

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）  
分担研究報告書

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 院長  
宇津宮隆史 セントルカ産婦人科 院長  
吉村泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科 教授  
久慈直昭 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

研究協力者 日本生殖補助医療標準化機関（JISART）  
樋口泰彦 聖母会聖母病院産婦人科 部長

研究要旨：

ART 由来出生児の予後調査について、3 歳児への調査票発送を、生まれた子どもの父母へ調査票郵送、自由意志による返送を促す形式で開始した。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、そしてこれに対応する 2008 年 10 月から 2009 年 10 月に出生した自然妊娠由来児であり、発送は ART 由来児・ART 以外の不妊症例由来児・自然妊娠由来児各々 3003 例、723 例、671 例である。

今回の調査は身体発育については 3 歳児健診時の身体発育（身長・体重・頭囲）を指標とし、また児の罹患した疾病について記載を求めた。精神運動発達については、KIDS 乳幼児発達スケール type C（3 歳 0 ヶ月より 6 歳 11 ヶ月用）を親が記入するよう求め、さらに、児の発育・発達に関係すると考えられる交絡因子として 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、について、質問を行った。

A. 研究目的

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。ここで身体発育・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。この 6 歳までの観察期間は、出生時には不明であった先天異常の発見という意味でも大きな意義を持っている。

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。ここで

は、発送数及び発送調査票について解説する。

## B. 研究方法

ART 由来出生児の予後調査について 2010 年度、生まれた子どもの父母へ不妊治療をうけた医療機関（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、第一群として 2008/1 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、後者は親が記入する形式で記入を依頼している。

## C. 結果・考察・結論

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。

### 1. 発送数（表 1）

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。ただ、脱落例は少なくないことが見込まれるため、これとは別に、2011 年 ART 施行症例も同様に本研究への協力依頼を行って

おり、あらたに 849 例から協力同意を得ている。

### 2. 調査票（表 2）

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

このうち身体発育、児の異常、児の発育・発達に関係すると考えられる交絡因子については、調査票（表 2）で調査した。

### 3. 脱落例を減少させる工夫

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。

D. 研究発表

なし

E. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 表1. ART由来出生児の予後調査

### 方法;

2008年にARTにより生まれた児、および同時期に不妊症  
症例から ART以外で生まれた児、自然妊娠から生まれ  
た児の父母のうち、研究への協力同意を得た者に3歳時  
調査票郵送予定(発送準備中)

### 発送予定数;

1. ART由来児 (3003例)
2. ART以外の不妊症例由来児 ( 723例)
3. 自然妊娠由来児 ( 671例)

## 表 2

### 子どもの健康調査に関するアンケートご協力をお願い

厚生労働省科学研究、子どもの予後調査への御協力、誠にありがとうございます。

前回の「アンケートご協力の御願い」でも述べましたように、体外受精で生まれた子どもの健康については、諸外国で少なくとも 90%以上の子どもが健康に育っていることが報告されていますが、我が国でこれを確認できるような大規模な調査が行われたことはありません。そこで 2010 年度から、我が国で体外受精を行って生まれた子ども達が健康に育っているのかどうか、生まれた子どもがかかりやすい病気はないのかという調査が厚生労働省後援の研究としてスタートし（厚生労働省 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 研究責任者：吉村泰典）、当院もこれに協力しております。（当院では生殖補助医療を行っていない通常の妊娠の方にも、この研究の対照とするために前回同様参加を御願いしております。）

今回お子さまの 3-4 歳時点での健康調査をさせていただきたいと存じます。

第一に、子どもの病気のなかには生まれたときにははっきりせず、ある程度子どもが育ってから始めて診断・治療されるものもございます。そこで今回の調査では、生まれてから今までにお子さまがかかった病気、その診断名、治療（お薬、手術など）を重点的に調査させていただきたいと存じます。

第二に、前回は行ったと同様の KIDS 乳幼児発達スケールによるお子さまの発達調査をさせていただきます。

これに加えて、上記で調査したデータをより信頼できるものとするために、赤ちゃんの発育・発達に影響する可能性があるご両親の身長・体重、喫煙習慣、就労状況、赤ちゃんの保育状況等についても最低限の調査をさせていただきたいと思っております。

前回同様、調査は当院からお二人へ郵便で連絡する形で行われ、データは病院から集計・解析をする機関に送られる際に、個人名がわからないようにされますから、ご夫婦および赤ちゃんのプライバシーは厳密に守られます。なお、集められたデータは集計、統計処理した上で、平均値等の形で学会等で発表させていただくことがありますが、それ以外の目的に使用することはありません。

ご多忙中誠に恐縮ですが、平成 25 年 3 月末日までに調査票・質問票の 2 つを同封の封筒に入れて、当院へ送付をお願いいたします。

最後になりましたが、ご家族皆様のご健康とご多幸を、心よりお祈り申し上げます。御協力を心よりお願い申し上げます。

平成 25 年 2 月吉日  
慶應義塾大学病院  
産婦人科 久慈直昭

### (今後の予定)

今後、年1回程度、住所確認の連絡をさせていただくとともに、あと1回(5-6歳)、今回と同じような発育・発達に関する質問事項をアンケート用紙に記入して、当院に送付して下さることをお願いすることになります。

### (前回調査結果)

前回調査の結果は統計学的処理等に時間がかかっており、誠に申しわけありませんが今回同封することが出来ません。後日、下記 URL よりご確認いただける予定です。

URL ; <http://www.prog-survey.jp/report.html>



### (発達調査結果の確認)

調査に参加した方の中で、前回同様お子さんの発達調査結果を知りたいというかたがいらっしゃると思います。発達調査結果をご希望の方は、下記 URL にアクセスしていただき、下記の手順でご確認下さい。なお確認可能となる日付については、URL に掲示させていただきます。

URL ; <https://www.prog-survey.jp/login.html>



手順 1. URL にアクセス

2. お子さんの登録番号を打ち込む  
(登録番号は KIDS スケールの右上に記載してある KIDS スケール番号です)
3. 生年月日を打ち込む
4. 結果が表示されます。

なお、この調査に関するご質問・ご意見等ありましたら、下記研究責任者宛ご連絡いただければ幸いです。

### (ご質問・ご意見)

研究責任者

〒160-8582 新宿区信濃町35 慶應義塾大学医学部産婦人科  
吉村泰典 (調査実務担当 ; 久慈直昭)  
e-mail ; [info@prog-survey.jp](mailto:info@prog-survey.jp)

## 調査票

この調査では、原則として2008年1月から12月の間に授かった赤ちゃん、または2008年10月から2009年12月の間に生まれたお子様についておきます(一部、この期間に含まれない方も対象となっております;現在3歳または4歳のお子様です)

調査は、この4枚つづりの調査票(裏表があります)と、同封してあります8ページからなる冊子(KIDS乳幼児発達スケール)で行います。このアンケートの回答にはおおよそ15分位お時間を頂戴いたします。育児やお仕事の合間の貴重なお時間を大変申し訳ございませんが何卒宜しくお願い致します。

(双子(双胎)の場合は調査票・KIDS乳幼児発達スケールが各2部、入っています。下記にご記入の上それぞれの赤ちゃんについて別々にご記入ください;双子でない場合は下記囲みの中に記入は不要です)

双胎の場合の出生順位(下記のあてはまる方を丸で囲んでください)

双胎 第一子 ・ 双胎 第二子

KIDS乳幼児発達スケール表紙右上の番号 \_\_\_\_\_

出生体重 ( \_\_\_\_\_ )g

A. まず、冊子「KIDS乳幼児発達スケールタイプC」の質問にお答えください。

この冊子には、お子様の今現在の状況についての質問があります。

- 1) まず、表紙の「性別」「生年月日」「記入日」の欄を記入してください。
- 2) 発達スケール裏面の、「乳幼児発達スケール記入上の注意」をよく読んでから、1ページからご記入をお願いします。
- 3) 子どもの発達には、ご家庭の生活習慣などでかなりなバリエーションがありますから、いまのお子様の状況をありのままにお書きください。

B. 次ページ以降で、赤ちゃんができるまで、生まれた時、および現在の状況についてお聞きします。

質問の中には、前回当院からおたずねしたことと重複する部分や、すこし立ち入った質問がありますが、調査を確かなものにするためご協力をお願いいたします。

すべての質問にお答えいただいたのち、この調査票と発達スケールをすべて返信用の封筒に入れ、当院に御返送ください。

記入している本日の日付をご記入下さい。 西暦 年 月 日

記入者；生まれた子どもの 母親・父親

【お子様についてお聞きします。】

1. お子様の生年月日 西暦 年 月 日 例：20××年×月×日

2. (3歳健康診査の結果；母子手帳をご参照下さい)

3. 体重： . kg

4. 身長： . cm

5. 頭囲： . cm

6. 栄養状態： ふとり気味・普通・やせ気味

7. 目の異常（眼位異常・視力・その他） : なし・あり・疑 ( )

8. 耳の異常（難聴・その他） : なし・あり・疑 ( )

9. その他の特記事項 ( )

10. (3歳健康診査を受けていない、あるいはデータが記載されていない場合)

お子様の現在の体重 ( . kg) 測定日： 月 日

お子様の現在の身長 ( . cm)

11. お子様がこれまでにかかった疾病・診断された異常はありますか？ (はい いいえ)

12. 11で「はい」とお答えになった方はわかる範囲で発症順に記述をお願い致します。

年 月 日 ( ) 完治の有無 (はい いいえ)

年 月 日 ( ) 完治の有無 (はい いいえ)

年 月 日 ( ) 完治の有無 (はい いいえ)

年 月 日 ( ) 完治の有無 (はい いいえ)

年 月 日 ( ) 完治の有無 (はい いいえ)

年 月 日 ( ) 完治の有無 (はい いいえ)

例：突発性発疹・流行性結膜炎・とびひ・中耳炎・手足口病・溶連菌感染症・ヘルペス性口内歯肉炎・心室中隔欠損症等

【ここからはお子様の日常生活に関してお聞きします。前半12番から24番は母子手帳に記載された項目、後半25番～34番は関連した質問です。】

13. 手を使わずにひとりで階段をのぼれますか？

はい いいえ わからない

14. クレヨンなどで丸や(☒ ○)を書きますか？

はい いいえ わからない

15. 衣服の着脱を一人でやりたがりますか？

はい いいえ わからない

16. 自分の名前が言えますか？



- はい      いいえ      わからない
17. 歯磨きや手洗いをしていますか？
- はい      いいえ      わからない
18. 家族の誰かが歯の仕上げ磨きをしてあげてますか？
- はい      いいえ      わからない
19. いつも指しゃぶりをしていますか？
- はい      いいえ      わからない
20. よく噛んで食べる習慣がありますか？
- はい      いいえ      わからない
21. 斜視はありますか？
- はい      いいえ      わからない
22. 物を見るときに目を細めたり極端に近づけて見たりしますか？
- はい      いいえ      わからない
23. 耳の聞こえが悪いのでは？と気になる事がありますか？
- はい      いいえ      わからない
24. ままごと、ヒーローごっこなどの、ごっこ遊びが出来ますか？
- はい      いいえ      わからない
25. 遊び友達がいいますか？
- はい      いいえ      わからない
26. 噛み合わせや歯並びで気になる事がありますか？
- はい      いいえ      わからない
27. 歯にフッ化物（フッ素）塗布やフッ素入り歯磨きの使用をしていますか？
- はい      いいえ      わからない
28. 3語以上使って大人との会話をしますか？
- はい      いいえ      わからない
- 例：お母さん●●がほしい 等
29. 色の区別がつかえますか？ 例：赤、青、黄色
- はい      いいえ      わからない
30. 片足で2～3秒立てますか？
- はい      いいえ      わからない
31. お子さんの言葉の事で心配はありますか？
- はい      いいえ
- 例：どもる、発音が不明瞭、赤ちゃんことば等  
「はい」の方 （自由回答）
32. 行動での不安がありますか？
- はい      いいえ
- 例：落ち着きがない、乱暴、極端な人見知り、気になる癖がある
33. 31番で「はい」の方 それは何ですか？
- 自由回答（）

34. 排泄の事で気になる事はありますか？ はい いいえ
35. オムツを取ったのはいつですか？ \_\_\_\_\_歳\_\_\_\_\_か月 ・現在もオムツ使用

【お子様の1日の生活についてお聞きします】

36. 起床時間と就寝時間をお知らせください  
起床時間 \_\_\_\_\_ 時頃  
就寝時間 \_\_\_\_\_ 時頃
37. お昼寝はしますか？ はい いいえ
38. お昼寝は何時間位しますか？ \_\_\_\_\_時間位  
(保育園・幼稚園等での場合もあると思いますがわかる範囲でお答えください)
39. テレビやビデオを1日どれくらい見ますか？ 1日( )時間
40. お子さんはどこで遊ぶことが多いですか？ (複数回答可)  
(自宅室内 自宅の庭 公園 友達の家 その他( ))
41. お子さんは食べ物の好き嫌いがありますか？ はい いいえ
42. 41番で「はい」の方それは何ですか？  
自由回答：( )
43. 成長の様子や育児の心配事、病気の心配等何でもご自由に書いてください。

【生まれたお子様のお母様の就労に関して】

44. 育児休暇は利用しましたか？ (はい いいえ)
45. お子さんを生んでからの就労開始(フルタイム)はいつからですか？  
( 出産後 \_\_\_\_\_ヵ月より)
46. 現在の就労状況はいかがですか？  
(正社員で週\_\_\_\_\_時間位働いている：パートで週\_\_\_\_\_時間働いている：  
残業週\_\_\_\_\_時間位：無職)
47. 保育園(保育所)幼稚園に通園していますか？ (はい いいえ)  
それはどこですか？ 保育園 保育所 幼稚園 民間の個人施設
48. 保育園利用開始はいつからですか？ ( \_\_\_\_\_才位～： 現在 )  
(自由回答；

【育児の状況について】

49. このアンケートの記入者は主たる育児者ですか？ ( はい いいえ)
50. お子さんの日中の保育者は主に誰ですか？  
( 妻・妻の母・妻の父・夫・夫の母・夫の父・その他( ))

\*その他には、保育園 保育所 幼稚園 民間の個人施設 ベビーシッターも含まれます。  
ご記入下さい。

51. 育児を補助的にサポートしてくださる方がいますか？それは誰ですか？

いる いない (いる方: )

例：夫・夫の母・夫の父・妻・妻の母・妻の父・その他

\*その他には、保育園 保育所 幼稚園 民間の個人施設 ベビーシッターも含まれます。  
ご記入下さい。

52. 子育てについて気軽に相談できる人はいますか？ はい いいえ

53. 子育てについて不安や困難を感じることはありますか？

はい いいえ わからない

自由回答：

#### 【家族構成等について】

54. 現在の婚姻関係 既婚(同居 別居) 未婚(同棲中 離婚 死別)

55. 現在の家族構成(同一世帯家族数) 男性\_\_名 女性\_\_名

56. 生まれたお子様の兄弟姉妹に関して 男子\_\_名( 歳, 歳, 歳)

女子\_\_名( 歳, 歳, 歳)

57. お母様の最終学歴 (高校 各種専門学校 短大 大学 大学院)

58. お父様の最終学歴 (高校 各種専門学校 短大 大学 大学院)

#### 【生まれたお子様のご両親の生活習慣などについて】

(お母様の喫煙・飲酒歴について)

59. 現在喫煙していますか(はい(1日\_\_本程度)・いいえ)

60. 妊娠中喫煙していましたか(はい(1日\_\_本程度)・いいえ)

61. お母様に関して過去に喫煙していたが、妊娠前に禁煙された方にお聞きします

喫煙していた期間 (通算 年間)

妊娠の( )年前に禁煙した

62. 現在飲酒していますか(はい・いいえ)

63. 妊娠中に飲酒していましたか(はい・いいえ)

64. 一日平均どれぐらいの量を摂取していますか？ 350mlの缶ビールを1本として ( \_\_本位)

65. お母様に関して過去に飲酒していたが、妊娠後に禁酒された方にお聞きします

飲酒していた期間 (通算 年間)

妊娠の( )年前に禁酒した または 妊娠判定後( )か月で禁酒

(お父様の喫煙・飲酒歴について)

66. お父様は現在喫煙していますか(はい(1日\_\_本程度)・いいえ)

67. お父様はお母様の妊娠中喫煙していましたか(はい・いいえ)

68. 他に同居されている方で喫煙している方はいますか(はい・いいえ)

それはどなたですか ( )

69. お父様に関して過去に喫煙していたが、妊娠前または妊娠後に禁煙された方にお聞きます  
喫煙していた期間 (通算 年間)  
妊娠の ( ) 年前に禁煙した または 妊娠判定後 ( ) か月で禁煙
70. 現在飲酒していますか (はい・いいえ)
71. 過去に禁酒した方にお聞きます (現在飲酒している方も含みます)。いつ禁酒されましたか (自由記載)
72. 禁酒はいつからですか? (妻の妊娠前 妻の妊娠中 現在)
73. 一日平均どれぐらいの量を摂取していますか? 350ml の缶ビールを1本として ( \_\_\_本位)

【お子様のご両親の身長・体重等健康状態について】

健康に関してご質問しますわかる範囲でお答えください。

74. お母様の現在の身長 ( . cm)
75. お母様の妊娠前体重 ( . kg)
76. お母様の最初妊婦検診の週数・体重 (現在お答えになっているお子さんの妊娠時です)  
( 週) ( . kg)
77. お母様の最終妊娠検診の週数・体重 (現在お答えになっているお子さんの妊娠時です)  
( 週) ( . kg)

(75, 76 は母子手帳をご覧ください)

78. お父様の現在の身長 ( . cm)
79. お父様の現在の体重 ( . kg)
80. お母様やお父様は生まれつきの病気等があると診断された事がありますか?  
(はい いいえ)  
既往病名 (記述回答: )

81. お母様の現在の健康状態 (健康 少し不安 現在通院中)
82. 現在少し不安な疾病や通院中の方の病名 (不安な方: 通院中: )
83. お母様はアレルギー・喘息はありますか? (はい いいえ)
84. お母様にアレルギーや喘息がある方は何に関して反応しますか?  
(記述回答: )

85. お父様はアレルギー・喘息はありますか? (はい いいえ)
86. お父様にアレルギーや喘息がある方は何に関して反応しますか?  
(記述回答: )

長時間、質問にご協力頂き、誠にありがとうございました。

## ART 出生児の発育・発達に関する研究

分担研究者 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

生殖補助医療（ART）に用いた胚の種類が判明している 24 の産科医療施設、不妊クリニックから収集した 4315 例のデータを用いて、不妊治療以外で出生した児、ART 以外の不妊治療によって出生した児、新鮮胚で出生した児、凍結胚で出生した児について、出生体重、18 ヶ月時の体格および発達の指標である KIDS スケールのスコアおよび低出生体重児などの周産期予後を比較した。解析には重回帰分析を用いて、それぞれの調整後平均値を算出した。その結果、不妊治療を行わなかった児に比べ、凍結胚で出生した児は約 70g ( $p<0.001$ ) 出生体重が大きく、生後 18 ヶ月時点で、発育、発達に対する負の影響を認められなかった。

### 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・身長、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った。さらに今年度は、ART が低出生体重児、Small for gestational age (SGA) 児、早産児といった周産期予後に与える影響についても検討することを目的とした。

### 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 不妊治療児）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 不妊治療児、新鮮胚による ART 児、凍結胚による ART 児で、出生体重・身長、1.6 歳時の 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。なお、調査対象者は 2008 年度に各施設で ART を施行し出生した児であり、一般産科施設においては 2008 年 10 月から 2009 年 9 月までの 1 年間に出生した児である。

統計解析は以下のように行った。

#### 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

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、それぞれの交絡因子を、調査項目から以下のように抽出した。

①出生体重・身長：性別、在胎週数

②18 ヶ月時の BMI（カウプ指数）：性別、出

生順位、調査時の月齢、出生時の BMI (カウプ指数)

③18 か月時の KIDS スケール得点：性別、出生順位、調査時の月齢

上記の交絡因子を調整するために、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。また、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 不妊治療児の平均値に差があるかどうかを Dunnett 法により検討した。

なお、KIDS スケールには無回答など、欠損値が多く認められたため、以下の基準により得点を算出した。

・1~9 の各サブスケール内における無回答が 30%を超える症例については、KIDS スケール得点に関して欠損値として扱った。

なお、サブスケールの詳細を以下に示す。

1. 運動：体全体の大きな動き
2. 操作：手指などの意図的な動き
3. 理解言語：言葉の理解
4. 表出言語：話すことのできる言葉
5. 概念：状況依存によらない言語的理解
6. 対子ども社会性：友だちとの協調行動
7. 対成人社会性：大人との関係、特に親子関係

8. しつけ：社会生活における基本的なルール

9. 食事：衛生感覚や食事の基本的なルール  
・その上で、無回答のものについては、各設問について「×」と回答したものとみなしてスコアを算出した。

## 2. 周産期予後（低出生体重児、早産児、SGA 児）に関する解析

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）、目的変数を低出生体重児、SGA

児、早産児とした。低出生体重児については 2500g 未満、早産児については在胎週数 37 週未満と定義し、SGA 児については小川らの分類を用いて定義した<sup>1)</sup>。それぞれについて、交絡因子を、調査項目から以下のように抽出した。

①低出生体重児：性別、在胎週数、出生順位（第 1 子かどうか）

②SGA 児：性別、出生順位、在胎週数別に定義されている指標のため、特に調整せず

③早産児：性別のみ

上記の交絡因子を調整するために、多重ロジスティックモデルによる多変量解析を行った。

統計解析には SAS version 9.2（SAS Institute Inc. Cary, NC, USA）を用いた。

## C. 研究結果

収集されたデータをクリーニングし、初経産、在胎週数、児の性別、出生体重・身長など基本的な情報がある 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・身長

ART の情報、出生体重・身長に加え、交絡因子として抽出した、性別、在胎週数に欠損値がない 3328 例について、重回帰モデルによる多変量解析を行った。

その結果、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 不妊治療児：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。その他の不妊治療や、

新鮮胚を用いた児では、平均の出生体重は、一般産科例の児と有意な出生体重の違いを認めなかった。

同様に身長について、3309例の検討を行ったところ、調整後の平均値は以下の通りであった。

- ・一般産科児：48.5cm
- ・非ART不妊治療児：48.6cm
- ・新鮮胚によるART児：49.0cm (p<0.001)
- ・凍結胚によるART児：49.1cm (p<0.001)

不妊治療を行っていない一般産科例の児に比べ、新鮮胚、凍結胚によるIVFを行った児では、有意に身長が高い傾向を示した。

#### ②18か月時のBMI（カウプ指数）

18ヶ月時のデータが得られ、交絡因子に欠損値のない2838例について、重回帰モデルによる多変量解析を行った。

その結果、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不妊治療児：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。なお、体重、身長それぞれについても、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

18ヶ月時のKIDSスケール得点データが得られ、交絡因子に欠損値のない3105例について、重回帰モデルによる多変量解析を行った。

その結果、最小2乗法を用いた調整後の1.6歳時の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不妊治療児：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。

なお、サブスケールごとの解析においては、⑥対子ども社会性（13点満点）において、一般産科児とその他の群で有意な差を認めず、⑧しつけ（14点満点）で、一般産科児と非ART不妊治療児の間で有意差を認めなかったが、他のサブスケールにおいては総得点と同様の傾向を示した。

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、早産児、SGA児）に関する解析

①低出生体重児の単純な分布では、一般産科児:7.5%、非ART不妊治療児:9.0%、新鮮胚ART児:14.3%、凍結胚ART児:10.7%と、ややART児で低出生体重児が多い傾向を示したが、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については一般産科児で12.7%だったのに対し、凍結胚によるART児では10.0%と、調整前からやや少ない傾向を示し、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:3.7%、非ART児:5.4%、新鮮胚:9.5%、凍結胚7.5%と、明らかにART児で高い傾向を示し、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<sup>2,3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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不妊治療児、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<sup>5)</sup>。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。

今回の解析においては、胎児の発育に強い関連が示唆されている、妊娠中の母親の喫煙、妊娠前の母親のBMIおよび妊娠中の体重増加などは調査項目に含まれておらず、交絡因子として調整することが困難であった。このことは、今回の検討における限界の一つである。

さらに、児の発達には、周囲の環境や、家庭の社会経済的状況も大きく影響することが考えられる。これらの交絡因子となりうる項目についても情報収集し、これらを考慮した解析を行う必要があると思われた。

今後、男女別、また3時点以上の変化を、研究分担者らが過去に用いたことのあるマルチレベルモデルによる解析などを用いて<sup>6)</sup>、継時的に追跡した検討などを行う予定である。

## E. 結論

凍結胚を用いたIVFにより出生した単胎の

出生体重は、不妊治療を行わずに生まれた児に比べて有意に大きくなる傾向が示された。しかしながら、18ヶ月時においてはART児と不妊治療を行わずに出生した児との間で、BMIに有意な違いを認めなかった。一方で、発達の指標であるKIDSスケール得点では、ART群で有意に高得点となっていたが、施設間の得点のばらつきも大きかった。しかし、少なくとも今回の結果からは、ARTが明らかな発育、発達の抑制に与える影響は認められなかった。

## 【文献】

1. Ogawa Y, Iwamura T, Kuriya N, Nishida H, Takeuchi H, Yakada M, et al. Birth size standards by gestational age for Japanese neonates. *Acta Neonatologica Japonica* 1998;34:624-32. (in Japanese)
2. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: the Danish National Cohort Study 1995-2006. *Fertil Steril*. 2010;94(4):1320-7.
3. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari AM, Hydén-Granskog C, Martikainen H, Tiitinen A, Hartikainen AL. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995-2006. *Hum Reprod*. 2010;25(4):914-23.
4. Woldringh GH, Hendriks JC, van Klingerden J, van Buuren S, Kollée LA, Zielhuis GA, Kremer JA. Weight of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection singletons in early childhood. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2775-7.
5. Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M,



Barnes J, Nekkebroeck J, Loft A, Wennerholm UB, Tarlatzis BC, Peters C, Hagberg BS, Berner A, Sutcliffe AG. International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics*. 2005;115(3):e283-9.

6. Suzuki K, Kondo N, Sato M, Tanaka T, Ando D, Yamagata Z. Gender differences in the association between maternal smoking during pregnancy and childhood growth trajectories: multilevel analysis. *Int J Obes*. 2011;35(1):53-9.

厚生労働科学研究費補助金(次世代研究事業)  
(分担) 研究報告書

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

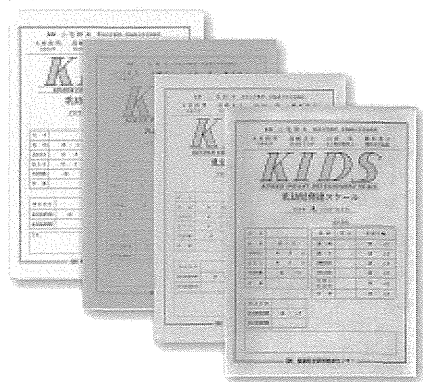
(要約) 本研究の目的は、母子コホート研究の調査質問票で用いた乳幼児発達スケール(KIDS)の妥当性を検討することである。検討の結果、KIDS は他の標準化された発達スケールと有意な相関を認めた。

橋本圭司・国立成育医療研究センター  
リハビリテーション科医長

A. 研究目的

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) (図1)の妥当性を検討することである。

図1 KIDS



B. 研究方法

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。

C. 研究結果

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( $r = 0.353, 0.299, p < 0.01$ )。

表1. KIDS と他の発達検査との相関

Variable		Median	Range	Spearman's rank correlation coefficients. **p < 0.01. *p < 0.05 with ASQ-3 (n=240)					
				communication	gross motor	fine motor	problem solving	personal-social	
Family-rated KIDS									
total	developmental age, mo	16.50	1-63	0.428**	0.663**	0.417**	0.450**	0.600**	
	developmental quotient	100.00	4.76-300	0.445**	0.318**	0.311**	0.319**	0.316**	
physical motor	developmental age, mo	16.96	1-72	0.362**	0.669**	0.383**	0.389**	0.369**	
	developmental quotient	91.30	1-63	0.361**	0.529**	0.375**	0.383**	0.411**	
manipulation	developmental age, mo	15.89	1-63	0.401**	0.646**	0.410**	0.447**	0.509**	
	developmental quotient	100.00	3.17-259	0.405**	0.385**	0.420**	0.385**	0.417**	
receptive language	developmental age, mo	15.94	1-82	0.405**	0.621**	0.363**	0.402**	0.533**	
	developmental quotient	108.53	4.76-490	0.432**	0.211**	0.155**	0.254**	0.214**	
expressive language	developmental age, mo	15.00	2-70	0.478**	0.637**	0.396**	0.467**	0.570**	
	developmental quotient	97.04	0.7-459	0.497**	0.197**	0.185**	0.271**	0.193**	
language concepts	developmental age, mo	15.78	1-78	0.528**	0.251**	0.166	0.349**	0.349**	
	developmental quotient	104.76	23.81-184.6	0.590**	0.371**	0.343	0.247**	0.265**	
social relationships	developmental age, mo	21.00	12-73	0.520**	0.277**	0.134	0.434**	0.408**	
with children	developmental quotient	88.46	19.05-176.9	0.314**	0.409**	0.462**	0.345**	0.334**	
with adults	developmental age, mo	12.00	2-69	0.394**	0.615**	0.374**	0.385**	0.532**	
	developmental quotient	109.00	3.17-259.00	0.385**	0.364**	0.274**	0.237**	0.290**	
discipline	developmental age, mo	27.09	16-74	0.401**	0.152	0.025	0.226**	0.368**	
	developmental quotient	101.82	25.4-191.44	0.606	0.253**	0.341**	0.349	0.215**	
feeding	developmental age, mo	13.00	1-36	0.417**	0.192**	0.188**	0.463**	0.412**	
	developmental quotient	84.13	1.59-200	0.325**	0.304**	0.313**	0.277**	0.291**	
	Age, mo	20.09	2-69						
	Period of gestation, d	38.69	28-42						
	Birth weight, g	2892.80	476-4170						
				with ABMS					
				with WeeFIM (n=233)		Age, mo		Period of gestation, d	
				motor		cognitive		4 (n=291)	
				r	r	r	r	r	r
Family-rated KIDS									
total	developmental age, mo	0.878**	0.863**	0.891**	0.894**	0.839**	0.126	0.116	
	developmental quotient	0.041	0.062	-0.169**	-0.146**	-0.395**	0.353**	0.299**	
physical motor	developmental age, mo	0.906**	0.849**	0.885**	0.845**	0.788**	0.096	0.109	
	developmental quotient	0.065**	0.256**	0.041	0.038	-0.197**	0.258**	0.257**	
manipulation	developmental age, mo	0.857**	0.857**	0.890**	0.887**	0.818**	0.123	0.169	
	developmental quotient	0.138*	0.268**	-0.039	-0.086	-0.234**	0.315**	0.281**	
receptive language	developmental age, mo	0.846**	0.821**	0.861**	0.877**	0.807**	0.189	0.090	
	developmental quotient	0.053	0.113	-0.119	-0.064	-0.311**	0.287**	0.240**	
expressive language	developmental age, mo	0.785**	0.817**	0.828**	0.847**	0.795**	0.151	0.119	
	developmental quotient	-0.048	0.045	-0.198**	-0.128	-0.561**	0.269**	0.253**	
language concepts	developmental age, mo	0.507**	0.802**	0.806**	0.787**	0.643**	0.178*	0.107	
	developmental quotient	0.133	0.114	-0.059	0.036	-0.426**	0.221**	0.257**	
social relationships	developmental age, mo	0.848**	0.848**	0.785**	0.801**	0.625**	0.259**	0.118	
with children	developmental age, mo	0.237**	0.267**	0.088	0.193*	-0.562**	0.293*	0.161*	
with adults	developmental age, mo	0.841**	0.836**	0.899**	0.881**	0.789**	0.091	0.082	
discipline	developmental age, mo	0.216*	0.169*	-0.013	0.037	-0.250**	0.250**	0.220**	
	developmental age, mo	0.839**	0.804**	0.869**	0.799**	0.666**	0.156*	0.081	
feeding	developmental age, mo	0.637**	0.687**	0.402**	0.488**	0.479**	0.163*	0.178*	
	developmental age, mo	0.817**	0.169*	-0.169**	-0.216**	-0.281**	0.223**	0.202**	

#### D. 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。

#### E. 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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

a) Hashimoto K, Sakamoto N, Takekoh M, Ikeda N, Kato K, Honda M, Tamai S, Miyamura K, Horikawa R, Ohya Y. Validity of the Family-Rated Kinder Infant Development Scale (KIDS) for Children. Journal of Pediatric Rehabilitation Medicine; in press

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産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

分担研究報告書

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

分担研究者 齊藤英和 国立成育医療研究センター不妊診療科 医長  
研究協力者 石田恵理、

研究要旨

全国の生殖補助医療治療数は年々約2-3万件の割合で増加傾向であり、40歳以上の患者の割合も年々増加傾向にある。高齢妊娠では、周産期死亡率が高くなるほか、妊娠高血圧症候群、前置胎盤、胎盤早期剥離などの妊娠合併症が増えると報告されている。また、高年齢になるほど、生殖補助医療の成績は低下し、流産率も上昇する。

これらより、高齢者に対する生殖補助医療に対する公費助成について、有効性・安全性の観点から、一定の線引きが必要と考え、日本産科婦人科学会、生殖医学登録データベース(2007年から2010年)を用いて全国規模で年齢が生殖補助医療の成績に及ぼす影響について検討した。その結果、40歳以上における成功率・流産率をみると、40歳以上における生殖補助医療の公的助成の有効性・安全性は低いと考えられた。

また、生殖補助医療に対する公費助成の回数や年限について検討するため、全国の平均的治療周期数・治療成績と当科における初回の生殖補助医療の治療を受けた症例179例の5年間の総治療644回の治療成績を分析した。その結果、最初の2年間に総治療数の77.5%の治療が行われ、累積生産分娩率は6回の治療で90%を超えていることが明らかになった。

以上より、公的助成の年齢制限を設ける場合は、医学的有効性及び安全性の観点から、39歳以下とし、助成年数は2年、助成回数はその2年間に6回と助成年