

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10471

研究課題名(和文) 生殖補助医療と妊産婦、胎児・新生児リスクとの関連に関する研究

研究課題名(英文) Research on the association between assisted reproductive technologies and maternal, foetal and neonatal risk

研究代表者

森岡 久尚 (MORIOKA, Hisayoshi)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(医学域)・教授

研究者番号：90871294

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、日本産科婦人科学会が運営する生殖補助医療データベース及び周産期登録データベースに2014年から2018年までに登録されている症例を対象にした。(それぞれ259,727周期(出生ありに限る)、1,181,881分娩数)そして、両方のデータベースで共通の内容で登録されている項目を活用して、それぞれの症例を結合させた。その結果、我々は66,064症例(人)を結合することができた。今後は、周産期登録データのうち、不妊治療歴がなしと回答した症例をコントロール群として、生殖補助医療の各治療法がコントロール群と比較をして、分娩や新生児の異常との関連についての疫学的解析を行うこととしている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

母親の不妊やそれに対する生殖補助医療から、妊娠、出産、新生児までの広範囲の情報を含む大規模なデータセットが完成した。この活用によって、生殖補助医療技術が母体、胎児、新生児に与える影響を疫学的に解析することが可能となった。生殖補助医療技術の短期的な安全性を確認するための基盤が整備されたといえる。今後は、産婦人科医、新生児科医等と連携して、数多くのエビデンスを創出することが期待される。なお、学会が運営するデータベースの活用の可能性や方向性についても確認することができた。この結果も参考にして、学会が保有する情報の積極的な利活用が期待できる。

研究成果の概要(英文)：The study included cases registered between 2014 and 2018 in the Assisted Reproductive Technologies Database and the Perinatal Registry Database operated by the Japanese Society of Obstetrics and Gynaecology. (259,727 cycles (limited to those with births) and 1,181,881 deliveries, respectively) And then, we combined the respective cases, utilising items in both databases with common content. As a result, we were able to combine 66,064 cases (persons). In the future, we intend to conduct an epidemiological analysis of the association between each assisted reproductive technologies and abnormalities in deliveries and newborns by comparing each treatment with the control group, using the cases in the Perinatal Registry Database that responded with no history of infertility treatment as the control group.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：産婦人科学 母子保健 生殖補助医療 周産期医療

1. 研究開始当初の背景

不妊症の女性に対し、治療として卵子と精子と人工的に受精させて体内に戻し妊娠を目指す、生殖補助医療は世界的に急速に普及しており、生殖補助医療による多く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⁾。実施される生殖補助医療の内容は変化しており、最初は卵子と精子を体外で受精させる体外受精(IVF)、その次に顕微鏡下で卵子と精子を受精する顕微授精(ICSI)が実施されるようになり、近年は受精胚(受精卵を培養したもの)を一旦凍結して、女性の性周期を整えてから解凍し、移植する凍結融解胚(卵)移植(FET)が実施件数を急速に伸ばしている^{2), 3)}。

FETは凍結していない新鮮胚の移植と比較して妊孕性(妊娠しやすさ)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⁵⁾されている。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), 6)}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。これらを明らかにするためには、大規模かつ詳細な症例把握が必要となる。

日本産科婦人科学会(以下「学会」という。)は、生殖補助医療を実施する医療施設の登録を求め、2007年から登録施設(607施設(2017年))に個々の治療に関する診療録の情報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。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を運用し、実施状況の把握を行っている。また、学会周産期委員会は、分娩を行う登録施設(396施設、出産数236,475人(2017年))から、妊婦の健康、分娩及び胎児の状況などの診療録の情報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。これらの学会データベースの症例の情報は学会に設置された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。

そのため、本研究では、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守し、学会データベースそれぞれの症例の情報について、臨床研究審査小委員会の承認も得たうえで提供を受け(二次利用)生殖補助医療と妊産婦や胎児、新生児の異常や疾病のリスクを解明する疫学研究を実施する。

2. 研究の目的

本研究では、学会が運営する生殖補助医療データベース、周産期登録データベースに登録された症例の情報を連結させ、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ことを目指す(後ろ向きコホート研究)。

3. 研究の方法

生殖補助医療データベース及び周産期登録データベースの登録データ(2014年から2018年までの5年分)について、生殖補助医療(ART)登録事業の場合は事業の実施主体である学会倫理委員会登録・調査小委員会、周産期登録事業の場合は学会周産期委員会に加えて、さらに臨床研究審査小委員会で二次利用を行う本研究の内容の妥当性などについて審査を受け、承認を得たうえでデータの提供を受ける。

そして、妻の妊娠・分娩歴、妻の身長、非妊時体重などの項目を利用して、周産期登録データベースの情報と生殖補助医療(ART)登録事業の情報を連結させる。生殖補助医療の種類(IVF、ICSI、FET等)の種類に応じた、妊娠・出産、胎児・新生児の疾病・異常のリスクを解明する。

4. 研究成果

(1)産科婦人科学会関連のデータベースの連結、解析

生殖補助医療データベース(ARTデータベース)及び周産期登録データベース(PERデータベース)に2014年から2018年までに登録されている症例数は、それぞれ約216万周期(うち出産に至ったものは約26万周期)、約118万分娩数であった。(表1)この結果から、生殖補助医療を受けて出生まで至った割合は12.0%であった。また、登録されている分娩数の割合は、24.4%であった。

ART登録データは治療周期ごとに登録されており、双胎、品胎等についても1周期として登録されている。一方で、PER登録データは出生児ごとに登録されている。両データベースで共通の内容で登録されている項目である「出産日」「分娩日」「出生児の性別」「出生時体重」「出生体重」を特定した。(表2)そして、これらの項目の一致する症例を抽出した(双胎、品胎も含む)。その際、PER登録データベースで、「不妊治療の有無」がありとなっている症例に限ることとした。ART登録データに対して、PER登録データが複数一致する症例があり、そのような症例は登録医療機関の所在都道府県が一致する場合は、当該症例を抽出することとした。これらの作業により、両データベースにおいて結合できた症例は66,064例(人)であった。それらの症例の特性は、表3と表4に示す。

今後は、PER 登録データのうち、不妊治療歴がなしと回答した症例をコントロール群として、生殖補助医療の各治療法がコントロール群と比較をして、分娩や新生児の異常との関連について多変量解析を行うこととしている。両データベースともに入力ミスやアナログデータの入力など多数ありクリーニングに長時間を要することとなった。しかし、両データを結合した多大な情報量のデータセットが完成しており、今後多くのエビデンスを創出することとしている。

表 1 産婦人科学会関連のデータベースの登録症例数

Year	ART		PER	(参考)
	治療周期数	うち出産あり	分娩数	出生数
2014	393,746	46,127	220,052	1,003,609
2015	424,151	49,735	239,866	1,005,721
2016	447,790	52,788	244,500	977,242
2017	448,220	55,268	236,476	946,146
2018	454,975	55,809	240,987	918400
合計	2,168,882	259,727	1,181,881	4,851,118

ART: 生殖補助医療データベース, PER: 周産期登録データベース, 出生数: 人口動態統計

表 2 産婦人科学会データベースの登録内容

	ART	PER
登録症例	治療周期ごと	出生児ごと
	出産日	分娩日
登録項目 (連結に活用)	出生児の性別(1-4人目まで)	出生児の性別
	出生時体重(1-4人目まで)	出生体重
		不妊治療の有無
	登録医療機関の所在都道府県	登録医療機関の所在都道府県

ART: 生殖補助医療データベース, PER: 周産期登録データベース

表 3 結合症例の基本的特性(66,064例)(症例数)

項目	内容	症例数
性別	男児	33,939
	女児	32,125
出生時	生産	65,736
	死産	328
出生数	単胎	58,665
	双胎	7,262
	品胎	137
治療卵子・胚	新鮮卵・胚	12,323
	凍結胚	53,731
	凍結卵	10
治療方法	IVF-ET	5,765
	GIFT	4
	顕微授精	5,304
	IVF-ET+顕微授精	1,371

	融解胚	53,535
	その他	84
	未授精卵子凍結	1
産科合併症	あり	43,975
	なし	16,666
	不明	23

表 4 結合症例の基本的特性 (66,064 例) (平均)

項目	内容	平均
出生時体重 (g)	生産	2,882.2
	死産	1,352.0
母親の年齢 (y.o)	治療時	36.4
	分娩時	37.1

(2) 生殖補助医療データベース (ART データベース) の解析

2016 年から 2018 年までの臨床的に妊娠が確認された約 45 万周期について、胎児の染色体異常 (トリソミー (21 番染色体、18 番染色体、13 番染色体のいずれか)) を従属変数、生殖補助医療の治療方法、母親の年齢 (治療時) を共変量として多重ロジスティック回帰分析を実施した。染色体異常の調整オッズ比は、対外受精・胚移植 (IVF-ET) 群と比較して、FET 群で有意な上昇が確認された ($p < 0.001$)。この結果については、結合できた症例 (66,064 例) の出産時の母親の年齢を用いて再解析を実施することとしている。

(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. *Human Reproduction Update*, 20(9), 808-821, 2014
- 2) 日本産科婦人科学会：平成 30 年度倫理委員会登録・調査小委員会報告。
<http://fa.kyorin.co.jp/jsog/readPDF.php?file=71/11/071112509.pdf>. (2020 年 3 月 31 日閲覧)
- 3) Kushnir VA^{1,2}, Barad DH^{3,4}, Albertini DF, et al. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reproduction Biology and Endocrinology*, 15(6), 2017
- 4) Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, et al. Clinical rationale for cryopreservation of entire embryo cohorts in lieu of fresh transfer. *Fertility and Sterility*, 102(1), 3-9, 2014.
- 5) Ishihara O, Araki R, Kuwahara A, et al. 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. *Fertility and Sterility*, 101(1), 128-133, 2014.
- 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. *Human Reproduction*, 28(9), 2545-2553, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Morioka Hisayoshi、Watanabe Hiroyoshi、Iwasa Takeshi、Kagami Shoji、Irahara Minoru	4. 巻 69
2. 論文標題 Prospects for maternal and child health in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Medical Investigation	6. 最初と最後の頁 159 ~ 164
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2152/jmi.69.159	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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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	岩佐 武 (IWASA Takeshi) (00707903)	徳島大学・大学院医歯薬学研究部（医学域）・教授 (16101)	

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