良く相関し、その信頼性が確認されている(以上橋本)今年度、3歳児への質問票を送付している(以上田中、宇津宮、吉村)。

多胎妊娠は出生児の長期予後に大きく関連するが、我が国のART登録施設への調査の結果、1)ART多胎の減少、2)排卵誘発による多胎は総数として不変、3)3胎以上の発生は減少傾向だが依然として一定数発生、が確認された。特にART由来3胎以上では一卵性多胎成分を含む症例が多く、周産期管理上問題が大きい。減数手術は3胎の半数、4胎以上のほぼ全例に実施されていた(以上苛原)。また、このような予後調査データベースについてデータベース構築上の問題点を解析した(以上梅澤)。

我が国でこれまで実施された着床前診断(PGD)症例の適応は、1)単一遺伝子疾患37症例(99採卵周期)、2)染色体均衡型転座による習慣流産174症例(572採卵周期)と、8割が習慣流産に対するものであった。単一遺伝子疾患に対するPGDを実施している施設は12施設中2施設であり、対象疾患はデュシェンヌ型筋ジストロフィー、筋緊張性ジストロフィー、オルニチントランスカル

バミラーゼ欠損症，福山型筋ジストロフィー，副腎白質ジストロフィーの5疾患であった（以上末岡）。

ARTに対する特定不妊治療助成については、1) 治療開始後2年間に行われた治療は総治療数の77.5%であり、2) 生産分娩症例の平均治療回数は2.9回、累積生産分娩率は6回の治療で90%を超えた。このことから、助成は規定の期間（2年以上）に総助成回数（6回程度）で規定し、また助成年齢に制限（たとえば40歳未満）を設けることが望ましいと考えられた（以上齊藤）。

2. ARTの品質管理と次世代への影響の検証

わが国のART全体の枠組みについて海外のシステムとの対比で考察した結果、ARTに用いる消耗品については、海外から輸入されている外国製品のほとんどは米国のFDAの510(k)やEUのCEマーキングによる規格をクリアしているが、国産品のほとんどはいずれの国の規格にも適合していなかった。またARTを実施する適応はもちろんのこと、従事するスタッフ、特に不妊専門看護師、胚培養士の資格規定、培養室の施設基準を明確にすべきであると考えられた（以上柳田）。

ARTがインプリント異常を増やすかどうかについて、ART出生児13例を含むプレーダー・ヴィリ症候群（PWS）患者138例を対象としてPWSの発症とART施行との関連について解析した結果、母性ダイソミーによるPWS増加は、1) 高齢出産と、2) ARTに関わる排卵誘発などの技術的因子、の両者が関与すると推測された（以上緒方）。また249例の不妊症男性精子を22領域のヒトインプリント領域についてメチル化解析した結果、全体で29%に1領域以上にメチル化異常を認め、また異常の頻度は、精子濃度、運動率、奇形率と相関を認めたことから、インプリント異常症の原因として男性因子の影響も大きいことが示唆された（以上有馬）。ただ無症候の個体であってもメチル化の異常が認められることがあり、メチル化解析の結果を疾患と関連付けるためには、正常者集団における分布のばらつきを考慮する必要がある（以上秦）。

さらに新しい技術のARTへの応用として、卵子・受精卵の妊孕性評価に有用と考えられる遺伝子発現解析について次世代シーケンサーを用いた解析の応用可能性について検討した。解析した遺伝子発現の結果はこれまで我々が多数の個体由来の複数の卵子をマイクロアレイ解析した結果とほぼ一致し、キャリアRNAを加え、Ribo-SPIA法にて遺伝子増幅を行った試料を用いても、単一卵子

の遺伝子解析法として次世代シーケンサーを応用可能であることが示された（以上久慈）。

3. 第三者の関与する不妊治療を含む生殖医療の新たな枠組み構築

非配偶者間人工授精における告知と出自を知る権利に関しては、オーストラリア・ビクトリア州では出自を知る権利を認めただけで、治療までの待ち時間が長くなったりせず、枠組みを構築できている。また、匿名でもボランティアベースで提供者と生まれた人々の遺伝的な血縁関係を知ることができるドナーリンクキングシステムについては、その前提として法整備と、カウンセリング体制の整備が必要である（以上久慈）。卵子提供については、海外へ渡航してこの治療を受ける例が総分娩の0.032%あり、いまだ増加していること、早産・分娩後出血、妊娠合併症が多いこと（以上竹下）、また国内で実施された卵子提供は申請件数30件中28件であり、提供は全て非匿名で血縁者からが23名、告知は全例していないことが示された（以上見尾）。代理懐胎については比較的安心して受けられた米国での治療が困難となっており、タイやインドに渡航して治療を受けざるを得なくなっている実態が明らかになった（以上久慈）。

1. ART由来出生児（以下ART由来児）の長期予後調査

妊娠・出生後の予後調査のためのARTデータベース構築とその精度向上

研究分担者 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

生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology、ART）による妊娠・出産が全妊娠・出産の3%を占めるようになった我が国において、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登録システムを検討することが本研究の目的である。特に多胎妊娠はART治療周期の内容により発生頻度が異なり、さらに出生児の妊娠・分娩の転機やART出生児の長期予後に大きく関連するため、多胎妊娠に特有の発生原因や妊娠経過、分娩予後を明らかにすることが必要である。そこで日本産科婦人科学会に登録されているART登録施設全施設を対象に、ART多胎、一般排卵誘発多胎を対象とした総数調査と3胎以上に関しては個別調査表による調査を行った。解析には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各年データも合わせて検討した。

対象施設570施設の234施設から回答を得た。ART症例の把握率は学会ART登録データと比較して60%程度であり、ART非実施施設での一般排卵誘発多胎が調査対象とはなっていない。双胎を含む多胎妊娠の総数は減少しており、特に3胎以上の顕著な減少を確認することができた。そのおもな要因はART多胎の減少であり、2008年に示された単一胚移植に関する会告によるところが大きいと考えられた。しかしART実施総数が増加しているため、再び増加することも危惧され、今後も引き続き注意する必要がある。排卵誘発多胎は総数として大きく変化は無かった。3胎以上の発生は減少傾向にはあるもの、依然として一定数が発生している。排卵誘発法の工夫やHCG投与中止基準の普及によりさらに減少させることは可能であるが、移植胚数の制限により明確な対策が可能なARTに比べて、発育卵胞を単一にすることが困難な一般排卵誘発では、多胎予防に関して限界がある。治療周期数が多く、ART登録施設以外でも実施されることに加えて、減数の対象となる頻度も多いなど極めて憂慮されるため、4胎以上の発生に関してはART実施施設を含む治療施設に注意を喚起する必要がある。3胎以上の妊娠経過を解析したところ、ART多胎においては一卵性多胎

成分を含む3胎以上の発生が多く、周産期管理上極めて問題が大きいため、注意が必要であった。減数手術に関しては3胎の半数、4胎以上のほぼ全例に実施されており、長期予後は安定しているものの短期予後はリスクが高い緊急避難措置と考えられた。一方、より安全な妊娠・出産が期待できる単一胚移植の導入を積極的に進めていく対策が重要と考えられた。

1. ART 由来出生児（以下 ART 由来児）の長期予後調査 ART 出生児のコホート抽出・発育・発達調査体制の構築

研究分担者

田中 温（セントマザー産婦人科医院）

宇津宮隆史（セントルカ産婦人科）

吉村泰典（慶應義塾大学医学部産婦人科）

久慈直昭（慶應義塾大学医学部産婦人科）

生殖補助技術（以下 ART）によって生まれた子どもについて、排卵誘発あるいは体外受精・体外培養による ART 児への影響が全世界で懸念されており、ART 児に特定の先天異常が集積するという信頼あるデータも北欧を中心に複数出されている。身体発育・精神運動発達はできれば成人するまでの追跡が望ましく、とくに通常の社会生活を送れるかどうかははっきりする 6 歳までの追跡は必須である。そこで本年度、本研究では 2010 年度にボランティアベースにもとづく ART 出生児予後調査に協力の意志を示した ART 出生児、および対照となる ART 以外の不妊からの出生児、自然妊娠由来児に 3 歳時点での発育発達に関する調査票を発送した。

ART 由来出生児の予後調査について生まれた子どもの父母へ不妊治療を受けた医療機関（JISART 加盟医療機関）より ART 出生児、および ART 以外の不妊治療による出生児の親へ、返信用封筒を同封する形式で郵送にて調査を依頼した。対象となる児は、2008 年 1 月から 12 月施行の ART に由来する児、そしてこれらの児の出産予定日にほぼ対応する、2008 年 10 月～2009 年 10 月に出生した ART 以外の不妊治療由来、および自然妊娠由来の出生児である。記入を依頼したのは 3 歳児健診を含む母子手帳記載項目を中心とする「調査票」、および「KIDS 乳幼児発達スケール」TypeC（3 歳 0 ヶ月～6 歳 11 ヶ月）で、いずれも親が記入する形式で記入を依頼している。発送予定数、すなわち協力への同意がとれている児は、ART 由来児 3003 例、ART 以外の不妊症例由来児 723 例、自然妊娠由来児 671 例であり、当初の目的である AERT 由来児 3000 例に達している。なお本調査（ART 由来出生児の 6 歳までの予後調査）については、臨床研究として慶應義塾医学部倫理委員会の承認を受けている。

3 歳時における調査項目は、以下の通りである。

第一に身体発育は、自治体で行っており、また医師が記入するため客観性を保てる 3 歳児健診時の身体発育、すなわち身長・体重・頭囲を指標とした。検診を受けていない場合、両親が測定した身体発育値を参考値として記入することとした。

第二に児の異常について、母子手帳に記載のある目・耳の異常の他に、出生後これまでに罹患した疾病全てを記入するようにした。

第三に精神運動発達については、前回も使用した KIDS 乳幼児発達スケール typeC（3 歳

0 ヶ月より 6 歳 11 ヶ月用) を親が記入するようにした。

第四に児の発育・発達に関係すると考えられる交絡因子として下記の項目について、質問を行った。

- 1) 起床・就眠などの生活習慣
- 2) 母親の就労、育児状況
- 3) 家族構成
- 4) 両親の喫煙・飲酒
- 5) 両親の体格・健康状態

本調査に於いて、脱落例をどのように少なくするかが、調査の信頼性を確保する上で非常に重要である。そこで、今回下記のような工夫を行った。

- 1) KIDS スケール表紙の改訂

元来 KIDS スケールは、カウンセラーまたは親が記入するために、カウンセラー用の記載項目があり、今回の調査ではまぎらわしい。そこで、印刷所及び版權者に了解を得て、一部その改変を行った。

- 2) ホームページによる調査結果の公開、および子どもの KIDS スケール結果の伝達

既に 1 歳時のデータは解析中であるが、交絡因子の解析、信頼性の検定などがあるために最終結果が出ていない。これを途中経過も含め、出来るだけ速やかに参加者に伝達し、ホームページを見てもらうようにした。

さらに、参加者が強い興味を持っている自分の子どもの発達について、KIDS スケールの結果をインターネットから検索できるようにした。このような工夫により、この調査への incentive を得るとともに、郵送による調査費の増大抑制を試みた。

1. ART 由来出生児（以下 ART 由来児）の長期予後調査

ART 出生児の発育・発達に関する研究

研究分担者 山縣 然太朗 山梨大学大学院医学工学総合研究部 社会医学講座 教授
研究協力者 鈴木 孝太 山梨大学大学院医学工学総合研究部 社会医学講座 准教授

A. 研究目的

平成 22 年度に、ART 由来出生児（以下 ART 児）の長期予後調査として行われた、日産婦登録データベースに登録された ART 児集団から抽出された ART 児コホートデータと、一般の産科医療施設で ART を用いずに出生した児のデータを用いて、平成 23 年度に行った ART 児と、それ以外の児における出生体重、低出生体重児などの周産期予後、18 ヶ月時の BMI、また発達の指標である KIDS スケール得点についての比較を、昨年度は解析できなかった医療機関のデータを含め、さらにデータクリーニング後のデータを用いて行うことを目的とした。

B. 研究方法

全国の不妊治療を行っている 23 医療施設および、1 つの一般産科医療施設から収集した 4315 例（ART 児 3041 例、ART 以外の不妊治療児（非 ART 児）728 例、一般産科で出産した児（一般産科児）546 例）のデータを用いて、単胎について、一般産科児、非 ART 児、新鮮胚による ART 児、凍結胚による ART 児で、出生体重、18 ヶ月時の BMI（カウプ指数）などの発育状況、さらには KIDS スケールにより判定される発達状況、さらには周産期予後に差があるかどうかを検討した。統計解析は以下のように行った。

説明変数を ART 施行状況（凍結胚による ART 児、新鮮胚による ART 児、非 ART 児、一般産科児）、目的変数を前記の出生体重、18 ヶ月時の BMI（カウプ指数）、KIDS スケール得点とし、重回帰分析を行い、それぞれの目的変数に対する多変量モデルを構築した。最小 2 乗法により、調整後の各平均値を算出し、一般産科例と ART 児、非 ART 児の平均値に差があるかどうかを Dunnett 法により検討した。また、目的変数を低出生体重児、SGA 児、早産児とし、多重ロジスティックモデルによる多変量解析を行った。

C. 研究結果

データが収集された 4276 例のうち、単胎は 3494 例であり、解析に用いるすべての変数について情報があるものを解析対象者とした。

1. 出生体重、18 ヶ月時の BMI および KIDS スケール得点に関する解析

①出生体重

最小 2 乗法を用いた調整後の出生体重の平均値は以下の通りであった。

- ・一般産科児：2998g

- ・非 ART 児：2975g
- ・新鮮胚による ART 児：3017g
- ・凍結胚による ART 児：3071g (p<0.001)

不妊治療を行っていない一般産科例の児に比べて、凍結胚による ART 児は、約 70g 出生体重が有意に大きかった。

②18 か月時の BMI (カウプ指数)

最小 2 乗法を用いた調整後の 18 か月時の BMI の平均値は以下の通りであった。

- ・一般産科児：16.1
- ・非 ART 児：16.0
- ・新鮮胚による ART 児：16.2
- ・凍結胚による ART 児：16.2

一般産科例の児に比べて、有意差を認めた群はなかった。

③18 か月時の KIDS スケール得点

最小 2 乗法を用いた調整後の 18 ヶ月時の KIDS スケール総得点 (142 点満点) の平均値は以下の通りであった。

- ・一般産科児：83.3
- ・非 ART 児：88.3 (p=0.0006)
- ・新鮮胚による ART 児：88.8 (p<0.001)
- ・凍結胚による ART 児：89.6 (p<0.001)

一般産科例の児に比べて、その他の群で有意に得点が高い傾向を示した。

KIDS スケール得点に関しては、医療施設ごとの平均値が 80 点～110 点と大きなばらつきも観察された。

2. 周産期予後 (低出生体重児、SGA 児、早産児) に関する解析

①低出生体重児については、性別、在胎週数、初経産で調整し Reference を一般産科児として多変量解析を行ったところ、ART 手技の違いと低出生体重児の間に、有意な関連を認めなかった。

②SGA については Reference を一般産科児とした場合、凍結胚による ART 児では OR0.8 (95%CI:0.58-0.995) と、有意に Protective な傾向が示された。

③早産については、一般産科児と比較した場合、新鮮胚による ART 児で、OR1.5 (95%CI:1.05-2.24) となり、有意なリスクとなっていた。

D. 考察

不妊治療としての操作が増えるほど、出生体重が増える傾向を認めた。このことは、主任研究者らが以前報告した大規模なデータによる研究結果や、過去の研究結果と一致している。

しかし、18 ヶ月になると、体格については大きな差を認めず、これも、ART 児で体格の差を認めなかった過去の研究と一致している。

一方で発達について、KIDS スケール総得点については、一般産科児に比べ、非 ART 児、新鮮

胚、凍結胚による ART 児で有意に高得点となっており、IVF により児の発達に影響を及ぼさないとした過去の報告とは一致しない。しかし、施設間で得点にかなりのばらつきが認められ、今後、これらのばらつきの要因を検討し、それらの影響を考慮した解析を行う必要も示唆された。

1. ART 由来出生児（以下 ART 由来児）の長期予後調査 乳幼児発達スケール(KIDS)の妥当性に関する研究

研究分担者 橋本 圭司 国立成育医療研究センター

【目的】研究の目的は、母子コホート研究の調査質問票で用いた乳幼児発達スケール(KIDS)（公益財団法人発達科学研究教育センターより出版）の妥当性を検討することである。

【方法】対象は317名（健常児151名、障害児166名）、男169名、女148名、年齢中央値20.00か月（2か月～69か月）家族が評価する乳幼児発達スケール(KIDS)に加え、在胎週数、出生体重、月齢、家族によるAges & Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3)・Ability for Basic Movement Scale for Children (ABMS-C)・Ability for Basic Movement Scale for Children type T (ABMS-CT), そしてスタッフによるFunctional Independence Measure for Children (WeeFIM)を記録した。

結果、KIDSによる発達年齢及び発達指数は9項目において内的整合性があり(Cronbach's $\alpha = 0.969, 0.942$)、生活年齢と有意に相関していた。KIDSによる発達年齢はABMS-CとABMS-CT、そしてWeeFIM運動、WeeFIM認知、ASQ-3のコミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人-社会などの項目の合計点と有意に相関していた($r = 0.417-0.894, p < 0.01$)。また、KIDSによる発達指数は、在胎週数や出生体重と有意に相関していた($r = 0.353, 0.299, p < 0.01$)。

【考察】小児発達検査のゴールドスタンダードとして、デンバーⅡやベイリーⅢ、WISC-Ⅳなどがある。しかしながら、これらの検査は、質問票上で採用することは困難である。今回、我々が検討したKIDSは、いつでもどこでも家族によって評価可能な発達スケールである。KIDSと他の発達スケールが有意な相関を認めたことは、KIDSの妥当性を示唆する結果と考えられた。

【結論】KIDSは、質問紙上で簡便に評価することができ、本研究から、発達評価スケールとしての妥当性が示された。

1. ART由来出生児（以下ART由来児）の長期予後調査

- 1) 生殖補助医療の現状からみた特定不妊治療助成のあり方
- 2) ARTにより出生した児の出生体重および胎盤重量に関する検討

研究分担者 齊藤英和 国立成育医療研究センター不妊診療科 医長

1) 生殖補助医療の現状からみた特定不妊治療助成のあり方

生殖補助医療の現状からみた特定不妊治療助成のあり方については、当該施設で初めてART治療を受けた179症例の5年間の総治療644回の結果を検討すると、1) 治療開始後2年間に行われた治療は総治療数の77.5%であり、2) 生産分娩症例の平均治療回数は2.9回、累積生産分娩率は6回の治療で90%を超えた。本助成制度ではの効果を考え、助成年齢に制限を設け、40歳未満が望ましいと考える。また、助成年数は2年、助成回数はその2年間に6回と助成年限を短縮し年ごとに助成回数を規定するのではなく、規定の期間に総助成回数で規定し、個人の状況に合わせやすい制度が望まれる。

2) ARTにより出生した児の出生体重および胎盤重量に関する検討

前年までの研究で、生殖医療で妊娠し出産した児の体重が、治療法による影響があることが判明した。本年度はARTと胎盤重量について検討した

ART群とnon-ART群の平均年齢は34.6歳と31.5歳であり、両群間に有意差を認めた($p < 0.001$)。分娩週数は正期産症例に限った症例であるが、いずれも38.9週と差は認めなかった($p = 0.668$)。男女比にも有意差はなかった($p = 0.914$)。出生体重は3050.0gと3009.7gであり、ART群で大きい、有意差は認めなかった($p = 0.288$)。胎盤重量は594.0gと572.2gであり、有意差は認めないが、ART群でより重くなる傾向を認めた。また出生体重が2500g未満である低出生体重児の割合は6.9%と5.9%で有意差は見られなかった($p = 0.685$)。ARTが胎盤重量を500g以上となるリスクはOR1.25 (95%CI:0.72-2.16)であり、単独で有意なリスク因子とはならなかった。

全症例を用いた胎盤重量と出生体重の相関関係を検討した結果を示している。単相関係数は $R = 0.468$ ($R^2 = 0.219$)と正の相関を認めた。

移植周期や培養期間などの因子の影響についての検討には、大規模に症例数を増加してサブ解析を行う必要がある。

3. 第三者の関与する不妊治療を含む生殖医療の新たな枠組み構築 わが国における卵子提供後分娩実態調査

研究分担者 竹下俊行 日本医科大学産婦人科学教授

近年、妊娠の高齢化に伴い、卵子提供による不妊治療を受けるカップルが増加している。平成21年に本研究班で中核的周産期母子医療機関に対し卵子提供後分娩の実態調査を行い、様々な実態が明らかになった。その後3年の歳月が経過し、治療を受ける国も米国から東南アジアへと変化してきた。そこで、再度卵子提供の実態調査を行った。同時に、今後の動向を推測するため、不妊治療を行っている施設にも卵子提供の実態調査、および意識調査を行った。

ART施設に対する調査から、卵子提供を考えART施設に相談するのは高齢により卵子が得られなくなった女性が多いが、医師側としては、早発卵巣不全や両側卵巣摘出、抗がん剤治療後、ターナー症候群など医学的に卵子が得られない症例に卵子提供を推奨すべきと考えていると推測された。

ハイリスク妊娠・分娩を取り扱う我が国の302施設の担当者に対し、2009年から2012年までに各施設で取り扱った卵子提供によるART（dART）後妊娠について、郵送によるアンケート調査を行った。

162施設から回答があり、回収率は53.6%であった。分娩総数は4年間（2012年は9月まで）で363,434件、報告された卵子提供による妊娠は117件（重複あり）であった。総分娩に対する割合は0.032%であり、前回調査時より約3倍に増加しており、年を追う毎に増加している。平均年齢は45.2±6.5歳で前回調査とほぼ同等であった。早産例は42%で、一般的な早産率5%に比して明らかに高率であった。dART後の分娩では出血量が有意に多かった。いわゆる産科危機的の指標となる90パーセント以上の出血を認めた症例の割合は、単胎、双胎、それぞれの経膈、帝切、いずれのカテゴリーでも多かった。何らかの妊娠合併症を有していた症例は68%で、PIH、切迫早産、胎盤異常が多かった。卵子提供を受けた場所は、海外93例、国内6例、不明1例であった。

卵子提供による妊娠分娩はハイリスクであると回答した施設は62.6%、周産期センターで分娩すべきと回答した施設は60.7%であった。

卵子提供後妊娠分娩は増加しており、今後も増加傾向は続くことが予想される。妊娠分娩合併症は、主に母体の加齢に起因するものと母児間免疫不均衡に起因するものがあるが、母体の加齢により増加すると考えられた合併症には妊娠糖尿病（糖尿病合併妊娠）があり、妊娠高血圧症候群は加齢の影響が少なく、母児間免疫不均衡に起因すると考えられた。

1. ART 由来出生児（以下 ART 由来児）の長期予後調査

着床前遺伝子診断の安全性と出生児の予後調査

研究分担者 末岡 浩 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 准教授

研究協力者 佐藤健二 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室 助教

生殖医療の新たな展開として重篤な遺伝病を対象に開始された着床前遺伝子診断（PGD）に関して、これまでに実施された施設による出生児の予後を含め、詳細な実態調査がなされていなかった。日本産科婦人科学会の倫理審査承認の下に実施した施設に限定せず、広くわが国で行われている着床前遺伝子診断の実施状況について実態調査を行った。研究協力施設は日本産科婦人科学会に PGD に関する倫理審査依頼を行った医療機関および諸学会発表等の媒体によって実施されていると推定された、計 12 施設である。調査は 2012 年 10 月までに各施設で実施された PGD 症例すべてを対象とした。

今後わが国での PGD 実施状況を継続的に把握するため、ESHRE PGD consortium の基本的調査項目に加え、倫理審査や遺伝カウンセリングにおける課題、出生児の長期予後などの項目を加えて、わが国独自のフォーマットファイル (FileMaker Pro を使用) を作成した。本調査から、日本における PGD の現状を明らかにすることができた。わが国における PGD の大部分は染色体均衡型転座保因者に対する PGD であり、単一遺伝子疾患などの重篤な遺伝性疾患に対する PGD を実施している施設は 2 施設で、いずれも大学病院であった。単一遺伝性疾患に対する PGD は、合計 99 採卵周期、37 症例に対して施行された。対象疾患としてはデュシェンヌ型筋ジストロフィー (DMD)、筋緊張性ジストロフィー (DM1)、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症 (OTC)、福山型筋ジストロフィー (FCMD)、副腎白質ジストロフィー (ALD) の計 5 疾患であり、DMD および DM1 がそれぞれ 24 症例、9 症例であり、その他の疾患はすべて 1 症例であった。

転座保因者に対する PGD は、合計 572 採卵周期、174 症例に対して施行された。対象疾患としてはロバートソン転座および相互転座保因者であり、それぞれ男性保因者と女性保因者に分けて比較した。採卵周期数および症例数は多い順に相互転座女性保因者 (332 周期、87 症例)、同男性保因者 (179 周期、67 症例)、ロバートソン転座女性保因者 (48 周期、16 症例)、同男性保因者 (13 周期、4 症例) であった。採卵周期数は、相互転座では約 65% が女性保因者であるのに対し、ロバートソン転座では約 79% が女性保因者であった。

今後 PGD の適応をどのように判断し、運用すべきか、二段階倫理申請による PGD 実施までの期間の長期化など、わが国における問題点が指摘された。また、遺伝学的情報の取扱と管理についてはなお不十分な体制の施設が多くみられた。PGD では診断のための生検などの操作により、通常の体外受精よりも、胚への侵襲が否定できない。この際の児の予後を長期に亘り調査することは必要不可欠と考えられる。本研究により、わが国における PGD

の実施状況を継続的に調査し、データ集積の基盤が構築された。今後、児の長期的な予後調査を開始し、検討していくことが求められる。

1. ART 由来出生児（以下 ART 由来児）の長期予後調査

予後調査データベースの構築

研究分担者 梅澤 明弘 （独）国立成育医療研究センター 生殖・細胞医療研究部長

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、本邦における生殖補助医療（ART）由来出生児の長期予後調査の基盤となるデータベース構築を目的とし、ウェブデータベースを基盤とした ART によって出生した児に対する長期フォローアップデータベースの構築に必要なパラメータ、データベース構造に対する検討を行った。データベース構築に関する具体的な検討として、H23 年度に報告したリレーショナル型データベース MS-Access2003（Access）とウェブデータベースとを比較し、コホート研究でのウェブデータベース運用の可能性について検証した。仮想データベース構築のために、登録項目を具体的に設定し（妊娠転帰、新生児、長期予後等）、それら項目を年代毎に想定したデータベースと入力インターフェイスを設計した。ウェブデータベースにおいても基本的に Access で想定した項目が当てはまり、データベース登録項目の選択を行える。更に、極めて明確な運用ポリシーを設定することがデータベースの安定的な運用に必須である。ウェブデータベースでは、インターネットに接続し、各ユーザーがデータを登録するものであり、システム管理は重要である。ウェブデータベースと比較し、画面に表示する項目数に制限や容量の制限、同時アクセスに弱い、リカバリー機能がないなどの限界がある。ウェブデータベースは、それら Access の限界をカバーしている。更に、画面間のリンクが容易であり、データの複雑なソートや詳細条件の検索など様々な機能を付与できる点や画面デザインを自由自在に設計できる点などが利点である。ウェブデータベースは、多くの運用利点があるが、インターネットを介するためセキュリティ管理は十分な対策が必要である。システムの安全性や情報管理をどう行うか、データベース管理をどこに、どのように（ミラーリングなどのデータバックアップ体制等）行うか、データベースの物理的管理も重要な検討項目である。データベースを構築する上で基本的に重要なことは、「何を解析するか」であり、それによりデータベース登録項目が抽出されてくる。更に、明確な運用ポリシーの設定により、具体的なシステム運用方針が決定される。データベースの管理、システムサポート体制やユーザーサポート体制にかかる人員、設備の効率的な運用が必要不可欠となる。

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、非常に重要な意義を持つ。これらの情報を取り扱う専門データベースの効率的な運用を行うに当たり、入力パラメータ（データベース登録項目）の抽出とブラッシュアップ、実際に運用・管理を行う者とシステムを整備する必要がある。