

図7 AMHと年齢

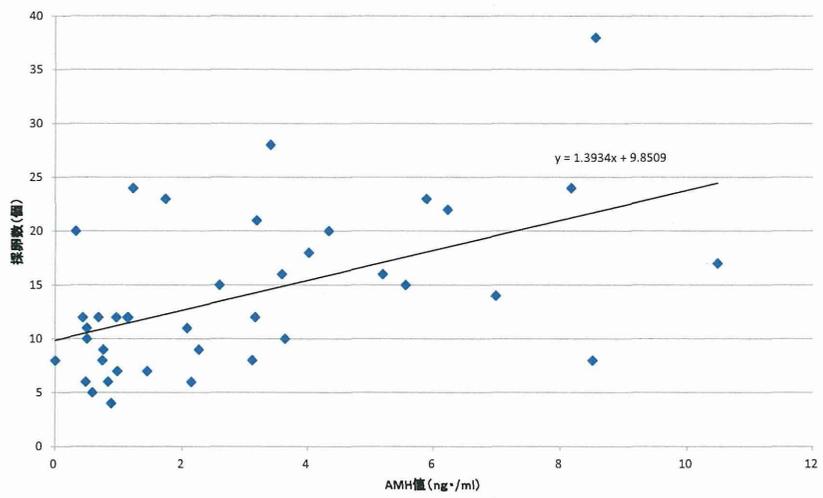


図8 AMHと採卵数

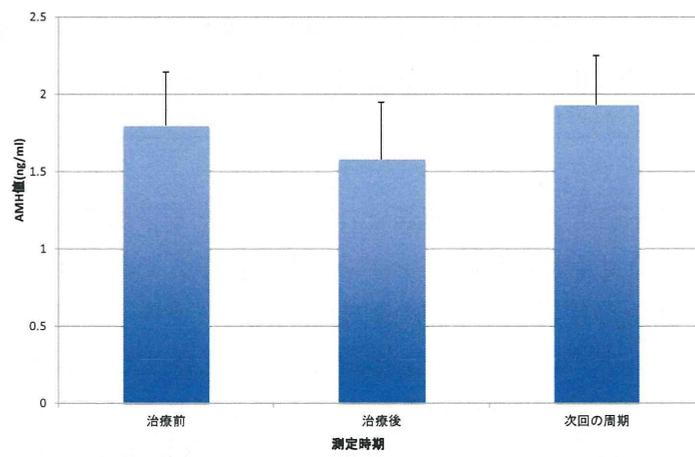


図9 ART治療前後でのAMH値の変化

## ART児の予後調査体制の実地運用

分担研究者 梅澤 明弘 （独）国立成育医療研究センター 再生医療センター長

阿久津英憲 （独）国立成育医療研究センター 室長

### 研究要旨

生殖補助医療（ART）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、データベース基盤型（ウェブデータベース型とAccess型）を想定し、長期フォローアップのためのデータベース構築に向けた検討を行った。特に、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ARTにかかる母親情報とART児の情報のリレーショナル長期フォローアップデータベースを構築し、その有用性と問題点の抽出に注力した。

### A. 研究目的

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。

### B. 研究方法

データベース構築に関する具体的な検討として、日本産科婦人科学会ARTオンライン登録システム上の記入項目を参考に、運用パラメータの抽出を行った。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。

### C. 研究結果

現在、長期予後調査の根幹となる唯一のデータベースは日産婦登録データベースのみであり、主に妊娠成立までを網羅したものである。昨年度までの成果により、「①日本産科婦人科学会ARTオンライン登録システムのパラメータから必要項目を抽出した母親情報データベース」以外に、「②母親識別IDでリレーションされた子どものマ

タフォーム」と「③子ども固有IDでリレーションされた子どもの詳細情報を記載するためのサブフォーム」の必要性が想定される。これらのフォームのうち①は独立して存在しており、②と③はフォーム内フォーム（サブフォーム）の体裁をなすことに成る。それぞれのリレーションキーを明確に設定することで、ひとりひとりの子どもに対するフォローアップが可能となるであろうと想定してきた。

リレーショナル型データベースのAccessは母親データと子どものデータを関連づけ（リレーション）しやすく、先行する母子コホート研究（成育コホート）でもAccessが用いられ、小規模で簡単なアプリケーションの構築が可能などのコホート研究への利点がある。しかし、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（2Gb）、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。

#### D. 考察

ART 予後調査データベースに対する多角的な調査を行ってきた。Access データベースによるスタンドアロンコンピュータを用いたシステムと比較してウェブデータベースを検討した。基本的な不妊治療データと治療結果そして子どものデータをリレーショナル形式で保存していくことは変わらない。ウェブデータベースでは、Access における容量の制限 (2Gb)、同時アクセスに弱いことやリカバリー機能がないなど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。しかし、インターネットを利用することでのセキュリティ対策は重要である。さらに、データベースを管理する物理的な対策も当然必要となる。

#### E. 結論

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「現行の」専門データベースの入力パラメータ (データベース登録項目)「の妥当性が示された。」

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

周産期・新生児データベースとの連携

研究分担者 竹下 俊行 日本医科大学産婦人科学教授  
研究協力者 林 昌子（日本医科大学産婦人科助教）

研究要旨

生殖補助医療（ART）が妊娠・分娩などの周産期予後に及ぼす影響、並びに新生児の影響を調べるひとつの方策として、ARTデータベースと周産期データベースの連結が考えられる。日本産科婦人科学会が集計するARTデータベースと周産期登録データベースの連結が可能であるか検証した。出産日、児性別、分娩週数、母体年齢、児体重の5項目を比較し、周産期登録データベースとARTデータベースを照合した結果、60.3%の症例でこれらの項目が完全に一致した。しかし、照合可能であった症例は、ARTによる妊娠分娩例の7.1%に過ぎず、母集団の状態を十分反映しているとはいいがたい。今後、ARTデータと周産期登録データを連結する照合ID発行などを検討するとともに、周産期登録施設の増加による周産期登録データベースの充実を図ることが必要と考えられた。

A. 研究目的

生殖補助医療（ART）データベースは、日本産科婦人科学会倫理委員会の下部組織である登録・調査小委員会が設置され、2007年度からインターネットを經由したオンライン登録により収集、集計されている。最新のデータでは、登録施設586施設中581施設から回答があり99.2%の回収率であった。2011年に行われたARTの総周期数は269,659周期、出生児数は32,426人であった。この数は、国内でART治療を行って出生した児をほぼ全例登録したものと考えられる。出生児のデータは、性別、在胎週数、出生時体重、生産死産別、単胎多胎別、先天異常の状況、出生後28日目までの生命予後についてのみ記載されているが、産科合併症や分娩様式、児の出生時の状態など詳細の記載はない（別紙3, 4）。

一方、わが国には周産期統計についての公的なデータベースが存在せず、日本産科婦人科学会（以下産婦学会）の周産期委員会では周産期登録事

業に参加する施設から集積されたデータベースが唯一最大のものである。2013年6月に公表された最新のデータでは、192施設に対してデータを募り2011年に出生した妊娠22週以降の116,569例が登録された。調査項目は別紙1のごとくであり、個票ベースでファイルメーカーに入力されたものを集計している（別紙1, 2）。調査項目の中に妊娠の成立過程に関する項目があり、体外受精・胚移植による妊娠が抽出できる。しかし、ARTの詳細、すなわち排卵誘発法、受精法、新鮮・凍結別、移植胚数などに関しては全く情報がない。

ARTにより妊娠した女性の妊娠経過、およびその周産期予後、出生後の状況を詳細に知るには、ARTデータベースと周産期データベースが連結している必要がある。

本研究では、共に連結不可能匿名化処理が施された両データベースの連結が可能であるか検証することを目的とした。

B. 研究方法

今回用いたデータベースは、日産婦倫理委員会登録調査小委員会「体外受精・胚移植などの臨床実施成績」より2009年から2011年分、および周産期登録事業小委員会「周産期登録」から2010年、2011年分であり、データの使用に当たっては日本医科大学倫理委員会の承認を得た上で、日本産科婦人科学会情報管理委員会に諮り承認を得た。

1) 2010年～2011年の周産期登録データベースより不妊治療から妊娠したケースを抽出した。また、2009年～2011年のARTデータベースより分娩時データ、児のデータが揃っているものを抽出した。  
2) 両データベースに共通する項目である出産日、児性別、分娩週数、母体年齢、児体重の5項目を比較し、症例を照合した。母体年齢については「ARTデータの年齢＝周産期データの年齢または(年齢-1)」)として照合した。さらに、データベース間で、1対1で一致した症例について、その内容を検討した。

### C. 結果

1)

	2009年	2010年	2011年	合計
出生数	1,070,035	1,071,306	1,050,806	3,192,147
生殖補助医療による出生数	26,680 (2.49%)	28,945 (2.70%)	32,426 (3.09%)	88,051 (2.76%)
周産期登録	NA	83,383 (7.78%)*	116,659 (11.1%)*	200,042 (9.43%)*
周産期登録のARTによる出生	NA	4,342 (5.20%)	6,386 (5.47%)	10,728 (5.36%)

\* 全分娩数に対する割合

周産期登録データベース2010年～2011年分には本邦の2,122,112例の出生のうち、200,042例(9.4%)が登録されていた。登録データ中単胎症例は

184,764例であり、このうち「体外受精による」単胎症例は8,452例(4.6%)であった。

一方2009年から2011年のARTデータベースには725,613治療周期の登録があり、分娩88,051例であった。

両データベースに共通する項目である出産日、児性別、分娩週数、母体年齢、児体重の5項目を比較し、1対1で完全に一致したものを一致症例とみなすと、周産期登録データベース中の体外受精症例8,452例のうち、5,097例(60.3%)の症例が一致症例と考えられた。一方ARTデータベースで検討すると、2010年1月1日～2011年12月31日に分娩した症例は71,698症例であり、照合された5,097例はARTデータベース上の7.1%にすぎなかった。

さらに分娩時週数別、母体年齢別、児出生体重別に一致率を検討した結果を以下に示す。分娩週数別の検討では、照合率は妊娠中期から後期にかけて若干の増加傾向を認めるものの、全週数を通して5-6割で一定していた(図1)。

2) 母体年齢別では、症例数の多い25歳から45歳の症例では、ほぼ6割で一定であった(図2)。

3) さらに出生体重別検討を行ったところ、出生体重増加に伴い照合率がわずかに増加していたが、全体重を通して5～6割の照合率で一定していた(図3)

### D. 考察

本研究で出産日、児性別、分娩週数、母体年齢、児体重の5項目を比較し、周産期登録データベースとARTデータベースを照合した結果、周産期登録上の60.3%の症例でこれらの項目が完全に一致した。また、各週数、出生体重、母体年齢層による一致率のばらつきは少なく、今後この一致症例を標本とした検討を行った場合、母集団である周産期登録の体外受精症例をよく反映しているものと考えられた。

一方で、周産期登録上の体外受精症例は、全施設全数登録であるARTデータベース上に必ず該

当すると考えられ、これを考慮すると 6 割は十分であるとは言い難い。

一致率低下の原因として、まず、共通項目の不足が考えられる。各データベースでは、個人情報保護の目的で母体生年月日の情報が削除されており、ART を受けた年齢と出産時年齢がずれているため母体年齢の情報は照合作業の補助にしかならない。共通項目は出産日、児性別、胎児数、分娩週数、母体年齢、児体重のみであるため、照合作業は症例数が増加するほど困難になる。このほか、記録や伝達が煩雑であることも一致率低下の原因と考えられる。ART データベースの妊娠分娩転帰は、各分娩施設から送付された報告書に基づいて記載されている。分娩施設から ART 施設への報告事項に 1 つでも間違いがあると一致データとならない。

本研究の照合法の問題点として、偶然に出産日、児性別、分娩週数、母体年齢や児体重の全てが一致した場合、症例を判別することができない点が挙げられる。現在のところ、本研究で一致とみなされた症例が実際に同一であるかの判断は困難であり、今後この方法の精度の評価は必須である。

両データベースの照合による個票データの連結には多くの問題が存在するが、最大の問題は周産期登録データベースの登録数がわが国の全分娩数に対して 10%にも満たないことである。周産期登録を行っている施設はハイリスク妊娠を扱う施設が多く、ART による妊娠例の分娩は非登録施設より多いものの、ART による分娩総数の 7.1%では ART による妊娠分娩の母集団を反映しているとはいいがたい。

今後さらに両データベースの連結効率を上げるには、ART 症例 ID の周産期登録データベースへの記載など、確実にデータ識別を行う方法を検討する必要があると考えられた。

## E. 結論

出産日、児性別、分娩週数、母体年齢、児体重の 5 項目を比較し、周産期登録データベースと

ART データベースを照合した結果、60.3%の症例でこれらの項目が完全に一致した。しかし、照合可能であった症例は、ART による妊娠分娩例の 7.1%に過ぎず、母集団の状態を反映しているとはいいがたい。今後、ART データと周産期登録データを連結する照合 ID 発行などを検討するとともに、周産期登録施設の増加による周産期登録データベースの充実を図ることが必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

1. Kurashina R, Kikuchi K, Iwaki J, Yoshitake H, Takeshita T, Takizawa T.: Placenta-specific miRNA (miR-512-3p) targets PPP3R1 encoding the calcineurin B regulatory subunit in BeWo cells. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Nov 18. doi: 10.1111/jog.12217. [Epub ahead of print]
2. Sekiguchi A, Nakai A, Kawabata I, Hayashi M, Takeshita T.: Type and location of placenta previa affect preterm delivery risk related to antepartum hemorrhage. *Int J Med Sci.* 2013 Sep 24;10(12):1683-8. doi: 10.7150/ijms.6416.
3. Watanabe K, Nemoto T, Akira S, Takeshita T, Shibasaki T.: Estrogens downregulate urocortin 2 expression in rat uterus. *J Endocrinol.* 2013 Nov 6;219(3):269-78. doi: 10.1530/JOE-13-0228. Print 2013 Dec.
4. Ouchi N, Akira S, Mine K, Ichikawa M, Takeshita T.: Recurrence of ovarian endometrioma after laparoscopic excision: Risk factors and prevention. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Sep 19. doi: 10.1111/jog.12164. [Epub ahead of print]

5. Tateyama N, Asakura H, Takeshita T.  
Correlation between an absence of cervical gland area on transvaginal sonography and cervical mucus hyaluronic acid levels in women with threatened preterm delivery.  
J Perinat Med. 2013 Mar;41(2):151-7.

6. Ichikawa M, Akira S, Mine K, Ohuchi N, Kurose K, Takeshita T. Novel hybrid laparoscopic sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse with a severe paravaginal defect. J Obstet Gynaecol Res. 2013 Feb;39(2):603-7. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01987.x. Epub 2012 Sep 25.

7. 瀧澤 俊広, 吉武 洋, 石川 源, 竹下 俊行, 松原 茂樹 【胎盤-生理から病態へ-】胎盤の構造と機能  
産婦人科の実際(0558-4728) 62 巻 8 号  
Page1025-1031(2013.08)

8. 瀧澤 俊広, 大口 昭英, 松原 茂樹, 竹下 俊行 microRNA 解析から見出された妊娠高血圧腎症の新規予知因子  
日本産婦人科・新生児血液学会誌(0916-8796) 22 巻 2 号 Page63-68(2013.03)

9. 小野 修一(日本医科大学 産婦人科), 竹下 俊行, 久慈 直昭, 吉村 泰典, 厚生労働科学研究班: 卵子提供に関する相談例についての実態調査 ART 施設に対するアンケート調査結果から  
日本生殖医学会雑誌(1881-0098)58 巻 4 号  
Page357(2013.10)

10. 米澤 美令(日本医科大学 女性診療科産科), 里見 操緒, 小野 修一, 市川 智子, 峯 克也, 桑原 慶充, 明楽 重夫, 竹下 俊行: 不育症症例

における抗 Phosphatidylethanolamine 抗体価の経時的変化に関する検討  
日本生殖医学会雑誌(1881-0098)58 巻 4 号  
Page313(2013.10)

11. 峯 克也(日本医科大学 産婦人科), 吉田 淳, 米澤 美令, 小野 修一, 阿部 崇, 市川 智子, 富山 僚子, 西 弥生, 桑原 慶充, 明楽 重夫, 竹下 俊行: 不育リスク因子の高度生殖補助医療に与える影響について  
日本生殖医学会雑誌(1881-0098)58 巻 4 号  
Page312(2013.10)

12. 桑原 慶充(日本医科大学 産婦人科), 富山 僚子, 小野 修一, 米澤 美令, 橋本 恵理子, 市川 智子, 峯 克也, 明楽 重夫, 竹下 俊行: オステオポンチンは EGF 受容体シグナリングを介して初期黄体化顆粒膜細胞に発現し VEGF の発現を促進する  
日本生殖医学会雑誌(1881-0098)58 巻 4 号  
Page291(2013.10)

13. 竹下 俊行(日本医科大学 産婦人科), 里見 操緒, 久慈 直昭, 吉村 泰典, 厚生労働科学研究(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)班: 卵子提供後妊娠分娩の周産期合併症に関する検討  
日本周産期・新生児医学会雑誌(1348-964X)49 巻 2 号 Page685(2013.06)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

図 1.

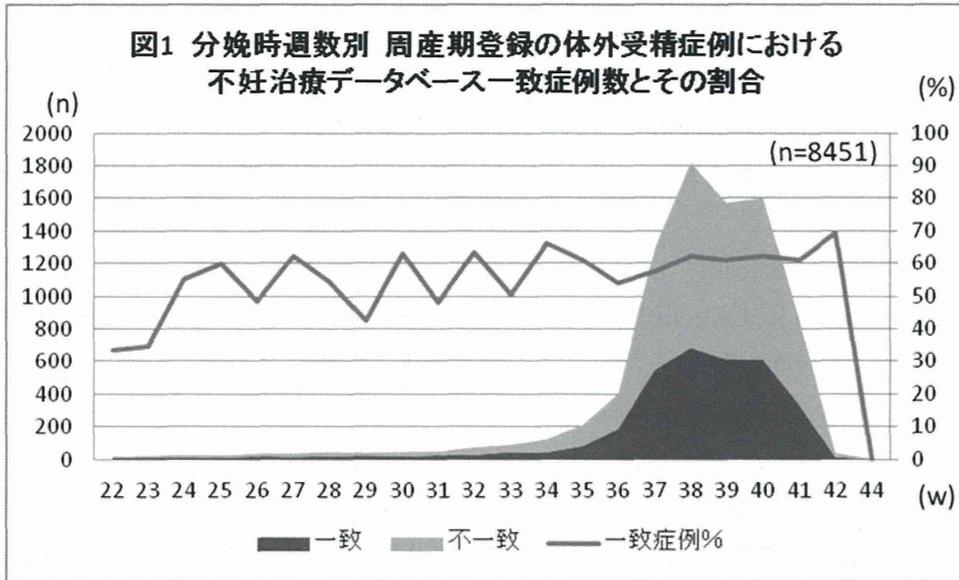


図 2.

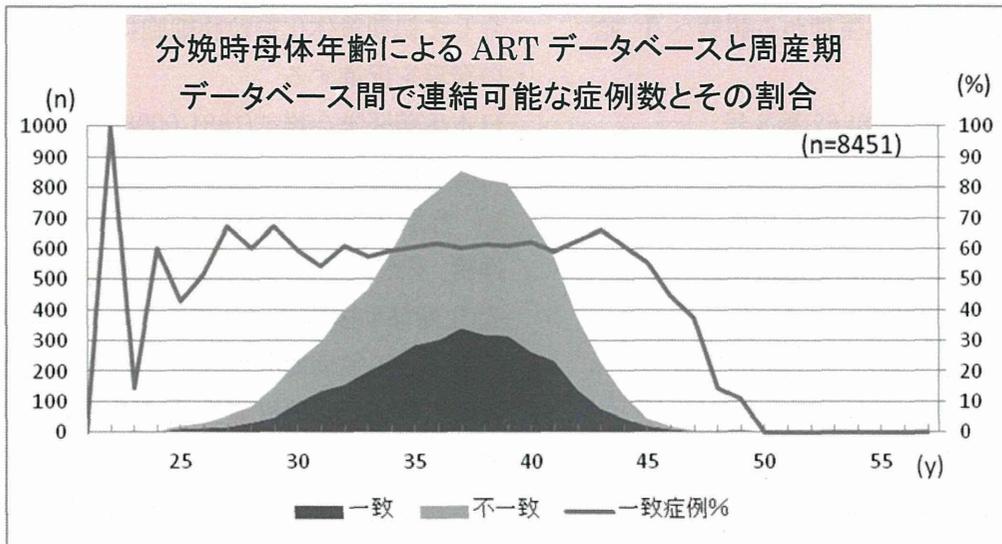
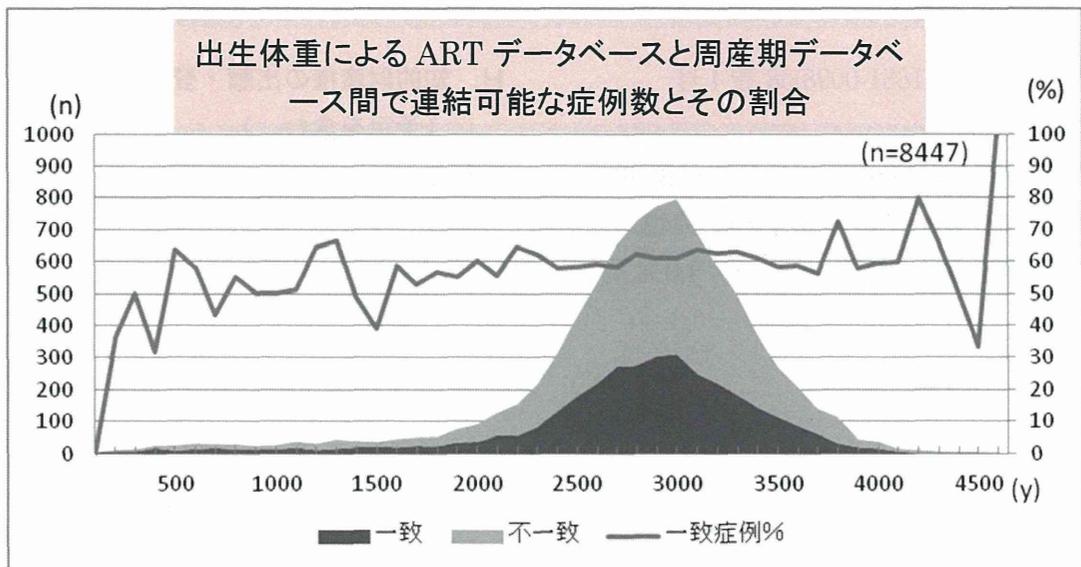


図 3.





討する必要がある。今後統計解析の対象を2年3年と増やすことにより、詳細なサブ解析に耐えるデータが得られるものとする。さらに症例数の増加は胚の培養期間、移植胚のグレードなど、登録されていないデータの均質化も期待できるものとする。

## A. 研究目的

前年までに、生殖補助医療が出生児の長期予後に与える影響について報告したが、その中で、妊娠37週以降の平均出生児体重が新鮮胚移植周期より凍結融解胚移植周期において100g程度大きくなることが明らかとなった。また、自然な排卵周期で採卵し新鮮胚移植を行うより、卵巣刺激を行うと低出生体重児(<2,500g)となるリスクが増加すること、分割期から胚盤胞までの長期培養を行うことや、融解胚移植児にエストロゲン、プロゲステロン製剤を使用してホルモン補充を行うことがこのリスクを低減することが確認された。これらの結果は、単胎妊娠であっても生殖補助医療は少なからず周産期医療へ影響している事を意味しており、今後、安全な生殖医療を行う上で十分な検討が必要であることを示唆するものとなった。

しかし生殖補助医療の治療内容により児の出生体重に影響が出ることは明らかになったものの、その詳しい原因に関しては明らかではない。児の出生体重に影響を及ぼす因子として、移植周期における母体の内分泌環境や胚の培養、凍結操作は大変重要であると考えられる。前述の通り以前の研究において、クロミッド周期での移植では児の出生体重が小さくなる傾向があることが指摘されているが、この理由としてクロミッドの抗エストロゲン作用による子宮内膜の非薄化が考えられる。一方冷凍凍結胚の移植においては新鮮胚移植と異なり、ホルモン剤投与により人工的に移植のための内分泌環境を作り上げるホルモン補充周期での移植がかなりの

割合で行われている。ホルモン補充周期では、卵胞期にエストロゲンの補充を行うため、自然周期と比較してエストロゲン値が高くなり、内膜の受容性を経て児の出生体重に変化を及ぼす可能性があると考えられる。また胚の培養、凍結などの操作もその後の発生に影響を及ぼす事が指摘されているため、胚側の因子も児の発生に大きく関わることは論を待たない。

そこで今回は胚の移植周期の卵胞期に特に注目しエストロゲン製剤使用が出生児体重に与える影響に関して研究を行う事とした。

## B. 研究方法

日本産科婦人科学会倫理委員会により管理されているARTオンライン登録データ2011年分を対象に解析を行った。出生児のデータの追跡が不能なもの、早産症例、過期産症例、多胎および明らかな先天性多発奇形症例を除き、正期産の単胎妊娠を対象とした。凍結融解胚の移植周期での移植時内分泌環境の差を検討するため、凍結融解胚でのホルモン補充周期(以下HRT周期)移植の群、自然周期移植の群、自然周期で黄体補充を行った群に分けて比較した。また出生体重に影響を与える因子として出産週数にも注目し、解析を行った。

さらに胚の凍結融解の有無が児の出生体重に及ぼす影響を検討するため、自然周期移植において凍結融解胚の群と新鮮胚の群を比較した。

## C. 結果

日本産科婦人科学会 ART オンライン登

録データ 2011 年の治療周期は 269,659 周期であり、このうち確認された妊娠数は 45,597 妊娠であった。出生児のデータの追跡が不能なもの、早産症例、過期産症例および明らかな先天性多発奇形症例を除き、正期産の単胎妊娠 25,068 例を対象とした。

冷凍凍結胚の HRT 周期、自然周期、自然+黄体補充の周期での妊娠数はそれぞれ、2398 例、3206 例、2782 例であり、出生体重は 3115.9g, 3078.6g( $p=0.000315$ , HRT 周期と比較), 3079.7g( $p=0.000729$ , HRT 周期との比較)であり有意差を認めた。しかし自然周期での黄体補充をエストロゲン製剤およびプロゲステロン製剤を併用した群 315 例に限定した場合には、出生体重は 3077.5g( $p=0.0524$ )であり HRT 周期との間に有意差を認めなかった。また凍結融解胚と新鮮胚の自然周期での移植を比較したこれらの妊娠数は、それぞれ 3206 例、609 例であり、出生体重は 3078.6g、3052.2g と 2 群の間で有意な差は認めなかった( $p=0.108$ )。

冷凍凍結胚の移植で妊娠した児の出生週数に関しては HRT 周期 38.72 週、自然周期 38.56 週と両群間で有意な差を認めた( $p=0.000815$ )。これらのうち経膈での分娩となった症例は HRT 周期で 56.80%、自然周期で 65%であり、有意差を認めた( $p<0.01$ )。

#### D. 考察

以前の研究では凍結融解胚移植により出生した児は新鮮胚移植で出生した児に比べて出生体重が増加するという結果であり、今回の解析も同様であった。HRT 周期の群と自然周期の群の比較、自然周期で黄体補充を行った群の比較においては統計学的有意差をもって HRT 周期での体重増加を認

めたが、厳密に卵胞期エストロゲン補充の有無で検討した、自然周期でエストロゲン製剤、プロゲステロン製剤両方を使用し黄体補充を行った群との比較では、児の出生体重は自然周期黄体補充施行群と同程度であるものの、統計学的有意差を認めなかった。これは治療内容により対象を細分化した結果、検討対象症例数が少なくなってしまうことが原因と考えられる。この点に関しては解析の対象データを 2 年 3 年に増やすことにより詳細なサブ解析に耐えうるデータを得ることで解決できるものと考えられる。

またホルモン補充周期で分娩週数がわずかに延長したことは、産まれてくる児にとって利点となる可能性がある一方、分娩様式に関しては自然周期との乖離を認めており、より詳細な検討が必要である。またホルモン補充周期で帝王切開率が高いことは、ホルモン補充周期で分娩タイミングが前倒しとなっている可能性があるため、これら因子を多変量解析により検討することにより、児の出生体重のデータに関してもより差が明確になる可能性がある。

#### E. 結論

今回の研究からは同じ凍結胚の移植であっても、移植する母体側の内分泌環境および使用薬剤により新生児のプロフィールに影響が出ることが示唆された。また、HRT 周期での移植による帝王切開率上昇など、治療内容が周産期予後に大きく関わる可能性が明らかとなった。その原因の追及の為には今後解析対象データを増やし、治療内容により対象群を分割した詳細なサブ解析を行うことが必要である。

表1 凍結融解胚移植 周期別新生児出生体重の比較

	HRT周期	自然周期	自然周期 (黄体補充)	自然周期 (EPで黄体補充)
出生児数	2398	3206	2782	315
出生体重(g)	3115.9	3078.6	3079.7	3077.5
P value		0.000315	0.000729	0.104

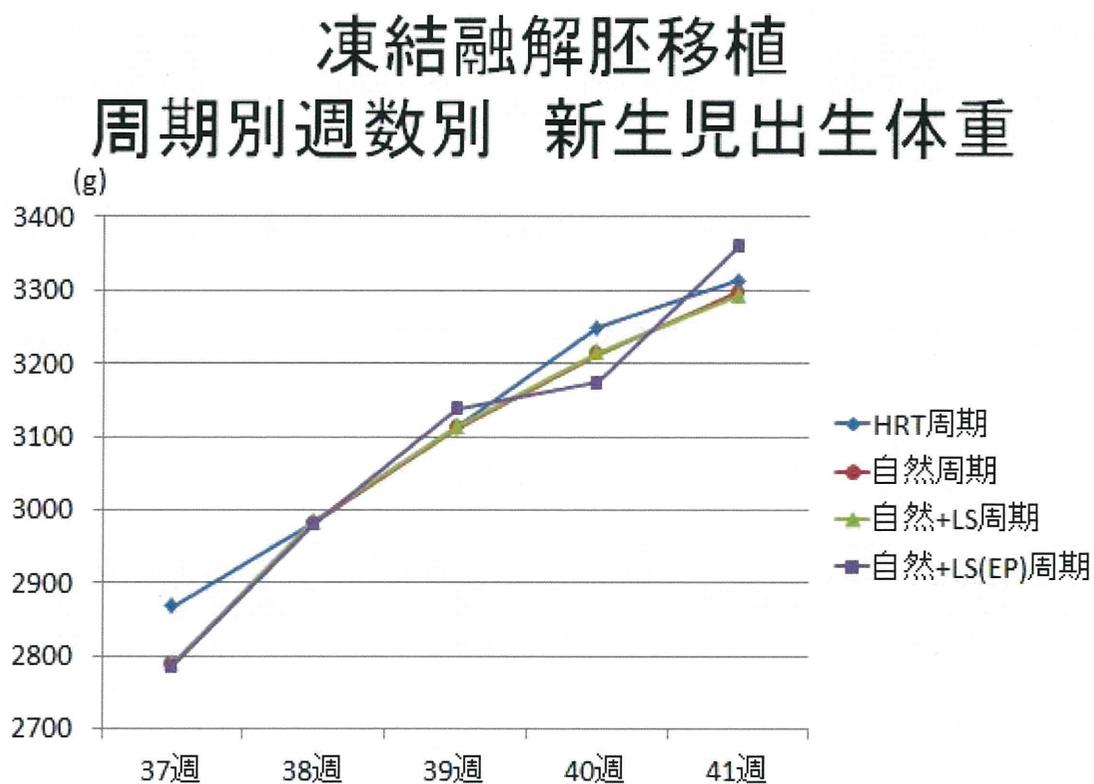
P valueはHRT周期での新生児出生体重の分布と各周期での体重分布をt検定で両側検定

表2 凍結融解胚・新鮮胚 自然周期新生児出生体重の比較

	凍結融解胚 自然周期	新鮮胚 自然周期
出生児数	3206	609
出生体重(g)	3078.6	3052.2
P value		0.109

P valueは自然周期での新生児出生体重の分布を新鮮胚と凍結融解胚でt検定で両側検定

図1 凍結融解胚移植 周期別週数別 新生児出生体重



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  
久慈 直昭 東京医科大学 産科婦人科 教授

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

本年度の研究では、第一に2012年度発送した2008年ART施行分ART出生児の3歳時発育発達調査を回収・解析準備を行い、第二に、2011年度ART施行分ART出生児に対して調査票及びKIDSスケールの発送を行う予定である。3歳児調査の発送数はART出生児群、非ART不妊治療後出生児群、自然妊娠由来出生自軍それぞれ3,001、722、671例、返送数はそれぞれ2,041、466、496例であり、回収率はそれぞれ68、65、74%であった。また、2011年にARTを施行した児に対して、1歳時点での追加調査を行う予定であり、現在976例に対して発送準備中である。

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関心を持たれており、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がはっきりする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。

不妊治療データが明らかなART出生児約3000名のコホートに対して、先天奇形・出生体重など出生直後のoutcomeに加えて6歳までの身体発育・精神運動発達に対する、

ARTの影響と、卵巣刺激法、新鮮胚移植・凍結胚移植、胚培養期間、黄体補充法など個々のART技術の影響をあわせて解析することを目的として、本年度は2008年にART施行したART出生児の3歳時発育発達調査を回収・解析準備と、2011年度にART施行したART出生児に対する調査票及びKIDSスケールの発送を行った。

B. 研究方法

1. 3歳児調査

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うけた医療機関（JISART加盟医療機関）、および一般産科医療機関よりART出生児、およびART以外の不妊治療による出生児、自然妊娠由来児の親へ、返信用封筒を同封する形式で2012年3月に郵送で調査を依頼した。

対象となる児は、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のうち、前回の1歳児の調査で研究への同意を得た児の両親である。

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ヵ月～6歳11ヵ月）で、親が記入する形式で記入を依頼している。

2013年度、全施設より返送された調査用・KIDS乳幼児発達スケールを回収した。

## 2. 1歳児追加調査

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2013年3月に郵送にて発送する形で調査を依頼予定である。対象となる児は、2011／1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児である。記入を依頼したのは1歳児健診を含む母子手帳記載項目を中心とする「調査票」（添付資料1）、および「KIDS乳幼児発達スケール」TypeB（1歳0ヵ月～2歳11ヵ月）で、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. 3歳児調査

今回3歳児の発送数、回収数はART出生児群、非ART不妊治療後出生児群、自然妊娠由来出生自軍それぞれ3001、722、671例であった。これに対する返送数はそれぞれ2041、466、496例であり、回収率はそれぞれ68、65、74%であった。

現在解析に向けて入力、および有効データの確認中である。

## 2. 1歳児追加調査

1歳児の追加調査は、現在976例に対して発送準備中である。なお1歳児における調査の質問は、前回の1歳児調査と基本的には同一であるが、下記の事項をふまえ、何点かの小さな改変をおこなった。

- 1) 第一回の調査から3年の間に母子手帳の改変があったため、これに対応して質問を追加した。
- 2) 主に生活習慣について、3歳時に追加して質問した調査項目を1歳時の質問として加えた。これは親の記憶が新しいうちに、回答を得ようという意図からである。
- 3) 第一回の調査で誤字・脱字があった箇所について、これを訂正した。

## D. 研究発表

なし

## E. 知的財産権の出願・登録状況

なし



**B. 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、以前当院からおたずねしたものと重複する部分や、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。

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

1. 結婚なさってから、分娩までの期間について、下記にご記入ください。

このアンケートのお子様に関する質問になります。

- 1) お二人と一緒に住むようになってから分娩まで (満 年 ヲ月)
- 2) 結婚式を挙げてから分娩まで (満 年 ヲ月)
- 3) 赤ちゃんを作ろうと思ってから、分娩まで (満 年 ヲ月)

2. 今回妊娠が成立した周期より前に、下記のような不妊症検査・治療を受けたことがありますか？

あてはまるものいくつかでも、番号に○をつけて下さい。

(今回妊娠した周期に行った治療は含みません)

- 1) 不妊の検査や治療は、これまでうけたことがない
- 2) 排卵誘発剤 (クロミフェン、セロフェン、hMG、recombinantFSH など)
- 3) 人工授精
- 4) 体外受精・顕微授精
- 5) 凍結胚移植
- 6) その他 ( )

3. 今回のお子さんを妊娠する以前に、妊娠の経験 (人工妊娠中絶、自然流産、分娩など) がありますか？あれば、当てはまる番号に○をして、そのときのあなたの年齢を記入してください。

- 1) 自然流産 ( 回； 才、 才、 才 才)
- 2) 人工妊娠中絶 ( 回； 才、 才、 才 才)
- 3) 子宮外妊娠 ( 回； 才、 才、 才 才)
- 4) 分娩 ( 回； 才、 才、 才 才)



8. あなた（生まれたお子様のお母様）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○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（生まれたお子様のお母様）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○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（ ）

11. 家族構成

1) 現在の婚姻関係 既婚（同居 別居） 未婚（同棲中 離婚 死別）

2) 現在の家族構成（同一世帯家族数） 男性\_\_名 女性\_\_名

3) 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）

4) お母様の最終学歴 （ 高校 各種専門学校 短大 大学 大学院 ）

5) お父様の最終学歴 （ 高校 各種専門学校 短大 大学 大学院 ）