

令和2年度厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業（健やか次世代育成総合研究事業）
分担研究報告書
安全・安心な生殖補助医療の実施に向けての情報提供の充実に向けた研究

研究分担者 森岡 久尚 徳島大学大学院医歯薬学研究部公衆衛生学分野教授

研究要旨

日本産科婦人科学会の生殖補助医療登録データベース（ART登録データベース）には、2013年から2017年までに登録された分娩数が240,987件であった。一方、周産期登録データベースには、2014年から2018年までに登録された出産数は1,181,880件で、同期間の出産数のうち23.8%が登録されていた。徳島大学病院の周産期登録データベースに登録された症例（2,966人）のうち、同病院のART登録症例（単胎のみ）と連結させたところ172例（5.80%）が一致した。周産期登録データベースの登録件数が年間20～25万件とすると、数年間でARTの種々の技術の安全性を疫学的に検証するには十分な症例数が確保されていると考えられ、両データベースのさらなる活用が期待される。

A. 研究目的

世界的に生殖補助医療（ART）は急速に普及しており、多くのARTによる出生児が報告されている¹。日本でも2017年には56,617人（出生児の約16人に1人）が出生したことが報告されている²。提供されるARTの内容は変化しており、当初は体外受精（IVF）、その次に顕微授精（ICSI）が実施されるようになり、近年は凍結融解胚（卵）移植（FET）が実施件数を急速に伸ばしている^{2,3}。

FETはIVF、ICSIなどの新鮮胚移植と比較して妊孕性について良好な結果が得られることが報告⁴されており、さらに早産や低出生体重児などのリスクが減少することが報告されている^{5,6}。一方で、FETは、新鮮

胚移植と比較して、妊娠高血圧、癒着胎盤などの一部でリスクが増加するとの報告⁵があるが、妊婦や胎盤、児の異常の詳細との関連は必ずしも明らかとなっていない。大規模かつ詳細な症例把握が必要となるため、メタ解析が実施されている⁷が、不均一な調査を集めた解析との課題が残っている。

日本産科婦人科学会（以下「学会」という。）は、ARTを実施する医療施設の登録を求め、2007年から登録施設に個々の治療についてオンラインによる学会への提出を必要としている⁸。そして、学会倫理委員会のもとに設置された登録・調査委員会は、これらのデータを集めた生殖補助医療データベース（ART登録データベース）を運用し、実施状況の把握を行っている²。また、学会周産期

委員会は、分娩を行う登録施設から、妊婦の健康、分娩及び胎児の状況などについてオンライン登録した周産期登録データベースを運用している⁹。これらの学会データベースは学会臨床研究審査小委員会の承認を得ることにより、取得、詳細な解析などに活用することが可能となっている。

本研究では全国的かつ大規模な ART 登録データベース、周産期登録データベースを活用した後ろ向きコホート研究を実施し、生殖補助医療（IVF、ICSI、FET）による妊産婦や胎児、新生児の異常や疾病のリスクを解明するために、次の予備的な調査を行った。まず、ART 登録データベース、周産期登録データベースの登録件数等の現状の把握を行った。次に、徳島大学病院（許可一般病床：643 床、特定機能病院、総合周産期母子医療センター）¹⁰の両データベースの症例を用いて、症例との連結の可能性、課題等の検討を行った。

B. 研究方法

最初に、ART 登録データベース（2013 年から 5 年間）、周産期登録データベースの登録件数（2014 年から 5 年間）等について文献の調査を行った。

次に、両データベースの連結等の検討に関しては、2013 年から 2017 年までの 5 年間に徳島大学病院で ART を受け、学会の ART 登録データベースに登録された症例のうち、出産に至った症例（単胎のみ）（373 人）（表 1）と、2014 年から 2018 年までの 5 年間に徳島大学病院で出産し、学会の周産期登録

データベースに登録された症例（2,966 人）を対象とした。両データベースに含まれている項目等により、症例の連結を行った。

なお、両データベースに登録された症例の情報の活用（二次利用）に関しては、徳島大学医学系研究倫理審査委員会の承認を得るとともに、日本産科婦人科学会学会倫理審査委員会臨床研究審査小委員会の承認も得た。

C. 研究結果

日本産科婦人科学会誌に報告されている日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査委員会報告によると、2017 年の ART 登録施設数は 607 施設、回答率は 100%であった²。そのうち ART 実施施設数は 586 施設で、新鮮胚（卵）（IVF-ET、Split、ICSI、ICSI（TESE 精子））と凍結胚（卵）（FET、未受精卵含む）の分娩数の合計が 54,903 件であった²。2013 年から 2017 年までの 5 年間の合計で 243,976 件であった^{2 11 12 13 14}。（表 2）

また、同誌に報告されている日本産科婦人科学会周産期委員会の報告によると、2018 年の周産期登録データベースに登録された出生数と死産数を合わせた出産数は 240,987 件であった⁹。（表 3）人口動態統計では 2018 年の出産数は 938,014 人であり¹⁵、全国のうち周産期登録データベースに登録されている割合（捕捉率）は 25.7%であった。（表 3）2014 年から 2018 年までの 5 年間に周産期登録データベースに登録された出産数は 1,181,880 件で捕捉率は 23.8%であった^{9,15-19}。（表 3）

徳島大学病院の周産期登録データベースに含まれている症例（2,966人）のうち、分娩週数、出生児の性別、出生体重、分娩方法が合致するART登録データベースに含まれている症例数は195例であった。（表4）そのうち周産期登録データベースの児の生年月日以後の採卵年月日となっている症例を除くと172例（5.80%）が合致した。（表4）。

D. 考察

ART登録データベースに登録されている症例については、生殖補助医療の実施施設に対して、学会への登録と報告が義務付けられており⁸、ほぼ100%が学会に登録と報告を行っていると考えられ、日本の国民の代表性を有するデータといえる。（表2）一方で、周産期登録データベースに登録されている症例数は、日本の年間出産数の2割余りとなっており代表性を有するとまでは言えないが、年間で20万件以上の症例が登録されており、その規模は大きく、疫学的解析の価値のあるデータであると考えられる。（表3）そして、両データベースに含まれている情報をもとに連結させることができれば、ARTの安全性について効率的・効果的に確認することが可能となり、さらに意義のあるデータベースとなる可能性がある。

徳島大学病院の2013年から2017年までにARTを受けた患者のうち出産に至った単胎の症例（373例）と、徳島大学病院で2014年から2018年までに出産し登録された症

例（2,966例）で、分娩週数、出生時の性別、出生体重、分娩方法が一致する症例は195例であった。単体に限定したのは、ART登録データは母親の単位で登録されており、双胎などは一つの症例に2人の出産児のデータが含まれているためである。4項目の一致症例で出生年月日以後の採卵年月日となっている症例は23例あった。4項目の一致のみでは、偶然の一致が発生する可能性が一定程度存在することを示している。今後、全国規模のデータ解析ではさらにこの偶然の一致の可能性が高くなることが想定される。ART登録データに出産児の性別や出生体重に加えて、出生年月日を加える検討も必要であると思われる。

結局、連結が可能であった症例はART登録データのうち46.1%（172例／373例）であった。連結ができない理由としては、ART治療は徳島大学病院で受けたが出産は他の医療機関で行った、2013年にARTの治療を受けて当該年度内に出産した、分娩週数や出生体重の入力ミスなどが考えられる。徳島県内にはART登録機関が徳島大学病院以外に2機関しかなく（2019年7月31日現在）²、徳島県内の不妊患者の多くが徳島大学病院で治療を受けている可能性があるものの、総合周産期母子医療センター（徳島大学病院）では主にハイリスクの分娩を担当していることなどを踏まえると、ART治療は徳島大学病院で受け、出産は他の医療機関で行った患者（症例）が一定数あると考える。そのため、全国規模で症例の連結を行えば、連結可能であった症例の割合は増加す

る可能性もあるのではないかと考える。

最終的には、徳島大学病院の周産期医療データベース 2,966 件のうち、ART 登録データベースの情報を連結することが可能であった割合は 5.80% (172 例) であった。周産期登録データベースの登録件数が年間 20~25 万件とすると、一定期間において ART の種々の技術の安全性を疫学的に検証するには十分な症例数が確保されていると思われる。ただし、ART を受けたグループと受けていないグループ(コントロール群)間の比較を行うには、周産期登録データベースに登録されている症例のうち、ART を受けたが連結できなかった症例数を推測、確認するなど、さらなる検討が必要であると考ええる。

E. 結論

学会が運営する周産期登録データベースと ART 登録データベースの登録症例については、当該データベースの分娩週数、出生時の性別、出生体重、分娩方法等の登録情報を活用して連結可能である。連結可能であった症例は、実際に ART を受けた症例すべてではないが、一定数が可能であり、ART の安全性を検証するために有用な情報となる可能性がある。なお、ART 登録データベースへの登録項目も周産期登録データベースの登録症例との連結を見越して改善していくことも重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

(参考文献)

1. Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, et al. Fresh versus frozen embryo transfer: backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum Reprod Update*. 2014;20(6):808-821.
2. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 30 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2019;71 卷(11 号):2509-2573.
3. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017;15(1):6.
4. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertil Steril*. 2014;102(1):3-9.
5. Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, Itakura A, Saito H, Adamson GD. Impact of frozen-thawed single-

- blastocyst transfer on maternal and neonatal outcome: an analysis of 277,042 single-embryo transfer cycles from 2008 to 2010 in Japan. *Fertil Steril*. 2014;101(1):128-133.
6. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: a Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod*. 2013;28(9):2545-2553.
 7. Sha T, Yin X, Cheng W, Massey IY. Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(2):330-342 e339.
 8. 日本産科婦人科学会. 会告 (生殖補助医療実施医療機関の登録と報告に関する見解他). *日産婦誌*. 2020;72 卷(8号):927-985.
 9. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2020;72 卷(6号):684-696.
 10. 徳島県. 4 公的病院等の役割. In. 第7次徳島県保健医療計画. 日本: 徳島県; 2018:79-80.
 11. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 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 卷(9号):1817-1876.
 12. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 28 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2017;69 卷(9号):1841-1850.
 13. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 27 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2016;86 卷(9号):2077-2086.
 14. 日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会. 平成 26 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告. *日産婦誌*. 2015;67 卷(9号):2077-2086.
 15. 厚生労働省政策統括官 (統計・情報政策、政策評価担当) 編. 表 3-2-1 年次別にみた人口動態総覧. In. 平成 30 年人口動態統計. 日本: 厚生労働統計協会; 2020:42-45.
 16. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2016;68 卷(6号):1381-1403.
 17. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2017;69 卷(11号):1445-1479.
 18. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2018;70 卷(6号):1504-1537.
 19. 日本産科婦人科学会周産期委員会. 周産期委員会. *日産婦誌*. 2019;71 卷(6号):863-888.

表 1：病院の ART 登録データ（出産ありのみ）の概要

	2013 年 - 2017 年	
	件数	出産数に占める割合
出産数	384	
単胎（内訳）	373	97.1%

表 2：ART 登録データの概要

（日本産科婦人科学会倫理委員会登録・調査小委員会報告、日産婦誌、2015-2019 年）

	2013 年	2014 年	2015 年	2016 年	2017 年	合計	
ART 登録施設数	587	598	607	604	607	3,003	
回答施設数	587	598	603	603	607	2,998	
回答率（%）	100.0	100.0	99.3	99.8	100.0	99.8	
ART 実施施設数	557	574	574	587	586	2,878	
非実施施設数	30	24	29	16	20	119	
新鮮胚（卵）	IVF-ET	4,565	4,791	4,448	4,078	3,555	21,437
	Split	998	1,112	1,185	1,123	1,085	5,503
	ICSI（射出精子）	4,332	4,320	4,316	3,806	3,552	20,326
凍結胚（卵）	ICSI（TESE 精子）	129	125	104	93	69	520
	FET	31,132	35,580	39,457	43,329	46,624	196,122
	FET（未受精卵）	7	16	11	16	18	68
合計（分娩数）	41,163	45,944	49,521	52,445	54,903	243,976	

表 3：周産期登録データの概要

	2014年	2015年	2016年	2017年	2018年	合計
出産数 ^{※1}	1,027,135	1,028,342	998,183	966,510	938,014	4,958,184
出生数 ^{※1} （内訳）	1,003,609	1,005,721	977,242	946,146	918,400	4,851,118
死産数 ^{※1} （内訳）	23,526	22,621	20,941	20,364	19,614	107,066
周産期登録施設数 ^{※2}	355	385	395	396	401	1,932
出産数 ^{※2}	220,052	239,866	244,500	236,475	240,987	1,181,880
生産数 ^{※2} （内訳）	218,729	238,420	243,096	235,165	239,759	1,175,169
死産数 ^{※2} （内訳）	1,323	1,446	1,404	1,310	1,228	6,711
捕捉率（%） ^{※3}	21.4	23.3	24.5	24.5	25.7	23.8

※1：人口動態統計

※2：日本産科婦人科学会周産期委員会報告（日産婦誌、2015-2019年）

※3：人口動態統計の出産数のうち、周産期登録産科施設から登録があったと考えられる割合

表 4：病院の両データベースの連結結果

	2014年-2018年	
	件数	出産数 ^{※1} に占める割合
出産数	2,966	
4項目 ^{※2} で一致	195	6.57%
4項目と出産時期 ^{※3} が一致	172	5.80%

※1：2,966件（2014年-2018年）

※2：分娩週数、性別（出生児）、出生体重、分娩方法

※3：出生年月日以後の採卵年月日となっている症例を除外