

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  
(健やか次世代育成総合研究事業)

「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)

総合研究報告書

研究代表者 前田 恵理

令和 4年 5月

## 目次

### I 総合研究報告

- 「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  
前田 恵理・・・・・・・・・・ 2

### II 分担研究報告

1. わが国の不妊治療と社会経済的要因に関する研究  
小林 廉毅・・・・・・・・・・ 1 1
  2. 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（2018-2019）  
不妊に悩む方への特定治療支援事業に関連する年齢制限の有無が及ぼす影響（2020）  
桑原 章・・・・・・・・・・ 1 5
  3. ART 助成利用に影響を及ぼす要因の探索および埼玉県内の特定不妊治療支援事業の個票情報  
を用いた検討  
左 勝則・・・・・・・・・・ 2 3
  4. 助成要件に関する疫学的検討（2018・2020 年度）  
都道府県等の医療機関認定審査実施状況（2019 年度）  
寺田 幸弘・・・・・・・・・・ 6 8
  5. 諸外国における生殖補助医療公費負担制度の検討：台湾と韓国の不妊治療支援  
石原 理・・・・・・・・・・ 7 2
  6. 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  
齊藤 和毅・・・・・・・・・・ 7 8
- III 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 8 5

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）

総合研究報告書

「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：**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、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）のあり方について、主に助成対象範囲、医療機関指定や症例登録等を通じた生殖補助医療（ART）の質の保障、適切な情報提供の3つの観点から疫学研究および海外調査を実施した。助成対象範囲については、日本産科婦人科学会生殖データベース分析から、特定不妊治療費助成事業の年齢制限には若年での治療の推進に一定の効果があつたことが示唆された。若い年齢層に重点的な支援を行う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も示唆された一方で、年齢制限を設けずに独自助成をしている高知県では、高齢のART実施件数・助成件数とも増加傾向にあつた。都道府県別「35歳未満のART助成利用率」には大きな開きがあり、平均世帯収入やソーシャル・キャピタルと関連していた。そこで埼玉県内の助成受給者情報と日産婦ART-DBをリンケージして解析したところ、高所得群に比べて低所得群では申請中断者の割合が高く、累積妊娠率は低い傾向にあつた。第15回出生動向基本調査の解析から、不妊に悩んだ経験があつても受療したことがない潜在的な不妊患者の割合が低所得層で多いことが示され、所得は初診、治療継続の双方と関連することも示された。コンジョイント分析では特に自己負担額が生殖補助医療の受療意思に影響していたが、世帯年収の高い者は、どの自己負担額においても一貫して受療意思が高く、特に50万円を超える自己負担額では、世帯年収が高い者で自己負担額増加に伴う受療意思低下が緩和されていた。徳島大学・秋田大学の院内データベースからART妊娠歴と累積妊娠率の関連を検討したところART妊娠歴があり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た。日産婦ART-DBを用いて、子宮内膜調整法別の周産期リスク等、安全なARTに関する疫学研究も実施した。社会文化的背景に共通点の多い台湾、韓国における不妊治療支援政策は、わが国での保険適用範囲の拡大を考えるにあたって有用であつた。

医療機関指定や症例登録等を通じた生殖補助医療（ART）の質の保障について、都道府県等の認定審査体制の調査を行ったところ、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ていく必要がある。

最後に潜在的な不妊患者への情報提供の試みとして、アニメーション動画を作成した。医療機関と里親支援組織の連携にむけても、不妊夫婦への里親委託・特別養子縁組の情報提供の課題抽出を行った。本研究から、不妊に悩む方への支援について幅広い知見が得られた。

## 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専門研究  
員）

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）

齊藤 英和（梅ヶ丘産婦人科 ART センタ  
ー長）

林 浩康（日本女子大学人間社会学部社会  
福祉学科教授）

杉本公平（濁協医科大学医学部教授）

## 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）のあり方を検討した。

## 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。

## 2018 年度

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関連研究か  
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。

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。

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。

## 2019 年度

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いた。

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。

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。

## 2020 年度

2012 年～2016 年の日本産科婦人科学会生殖データによると、年齢制限完全実施で 36 歳以下の若い年齢層の治療周期は有意に増加し、40～45 歳の治療は有意に減少

していた。県単独事業により年齢制限を設けない高知県の医療機関と全国の 2018 年までの公表データの解析からも同様の結果が得られた。

埼玉県のデータを用いた助成回数ごと年齢別累積生産率の検討では、6 回の申請あたりの累積生産率は 35 歳未満で 58.4%、35-39 歳で 49.3%、3 回まで助成金が認められている 40-42 歳では 17.2%であった。多変量解析においては年齢のみが唯一生産と関連する患者背景要因で、年齢と累積生産率の関係は明らかであった。

コンジョイント分析では、世帯年収の高い者は、どの自己負担額でも一貫して受療意思が高かった一方で、所得制限付きの助成金額によっては高収入者と低～中収入者の受療選択確率が逆転する可能性も示された。

2017 年から生殖補助医療を保険適用化している韓国で 2018 年に実施された生殖補助医療件数は 101,655 件であったが、治療成績については非公表で、政策評価に関わる情報は開示されていなかった。本邦でも自律的な質向上につながるような医療機関の認定審査体制や、政策の効果検証が可能な仕組みを維持するためのモニタリングについて、継続的な改善や維持が必要である。

子宮内膜調整法が周産期予後に及ぼす影響に関する研究から、ホルモン補充周期における凍結融解胚移植では自然排卵周期での移植と比較して分娩の進行が滞るリスクが高いことが明らかとなった。生殖補助医療を推進した場合の周産期医療全体への影響について継続的な評価が今後とも必要である。

里親・特別養子縁組制度の情報提供については、医療機関での生殖補助医療説明会でのアンケートから、医療者が情報提供を一定程度行えるような研修、パンフレット等の資料や福祉専門家等との連携といった準備、情報提供に否定的な患者に対する心理社会的支援体制が両制度の普及を促進していくと考えられた。情報提供経験者への半構造化面接からは、①不妊治療機関は治療開始前あるいは治療初期段階で里親・養子縁組に関する情報を提供すること、②患者によって情報を必要とするタイミングは異なるため、情報の濃度を変えて複数回提供することが望ましい、③具体的な情報提供や説明会のあり方については、児童相談所やその主管課、民間養子縁組あっせん機関などと検討し、連携・協働する必要がある、④不妊治療を経て子どもを授かった養親当事者の方の話を聴く機会、家族と交流する機会を提供すること、⑤カウンセリングの提供により夫婦の意識共有を促すことについて提言できる。

#### D. 考察 および E. 結論

2012年から2016年までの日本産科婦人科学会生殖データの分析から、特定不妊治療費助成事業の年齢制限には、若年での治療の推進に一定の効果があつたと考えられた。若い年齢層に重点的な支援を行う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も示唆された。高知県の医療機関と全国の2018年までの生殖データ（公表データ）の解析からも生殖補助医療助成制度における年齢制限は、一定の効果を示しており、より若い年齢での治療開始、治療の

ステップアップの動機付けにもなっていると推測された。

埼玉県データをを用いた助成回数ごと年齢別累積生産率の検討では、本邦で初めて特定治療支援事業の助成回数ごとの年齢別累積生産率を算出した。6回の申請あたりの累積生産率は35歳未満で58.4%、35-39歳で49.3%、3回まで助成金が認められている40-42歳では17.2%であった本研究においても、年齢と累積生産率の関係は明らかであり、多変量解析においても年齢のみが唯一生産と関連する患者背景要因であった。

以上より、挙児希望のある夫婦が早い年齢で生殖補助医療にすすむことを後押しするような制度づくりが重要である。

なお、不妊症の早期検査・治療を促すアニメーション動画「妊活入門アニメ・プレニカツ」はYouTubeにて公開中であり、妊活開始前～不妊検査の受診前の若い夫婦が視聴する機会を増やすため、関係者への周知を行っている。本動画が実際に、心理的障壁を軽減し、受診の増加に寄与しうるか、今後は介入研究を通じて検証する予定である。

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た。コンジョイント分析では特に自己負担額が生殖補助医療の受療意思に影響していたが、世帯年収の高い者は、どの自己負担額においても一貫して受療意思が高く、特に50万円を超える自己負担額では、世帯年収が高い方で自己負担額増加に伴う受療意思低下が緩和されていた。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。不妊検査助成等の「入り口」からの経済的支援や保険適用範囲拡大による経済的負担の軽減と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。

ART 妊娠歴と累積妊娠率の関連について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た。2021年1月から1子ごとのカウントとなっており、将来的には助成実績等から、転院によるバイアスを含まないデータ解析も可能かもしれない。

社会文化的背景に共通点の多い台湾、韓国における不妊治療支援政策は、わが国での保険適用範囲の拡大を考えるにあたっても有用であった。また、子宮内膜調整法が周産期予後に及ぼす影響に関する研究ではホルモン補充周期における凍結融解胚移植では自然排卵周期での移植と比較して分娩の進行が滞るリスクが高いことが明らかとなった。生殖医療が分娩の進行に影響を及ぼすことを示しており、生殖医療の内容に応じた厳重な周産期管理が必要であることを裏付けた。生殖医療と周産期医療は分離であるため、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、継続的な評価が今後とも必要である。

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的手段として位置付けていく必要がある。

里親・特別養子縁組に関する医療機関での情報提供のあり方については生殖補助医療の説明会で患者、医療者、福祉専門家を対象に行ったアンケート調査から、生殖医療施設が特別養子縁組制度・里親制度の情報提供をおこなうことに賛同は得られそうだが、適用と心理支援を明確にする必要があると考えられた。医療者は患者の心理面に及ぼす影響を心配し、その心理面、情報知識面からの支援体制の不足を障壁と考えていた。医療者が両制度の情報提供をある程度行えるように研修を積み、パンフレットなどの資料や福祉専門家などとの連携も準備することが両制度の普及のために必要であると考えられた。また、関係者への半構造化面接からは、①不妊治療機関は治療開始前あるいは治療初期段階で里親・養子縁組に関する情報を提供すること、②患者によって情報を必要とするタイミングは異なるため、情報の濃度を変えて複数回提供することが望ましい、③具体的な情報提供や説明会のあり方については、児童相談所やその主管課、民間養子縁組あっせん機関などと検討し、連携・協働する必要がある、④不妊治療を経て子どもを授かった養親当事者の方の話を聴く機会や、そうした家族と交流する機会を提供すること、⑤カウンセリングの提供により、夫婦の意識共有を促す事が提言できる。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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.
- 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.
- 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, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Human reproduction* 2019; 34:1567–1575.
- 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 reproduction* 2019; 34:2554-2555.
- 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 2018 by the Ethics committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*, 2020 Nov 20;20(1):3-12. doi: 10.1002/rmb2.12358..
- Ishihara O, Klein BM, Arce JC: Randomized, assessor-blind, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in Japanese in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta. *Fertil Steril* 2020 Nov 30:S0015-0282(20) 32631-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.059.
- Jwa SC, Seto S, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O. Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1198-1206.
- Seto S, Jwa SC, Namba A, Indo A, Kajihara, T,



- Ishihara O. Klebsiella pneumoniae-induced pyogenic liver abscess secondary to oocyte pick-up. Taiwan J Obstet Gynecol. 2021 (in press).
- Tamura S, Jwa SC\*, Tarumoto N, Ishihara O. Septic Shock Caused by Fusobacterium Necrophorum after Sexual Intercourse during Recovery from Infectious Mononucleosis in an Adolescent: A Case Report. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2020;33(5):566-569.
- Ichikawa D, Jwa SC, Seto T, Tarumoto N, Haga Y, Kohno K, Okagaki R, Ishihara O, Kamei Y. Successful treatment of severe acute respiratory distress syndrome due to Group A streptococcus induced toxic shock syndrome in the third trimester of pregnancy-effectiveness of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A case report. J Obstet Gynaecol Res. 2020;46(1):167-172.
- Iba A, Maeda E, Jwa SC, Yanagisawa-Sugita A, Saito K, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Ishihara O, Kobayashi Y. Household income and medical help-seeking for fertility problems among a representative population in Japan. Reprod Health 18:165, 2021.
- Jwa SC, Ishihara O, Kuwahara A, Saito K, Saito H, Terada Y, Kobayashi Y, Maeda E. Cumulative live birth rate according to the number of receiving governmental subsidies for assisted reproductive technology in Saitama Prefecture, Japan: A retrospective study using individual data for governmental subsidies. Reprod Med Biol 20:451-459, 2021.
- Jwa SC, Ishihara O, Kuwahara A, Saito K, Saito H, Terada Y, Kobayashi Y, Maeda E. Social capital and use of assisted reproductive technology in young couples: Ecological study using application information for government subsidies in Japan. SSM - Population Health. 16:100995, 2021.
- 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. 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
- 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
- 梶原 健, 左 勝則, 高村 将司. 子宮内膜症をもつ患者に産婦人科処置を行う際には骨盤内感染・卵巣膿瘍に要注意!

- ART 手技を含めて. 臨床婦人科産科  
74 巻 6 号 Page579-583, 2020.
- 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 (池田 智明ら編)(分担執筆)診断と治療社. P179-184.2020
- 石原理 海外における生殖医療とわが国の法的状況 日本医師会雑誌  
148(120):24232426, 2020
- 前田恵理. 不妊症と QOL. 産科と婦人科  
88: 325-329, 2021.
- 前田恵理, 石原理, 左勝則, 李廷秀, 小林廉毅. 韓国における人工授精および生殖補助医療の公費負担状況—保険適用の背景と影響に関する訪問調査. 公衆衛生 86:84-90, 2022
2. 学会発表
- Jwa SC, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O. Superiority of cumulative live birth rates after GnRH antagonist cycles relates to ovarian respons. A cycle-specific analysis of data from a Japanese national registry. ESHRE 36th annual meeting. (Copenhagen (oral presentation). 2020.7.5-7)
- Ishihara O, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G, Kupka M, Adamson GD: Single embryo transfer (SET) in a global perspective: Regional similarities and differences? ESHRE 36th Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020.7.7
- Ishihara O, Nyboe-Andersen A, Nelson SM, Arce J-C: Similar ovarian response with individualized follitropin delta dosing regimen in Japanese and non-Japanese IVF/ICSI patients. 76th ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual) 2020.10.19
- Maeda E, Jwa SC, Kumazawa Y, Saito K, Iba A, Yanagisawa-Sugita A, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Fukuda T, Ishihara O, Kobayashi Y. Poster presentation. Probability of receiving assisted reproductive technology treatment through out-of-pocket payment and household income: A discrete choice experiment in Japan. The 37th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2021, June 26-July 1; Virtual.
- Yanagisawa-Sugita A, Iba A, Maeda E, Jwa SC, Saito K, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Ishihara O, Kobayashi Y. Oral Presentation. Impact of age-limit policy change for assisted reproductive technology (ART) subsidy in Japan. The 38th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022, July 4; Milano, Italy.
- 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

Maeda E. International Symposium. How can we support infertile couples without health insurance? Perspective from public health (Japan). The 37th Annual Meeting of Japan Society of Fertilization and Implantation. 2019, August 2, Tokyo

左 勝則、難波 聡、田丸 俊輔、桑原章、石原 理、亀井 良政. 生殖補助医療後の妊娠における染色体異常例の妊娠転帰および年次推移についての検討. 第 6 回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会 (金沢 (オンライン)、2020.12.9-15)

左 勝則、石原 理、桑原 章、齊藤 和毅、齊藤 英和、寺田 幸弘、前田 恵理. 生殖補助医療を利用する患者の所得と特定不妊治療支援事業利用状況および治療内容との関連. 第 65 回日本生殖医学会学術講演会・総会 (東京 (オンライン)、2020. 12.3-23)

左 勝則、石原 理、桑原 章、齊藤 英和、齊藤 和毅、寺田 幸弘、小林 廉毅、前田 恵理. 35 歳未満女性における ART 助成金利用率に影響を及ぼす要因の探索. 第 30 回日本疫学会学術総会 (京都、2020. 2. 20-22)

左 勝則、小林 廉毅、前田 恵理. 生殖補助医療を利用する患者の所得と特定不妊治療支援事業利用状況の関連. 第 79 回日本公衆衛生学会総会 (京

ンライン)、2020. 10. 20-22)

前田 恵理、石原 理、桑原章、左勝則、齊藤和毅、齊藤英和、寺田幸弘. 韓国・台湾の生殖補助医療公費負担制度. 第 65 回日本生殖医学会学術講演会・総会 (東京 (オンライン)、2020. 12.3-23)

前田 恵理、左勝則、小林廉毅. 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. 第 79 回日本公衆衛生学会総会 (京都 (オンライン)、2020. 10. 20-22)

前田 恵理. シンポジウム. 不妊治療の保険適用は少子化対策となるか. 韓国・台湾における不妊治療への経済的支援の拡大. 第 66 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 2021, 米子

左勝則、後藤 励. シンポジウム. 不妊治療の保険適用は少子化対策となるか. 生殖補助医療の保険適用による患者自己負担額および医療費への影響の検討. 第 66 回日本生殖医学会学術講演会・総会, 2021, 米子

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）

総合研究報告書

「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

### わが国の不妊治療と社会経済的要因に関する研究

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

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 准教授

#### 研究要旨：

わが国における不妊治療と社会経済的要因との関連を明らかにするため、2018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、医療経済学的検討のための基礎資料を入手した。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）の他、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について記述した。2019年度は、第15回出生動向基本調査（夫婦調査）の分析を行い、他の関連する要因を調整後も、高所得者ほど不妊の検査・治療を受ける可能性が高いことを明らかにした。2020年度に実施したコンジョイント分析では、世帯年収の高い者は、どの自己負担額でも一貫して受療意思が高いが、助成金額によっては対象外となる高収入者と、低～中収入者で受療選択確率が逆転する可能性も示された。2021年1月から助成事業は拡大され（助成額は30万円/回、所得制限は撤廃）、2022年4月から不妊治療の保険適用範囲が広がった。これらの政策により不妊治療へのアクセスおよび社会経済的要因との関係がどのように変化していくか、今後も注視していく必要がある。

#### A. 研究目的

わが国における不妊治療と社会経済的要因との関連を明らかにするため、2018年度は基礎データとして、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った。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かったため、実施主体の調査を通じた情報収集を行った。2019年度はわが国の不妊に悩む夫婦における社会経済的要因と受療行動の関係を明らかに

するため、第15回出生動向基本調査（夫婦調査）の二次利用分析を行った。さらに、2020年度は、生殖補助医療のどのような特徴（属性）が患者の受療意思に影響するか、特に費用と受療意思の関係について世帯年収別にコンジョイント分析を用いた定量的分析を行った。コンジョイント分析は医療経済学分野で利用される手法で、属性を少しずつ変えた仮想的な複数の財を被験者に提示して、その財を消費するか選択させる。その選択データから消費者がどの属性を重視しているか分析する手法である。

#### B. 研究方法

## 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、全国の都道府県・政令市・中核市（都道府県等）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、都道府県等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った。

## 2. 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

2015 年 6 月に実施された第 15 回出生動向基本調査（夫婦票）について、統計法第 33 条第 2 号に係る申出を行い、夫婦調査の個票（有効回答数 6,598 票）を取得した。夫婦調査は妻の年齢が 50 歳未満の夫婦を対象（回答者は妻）とした全国標本調査である。

本研究では「あなた方ご夫婦は不妊について不安や悩みがありますか」（問 15）に対し「過去に子どもができないのではないかと心配したことがある」または「現在、子どもができないのではないかと心配している」と回答した「不妊に悩んだ経験のある者」について検討した。不妊に悩んだ経験のある者のうち「過去に検査や治療を受けたことがある」「現在、検査や治療を受けている」と回答した者を「受療あり」とし、「心配はしたが、特に医療機関にかかったことはない」と回答した者を「受療なし」とし、受療の有無を被説明変数、所得を説明変数、その他の変数を共変量として

多重ロジスティック回帰分析を行った。

## 3. コンジョイント分析による生殖補助医療の費用と受療意思の関連の検討

インターネット調査会社が保有する一般国民パネルから 25 歳から 44 歳までの不妊に悩む既婚女性 824 人に対して、6 つの属性（自己負担額、妊娠率、副作用の可能性、通院日数、診療時間、スタッフの対応）で表現した生殖補助医療のシナリオを提示し、受療意思について尋ねた。824 名の回答者から得た 16 のシナリオに対する回答 13,184 個について mixed effects logistic regression で解析を行った

（倫理面への配慮）

秋田大学大学院医学系研究科・医学研究審査委員会（審査番号 2300；令和元年 9 月 20 日）（審査番号 2343；令和元年 12 月 20 日）および東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会（審査番号 2019270NI；令和 2 年 1 月 23 日）の承認を得て実施された。

## C. 研究結果

### 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

全 115 都道府県等から回答を得た。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%）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. 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

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 43% から高所得層の 59% 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、その他の変数を共変量とした多重ロジスティック回帰分析を行うと、世帯年収 400 万円未満に対して、世帯年収 600～799 万円群では調整後オッズ比 1.37（95% 信頼区間 1.00～1.86）、800 万円以上群では調整後オッズ比 1.78（95% 信頼区間 1.29～2.47）と受療と有意な関連を認めた。

## 3. コンジョイント分析による生殖補助医療の費用と受療意思の関連の検討

生殖補助医療の受療意思には 6 つの属性全てが有意に関連しており、自己負担額が低く、妊娠率が高く、副作用の可能性がなく、通院日数が少なく、土日・夜間診療があり、スタッフの対応が親切である治療では有意に受療意思が上昇した。世帯年収の

高い者は、どの自己負担額においても一貫して受療意思が高かったものの、助成金額によっては助成対象外の高収入者と、助成対象となる低～中収入者の受療選択確率が逆転する可能性も示された。

## D. 考察

本研究で実施した特定不妊治療費助成事業の実施状況調査では、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、医療経済学的検討の基礎資料を入手した。得られたデータは 35 歳未満の特定不妊治療費助成利用率が、世帯収入やソーシャル・キャピタルなどの社会的要因と関連する可能性を示唆した地域相関研究（Jwa et al., 2021）に活用された他、2022 年度からの保険適用化準備にも用いられた。

第 15 回出生動向基本調査（夫婦票）の分析からは、世帯年収が高いほど他の要因を調整後も不妊の検査・治療を受ける可能性が有意に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、わが国においても、低所得層ほど、医療機関を受診していない潜在的な不妊患者が多く存在する可能性が示唆された。2022 年度から不妊治療の保険適用範囲が大きく拡大されたことが検査受診を含む受療行動の変化につながるか、検討が必要である。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、社会的要因についても更なる調査が必要である。

コンジョイント分析で調査に用いた生殖補助医療の 6 つの属性（自己負担額、妊娠率、副作用の可能性、通院日数、診療時間、スタ

ップの対応) はいずれも受療意思と有意な関連を認めたが、特に自己負担額の影響は大きかった。世帯年収の高い者は、どの自己負担額においても一貫して受療意思が高く、特に50万円を超える自己負担額では、世帯年収が高い者で自己負担額増加に伴う受療意思低下が緩和されていた。一方で助成金額によっては、対象外の高収入者と、低～中収入者の受療選択確率が逆転する可能性も示された。

2021年1月から助成事業は大幅に拡大され(助成額は30万円/回、所得制限は撤廃)、2022年4月から生殖補助医療も保険適用化された。これらの政策により不妊治療へのアクセス、そして社会経済的要因との関係がどのように変化していくか注視する必要がある。

#### E. 結論

本研究から、わが国においても世帯年収が高いほど不妊に関する検査・治療を受ける確率が高いことが示され、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。コンジョイント分析からは自己負担額と生殖補助医療の受療意思のとの関連が示された。2021年1月以降の政策により不妊治療へのアクセスがどのように変化するか、今後も調査研究が必要である。

#### G. 研究発表

(原著論文)

Iba A, Maeda E, Jwa SC, Yanagisawa-Sugita A, Saito K, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Ishihara O, Kobayashi Y. Household income and medical help-seeking for fertility problems among a representative population in Japan. *Reprod Health*. 2021 Aug 3;18(1):165. doi: 10.1186/s12978-021-01212-w.

Jwa SC, Ishihara O, Kuwahara A, Saito K, Saito H, Terada Y, Kobayashi Y, Maeda E. Social capital and use of assisted reproductive technology in young couples: Ecological study using application information for government subsidies in Japan. *SSM - Population Health*. 16:100995, 2021.

(学会発表)

Maeda E, Jwa SC, Kumazawa Y, Saito K, Iba A, Yanagisawa-Sugita A, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Fukuda T, Ishihara O, Kobayashi Y. Poster presentation. Probability of receiving assisted reproductive technology treatment through out-of-pocket payment and household income: A discrete choice experiment in Japan. The 37th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2021, June 26-July 1; Virtual.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

**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（2018-2019）**

**不妊に悩む方への特定治療支援事業に関連する年齢制限の有無が及ぼす影響（2020）**

研究分担者 桑原 章 徳島大学産科婦人科専門研究員

（レディスクリニックコスモス 院長）

（研究要旨）

徳島大学 ART データベースを用いて、累積出産率を患者背景と比較検討したところ、年齢が若く、採卵個数が多い症例ほど、累積出産率が高い傾向にあった。ART 妊娠歴の有無と妊娠率の関連を検討したところ、ART 妊娠歴のある症例の累積妊娠率は妊娠歴のない群より高い傾向にあった（2018-2019 年度）。

全国データと年齢による回数制限の無い地域でのデータを比較したところ、回数制限がある年齢群で申請数が減少した一方、年齢制限の無い地域では高年齢群の申請数減少を認めず、年齢とともに申請率が増加する傾向を認めた（2020 年度）。

ART 助成制度における出産歴による回数追加と年齢制限は全国的に一定の効果を示し、より若年齢での治療開始の動機付けになっていることが推測された。

#### A. 研究目的

2004 年から 2022 年まで実施されていた「不妊に悩む方への特定治療支援事業」による治療費助成では、助成回数を 40 歳未満で 6 回、40～43 歳は 3 回までに制限されている。助成制度の効率的な運用を目指す観点から、2018 年および 2019 年は患者年齢と ART 妊娠歴の有無による妊娠率の関連を検討した。2020 年は、43 歳以上に対する助成制度を追加実施している高知県での実態を把握することにより、翻

って ART 助成における年齢制限の影響を検証した。

#### B. 研究方法

2010 年 4 月から 2018 年 12 月までに徳島大学病院で初回採卵を実施した 635 例にその後行われた胚移植周期 876 周期を対象として、各移植回数における累積出産率を求めた。既往 ART 妊娠歴の無い移植周期と、ART 妊娠歴のある移植周期の累積妊娠率を比較した（2018 年度、2019 年度）。



2013 年から 2018 年までの日産婦 ART 登録データ、および高知県で過半数の ART 実施施設である 1 施設の ART 登録データを用いて年齢別 ART 登録件数、助成申請件数を解析し対比した（2020 年度）。

#### C. D. 結果と考察

全症例の周期別出産率と累積出産率（図 1）、各年齢別の累積妊娠率（図 2）は年齢による顕著な影響を認めた。採卵個数が多い群では出産率が高い傾向にあるが年齢の影響を考慮する必要がある。採卵数が多い群では移植回数が増加するため累積出産率が高くなる傾向にあるが、移植可能胚盤胞数別の解析では各両群間に顕著な差を認めなかった。各年齢別に ART 妊娠歴の有無で比較（図 3）したところ、39 歳以下で ART 妊娠歴のある群の累積妊娠率が高い傾向が示された。

年齢、採卵数と累積出産率は相関しており有用な予後推測の指標である。加えて、過去に ART 妊娠が成立したことがある症例は、妊娠率が高いことが示唆された（2018-2019 年度）。

全国 ART 登録件数と ART 助成制度利用件数の推移をみると、年齢制限が加わった 2016 年以降は ART 登録総数に増加傾向を認めず、ART 登録周期に占める助成申請率は減少している。各年齢群別 ART 登録件数（図 4）

では 38 歳を超える年齢群の ART 登録数は減少傾向にあり、助成申請者は若年齢層にシフトしている。しかし年齢制限のない高知県では 42 歳以上で年齢とともに申請率が増加する傾向を認めた（図 5）。43 歳以上では助成を受けられる範囲で ART 継続が判断されていることが示唆された（2020 年度）。

#### E. 結論

ART 累積出産率は、ART 成績の最もわかりやすい指標であり、年齢、採卵数と関連することがわかった。また、ART 妊娠後の治療を 39 歳までに再開した場合に申請可能な助成回数を増加させることで、これまでの助成対象に比較して、より高い妊娠・出産率を期待することが可能であることが示唆された。

ART 助成制度における年齢制限は一定の効果を示しており、より若い年齢での治療開始、治療のステップアップの動機付けになっていると推測された。年齢制限を行わない場合には特に高年齢群で助成が受けられる範囲で ART を実施する傾向があることが示唆された。

これらの解析は ART 治療支援に関する今後の有用なデータとなると考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

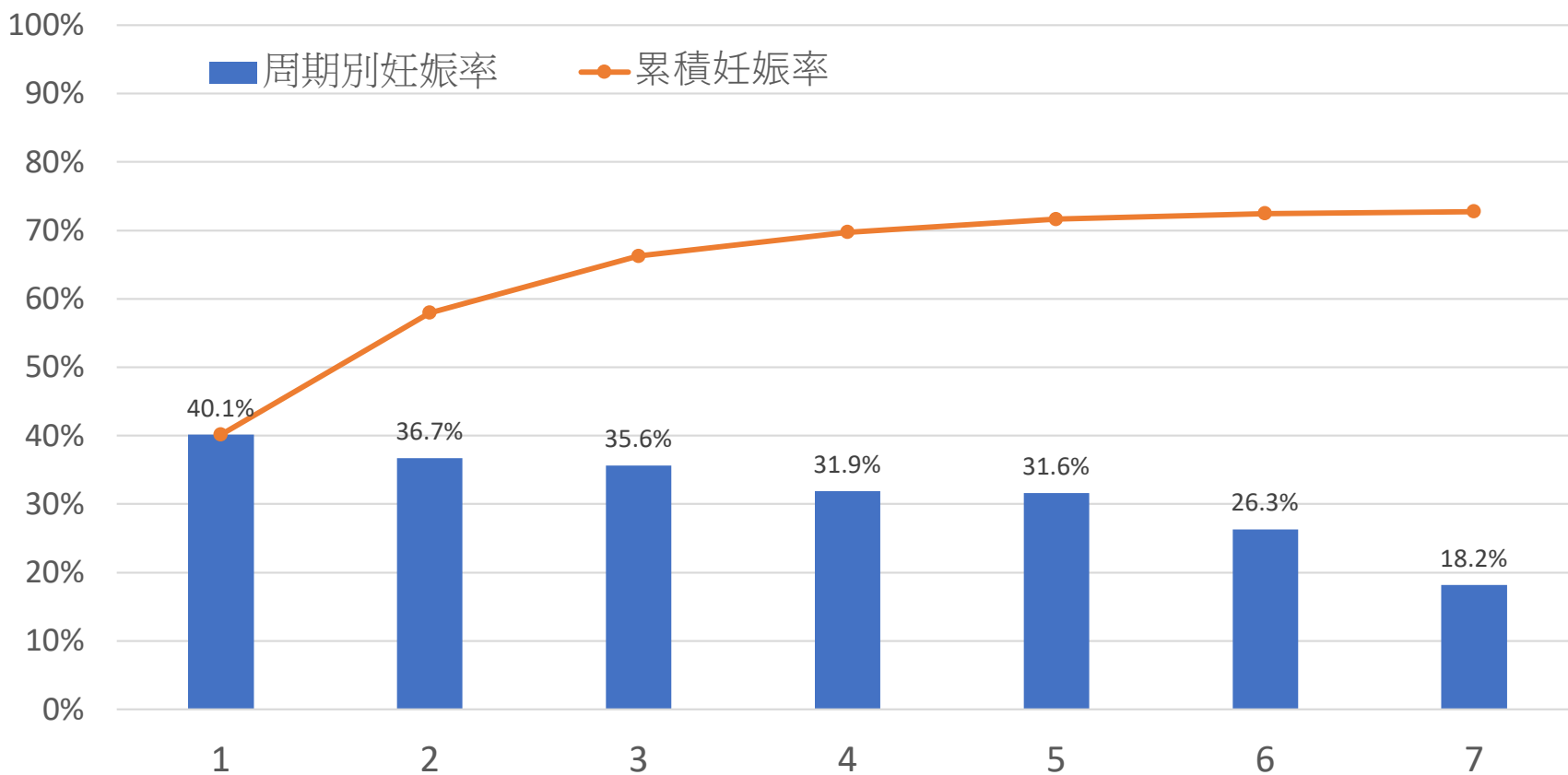
1) Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Osuga Y. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol.* 2020 Nov 20;20(1):3-12. doi: 10.1002/rmb2.12358. PMID: 33488278; PMCID: PMC7812461.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

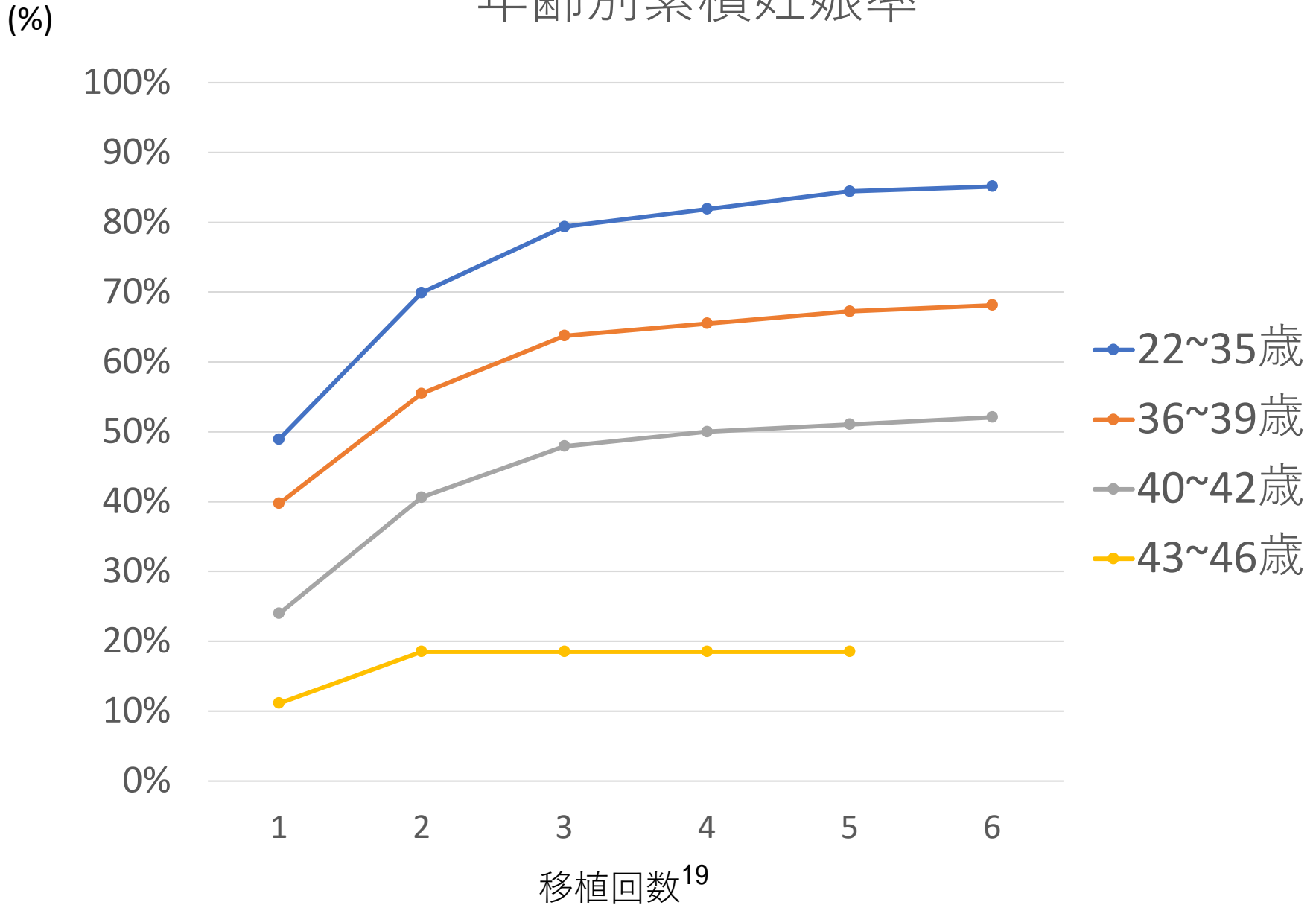
1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし

図1 徳島大学病院における周期別妊娠率と累積妊娠率



累積妊娠数	252	364	416	438	450	455	457
妊娠周期数	252	112	52	22	12	5	2
移植周期数	628	305	146	69	38	19	11

# 年齢別累積妊娠率



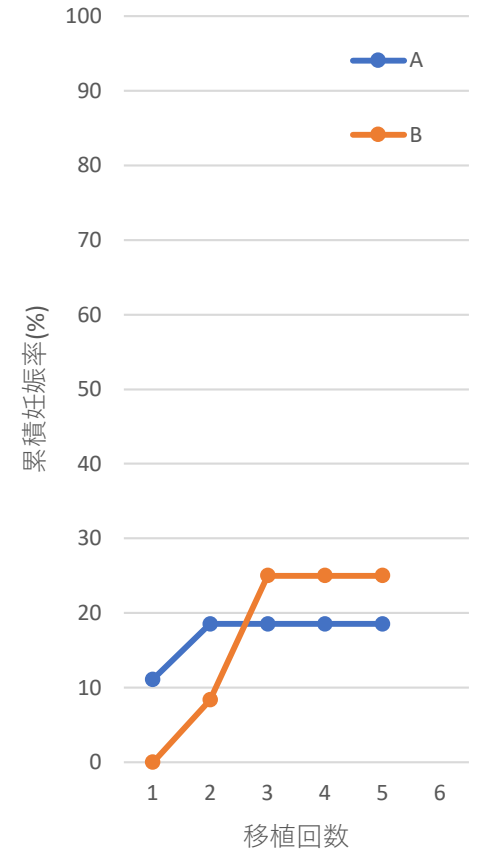
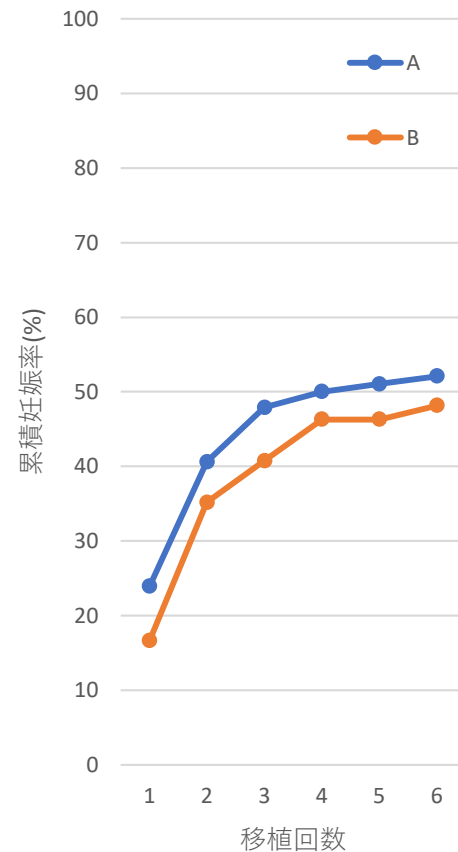
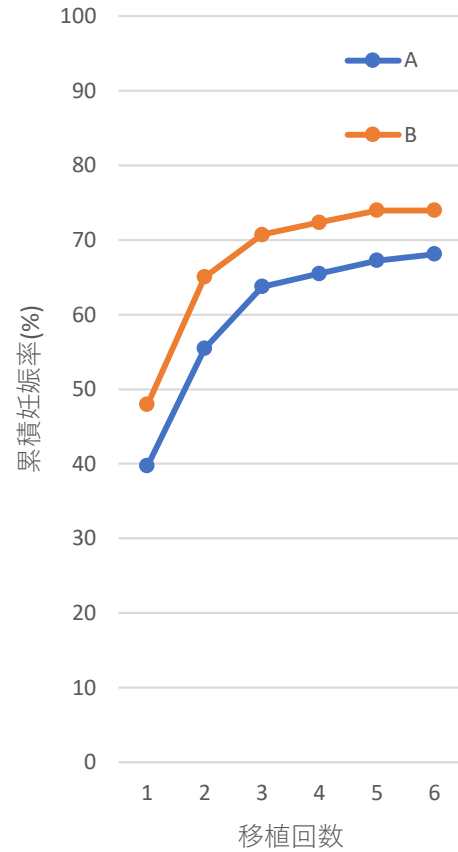
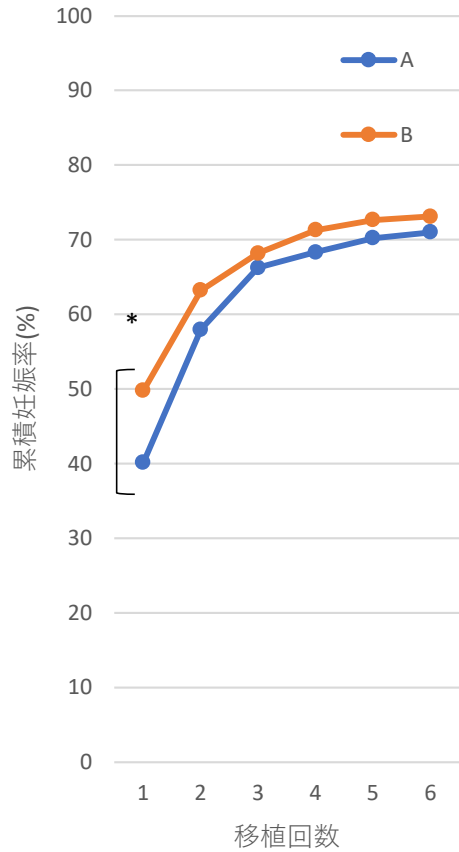
# 年齢別に見た累積妊娠率

(22-35歳)

(36-39歳)

(40-42歳)

(43歳以上)



A: ART妊娠歴なし B: ART妊娠歴あり

図4 全国における年齢別ART登録件数とART助成申請件数の推移

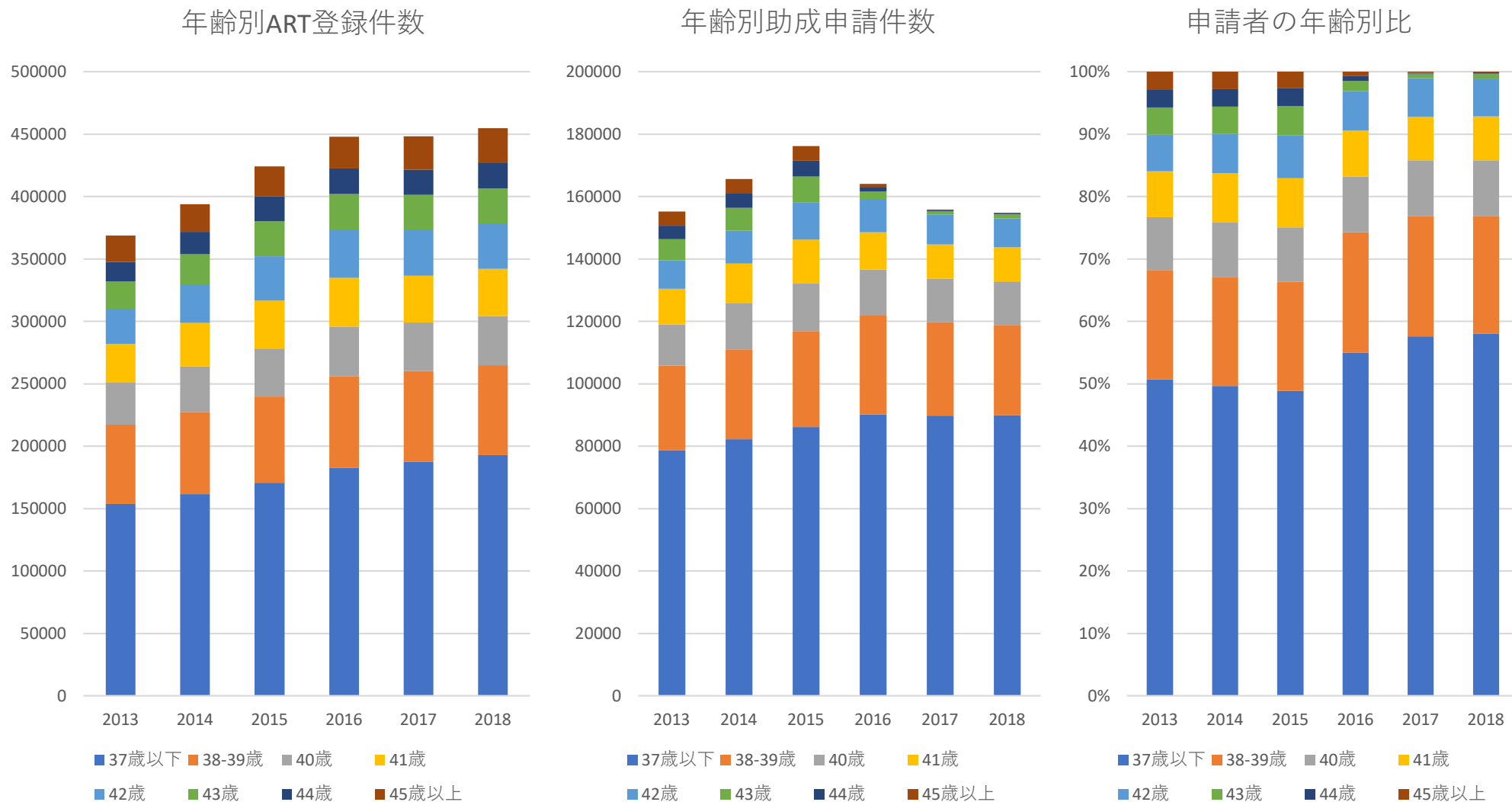
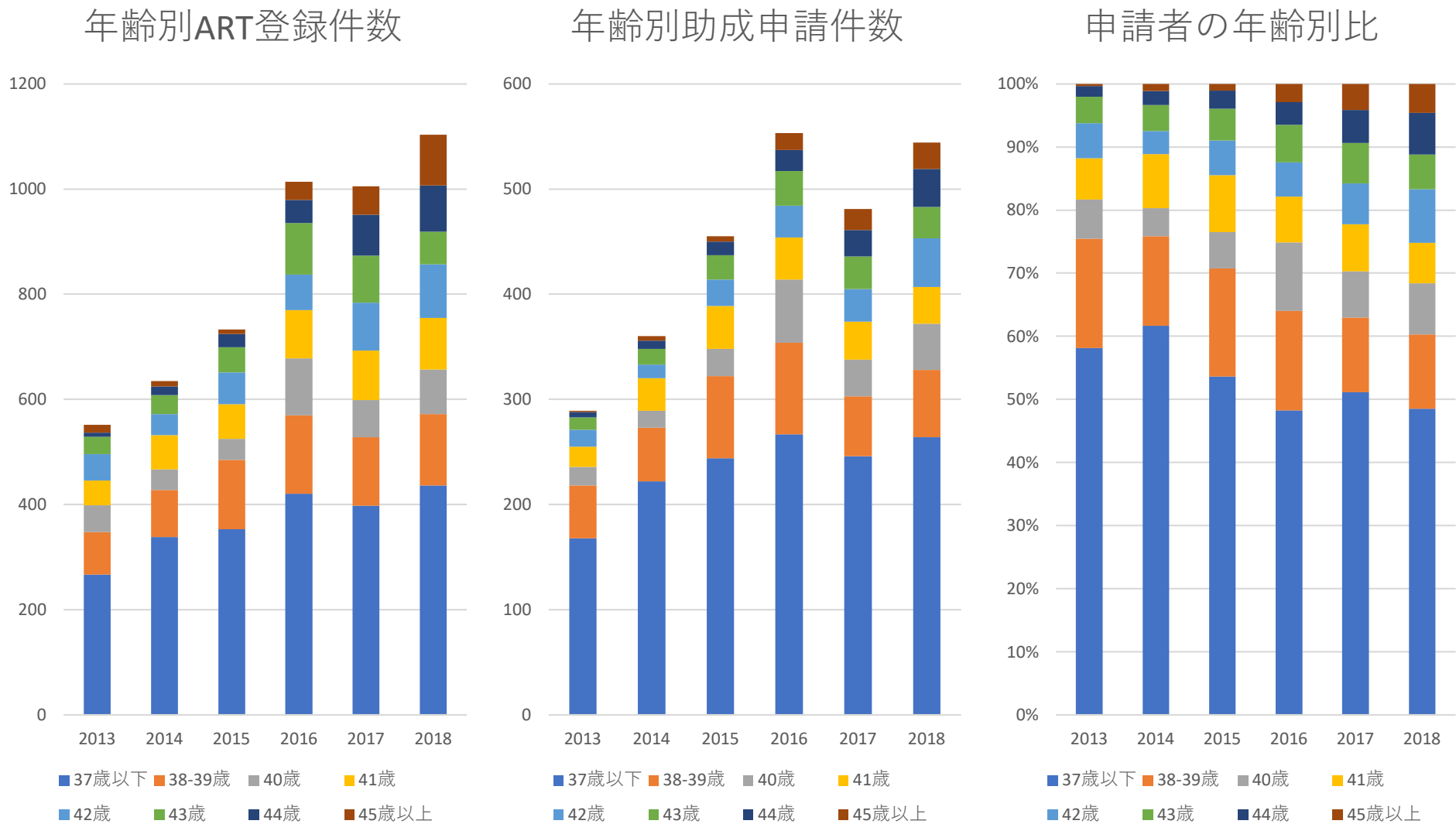


図5 高知県内施設での年齢別ART登録件数と助成申請件数の推移



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）

総合研究報告書

ART 助成利用に影響を及ぼす要因の探索および埼玉県内の特定不妊治療支援  
事業の個票情報を用いた検討

分担研究者 左勝則 埼玉医科大学産科婦人科講師

分担研究者 石原 理 埼玉医科大学 産科婦人科教授

(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。ART における助成金の利用において、助成金申請回数あたりの年齢別の累積生産率や助成金利用に影響を及ぼす要因についての検討は十分なされていない。そのため、本研究では3年間に以下の研究を行った。1) 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、関連のある要因を探索するために地域相関研究を行なった。2) 埼玉県内で特定不妊治療支援事業の個票情報を用いた検討を行い、所得が治療内容および助成金利用に及ぼす影響を検討し、さらに個票情報内にある日本産科婦人科学会 ART 登録データベースの治療周期番号を用いて申請回数あたりの年齢別累積生産率を算出した。都道府県を対象とした地域相関研究において、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 (22.0)、沖縄県 (22.6)、北海道 (23.7) であった。一方最も多かった県は富山県の 58.8 人であり、石川県 (51.7)、島根県 (50.8) 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。埼玉県の個票情報を用いた検討では、6回の助成回数での累積妊娠率は 56.6% であり、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。6回の申請あたりの累積生産率は、35歳未満で 58.4%、35-39歳で 49.3%、3回まで助成金が認められている 40-42歳では 17.2% であった。多変量解析の結果、年齢のみが有意に累積生産に対して関連していることがわかった。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・キャピタルなどの社会的要因と関連している可能性が示唆され、所得が累積妊娠率や治療中断に関与していることや、申請回数ごとの累積生産率が明らかになった。これらの知見は、今後日本で不妊治療が保険適用化される際にも有用な知見であると考えられる。



## A. 研究目的

1978年に英国で最初の体外受精-胚移植によりルイーズ・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報告によれば、2018年には45万周期をこえる体外受精、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5万6千人にのぼる児が出生したとされる(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、2018年に日本で行われた総治療周期の平均年齢は38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諸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。

また、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。助成金の申請回数ごとの年齢別累積生

産率については、今まで検討されたことがなく、また患者個々の社会経済要因である所得が、ARTの利用や治療内容に及ぼす影響を調べることは、効果的な特定不妊治療支援事業の策定のためにも非常に重要な意味をもつと考えられる。

そこで、本研究では、3年間に以下の検討を行った。1)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、県レベルのどのような要因が35歳未満におけるART助成金利用に影響を及ぼしているのかを検討した。2)埼玉県内における特定不妊治療助成者を対象に、所得が特定不妊治療助成利用率および生殖補助医療に及ぼす影響を検討し、さらに申請情報内にある日産婦ART登録データベースの治療周期番号の情報を用いて、個票情報と詳細な治療情報および出産情報を含むART登録データベースをリンケージすることで、埼玉県に助成金の初回申請を行った人を対象に、年齢別累積生産率を算出し、さらに生産に影響を及ぼす申請者の背景因子を明らかにした。

## B. 研究方法

### I. 研究デザイン

都道府県単位の地域相関研究(Ecological study)および埼玉県内

における特定不妊治療助成金受給者情報を用いた後ろ向き観察研究である。

## II. 研究方法

### 1) 地域相関研究

「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(別添参考資料1参照)。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。

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。

## 2) 埼玉県内における特定不妊治療助成金受給者情報を用いた後ろ向き観察研究

埼玉県内で「不妊に悩む方への特定治療支援事業」の窓口である、埼玉県、政令市・中核市の担当者に、特定不妊治療助成金受給者情報の提供の依頼を行い、承諾の得られた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年間における助成金事業の個票情報を提供いただいた。

提供情報には、申請者の年齢、居住自治体、治療区分(A:新鮮胚移植、B:採卵および凍結融解胚移植、C:以前に凍結した胚を用いた凍結融解胚移植、D:移植のめどがたらず治療終了、E:受精できずまたは胚の分割停止、変性等による治療中止、F:採卵したが卵がえられず中止)、夫婦それぞれの所得額、通算の助成金受給回数、治療情報(体外受精、顕微授精)、妊娠の有無、男性因子に対する治療の有無、助成金額、領収金額および日産婦ART登録データベースの治療周期番号が含まれている。これらの情報を元に、特定不妊治療助成金受給者の背景について解析を行った。

また、埼玉県に申請された2016年1月1日から2017年12月31日までの2年間における助成金事業の個票情報を対象に、申請情報内にある日産婦ART登録データベースに登録されている治療周期番号を用いて、申請情報とART登録データベースをリンケージすることで、排卵誘発方法や移植時点での胚の発育段階等の治療情報と妊娠および生産の情報を取得した。

共変量については、不妊カップル合算の所得は4分位に分けて解析した。今回の解析では、女性の所得が「なし」

と報告されている場合、主婦と定義した。日産婦 ART 登録データベースからは、不妊原因(卵管因子、子宮内膜症、抗精子抗体の有無、男性因子、原因不明、その他)、卵巣刺激方法、採卵個数、受精方法(IVF/ICSI, split-ICSI)、新鮮胚移植の有無、移植胚数、凍結胚数の情報を解析に用いた。アウトカムとして、生産の有無および多胎妊娠について情報を抽出した。

特定不妊治療助成金受給者情報を元に、個票情報に含まれる申請者の年齢や所得の分布などの背景情報に対して検討を行った。データを提供いただいた埼玉県および越谷市の個票情報はデータ構造が異なるため、個々に解析を行った。越谷市から提供いただいたデータは、同一個人を識別できなかったため、治療周期ベースでの解析を行った。

埼玉県に2016年に初回の助成金申請をおこなった方の39%に、日産婦 ART 登録データベースの治療周期番号に欠損を認め、解析の対象から除外せざるをえなかった。これらの除外されたサンプルと解析対象となった群を比較し、研究に含まれた群と除外された群で申請情報に差異があるかを評価した。次に、年齢別の申請情報および不妊原因について検討を行い、初回申請情報において新鮮周期が登録されていた980人を対象に、新鮮周期の治

療情報を年齢別に検討した。申請回数ごとの年齢別累積生産率の算出については、すでに報告されている Conservative approach を用いて、分母を申請者数、分子を申請回数ごとの累積生産として算出した(12)。さらに、生産に対する患者背景要因のリスク比を、log-binomial regression にて推定した

解析は Stata MP 16 (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)

地域相関研究については、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、個人情報を含まれていない。

特定不妊治療助成金受給者情報を用いた後ろ向き観察研究については埼玉医科大学倫理審査委員会および日本産科婦人科学会倫理委員会において研究計画の審査を受け、研究実施の許可をえた上で、研究を行った。

## C. 研究結果

### 1) 地域相関研究

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(22.0)、沖縄県(22.6)、北海道(23.7)、宮城県(24.2)、東京(24.3)であった。一方最も多かったのは富山県の 58.8 人であり、石川県(51.7)、島根県(50.8)、岐阜県(50.4)、鳥取県(50.3)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。

## 2) 埼玉県内における特定不妊治療助成金受給者情報を用いた後ろ向き観察研究

〈埼玉県(中核市・政令市を除く)から提供された個票情報を用いた解析〉

埼玉県から提供いただいたデータは、11,689 治療周期(5912 人)であった。申請者の平均年齢は 36.3 歳(標準偏差=4.2)であった。85 治療周期(67 人)が男性因子に対する治療(TESE 等)を申請していた。11,689 治療周期の内、2783 周期(23.8%)が新鮮胚移植、3685 周期(31.5%)が採卵および凍結融解胚移植、3247 周期(27.8%)が以前に凍結した胚を用いた凍結融解胚移植であった。また、1394 周期(11.9%)は、受精できずまたは胚の分割停止による治療中止であった。初回の申請が 3693 件(31.6%)と最多であり、2 回目は 2811 件

(24.1%)、3回目は2131件(18.2%)であった。また、埼玉県単独事業である、二人目以降助成事業を利用して7回目以降も助成をうけていたものが230件(1.96%)認められた。

治療周期別の平均領収金額は、治療区分A(新鮮胚移植):405,273円(標準偏差=179,404)、治療区分B(採卵および凍結融解胚移植):528,055円(標準偏差=152,817)、治療区分C(以前に凍結した胚を用いた凍結融解胚移植):154,836円(標準偏差=67,603)、治療区分D(移植のめどがたたず治療終了):394,122円(標準偏差=143,260)、治療区分E(受精できずまたは胚の分割停止、変性等による治療中止):262,090円(標準偏差=146,337)、治療区分F(採卵したが卵がえられず中止):100,903円(標準偏差=62,944)であった。また、男性因子単独での申請33件の平均領収金額は、399,085円(標準偏差=195,087)であった。治療内容が「体外受精」で申請された治療周期2849周期の平均領収金額は411,053円(標準偏差=182,697)であるのに対し、「顕微授精」で申請された周期3665周期では、平均領収金額は484,983円(標準偏差=203,626)と高い傾向にあった。

申請者の所得の分布を図5に示す。夫婦合算の所得の平均は4,231,445円(標準偏差=1,637,640)であった。夫

婦別にみると(図6、および7参照)、夫の平均所得は3,461,966円(標準偏差:1,506,281)であり、所得額が0と申請していた人は227人(3.8%)存在した。一方、妻の平均所得は、769,479円(標準偏差:1,073,071)であり、所得額が0と申請していた人は2826人(47.8%)にのぼった。

提供いただいたデータの中で、夫婦合算所得が0(94周期)、男性因子に対する治療(72周期)および凍結融解胚移植(85周期)を除いた、初回申請者(7304治療周期、3442人)を対象に、夫婦合算の所得額を5分位別にみた申請情報を表3に示す。所得の最も低い群の夫婦合算の平均所得は2,309,845円(標準偏差=714,313)であったのに対し、最も高い群では6,530,196円(標準偏差=389,483)であった。平均年齢は最も低い群で35.3歳(標準偏差=4.6)であったのに対し、最も高い群では36.2歳(標準偏差=4.0)と有意に高かった。所得の低い群では、所得のない、専業主婦の割合が53.3%であったのに対し、最も所得の高かった群では21.5%と低く、共働き世帯が78.5%にのぼった。一人の女性がトータルで受け取った助成金額は、平均37-38万円で、所得により差は認めなかった。累積妊娠率は、所得が最も低い群で368例(53.4%)認めたのに対し、所得の高い群では412例

(59.9%)と所得によって妊娠率に差を認める傾向があった。

同じデータを用いて、申請回数と累積妊娠率の推移を図9に示す。累積妊娠率は1回目の申請時点で29.1%に上り、2回目で45%、3回目では52.5%にのびた。一方、4回目以降累積妊娠率の上昇はプラトーになり、6回申請した時点では56.6%であった。

所得5分位の最も低い群(Q1)と最も高い群(Q5)の申請回数別の累積妊娠率を図10に示す。累積妊娠率は所得の低い群で低い傾向があり、3回目以降の申請では有意な差となった。6回申請時点での累積妊娠率は、Q1が53.4%であったのに対し、Q5は59.9%であった( $p < 0.05$ )。

妊娠せずにかつ次の申請を行わなかった人を申請中断者と定義し、所得5分位別に申請中断者の割合を見た結果を図11に示す。申請中断者の割合はQ1で最も高く、45.1%であったのに対し、Q5で最も低く39.4%であり、Q1とQ5間で有意差を認めた。

<越谷市から提供された個票情報を用いた解析>

越谷市から提供いただいたデータは、706治療周期であった。申請人数はデータの構造から同定することは不可能であったため、治療周期ベースでの解析を行った。申請者の平均年齢

は36.7歳(標準偏差=3.9)男性因子に対する申請は3例のみであった。706治療周期の内、139周期(19.7%)が新鮮胚移植、239周期(33.9%)が採卵および凍結融解胚移植、214周期(30.3%)が以前に凍結した胚を用いた凍結融解胚移植であった。また、94周期(13.3%)は、受精できずまたは胚の分割停止による治療中止であった。初回の申請が230件(32.6%)と最多であり、2回目は180件(25.5%)、3回目は140件(73%)であった。また、二人目以降助成事業を利用した申請が15件(2.12%)認められた。

治療周期別の平均領収金額は、治療区分A(新鮮胚移植):428,332円(標準偏差=97,823)、治療区分B(採卵および凍結融解胚移植):513,719円(標準偏差=164,473)、治療区分C(以前に凍結した胚を用いた凍結融解胚移植):158,097円(標準偏差=41,973)、治療区分D(移植のめどがたらず治療終了):426,735円(標準偏差=131,258)、治療区分E(受精できずまたは胚の分割停止、変性等による治療中止):262,969円(標準偏差=86,118)、治療区分F(採卵したが卵がえられず中止):85,065円(標準偏差=9,512)であった。治療内容が「体外受精」で申請された治療周期115の平均領収金額は326,300円(標準偏差=18,167)であったのに対し、「顕微授精」で申請され

た周期 239 周期では、平均領収金額は 355,798 円(標準偏差=192,836)と埼玉県同様高い傾向にあった。

申請者(夫婦合算)の所得の分布を図 12 に示す。夫婦合算の所得の平均は 4,323,908 円(標準偏差=1,586,880)であった。所得額が 0 と申請していた人は 14 人(2.0%)存在した。二人目以降不妊の申請者は 2017 年で 15 件(4 人)の申請があり、妊娠は 2 件認められた。

#### <申請回数ごとの年齢別累積生産率の検討>

解析対象者の選定方法を図 13 に示す。埼玉県から提供いただいた 2016 年における初回体外受精治療者は 1892 人おり、2017 年末までに計 4544 件の申請情報が存在した。これらの中から、非射出精子を用いた顕微授精による治療(42 人)、医学的適応による卵子凍結(1 人)、夫婦の所得情報の欠損例(42 人)を除外した 1807 人(4386 申請)が解析すべき対象と想定された。このうち 705 人(39%)に申請情報内に日産婦 ART 登録データベースの登録周期番号の何らかの欠損を認めた。さらに 30 人は登録番号を用いてもリンケージできなかったため、最終的に 1072 人(2513 申請)が解析対象となった。

研究に含まれた群(1072 人)と除外された群(735 人)の初回申請時の申請情報を比較した(表 4 参照)。除外された群では有意に 2017 年末までの申請回数が多く、カップル合算の所得が高い傾向にあった。また、除外された群では新鮮胚移植をおこなった群(治療区分 A)の割合が少なく、全胚凍結周期(治療区分 B)が多かった。

次に、初回申請情報において新鮮周期が登録されていた 980 例を対象に、新鮮周期の治療情報を年齢別に検討した(表 5 参照)。年齢別の申請者の分布は 35 歳未満では 413 人、35-39 歳は 438 人、40-42 歳は 221 人であった。全胚凍結周期(治療区分 B)は年齢が若いほど割合が多い傾向にあった(35 歳未満; 45.3% vs. 40-42 歳 30.8%)。主婦の割合は、年齢が高いほど有意に増えた。一方不妊カップル合算の所得は年齢区分で変わらなかった。不妊原因は、年齢が若い群で卵管因子や男性因子の割合が高く、原因不明不妊の割合は年齢が高いほど高かった。

初回申請情報において新鮮周期が登録されていた 980 例を対象に、初回申請時の新鮮周期の治療情報を年齢別に検討した(表 6 参照)。年齢区分にかかわらず自然周期での採卵が 14%をしめていた。クエン酸クロミフェン(CC)を用いたマイルド刺激は年齢が上昇するほど多かった。一方、年齢区



分が若い程、GnRH アゴニストや GnRH アンタゴニストを用いた卵巣刺激が選択されており、35 歳未満では約半数がこれらの刺激方法を選択されていた。採卵個数は年齢が若いほど多く (35 歳未満 ; 8.0 個 (standard deviation [SD] = 7.2) vs. 40-42 歳 ; 4.2 個 (SD = 5.2))、全胚凍結の割合が高かった。新鮮胚移植が行われた症例において、単一胚移植の割合は若いほど多く、35 歳未満では 98.8%であったのに対し、40 歳以上では 80%であった ( $p < 0.001$ )。平均の凍結された胚の個数は年齢区分が若いほど多かった (35 歳未満 ; 2.5 個 (standard deviation [SD] = 3.1) vs. 40-42 歳 ; 1.0 個 (SD = 1.7))。

年齢別申請回数ごとの累積生産率を図 14 に示す。1072 例の解析対象の内、495 人 (46.2%) が生産に至っていることがわかった。6 回の申請あたりの累積生産率は、35 歳未満でもっとも高く 58.4%であり、35-39 歳では 49.3%であった。3 回まで申請が認められている 40-42 歳では 17.2%であった。累積生産率は 35 歳未満および 35-39 歳ともに 4 回目の申請にかけて上昇し、5-6 回でプラトーとなる傾向をしめした。多胎妊娠は 8 例 (1.6%) 認められた。年齢別の申請回数ごとの申請者数および生産数を表 8 に示す。

生産の有無に対する患者背景要因

のリスク比を表 7 に示す。単変量解析では、年齢、男性因子、所得が生産に有意に関連していたが、多変量解析では、年齢のみが有意に生産に関連しており、35 歳未満と比較して、35-39 歳 (RR = 0.84, 95%信頼区間 [95% CI], 0.74-0.96)、40-42 歳では 0.30 (95% CI, 0.22-0.40) と有意に低かった。

#### D. 考察

今回の検討により以下のことが明らかになった。地域相関研究により、35 歳未満の ART 助成利用率が、35 歳未満人口 1 万人あたり 22.0 人から 58.8 人まで都道府県間で大きな開きがあることが判明した。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とから、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が示唆された。埼玉県内における特定不妊治療助成金受給者情報を用いた後ろ向き研究では、国が設定している 730 万円以下の世帯所得を対象とした特定不妊治療支援事業は、大部分の不妊治療を受けている人をカバーしていることが判明し、男女別の所得の分布を見ると、女性において所得の

ない人の割合が 47.8%にのぼり、累積妊娠率は所得の低い群で高い群に比べ有意に低く、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。年齢別の申請回数毎の累積生産率では、6回の申請あたりの累積生産率は35歳未満で58.4%、35-39歳で49.3%、3回まで助成金が認められている40-42歳では17.2%であった。多変量解析の結果、年齢のみが有意に累積生産に対して関連していることがわかった。これらの知見は、今後日本で不妊治療が保険適用化される際にも有用な知見であると考えられる。

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。

埼玉県内における特定不妊治療助成金受給者情報を用いた後ろ向き研究では、埼玉県の11,689治療周期（5912人）の個票を用いた解析を行い、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、所得のない人の割合が47.8%を占めた（図6, 7）。総務省が実施している労働力調査によれば、25歳から44歳までの女性の就業率は2016年、2017年には72.7%、74.5%と過去最高を更新したが（13）、今回の検討では、明らかにこの数字よりも低いことになる。所得のない、いわゆる専業主婦の割合が申請者の約半数を占めた要因の一つには、不妊治療を受ける過程で治療に専念するために、仕事を辞めざるをえなかった可能性が考えられる。厚生労働省が平成29年度に行った不妊治療と仕事の両立についての調査によれば、仕事と不妊治療の両立ができずに約16%の方が離職し、8%の女性が雇用形態を変更していた（14）。同報告

では、仕事と治療の両立ができなかった理由として、不妊治療は通院回数が多く、精神的な負担が多いということが最も多く理由の一つとして挙げられている。この調査を踏まえ、厚生労働省は2018年から仕事と不妊治療の両立のための職場づくりのためのマニュアル整備や不妊治療連絡カードの作成を行い、離職しないで不妊治療を継続するための企業側のサポートを呼び掛けているが、少なくとも本調査の対象となった2016年2017年時点においては、埼玉県で生殖補助医療の治療に対する特定不妊治療助成制度を申請した女性の約半数が専業主婦であったことが判明した。もう一つの理由として、今回解析した埼玉県が対象としている地域が、埼玉県内の中核市や政令市をのぞいているため、非都市部を多く含んでいることや、共働き世帯では、世帯所得が助成金受給上限である730万円を超えてしまうことにより本データからは脱落している可能性などが考えられる。

申請回数別にみた累積妊娠率は、6回の申請で56.6%に達することがわかった（図9）。累積妊娠率は4回目までの申請で上昇が顕著であったが、4回目以降はプラトーに達する傾向を認めた。興味深いことに所得の低い群において、高い群に比べ有意に累積妊娠率が低かった（図10）、その要因の

一つとして、所得が低い群が、妊娠するまでに継続した治療を行えていない可能性が考えられる。実際、妊娠せずに申請を中断した申請中断者の割合は、所得の最も低い群で45.1%であり、最も高い群での39.4%と比較し有意に高かった(図11)。表3にあるように、一人の患者が平均で支払った金額は70-80万円と生殖補助医療による治療は非常に高額である。助成によって37-38万円相当の還付があったとしても、世帯所得が低い世帯にとって、全所得に対する不妊治療費が占める割合は非常に高い。所得が低い群においても、治療を中断せず、特に累積妊娠率の上昇が顕著な4回程度まで治療を継続できるような体制づくりが重要と考えられる。

年齢別の治療回数ごとの累積生産率については、過去にいくつか報告がなされている。2009年に米国から報告された6164人(14,248治療周期)のnon-donor IVF cycleを対象とした解析で、6回の採卵周期あたりの年齢別累積生産率は35歳未満で65%、35-37歳で57%、38-39歳で46%、40歳以上で23%であった(15)。今回の解析では、助成回数あたりの累積生産率であるため、この報告と比較すると累積生産率が低くなると考えられるが、それでも本研究結果と大きくはことならない結果であった。また、2013年に日

本から報告された、国立成育医療研究センターにおける初回体外受精治療者を対象とした報告では、初回採卵後5年間の累積生産率は35歳未満で68.9%、35-39歳で45.3%、40歳以上で12.5%であった(16)。本研究結果と比較して40歳以上での累積生産率が低い要因として、対象となる施設が、ハイリスク症例の集まる国立成育医療研究センター一施設でのサンプルであることや、40歳以上の群では43歳以上の年齢層も含まれていることなどが考えられる。今回の研究は助成回数あたりの累積生産率であるため、特定治療支援事業という制度の枠組みにおける累積生産率を評価した解析であり、解釈に注意が必要である。

生殖補助医療にかかる医療費に対する助成は2004年に導入され、段階的に拡充されてきた。2004年導入当初は、夫婦合算で年収630万円未満の方を対象に1年度あたり10万円の助成金が通算2年間支給されるという内容であったが、その後2007年からは、治療周期あたり10万円を年度あたり2回まで、5年間まで拡充され、所得制限も730万円まで引き上げられた。助成額も2009年には15万円、2015年からは初回治療時は30万円まで引き上げられ、2021年からは所得制限も撤廃された。これらの助成制度の拡充により、生殖補助医療件数は増加をつづ

けており、世界的にみても日本の治療周期数は多く、International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART)の暫定的な報告によれば2016年の生殖補助医療による治療件数は中国に次いで2位であった(17)。生殖補助医療の利用率(utilization rate)の指標として算出されている人口100万人あたりの治療周期数は世界で最も高く、人口100万人あたり、3212周期であったと報告されている。これは、最も低い国(セネガル)の人口100万人あたり6周期の実に500倍である(18)。

治療周期の増加の要因として、治療を受ける女性の高齢化があげられる。前述の日産婦の登録調査小委員会の2018年の報告によれば、2018年の治療周期に占める40歳以上の女性の割合は41.8%であり、ICMARTの報告でだされている諸外国のデータに比べても格段に高い(オーストラリア; 28.3%, ドイツ; 22.1%, 米国; 23.9%)。諸外国と比べ、日本は第三者の配偶子や胚を用いた生殖補助医療が認められておらず、こうした高齢女性に対する治療の制限が、高齢女性が生児獲得を目指して治療を繰り返し受け、結果として治療周期数の増加に影響を及ぼしているものと推測される。

加齢にともなう妊娠・出産率低下から、助成制度には年齢制限が2016年

に導入され、さらに40-42歳に対しては通算助成回数が3回までしか認められなくなった。本研究においても、年齢と累積生産率の関係は明らかであり、多変量解析においても年齢のみが唯一生産と関連する患者背景要因であった。このことから、より早い年齢で生殖補助医療にすすむことを後押しするような制度づくりが重要であると考えられる。

今回、おそらく日本で初めて特定治療支援事業の助成回数ごとの年齢別累積生産率を算出した。日本におけるほぼすべての治療周期の登録がなされている日産婦ART登録データベースは、周期毎の登録であるため、治療を受けた患者ベースでの解析はできない。妊娠できない人が治療を繰り返すことにより治療周期の増加があり、総治療あたりの生産率は低くみつめられる傾向があると考えられる。今回、埼玉県が管理する個票情報にはない生産の情報を補うために日産婦データベースを活用し、今まで個票情報のみでは解析できなかった助成回数あたりの年齢別累積生産率を算出できた意義は大きい。しかし一方で、留意しなければならない点もいくつか挙げられる。第一に、助成金受給のための申請書には、助成対象となる治療周期を同定するために、ART登録データベースの治療周期番号の記載が求め

られているが、実際には治療周期番号の欠損のある症例が全体の 39%を占めた。助成金は助成対象となる周期に対して支払われるべきものであり、治療周期と助成対象期間が一致しない場合は、重複受給などの問題に発展しかねない。申請書には領収金額の記載とともに、対象となる期間の記載が求められてはいるが、より確実に助成対象である治療周期と対応させるためにも治療周期番号の欠損はできる限り少なくすべきと考えられる。また、今回の解析では、これらの症例が除外されることにより、選択バイアスが生じている可能性は否定できない。次に、今回の解析は 2016 年に初回の申請を行った方を対象に 2017 年末までのデータを用いて解析している。フォローアップ期間は最短で 1 年であるため、妊娠できなかった人が 6 回の申請をすべて行うにはフォローアップ期間が短かった可能性がある。さらに、助成金の申請は年度末に集中することが知られており、2017 年に行われた治療が、2018 年 3 月末に申請されていた場合、今回の解析には含まれていない。今後、フォローアップ期間を長くした場合に、結果がどのようにかわるのか、6 回の申請および治療を行うのにどの程度の時間が必要なのか、検証する必要があると考えられる。

不妊治療の保険適用化が 2022 年に

予定されており、2021 年より本事業の暫定的な拡充がなされ、所得制限が撤廃された。こうした取り組みは生殖補助医療の治療周期数の増加をもたらすことが予想されるが、同時に医療費の増大という問題をはらんでいる。保険適用化による持続可能な制度づくりとともに、保険適用でカバーされた治療がどの程度出産に結びついているのか検証できるような仕組み作りが重要であり、現在治療周期が登録されている日産婦 ART 登録データベースは、膨大な治療情報を含んではいるものの、今回行ったような解析には適さないため、適切な monitoring 体制の構築が重要であると考えられる。

## E. 結論

今回の検討により、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判明し、世帯収入やソーシャル・キャピタルなどの社会的要因と関連している可能性が示唆された。また、埼玉県内の助成金の個票情報を用いた検討を行い、所得が累積妊娠率や治療中断に関与していることや、申請回数ごとの累積生産率が明らかになった。これらの知見は、来年以降日本で不妊治療が保険適用化される際にも有用な知見であると考えられる。

<参考文献>

- 1) Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Osuga Y. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol.* 2020 Nov 20;20(1):3-12. doi: 10.1002/rmb2.12358. PMID: 33488278; PMCID: PMC7812461.
- 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=00000090001&cycle=7&month=0&tclass1=000001011679&stat\\_infid=000031560319](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=00000090001&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/ishi/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=00001086878&second2=1> ¥t "\_blank

- 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=00001095335&cycle=0&tclass1=00001095377&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=20160&month=0&tclass1=000001011680&result\\_back=1&second2=1](https://www.e-stat.go.jp/stat-search/files?page=1&layout=datalist&toukei=00200523&tstat=000000070001&cycle=7&year=20160&month=0&tclass1=000001011680&result_back=1&second2=1)
- 12) Maheshwari A, McLernon D, Bhattacharya S. Cumulative live birth rate: time for a consensus? *Hum Reprod.* 2015 Dec;30(12):2703-7. doi: 10.1093/humrep/dev263. Epub 2015 Oct 13. PMID: 26466912.
- 13) 労働力調査（基本集計）2019年平均結果：  
<https://www.stat.go.jp/data/roudou/sokuhou/nen/ft/pdf/index.pdf>
- 14) 不妊治療と仕事の両立に係る諸問題についての総合的調査研究事業調査結果報告書（全体版）：  
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/koyouukintou/pamphlet/dl/30d.pdf>
- 15) Malizia BA, Hacker MR, Penzias AS. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization. *N Engl J Med.* 2009 Jan 15;360(3):236-43. doi: 10.1056/NEJMoa0803072. PMID: 19144939.
- 16) 石田 恵理, 巽 国子, 松井 大輔, 竹島 和美, 中筋 貴史, 浦野 晃義, 萩原 美幸, 岸 靖典, 齊藤 隆和, 齊藤 英和. 当院における患者毎の生殖補助医療5年間の治療の解析 特定不妊治療費助成事業をふまえて. *日本受精着床学会雑誌* 30, 268-272 (2013).



- 17) Adamson GD, et al.  
International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology: world 290 report on assisted reproductive technology, 2016. 2020. [Available from: <https://secureservercdn.net/198.71.233.47/3nz.654.myftpupload.com/wp-content/uploads/ICMART-ESHRE-292 WR2016-FINAL-20200901.pdf> Accessed: 13/Sep/2020.
- 18) Dyer S, Chambers GM, Adamson GD, Banker M, De Mouzon J, Ishihara O, Kupka M, Mansour R, Zegers-Hochschild F. ART utilization: an indicator of access to infertility care. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jul;41(1):6-9. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.03.007. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32448672.
- 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 Jun 3;19(1):192. doi: 10.1186/s12884-019-2322-7. PMID: 31159759; PMCID: PMC6547560.
- 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. Published 2019 Feb 28. doi:10.1038/s41598-019-38724-2doi: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](http://wileyonlinelibrary.com/journal)
- F. 健康危険情報  
該当なし
- G. 研究発表  
1. 論文発表

/rmb DOI: 10.1002/rmb2.12252.

Press 2019

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. doi: 10.1002/rmb2.12307. eCollection 2020 Jan.

Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Katagiri Y, Kuwabara Y, Hamatani T, Harada M, Osuga Y. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2018 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*. 2020 Nov 20;20(1):3-12. doi: 10.1002/rmb2.12358. PMID: 33488278; PMCID: PMC7812461.

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.

Ishihara O, Klein BM, Arce JC: Randomized, assessor-blind, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in Japanese in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta. *Fertil Steril* 2020 Nov 30:S0015-0282(20) 32631-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.10.059.

Ishihara O, Banker M, Fu B: ART Surveillance in Asia. *Assisted Reproductive Technology Surveillance* (Ed. By Kissin DM et al) p133-41, Cambridge University

Jwa SC, Seto S, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O. Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an

analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2020;114(6):1198-1206.

Seto S, Jwa SC, Namba A, Indo A, Kajihara, T, Ishihara O. Klebsiella pneumoniae-induced pyogenic liver abscess secondary to oocyte pick-up. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2021 (in press).

Tamura S, Jwa SC\*, Tarumoto N, Ishihara O. Septic Shock Caused by Fusobacterium Necrophorum after Sexual Intercourse during Recovery from Infectious Mononucleosis in an Adolescent: A Case Report. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2020;33(5):566-569.

Ichikawa D, Jwa SC, Seto T, Tarumoto N, Haga Y, Kohno K, Okagaki R, Ishihara O, Kamei Y. Successful treatment of severe acute respiratory distress syndrome due to Group A streptococcus induced toxic shock syndrome in the third trimester of pregnancy—effectiveness of venoarterial extracorporeal

membrane oxygenation: A case report. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(1):167-172.

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

梶原 健, 左 勝則, 高村 将司. 子宮内膜症をもつ患者に産婦人科処置を行う際には骨盤内感染・卵巣膿瘍に要注意! ART 手技を含めて. 臨床婦人科産科 74 巻 6 号 Page579-583, 2020.

石原理 海外における生殖医療とわが国の法的状況 日本医師会雑誌 148(120):24232426, 2020

## 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

Jwa SC, Seto S, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O. Risk of ectopic pregnancy after different ovarian stimulation protocols in fresh single embryo transfer: analysis of 71,831 cycles from the Japanese ART registry. ASRM 2019 Scientific Congress & Expo. Philadelphia. USA. 2019.10. 14-16.

Jwa SC. Assisted Reproductive Technology in Japan: Investigation of the Latest Japanese Nationwide Registry of 2016. 2019 IFFS World Congress. Shanghai. China. 2019. 4.11-13.

Adamson GD, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Ishihara O, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G, Kupka M: ICMART Preliminary World

Report 2015. ESHRE 35th Annual Meeting. Vienna 2019.6.25

Jwa SC, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O. Superiority of cumulative live birth rates after GnRH antagonist cycles relates to ovarian respons. A cycle-specific analysis of data from a Japanese national registry. ESHRE 36th annual meeting. (Copenhagen (oral presentation)). 2020.7. 5-7)

Ishihara O, Zegers-Hochschild F, De Mouzon J, Dyer S, Mansour R, Banker M, Chambers G, Kupka M, Adamson GD: Single embryo transfer (SET) in a global perspective: Regional similarities and differences? ESHRE 36<sup>th</sup> Annual Meeting. Copenhagen (Virtual) 2020.7.7

Ishihara O, Nyboe-Andersen A, Nelson SM, Arce J-C: Similar ovarian response with individualized follitropin delta dosing regimen in Japanese and non-Japanese IVF/ICSI patients. 76<sup>th</sup> ASRM Scientific Congress & Expo. Orland (Virtual) 2020.10.19

左勝則 生殖内分泌疫学研究のための必修知識. 第37回日本受精着床学会総会・学術講演会(東京) 2019.8.1.

左勝則 胚培養士のための、生殖内分泌疫学研究の必修知識. 2019年度第11回生殖補助医療胚培養士セミナー(東京) 2019.9.15.

左勝則 産婦人科医のための、臨床研究必修知識. 第138回 関東連合産科婦人科学会総会・学術集会(前橋) 2019.10.20.

左勝則、瀬戸 さち恵、高村 将司、桑原 章、梶原 健、石原理 新鮮胚移植における異所性妊娠発症リスクは刺激方法で異なるか? 日産婦 ART 登録データベースを用いた 68,851 妊娠周期の解析から 第64回 日本生殖医学会学術講演会・総会(神戸) 2019.11.8

石原理 ヨーロッパの生殖医療の方向性 日本学術会議第3回人口縮小社会における問題解決のための検討委員会(東京) 2019.2.7

石原理 生殖補助医療と倫理 日本

卵子学会生殖補助医療胚培養士講習会（東京）2019. 4. 20

石原理 第三者提供配偶子が生み出す新しい家族のかたち 第30回日本医学会総会シンポジウム「生殖医療の進歩がもたらす未来社会」（名古屋）2019. 3. 28

石原理 HFEAについて 第117回内閣府生命倫理専門調査会（東京）2019. 7. 17

石原理 制度としての生殖、装置としての生殖医療 第37回日本受精着床学会会長講演（東京）2019. 8. 1

石原理 新時代のARTはどこへ向かうのか 第22回日本IVF学会ランチョンセミナー（福岡）2019. 10. 6

石原理 生殖医療トピックス・生殖倫理・関連法制 2019年度第3回生殖医療従事者講習会（東京）2019. 12. 8

石原理 ヒト受精胚にゲノム編集を用いる研究 市民公開シンポジウム「ヒト胚のゲノム編集をめぐる市民との対話」 第31回日本生命倫理学会年次大会（仙台）2019. 12. 8

左 勝則、難波 聡、田丸 俊輔、桑原 章、石原 理、亀井 良政. 生殖補助医療後の妊娠における染色体異常例の妊娠転帰および年次推移についての検討. 第6回日本産科婦人科遺伝診療学会学術講演会（金沢（オンライン）、2020. 12. 9-15）

左 勝則、石原 理、桑原 章、齊藤 和毅、齊藤 英和、寺田 幸弘、前田 恵理. 生殖補助医療を利用する患者の所得と特定不妊治療支援事業利用状況および治療内容との関連. 第65回日本生殖医学会学術講演会・総会（東京（オンライン）、2020. 12. 3-23）

左 勝則、石原 理、桑原 章、齊藤 英和、齊藤 和毅、寺田 幸弘、小林 廉毅、前田 恵理. 35歳未満女性におけるART助成金利用率に影響を及ぼす要因の探索. 第30回日本疫学会学術総会（京都、2020. 2. 20-22）

左 勝則、小林 廉毅、前田 恵理. 生殖補助医療を利用する患者の所得と特定不妊治療支援事業利用状況の関連. 第79回日本公衆衛生学会総会（京都（オンライン）、2020. 10. 20-22）

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 <sup>2</sup> )	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))	<b>-3.5 (-6.9 to -0.22)</b>	<b>0.037</b>	—	
Log(area (Km <sup>2</sup> ))	-2.9 (-6.9 to 1.14)	0.15	<b>-6.5 (-10.4 to -2.5)</b>	<b>0.002</b>
Mean income per capita (10,000 yen)	<b>0.061 (0.016 to 0.11)</b>	<b>0.008</b>	<b>0.047 (0.007 to 0.088)</b>	<b>0.02</b>
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)	<b>-3.5 (-7.0 to -0.0013)</b>	<b>0.05</b>	—	
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 (%)	<b>1.33 (0.67 to 1.99)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.50 (0.70 to 2.30)</b>	<b>0.001</b>
Move-in ratio (%)	<b>-7.1 (-13.8 to -0.43)</b>	<b>0.038</b>	<b>-15.0 (-25.8 to -4.1)</b>	<b>0.008</b>
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.

表 3. 夫婦合算所得 5 分位別の申請者背景情報 (埼玉県)

Table 3. Baseline characteristics of sample population stratified by Quintile of total household income (n=3442).

	Q1 (n=689)	Q2 (n=688)	Q3 (n=689)	Q4 (n=688)	Q5 (n=688)	P value
Age (year)	35.3 (4.6)	35.6 (4.2)	35.6 (4.1)	35.8 (4.0)	36.2 (4.0)	<b>0.003</b>
Treatment type						
A (Fresh ET)	238 (34.5)	219 (31.8)	242 (35.1)	226 (32.9)	245 (35.6)	
B (Freeze-all)	321 (46.6)	343 (49.9)	332 (48.2)	340 (49.4)	334 (48.6)	
D	35 (5.1)	41 (6.0)	26 (3.8)	39 (5.7)	34 (4.9)	0.55
E	88 (12.8)	74 (10.8)	83 (12.1)	80 (11.6)	69 (10.0)	
F	7 (1.0)	11 (1.6)	6 (0.87)	3 (0.44)	6 (0.87)	
Fertilization method						
IVF+ICSI	62 (9.0)	57 (8.3)	68 (9.9)	42 (6.1)	63 (9.2)	
IVF only	276 (40.1)	274 (39.8)	257 (37.3)	254 (36.9)	262 (38.1)	0.27
ICSI only	254 (36.9)	256 (37.2)	276 (40.1)	294 (42.7)	278 (40.4)	
missing	97 (14.1)	101 (14.7)	88 (12.8)	98 (14.2)	85 (12.4)	
Housewife	367 (53.3)	309 (44.9)	238 (34.5)	191 (27.8)	148 (21.5)	<b>&lt;0.001</b>
Working both	289 (41.9)	376 (54.7)	447 (64.9)	72.1 (496)	540 (78.5)	<b>&lt;0.001</b>
Total no of subsidies	1344	1339	1339	1390	1351	
Pregnancy	368 (53.4)	389 (56.5)	380 (55.2)	299 (58.0)	412 (59.9)	0.14
Total income (yen)	2,309,845 (714,313)	3,641,006 (258,052)	4,490,715 (232,096)	5,391,876 (290,653)	6,530,196 (389,483)	<b>&lt;0.001</b>
Husband (yen)	1,968,726 (871,299)	3,117,612 (784,780)	375,409 (970,633)	4,077,207 (1,166,937)	4,632,334 (1,333,527)	<b>&lt;0.001</b>
Wife (yen)	341,119 (592,168)	523,393 (763,325)	915,306 (973,083)	1,314,669 (1,171,315)	1,897,862 (1,360,162)	<b>&lt;0.001</b>
Total payment (yen)	732,828 (438,280)	747,666 (440,888)	715,872 (384,791)	758,954 (406,250)	763,062 (446,056)	0.21
Total subsidies (yen)	375,342 (141,385)	382,012 (146,117)	379,054 (135,044)	389,627 (75,000)	386,316 (155,702)	0.38

表 4. 解析対象群と除外群における申請時情報の分布 (n = 1807)

**Table 4** ART cycle characteristics based on application information for eligible samples stratified by included and excluded status (n = 1807).<sup>a</sup>

	Analyzed sample (n = 1072)	Excluded sample (n = 735)	p value <sup>b</sup>
Age (year)	35.6 (4.4)	36.0 (4.1)	0.09
Treatment type <sup>c</sup>			
A (Cycle with fresh ET)	440 (41.0)	171 (23.3)	
B (Cycle with freeze-all)	445 (41.5)	383 (52.1)	
C (Frozen ET cycles)	20 (1.9)	24 (3.3)	<b>&lt;0.001</b>
D (Cancellation due to patients' health problem)	33 (3.1)	56 (7.6)	
E (Cancellation due to unfertilized egg/ embryo development)	116 (10.8)	94 (12.8)	
F (Cancellation due to non-oocyte collected)	18 (1.7)	7 (0.95)	
Fertilization method			
IVF+ICSI	92 (8.6)	53 (7.2)	
IVF only	413(38.5)	260 (35.4)	0.59
ICSI only	416 (38.8)	284 (38.6)	
missing	151 (14.1)	138 (19.8)	
Housewife	419 (39.1)	273 (37.1)	0.40
Total no of subsidies	2.34 (1.28)	2.55 (1.44)	<b>0.002</b>
Annual household income (JPY)	4,321,475 (1,539,174)	4,509,354 (1,478,917)	<b>0.01</b>

<sup>a</sup> Data are presented as the mean ( $\pm$  SD) for continuous variables and n (%) for dichotomous variables.

<sup>b</sup> Assessed using  $\chi^2$  or Student's *t* test.

<sup>c</sup> Treatment type for first application.

ET, embryo transfer; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization; JPY, Japanese Yen.

表 5. 解析対象群における年齢別背景情報 (n = 1807)

**Table 5** Baseline characteristics for the analyzed sample stratified by age (*n* = 1072).<sup>a</sup>

	< 35 ( <i>n</i> = 413)	35-39 ( <i>n</i> = 438)	40-42 ( <i>n</i> = 221)	<i>p</i> value
Age (year)	31.0 (2.6)	37.1 (1.4)	41.2 (1.3)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Treatment type <sup>c</sup>				
A (Cycle with fresh ET)	167 (40.4)	177 (40.4)	96 (43.4)	
B (Cycle with freeze-all)	187 (45.3)	190 (43.4)	68 (30.8)	
C (Frozen ET cycles)	5 (1.2)	8 (1.8)	7 (3.2)	<b>&lt;0.001<sup>c</sup></b>
D (Cancellation due to patients' health problem)	20 (4.8)	8 (1.8)	5 (2.3)	
E (Cancellation due to unfertilized egg/ embryo development)	31 (7.5)	47 (10.7)	38 (17.2)	
F (Cancellation due to non-oocyte collected)	3 (0.73)	8 (1.8)	7 (3.2)	
Housewife	151 (36.6)	173 (39.5)	95 (43.0)	<b>&lt;0.001<sup>d</sup></b>
Annual household income (JPY)	4,258,525 (1506548)	4,370,113 (1535059)	4,342,615 (1609110)	0.80 <sup>b</sup>
Quartile of annual household income				
Q1 (3,232,000 JPY)	105 (25.4)	107 (24.4)	56 (25.3)	
Q2 (3,246,714–4,389,754 JPY)	108 (26.2)	107 (24.4)	53 (24.0)	0.95 <sup>d</sup>
Q3 (4,396,909–5,466,400 JPY)	105 (25.4)	108 (24.7)	55 (24.9)	
Q4 (5,473,600–7,292,085 JPY)	95 (23.0)	116 (26.5)	57 (25.8)	
Mean total no of subsidies	2.2 (1.2)	2.5 (1.5)	2.2 (0.79)	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Infertility diagnosis				
Tubal factor	74 (17.9)	52 (11.9)	21 (9.5)	<b>0.005<sup>d</sup></b>
Endometriosis	21 (5.1)	22 (5.0)	9 (4.1)	0.83 <sup>d</sup>
Anti-sperm antibody	2 (0.48)	0 (0)	0 (0)	0.19 <sup>c</sup>

Male factor	79 (19.1)	93 (21.2)	29 (13.1)	<b>0.04</b> <sup>d</sup>
Unexplained	238 (57.6)	260 (59.4)	147 (66.5)	0.08 <sup>d</sup>
Others	48 (11.6)	56 (12.8)	46 (20.8)	<b>0.004</b> <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Data are presented as mean ( $\pm$  SD) for continuous variables and n (%) for dichotomous variables.

<sup>b</sup> Assessed using one-way analysis of variance.

<sup>c</sup> Assessed using Fisher's exact test.

<sup>d</sup> Assessed using  $\chi^2$  test.

<sup>e</sup> Treatment type for first application.

ET, embryo transfer; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization.

表 6. 初回申請における年齢別新鮮周期情報 (n = 980)

Table 6. Treatment information for fresh cycles at first application stratified by age at the first application for ART subsidy (n = 980).<sup>a</sup>

	< 35 (n=379)	35–39 (n=398)	40–42 (n=203)	p value
Ovarian stimulation protocols				
Natural	53 (14.0)	57 (14.3)	29 (14.3)	
CC	31 (8.2)	67 (16.8)	44 (21.7)	
CC + Gn	63 (16.6)	61 (15.3)	34 (16.8)	
Gn only	9 (2.4)	4 (1.0)	4 (2.0)	<b>0.01</b> <sup>d</sup>
GnRH agonist	79 (20.8)	82 (20.6)	34 (16.8)	
GnRH antagonist	110 (29.0)	98 (24.6)	39 (19.2)	
Others	27 (7.1)	22 (5.5)	15 (7.4)	
Missing	7 (1.9)	7 (1.8)	4 (2.0)	
Cancellation cycles	0 (0)	0 (0)	2 (0.99)	<b>0.04</b> <sup>c</sup>
Number of oocytes collected	8.0 (7.2)	6.1 (5.5)	4.2 (5.2)	<b>&lt;0.001</b> <sup>b</sup>
Women with no oocyte collected	3 (0.79)	6 (1.5)	6 (3.0)	<b>0.13</b> <sup>c</sup>
	n=376	n=392	n=195	
Fertilization methods <sup>c</sup>				
IVF	162 (43.1)	153 (39.0)	78 (40.0)	
ICSI	133 (35.4)	163 (41.6)	82 (42.1)	0.55 <sup>c</sup>
IVF+ICSI	79 (21.0)	75 (19.1)	35 (18.0)	
Others	2 (0.53)	1 (0.26)	0 (0)	
Cycles with fresh ET <sup>c</sup>	166 (44.1)	176 (44.9)	94 (48.2)	0.64 <sup>d</sup>
Single ET rate <sup>d</sup>	164 (98.8)	159 (90.3)	75 (80.0)	<b>&lt;0.001</b> <sup>d</sup>

Cycle with freeze-all <sup>c</sup>	176 (46.8)	164 (41.8)	61 (31.3)	<b>0.002</b> <sup>d</sup>
Number of frozen embryo <sup>c</sup>	2.5 (3.1)	1.8 (2.5)	1.0 (1.7)	<b>&lt;0.001</b> <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Data are presented as mean (SD) for continuous variables and n (%) for dichotomous variables.

<sup>b</sup> Assessed using one-way analysis of variance.

<sup>c</sup> Assessed using Fisher's exact test.

<sup>d</sup> Assessed using  $\chi^2$  test.

<sup>c</sup> Women with cancelled cycles and no oocytes collected were excluded.

<sup>d</sup> The denominator was cycles with fresh ET.

CC, clomiphene citrate; ET, embryo transfer; Gn, gonadotropin; ICSI, intracytoplasmic sperm injection; IVF, in vitro fertilization.

表 7. 生産に対する患者背景要因のリスク比 (n = 1072)

Table 7. Relative risks (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) for having a live birth (n = 1072).

	Crude RR (95% CI)	Adjusted RR (95% CI) <sup>a</sup>
Age		
<35	Reference	Reference
35–39	<b>0.85 (0.75 to 0.96)</b>	<b>0.84 (0.74 to 0.96)</b>
40–42	<b>0.29 (0.22 to 0.40)</b>	<b>0.30 (0.22 to 0.40)</b>
Infertility diagnosis		
Tubal factor	0.97 (0.80 to 1.17)	0.87 (0.69 to 1.10)
Endometriosis	1.04 (0.78 to 1.39)	0.99 (0.72 to 1.34)
Anti-sperm antibody	1.08 (0.27 to 4.34)	0.82 (0.20 to 3.36)
Male factor	<b>1.17 (1.003 to 1.36)</b>	1.03 (0.83 to 1.27)
Unexplained	0.93 (0.82 to 1.06)	0.91 (0.73 to 1.14)
Others	0.86 (0.70 to 1.06)	0.94 (0.76 to 1.16)
Quartile of annual household income		
Q1	Reference	Reference
Q2	1.12 (0.92 to 1.36)	1.11 (0.92 to 1.33)
Q3	<b>1.22 (1.01 to 1.47)</b>	1.16 (0.97 to 1.39)
Q4	1.16 (0.96 to 1.41)	1.15 (0.96 to 1.38)
Housewife	0.88 (0.77 to 1.01)	0.95 (0.83 to 1.08)

<sup>a</sup> Adjusted for all variables listed.

Significantly increased or reduced relative risks are indicated by boldface.

RR, relative risk.



表 8. 年齢別の申請回数ごとの申請者数および生産数 (n= 1072)

Table 8. Number of applicants and live births according to the number of governmental subsidies stratified by age.

Number of governmental subsidies	Number of applicants	Number of live births	Cumulative number of live births	CLBR (%)
<b>Age &lt;35</b>				
1	413	92	92	22.3
2	264	80	172	41.6
3	139	34	206	49.9
4	69	24	230	55.7
5	25	8	238	57.6
6	6	3	241	58.4
<b>Age 35–39</b>				
1	438	84	84	19.2
2	287	45	129	29.5
3	198	43	172	39.3
4	109	26	198	45.2
5	51	14	212	48.4
6	18	4	216	49.3
<b>Age 40–42</b>				
1	221	19	19	8.6
2	168	8	27	12.2
3	88	11	38	17.2

CLBR, cumulative live birth rate.

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

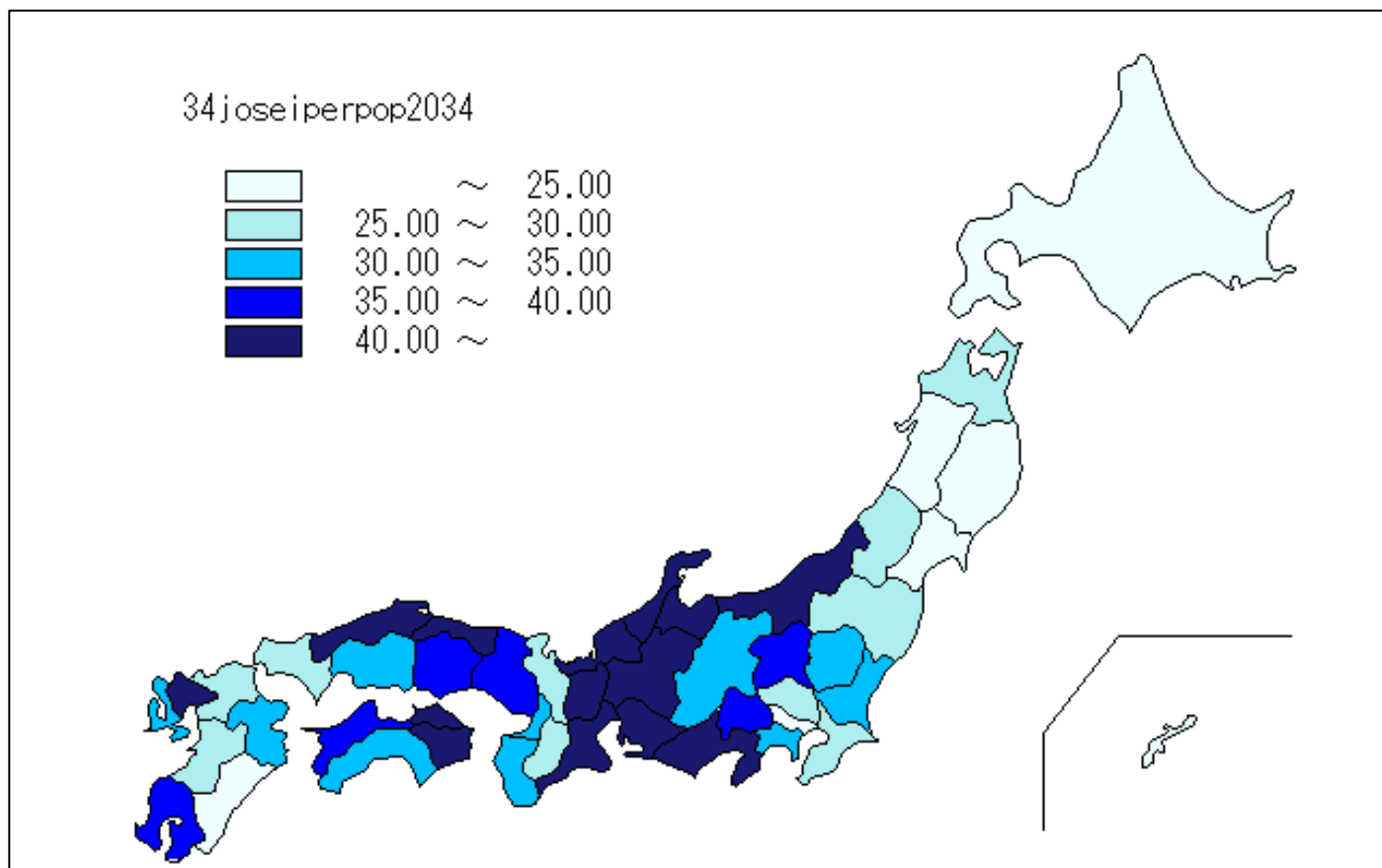


図 2. 二人以上世帯における平均収入と 35 歳未満 ART 助成利用率との相関 (N=47)

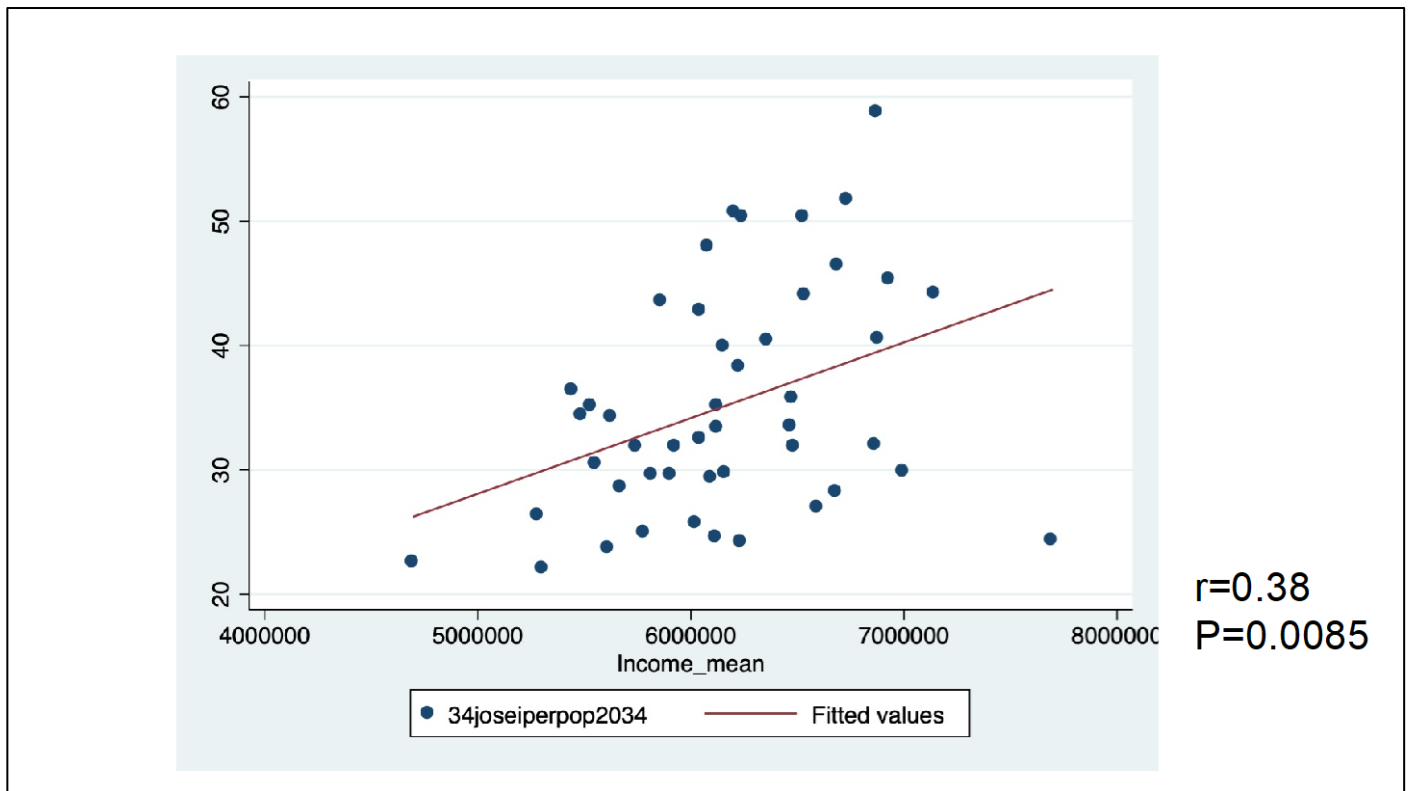


図 3. 都道府県別ボランティア参加率と 35 歳未満 ART 助成利用率との相関 (N=47)

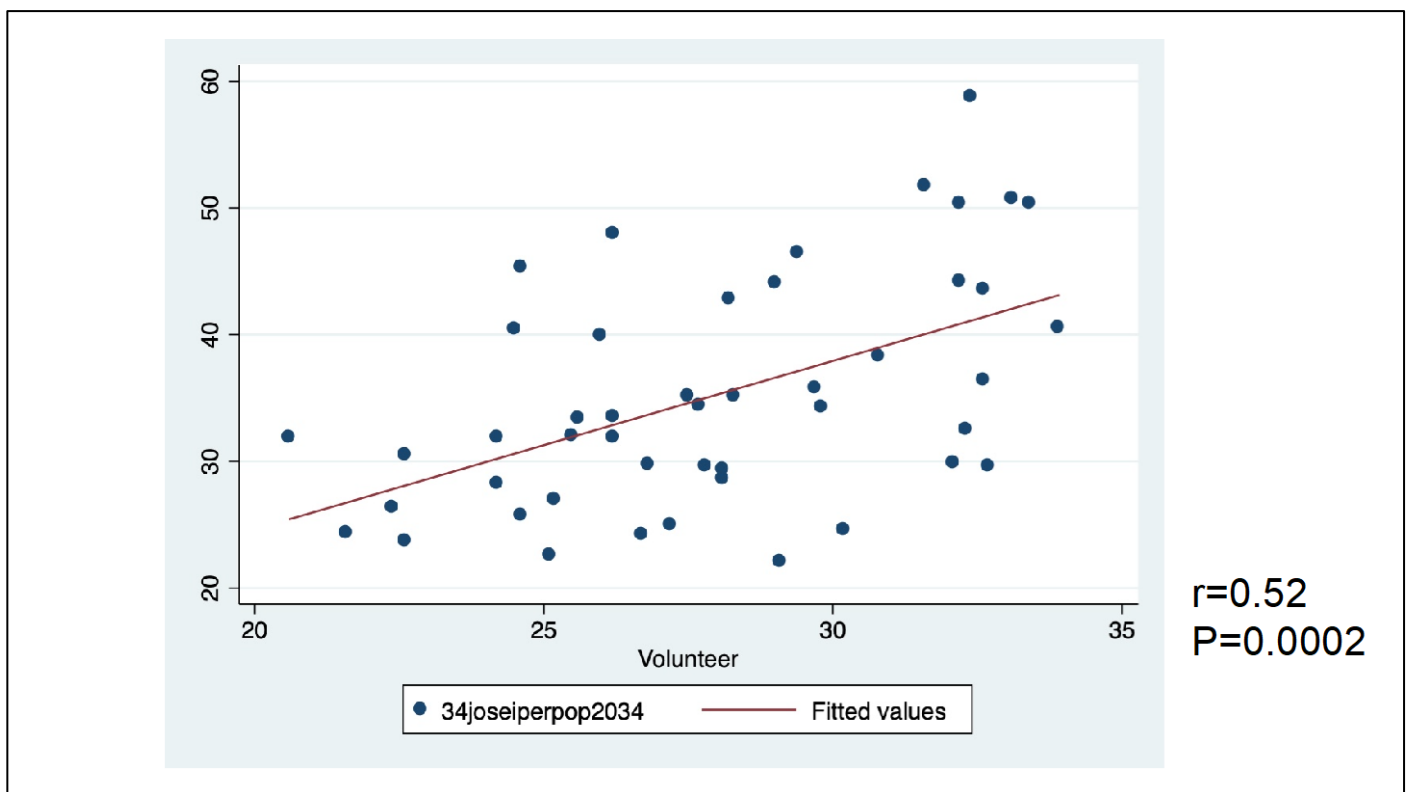


図 4. 都道府県別転入率と 35 歳未満 ART 助成利用率との相関 (N=47)

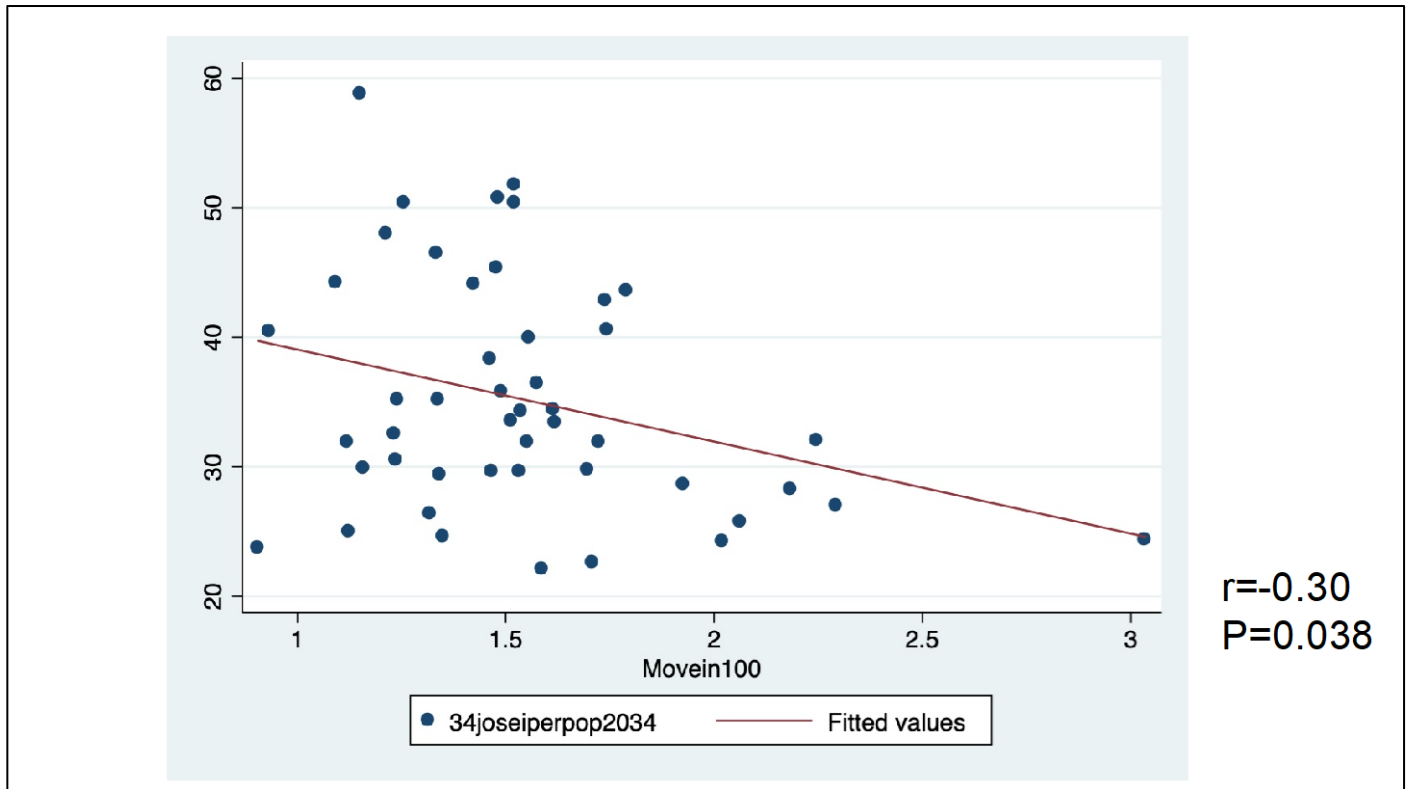


図 5. 所得の分布 (埼玉県、夫婦合算)

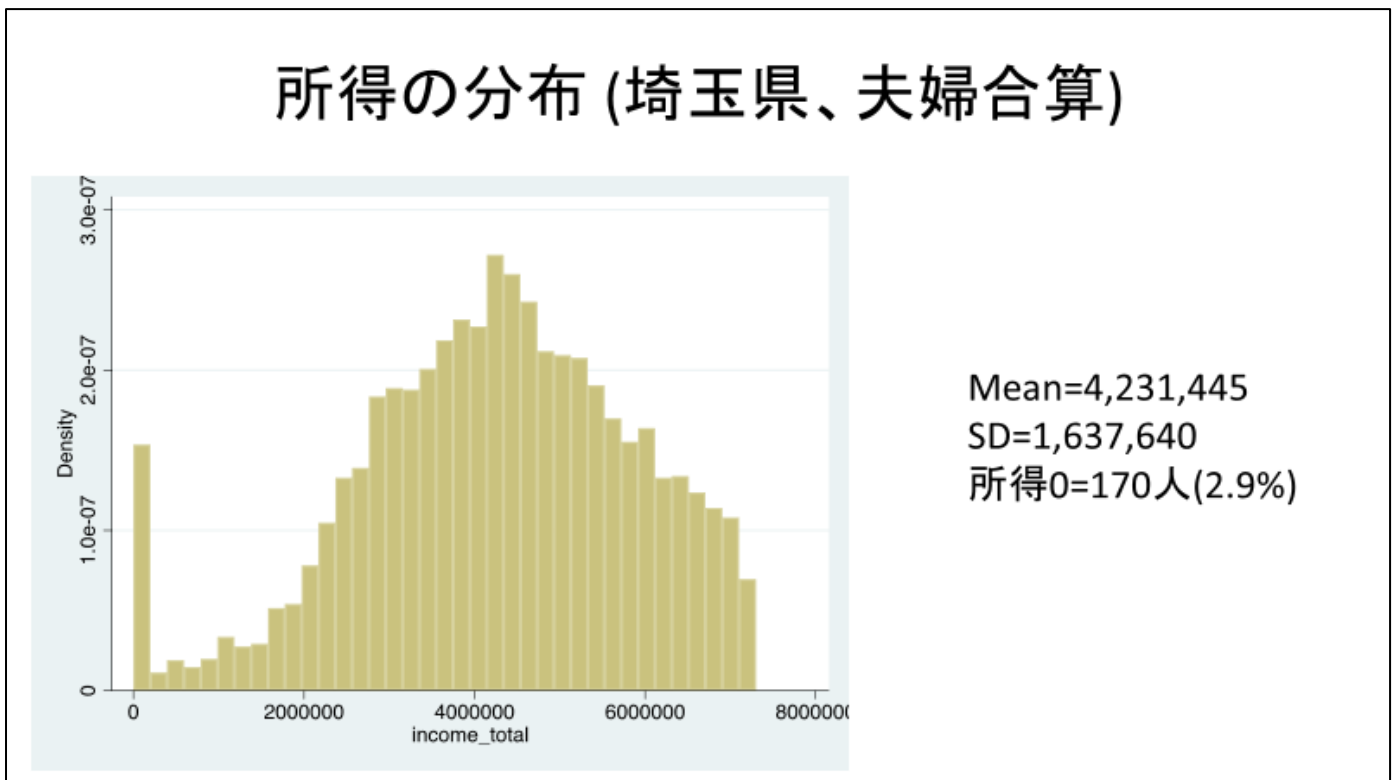


図 6. 所得の分布 (埼玉県、夫)

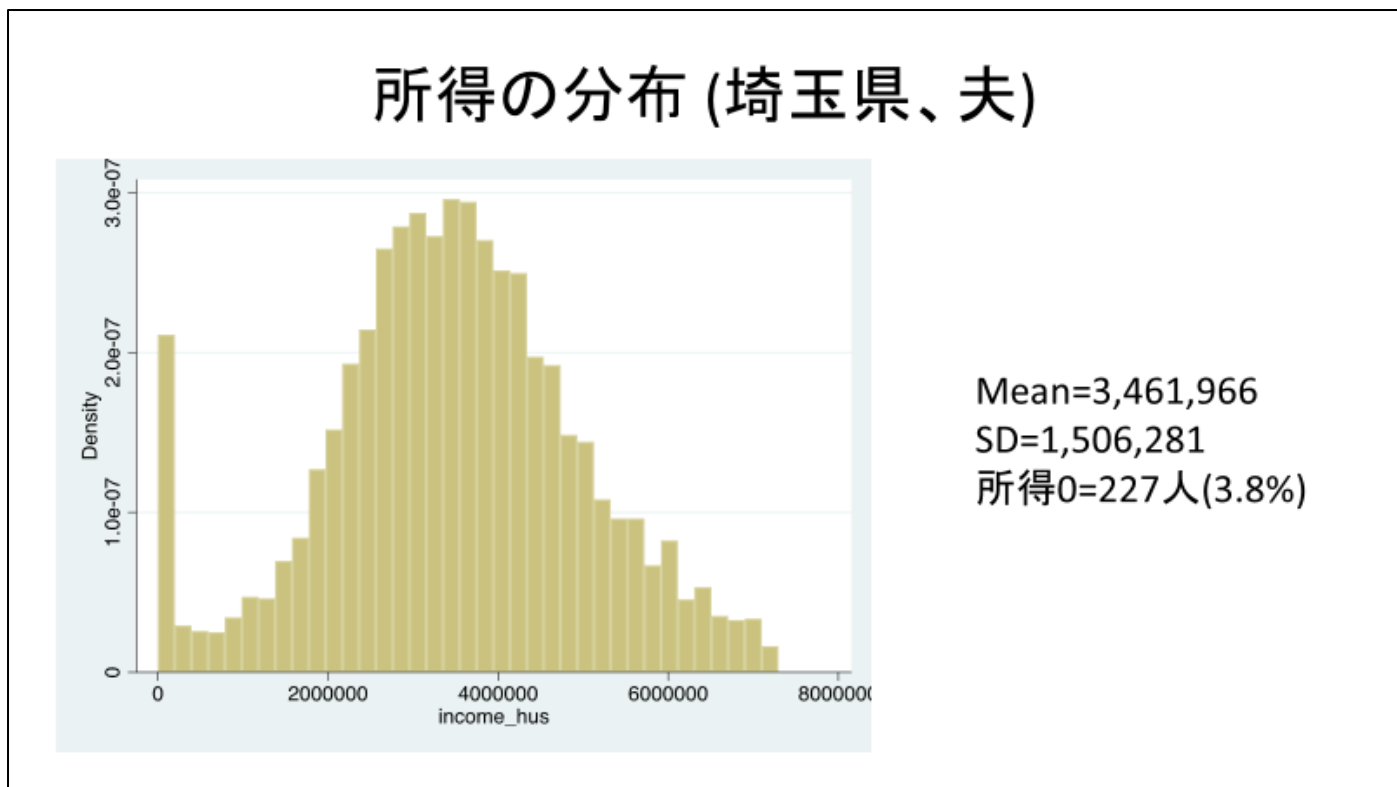


図 7. 所得の分布 (埼玉県、妻)

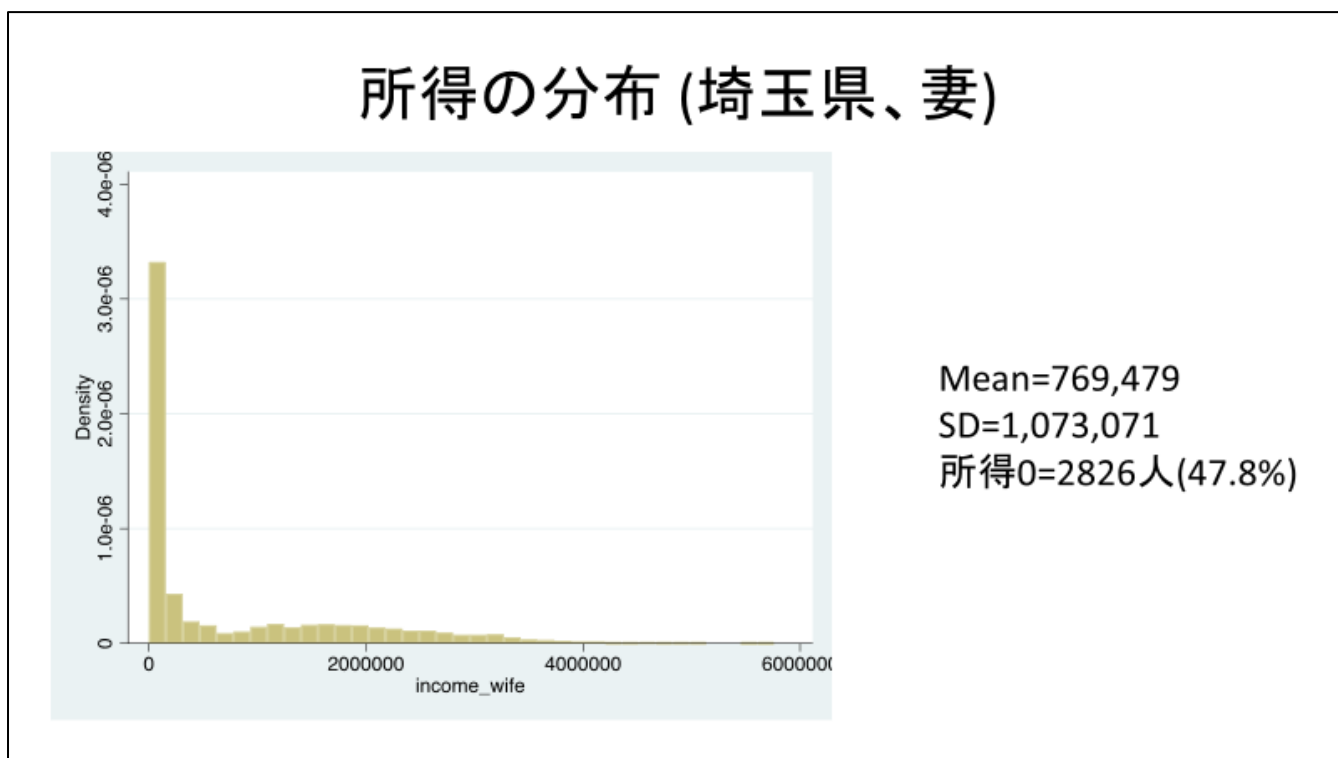


図 8. 共働き世帯別でみた所得分布（埼玉県、夫婦合算）

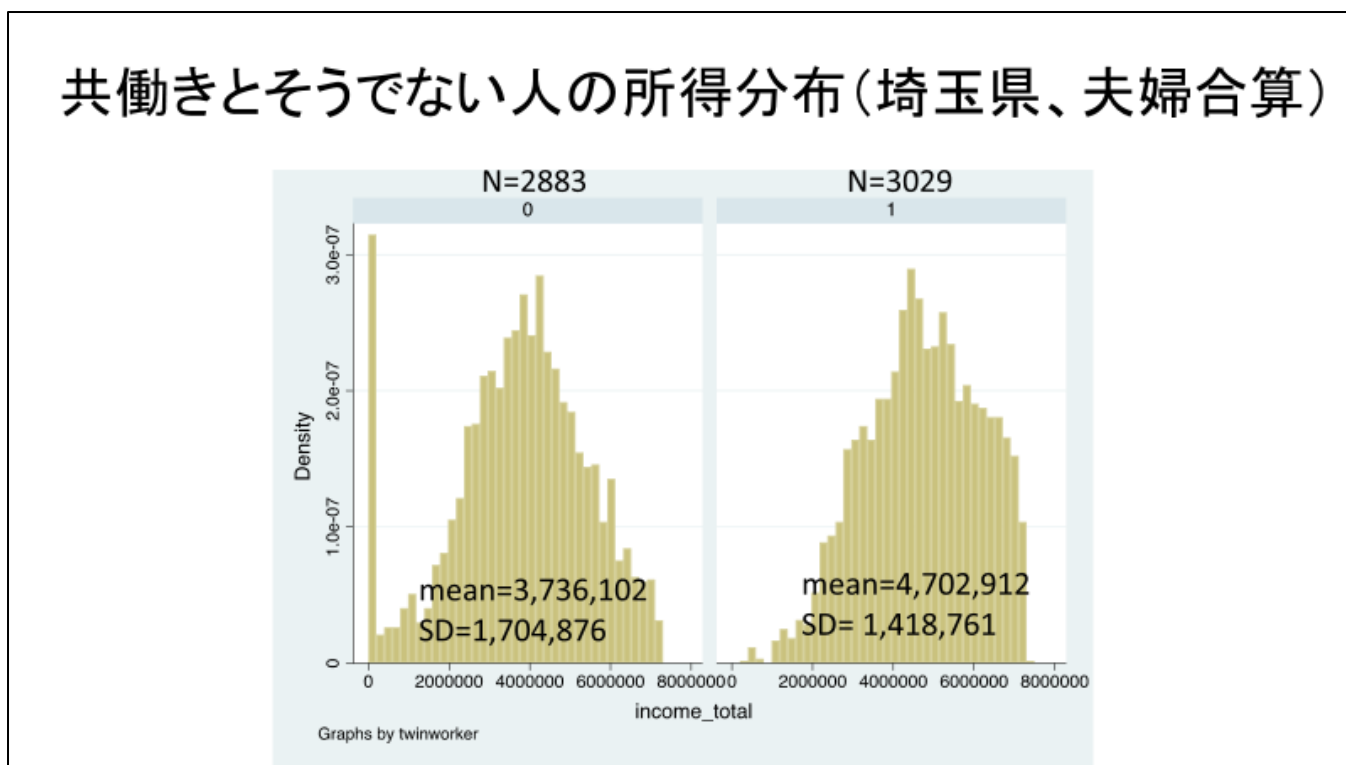


図 9. 申請回数と累積妊娠率（埼玉県、n=3442）

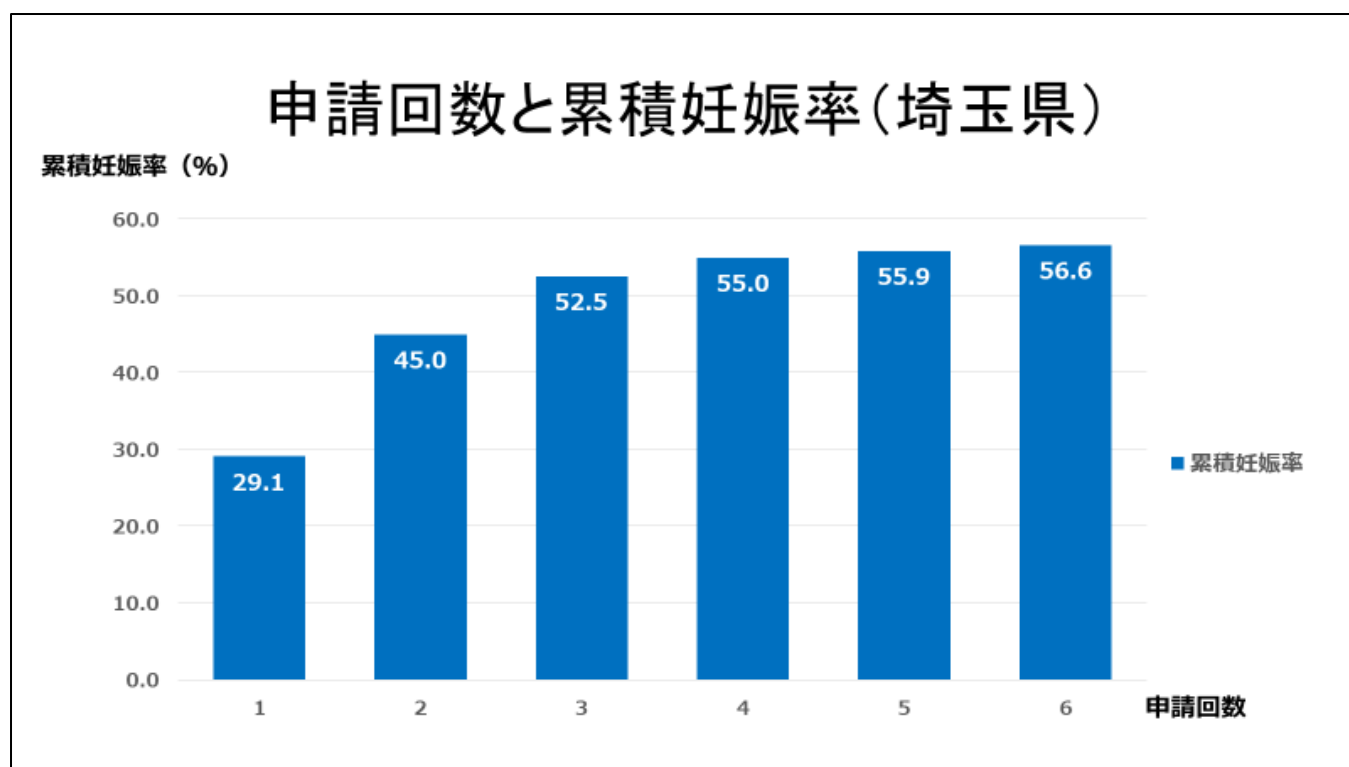


図 10. 所得 5 分位別累積妊娠率（埼玉県、Q1 vs Q5）

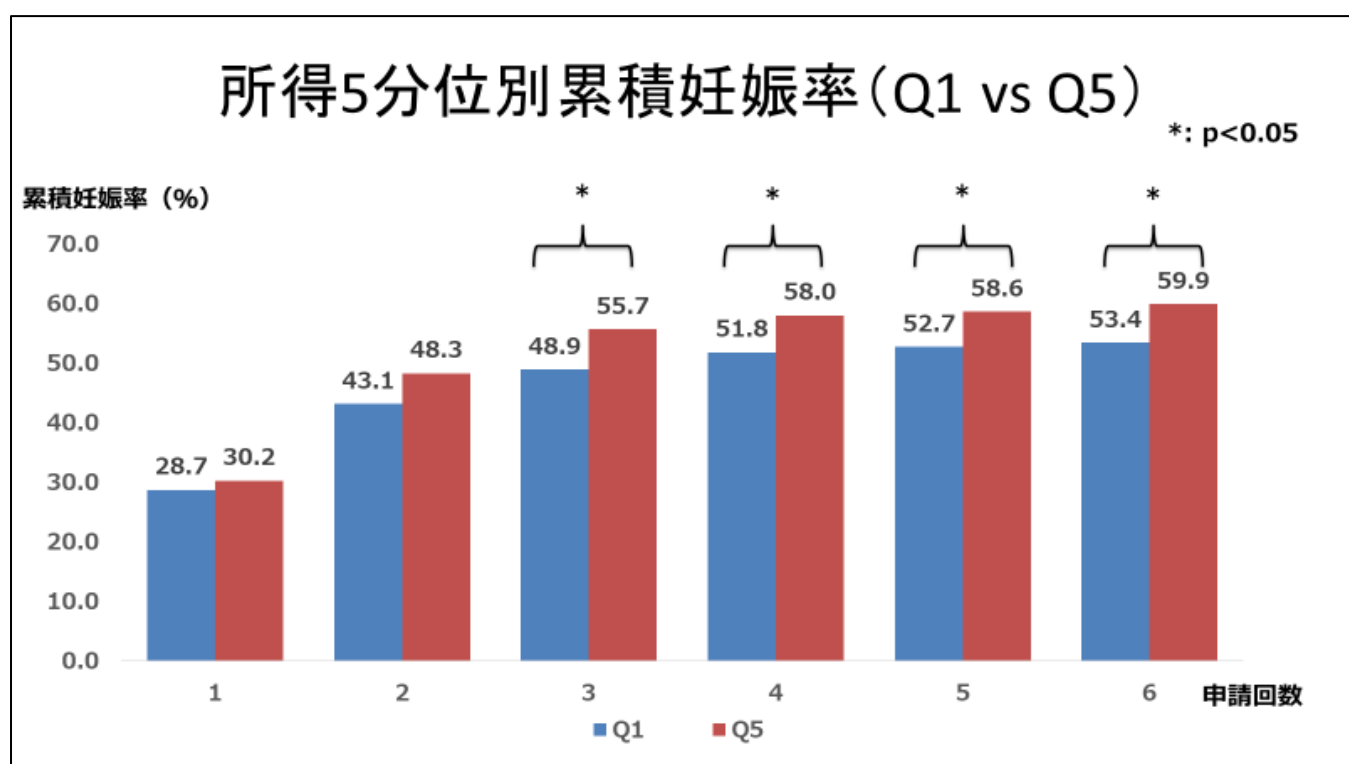


図 11. 所得 5 分位別申請中断者の割合（埼玉県、n=3442）

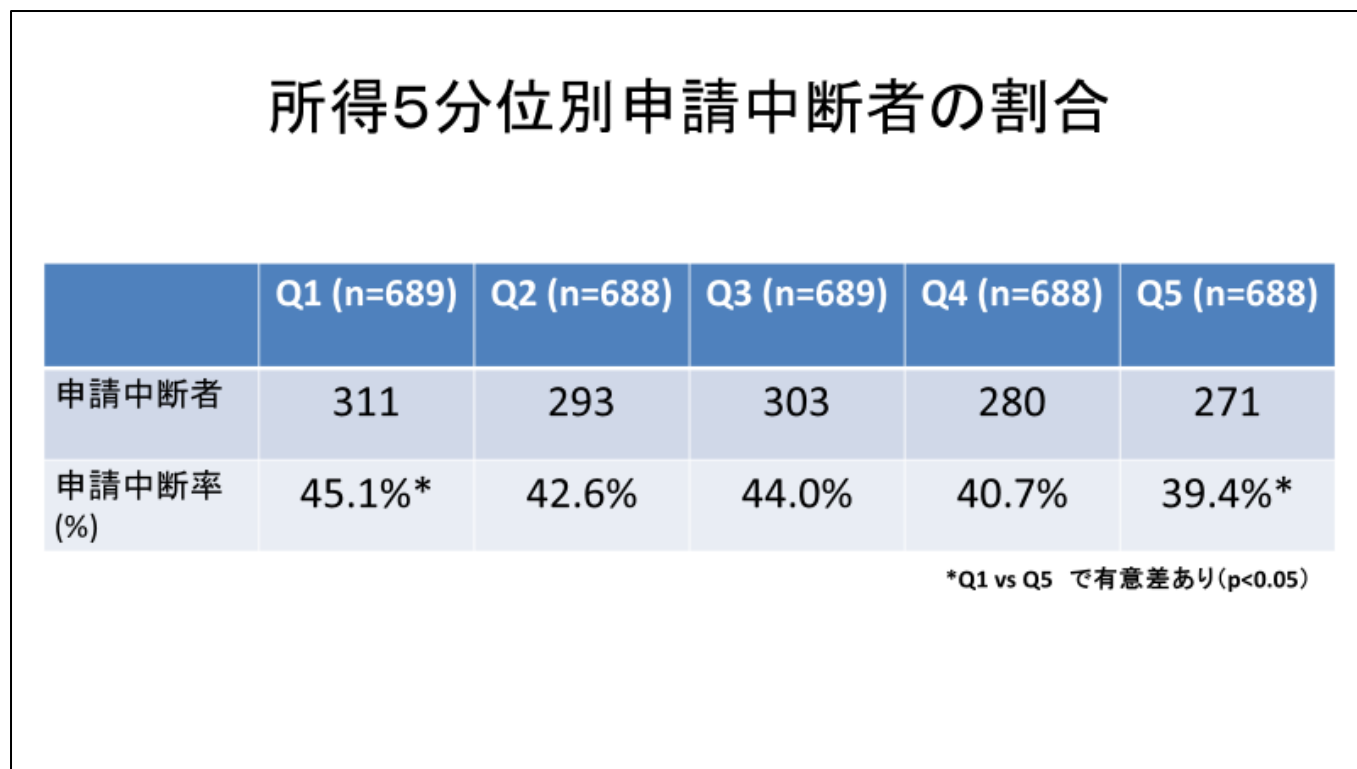


図 12. 所得の分布（越谷市、夫婦合算）

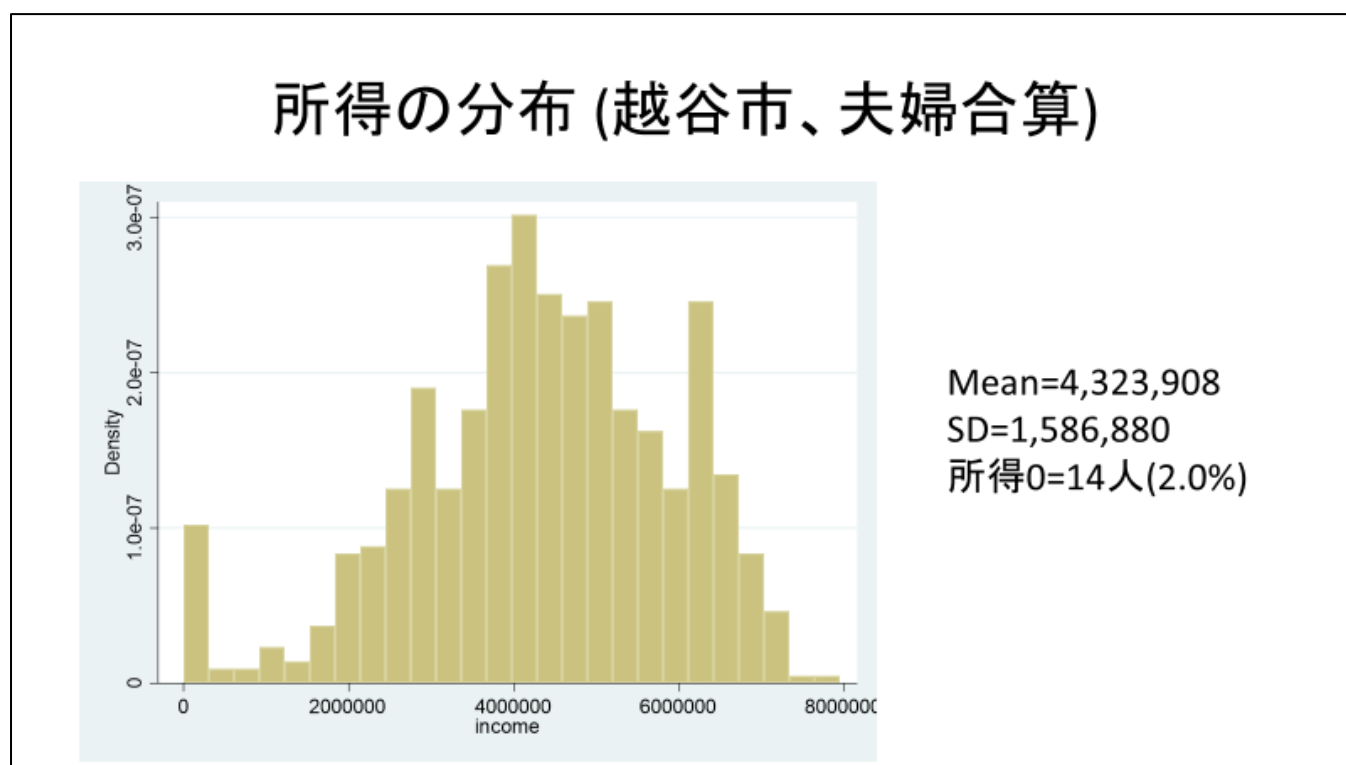




図 13. 解析対象者の選定方法

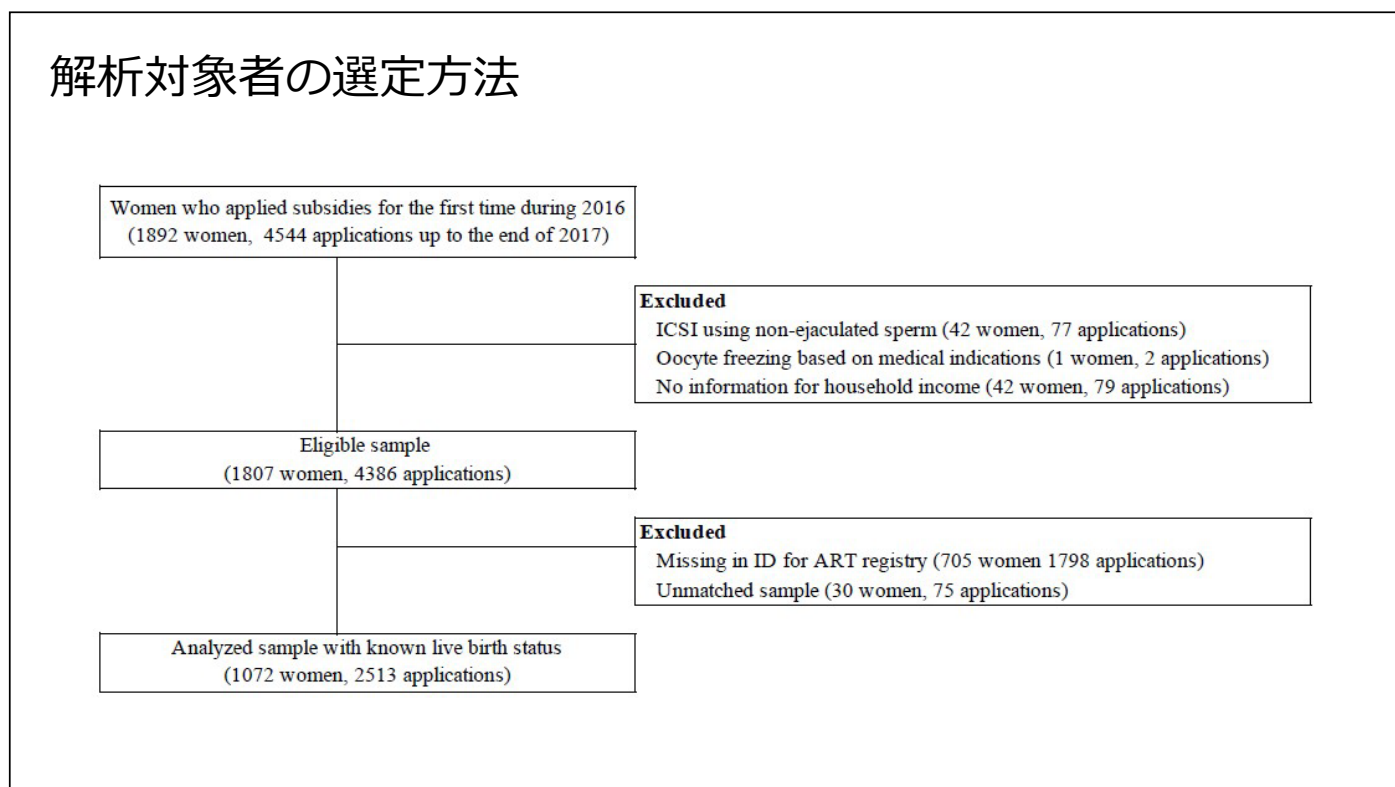
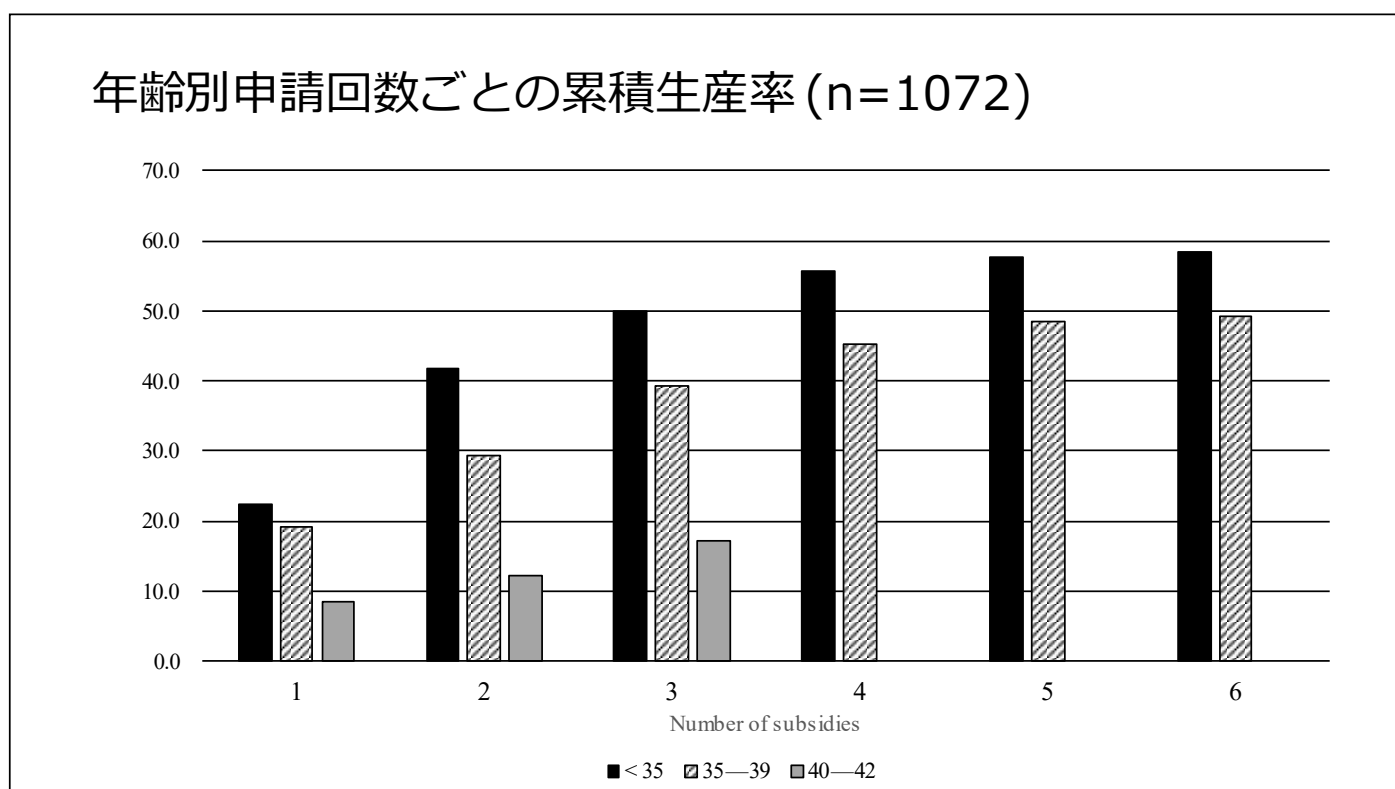


図 14. 年齢別申請回数ごとの累積生産率 (n = 1072)



## 平成29年度「不妊に悩む方への特定治療支援事業」 についてお聞きします

自治体名（都道府県・市） \_\_\_\_\_

部署名 \_\_\_\_\_

担当者名 \_\_\_\_\_

メールアドレス \_\_\_\_\_

1. 治療ステージ別の助成件数と助成人数、受診等証明書に記載された領収金額の平均および最低金額と最高金額をそれぞれご記入ください。なお、「不妊に悩む方への特定治療支援事業」（国制度）で規定された助成部分についてご回答ください。

	助成件数	助成人数	領収金額		
			平均金額	最低金額	最高金額
A	新鮮胚移植を実施	体外受精 顕微授精*			
B	凍結胚移植を実施	体外受精 顕微授精*			
C	以前に凍結した胚を解凍して胚移植を実施				
D	体調不良等により移植のめどが立たず治療終了				
E	受精できず または、胚の分割停止、変性、多精子授精などの異常授精等により中止				
F	採卵したが卵が得られない、又は状態のよい卵が得られないため中止				
☆	精子を精巣等から採取するための手術				

\* 体外受精と顕微授精を両方実施した場合は、顕微授精としてご報告ください。

2. 治療者（女性）の年齢別の助成件数と助成人数をご記入ください。なお、国制度で規定された助成部分についてご回答ください。

年齢（歳）	24 以下	25	26	27	28	29	30	31	32
件数									
人数									

年齢（歳）	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42
件数										
人数										

3. 貴実施主体では、平成29年4月1日時点で、国制度に加えて、不妊治療に関わる独自の公費負担制度を実施していますか？ 当てはまる項目に○をつけてください。また、実施している場合にはその後の質問にもお答えください。

- ( ) 実施していない
- ( ) 実施している

→ 実施していると答えた場合のみご記入ください。

独自の公費負担制度として実施している項目に○をつけ、その方法・条件などできるだけ具体的にご記入ください。書き切れない場合は別紙に記載いただくか、資料を添付していただく形でも結構です。

- ( ) 対象者の年齢制限の変更を行っている

---

---

- ( ) 助成回数を増やしている

---

---

- ( ) 助成金額を増やしている

---

---

- ( ) 対象者の所得制限の変更を行っている

---

---

- ( ) 一般不妊治療や不妊検査への助成も行っている

---

---

- ( ) その他

---

---

※ 指定都市、中核市のご担当者の方への質問はここまでとなります。

4. 都道府県のご担当者にお伺いします。都道府県内の区(特別区)市町村独自の公費負担制度の実施状況(平成29年4月1日時点)についてお知らせください。

- ( ) 区市町村の実施状況は把握していない。
- ( ) 都道府県内に独自の公費負担制度を設けている区市町村はない。
- ( ) 都道府県内に独自の公費負担制度を設けている区市町村がある。

→独自の制度がある場合、その区市町村名をご記入ください。

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

書き切れない場合は別紙に記載いただくか、参考資料の添付をお願いします。

ご協力ありがとうございました。

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）

総合研究報告書

「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

助成要件に関する疫学的検討（2018・2020年度）

都道府県等の医療機関認定審査実施状況（2019年度）

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 准教授

### 研究要旨：

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ため、院内データベースを用いた疫学研究（2018年度）、都道府県等（47都道府県と78指定都市・中核市）を対象とした指定医療機関の認定審査状況の調査（2019年度）、特定不妊治療費助成事業における年齢制限導入と生殖補助医療件数の推移に関する検討（2020年度）を実施した。

秋田大学の症例では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り、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。院内データベースでは転院の影響を除外できない限界があるが、2021年以降の1子ごとカウント導入後の助成実績から、将来的にはより明確な結果が期待できる。

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ていく必要がある。

2012年から2016年までの日本産科婦人科学会生殖データによると、年齢制限完全実施で36歳以下の若い年齢層の治療周期（新鮮・凍結）は有意に増加し、40～45歳の治療（凍結周期は40～42歳のみ）は有意に減少していた。特定不妊治療費助成事業の年齢制限には、若年での治療の推進に一定の効果があったと考えられる。2022年4月から生殖補助医療は保険適用化され、年齢制限も維持された。年齢層別の治療実施状況について引き続き注視していく必要がある。

### 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。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ため、①院内データベースを用いた疫学研究

（2018年度）、②都道府県等（47都道府県と78指定都市・中核市）を対象とした指定医療機関の認定審査状況の調査（2019年度）、③特定不妊治療費助成事業における年齢制限導入と生殖補助医療件数の推移に関する検討（2020年度）を実施した。

①では生殖補助医療（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ことを踏まえ、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した。②で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どうか検討するため、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手順と 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行った。③では特定不妊治療費助成事業では 2014 年度以降に段階的な制度改正が行われ、2016 年度からは「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行われた。治療効果の高い若年での重点的な治療の推進を目指した当改正が、実際に受療行動にもたらした変化について明らかにするため、日本産科婦人科学会に登録された生殖データについて 2012 年から 2016 年までの全国件数の推移について検討した。

## B. 研究方法

### 1. 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。

### 2. 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

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。

### 3. 特定不妊治療費助成事業における年齢制限導入と生殖補助医療件数の推移に関する検討

日本産科婦人科学会から 2012 年～2016 年の生殖データの提供を受け、件数推移について検討した。

（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（審査番号 1981、平成 30 年 6 月 28 日承認；審査番号 2101；平成 31 年 1 月 22 日承認）。

## C. 研究結果

### 1. 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

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。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。

## 2. 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

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。

## 3. 特定不妊治療費助成事業における年齢制限導入と生殖補助医療件数の推移に関する検討

年齢制限が完全実施された2016年も、全国の生殖補助医療の治療周期数は増加傾向にあったが、2016年に年齢制限を完全実施しなかった2県と完全実施した45県を比較すると、45都道府県では30代の治療が増加し、40代の治療の増加は緩やかになる傾向があったのに対し、2県ではそうした傾向が見られなかった。年次別年齢別都道府県別の治療周期数について回帰分析を行うと、年齢制限完全実施で36歳以下の若い年齢層の治療周期(新鮮・凍

結)は有意に増加し、40~45歳の治療(凍結周期は40~42歳のみ)は有意に減少していた。

## D. 考察

秋田大学の症例では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り、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。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。徳島大学での研究と合わせ、本研究成果は2021年1月以降の助成事業拡充(1子ごとのカウント)と2022年度からの保険適用範囲拡大に反映されている。院内データベースでは転院の影響を除外できない限界があるが、1子ごとカウントに変更後の助成実績等により明確な結果が得られことが期待できる。

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的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。

2012年から2016年までの日本産科婦人科学会生殖データによると、年齢制限完全実施で36歳以下の若い年齢層の治療周期(新鮮・凍結)は有意に増加し、40~45歳の治療(凍結周期は40~42歳のみ)は有意に減少していた。特定不妊治療費助成事業

の年齢制限には、若年での治療の推進に一定の効果があつたと考えられる。2022年4月から生殖補助医療は保険適用化され、年齢制限も維持された。年齢層別の治療実施状況について引き続き注視していく必要がある。

#### E. 結論

秋田大学の症例では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つた。都道府県等の認定審査体制の調査では、認定審査の形骸化が懸念されたが、認定審査を形式的なものでなく、医療の質を高める一つ的手段として位置付けていくことが必要である。2016年の特定不妊治療費助成事業の年齢制限で36歳以下の若い年齢層の治療周期（新鮮・凍結）は有意に増加し、40～45歳の治療（凍結周期は40～42歳のみ）は有意に減少していた。若年での治療の推進に一定の効果があつたと考

えられる。2022年4月から生殖補助医療は保険適用化され、年齢制限も維持されている。年齢層別の治療実施状況について引き続き調査研究が必要である。

#### G. 研究発表

(学会発表)

Yanagisawa-Sugita A, Iba A, Maeda E, Jwa SC, Saito K, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Ishihara O, Kobayashi Y. Oral presentation. Impact of age-limit policy change for assisted reproductive technology (ART) subsidy in Japan. The 38th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. 2022, July 4; Milano, Italy.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



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）

総合研究報告書

「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

諸外国における生殖補助医療公費負担制度の検討：台湾と韓国の不妊治療支援

研究分担者 石原 理 埼玉医科大学産科婦人科 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 准教授

**研究要旨：**生殖補助医療に対する諸外国の公費負担制度は多岐にわたるが、助成制度を採用する国について調査を行い、「不妊に悩む方への特定治療支援事業」の評価点と改善点を整理することは、今後の議論において有用である。平成30年度は台湾、令和元年度は韓国を訪問し、政府、医療関係者、女性団体、患者団体、社会学者等へのインタビュー調査を行った。台湾の生殖補助医療では人工生殖法に基づき、国家の責任のもと規制と管理が行われていたが、訪問時点では「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。韓国では少子化対策の一環として、難妊施術（人工授精と生殖補助医療）の経済的支援を急速に拡大していた。2017年の難妊施術の保険適用では、保険支払単価は保険収載前の8割程度と減額幅が小さく、難妊施術支援事業との併用によって患者自己負担額も軽減されていたことから、医療機関と患者の双方が好意的に受け止めていた。さらに、保険適用後は国が治療情報を収集・管理することになり、治療状況の実態も把握しやすくなっていたが、妊娠率については公開されていなかった。社会文化的背景に共通点の多い台湾、韓国における不妊治療支援政策は、わが国での保険適用範囲の拡大を考えるにあたっても有用であった。東アジア諸国の長期的な政策のゆくえも注視する必要がある。

#### A.研究目的

生殖補助医療に対する経済的支援には、公的医療保険による完全公費負担（ベルギー、フランス等）から、30%~70%の一部公費負担（デンマーク、ドイツ等）、税還付（アイルランド等）、民間保険の不妊治療への適用義務づけ（米国の15州）、そして「不妊に悩む方への特定治療支援事業」をはじめとする助成制度（台湾、シンガポ

ール）まで、多様な方法が知られている（Farragher et al., Assisted reproductive technologies: International approaches to public funding mechanisms and criteria. An evidence review. Health Research Board, 2017）。公費負担の目的も、社会経済的地位の低い集団に対する治療機会の提供を目的としたものから、出生率向上を通じた未来への投資、単一胚移植普及の動機付け、など多岐にわ

たり、公費負担の臨床的・社会的要件も国により大きく異なる。諸外国がこれまで試行錯誤しながら実施してきた公費負担制度について、詳細な調査を行い、各制度の長所および短所を明らかにすることは、わが国の助成事業のあり方の議論に大いに役立つと期待される。

2004年の事業開始以降、わが国の不妊治療現場では助成方式による公費負担事業が広く浸透しているため、同様の助成制度を運営する国の調査を通じて、わが国の助成事業の評価点と改善点について整理することは、今後の公費負担制度のあり方に関する議論において極めて有用である。平成30年度は台湾、令和元年度は韓国を訪問し、生殖補助医療と経済的支援政策の実施状況について調査を行った。

## B. 研究方法

① 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、2018年7月27日に学会のため日本を訪問した呉嘉苓 国立台湾大学社会学系教授 (Prof. Chia-Ling Wu) にインタビューを行い、台湾の生殖補助医療登録制度や人工生殖法について情報収集を行った。

その後、呉教授を通じて、台湾政府 (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、長庚記念医院)、台湾を代表する女性団体 (台湾女人連線) と連絡を取り、2019年3月3日～6日に台湾の訪問調査を実施した。

② 2019年10月1日にソウルの国会議員会館にて、難妊施術に関する政策討論会を傍聴し、傍聴後に難妊家族連合会 (不妊患

者団体) の会長および事務局長へインタビューを行った。政策討論会には、2017年の難妊施術の保険適用に関わった主要な関係者が出席していたことから、2020年1月13日から15日までの日程で韓国を再訪し、討論会出席の難妊家族連合会 (会長と事務局長の計2名)、ソウルマリア病院

(院長と医師2名の計3名)、保健福祉部出産政策課 (課長、課長補佐、職員の計3名)、国家生命倫理審議委員会 (事務総長、研究チーム長、研究員の計3名) に加え、以前から交流のあったソウル国立大学産婦人科 (教授と医師の計2名) を訪問した。インタビュー調査に際しては、目的等について事前に依頼し、承諾を得た上で日時を調整して行った。さらに、2020年7月に保健福祉部および健康保険審査評価院が発行した調査報告書を入手し、文献的調査を追加した。

(倫理面への配慮)

文献的調査および関係者へのインタビュー調査のみであり、倫理面で特記すべき事項はない。

## C. 研究結果

### (1) 台湾の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

本事業の目的は「不妊夫婦の出産の権利を保障し、生殖補助医療による経済的負担を軽減し、国民が幸せな家庭を築くことを支援し、所得の少ない不妊夫婦に生殖補助医療を受けさせることを目的とする」(衛生福利部公告) とあり、少子化対策というよりもリプロダクティブライツを目的とした事業である。助成事業の対象は、医師から生殖補

助医療を受ける必要性を認められた法律上の夫婦で、少なくとも一方が中華民国国籍を有することに加え、戸籍のある直轄市と県が認定した、低収入世帯（約14万戸）および中低収入世帯（約11万戸）のみであった。

夫婦1組につき、助成額は年間15万NTDまでの治療費全額補助であった。本助成事業は、低所得者を対象としており、部分補助でないため、政府と契約した場合に契約額を超える分を患者に請求することができず、医療機関側に差額分の損失が生じる可能性があるため、生殖補助医療実施登録施設85施設は全て助成制度の契約が可能にも関わらず、本助成制度の指定医療機関は現在10施設であった。2015年4月～2019年1月までの申請件数も、50件（治療実施済27件、中止14件、治療中9件）で総支出額は251万NTDである。治療実施済27件のうち7件で妊娠（生産3件、流産4件）が確認されている。助成件数の最も多い施設においても助成対象症例は全体の2%（9/455周期、2015-2017年）であった。

台湾では、生殖補助医療の規制と管理が人工生殖法に基づき実施されている。国は、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が、出生児にとって遺伝学上の父母を知る権利は定められておらず、関係者からそれを課題とする意見は見られなかった。また、台湾では移植胚数と多胎は減少傾向にあるものの二胚以上の移植は一般的で、治療費の負担を軽減するため

妊娠率を高めたいという患者と医師双方の思いが強いことがうかがわれた。

## （2）韓国における難妊施術の経済的支援

患者団体が難妊施術（人工授精と生殖補助医療）の保険収載を求める活動を行ってきたことを受けて、2006年に難妊施術支援事業が創設された。以降、次々に支援内容は拡充され、2017年に患者団体の当初からの要望であった保険適用が実現した。現在は健康保険制度と難妊施術支援事業の二本立ての支援を実施している。45歳未満では自己負担率30%で生殖補助医療（新鮮胚移植周期）4回、生殖補助医療（凍結胚移植周期）3回、人工授精3回に加え、自己負担率50%で生殖補助医療（新鮮胚移植周期）3回、生殖補助医療（凍結胚移植周期）2回、人工授精2回を受けることができる。45歳以上では全て自己負担率50%で同回数に保険適用される。一定所得以下の場合、難妊施術支援事業の併用により実質の自己負担率を10%まで下げることができ、国民の8～9割が対象である。訪問先の医療機関における生殖補助医療の平均的な費用は350万ウォン前後であり、自己負担率30%の場合105万ウォン前後、難妊施術支援事業の対象であれば最終的な自己負担率は10%で35万ウォン前後であった。

難妊施術の保険適用では患者団体が大きな役割を果たしていた。韓国の難妊治療支援には幸福追求権、疾病対策、少子化対策の3つの側面があり、高まる少子化対策の気運と患者団体の要望が合致した。別の市民団体からは保険料上昇の懸念や他疾患との公平性から反対もあったが、先行実施されていた難妊施術支援事業では、出生数

(2018年は20,854人)の形で少子化対策の「成果」が示されていた。他の政策で明確な成果が示されない中で、与野党からも保険料を負担する産業界からも保険適用への反対意見は少なく、患者団体の要望が実現した。2019年に年齢制限が廃止された際は医療関係者や研究者からは年齢に伴う妊娠率低下や医学的リスクの上昇に関する懸念も示されたが、高齢の患者がまだ少なく、財政への影響も小さかったことから、患者団体の「幸福追求権」の主張が認められた。もう一つの背景は、韓国の学会主導データベースの登録率が低く、難妊施術支援事業では治療の把握が困難だったことである。前述の難妊施術支援事業による出生数についても、保健所が患者に電話で問い合わせる等して把握してきたが、保険収載すれば請求情報からデータ収集できる点も保険適用を後押しした。現在は8~9割の治療が保険適用されているため、保険請求実績として住民登録番号で治療情報が自動集積されており、将来的には母児のデータ連携や児の長期的な健康も把握可能である。同時に医療機関評価・現況調査も開始され、国による難妊施術の実態把握が可能になった。

また、韓国では保険収載時に5割程度まで保険支払単価が引き下げられることも多いが、難妊施術では収載前の8割程度で維持された。難妊施術支援事業を通じて、国が費用の実態を把握しており、韓国の難妊施術は国際的にみて低価格であると認識していたためである。さらに、訪問先の医療機関では患者数が2割増加したこともあって、保険適用は概ね好意的に受け止められていた。患者は保険適用回数上限まで保険

診療で難妊施術を受けることができ、保険適用回数を超えた場合も、同一単価で全額自己負担の医療を受けられる。一方で保険適用基準は詳細に定められており、柔軟性を欠く基準によって診療が制約される場合もあるという。韓国では混合診療が認められているが、経済的理由から、保険給付されない薬剤の使用は難しいのが現状である。製薬企業と薬価の合意に至らず、保険収載が見送られた薬剤(一部のゴナドトロピン製剤等)は使用が困難になっていた。

また、2019年に保健福祉部と健康保険審査評価院は、母子保健法等に基づいて、132の人工授精指定医療機関と148の人工授精・生殖補助医療指定医療機関に対し、機関調査票と施術記録票(2018年に実施された、保険対象外を含む全施術)の提出を求め、2020年7月に医療機関評価と現況に関する報告書<sup>10</sup>が発行された。機関調査票では難妊施術医療機関の指定基準に係る内容について、施術記録票では一施術ごとに患者氏名と住民登録番号、臨床的背景、治療の詳細、妊娠の有無についてオンライン入力が行われた。健康保険審査評価院は国民が医療機関選択に活用できるよう、評価指標に基づく評価区分等について医療機関別に公表している。医療機関に対しては自律的な質の向上を誘導する目的で、当該施設の評価結果や全国平均との比較を提供した。保険請求実績と本調査との齟齬や治療実績、請求内容等に基づいて、15機関には実地監査も行われたという。2018年には人工授精が36,042件、生殖補助医療が101,655件報告され、年齢別には、人工授精は30~34歳、生殖補助医療は35歳~39歳の年齢層に多く分布していた。妊娠率等の治療成績

については一切公表されなかったが、妊娠率の評価や施設間の比較に対する医療機関側の抵抗感が強かったことが影響したとみられる。

#### D. 考察

台湾の助成事業は、訪問時点では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。予算不足と低所得者支援の観点から、部分補助ではなく、全額補助方式を採用し、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いていた。不妊に対する社会的関心が十分高まっていなかったこと、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たこと、そして予算の制約が相互に関連しあい、本来助成を必要とする中間層に支援が届かない状況を生み出しているように見えた。不妊治療に対する支援が真に少子化対策になるかは議論があるものの、わが国では不妊と少子化を関連付けたことが不妊に対する予算の確保と国民的関心の増加につながった可能性がある。呉教授によれば、その後、2020年の出生数激減を受けて台湾の生殖補助医療への公費負担は2021年7月に大きく拡大した。現在は低所得世帯に限らず、女性が40歳未満で最大6回、女性が44歳まで最大3回、初回は10万NTD、以降各回6万NTDの補助となったとのことである。指定医療機関数も93院まで増加しており、少子化対策としての大幅な支援拡大となっている。

一方、韓国では当初より少子化対策の一環として、難妊施術の経済的支援を急速に拡大していた。2017年の難妊施術の保険適用では、保険支払単価は保険収載前の8割程

度と減額幅が小さく、難妊施術支援事業との併用によって患者自己負担額も軽減されていたことから、医療機関と患者の双方が好意的に受け止めていた。さらに、保険適用後は国が治療情報を収集・管理することになり、治療状況の実態も把握しやすくなっていた。

韓国の生殖補助医療単価は国際的水準から見ても低いことで知られるが、さらに自己負担率を実質1割まで軽減していた。多くの先進諸国が生殖補助医療の公費負担回数を3~4回に設定していることを踏まえると、韓国では世界で最も低いレベルの個人的経済的負担で、多くの生殖補助医療を受けられるといえる。

日韓台とも若年層の所得と雇用の不安定性、養育費・教育費の負担、結婚と子供に対する価値観の変化、女性の高学歴化と労働市場参入、子育て支援の不足など共通の背景のもと少子高齢化を経験している。少子化対策と連動する形で不妊治療への国民的関心は高まり、日本でも2022年4月より不妊治療の保険適用範囲が大幅に拡大されたところであるが、背景にある社会的課題の解決なくして少子化の改善は難しい。各国の長期的な政策のゆくえも注視していく必要がある。

韓国では保険適用を症例登録制の構築に活用していた。請求実績は住民登録番号で自動集積され、個人別データが集積されている。健康保険審査評価院は保険対象外の治療も含めて全症例の調査を実施し、請求実績との整合性を確認していた。一方で、保険適用前の難妊施術は健康保険審査評価院による評価事業の対象外で、同様の調査は行われていなかったため、難妊施術に関わ

る政策評価が将来的に可能かは不明である。わが国の生殖医療オンライン登録は日本産科婦人科学会が自主的に運営するもので法的強制力はないが、ほぼ100%の報告率で、出生までの追跡率も97%と大規模かつ精度も高いが、品質保証の仕組みはなかった。わが国でも2022年度以降、保険請求件数との整合性を検討することで、データベースの妥当性について確認できるだろう。一方で、生殖医療オンライン登録では個人番号を用いておらず施術毎のデータしかない。母子のデータ連結も不可能であり、児の長期予後の追跡は困難である。今後、わが国で品質保証された個人別データベースをどのように整備するかも課題である。

#### E. 結論

社会文化的背景に共通点の多い台湾、韓国における不妊治療支援政策は、わが国での保険適用範囲の拡大を考えるにあたって有用であった。東アジア諸国の不妊治療支援政策の将来的な評価や持続可能性など、長期的政策のゆくえを今後も注視していく必要がある。

#### G. 研究発表

(原著論文)

前田恵理, 石原理, 左勝則, 李廷秀, 小林廉毅. 韓国における人工授精および生殖補助医療の公費負担状況—保険適用の背景と影響に関する訪問調査. 公衆衛生 86:84-90, 2022

(学会発表)

前田恵理. シンポジウム. 不妊治療の保険適用は少子化対策となるか. 韓国・台湾における不妊治療への経済的支援の拡大. 第66回日本生殖医学会学術講演会・総会, 2021, 米子.

Maeda E. International Symposium. How can we support infertile couples without health insurance? Perspective from public health (Japan). The 37th Annual Meeting of Japan Society of Fertilization and Implantation. 2019, August 2, Tokyo

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）

総合分担研究報告書

「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

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

研究分担者 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

**研究要旨：** 近年の生殖補助医療の普及により、治療の実施件数および治療による出産数は増加している。生殖補助医療と周産期医療は密接に関わる一方で、未だ生殖補助医療が周産期予後に与える影響は十分に解明されていない。研究分担者はこれまで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には、自然排卵で調整した場合と比較して癒着胎盤や妊娠高血圧症のリスクが増加することを報告してきた。本研究では、重篤な周産期合併症である子宮内反症に着目して調査を行うと共に、子宮内膜調整法と分娩の進行の関連について解析を行った。その結果、2012年から2015年までの生殖補助医療による妊娠で発症した子宮内反症の実に98%以上が凍結胚移植後に発生しており、さらに子宮内膜調整法が明らかかなものは全てホルモン補充により調整されていることが明らかとなった。また、軟産道強靱、微弱陣痛、分娩遷延などの分娩進行に関わる異常のリスクがホルモン補充周期で高いことが示された。本研究で得られた知見は、生殖医療が周産期予後に影響を及ぼすことを明示し、ホルモン補充による着床環境の調整は子宮と胎盤の接着や分娩の進行に影響を及ぼすことを裏付けるものである。本研究で示されるように、生殖医療と周産期医療はである。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のか、今後とも継続的な評価が必要である。

## A.研究目的

近年わが国において生殖補助医療は広く認知され、高年のみならず若年カップルにおいても多数実施されるようになった。今後ますます生殖補助医療が普及すると予測される一方で、過去に不妊治療に伴う多胎が周産期医療を圧迫した事例があったように、生殖補助医療と周産期医療は密接に関わっている。未だわが国の周産期医療は充足しているとは言い難く、全国的な産婦人科医の不足は解消されていない。そのため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は、生殖医療の普及を考える上で避けられない課題である。

これまでの生殖補助医療に関する研究は、治療効果の指標として妊娠率や生産率が度々用いられていた。また周産期への影響に関しても、新生児予後に関する研究は多数ある一方で、母体予後に関する知見は限られていた。以前は生殖補助医療での妊娠は事例が比較的少ないことから、体外受精での妊娠はやや特別視のもと管理されてきたが、生殖補助医療が標準的な治療とし

て普及した今改めてその周産期医療への影響を評価する必要がある。

この点に関しては、本課題の他の分担研究者でもある石原らが凍結融解胚移植後の妊娠では新鮮胚移植後の妊娠と比較して、妊娠高血圧症や癒着胎盤のリスクが上昇することを報告している。しかしそのリスクの差を生む背景にある病態は不明であった。そのため、本研究分担者は凍結融解胚移植の際の子宮内膜の調整法に着目してさらに詳細に解析を行い、凍結融解胚移植を行う際に自然の卵胞発育および排卵に伴うホルモン環境により着床環境を調整した群では、ホルモン剤を使用して調整した群と比較して妊娠高血圧症や癒着胎盤のリスクが低く、妊娠糖尿病のリスクが高くなることを明らかとした。この研究において、時として死に至る重篤な合併症である子宮内反症も、ホルモン補充周期でリスクが高まる可能性が示された。しかしその頻度の低さゆえに十分な解析を行うことは困難であった。また本研究分担者は、ホルモン剤を用いて着床環境を調整した群では分娩時期が遅くなり、過期産のリスクが高まることも報告した。過期産では母児ともに周産期予後が悪化するため、この結果は生殖補助医療の内容に応じた厳重な周産期管理が必要なことを示すものである。

以上より、その重篤性を考慮して子宮内反症に関して調査対象を拡大すると共に、分娩の進行に関わる異常の発症リスクに関わる因子を検討した。

## B. 研究方法

日本産科婦人科学会の倫理委員会の承認を得て、日本産科婦人科学会のARTオンラ

イン登録データを入手した。

2012年から2015年までの入手した治療データのうち、凍結融解胚移植を行った症例を抽出し、さらに出産まで至った症例に限定した。これらのうち、子宮内反症が起きた症例を分娩時合併症の自由記載欄の記載をもとに抽出した。また同様に、分娩進行に関わる異常として微弱陣痛、分娩遷延、分娩停止が起きた症例を抽出した。

抽出した合併症症例に関しては、その発症要因に関して検討するために女性年齢、分娩時期、分娩方法、子宮内膜調整法を含めた生殖補助医療の治療方法などを検討し、発症に影響を及ぼす特定の因子の有無を検討した。

### (倫理面への配慮)

本研究は、成育医療研究センターの倫理委員会の承認を得て実施されている。

## C. 研究結果

2012年から2015年までに日本で実施された生殖補助医療は1,512,417周期（2012年326,297周期、2013年368,642周期、2014年393,558周期、2015年423,920周期）であった。このうち新鮮胚を用いた治療は920,693周期、凍結胚を用いた治療は591,724周期で実施されており、生産分娩に至った治療周期は新鮮胚の移植で40,459周期、凍結融解胚の移植で132,804周期であった。

生産分娩に至った173,263症例のうち、子宮内反症は75例（2012年13周期、2013年19周期、2014年23周期、2015年20周期）確認された（表1）。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(図1)。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。さらに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。また17例で大量出血、弛緩出血、出血性ショックもしくは輸血のいずれかが報告されており、1症例では開腹手術による子宮整復、2症例では子宮全摘術が行われていた。また20症例において癒着胎盤との合併が報告されていた。内反症症例における治療開始時の女性の満年齢は平均34.39歳、標準偏差4.47歳であり、分娩週数は平均39.52週、標準偏差1.07週であった。以前2,014年の日産婦のART登録データをもとに報告した論文では、ホルモン補充周期後妊娠の平均分娩週数および標準偏差は $38.6 \pm 2.2$ 週であり、また治療開始時の女性年齢の平均および標準偏差は $35.3 \pm 4.0$ 歳であった。

分娩の進行に関わる異常に関しては、微弱陣痛症例は137例(2012年29周期、2013年27周期、2014年49周期、2015年32周期)、分娩遷延症例は36例(2012年5周期、2013年9周期、2014年9周期、2015年13周期)、分娩停止症例は238例(2012年27周期、2013年58周期、2014年93周期、2015年60周期)確認された(表2)。このうち、新鮮胚移植による妊娠は微弱陣痛26例、分娩遷延4例、分娩停止69例であり、凍結融解胚移植は微弱陣痛111例、分娩遷延32例、分娩停止169例であった。カイ二乗検定では微弱陣痛( $p < 0.001$ )と分娩遷延( $p = 0.002$ )において2群間に有意な差を認めたものの、分娩停止に関しては有意な差を認めなかった(表2)。

これら分娩の進行に関わる異常につき、子宮内膜調整法が及ぼす影響に関して一般化推定方程式を用いて解析した。交絡因子として母体年齢、移植時の胚の発育段階、移植挿入、ARTの適応、Assisted hatchingの有無を用いて調整した結果、微弱陣痛はrate ratio 2.40(95%信頼区間1.51-3.79)、分娩遷延はrate ratio 2.69(95%信頼区間1.05-6.87)であり子宮内膜調整法は独立したリスク因子であることが示唆された(表3)。一方で分娩停止に関してはrate ratio 1.35(95%信頼区間1.00-1.81)であった。ただし、ホルモン補充周期移植後の妊娠では自然周期での移植後妊娠と比較して分娩時期が遅くなることから出生時の体重は重くなる傾向があり、胎児因子が分娩の進行に影響を及ぼす可能性もある。

#### D. 考察

2012年から2015年の間にわが国で生殖補助医療後に発症した子宮内反症のうち、98.7%(74/75例)が凍結融解胚移植後であった。さらに、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込め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。また分娩はいずれも経膈分娩で行われていた。

先行研究では排卵周期およびホルモン補充周期での凍結融解胚移植後の妊娠について解析を行い、子宮内反症は全てホルモン補充周期後に発生することが明らかになっていた。本研究では調査対象を新鮮胚移植、およびその他の子宮内膜調整法を含む凍結融解胚移植に拡大して調査を行った。

その結果、先行研究で示されたホルモン補充周期での胚移植と子宮内反症の関連が改めて強調された。子宮内反症のほぼ全例が凍結融解胚移植後であるため、この治療プロセスの何かしらの因子が発症に関与することが推察される。さらに、卵子提供が禁止されているわが国においては、ホルモン補充による子宮内膜調整は凍結融解胚移植でのみ可能な方法である。各治療法における出生児数の割合をみると、本調査では子宮内反症症例はホルモン補充周期での凍結融解胚移植に著しく偏っていることから、ホルモン補充は子宮内反症の発症要因を考察する上で大変重要である。

子宮が内反するにあたり、最も重要な因子は癒着胎盤である。実際本調査でも、子宮内反症をおこした症例の26.7%が癒着胎盤を合併していた。先行研究で明らかになった通り、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。

とくに重要な点として、子宮内反症の全てが経膈分娩で発症していたことが挙げられる。子宮内反症のうち3例で治療のために子宮摘出術や開腹手術での整復が行われていること、17例で多量出血を呈していることから分かるように、本症は命に係わる重篤な合併症である。本調査で子宮内反症のすべてが経膈分娩で起こっている理由としては、帝王切開で同じ状態になった場合に診断は、子宮内反症ではなく癒着胎盤となることが推察される。そのため、子宮内反症が経膈分娩でしか発生しないと論ずることは無意味である。しかし、子宮内反症が手術室のない分娩施設であったり、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明示している。今回の年齢や分娩週数などの検討では発症を予測する要因は現時点では明らかにはならなかった。しかし、合併症発症症例を詳細に検討することで、発症に関わる因子が明らかになるものと思われる。

また、同期間に生殖補助医療後に出生した児のうち、微弱陣痛、分娩遷延、分娩停止の記録を認めたものは全体の0.48%

(411/86,073例)であった。これらは概してホルモン補充周期で生じる傾向にあり、多変量解析の結果ホルモン補充周期による子宮内膜調整は微弱陣痛と分娩遷延の発症における独立したリスク因子であることが示された。

先行研究ではホルモン補充周期での胚移植後に妊娠した患者は自然排卵周期で移植し妊娠した患者と比較して分娩の時期が遅くなり、過期産のリスクが上昇することが明らかになっていた。分娩が進行するためには、十分な強さの陣痛すなわち子宮収縮が起きること、およびその結果子宮頸管が開大することが必須である。本研究ではホルモン補充周期で移植した群において微弱陣痛と分娩遷延が有意に多いことが示され、妊娠初期の着床環境が陣痛にまで影響を及ぼすことを示唆する点で大変興味深い。このことはまた、未だ十分に解明されていない陣痛発来メカニズムを考察する上でも有用な知見ともいえる。

本解析で確認された微弱陣痛、分娩遷延および分娩停止の症例数は少なく、一般的な発生頻度と比較しても少ない。このことは、本解析で用いたデータベースにおいてこれらの事象が自己申告で記載されるもの

であるゆえに、多くが記載されずに漏れているものと推測される。生命にかかわるような重篤な合併症であればデータベースに登録される可能性が高まる一方で、微弱陣痛（陣痛が弱い）や分娩遷延（分娩に時間を要する）といった事象は即生命に影響を及ぼす類の異常ではないため、場合によっては患者本人にも正確な病名が告げられていないことすら考えられる。そのような点を加味すると、これら分娩の進行に関わる異常の発生頻度に関しては注意して理解する必要がある。一方で、ホルモン補充周期での妊娠であれ自然排卵周期での妊娠であれ、これら分娩の進行に関わる異常が記載される可能性は2群間で同等であるものと推測される。すなわちこの2群間で認めた頻度の差は、その多くが記載から漏れていることが予想されるとはいえ、実際の2群間における発生頻度の差を反映しているものと考えられる。

これまでに得られたホルモン補充周期での移植後妊娠では周産期合併症のリスクが上昇する知見も併せて考えると、本治療法で分娩の進行にも胎盤が何等かの形で寄与することが示唆される。未だその詳細なメカニズムは解明されていないものの、分娩が遷延した場合には母児の周産期予後が悪化するため、そのことが予測される場合にはあらかじめ適切な管理を行う必要がある。

## E. 結論

本研究により、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。また、移

植時の子宮内膜調整法により分娩の進行に影響を受けることも明らかとなった。生殖補助医療と周産期医療は切り離せない関係であるため、生殖補助医療の普及が周産期医療に与える影響は継続して注視する必要がある。

## F. 研究発表

Saito K, et al. Endometrial preparation methods for frozen-thawed embryo transfer are associated with altered risks of hypertensive disorders of pregnancy, placenta accreta, and gestational diabetes mellitus. *Human reproduction* 2019; 34:1567–1575.

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 reproduction* 2019; 34:2554-2555.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 子宮内反症症例 年次別 治療情報

年度	子宮内反症 症例数	新鮮胚 移植	凍結胚 移植	ホルモン 補充周期	排卵 周期	周期情報 不明例
2012	13	1	12	4	0	8
2013	19	0	19	7	0	12
2014	23	0	23	15	0	8
2015	20	0	20	13	0	7

図1. 子宮内反症 生殖補助医療内容 内訳

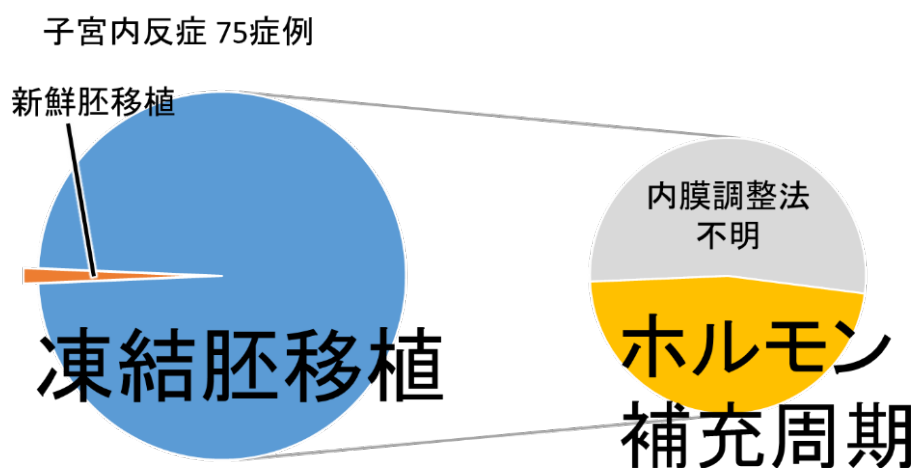


表2. 分娩進行に関わる異常の経時変化

	2012		2013		2014		2015		合計		P
	HRT	NC	HRT	NC	HRT	NC	HRT	NC	HRT	NC	
生死産数	8723	5510	11882	6940	16327	7765	20197	8729	57129	28944	
微弱陣痛	25 0.29%	4 0.07%	18 0.15%	9 0.13%	40 0.24%	9 0.12%	28 0.14%	4 0.05%	111 0.19%	26 0.09%	<0.001
分娩遷延	5 0.06%	0 0.00%	8 0.07%	1 0.01%	8 0.05%	1 0.01%	11 0.05%	2 0.02%	32 0.06%	4 0.01%	0.002
分娩停止	23 0.26%	4 0.07%	38 0.32%	20 0.29%	62 0.38%	31 0.40%	46 0.23%	14 0.16%	169 0.30%	69 0.24%	n.s.

表3. 分娩進行に関わる異常の率比

	<b>adjusted rate ratio (95% CI)</b>
微弱陣痛	2.40 (1.51–3.79)
分娩遷延	2.69 (1.05–6.87)
分娩停止	1.35 (1.00–1.81)

交絡因子: 母体年齢、移植時胚発育段階、移植胚数、ARTの適応、Assisted hatchingの有無。

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
左勝則、梶原健、石原理	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-」	日本臨牀	卵巣過剰刺激症候群 別冊	日本臨牀社		2019	233-8
左勝則、石原理.		久慈直昭ら編	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.	医学書院		2019	326-327
Ishihara O, Banker M, Fu B	ART Surveillance in Asia.	Ed. By Kissin DM et al	Assisted Reproductive Technology Surveillance	Cambridge University Press		2019	133-41
左勝則、石原理	世界のガイドライン	池田 智明ら	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	診断と治療社		2020	P179-184

## 雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	28;9(1)	3076	2019

Ishihara O, Jwa SC, Kuwahara A, Ishikawa T, Kugo 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		1-10	2018
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	19(1)	192	2019
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	19(1)	3-12	2019
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	34	1567-1575	2019
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?	Hum Reprod	34	2554-2555	2019
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 2018 by the Ethics committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology.	Reprod Med Biol	20(1)	3-12	2020

Ishihara O, Klein BM, Arce JC	Randomized, assessor-blind, antimullerian hormone-stratified, dose-response trial in Japanese in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection patients undergoing controlled ovarian stimulation with follitropin delta.	Fertil Steril	S0015-0282 (20)	32631-5	2020
Jwa SC, Seto S, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O.	Ovarian stimulation increases the risk of ectopic pregnancy for fresh embryo transfers: an analysis of 68,851 clinical pregnancies from the Japanese Assisted Reproductive Technology registry.	Fertil Steril	114(6)	1198-1206	2020
Seto S, Jwa SC, Namba A, Indu A, Kajihara, T, Ishihara O.	Klebsiella pneumoniae-induced pyogenic liver abscess secondary to oocyte pick-up.	Taiwan J Obstet Gynecol	(in press)		2021
Tamura S, Jwa SC*, Tarumoto N, Ishihara O.	Septic Shock Caused by Fusobacterium Necrophorum after Sexual Intercourse during Recovery from Infectious Mononucleosis in an Adolescent: A Case Report.	J Pediatr Adolesc Gynecol	33(5)	566-569.	2020
Ichikawa D, Jwa SC, Seto T, Tarumoto N, Haga Y, Kohno K, Okagaki R, Ishihara O, Kamei Y.	Successful treatment of severe acute respiratory distress syndrome due to Group A streptococcus induced toxic shock syndrome in the third trimester of pregnancy -effectiveness of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A case report.	J Obstet Gynecol Res	46(1)	167-172	2020
Iba A, Maeda E, Jwa SC, Yanagisawa-Sugita A, Saito K, Kuwahara A, Saito H, Terada Y, Ishihara O, Kobayashi Y	Household income and medical help-seeking for fertility problems among a representative population in Japan.	Reprod Health	18	165	2021



Jwa SC, Ishihara O, Kuwahara A, Saito K, Saito H, Terada Y, Kobayashi Y, Maeda E.	Cumulative live birth rate according to the number of receiving governmental subsidies for assisted reproductive technology in Saitama Prefecture, Japan: A retrospective study using individual data for governmental subsidies.	Reprod Med Biol	20	451-459	2021
Jwa SC, Ishihara O, Kuwahara A, Saito K, Saito H, Terada Y, Kobayashi Y, Maeda E.	Social capital and use of assisted reproductive technology in young couples: Ecological study using application information for government subsidies in Japan.	SSM - Population Health.	16	100995	2021
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.	臨床婦人科産科	73. 12	1217-1221	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
梶原 健, 左勝則, 高村 将司	子宮内膜症をもつ患者に産婦人科処置を行う際には骨盤内感染・卵巣膿瘍に要注意! ART手技を含めて.	臨床婦人科産科	74巻6号	579-583	2020
石原理	海外における生殖医療とわが国の法的状況	日本医師会雑誌	148(120)	24232426	2020
前田恵理	不妊症とQOL	産科と婦人科	88	325-329	2021
前田恵理, 石原理, 左勝則, 李廷秀, 小林廉毅.	韓国における人工授精および生殖補助医療の公費負担状況—保険適用の背景と影響に関する訪問調査	公衆衛生	86	84-90	2022