

ではない 30 例を含む 6,341 例が照合され、誤照合率は 2.1% (30/6,341) であった。同様に、胎児性別、母体年齢、分娩週数、児体重、出産日を除いた 5 項目で照合した場合の誤照合率は順に 2.4%、3.6%、7%、37.8%、49.7%であった。

2) 周産期登録データベースには本邦の 2010 年～2011 年の出生 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 8,448 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、2010 年から 2011 年に分娩した単胎症例は 48,109 例であった。

周産期登録データベースの同時期に分娩した体外受精症例 8,448 例のうち、5,093 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、照合された 5,093 例は ART データベース 48,106 例の 10.6%に相当した。周産期登録症例の照合症例と非照合症例を比較(図 1 の a と b の比較)した結果を表 2 に示す。周産期登録内での照合された症例と照合されなかった症例では、母体年齢、初産婦の割合、体格、母体基礎疾患の有無、妊娠合併症や分娩方法などに差は無かった。一方、早産や低出生体重児の割合、アプガースコアの低い児の割合は照合例で少なく、児死亡率は非照合例の 1.9%に対し照合例では 0.7%と有意に少なかった。本邦の一般的な

ART 症例と照合症例を比較(図 2 の a と b+c を比較)した結果では(表 3)、照合症例では非照合症例に比較して、卵巣刺激の頻度や IVF-ET、顕微授精など ART 手技の施行率がやや低いが、高齢妊娠、子宮内膜症、早産、低出生体重児などリスクや合併症を有する症例が多く含まれていた。

D. 考察

1) 本研究で児胎数、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、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 6 割の症例でこれらの項目が完全に一致した。各項目を除いた場合の誤照合の割合をみると、胎児性別、母体年齢、分娩週数は照合にあまり寄与しないが、児体重、出産日を照合項目から除くと 4 割～5 割の症例で実際には異なる症例が照合され、児体重と出産日が照合に重要な項目であることが確認された。本研究の照合法の問題点として、偶然に 6 項目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るが、計算上は、

各項目が偶然一致する確率

出産日(2 年間) : $1/(365 \times 2)$

児性別 : $1/2=0.5$

分娩週数 : $1/10$

(33～42 週に集中していると考えた時)

母体年齢 : $1/18$

(27～44歳に集中していると考えた時)

児体重：1/2000

(2000～4000gに集中していると考えた時)

より、被験者が偶然照合される確率は

$p = \{1 / (365 \times 2)\} \times 0.5 \times (1/10) \times (1/18) \times (1/2000) = \text{約} 1 \text{億分の} 1$

と計算される。

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。

2) 2010年～2011年に分娩に至ったARTによる分娩症例のみで照合率とその特徴を検討した結果、非照合症例に、早産児や低出生体重、低アプガースコアの児など、児の予後の悪い症例が多く含まれていた。このことから、NICUへの紹介など児の管理に関わる機関や人員が増加することで、分娩時情報のART施設への正確なフィードバックが困難になっている状況が推察された。

一方で、照合連結例を本邦の一般的なART症例と比較すると、照合例では高齢妊娠、子宮内膜症、早産、低出生体重児などリスクや合併症を有する症例が多く含まれていた。これは周産期登録が高次周産期施設中心の登録事業であることを反映しているものと考えられた。連結結合症例を用いてART症例の周産期予後を検討する際には、このようなデータ特性に留意する必要があることが示唆された。

E. 結論

児胎数、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、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による妊娠分娩例の10.6%が照合された。今回の研究で照合症例は一般的なART妊娠症例と比較して、よりリスクや合併症を有する症例が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できるものと考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Takaya A, Peng WX, Ishino K, Kudo M, Yamamoto T, Wada R, Takeshita T, Naito Z. Cystatin B as a potential diagnostic biomarker in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Oncol.* 2015.
2. Kambe S, Yoshitake H, Yuge K, Ishida Y, Ali MM, Takizawa T, Kuwata T, Ohkuchi, A, Matsubara S, Suzuki M, Takeshita T, Saito S, Takizawa T. Human exosomal placenta-associated miR-517a-3p modulates the expression of PRKG1 mRNA in Jurkat cells. *Biol Reprod.* 2014;91:129.
3. Yoneyama K, Shibata R, Igarashi A, Kojima S, Kodani Y, Nagata K, Kurose

- K, Kawase R, Takeshita T, Hattori S. Proteomic identification of dihydrolipoamide dehydrogenase as a target of autoantibodies in patients with endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2014;34:5021-7.
4. Yoneyama K, Sekiguchi A, Matsushima T, Kawase R, Nakai A, Asakura H, Takeshita T. Clinical characteristics of amniotic fluid embolism: an experience of 29 years. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:1862-70.
5. Sekiguchi A, Nakai A, Okuda N, Inde Y, Takeshita T. Consecutive cervical length measurements as a predictor of preterm cesarean section in complete placenta previa. *J Clin Ultrasound.* 2015;43:17-22.
6. Ishikawa A, Omata W, Ackerman WE 4th, Takeshita T, Vandr  DD, Robinson JM. Cell fusion mediates dramatic alterations in the actin cytoskeleton, focal adhesions, and E-cadherin in trophoblastic cells. *Cytoskeleton (Hoboken).* 2014;71:241-56.
7. Yoneyama K, Konishi H, Yahata T, Fujita K, Aoki Y, Doi D, Matsushima T, Kodama S, Honma S, Kato H, Nakayama H, Kamoi S, Asakura H, Takeshita T, Tanaka K. A phase II study of paclitaxel and carboplatin with a biweekly schedule in patients with epithelial ovarian cancer: Gynecologic Cancer Network trial. *J Nippon Med Sch.* 2014;81:28-34.
8. 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.* 2014;40:650-60.
9. 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.* 2014;40:230-6.
10. 林昌子, 大内望, 桑原慶充, 関口敦子, 中井章人, 竹下俊行, 苛原稔, 厚労科学研究「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: ART データベースと周産期登録の連結 ART による妊娠の周産期予後の解析に向けて *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2014;50:2710
11. 林昌子, 桑原慶充, 石川源, 関口敦子, 松田義雄, 佐藤昌司, 中井章人, 竹下俊行: 日本産科婦人科学会の単一胚移植提唱が本邦の周産期医療に与えた影響 *日本産科婦人科学会雑誌* 2014;66:854
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 照合に用いた項目と照合率

	胎児数	胎児性別	母体年齢	分娩週数	児体重	出産日	照合数	照合率(%)
6項目を用いた場合	○	○	○	○	○	○	6211	Reference
胎児数を除いた場合	—	○	○	○	○	○	6341	2.1
児性別を除いた場合	○	—	○	○	○	○	6365	2.4
母体年齢を除いた場合	○	○	—	○	○	○	6445	3.6
分娩週数を除いた場合	○	○	○	—	○	○	6678	7
児体重を除いた場合	○	○	○	○	—	○	9978	37.8
出産日を除いた場合	○	○	○	○	○	—	12355	49.7

表2 周産期登録の体外受精症例における、ARTデータベースとの照合例と非照合例の比較

	ART照合 n=5093	ART非照合 n=3355	p
分娩時年齢(y)*	36.7±3.9	36.7±4.1	NS
35歳以上	72.9	71.3	NS
40歳以上	25	24.6	NS
初産	75.9	74.2	NS
母身長(cm)*	159±5.4	158.9±5.3	NS
非妊時体重(kg)*	53.7±8.6	53.4±8.6	NS
非妊時BMI*	21.2±3.2	21.1±3.2	NS
分娩時体重(kg)*	62.4±8.6	62±8.5	NS
妊娠中喫煙	1.1	1.4	NS
妊娠中飲酒	3.1	3.2	NS
母体基礎疾患	43.8	44	NS
呼吸器疾患	3.8	4.1	NS
肝疾患	0.7	0.5	NS
腎疾患	1.1	0.9	NS
心疾患	1.7	1.6	NS
甲状腺疾患	4.3	4.9	NS
自己免疫疾患	2.2	2.2	NS
本態性高血圧	1.2	1.3	NS
糖尿病	4.9	5	NS
分娩週数(w)*	38.1±2.7	37.8±3.1	<0.01
26週未満早産	1.7	2.5	0.01
34週未満早産	5.4	7.2	<0.01
37週未満早産	13.8	16.5	<0.01
分娩方法			
自然経産	44.2	45.2	NS
吸引分娩	9.4	8.8	
鉗子分娩	1.9	1.8	
予定帝王切開	22.5	22.4	
緊急帝王切開	21.1	20.9	
その他	0.9	0.9	
分娩胎位			
頭位	90.1	89.8	NS
骨盤位	8.6	8.3	
その他	1.3	1.9	
分娩時出血量(g)*	803±599	816±673	NS
妊娠合併症			
重症妊娠悪阻	0.8	0.9	NS
妊娠貧血	11.1	10.6	NS
切迫流産	4.5	4.1	NS
頸管無力症	1.2	1.5	NS
切迫早産	14.5	14.7	NS
前置胎盤	3.7	3.6	NS
妊娠高血圧症候群	7	7.5	NS
常位胎盤早期剥離	1.1	1	NS
子癇	0.2	0.4	NS
羊水過多	0.7	1.1	NS
羊水過少	2.3	2.6	NS
弛緩出血	7.4	7	NS
癒着胎盤	1.5	1.8	NS
羊水嚢腔	0.02	0.03	NS
肺梗塞	0.04	0	NS
輸血	2.8	3	NS
DIC	0.3	0.3	NS
母体転科	0.04	0.1	NS
母体死亡	0	0.06	NS
児転帰			
出生体重(g)*	2885±588	2830±647	<0.01
超低出生体重児	1.8	2.9	<0.01
極低出生体重児	3.8	5.2	<0.01
低出生体重児	17.2	19.6	<0.01
出生児身長(cm)*	48.1±4.5	47.8±4.8	<0.01
SFD/LFD	3.8	4.9	0.02
HFD	2.6	2.4	NS
Apgar score 1 min*	8.04±1.41	7.85±1.74	<0.01
Apgar score 5 min*	8.95±1.02	8.77±1.48	<0.01
アプガースコア5分値7未満	2.3	4.7	<0.01
臍帯動脈血pH*	7.29±0.09	7.29±0.13	NS
臍帯動脈血pH7未満	0.5	0.6	NS
児形態異常	2.2	2.6	NS
NICU入院	16.8	16.4	NS
児蘇生	22.5	23.7	NS
児死亡	0.7	1.9	<0.01

Values are %
* mean ± SD

表3 ARTデータベース中の照合可能症例と非照合症例の比較

	照合可能症例 n=5093	非照合症例 n=43012	p
治療周期開始時の母体年齢			
(y ± SD)	36 ± 3.9	34.9 ± 3.8	<0.01
40歳以上	18.9	11.5	<0.01
適応			
卵管因子	20.4	19.5	NS
子宮内膜症	9.8	7.6	<0.01
抗精子抗体陽性	0.9	0.9	NS
男性因子	27.5	32.3	<0.01
原因不明	41.2	40.6	NS
卵巣刺激			
卵巣刺激有り	65.8	69.5	<0.01
採卵方法			
経膈超音波下	36.6	35.5	NS
凍結保存胚	63.4	64.5	NS
治療に用いた卵・胚の種類			
新鮮卵または胚	36	35	NS
凍結胚	64	64.9	NS
凍結卵	0	0.1	NS
治療に用いた方法			
IVF-ET	21.9	20	<0.01
顕微授精	17.4	19.3	<0.01
融解胚	63.2	63.9	NS
卵の発育段階			
初期胚	35.8	34.6	NS
胞胚	64.2	65.4	NS
Assisted hatching施行	45.5	46.6	NS
黄体期管理			
黄体期管理あり	96	95.5	NS
帝王切開分娩	43.7	34.4	<0.01
分娩時週数 (w ±SD)	38.1 ± 2.7	38.7 ± 2	<0.01
<28w早産	1.7	0.5	<0.01
<34w早産	5.4	1.9	<0.01
<37w早産	13.8	7	<0.01
出生体重 (g ±SD)	2885 ± 588	3025 ± 637	<0.01
超低出生体重児	1.8	0.5	<0.01
極低出生体重児	3.8	1.1	<0.01
低出生体重児	17.2	9.7	<0.01

Values are %

表1 オンライン個別調査票「治療から妊娠まで」

患者識別No. (必須)	[]
特定不妊治療費助成制度の利用 (必須)	1利用 制度を利用した自治体 [] 2利用せず 3保留
治療開始時の満年齢 (必須)	[] 歳
適応 (必須)	1卵管因子 2子宮内膜症 3抗精子抗体陽性 4男性因子 5原因不明 6その他 []
卵巣刺激法	1自然 2CC 3CC+hMG or FSH 4hMG or FSH 5 GnRHagonist+hMG or FSH 6 GnRHantagonist+hMG or FSH 7その他 []
採卵法 (必須)	1採卵に至らず 2経陰超音波 3腹腔鏡 4凍結保存胚・卵の融解 5その他 []
治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類 (必須)	1新鮮卵・胚 2凍結胚 3凍結卵
行った、あるいは行おうとした治療方法 (必須)	1IVF-ET 2GIFT 3顕微授精 4IVF-ET+ 顕微授精 5融解胚 6その他 []
精子回収法	1射出精子 2 Testicular sperm extraction (TESE) 3その他 []
精液所見	※【精子回収法】で【射出精子】を選択した場合のみ入力してください。 精子濃度 [] ×10 ⁶ /ml (小数点以下第2位まで) 運動精子率 [] % (整数)
— 以下の2項目は、【治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類】で【新鮮卵・胚】を選択した場合に入力が必要です —	
採卵数	[] (整数)
受精卵数	[] (整数)
— 以下の1項目は、【治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類】で【凍結胚】を選択した場合に入力が必要です —	
融解胚数	[] (整数)
— 以下の2項目は、【治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類】で【凍結卵】を選択した場合に入力が必要です —	
融解卵数	[] (整数)
受精卵数	[] (整数)
— 以下の7項目は、【治療に用いた、あるいは用いようとした卵・胚の種類】で【新鮮卵・胚】 【凍結胚】 【凍結卵】を選択した場合に入力が必要です —	
胚移植時の発育段階	1卵 (未受精) 2初期胚 3細胞胚 4 ETキャンセル 5その他 []
移植胚・卵数	[] (整数)
凍結胚・卵数	[] (整数)
Assisted hatching	1施行 2非施行
黄体期管理	1なし 2プロゲステロン(P) 3hCG 4hCG+P 5エストロゲン+P 6その他 []
副作用の有無	1なし 2出血 3感染 4OHSS (2度以上) 5その他 []
妊娠の有無	1なし 2臨床妊娠 (GS(+)以上) (移植日: 西暦 []/[]/[]) ※ 「2 臨床妊娠」を選択した場合は、登録完了画面から個別調査票『妊娠から出産後まで』の入力画面に進んでください。 3妊娠保留 ※ まだ妊娠の判定が未確認の場合に選択してください。妊娠の有無が判定後「1なし」or 「2臨床妊娠」を選択し直してください。

表2 オンライン個別調査票「妊娠から出産後まで」

GSの数 (必須)	1 [] (整数) 2不明
確認された胎児数 (必須)	1 [] (整数) 2不明
妊娠の転帰 (必須)	1流産 (22週未満) 2異所性妊娠 (子宮外妊娠) 3真正所同時妊娠 (内外同時妊娠) 4人工妊娠中絶 (理由 []) 5生産 6 死産 7減胎手術 ([] 個から [] 個に減数) (整数) 8不明
出産児数	※ 【妊娠の転帰】で【5 生産】【6 死産】を選択した場合に入力が必要です。 1 [] 人 (整数) (出産日: 西暦 []/[]/[]) 2不明
分娩様式	1経産 2帝王 3経膈および帝王 4不明
産科合併症	1なし 2あり 3不明 []

	性別	出生児の在胎週数	出生時の体重	児の状況			生後、児の予後		
				生産/死産	一卵性多胎	先天異常の状況	7日未達	28日未達	死亡月日 (西暦)
1	1男 2女 3不明	1 [] 週 2不明	1 [] g 2不明	1生産 2死産 3不明	1Yes 2No 3不明	[]	1生存 2死亡 3不明	1生存 2死亡 3不明	[]
2	1男 2女 3不明	1 [] 週 2不明	1 [] g 2不明	1生産 2死産 3不明	1Yes 2No 3不明	[]	1生存 2死亡 3不明	1生存 2死亡 3不明	[]
3	1男 2女 3不明	1 [] 週 2不明	1 [] g 2不明	1生産 2死産 3不明	1Yes 2No 3不明	[]	1生存 2死亡 3不明	1生存 2死亡 3不明	[]
4	1男 2女 3不明	1 [] 週 2不明	1 [] g 2不明	1生産 2死産 3不明	1Yes 2No 3不明	[]	1生存 2死亡 3不明	1生存 2死亡 3不明	[]

産科入力画面		管理番号 748	担当者	ケース登録へ
テキスト入力の誤りは、項目をコマンド切り、年月日は「yyyy/mm/aa」形式				
母氏名		母入院番号		
入院理由 <input type="checkbox"/> 陣痛発来 <input type="checkbox"/> FROM <input type="checkbox"/> 管理目的 <input type="checkbox"/> 手術目的 <input type="checkbox"/> その他				
不妊治療 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 排卵誘発剤 <input type="checkbox"/> AIH <input type="checkbox"/> IVF-ET <input type="checkbox"/> ICSI <input type="checkbox"/> その他				
母体紹介 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり				
<input type="checkbox"/> 外来紹介		<input type="checkbox"/> 帰省分娩 <input type="checkbox"/> 搬送あり(非緊急)		
<input type="checkbox"/> 病診連携(セミオープン)		<input type="checkbox"/> 搬送あり(緊急)		
経妊	回(今回を含まない)	母身長	cm	非妊時体重
				kg
経産	回(今回を含まない)(うち早産	回、帝王切開	回)	自然流産
				回、人工妊娠中絶
妊娠前喫煙	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 受動喫煙 <input type="checkbox"/> 能動喫煙			
妊娠中喫煙	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 受動喫煙 <input type="checkbox"/> 能動喫煙			
飲酒	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 機会飲酒のみ <input type="checkbox"/> ほぼ毎日			
パートナー喫煙	<input type="checkbox"/> 喫煙 <input type="checkbox"/> 飲酒 <input type="checkbox"/>			
分娩	分娩日	時	分	妊娠週日
分娩方法	<input type="radio"/> 自然経産 <input type="radio"/> 予定帝王切 <input type="radio"/> その他			
	<input type="checkbox"/> 吸引 <input type="checkbox"/> 緊急帝王切(通常)			
	<input type="checkbox"/> 鉗子 <input type="checkbox"/> 緊急帝王切(超)			
分娩胎位	<input type="radio"/> 頭位 <input type="radio"/> 骨盤位 <input type="radio"/> その他			<input type="checkbox"/> TOLAC
誘導・陣痛促進	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> オキシトシン <input type="checkbox"/> PGE2 <input type="checkbox"/> PGF2α <input type="checkbox"/> その他			
器械処置	<input type="checkbox"/> 小口(<40ml) <input type="checkbox"/> 大口(≧40ml) <input type="checkbox"/> 頸管拡張材 <input type="checkbox"/> その他			
心拍レベル分類	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5 <input type="radio"/> 不明			
心拍パターン	<input type="checkbox"/> 細変動 <input type="checkbox"/> 正常 <input type="checkbox"/> 減少 <input type="checkbox"/> 消失 <input type="checkbox"/> 増加			
	<input type="checkbox"/> 胎児機能不全			
	<input type="checkbox"/> ED <input type="checkbox"/> MLD <input type="checkbox"/> SLD <input type="checkbox"/> MMD <input type="checkbox"/> SVD <input type="checkbox"/> MFD <input type="checkbox"/> SPD <input type="checkbox"/> Tachy <input type="checkbox"/> Bradyc <input type="checkbox"/> Sinuscid			
産科合併症 <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> あり				
<input type="checkbox"/> 切迫流産(<input type="checkbox"/> 22週未満の性器出血) <input type="checkbox"/> 尿路感染症 <input type="checkbox"/> 歯周病 <input type="checkbox"/> 重症悪阻 <input type="checkbox"/> 妊娠貧血				
<input type="checkbox"/> 切迫早産 <input type="checkbox"/> 頸管無力症 <input type="checkbox"/> 頸管長短縮 <input type="checkbox"/> 腔内胎胞形成→ <input type="checkbox"/> 縫縮術施行: <input type="checkbox"/> 予防的 <input type="checkbox"/> 治療的				
<input type="checkbox"/> 常位胎盤早期剥離: 所見 <input type="checkbox"/> 持続的収縮 <input type="checkbox"/> 板状硬 <input type="checkbox"/> 胎児機能不全 <input type="checkbox"/> IUFD <input type="checkbox"/> 胎盤後血腫				
<input type="checkbox"/> 妊娠高血圧 <input type="checkbox"/> Eo <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> P <input type="checkbox"/> 前期破水: 週 <input type="checkbox"/> FGR				
症候群 <input type="checkbox"/> Lo <input type="checkbox"/> h <input type="checkbox"/> p <input type="checkbox"/> GDM <input type="checkbox"/> overt DM <input type="radio"/> 1型 <input type="radio"/> 2型 <input type="radio"/> 不明				
<input type="checkbox"/> 前置胎盤: 所見 <input type="checkbox"/> 全 <input type="checkbox"/> 部分 <input type="checkbox"/> 辺縁 <input type="checkbox"/> 警告出血 <input type="checkbox"/> 大量出血(≧2000ml) <input type="checkbox"/> 低置胎盤				
<input type="checkbox"/> 血液型不適合 <input type="checkbox"/> 臨床的GAM <input type="checkbox"/> 羊水過多 <input type="checkbox"/> 羊水過少				
<input type="checkbox"/> 子癇 <input type="checkbox"/> 脳出血 <input type="checkbox"/> 肺水腫 <input type="checkbox"/> 急性妊娠脂肪肝 <input type="checkbox"/> HELLP症候群 <input type="checkbox"/> DIC :スコア 点				
<input type="checkbox"/> 回旋異常 <input type="checkbox"/> 頸管裂傷 <input type="checkbox"/> 弛緩出血 <input type="checkbox"/> 癒着胎盤 <input type="checkbox"/> 胎盤遺残 <input type="checkbox"/> 羊水塞栓 他				
<input type="checkbox"/> 肺塞栓 <input type="checkbox"/> 微弱陣痛 <input type="checkbox"/> 過強陣痛 <input type="checkbox"/> 分娩停止 <input type="checkbox"/> CPD <input type="checkbox"/> 子宮破裂				
<input type="checkbox"/> DVT <input type="checkbox"/> 分娩遅延 <input type="checkbox"/> 臍帯脱出 <input type="checkbox"/> 臍帯下垂 <input type="checkbox"/> 産褥熱				
母処置 <input type="checkbox"/> 投薬投与 <input type="checkbox"/> 胎盤用手剥離 血腫処置 <input type="checkbox"/> 腔壁 <input type="checkbox"/> 会陰 <input type="checkbox"/> 子宮摘出 他				
<input type="radio"/> なし <input type="checkbox"/> 輸血 <input type="checkbox"/> 自己血 <input type="checkbox"/> 異型血 産道裂傷・縫合 <input type="checkbox"/> 頸管 <input type="checkbox"/> 腔壁				
<input type="radio"/> あり <input type="checkbox"/> 子宮双手圧迫 <input type="checkbox"/> 会陰切開 会陰裂傷・縫合 <input type="checkbox"/> 3度 <input type="checkbox"/> 4度				
子宮弛緩処置: <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> ニトログリセリン <input type="checkbox"/> 吸入麻酔 <input type="checkbox"/> リドリン <input type="checkbox"/> その他				
母転帰 <input type="radio"/> 生 <input type="radio"/> 死 <input type="radio"/> 転科 母死亡日時 時 分 母死因				
児 胎数 多胎の場合の順位 多胎の種類 <input type="checkbox"/> DD <input type="checkbox"/> MD <input type="checkbox"/> MM <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 胎児治療				
出産体重 g 性別 身長 cm 頭圍 cm APGAR1分 5分 臍帯動脈pH				
児転帰 <input type="radio"/> 生 <input type="radio"/> 死 <input type="checkbox"/> 形態異常 <input type="checkbox"/> 胎児水腫 <input type="checkbox"/> 新生児仮死 他診断名				
<input type="checkbox"/> 転科 <input type="checkbox"/> LFD(SGA) <input type="checkbox"/> HFD(LGA) <input type="checkbox"/> TTTS: <input type="radio"/> 供血児				
児入院施設名				
児蘇生術 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 酸素 <input type="checkbox"/> マスク <input type="checkbox"/> 挿管 <input type="checkbox"/> 不明 その他の児処置				
胎児付属物 胎盤重量 g 臍帯長 cm <input type="checkbox"/> 羊水混濁 <input type="checkbox"/> 単一臍帯動脈				
臍帯付着異常 <input type="checkbox"/> 辺縁 <input type="checkbox"/> 卵膜 <input type="checkbox"/> その他 臍帯血管吻合 <input type="checkbox"/> AA <input type="checkbox"/> VV <input type="checkbox"/> AV <input type="checkbox"/> 未確認				
<input type="checkbox"/> 胎盤病理提出 Blanc分類 <input type="checkbox"/> 1度 <input type="checkbox"/> 2度 <input type="checkbox"/> 3度 臍帯炎 <input type="checkbox"/> 1度 <input type="checkbox"/> 2度 <input type="checkbox"/> 3度				
その他の所見				
コメント				
ケース登録へ		※ 部分は個人情報保護のため、集計時に削除されます。		

サブ画面

担当者

ケース登録へ

産科入力画面へ

母氏名

母入院番号

母体の産科既往症（今回を含まない）

○なし ○あり

- (早剥以外の)妊娠中の性器出血
- 切迫流産
- 切迫早産(子宮収縮)
- 切迫早産(頸管長短縮)
- 頸管無力症(子宮収縮なし)
- 頸管裂傷
- 頸管手術(leep)
- 頸管手術(conization)
- その他
- 妊娠高血圧
- 妊娠高血圧腎症
- 常位胎盤早期剥離
- 前置胎盤
- pPROM
- 生殖器感染症
- 死産
- FGR
- 糖尿病/GDM

母体基礎疾患（今回の妊娠）

○なし ○あり

その他

- 中枢神経系(含む脳血管疾患)
- 呼吸器(肺炎・気管支炎)
- 消化器(虫垂炎 胃腸炎) 肝(肝炎)
- 腎・泌尿器(腎炎 腎盂腎炎 膀胱炎)
- 血液
- 心
- 甲状腺(機能亢進症 機能低下症 橋本病)
- 骨
- 筋肉
- 子宮奇形
- 子宮筋腫
- 子宮(その他)
- 付属器
- 外傷・中毒
- 血液型不適合
- 精神疾患
- 自己免疫疾患
- 本態性高血圧
- GDM
- overt DM
- 1型
- 2型
- 不明

母体感染症（今回の妊娠）

○なし ○あり

その他

- GBS
- クラミジアPCR
- 梅毒
- HBs抗原
- HCV抗体
- 風疹IgM
- トキソプラズマIgM
- サイトメガロ(妊娠中の感染あり)
- HTLV-1(ⅧB)
- HIV
- パルボB19
- 細菌性陰症(Nugent≧7点)
- インフルエンザ
- A
- B
- 新型(ブタ)
- 新型(トリ)

母体使用薬剤（今回の妊娠）

○なし ○あり

- 肺成熟目的ステロイド
- ステロイド投与回数 1クール 2クール その他
- 最終ステロイド投与-娩出までの時間 時間
- 使用ステロイド種類 デキサメサゾン ベタメサゾン その他
- 計 mg
- 甲状腺機能改善薬
- MM
- PTU
- 甲状腺ホルモン剤
- その他
- 抗菌剤(点滴)
- 抗菌剤(経口)
- 抗菌剤(腔錠)
- 腔内イソジン消毒
- 塩酸リドリン
- 点滴
- 経口
- インスリン
- 硫酸マグネシウム:目的 早産予防 子癩予防
- UTI
- 早産予防目的プロゲステロン(腔錠)
- アスピリン
- ヘパリン
- その他
- 抗Dグロブリン:投与時期 妊娠中 産褥
- 向精神薬:種類 抗精神病薬 抗不安薬 その他
- Caブロッカー
- 点滴
- 経口

児死亡のとき、下記記入！

臨床死因分類

剖検 なし あり

剖検所見

死因となった病名

死亡時期 死産 早期新生児死亡 後期新生児死亡 その他

ケース登録へ

※

部分は個人情報保護のため、集計時に削除されます。

図1

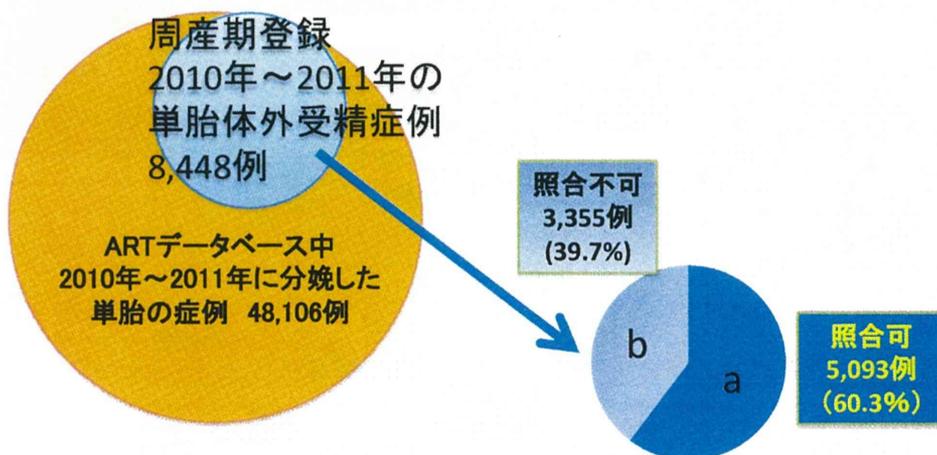
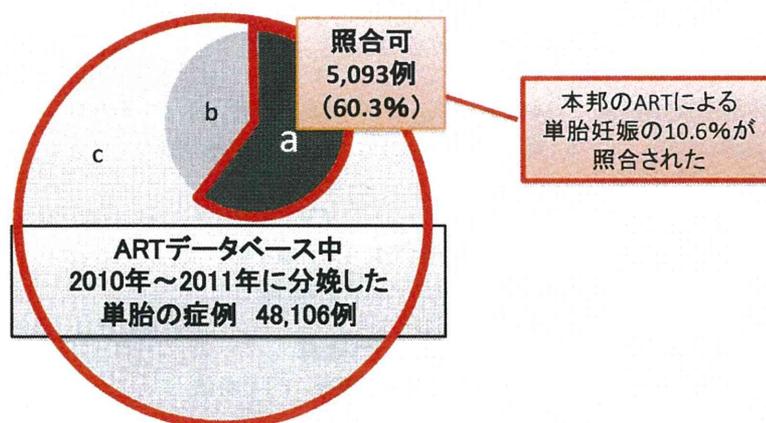


図2



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」

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

分担研究者 齊藤 英和 国立成育医療センター不妊診療科 医長
研究協力者 齊藤 和毅 国立成育医療研究センター不妊診療科

研究要旨：前年までの研究で、生殖補助医療（以下 ART）により妊娠・出産した児の出生体重が治療方法により異なることが明らかとなった。その原因として治療周期の母体の内分泌環境の差や、胚の培養や凍結融解操作に伴う遺伝子発現の変化などが想定されるものの、未だ原因は特定されていない。昨年度の解析では胚移植時のホルモン製剤の使用と出生体重の関連が示唆されたが、対象症例数が少なかつたために追加の解析が必要であった。そこで本年度は、引き続き ART により出生した児の出生体重に対する検討を行い、凍結融解胚移植周期における、ホルモン補充周期（以下 HRT 周期）と自然排卵周期の差、および自然排卵周期における黄体補充方法の差が新生児出生体重に与える影響を検討した。さらにこれら治療が母児の周産期予後に与える影響として、治療内容別の分娩週数、分娩様式、帝王切開術施行のリスクとなる因子の解析を行った。

2011 年および 2012 年の ART オンライン登録データ 596,081 周期を対象に解析した。このうち確認された妊娠数は 99,415 妊娠であり、ここから出生児のデータが入手可能な正期産の凍結融解胚移植後単胎妊娠を抽出した。HRT 周期移植の群、自然排卵周期移植の群を選別し、さらに自然排卵周期群は黄体補充群と黄体補充時にエストロゲン製剤を使用した群に関して追加解析を行った。

凍結融解胚移植後の妊娠数はそれぞれ HRT 周期で 9,416 例、自然排卵周期で 7,697 例、自然排卵後に黄体補充を行った周期で 6,643 例、黄体補充にエストロゲン製剤を併用した周期で 898 例であった。出生体重は HRT 周期で 3,121.7 g、自然排卵周期で 3,084.2 g ($p < 0.001$, HRT 周期と比較), 3,082.5 g ($p < 0.001$, HRT 周期と比較), 3,073.6 g ($p = 0.001$, HRT 周期と比較) であり有意な差を認めた。各治療群の分娩週数別の新生児出生体重の比較では、各週数とも HRT 周期で重い傾向ながら、その差は軽微であった。そのため新生児の出生体重の差には、治療による分娩時期の変化も影響している可能性が示唆された。

続いて 2012 年のデータを対象として、凍結融解胚移植後妊娠で HRT 周期と自然排卵周期の移植後妊娠の母児の周産期予後を比較した。HRT 周期 8,853 例、自然排卵周期 5,099 例を比較した結果、新生児の出生体重は前述の解析と同様に HRT 周期で重く、早産率は両群に差は認めなかった。正期産での分娩週数の分布には差を認め、自然排卵周期では 39 週を頂とする一峰性の分布であったが、HRT 周期では 38 週と 40 週に頂を持つ二峰性の分布

であった。この原因として、HRT 周期移植後妊娠での経膈分娩の週数が自然排卵周期移植後妊娠と比較して遅くなることが明らかとなった。さらに分娩様式は HRT 周期では全正産期を通じて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。帝王切開術の施行の有無を従属変数、母体年齢、新生児出生体重、HRT 周期の有無を独立変数として多変量解析を行った結果、これらはすべて独立して帝王切開術の施行に寄与することが明らかとなった。

妊娠初期の内分泌環境は着床および胎盤形成に大きく関わるため、これらの変化は母児の周産期予後に大きな影響を与えると予想される。本研究で得られた知見はこの仮説を支持するものであり、臨床現場で病態の考察を深め、基礎的研究において分子機構の解明を図ることが重要である。

A 研究目的

我々はこれまで、生殖補助医療（以下 ART）が出生児の予後に与える影響について報告してきた。凍結融解胚移植後妊娠と新鮮胚移植後妊娠を比較して、正産期の出生児は出生体重が 100 g 程度重くなる。また、自然周期での採卵・新鮮胚移植は、卵巣刺激下に採卵・移植した場合と比較して低出生体重児（ $< 2,500$ g）となるリスクが増加する。一方で、胚の培養期間を胚盤胞まで延長することや、胚移植時にホルモンの補充を行うことにより、このリスクが低減されることが示された。以上の結果は、ART が児の予後に影響を及ぼすことを示唆する。

さらに昨年の解析では、ホルモン補充周期（以下 HRT 周期）での胚移植後妊娠は、自然排卵周期移植後妊娠と比較して、分娩時に帝王切開術の頻度が増加することが示唆された。帝王切開術は分娩に対する人為的介入であるため、母体の周産期予後に関わる一方で、児の出生時体重にも大きく影響を与える。一般に帝王切開はその適応により、施行週数が異なる。骨盤位や胎盤の位置異常など、陣痛開始前に把握されてい

る病態に対しては、通常妊娠 38 週までに介入が行われる。これらの群では、児の出生時体重は自然経過の後に経膈分娩した例と比較して小さくなる。

治療により新生児の出生体重に差が出る原因は未だ明らかではない。胚移植周期における母体の内分泌環境は、子宮の内膜および胎盤の形成に関わり、胚の培養、凍結融解操作は胎児のエピジェネティクスに影響を及ぼす可能性が報告されている。しかし、これら治療と出生児の予後に関しては十分に検討されていない。我々が以前行った胚移植時におけるホルモン製剤の使用と新生児出生体重の関連解析も、対象サンプル数が少ないために再度の解析が必要であった。同様に、胚移植時の治療内容と分娩様式の関係も十分に検討されておらず、帝王切開術の施行率や時期、自然分娩の際の分娩週数分布は未だ明らかではない。

そこで本年は、凍結融解胚移植が母児の周産期予後に与える影響を明らかにすることを目的として解析を行った。胚を移植する周期の卵胞期に着目し、エストロゲン製剤使用の有無が出生児体重に与える影響に関して、解析対象を 2 年分に拡大して検討

した。さらに各治療別・分娩週数別に比較検討を行い、新生児の出生体重への影響を詳細に検討した。また胚移植における HRT 周期に着目し、分娩様式、分娩週数の分布と、帝王切開術施行の有無に寄与する因子に関して検討を行った。

B 研究方法

①移植周期治療別の新生児体重解析

日本産科婦人科学会倫理委員会の ART オンライン登録データ 2011、2012 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、単胎妊娠のうち正期産となったものを対象とした。ここから凍結融解胚移植例を選別し、自然排卵周期での胚移植群と HRT 周期での胚移植群に選別した。自然排卵周期はその黄体補充方法により、全黄体補充施行群、黄体補充（エストロゲン製剤を含む）施行群で追加解析を行った。

移植周期の治療内容別に、新生児出生体重の平均値を比較した。対象症例データを HRT 周期移植と、自然排卵周期移植の黄体補充別サブグループ 3 群で比較し、分娩各週数の平均出生体重の差を統計学的に検討した。結果は HRT 周期での新生児出生体重を対照とした t 検定で行い、有意水準 5%未満を基準とした。

②HRT 周期移植の周産期予後の解析

本解析は前述のデータの中で、ART オンライン登録データ 2012 年分のみを対象に行った。全治療周期より凍結融解胚移植を行った周期を選別し、ここから単胎出産例を抽出した。これらのうちデータ入力不完全なものを除き、自然排卵周期での胚移

植群と HRT 周期での胚移植群に選別した。凍結融解 HRT 周期移植と自然排卵周期移植の 2 群において、各分娩週数での分娩数、経膈分娩数、帝王切開術施行数、帝王切開術施行率を比較検討した。また帝王切開術施行の有無を従属変数として、多重ロジスティック解析を行い各独立変数のオッズ比を求めた。

C 結果

①移植周期治療別の新生児体重解析

日本産科婦人科学会 ART オンライン登録データの治療周期総数は 2011 年は 269,659 周期、2012 年は 326,422 周期であった。このうち確認された妊娠数は合計 99,415 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 54,813 例を対象とした。

凍結融解胚移植後の妊娠数は HRT 周期 9,392 例、自然排卵周期 7,957 例、自然排卵周期（黄体補充あり）6,756 例、自然排卵補充周期（エストロゲン製剤を含む黄体補充あり）898 例であった（表 1）。また各群の正期産の新生児平均出生時体重は 3,121.7 g、3,084.2 g ($p < 0.001$, HRT 周期と比較)、3,082.5 g ($p < 0.001$, HRT 周期と比較)、3,073.6 g ($p < 0.01$) であり HRT 周期との間に有意な差を認めた。

しかし児の在胎週数別の体重比較では、37 週、40 週の平均出生体重には HRT 周期と自然排卵周期で統計学的有意差を認められたが、その他の週数では有意差を認めなかった。

②日本産科婦人科学会 ART オンライン登録データ 2012 年の治療周期総数 326,422

周期のうち、凍結融解胚移植を行われたものは118,957周期であり、このうち妊娠に至ったものは39,125例、単体生産例は24,322例であった。クロミフェンやゴナドトロピン製剤を使用して卵巣刺激したもの、情報入力不完全なものを除外して、自然周期移植後妊娠5,099例とHRT周期移植後妊娠8,853例を抽出した。

凍結融解胚移植施行例における、自然排卵周期とHRT周期の患者背景に関しては、母体年齢は自然排卵周期群で1歳程度高齢であった。早産率と新生児の男女比は両群において有意な差を認めなかったが、新生児の出生時体重はHRT周期で有意に重かった(表2)。

正産期の分娩数分布は自然排卵周期とHRT周期に差を認めた。自然排卵周期では39週を最頻値とする一峰性の分布であったが、HRT周期では38,40週を頂とする二峰性であった(図1)。自然排卵周期では、帝王切開施行数は38週で多く、経膈分娩は39週を最頻値とする山型の分布であった(図2)。一方でHRT周期では、帝王切開は38週で最も多く、経膈分娩は40週を最頻値とする山型の分布であった(図3)。

正産期隔週における帝王切開率は、自然排卵周期とHRT周期で同様の傾向を示した。いずれの群も37~38週で最も高率であり、39~40週では最も低率であり、41週では再度帝王切開率は上昇した。HRT周期では自然排卵周期移植と比較して全正産期を通して帝王切開率は10%程度高かった(図4)。

帝王切開施行の有無について、母体年齢、児の出生時体重、HRT周期の有無を説明因子として多重ロジスティック回帰解析を行

い、各因子のオッズ比を検討した(表3)。児の出生体重と帝王切開術施行には有意な負の相関を認め、母体年齢の上昇とHRT周期での移植は帝王切開術施行率上昇と有意な正の相関を認めた。

D 考察

今回われわれが行った解析では、凍結融解胚移植後の妊娠においてHRT周期での移植は自然排卵周期での移植と比較して新生児の出生体重を増加させる傾向にあった。出生時体重は分娩時の在胎週数の影響を受けるため、週数別の体重比較を行ったところ、各群の体重差は在胎週数によって差を認めるものの軽微であった。このことは、2群間の出生体重の差は、児の発育の差のみならず、分娩時期の差の影響による可能性を示唆する。

実際に各群の分娩時期の検討では、2群における分娩時期の分布が異なることが明らかとなり、その原因としてHRT周期における経膈分娩のタイミングが自然排卵周期に比較して遅いことが明らかとなった。

分娩時期が遅くなる病態は、着床初期や胎盤形成期のホルモン環境が胎盤形成に関わる分子機構に影響を与えている可能性が検討されるものの、現時点では明らかではない。また今回の解析では、着床時のホルモン環境と児の出生時体重の関連は軽微であったが、その可能性を否定するものではなく、むしろ凍結融解操作が胚に与える影響に重点を置いて今後さらなる検討を行うことが必要であることを示唆している。

E. 結論

HRT周期で児の出生時体重が増加する

ことは、新生児予後が良好であると言える。しかし我々の解析では分娩様式は有意に帝王切開が増加することが明らかになった。帝王切開術は母体への大きな侵襲となる一方で、医療機関側にも大きな負担となる。さらに帝王切開を必要とする状況では、児も危険に曝されている場合が多い。一般に、帝王切開はその施行時期により適応が異なる。帝王切開の必要があらかじめ分かっているもの、例えば骨盤位や帝王切開の既往がある妊婦での予定された帝王切開術は、妊娠37週から38週で行われることが多い。一方でそれ以降に行われる帝王切開は、母児の予後が悪化することに伴う緊急の帝王切開術である。われわれの解析では正産期全期間を通じて帝王切開術の施行率がHRT周期移植後妊娠で高かった。ここから

は、緊急の帝王切開術も増加することが予想される。現在、凍結融解胚移植は年々増加している。HRT周期での胚移植はその利便性から今後とも重用されると思われる。しかし、母児双方の視点から見た安全性の評価が必須であり、帝王切開術が増加する病態の解明が望まれる。

本 ART 登録データの解析から疫学的アプローチを行い現況の問題点を把握すると共に、詳細な臨床データの集積によるその病態の検討と、基礎的研究からの分子機構の解明が連結することが必須であると考え

- 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

表 1 凍結融解胚移植 移植周期治療内容・在胎週数別 新生児平均出生体重

	HRT	自然排卵	自然排卵 +黄体補充	自然排卵 +EP補充
37週	2855.1 (358.1) N=1309	2818.7 (308.9) * N=1179	2813.1 (304.9) * N=1004	2777.3 (312.9) * N=157
38週	2989.0 (349.7) N=2099	2989.9 (325.3) N=1984	2986.2 (327.0) N=1687	2999.0 (332.5) N=202
39週	3123.0 (372.7) N=1938	3122.9 (350.5) N=2070	3123.7 (350.7) N=1749	3123.7 (369.1) N=211
40週	3244.5 (357.9) N=2470	3211.6 (362.4) * N=1957	3210.3 (367.3) * N=1662	3177.1 (446.1) * N=226
41週	3325.6 (382.5) N=1576	3307.0 (363.1) N=767	3309.6 (359.8) N=654	3344.4 (369.1) N=102
計	3121.7 (396.0) N=9392	3084.2 (373.2) ** N=7957	3082.5 (374.9) ** N=6756	3073.6 (408.9) * N=898

上段：平均出生体重 g (±標準偏差), 下段：症例数
HRT周期での平均出生時体重の差の検討 *: p<0.01, **: p<0.001

表2 凍結融解胚移植後妊娠 自然排卵周期とHRT周期 患者データ比較

	自然排卵	HRT	
生産数	5099	8853	
早産数(率)	362 (7.10%)	613 (7.81%)	n.s.
母体年齢	36.35	35.11	P<0.001
新生児 男女比	1.13	1.14	n.s.
新生児 出生体重	3051.9(±435.6)	3080.2(±489.3)	P=0.015

新生児出生体重 (±標準偏差), n.s.: not significant

表3 凍結融解胚移植 帝王切開術施行の有無 多重ロジスティック回帰分

	AOR	95%CI	P-value
母体年齢 (/yr)	1.088	1.077 – 1.099	<0.001
出生体重 (/10category)	0.928	0.915 – 0.941	<0.001
HRT	1.879	1.732 – 2.038	<0.001

図1 凍結融解胚移植 自然排卵周期と HRT 周期の比較：正産期分娩数

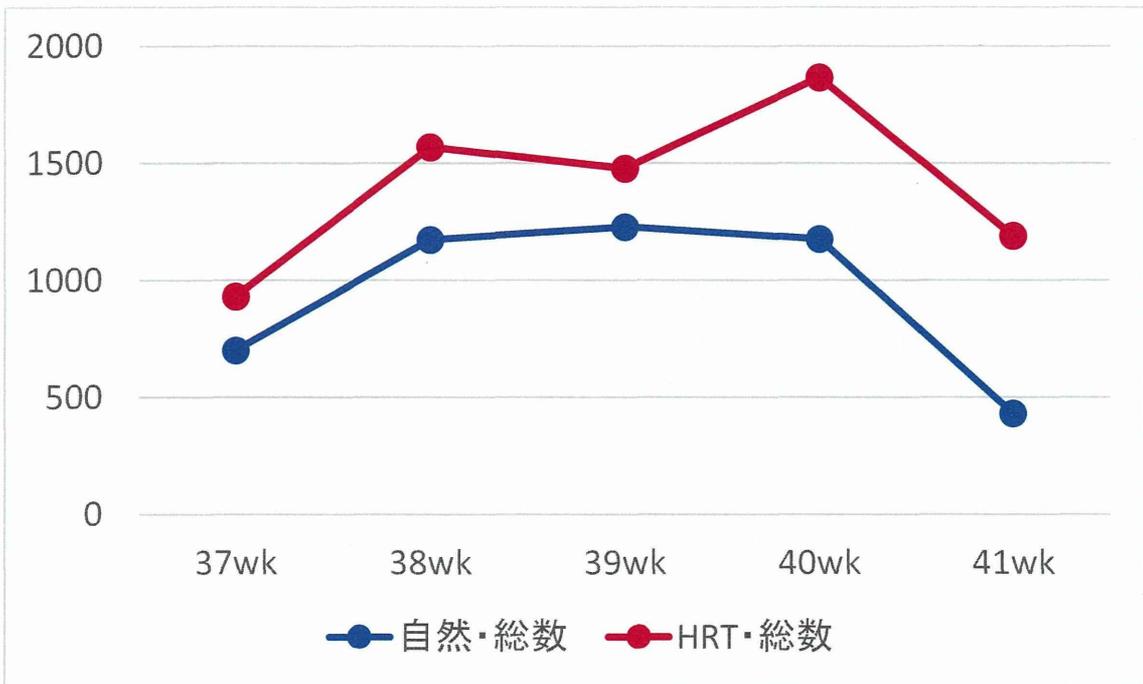


図2 凍結融解胚移植 自然排卵周期：正産期の経膈分娩数と帝王切開術施行数

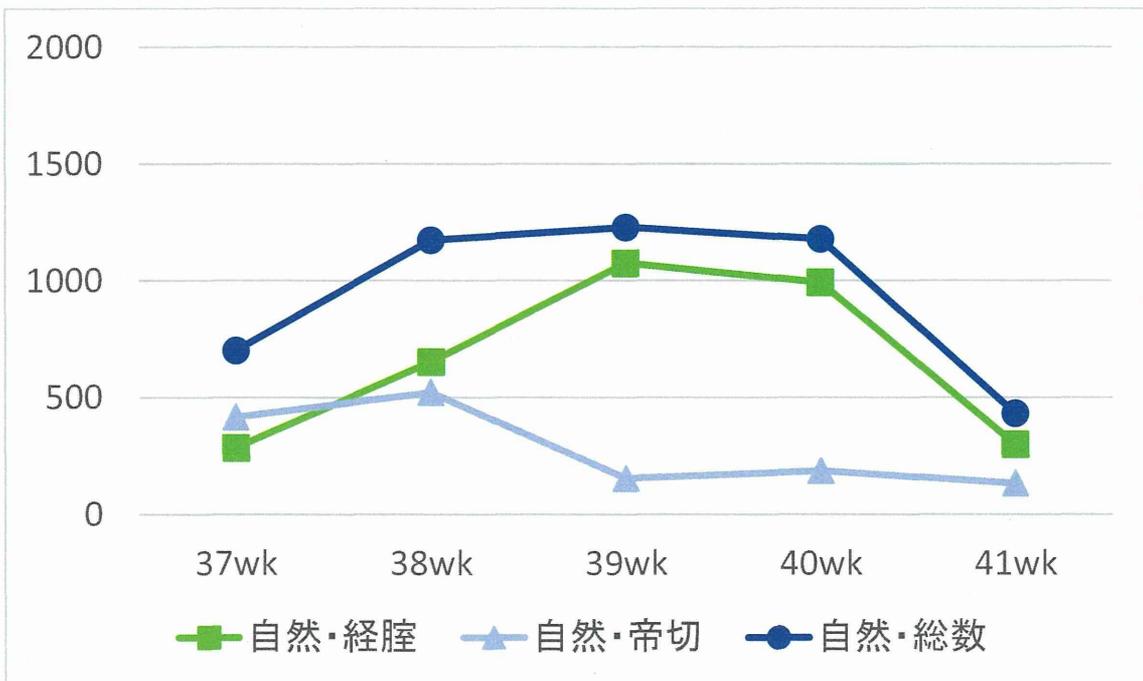


図3 凍結融解胚移植 HRT周期：正産期の経膈分娩数と帝王切開術施行数

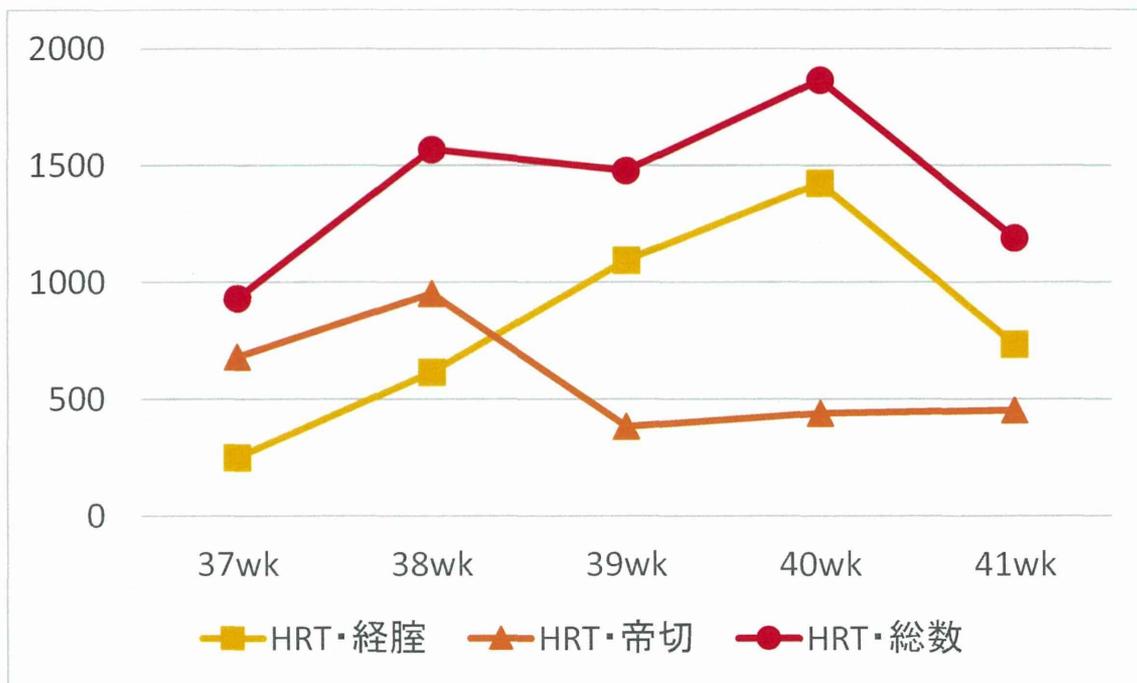
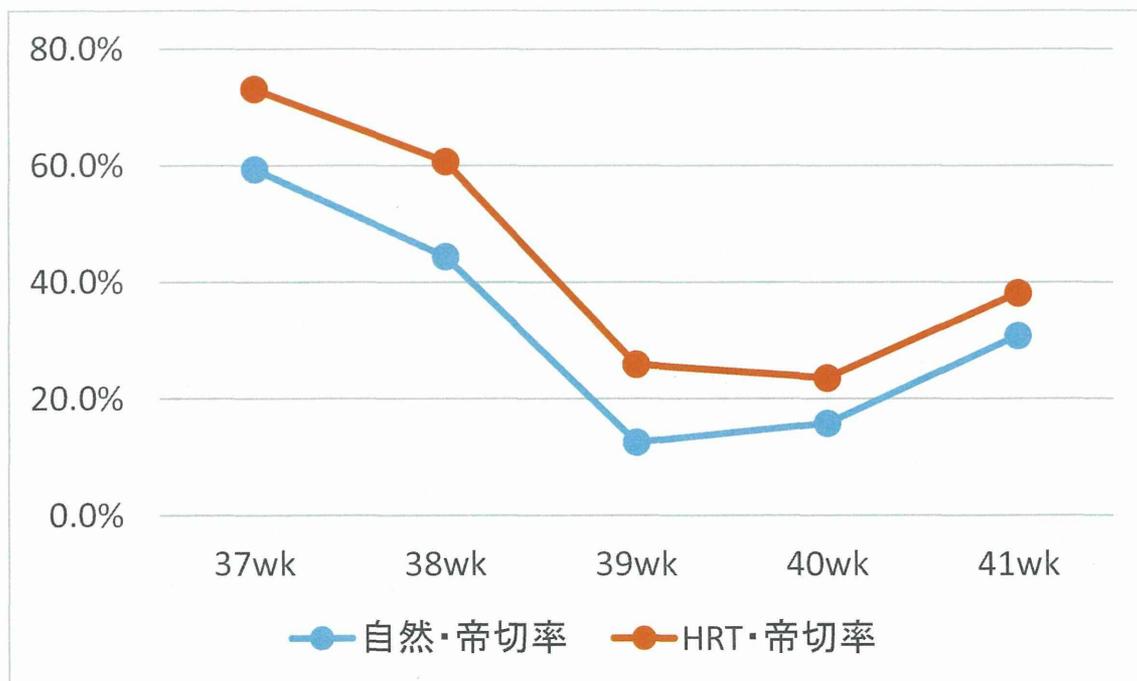


図4 凍結融解胚移植 自然排卵周期とHRT周期の比較：正産期の帝王切開施行率



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 —

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
分担研究者	田中 温	セントマザー産婦人科医院 院長
分担研究者	宇津宮 隆史	セント・ルカ産婦人科医院 院長
分担研究者：	久慈 直昭	東京医科大学産科婦人科 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

研究要旨：生殖補助医療（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児で有意に大きかった。発育には親の生活習慣や、社会経済的状況が影響することを考慮し、背景を含めた詳細な解析を今後行う必要性が示唆された。一方、発達には有意差を認めなかったが、発達においても生活習慣や社会的状況が影響すると考えられ、詳細な解析が必要であると考えられた。

A. 研究目的

これまで我が国、諸外国においてART由来出生児（以下ART児）の修学前までの長期に渡って、千人規模の大規模な詳細な予後調査はなされていない。我々は平成22年度に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児コホートを対象とし、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対象として、平成23年度、平成24年度にART児とそれ以外の児にお

ける出生体重・身長、1歳6ヶ月児健診時までの発育、発達などについて検討してきた。

今年度は、さらに追跡を進め、初回調査において同意を得た参加者を対象に、3歳児健診時の発育・発達についての調査を実施した。本研究においては、同調査データを用いて、ARTが出生時から3歳児健診時までの、児の発育、また発達に与える影響を検討することを目的とした。

B. 研究方法

追跡調査の対象者は、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調査票を郵送し、初回調査（平成 22 年度実施）に同意し返信があった 4394 例である。今年度は、これらの対象者に 3 歳児健診時の発育・発達に関する調査票を郵送し、3 歳児健診時における発育（体重、身長、BMI）と発達（KIDS スケール）、さらに妊娠時から 3 歳児健診時に至るまでの両親および子どもの生活習慣などについて調査を実施した。本研究では、今回収集した 3 歳児健診時データに加え、出生体重・身長、1 歳 6 ヶ月児健診時のデータを用いて、以下について検討を行った。

1. 出生から 1 歳 6 ヶ月児健診時、さらに 3 歳児健診時における発育（身長、体重、BMI）について、ART が与える影響についての解析説明変数を 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 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出生時の体重、身長、BMI：性別、出生順位、在胎週数、多胎の有無

②1 歳 6 ヶ月児健診時の BMI、身長、体重：性別、出生順位、調査時の月齢、出生時におけるそれぞれの体格（BMI、身長、体重）

③3 歳児健診時の BMI、身長、体重：性別、出生順位、調査時の月齢、出生時におけるそれぞれの体格（BMI、身長、体重）

2. 1 歳 6 ヶ月児健診時、さらに 3 歳児健診時における発達（KIDS スケール得点）について、ART が与える影響についての解析説明変数を 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 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。

①1 歳 6 ヶ月児健診時の KIDS スケール得点：性別、出生順位、多胎の有無、調査時の月齢

②3 歳児健診時の KIDS スケール得点：性別、出生順位、多胎の有無、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。

・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（1歳6ヶ月のみ）
 - ・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。
- 統計解析には SAS version 9.3 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA) を用いた。

C. 研究結果

調査に同意し参加した 4394 人のうち、日産婦登録データベースと連結が可能であり、治療に用いた胚の種類を含む、治療の分類が可能だったのは 4258 人（自然妊娠で出生した児：671 人、ART 以外の不妊治療によって出生した児：722 人、新鮮胚による ART 児：1310 人、凍結胚による ART 児：1555 人）であった。また、当初の 4394 人に 3 歳児健診時の調査票を発送したところ、返信があったのは 3010 人（68.5%）であった。このうち、調査に同意し、さらに実施した不妊治療の分類が可能で、さらに 3 歳児健診時点での関するデータが存在したのは 2992 人（70.3%）、発達については 2971 人（69.8%）であった。

1. 出生から 1 歳 6 ヶ月時、さらに 3 歳児における発育（BMI、身長、体重）について、ART が与える影響についての解析

①出生体重・身長

目的変数、説明変数、共変量に欠損値のない 3919 人について、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：2916g
 - ・非 ART 不妊治療児：2893g
 - ・新鮮胚による ART 児：2939g
 - ・凍結胚による ART 児：2992g ($p < 0.001$)
- 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、3885 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：48.1cm
 - ・非 ART 不妊治療児：48.3cm
 - ・新鮮胚による ART 児：48.6cm ($p < 0.001$)
 - ・凍結胚による ART 児：48.7cm ($p < 0.001$)
- 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 ART を行った児では、有意に身長が高い傾向を示した。

さらに BMI について、3884 例の検討を行ったところ、調整後の平均値は以下