

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K19362

研究課題名（和文）日本における体外受精・胚移植後の妊娠・生産率予測モデルの開発

研究課題名（英文）Establishment of prediction model for pregnancy and live births among women receiving assisted reproductive technology in Japan.

研究代表者

左 勝則（Jwa, Seung Chik）

埼玉医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：60819126

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）：生殖補助医療を受けた患者の生児獲得に対する予測モデル作成を目的とした前向き調査を行った。初回登録した患者741名を対象に、1年後と2年後にアウトカムである出産の有無と、それまで受けた治療情報を収集した。1年後に実施した調査において、344名（初回登録者の46.4%）が出産に至っており、さらに2回目の調査では累計512名（初回登録者の69.1%）が出産に至っていた。年齢などの患者背景情報とともに、初回治療情報からなる予測モデルを作成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究に得られた予測モデルを用いることで、生殖補助医療を受けた初回治療患者において、患者自身の背景情報や初回の治療情報からその後の出産率を予測することが可能であり、予測精度は比較的良好であることが明らかとなった。本予測モデルを用いることで、治療を受ける患者の意志決定支援や治療継続の判断につながる可能性がある。今後は本予測モデルを社会実装するため、医療機器等の開発につなげる予定である。

研究成果の概要（英文）：A prospective study was conducted to create a prediction model for assisted reproductive medical treatment (ART) patients on live births. The study included 741 first-time treatment patients, and collected information on the outcome of childbirth at one and two years. 344 patients had given birth at the one-year survey. In the second survey, a cumulative total of 512 (69.1% of first-time registrants) had given birth. A prediction model was developed based on the first treatment information as well as patient background information such as age. Using the prediction model, it is possible to predict the subsequent live birth rate among first-time treatment patients undergoing ART based on the patient's own background information and initial treatment information, and the prediction accuracy was found to be relatively favorable. This model can be used to support the decision-making process of patients undergoing treatment and to help them decide whether to continue treatment.

研究分野：公衆衛生学、疫学、産婦人科学、生殖内分泌学

キーワード：体外受精 顕微授精 生殖補助医療 妊娠 流産 予測モデル

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology; 以下 ART) は、女性の卵管や男性の精液などの問題により自然妊娠が困難なカップルだけでなく、原因不明不妊や高齢不妊に対しても幅広く行われている不妊治療である。1978年に初の体外受精・胚移植後の出産が報告されて以降、ARTによる妊娠・出産件数は劇的に増加した。日本産科婦人科学会 (以下、日産婦) の ART オンライン登録データベースを用いた我々の報告では、2015年に行われた ART 治療周期総数は 424, 151 周期であり、51, 001 人/年の児が ART により出生した<sup>1)</sup>。これは 2015年に日本で生まれた全出生児の 19.7 人に一人が ART により生まれたことを示す。

これだけ多くの治療が日本でおこなわれているにも関わらず、治療を受ける患者自身が、自分の胚移植後の妊娠・生産率を事前に予想することは実際に困難である。あいまいな数字がもとでは、高額な治療を続けるか中止するか自己決定できず、負の循環に陥っているカップルも多い。女性の年齢別の胚移植あたりの生産率は、35歳頃まで 20%前後で推移し、その後 40歳にかけて急激に低下する。しかし、研究代表者を含む多くの不妊専門医は実際の不妊診療を通じて、不妊原因や Body Mass Index (BMI) 等の患者背景により妊娠・生産率が大きく変わることを実感しており、研究代表者も排卵誘発方法、移植胚数、移植方法 (新鮮・凍結胚移植) 等の様々な治療内容が、女性の年齢以外に妊娠・生産率に影響をおよぼしていることを今まで明らかにしてきた<sup>2-4)</sup>。しかし、これらはいくまである特定の集団における妊娠・生産率の提示にすぎず、患者背景、治療情報に応じた個々の患者における胚移植後の妊娠・生産率を予測する方法は、現在までなかった。

### 2. 研究の目的

本研究は、日本で ART を受けた不妊症女性を対象に、患者背景や治療情報が妊娠・生産率にあたる影響を調べ (予測因子検索)、妊娠・生産率に対する予測モデルを開発することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 2019年-2020年度

埼玉医科大学病院および連携施設である埼玉医科大学総合医療センターでは、それぞれ年間 100 周期、300 周期の ART が行われており、妊娠成立後はほとんどすべての症例が出産までフォローされている (Audit のある自施設データ)。二施設における過去の ART 治療データを用いて後ろ向きデータベースを作成し、ART における妊娠・生産率に対する予測因子を探索した。

さらに日本産科婦人科学会が管理する日本のすべて体外受精の治療情報が登録された ART 登録レジストリーを用いて、採卵周期とその後の凍結融解胚移植の周期情報を連結することで、排卵誘発方法毎の採卵あたり累積生産率を算出した。

#### 2021年-2023年度

ART における生児獲得のための予測モデル作成を目的とした前向き調査を開始した。本調査は Web を介したアンケート調査であり、全国の ART 実施施設で治療を受けた ART 初回治療者を対象にリクルートを行なった。2021年2月から9月にかけてリクルートを行い、741名の ART 初回治療者に研究参加の登録をえた。2022年および2023年に、それぞれ1年後、2年後の生児獲得の有無およびそれまでの治療内容を聴取し、予測モデル作成のためのデータベースの構築を行った。作成したデータベースを用いて、移植あたりの累積生産率に対する予測モデルを作成した。

### 4. 研究成果

#### 2019年-2020年度

自施設 (埼玉医科大学病院) および連携施設 (埼玉医科大学総合医療センター) における後方視データを構築した。子宮内膜症が体外受精・胚移植において、妊娠・生産等の妊娠予後にも多大な影響を及ぼすことが判明し、重大な合併症である多発肝膿瘍と関連していることを明らかにし論文化した<sup>5)</sup>。

さらに、日本産科婦人科学会が管理する ART 登録データベースを用いて、2014~2015年にかけて日本全国で行われた卵巣刺激を伴う採卵周期と、2016年までの凍結融解胚移植周期を連結することで採卵周期あたりの累積生産率を初めて算出した。累積生産率は卵巣刺激法にかかわらず採卵個数が多いほど高い傾向にあり、さらに採卵個数が少ない刺激法ほど、移植や凍結ができないキャンセル周期が多かった。刺激を受けた患者の卵巣予備能が刺激法によって大きく異なることから、各刺激法の有効性についての評価は困難であるが、全胚凍結が主流になりつつある日本において採卵周期あたり累積生産率は ART の成績を示す新たな指標となることを初めて見出し論文化した<sup>6)</sup>。

#### 2021年-2023年度

2021年に開始した ART における生産に対する予測モデル作成を目的とした前向き調査 (初回

登録者： 741 名) 参加者を 2 年間追跡し、出産の有無とそれまでに受けた治療情報を収集した。1 年後の調査には 652 名が参加し、344 名 (初回登録者の 46.4%) が出産に至っており、さらに 2 回目の調査では累計 512 名 (初回登録者の 69.1%) が出産に至っていた。年齢などの患者背景情報とともに、初回治療情報からなる予測モデルを作成し、比較的良好な予測精度を得た。

さらに、日本産科婦人科学会が管理する日本の ART レジストリーを用いて、採卵あたり累積生産に対する予測モデルの作成を試みた。生産に対するロジスティックモデルを作成し、患者背景情報および治療情報からなる予測モデルを作成し、Area Under the Curve 0.7957 程度の予測精度であることが明らかとなり、現在論文投稿準備中である。

#### <引用文献>

1. Saito H, Jwa SC, Kuwahara A, Saito K, Ishikawa T, Ishihara O, Kugu K, Sawa R, Banno K, Irahara M. Assisted reproductive technology in Japan: a summary report for 2015 by The Ethics Committee of The Japan Society of Obstetrics and Gynecology. *Reprod Med Biol* 2018;17:20-8.
2. Tatsumi T, Jwa SC, Kuwahara A, Irahara M, Kubota T, Saito H. Pregnancy and neonatal outcomes following letrozole use in frozen-thawed single embryo transfer cycles. *Hum Reprod* 2017;32:1244-8.
3. Takeshima K, Jwa SC, Saito H, Nakaza A, Kuwahara A, Ishihara O, Irahara M, Hirahara F, Yoshimura Y, Sakumoto T. Impact of single embryo transfer policy on perinatal outcomes in fresh and frozen cycles-analysis of the Japanese Assisted Reproduction Technology registry between 2007 and 2012. *Fertil Steril* 2016;105:337-46 e3.
4. Jwa J, Jwa SC, Kuwahara A, Yoshida A, Saito H. Risk of major congenital anomalies after assisted hatching: analysis of three-year data from the national assisted reproduction registry in Japan. *Fertil Steril* 2015;104:71-8.
5. Seto S, Jwa SC, Namba A, Indo K, Kajihara T, Ishihara O. Klebsiella pneumoniae-induced pyogenic liver abscess secondary to oocyte pick-up. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2021;60:382-3.
6. 左 勝則, 石原 理. 【排卵誘発のすべて II ART 編】 卵巣刺激法別採卵周期あたり累積生産率の検討. *産婦人科の実際* 2021;70:1587-92.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Jwa Seung Chik, Takahashi Hironori, Tamaru Shunsuke, Takamura Masashi, Namba Akira, Kajihara Takeshi, Ishihara Osamu, Kamei Yoshimasa	4. 巻 121
2. 論文標題 Assisted reproductive technology-associated risk factors for retained products of conception	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Fertility and Sterility	6. 最初と最後の頁 470 ~ 479
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.fertnstert.2023.11.028	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Jwa Seung Chik, Tamaru Shunsuke, Takamura Masashi, Namba Akira, Kajihara Takeshi, Ishihara Osamu, Kamei Yoshimasa	4. 巻 14
2. 論文標題 Assisted reproductive technology-associated risk factors for placenta accreta spectrum after vaginal delivery	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-024-57988-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Jwa Seung Chik, Kuwahara Akira, Ishihara Osamu, Fujiwara Hiroyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Impact of COVID 19 pandemic on assisted reproductive technology treatment under voluntary lockdown in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/rmb2.12541	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Jwa Seung Chik, Goto Rei, Maeda Eri, Kajihara Takeshi, Ishihara Osamu	4. 巻 49
2. 論文標題 Model based estimation of the health care expenditure and out of pocket payment for assisted reproductive technology: A retrospective linkage study using the Japanese national ART registry	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1778 ~ 1786
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.15676	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Seto Sachie, Jwa Seung Chik, Namba Akira, Indo Kaori, Kajihara Takeshi, Ishihara Osamu	4. 巻 60
2. 論文標題 Klebsiella pneumoniae-induced pyogenic liver abscess secondary to oocyte pick-up	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 382 ~ 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tjog.2020.11.033	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 左 勝則、石原 理	4. 巻 70
2. 論文標題 特集 排卵誘発のすべて ART編 7. 卵巣刺激法別採卵周期あたり累積生産率の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 産婦人科の実際	6. 最初と最後の頁 1587 ~ 1592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18888/sp.0000001990	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

[学会発表] 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Jwa SC, Tamaru S, Takamura M, Namba A, Kajihara T, Ishihara O, Kamei Y
2. 発表標題 Assisted reproductive technology-associated risk factors for retained placenta
3. 学会等名 ESHRE 39th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀬戸 さち恵、左 勝則、風間 朝子、高村 将司、難波 聡、梶原 健、岡垣 竜吾、石原 理
2. 発表標題 新鮮胚移植後に多発性肝膿瘍を発症した子宮内膜症の一例
3. 学会等名 第64回日本生殖医学会学術講演会・総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Jwa SC, Takamura M, Kuwahara A, Kajihara T, Ishihara O.
2. 発表標題 Superiority of cumulative live birth rates after GnRH antagonist cycles relates to ovarian response. A cycle-specific analysis of data from a Japanese national registry.
3. 学会等名 ESHRE 36th Annual meeting (国際学会)
4. 発表年 2020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

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