

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 1 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K09976

研究課題名(和文)ビッグデータ解析を用いた不妊患者における臨床決断支援システムの開発

研究課題名(英文)Development of treatment algorithm in infertility couples based on big data analysis

研究代表者

鈴木 大輔 (Suzuki, Daisuke)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助手

研究者番号：90401851

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：女性の年齢の増加による不妊症・不育症が増加している。女性の加齢による妊孕性の低下は明らかであり、適切な不妊症治療法を選択することは重要である。しかし、不妊症治療法の選択には常に不確実性が伴い、医師の経験に基づく臨床決断が行われている。臨床決断を行うためのツールとして判断樹法がある。判断樹法に用いる期待効用は、治療方法により異なるが、リアルワールドにおける実際のデータが必要となる。我々は、人工授精の各年齢における累積妊娠率、生産率を検討した。MARのデータは日本産婦人科学会のMAR登録を用いて検討した。今回の研究の結果、不妊治療における判断樹作成の基礎的なデータを得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、不妊症は増加している。不妊症の治療方針の決定には科学的根拠が必要である。しかしながら、実臨床では医師の経験により治療方法が選択されている。我々は、科学的な不妊症治療の選択に関する基礎的なデータを得ることを目的とした。患者個人にあった治療方法を医療者と患者が共同で選択することは、不妊治療に不確実性が存在することから重要な視点である。今回の研究で得られたデータを用い治療効果を判断する判断樹の作成が可能となり、医師は個々の不妊治療の期待値を患者へ提示することができるようになる。今回の研究成果は、不妊治療において、医療者と患者の共同意思決定の支援となり得る可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Infertility and infertility are on the rise due to the increasing age of women. The decline in fertility as women age is evident, and it is essential to select an appropriate infertility treatment. However, infertility treatment always involves uncertainty, and clinical decisions are made based on the physician's experience. A decision tree method is a tool for making clinical decisions. The expected utility of the decision tree method depends on the treatment method and requires actual data in the real world. We examined cumulative pregnancy and production rates at various ages for artificial insemination; MAR data were analyzed using the MAR registry of the Japanese Society of Obstetrics and Gynecology. As a result of this study, we obtained primary data to create decision trees in infertility treatment.

研究分野：生殖医学

キーワード：不妊症 生殖補助医療 臨床決断 判断樹 ビッグデータ 共同意思決定

## 1. 研究開始当初の背景

女性の挙児希望年齢の増加による「社会的不妊症」が増加している。不妊症の治療は、一般的に不妊治療と体外受精治療に代表される生殖補助医療 (assisted reproductive technology, ART) に分類される。不妊症治療も、他の疾患と同様に、原因に対する治療が原則であるが、約 20% に原因不明の不妊症や女性の加齢による不妊症が存在する。

人工授精 (artificial insemination with husband's semen, AIH) 治療などの一般不妊治療で妊娠・出産する患者は約半数程度であり、残りの半数は ART 治療の対象となる。女性の加齢による社会的な不妊症の増加により、ART 治療の件数は急速に増加している。

ART 治療は保険適応の範囲外であり、1 回の治療で数十万の費用がかかることから、治療効率の高い治療法を選択することが重要である。すなわち、不妊症に対する治療方法の選択に関する意思決定 (臨床決断) を行うに当たり、良質なエビデンスを提供する必要がある。

## 2. 研究の目的

AIH 治療成績の解析および ART データベースを用いた解析から、不妊症治療法の治療効率を算出するための基礎的なデータを明らかにすること。

## 3. 研究の方法

研究 1: 不妊患者における AIH 治療の成功確率の検討

対象: 過去 12 年間に AIH 治療を受けた不妊患者。

方法: カルテ情報による後ろ向き観察研究を行う。AIH 治療に対する妊娠の有無および生産の有無について、単変量、多変量 logistic 解析を行い、妊娠および生産に対する予後因子を明らかにする。さらに、各年齢における、累積妊娠率・生産率の検討と Kaplan-Meier 法を用いて検討する。

研究 2: 不妊患者における ART 治療の成功確率の検討

対象: 2007 年から 2015 年の日本産科婦人科学会の ART 登録に登録された治療周期。

方法: ART 登録データを用いた後ろ向き観察研究を行う。各年齢層における妊娠率と生産率を、新鮮胚移植治療周期と凍結融解胚移植治療周期に分けて検討する。卵巣刺激法別の妊娠率・生産率を新鮮胚移植治療周期で検討する。

## 4. 研究成果

研究 1: 不妊患者における AIH 治療の成功確率の検討

目的: AIH 治療の成功確率および予後因子を明らかにすること。

対象: 過去 12 年間に AIH 治療を受けた 828 人、3048 周期を解析対象とした。

方法: AIH 治療で妊娠した治療周期の予後因子をロジスティック解析を用いて検討した。

結果: 平均年齢は  $35 \pm 4.5$  歳、平均治療回数  $3 \pm 3$  回。不妊原因は、卵管因子 39 人 (5%)、男性因子 141 人 (17%)、排卵障害 74 人 (9%)、子宮内膜症 102 人 (12%)、子宮因子 38 人 (5%)、原因不明 434 人 (52%) であった。AIH 治療に併施した排卵誘発剤は、自然周期が 683 周期 (23%) であるのに対し、クエンクロミフェンが 1792 周期 (59%)、ゴナドトロピン療法が 573 周期 (19%) であった。妊娠率は治療周期あたり 7.7%、患者当たり 22.9% であ

った。生産率は治療周期当たり 5.6%、患者当たり 17.7%であった。AIH 後妊娠の予後因子として、自然周期での妊娠率を参照とすると、クエン酸クロミフェンはオッズ比 (OR) 0.92 (95%信頼区間 (CI) 0.65-1.31、P=0.66) 、ゴナドトロピン療法は OR 1.49 (95%CI 1.00-2.22、P=0.05) であった。患者年齢については、35 歳未満を参照とすると、35-39 歳は OR 0.63 (95%CI 0.44-0.91、P=0.01) 、40-42 歳は OR 0.47 (95%CI 0.27-0.85、P=0.01) 、43 歳以上は OR 0.15 (0.32-0.57、P=0.006) であった。AIH 後の累積妊娠率を図 1 に示す。結論：AIH 治療は 40 以上で実施する場合は妊娠率が低率であり、治療は 3 回以内にすべきである。

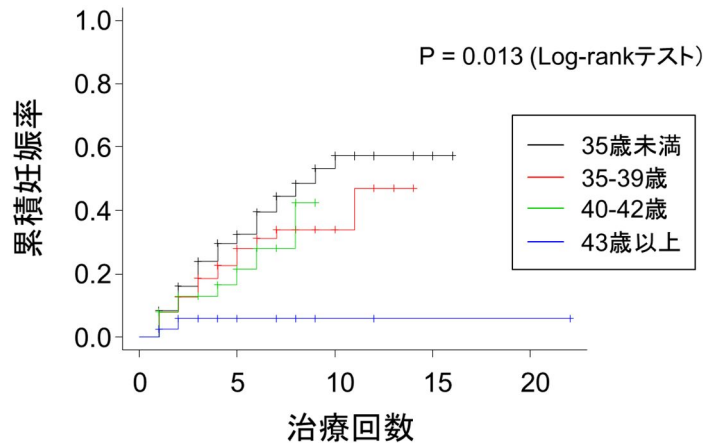


図 1. AIH 治療後の累積妊娠率

## 研究 2：不妊患者における ART 治療の成功確率の検討

### 1) ART 治療における採卵数ゼロの危険因子の検討

目的：ART 治療周期における採卵数ゼロの治療周期の危険因子を明らかにすること。

対象：2010 年～2012 年の日本産科婦人科学会の ART 登録に登録された治療周期 838242 を用いた。この中から凍結融解胚移植周期とデータ欠損を除いた 464480 治療周期を解析対象とした。

方法：採卵数ゼロの危険因子を多変量ロジスティック解析にて検討した。

結果：平均患者年齢は  $38.2 \pm 4.6$ 。平均卵子採卵数は  $4.9 \pm 5.5$  であった。採卵がゼロの周期数は 36600 (7.9%) であった。患者年齢毎の採卵数ゼロの割合は、29 歳以下 3.2%、30-34 歳 4.2%、35-39 歳 5.9%、40-44 歳 10.2%、45 歳以上 18.6% であった。29 歳以下を参照とすると、30-34 歳は OR 1.34 (95%CI 1.22-1.47、 $P < 0.01$ )、35-39 歳は OR 1.91 (95%CI 1.75-2.08、 $P < 0.01$ )、40-44 歳は OR 3.47 (95%CI 3.19-3.78、 $P < 0.01$ )、45 歳以上は OR 6.99 (95%CI 6.40-7.63、 $P < 0.01$ ) であった。調節卵巣刺激法別の採卵ゼロの割合は、GnRH アゴニスト法 1.5% (OR = 1.0、参照)、アロマトーゼ阻害剤 11.1% (OR 8.31、95%CI 7.68-9.01、 $P < 0.01$ )、クエン酸クロミフェン 10.0% (OR 7.43、95%CI 7.43、 $P < 0.01$ )、ゴナドトロピン単独 6.7% (OR 4.13、95%CI 3.64-4.66、 $P < 0.01$ )、GnRH アンタゴニスト法 3.5% (OR 2.44、95%CI 2.25-2.64、 $P < 0.01$ )、自然周期 21.2% (OR 17.9、95%CI 17-18.9、 $P < 0.01$ ) であった。

結論：ART 治療で採卵を計画しても 7.9% は採卵ゼロであった。採卵ゼロの危険因子は、年齢と調節卵巣刺激法であることがわかった。

### 2) ART 治療における体外受精治療後の受精障害に関する危険因子の検討

目的：本研究の目的は、体外受精（IVF）治療サイクルを受けた患者における完全受精障害（CFF）の発生率と予測因子を評価することである。

対象：体外受精で1個以上の卵子を採取した220,065サイクルのデータを解析対象とした。

方法：CFFは、得られた受精卵が0個と定義した。多変量ロジスティック回帰分析を用いて、CFFの予測因子を決定した。

結果：CFFを認めた体外受精周期は29,076周期（13.2%）であった。多変量解析では、卵子数（OR 0.78、95%CI 0.77-0.79、 $P<0.01$ ）、精子運動性（OR 0.99、95%CI 0.98-0.99、 $P<0.01$ ）、男性不妊（OR 1.43、95%CI 1.38-1.49、 $P<0.01$ ）はCFFの独立予測因子となった。採卵された卵子が1個、2個、3個、4個、5個のCFF周期の割合は、それぞれ34.2%、15.3%、8.6%、6.0%、および4.6%であった。卵子数および精子運動率によるCFF予測の有効性は、受信者動作特性曲線を用いて評価した。卵子数および精子運動率の曲線下面積は、それぞれ0.79および0.59であった。

結論：CFFの体外受精の予測因子として、特定の卵子数および精子の運動性が関係する可能性がある。これらの結果は、ART治療前の患者へのカウンセリングに有用な情報を提供するものである。

今回の研究で得られた不妊治療に関する基礎的なデータを用い治療効果を定量的に判断する判断樹の作成が可能となった。判断樹のデータを元に、医師は個々の不妊治療の期待値を患者へ提示することができる。今回の研究成果は、不妊治療において、医療者と患者の共同意思決定の支援となり得る可能性がある（図2）。

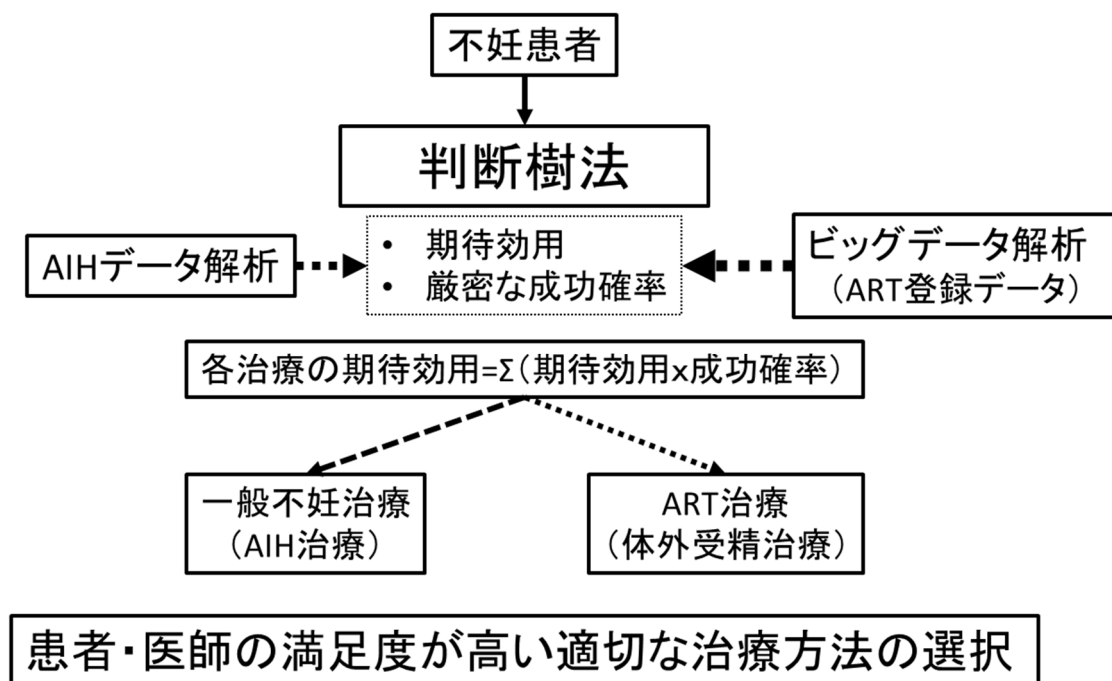


図2. 判断樹を用いた不妊治療法の選択

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 Takahashi T, Ota K, Mizunuma H.
2. 発表標題 Prevalence and predictive factors for complete fertilization failure in in vitro fertilization treatment cycles: a retrospective analysis of a large-scale nationwide database study
3. 学会等名 36th Annual Meeting ESHRE (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi T, Ota K.
2. 発表標題 Predictive factors for dizygotic twin pregnancies after single embryo transfer: a retrospective analysis of a large-scale nationwide database study
3. 学会等名 ASRM 2020 Scientific Congress & Expo (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi T, Takehara I, Ota K, Mizunuma H, Nagase S
2. 発表標題 Predictive factors for dizygotic twin pregnancies after single embryo transfer: a retrospective analysis of a large-scale nationwide database study
3. 学会等名 35th Annual Meeting ESHRE (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahashi T, Ota K
2. 発表標題 Predictive factors for oocyte retrieval failure in treatment cycles with assisted reproductive technology: a retrospective cohort study using the nation-wide ART registry of Japan.
3. 学会等名 ASRM 2019 Scientific Congress & Expo (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	高橋 俊文  (Takahashi Toshifumi)  (20302292)	福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授    (21601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------