

こども家庭行政推進調査事業費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
（総括）研究報告書

生殖医療ガイドラインと新保険制度の運用実態調査と今後の改良に向けた研究

研究代表者 大須賀 穰 東京大学・医学部附属病院・教授

研究要旨

これまで自由診療で行われてきた生殖医療に対する社会的要請の高まりによって、令和3年に生殖医療ガイドライン初版刊行により国内で初めて生殖医療の標準化が行われ、生殖医療ガイドラインの記載をもとに令和4年度から生殖医療が保険適用された。生殖医療が保険適用されて2年が経過しようとしているが、全国の生殖医療実施施設において、生殖医療ガイドラインが適切に利用され順守されているか、新たに適用された生殖医療の保険診療は適切に運用され活用されているかについては不明である。今後の生殖医療の保険診療の改良に向けて、生殖医療実施施設におけるガイドライン順守状況や保険診療の利用状況の実態を把握し、その適正性を評価する必要があると考えられる。また、生殖医療の保険適用によって生殖医療の現場で生じた効果・課題を明らかにする必要がある。さらには、新たな視点の調査研究を立案・実施し、生殖医療の質の向上、および生殖医療ガイドラインの改定・生殖医療における保険診療の改良のために活用することが必要とされている。

本研究では、生殖医療実施施設に対して、新しく保険収載された医薬品の使用状況や卵巣過剰刺激症候群の発生状況調査などにより生殖医療ガイドライン順守状況を調査する。また生殖医療実施施設に対して、自由診療／保険診療の比率や症例の特徴・成績などを医療機関の地域性や形態を考慮して調査し、保険診療活用状況の実態を明らかにする。さらには、保険適用により生じたメリット・デメリットについて生殖医療実施施設に実態調査を行う。また、今後のガイドライン改良に向けた研究として、不妊症の治療として実施される生殖外科手術の有効性・安全性や反復着床不全の検査・治療の活用状況を評価するために、医療機関を対象とした調査や患者レジストリ整備のための研究を実施する。

研究分担者

久慈 直昭 東京医科大学・医学部・教授
辻村 晃 順天堂大学・医学部附属浦安病院・教授
岩瀬 明 群馬大学・医学部附属病院・教授
蔵本武志 医療法人蔵本ウイメンズクリニック
理事長・院長
廣田 泰 東京大学・医学部附属病院・教授
原田美由紀 東京大学・医学部附属病院・准教授
山田 満稔 慶應義塾大学・医学部・専任講師
平田 哲也 東京大学・医学部附属病院・届出研究員

本研究では、生殖医療実施施設におけるガイドライン順守状況・保険制度の利用状況の実態を把握し、その適正性を評価すること、また現場で生じた効果・課題を明らかにし、さらには新たな視点の調査研究を立案・実施することを目標とする。

B. 研究方法

項目①生殖医療ガイドラインの順守状況について生殖医療実施施設への実態調査の実施、項目②生殖医療ガイドラインを基に策定された生殖医療の保険診療が現在適切に運用されているかどうかについて、生殖医療実施施設への実態調査の実施、項目③保険適用により生じたメリット・デメリットについて生殖医療実施施設にアンケート調査を実施、今後のガイドライン改良に向けた参考となるエビデンス収集を目的として、項目④不妊症の治療として実施される反復着床不全の検査・治療の活用状況についての生殖医療実施施設を対象とした実態調査、項目⑤生殖外科手術としての子宮腺筋症病巣除去術の有効性・安全性を明らかにするための医療機関を対象とした実態調査、および、術後妊娠の安全性の継続的評価のための患者レジストリ作成研究を実施する。

A. 研究の目的

2022年4月より生殖補助医療を含む不妊症診療が保険適用化されたが、それまで標準化されてこなかった生殖医療をいかに保険制度内で運用するが大きな課題であった。令和3～4年度の厚生労働科学研究「生殖医療ガイドラインの適切な運用と今後の改良に向けた研究」（研究代表者：大須賀穰）では、日本生殖医学会と連携して、医学的エビデンスと国内の実態を基にした国内初の生殖医療ガイドラインを作成・刊行し、それをもとに生殖医療が保険適用された。しかし、今後の生殖医療の保険制度の改良に向けてさらなる調査研究が求められている。

C. 研究結果

令和5年度においては、各研究について調査研究計画を作成し、生殖医療実施施設・医療施設を対象としたアンケート調査票作成を令和6年2月に完了した。項目①～④の調査を目的として資料1, アンケート調査用紙1を作成した。項目⑤の調査を目的として、資料2, アンケート調査用紙2として作成した。また調査研究計画に関して東京大学医学部倫理委員会へと倫理申請を行なった。令和6年度に医療機関への調査をおこなう予定である。

D. 考察

各調査項目に対して、適切な調査票が作成された。本調査により得られた成果により、生殖医療ガイドライン改訂や保険制度改定の際に役立つエビデンス構築がなされるほか、また地域や施設差のない生殖医療を妊婦が享受するシステム・環境整備や、生殖医療による妊娠成績向上を目指すための課題抽出や計画立案につながると考えられる。

E. 結論

本研究において作成された調査票を用いたR6年度におこなわれる医療施設への調査により、ガイドライン・保険制度の改良・改訂に向けた知見が得られるものと考えられる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawamura T, Dai Y, Ono M, Kikuchi T, Yamanaka A, Ueno K, Kojima J, Fujiwara T, Daikoku T, Maida Y, Ando H, Fujiwara H, Kuji N, Nishi H. BMAL1N, Oseto K, Ota K, Shimizu C, Sugimoto K, Takae S, positively correlates with genes regulating steroidogenesis in human luteinized granulosa cells. *Reproduction*. 2024 Jan 23;167(2):e230225. doi: 10.1530/REP-23-0225. Print 2024 Feb 1.
- 2) Takae S, Harada M, Nakamura K, Furuyama S, Ono M, Osuga Y, Suzuki N. Survey on the implementation status and reproductive outcomes of oocyte and ovarian tissue cryopreservation in Japan: Historical comparison with nationwide surveys. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024 Jan 23. doi: 10.1111/jog.15893. Epub ahead of print. PMID: 38263596.
- 3) Katagiri Y, Jwa SC, Kuwahara A, Iwasa T, On M, Kato K, Kishi H, Kuwabara Y, Taniguchi F, Harada M, Iwase A, Osuga Y. Assisted reproductive technology in Japan: A summary report for 2021 by the Ethics Committee of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol*. 2023 Dec 30;23(1):e12552. doi:10.1002/rmb2.12552. PMID: 38163009; PMCID: PMC10757097.
- 4) Hosoya S, Piedvache A, Nakamura A, Nasu R, Hine M, Itoi S, Yokomizo R, Umezawa A, Hiraike O, Koga K, Osuga Y, Narumi S, Morisaki N. Prolongation of the Menstrual Cycle After Receipt of the Primary Series and Booster Doses of mRNA Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination. *Obstet Gynecol*. 2024 Feb 1;143(2):284-293. doi: 10.1097/AOG.0000000000005476. Epub 2023 Dec 14. PMID:38061045; PMCID: PMC10789385.
- 5) Takeshige Y, Jwa SC, Hirota Y, Osuga Y, Kuramoto T, Mio Y, Furui K, Kinutani M, Shiotani M, Asada Y, Kamiya H, Yoshida H, Igarashi H, Kyono K. Clinical outcomes of personalized blastocyst embryo transfer after endometrial receptivity analysis: A multicenter, retrospective cohort study. *Reprod Med Biol*. 2023 Nov 29;22(1):e12550. doi: 10.1002/rmb2.12550. PMID: 38034982; PMCID: PMC10685329.
- 6) Harada S, Yamada M, Shirasawa H, Jwa SC, Kuroda K, Harada M, Osuga Y. Fact-finding survey on assisted reproductive technology in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 Nov;49(11):2593-2601. doi: 10.1111/jog.15780. Epub 2023 Aug 28. PMID:37635650.
- 7) Hiraoka T, Osuga Y, Hirota Y. Current perspectives on endometrial receptivity: A comprehensive overview of etiology and treatment. *J Obstet Gynaecol Res*. 2023 Oct;49(10):2397-2409. doi: 10.1111/jog.15759. Epub 2023 Aug 1. PMID: 37527810.
- 8) Ono M, Harada M, Horie A, Dai Y, Horiguchi I, Kikuchi E, Kimura F, Koizumi T, Komeya M, Mizunuma Y, Takeuchi E, Nishi H, Yumura Y, Furui T, Takai Y, Morishige KI, Watanabe C, Osuga Y, Suzuki N. Effect of a web-based fertility preservation training program for medical professionals in Japan. *Int J Clin Oncol*. 2023 Sep;28(9):1112-1120. doi:10.1007/s10147-023-02366-2. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322221.
- 9) Hiratsuka D, Omura E, Ishizawa C, Iida R, Fukui Y, Hiraoka T, Akaeda S, Matsuo M, Harada M, Wada-Hiraike O, Osuga Y, Hirota Y. Pregnancy is associated with reduced progression of symptomatic adenomyosis: a retrospective pilot study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023 Sep 4;23(1):634. doi:10.1186/s12884-023-05956-0. PMID: 37667168; PMCID: PMC10476322.
- 10) Urata Y, Salehi R, Wyse BA, Jahangiri S, Librach CL, Tzeng CR, Osuga Y, Tsang B. Neuropeptide Y directly reduced apoptosis of granulosa cells, and the expression of NPY and its receptors in PCOS subjects. *J Ovarian Res*.

2023 Aug 31;16(1):182. doi: 10.1186/s13048-023-01261-8. PMID: 37653540; PMCID: PMC10469470.

11) Fukui Y, Hirota Y, Aikawa S, Sakashita A, Shimizu-Hirota R, Takeda N, Ishizawa C, Iida R, Kaku T, Hirata T, Hiraoka T, Akaeda S, Matsuo M, Osuga Y. The EZH2-PRC2-H3K27me3 axis governs the endometrial cell cycle and differentiation for blastocyst invasion. Cell Death Dis. 2023 May 18;14(5):320. doi: 10.1038/s41419-023-05832-x. PMID: 37198149; PMCID: PMC10192223.

12) Mitake S, Wada-Hiraike O, Kashiwabara K, Nakamura A, Nasu R, Hine M, Matsuyama Y, Fujii T, Osuga Y. Distribution of the follicular and luteal phase lengths and their age-dependent changes in Japanese women: A large population study. Reprod Med Biol. 2023 May 12;22(1):e12516. doi: 10.1002/rmb2.12516. PMID:37192936; PMCID: PMC10182386.

13) Ono M, Kuji N, Ueno K, Kojima J, Nishi H. The Long-Term Outcome of Children Conceived Through Assisted Reproductive Technology. Reprod Sci. 2024 Mar;31(3):583-590. doi: 10.1007/s43032-023-01339-0. Epub 2023 Sep 7.

14) Akashi K, Yamada M, Jwa CS, Utsuno H, Kamiyo S, Hirota Y, Tanaka M, Osuga Y, Kuji N. Artificial oocyte activation using Ca²⁺ + ionophores following intracytoplasmic sperm injection for low fertilization rate. Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 9;14:1131808. doi: 10.3389/fendo.2023.1131808.

15) 山田 瑞季, 山中 紋奈, 上野 啓子, 菊地 孝行, 小林 悦子, 河村 ともみ, 小野 政徳, 久慈 直昭, 西洋孝. 構造の異なる採卵針による臨床成績の比較検討 安全・迅速かつ高い採卵率・受精率を得るために. 東京産科婦人科学会誌. 72 巻 2 号, 153-157(2023)

16) 田中 沙英, 小野 政徳, 山中 紋奈, 菊地 孝行, 河村 ともみ, 鈴木 知生, 堺 洋佑, 林 茂空, 小島 淳哉, 佐々木 徹, 久慈 直昭, 西洋孝. 子宮内膜症合併不妊に対し胚凍結後の腹腔鏡手術を経て自然妊娠に至った 1 例. 東京産科婦人科学会誌. 72 巻 2 号, 322-326(2023)

17) 大須賀穰. 【不妊治療の保険適用に関して】不妊治療の保険適用への困難な道のりを乗り越えて. 日本産科婦人科学会雑誌 (0300-9165) 75 巻 3 号 Page386-391 (2023. 03).

18) 能瀬さやか, 原田美由紀, 大須賀穰. 【保険適用になった不妊治療-できること・できないこと-】実際の運用と影響と課題 不妊診療保険適用の影響と課題. 産科と婦人科. 90 巻 4 号 Page90 巻 4 号(2023. 04) DOI : 10.34433/og.0000000093

2. 学会発表
特記事項なし
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
特記事項なし