

平成30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）

総括研究報告書

「不妊に悩む方への特定治療支援事業」のあり方に関する医療政策的研究

（H30-健やか-一般-002）

研究代表者 前田恵理

秋田大学大学院医学系研究科 衛生学・公衆衛生学講座 講師

研究要旨：本研究では、生殖補助医療（ART）に関する疫学研究や諸外国の公費負担制度に関する調査等の医療政策的研究を通じて、より効果的かつ効率的な「不妊に悩む方への特定治療支援事業」（以下、特定不妊治療費助成事業）のあり方を検討する。今年度は、特定不妊治療費助成事業の実施主体に対する調査を行い、治療ステージ別の単価（体外受精による新鮮胚移植は約38万円、融解胚移植は約16万円等）を得るとともに、女性の年齢別助成件数・人数、自治体単独の公費負担制度実施状況等、今後の医療経済学的検討の基礎資料を入手した。調査結果に基づき行った地域相関研究から、都道府県別35歳未満のART助成利用率は都道府県間で大きな開きを認め、平均世帯収入やソーシャル・キャピタルと関連していることが示唆された。妻が35歳未満の場合に限り不妊検査等助成を実施する東京都では、事業の広報開始後の特定不妊治療費助成事業の妻の年齢がわずかであるが有意に低くなっていた。若い年齢層への重点的な経済的支援が早期の治療に有効である可能性が示唆される。徳島大学と秋田大学では、ART妊娠歴と累積妊娠率の関連について疫学研究を実施した。いずれの研究でも初回移植時の妊娠率はART妊娠歴のある群の方がART妊娠歴のない群より高い傾向にあり、特に若い年齢層でその傾向が認められた。ART妊娠歴があり若い年齢（40歳未満）で治療を再開した場合は、妊娠歴の無い症例と同等以上の妊娠率が期待できる可能性が示唆されるため、今後、症例数を追加し、採卵回数の影響を考慮した検討、年齢以外の関連要因を含めた解析、評価項目に出産の有無を加えた検討を行っていく。また、今年度はわが国と同様、助成形式で公費負担を行う諸外国として台湾の訪問調査を行った。台湾では人工生殖法に基づき、生殖補助医療の規制と管理が実施されており、わが国が台湾の法制度に学ぶ点は多いと考えられた。一方で、予算の制約があるなか実施されている「低収入世帯及び中低収入世帯の生殖補助医療費助成事業」は、治療費全額を上限付きで補助する仕組みであり、定額を超過した場合に医療機関側が損失を被る可能性があるため機能していなかった。不妊に対する国民的な関心と政府予算は相互に関連することが推察されるとともに、全額補助制度をわが国に導入する場合は慎重な制度設計が必要であることが示唆された。

研究組織

研究代表者

前田 恵理（秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座 講師）

研究分担者

小林 廉毅（東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学 教授）

石原 理（埼玉医科大学産科婦人科 教授）

齊藤 英和（国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 副センター長）

寺田 幸弘（秋田大学大学院医学系研究科産婦人科学講座 教授）

桑原 章（徳島大学産科婦人科 准教授）

左 勝則（埼玉医科大学産科婦人科 講師）

研究協力者

熊澤 由紀代（秋田大学大学院医学系研究科産婦人科学講座 講師）

柳澤 綾子（東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学 特任研究員）

射場 在紗（東京大学大学院医学系研究科公衆衛生学 特任研究員）

平山 純子（秋田大学大学院医学系研究科衛生学・公衆衛生学講座 技術スタッフ）

A. 研究目的

わが国では、結婚・出産年齢の上昇とともに不妊治療へのニーズは増大しているが、生殖補助医療（ART）を含む不妊治療は公的医療保険の対象外である。「不妊に悩む方への特定治療支援事業」（以下、特定不妊治療費助成事業）による治療費助成が、患者及び医療者に与える影響は極めて

大きい。本研究では、疫学研究や諸外国の公費負担制度の調査等の医療政策的研究を通じて、より効果的かつ効率的な特定不妊治療費助成事業のあり方を検討する。

今年度は、特定不妊治療費助成事業の実施主体を対象に特定不妊治療費助成事業の実施状況に関する調査を行う。自治体（特定不妊治療費助成事業実施主体および区市町村）による単独の支援事業は不妊に対する経済的支援のあり方を検討する上で貴重な情報であるが、全体像を示す資料はなく、治療単価に関する公的な調査結果も存在しないため、実施主体の調査を通じて基礎データを入手する。さらに得られた情報に基づき、若年（35歳未満）治療者の多い都道府県の特徴を明らかにする地域相関研究を行う。特に、東京都では、妻が35歳未満の場合に限り不妊検査等助成事業を実施しているため、東京都不妊検査等助成事業が特定不妊治療費助成事業の妻の年齢に与える影響について検討する。

現在、特定不妊治療費助成事業の助成回数は6回（40歳未満）、3回（40～42歳）であるが、1回の妊娠・分娩に3～6回のART治療周期が必要とされるため、第二子を希望した時点で助成対象外となることも多い。フランス等の諸外国や、国内の一部実施主体では、ARTによる出産歴のある場合に再度公費負担を実施しているが、ARTによる妊娠・出産歴とその後のART妊娠率の関連について検討した報告は少ない。そこで、徳島大学および秋田大学の院内ARTデータベースを用いて、ARTによる妊娠歴の有無と妊娠率の関連を明らかにする。

さらに、わが国と同様の助成形式で公費

負担を行う諸外国の事例を調査し、現行の特定不妊治療費助成事業の評価点と改善点について整理する。今年度は台湾の生殖補助医療および助成事業の実施状況について調査を行う。

B．研究方法 および C．研究結果

(倫理面への配慮)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守し、対象となる研究については所属研究機関の研究倫理委員会の承認を得て実施した(分担研究報告書のとおり)。

1．全国 115 実施主体における「不妊に悩む方への特定治療支援事業」実施状況の調査

平成 30 年 8 月、全国の特定不妊治療費助成事業の事務担当者宛に調査票を送付し、平成 29 年度の治療ステージ別の助成件数、助成人数、指定医療機関が受診等証明書に記載した領収金額の分布、女性の年齢別助成件数と助成人数、実施主体と区市町村が単独で行う公費負担事業の有無とその内容について調査を行い、全 115 実施主体から回答を得た。平成 29 年度の全国の助成件数は 139,618 件、助成人数は 87,010 人であった。治療ステージ別の平均領収金額は、新鮮胚移植(体外受精)は約 38 万円、新鮮胚移植(顕微授精)は約 43 万円、融解胚移植は約 16 万円であった。また、28 県 35 市(55%)の実施主体で実施主体単独の公費負担事業を実施しており、国制度の年齢制限や所得制限を緩和する事業、助成回数や助成額を上乗せする事業、不妊検査・一般不妊治療や不育症治療に対する助成を行う事業等、内容は多岐にわた

った。区市町村の単独事業を含めると、86%の区市町村において、住民が何らかの追加支援(実施主体単独あるいは区市町村単独のいずれか)を受けられる状況にあった。

2．若年者(35 歳未満)における ART 助成利用率に影響を及ぼす因子の検索

1 の調査結果に基づき、各都道府県における 35 歳未満の受給者数を算出し、20 歳～35 歳未満人口(1 万人あたり)における 35 歳未満の助成利用者数を算出した。35 歳未満での治療に影響する地域的要因について検討するため、各都道府県における総人口、面積、二人以上世帯における平均収入、平均初婚年齢、医師数、ART 実施施設数、都道府県レベルでの追加助成制度の有無、Gini 係数、ソーシャル・キャピタルに関する指標(投票率、ボランティア率、転入率)との関連について線形回帰分析で検討した。35 歳未満 ART 助成利用率(1 万人あたり)は 15.7 人から 42.4 人まで都道府県間で大きな開きがあった。多変量解析の結果、35 歳未満の ART 助成利用率は平均世帯収入、ボランティア参加率と正の関連を認め、都道府県面積および転入率と負の関連を認めた。

3．東京都不妊検査等助成事業と特定不妊治療費助成事業における妻の年齢の検討

東京都公文書情報提供サービスを通じて、東京都不妊検査等助成事業および特定不妊治療費助成事業の申請回数、治療開始時の妻の年齢、申請年月日に関する情報を入力した。特定不妊治療費助成事業において現行の年齢制限が完全実施された平成 28 年度以降の申請分について、東京都不妊検査等助成事業の開始(広報)前後で妻

の年齢を比較した。広報後（平成 29 年 7 月 12 日以降申請分）の特定不妊治療費助成事業の妻の年齢の中央値（四分位範囲）は 37 (34-39) 歳で、広報前（平成 28 年 4 月 1 日から平成 29 年 7 月 11 日まで申請分）の 37 (34-40) 歳よりわずかに若く（ $P < 0.001$ ）、40 歳以上の妻の割合も広報前 25.3%、広報後 24.1%と広報後の方が少なかった（ $P = 0.02$ ）。

4 . ART 妊娠歴の有無とその後の ART 治療成績の関連性に関する検討

2010 年 4 月から 2017 年 12 月までに徳島大学病院で実施した胚移植周期 915 周期（新鮮周期 628 周期、凍結周期 287 周期）を対象に、ART 妊娠歴の無い移植周期(A 群)と、ART 妊娠歴のある移植周期(B 群)の累積妊娠率を比較検討した。B 群における年齢は、移植再開時年齢とした。全体の初回移植あたり妊娠率は 40.1%、累積妊娠率は 6 回目までで 72.5%であった。初回移植あたり妊娠率は A 群に比して B 群で有意に高く（40.1%、49.8%、 $P < 0.05$ ）、累積妊娠率も B 群が A 群より高い傾向であった（有意差無し）。39 歳以下では A 群に比べて B 群の累積妊娠率が高い傾向にあり（有意差無し）、40 歳以上ではその優位性は認められなかった。

5 . 秋田大学医学部附属病院生殖補助医療データベースを用いた生殖補助医療による妊娠歴と妊娠率に関する疫学研究

秋田大学医学部附属病院 ART データベースに登録された治療周期のうち、2011 年以降に初回の採卵を行い胚移植に至った未経妊の女性 444 名の 2018 年までに行われた胚移植周期を対象に、ART による妊娠歴の有無と累積妊娠率の関連を検討した。初回の

胚移植から初回の妊娠（臨床妊娠、胎囊（+）以上）に至るか、妊娠に至らず治療を打ち切るまでの胚移植周期（1243 周期、444 名）を「ART 妊娠歴なし群」とし、初回の妊娠成立後 2 回目の妊娠が成立するか 2 回目の妊娠に至らず治療を打ち切るまでに行われた胚移植周期（275 周期、110 名）を「ART 妊娠歴あり群」とした。初回移植時の妊娠率は「ART 妊娠歴あり群」（27.3%）の方が「ART 妊娠歴なし群」（19.1%）より高い傾向にあった（ $P = 0.06$ ）が、累積妊娠率はいずれの移植回数時点でも 2 群間で有意差を認めなかった。年齢階級別に見ると 35 歳未満では有意差はないものの、「ART 妊娠歴あり群」の累積妊娠率の方が高く推移する傾向にあった。ART 妊娠歴があることの累積妊娠オッズ比（マンテル・ヘンツェル法）は、胚移植時年齢の調整時で 1.13（95% 信頼区間: 0.73 – 1.76）、採卵時年齢の調整時で 1.07（95% 信頼区間: 0.69– 1.66）であった。

6 . 諸外国における生殖補助医療公費負担制度の検討：台湾の生殖補助医療費助成事業

2019 年 3 月、政府（衛生福利部国民健康署）、医療関係者（台湾生殖医学会、台北医学大学、長庚紀念医院）、女性団体（台湾女人連線）、社会学者（国立台湾大学）を訪問し、台湾の ART および助成事業についてインタビュー調査を行った。台湾では、ART の規制と管理が人工生殖法に基づき実施されていた。国は法に基づき、詳細な審査項目を通じて認定施設の質を保証し、実地監査を含む施設の許認可と連動させることで信頼性の高い症例登録制度を実現していた。個別の治療情報に加え、提供

者の個人情報や生殖細胞の管理状況等、長期間にわたって管理すべき情報は国が責任を持つ体制にあった。一方で、治療支援の実態を見ると、「低収入世帯及び中低収入世帯の生殖補助医療費助成事業」は予算の制約から全世帯の3%にあたる低所得世帯のみが対象で、2015年の制度開始以来の申請件数は50件と極めて少なかった。治療費全額を上限付きで補助する仕組みであり、定額を超過した場合に医療機関側が損失を被る可能性があるため、制度に参画している医療機関数も全85施設中わずか10施設に限られていた。

D. 考察

特定不妊治療費助成事業の実施状況調査から、治療ステージ別の単価を得るとともに、女性の年齢別助成件数・人数、自治体単独の公費負担制度実施状況等、今後の医療経済学的検討の基礎資料を入手した。次年度以降、本研究で得られた単価に基づき、医療経済学的分析を進めていく。また、実施主体が行う単独助成の内容は多岐にわたり、早期治療のインセンティブとなり得る事業（若い年齢層に対する重点的支援）がある一方で、広く経済的な支援のみを目的とする事業も見られた。妻が35歳未満の場合に限り5万円を上限に助成する東京都不妊検査等助成事業は早期治療のインセンティブとなり得る事業であるが、東京都不妊検査等助成事業の広報開始後の特定不妊治療費助成事業の妻の年齢は、広報前より有意に若くなっていた。東京都不妊検査等助成事業の導入後、特定不妊治療費助成事業の妻の年齢がわずかに下がった可能性が示唆されるが、独自の制度を持たない横浜市や、不妊

検査助成はあるが妻35歳未満を対象とするさいたま市、全国データとの比較を行えば、東京都不妊検査等助成制度の効果をより正確に分析できる可能性がある。

都道府県別35歳未満のART助成利用率は都道府県間で大きな開きを認め、平均世帯収入と有意な正の関連を示した。特定不妊治療費助成事業のもとでも、不妊治療を検討する若い年齢層の夫婦にとって経済的要因が大きく影響している可能性がある。また、35歳未満のART利用率とボランティア参加率とは正の関連を認め、転入率とは負の関連を認めたことから、人が長く居住し、助け合う地域の環境がARTを受けるかどうかの判断に影響を及ぼしている可能性が示唆される。世帯収入やソーシャル・キャピタル等の社会経済的要因が個人レベルの行動に影響をおよぼしているかを検証するため、次年度以降、都道府県、中核市・政令市内での個票を用いた研究を検討する。

徳島大学におけるART妊娠歴の有無とその後のART治療成績の関連性に関する検討からは、初回移植時の妊娠率はART妊娠歴のある群で有意に高く、その後の累積妊娠率もART妊娠歴のある群の方がいない群に比べて常に高い累積妊娠率（有意差は認めない）を示していた。特に39歳以下の群では初回移植時の妊娠率がART妊娠歴のある群で有意に高かった。秋田大学の症例でも初回移植時の妊娠率はART妊娠歴のある群の方がART妊娠歴のない群より有意差を認めないものの高い傾向にあった。35歳未満では、ART妊娠歴のある群の累積妊娠率が常に高く推移する傾向にあった（有意差なし）。若い年齢層では今後の症例数の追加により、有意な差を示す可能性がある。近年の研究

を踏まえると、ART 妊娠歴のある症例は、反復 ART 不成功例に比較して、卵子・精子の質や子宮内膜の環境が良いことが背景にあるかもしれない。一方、徳島大学、秋田大学の症例ともに 40 歳を超える症例では ART を試みる場合、ART 妊娠の有無が転帰に影響を与える可能性は乏しいと考えられた。次年度以降は、採卵回数の影響を考慮した検討、年齢以外の関連要因を含めた解析に、評価項目に出産の有無を加えた検討を行っていく。

今年度調査を行った台湾では、人工生殖法に基づく系統的な規制と管理が行われる一方で、不妊に対する社会的関心や政治的影響力は高まっておらず、それと関連して不妊に対する予算が極めて限られていた。台湾の助成事業は日本の制度を模して開始されたものの、予算の不足から全体の 3% にあたる低所得世帯のみが対象で、制度開始以来の申請件数も 50 件と少なかった。不妊に対する社会的関心が十分高まっていないことと生殖医療が高額所得者を対象とした治療と考えられていること、予算の制約から本来助成を必要とする中間層に支援が届かないことは相互に関連している可能性がある。また、台湾では、低所得者支援の観点から、全額補助方式を採用している。定額を超える分は医療機関の負担となるため大きな反発を招き、制度に参加する医療機関が限られていた。わが国では部分補助方式により、政府予算を抑えつつ、医療側には自由な診療と料金設定を認め、結果的に安全な生殖補助医療の利用が促進されてきたことから、台湾の事例は全額補助制度の難しさを示唆している。全額補助方式を導入する場合は医療側にとってもインセンティブと

なる制度設計が必要かもしれない。

E . 結論

今年度は実施主体を対象とした調査から治療ステージ別の単価を得るとともに、女性の年齢別助成件数・人数、自治体単独の公費負担制度実施状況等、今後の医療経済学的検討の基礎資料を入手した。調査結果に基づき行った地域相関研究から、35歳未満のART助成利用率が、平均世帯収入やソーシャル・キャピタルと関連していることが示唆された。35歳未満の場合に不妊検査等助成を開始した東京都では、事業の広報開始後の特定不妊治療費助成事業の妻の年齢がわずかだが有意に低くなっており、若い年齢層への重点的な経済的支援が早期治療に有効である可能性がある。一方で、台湾の調査から、全額補助方式を導入する難しさも明らかになった。

徳島大学および秋田大学におけるART妊娠歴と累積妊娠率の関連に関する疫学研究から、ART妊娠歴があり、若い年齢で治療を再開した場合は、妊娠歴の無い症例と同等以上の妊娠率が期待できる可能性が示唆された。ART妊娠歴のある症例では申請可能な助成回数を増加させることでより高い妊娠・出産率を期待することが可能かもしれない。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

Jwa SC, Jwa J, Kuwahara A, Irahara M, Ishihara O, Saito H. Male subfertility and

the risk of major birth defects in children born after in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection: a retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2019 (In Press).

Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H. Neonatal outcomes following different ovarian stimulation protocols in fresh single embryo transfer. Sci Rep. 2019 Feb 28;9(1):3076. doi:10.1038/s41598-019-38724-2.

Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Ishikawa T, Kugu K, Sawa R, Banno K, Irahara M, Saito H: Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2016 by the Ethics committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. Reprod Med Biol.2018;1-10,wileyonlinelibrary.com/journal/rmb DOI: 10.1002/rmb2.12252.

左勝則、梶原健、石原理 卵巣過剰刺激症候群 別冊 日本臨牀 領域別症候群 シリーズ No.3 「内分泌症候群（第3版） -その他の内分泌疾患を含めて -」 p233-8 日本臨牀社 2019

2. 学会発表

Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K, Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H: Ovarian Stimulation Using Clomiphene Citrate and Adverse Perinatal Outcomes in Pregnancies Following Fresh Single-Embryo Transfers. ASRM 2018 Scientific Congress & Expo. Denver 2018.10. 6-10.

Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, Saito K,

Irahara M, Sakumoto T, Ishihara O, Saito H: Impact of ovarian stimulation protocols on perinatal outcomes in fresh single-embryo transfers: Analysis of 36,469 singleton deliveries in Japanese Assisted Reproductive Technology Registry between 2007 and 2013. 第70回日本産科婦人科学会学術講演会. 2018. 5.10-13

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし