

令和元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 准教授

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、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。

今年度は経済的支援の観点から、所得と不妊治療に関する2つの疫学研究（小林・左）と韓国の訪問調査（石原）を行った。ART出産歴のある場合の助成条件を検討するため累積出産率の評価（桑原）と生殖医療が周産期医療に与える影響についても検討した（齊藤）。最後に、当該事業を活用した医療と登録制の質の向上に向けて、125の都道府県・指定都市・中核市（都道府県等）を対象に指定医療機関の認定審査状況に関する調査を行った（寺田）。

第15回出生動向基本調査（夫婦調査）の二次分析から、高所得層は不妊の検査・治療を受ける可能性が高いことが示され、埼玉県特定不妊治療費助成事業受給者の個票情報から累積妊娠率は、所得が低い群で高い群と比べ有意に低く、累積妊娠率の差の要因の一つに所得が低い群における高い申請中断率が考えられた。今後、不妊検査助成や一般不妊治療助成といった「入り口」からの経済的支援、所得に応じた特定不妊治療費助成事業助成額の増額、経済的支援策の周知等について検討するとともに、治療の障壁となる社会的要因についても調査が必要である。今年度の訪問調査先の韓国では、不妊治療の保険適用化を含む強力な経済的支援を実施し、同時に保険制度を活用した登録制の基盤を構築していたが、最近の不妊治療のデータは未公表であった。韓国の不妊治療の保険適用化は、健康保険審査評価院による厳しい保険適用基準と医療機関評価を伴っており、わが国で人工授精とARTを直ちに保険診療の枠組に入れることは課題も多いが、現行制度内での自己負担額の減額や、安定的な登録制の整備については別途検討が必要である。

ART出産歴のある場合の助成条件の検討として、ART累積出産率は有用な疫学指標であることが確認できたため、ART出産歴の有無別に解析を追加し、助成の条件について検討していく。また、日本産科婦人科学会の生殖データの解析から、子宮内反症の多くがホルモン補充周期における凍結融解胚移植で発症していること、全症例が経膈分娩で発症していることが明らかとなり、生殖医療を推進した場合に周産期医療全体にどのような影響を及ぼしうるのか、継続的な評価が必要である。

諸外国では医療機関の認定審査を医療と登録制の質の向上に活用しているが、特定不妊治療実施医療機関の認定審査において生殖医療専門医が同行する実地審査を行っているのは24都道府県等にとどまり、現行の認定審査の形骸化が懸念された。全国一律の審査基準に基づいた広域の審査体制（都道府県等間の連携や認定審査に関わる全国統一的な部署・管理運営機関の設立等）を構築し、登録制に関する品質管理も同時に実施すること等について議論していく必要がある。

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・公衆衛生学講座准教授）

研究分担者

石原 理（埼玉医科大学産科婦人科教授）
小林 廉毅（東京大学大学院医学系研究科
公衆衛生学教授）
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）
齊藤和毅（東京医科歯科大学大学院 茨城県
小児周産期地域医療学講座助教）

研究協力者

齊藤 英和（梅ヶ丘産婦人科 ART センター
長）
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職員）

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。
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「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。

不妊治療の意思決定には経済的要因が大
きな影響を与えることが知られている。昨

年度の研究から、若年者（35歳未満）に
おける人口あたり生殖補助医療（ART）助
成金利用率は都道府県によって2倍以上の
開きがあることが示され、ART助成金利用
率は県別平均世帯収入と正の相関を認め
た。今年度はわが国の不妊に悩む夫婦の社
会経済的要因と受療行動の関係を明らかに
するため、出生動向基本調査の二次分析を
行う。さらに所得が特定不妊治療助成利
用率およびARTに及ぼす影響を検討するた
め、埼玉県内における特定不妊治療費助成
受給者情報を用いた後ろ向き観察研究を実
施する。不妊治療への公費負担制度を助成
制度（難妊施術支援事業）から保険適用へ
転換し、強力な経済的支援を行っている韓
国について保険適用化の経緯と現状および
課題について訪問調査を行う。

特定不妊治療費助成事業の助成回数につ
いては一部の自治体で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。
昨年度は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妊娠歴の
有無と妊娠率の差を検討した。今年度は徳
島大学の症例を用いて臨床妊娠するも流産
した症例を考慮にいれ、「累積出産率」に着
目した検討を行う。

ARTの普及の観点から生殖医療が周産期
医療全体にどのような影響を及ぼすかを明
らかにすることも重要である。凍結融解胚
を移植した際に、着床環境をホルモン補充
により調整した場合の周産期リスクについ
て、今年度は子宮内反症に着目した疫学研
究を実施する。

最後に、当該事業を医療と登録制の質の

向上に活用するための検討を行う。諸外国では、政府は法に基づいて生殖補助医療実施医療機関を指定し、認定審査業務を医療と登録制の質の向上の機会と位置づける国が多い。今年度は、特定不妊治療実施医療機関の認定審査業務を医療と登録制の品質管理に活用することが可能か検討するため、当該事業実施主体である全国の都道府県等（47 都道府県と 78 指定都市・中核市）を対象として、指定医療機関の認定審査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. 社会経済的要因と不妊治療の関連—出生動向基本調査個票情報を用いた解析

第 15 回出生動向基本調査（夫婦調査）の二次分析を行った。有効回答数 6,598 票のうち、不妊に悩んだ経験のある者は 2,253 人（34%）、このうち検査・治療を受けたことがある者（受療あり）は 1,154 人（51%）であった。世帯所得（4 階級）別にみると低所得層の 44%から高所得層の 62%まで、所得が高いほど受療の割合が高かった。受療の有無を被説明変数、世帯所得を説明変数、その他の変数（夫婦の年齢、結婚年数、夫婦の学歴、夫婦の職位、現存している子供の数、両親との同居経験、居住地域）を共変量とした多重ロジスティック回帰分析（1,882 人）では、中所得（世帯年収 401 万円～600 万円）に対し

て、高所得（世帯年収 >800 万円）は受療と有意な関連を認めた（OR 1.57、95% CI 1.18-2.10）。また、調査時点で妻が「正社員」に対して「家事・学生・その他」であること（OR 1.36、95% CI 1.05-1.77）、現存している子供の数が少ないほど（OR 0.78、95% CI 0.70-0.87）、結婚年数が長いほど（OR 1.04、95% CI 1.01-1.06）受療と有意な関連を認めた。

2. 生殖補助医療における所得が治療内容および助成金利用に及ぼす影響の検討

埼玉県および越谷市より、2016 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までの 2 年間に於ける助成金事業の個票情報を入手した。夫婦合算の平均所得は 423 万円-432 万円であり、国が設定している所得制限（730 万円以下）で、大部分の不妊治療を受けている人がカバーされていたが、専業主婦（所得を 0 と申告した妻）は 48%に上った。埼玉県の個票情報を用いた解析では、6 回の助成回数での累積妊娠率は 56.6%であり、4 回目以降プラトーに達する傾向を認めた。累積妊娠率は夫婦合算の所得が低い群で、高い群に比べ有意に低く、妊娠せずに申請を中断してしまう申請中断者の割合が、所得の低い群で有意に高かった。所得と申請の際の治療種別や、体外受精、顕微授精などの治療方法、不妊治療施設に支払った費用との間に有意な関連は認めなかった。

3. 諸外国における生殖補助医療公費負担制度の検討：韓国の不妊治療支援

国会議員会館で行われた政策討論会の傍聴とインタビュー調査（難妊家族連合

会、保健福祉部出産政策課、国家生命倫理審議委員会、ソウルマリア病院、ソウル国立大学医学部）を実施した。韓国では少子化対策の一環として、2006年に難妊施術支援事業を開始以降、支援内容を拡充し、2017年10月に人工授精とARTについて保険適用化を実現した。現在は健康保険制度と助成制度（難妊施術支援事業）の二本立ての支援を実施しており、44歳までは自己負担率30%で新鮮胚移植周期4回，凍結胚移植周期3回，人工授精3回に加え、自己負担率50%で新鮮胚移植周期3回，凍結胚移植周期2回，人工授精2回を受けることができ、一定所得以下であれば難妊施術支援事業による追加支援により、実質自己負担率を10%以下まで下げることができる。45歳以上も同内容の治療を自己負担率50%で受けることができ、難妊施術支援事業も適用されることから、国民は極めて少ない自己負担で十分回数の治療が保証されていた。保険適用化により診療や処方自由度は一部制限されたものの、大幅な単価引き下げもなく治療件数が増加したことから医療関係者からは概ね好意的に受け止められていた。さらに、保険適用化に伴って診療行為と薬剤に関する個人別情報はレセプトデータとして自動的に蓄積されるようになっていた。調査時点で治療件数や妊娠率に関する情報は非公開であった。

4. ART 初回採卵周期における累積出産率の検討

2010年4月から2018年12月までに徳島大学病院で実施した初回採卵実施症例635例に実施した胚移植周期876周期を対象として、累積出産率を患者背景と比較検

討した。全体の初回移植あたり出産率は33.1%、累積出産率は45.2%（6回目の移植が最多回数）であった。年齢が若く、採卵回数が多い症例ほど、累積出産率が高い傾向にあった。移植可能胚盤胞数が累積出産率に与える影響は明確ではなかった。

5. 子宮内膜調整法が周産期予後に及ぼす影響に関する検討

日本産科婦人科学会のARTオンライン登録データを用いて着床環境をホルモン補充により調整した場合の子宮内反症のリスクについて分析をおこなった。生産分娩に至った173,263症例のうち、子宮内反症は75例確認され、このうち、新鮮胚移植による妊娠は1例であり、凍結融解胚移植が74例であった。さらに、凍結融解胚移植のうち、子宮内膜調整法の情報がある39周期は全てホルモン補充周期であった。分娩方法に関しては、75例の子宮内反症症例はいずれも経膈分娩が行われていた。

6. 都道府県等における特定不妊治療実施医療機関の認定審査状況

全国125の都道府県等を対象に、指定医療機関の認定審査体制とUMIN個別調査票登録に関する記載欄の取扱状況について調査を実施した。各都道府県等が指定する指定医療機関数（中央値）は3医療機関と少なく、生殖医療専門医が同行する実地審査を行っていたのは24都道府県等にとどまっていた。UMIN症例登録番号不記載例に対しては4割の都道府県等が医療機関に照会を行っていたが、一定数の症例登録番号不記載申請が存在することも推察された。

D. 考察

第15回出生動向基本調査(夫婦票)の二次分析からは、世帯年収が800万円を超える高所得層は、他の要因を調整後も有意に不妊の検査・治療を受ける可能性が高いことが示された。これは海外での先行研究に一致する結果であり、わが国でも医療機関を受診していない潜在的な不妊患者が低所得層ほど多く存在する可能性が示唆された。今後、不妊検査助成や一般不妊治療助成といった「入り口」からの経済的支援、「不妊に悩む方への特定治療支援事業」の助成額の所得に応じた増額、そして経済的支援を広く周知する政策などが検討されうる。所得に伴う受療行動の差は社会的理由(ヘルスリテラシー、就労、心理的障壁など)に依る可能性も高いため、社会的要因の検討も必要である。

埼玉県および越谷市の協力のもと、おそらく日本で初めて行った特定不妊治療費助成個票情報の解析から、累積妊娠率は所得の低い群で高い群に比べ有意に低いことが示された。その要因の一つに所得の低い群における高い申請中断者の割合があげられたが、不妊原因などの患者背景や治療内容の詳細は不明である。次年度は日本産科婦人科学会生殖データベースと今回の検討で得た個票情報を連結し、所得がARTの治療内容におよぼす影響について詳しく検討する。なお、今回の受給者の平均所得は男性で346万円であったのに対して、女性で76万円と有意に低く、所得のない専業主婦の割合が約半数を占め、一般的な女性の就業率より低かった。解析対象となった埼玉県(政令市・中核市を除く)が都市部を含んでいないことに加え、治療に伴う離職の可能性も

その理由として考えられる。

韓国では少子化対策の一環として、2006年以降、不妊治療に対する経済的支援を急速に拡大しており、世界で最も少ないレベルの経済的負担で十分な回数の治療を受けられるようになっている。施術件数、妊娠率、保険給付を含む支出額等のデータは全て公開前であったが、社会経済的に類似点が極めて多いわが国にとって、難妊治療支援政策の効果は注視していく必要がある。韓国で正確なデータベースの基盤を構築できたのは保険適用化の大きな利点であり、医療機関から保険請求された実績は自動的にレジストリーとして活用できる。一方で健康保険審査評価院による厳しい保険適用基準や医療機関評価に対しては医療機関から懸念する声も聞かれた。わが国で人工授精とARTを直ちに保険診療の枠組に入れることは課題が多いものの、現行制度の中で自己負担額を下げることや、安定的な登録制の整備を行うことは別途検討していく必要がある。

今年度の徳島大学の疫学研究からは、累積出産率は年齢、採卵数と相関し、ARTの有用な指標であることが示された。昨年度の解析は、ART妊娠のある症例は、ART妊娠のない症例に比して初回妊娠率が有意に高く、その後の累積妊娠率も高い累積妊娠率(有意差は認めない)を示していた。今回の検討は、初回採卵実施症例での出産成立に着目して解析を行ったので、次年度は、出産を終えた症例のその後の経過に着目し、ART妊娠・出産の有無が、その後の採卵・胚移植と得られた凍結胚を用いた複数回の融解移植によって得られる累積妊娠率に及ぼす影響を検討していく。

2012年から2015年の間にわが国で実施された生殖補助医療後の子宮内反症例のうち98.7%が凍結融解胚移植後で、これら凍結融解胚移植後の妊娠において、移植時の子宮内膜調整法のデータが迎れるものは全てホルモン補充により子宮内膜が調整されていた。ホルモン補充周期での凍結胚移植は癒着胎盤のリスクを増加させるため、胎盤の異常な癒着を介して子宮内反症のリスク上昇に寄与する可能性がある。また分娩はいずれも経膈分娩で行われており、子宮内反症が手術室のない分娩施設や、通常の分娩体制の中で突然に発症する可能性があることを示している。生殖補助医療を推進した場合に周産期医療全体にどのような影響を及ぼしうるのか、今後も継続的な評価が必要である。

都道府県等の認定審査体制の調査では、生殖医療専門医が実地審査に携わる都道府県等は少なく、認定審査の形骸化が懸念された。認定審査を形式的なものでなく、医療の質を高める一つの手段として位置付けるには、全国一律の審査基準に基づいた広域の審査体制（都道府県等間の連携や認定審査に関わる全国統一的な部署・管理運営機関の設立等）を構築していく必要がある。広域審査体制の構築等により実地審査の充実を図ることができれば、登録制に関する品質管理も同時に実施できる可能性がある。行政、学会、医療機関、患者、全ての関係者が共同して、効率的・効果的な助成制度を作っていくことが望まれる。

E. 結論

第15回出生動向基本調査と埼玉県特定不妊治療費助成事業の個票情報を用いた解

析から、高所得層は他の要因を調整後も不妊の検査・治療を受ける可能性が高いこと、特定不妊治療の累積妊娠率は、所得が低い群で高い群と比べ有意に低いことが示され、累積妊娠率の差の要因の一つに所得が低い群における高い申請中断率が考えられた。韓国では、不妊治療の保険適用化を含む強力な経済的支援を実施し、同時に保険制度を活用した登録制の基盤を構築していたが、最近の不妊治療のデータは未公表であった。わが国で人工授精とARTを直ちに保険診療の枠組に入れることは課題も多いが、現行制度内での自己負担額の減額や、安定的な登録制の整備については別途検討が必要である。

有用な指標であることが確認できたART累積出産率についてはART出産歴の有無別の解析を追加し、ART出産歴のある場合の助成条件について検討していく。また、日本産科婦人科学会生殖データから子宮内反症の多くがホルモン補充周期における凍結融解胚移植で発症していること、全症例が経膈分娩で発症していることが明らかとなった。生殖補助医療の普及が周産期医療に与える影響についても継続して注視していく。

当該事業を医療と登録制の質の向上に活用するため、全国一律の審査基準に基づく広域の審査体制を構築し、登録制に関する品質管理を同時に実施すること等についても議論していく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- Jwa SC, Nakashima A, Kuwahara A, et al.
Neonatal outcomes following different ovarian stimulation protocols in fresh single embryo transfer. *Sci Rep*. 2019;9(1):3076.
- 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;19(1):192.
- Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada T, Ichikawa T. Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2017 by the Ethics committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*, 2019 Nov 21;19(1):3-12.
- Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H.: Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Hum Reprod*. 2019 Aug 1;34(8):1567-1575.
- Saito K, Kuwahara A, Ishikawa T, Morisaki N, Miyado M, Miyado K, Fukami M, Miyasaka N, Ishihara O, Irahara M, Saito H. Reply: Artificial cycle 'per se' or the specific protocol of endometrial preparation as responsible for obstetric complications of frozen cycle? *Human Reprod* 2019; 34:2554-2555.

- Ishihara O, Banker M, Fu B: ART Surveillance in Asia. *Assisted Reproductive Technology Surveillance* (Ed. By Kissin DM et al) p133-41, Cambridge University Press 2019
- 左勝則、石原理 世界のガイドライン 生殖医が知っておくべきこと、産科医ができること 生殖と周産期のリエゾン p179-184. (池田 智明ら編)(分担執筆) 診断と治療社 2020
- 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) III -その他の内分泌疾患を含めて-」 p233-8 日本臨床社 2019
- 左勝則. 多嚢胞性卵巣におけるアロマターゼ阻害薬レトロゾールによる排卵誘発. *医学書院. 臨床婦人科産科*. 2019. 73. 12. p1217-1221.
- 左勝則、石原理. 今すぐ知りたい! 不妊治療 Q & A- 基礎理論から Decision Making に必要なエビデンスまで. (久慈直昭ら編)(分担執筆) 医学書院. P326-327. 2019
- 石原理 生殖医療のこれからの課題 *医学と薬学* 76(1):53-56, 2019
- 石原理 本邦の ART の成績 *臨床泌尿器科* 73(13):962-6, 2019
- 石原理 生殖医療と胚研究の規制のあり方 *Precision Medicine* 2(14):1344-7, 2019

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし