

令和5年度こども家庭科学研究費補助金（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

不妊治療における情報提供の方策等の確立に向けた研究

米国における不妊治療の情報提供

研究分担者 前田恵理 北海道大学大学院医学研究院 公衆衛生学教室 准教授

研究分担者 左 勝則 自治医科大学 産婦人科 准教授

研究協力者 石原 理 女子栄養大学 教授

研究要旨：本研究では、米国における生殖補助医療の情報開示の現状、開示に至るまでの背景や議論、効果、課題等について明らかにするため、文献調査および関係者へのインタビュー調査を行った。米国では1990年初頭、患者が受け取る治療成績の情報の質と比較可能性について社会的な関心が高まり成立したFertility Clinic Success Rates and Certification Actに基づいて、医療機関別の治療成績開示が行われている。The Society of Assisted Reproductive Technology (SART) の会員機関はSARTを通じて、それ以外の機関はCenters for Disease Control and Prevention (CDC)に直接報告した症例登録に基づき、医療機関別に、年齢階級別採卵あたりの出生数、胚移植あたりの出生数、新規患者1人あたりの出生数をはじめとする詳細なデータがSARTとCDCのウェブサイトに掲載されている。データ登録の正確性を期すため、前方視登録の義務化やランダム監査、電子カルテとの連携、SARTのQuality assurance委員会による質向上に向けた取組が行われており、医療機関別成績開示の前提になるものと考えられた。また、近年複雑化した生殖補助医療に対応して、開示情報も複雑化していたが、患者にとって真に有用な情報提供を行うための取組（体外受精予測モデルの公開や利用者テストに基づく表示方法の検討）も進められていた。わが国においても、医療機関別治療成績の開示に限らず、患者にとっての有用性という視点から情報提供のあり方を検討していくことが必要である。

A.研究目的

患者に対して開示すべき情報のあり方については、医療機関を適切に選択できるようにする観点から、治療成績等の開示を含めた検討の必要性が指摘されているところである（中央社会保険医療協議会）。不妊治療をうける患者の安全・安心を真に確保するための情報開示のあり方について、議論と検討が必要であり、その基礎的情報として、諸外国での情報提供の経験や現状について調査を行う。

本研究では、米国における生殖医療の情報開示の現状、開示・非開示に至るまでの背景や議論、効果、課題等について、文献調査および関係者へのインタビュー調査を通じて明らかにする。

B. 研究方法

文献的調査と関係者へのインタビュー調査を実施した。文献的調査では関連文献[1-4]や米国の the Society for Assisted Reproductive Technology (SART) のウェブ

サイト(<https://www.sart.org/>)および Centers for Disease Control and Prevention (CDC)のウェブサイト

(<https://www.cdc.gov/art/artdata/index.html>)から情報収集を行った。SARTのPresidentである Prof. Sangita Jindal へのインタビューは2023年3月7日にオンラインで実施した。また、2023年7月にコペンハーゲンで行われた European Society of Human Reproduction and Embryology での Prof. Sangita Jindal の講演 (Seminal publications from SART for the public and their impact on IVF practice today) と CDC の Dr. Dmitry Kissin の講演 (Best practices of IVF registry: patient-centered approach to surveillance, research and clinical practice) および講演後の意見交換を通じて情報収集を行った。

(倫理面への配慮)

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。倫理面で特記すべき事項はない。

C. 研究結果

1. SARTと米国の症例登録システム

米国の生殖補助医療 (ART) 機関数は変動しているが、約420機関である。95%のART周期はART施設の80%を占めるSART加盟施設で実施されている。現在はおよそ年間33万周期、年間8万人が出生し、新生児の約2%である。

SARTの会員になるには条件があり、患者の安全性、報告、広告、移植胚数、前向き登録等の厳しい基準を順守する必要がある。スタッフ基準も認定生殖内分泌学者が必要

であるなど高い基準が求められるため、SARTの基準を満たさないクリニックもある。他に20%の施設がSART会員になっていない理由としては、SARTの年会費が必要であることもある。1医療機関あたりの年会費は800ドル、これに加えて1周期あたり4ドルであり、すなわち500新鮮周期、500凍結周期を行えば、年間4800ドルSARTに支払うことになる。SART非会員の医療機関は直接Centers for Disease Control and Prevention (CDC)にARTデータ報告をしているが、CDCへの登録については無料である。

米国では連邦政府から成績報告義務を課されているが (The Fertility Clinic Success Rates and Certification Act of 1992)、生殖医療はそうした義務のある非常に珍しい領域である。CDCは1995年から、SARTは1988年から治療成績報告を行っており、報告を行っている。CDCとSARTはともに、報告に関する連邦指令を受けている。1997-2003まではCDCはSARTと契約してSART Clinic Outcome Reporting System (SART CORS)のデータを報告していたが、2004年以降は独自にCDC National ART Surveillance System (NASS) を作成しているが、クリニック全体の73%はSARTを介してCDCにアップロードし、SART会員でない18%のクリニックはCDCに直接報告し、CDC-NASSは全体の98%の周期を網羅している。少数ながらいくつかのクリニック (クリニック全体の9%) は法律に従わず、全くデータを報告していない。罰則はなく、報告しない機関として名前がリストされるだけである。

2. 成績開示について

現在、CDCもSARTも医療機関レベルで、

症例数とアウトカムを開示している。

【成績開示の目的と歴史】

開示の目的は、消費者と臨床家に対する透明性である。1990年初頭、患者が受け取る治療成績の情報の質と比較可能性について、社会的な関心が高まり、透明性に欠くことが問題となった。1992年の法律はオレゴンの下院議員のロン・ワイデンが書いたもので、Wyden billとも呼ばれている (Fertility Clinic Success Rates and Certification Act of 1992)。国家レベルと医療機関レベルの開示により、医療機関、消費者、一般社会がデータを活用できるようになっている。

【開示項目】

CDCの指標は1992年の法律で定められており、SART はより多くの指標を使っているが非常に似た指標である。かつてはシンプルで、年齢別の開始周期あたり・採卵あたり・移植あたり生産率を提供配偶子・自己配偶子別に示していたとのことであるが、治療が複雑化し、多くの患者がPGTを受け、凍結し、融解胚移植のために戻ってくるようになり、新鮮周期と凍結周期をつなげる必要が生じた。12か月以内に戻ってこなければバンキングとみなされ、バンキングというカテゴリを作った。しかし、バンキングのカテゴリを利用して、多くの周期を入れる臨床家も出現し、正しいのかわからなくなった。さらに、家族を作る観点から、1周期だけでなく2人目3人目のことも含めて胚を作るので周期が複雑化している。

結果的に、透明性のためSARTはわかりやすさを犠牲にして非常に多くの指標で開示を行っている。包括的ではあるが、複雑にも

なって患者ばかりか、臨床家にもわからなくなってしまうている。現在進行形でウェブサイトともっと簡素な表で見せることも検討しているとのことである。

現在、SART のウェブサイトには「ART 成功率の正確で完全な報告は複雑です。クリニックの患者選択、治療方法、周期の報告方法などに違いがあり、他のクリニックと比較して妊娠率が高くなったり低くなったりすることがあります。本報告書は、主治医にご相談の上、ご理解いただくのが一番です。本レポートに記載された治療結果は、患者の便益のためのものです。すべての商業的使用には、SART からの書面による明示的な許可が必要です。そのような同意を得るには、SART データ使用申請書に記入してください。」と注意書きの後に、各クリニックのサマリーレポートとして、LIVE BIRTHS PER INTENDED EGG RETRIEVAL (ALL EMBRYO TRANSFERS), LIVE BIRTHS PER INTENDED EGG RETRIEVAL (FIRST EMBRYO TRANSFER), LIVE BIRTHS PER SECOND OR LATER EMBRYO TRANSFER, LIVE BIRTHS PER NEW PATIENT について、それぞれ年齢階級別 (<35, 35-37, 38-40, 41-42, >42) に周期数、出生数、単胎出生数を示している。さらに詳細レポートでは LIVE BIRTHS PER INTENDED EGG RETRIEVAL (ALL EMBRYO TRANSFERS), LIVE BIRTHS PER INTENDED EGG RETRIEVAL (FIRST EMBRYO TRANSFER), LIVE BIRTHS PER SECOND OR LATER EMBRYO TRANSFER, LIVE BIRTHS PER NEW PATIENT, ALL DONOR EGGS についても年齢階級別に周期数、単胎出生数、出生数が表示され、さらに双胎、品胎の割合、正期産、早産の割合も

記載されている。クリニック情報として提供サービスの種類（提供配偶子、遺伝性疾患のキャリア、独身女性、女性カップル、男性カップル、PGD/PGS、卵巣組織凍結、HIV患者、メンタルヘルス）や場所、クリニックのウェブサイト等が掲載されている。

CDCも非常に多くの項目の中で患者に本当に有用な情報はどれか検討しており、8名の患者（利用者テストでは5名でも十分なフィードバックが得られる）を対象に、CDCのレポートについてインタビューを行い、全ての情報を一覧表で示すより、一項目ずつグラフで示してほしい、国平均との対比で示してほしい、自分に役立つような個別化された情報が欲しい、といったフィードバックを得て、2016年にウェブサイトを更新している。また1年以内の累積成功率についてもDesign Thinking Approachを用いて8名で検討し個別化された単純な情報が好まれるとわかり、予測因子（年齢・BMI・妊娠出産歴・不妊原因）に基づいて「自己卵子を用いた新患」、「自己卵子を用いる再診患者」、「提供卵子を用いる新患」を対象としたIVF Success Estimator 2019が掲載されている[5]。見せ方もDesign Thinking Approachに基づいて棒グラフではなく円形を用いる等、患者中心の情報提供を行っている。将来的には、患者が本当に必要とするような情報（コスト、人種等）をデータに含めていくことや、長期予後が記録される他のレジストリとの連結、患者が求めるようなアウトカムに関する研究を支援すること、より平易な言葉での情報発信も必要だと考えられている。

SARTもSART CORSで収集されたデータをもとに体外受精予測モデル（治療前と1回

目治療後）を開発し[4]、ウェブサイトに掲載されている（<https://w3.abdn.ac.uk/clsm/SARTIVF/home/toolintro>）。Prof. Sangita Jindalによれば、データの提示方法については常に治療法が変化しているので進化させなければならないが、同時に患者と臨床家双方のニーズを満たすことも目指さなければならない、しかし双方のニーズは一致していないとのことである。患者体験が改善するように患者向けデータを改善することや、読者にとって理解しやすい方法で、様々な意図のサイクルに対応することが将来の課題であると語っていた。

【成績開示に対する関係者の反応】

また、Prof. Sangita Jindalによれば、成績開示に対する反応は事例レベルで推測レベルであるものの、医療機関からはデータ入力が負担であるとの声は聞かれているとのことであった。しかし、CDCであろうとSARTであろうと報告は義務であり、選択肢はない。成績の報告は国家レベルで毎年、締め切りに向けてマンパワーを集結させ、データクリーニングをして妥当性を検証して全てをオンラインで報告しているという。

一部の体外受精クリニックでは、開始された体外受精周期、特に周期がキャンセルされる可能性のある患者の体外受精周期をすべて報告していなかったことで懸念が高まり、すべての周期の適切なデータ入力を確実にするために、SARTは2011年から、すべての会員医療機関にデータの前方視的報告（患者情報と周期の開始日は、ゴナドトロピン治療を開始してから4日以内、凍結融解胚移植では融解前に、登録しなければならない）を義務付けた。SARTだけでなくCDC

も前向き登録を求めるようになった。SART については登録情報と電子カルテは連携されている。

【成績開示のメリット】

1. 透明性： 成績開示の主な理由である。データは同じ方法で示されるので平等であり、分母と分子を変えることもできないし、非常に公平に提示される。
2. インフォームドチョイス： 高齢女性であればデータを見て、妊娠率が低くても治療を受けるのか、インフォームドチョイスにつながる。
3. 医療の質の改善： SARTが目指してきたことで30-40年取り組んできたことであり、後述のSART Quality assurance committeeの活動もある。

【成績開示のデメリット】

Prof. Sangita Jindalによれば、正式な報告ではないが、下記のような事例はありうるとのことであった。

1. 報告症例の選別： 前方視的登録や監査等の対策はとっているが、可能性はあるとのこと。
2. 予後の悪い患者の治療拒否： 人から話を聞くレベルであるが、自分の卵子を使う患者は取らない、BMIの高い患者、感染症のある患者を取らずに、予後の良い患者しか治療しないクリニックの話は聞くという。
3. 治療の変化： 十分ありうることで、一般不妊治療を行わない、体外受精をPGTを追加した体外受精にすることもおそらくあるが、成績開示が理由というよりもビジネスとして治療が変化してい

るのだろう。

4. フェローの研修への影響： 移植結果を懸念して胚移植をさせない傾向があったので米国のAccreditation Council for Graduate Medical Education (ACGME) はフェローが胚移植のトレーニングを受けなければならないと義務化した。かつては問題になりかかったが、既に修正されている。
5. 第三者のデータ利用（ランキングなど）： ランキングをしないよう常に示しているもののCDCやSARTからデータを持ってきてランキングを作成してはトップ5-10%のクリニック名を公表する会社があり困惑している。そうしたランキングでは妊娠率を掲示するだけで、SARTのように細かい指標で丁寧な表示はしていない。

【デメリットに対する対策】

1. 前方視登録の義務化
2. 電子カルテとSART CORSの連携： 7つのタブがあり最初の3つは前向きに、患者ID,パートナーID、開始日、薬剤、診断などを入れるが、直接電子カルテから前向きに入るものでボタンを押せばSARTに転送される。治療終了後その年の11月か12月までにすべてのデータを提出しなければならず卵の数、受精数、移植、PGT、など全て入力する。最後の欄は生産であるが、これも電子カルテに入力した情報は直接アップロードできる。
3. CDC の監査： クリニックが CDC の NASS にオンラインでデータを提出した後、あるいは SART CORS によって

間接的に提出された後、各医療機関の **medical director** は提出されたデータが正確であることを署名によって確認しなければならない。その後、年1回の登録データ検証プロセスが行われる。CDCは体外受精クリニックの7%~10%を無作為に選びバーチャル訪問を実施する。2015年は464の報告クリニックのうち34(約7%)が選ばれた。CDCの検証チームがクリニックの体外受精サイクルのカルテデータをレビューし、提出されたデータと比較して正確性を確認する。データフィールドの不一致率はCDCによって毎年公表されており、通常は低い(2015年では4%未満)。

4. SART 検証委員会による監査：CDC と SART はそれぞれ別の検証プロセスを持っている。SART は会員クリニックから結果データを収集、検証、報告しているが、多くの指標から複数の項目を妥当性検証に用いており、前向き報告率が非常に低い場合、キャンセルされた周期がなく、削除された周期が非常に多く、人工授精の転換が非常に高く、妊娠率が非常に高く、妊娠率が非常に低い場合など、全国平均から 2SD 外れたような施設を対象に、年間 10 施設が対面訪問を受けて系統的なデータ報告の誤りについて調査される。データは修正されてデータベースに戻してから公開される。
5. SART Quality assurance committee：低すぎる妊娠率、高い多胎妊娠率、移植胚数を含む安全性に関する外れ値について検討し、コンサルティングサービスを提供している。外れ値があるクリニ

ックはたくさんあるが、懲罰的ものではなく建設的なものとして SART の安全基準に基づく QA Scorecards が送られる。年に数か所のクリニックはベストプラクティスから外れている可能性があるため、メールで連絡し、訪問して責任者と話をし、できれば実際の治療法を変えてもらわなければいけない。受け入れられないということであれば SART のメンバーシップは保たれず、SART の会員を維持できない。これらの Quality assurance committee やデータ検証等 SART の仕事は全てボランティアで実施されており、膨大なデータと多数のクリニックに対応することは大変な業務である。

【成績開示以外の質向上の取組】

1. 研究
130 以上の学術論文が SART CORS のデータから出版され、単一胚移植への流れを作るなど臨床に影響を与えてきた。研究が臨床を動かし、SART は年間 10 の研究計画を支援している。
2. 患者支援活動
民間保険、軍の保険の保険適用等について広げるよう活動してきている。
3. 共同研究
国からの支援は少ないため、企業からも資金を募っている。
4. 生殖内分泌医・培養士育成ガイダンス・培養士フェローシップ
生殖内分泌医や培養士の不足が深刻であり指導方法に関するガイダンスを作った。どのように安全にトレー

ニングか。最近では訓練を受けていない不妊治療の医師が臨床を始めて問題になっている。

【その他】

- ◆ 広告について
SARTには広告委員会もあり12人のメンバーが毎年すべてのクリニックのウェブサイトを確認している。「ニューヨークで一番のクリニック」というのは違反する。ほとんどは規則に従っており、違反があっても99%はすぐに取り下げしてくれる。
- ◆ SARTの活動は全てボランティアである。SART会員医療機関で働く人は自動的にSART会員であり、会員の大半はMDである。10-15%がPhDであるが、SART役員会は26名から構成され、外科医、ラボ、生殖内分泌医師、培養士、遺伝カウンセラー、法律家、メンタルヘルス、看護など非常に多様である。
- ◆ CDCの担当者は約7名。CDCは政府に報告する仕事でありサーベイランスであり、SARTとは方向性が異なる。

D. 考察

米国では、前方視登録の義務化やランダム監査、SARTでは電子カルテとの連携やQuality assurance委員会による医療の質向上支援等を通じて、正確なデータ登録につとめようとして、1992年の法（The Fertility Clinic Success Rates and Certification Act）に基づく医療機関別成績開示が行われていた。クリニック全体の9%は法律に従わず、全くデータを報告せず、非報告機関として名前

がリストアップされているが、小規模施設であるため、全米のデータの98%はCDCに登録されており、様々な検証を経ていた。

開示項目は治療法の複雑化とともに複雑化しており、課題とされていたが、一方で体外受精予測モデルの開発や、ユーザビリティテストに基づく結果表示方法の検討なども進められ、患者のための情報提供を意識した取り組みがなされていた。一方で、生殖医療の商業化を背景として、患者の選別、治療の変化等は見られるとのことであった。

より正確なデータ登録のための仕組みづくりはわが国のデータ登録においても参考になるものである。多くが関係者の膨大な仕事と熱意に支えられている点は印象的である一方、こうした活動の持続可能性にも配慮していく必要があると考えられた。

現在、わが国におけるART症例登録データの報告は必ずしも患者にとっての有用性を追求したものではない。医療機関別治療成績の開示に限らず、国単位での情報提供のあり方についても、患者にとっての有用性という視点から検討していくことも必要かもしれない。

E. 結論

米国では法に基づいて四半世紀にわたって医療機関別の成績開示が行われていた。データ登録の正確性を期すための前方視登録の義務化やランダム監査、電子カルテとの連携、Quality assurance委員会による医療の質向上に向けた取組は医療機関別成績開示の前提になるものと考えられた。また、患者にとって有用な情報提供を行うための取組も進められており、わが国でも患者にとっての有用性という視点からの情報提供の

あり方を検討する必要がある。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(参考文献)

- Jain T, Grainger DA, Ball GD, Gibbons WE, Rebar RW, Robins JC, Leach RE. 30 years of data: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertil Steril*. 2019 Mar;111(3):477-488. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.11.015.
- Adamson GD. A success story: impact of the United States in vitro fertilization data registry on advancing fertility care. *Fertil Steril*. 2019 Mar;111(3):457-458. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.031.
- Katler QS, Kawwass JF, Hurst BS, Sparks AE, McCulloh DH, Wantman E, Toner JP. Vanquishing multiple pregnancy in in vitro fertilization in the United States—a 25-year endeavor. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Aug;227(2):129-135. doi: 10.1016/j.ajog.2022.02.005.
- McLernon DJ, Raja EA, Toner JP, Baker VL, Doody KJ, Seifer DB, Sparks AE, Wantman E, Lin PC, Bhattacharya S, Van Voorhis BJ. Predicting personalized cumulative live birth following in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2022 Feb;117(2):326-338. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.015.
- Gaskins AJ, Zhang Y, Chang J, Kissin DM. Predicted probabilities of live birth following assisted reproductive technology using United States national surveillance data from 2016 to 2018. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May;228(5):557.e1-557.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.014.

