

表3. 三つ子の出産順位別死産率の年次推移, 1979~1998年

年次	出生数				死産数				死産率 (出産千対)			
	第1子	第2子	第3子	総数	第1子	第2子	第3子	総数	第1子	第2子	第3子	総数
1979	94	93	95	284	34	34	34	102	266	268	264	264
1980	102	96	91	289	24	31	34	89	190	244	272	235
1981	126	119	116	361	28	34	40	102	182	222	256	220
1982	126	123	114	363	40	43	50	133	241	259	305	268
1983	109	109	104	322	36	33	39	108	248	232	273	251
1984	107	105	106	318	29	32	29	90	213	234	215	221
1985	104	103	100	307	27	29	31	87	206	220	237	221
1986	105	103	100	308	25	28	32	85	192	214	242	216
1987	120	122	118	360	35	31	36	102	226	203	234	221
1988	130	131	125	386	20	20	25	65	133	132	167	144
1989	132	127	127	386	26	31	31	88	165	196	196	186
1990	186	180	173	539	29	34	41	104	135	159	192	162
1991	199	198	192	589	26	27	32	85	116	120	143	126
1992	248	248	245	741	41	40	41	122	142	139	143	141
1993	251	254	240	745	34	33	46	113	119	115	161	132
1994	316	314	310	940	36	38	43	117	102	108	122	111
1995	298	299	286	883	37	36	50	123	110	107	149	122
1996	297	297	294	888	22	23	27	72	69	72	84	75
1997	283	282	279	844	34	34	38	106	107	108	120	112
1998	318	315	311	944	23	25	28	76	67	74	83	75

表4. 四つ子(1974~1998年)と五つ子(1974~1998年)の出産順位別死産率

	出産順位	四つ子				五つ子	
		1979-1983	1984-1988	1989-1993	1994-1998	1974-1986	1987-1998
出生数	第1子	23	42	75	83	9	19
	第2子	24	42	77	83	9	20
	第3子	24	42	79	81	7	18
	第4子	23	39	73	77	5	19
	第5子	—	—	—	—	4	18
死産数	第1子	6	13	24	14	8	13
	第2子	5	13	21	14	8	12
	第3子	5	13	19	16	10	14
	第4子	5	16	24	21	12	13
	第5子	—	—	—	—	13	14
死産率	第1子	0.207	0.236	0.242	0.144	0.471	0.406
	第2子	0.172	0.236	0.214	0.144	0.471	0.375
	第3子	0.172	0.236	0.194	0.165	0.588	0.438
	第4子	0.179	0.291	0.247	0.214	0.706	0.406
	第5子	—	—	—	—	0.765	0.438

表5. 死産児におけるふたごと単胎児の先天異常率、1979～1994年

ICD番号	死産した先天異常数		先天異常率(死産千対)		死 因
	ふたご	単胎児	ふたご	単胎児	
740	222	8820	7.21	8.97	無脳症及び類似異常
741	9	393	0.29	0.40	二分脊椎
742	85	2437	2.76	2.48	神経系のその他の先天異常
743	1	28	0.03	0.03	眼の先天異常
744	1	90	0.03	0.09	耳、顔及び頭の先天異常
745	0	60	0.00	0.06	心臓球の異常及び中隔閉鎖異常
746	25	999	0.81	1.02	心臓のその他の先天異常
747	2	68	0.06	0.07	循環系のその他の先天異常
748	7	346	0.23	0.35	呼吸系の先天異常
749	16	336	0.52	0.34	口蓋裂及び唇裂
750	0	87	0.00	0.09	上部消化管のその他の先天異常
751	15	262	0.49	0.27	消化系のその他の先天異常
752	1	38	0.03	0.04	生殖器の先天異常
753	5	210	0.16	0.21	泌尿器の先天異常
754	3	25	0.10	0.03	主要先天性筋骨格異常
755	10	298	0.32	0.30	四肢のその他の先天異常
756	70	1908	2.27	1.94	その他の筋骨格先天異常
757	0	19	0.00	0.02	外皮の先天異常
758	7	641	0.23	0.65	染色体異常
759	524	6267	17.01	6.37	その他及び詳細不明の先天異常
総 数	1001	23332	32.50	23.73	

表6. 死産児におけるふたごと単胎児の先天異常率、1995～1998年

ICD番号	ICD番号	死産した 先天異常数		先天異常率(死産千対)		死 因	
		ふたご	単胎児	ふたご	単胎児		
Q00-07		71	1515	11.69	9.96	神経系の先天奇形	
	Q000	56	1018	9.22	6.69	無脳症	
	Q01	3	88	0.49	0.45	脳瘤	
	Q02	0	14	0.00	0.09	小頭症	
	Q03	7	249	1.15	1.64	先天性水頭症	
	Q04	4	100	0.66	0.66	脳のその他の先天奇形	
	Q05	0	46	0.00	0.30	二分脊椎	
	Q06	0	3	0.00	0.02	脊髄のその他の先天奇形	
	Q07	1	17	0.16	0.11	神経系のその他の先天奇形	
Q10-18		21	35	0.33	0.23	眼、耳、顔面および頸部の先天奇形	
	Q10	2	0	0.33	0.00	眼瞼、涙器及び眼窩の先天奇形	
	Q11	0	1	0.00	0.01	無眼球、小眼球及び巨大眼球	
	Q13	0	1	0.00	0.01	前眼部の先天奇形	
	Q15	0	2	0.00	0.01	眼のその他の先天奇形	
	Q16	0	1	0.00	0.01	聴覚障害の原因となる耳の先天奇形	
	Q17	0	7	0.00	0.05	耳のその他の先天奇形	
	Q18	0	23	0.00	0.15	顔面及び頸部のその他の先天奇形	
	Q20-28		8	223	1.32	1.47	循環器系の先天奇形
Q20		1	8	0.16	0.05	心臓の房室および結合部の先天奇形	
Q21		0	27	0.00	0.18	心(臓)中隔の先天奇形	
Q22		0	6	0.00	0.04	肺動脈弁および三尖弁の先天奇形	
Q23		0	3	0.00	0.02	大動脈弁および僧帽弁の先天奇形	
Q24		6	152	0.99	1.00	心臓のその他の先天奇形	
Q25		0	5	0.00	0.03	大型動脈の先天奇形	
Q26		0	0	0.00	0.00	大型静脈の先天奇形	
Q27		1	19	0.16	0.12	末梢血管系のその他の先天奇形	
Q28		0	3	0.00	0.02	循環器系のその他の先天奇形	
Q30-34		8	95	1.32	0.62	呼吸器系の先天奇形	
	Q30	0	1	0.00	0.01	鼻の先天奇形	
	Q31	0	2	0.00	0.01	咽頭の先天奇形	
	Q32	0	6	0.00	0.04	気管および気管支の先天奇形	
	Q33	7	84	1.15	0.55	肺の先天奇形	
	Q34	1	2	0.16	0.01	呼吸器系のその他の先天奇形	
Q35-37		2	37	0.33	0.24	口唇および口蓋裂	
	Q35	0	15	0.00	0.10	口蓋裂	
	Q36	1	6	0.16	0.04	唇裂	
	Q37	1	16	0.16	0.11	唇裂を伴う口蓋裂	
Q38-45		3	84	0.49	0.55	消化器系のその他の先天奇形	
	Q38	0	3	0.00	0.02	舌、口及び咽頭のその他の先天奇形	
	Q39	0	7	0.00	0.05	食道の先天奇形	
	Q40	0	0	0.00	0.00	上部消化管のその他の先天奇形	
	Q41	0	14	0.00	0.09	小腸の先天(性)欠損、閉鎖および狭窄	
	Q42	1	7	0.16	0.05	大腸の先天(性)欠損、閉鎖および狭窄	
	Q43	0	9	0.00	0.06	腸のその他の先天奇形	
	Q44	1	8	0.16	0.05	胆嚢、胆管および肝の先天奇形	
	Q45	1	36	0.16	0.24	消化器系のその他の先天奇形	
	Q50-56		0	1	0.00	0.01	性器の先天奇形
Q54		0	1	0.00	0.01	尿道下破裂	
Q60-64		2	140	0.33	0.92	尿路系の先天奇形	
	Q60	1	79	0.16	0.52	腎の無発生およびその他の減形成	
	Q61	0	24	0.00	0.16	嚢胞性腎疾患	
	Q62	0	2	0.00	0.01	腎盂の先天性閉塞性欠損及び尿管の先天奇形	
	Q63	0	16	0.00	0.11	腎のその他の先天奇形	
	Q64	1	19	0.16	0.12	尿路系のその他の先天奇形	
	Q65-79		26	532	4.28	3.50	筋骨格系の先天奇形および変形
Q66		0	1	0.00	0.01	足の先天変形	
Q67		0	3	0.00	0.02	頭部、顔面、脊柱及び胸部の先天筋骨格変形	
Q68		0	0	0.00	0.00	その他の先天筋骨格変形	
Q69		0	6	0.00	0.04	多指	
Q70		0	3	0.00	0.02	合指	
Q71		0	6	0.00	0.04	上肢の減形成	
Q72		0	4	0.00	0.03	下肢の減形成	
Q73		0	31	0.00	0.20	詳細不明の肢の減形成	
Q74		0	12	0.00	0.08	肢のその他の先天奇形	
Q75		6	71	0.99	0.47	頭蓋および顔面骨のその他の先天奇形	
Q76		0	3	0.00	0.02	脊柱及び骨性胸郭の先天奇形	
Q77		2	55	0.33	0.36	骨軟骨異形成症、長管骨および脊椎の成長障害を伴うもの	
Q78		0	16	0.00	0.11	その他の骨軟骨異形成	
Q79		18	321	2.96	2.11	筋骨格系の先天奇形、他に分類されないもの	
Q80-89		97	1186	15.97	7.80	その他の先天奇形	
	Q80	0	0	0.00	0.00	先天性魚りんせん	
	Q81	0	0	0.00	0.00	表皮水疱症	
	Q82	0	9	0.00	0.06	皮膚のその他の先天奇形	
	Q84	0	1	0.00	0.01	外皮のその他の先天奇形	
	Q86	0	0	0.00	0.00	既知の外因による先天奇形症候群、他に分類されないもの	
	Q87	0	11	0.00	0.07	多系統に及ぶその他の明示された先天奇形症候群	
	Q89	97	1165	15.97	7.66	その他の先天奇形、他に分類されないもの	
	Q90-99		9	356	1.48	2.34	染色体異常、他に分類されないもの
Q90		0	33	0.00	0.22	ダウン症候群	
Q91		1	103	0.16	0.68	エドワーズ症候群及びパトー症候群	
Q92		0	4	0.00	0.03	常染色体のその他のトリソミー及び部分トリソミー、他に分類されないもの	
Q93		0	1	0.00	0.01	常染色体のモノソミー及び欠失、他に分類されないもの	
Q96		2	5	0.33	0.03	ターナー症候群	
Q98		0	2	0.00	0.01	その他の性染色体異常、男性表現型、他に分類されないもの	
Q99		6	208	0.99	1.37	その他の染色体異常、他に分類されないもの	
総数			228	4204	37.55	27.93	

表7. 乳児死亡児におけるふたごと単胎児の先天異常率、1995～1998年

ICD番号	乳児死亡による先天異常数		乳児先天異常率(出生千対)		ふたごの 相対危険率	死 因
	ふたご	単胎児	ふたご	単胎児		
Q00-07	29	283	0.35	0.06	5.89	神経系の先天奇形
Q10-18	1	2	0.01	0.00	—	眼、耳、顔面および頸部の先天奇形
Q20-28	155	3055	1.89	0.65	2.92	循環器系の先天奇形
Q30-34	51	724	0.62	0.15	4.05	呼吸器系の先天奇形
Q35-37	1	4	0.01	0.00	—	口唇および口蓋裂
Q38-45	10	220	0.12	0.05	2.61	消化器系のその他の先天奇形
Q50-56	0	1	0.00	0.00	—	性器の先天奇形
Q60-64	13	173	0.16	0.04	4.32	尿路系の先天奇形
Q65-79	11	421	0.13	0.09	1.50	筋骨格系の先天奇形および変形
Q80-89	20	341	0.24	0.07	3.37	その他の先天奇形
Q90-99	10	984	0.12	0.21	0.58	染色体異常,他に分類されないもの
総 数	301	6208	3.68	1.32	2.79	

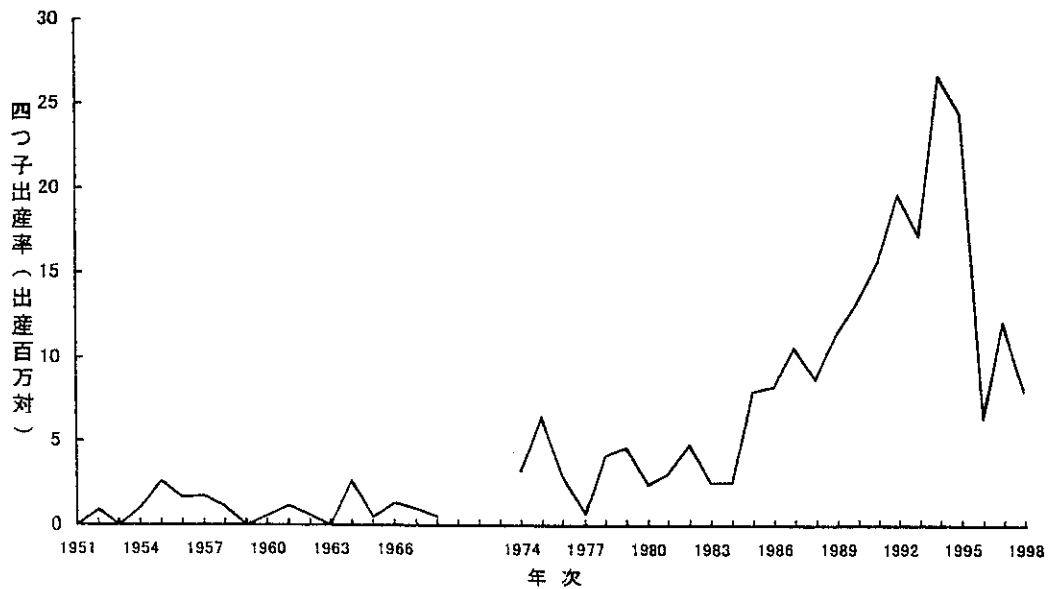
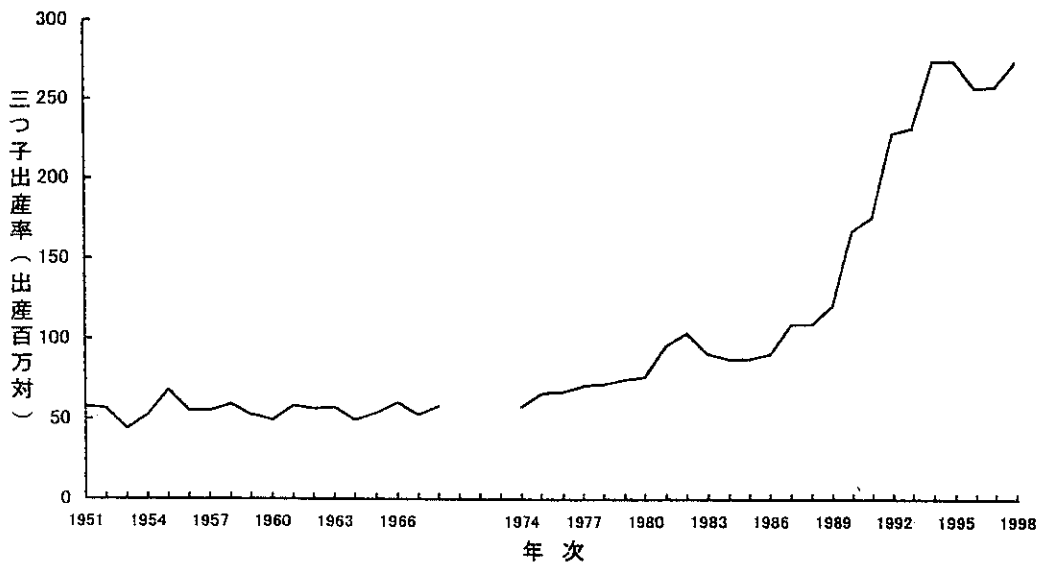
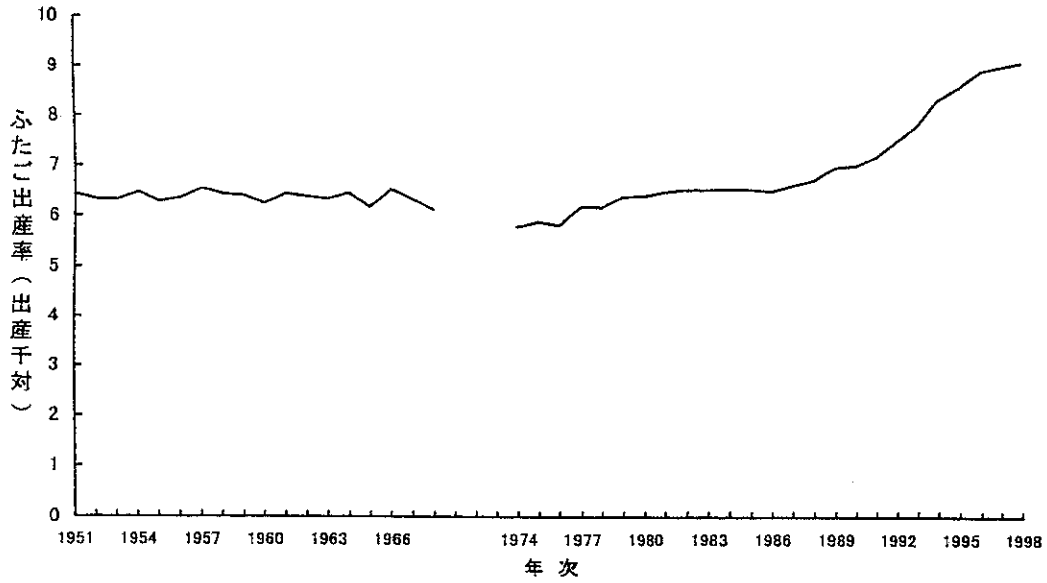


図1. ふたご、三つ子、四つ子出産率の年次推移、  
1951～1968年と1974～1998年

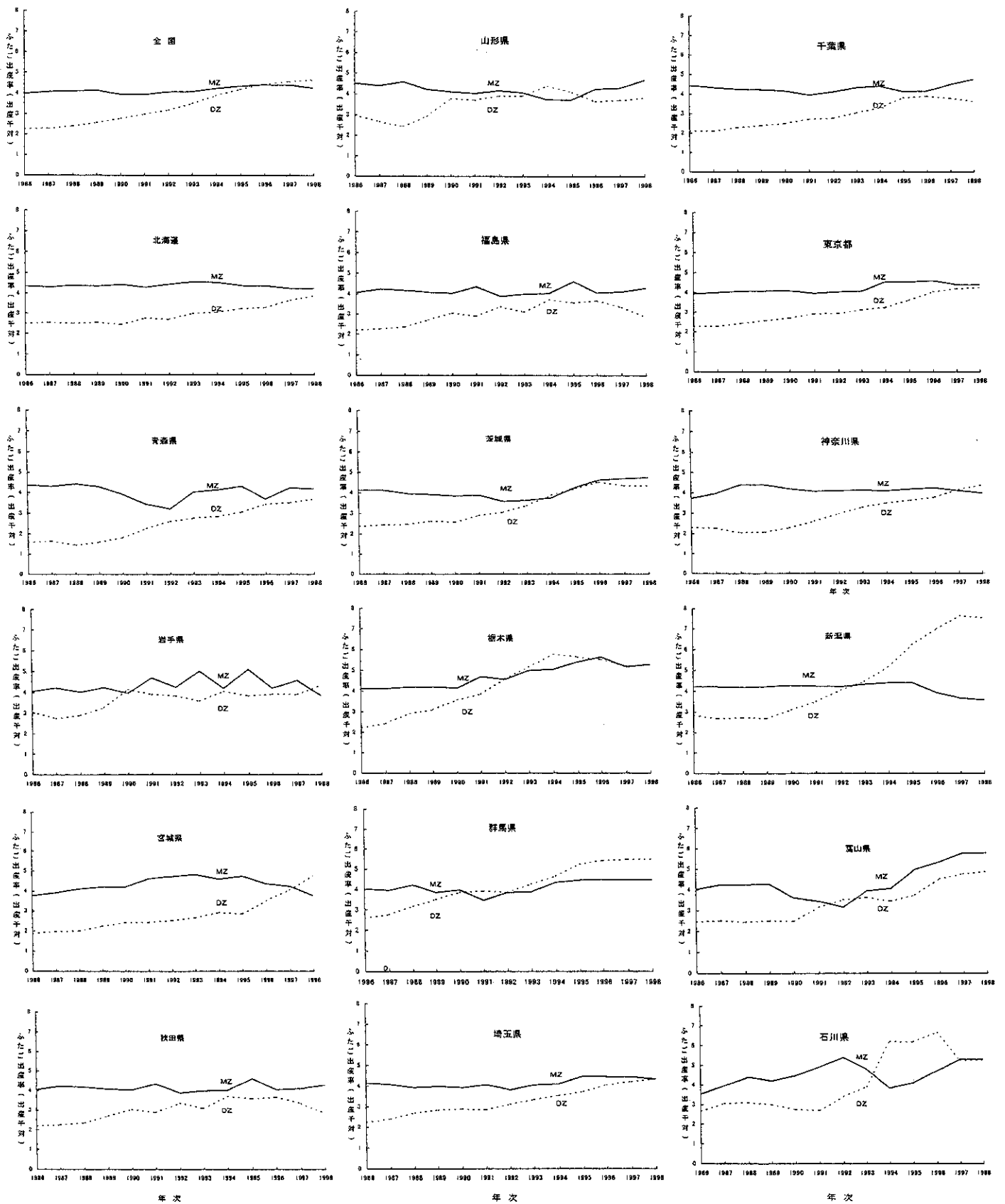


図2. 日本全国と各県における卵性別ふたご出産率の年次推移、1986～1998年

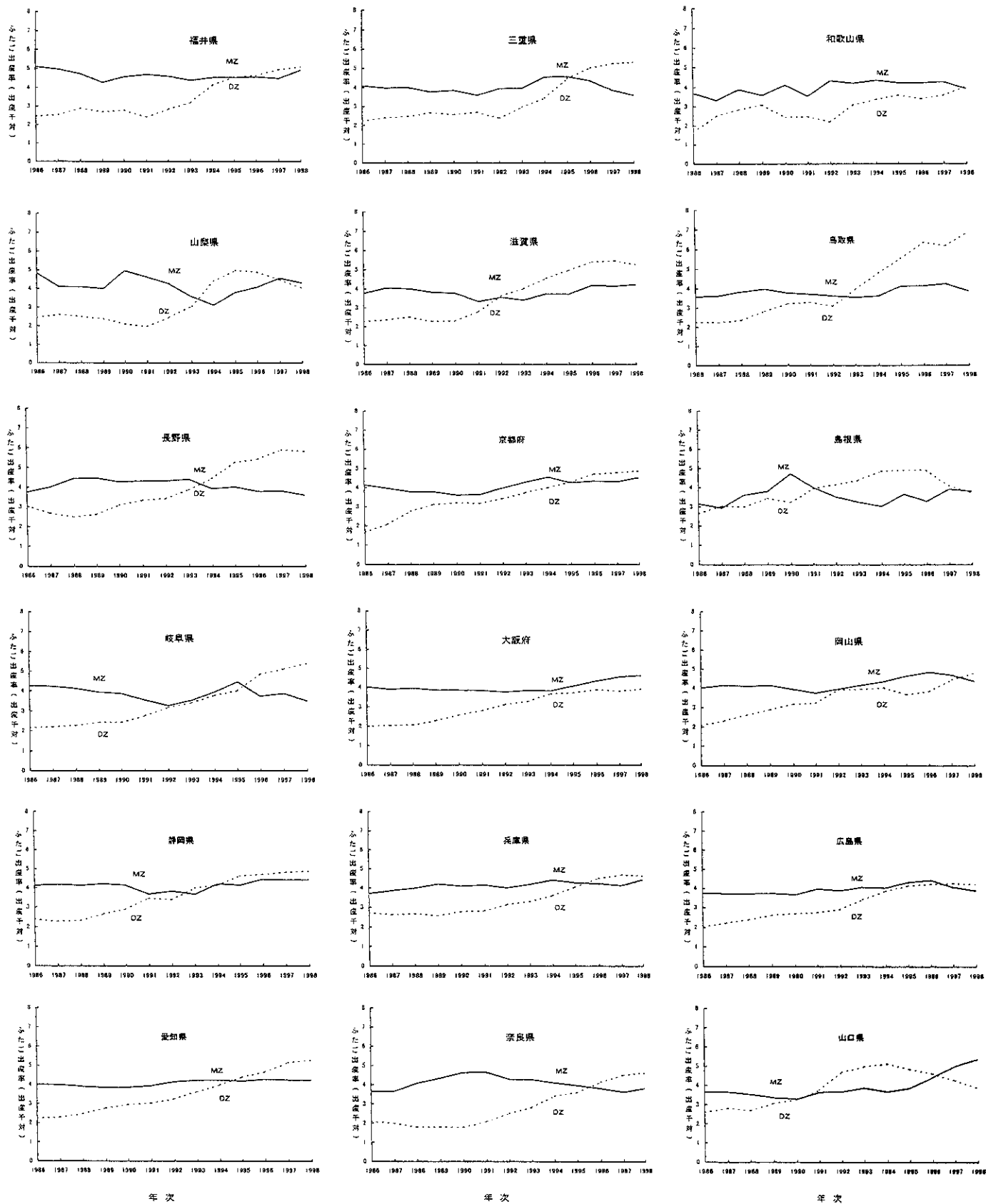


図2. 日本全国と各県における卵性別ふたご出産率の年次推移、1986～1998年(つづき)

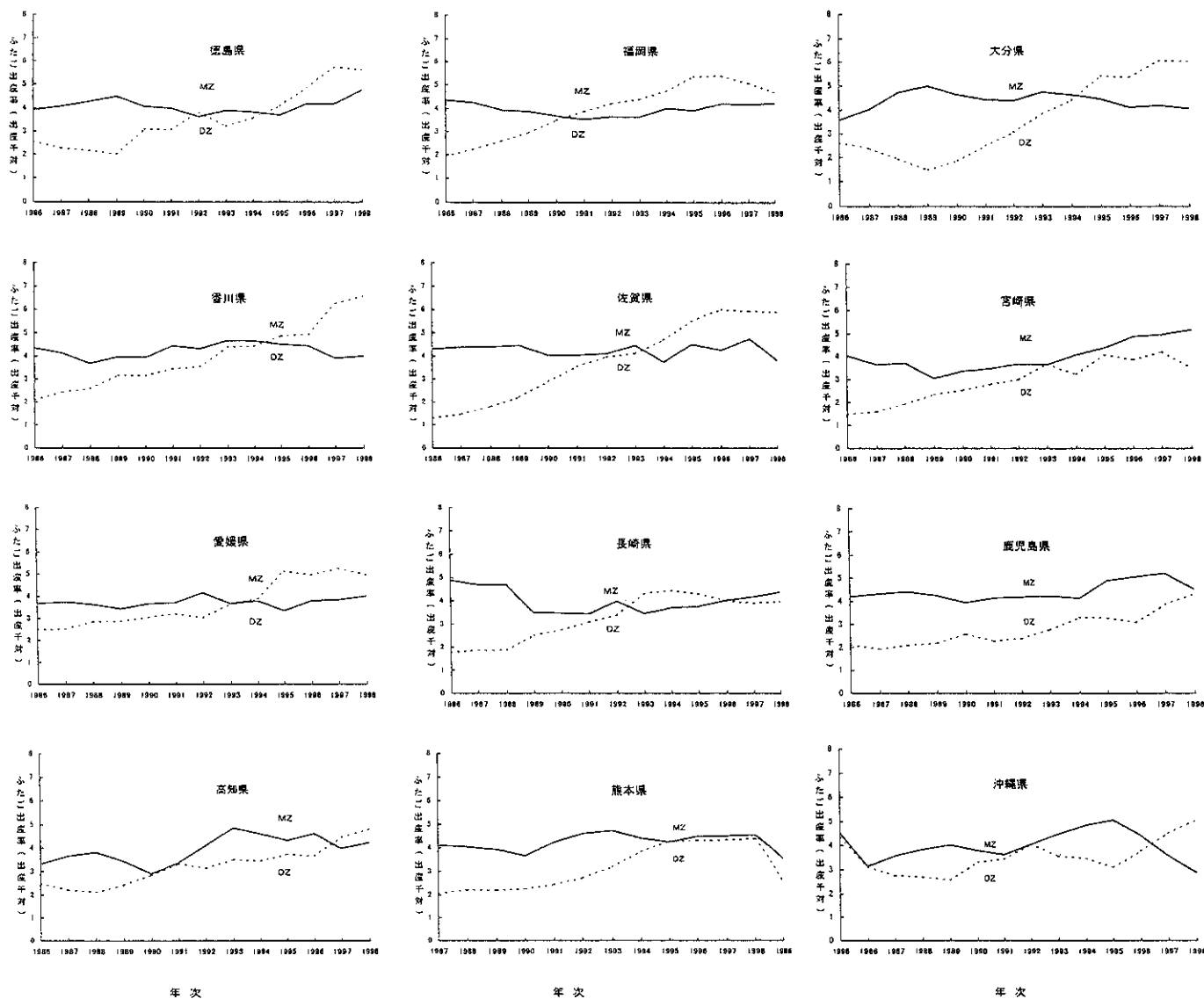


図2. 日本全国と各県における卵性別ふたご出産率の年次推移、1986～1998年(つづき)



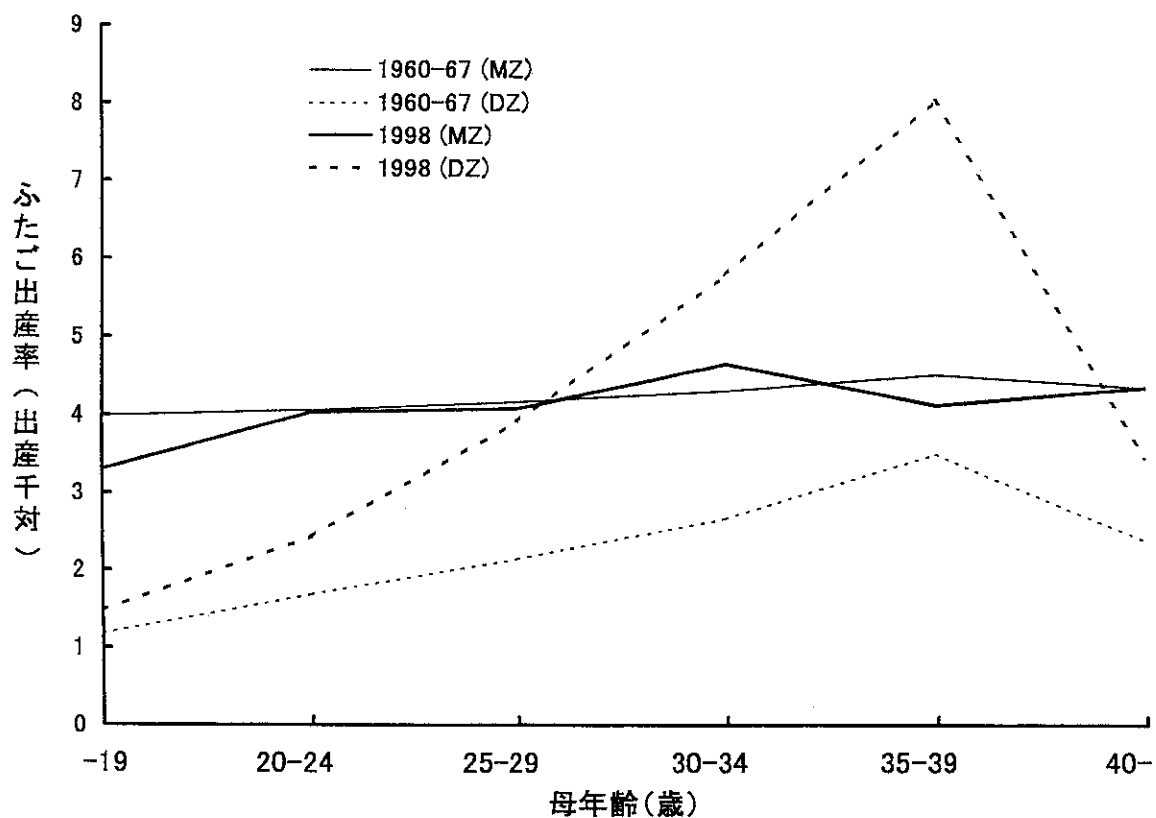


図3. 母年齢別にみた卵性別ふたご出生率の年次比較、1960-1967年と1998年

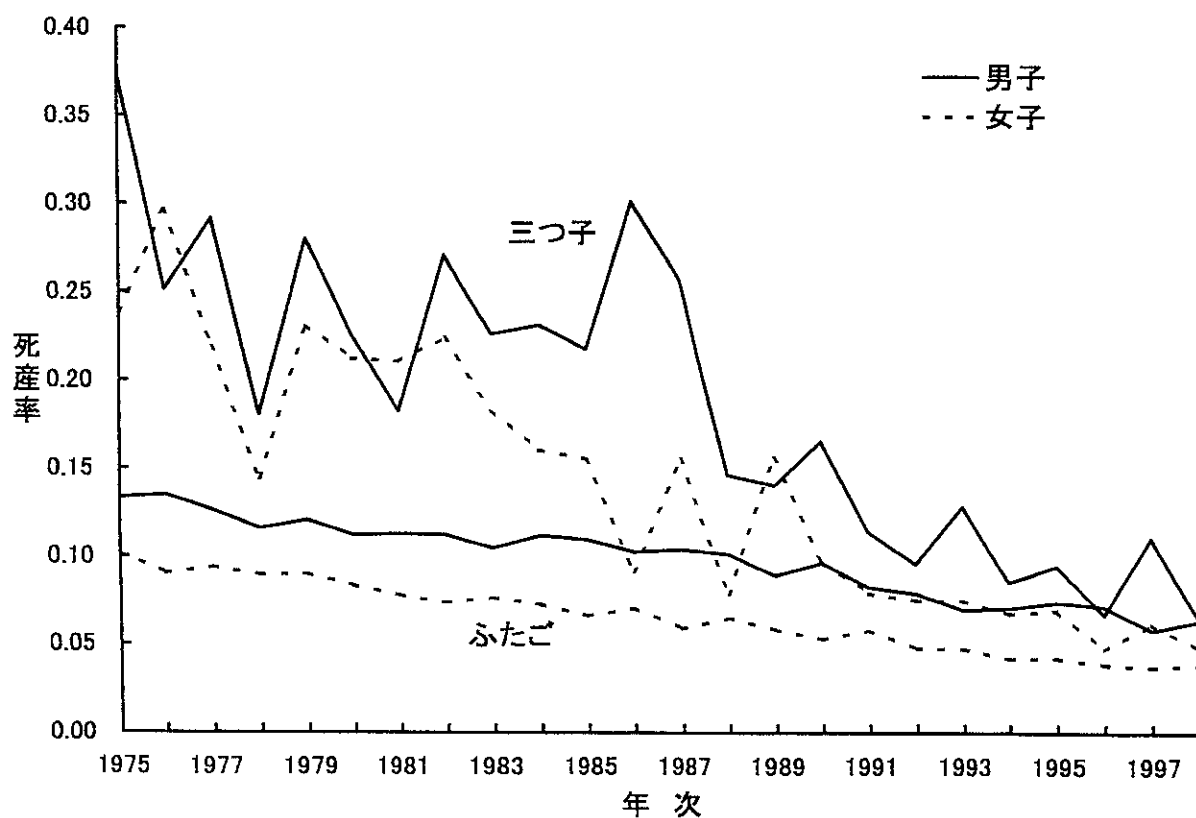


図4. ふたごと三つ子の性別死産率、1975~1998年

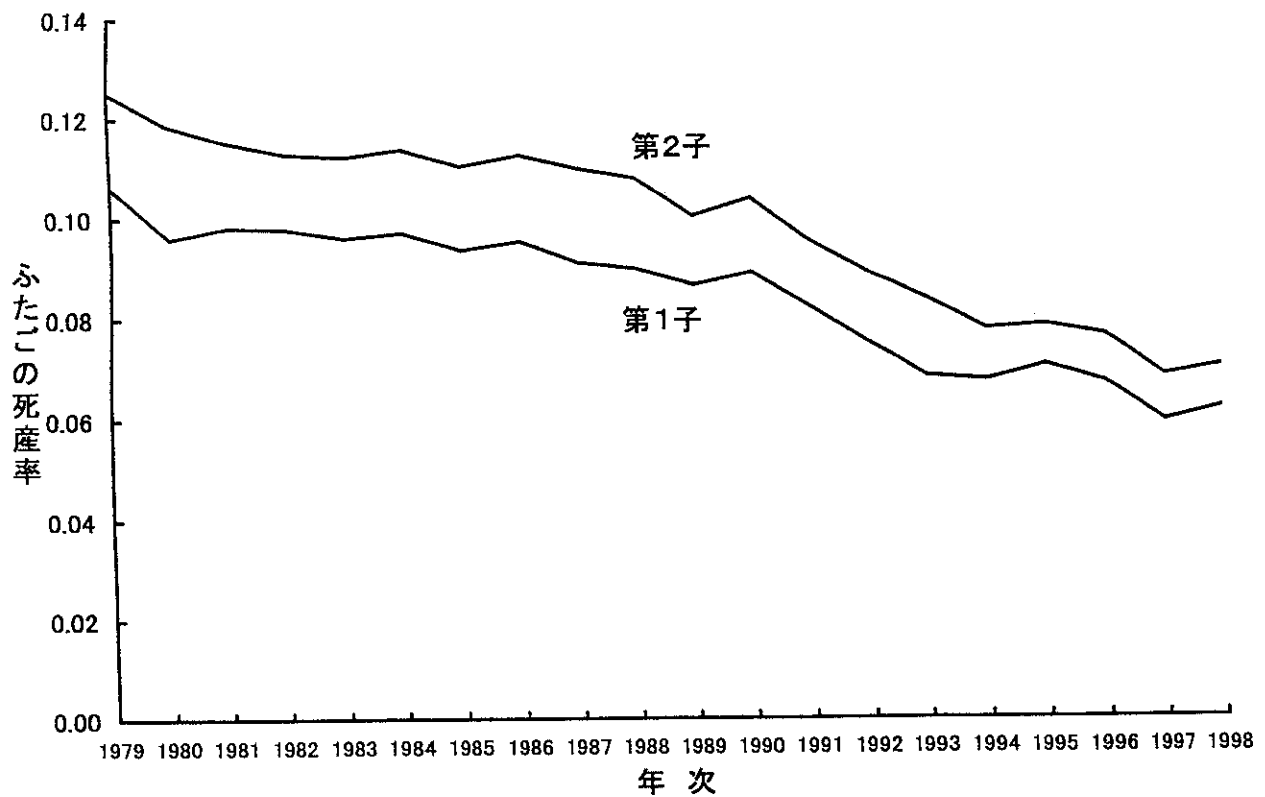


図5. 出産順位別ふたごの死産率、1979年～1998年

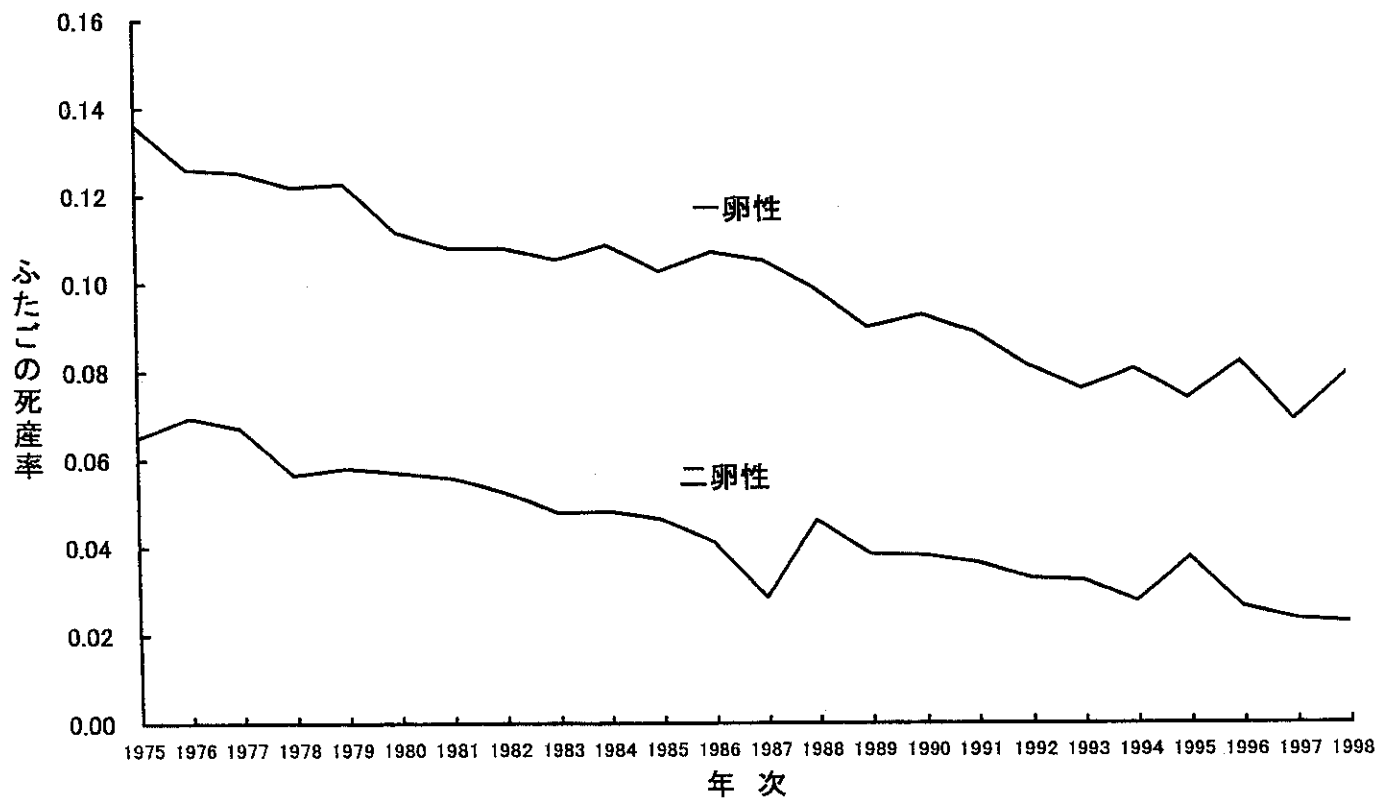


図6. 卵性別ふたご死産率の動向、1975～1998年

平成 11 年度厚生科学研究

「わが国における生殖補助医療の実態とそのあり方に関する研究」

## ゴナドトロピン療法の投与方法の工夫

(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 青野 敏博 (徳島大学医学部産科婦人科)

共同研究者 苛原 稔 (徳島大学医学部産科婦人科)

松崎 利也 (徳島大学医学部産科婦人科)

牛越賢治郎 (徳島大学医学部産科婦人科)

### A. 研究目的

ゴナドトロピン療法は、FSH 作用の強いヒト閉経後尿性ゴナドトロピン (human Menopausal Gonadotropin : hMG) を投与して卵胞の発育を促し、一定の大きさに達したら、LH 作用のあるヒト絨毛性ゴナドトロピン (human Chorionic Gonadotropin : hCG) を投与して排卵を誘起させる現在最も強力な排卵誘発法であり、優れた臨床効果が報告されている。しかし hMG 製剤は、副作用として多発排卵による多胎妊娠の増加や、卵巣過剰刺激症候群 (Ovarian hyperstimulation syndrome : OHSS) などの発生頻度が高いことが報告され、安全性に問題があることが指摘されている。OHSS は重篤になれば生命に関係する場合がある。また、3 胎以上の超多胎妊娠は産科的合併症や未熟児出生の頻度が高ま

るなど、ゴナドトロピン療法の副作用は医学的、社会的に多くの問題を抱えており、発生には十分注意する必要がある。日本産科婦人科学会では、1996 年に見解を公表し、多胎妊娠予防のため、ゴナドトロピン療法の施行にあたっては、可能な限り周期あたりの hMG(FSH) 製剤の使用量を減らすように勧告していた。そこで、我々はゴナドトロピン療法の有効性を保ったまま、多胎妊娠や OHSS の副作用を軽減する投与方法の工夫を行い、特に FSH 低用量維持投与方法と FSH-GnRH 律動投与方法の比較を行ったので報告する。

### B. 研究方法

#### \* FSH-GnRH 律動投与方法

FSH-GnRH 律動投与方法 (FSH-GnRH 療法) は、治療初期は FSH を投与して卵胞発育を促し、途中で

GnRH 律動投与法に切り替えて主席卵胞のみ選択的に発育させる方法である。消退出血の5日目よりFSH製剤150単位を連日投与し、発育卵胞径が11mmを超えた日に排卵誘発法をGnRH律動投与法に切り替えた。GnRH律動投与はマイクロポンプ(ニプロ SP-3I)を用いて2時間毎に20 $\mu$ gを連日皮下投与した。主席卵胞平均径が18mmを超えるまでGnRHの律動投与を続けた。一方、FSH単独療法ではFSH製剤150単位を卵胞径が18mmに達するまで連日投与続けた。両治療法とも、卵胞成熟が得られたらhCG5000単位を投与して排卵を誘起した。また高温相の2-3日目より2-3日毎にhCG 3000単位を3回、黄体機能賦活のため投与した。いずれの周期でも黄体期にOHSSが認められた場合はhCGの投与を中止した。

## 2.FSH 低用量維持投与法

FSH 低用量維持投与法 (FSH 低用量療法) では、消退出血の5日目から通常の半量のFSH75単位を、卵胞の発育モニターを行いながら連日投与した。場合によっては14日間まで連日投与した。14日経過して卵胞発育が認められない場合 (主席卵胞径11mm以下) は、112.5単位に増量して投与した。卵胞成熟 (主席卵胞平均径18mm) が得られたら

hCG5000単位を投与して排卵を誘起した。21日間の投与で卵胞成熟 (主席卵胞平均径15mm以上) が認められない場合には投与を中止した。また高温相の2-3日目より2-3日毎にhCG3000単位を3回、黄体機能賦活のため投与した。黄体期にOHSSが認められる場合はhCGの投与を中止した。

## 3.対象

徳島大学医学部附属病院産科婦人科に通院中の視床下部性排卵障害患者を対象に、FSH-GnRH療法 (20症例43周期)、FSH単独療法 (24症例44周期)、FSH低用量療法 (16症例24周期) を行った。また、日本産科婦人科学会の診断基準に該当するPCOS患者については、FSH-GnRH療法 (23症例67周期)、FSH単独療法 (20症例44周期)、FSH低用量療法 (3症例4周期) を比較した。

## C. 研究結果

### 1) 視床下部性排卵障害

視床下部性排卵障害患者におけるFSH-GnRH療法、FSH単独療法、FSH低用量療法の結果を表1に示した。治療日数はFSH-GnRH療法とFSH単独療法は差はなかったが、FSH低用量療法は長期間必要であった。平均発育卵胞数は、FSH-GnRH療法

1.3 個、FSH 単独療法 3.9 個、FSH 低用量療法 2.0 個と、FSH-GnRH 療法では高率（約 80%）に単一卵胞発育が見られたのに対し、FSH 単独療法では全く認められなかった。FSH 低用量療法では 33.3%で単一卵胞発育を認めたが、FSH-GnRH 療法に比べるとその率は低かった。

FSH-GnRH 療法、FSH 単独療法、FSH 低用量維持療法の間で排卵率、妊娠率に有意差はなかった。しかし、FSH-GnRH 療法による妊娠例および FSH 低用量維持療法の妊娠例はすべ

て単胎妊娠であったが、FSH 単独療法による妊娠例の 33.3%は多胎妊娠であった。また、卵巣径が 70mm 以上を OHSS とすると、OHSS 発生率は FSH-GnRH 療法で 0%、FSH 低用量維持療法で 12.0%、FSH 単独療法で 38.6%と、FSH-GnRH 療法は他の治療法に比較して有意に低率であり、FSH 単独療法は高率であった。FSH 低用量維持療法は FSH 単独療法よりも低いですが、OHSS を完全には抑制できなかった。

表 1 視床下部性排卵障害患者における FSH 単独療法、FSH 低用量維持療法および FSH-GnRH 療法の臨床成績の比較

	FSH 単独療法	FSH 低用量療法	FSH-GnRH 療法
症例数（周期数）	24 (44)	16 (25)	20 (43)
治療日数（日）	7.3±1.4	11.1±2.1*	7.4±2.4
平均発育卵胞数（個）	3.9±1.4	2.0±1.5*	1.3±2.4*
周期別排卵率（%）	88.6	80.0	88.3
周期別妊娠率（%）	18.2	20.0	11.6
多胎率（%）	12.5*	0*	0*
OHSS 発生率（%）	38.6*	12.0*	0*

\* p < 0.01 (FSH 単独療法に対して)

## 2. PCOS

PCOS 患者における FSH-GnRH 療法、FSH 低用量療法、FSH 単独療法の結果を表 2 に示した。排卵率、妊娠率には有意差はなかった。治療日数は視床下部性と同様、FSH-

GnRH 療法と FSH 単独療法は差はなかったが、FSH 低用量療法は長期間必要であった。

平均発育卵胞数は FSH-GnRH 療法 2.4 個、FSH 低用量療法 4.3 個と FSH 単独療法 6.3 個に比べて低率で

あり、かつ FSH-GnRH 療法は FSH 低用量療法よりもより低率であった。視床下部性排卵障害患者での治療成績に比べると PCOS では発育卵胞数が多いため、FSH-GnRH 療法でも単一卵胞発育率は約 50%程度であるが、FSH 単独療法では全てが 3 個以上であり、PCOS でも FSH-GnRH 療法は高率に単一卵胞発育が起こることが認められた。FSH-GnRH 療法に多胎妊娠はなく FSH 単独療法による多胎妊娠 30.3%に比較して有意に低率

であった。また、OHSS 発生率は FSH-GnRH 療法で 13.4%と FSH 単独療法で 43.2%比較して有意に低率であり、PCOS の治療においても FSH-GnRH 療法の安全性は高いことが示された。

なお、FSH 低用量維持療法では症例数が少なく、有意差を検定できないが、安全性についても FSH-GnRH 療法と FSH 単独療法の間になるものと想像される。

表 2 PCOS 患者における FSH-GnRH 療法、FSH 低用量維持療法および FSH 単独療法の臨床成績の比較

治療法	FSH 単独療法	FSH 低用量療法	FSH-GnRH 療法
症例数 (周期数)	20 (44)	3 (4)	23 (67)
治療日数 (日)	7.5±1.3	10.5±2.5	7.5±1.1
平均発育卵胞数 (個)	6.3±3.8*	4.3±2.8	2.4±1.5*
周期別排卵率 (%)	88.6	80.0	91.0
周期別妊娠率 (%)	29.5	25.0	20.9
多胎率 (%)	30.3*	0	0*
OHSS 発生率 (%)	43.2*	25.0	13.4*

\* p<001 (FSH 単独療法に対して)

#### D. 考察

FSH 単独療法は高い排卵率、妊娠率を示すが、多数の排卵が同時に起こり OHSS や多胎妊娠を高率に引き起こす事が知られている。ことに PCOS では卵巣の反応性が強く通常のゴナドトロピン投与量でも重篤な

OHSS を起こす場合があり、多胎妊娠も他の無排卵症に比較して高率に認められ、治療に難渋する場合が多い。副作用を減少させるためには詳細な卵胞発育のモニターとゴナドトロピンの投与量の調節が重要である。

FSH-GnRH 療法は、視床下部性排

卵障害および PCOS ともに、FSH 単独療法と同等の排卵率、妊娠率を保ったまま、発育卵胞数を減少させ、卵巢過剰刺激症候群の発生を軽減し、多胎妊娠を予防できることが示された。また治療日数も変わらず、患者のコンプライアンスも低下することはないと考えられる。さらに、OHSS や多胎妊娠を起こしやすい PCOS において視床下部性無排卵症に対する成績に近い副作用軽減効果が認められたことは、従来ゴナドトロピン療法による治療を逡巡するような PCOS 患者にも FSH-GnRH 療法を用いることで安全かつ有効な治療が可能になると考えられる。

他方、比較的副作用の少ない投与方法と報告されている FSH 低用量維持療法について検討したところ、排卵率、妊娠率は FSH-GnRH 療法や FSH 単独療法と同等であるが、発育卵胞数と OHSS の発生率は FSH 単独療法より低いものの、FSH-GnRH 療法に比較すると高率であった。治療日数は他の投与方法よりも長く、患者のコンプライアンスは若干低下すると考えられる。

FSH-GnRH 療法は患者のコンプライアンス、有効性を保ったまま、OHSS や多胎妊娠の副作用を大幅に予防することが可能な排卵誘発法であり、特に PCOS などの副作用の発

生率が高いハイリスク症例に対して有用である。ただし、GnRH 製剤の使用は現在のところ保険適応されていないので、保険収載に向けて努力する必要がある。一方、FSH 低用量療法は副作用予防効果は FSH-GnRH 療法にやや劣るが、FSH 単独療法に比較すると効果が認められるので、将来ハイリスク症例を除けば有用である可能性があり、今後検討の価値があるものと思われる。

#### E. 参考文献

1. Kurachi, K. et al : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 19:43-51,1985
2. Buvat, J. et al : Fertil Steril 52:553-559,1989
3. Mizunuma, H. et al : Fertil Steril 55:1195-1196,1991
4. 青野敏博他：臨婦産、46:1045-1047、1992
5. Nabot, D. et al : Fertil. Steril., 58: 249-261,1992
6. Kuwahara, A. et al : Fertil Steril 64:267-272,1995
7. 水口弘司他：日産婦誌、47 : 1298-1303、1995
8. 青野敏博他：臨婦産、53 : 145-147、1999

平成 11 年度厚生科学研究  
「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方」

### 3 胎以上の妊娠の動向に関する全国調査中間集計報告

(分担研究：生殖補助医療とその安全性に関する研究)

研究協力者 青野 敏博 (徳島大学医学部産科婦人科)  
共同研究者 苛原 稔 (徳島大学医学部産科婦人科)  
松崎 利也 (徳島大学医学部産科婦人科)  
寺尾 俊彦 (浜松医科大学産科婦人科)  
矢内原 巧 (昭和大学医学部産科婦人科)

#### A. 目的

最近の不妊治療の進歩にはめざましいものがある。特に、体外受精・胚移植を中心とした生殖補助医療技術の普及、性腺刺激ホルモンの汎用は、不妊治療の成績を著しく向上させてきたが、一方で、結果として、不妊治療を原因とする多胎妊娠もまた増加しているのが現状である。

多胎妊娠、特に3胎以上の妊娠に関しては、そのほとんどが不妊治療の結果の妊娠と考えられるが、母体の合併症や未熟児出生などの医療面のみならず、経済的、社会的な諸問題を発生させており、不妊治療にあったては緊急に解決すべき重要課題となっている。

本研究班の目的は、不妊治療のあり方に関する適切な指針を設定こと

であり、そのためには、わが国での不妊症治療の現状を正確に把握することが重要である。

すでに本研究班では、1994～1996年の3年間の不妊治療による多胎妊娠発生状況に関して全国調査を行い、有益な結果を得ているが、さらに最近の3年間で不妊治療の発展とそれを巡る環境の変化が考えられる。

そこで今回、全国の不妊治療の中心的な医療機関を対象に、最近3年間の不妊治療に基づく多胎妊娠発生の状況とその結果を把握し、3年前の調査結果と比較しながら、今後のわが国での不妊治療の方向性を検討する資料とすること、および現在検討されている減数手術に関して、わが国の現状とその転帰を知る目的で、再度全国調査を行うことにした。



なお、今回の報告は、中間集計であり、最終的な分析は別途報告する。

## B. 対象と方法

### (1) 全国アンケート調査の概要

日本産科婦人科学会の「体外受精・胚移植、およびGIFTの臨床実施に関する登録」に登録されている施設を中心に、全国の主な不妊治療施設 494 施設に対しアンケート調査を行った。

調査対象は、平成9年1月1日から平成11年12月31日の3年間に、対象施設で成立した、自然妊娠を含む3胎以上の妊娠症例とした。

各症例別に、①背景、②妊娠に至った治療法と胎数、および判明する範囲での③妊娠経過、および出生児について、回答を依頼した。

なお、平成12年1月10日から2月10日までの1カ月間を調査実施期間とした。

### (2) 検討方法

今回の全国調査結果を集計、検討するとともに、1994年から1996年の3年間の症例について調査した厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」の結果(文献1,2)と比較し、最近の動向を比較、分析した。

## C. 結果

(1) アンケート調査の回答施設は297施設で、回答率は60.1%であった。

(2) 3胎以上の超多胎の発生数の最近3年間の推移については、1997年217例、1998年、246例、1999年219例で3年間の合計は682例であった(図1)。4胎以上に限ると1997年28例、1998年29例、1999年24例で、3年間の合計は81例であった(図2)。1994年から1996年の3年間(文献1,2)の発生件数と比較すると、3胎以上の発生は近年若干増加している可能性があるが、4胎以上の発生は増加していないと推測される。

(3) 3胎以上の妊娠の発生原因を最近3年間の合計で検討したところ(図3)、体外受精によるものが73.2%、排卵誘発によるものが22.1%、自然が4.3%であった。4胎以上に限ると、体外受精によるものが54.3%、排卵誘発によるものが44.4%であった。このように3胎以上の大部分(98.7%)が不妊治療により発生しており、特に約3/4は体外受精によって発生していることが解った。

(4) 3胎以上の多胎の胎数を発生原因別に検討したところ、4胎以上の割合は排卵誘発によるものは、1994年～1996年の3年間では15.1%に対し、1997年～1999年の3年間は

19.3%と、大きな変化がなかったのに対し、体外受精によるものは、1994年～1996年の13.7%に対し、1997年～1999年では8.1%と減少していた（図4）。このことは、主に体外受精による4胎以上の発生の割合は減少していると推定される。

（5）3胎以上の多胎に対する減数手術の施行率は、1997年28.6%、1998年35.3%、1999年36.2%と年々上昇傾向にある（図5）。3年間の合計では1994年～1996年が21.7%であったのに対し、1997年～1999年は33.4%と増加している。また、最近3年間の中でも増加傾向にある。減数手術の施行率が上昇しているのは、4胎以上に限っても同様の結果であったが、最近3年間は横這いである。（図6）。

（6）減数手術の現状としては、3胎では29.6%、4胎以上では64.2%が減数手術を受けており、主に2胎を目指して減数が行われることがわかった（図7）。

#### D. 考 察

体外受精・胚移植を中心とする生殖補助医療による不妊治療は年々拡大の一途を辿っている。その結果として、1980年代の後半から、多胎妊娠が急増して来ていた。そのため、不妊治療による多胎妊娠の急増を危

惧した日本産科婦人科学会は、1996年に多胎妊娠に関する見解を公表し、体外受精における移植胚数に関する移植胚数を3個以内、またゴナドトロピン療法での製剤使用量を可能な限り少なくするよう勧告した。

前回の調査はこの見解は公表された直後であり、この見解により不妊治療による多胎発生が変化したか否かは明確ではなかった。そこで、その後の生殖補助医療技術の実施数の増加と、この見解の公表による影響を明らかにすること、さらに多胎妊娠に対する減数手術の現状を再度把握する目的で、今回の調査を行った。

厚生省の統計による出生率から見ると、最近の3年間は双胎は着実に増加しているが、3胎以上の超多胎児の出生率は1994年以後横這いである。そこで今回の中間集計結果を見ると、体外受精による3胎以上の多胎のうち、3胎以上の多胎妊娠の発生数は若干増加しているが、4胎以上の割合は明らかに減少している。このことは、不妊治療の普及、中でもとくに体外受精・胚移植を中心とする生殖補助医療による多胎の発生が相変わらず増加傾向にあることが考えられる。しかし、4胎以上の妊娠が減少している。このことは、日本産科婦人科学会の見解に従った治療を行っている施設が多く、最近は

移植胚数が減少していることが推測され、見解の公表が一定の成果を得たものと推定される。

一方、一般の排卵誘発法で相変わらず一定の割合で多胎妊娠が発生しており、一般の排卵誘発法では多胎の発生を予防しきれていないと考えられる。

減数手術の施行率は、着実に増加し、特に4胎以上では高率である。結果として双胎にする方向にある。最近の双胎の増加はこのことに起因するかもしれない。

今後は、生殖補助医療で着床率を上げる方法を検討し、移植胚数をさらに減少することにより、3胎以上の超多胎妊娠の発生を激減させることが可能となると考えられる。また、一般の排卵誘発法では、ゴナドトロピン療法の投与方法の工夫により、多胎の発生を減少させる努力が必要である。

3胎以上の多胎妊娠に対する減数手術は、現実的には施行されるケースが増加している。しかし対象の選択、母児の身体的、心理的問題に関する検討も十分ではなく、また倫理的問題もあり、社会的なコンセンサスは得られていない。本手術の是非等についても早急に一定の方向性を示す必要があると思われる。

#### E. 文献

1. 矢内原巧 平成8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」報告書、PP3～12、1997
2. 青野敏博 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」報告書、PP132～139、1998
3. 今泉洋子 平成10年度厚生科学研究「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」報告書、PP74～89、1999

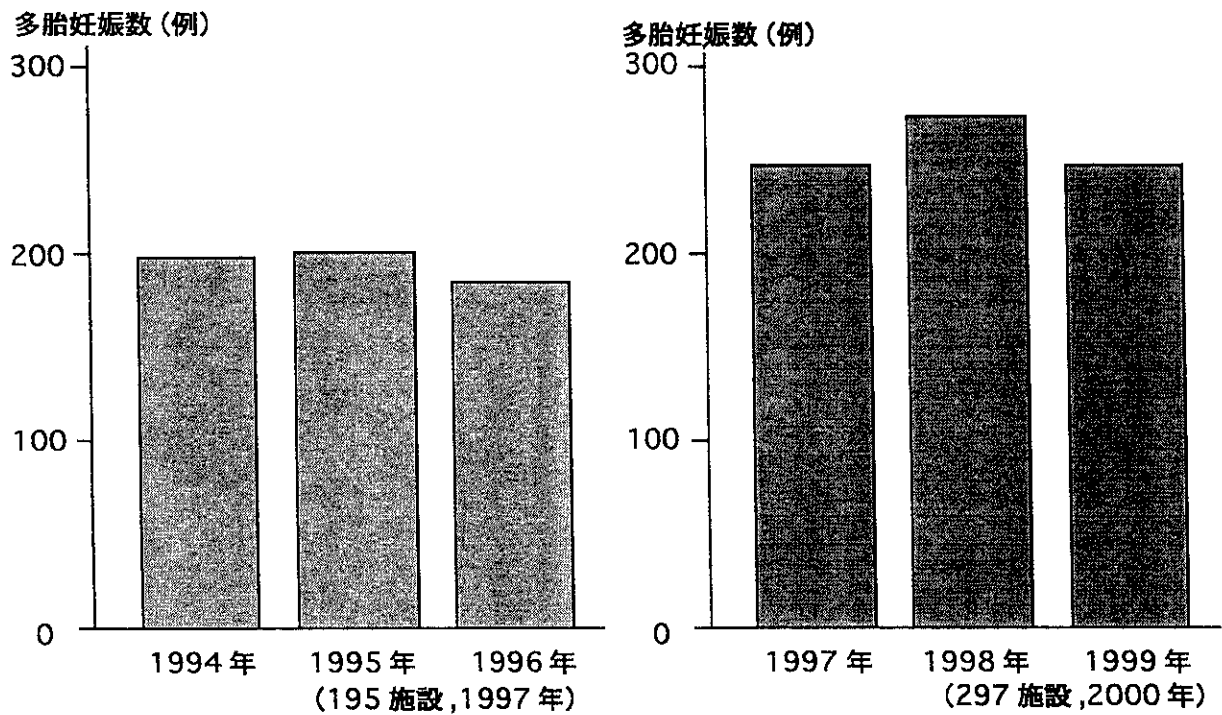


図1 年度別の3胎以上の多胎妊娠の発生数の変化

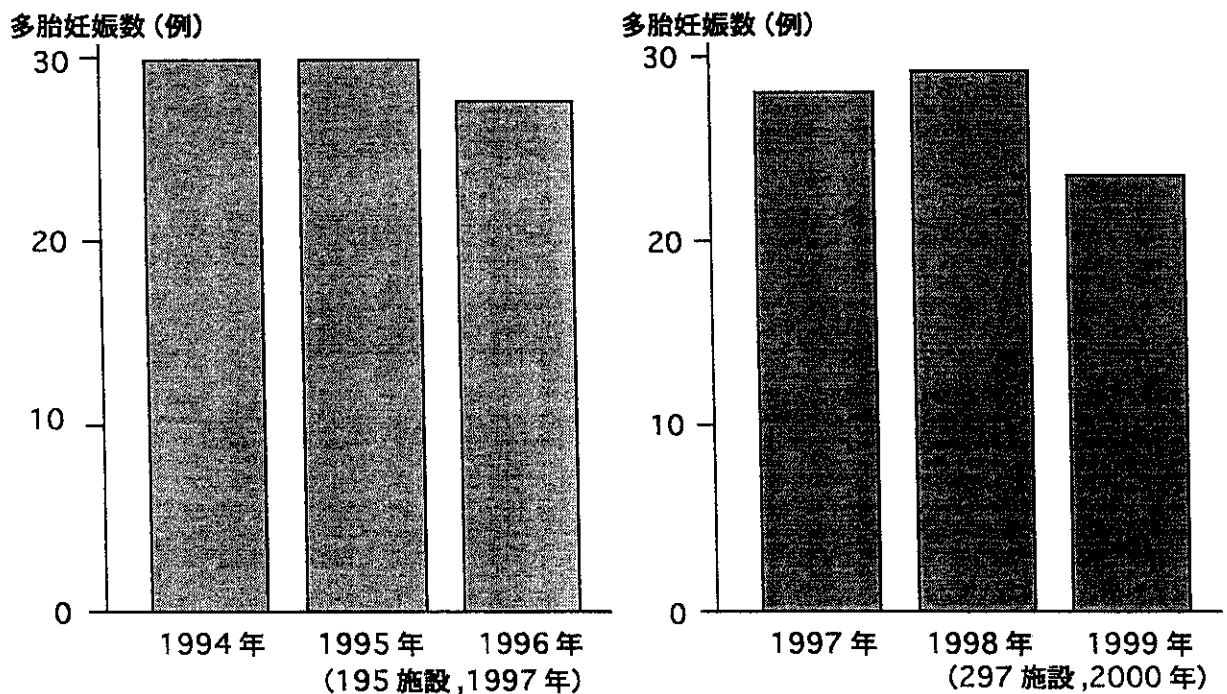


図2 年度別の4胎以上の妊娠の発生数の変化