

平成11年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
わが国における生殖補助医療の実態とそのあり方

総括研究報告

主任研究者 矢内原 巧

近年の生殖補助医療技術の進歩は著しく体外受精胚移植を含め多くの挙児希望者に光明をもたらしていると同時に排卵誘発時の卵巢過剰刺激症候群や、多胎妊娠など問題も顕著となり、種々の社会的倫理的議論を提起している。本邦における生殖補助医療登録施設は500を超え、人口比では先進諸国の中でもっとも多い。日本産科婦人科学会の報告によれば、体外受精胚移植によって出生した児は、平成8年度で7410名、9年度で9211名であり平成10年には10000名を超えるものと考えられる。

本研究においては不妊患者の実態から不妊治療の安全性、双胎妊娠の管理、男性不妊の調査につき検討した。

不妊患者の実態：患者総数は推定28～30万人で166施設の調査から年間新患者約3万名、受診者は12万人が治療を受けており、この実数は体外受精・胚移植実施数から換算すると本邦での約50%を反映していると考えられる。原因別では女性因子65%、男子因子25%であった。女性因子では卵管因子は19%にみられた。不妊相談ホットラインには3,132件に意見が寄せられ、患者の訴えでは「治療への迷い」51%、「病院紹介」24%、「不安」23%、「治療の不満」2%であった。

多胎妊娠の動向：4胎妊娠は1994年をピーク(27/100万分娩)に1996年には激減(7/100万分娩)し、以降は7～13/100万分娩を上下している。4胎以上の原因は52%が体外受精・胚移植、42%はゴナドトロピン療法であった。3胎の76%は妊娠を維持し、4胎の31%は減数手術を受けていた。

不妊治療の安全性：卵管性不妊に対してLEカテーテルを用いた卵管形成法で88.6%に疎通性がみられそのうち32.4%が自然妊娠に至った。排卵誘発法ではFSH低用量維持療法、FSH-GnRHパルス療法が試みられ多胎予防に好成績を得ており、特に後者では妊娠率を下げることなく67周期で多胎は0%であった。しかし、PCO症例に関しては完全に多胎妊娠を予防できなかった。

双胎妊娠の管理：双胎妊娠の母児管理の指針を後方視的検討から同一プロトコールを作成し、2年間126組；232名の双胎妊娠につき後方視的検討を加えた。児死亡は6名で膜性診断は9.3週で行った場合、100%の止診率であった。不均衡胎児発育が5組にみられた。AT値警戒域は10例にみられ、血小板数低下は7例あった。早産予防入院はDDの26例、MDの15例でありDDの帝切は60例にMDの25例に行われた。

男性不妊の実態：泌尿器科508施設中半数が自施設で診療を行っている。外来新患総数に対する男性不妊症患者の占める率は2.4%であった。10大学病院での症例1203例の原因別分類では精巣因子80.4%、精路因子13.6%、性機能障害が6.0%であった。無精子症が22.6%を占めた。現在、各治療法による成績を検討した。ARTに関しては精巣内精子回収法(TESE)の増加がめだった。

生殖補助医療に対する国民の意識調査から：約6,000名を対象としたART各技術(配偶子提供など)の意識調査ではすべての技術に対して70%以上が配偶者が望んでも認められないと回答した。自由記載の項目から患者は「治療費、保険適応希望」及び「精神的苦痛」が多く、一般国民はARTによって生まれた児の「親子関係に対する不安」、「子供の権利の問題」が多く、両者の間に不妊治療に対する意識の相違が大きいことが判った。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

（分担）研究報告書

わが国における生殖補助医療の実態とその在り方に関する研究

（分担：卵巣過剰刺激症候群(OHSS)発症の予測と VEGF との関連）

分担研究者 矢内原 巧 昭和大学医学部産科婦人科学教室教授

共同研究者 田原 隆三、藤間 芳郎、岩崎 信爾、丸山浩之

研究要旨：[目的]排卵誘発は不妊治療に有用とされるが、一方では多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群(OHSS)などの副作用をもたらしている。OHSS は、過排卵刺激によっておこる卵巣腫大と血管透過性亢進の結果生じる third space への血漿成分の移行を主病変とする。すなわち、腹水および胸水が貯留し、循環血液量の減少と血液濃縮をきたし、重症例では肝障害、血液凝固能亢進、血栓、腎不全等の多臓器不全を起こす。一方 Vascular endothelial growth factor(VEGF) は血管新生・血管透過性の促進作用を有する cytokine の一つとされており OHSS 発症例においては黄体期血中 VEGF 濃度が高値であることが報告されている。今回排卵障害患者を対象に OHSS 発症の成因と考えられる各種因子について VEGF を含めて卵胞期後期に測定し、さらにこれらの因子を用いた多変量解析による OHSS 発症の予測を検討する。[方法]多嚢胞性卵巣症候群を除く排卵障害症例を対象に FSH による排卵誘発を行い、hCG 投与直前の血中 estradiol 値、progesterone 値、VEGF 値、さらに卵胞数、卵巣長径および FSH 総投与量を変数として各々の群において多変量解析を行い、その結果得た判別式について検討を加えた。[結果]今回得られた判別式では OHSS 発症群と OHSS 非発症群を明らかに判別することができ、hCG 投与前に OHSS 発症予測が 100%可能であった。[結論]排卵誘発に際しては OHSS の発症予防・予測に努めることが大切である。予測として OHSS 発症には多くの因子が関与しているが、判別分析によりその予測が排卵前にすでに可能であることが示された。

A. 研究目的

排卵誘発剤の使用は不妊治療において有用とされているが、その副作用として卵巢過剰刺激症候群(OHSS)や多胎妊娠の発症が問題となっている。OHSS は過排卵刺激からおこる卵巢腫大や、血管透過性亢進の結果生じる血漿成分の third space への移行を主病変とする。すなわち胸水及び腹水が貯留し、腹水中への血漿蛋白の漏出による低蛋白血症、そして血液濃縮、循環血漿量低下を起こし、また胸水貯留より ARDS などの呼吸不全を引き起こす(図1)¹⁾。OHSS の病態生理は完全に解明されていないが、hCG 投与下の卵巢から放出される血管作動性物質が発症の契機になると考えられており²⁾、なかでも近年 vascular endothelial growth factor(VEGF)が関与していることが示唆されている^{3) 4)}。VEGF は血管内皮に特異的に作用する増殖因子であり、Sengar ら⁵⁾により 1983 年に腫瘍細胞の培養上清中に血管透過性を亢進される蛋白性因子 Vascular permeability factor(VPF)として見出され、さらに Ferrara ら⁶⁾により、1989 年に下垂体濾胞細胞より血管内皮細胞に特異的に作用する増殖因子として発見された。VEGF は低酸素、低グルコース等の環境や、p53 変異、NO、IL-1、TSH、estrogen 等によっても発現調節を受けている⁷⁾。また、ヒスタミンの 1,000 倍の血管透過性亢進作用を持つ

といわれ¹⁾、OHSS の際にみられる胸腹水の原因と考えられている。OHSS 発症例においては黄体期中期に血中 VEGF の高値が報告されているが⁸⁾、⁹⁾、排卵前の VEGF の動態はいまだ不明である。

そこで本研究では、FSH 投与による排卵誘発周期において OHSS の発症の成因と考えられる各種因子について VEGF を含めて卵胞期後期に測定し、さらにこれらの因子を用いた多変量解析による OHSS 発症の予測を検討する。

B. 研究対象と方法

1. 対象

多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)を除く排卵障害患者にゴナドトロピンによる卵巢刺激をおこなった。刺激方法として月経または消退出血 5 日目より FSH 製剤 150 単位を連日投与し、主席卵胞径が 18mm 以上に達した時点で hCG 製剤 5000 単位を投与し、排卵を促した。排卵を確認した後、黄体賦活目的として hCG 製剤 5000 単位を隔日に 3 回投与とした(図2)。これらの症例のうち OHSS 発症(OHSS(+))20 例と非発症(OHSS(-))27 例の計 47 例を対象とした。OHSS(-)群 27 例は 32.4 ± 3.9 歳、OHSS(+)群 20 例は 29.6 ± 3.5 歳(mean ± SD)であり両群間において年齢に差を認めなかった。尚、OHSS の診断基準は 1995 年日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会報告¹⁰⁾に、PCOS の診断基準は

1993年同委員会報告¹⁾に拠った。

2. 方法

前述の症例において hCG 投与による排卵誘発の直前に血液採取を行った。これらの検体の血清中 VEGF を Amersham 社製 VEGF human ELISA system にて測定し、また血清中 estradiol(E_2)、progesterone(P_4)を TOSOH EIA kit にて測定した。さらに採血日に超音波検査にて卵胞径、卵胞数、卵巣長径を測定し、また FSH 総投与量および FSH 投与日数を算出した(図2)。これらの変数を用いて主成分分析および判別分析を行った。

C. 研究結果

1. 卵胞期後期血清中 E_2 、VEGF 値
hCG 投与前における血中 VEGF 値を OHSS(-)群と OHSS(+群 (A 群: 重症度1度、B 群: 重症度2,3度)との間で検討した。OHSS(-)群は 169.7 ± 141.2 pg/ml、A 群 250.1 ± 144 pg/ml、B 群 278.2 ± 154 pg/ml であり、これらの症例で OHSS 非発症例および OHSS 発症例の各重症度間で比較すると OHSS(-)群に比し A 群では高値傾向を示し、OHSS(-)に比しさらに B 群では有意に高値を示した ($p < 0.05$)。血中 E_2 値は OHSS(-)群 243.4 ± 229.5 pg/ml、A 群 941.2 ± 1101.6 pg/ml、B 群 1609.3 ± 1213.5 pg/m であった。 E_2 値については OHSS(-)群と A 群間 ($p < 0.05$)、また OHSS(-)群と B 群の間に有意な差が認められた ($p < 0.01$) (図3)。

2. 卵胞期後期血清中 E_2 、VEGF との関係

E_2 値と VEGF 値について相関関係を検討した結果、相関係数は $r=0.39$ ($p < 0.01$)であった(図4)。

2. OHSS 発症の予測

1) 卵胞期後期における各種測定値の比較

卵胞期後期における 10mm 以上の卵胞数、18mm 以上の卵胞数、卵巣長径、血清中 E_2 および VEGF 値が、OHSS(+群は OHSS(-)群に比し排卵前にすでに有意に増加していた(表1)。

2) 主成分分析

FSH 総投与量、10mm 以上の卵胞数、18mm 以上の卵胞数、卵巣長径、血清中 E_2 、 P_4 、VEGF 値を変数として主成分分析を行った結果を図5に示す。OHSS(+群と OHSS(-)群は概ね2群に分かれ、主成分分析の因子負荷量は、Z1 の第1主成分では卵巣長径、卵胞数、 E_2 および VEGF 値が、また Z2 の第2主成分では FSH 総投与量が大きい結果であった。

3) 判別分析

主成分分析の因子負荷量より得られた因子を変数として判別分析を行い、判別分析式を得た(図6)。本判別式に同一症例47例をあてはめたところ OHSS(+群と OHSS(-)群を排卵前に判別することができた。また OHSS 重症例では判別スコアはより小さい傾向がみられた。

D. 考察および E. 結論

日本産科婦人科学会生殖内分泌委員会報告によると平成7年の1年間行われたIVF-ET等による排卵誘発6,369周期のうち、2.2%にあたる139周期に入院を要するOHSS2度、3度が認められている¹¹⁾。このようにOHSSの発症とその予防は、生殖補助医療技術の普及に伴い重要な課題となっている。現在までにOHSS発症の危険因子は若年、虚弱体型、PCOS、黄体賦活療法としてのhCG投与、血中E₂の高値、35個以上の卵胞、超音波上のnecklace signなどが挙げられており¹²⁾、なかでも血中E₂値と卵胞数による発症の予測が試みられている。Navotら¹³⁾はE₂値>4,000pg/ml、卵胞数35個以上で、Formanら¹³⁾はE₂値>2,000pg/ml、12mm以上の卵胞が15個で発症の危険が高いとしている。他にも卵巣径や卵胞液中のサイトカイン濃度による発症予測が試みられているが確実な予測は困難である。本研究においてhCG投与前の血中VEGFを測定したところ、OHSSの発症例では発症前にすでに血中VEGF値が高値であることが明らかとなり、VEGFがOHSS発症予測の一因となる可能性が示された。一方、VEGFの産生促進因子の一つにE₂が報告されているが¹⁴⁾、Ludwigらは黄体期血中VEGF濃度と血中E₂値の間には相関関係はないとしている(r=0.39,p<0.01)¹⁵⁾。本研究においては、卵胞期の血中VEGF濃度と血中E₂値の相関を検討したが、両者の相関は弱いものであった(r=0.39,p<0.01)。この

結果より、OHSS発症に関してVEGFの産生はE₂により一元的に調節を受けているのではなく、他の因子が関与していることが推察された。そこで、本研究においてFSH総投与量、10mm以上の卵胞数、18mm以上の卵胞数、卵巣長径、血清中E₂、P₄、VEGF値を変数として主成分分析を行った結果、その因子負荷量より、卵巣長径、卵胞数、FSH総投与量、血中E₂値およびVEGF値が関与していることが示され、判別分析によりその予測が排卵前に可能であることは臨床上有用であると考えられた。

参考文献

- 1) Elchalal, U. and Schenker, G.J. Hum. Reprod., 12 : 1129, 1997.
- 2) Rizk, B. *et al* : Hum. Reprod. Update, 3 : 225, 1997.
- 3) McClure, N. *et al* : Lancet, 344 : 235, 1994.
- 4) Neulen, J. *et al* : J. Clin. Endocrinol. Metab. 80 : 1967, 1995.
- 5) Senger, D.R. *et al* : Science 219 : 983, 1983.
- 6) Ferrara, N. and Henzel, W.J. : Biochem. Biophys. Res. Commun. 161 : 851, 1989.
- 7) Shibuya, M. : Adv. Cancer Res. 67 : 281, 1995.
- 8) Krasnow, J.S. *et al* : Fertil. Steril. 65 : 552, 1996.
- 9) Abramov, Y. *et al* : Fertil. Steril.

- 67 : 261, 1997.
- 10) 広井正彦 : 日産婦誌 48 : 857, 1996.
 - 11) 杉本 修ら : 日産婦誌 45 : 1359, 1993.
 - 12) Navot, D et al : Fertil. Steril. 58 : 249, 1992.
 - 13) Forman, R.G. et al : Fertil. Steril. 53 : 502, 1990.
 - 14) Garrido, C. et al : Growth Factors 8: 109, 1993.
 - 15) Ludwig, M. et al : Hum. Reprod. 13 : 30, 1998.

図1 卵巢過剰刺激症候群発症の病態

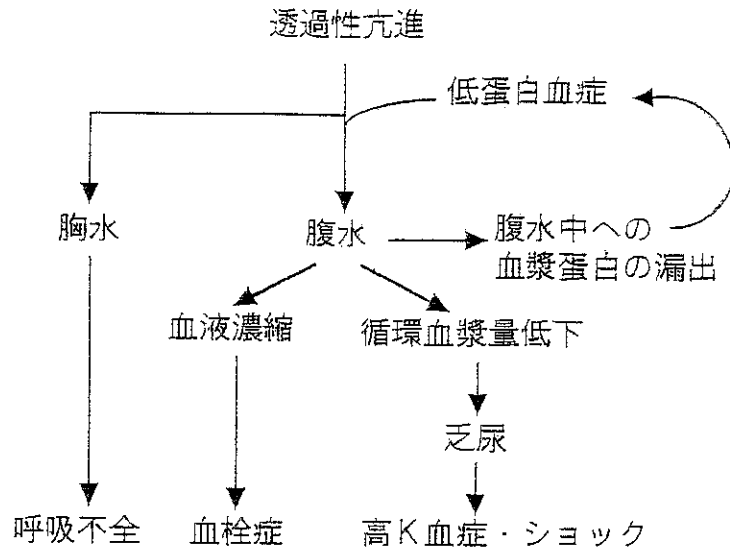


図2 方法

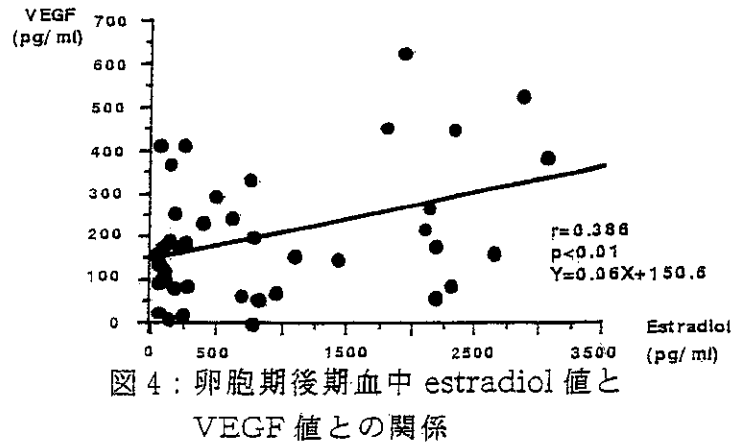
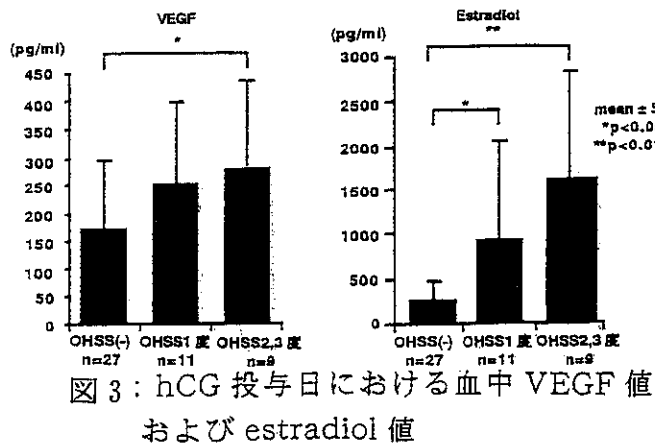
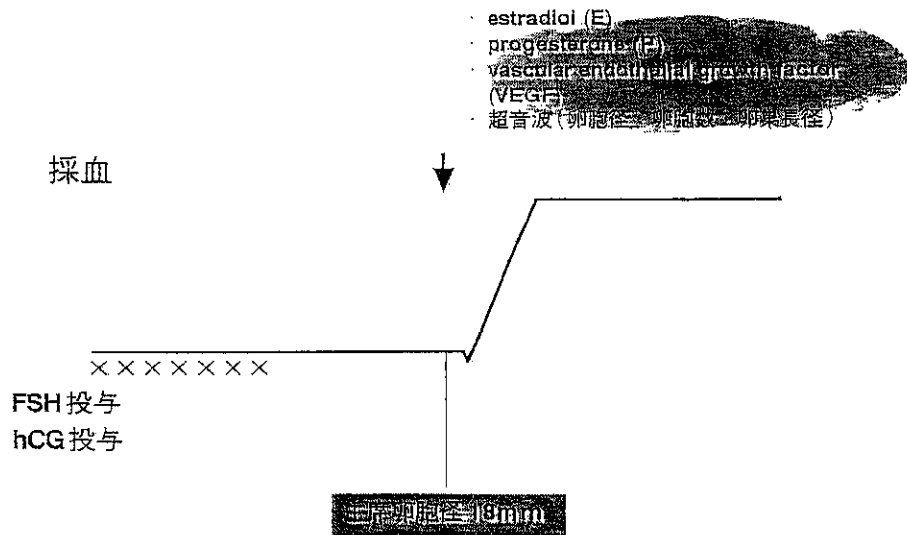


図 5

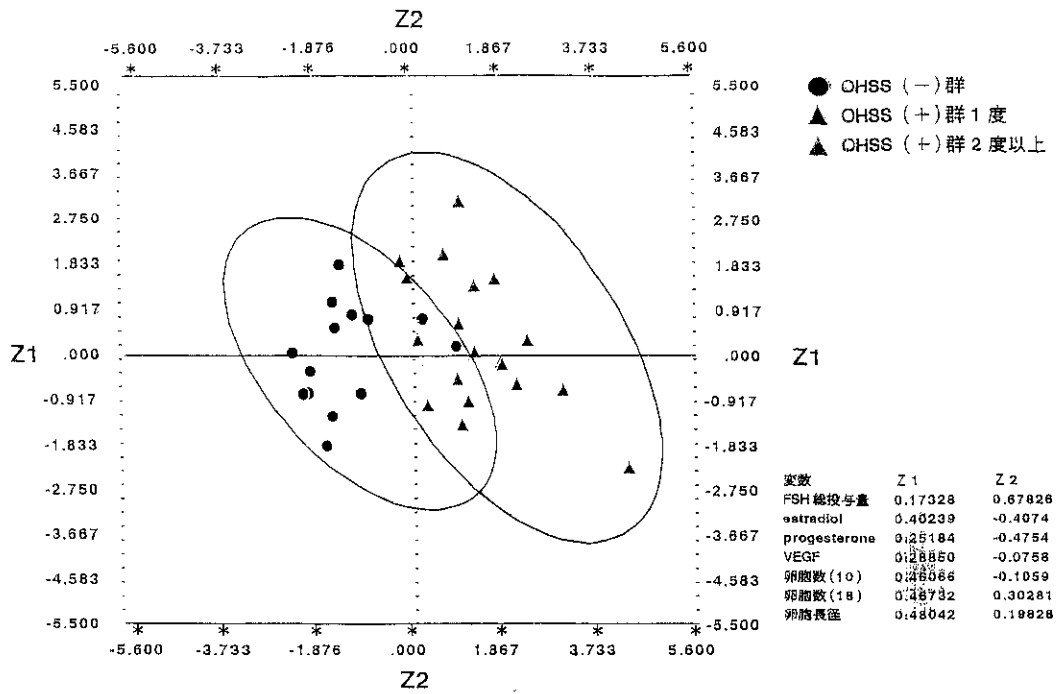


図 6

判別分析

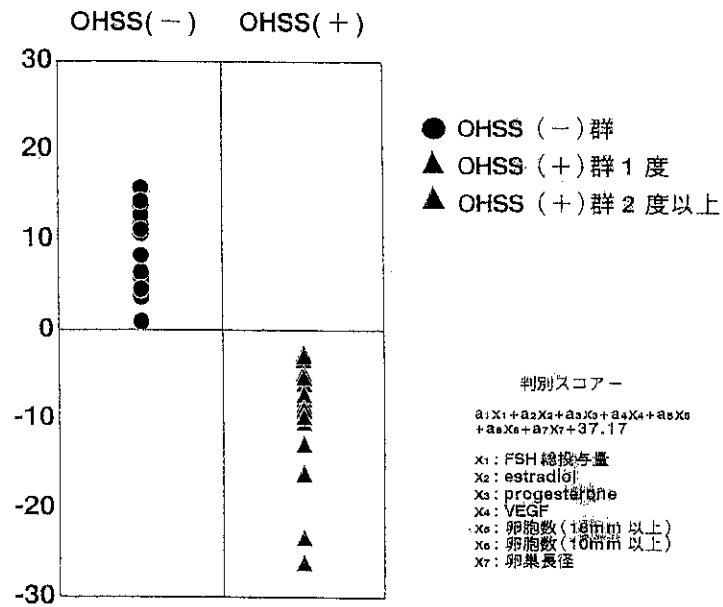


表 1

卵胞期後期における各種測定値の比較 (PCO を除く)

	FSH 総投与量 (IU)	FSH 投与日数 (日)	10mm 以上の卵胞数	18mm 以上の卵胞数	卵巣長径 (mm)	E (pg/ml)	P (ng/ml)	VEGF (pg/ml)
OHSS (-) 群 n=27 mean±SD	1340.2 ±639.7	12.9 ±4.0	** 3.1 ±2.0	** 1.7 ±1.2	** 37.2 ±9.3	** 254.2 ±228.4	0.8 ±0.6	* 177.5 ±142.4
OHSS (+) 群 n=20 mean±SD	1872.0 ±759.5	15.8 ±3.9	5.5 ±1.7	2.4 ±1.6	51.8 ±8.1	1299.3 ±996.1	0.94 ±0.6	265.2 ±143.2

* : P<0.05
** : P<0.01

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
（分担）研究報告書

わが国における生殖補助医療の実態とその在り方に関する研究
（分担：卵管鏡下卵管形成法の妊娠予後に関する検討）

（分担）研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室教授

研究要旨

卵管不妊に対する技術革新として卵管鏡下卵管形成法(FT)の効果を妊娠例における卵管病態やその原因、さらに治療後の期間などの諸条件との関連性を分析した。FTカテーテルシステムを用いる卵管形成は経頸管的なアプローチで行う経頸管FT(TCFT)を原則として実施した。また、カテーテル長の10cmを超過する卵管の末梢部病変の存在する場合に、TCFTを先行して実施し、腹腔鏡による補助の下に卵管采からカテーテルを伸長させる経卵管采FT(TFFT)をその後に実施した。

519の閉塞卵管に対するFTによる卵管疎通性回復成績は、FT治療時には延べて88.6%の成功率を示した。これまでに妊娠成立が確認された44例を分析すると2年以上経過した例ではすでに30.3%の例で妊娠が成立していた。治療後9ヵ月までの妊娠がその多くを占めたが、その分布は治療後2ヵ月～2年2ヵ月にわたる広い期間で妊娠が成立しており、長く妊孕性が維持されていることを示した。FT治療後の妊娠例におけるクラミジア陽性例は25.0%であるのに対し、妊娠が成立していない例では40.0%の陽性率を示し、卵管通過性を回復しえた例のなかにもクラミジア感染の既往は妊孕性を低下させていることを示唆した。

術中不成功ないしは術後の子宮卵管造影による確認で再閉塞した場合に、再度反復してFT治療を施行した。妊娠成績を単回で通過性回復を得た例と反復FT例を比較すると、単回施行例では妊娠率は16.0%であったのに対し、反復FT例では一度再閉塞を生じたにも拘わらず32.4%に至る妊娠率を示した。術前の子宮卵管造影による卵管閉塞部位を妊娠例と非妊娠例で比較検討すると、閉塞部位が左右ともに間質部である場合が、全妊娠の75.0%を占め最も多数を示した。次いで間質部・峽部の組み合わせが15.9%、峽部・膨大部の組み合わせは9.0%を示し、遠位に病変部位が存在する場合に妊娠成立の頻度が低下する傾向を示した。TCFT治療例では左右ともに膨大部の病変例に妊娠は成立していなかった。

TFFTの治療成績は12例22卵管の治療のなかで、通過性回復成績は卵管ベースで81.8%。患者ベースで91.7%を示した。このうち2年以内の経過観察により16.7%の妊娠率を示し、遠位部病変を術前に指摘された。症例のクラミジア陽性率は66.7%と極めて高率を示し、また、腹腔鏡による観察では腹腔内癒着は58.3%に及んだ。卵管不妊に対する新たな治療法の位置付けとして卵管鏡下卵管形成は極めて有効な方法と考えられる。低侵襲で経済的効果の高いTCFTと無効例に対するTFFTの有用性が妊娠例の評価から裏付けられた。

A. 研究目的

女性側不妊因子のなかで最も頻度が高く、その病態の把握と治療が困難とされてきた卵管不妊に対する技術革新として卵管鏡下卵管形成法 (falloscopic tuboplasty: FT) が開発され¹⁾、世界に先駆けて本邦における実用化と治療技術が開拓されてきた。本治療法の究極の目的は、卵管病態を適確に把握し、卵管通過性の回復を得るとともに、それに引き続く妊娠の成立を至らしめることである。本法による卵管形成の技術改良も加わり、弱点を補い、より多様な治療法として確立されつつある²⁾。

この治療法の効果を妊娠例における卵管病態やその原因、さらに治療後の期間などの諸条件との関連性を分析することによって、本来の適応と拡張性の可能性を明らかにすることを研究の目的とした。

B. 研究方法

子宮卵管造影および通気・通水によって卵管閉塞が疑われた不妊症例で、子宮攣縮による卵管の機能的閉塞を鑑別するために子宮鏡下選択的卵管通水を施行し、器質的な卵管通過障害の存在が明らかとなった症例を対象とした^{3,4)}。FT カテーテルシステムを用いる卵管形成は経頸管的なアプローチで行う経頸管卵管鏡下卵管形成 (transcervical FT: TCFT) を原則として実施した。本法は FT 単独で施行する場合と腹腔鏡併用で行う場合には、異なる麻酔法を使用した。腹腔鏡を同時に施行する際の麻酔には全身麻酔を選択し、卵管鏡単独の際にはペンタゾシン 0.5~1.0mg/kg、ジアゼパム 10mg の静脈内注入による NLA 変法を用いた。治療対象は 519 卵管、患者数 274 例であり、術後経過の追跡が可能であった 230 例について妊娠を含めた治療成績を検討した。また、カテーテル長の 10cm を超過する卵管の末梢部病変の存在する場合に、全例に対してまず TCFT を先行して実施し、腹腔鏡による補助の下に卵管采か

らカテーテルを伸長させる経卵管采卵管鏡下卵管形成術 (transfimbrial FT: TFFT) をその後に実施した。この 2 法による妊娠成立を含めた治療成績の検討を行った。

C. D. 研究結果と考察

1) 患者母集団分析：

対象となった卵管通過障害患者の母集団は、6 ヶ月から最長で 19 年にわたる不妊期間を有する 24~43 歳の女性 (n=274) であった。このうち、妊娠例の平均年齢 32.0 歳、平均不妊期間 3 年 7 ヶ月 (6 ヶ月~12 年) は、非妊娠例の平均年齢 34.0 歳、平均不妊期間 5 年 7 ヶ月 (1 年~19 年) に比較し、統計上、有意な差を認めなかった。

2) 卵管通過性回復成績：

519 の閉塞卵管に対する FT による卵管疎通性回復成績は、FT 治療時には延べで 88.6% の成功率を示した。患者別成績は、少なくとも左右のいずれかの卵管に通過性を認めたものを成功率として算定すると、術中成績は 96.0% に至った。これまでに術後 1~3 ヶ月の間に子宮卵管造影 (HSG) や子宮鏡下選択的卵管通水を施行して通過性の確認を行った 274 例 (519 卵管) における再度閉塞率は、卵管ベースで 3.8%、患者ベースで 4.0% を示した。これらの閉塞卵管に対しては、本法による治療を反復して施行し、通過性の回復を得た。

3) 妊娠成績：

妊娠成績については、これまでに治療終了後のフォローアップ期間が症例によって異なることから、長期妊娠成績を評価するために、暫定的に FT 治療後の経緯を 2 年以上、2 年未満の 2 群に分けて評価した。これまでに妊娠成立が確認された 44 例を分析すると 2 年以上経過した例ではすでに 30.3% の例で妊娠が成立していた。妊娠成立までの期間は治療後 1 年以内が約 7 割を占め、治

療後9ヵ月までの妊娠がその多くを占めた。その一方で、その分布は治療後2ヵ月～2年2ヵ月にわたる広い期間で妊娠が成立しており、長く妊孕性が維持されていることを示した。

2年未満の症例では、長短の経過観察期間があるが、通過性回復成功例のうち17.2%が現在までに妊娠を成立させていた。

4) クラミジア感染既往と妊娠成立の関連性：

対象となった両側卵管閉塞のクラミジア抗体陽性者割合は、検査を施行した253例中91例35.9%を占めた。卵管通過性回復成績は患者ベース、卵管ベースともにクラミジア陽性者に低い傾向を示したが、有意差は認められなかった。FT治療後の妊娠例におけるクラミジア陽性例は25.0%であるのに対し、妊娠が成立していない例では40.0%の陽性率を示し、卵管通過性を回復しえた例のなかにもクラミジア感染の既往は妊孕性を低下させていることを示唆した。

5) 反復FT治療における妊娠率：

卵管通過障害に対するFT治療が術中不成功、ないしは術後の子宮卵管造影による確認で再閉塞した場合に、再度反復してFT治療を施行した。妊娠成績について単回で通過性回復を得た例と反復FT例で比較すると、単回施行例では妊娠率は16.0%であったのに対し、反復FT例では一度再閉塞を生じたにも拘わらず32.4%に至る妊娠率を示した。すなわち、反復治療が妊孕性を高めることを示唆した。

6) 妊娠例における閉塞部位の分析

両側卵管閉塞を対象としてFT治療を施行した全症例のうち、術前の子宮卵管造影による卵管閉塞部位を妊娠例と非妊娠例で比較検討した。

閉塞部位が左右ともに間質部である場合が、全妊娠の75.0%を占め、最も多数を示した。次いで間質部・峽部の組み合わせが15.9%、峽部・膨大部の組み合わせは9.0%を示し、遠位に病変部位

が存在する場合に妊娠成立の頻度が低下する傾向を示した。左右ともに膨大部の病変例に妊娠は成立していなかった。これに対し、非妊娠例の同比率は各50.0%、28.4%、21.6%を示し、妊娠例が間質部病変により多く成立していることを示した。

7) 経卵管採卵管鏡下卵管形成術による妊娠成績：

病変部位のなかで卵管遠位部の閉塞、とくに卵管留水症に代表される、FTカテーテルの全長10cmを超える通常の経頸管的にアプローチするFTでは不適である。

このTCFTに対し、腹腔鏡による補助の下に卵管采からカテーテルを伸長させるTFFTにより新たなFTの手技として従来のTCFTで治療不可能である卵管末梢部方向の卵管通過障害が可能となった。妊娠例の閉塞部位分析からも遠位部病変の成績の向上が卵管鏡下卵管形成の改善すべき点であることが指摘される。

TFFTの治療成績は12例22卵管の治療のなかで、通過性回復成績は卵管ベースで81.8%、患者ベースで91.7%を示した。このうち2年以内の経過観察により16.7%の妊娠率を示し、TCFTの成績に通過する成績を得ている。しかし、TFFTの適応となる遠位部病変を術前に指摘された症例のクラミジア陽性率は66.7%と極めて高率を示し、また、腹腔鏡による観察では腹腔内癒着は58.3%に及んだ。腹腔鏡併用の操作であることから、同時に癒着剥離が可能であり、遠位部病変に対する有効な治療法と評価することができる。

E. 結論

卵管不妊に対する新たな治療法の位置付けとして、卵管鏡下卵管形成は極めて有効な方法と考えられる。卵管病変の部位や、その原因としてクラミジア感染症の既往などを考慮し、低侵襲で経済的効果の高いTCFTを優先して実施し、さら

に無効例に対して TFFT を選択すべきであることが、妊娠例の評価から裏付けられた。また、FT の治療法としての確立によって、体外受精の適応を限定することが可能であることを示した⁵⁾。

文 献

1) Kerin, J.F.: Falloposcopic classification and treatment of fallopian tube lumen disease.

Fertil. Steril., 57:731-741, 1992

2) 末岡 浩, 小林俊文, 野澤志朗, 飯塚理八, 他 18 名: 卵管鏡下卵管形成(FT)システムの臨床評価. 基礎と臨床 28(10):3001-3013, 1994

3) 末岡 浩, 小林俊文, 浅田弘法, 橋場剛士, 久慈直昭, 宮崎豊彦, 野澤志朗: 新構造の卵管鏡システムを用いた卵管形成法の操作技術と適応についての考察. 日本不妊学会雑誌 40(2): 238-243, 1995

4) Kou Sueoka, Hironori Asada, Shinichi Tsuchiya, Noriko Kobayashi, Masako Kuroshima & Yasunori Yoshimura: Falloposcopic tuboplasty for bilateral tubal occlusion. A novel infertility treatment as an alternative for in-vitro fertilization? Human Reproduction 13(1): 71-74, 1998

5) 土屋慎一, 末岡 浩, 篠原雅美, 小林紀子, 久慈直昭, 吉村泰典: 卵管鏡による卵管内腔評価からみた体外受精適応の再考察—妊孕性と子宮外妊娠例の検討—.

日本受精着床学会雑誌 15(1): 138-140, 1998

厚生省科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
（分担）研究報告書

我が国における生殖補助医療の実態とその在り方に関する研究
（分担；非配偶者間人工授精により挙児に至った
男性不妊患者の意識調査）

（分担）研究者 吉村 泰典 慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

研究要旨

我が国において配偶子提供が受容者にどのような心理的影響を与えているかを検討する目的で、非配偶者間人工授精により最近 5 年間に児を得た夫婦のうち、男性配偶者（夫）に対して調査を行った。アンケートを依頼した夫 190 人中 146 人（76.8%）から回答を得ることができた。本治療施行決定については、夫婦以外には相談しなかったとの答えが 114 例（78%）と大多数であり、また施行を決定した理由としては夫婦継続のため（20 例）、家を残したいから（17 例）という回答が比較的多数存在した。治療施行中、出産前に感じた不安（複数回答）で最も多かったのは子供の外見が自分と似ていないのではないかとということ（87 例）であったが、出産後の人生観の変化として「家族をより大切に思うようになった」（106 例）が最多であった。「2 児目を本治療で希望する」と答えた夫が約 80%出ある一方で、将来本治療の事実を子供に告知する事を積極的に考えている父親は 1%のみであった。現代の日本における一般的な家族観の中で、決して特殊ではない一般的な夫婦が挙児希望と社会生活上の必要との両面の必要性により、極めて慎重に治療を選択・施行し、一定の満足を得ていることが明らかとなった。

A.研究目的

非配偶者間人工授精（Artificial insemination with donor's husband, 以下 AID）は男性配偶者が無精子症であるカップルに対し、提供者からの精子を子宮内に注入して児を得る医療技術である。AID は 1960 年代にアメリカで普及し、本邦では 1948 年当教室において初めて実施され¹、本治療により多数の不妊カップルが児を得ている。

しかし AID が第三者の配偶子を用いる治療であることから、治療中夫婦双方に生じる心理的・情緒的葛藤は少なくない。特に男性配偶者（以下、夫）にとって、出生児が自己と遺伝的につながりがないこと、また夫側に不妊原因があるにも関わらずタイミング指導・授精など実際の治療に通うのはほとんど女性配偶者（以下、妻）であることなどから、精神的重圧が非常に大きいことが予想され、さらにそのことは出生してくる児を含む将来の家族関係にまで影響する可能性がある。

近年体外受精・着床前遺伝子診断など生殖補助技術が急速に進歩した結果、不妊症治療をとりまく社会の関心は急速に高まっている。このような状況で 1996 年日本産科婦人科学会は「非配偶者間人工授精と精子提供に関する見解」を公表し、社会的に受け入れられる必要最小限の人為的操作の範囲を規定している。しかし、実際に治療を受けている夫婦がこの治療をどのように受け止めているかを検討することは、これを認める社会の側にも、またこの治療を実際に受ける夫婦の側にも非常に重要な情報となる。

そこで今回我々は、我が国において配偶子提供による生殖医療が受容者にどのような

心理的影響を与えているかを検討するため、AID により児を得た夫婦のうち特に夫側の心理状態および児出生前後におけるその変化について調査を行った。

B.研究方法

対象は慶應病院産婦人科において、AID により平成 6 年 1 月より平成 10 年 12 月に妊娠が成立、生児を得た夫婦とした。当院における非配偶者間人工授精の適応は原則として無精子症であるが、顕微受精・精巣内精子利用などが無効である極めて重度の乏精子症・精子無力症も含んでおり、また当然の事ながら夫婦双方が本治療を強く希望していることをその前提条件としている。

連続した 210 例の出生児の父親（治療を受けた夫）宛に、無記名・自由意志による調査を郵送により依頼した。アンケートは複数回答を含む選択形式にて行った。

C.研究結果

1. 返信率・出生児の男女比

発送から集計までの期間は 2 ヶ月間とした。宛先不明その他の理由により返送されたものを除き、夫へ連絡できたと考えられるアンケート依頼 190 通中、146 通（76.8%）に返信があった。出生児総数性別は男児が 55%（80 人）であった。

2. 出産前；治療開始時の相談相手、および出産前に感じた不安（図 1～3）

AID 治療施行を決心する際、夫婦以外誰にも相談しなかったとの答えが 114 例（78%）と多数であり、一方夫婦以外で相

談した相手がいると答えたカップル 32 例のうち、相談相手として最も多かったのは夫側の両親（13 例）であった。

AID を希望した理由（複数回答）は子供が好きだから（86 例）、生活に張りがあるから（46 例）などが多かったが、養子縁組には抵抗があるから（28 例）、夫婦継続のため（20 例）、家を残したいから（17 例）という回答も多く、本邦では「子供を残してこそ家族」という考え方や社会的構造がまだ強くのこっていることを示唆する傾向もみられた。

AID 施行中、出産前に感じた不安（複数回答）で最も多かったのは子供の外見が自分と似ていないのではないかとということ（87 例）であった。その他感染症を含む精液諸検査の確実性（59 例）、血液型（50 例）、提供者への機密保持（58 例）等である。一方、親としての愛情がもてるか（30 例）、夫婦間の気持ちのずれは生じないか（21 例）等は出産前であっても比較的少数であった。

3. 児出生後の人生観の変化（図 4.5）

児出生後人生観が変化したかとの問い（複数回答）に対し多かった回答は、仕事に張りがでた（85 例）、家族をより大切に思うようになった（106 例）などである。

一方マイナス面ともとれる変化は、子供の成長への不安（27 例）、物事に対しより神経質になった（10 例）などである。後者については家族を持ったという責任感の発現とみることできるが、子供の成長への不安という回答には自分との身体的類似性への不安、AID の事実を告知するかどうかという葛藤が原因とも考えられる。

4.2 児目希望、告知、AID 治療への評価（図 6、7）

2 児目を希望するかとの問いに対して、積極的・消極的含めて 80%が AID による第 2 子を希望した。一方将来子供に AID 治療の事実を話す、いわゆる告知の問題については「絶対にしない」「できればしたくない」をあわせて 81%であり、告知を積極的に考えている父親は 1%であった。

自分たちが治療をしたことについて、あるいは AID 治療そのものについて、現時点ではいずれも 9 割が肯定的意見であった。

D. 考察

非配偶者間人工授精は、現在我が国で第三者の配偶子を用いることが認められている唯一の治療法である。自己と遺伝的には他人である子供をもうけるこのような治療が夫婦に及ぼす精神的影響は、社会の文化的・宗教的背景、あるいは結婚・家庭・親子といった人間関係に対するその社会の一般的な見方に大きく影響される。諸外国では AID 施行前後の夫婦の精神的影響に関する検討がいくつかなされているが、例えばキリスト教的博愛主義の家族観の中で養子縁組がかなりオープンに行われ、かつ多民族国家であるアメリカ合衆国と我が国では、まったく状況が異なる可能性が大きい。従って今回のアンケート結果を諸外国の報告と比較する場合も、アンケートが行われた社会・国家の特性を考慮する必要がある。

今回の結果から、AID 施行を決心した理由として純粋に育児を夫婦が希望したという答えの他、家を残したい、しかしそのための養子縁組には抵抗があるという回答が比較的

多数存在した。個人を尊重すると共に家族の絆を重んじ、それ故「イエ」の存続を重要視する日本人の伝統的な価値観が根底ではそれほど変化していないことをこの結果は示している。そのことが少数のカップルではこの治療を選択する一つのプレッシャーになっていることが推察される。しかしこのことはまた、夫婦のみの希望や都合だけではなく家族や周囲の人間関係をも考慮する、普通の堅実なカップルがこの治療を選択していることを示しているともいえる。

一方 AID を選択したカップルのほとんどが夫婦二人だけで決定した場合が多かったこと、また施行していて感じた不安に秘密保持に関する項目をあげた夫が多かったことから、この治療をできれば誰に対しても知らせず夫婦だけの秘密にしておきたいという強い希望があるものと推測される。Klock らは合衆国で AID 治療を受けたカップルの調査において、この治療を決定した夫婦の 60% が夫婦以外の少なくとも 1 人にこの治療を施行すべきかどうか相談していることを報告している。相談相手として最も多かったのは夫婦の両親であったが、誰かに相談した夫婦の 81% が、もしもう一度はじめからやり直せるとしたら誰にも相談しないで（夫婦だけで）AID 施行を決定すると答えている²。この調査では合衆国の国情を反映し、相談相手に親友、兄弟姉妹に加えて職場の同僚、上司といった答えもみられるが、比較的オープンに心理的サポートを受けたり、与えたりしている合衆国でさえも、AID に関しては夫婦だけで決めた方が良く考えているのである。本邦のように親友より夫婦・家族を重視する傾向の強い社会において、この傾向がさらに強く出たとしても意外な事ではないと思われる。同様に、

子供に AID の事実を告知するか否かが、治療を選択した夫にとって最大の問題であり、かつそれを本人達が自覚していることも今回の調査から明らかである。養子縁組が一般的かつオープンに行われている合衆国でも、積極的に AID の事実を告知すると答えたカップルは半数に満たないと報告されている。

一方他人への AID の事実の公開や子供への告知をしない、あるいはしたくないと考えることが、夫婦双方に（他人に相談できないという）心理的葛藤を生じ、その後の夫婦関係・親子関係に悪影響を及ぼすという考え方も存在する。しかし本邦より離婚率はるかに高率である合衆国でも、AID を選択して児を得たカップルの離婚率（7.2%）はコントロール（12.9%）に比較して有意に低く³、また子供への告知の有無はその後の親子関係や親の心理的トラウマの形成に対して悪影響を及ぼさないと報告されていることから⁴、そのような影響は少ないであろうことが推察される。今回のアンケートからはこの面に関する解析をする直接的なデータは得られていないが、AID をして変わった人生観の中で「家族を持った喜び」と共に「家族への責任感」を示す回答が非常に多かったことから、本治療を行ったことで家庭や家族を否定的に考えるカップルは少ないことが推測される。AID を選択したカップルは、第三者の配偶子を使用しなければ育児を希望できないという現実を受け入れており、これから自分たちが作り上げる家庭・家族というものを一般のカップルに比較して、より真摯かつ前向きに考えている事が示唆される。

実際に治療を受けたカップルにこの治療が真実幸福を与えているかどうか知ることは非常に困難であり、かつそのことは子供の成

長や時間経過と共に変化していくことが考えられる。しかしあらかじめ連絡をして参加意を確認したわけではない今回のアンケート調査に対して約 8 割という高い返信率が得られたこと、またその返信の大多数が児の出産後に親としての自覚と責任感を感じ、過半数が今後第 2 子をこの治療によりもうけてもよいと考えていることから、少なくとも出生児が学童期に達するまでの時点では本治療が夫婦関係を損なったり、出生児との親子関係を特殊なものにしているという傾向は見られなかった。前述した秘密保持や、この治療につきまとう近親婚を防ぐための遺伝的情報の確保とそれに関係した告知の問題など、様々な問題は未だ解決されていない。しかし少なくともこの治療を選択した夫（婦）がこのような問題点を現実的に受け止め、また家族関係を損なうことなく健全に処理し、少なくとも一定の満足を得ていることが今回の調査結果において明らかになった。

E 結論

今回のアンケート調査に対する高い返信率、大多数が児の出産後親としての自覚と責任感を感じ、結果として過半数が今後第 2 子をこの治療によりもうけてもよいと考えていることから、少なくとも本治療が出生児との親子関係を特殊なものにしているという傾向は見られなかった。この治療につきまとう子どもへの告知の問題など、様々な問題は未だ解決されていないが、この治療を選択した夫（婦）がこのような問題点を現実的に受け止め、また家族関係を損なうことなく健全に処理し、一定の満足を得ていることも明らかになった。

文献

- 1) 飯塚理八。人工授精。日本医師会雑誌 38:128-132, 1957
- 2) Klock SC; Maier D. Psychological factors related to donor insemination [see comments] Fertil Steril 1991 Sep;56(3):489-95. Comment in: Fertil Steril 1992 Apr;57(4):943-5
- 3) Amuzu B, Laxova R, Shapiro SS. Pregnancy outcome, health of children, and family adjustment after donor insemination. Obstet Gynecol 1990;75(6):899-905
- 4) Natchgall RD, Pitcher L, Tschann JM, Becker G, Quiroga SS. Stigma, disclosure, and family functioning among parents of children conceived through donor insemination. Fertil Steril 1997;68(1):83-89

F.研究発表

久慈直昭、堀井雅子、雨宮香、高垣栄美、田中宏明、松田紀子、福地智恵、谷垣礼子、土屋慎一、浜谷敏生、小澤伸晃、黒田優佳子、末岡浩、吉村泰典。非配偶者間人工授精により拳児に至った男性不妊患者の意識調査。第 44 回日本不妊学会総会（1999.11.11-12）

G.知的所有権の取得状況

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

図1. 治療開始時の相談相手

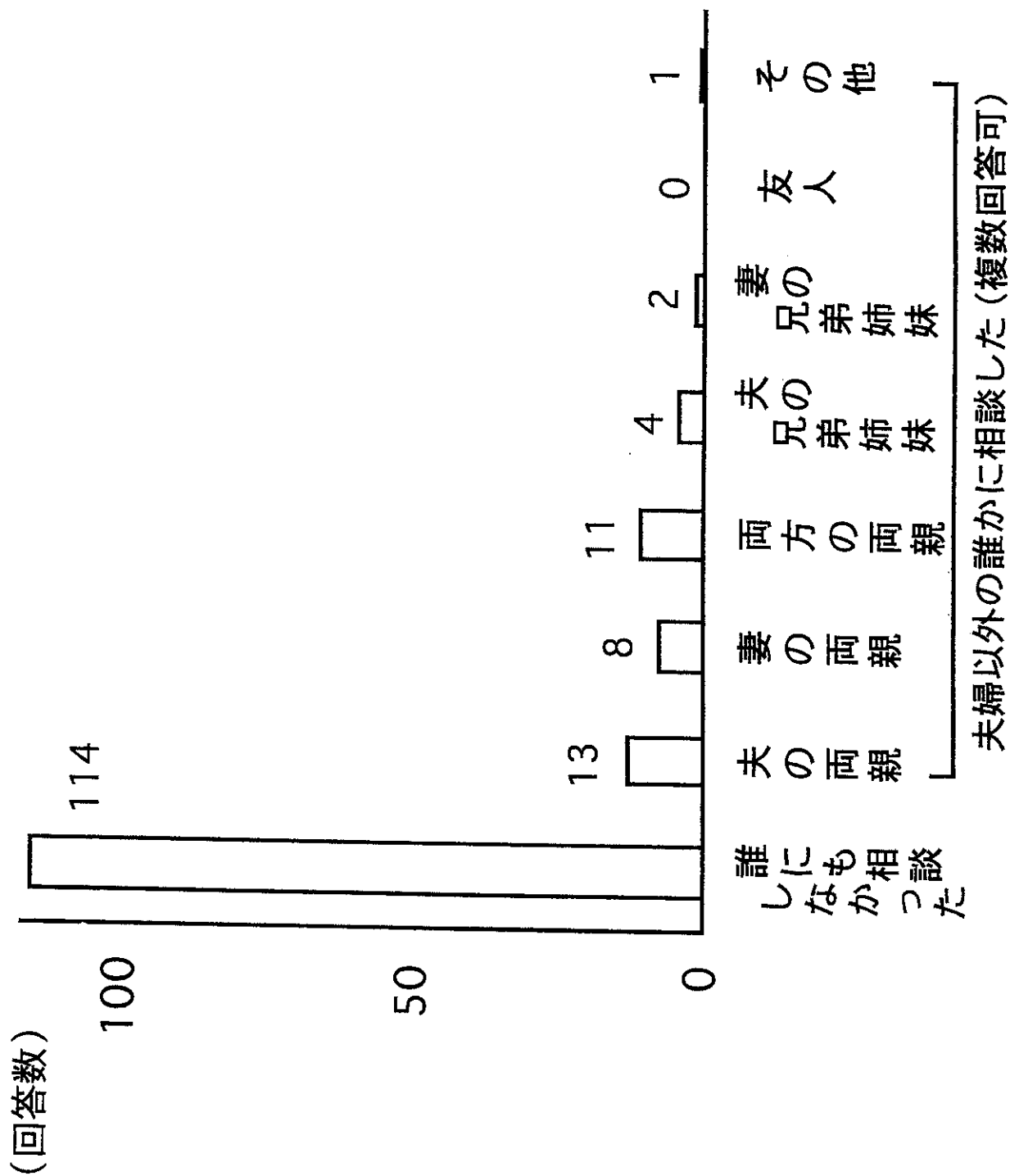


図2.AIDを希望した理由
(複数回答可)

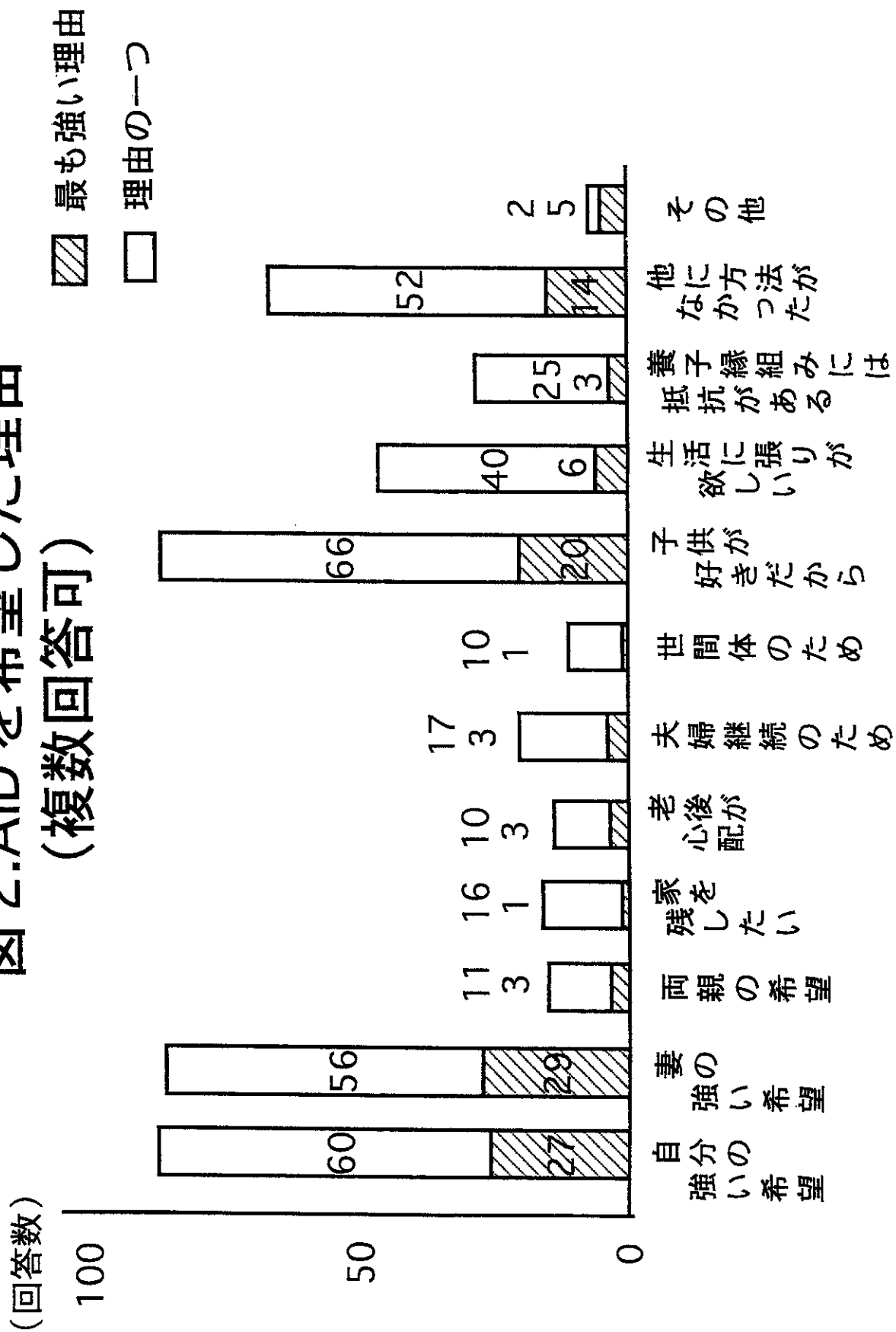


図3. 治療中感じた不安 (複数回答可)

