

研究要旨：日本で生殖補助医療（ART）を受けている患者の年齢は年々高齢化している。年齢はARTにおける妊娠率に大きな影響を及ぼすため、若年者（35歳未満）における人口あたりART助成金利用率を都道府県ごとに算出し、関連のある因子を探索するために地域相関研究を行なった。35歳未満ART助成利用率（1万人あたり）が最も少なかった県は、宮崎県（15.7）、沖縄県（16.8）、秋田県（17.1）であった。一方最も多かった県は富山県の42.4人であり、石川県（38.4）、岐阜県（36.4）が続いた。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と正の相関を認め、都道府県面積と負の相関を認めた。ソーシャル・キャピタルの指標として用いたボランティア参加率とは正の相関があり、転入率とは負の相関を認めた。今回の検討により、35歳未満のART助成利用率が、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。

A. 研究目的

1978年に英国で最初の体外受精-胚移植によりルイズ・ブラウン氏が出生して以降、この40年間で生殖補助医療（Assisted Reproductive Technology; 以下ART）は様々な技術革新を伴いながら、不妊に悩むカップルに対し広く行われる治療となった。日本で行われている生殖補助医療の治療件数をまとめている日本産科婦人科学会倫理委員会登録調査小委員会の最新報告によれば、2016年には44万周期の体外受精、顕微授精および凍結融解胚移植を含む治療が行われ、その結果5万4千人にのぼる新生児が出生たとされる(1)。近年の日本での出生児数の減少がすすむ中、こうした生殖補助

医療の出生数におよぼす影響は無視できないものになりつつある。

しかし生殖補助医療が子供を持つための重要な手段となる一方、治療費が高額であるため治療にふみきれない不妊カップルにも実際の臨床の現場ではしばしば遭遇する。ARTによる妊娠・生産率は、女性の年齢の上昇とともに低下し、特に35歳以降で低下が顕著になる。年齢が体外受精の成功率に最も影響を及ぼす因子である以上、できる限り早く治療を受けてもらうことが、早く妊娠するために非常に重要であり、ひいてはARTの利用回数の低下につながると考えられる。しかし、実際には若い患者層が治療を受けることは稀であり、前述の日本産

科婦人科学会の最新の報告によれば、2016年に日本で行われた総治療周期の平均年齢は38.1歳であり、治療周期に占める40歳以上の割合は4割を超える。

ARTは医療保険の適応外であり、患者が支払う治療費の補助として国が主導する「不妊に悩む方への特定治療支援事業」による治療費助成や、各自治体における個別の助成が、患者の費用負担に占める割合は大きい。こうした助成の有無が、ARTを受けようとする若年の不妊カップルの意思決定にどこまで寄与しているかは不明である。また、ART利用率と患者の社会経済要因との関連が外国で報告される一方で(2)、日本においてそのような報告はない。患者個々の社会経済要因や地域レベルでの所得格差やソーシャル・キャピタルといった要因のART利用率に及ぼす影響を調べることは、医療政策的には重要な意味をもつと考えられる。

そこで、本研究では、各都道府県における35歳未満の人口あたりのART助成金利用率を算出し、どのような要因が影響を及ぼしているのかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 研究デザイン

都道府県単位の地域相関研究(Ecological study)である。

2) 研究方法

「不妊に悩む方への特定治療支援事業」を

取りまとめている、政令市・中核市/都道府県の担当者に、平成29年度1年間における女性の年齢別助成件数および助成人数を郵送にて問い合わせを行った(分担研究報告書 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 別添資料参照)。また、平成29年4月時点において国の助成制度に加え、不妊治療に関わる独自の助成制度があるか、ある場合の助成内容について以下の選択形式および自由記述形式で聴取した。1) 対象者の年齢制限の変更 2) 助成回数を増やす 3) 助成金額を増やす 4) 対象者の所得制限の変更 5) 一般不妊治療や不妊検査への助成 6) その他。

上記質問紙で収集した年齢別不妊治療助成人数から、各都道府県における35歳未満の助成金受給人数を算出し、各都道府県の平成29年10月1日時点の20歳~34歳までの人口推計値(3)で除して、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。

共変量として、各都道府県における総人口(3)、面積、二人以上世帯における平均収入(4)、平均初婚年齢(5)、医師数(6)、ART実施施設数(7)、および質問紙で収集した都道府県レベルでの追加助成制度の有無を含めた。また、社会経済要因として、各都道府県におけるGini係数(8)、ソーシャル・キャピタルの指標として2017年の衆議院選挙における投票率(9)、ボランティア率(10)、転入率(11)を含めた。

3) 統計解析

20歳～35歳未満人口(1万人あたり)における35歳未満のART助成利用者数と、各因子との関連を線形回帰分析により検討した。各都道府県の総人口、面積、医師数、ART実施施設数は正規分布していなかったため、自然対数変換後に解析を行った。共変量を同時に線形回帰分析に投入し、多変量解析による各因子とアウトカムとの関連を検討した。解析はStata SE 13(College Station, Texas, USA)を用いて行い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

(倫理面への配慮)

本研究で政令市・中核市/都道府県の担当者に問い合わせた年齢別の助成件数は集計データであり、個人情報を含まない。

C. 研究結果

47都道府県における35歳未満ART助成利用率(1万人あたり)および各要因の分布を図1に示す。1万人あたりの35歳未満ART助成利用率は平均25.8〔標準偏差(SD) = 2.8〕であった。最も少なかった5県は宮崎県(15.7)、沖縄県(16.8)、秋田県(17.1)、岩手県(17.6)、北海道(17.8)であった。一方最も多かったのは富山県の42.4人であり、石川県(38.4)、岐阜県(36.4)、鳥取県(36.2)、島根県(35.6)が続いた。36都道府県(76.6%)が何らかの追加助成を有しており、最も多かったものが、一般不妊治療や検査に対する助成(23都道府県、48.9%)であり、20都道府県(42.6%)において助成回数を増や

していた。

35歳未満ART助成利用率(1万人あたり)と各要因との関連を表2に示す。二変量における解析では、二人以上世帯における平均収入およびボランティア参加率と、35歳未満ART助成利用率と有意な正の相関を認め、それぞれの相関係数(R)は0.38($p = 0.0085$)および0.52($p = 0.0002$)であった(図2および図3参照)。一方、都道府県におけるGini係数や投票率と35歳未満ART助成利用率との間には有意な相関は認めなかった。同様に各都道府県における追加助成の有無と35歳未満ART助成利用率との間にも有意な相関は認めなかった。すべての共変量を同一の多変量解析に投入したモデルの結果では、多重共線性の影響により、人口と医師数はモデルに含めることができず、残りの変数を含めて解析を行った。その結果、都道府県の面積、平均世帯収入、ボランティア参加率、転入率と35歳未満ART助成利用率との間に有意な関連を認めた。平均世帯収入(Coefficient = 0.047, 95%信頼区間, 0.007-0.088 $p = 0.002$)、ボランティア参加率(Coefficient = 1.50, 95%信頼区間, 0.70-2.30, $p = 0.001$)、転入率(Coefficient = -15.0, 95%信頼区間, -25.8 - -4.8, $p = 0.008$)であった。

D. 考察

今回の検討により、35歳未満のART助成利用率は、35歳未満人口1万人あたり15.7人から42.4人まで都道府県間で大きな開きがあることがわかった。また、多変量解析において、35歳未満のART助成利用率が、

平均世帯収入と正の相関を認めた。さらにソーシャル・キャピタルの指標として用いたボランティア参加率とは正の相関があり、転入率とは負の相関を認めた。これらの結果は、35歳未満のART助成利用率が、世帯収入やソーシャル・キャピタル等と関連していることを示唆する。

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た(図1)。このことをいいかえれば、若い年齢層においてARTを利用する女性の数が都道府県間で大きな差異を認めたということである。若い年齢層において、ARTへのアクセスが何らかの理由、例えば経済的要因や不妊治療に対する知識不足等で阻害されているのかもしれない。しかし本研究では、不妊治療を受けている患者数あたりの人数ではなく、20-34歳までの総人口あたりのART助成数を計算しているため、この数字は多岐にわたる要因が影響を与えているものと考えられる。挙児希望の有無の影響を考慮することができていないため、ARTへのアクセスが阻害されているのか、そもそも挙児希望がないのかを判断することはできないのが最大の問題点と考えられる。

にもかかわらず、35歳未満のART助成利用率が平均世帯収入と有意な正の相関を認めたことは興味深い。ARTによる治療費は通常1採卵周期あたり20-50万円と高額であり、さらに健康保険の適応はない。国が主導する「不妊に悩む方への特定治療支援事業」による治療費助成があるにせよ、不妊治療を受けている若い患者にとって、

ARTを受けるかどうかの判断に経済的要因が大きく関与しているものと推測される。

他方で35歳未満のART利用率と、所得格差の指標である都道府県レベルのGini係数とは関連を認めなかった。地域の所得格差がヘルスアウトカムに及ぼす影響については日本からも多く報告されているが、ARTという妊娠をめざすための治療の選択に対しては、所得格差のおよぼす影響は軽微なものなのかもしれない。

35歳未満のART利用率とボランティア参加率とは正の相関を認め、転入率とは負の相関を認めた。このことは、ソーシャル・キャピタルといった地域レベルの要因が、若い年代における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を示唆している。人が長く居住し、助け合うといった地域の環境が、35歳未満の不妊患者においてARTへすすもうという行動にポジティブに作用しているかもしれない。近所との関わり合いが強い地域では、妊娠や子供を持つことに対する期待(またはプレッシャー)が働き、ARTを受けの一要因となっているのかもしれない。

本研究は都道府県を対象とした地域相関研究であるため、本研究で得られた結果が必ずしも個人レベルには適応できない。前述したように、挙児希望の有無を考慮できていないため、35歳未満の患者におけるARTへのアクセスが阻害されているのか、そもそも挙児希望がないのかを区別することもできない。本研究で認められた、世帯収入やボランティア参加率、転入率といっ

たソーシャル・キャピタル等の地域レベルの社会経済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には、個人を対象とした研究が必須である。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予定していきたい。

E . 結論

都道府県を対象とした地域相関研究を行い、35歳未満のART助成利用率が、35歳未満人口1万人あたり15.7人から42.4人まで都道府県間で大きな開きがあることがわかった。35歳未満のART助成利用率が、平均世帯収入と正の相関を認め、ソーシャル・キャピタルの指標として用いたボランティア参加率とは正の相関を認め、転入率とは負の相関を認めた。これらの結果は、35歳未満のART助成利用率が、世帯収入やソーシャル・キャピタル等の地域レベルの社会経済要因と関連していることを示唆する。本研究では、拳児希望の有無を考慮できていないため、今後は都道府県、中核市・政令市内での個票を用いた研究を予定していきたい。

<参考文献>

- 1) 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. doi: 10.1002/rmb2.12252.
- 2) Chambers GM, Hoang VP, Illingworth PJ. Socioeconomic disparities in access to ART treatment and the differential impact of a policy that increased consumer costs. *Hum Reprod.* 2013;28(11):3111-7. doi: 10.1093/humrep/det302.
- 3) 都道府県別人口推計（2016年）：
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&query=%E4%BA%BA%E5%8F%A3%E6%8E%A8%E8%A8%88&layout=dataset&toukei=00200524&tstat=000000090001&cycle=7&month=0&tclass1=000001011679&stat_infid=000031560319
- 4) 都道府県別収入：全国消費実態調査 平成26年全国消費実態調査 全国家計収支に関する結果 二人以上の世帯：
<https://www.e-stat.go.jp/dbview?sid=0003121770>
- 5) 国立社会保障・人口問題研究所 人口統計資料集(2017年版)：
<http://www.ipss.go.jp/syoushika/tohkei/Popular/Popular2017.asp?chap=12&title1=%87%5D%87U%81D%93s%93%B9%95%7B%8C%A7%95%CA%93%9D%8Cv>
- 6) 厚生労働省（2016年）医師・歯科医師・薬剤師調査の概況：
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/shi/16/index.html>
- 7) 平成29年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告. *日産婦誌* 2018; (70)9. 1817-1876.
- 8) 全国消費実態調査 平成26年 地域別年間収入のジニ係数:

- <https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200564&tstat=000001073908&cycle=0&tclass1=000001073965&tclass2=000001086875&tclass3=000001086878&second2=1>
- 9) 総務省 第 48 回衆議院議員総選挙 都道府県別有権者数、投票数、投票率
<http://www.soumu.go.jp/senkyo/48sansokuhou/index.html>
- 10) 平成 28 年社会生活基本調査: 男女, ボランティア活動の形態, ボランティア活動の種類別行動者数(10 歳以上) - 全国, 都道府県
<https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200533&tstat=000001095335&cycle=0&tclass1=000001095377&tclass2=000001095378&tclass3=000001095386&tclass4=000001095390&second2=1>
- 11) 住民基本台帳人口移動報告 (2016 年):
https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200523&tstat=000000070001&cycle=7&year=2016&month=0&tclass1=000001011680&result_back=1&second2=1

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 日本臨床 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 日本臨床社 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（予定を
含む。）**

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

表 1. 47 都道府県における 35 歳未満 ART 助成利用率(1 万人あたり)および各要因の分布

Table 1. Demographics, income inequality and social capital indicators of prefectures (N=47).

	Mean (SD) or n (%)	Median (range)
Population (10,000 persons)	270.1 (274)	163 (57 - 1362.4)
Area (Km ²)	8040 (11700)	6096 (1876 - 83,456)
Number of women at the age 15-34 (10,000 persons)	20.4 (24.7)	11.8 (3.6 - 13.4)
Mean income per capita (10,000 yen)	617 (56.6)	612 (470 - 769)
Mean age at first marriage	29.1 (0.38)	29.1 (28.6 - 30.5)
Number of doctors	6797 (7583)	4081 (1805 - 44,136)
Number of IVF clinics	13.1 (16.4)	7 (2 - 100)
Number of women receiving ART reimbursement	663 (721)	400 (128 - 3241)
Number of cycles receiving ART reimbursement	1031 (1119)	620 (210 - 5118)
Number of women < 35 years who receive ART reimbursement per 10,000 women	35.2 (6.1)	33.4 (22.0 - 58.8)
Gini coefficient	0.35 (0.015)	0.35 (0.32 - 0.38)
Voting rate in the lower house election (%)	54.9 (4.0)	55.2 (46.5 - 64.1)
Volunteer rate (%)	27.9 (3.5)	27.8 (20.6 - 33.9)
Move-in ratio (%)	1.5 (0.39)	1.5 (0.91 - 3.0)
Additional grant for ART at prefecture (%)	36 (76.6)	-
Shifting age limitation for reimbursement (%)	2 (4.3)	-
Increase the number of reimbursement (%)	11 (23.4)	-
Increase amount of reimbursement (%)	20 (42.6)	-
Shifting income limitation for reimbursement (%)	6 (12.8)	-
Additional grant for non-ART treatment or infertility testing (%)	23 (48.9)	-
Others (%)	10 (21.3)	-

表 2. 35 歳未満 ART 助成利用率(1 万人あたり)と各要因との関連

Table 2. Association of income inequality and social capital with proportion of women receiving ART reimbursement less than 35 years.

	Bivariate analysis		Multivariate analysis	
	Coefficient (95% CI)	p value	Coefficient (95% CI)	p value
Log(population (10,000 persons))	-3.5 (-6.9 to -0.22)	0.037	-	
Log(area (Km ²))	-2.9 (-6.9 to 1.14)	0.15	-6.5 (-10.4 to -2.5)	0.002
Mean income per capita (10,000 yen)	0.061 (0.016 to 0.11)	0.008	0.047 (0.007 to 0.088)	0.02
Mean age at first marriage	-6.7 (-13.7 to 0.22)	0.06	0.017 (-9.4 to 9.5)	0.997
Log(number of doctors)	-3.5 (-7.0 to -0.0013)	0.05	-	
Log(number of IVF clinics)	-1.7 (-4.8 to 1.43)	0.28	1.45 (-1.86 to 4.8)	0.38
Gini coefficient	-157.8 (-330.8 to 15.1)	0.073	77.0 (-59.6 to 213)	0.26
Voting rate in the lower house election (%)	0.20 (-0.48 to 0.88)	0.55	-0.32 (-0.95 to 0.30)	0.3
Volunteer rate (%)	1.33 (0.67 to 1.99)	<0.001	1.50 (0.70 to 2.30)	0.001
Move-in ratio (%)	-7.1 (-13.8 to -0.43)	0.038	-15.0 (-25.8 to -4.1)	0.008
Additional grant for ART at prefecture (%)	5.76 (-0.36 to 11.9)	0.065	5.42 (-1.26 to 12.1)	0.11
Shifting age limitation for reimbursement (%)	-2.5 (-15.8 to 10.9)	0.71	0.03 (-11.9 to 11.9)	0.996
Increase the number of reimbursement (%)	4.5 (-1.7 to 10.7)	0.15	1.46 (-3.2 to 6.1)	0.53
Increase amount of reimbursement (%)	-0.25 (-5.7 to 5.2)	0.93	-1.53 (-5.87 to 2.81)	0.48
Shifting income limitation for reimbursement (%)	6.1 (-1.7 to 14.0)	0.12	3.64 (-2.70 to 9.9)	0.25
Additional grant for non-ART treatment or infertility testing (%)	1.0 (-4.4 to 6.4)	0.71	1.1 (-4.0 to 6.1)	0.67
Others (%)	4.58 (-1.86 to 11.0)	0.16	-2.82 (-7.66 to 2.01)	0.24

*Bold values signiice p<0.05.

図 1. 35 歳未満 ART 助成利用率(1 万人あたり)の都道府県別分布

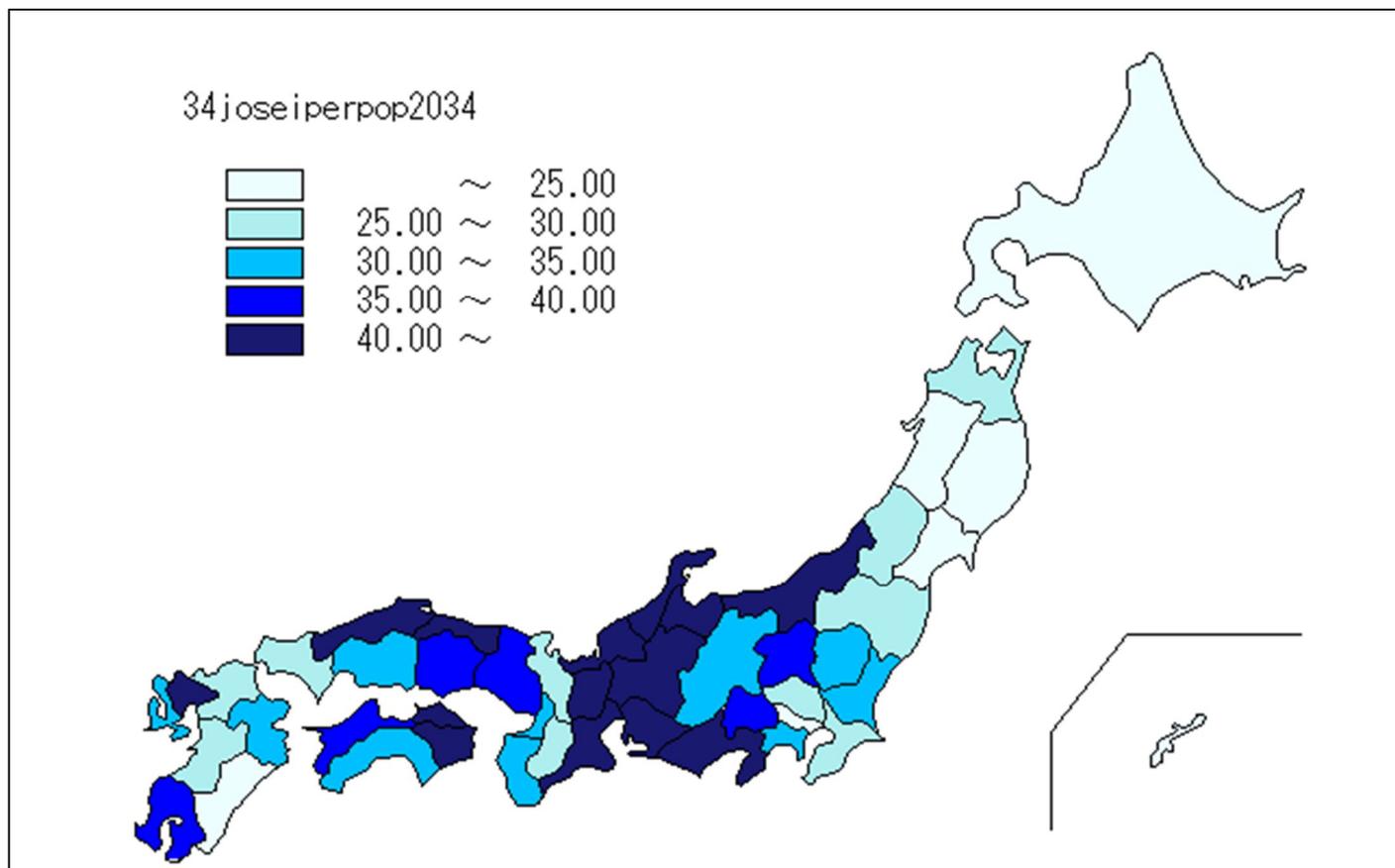


図 2. 二人以上世帯における平均収入と 35 歳未満 ART 助成利用率との相関 (N=47)

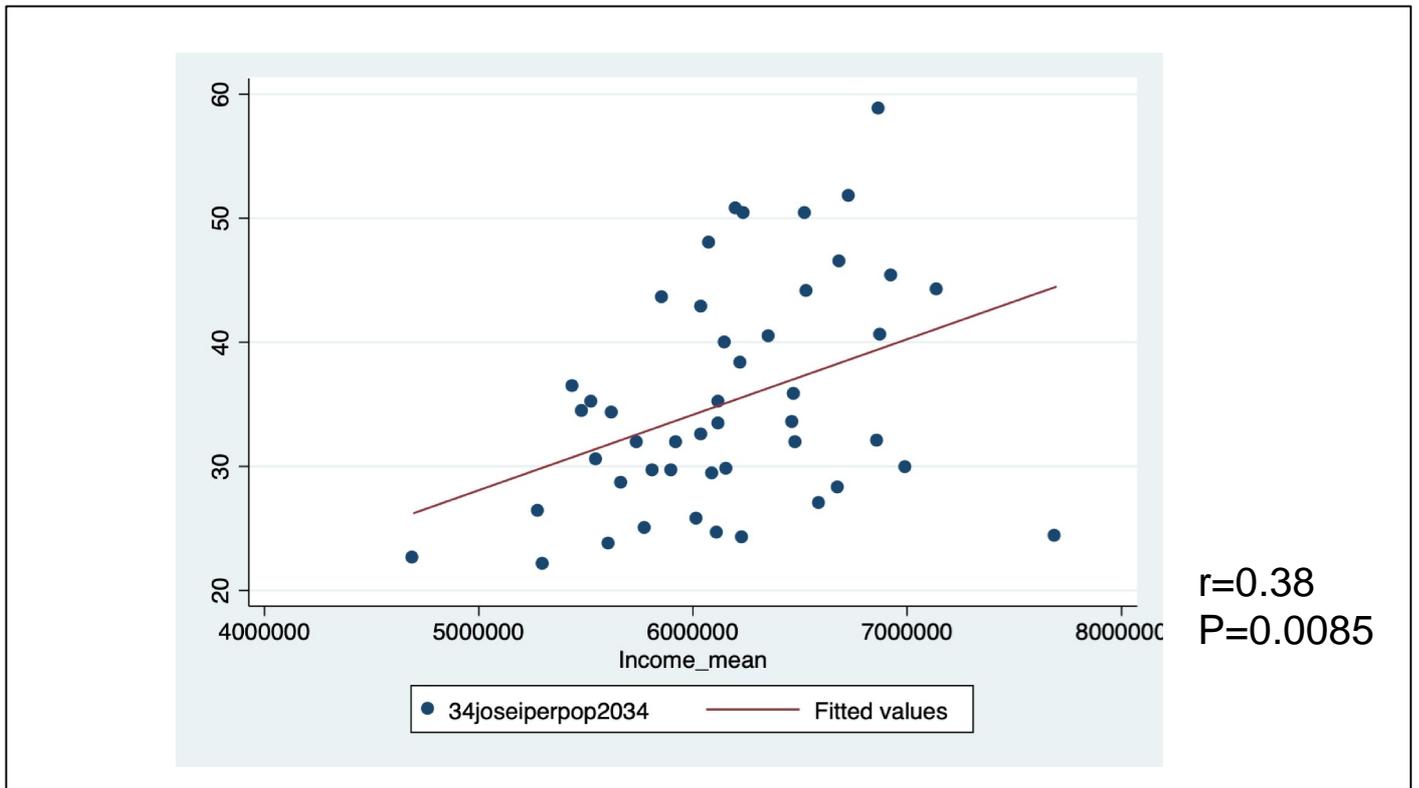


図 3. 都道府県別ボランティア参加率と 35 歳未満 ART 助成利用率との相関 (N=47)

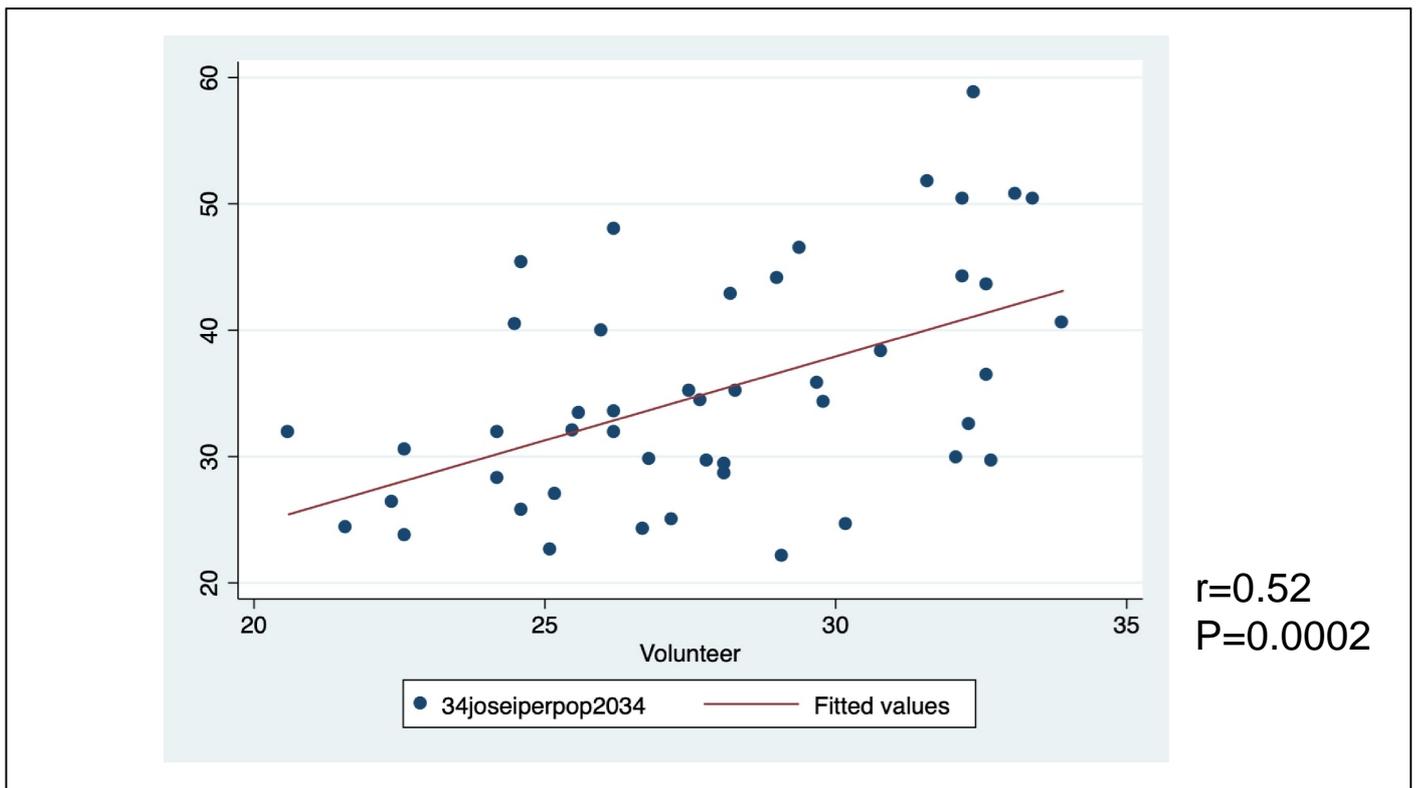


図 4. 都道府県別転入率と 35 歳未満 ART 助成利用率との相関 (N=47)

