

原 著

不妊治療後に出生した極低出生体重児の長期予後—社会的要因との関連を加えて

愛育病院小児科

イシイ
石井のぞみ

(受理 平成24年11月9日)

Long-term Outcome of Very-low Birth-weight Infants Born after Assisted Reproductive Technology and its Association with Socioeconomic Factors

Nozomi ISHII

Department of Pediatrics, Aiku Hospital

We analyzed long-term neurodevelopmental outcome of very-low birth-weight (VLBW) infants born after assisted reproductive technology (ART) at the Aiku Hospital.

We included 73 VLBW infants conceived after ART and 384 naturally conceived VLBW infants born between 1996 and 2005.

In vitro fertilization embryo transfer (43.8%) was the most common ART program used in the studied group. A significantly high incidence of multiple births and primiparity was observed in the cases born after ART compared with those naturally conceived. The incidence of single birth, requirement for maternal transportation, and respiratory distress syndrome were lower in the ART group than the naturally conceived group. Socioeconomic factors such as educational years of parents and family income were not significantly different in both groups. The incidence of death or neurodevelopmental impairments in >6 year olds was not significantly different in both groups.

Long-term neurodevelopment outcome in VLBW infants born after ART is not obviously affected by various medical and technological processes involved in ART. However, it is very important to establish a Japanese registry system for infants born after ART in order to determine the precise incidence of the major sequelae in such infants and the relation of these sequelae with ART.

Key Words: fertilization, assisted reproductive technology (ART), very low birth weight (VLBW) infant, outcome, follow-up

緒 言

生殖補助医療の著しい進歩¹⁾²⁾と妊娠出産年齢の高齢化³⁾により、近年、不妊治療の結果として出生する児は漸増している。世界的には、1978年英国での体外受精による児の出生(試験管ベビーの誕生)以降¹⁾²⁾、既に100万人以上の体外受精児が出生している⁴⁾。我が国においても、体外受精・胚移植(in vitro fertilization and embryo transfer: IVF-ET)などに治療法を限定した日本産科婦人科学会の集計でも、2007年19,595人、2008年21,704人、2009年26,680人が出生しており、これはそれぞれ全出生数の

1.80~2.49%に相当し^{5)~7)}、2003~2005年の17,400~19,112人(全出生数の1.55~1.80%)と比較し増加傾向にある。

一方、不妊治療後に出生する児は種々の母体要因・多胎などのリスクにより、自然妊娠での出生児に比し、早産・低体重で出生する率が1.5~9倍近く高いとする報告が多いが^{8)~11)}、周産期医療の進歩によって、不妊治療の有無にかかわらず早産児・低出生体重児の救命率は向上している。出生体重が1,000~1,499gの児の早期新生児死亡率は、不妊治療が普及し始めた1980年25.5%であったが2009年

には2.3%に低下し、500~999gであっても57.8%が5.2%にまで改善している¹²⁾。現在、不妊治療後に出生した児の多くは、たとえ早産児・低出生体重児であったとしても生存退院し、成長発達しているものと考えられる。

しかしながら、不妊治療後に出生した児の予後、特にその長期予後に関する詳細な報告は、本邦においてはあまり多くない。特に海外の報告に見られるような、標準化された発達検査または知能検査による評価の報告^{13)~16)}は乏しく、現状がどうなっているのか情報が少ない。

我々は過去に、極低出生体重児 (very low birth weight (VLBW) infants) から満期産児・出生体重2,500g以上の不妊治療後出生児までを含めた全症例についてその予後の全体像を分析し¹⁷⁾、続いて従来追跡調査を行ってきたVLBW infantsの詳細な短期および長期予後について報告したが¹⁸⁾、今回はVLBW infantsについて症例数を増やし比較項目として児の社会的背景を加えて検討する。

対象および方法

1. 対象の抽出と定義

愛育病院新生児集中治療室 (neonatal intensive care unit : NICU) が開設された1996年3月から、本検討調査時に児が6歳以上に達していた2005年12月までの院内出生児は12,878名で、この期間にNICUに新生児搬送された院外出生児264名を加えた計13,142名のうち、VLBW infants 464名を対象とした。

対象に対する不妊治療の有無と内容については、分娩台帳、新生児分娩録、NICU入院診療録の記載を元に調査した。

背景因子の定義は、以下のとおりである。

- ・父親の教育年数13年間以上、母親の教育年数13年間以上：最終学歴が短期大学・大学・大学院のもの。専門学校は含まない。

- ・世帯年収500万円以上：厚生労働省平成17年国民生活基礎調査による¹⁹⁾。同調査によると平成16年の世帯平均所得580万であった。

- ・母体搬送：緊急搬送例のみ、外来紹介・待機搬送例は除く。

- ・前期破水：分娩開始前の破水。

- ・胎児仮死：胎児心拍モニターまたは超音波ドプラー胎児血流計測における異常所見。

- ・在胎週数：最終月経開始日から算出した週数を、妊娠初期の超音波所見にて修正、確定したもの。

- ・small for gestational ageまたはlight for dates : small for gestational ageは出生時の身長・体重ともに10パーセントイル未満のもの、light for datesは身長にかかわらず出生時の体重が10パーセントイル未満のもの。

- ・呼吸窮迫症候群：臨床症状あるいは胸部単純レントゲン所見にて診断したもの。

- ・3度以上の脳室内出血：Papileの分類による²⁰⁾。

- ・脳室周囲白質軟化症：頭部超音波検査または頭部MRIにより診断されたもの。

- ・治療を要する未熟網膜症：レーザー凝固術または冷凍凝固術、もしくは両方を行ったもの。

- ・修正36週時の慢性肺疾患：慢性肺疾患とは生後28日を超えて酸素を必要とする呼吸状態を呈した場合で、修正36週時の慢性肺疾患とは最終月経開始日から起算し36週0日を超えて酸素を必要とする呼吸状態を呈したもの。

2. 予後の判定

予後判定時期は暦年齢6歳0ヵ月以上の最終受診時とし、暦年齢6歳0ヵ月以前に最終受診しているものは除外した。後障害例の判定は以下のとおりである。

- ・脳性マヒ (cerebral palsy : CP) : 自力歩行が不可能なものを重度 (装具歩行・車椅子含む)、それ以外は中等度とする。

- ・視覚障害：両側または片側の盲、弱視。

- ・聴覚障害：両側または片側の聾、補聴器使用例。

- ・精神遅滞 (mental retardation : MR) : 後述する知能検査の結果、全知能指数が50未満または測定不能例を重度、50以上70未満例を中等度、70以上85未満例を境界域とする。発達検査は未施行だが、診察上あるいは臨床心理士との面談による判定例を含む。

- ・発達障害：MRを伴わない広汎性発達障害・学習障害・注意欠陥多動症例 (疑いを含む)。

VLBW infantsに対しては、ハイリスク児として当院発達外来で定期的に診察し、ハイリスク児フォローアップ研究会のプロトコル²¹⁾に定めるキーエッジに発達検査を、保護者の同意を同意書にて確認の上で施行した。すなわち、修正年齢1歳6ヵ月+2ヵ月以内および暦年齢3歳0ヵ月+4ヵ月以内に新版K式発達検査(1983年版)²²⁾、暦年齢6歳および暦9歳にWechsler Intelligence Scale for Children-III (WISC-III)²³⁾を、臨床心理士によって個別に施行した。発達検査後に、ハイリスク児フォローアップ研究会作成の「極低出生体重児発達健診用紙」に従っ

て身体計測・診察を行い、同行している保護者に問診用紙および社会的要因調査用紙を記入してもらった。なお本研究は、当院の倫理委員会の承認を得た研究課題「極低出生体重児の長期予後に関する多施設共同研究への参加について」の一部として行った。

統計学的解析にはt検定、カイ二乗検定を用い、解析ソフトとしてSPSS 13.0を使用した。

結 果

1. 対象の背景

VLBW infants 464名のうち、不妊治療後に出生したとされる児は73名（不妊群，全VLBW infantsの15.8%），非不妊治療出生児は384名（非不妊群），不妊治療の有無不明7名であった。

不妊群の母体に対して実施された不妊治療法をTable 1に示す。最終的に今回対象とした妊娠を成立させた治療法を「母体に対して実施された不妊治療法」としており、重複はない。IVF-ETが43.8%と最も多く、続いて排卵誘発剤投与のみ、夫精子人工授精（artificial insemination with husband's semen：AIH）がほぼ同数であった。

不妊群と非不妊群の背景因子についての比較を、Table 2および3に示す。不妊治療の有無不明の7名は除外した。多胎（2胎，3胎，4胎）および初産の割合は不妊群で有意に高いが（ $P < 0.001$ ），単胎，

母体搬送，呼吸窮迫症候群の割合は非不妊群の方で有意に高かった（単胎 $P = 0.001$ ，母体搬送 $P = 0.002$ ，呼吸窮迫症候群 $P = 0.010$ ）。母体年齢・出生体重・在胎週数・人工換気日数・酸素投与日数・NICU入院日数および父親教育年数12年間以上・母親の教育年数12年間以上・世帯年収500万円以上・前期破水・胎児仮死・男児・small for gestational ageまたはlight for dates・アプガー5分値7未満・3度以上の脳室内出血・脳室周囲白質軟化・新生児けいれん・治療を要する未熟網膜症・修正36週時の慢性肺疾患の割合に有意差を認めなかった。

Table 1 ART for mothers of VLBW infants (n=73; Mar 1996 ~ Dec 2005)

	n (%)
IVF-ET	32 (43.8)
Ovulation-inducing drugs only	18 (24.7)
AIH	16 (21.9)
Egg donation	3 (4.1)
Unknown	4 (5.5)

ART: assisted reproductive technology, VLBW: very low birth weight, IVF-ET: in vitro fertilization and embryo transfer, AIH: artificial insemination with husband's semen

Table 2 Demographic and perinatal characteristics (Mar 1996 ~ Dec 2005)

		ART (n = 73)	Non-ART (n = 384)	P
No of babies	1	17/73 (23)	297/379 (78)	0.001
	2	33/73 (45)	82/379 (22)	<0.001
	3	19/73 (27)	0/379 (0)	<0.001
	4	4/73 (5)	0/379 (0)	<0.001
Maternal age, mean ± SD, years		32.6 ± 5.2	31.5 ± 5.1	0.111
Paternal education >12 years		25/44 (57)	100/167 (60)	0.733
Maternal education >12 years		28/44 (64)	83/167 (50)	0.127
Family income >5,000,000 yen		40/44 (91)	132/163 (80)	0.172
Maternal transport		39/69 (57)	268/355 (76)	0.002
Primiparity		64/72 (89)	192/375 (51)	<0.001
PROM		25/70 (36)	121/364 (33)	0.681
Fetal distress		21/62 (34)	127/308 (41)	0.321
Male		36/73 (49)	198/384 (52)	0.799
Birth weight, mean ± SD, g		1,087 ± 275	1,056 ± 295	0.403
Gestational weeks, mean ± SD		28.8 ± 2.6	28.5 ± 3.0	0.527
SGA or light for dates		29/73 (40)	151/384 (39)	0.199
5-min Apgar score <7		7/72 (10)	74/381 (19)	0.064

The values in parentheses indicate the % of cases with the corresponding characteristics.

ART: assisted reproductive technology, PROM: premature rupture of the membrane, SGA: small for gestational age

Table 3 In-hospital morbidities and interventions (Mar 1996 ~ Dec 2005)

	ART (n = 73)	Non-ART (n = 384)	P
RDS	25/72 (35)	192/372 (52)	0.010
Days of mechanical ventilation, mean ± SD	18.4 ± 24.5	19.5 ± 34.3	0.796
Days of oxygen use, mean ± SD	32.0 ± 30.3	39.0 ± 51.6	0.275
IVH grade 3 or 4	6/73 (8)	16/372 (4)	0.231
PVL	5/72 (7)	25/371 (7)	0.928
Neonatal seizure	2/72 (3)	6/372 (2)	0.622
ROP requiring treatment	6/66 (9)	42/335 (13)	0.536
CLD at 36 weeks	6/67 (9)	43/336 (13)	0.538
Length of hospital stay, mean ± SD, days	94.1 ± 48.3	93.4 ± 58.7	0.931

The values in the parentheses indicate the % of cases with the corresponding characteristics. CLD at 36 weeks was defined as administration of supplemental oxygen to an infant at 36 weeks' postmenstrual age.

ART: assisted reproductive technology, RDS: respiratory distress syndrome, IVH: intraventricular hemorrhage, PVL: periventricular leukomalacia, ROP: retinopathy of prematurity, CLD: chronic lung disease

Table 4 Neurodevelopmental outcomes of VLBW infants born after ART (Mar 1996 ~ Dec 2005)

	ART (n = 73)	Non-ART (n = 384)
Death in the NICU	5/73 (6.8)	29/384 (7.6)
Death after discharge	0/73 (0.0)	7/384 (1.8)
Survivors after 6 years (%)	52/68 (76.5)	219/348 (62.9)
CP severe	0/52 (0.0)	5/219 (2.3)
moderate	1/52 (1.9)	3/219 (1.4)
unknown	1/52 (1.9)	1/219 (0.5)
Visual impairment	1/52 (1.9)	4/219 (1.8)
Hearing impairment	2/52 (3.8)	6/219 (2.7)
MR severe (50 > FIQ)	2/52 (3.8)	8/219 (3.7)
moderate (70 > FIQ ≥ 50)	0/52 (0.0)	8/219 (3.7)
border (85 > FIQ ≥ 70)	7/52 (13.5)	21/219 (9.6)
unknown	1/52 (1.9)	0/219 (0.0)
Developmental disorder	1/52 (1.9)	15/219 (6.8)
Patients with 1 of the above impairments	15/52 (28.8)	62/219 (28.3)

VLBW: very low birth weight, ART: assisted reproductive technology, CP: cerebral palsy, MR: mental retardation, FIQ: full intelligence quotient

2. 予後

死亡退院例は不妊群 5 名 (6.8%), 非不妊群 29 名 (7.6%), 6 歳までの退院後死亡が確認できた例は不妊群 0 名 (0.0%), 非不妊群 7 名 (1.8%) であった (Table 4).

6 歳 0 ヶ月以上までフォロー可能であったのは不妊群 52 名 (6 歳生存例の 76.5%), 非不妊群 219 名 (6 歳生存例の 62.9%) であった。6 歳生存例 416 名中、フォロー可能だった 271 名と不可能だった 145 名の背景について比較すると、初産の割合はフォロー可能群 173 名 (64.6%)・不可能群 67 名 (48.6%) および胎児仮死の割合はフォロー可能群

107 名 (43.9%)・不可能群 34 名 (32.1%) とフォロー可能群で有意に高かったが、脳室周囲白質軟化の割合はフォロー可能群 10 名 (3.7%)・不可能群 13 名 (9.2%) と不可能群で有意に高かった。またフォロー不可能であった 145 名の理由は、他院フォローアップ依頼 54 名、転院 31 名、フォローアップ拒否 12 名、転居 (外国人の帰国を含む) 10 名、理由不明 38 名であった。

上述の予後判定基準に従って、不妊群では CP 2 名 (重度 0, 中等度 1, 不明 1), 視覚障害 1 名, 聴覚障害 2 名, MR 10 名 (重度 2, 中等度 0, 境界域 7, 不明 1), 発達障害 1 名で重複障害例は 2 名であった (Ta-

ble 4). また非不妊群では CP 9 名(重度 5, 中等度 3, 不明 1), 視覚障害 4 名, 聴覚障害 6 名, MR 37 名(重度 8, 中等度 8, 境界域 21, 不明 0), 発達障害 15 名で重複障害例 8 名であった。ただし両群とも MR と発達障害の判定時期は最終受診時とし, 9 歳または 14 歳が最終受診の例については, 6 歳または 9 歳での知能指数が 85 未満であっても 9 歳または 14 歳で 85 以上に回復していれば MR としてカウントしていない。後障害いずれの項目も不妊群・非不妊群の間に大きな差は認められず, いずれかの後障害を有する例数についても不妊群 15 名(6 歳以上フォロー可能例の 29%), 非不妊群 62 名(6 歳以上フォロー不可能例の 28%) と差がなかった。

考 察

1996 年 3 月～2005 年 12 月に当院で経験した不妊治療出生児のうち, VLBW infants における長期予後について検討した。

不妊群の例数は, 我々が過去に報告した 1996 年 3 月～2001 年 4 月の 62 ヶ月で 36 例であったのに対し¹⁸⁾, 今回 2001 年 5 月～2005 年 12 月の 56 ヶ月で 37 例であり, VLBW infants に関しては特に不妊群増加の傾向は強くなかったが, 抽出段階での対象の脱落の可能性, すなわち不妊群が非不妊群として抽出される可能性が, 不妊治療後の児の予後について調査する際の最大の問題点となる点は前回の報告と同様である。VLBW infants では母体, 出生児とも入院期間が長い場合が多く, 不妊治療の有無を含めた母子の情報を満期産児より得やすい状況にはある一方, 母体搬送の割合が多いため分娩と児の NICU 管理を引き受ける医療機関の側では妊娠初期の情報が得にくいという側面がある。

不妊群の母体に対して実施された不妊治療法(Table 1)の順位は, 我々の過去の報告¹⁸⁾と大きな変化はなく, 治療法による増加率の差異も見受けられなかった。

背景因子の比較では, 不妊群の方がハイリスクであることを示唆する因子は多胎が多いことのみで, この点も我々の過去の報告¹⁸⁾と変化はない。我々が満期産児も含めて調査した報告¹⁷⁾では, 出生体重・在胎週数・small for gestational age または light for dates の割合についても不妊群がハイリスクであったが, 出生体重を 1,500g 未満に限定することによって背景因子のリスクが均一化されたものと考えられる。不妊治療の影響について VLBW infants に限定して検討しているものは少ないが, 出生体重, 在胎

週数, 動脈管開存, 慢性肺疾患などの項目について不妊治療の有無による有意差を認めなかったとする報告も見受けられた²⁴⁾。母体搬送の割合に関する有意差が, 満期産児を含む報告¹⁷⁾における背景比較の結果と逆転しているが, 全院内出生例における母体搬送の割合は 5% 前後であるのに対し, 全 VLBW infants における母体搬送の割合は 72.4% と VLBW infants 群全体での母体搬送割合が圧倒的に多いことが原因と考えられた。

死亡退院率は不妊群と非不妊群で有意な差は認めなかったが, 6 歳以前にフォローアップから脱落し 6 歳時点の生死が確認できない例が不妊群 16 名(21.9%), 非不妊群 129 名(32.8%) あったので退院後死亡についての比較は困難である。また上述のように不妊治療後出生児の数自体が抽出段階の脱落によって真の値より低い可能性が否定できないため, 本検討における死亡率は不妊治療後に生ずる一般的な児の死亡率を反映したものとはいうことはできない。文献的には, 死産または新生児死亡のリスクが不妊治療群では約 2 倍高いとするものもあったが¹⁹⁾²⁵⁾ 差がないとするものもあり¹⁰⁾¹⁹⁾²⁶⁾²⁷⁾, 単胎に限定しても生殖補助医療後の出生児は, 死産または新生児死亡のリスクが高まるとする報告も存在した¹¹⁾²⁶⁾。しかしながら死産または新生児死亡の原因は多様であり, 不妊治療が死産または新生児死亡のリスク因子の一つである可能性は否定出来ないが, 他の因子と比較した場合の影響力の強弱については不明である。

また今回の対象の中に, 出生時および最終予後判定時まで染色体異常や明らかな先天異常を指摘された例はなかった。ただし胎児診断例については, 出生後心奇形や脳神経奇形などに対応できる体制が当院に不備のため, 妊娠中に他分娩施設へ母体紹介されている可能性がある。

生存例での予後比較については, 今回 2001 年 5 月～2005 年 12 月の 56 ヶ月分のデータを加えたが, 我々の過去の報告¹⁸⁾と変化なく, いずれの後障害項目についても不妊群・非不妊群の間で大きな差は認められなかった。理由としては予後についても, 出生体重を 1,500g 未満に限定することでリスクが均一化されたためと思われる。フォロー不可能例については, 脳室周囲白質軟化の割合はフォロー不可能群で有意に高かったが, 初産および胎児仮死の割合はフォロー不可能群で有意に低く, 特に予後不良あるいは良好例がフォロー不可能群に多く含まれている可能性は低いと思われた。またフォロー不可能の

理由においても「他院へのフォロー依頼」「フォローアップ拒否」「理由不明」の、医学的要因とは無関係な3項目による脱落が9割以上を占めており、フォロー不可能例に予後不良例の偏りがある可能性は低いと考えられた。

不妊治療の有無にかかわらず、VLBW infantsの予後について、現在我が国に存在するVLBW infantsの大規模予後データベースは、厚生労働省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「重症新生児のアウトカム改善に関する多施設共同研究」分担研究「フォローアップ」班によるものが唯一である²⁸⁾。全国の周産期センターネットワークのNICUに入院したVLBW infantsを対象とし、新生児データベースへの登録児を対象として暦年齢3歳でフォローアップを実施しているが、新生児データの入力項目には不妊治療に関する項目はなく、産科側データベースとのリンクもないため、このデータベースを用いて不妊治療後に出生したVLBW infantsの予後を全国規模で調査することはできない。

海外においても前述のようにVLBW infantsに限定して不妊治療の影響について論じている文献は少なく²⁴⁾²⁹⁾、さらに長期的な発達予後に関する記述は乏しい。WISC-IIIは一般に海外でも知能検査に汎用されているテストバッテリーであるが、その適用年齢が5歳0ヵ月からということもあり、今回調べた範囲ではWISC-IIIを使用している報告は存在しなかった。しかし、旧版であるWechsler Intelligence Scale for Children Revisedで8歳時に卵細胞質内精子注入法(intracytoplasmic sperm injection: ICSI)後出生児の方が正常コントロール群より言語性知能指数・動作性知能指数が高いとするもの¹⁰⁾、あるいはWechsler Preschool and Primary Scale of IntelligenceまたはWechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence RevisedでIVF-ETまたはICSI後出生児の5歳時、全知能指数・言語性知能指数・動作性知能指数が正常コントロール群と有意差なしとするものがあり¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾³⁰⁾、いずれも不妊治療後の出生児の長期発達予後が正常群と比較して有意に劣るものではないことを示していた。

また不妊治療は自費診療であることから、不妊治療例には両親が高学歴・高収入の場合が多く、その社会的要因が発達予後に影響を与えるのではないかと推測し、今回は対象児の社会的背景についても検討したが、不妊群と非不妊群の間に明らかな差は

認められなかった。我々は「VLBW infantsの長期発達予後に対する社会的要因の影響」としてデータをまとめた際に³¹⁾、経済的環境よりも両親の知的レベルの方がより強く児の長期知的予後に影響を与えている可能性を示唆したが、不妊治療の有無と社会的要因のいずれが、より強く児の知的予後に影響を与えるのか、今回の検討から結論を得ることはできなかった。

なお、本邦においては予後比較時に対象の社会的背景に言及しているデータが極めて少ないため、以下を付記する。まず両親の教育年数についてであるが、文部科学省の調査によれば対象児の両親が18歳前後であった1980年代前半の大学と短期大学を併せた進学率は25~30%程度であり³²⁾、対象児の両親の学歴は同世代の一般人口に比し明らかに高い。また世帯年収について500万円を分割ラインとした根拠は、厚生労働省平成17年国民生活基礎調査であり¹⁹⁾、同調査によると平成16年の世帯平均所得は580万で平均所得額以下の世帯が全体の60%であった。しかし本検討では逆に世帯年収500万円以上の児が80%を超えており、対象児の世帯年収の分布は一般人口に比し明らかに高所得側に傾いている。教育年数・世帯年収とも、回答率が全対象例の50%程度であることを考慮しても、不妊治療の有無と関係なく、対象例全体の社会的背景は両親が高学歴かつ世帯としても高収入であると言える。その理由としては、当院が都心部(東京都港区)に立地し従来かかりつけ患者には高学歴・高収入の人が多い施設であること、VLBW infants群では母体搬送例の割合が多いが(72.4%)それでも東京23区内在住者が40%と、当然ながら周辺地域すなわち都心部内での母体搬送例が多いことがあげられる。すなわち、本検討における「不妊治療の有無と社会的要因」についての結果を論ずる場合、母集団(全VLBW infants)自体の両親の学歴のレベルおよび世帯収入が、現代の一般社会全体のレベルと比較すると偏りがあるという前提を考慮するべきである。上述の立地条件の関与が否定できないとするならば、対象の知的予後比較においては、所得や教育の地域格差という問題も視野に入れる必要がある。

本検討の問題点を2点、以下に示す。

①6歳未満で受診が終わっている例の処理であるが、いずれの後障害についても軽症例では低年齢での判定は困難であるという理由で、6歳未満で受診が終わっている例は一律に今回の検討から除外し

た。しかし重症例で低年齢でも判定がついていたケースが、実際には存在した。また6歳未満にフォローアップから脱落する例が現実的に数として少ないため、結果的にフォローアップ率が不妊群・非不妊群とも85%未満となり、research follow-upとしての精度が低下してしまう。

②不妊治療では多胎の頻度が高くなるため、本来は単胎と多胎に分けて予後と比較するべきであり、海外データではそれを実施しているものが多い。

今回検討した範囲ではVLBW infantsにおいて「不妊治療自体が明らかな予後増悪因子である」と示唆するような傾向はなかったが、VLBW infantsでは前述のように母体搬送例が多く分娩施設・NICUのある施設の側では妊娠初期の情報が得にくいこと、一施設での症例数に限界があるため多施設共同の予後情報集積が必須であること、といった特性があり、不妊治療段階での症例登録制の必要性は一般の不妊治療後の出生児の場合よりも高い。

またVLBW infantsにおいては「不妊治療の結果として発生する多胎、それによる早産・低出生体重などの要因の方が不妊治療の有無自体よりも強く予後に影響を与えるのではないか」という仮説が、満期産児の場合以上に重要な意味をもつ。さらには、今回の検討で明らかにすることができなかった「不妊治療の有無と社会的要因のいずれが、より強く児の知的予後に影響を与えるのか」という課題についても、前方視的研究を行っていく場合には是非集積すべき情報の一つであり、不妊治療の有無と関係づけて検討を加えることは今後の課題の一つと考える。

結 論

不妊群73名と非不妊群384名を比較し、背景因子として多胎および初産の割合は不妊群で有意に高かったが、死亡例数の割合および後障害例数の割合において、両群間で差がなく、後障害の内容（脳性マヒ・視覚障害・聴覚障害・精神遅滞・発達障害）によっても明らかな差は認めなかった。対象群の社会的背景として、両親の教育年数が12年以上の割合ならびに世帯年収が500万円以上の割合についても調査したが、両群間で差は認めなかった。

本論文を恩師大澤眞木子教授の退任記念論文集に捧げ、長年のご指導に深謝申し上げます。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) Sutcliffe AG, Ludwig M: Outcome of assisted reproduction. *Lancet* **370**: 351-359, 2007
- 2) Jones HW Jr: IVF: past and future. *Reprod Biomed Online* **6**: 375-381, 2003
- 3) II出生 第16表-1,2 母の年齢別, 出産順位別, 出生数の年次推移. 「母子保健の主なる統計」(財団法人母子保健衛生研究会編), pp51-52, 母子保健事業団, 東京 (2010)
- 4) Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A et al: A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod* **20**: 413-419, 2005
- 5) 齊藤英和: 平成20年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告(2007年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2009年6月における登録施設名). *日産婦誌* **61**: 1853-1880, 2009
- 6) 齊藤英和: 平成21年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告(2008年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2010年7月における登録施設名). *日産婦誌* **62**: 1821-1849, 2010
- 7) 齊藤英和: 平成22年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告(2009年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2011年7月における登録施設名). *日産婦誌* **63**: 1881-1911, 2011
- 8) Wang YA, Sullivan EA, Black D et al: Preterm birth and low birth weight after assisted reproductive technology-related pregnancy in Australia between 1996 and 2000. *Fertil Steril* **83**: 1650-1658, 2005
- 9) Jackson RA, Gibson KA, Wu YW et al: Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* **103**: 551-563, 2004
- 10) Ombelet W, Martens G, De Sutter P et al: Perinatal outcomes of 12,021 singleton and 3108 twin births after non-IVF-assisted reproduction: a cohort study. *Hum Reprod* **21**: 1025-1032, 2006
- 11) Schieve LA, Cohen B, Nannini A et al: A population-based study of maternal and perinatal outcomes associated with assisted reproductive technology in Massachusetts. *Matern Child Health J* **11**: 517-525, 2007
- 12) III乳児死亡 第29表 出生体重別, 早期新生児死亡数及び率(昭和43年~平成21年). 「母子保健の主なる統計」(財団法人母子保健衛生研究会編), pp66, 母子保健事業団, 東京 (2010)
- 13) Ponjaert-Kristoffersen I, Bonduelle M, Barnes J et al: International collaborative study of intracytoplasmic sperm injection-conceived, in vitro fertilization-conceived, and naturally conceived 5-year-old child outcomes: cognitive and motor assessments. *Pediatrics* **115**: e283-e289, 2005
- 14) Leunens L, Celestin-Westreich S, Bonduelle M et al: Cognitive and motor development of 8-year-old children born after ICSI compared to spontaneously conceived children. *Hum Reprod* **21**: 2922-2929, 2006
- 15) Ponjaert-Kristoffersen I, Tjus T, Nekkebroeck J et al: Psychological follow-up study of 5-year-old

- ICSI children. *Hum Reprod* **19**: 2791–2797, 2004
- 16) **Leslie GI, Gibson FL, McMahon C et al**: Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod* **18**: 2067–2072, 2003
 - 17) 石井のぞみ, 佐藤紀子, 安藤朗子ほか: 不妊治療により出生した児の予後調査(第1報)全症例の検討. *日周産期・新生児会誌* **45**: 1384–1390, 2009
 - 18) 石井のぞみ, 佐藤紀子, 安藤朗子ほか: 不妊治療により出生した児の予後調査(第2報)極低出生体重児の検討. *日周産期・新生児誌* **45**: 1391–1397, 2009
 - 19) 厚生労働省ホームページ. 平成17年国民生活基礎調査の概況 結果の概要 II 各種世帯の所得などの状況 1. 年次別の所得の状況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa05/2-1.html> (参照2012年7月26日)
 - 20) **Papile LA, Burstein J, Burstein R et al**: Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* **92**: 529–534, 1978
 - 21) 厚生労働科学研究「周産期ネットワーク：フォローアップ研究」班：Iフォローアップについて フォローアップの概念. 「ハイリスク児のフォローアップマニュアル 小さく生まれた子どもたちへの支援」(三科 潤・河野由美編), pp2–5, メジカルビュー社, 東京(2007)
 - 22) 生澤雅夫: 第III部 新版K式発達検査(増補版)実施手引. 「新版K式発達検査法」(生澤雅夫ほか編), pp103–254, ナカニシヤ出版, 京都(1985)
 - 23) **Wechsler D**: Manual for the Wechsler intelligence scale for children (Wechsler D ed), Psychological Corp, New York (1989)
 - 24) **Schimmel MS, Hammerman C, Lusky A et al**: Very low-birth-weight-infants conceived by in vitro fertilization are not at higher risk for mortality and morbidity: a population-based study. *Fertil Steril* **85**: 907–912, 2006
 - 25) **Koivurova S, Hartikainen AL, Sovio U et al**: Growth, psychomotor development and morbidity up to 3 years of age in children born after IVF. *Hum Reprod* **18**: 2328–2336, 2003
 - 26) **Hvidtjørn D, Grove J, Schendel DE et al**: Cerebral Palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery—a population-based, cohort study. *Pediatrics* **118**: 475–482, 2006
 - 27) **Söderström-Anttila V, Salokorpi T, Pihlaja M et al**: Obstetric and perinatal outcome and preliminary results of development of children born after in vitro maturation of oocytes. *Hum Reprod* **21**: 1508–1513, 2006
 - 28) **Kono Y, Mishina J, Yonemoto N et al**: Outcomes of very-low-birthweight infants at 3 years of age born in 2003–2004 in Japan. *Pediatr Int* **53**: 1051–1058, 2011
 - 29) **Schieve LA, Meikle SF, Ferre C et al**: Low and very low birth weight in infants conceived with use of assisted reproductive technology. *N Eng J Med* **346**: 731–737, 2002
 - 30) **Place I, Englert Y**: A prospective longitudinal study of the physical, psychomotor, and intellectual development of singleton children up to 5 years who were conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with children conceived spontaneously and by in vitro fertilization. *Fertil Steril* **80**: 1388–1397, 2003
 - 31) 石井のぞみ, 佐藤紀子, 安藤朗子ほか: 極低出生体重児の長期発達予後に対する社会的要因の影響. *日周産期・新生児会誌* **44**: 421, 2008
 - 32) 文部科学省ホームページ. 教育 小・中・高等教育に関すること 産業教育の振興 専門高校の現状(専門高校に関する諸データ) 普通科・職業学科別大学進学率就職率. http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/shinkou/genjyo/021202.htm (参照2012年8月8日)