

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 然太朗	
	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 然太郎	
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 22 年～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は、2008 年に ART を施行された症例およびその対照群、総計約 6000 例に対して両親に調査依頼を発送、任意・匿名での参加を呼び掛け、ART 児 3000 例以上を含む両親から同意を得て調査を開始した。出生体重は ART 凍結胚移植由来、ART 新鮮胚移植由来、不妊群、一般産科群の順に大きかったが、生後 18 ヶ月にこの差は消失した。一方発達については、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り、ART が発育、発達の抑制に与える明らかな影響は認めなかった。平成 24 年度、3 歳児への質問票を送付した(以上田中、宇津宮、吉村、山縣)。なお KIDS スケールの結果は、カウンセラーが行う児の発達検査結果と良く相関し、その信頼性が示された(以上橋本)。

日本産科婦人科学会 ART 登録データベースは、データチェックシステムの追加開発により周産期転帰不明例を全出産の 6%まで減少させることができた。このデータベースを解析した結果、ART 由来の正期産出生児においては、1) 新鮮胚移植は融解胚移植に比し低出生体重となるリスクが 1.4 倍、2) 新鮮胚移植周期では排卵誘発有りの場合、自然周期に比べ低出生体重のリスクは約 2 倍、3) 胚盤胞までの培養期間延長は出生体重を約 90g 増加させる、4) 融解胚移植では自然排卵周期と比較しホルモン補充周期で出生体重は増加、5) 若年妊娠および女兒出産で低出生体重児となるリスクは上昇、の 5 点が明らかになった。また多胎妊娠について、ART によるものが減少している一方で排卵誘発による多胎総数は不変であり、3 胎以上の発生は減少傾向だが依然として一定数発生していることが確認された。(以上齊藤、苛原)。このデータベースを新生児・小児のデータベースと連結することについては、母子手帳や乳児健診など現行

のシステムの利用は事実上困難であり、新たなトレーシングシステムを構築して行く必要があると考えられた（以上竹下）。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）。

ART に対する特定不妊治療助成については、2008 年時点で全症例の 34.3%にあたる症例で申請されており、若年者ほど申請率が高い。また最終的に出産に至った率、および妊娠に至るまでの治療回数の解析から、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、苛原）。

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、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 の対象はデュシェンヌ型筋ジストロフィーなど 5 疾患であった（以上末岡）。

## 2. ART の品質管理と次世代への影響の検証

我が国の 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、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 に従事するスタッフ、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）。

インプリント異常疾患は我が国において近年増加傾向にあり、発症者の中に占める ART 由来児の割合は高い。また ART により発症したインプリンティング異常症では、受精以降のメチル化維持機構に病因があると推測されるとともに、インプリント異常症の原因として精子の影響も大きいことが示唆された（以上有馬）。プレーダー・ヴィリ症候群（PWS）患者 138 例の解析結果からは、1）高齢出産が母性・父性ダイソミーのリスク因子であること、2）排卵誘発等の ART に伴う治療が母性ダイソミーのリスク因子である可能性が示唆された（以上緒方）。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、疾患と関連付けるためには慎重な解析が必要であると考えられた（以上秦）。

新しい診断・治療技術への ART の応用については、第一にヒト精子 DNA 損傷解析法として、電気泳動後に分離された DNA 断片鎖長に応じて、単軸型電気泳動法、single cell pulse field gel electrophoresis の 2 種の泳動法を開発し

た（以上兼子）。第二に腹式子宮頸部全摘出術後妊娠では頸管縫縮術施行後であっても妊娠 28 週未満の超早産分娩のリスクが高く、これは ART など不妊治療を要した症例で高くなる傾向が示唆された。第三に卵子・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は、抽出遺伝子を遺伝子増幅後に次世代シーケンサーを用いて解析可能であることが示唆された。

### 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、我が国で AID 治療を受けようと考えている夫婦の約 15%が積極的に告知を考えており、告知をしないと決めている夫婦は約 50%であった。一方オーストラリア・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

### 要旨

全出生児の3%を生殖補助医療（ART）由来児が占めるようになった我が国における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。目的を達成するために、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を基にART治療の把握のみならず、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した。

諸外国と比較して我が国におけるARTの特徴としては、卵提供を行う事が例外ではない諸外国に比べて極端に高齢者が多く、成功率が低い傾向にあることが判った。しかし、凍結融解胚移植が広く普及し、単一胚移植が浸透して多胎が少ない事も特徴であった。凍結融解胚移植周期の増加は凍結技術の向上がもたらしたものであるが、2008年に日産婦学会が移植胚数を原則1個とするガイドラインを示したことも大きい影響を与えている。

ART登録データを対象に精度上の問題点を検討したところ29%（6,948例）で周産期的転帰の詳細が不明であったため、妊娠転帰を含むART治療経過において不足、矛盾のあるレコードを検出し、問題点を判読可能なリストとして出力するデータチェックシステムを追加開発し、ART施設に対して問題点を修正することを促し、転帰不明レコードを1723件（全出産の6%）まで減少させることが可能となった。ART治療施設と妊娠・分娩施設が異なる、都道府県を超えて患者が移動するなどのため、ART施設単独での努力では追跡不能に至る症例もあるため、今後はこのような症例に対する包括的システム構築も必要となる可能性が示唆される。凍結融解胚移植周期においては「胚を凍結した周期」における登録番号を記載させるとともに、融解胚移植周期の管理方法を「採卵周期」と同じ要領で記入するよう明示し、2011年データからテスト運用、2012年データから本運用できるようにシステムを改変したため、今後、新たにリレーショ



ン機能に対応したデータ解析システムを準備し、検証にあたる準備が必要である。助成制度との関連では2008年時点で65,443件、全登録件数の34.3%にあたる症例で助成制度が申請されており。若年者ほど申請率が高く、高齢者は低いことが明らかとなった。年収による制限や、通算治療回数が多く難治性の高齢症例が補助対象外となり易いことも理由と考えられた。「特定不妊治療助成制度」利用症例は実施自治体毎にART成績情報をまとめて制度の効果をより正確に把握することが必要であり、2010年からデータベースに自治体コードを入力できるように改善し、2012年から解析可能となった。助成件数では厚生労働省が把握する給付実績と差があり、その原因を検討するとともに、精度を向上させる必要性があると考えられた。

ART登録施設を対象に一般排卵誘発多胎を含めた多胎調査を行い234施設（施設別回答率41.1%）から回答をえた。双胎を含む多胎妊娠の総数減少と3胎以上の顕著な減少を確認することができた。ART多胎減少は単一胚移植の普及が主因であった。ART総治療周期数は年々増加しているため、さらに減少するとは考えにくく、ART双胎発生に関しては今後も注意である。排卵誘発多胎は総数に大きな変化は無いが3胎以上の発生は減少した。移植胚数の制限により明らかな対策が可能なARTに比べて、発育卵胞を単一にすることは困難な一般排卵誘発では、多胎予防に関してある程度の限界がある。治療周期数が多く、ART登録施設以外でも実施される排卵誘発法では、4胎以上の発生を含め注意喚起が必要と考えられる。3胎の半数、4胎以上のほぼ全例が減数手術を受けていた。減数手術後、5%の症例で流・死産が発生しており、減数手術の短期的な予後は不安定である。長期予後は安定しているもののリスクが高い緊急避難措置と考えられるため、3胎以上の発生に関してART実施施設を含む治療施設に注意喚起を促す必要が指摘される。

## 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）

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る。

調査項目は母子手帳をもとにした身体発育、KIDS 乳幼児発達スケールによる精神運動発達、および先天異常の有無・育児状況である。さらに、このデータは各施設が日本産科婦人科学会へ提出している ART 登録データベースと連動して解析可能であり、様々な ART 技術による影響も解析可能となっている。なお本研究は慶應義塾大学医学部の倫理委員会の承認を受けている。

JISART 加盟 25 施設、および一般産科分娩施設にて妊娠した ART 由来児・ART 以外の不妊症例由来児・自然妊娠由来児から、施設側の理由で発送しなかったもの、宛先不明で届かなかったものを除くと、発送数のうち ART 由来 65%、不妊症例 50%、自然妊娠例 42% から同意を得ることができた。ART 由来児の親からの返信率が最も高く、この研究への感心の高さが伺える。最終的には ART 由来児 3003 例、不妊症例 723 例、自然妊娠例 671 例より同意を得ることができた。1 歳から 2 歳までの時点での調査結果は回収済みであり、データ解析結果については別項山縣の記載を参照されたい。

さらに、2012 年度に 3 歳から 4 歳時点での調査を行っている。こ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詳細な記載を求めた。精神運動発達については、1～2 歳児の時と同様、KIDS 乳幼児発達スケールを用い、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。

## 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、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行うことを目的とした。

#### B. 研究方法

平成 23 年度よりデータ収集及びクリーニングを進め、最終的に、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、特に単胎について、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・身長、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、それらの影響を考慮した解析を行う必要も示唆された。

本研究結果から、ART が発育、発達の抑制に与える明らかな影響は認めなかった。

## 1. ART 由来出生児（以下 ART 由来児）の長期予後調査 小児発達スケールの信頼性と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】

(1) 第 1 の研究の目的は、小児の応用基本動作を 5 項目（航空顔面、手先、片足、両足、階段）を 4 段階で評価する小児基本動作評価スケール、ABMS-CT (Ability for basic movement for children Type T) を作成し、同評価スケールの信頼性と妥当性を検討することである。

(2) 第 2 の研究の目的は、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】

(1) 2011 年 3 月から 4 月の 2 か月間に、国立成育医療研究センターリハビリテーション科へ依頼のあった入院患者 49 名(男児 29 名、女児 20 名。年齢 1~15.17 歳)を対象に ABMS-CT を 2 名の検者が評価し、WeeFIM も併せて評価した。ABMS-CT の各項目と WeeFIM 運動項、認知項目との相関については、Speaman の順位相関係数を用い、内的整合性の検証には Cronbach の  $\alpha$  を、検者間信頼性の検討には  $\kappa$  値を、それぞれ用いた。

(2) 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。

（倫理面への配慮）

診療録の後方視的利用のみの調査とした。

### 【結果】

(1)  $R$  値 = 0.753~0.878 ( $P$  値 = 0.0001) で ABMS-CT は、WeeFIM 運動スコア、認知スコアと、それぞれ高い相関関係を示した。ABMS-CT の各 5 項目は Cronbach  $\alpha$  値 = 0.970 と極めて高い内的整合性を認め、検者間信頼性も  $\kappa$  値 = 0.854~0.925 とほぼ完ぺきな値を認めた。

(2) 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】

(1) 小児運動機能の評価バッテリーにはGMFCS, GMFM、Wee-FIM、PEDI、ベイリー運動発達評価スケール等が挙げられる。しかしこれらが、実際の臨床の場面で汎用されているとは言い難い側面もある。これには臨床、療育の現場で小児基本動作を評価するには内容が複雑で手間がかかるからと思われる。今回、我々の作成した小児基本動作スケール；ABMS-CTの高い信頼性と妥当性が明らかとなった。

(2) 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られたことは、KIDSの妥当性を示唆する結果と考えられた。

### 【結論】

(1) ABMS-CTは簡便に評価することができ、評価結果から患者の応用基本動作が容易に想像することができることから、今後各スタッフ間で患者イメージの共有化に有用な評価スケールになると考える。

(2) 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) 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
- 2) 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

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

生殖補助医療で単胎妊娠し正期産で出生した児の出生体重を比較検討し、胎児発育に与える因子について解析した。各治療および日本全体の平均出生体重を算出し、多変量解析を行った。新鮮胚移植は融解胚移植より低出生体重となるリスクが1.4倍となり、新鮮胚移植周期では、自然周期で採卵するより、排卵誘発を行った場合に低出生体重のリスクは約2倍となり、胚盤胞までの培養期間延長は出生体重を約90g増加した。また融解胚移植では、自然排卵周期と比較し、エストロゲン、プロゲステロンで黄体補充した周期で出生体重は増加した。また若年妊娠および女児の出産でも低出生体重児となるリスクは上昇した。

さらに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。

### 2) 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

特定不妊治療における助成制度は生殖補助医療の治療件数の急激な増加とともに、広く利用されるようになってきている。しかし、助成制度開始当時、全国規模での生殖補助医療の詳細なデータが存在しなかった。2007年の治療より、全国規模でその詳細なデータの収集が可能となった。本研究では、日本産科婦人科学会のデータと当センターにおける生殖補助医療の治療データを用いて、今後の特定不妊治療における助成のあり方について検討した。

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、かつ高齢患者治療の割合も年々増加傾向にある。高年齢になるほど、生殖補助医療の



成績は低下するが、治療開始周期あたりの生産率で見ると 40 歳で 7.7%と 10%を下回った。

当科において、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 回で用いて検討すると、最初の 2 年間に総治療数の 77.5%の治療が行われた。生産分娩数は 87 回 (13.5%) であり、症例あたりでは 2 回の生産分娩を行った症例が 11 例あったので、76/179 (44.1%) であった。生産分娩症例の平均治療回数が 2.9 回であった。また累積生産分娩率は 6 回の治療で 90%を超えた。

以上より、この制度の効果を考え、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。

## 1. ART 由来出生児(以下 ART 由来児)の長期予後調査 生殖補助医療施設と分娩施設との連携

研究分担者 竹下俊行 日本医科大学産婦人科学教授

生殖補助医療(以下 ART)により生まれた児の予後を検証するには、ART データベースと周産期データベース、さらに長期予後調査には乳児検診データと連結させる必要が生ずる。本研究では、これらの連結・トレースをスムーズに行うための施策を練るにあたり、その原資とすべきアンケート調査を行った。

平成22年度分担研究では、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。さらに、23年度分担研究で、新生児・乳児検診データと連結することが可能であるかを検証するため、新生児科医、小児科医にアンケート調査を実施した。

ART クライアントの多くが望んでいることをアンケート調査結果から抽出すると、以下のようになる。①ARTにより生まれた児の長期予後調査は必要であり、しかるべき方法で実施して欲しい。②ARTからの妊娠を識別する方法として、医療機関同士が密に連絡を取るべきである。母子健康手帳は利用して欲しくない。③調査の中心となるべき組織は日本生殖医学会である。ARTを受ける多くのクライアントは、ART児の長期予後調査の重要性を認めている。しかし、ARTによる出生を明らかにしたくないという潜在的な感情をもつ女性も少なくなく、母子手帳にARTからの妊娠であることを記載することに対する抵抗はかなり強いことが明かとなった。今後、関係学会、行政と協調した対策が必要であると考えられた。

新生児科医、小児科医にアンケート調査からは、①妊娠の成立過程に関する情報を必要と感じている小児科医は42%にとどまる。②ART児であるかどうかを知る方法として、母子手帳への記載(35%)、乳児検診での問診(31%)などが挙げられたが、そのような方法はないとの回答も28%に達したことなどが明らかになった。長期予後調査への小児科医の協力を得るためには、必要性の啓蒙、調査法の探索、工夫などが重要であると考えられた。

ART児の長期予後調査のためには、母子手帳や乳児健診など、現行のシステムを利用して安易にトレースすることは不可能であり、新たなトレーシングシステムを構築して行く必要があると考えられた。

## 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

研究要旨 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アンケートによる実態調査を行った。調査対象施設は 13 施設あり、その中で日本産科婦人科学会へ倫理審査申請実績のある施設 11 施設(A 群)、および未申請経歴はないが、実施実績があると考えられる 2 施設(B 群)に対してアンケートを送付した。回答のあった 12 施設における実際の診断対象としては、均衡型染色体異常の保因者の習慣流産は全施設で実施されていた。一方で、単一遺伝子病に対する遺伝子診断は 2 施設にとどまった。染色体診断は、fluorescence in situ hybridization (FISH) 法による診断法を用いており、全施設に共通していた。妊娠が成立した後に出生前診断を行うかについては“必ず実施する”が 1 施設、他は“クライアントの希望によって実施する”であった。また、誤診断の報告はなかった。

アンケート調査の結果から、PGD 調査項目を再検討し、さらに統計処理やデータ管理を行いやすくするため、調査項目を網羅した、フォーマットファイルを作製した。調査内容は、ESHRE PGD consortium の調査項目に加え、倫理審査やカウンセリング、そして出生児の長期予後についての調査項目を追加した。

本調査によって日本における PGD の現状を把握し、その問題を抽出し、解決策を検討するための詳細な分析に着手した。わが国における PGD を取り扱う施設の大部分は染色体均衡型転座保因者に対する PGD を取り扱っており、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。この理由として、FISH 法は簡便であるが、単一遺伝子病は、解析器材などの施設要件、および個別の遺伝性疾患、遺伝子型に対応する必要性など高度の必要条件が求められる点が考えられた。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 症例に対して実施された。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, なお体制が不十分と考えられる施設が多くを占めていた。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, 多くの胚への侵襲を懸念する必要があるため児の予後を長期に亘り調査することは生殖補助医療の調査の中で重要な意味をもつことが考えられる。本研究で, 開始された PGD の実施状況を児の長期的な予後調査を含め継続的に調査し, データの集積が重要と考えられ, 分析と対策の検討が求められる。