

## E. 結論

患者において、第三者の精子や卵子を用いた生殖補助医療技術に対して自分自身が利用したいとこたえたものは数%しかおらず、ほとんどの患者が自分たちの血のつながった子どもが欲しいために治療していることが明らかになった。また、第三者の精子や卵子を用いた生殖補助医療技術について反対するものの理由について、一般国民に比べて、子どもの権利など子どもに関する理由が欠如していた。また、患者の家族観やジェンダーについては「結婚したら子どもをもつのがあたりまえ」や「家を自分の代で途絶えさせてはいけない」などが同年代の一般国民に比較して多く、保守的であった。これらから、患者に対するカウンセリングなどをいっそう充実させる必要があると考えられた。

## F. 研究発表

### 学会発表

1. 山縣然太郎（山梨医科大学保健学 II）、北島智子、小田清一（厚生省家庭児童局母子保健課）生殖補助医療技術に対する国民の意識 第 58 回日本公衆衛生学会 1999
2. 北島智子、小田清一（厚生省家庭児童局母子保健課）、山縣然太郎（山梨医科大学保健学 II）生殖補助医療技術に対する国民の意識と静的役割との関連 第 58 回日本公衆衛生学会 1999
3. 武田康久、北島智子、小田清一（厚生省児童家庭局母子保健課）、山縣然太郎（山梨医大保健学 II 講座）、矢内原 巧（昭和大学産科婦人科学講座）生殖補助医療技および医師の意術に対する国民識調査 第 44 回日本不妊学会学術講演会 1999

参考集計：不妊治療患者推計

1) 不妊治療受診患者数

- 一般国民に対する調査票の Q27(5)の回答から現在の不妊治療を受けている患者数を推計した。
- 前提として、女性の回答者は自分自身の状況であり、男性の回答は配偶者の状況であるとした。
- 平成9年度の年代別女性の人口を用いた。
- 現在、不妊治療を受けている患者は約 284,800 人 (95%信頼区間は 150,500~417,000 人) と推計された。

	排卵誘発剤	人工授精	体外受精	顕微受精	その他	合計
現在受けている	165,500	35,500	17,700	14,500	51,600	284,800
過去に受けた	709,000	271,500	99,900	14,500	340,000	1,434,900
治療して子どもが生まれた	314,500	37,800	35,500	35,500	190,000	613,300
合計	1,189,100	344,800	153,200	64,400	581,500	2,333,000

注：表の縦方向は回答に重複はなく、横方向は回答に重複がある。

例えば、子どもが産まれた生まれにくいに関わらず、現在または過去に体外受精の治療を受けた女性の実数推計が 153,200 人となり、過去に何らかの不妊治療を受けた女性の延べ人数推計が 1,434,900 人となる。ただし、現在受けている治療が重複していなければ、現在、約 28 万 5 千人が不妊治療を受けていると推計される。

2) 既婚者の不妊治療受療率

既婚者における不妊治療受診率を推計した。夫婦ともに調査対象者となったものがないと仮定すると、これは既婚カップル (夫婦) における不妊治療受療率の推計となる。

- 本調査回答者における年代別婚姻率と既婚者に子どものいる割合

年代 (人数)	既婚率	既婚者の子どものいる率
20 歳代 (394)	34.8%	77.4%
30 歳代 (434)	80.2%	90.2%
40 歳代 (643)	89.1%	94.2%
50 歳代 (556)	92.4%	95.1%
60 歳代 (460)	90.4%	96.4%

不明は除く

- 現在、30 歳代の夫婦で不妊治療を受けいている夫婦は 3.13% (95%信頼区間 1.31%~4.95%) と推計された。

排卵誘発剤

排卵誘発剤	過去に受けた	治療して子どもが産まれた	現在治療を受けている
20 歳代	1.46%	1.46%	1.46%
30 歳代	4.83%	1.70%	1.70%
40 歳代	2.09%	1.22%	0.17%
50 歳代	1.36%	0.78%	0.00%
60 歳代	1.19%	0.00%	0.00%
合計	2.15%	0.95%	0.45%

人工授精

人工授精	過去に受けた	治療して子どもが産まれた	現在治療を受けている
20 歳代	0.00%	0.73%	0.00%
30 歳代	1.70%	0.00%	0.57%
40 歳代	1.05%	0.00%	0.00%
50 歳代	0.78%	0.19%	0.00%
60 歳代	0.24%	0.00%	0.00%
合計	0.85%	0.10%	0.10%

体外受精

体外受精	過去に受けた	治療して子どもが産まれた	現在治療を受けている
20歳代	0.00%	0.00%	0.00%
30歳代	1.14%	0.57%	0.28%
40歳代	0.35%	0.00%	0.00%
50歳代	0.00%	0.00%	0.00%
60歳代	0.00%	0.00%	0.00%
合計	0.30%	0.10%	0.05%

顕微受精

顕微受精	過去に受けた	治療して子どもが産まれた	現在治療を受けている
20歳代	0.00%	0.00%	0.00%
30歳代	0.00%	0.57%	0.00%
40歳代	0.17%	0.00%	0.17%
50歳代	0.00%	0.00%	0.00%
60歳代	0.00%	0.00%	0.00%
合計	0.05%	0.10%	0.05%

その他

その他	過去に受けた	治療して子どもが産まれた	現在治療を受けている
20歳代	0.00%	0.73%	0.00%
30歳代	0.85%	0.00%	0.57%
40歳代	1.74%	0.70%	0.00%
50歳代	0.97%	0.97%	0.00%
60歳代	0.95%	0.48%	0.24%
合計	1.10%	0.60%	0.15%

技術全体（95%信頼区間）

全体	過去に受けた	治療して子どもが産まれた	現在治療を受けている
20歳代	1.46% (0.00- 3.47)	2.92% (0.10-5.74)	1.46% (0.00-3.47)
30歳代	8.52% (5.60-11.44)	2.84% (1.10-4.58)	3.13% (1.31-4.95)
40歳代	5.40% (3.55- 7.25)	1.92% (0.80-3.04)	0.35% (0.00-0.83)
50歳代	3.11% (1.61- 4.61)	1.95% (0.75-3.15)	0.00% (0.00-0.00)
60歳代	2.39% (0.93- 3.85)	0.48% (0.00-1.14)	0.24% (0.00-0.71)
合計	4.46% (3.55- 5.37)	1.85% (1.26-2.44)	0.80% (0.41-1.19)

・子どものいない夫婦の不妊治療受診状況（ ）は人数

年代	排卵誘発剤		排卵誘発剤以外	
	過去に受けたことがある	現在治療を受けている	過去に受けたことがある	現在治療を受けている
20歳代 (31)	0%(0)	0%(0)	0%(0)	0%(0)
30歳代 (34)	5.9%(2)	11.8%(4)	20.6%(7)	11.8%(4)
40歳代 (33)	3.0%(1)	3.0%(1)	15.2%(5)	3.0%(1)
50歳代 (25)	20.0%(5)	0%(0)	28.0%(7)	0%(0)
60歳代 (15)	6.7%(1)	0%(0)	6.7%(1)	0%(0)

不明は除く

## 平成 11 年度寺尾班総括研究報告書

研究目的＝多胎の減少と生殖補助医療(ART)のより安全なる施行。

研究方法＝(1)多胎の種類別出産動向および減数手術調査;日本全国の多胎出産資料およびアンケートを分析。(2)一般治療でのゴナドトロピン(Gn)療法における、単一卵胞発育法の開発;①FSH/GnRH pulse 法:従来の FSH 製剤 fixed dose(F)法と比較。②FSH/hMG 低用量 step up 法:従来の FSH/hMG 製剤 F 法、step down 法と比較。(3)OHSS 発症防止;多嚢胞性卵巣症候群(PCOS;Gn 療法に伴って多胎や OHSS を頻発)で重症 OHSS 既往 5 症例を対象に、Coasting 法[全発育卵胞の 30%が平均径 15 mm を越えた時点で FSH/hMG 投与中止、血中 estradiol 連日測定、3,000 pg/ml 以下になった時点で hCG 投与]の有用性を検討。

結果と考察＝(1)1998 年と前年との比較;双胎ほぼ同率、84 年より緩やかに上昇中。三胎やや上昇:274.5[出産百万対](97 年:258.3、94 年:275.0、84 年:87.1)。四胎以上は減少:10.5[同上](97 年:13.0、96 年:7.22、94 年:29.1、84 年:2.6)。四胎以上は、1980 年代後半に急上昇、94-95 年にピーク、その後急速に減少。全国調査の結果、96 年の減少は減数手術増加によるが、98 年の再減少は 96 年 2 月の日産婦学会会告「IVF-ET での移植胚数は 3 個以内」の成果と推定された。

(2)単一卵胞発育;①FSH/GnRH pulse 法:治療期間、排卵率、妊娠率は従来法と有意差なし。多発卵胞周期や OHSS 発生率は大幅に減少、多胎発生なし。PCOS や重症 OHSS 既往例(＝ハイリスク例)にも有用。保険未収載。②FSH/hMG 低用量 step up 法:治療期間、排卵率、妊娠率は従来法と有意差なし。多発卵胞や OHSS は最少。PCOS では多発卵胞や多胎が、3 者に有意差なく発生。(3)OHSS 防止;Coasting 周期では OHSS 周期に比し、採卵数は減少、卵成熟度は良好。周期当り妊娠率は 20%。重症 OHSS 発症なし。

結論＝リコメンド;〔I〕一般排卵誘発の Gn 療法施行に際して:(1)症例選択を慎重に。多胎・OHSS のリスク例には、投与法の工夫を。①FSH/GnRH pulse 法:妊娠率で有効性を保ち、副作用を大幅に軽減でき、ハイリスク例にも最有用。②FSH/hMG 低用量 step up 法:妊娠率で有効性を保ち、副作用を軽減でき、ハイリスクでない症例に有用。(2)投与工夫しても、平均径 14 mm 以上の卵胞が 5 個以上発育した時は、hCG 投与はキャンセルされるべきである。〔II〕ART において:Coasting 法は、ハイリスク例の OHSS 予防に有用。

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）

分担研究報告書

卵巢過剰刺激症候群の発症防止に関する研究

—過剰卵巢刺激時の黄体嚢胞腫大現象における局所血管構造の変化—

（分担研究：生殖補助医療の安全性に関する研究）

分担研究者	寺尾俊彦	浜松医科大学医学部附属病院長
	朝比奈俊彦	浜松医科大学産婦人科
	後藤淳子	”

研究要旨；〔目的〕 卵巢過剰刺激症候群の発症を制御するポイントは、排卵後にも継続する血管透過性の異常亢進現象を抑制することであり、そのためには、これらの卵胞または黄体の血管透過性亢進現象のメカニズムを良く知ることが重要と思われる。この目的のため我々は、過剰卵巢刺激 rat の卵巢において、透過性の亢進した排卵卵胞および黄体嚢胞血管の構造変化を研究し、卵巢過剰刺激症候群発症の制御方法について検討した。〔方法〕 23 日令の未熟 Wistar rat に対し、pregnant mare serum gonadotropin 10 unit 腹腔内投与による過剰卵胞刺激を施行し、その 48 時間後に ①生理食塩水（生食）、②human chorionic gonadotropin(hCG) 10 unit、③IL-8 20  $\mu\text{g}$ 、を各々腹腔内投与した。そして、（1）投与 0 および 6 時間後の、メルコックス樹脂を注入し血管部分を硬化させた卵胞血管構築標本、（2）投与 0、6 および 24 時間後の、凍結割断・オスミウムコーティングした卵胞/黄体嚢胞/存続卵胞血管内皮割断標本、を走査電子顕微鏡にて観察した。〔結果〕（1）血管構築標本の観察では、hCG 投与群と IL-8 投与群において投与 6 時間後に、腫大した卵胞を取り巻く、著明に拡張した密な血管群からの樹脂の漏出を認めた。生食投与群においては、それらの血管群の拡張や血管からの樹脂の漏出は認められなかった。（2）血管内皮割断標本では、hCG 投与群において投与 6 および 24 時間後に、内皮表面に直径 3,000 ~4,000  $\text{\AA}$  の多数の“pore”の存在を認めた。生食投与群や IL-8 投与群においては、そのような大きさの“pore”の出現は認められなかった。以上の実験結果より、過剰卵胞刺激後の卵巢に対して hCG は、卵胞血管の拡張および卵胞/黄体嚢胞血管内皮の“pore”を開口させる作用があり、それにより血管透過性亢進現象が惹起されている可能性が強く示唆された。IL-8 による卵胞/存続卵胞腫大現象は、“pore”開口とは別の機序によると思われた。〔結論〕 卵巢過剰刺激症候群の発症防止には、これらの黄体嚢胞血管内皮の“pore”を制御することが重要と思われた。

## A. 研究目的

厚生行政にとって、わが国における生殖補助医療の安全性を確保することは重要な課題である。より高い安全性の確保を目的として、卵胞刺激ホルモンと黄体化ホルモンの外来性過剰投与の結果発症する、卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発症防止に関する研究を行った。OHSSは医原性疾患であり、この発症を制御することは、わが国の保険行政を助けることにもなる。

OHSSは、(1)多数の腫大した黄体嚢胞を有する卵巣、(2)腹水・胸水などthird spaceへの血管内血清成分のshift、(3)それによる循環血漿量の減少と血液濃縮、という特徴的な病態を持ち、患者に対し時に致命的な結果を引き起こす。その本体は、卵巣および腹腔血管における血管透過性の異常亢進であることが判明している。

一方、通常排卵時にも、黄体化ホルモンの急激な上昇（lutening hormone surge；LHサージ）により、卵巣局所で類炎症反応が惹起され、それに引き続き血管透過性の亢進が急速に起こる。その結果、卵巣血管から卵巣腔内に血清成分が急速に流入し、卵巣は急速に膨張、腫大する。

つまり、OHSSの発症に深く関与する血管透過性亢進現象は、排卵時にも共通する現象であるといえる。それが排卵時期に一時的に起こるのみならば問題はないが、排卵後も長期に異常継続すると、OHSSという重篤な病態を引き起こすのである。よってOHSSの発症を防止するポイントは、排卵後も継続する血管透過性亢進現象を抑制することであり、そのためにはこれらの卵巣または黄体の血管透過性亢進現象のメカニズムを良く知ることが重要となってくる。

血管透過性の亢進とは、本来血管内にとどまり血管内膠質浸透圧の維持に働く高分子蛋白質（主にアルブミン）が、血管外に漏出する現象をいう。しかし実際にその時、卵巣や黄体嚢胞周囲の血管にどのような変化が起きているかを論じた報告はない。

rat 膈の毛細血管に関しては、1965年にCarstenらが、発情期や実験的にestrogenが投与された時に、この部位の普段は閉じている血管内皮構造が、窓あき型に変化すると報告している<sup>1)</sup>。

そこで今回我々は、過剰卵巣刺激ratの卵巣において、透過性の亢進した排卵卵巣および黄体嚢胞血管の構造変化を研究し、OHSS発症の制御方法について考察した。

また我々は昨年度の報告で、類炎症反応の主たるメディエーターとしての働きをするサイトカイン、interleukin-8 (IL-8)が、卵巣刺激ホルモンによる過剰刺激でprimingした未熟Wistar rat 卵巣に対し、①黄体化ホルモン投与時の黄体嚢胞腫大と同様の、OHSS様の存続卵巣腫大を惹起すること、②黄体化ホルモン投与時の黄体嚢胞血管の拡張と同様の、存続卵巣血管の拡張を惹起することを証明した<sup>2)</sup>。今回はこのIL-8の、存続卵巣血管の構造変化への影響についても研究した。

なお通常ratの排卵は、血中LHサージまたはhuman chorionic gonadotropin (hCG)投与の10～15（平均12）時間後におこる。よって本論文においては、hCG投与後12時間以内のものを“卵巣”，それ以降のものを“黄体嚢胞”と区別して表現した。またhCGの代わりに生理食塩水（生食）またはIL-8を投与し、12時間以上経過したものは“存続卵巣”と表現した。

また通常は、卵巣刺激ホルモンのみの過剰

投与では OHSS は発症しない。よって本論文では、2 種類の外来性 gonadotropin, 卵巣刺激ホルモンと黄体化ホルモンが過剰投与されている場合にのみ“過剰卵巣刺激”と表現することとした。なお過剰投与とは一般に、未熟 rat の場合、PMSG 10~30 単位以上、hCG 10 単位以上と定義される。

## B. 研究方法

使用した試薬：

pregnant mare serum gonadotropin(PMSG)  
[Sigma 社]

human chorionic gonadotropin (hCG)  
[持田製薬]

interleukin-8 (IL-8)  
[東レ株式会社]

抗 rat IL-8 抗体  
[和光純薬]

**卵巣血管構築**：23 日令の未熟 Wistar rat に PMSG 10 unit を腹腔内投与し、その 48 時間後に、それらを、①対照群 [n = 2]；生食腹腔内投与、②過剰卵巣刺激群 [n = 4]；hCG 10 unit 腹腔内投与、③IL-8 群 [n = 2]；IL-8 20  $\mu$ g 腹腔内投与、の 3 群に分けた。その 0 および 6 時間後に、以下の処置を加えた。ネンプタール麻酔下でヘパリンを投与し、動脈に注入用チューブを挿入した。チューブより生食を注入し、卵巣に流入することを確認後、重合加速剤を加えたメルコックス樹脂を注入し血管部分を硬化させた。硬化した卵巣を切り取り 10N NaOH 中で軟組織を腐食させた。標本を洗浄、乾燥後、金のスパッタコーティングをし、5-15 kV の低加速電圧で走査型電子顕微鏡 (SEM) 観察した。

**卵巣/黄体嚢胞または存続卵巣血管内皮構造**：23 日令の未熟 Wistar rat に PMSG 10 unit を腹腔内投与し、その 48 時間後に、それらを、①対照群 [n = 2]；生食腹腔内投与、②過剰卵巣刺激群 [n = 3]；hCG 10 unit 腹腔内投与、③IL-8 群 [n = 2]；IL-8 20  $\mu$ g 腹腔内投与、の 3 群に分けた。さらにその 0、6 および 24 時間後、卵巣を 2%のグルタルアルデヒドで灌流固定したのち、摘出した。それを 1%オスミウムで 2 時間固定後、エタノール脱水し凍結割断・オスミウムコーティングし、SEM 観察した。

(倫理面への配慮)

実験動物に対する愛護上の配慮のため、処置は完全な麻酔下で、素早く人道的な方法で行った。

## C. 研究結果

**卵巣血管構築**：

①対照群；腫大卵巣周囲の血管網は多層化していたが、それらの血管の拡張は軽度であった。②過剰卵巣刺激群；投与 6 時間後において、さらに腫大した卵巣の周囲の、多層化した血管網は非常に密となり、各々の血管も著明に拡張していた。血管から樹脂の漏出様像も認められた。③IL-8 20  $\mu$ g 投与群；過剰卵巣刺激群と同様、投与 6 時間後において、腫大卵巣を取り巻く、著明に拡張した密な血管網が認められた。血管からの樹脂の漏出様像も同様に認められた。(平成 10 年度厚生科学研究報告書<sup>2)</sup>：Fig. 5 参照)

以上より、過剰卵巣刺激した卵巣、あるいは過剰卵巣刺激後 IL-8 20  $\mu$ g を投与した卵巣では、卵巣血管は拡張し、その血管透過性も亢進していることが判明した。

卵胞/黄体嚢胞または存続卵胞血管内皮構造 :

①対照群: 腫大した存続卵胞周囲の血管内皮には, 特に変化は認められなかった。

②過剰卵巣刺激群: 対照群に比しさらに腫大した卵胞/黄体嚢胞周囲の, 拡張した血管内皮には, 投与 6 および 24 時間後に直径 3,000 ~4,000 Å (0.3~0.4 μm) の多数の“pore”の出現が認められた。

(Fig. 1; 投与 0 時間後, Fig. 2; 投与 6 時間後: 倍率 左; ×7,000, 右; ×20,000)

③IL-8 20 μg 投与群: 対照群に比しさらに腫大した卵胞/存続卵胞周囲の, 拡張した血管内皮には, 過剰卵巣刺激群ほどの明確な“pore”の出現は認められなかった。

### *preliminary study*

さらに我々は, OHSS における黄体嚢胞の腫大を制御する研究のために, 過剰卵巣刺激 rat において, 卵巣局所に, 実際に IL-8 がどの程度発現しているかを, 以下の実験にて確認した。

腹水中 IL-8 濃度 : Abramov<sup>3)</sup> らによれば, 重症 OHSS 患者の血清中の IL-8 濃度はすべて低値にも関わらず, 腹水中の濃度はすべて高値であり, 腹水中の IL-8 は卵巣からの直接の漏出であると報告している。よって腹水中 IL-8 量は卵巣内の IL-8 量を反映すると思われる。

方法 ; 23 日令の未熟 Wistar rat に PMSG 10 unit を腹腔内投与し, その 48 時間後, それらを, ①対照群 [n =5]; 生食腹腔内投与,

②過剰卵巣刺激群 [n = 5]; hCG 10 unit 腹腔内投与, の 2 群に分けた。その 0, 3, 6, および 24 時間後に腹腔内を 5 ml の生食で洗浄し, 回収した洗浄液中の IL-8 濃度を EIA 法 ( パナテスト・ラット IL-8 kit; パナファームラボラトリーズ ) にて測定した。

結果 ; ①対照群; IL-8 濃度の増加は, どの時間帯においても認められなかった。

②過剰卵巣刺激群 (pg/mg · protein) ; 0 時間後 2.2±0.9, 3 時間後 21.2±5.2, 6 時間後 5.2±3.6, 24 時間後 10.2±7.2, と黄体化ホルモン投与後に上昇を認めた。黄体嚢胞化後には 5 倍程度の上昇を認めた。

### 卵巣組織 IL-8 免疫染色 :

方法 ; 23 日令の未熟 Wistar rat に PMSG 10 unit を腹腔内投与し, その 48 時間後, それらを, ①対照群 [n = 5]; 生食腹腔内投与, ②過剰卵巣刺激群 [n = 5]; hCG 10 unit, の 2 群に分けた。その 0, 3, 6, 24 および 48 時間後に卵巣を摘出し, 4%パラホルムアルデヒドで固定し, 抗 rat IL-8 抗体による免疫染色を施行した。酵素抗体染色法は ABC 法を用いた。

結果 ; ①対照群; 夾膜細胞層 (T) では染色陽性 (+) 所見が認められたが, 顆粒膜細胞層 (G) に染色陰性 (-) であった。②過剰卵巣刺激群; 0 時間後 T (+) /G (-), 3 時間後 T (+) /G (+, partially-), 6 時間後 T (+) /G (-), 24 時間後 T (+) /G (+), 48 時間後 T (+) /G (+), であった。夾膜細胞層においては, 卵胞刺激ホルモン刺激のみで陽性所見が認められたが, 顆粒膜細胞層では, さらに黄体化ホルモン刺激が加わった場合にのみ, IL-8 の局在が認められるようになった。



#### D. 考察

卵胞あるいは黄体嚢胞血管における透過性亢進時の血管内皮の変化については、言及されている論文はほとんどない。わずかに1980年にOkudaらは、rabbit 卵巣においてhCG投与10時間後に、血管内皮細胞間にgapが認められたと報告している<sup>4)</sup>。

今回の我々の実験では、過剰卵巣刺激時の卵胞/黄体嚢胞血管において血管内皮に多数の“pore”が認められ、それが卵胞/黄体嚢胞血管透過性亢進現象の本体である可能性が強く示唆された。通常ヒト血清アルブミンは楕円体をしており、その長径は150 Å、短径は38 Åである<sup>5)</sup>。よって、この直径3,000~4,000 Åの“pore”よりアルブミンが血管外に漏出しているという可能性はきわめて高い。おそらくこの現象は、直接的にはnitric oxide等の物質により惹起されるのであろう。hCGにはこういった作用があることが証明できたが、IL-8がこの作用を持つかどうかは今回は証明できなかった。

以上より、OHSSにおける異常卵巣（黄体嚢胞）腫大を制御するためには、黄体血管におけるこれらの“pore”を制御することが重要であると思われる。また腹水産生時も、腹膜血管において同様の構造変化が起きている可能性もあるため、腹水制御にも“pore”の制御が有効であることも考えられる。これはおそらく、hCGの刺激が引き金となり、卵巣よりsecond messenger X, Y, Z, …が産生され、最終的にはnitric oxide等の物質により惹起されるものと思われる。“pore”を発現させないためには、hCGから“pore”発現までの一連のカスケードのどこかをブロックすれば良いと考えられる。

IL-8は近年、毛細血管壁の構築を変化させることにより直接的に血管透過性亢進作用を表すことが示唆されるようになった<sup>6)</sup>。また前述の如く、重症OHSS患者の腹水中において非常に高濃度のIL-8が検出されることがAbramovらにより証明され、hCGを添加された卵巣間質細胞や過剰卵巣刺激後の顆粒膜黄体細胞において、IL-8のmRNA発現と、IL-8自体の産生がAriciらにより確認されている<sup>7)</sup>。我々の今回の実験結果からは、血管内皮に“pore”の出現こそ証明できなかったが、やはりhCGのsecond messengerとして、何らかの機序でこうした現象をサポートしている可能性は十分考えられた。

その他の関与物質としては、近年vascular endothelial growth factor (VEGF)が注目を集めている。1995年Koosは、equine chorionic gonadotropin(8単位)/hCG(5単位)刺激rat 卵巣におけるVEGFのmessenger RNA (mRNA)局所levelは、hCG投与後1~4時間で投与前の約8倍に上昇し、その高値は10時間後と18時間後でも保たれていたと報告している<sup>8)</sup>。そしてhCG投与1~4時間後のmRNAの増加は、顆粒膜細胞と夾膜細胞、間質細胞の3者において認められたという。一方、1988年にAbisogunらは、rat 卵巣における血管透過性亢進がhCG投与後6時間で最大となると報告している<sup>9)</sup>。Koosはこれらのことより、排卵直前の卵胞における卵胞血管透過性の亢進はVEGFの増加と密接に関与していると結論づけ、VEGFはそれを介して、排卵現象と黄体の血管構築に重要な役割を担っていると推測している。その時彼は血管内皮の観察はしていないが、なされていれば、我々の実験のような“pore”が観察されたと思われる。

以上より VEGF の抑制も, OHSS の発症防止に有力と思われるが, hCG から “pore” 発現までの一連のカスケードは, IL-8 を抑制することによって, ブロックされうる可能性もある。その際には, 我々が示した preliminary study の腹水中 IL-8 濃度や, 卵巣の IL-8 免疫染色結果がひとつの指標となると思われる。

#### E. 結論

過剰卵巣刺激 rat の排卵卵胞および黄体嚢胞における血管構築を観察し, 以下のごとき所見が得られた。

卵胞刺激ホルモン投与により卵胞周囲には血管新生が起こり, 周囲の血管網は多層化する。引き続き, hCG 投与によりそれらの血管は拡張し, 血管透過性は急速に亢進する。この現象は黄体嚢胞化しても持続する。その時血管内皮には, 直径 3,000~4,000 Å の “pore” の出現が多数認められ, これが排卵卵胞および黄体嚢胞における血管透過性亢進の本体と思われた。これらの “pore” を制御することが OHSS 発症防止のポイントと考えられる。

867.

- 5) 古賀俊逸 (1979) アルブミンおよびブレイアルブミン—構造と機能. 平山千里, 右田俊介編, 血漿タンパク質. 医歯薬出版, 東京, 134-147.
- 6) Fukumoto, T. *et al.* (1998)  
J. Leuko. Bio., 63, 584-590.
- 7) Arici, A. *et al.* (1996)  
Endocrinology, 9, 3762-3769.
- 8) Koos, R.D. (1995)  
Biol. Reprod., 52, 1426-1435.
- 9) Abisogun, A.O. *et al.* (1988)  
Biol. Reprod., 38, 756-762.

#### 参考文献

- 1) Carsten, P.M. and Merker H.J. (1965)  
Archiv. für Gynäkologie, 200, 285-298.
- 2) 寺尾俊彦 (1999) 厚生科学研究『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 (主任研究者: 矢内原巧)』平成 10 年度報告書, 61-73.
- 3) Abramov, Y. *et al.* (1996)  
Hum. Reprod., 11, 1381-1386.
- 4) Okuda, Y. *et al.* (1980)  
Acta Obstet. Gynaecol. Jpn., 32, 859-

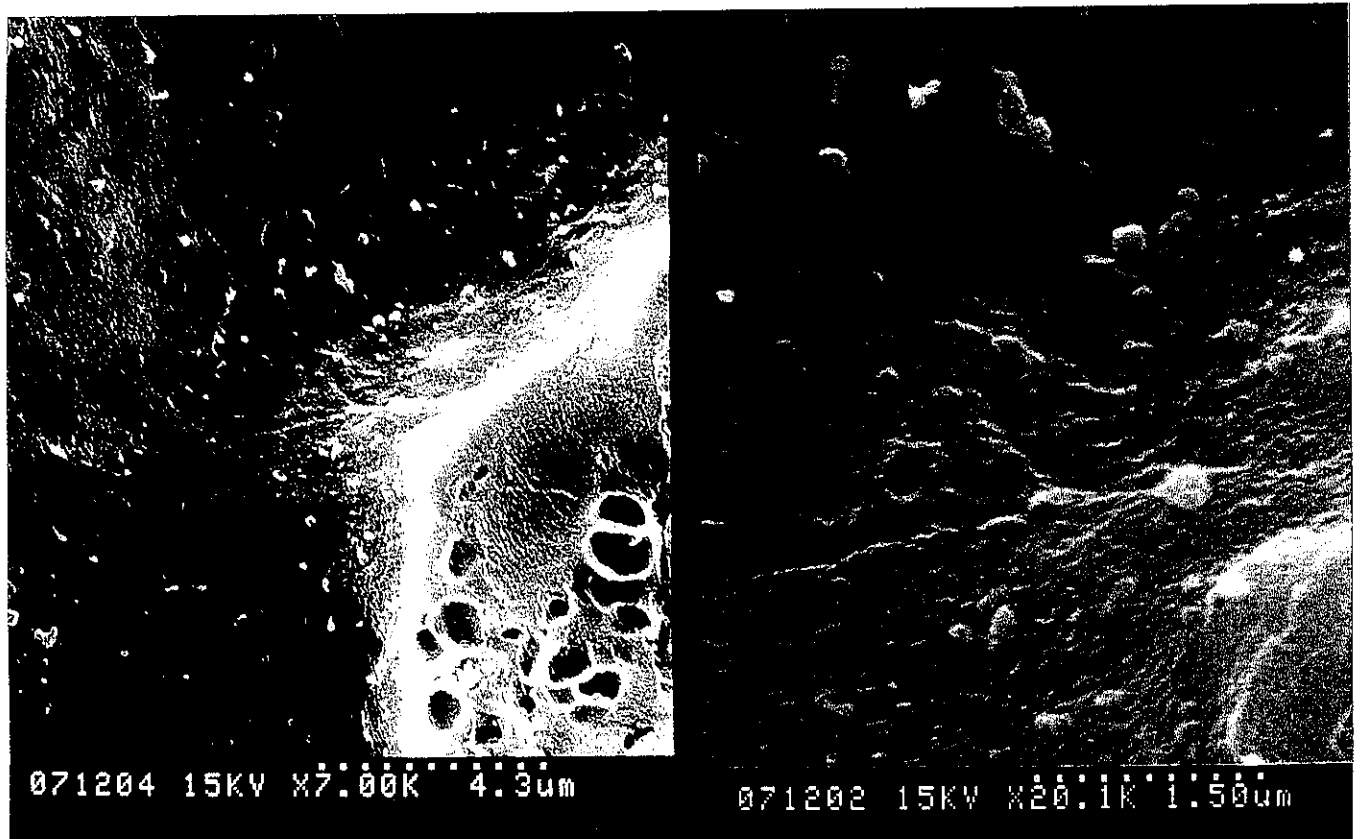


Fig. 1 過剰卵巢刺激群における投与 0 時間後 (=PMSG 投与 48 時間後) の卵胞血管内皮構造 (左図/左側 3/4 部分が血管切断面: 倍率  $\times 7,000$ , 右図/その拡大図: 倍率  $\times 20,000$ ) ; 血管内皮切断面には, 特に "pore" などの存在は認められない。

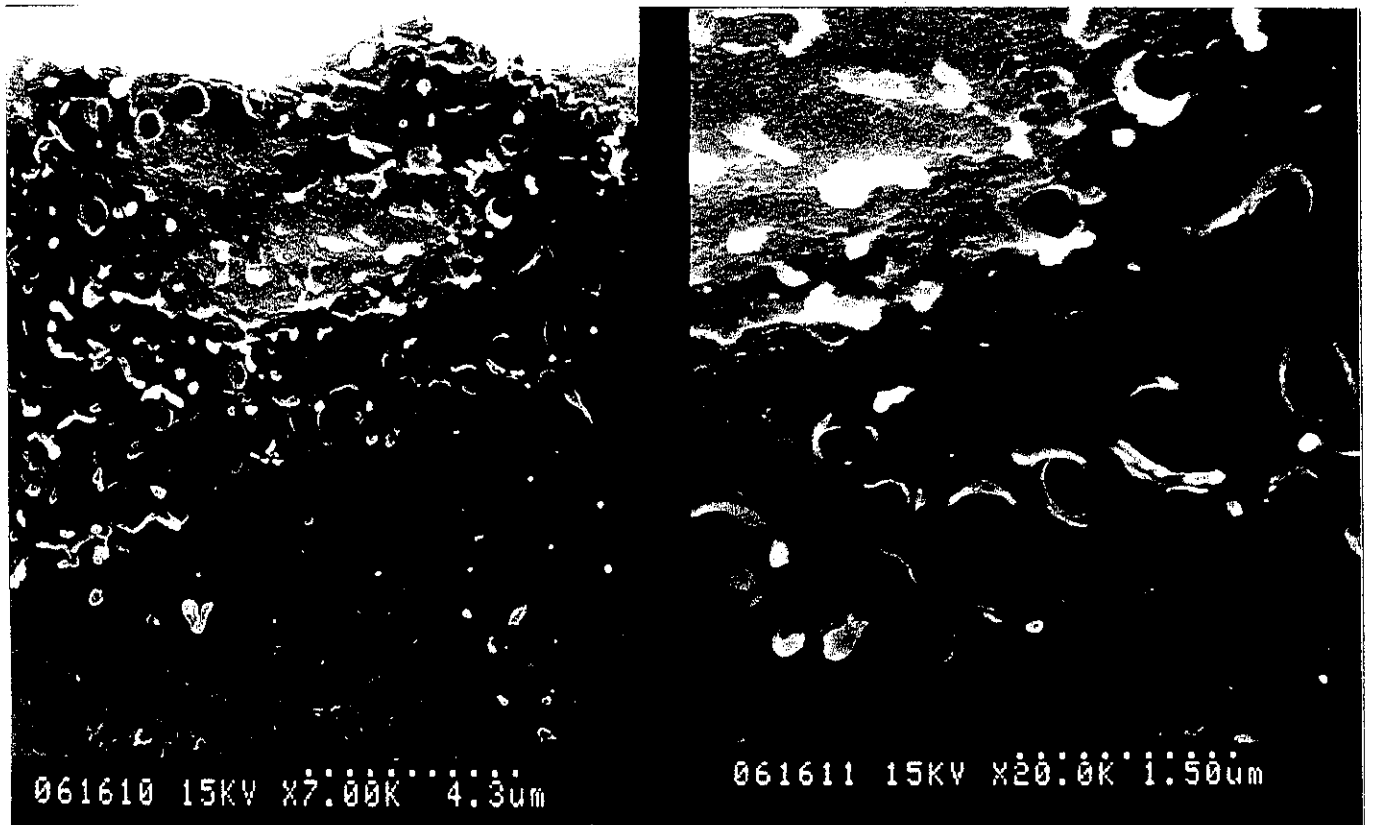


Fig. 2 過剰卵巢刺激群における投与 6 時間後の卵泡血管内皮構造〔左図／全て血管断面：倍率  $\times 7,000$ ，右図／その拡大図：倍率  $\times 20,000$ 〕；血管内皮断面に，直径  $3,000\sim 4,000 \text{ \AA}$  ( $0.3\sim 0.4 \mu\text{m}$ ) の多数の“pore”の出現が観察できる。

## 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」

多胎妊娠の疫学—本邦における多胎児の出産率、死産率並びに死産児中と乳児死亡中における先天異常率—（分担研究：生殖補助医療の安全性に関する研究）

研究協力者 今泉洋子（兵庫大学附属研究所）

#### 研究要旨

1951～1968年と1974～1998年にわたり、日本全国の人口動態統計から得られた多胎出産（出生と死産）資料を用いて多胎の種類別出産率、死産率、死産児中と乳児死亡中におけるふたごと単胎児の先天異常率を調べた。不妊治療のふたごへの影響は1986年までは小さいが、翌年から上昇し1998年には最高値（出産千対9.1）を示している。三つ子出産率は1974年から上昇しはじめ、1985年以降は急上昇しているが、1994年（出産百万対275）に最高値を示した後、横這い傾向を示している。四つ子出産率は1985年以降急上昇し、1994年（出産百万対26.7）に最高値を示した後、1996年に6.4と1/4まで低下したが、1998年には再び8.0と上昇している。なお、この値は1985～1988年（8～11）の水準まで低下している。ふたご死産率は1951年の0.24から47年後には1/3以下、三つ子の死産率は1951年の0.53から0.08へと1/7まで低下している。先天異常率については、今後も継続的な研究が必要である。

#### A. 研究目的

日本全国の多胎の種類別出産率、死産率の動向を明らかにすると共に、多胎児の単胎児に対する危険率の算定を行う。また、二卵性ふたご出産率の地域格差を明らかにするとともに、死産児中並びに乳児死亡中における先天異常率の動向を明らかにする。

#### B. 研究方法

多胎出産率の分析をおこなうために、1951～1968年と1974～1998年における日本全国の人口動態統計から得られた多胎出産（出生と死産）資料を用いた。1986～1998年の卵性別ふたご出産数は出生票と死産票の原テープから作成されたコピーテープを用いて分析を行った。卵性別死産率の分析に用いた多胎の資料は、1975年～1998年、乳児先天異常率

の分析は1995～1998年の資料を用いた。これら死産率と乳児先天異常率の研究は出生票、死亡票、死産票の原テープから作成されたコピーテープを用いて分析を行った。

#### C. 研究結果

##### I. わが国の多胎出産率の年次推移

多胎の種類別出産率を計算するのに、分母は全出産数（出生数と死産数）、分子は多胎の種類別多胎組数（出生と死産を含む）を用いた。

##### 1. ふたご出産率

表1と図1は1951～1968年と1974～1998年のふたご出産率の年次推移を示している。ふたご出産率は1951年に出産千あたり6.4から1968年の6.1と年次に対し横這いであるが、1974～1976

年の3年間は5.8前後と僅かに減少し、1977年には6.2と上昇、その後も僅かながら上昇するが1987年(6.6)以降急上昇し、1998年には9.1に達している。

図2は日本全国における1986～1998年の卵性別ふたご出産率の年次推移を示している。一卵性ふたご出産率は年次に対し横這い傾向にあるが、二卵性ふたご出産率は1987年以降上昇している。1975年には二卵性ふたごが一卵性ふたごの半分であったのが、1996年には等しくなり、1998年には二卵性ふたご(4.6)の方が一卵性ふたご(4.3)より高い値が得られている。したがって、二卵性ふたごの頻度は不妊治療が行われる以前の値に比べ、1996年以降は倍増したことになる。なお、不妊治療が行われていなかった頃に比べ、全ふたご出産率は4割以上も上昇している。

## 2. 三つ子出産率

表1と図1は1951～1968年と1974～1998年の三つ子出産率の年次推移を示している。三つ子出産率は1951年の58(出産百万対)から1968年まで横這い傾向、同じく1974年も58と同じ値を示すが、翌年の1975年には66に上昇、その後も1980年まで徐々に上昇し、1981年には96と急上昇、さらに1982年には104と最高値を示すが、その後4年間は僅かに減少傾向を示している。しかし、1987年の109から再び上昇を続け1994年には275まで上昇するが、1996年と1997年は258と僅かに減少し、1998年には再び275と1994年の水準まで上昇している。

## 3. 四つ子の出産率

表1と図1から四つ子出産率は1951年に百万出産あたり0から1968年の0.5と横這い傾向にある。ところが1974年には3.3と上昇、翌年の1975年にはさらに7.5と2倍以上になるが、その後1984年まで減少し、1985年には再び8.0と急上昇している。四つ子出産率は1986年以降も上昇を続け1993年(17.2)には上昇が止ったかにみえたが、翌年の1994年

には26.7と急上昇、1995年には24.5と僅かに減少、1996年には6.4と1/4まで低下したが、翌年の1997年には12.2、1998年には8.1まで減少している。なお、この値は1985年(8)の水準まで低下している。

## 4. 五つ子の出産率

五つ子出産率は1974～1980年には百万出産あたり0.84(11組)、1981～1987年は0.65(7組)と横這い傾向にあるが、1988～1992年には2.3(15組)と上昇、1993～1998年には2.1(16組)と横這い傾向にある。なお、最新年次の値は1974～1980年の値の2.5倍も上昇している。

## 5. 三つ子以上の多胎出産率

表1に三つ子以上の多胎出産率の年次推移を示している。三つ子以上の多胎出産率の計算に用いた分子は三つ子以上の多胎分娩数である。三つ子以上の多胎出産率(出産百万対)は、1951～1968年までは横這い(平均値は63)傾向にあるが、1974年(62)から1980年(80)まで徐々に上昇し、その後1982年(110)まで急上昇するが、1983～1984年(90-94)は減少、翌年(96)から再び上昇し1988年(118)以降は急上昇し、1994～1995年には302-304まで上昇するが、翌年以降は265-285と減少している。

## 6. 卵性別ふたご出産率の地域格差

図2は全国の値とともに各県における1986～1998年の卵性別ふたご出産率の年次推移を示している。全国を省いた都道府県における、各年次の卵性別ふたご出産率の値は3年間の移動平均を用いた。但し、1986年と1998年の値は2年間の平均値である。

一卵性ふたご出産率は殆どの県で年次に対し横這い傾向を示しているが、茨城県、栃木県、富山県、石川県、大阪府、山口県、高知県、宮崎県、鹿児島県では年次に対し、近年上昇傾向が見られる。なお、一卵性ふたご出産率の上昇は体外受精の場合に報告されている(Derom et

al.,1987)。

次に、二卵性ふたご出産率の年次推移をみることにしたい。全年次を通し、一卵性ふたごの方が二卵性ふたごより高い県は、北海道、青森県、秋田県、福島県、千葉県、東京都、大阪府、宮崎県、鹿児島県の9県のみである。48都道府県の中で一番早く二卵性ふたごの方が一卵性ふたご出産率より高くなった県は、福岡県で1991年、次が静岡県と滋賀県で1992年、新潟県と鳥取県は1993年である。1986～1998年間で二卵性ふたご出産率の上昇が一番大きい県は佐賀県4.5倍、鳥取県と香川県3.1倍、京都府2.9倍、新潟県2.7倍、宮城県と岐阜県2.5倍である。なお、1998年に一番高い二卵性ふたご出産率を示した県は新潟県(7.9)、次は香川県(7.2)、大分県(6.9)、長野県(6.4)である。

## 7. 卵性別ふたご出産率と母年齢

図3は1960～1967年と1998年における卵性別ふたご出産率と母年齢の関係を示している。両年次群ともに一卵性ふたご出産率は母年齢に対し横這い傾向にあるが、二卵性ふたご出産率は母年齢とともに35～39歳まで上昇し、40歳以上で減少している。両年次群格差は35～39歳で一番高く2.3倍、30～34歳で2.2倍、25～29歳で1.8倍である。30歳代で二卵性ふたご出産率が高いのは、これらの年齢群で特に不妊治療を受けているからである。

## II. 多胎の種類別死産率

多胎の種類別死産率の動向については、平成7年度の厚生省心身障害研究「多胎妊娠の管理及びケアに関する研究」の中で筆者が担当した「多胎妊娠の疫学」の中で報告した(今泉,1996)。ここでは、1995年以降の資料を追加した結果、並びに卵性別死産率の動向について述べたい。

### 1. 年次推移

表2は多胎児の種類別出生数、死産数、死産率の動向を示している。ふたごの死産

率は1951年の0.24から1958年の0.26まで僅かに上昇し、翌年から減少に転じ1967年には0.18、1988年には0.1を下まわり1998年には0.07まで低下している。したがって、ふたご死産率は1951年から47年後には1/3以下まで減少したことになる。なお、ふたご死産率は日本人全体の値に比べ全年次を通し2.1～2.7倍も高い。

三つ子死産率は1951年から1961年まで上昇した後に1975年まで急速に減少、その後も減少を続けており、1998年にはふたごの死産率に近い値を示している。三つ子死産率も日本人全体の値に比べ3.2～6.3倍も高い。なお、多胎児の危険率は年次とともに減少している。

図4はふたごと三つ子の性別死産率の年次推移を示している。ふたご死産率は男子の方が女子より有意に高い値を示しているが、三つ子死産率は1960～1983年頃まで男女差はみられない。ふたごに比べ三つ子死産率の減少は著しく、1986年以降は男子のふたごと女子の三つ子死産率は同程度の値を示している。

表2から1951～1968年の四つ子死産率は0.77と高い値を示しているが、1974～78年は0.4と減少し、1994～1998年には0.17まで低下している。したがって、この間に四つ子死産率は1/5まで低下したことになる。

五つ子の死産率は1974～78年の0.75から徐々に減少し、1994～1998年には0.42とほぼ半減している。

## 2. 出産順位

### a. ふたご

図5はふたごの出産順位別死産率の年次推移を示している。第2子ふたご死産率は1979年の0.13から1998年の0.07、第2子のそれぞれの値は0.11と0.06であるから、死産率は第1子、第2子ともに半減している。全ての年次で、ふたごの第2子の方が第1子より有意に高い死産率を示している。

### b. 三つ子

表3から三つ子の出産順位別死産率の年

次推移をみると、殆どの年次で三つ子の第3子は第1子、第2子より僅かに高い死産率を示している。なお、第2子と第1子は同程度の値を示している。

### c. 四つ子と五つ子

表4から四つ子の出産順位別死産率をみると、1984年以降は第4子が一番高い死産率を示し、年次群と共に減少している。次に高い値は第1子であり第2子と第3子は同程度の値を示している。しかしながら、出産順位別にも、年次別にも四つ子死産率の減少は統計的に有意差はみられない。

五つ子の出産順位別死産率を1986年以前と以後に分けてみると、1974～1986年の五つ子死産率は第1子と第2子でともに低い値(0.47)を示しているが、第3子(0.59)から急速に上昇し第5子では0.77と高い値を示している。一方、1987～1998年の五つ子死産率は第2子で一番低く(0.38)、第5子で一番高い値(0.44)を示すが、殆ど出産順位の影響はみられない。

## 2. 卵性別ふたご死産率の動向

図6は1975年～1998年における卵性別ふたご死産率の年次推移を示している。一卵性、二卵性ふたご死産率は年次とともに減少している。一卵性ふたご死産率の二卵性ふたごに対する危険率は1975～1982年までは2前後であるが、1983年以降は危険率が上昇し1998年には3.5倍に達している。

## Ⅲ. 先天異常

先天異常率の分析として死産児における先天異常率と乳児の先天異常率を単胎児とふたご間で比較を行った。

### 1. 死産児中の先天異常割合

死産児中における先天異常の割合は1979年～1998年まで得られる。しかしながら、ICD-9(1979-1994年)とICD-10(1995年以降)では先天異常の死因分類番号が異なるため、単胎児とふたごの比較は1994年以前と以後に分けて分析を行った。

### a. 1979-1994年

表5は単胎児とふたごが先天異常で死産した数と死産児の先天異常率を示している。死産児の中での全ふたごの先天異常率(3.3%)は全単胎児の値(2.4%)より統計的に有意に高い(95%信頼区間(CI)は1.3-1.5)。死産数が少ない先天異常を省いて、死因別に単胎児に対するふたご先天異常率の危険率をみると、無脳症(ICD740)は0.80(95%CIは0.70-0.92)とふたごの方が単胎児より有意に低い値を示している。同様に、染色体異常(ICD758)も、ふたごの方が単胎児より有意に低い値(0.35; 95%CIは0.17-0.73)を示している。一方、ふたごの方が単胎児より有意に高い危険率を示す先天異常は消化系のその他の先天異常(ICD751)で1.83(95%CIは1.09-3.08)、その他及び詳細不明の先天異常(ICD759)は2.70(95%CIは2.50-2.95)と高い危険率を示していることがわかる。

### b. 1995-1998年

表6は先天異常で死産した単胎児とふたごの数と死産児の先天異常率を示している。死産児の中での全ふたごの先天異常率(3.8%)は全単胎児の値(2.8%)より有意に高い値を示している(95%信頼区間(CI)は1.2-1.6)。死産数が少ない奇形を省いて、死因別にふたごの単胎児に対する危険率をみると、呼吸器系の先天奇形(Q30-Q34)は2.1倍(CI=1.0-4.3)、その他の先天奇形(Q80-Q89)は2.0倍(CI=1.7-2.5)もふたごの方が有意に高い先天異常率が得られた。

### 2. 乳児先天異常率

1995年から乳児死亡は単・多胎児の区別ができるようになった。そこで、乳児死亡した単胎児とふたごの中で先天異常で死亡した率を計算した。表7から明らかのように死亡数が少ない先天異常を省けば、筋骨格系の先天奇形および変形(Q65-Q79)と染色体異常、他に分類されないもの(Q90-Q99)を省き、ふたごの方



が単胎児より有意に高い先天異常率を示している。乳児死亡全体でみるとふたごの値(3.7)は単胎児の値(1.3)に比べ2.8倍も高い値を示している。

### 3. ふたごと単胎児の無脳症発生率

無脳児の殆どは死産であり、生まれても一週間以内に死亡する。そこで、人口動態統計の死産票と死亡票を用いれば、無脳症の発生率を推定できる。しかしながら、無脳症は超音波診断等により妊娠初期に診断できるため、無脳児を妊娠12週以前に中絶した場合には、死産届けを提出する必要がない。このため無脳症の登録は過小評価されることになる。しかしながら、ふたごと単胎児の無脳症発生率の比較には、人口動態統計が利用できると思われる。

1995～1998年に無脳症で死産したふたごは56件、単胎児は1018件である。無脳症による乳児死亡数は、ふたごが19人、単胎児が33人である。したがって、無脳症発生率(出産千対)は、ふたごが0.85、単胎児が0.22となり、ふたごの相対危険率は3.9倍(CI=3.1-5.0)で、ふたごは単胎児より有意に高い無脳症発生率を示している。

### D. 考 察

1968年以前と以降の多胎出産率を比べることにより、排卵誘発剤や体外受精の影響をみるができる。多胎出産率は1951～1968年まで横這い傾向にあるが、三つ子以上の多胎出産率は1974年から上昇をはじめ、1985年以降は急上昇しているが、この上昇は1994年を境に1996年まで減少するが、翌年から上昇している。なお、1998年の三つ子出産率は1951～1968年の値より4.7倍、四つ子は8.7倍も上昇している。ふたご出産率は1986年までは横這い傾向にあるが、1987年以降上昇し続け、1998年には最高値に達している。この上昇は2卵性ふたご出産率の上昇によるものである。

図2から明らかなように、二卵性ふたご出産率の地域格差は大きい。ある年次

から二卵性ふたご出産率が急上昇している地域では、不妊治療を行う医療機関が出現したと思われるが、これらについて実証できる統計資料は得られていない。

ふたご死産率は1951年の0.24から47年後には1/3以下、三つ子の死産率は1951年の0.53から0.08へと1/7まで低下している。多胎児死産率の急速な減少は、多胎妊娠の管理および周産期医療の進歩によるものと思われる。

### E. 結 論

不妊治療のふたごへの影響は1986年までは小さいが、翌年から上昇し1998年は最高値を示している。三つ子出産率は1974年から上昇しはじめ、1985年以降は急上昇しているが、1994年に最高値を示した後、横這い傾向を示している。四つ子出産率は1985年以降急上昇し、1994年に最高値に達するが、翌年から減少傾向にある。この減少傾向は減数手術による可能性が示唆されている(青野ら, 1998)が、更に検討が必要である。

ふたご死産率は1951年の0.24から47年後には1/3以下、三つ子の死産率はこの間に1/7以下、四つ子死産率は1/5にまで減少している。

先天異常率については、今後も継続的な研究が必要である。

### 文 献

- 1) Derom C., Derome R., Vlietinck R., Van den Berghe H., Thiery M. Increased Monozygotic twinning rate after Ovulation induction. Lancet 1987, i, 1236-38.
- 2) 今泉洋子, 「多胎妊娠の疫学—本邦における多胎妊娠の現状と多胎出産率の地域格差—」, 平成7年度厚生省心身障害研究「多胎妊娠の管理及びケアに関する研究」, pp.5-30, 1996年.
- 3) 青野敏博, 苛原稔, 田原隆三, 藤間芳郎, 矢内原巧, 「超多胎妊娠の動向と不妊治療の今後の課題—不妊治療の実態調査の再分析—」平成9年度厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に

関する研究」, pp. 132-138, 1998 年

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Imaizumi, Y. A comparative study of twinning and triplet rates in 17 countries, 1972-1996. *Acta Genet Med Gemellol* 47:101-114 (1998).

今泉洋子「わが国における多胎児出産の動向」、『ツインズ』第 30 号、12-15、1999.

### 2. 学会発表

Imaizumi, Y. Reducing perinatal mortality rates in single, twin and triplet births, and influencing factors in Japan, 1980-1997. The XV International Scientific Meeting of the International Eoidemiological Association. in Florence(1999.9.3).

今泉洋子「卵性別ふたご出産率の動向, 1975~1997 年」、第 10 回日本疫学学会、2000 年 1 月 27 日、米子市

表1. 多胎の種類別組数と出産率の年次推移, 1951~1968年と1974~1998年

年次	多胎出産組数						多胎出産率			
	ふたご	三つ子	四つ子	五つ子	六つ子	七つ子	ふたご (出産千対)	三つ子 (出産百万対)	四つ子 (出産百万対)	三つ子以上 (出産百万対)
1951	15143	136	0	0	0	0	6.43	57.75	0	57.75
1952	14007	125	2	0	0	0	6.34	56.59	0.91	57.49
1953	13053	91	0	0	0	0	6.33	44.15	0	44.15
1954	12655	103	2	0	0	0	6.47	52.64	1.02	53.66
1955	12042	130	5	0	0	0	6.29	67.92	2.61	70.53
1956	11725	102	3	0	0	0	6.36	55.31	1.63	56.93
1957	11407	96	3	0	0	0	6.54	55.08	1.72	56.80
1958	11817	109	2	0	0	0	6.43	59.28	1.09	60.37
1959	11579	95	0	0	0	0	6.40	52.54	0	52.54
1960	11159	88	1	0	0	0	6.25	49.29	0.56	49.85
1961	11394	103	2	0	0	0	6.44	58.22	1.13	59.35
1962	11454	101	1	0	0	0	6.38	56.24	0.56	56.79
1963	11638	105	0	0	0	0	6.34	57.22	0	57.22
1964	12168	93	5	0	0	0	6.46	49.34	2.65	51.99
1965	12266	107	1	0	0	0	6.18	53.90	0.50	54.40
1966	9848	91	2	0	0	0	6.53	60.30	1.33	61.62
1967	13212	110	2	0	0	0	6.34	52.76	0.96	53.72
1968	12347	117	1	0	0	0	6.13	58.06	0.50	58.56
1974	12392	124	7	1	0	0	5.79	57.95	3.27	61.69
1975	11805	132	13	2	0	0	5.89	65.89	6.49	73.38
1976	11269	129	6	2	1	0	5.82	66.85	2.97	71.38
1977	11477	131	2	3	0	0	6.20	70.62	0.68	72.91
1978	11094	129	8	0	0	0	6.18	71.64	4.18	75.81
1979	11004	129	8	1	1	0	6.38	74.59	4.64	80.01
1980	10583	126	4	2	0	0	6.40	76.16	2.42	79.79
1981	10426	154	5	2	0	0	6.48	95.94	3.11	100.29
1982	10398	165	8	2	0	0	6.53	103.75	4.86	109.87
1983	10299	143	4	1	0	0	6.52	90.68	2.53	93.84
1984	10211	136	4	0	0	0	6.54	87.06	2.56	89.62
1985	9806	131	12	0	0	0	6.53	87.52	8.00	95.52
1986	9399	131	12	1	0	0	6.49	90.43	8.28	99.40
1987	9318	154	15	1	1	0	6.61	109.18	10.63	121.23
1988	9236	150	12	0	1	0	6.72	109.44	8.74	118.30
1989	9074	158	15	4	1	0	6.97	121.35	11.52	136.71
1990	8933	214	17	3	1	0	7.00	168.04	13.33	184.51
1991	9142	225	20	4	0	0	7.18	176.38	15.70	195.22
1992	9428	288	25	4	0	0	7.50	228.69	19.68	251.55
1993	9644	286	22	6	0	0	7.82	231.88	17.23	253.98
1994	10662	352	35	2	0	1	8.32	274.98	26.73	304.06
1995	10529	337	30	3	0	1	8.58	274.77	24.46	302.49
1996	11094	321	8	1	0	0	8.90	257.61	6.42	264.83
1997	11080	318	15	1	0	0	9.00	258.28	12.18	271.28
1998	11286	341	10	3	0	0	9.09	274.53	8.05	284.99

表2. ふたご、三つ子、四つ子、五つ子死産率の年次推移、1951-1968年と1974-1998年

年次	ふたご				三つ子				四つ子				五つ子			
	出生数	死産数	出産数	死産率	出生数	死産数	出産数	死産率	出生数	死産数	出産数	死産率	出生数	死産数	出産数	死産率
1951	23,088	7,198	30,286	0.238	191	217	408	0.532	0	0	0		0	0	0	
1952	21,326	6,688	28,014	0.239	165	210	375	0.560	4	4	8		0	0	0	
1953	19,525	6,581	26,106	0.252	139	134	273	0.491	0	0	0		0	0	0	
1954	18,869	6,441	25,310	0.254	121	188	309	0.608	0	8	8		0	0	0	
1955	17,889	6,195	24,084	0.257	193	197	390	0.505	2	18	20		0	0	0	
1956	17,410	6,040	23,450	0.258	125	181	306	0.592	2	10	12		0	0	0	
1957	16,855	5,959	22,814	0.261	131	157	288	0.545	0	12	12		0	0	0	
1958	17,386	6,248	23,634	0.264	129	198	327	0.606	0	8	8		0	0	0	
1959	17,094	6,064	23,158	0.262	112	173	285	0.607	0	0	0		0	0	0	
1960	16,551	5,767	22,318	0.258	116	148	264	0.561	0	4	4		0	0	0	
1961	16,888	5,900	22,788	0.259	111	198	309	0.641	4	4	8		0	0	0	
1962	17,263	5,645	22,908	0.246	136	167	303	0.551	3	1	4		0	0	0	
1963	17,587	5,689	23,276	0.244	153	162	315	0.514	0	0	0		0	0	0	
1964	19,021	5,315	24,336	0.218	148	131	279	0.470	6	14	20		0	0	0	
1965	19,577	4,955	24,532	0.202	173	148	321	0.461	0	4	4		0	0	0	
1966	15,357	4,339	19,696	0.220	142	131	273	0.480	0	8	8		0	0	0	
1967	21,810	4,614	26,424	0.175	182	148	330	0.448	4	4	8		0	0	0	
1968	20,522	4,172	24,694	0.169	199	152	351	0.433	4	0	4	0.77	0	0	0	-
...																
1974	21,499	3,285	24,784	0.133	231	141	372	0.379	11	17	28		0	5	5	
1975	20,615	2,995	23,610	0.127	274	122	396	0.308	41	11	52		3	7	10	
1976	19,792	2,745	22,537	0.122	272	116	388	0.299	8	15	23		5	5	10	
1977	20,215	2,738	22,953	0.119	282	110	392	0.281	1	4	5		2	13	15	
1978	19,673	2,515	22,188	0.113	317	69	386	0.179	22	8	30	0.40	0	0	0	0.75
1979	19,442	2,565	22,007	0.117	284	102	386	0.264	28	4	32		4	1	5	
1980	18,891	2,274	21,165	0.107	289	89	378	0.235	8	8	16		7	3	10	
1981	18,626	2,226	20,852	0.107	361	102	463	0.220	16	4	20		5	5	10	
1982	18,606	2,190	20,796	0.105	363	133	496	0.268	26	5	31		0	10	10	
1983	18,451	2,146	20,597	0.104	322	108	430	0.251	16	0	16	0.18	3	2	5	0.53
1984	18,270	2,151	20,421	0.105	318	90	408	0.221	11	5	16		0	0	0	
1985	17,612	1,999	19,611	0.102	307	87	394	0.221	29	19	48		0	0	0	
1986	16,844	1,954	18,798	0.104	308	85	393	0.216	35	13	48		5	0	5	
1987	16,765	1,871	18,636	0.100	360	102	462	0.221	47	13	60		0	5	5	
1988	16,647	1,825	18,472	0.099	386	65	451	0.144	43	5	48	0.25	0	0	0	0.50
1989	16,452	1,695	18,147	0.093	386	88	474	0.186	42	18	60		9	11	20	
1990	16,141	1,724	17,865	0.097	539	104	643	0.162	47	21	68		3	12	15	
1991	16,662	1,622	18,284	0.089	589	85	674	0.126	74	6	80		10	10	20	
1992	17,312	1,544	18,856	0.082	741	122	863	0.141	81	18	99		13	7	20	
1993	17,821	1,467	19,288	0.076	745	113	858	0.132	60	25	85	0.22	30	0	30	0.38
1994	19,774	1,550	21,324	0.073	940	117	1057	0.111	113	24	137		5	5	10	
1995	19,475	1,571	21,058	0.075	883	123	1011	0.122	102	18	120		5	10	15	
1996	20,582	1,592	22,174	0.072	888	72	960	0.075	28	4	32		5	0	5	
1997	20,729	1,415	22,144	0.064	844	106	950	0.112	47	13	60		5	0	5	
1998	21,063	1,494	22,572	0.066	944	77	1023	0.075	34	6	40	0.17	9	6	15	0.42