

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）

分担研究報告書

「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

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

研究分担者 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
研究分担者 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

研究要旨：フランス等の諸外国や、国内でも一部の「不妊に悩む方への特定治療支援事業」実施主体では、生殖補助医療（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。本研究では、秋田大学医学部附属病院生殖補助医療データベースに登録された治療周期のうち、2011年1月1日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名について2018年12月31日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、胎嚢（+）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。解析対象期間中に妊娠に至った者は「ART妊娠歴なし群」で208名（46.8%）、「ART妊娠歴あり群」で57名（51.8%）であった（ $P=0.35$ ）。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。今後、採卵あたり累積妊娠率の解析、妊娠経過（流産、死産、生産）別の解析や、データベースに含まれる年齢以外の関連要因を含めた解析、徳島大学での分担研究と併せた解析等を検討する。

A. 研究目的

「不妊に悩む方への特定治療支援事業」では、妊娠・出産に伴うリスクが相対的に

少なく生殖補助医療（ART）により出産に至る確率がより高い年齢で治療を受けられるようにすることを目的に、平成26年度

以降、段階的に制度改正が行われてきた。平成 28 年度以降は「初回治療開始時の女性の年齢が 40 歳未満の場合は通算 6 回まで、43 歳未満では通算 3 回まで」治療費の一部助成が実施されている。今後、女性の年齢要件だけでなく、妊娠・出産に至る確率がより高い症例に対し、より重点的な支援を行うことができれば、当該事業の効果や効率を一層高めることが可能である。

フランスでは、ART の公費負担回数の上限は 4 回であるが、ART により出産した場合は再度 ART を 4 回まで公費で受けることができる。国内でも複数の当該事業実施主体が、ART による出産歴のある場合に再度助成を行っている（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”参照）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。そこで本研究では、秋田大学医学部附属病院の ART データベースを用いて、ART による妊娠歴の有無と累積妊娠率の関連を検討する。

B . 研究方法

秋田大学医学部附属病院生殖補助医療データベースに登録された治療周期のうち、2011 年 1 月 1 日以降に初回の採卵を行った未経妊の女性 498 名に対して、2018 年 12 月 31 日までに行われた胚移植周期を対象とした。胚移植に至らなかった 54 名は以下の解析から除外した。

初回の胚移植から初回の妊娠（臨床妊娠、胎嚢（+）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」とした。さ

らに初回の妊娠成立後、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。ART 妊娠歴あり群と ART 妊娠歴なし群は、周期は重複しないが個人は重複している。

2 群間で胚移植回数別の累積妊娠率を算出し比較した。打ち切り症例について妊娠しなかったとみなす Conservative 法と、打ち切り症例の妊娠確率を治療継続症例と同じであるとみなす Optimal 法を用いた。年齢の影響を考慮するため「ART 妊娠歴あり群」は（1）胚移植時年齢と（2）移植胚の採卵時年齢について、年齢階級別（35 歳未満、35 歳以上 40 歳未満、40 歳以上）に累積妊娠率を比較した。2 群の累積妊娠率（Conservative 法）についてカイ二乗検定および年齢階級で層化したマンテル・ヘンツェル検定を行った。Discrete-time survival model を用いて ART 妊娠歴があることの妊娠成立に対する年齢調整オッズ比を算出した。

（倫理面への配慮）

本研究は秋田大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得て実施された（受付番号 2101；平成 31 年 1 月 22 日）。

C . 研究結果

「ART 妊娠歴なし群（444 名、1243 周期）」および「ART 妊娠歴あり群（110 名、275 周期）」の平均年齢（標準偏差）は 35.7 (4.4) 歳および 35.8 (3.6) 歳であった（ $P = 0.77$ ）。

解析対象期間中に妊娠に至った者は

「ART 妊娠歴なし群」で 208 名

（46.8%）、「ART 妊娠歴あり群」で 57 名

(51.8%)であった($P=0.35$)。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($P=0.06$)。胚移植回数別の累積妊娠率(Conservative法)はいずれの移植回数においても有意差を認めなかった(図1)。胚移植時年齢階級別に見ると35歳未満ではいずれの胚移植回数時点でも「ART 妊娠歴あり群」の累積妊娠率の方が高い傾向にあったものの有意差は認めなかった(図2 a-c)。採卵時の年齢階級別で比較すると2群間の差はより小さくなる傾向にあった(図3 a-c)。マンテル・ヘンツェル法を用いて年齢調整を行った、ART 妊娠歴の累積妊娠オッズ比は、胚移植時年齢調整時で1.13(95%信頼区間: 0.73–1.76)、採卵時年齢調整時で1.07(95%信頼区間: 0.69–1.66)であった。

Optimal法でも2群の累積妊娠率に明らかな差は認めなかった(図4、図5、図6)。Discrete-time survival modelを用いてART 妊娠歴があることの妊娠オッズ比を算出すると、胚移植年齢による調整時1.33(95%信頼区間: 0.95–1.86)、採卵時年齢による調整時1.19(95%信頼区間: 0.86–1.68)であった。

D. 考察

本研究の対象者全体では、ART 妊娠歴の有無と累積妊娠率の間に明らかな関連を認めなかった。初回(妊娠後初回)移植の妊娠率は「ART 妊娠歴あり群」でやや高い傾向にあったものの、採卵時年齢を考慮するとART 妊娠歴と累積妊娠率との関連は殆ど認めなかった。一方、年齢階級別に見ると、40代ではART 妊娠歴と累積妊娠率に全く関連

が見られないのに対し、特に35歳未満では有意差はないものの、「ART 妊娠歴あり群」で累積妊娠率が高く推移する傾向にあった。年齢階級別の解析では症例数が少なくなっていることから、同様の疫学研究を先行して実施している徳島大学の症例(分担研究報告書4を参照)と併せて解析することで若い年齢層におけるART 妊娠歴と累積妊娠率の関連がより明らかになる可能性がある。

英国の先行研究(Cameron et al., 2017)によれば、卵巣刺激に続く一連の周期において、初回周期で流産・生産を経験した症例群の6周期目までの累積妊娠オッズ比は、流産経験例で1.4(95%信頼区間: 1.3-1.5)、生産経験例で2.0(95%信頼区間: 1.9-2.2)と報告されている($N=112,549$)。妊娠歴のある症例は妊娠しない症例と比べて子宮内環境や卵巣刺激に対する反応がよい可能性や、流産後に何らかの免疫学的機構により妊娠確率が高まる可能性等が示唆されているが、累積妊娠率について過去のART 妊娠歴との関連を検討した研究は未だ少ない。本研究および徳島大学での分担研究は、症例数は限られるものの国際的にも重要な疫学研究となりうる。

本研究では胚移植回数別の累積妊娠率を算出し、胚移植に至らなかった54名(11%)は除外したが、来年度は、採卵あたりでの解析も検討する。また、妊娠経過(流産、死産、生産)別解析や、データベースに含まれる年齢以外の関連要因(不妊期間、適応、刺激方法、採卵数、受精数、移植数、顕微授精の有無、精子所見、移植胚のグレード、移植操作の難易度、子宮内膜の状態等)を含めた分析も検討していく。

E . 結論

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てART妊娠歴の有無と累積妊娠率の関連を検討した。対象者全体では、ART妊娠歴の有無と累積妊娠率の間に明らかな関連を認めなかったが、35歳未満では、有意差はないものの「ART妊娠歴あり群」で累積妊娠率がやや高い傾向にあった。年齢階級別の解析では症例数が少ないことから、同様の疫学研究を先行して実施している徳島大学の分担研究と併せて解析することで若い年齢層におけるART妊娠歴と累積妊娠率の関連がより明らかになる可能性がある。今後、採卵あたりの累積妊娠率の解析、妊娠経過別の解析や、データベースに含まれる年齢以外の関連要因を含めた分析を検討していく。

G . 研究発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

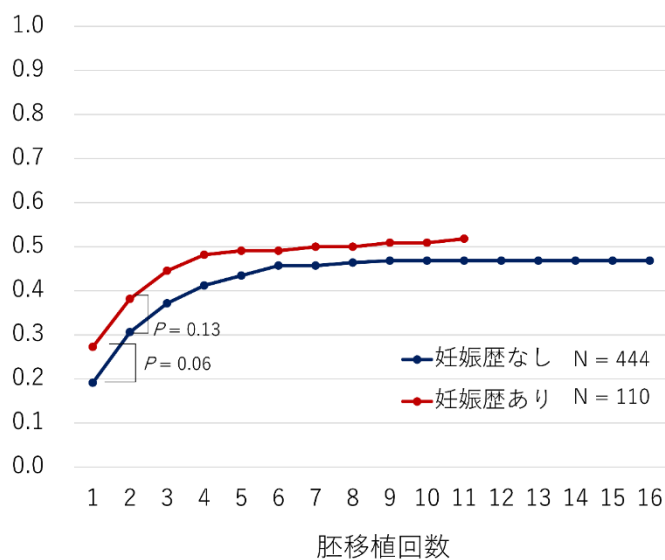
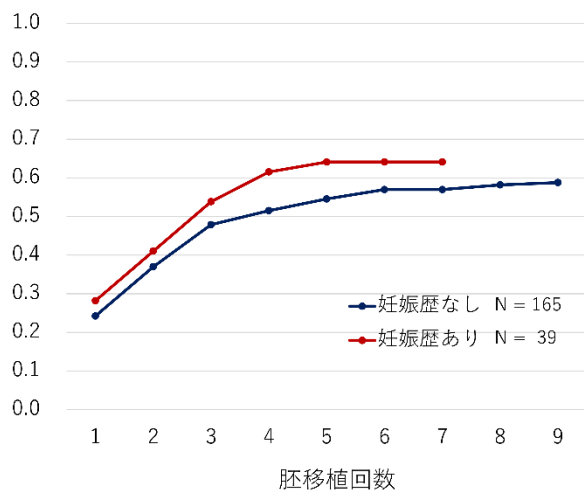
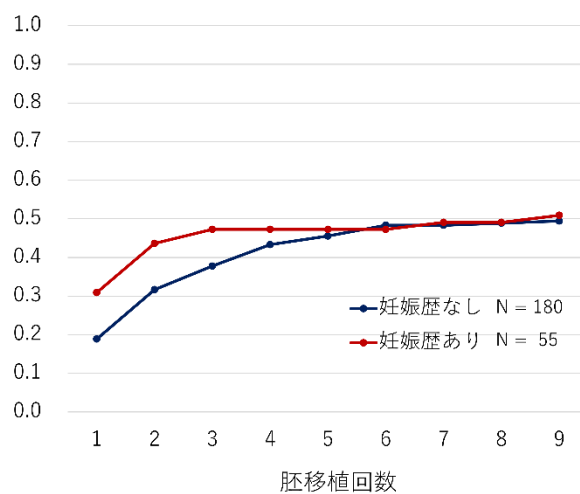


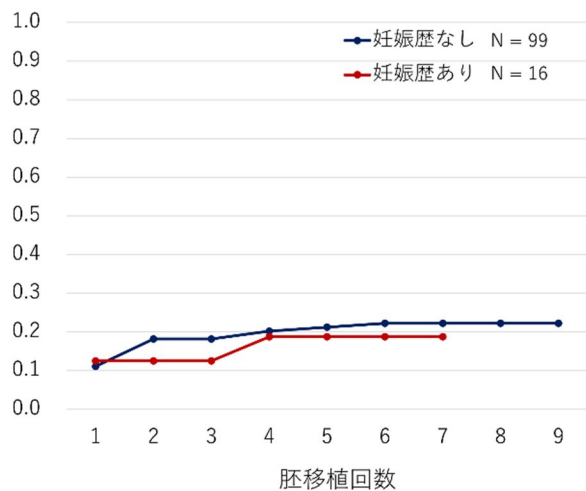
図 1. 累積妊娠率(Conservative 法)



(a) 胚移植時年齢：35歳未満

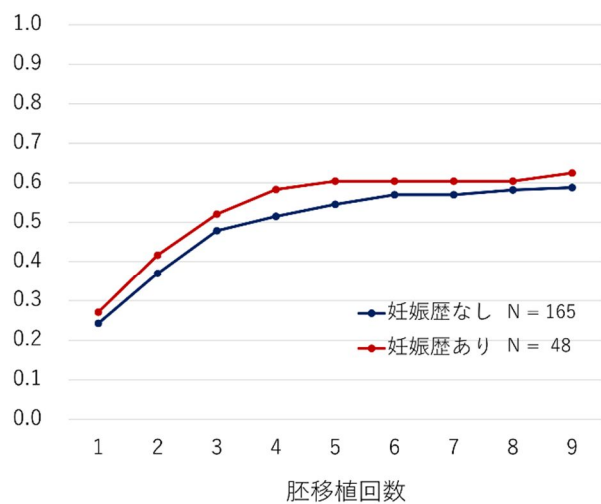


(b) 胚移植時年齢：35歳～39歳

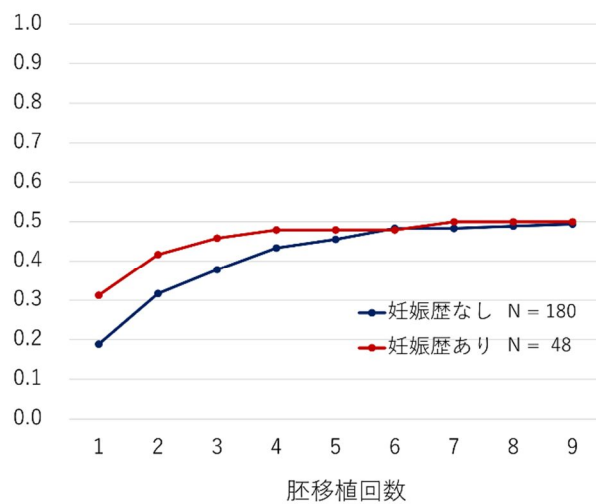


(c) 胚移植時年齢：40歳以上

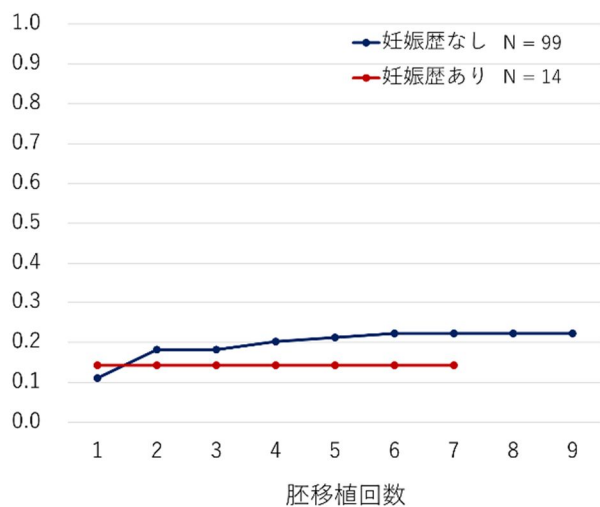
図 2 . 胚移植時年齢別累積妊娠率(Conservative 法)



(a) 採卵時年齢：35歳未満

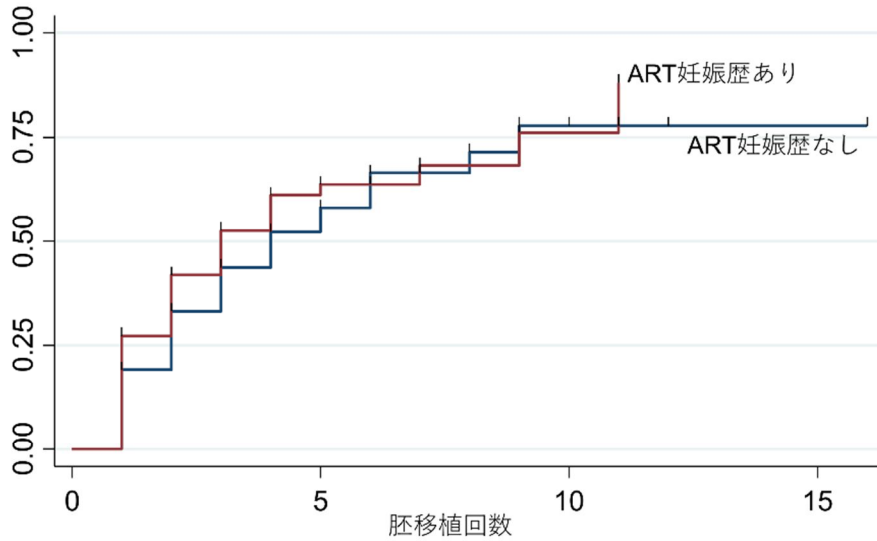


(b) 採卵時年齢：35歳～39歳



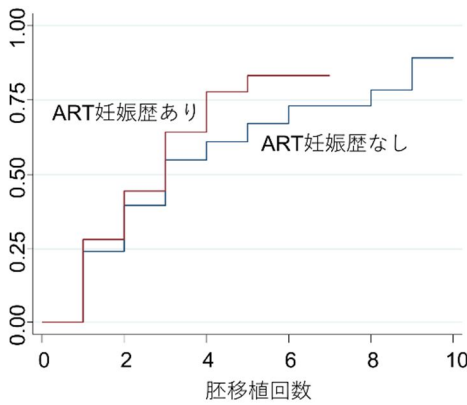
(c) 採卵時年齢：40歳以上

図3 . 採卵時年齢別累積妊娠率 (Conservative 法)

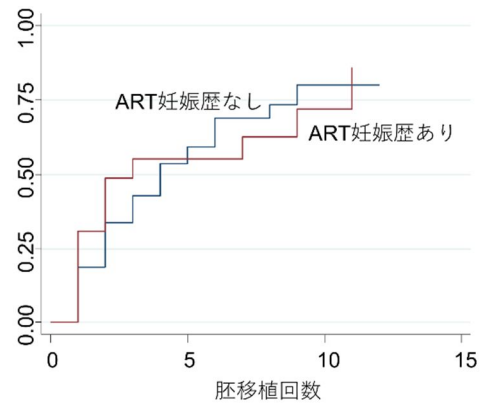


Number at risk					
ART妊娠歴なし	444	80	6	1	
ART妊娠歴あり	110	15	2	0	

図4. 累積妊娠率 (Optimal 法)



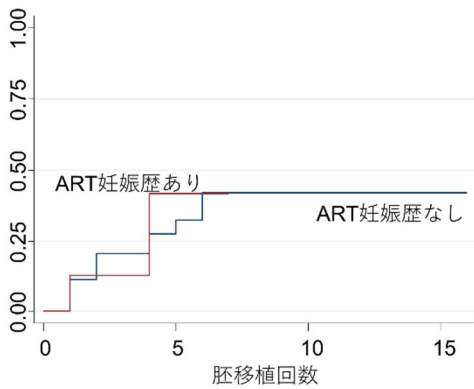
Number at risk						
ART妊娠歴なし	165	104	44	22	10	1
ART妊娠歴あり	39	22	8	2	0	0



Number at risk					
ART妊娠歴なし	180	33	2	0	
ART妊娠歴あり	55	9	2	0	

(a) 胚移植時年齢：35歳未満

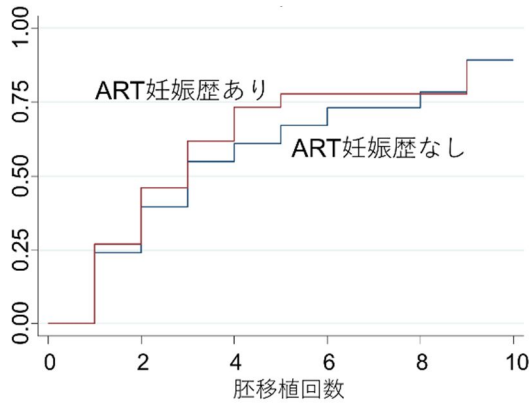
(b) 胚移植時年齢：35歳～39歳



Number at risk					
ART妊娠歴なし	99	15	3	1	
ART妊娠歴あり	16	2	0	0	

(c) 胚移植時年齢：40歳以上

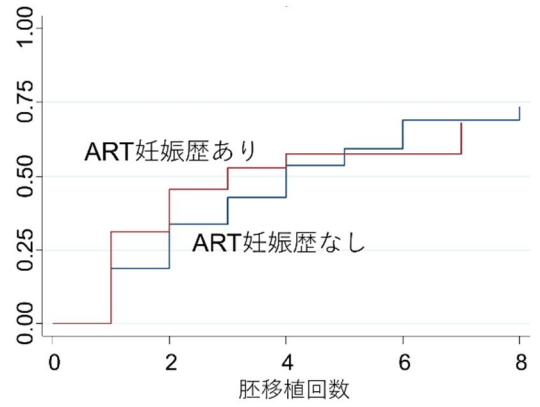
図5. 胚移植時年齢別累積妊娠率 (Optimal 法)



Number at risk

ART妊娠歴なし	165	104	44	22	10	1
ART妊娠歴あり	48	27	10	4	2	0

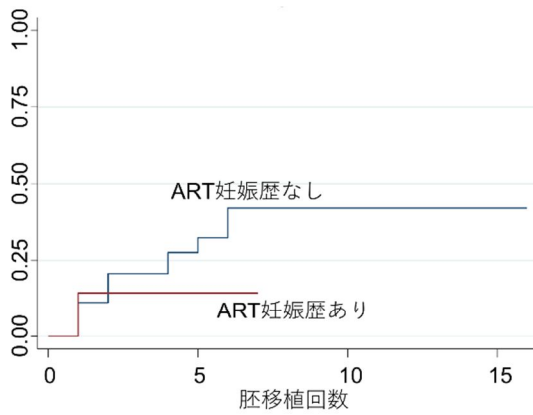
(a) 採卵時年齢：35歳未満



Number at risk

ART妊娠歴なし	180	125	53	21	7
ART妊娠歴あり	48	24	10	5	2

(b) 採卵時年齢：35歳～39歳



Number at risk

ART妊娠歴なし	99	15	3	1
ART妊娠歴あり	14	2	0	0

(c) 採卵時年齢：40歳以上

図6. 採卵時年齢別累積妊娠率 (Optimal 法)