

201410009A

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
(成育疾患克服等総合研究事業)

生殖補助医療により出生した児の長期予後と
技術の標準化に関する研究

平成26年度研究報告書

平成27年3月

主任研究者 苛原 稔

目 次

I 総括研究報告書

生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究

苛 原 稔…………… 2

II 分担研究報告書

1. 我が国におけるARTの実情と変化に対応したARTデータベースの構築

苛 原 稔…………… 7

2. ART児の予後調査体制の实地運用

梅 澤 明 弘…………… 15

3. 周産期・新生児データベースとの連携

竹 下 俊 行…………… 18

4. 凍結融解胚移植方法が母児の周産期予後に与える影響に関する検討

齋 藤 英 和…………… 29

5. ART出生児の発育・発達に関する研究 - 出生から3歳までの追跡調査結果 -

田中 温、宇津宮隆史、久慈 直昭、山縣然太郎…………… 37

6. 乳児期におけるART児の粗大運動能力および全般的発達の検討

橋 本 圭 司…………… 43

7. ARTの遺伝的安全性の検証：Silver-Russell症候群発症における生殖補助医療のリスク評価

緒 方 勤…………… 47

8. ARTのインプリンティング異常例などの遺伝的安全性の検討

秦 健一郎…………… 53

9. ARTのインプリンティング異常例などの遺伝的安全性の検討

有 馬 隆 博…………… 56

10. 予後調査の問題点の抽出 ARTの品質管理

(着床前遺伝子診断の安全性と出生児の予後調査)

末 岡 浩…………… 62

11. 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～

久 慈 直 昭…………… 73

12. 第三者の関与する生殖補助技術の調査と検討

大須賀 穰…………… 101

平成 26 年度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（成育疾患克服等総合研究事業））

生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究
(H 2 5 -次世代一般-0 0 1)

総括研究報告書

主任研究者 苛原 稔（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 教授）

我が国における生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology、ART）の現状を把握するため、まず 2012 年の全国 ART 登録データベースを用いて、その現状と近年の変化を検討した。全国の ART 実施登録施設は 589 施設、治療報告施設は 555 施設であり、2012 年の総治療周期数は 326, 426 周期、総出生児数は 37, 953 人であった。前年に比べて治療総周期数は 56, 767 周期、出生児は 5, 527 人増加していた。我が国における ART は高齢者が多く、単一胚移植を前提としているため、早期からの治療開始や新たな技術の検討が必要と考えられた。データ内容の詳細な検討として児の出生体重に対する検討を行ったところ、凍結融解胚移植において、HRT 周期では、自然排卵周期、自然排卵後に黄体補充やエストロゲン製剤を併用した周期より、有意に出生体重が重いことが明らかとなった。治療法毎の分娩時期の差、分娩様式が出生体重に影響している可能性が示唆され、逆に、母体年齢、新生児出生体重、HRT 周期の有無が帝王切開の有無に影響を与えることが明らかとなった。

ART 児の長期予後調査の基盤となるデータベース構築として ART データベースと周産期データベースの連結が可能であるかを検証したところ、ART 症例の 10. 6%が照合され、ART 症例の周産期予後の検討に発展させることが示唆された。ART 児コホートにおける長期予後調査として、ART を実施している全国の 24 医療機関において、初回調査で同意を得た 4394 人に 3 歳児健診時点での発育・発達についての調査票を送付し、3010 人（68. 5%）からの回答を得た。実施した不妊治療について分類が可能だった 4258 人のうち、発育については 2992 人（70. 3%）、発達については 2971 人（69. 8%）を対象として解析を行った。その結果、3 歳時点での身長・体重は自然妊娠群に比べて ART 群で有意に大きかった。一方、国立成育医療研究センターで妊娠・分娩管理を行った 1115 例を対象とした児の運動及び発達の検討では、自然妊娠群と比較して ART 群は粗大運動能力に有意差を認めず、操作や言語理解、社会性を含めた総合発達指数が有意に高かった。児の発育、発達には親の生活習慣や社会経済的状況が影響するため、今後は詳細な解析が必要であることが示唆された。

ART の遺伝的安全性の検証として、エピ変異による Silver-Russell 症候群発症頻度が ART 児において一般集団よりも高く、受精後の体外培養が関連する可能性が示唆された。また、ヒト卵子、精子、胚盤胞の網羅的全ゲノム DNA メチル化解析を行い、精子は高メチル化を示し、卵子は比較的メチル化の割合が低下すること、胚盤胞ではメチル化レベルが卵子に類似することなど、マウスとの相違点が明らかになった。一方、ヒト臍帯血ゲノム DNA を用いたゲノム・エピゲノム解析では、現在のところ、ART 群での明らかな「エピゲノムへの影響」は見出されていない。

ARTの品質管理としてPGD実施症例のデータを集計した。単一遺伝性疾患に対するPGDは35採卵周期、33症例に施行されており、対象疾患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）、副腎白質ジストロフィー（ALD）、骨形成不全症（OI）、先天性表皮水疱症（CEB）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症（MTHFR）の計8疾患であった。均衡型染色体構造異常保因者（ロバートソン転座および相互転座保因者）に対するPGDは、合計60採卵周期、46症例に施行されており、相互転座で約2倍女性保因者が多く、ロバートソン転座では大部分が女性保因者であった。

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検討では、出自を知る権利を認めているドイツとイギリスに於けるAID運用の現状について聞き取り調査を行った。ドイツでは出自を知る権利については法的な規定はないが、血縁を重んじる国民性からこれは受け入れられやすく、開示についても積極的なクリニックが多く、大きな問題は生じていなかった。イギリスは出自を知る権利が法律として確保されている。異性婚以外のカップルへの需要増加、凍結精子の海外からの輸入などの問題点に対して対応の設定、公的な提供者確保、国立精子バンクの設立など現実的な対処を行っていることが明らかになった。

第三者の関与するARTに関してwebアンケートによる意識調査を行ったところ、第三者の関与するARTに関して、不妊に悩んでいると仮定した場合に利用したいと答えた人は3%、配偶者が望んだ場合も含めると30%程度であった。第三者の関与するARTを社会的に認めてもよいと考えている人は35-41%であった。認められないと考える人は15%であった。出自を知る権利に関する意識調査では、肯定的意見は46%、否定的意見は20%あった。第三者の関与するARTに関する指針や法制化に向けて、各年代の男女、不妊で悩んだ経験の有無など背景を含めた詳細な検討を今後も行い、社会全体で考えることができるようなデータを提供する必要があると考えられた。さらに、ガイドラインによる規制から法律による規制に移行しようとしているタイにおける現状を現地にて聞き取り調査を行い、日本における生殖補助医療の法制化とその在り方について参考になることが示唆された。

我が国におけるARTの実情と変化に対応したARTデータベースの構築 (苛原 稔)

我が国における生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology、ART）の現状を把握するため2012年の全国ART登録データベースを用いて、その現状と近年の変化を検討した。全国のART実施登録施設は589施設、治療報告施設は555施設であり、2012年の総治療周期数は326,426周期、総出生児数は37,953人であった。前年に比べて治療総周期数は56,767周期、出生児は5,527人増加していた。多胎妊娠予防を目的とした単一胚移植周期が普及し、新鮮胚移植の75.2%、凍結胚移植の78.5%は単一胚移植となっており、ART多胎分娩率は4%未満であった。我が国におけるARTは高齢者が多く、単一胚移植を前提としているため、早期からの治療開始や新たな技術の検討が必要と考えられた。卵巣予備能の指標として、比較的軽症ではAMHが、重症例ではFSHが有用であった。

ART児の予後調査体制の实地運用 (梅澤 明弘)

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）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。

周産期・新生児データベースとの連携

(竹下 俊行)

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、本邦の ART 症例の 10.6%が照合された。照合症例は一般的な ART 妊娠症例と比較して、リスクや合併症を有する症例がより多く集積されていることが確認された。このようなデータ特性に留意すれば、今後連結症例を利用し、ART 症例の周産期予後の検討に発展させることができるものと考えられる。

凍結融解胚移植方法が母児の周産期予後に与える影響に関する検討

(齊藤英和)

ART により妊娠・出産した児の出生体重に対する検討を行った。凍結融解胚移植後の出生体重は HRT 周期で 3,121.7g, 自然排卵周期で 3,084.2g ($p < 0.001$, HRT 周期と比較), 自然排卵後に黄体補充を行った周期で 3,082.5g ($p < 0.001$, HRT 周期と比較), 黄体補充にエストロゲン製剤を併用した周期で 3,073.6g ($p = 0.001$, HRT 周期と比較) と有意差を認めたと、治療法毎の分娩時期の差も影響している可能性が示唆された。

正期産分娩週数の分布は自然排卵周期が 39 週を頂とする一峰性の分布であったが、HRT 周期は 38 週と 40 週に頂を持つ二峰性の分布であった。分娩様式は HRT 周期で帝王切開術の施行率が 10%程度高いことが明らかとなった。母体年齢、新生児出生体重、HRT 周期の有無は帝王切開術の施行に影響を与えることが明らかとなった。

ART 出生児の発育・発達に関する研究 ―出生から 3 歳までの追跡調査結果―

(田中 温・宇津宮 隆史・久慈 直昭・山縣 然太郎)

ART を実施している全国の 24 医療機関において、初回調査で同意を得た 4394 人に 3 歳児健診時点での発育・発達についての調査票を送付し、3010 人 (68.5%) からの回答を得た。実施した不妊治療について分類が可能だった 4258 人のうち、発育については 2992 人 (70.3%)、発達については 2971 人 (69.8%) を対象として解析を行った。その結果、3 歳における身長・体重は自然妊娠群に比べ ART 児で有意に大きく、発達は有意差を認めなかった。しかし、発育・発達には親の生活習慣や、社会経済的状況が影響するため、今後、それらを考慮した詳細な解析が必要である。

乳児期における ART 児の粗大運動能力および全般的発達の検討

(橋本 圭司)

国立成育医療研究センターで妊娠・分娩管理を行った症例で同意を得た症例 1115 名のうち、ART 群 238 名とコントロール群 365 名を対象として、児の粗大運動能力及び全般的発達の経過を検討した。粗大運動の評価は小児基本動作評価スケール (ABMS-C) を、全般的発達評価は乳幼児発達スケール (KIDS ; KINDER INFANT DEVELOPMENT SCALE) をそれぞれ用い、母親への質問紙調査によって行った。ABMS-C では月齢 1 カ月、3 カ月、6 カ月、9 カ月、12 カ月時の粗大運動能力は、両群間に有意差を認めなかった。一方で、ART 群の KIDS による月齢 3 カ月時の表出言語発達指数、9 カ月時の操作発達指数、12 カ月時の総合発達指数、

操作、理解言語、対子ども社会性発達指数が、コントロール群と比較して有意に高かった。ART 群の乳児はコントロール群と比較して月齢1～12 カ月時の粗大運動能力に有意差を認めなかったが、月齢12カ月時の操作や言語理解、対子ども社会性を含めた総合発達指数がART 群で有意に高かった。

ART の遺伝的安全性の検証：Silver-Russell 症候群における生殖補助医療のリスク評価（緒方 勤）
種々のインプリンティング疾患の発症頻度が、ART 児において一般集団よりも高いというデータが集積されつつある。本年度は Silver-Russell 症候群患者を対象とする検討を行い、エピ変異による Silver-Russell 症候群発症頻度がART 児において一般集団よりも高いことを見出した（4/6 vs. 39/162, $P=0.019$, Fisher exact probability test）。これはART がインプリンティング疾患発症のリスク因子であることを示唆するものである。特に、体外培養によりメチル化が正確には維持されない可能性が指摘されていることから、今回の結果は、受精後の体外培養という生殖補助医療に特異的な因子が密接に関与する可能性を示唆する。

ART のインプリンティング異常例などの遺伝的安全性の検討 (秦 健一郎)

モデル生物の知見から、胚操作に伴う初期胚へのエピジェネティックな影響が示唆されており、ヒトでも同様な状況すなわち ART に起因して医原性のインプリンティング異常が起こる可能性が懸念されているが、元来非常に稀な疾患であり、疫学調査に加えて分子病態の解明が必須である。そこで、臍帯血ゲノムDNAを用い、ゲノム・エピゲノム解析を進めた。本研究成果により、日本人正常妊婦の標準データを確立した（Migita et al. 2014）ことで、インプリンティング異常を含む正確なエピゲノム診断が初めて可能となった。現在、ART 群と非ART 群を統計的手法で比較検証しているが、これまでのところ、ART 群での明らかな「エピゲノムへの悪影響」は見出されていない。

ART のインプリンティング異常例などの遺伝的安全性の検討 (有馬 隆博)

ヒト初期発生に関わる細胞（卵子、精子胚盤胞）の網羅的全ゲノムDNAメチル化解析を行い、正常細胞の標準プロファイルを作成し、ヒト特異性について明らかにした。ヒト精子では高メチル化を示し、卵子では比較的メチル化の割合は低下する。一方で、胚盤胞ではさらにメチル化レベルは低下するが、卵子のメチル化状態に類似する。このことは、卵子の脱メチル化が起こる時期が着床後におこることが推測され、マウスとの相違を認めた。また、ゲノムインプリンティングやトランスポゾンの違いを認め、ヒトでの特異性を明らかにした。

予後調査の問題点の抽出 ART の品質管理（着床前遺伝子診断の安全性と出生児の予後調査）

(末岡 浩)

平成25年10月1日から平成26年9月30日までに実施されたすべてのPGD実施症例のデータを集計し、現状の把握とともに問題点を抽出した。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、単一遺伝子病などの重篤な遺伝性疾患に対するPGDを実施した施設は3施設であった。単一遺伝性疾患に対するPGDは、合計35採卵周期、33症例に対して施行された。この期間に実施されたPGDの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）、副腎白質ジストロフィー（ALD）、骨形成不全症（OI）、先天性表皮水疱症（CEB）、脊髄性筋萎縮症（SMA）、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素欠損症（MTHFR）の計8

疾患であり、DMD、DM1 および SMA がそれぞれ 13 症例、13 症例、2 症例であり、その他の疾患はすべて 1 症例であった。均衡型染色体構造異常保因者に対する PGD は、合計 60 採卵周期、46 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、相互転座で約 2 倍女性保因者が多く、ロバートソン転座では大部分が女性保因者であった。

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-

(久慈 直昭)

子どもの自己の出自を知る権利を原則認めているドイツとイギリスに於ける AID 運用の現状について、関係者に現地で聞き取り調査を行った。ドイツでは出自を知る権利については法的な規定はないが、血縁を重んじる国民性からこれは受け入れやすい考えであり、(これからの問題ではあるが) 記録の開示についても積極的なクリニックが多い。AID に関する親子関係についても法的な規定がなく、そのために様々な潜在的な不都合はあるが、弁護士や公証人といった様々な調整によってこれを回避する方策がとられ、統一性はないものの大きな問題は生じていない。イギリスにおいて、出自を知る権利については生まれた子どもから起こされた訴訟から始まって 2005 年に匿名性廃止の法改正があり、法の枠組みの中で確保された。その結果提供者の減少はなかったと言う意見もあるが、実際には異性婚以外のカップルへの需要増加とも重なって、凍結精子の海外からの輸入等様々な問題点が起こっており、それに対して対価の設定、公的な提供者リクルートキャンペーン、国立精子バンクの設立など、現実的な対処を現在も行っていることが明らかになった。

第三者の関与する生殖補助技術の調査と検討

(大須賀 穰)

web アンケートを行い、20 歳～59 歳の男女 2500 人(各年代等分割)を対象として第三者の関与する ART に関する意識調査を行った。第三者より精子、卵子、受精卵の提供を受けて行う体外受精や代理懐胎に関して、不妊に悩んでいると仮定した場合に自ら利用したいと答えた人は 3%以下であった。配偶者が望んだ場合も含めても希望する人は 30%を超えることはなかった。一方で、第三者より精子、卵子、受精卵の提供を受けて行う体外受精を社会的に認めてもよいと考えている人は 36.1%、代理懐胎を認めてもよいと考えている人は 40.9%であった。どちらも認められないと考えている人は 15%であった。第三者の精子、卵子、受精卵の提供や代理母・代理懐胎によって生まれた子どもの出自を知る権利に関する意識調査では、「その事実を知るべき」と考えている人は 46.3%であった。「知らされるべきではない。」もしくは「第三者の関与する生殖補助医療の結果生まれた。という事実自体を知らされるべきではない。」と考えている人は 20.4%であった。卵子提供や代理懐胎などの第三者の関与する生殖補助医療に関しての明確な指針や法制化に向けて、各年代の男女、不妊に悩んだ経験の有無などでのクロスアナライシスなどで、第三者の関与する生殖補助医療についての意識に影響を与える因子を抽出することにより、法制化への礎となり、社会全体で考えることができるような更なるデータを提供する必要があると考えられた。ガイドラインによる規制から法律による規制に移行しようとしているタイにおける現状を現地にて聞き取り調査を行った。日本における生殖補助医療の法制化とその在り方についての参考になると考えられた。

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
（成育疾患克服等総合研究事業）） 分担研究報告書
「生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究」

我が国におけるARTの実情と変化に対応したARTデータベースの構築

分担研究者 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 准教授

研究要旨：我が国における生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology、ART）の現状を把握するため2012年の全国ART登録データベースを用いて、その現状と近年の変化を検討した。全国のART実施登録施設は589施設、治療報告施設は555施設であり、2012年の総治療周期数は326,426周期、総出生児数は37,953人、前年に比べて治療総周期数は56,767周期増加しており、特に40歳以上のART治療周期が増加していることが顕著である。出生児は昨年比で、5,527人増加しており、昨年同様、ART出生児の増加のほとんどは凍結融解胚移植ART児の増加によるものであった。さらに、多胎妊娠予防を目的とした単一胚移植周期が普及し、新鮮胚移植の75.2%、凍結胚移植の78.5%は単一胚移植となっている。これによりARTによる多胎分娩は急激に減少し、2012年では新鮮胚移植、凍結胚移植いずれの周期でも4%未満となった。多胎分娩総数は1541件、3胎分娩は20件のみとなり、4胎以上の分娩は認められていない。

このように我が国のARTでは治療成功率が比較的低い40歳以上の治療周期が多いこと、多胎予防を目的とした単一胚移植が標準となったことが、諸外国と比べて特徴的であり、今後もその傾向が続くことが予想されるため、着床前胚異数性検査など、我が国ではまだ導入されていないARTの適応に関して、検討を始める必要性が示唆された。

ART治療結果に大きな影響を与える卵巣予備能の指標として、従来から用いられている血中FSH値の測定に加えて、近年、抗ミュラー管ホルモン（AMH）測定の有用性が示唆されている。そこで、ART実施症例におけるFSH、AMH測定の有用性を検討する目的で、2012年6月から2014年2月までに当院で採卵した症例のうち、40歳以下、かつ、採卵前月の月経周期早期、あるいは発育卵胞のない時期にFSH値、E2値、AMH値を測定し、E2値が10-100 pg/mlの範囲であった101周期を対象とした検討を行った。FSHが上昇している症例、AMHが低下している症例では採卵数が減少することが判明した。比較的軽症ではAMHが、重症例ではFSHが有用であることが明らかとなった。

A. 研究目的

我が国における生殖補助医療（ART）の現状を把握するため 2012 年の ART 登録データベースを用いて、その現状と近年の変化を検討した。

卵巢予備能の指標としての血中 FSH 値、抗ミュラー管ホルモン (AMH) 測定の有用性を、2012 年 6 月から 2014 年 2 月までに当院で ART を行った症例検体を用いて検討した。

B. 研究方法

我が国における ART データとして日本産科婦人科学会が公表している年次報告^{1,2)}に加えて、日産婦学会登録・調査小委員会の協力のもと 2012 年に ART を実施した全国の ART 実施施設から集められた症例個別データベースを対象に詳細な検討を行った。

ART 治療結果に影響を与える卵巢予備能の指標としての FSH 値、AMH 値測定の有用性を検討するために、徳島大学病院で 2012 年 6 月から 2014 年 2 月までに採卵した症例のうち、40 歳以下、かつ、採卵前月の月経周期早期、あるいは発育卵胞のない時期に FSH 値、E2 値、AMH 値を測定し、E2 値が 10-100 pg/ml の範囲であった 101 周期を対象とした検討を行った。AMH の測定は ELISA (AMH Gen ELISA kit, MBL 社) を用いた。測定内誤差は 3.07%、測定間誤差は 11.1%であった。

C. D. 研究結果と考察

【我が国の ART の特徴】

日本産科婦人科学会 2014 年の報告に

よると、全国の ART 実施登録施設は 589 施設（治療報告施設は 555 施設）、2012 年の総治療周期数は 326,426 周期、総出生児数は 37,953 人であり（図 1, 図 2）、前年に比べて周期数が 56,767 周期増加しており、特に 40 歳以上の ART 治療周期が増加していることが顕著であった。出生児は昨年比で、5,527 人増加しており、昨年同様、ART 出生児の増加のほとんどは凍結融解胚移植 ART 児の増加によるものであった（図 3, 図 4）。全胚凍結の増加などにより、凍結融解胚移植での妊娠率、生産率が上昇し、新鮮胚移植での成功率は減少傾向が顕著となっている（図 5）。多胎妊娠予防を目的とした単一胚移植周期が普及し、新鮮胚移植の 75.2%、凍結胚移植の 78.5%は単一胚移植となっている（図 6, 図 7）。これにより ART による多胎分娩は急激に減少し、2012 年では新鮮胚移植、凍結胚移植いずれの周期でも 4%未満となった。多胎分娩総数は 1541 件、3 胎分娩は 20 件のみとなり、4 胎以上の分娩は認められていない。

治療周期総数が増加している理由を考察すると、40 歳以上の治療周期数の増加が顕著である。さらに、成功率が低い高齢では、1 回の妊娠が成立するまでに必要な治療周期回数が増加することとなる。一方、高齢 ART の場合でも周産期予後を考慮して単一胚移植を行う事が多いなどが、諸外国と比べて我が国の ART の特徴的であり、今後もその傾向が続くことが予想される。比較的若年での早期からの治療開始が望

まれる。また、着床前胚異数性検査など我が国ではまだ導入されていない ART の適応に関して、検討を始める必要性が示唆された。

【ART における FSH、AMH の有用性】

卵巣予備能の指標として FSH 値測定、AMH 値測定の有用性を検討した。FSH 値と AMH 値の間にはやや弱い負の相関関係があり（図 8）、FSH が高いこと、AMH 値が低いことは卵巣予備能が低下していることを示唆しているが、症例毎に必ずしも一致しないことが、明らかとなった。比較的軽症では AMH が、重症例では FSH が有用であることが明らかとなった（図 9）。

E. 結論

我が国における ART の現状を把握するため 2012 年の ART 登録データベースを用いて、その現状と近年の変化を検討したところ、総治療周期数は 326,426 周期、総出生児数は 37,953 人であり、前年と比べて周期数が 56,767 周期、出生児は 5,527 人増加していた。40 歳以上の ART 治療周期が増加し、凍結融解胚移植による出生が増加していることが特徴であった。単一胚移植周期が普及し、多胎が減少しているが、高齢では成功率が低いため、今後、若年早期からの治療開始の必要性や、我が国ではまだ導入されてい

ない ART 技術に関して検討を始める必要性が示唆された。

卵巣予備能の指標として血中 FSH 値測定、AMH 値測定の有用性を検討したところ、比較的軽症では AMH が、重症例では FSH が有用であることが明らかとなった。

1. 斎藤英和、平成 25 年度倫理委員会・登録・調査小委員会、平成 25 年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 2012 年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績及び 2014 年 7 月における登録施設名。日本産科婦人科学会雑誌，2014. 66(9)： xxx-xxx.
2. 森崇英 日本産科婦人科学会理事会内委員会、平成元年度 生殖医学の登録に関する委員会報告。日本産科婦人科学会雑誌，1990. 42(4)： 393-397.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

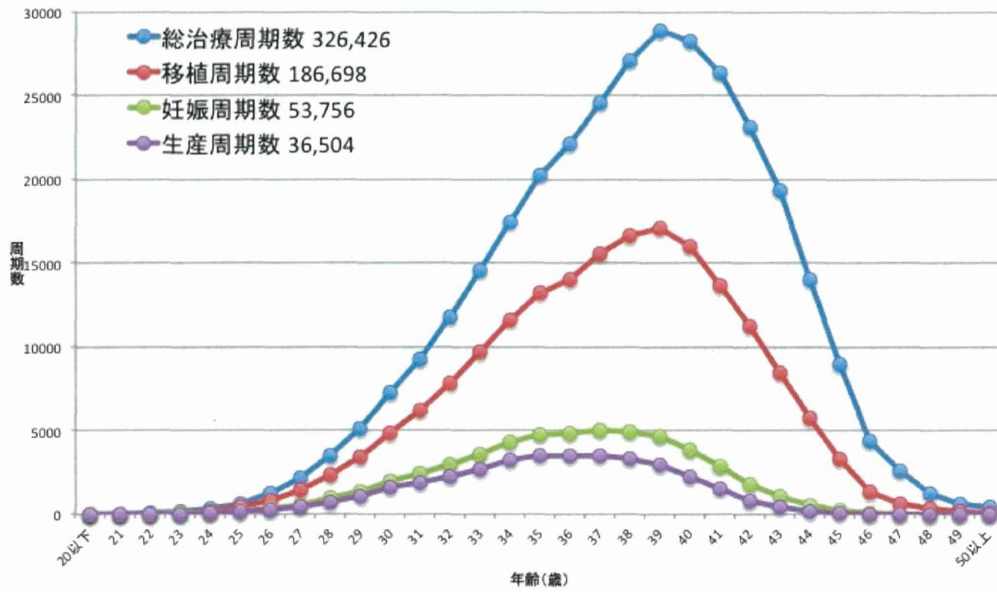
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

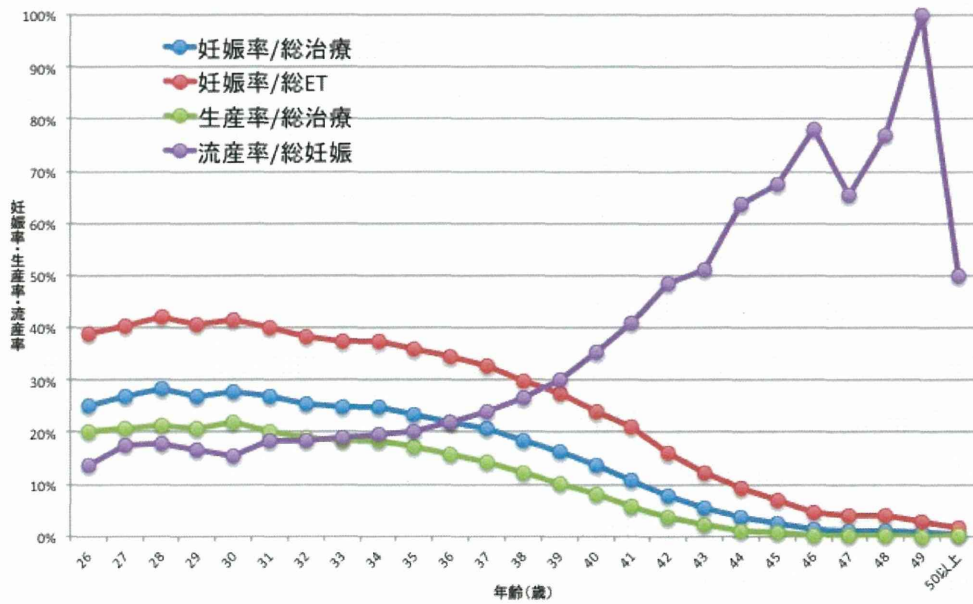
(图1)

ART治療周期数 2012



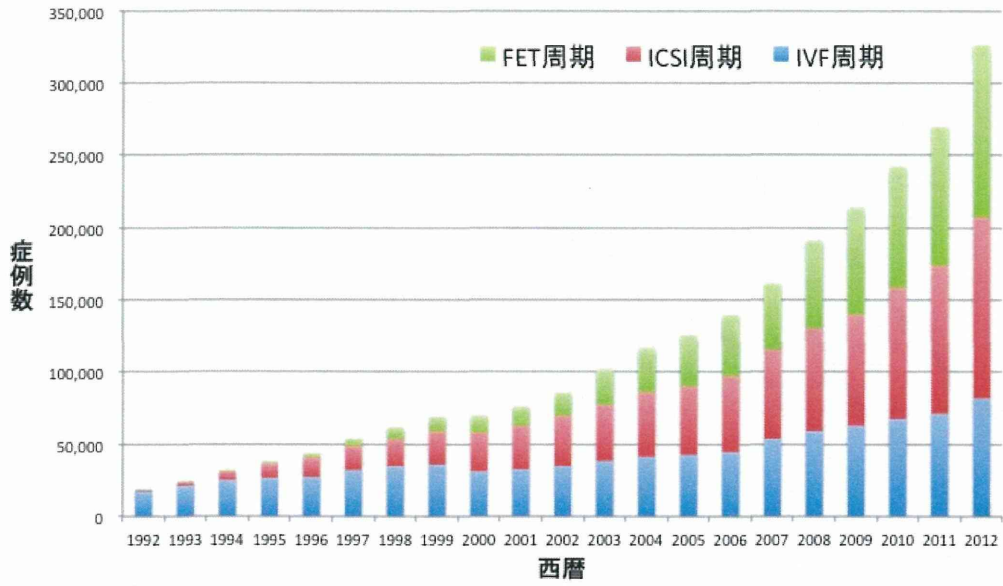
(图2)

ART妊娠率・生産率・流産率 2012



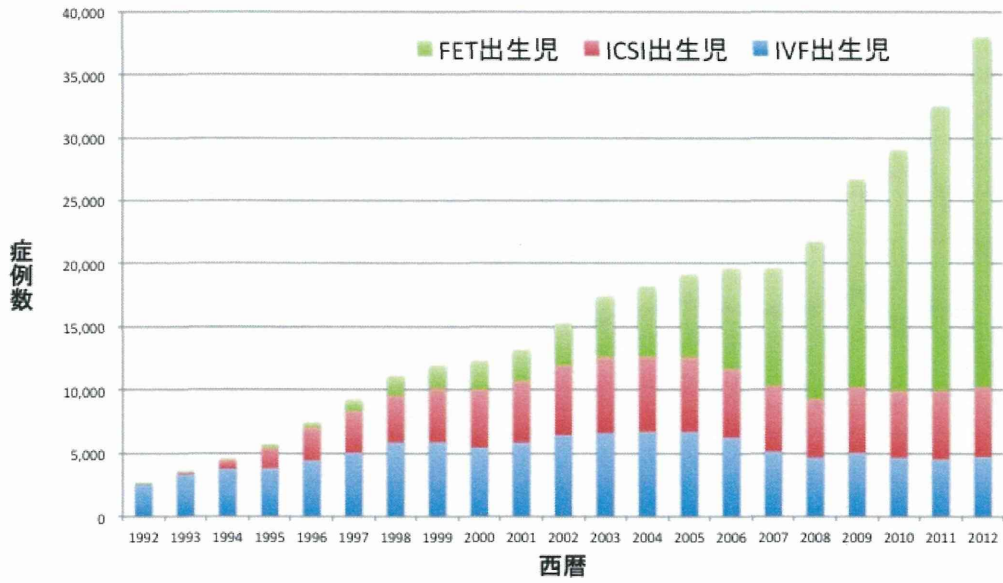
(图3)

年別 治療周期数

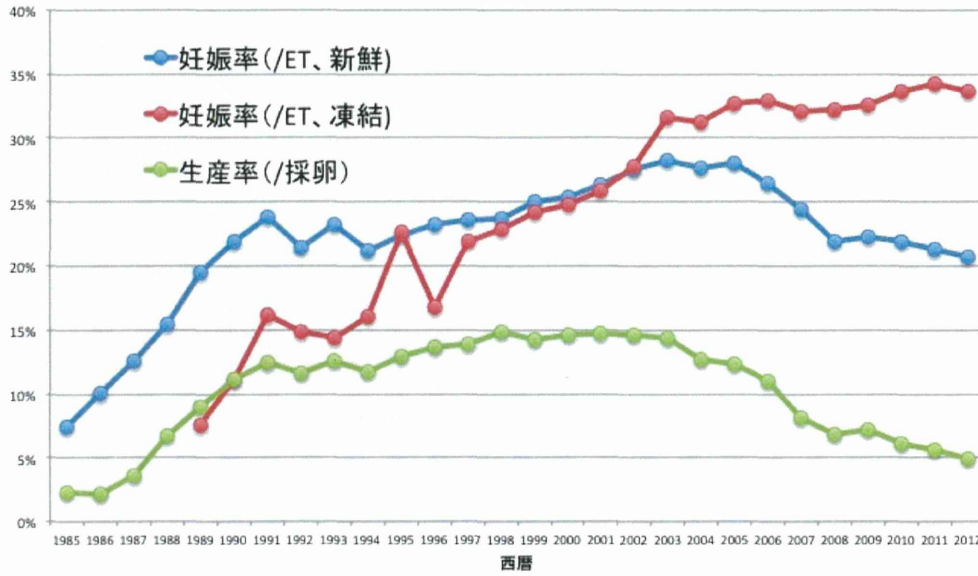


(图4)

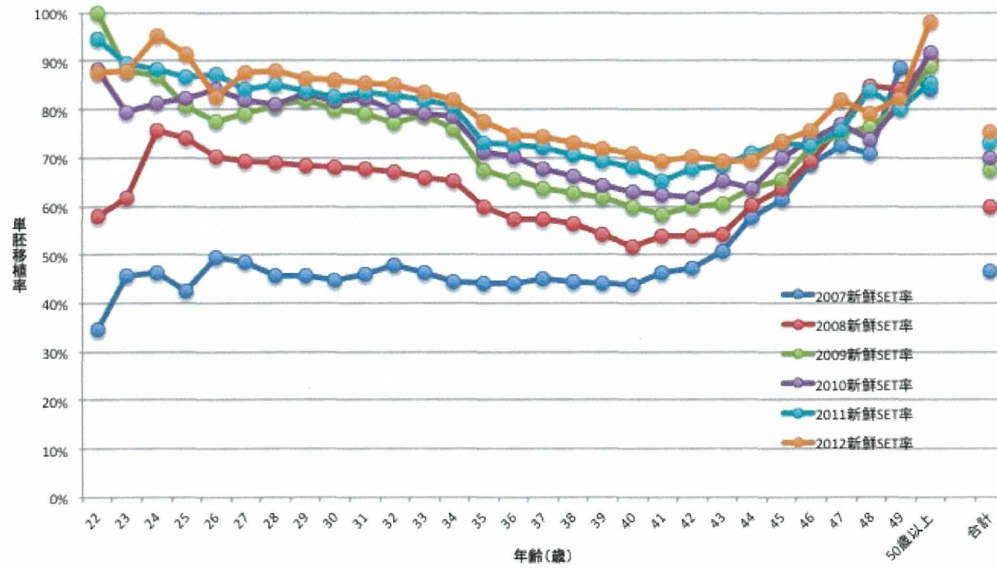
年別 出生児数



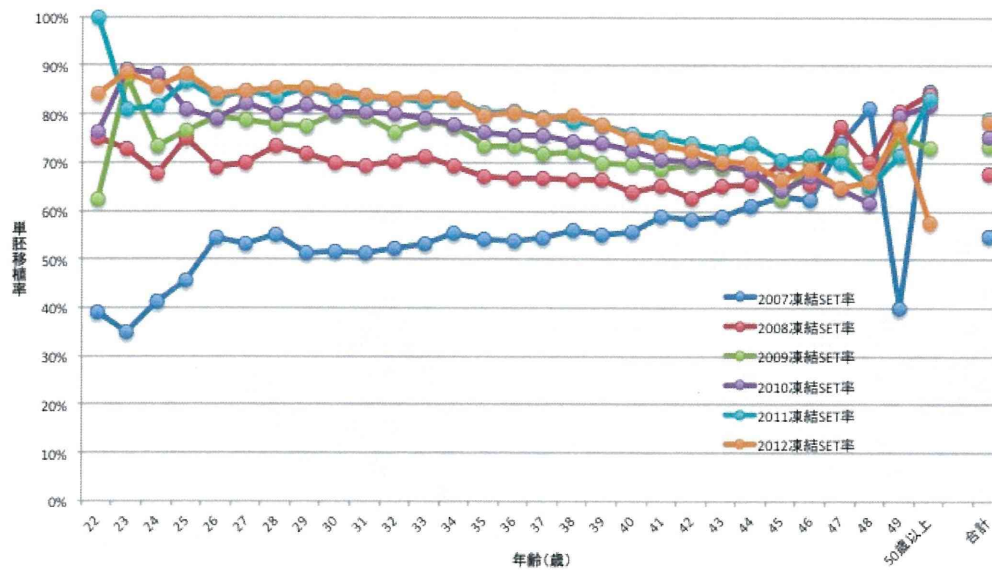
(図5) 年別 妊娠率・生産率



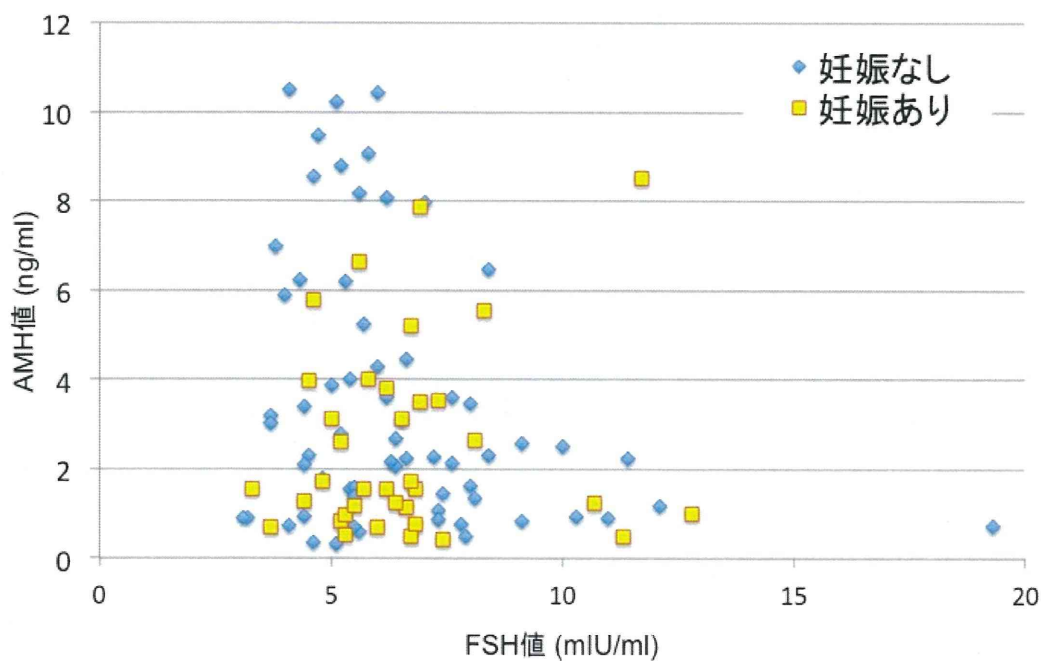
(図6) SET実施率 6年間の比較(新鮮胚移植)



(図7) SET実施率 6年間の比較(凍結胚移植)

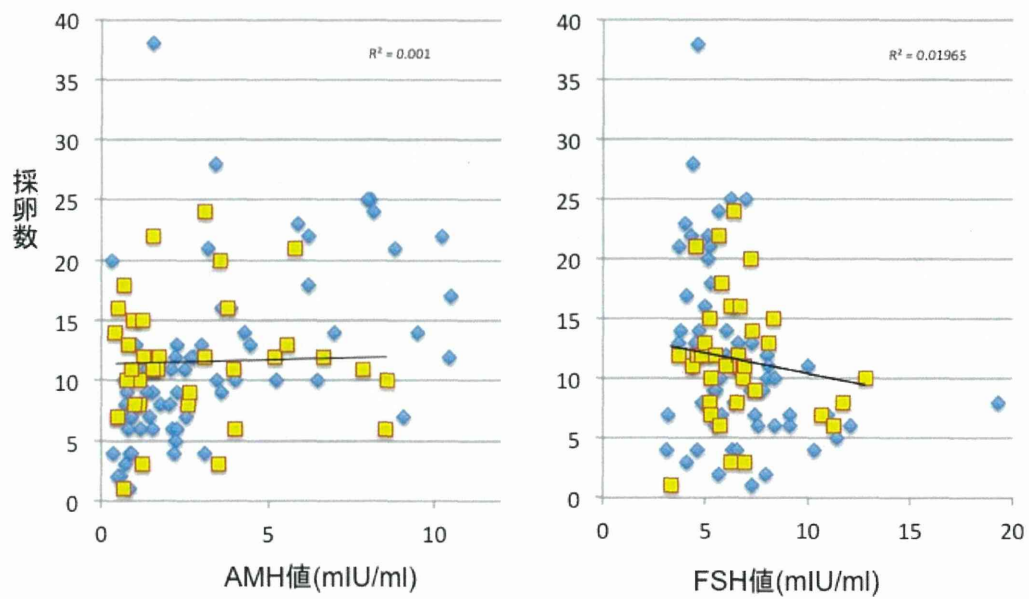


(図8) FSH値とAMH値の相関



(図9)

AMH値・FSH値と採卵数



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
（成育疾患克服等総合研究事業）） 分担研究報告書
「生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究」

ART 児の予後調査体制の实地運用

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
研究協力者 阿久津 英憲（独）国立成育医療研究センター 部長

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）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。周産期および出生児予後調査の先行事例や臨床研究データ収集システムの現状を比較検討し ART 児の予後調査体制構築に向け各種課題を検討する。

C. 研究結果

これまでの成果により、「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スタフォーム」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てきた。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り、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された。ウェブデータベース型が多く運用利点があるが、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ことを指摘してきた。

長期予後調査を行いデータ収集する上で、重要な点が2つある。一つはデータ収集にはどのような項目を収集し、集計していきたいかを事前に検討していく必要がある。二つ目は、データ収集においてデータ提供者（特にART児について）からいかに協力を得られるかが重要な課題である。データ提供者にとっては負担が多くなるためその配慮が必要である。

データベース構築の手続きとしては、1) データ収集方針を決定し、2) データベース運用方針を決定していくことになる。

1) データベース収集方針の決定

リレーショナルされるART児の収集データ種類・内容とその質を決めなければならない。匿名化、誰がどのようなフォーマットで提供するのか、そしてデータチェックやクレンジング（入力ミス、フォーマットエラー等）は誰が担当していくかを基本的な役割として決定しなければ

ならない。この方針決定を受けて、[システム化1:データ設計]を開始することができる。

2) データベース運用方針の決定

データベース提供の主体者と利用者を明確にしていく。その上で利用形態と登録、閲覧、編集や削除などの権限を明確にした上でセキュリティ方針を整備し、以降のシステム化の作業を進めることになる。[システム化2:データベースシステム設計・開発]、[システム化3:セキュリティ設計]、[システム化4:インフラ・システム設計]そして[システム化5:データベースシステム導入・運用]の工程を進めていくことになる。1)と2)の項目は平行して進めることも可能と考えられるが、これらを決定せずに全体のシステム化を進めることは出来ない。

既存の臨床研究データ管理ツールを用いた場合、データの種類やデータベース運用方針によって何らかのカスタマイズが必要となる可能性がある。

D. 考察

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に際し、1) データベース収集方針の決定と2) データベース運用方針の決定の手続きについてこの工程を経ずに先にシステム化を進めた場合、次に示すデメリットが生じる可能性がある。「後戻りが頻発し非効率」、「目的に適合しない設計となりシステム改良・運用が難しい構造となってしまう」そして「目

的に沿ったデータが収集できない」などの長期フォローアップデータベース運用上阻害因子となってしまう。まず運用設定を明確に決めていくことが重要と考えられる。

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。これらの人件費、管理にかかる費用についてはもつとも継続性が要求される費用であり、国家プロジェクトとしての位置づけを検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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
（成育疾患克服等総合研究事業）） 分担研究報告書
「生殖補助医療により出生した児の長期予後と技術の標準化に関する研究」

周産期・新生児データベースとの連携

分担研究者 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学 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、本邦の ART 症例の 10.6%が照合された。照合症例は一般的な ART 妊娠症例と比較して、リスクや合併症を有する症例がより多く集積されていることが確認された。このようなデータ特性に留意すれば、今後連結症例を利用し、ART 症例の周産期予後の検討に発展させることができるものと考ええる。

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内の組織である登録・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（2012 年分（2012 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 日までの期間））では、登録施設 589 施設中 586 施設から回答があり 99.5%の回収率であった。2012 年に行われた ART の総周期数は 326,426 周期、出生児数は 37,953 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、児の出生児の状態など詳細の記載はない（別紙 1、2）。

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（以下日産婦学会）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 3, 4）。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。

昨年度は、周産期登録内の体外受精症例のうち、約 6 割の症例が照合されることが確認された。今年度は連結結合症例での ART 症例の周産期予後の検討に向けて、照合された症例の特徴から、照合症例のデータ特性を検討する。

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。

	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(多胎含む)	NA	4,342 (5.20%)	6,386 (5.47%)	10,728 (5.36%)

*全分娩数に対する割合

1) 両データベースに共通する項目である胎数、出産日、児性別、分娩週数、母体年齢、児体重の 6 項目を比較し、症例を照合した。母体年齢については、ART を受けてから出産するまでに 1 年弱の時間経過があるため、「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。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、胎数の 6 項目を比較し、1 対 1 で完全に一致したものを照合症例とみなした。データベースの照合の正確性に関わる因子を検討するために、各項目を除いた場合の誤照合の割合を検討した。

2) 2009 年～2011 年の ART データベースより分娩時データと児のデータが揃い、かつ、2010 年～2011 年に分娩に至っているものを抽出し、照合率とその特徴を検討した。

C. 結果

1) 両データベースの共通項目の 6 項目全てを照合に用いた場合、6,211 例が同一症例として照合された。児胎数を除いて照合すると、実際には同一症例