

4. 今回赤ちゃんができたとき、不妊治療を受けて妊娠が成立しましたか？

- 1) 自然に(全く病院に行かずに)妊娠が成立した
- 2) 病院でタイミング指導を受けて(飲み薬や注射は使わずに)妊娠が成立した
- 3) 排卵誘発剤(クロミフェン、セロフェン、hMG、recombinantFSH など)を使用して妊娠が成立した
- 4) 人工授精をして妊娠した
- 4) 体外受精・顕微授精をして妊娠した
- 5) 以前凍結した胚を融解して移植し、妊娠した
- 6) その他()

5. 今回の妊娠中、なにか産科のお医者さんに異常を指摘されたことがありますか？

当てはまる番号(いくつでも)に丸をつけてください。

- 1) 妊娠高血圧(妊娠中毒症)
- 2) 妊娠糖尿病
- 3) 切迫早産
- 4) その他()

6. 分娩時の週数、帝王切開かどうか、赤ちゃんの性別、生まれたときの体重を教えてください。

例; (妊娠40週2日)(男児 女児)(経膈分娩・帝王切開)(出生時3218g)

(妊娠 週 日)(男児・女児)(経膈分娩・帝王切開)(出生時 g)

7. 出産時になにか赤ちゃんの異常を指摘されましたか？当てはまる番号に丸をつけてください。

1) はい

→「はい」と答えた方へ; 病名()

2) いいえ

8. あなた(生まれた子供のお母様)は現在働いていらっしゃいますか？

1)はい

→「はい」と答えたかたへ；

次のうち、もっとも近い状態のアルファベットに丸をつけてください

A)週4日以上、かつ28時間以上働いている

B)Aより少ないが、週平均14時間以上働いている

C)Bより少ないが、週平均1時間以上働いている

2)いいえ

9. お子さんは現在保育園に通っていますか？

1)はい

→「はい」と答えたかたへ；いつ頃から保育園に通っていますか？

(満 歳 ヶ月より)

2)いいえ

10. 現在、あなた(生まれた子供のお母様)にはなにか病気がありますか？

当てはまる番号(いくつでも)に丸をつけてください。

1)糖尿病

2)甲状腺疾患

3)心臓病

4)腎臓病・高血圧

5)自己免疫疾患

6)その他()

2. 保護者による発達の記録（記入してある方のみ、ご記入ください。これまで特に記入していなかった場合は、何も記入しなくて結構です。）

『1 か月ごろ』

- | | | |
|---|----|-----|
| <input type="radio"/> 裸にすると手足をよく動かしますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> お乳をよく飲みますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 大きな音にビクッと手足を伸ばしたり、泣き出すことがありますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> おへそはかわいていますか。 | はい | いいえ |
| （ジクジクしている時は医師にみてもらいましょう） | | |
| <input type="radio"/> うすい黄色、クリーム色、灰白色の便が続いていますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 子育てについて困難を感じることはありますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 育児の心配、かかった病気、感想などを自由に記入しましょう。 | | |

『3～4か月頃』

- | | | |
|--|----|-----|
| <input type="radio"/> 首がすわりましたか。 | はい | いいえ |
| （すわった時期： 月 日頃） | | |
| <input type="radio"/> あやすとよく笑いますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 目つきや目の動きがおかしいのではないかと気になりますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 見えない方向から声をかけてみると、そちらの方を見ようとしますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 外気浴をしていますか。 | はい | いいえ |
| （天気のよい日に薄着で散歩するなどをしてあげましょう。） | | |
| <input type="radio"/> 薄めた果汁やスープを飲ませていますか。 | はい | いいえ |
| （5か月頃から離乳食が始められます。） | | |
| <input type="radio"/> 子育てについて困難を感じることはありますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 育児の心配、かかった病気、感想などを自由に記入しましょう。 | | |

『6～7か月頃』

- | | | |
|---|----|-----|
| <input type="radio"/> 寝返りをしますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> おすわりをしますか。（7か月頃） | はい | いいえ |
| （支えなくてもすわれるようになった時： 月 日頃） | | |
| <input type="radio"/> からだのそばにあるおもちゃに手をのばしてつかみますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 家族といっしょにいるとき、話しかけるような声を出しますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> テレビやラジオの音がしはじめると、すぐそちらを見ますか。 | はい | いいえ |
| <input type="radio"/> 離乳食を喜んで食べていますか。 | はい | いいえ |

(そろそろ離乳食を2回にすすめ、食品の種類をふやして
いきましよう。7か月頃から舌でつぶせる固さにします。)

- 神経芽細胞腫の検査は済みましたか。 はい いいえ
(月 日提出)
- ひとみが白く見えたり、黄緑色に光って見えたりすることがあります。 はい いいえ
- 育児の心配、かかった病気、感想などを自由に記入しましよう。

『9～10か月頃』

- はいはいをしますか。 はい いいえ
(できるようになった時: 月 日頃)
- つかまり立ちができますか。 はい いいえ
(できるようになった時: 月 日頃)
- 指で小さい物をつまみますか。 はい いいえ
(たばこや豆などの異物誤飲に注意しましよう。)
- 機嫌よくひとり遊びができますか。 はい いいえ
- 離乳食は順調にすすんでいますか。 はい いいえ
(離乳食を3回にすすめましよう。9か月頃から歯ぐきでつぶせる固さにします。)
- そっと近づいてささやき声で呼びかけると振り向きますか。 はい いいえ
- 後追いをしますか。 はい いいえ
- 歯の生え方、形、色、歯肉などについて
気になることがありますか。 はい いいえ
- 子育てについて困難を感じることはありますか。 はい いいえ
何とも言えない
- 育児の心配、かかった病気、感想などを自由に記入しましよう。

『1歳の頃』

- つたい歩きをしますか。 はい いいえ
(できるようになった時: 月 日頃)
- バイバイ、コンニチハなどの身振りをしますか。 はい いいえ
- テレビなどの音楽に合わせて、からだを楽しそうに動かしますか。 はい いいえ
- 大人の言う簡単なことば(おいで、ちょうだいなど)がわかりますか。 はい いいえ
- 相手になって遊んでやると喜びますか。 はい いいえ
- 食事を3回、喜んで食べていますか。 はい いいえ
(食欲をなくさぬよう、またむし歯予防のために、砂糖の多い飲食物を控えましよう)
- どんな遊びが好きですか。(遊びの例:)
- 育児の心配、かかった病気、感想などを自由に記入しましよう。

『1歳6か月頃』

- ひとりで上手に歩きますか。 はい いいえ
(ひとり歩きができるようになった時: 月 日頃)
- ママ、ブーブーなどの意味のあることばをいくつか話しますか。 はい いいえ
- 自分でコップを持って水を飲めますか。 はい いいえ
- 哺乳ビンを使っていますか。 はい いいえ
(哺乳ビンを使って飲むのは、むし歯予防などのためにやめるようにしましょう。)
- 食事やおやつの時間はだいたい決まっていますか。 はい いいえ
- 保護者が歯の仕上げみがきをしてあげていますか。 はい いいえ
- 極端にまぶしかったり、目の動きがおかしいのではないかと
気になりますか。 はい いいえ
- うしろから名前を呼んだとき、振り向きますか。 はい いいえ
- どんな遊びが好きですか。(遊びの例:)
- 子育てについて困難を感じることはありますか。 はい いいえ
何とも言えない
- 育児の心配、かかった病気、感想などを自由に記入しましょう。

質問は、以上です。ご協力、誠にありがとうございました。

(記入後、同意書、乳幼児発達スケール、調査票(4枚)を同封の封筒に入れ、お忙しいところ恐縮ですが、平成 23 年 3 月末日までに当院へご返送をお願い申し上げます。)

表 4

子どもの健康調査に関するアンケートご協力をお願い

体外受精によって1年間に生まれる子どもの数は日本で1年間にうまれる子どもの2%を超え、体外受精を中心とする不妊治療は子どもを作る方法としてごく普通の方法になっています。

ところが、生殖補助医療生まれた子どもの健康については、これまでの諸外国では少なくとも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、我が国で特に生殖補助医療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）、当院もこれに協力することになりました。この調査では、体外受精などの不妊治療をうけて子どもを授かった方と、うけずに子どもを授かった方の両方に同じ調査を行い、これを比べる方法をとることにしています。このため、体外受精や不妊治療を受けた方と、治療を受けていない方の両方にこの調査のお願いをしています。

調査に協力して下さる場合、出産後6歳まで、年1回、住所確認のために連絡をさせていただくとともに、1歳、3歳、6歳の3回、発育・発達に関する調査を、郵送されたアンケート用紙にご自宅で記入して、当院に返送していただきます。連絡および調査は当院からお二人へ直接郵便で連絡する形で行われ、ご夫婦や赤ちゃんのプライバシーは厳密に守られます。集められたデータは集計、統計処理して個人が同定できないようにした上で学会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。本研究は12年ほどかかる予定ですが、研究終了後、お二人に書いていただいたデータは遅滞なく廃棄します。本研究は厚生労働省 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）による研究費で行っておりますので、協力していただいたご夫婦には一切費用の負担は発生しません。

調査への参加はお二人の自由意志で決めていただいて結構です。一度参加に同意なさっても、その後どの時点でも調査への協力をやめていただいてもかまいません。また、この調査へ参加しても、しなくても、今後お二人がいかなる不利益も被ることはありません。さらに、一度参加していただいた後であっても、いつでも調査へ協力はやめていただいてもかまいません。（なお、調査に参加していただいた場合には、調査結果は次回の連絡時にご自宅に送付させていただきます。）また、本研究および解析結果から発生した知的財産権については、お二人には帰属せず、いかなる利益も得ることはありません。

については、別紙同意書に調査への参加をしていただけるかどうかご記入いただき、次回

受診時に御持参いただくか、添付の封筒で郵送していただければ幸いです。

この調査は、不妊治療の安全性を確認する上で大変重要な調査であることは、赤ちゃんを授かったお二人にはご理解いただけたと思います。一組でも多くのご夫婦の参加を心よりお願い申し上げます。

信濃町産婦人科 院長 福沢柴三郎

担当者・連絡先（住所、および e-mail）

同 意 書

1. 私たちは厚生労働省 成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 「生殖補助技術で生まれた子どもの発育・発達調査」のため、子どもの発育・発達の調査に協力することに、

1) 同意します

2) 同意しません

(上記いずれかの番号に○をつけて、次回受診時に御持参いただくか、添付の封筒で当院へご返送ください。)

平成 年 月 日

次回からの郵送希望のご住所 〒 _____

Tel () _____

御氏名 (ご主人;自署) _____

御氏名 (奥 様 ;自署) _____

メールアドレス (差し支えなければご記入ください)

_____ @ _____

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と比較した。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、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、さらには 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検討することを目的とした。

B. 研究方法

【平成 23 年度】

全国の不妊治療を行っている医療施設からのデータを収集し、随時データクリーニングを行い、作成したデータセットを用いて解析を開始した。

当該年度では、全国の不妊治療を行っている 17 医療施設および、1 つの一般産科医療施設

から収集した、3178 例（ART 児 1879 例、非 ART 不妊治療児 629 例、一般産科例 671 例）のデータを用いて、ART によって、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に影響を与えているかどうかを検討した。

【平成 24 年度】

平成 23 年度に引き続き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 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 不妊治療児、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、出生順位（第 1 子かどうか）（平成 23 年度のみ）、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：全体体の大きな動き
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 不妊治療児、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¹⁾。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

【平成 23 年度】

収集された 3178 例のうち、158 例については、新鮮胚、凍結胚、いずれを使用したか不明であったため、出生体重については 3020 例（95.0%）について解析を行った。また、18

ヶ月時の身体データが存在したのは 2583 例 (81.3%)、KIDS スケールスコアが存在したのは 2867 例 (89.9%) であった。

1. 出生体重

交絡因子として抽出した、性別、出生順位などに欠損値がない 2949 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。

- ・一般産科例：2947g
- ・非 ART 不妊治療児：2929g
- ・新鮮胚による ART 児：2972g
- ・凍結胚による ART 児：3011g (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 60g 出生体重が有意に大きかった。IVF 以外の不妊治療や、新鮮胚による IVF を行った児では、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。

2. 18 ヶ月時の BMI (カウプ指数)

2583 例のうち、交絡因子に欠損値のない 2448 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 ヶ月時の BMI の平均値は以下の通りであった。

- ・一般産科例：16.1
- ・非 ART 不妊治療児：16.0
- ・新鮮胚による ART 児：16.0
- ・凍結胚による ART 児：16.3

一般産科例の児に比べて、有意差を認めた群はなかった。

3. 18 ヶ月時の KIDS スケール得点

2867 例のうち、交絡因子に欠損値のない 2768 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 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。

- ・一般産科例：87.2
- ・非 ART 不妊治療児：86.6
- ・新鮮胚による ART 児：86.0
- ・凍結胚による ART 児：86.0

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、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、ART 児 (新鮮胚：8.4、凍結胚：8.4) で一般産科例の児 (8.8) に比べ有意に得点が高い傾向を認めた。また、⑦対成人社会性 (13 点満点) においては、凍結胚による ART 児 (7.5) で、一般産科例の児 (7.8) に比べ有意に得点が高い傾向を認めた。他のサブスケールにおいては、有意な差を認めなかった。

【平成 24 年度】

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。IVF 以外の不妊治療や、新鮮胚による IVF を行った児では、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:14.3%、凍結胚: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、初産産で調整し 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 不妊治療児: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

なり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^{2,3)}。

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、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⁴⁾。

一方で、発達について、KIDSスケール総得点が一般産科児に比べ、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⁵⁾。しかし、施設間で得点にかなりのばらつきが認められ、平成23年度の解析時点では、KIDSスケール総得点に関して、各群で有意差を認めなかったが、施設数、症例数が増えた平成24年度での解析で有意差を認めたことから、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。

また、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。今後追跡を行う際に、後ろ向きではあるが情報収集を行い、さらに解析の精度を上げていくことが望ましいと考えられた。

さらに、児の発達には、周囲の環境や、家庭の社会的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⁶⁾、継続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、施設間の特典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 Klingeren 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)
(総合) 研究報告書

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

(要約) 本研究の目的は、乳幼児の発達を経時的に評価することにある。初年度は、広く一般に用いることのできる小児基本動作評価スケール ABMS-C T (Ability for basic movement for children Type T) の信頼性と妥当性を、最終年度は、乳幼児発達スケール(KIDS)の妥当性を検討検討した。

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

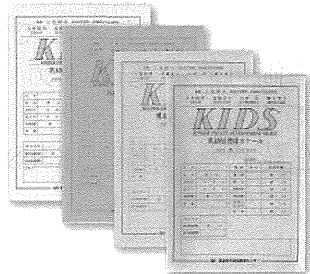
A. 研究目的

- (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-C T (Ability for basic movement for children Type T) (図1)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) (図2)の妥当性を検討することである。

図1 ABMS-C T

Ability for Basic Movement Scale for Children (ABMS-C) Type T				
グレード	0	1	2	3
口腔顔面	顔を前後左右に動かすことができない	顔をまっすぐ前に出せる	顔を動かせることができる	顔を左右交互にふらふらさせることができる
手先	指を指先通りに動かすことができない	指を1本出すことができる	指を2本出すことができる	指を1本ずつ折り曲げることができる
片足	片足で立てない	片足で姿勢を保持することができる	片足で姿勢はし立つことができる	片足でケンケンができる
両足	両足で立てない	両足で姿勢を保持することができる	両足をそろえて歩けることができる	スキップができる
階段	階段を登ることができない	手すりをたいて一足一足で階段を登ることができる	手すりをたいて一足一足で階段を登ることができる	手放して一足一足で階段を登ることができる

図2 KIDS



B. 研究方法

- (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-C Tを2名の検者が評価し、WeeFIMも併せて評価した。ABMS-C Tの各項目とWeeFIM運動項、認知項目との相関については、Spearmanの順位相関係数を用い、内的整合性の検証にはCronbachの α を、検者間信頼性の検討には κ 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。

C. 研究結果

(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(表1)。ABMS-CTの各5項目は Cronbach α値=0.970と極めて高い内的整合性を認め、検者間信頼性も k 値=0.854-0.925 とほぼ完ぺきな値を認めた(表2)。

表1. ABMS-CTとWeeFIMスコアの相関

Correlation between ABMS-CT scores, WeeFIM scores, and age Spearman's rank correlation with WeeFIM.

Variable	Median	Range	With motor WeeFIM	With cognitive WeeFIM
Basic mobility (ABMS-CT) (n=49)				
Oral and facial area	2.00	0-3	0.846	0.827
Hands and fingers	2.00	0-3	0.878	0.863
One leg	1.00	0-3	0.826	0.794
Both legs	1.00	0-3	0.799	0.753
Stairs	2.00	0-3	0.869	0.833
Total scores of ABMS-CT	8.00	0-15	0.892	0.854
Age, years	4.50	1.00-15.17	0.709	0.599
Motor WeeFIM	59.00	0-91	-	0.858
Cognitive WeeFIM	19.00	0-35	0.858	-

ABMS-CT, Ability for Basic Movement Scale for Children Type T; WeeFIM, Functional Independence Measure for Children.

表2 ABMS-Cの検者間信頼性

Inter-rater reliability of each ABMS-CT item by two physicians with kappa coefficient in 42 pediatric patients.

Inter-rated ABMS-CT	Physician	Median	Range	Reliability κ
Oral and facial area	A	1.00	0-3	0.895
	B	1.50	0-3	
Hands and fingers	A	1.00	0-3	0.925
	B	1.50	0-3	
One leg	A	0.00	0-3	0.863
	B	0.00	0-3	
Both legs	A	0.00	0-3	0.863
	B	0.50	0-3	
Stairs	A	2.00	0-3	0.863
	B	1.50	0-3	

ABMS-CT, Ability for Basic Movement Scale for Children Type T; κ, kappa coefficient.

(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 α = 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3)。

表3. 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**	0.516**
physical motor	developmental age, mo	16.00	1-72	0.365**	0.169**	0.382**	0.342**	0.506**
	developmental quotient	91.36	1-63	0.361**	0.529**	0.373**	0.303**	0.411**
communication	developmental age, mo	18.00	1-63	0.401**	0.640**	0.416**	0.447**	0.599**
	developmental quotient	100.00	3.17-252	0.445**	0.385**	0.426**	0.380**	0.417**
receptive language	developmental age, mo	18.00	1-82	0.465**	0.621**	0.362**	0.409**	0.550**
	developmental quotient	108.33	4.76-400	0.432**	0.231**	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	97.34	3.7-430	0.437**	0.197**	0.185**	0.277**	0.193**
language concepts	developmental age, mo	16.00	1-78	0.528**	0.251**	0.056	0.340**	0.402**
	developmental quotient	104.26	23.81-184.6	0.290**	0.371**	0.343	0.247**	0.265**
social relationships	developmental age, mo	21.00	12-73	0.520**	0.277**	0.134	0.454**	0.408**
	developmental quotient	88.46	19.03-176.9	0.314**	0.409**	0.462**	0.345**	0.314**
with children	developmental age, mo	13.00	2-69	0.394**	0.619**	0.370**	0.386**	0.523**
	developmental quotient	109.05	3.17-259.09	0.385**	0.394*	0.270**	0.237**	0.260**
with adults	developmental age, mo	27.00	16-74	0.401**	0.132	0.025	0.266**	0.368**
	developmental quotient	101.82	25.4-194.64	0.056	0.233**	0.341**	0.049	0.215**
discipline	developmental age, mo	13.00	1-36	0.417**	0.692**	0.448**	0.462**	0.622**
	developmental quotient	84.13	1.59-208	0.327**	0.304**	0.313**	0.277**	0.291**
feeding	Age, mo	20.00	5-69	-	-	-	-	-
	Period of gestation, d	38.00	25-42	-	-	-	-	-
Birth weight, g	2892.00	476-4170	-	-	-	-	-	

Variable	with ABMS-CT (n=212)		with WeeFIM (n=233)		Age, mo (n=307)	Period of gestation, d (n=291)	Birth weight, g (n=297)	
	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	0.930**	0.849**	0.835**	0.845**	0.788**	0.849**	0.169
	developmental quotient	0.125*	0.256**	0.041	0.036	-0.191**	0.236**	0.257**
communication	developmental age, mo	0.857**	0.857**	0.830**	0.887**	0.819**	0.123*	0.169
	developmental quotient	0.126*	0.206**	-0.039	-0.006	-0.234**	0.315**	0.381**
receptive language	developmental age, mo	0.846**	0.831**	0.861**	0.877**	0.803**	0.169	0.095
	developmental quotient	0.053	0.112	-0.119	-0.084	-0.231**	0.267**	0.240**
expressive language	developmental age, mo	0.785**	0.817**	0.817**	0.847**	0.749**	0.151*	0.191*
	developmental quotient	-0.045	0.045	-0.198**	-0.128	-0.361**	0.269**	0.230**
language concepts	developmental age, mo	0.847**	0.802**	0.866**	0.787**	0.643**	0.178*	0.107
	developmental quotient	0.122	0.114	-0.059	0.056	-0.426**	0.223**	0.207**
social relationships	developmental age, mo	0.840**	0.840**	0.799**	0.785**	0.803**	0.623**	0.230**
	developmental quotient	0.237**	0.267**	0.088	0.193*	-0.262**	0.290**	0.161*
with children	developmental age, mo	0.841**	0.856**	0.850**	0.881**	0.789**	0.093	0.082
	developmental quotient	0.141*	0.160*	-0.013	0.037	-0.236**	0.250**	0.207**
with adults	developmental age, mo	0.850**	0.850**	0.864**	0.864**	0.864**	0.156*	0.081
	developmental quotient	0.162	0.087	-0.027	0.001	-0.477**	0.163*	0.178*
discipline	developmental age, mo	0.837**	0.819**	0.839**	0.848**	0.829**	0.120*	0.120*
	developmental quotient	-0.156*	-0.169*	-0.169**	-0.203**	-0.531**	0.223**	0.252**

KIDS, Kinder Infant Development Scale; ASQ-3, Ages & Stages Questionnaires, Third Edition. ABMS-C, Ability for Basic Movement Scale for Children; ABMS-CT, Ability for Basic Movement Scale for Children type T; WeeFIM, Functional Independence Measure for Children.

D. 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やベリリー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

(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。

F. 研究発表

1. 論文発表

a) Hashimoto K, Miyamura K, Honda M. Evaluation of Ability for Basic Movement Scale for Children Type T (ABMS-CT) in disabled children. Brain Dev 2012;34:349-53.

b) 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

総合研究報告書

Part 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

Part 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

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 1)中島 章、2)佐久本哲郎、3)菅原延夫、4)石田恵理、
1)蔵本ウイメンズクリニック、2)OKINAWA ALBA CLINIC、3)いわき婦人科内科、4)国立成育医療研究センター・母性医療診療部・不妊診療科

研究要旨

Part 1:

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兒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で単胎妊娠し、正期産で出生した173症例、同様に一般不妊治療で出生した203症例では、胎盤重量は出生体重と相関し($r=0.468$)、平均胎盤重量は594gと572gとARTで増加した。しかし、ARTによって胎盤重量が500g以上となるリスクはOR1.25 (95%CI: 0.72-2.16)

と、有意差はなかった。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。

Part 2 :

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、40歳以上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。