

2. ART の品質管理と次世代への影響の検証

Prader-Willi 症候群発症における生殖補助医療のリスク評価

研究分担者 緒方勤 浜松医科大学 小児科 教授

近年、生殖補助医療（ART）における遺伝的安全性が重要な課題として挙げられている。そして、種々のインプリンティング疾患の発症頻度が、生殖補助医療出生児において、一般集団よりも高いというデータが集積されつつあるが、これらのデータは、単純にその発症頻度を比較したのみであり、生殖補助医療に関連する交絡因子（両親因子や環境因子）を考慮した解析が必要である。これに関して、われわれは、昨年度、代表的インプリンティング疾患である Prader-Willi 症候群（PWS）患者を対象とする検討により、減数第一分裂時の不分離を介する trisomy rescue タイプの 15 番染色体母性ダイソミー (upd(15)mat) が、高齢出産により有意に増加していることを報告した。

本年度は、ART 出生児 13 例を含む PWS 患者 138 例を対象として、upd(15)mat の発症と ART 施行との関連について解析した。その結果、以下の成果が得られた。(1) 全解析患者の発症原因：138 例中、欠失が 103 例、減数第一分裂時の不分離による upd(15)mat が 19 例、減数第二分裂時の不分離による upd(15)mat が 9 例、精子の以上による upd(15)mat が 3 例、エピ変異が 2 例において同定された。(2) ART 出生児 13 例の発症原因：全例において排卵誘発 (COS) がなされ、5 例において減数第一分裂時の不分離による upd(15)mat が、2 例において減数第二分裂時の不分離による upd(15)mat が見出された。通常、upd(15)mat は PWS の 25% 程度であることから、この upd(15)mat の発症頻度は、ART 出生群において高かった。(3) PWS 患者集団における ART 出生群と自然妊娠出生群間の出産年齢比較：出産年齢は、ART 群、中央値 38 歳、範囲 26-45 歳で、自然妊娠群、中央値 31 歳、19-42 歳で、ART 軍において有意に高かった ($P=0.001$)。 (4) PWS 患者集団における ART 出生群と自然妊娠出生群間の TR/GC[M1] の発症頻度比較：減数第一分裂時の不分離による upd(15)mat の発症頻度は、出産年齢が有意に異なるときにのみ有意に ART 出生群に多く認められたが、出産年齢に有意差が見られない年齢では、両群で同等であった。(4) PWS 患者集団と一般集団における ART 出生児頻度の比較：本邦一般集団における ART 統計は、1989-2000 年において存在し、年齢別 ART 統計は、2007-2008 年において存在する。PWS 患者のうち、1989-2000 年に ART で出生した児は 7 例で、このうち 4 例が減数第一分裂時の不分離による upd(15)mat、残る 1 例が減数第二分裂時の不分離による upd(15)mat であった。ART 出生児頻度は、PWS 患者集団において、1989-2000 年の一般集団により顕著に高く (1.0×10^{-7})、この有意差は、ART 出生全体と減数第一分裂時+減数第二分裂時の不分離による upd(15)mat の合計において、出産年齢を加味しても有意にとどまった ($P=0.00098$ 、 $P=0.043$)。

これらの成績は、(1) 高齢出産を発症危険因子とするダイソミー陽性患者が ART 出生児において相対的に高くなっていること、(2) PWS 患者群では、ART 出生児における減数第一分裂時の不分離による upd(15)mat の発症増加は、高齢出産でほぼ説明できること、(3) PWS 患者群と一般集団の比較では、減数第一分裂時 (M1) と数第二裂時 (M2) の不分離を助長しうる COS のような排卵誘発が upd(15)mat の発症増加に関与しうることを示すものである。したがって、症例数が少ないことから現時点では、明確な結論は導けないが、ART に関連する upd(15)mat の増加には、高齢出産と ART に関わる COS などの技術的因子の両者が関与すると推測される

2. ART の品質管理と次世代への影響の検証

ART の遺伝的安全性の検証

研究分担者 秦健一郎

研究要旨

近年、生殖補助医療技術、特に胚培養が、胚あるいは出生仔の遺伝子発現に影響を与えることがモデル生物で示され、注目されている。ヒトでは、生殖補助医療により出生した児で、エピジェネティックな異常が自然妊娠より高頻度に観察される可能性を懸念する症例報告がなされている。そこで、発生異常により淘汰されないと予想されるゲノム領域の DNA メチル化状態の「ゆらぎ」を、生殖補助医療により出生した児で解析する体制を構築し、試験的検証を行った。エピジェネティックな異常を検出・判定するためには、一般健常集団を含めた DNA メチル化状態の「ばらつき」に関する正確な知見と統計解析が必須であった。

2. ARTの品質管理と次世代への影響の検証

研究分担者 東北大学大学院医学系研究科 教授 有馬 隆博

昨年度、ARTの普及とともに、我が国では、本来非常に稀であったインプリント異常を原因とする先天性疾患の発症頻度が約10倍に増加している疾患がある事について報告した。ARTは不妊症患者に多大な恩恵をもたらすが、インプリントが獲得・維持される時期の配偶子を操作するため、DNAメチル化への影響について懸念されている。同時に、不妊症自身の遺伝的背景も、疾患増に影響をもたらす。本年度分担者は、不妊症男性精子に注目し、インプリント異常の頻度、程度、影響を受ける遺伝子について評価した。249例の不妊症精子を用いて、ヒトインプリント領域(22領域)を同定し、メチル化の解析を行った。その結果、全体で29%に1領域以上にメチル化異常を認めた。また、この異常の頻度は、精子濃度、運動率、奇形率と相関を認めた。この事実はインプリント異常症の原因として、精子の影響が大きいことを示している。このインプリント異常は、先天性疾患だけでなく、周産期異常、乳幼児の身体的、精神的発育・発達にも関連するという報告は多数存在する。

2. ART の品質管理と次世代への影響の検証

次世代シーケンサーを用いた単一卵子の遺伝子発現解析

研究分担者 久慈直昭 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

生殖補助医療（ART）において、成功率を左右するのは精子・卵子、およびそこから形成される受精卵の妊孕性である。卵子または受精卵の妊孕性を解析する方法として、様々な方法が知られているが、遺伝子発現解析は有望なもののひとつであるが、この方法は卵子一個という微量検体から発現遺伝子を増幅する必要があり、またその解析のためのプラットフォームとしてこれまでは DNA マイクロアレイが唯一利用できるものであった。しかし近年、次世代シーケンサーと呼ばれる遺伝子解析技術が普及し始めている。これは、ある検体に含まれる DNA を一旦担体に吸着、これから塩基を一つずつ読んでいくことで、極めて多数の異なった DNA 配列を一度に決定することが出来る。卵子の発現遺伝子解析にこれを用いることが出来れば、妊孕性と発現プロファイルの関係はもちろん、卵子特異的遺伝子の発見、あるいは *alternative-splicing* 等を検出することが可能であり、DNA マイクロアレイよりその情報量は飛躍的に増加する。

そこで、本研究ではマウス単一卵子からの抽出遺伝子（mRNA）を試料として、Ribo-SPIA 法によるその遺伝子増幅産物を次世代シーケンサーにより解析可能かを、従来我々が行っていたマイクロアレイ解析の結果と比較することにより検証する。ここでとくに、試料の確実な採取のために添加したキャリア RNA*、および遺伝子増幅のため遺伝子配列に付加された SPIA アダプター配列の影響の有無を検討することとした。

結果として、次世代シーケンサーで解析した遺伝子発現の結果はこれまで我々が多数の個体由来の複数の卵子をマイクロアレイ解析した結果とほぼ一致し、キャリア RNA を加え、Ribo-SPIA 法にて遺伝子増幅を行った試料を用いても、単一卵子の遺伝子解析法として次世代シーケンサーを応用可能であることを示された。さらに Ribo-SPIA 増幅法で不可避免的に付与されるアダプター配列については、次世代シーケンサー解析で通常行われる DNA の断片化を行うことにより影響がほぼ無視できる範囲となることも明らかとなった。

2. ART の品質管理と次世代への影響の検証

各国の生殖補助医療の現状と生殖補助医療を実施する適応および施設の基準に関する研究

研究分担者 柳田 薫 国際医療福祉大学病院 教授

体外受精や顕微授精などの生殖補助医療(ART)は主要な不妊治療として世界で実績を残している。しかし、生殖補助医療を実施する適応、治療への保険適応、実施をするための規制(施設基準)、消耗品の規制などについては各国で独自の対応をしている。我が国の生殖補助医療のクオリティーを高めることを目的として、各国の生殖補助医療の実施状況、消耗品の規定などを調査した。また、合理的に生殖補助医療を実施しクライアントに負担の少ない治療を提供し、かつ不妊治療への助成の有効性を高めるために生殖補助医療を実施する適応と生殖補助医療を実施する施設の基準について検討した。

1 International Federation of Fertility Societies のワールドレポート 2010

報告されているのは3年前より49ヶ国増えて107ヶ国である。IFFSの調査では41ヶ国で何らかの法的監視下で体外受精が実施され、その2/3で施設の認可機関が存在している。本邦では、体外受精の適応と施設基準を日本産科婦人科学会が示しているが、コメディカルの資格基準や使用する消耗品の基準についてはガイドラインが存在しない。生殖補助医療に対する保険でのカバーの状況については、32ヶ国に何らかの生殖補助医療をカバーする保険が存在していた。それらの国は生殖医療の先進国であったが、保険給付は妥当性の高いものから非常に限定的なものまで存在し、相互に大きな格差が認められた。

2. 諸外国の生殖補助医療を実施する場合の規制(適応)およびガイドライン、施設が備えるべき要件、また培養液などの消耗品の規制の状況

各国(英国、米国、オーストラリア、カナダ、ドイツ、中国、ベルギー、フランス、韓国)の生殖補助医療の実施状況を調査した。英国ではART施設数は66、NHS(国民保険サービス)利用時の治療費は原則保険で無料、プライベートクリニックでは自費診療となる。HFE法(Human Fertilization Embryology Act、ヒト受精および胚研究に関する法律”に基づいてHFEA(Human Fertilisation and Embryology Authority、ヒト受精および胚研究許可庁)が全ての管理を行っている。ARTの医学的適応については具体的に示されていない。施設・スタッフの基準に関してはHFE法および実施規定としてのCode of Practice 8th edition(2009)がある。米国でのART施設数は443で保険が広範囲をカバーしているのは5州以下で、ARTの費用の約20%が民間保険会社の保険でカバーされていると推定される。ARTに関する連邦レベルでの「法律」はThe fertility clinic success rate and certification act of 1992である。第三者の精子、卵子、胚を扱う場合のみFDAに登録する規制がある。ASRMが施設基準などのガイドラインを示している。ARTの実際の適応についての具体的ガイドラインはない。

ARTに関連する体外受精用培養液、顕微授精で使うガラス製マイクロピペットなどの製品

の規格について調査した。本邦では、輸入品から国産品まで流通しており、規格の規制はない。培養液類やマイクロピペットなどの消耗品は輸入品が使われている割合が多い。外国製の多くはFDAかCEの認可を受けている。しかし、国内製造。販売されている消耗品の多くは、認可の実績がない。本邦でも何らかの基準を示すべきと思われる。

3. 生殖補助医療手技に関するガイドラインの作成

ARTは婦人への影響、生まれる子供への不測の影響を考えると、その治療が必要なカップルに対してだけ行うことが必要である。実施する医学的な適応はすでにガイドラインとして示されており、修正の余地は少なく、適応が守られているかのチェックシステムが必要である。施設の基準やスタッフの資格について、ART先進国では施設基準や資格基準を明確にしている国が多い。本邦がART先進国であることを考えると、ARTを実施する適応はもちろんのこと、従事するスタッフ、特に不妊専門看護師、胚培養士の資格規定、培養室の施設基準を明確にすべきである。施設構成は外来診療室、採精室、採卵室・胚移植室、培養室の各部屋が必要である。体外受精・胚移植に加えて胚凍結保存法と顕微授精法が実施できなければならない。実施責任医師については、現行のガイドラインに示されているが、その他に専任の不妊専門の看護師、胚培養士が必要である。カウンセラーについては配置することが望ましいと考えられる。

3. 第三者の関与する不妊治療を含む生殖医療の新たな枠組み構築

我が国に於ける卵子提供プログラムの実態調査

研究分担者 見尾 保幸 医療法人社団ミオ・ファティリティ・クリニック 理事長

JISARTにおける非配偶者間体外受精（卵子提供プログラム）の実態調査を行った。現時点では、申請件数 30 件、実施件数 28 件であり、卵子提供者は全て非匿名で、血縁（姉妹）が 23 名、非血縁（義理姉妹、友人）が 5 名であった。10 組の被提供者夫婦で出生児（合計 13 名）が得られており、いずれも健児であった。提供者夫婦（家族）、被提供者夫婦（家族）、および、出生児などの当事者に対するフォローアップ部会も設置されており、予後調査等行われているが、最年長児（3 才）に対しても告知は行われておらず、今後、JISART 側からの積極的な支援が必要と考えられた。しかし、同時に、我が国における非配偶者間生殖医療には、幾多の課題点・問題点が山積していることも明らかとなった。

3. 第三者の関与する不妊治療を含む生殖医療の新たな枠組み構築

- 1) 非配偶者間人工授精における告知と出自を知る権利に関する研究
- 2) 我が国における代理懐胎の現状調査

研究分担者 久慈直昭 慶應義塾大学医学部産婦人科 講師

1) 非配偶者間人工授精における告知と出自を知る権利に関する研究

本研究では、1) 出自を知る権利を認めた AID の枠組みはどのようなものになるのかを、出自を知る権利を早くから段階的に認めてきたオーストラリア・ビクトリア州の経験を元に検討し、2) 出自を知る権利を認めていない時期の提供（匿名での提供）で生まれた人々への対応として、海外に於けるドナーリンキングシステムの現況を調査した。

ビクトリア州では完全に出自を知る権利を保障した AID 治療を行っているが、その前提は提供者への入念なカウンセリングと、提供者と生まれた人々を合わせるにあたってのきめ細かな配慮・カウンセリングである。現在のビクトリア州における AID において、提供者はすでに自分の児を有する既婚男性が最も多く、若年男性は極めてすくない。提供精子の治療を受ける費用は日本よりかなり高額であるが、治療の待機時間は長くはなかった。

米国に存在するドナーリンキングシステムである DSR は、生まれた子どもが持つ提供者コードと DNA 鑑定を基礎として運営されている。コードが存在する事、加入者が多いことから経済的には順調に運営されており、また米国以外の国において AID で生まれた人々の加入も受け入れているため、我が国で AID によって生まれた人の出自を知る権利を DSR とリンクして一部保障する事も考えられる。しかしそのためには、カウンセリング業務を創始者である個人が行っているため、彼女が行っているカウンセラー的の役割を担う存在を含む日本側窓口を作る必要がある。

一方 UK DonorLink は政府からの補助を元に設立・運営されてきた DNA 鑑定をベースとする機関であるが、今年 3 月でその補助が打ちきりとなり、閉鎖されることになった。この機関は当事者たちに充実した支援を提供するため、DNA 鑑定などの正確な情報を提供することに加えて、検査前や結果がわかったあとの当事者の心理面を支えるカウンセラーやソーシャルワーカー等の専門家が活動にかかわってきた。我が国でドナーリンキングは米国のようなコードが得られない可能性が高いことから、同様のシステムとなることのほうが望ましいと考えられるが、このような DNA 鑑定やカウンセリングにかかる経費を捻出するための、合理的な経営基盤が必要である DSR と英国の 1990 年のヒト受精および胚研究法施行以前に DC で生まれた人に対して UK DonorLink が実施してきたシステムの大きな違いは提供者コードの存在の有無と関係しており、親子・同胞の鑑定のためのコスト削減の有望な対策としてその公開がある。

2) 我が国における代理懐胎の現状調査

代理懐胎は、現在我が国に於いては事実上禁止されている。しかし全身疾患により妊娠が困難な場合や、子宮を摘出している場合など、この方法以外では挙児を断念せざるを得ない夫婦は確かに存在し、これらの夫婦は海外にこの治療を求めて渡航している。そこで、本研究では、インターネットで検索できる範囲で代理懐胎目的の渡航について、実態調査を試みた。

Yahoo ホームページから、「代理懐胎」あるいは「代理母」を検索キーワードとしてヒットする URL から、代理懐胎を斡旋する業者（以下 agent）と考えられるもの 12 件を抽出し、研究者の名前でメールあるいは FAX による調査を依頼した。その結果返信があったのはわずか 2 通であり、いずれも米国・カリフォルニア州からであった。

米国は、日本にとってなじみの深い国であり、また訴訟が多い反面、比較的様々なことが open になされているので第三者の配偶子や代理懐胎を求めて日本から渡米する夫婦は多かった。カリフォルニア州では現在でも活発に代理懐胎が行われているが、それは米国在住者に対してであり、他国からの渡航者については、門戸が狭くなってきている。

以前はかなりいたと考えられる米国への渡航者が最近少ない理由は、妊娠した代理母に対する保険が米国居留者以外はきかない、ということから契約そのものが不安定となり、また経済的な負担が非常に大きくなっているためと考えられた。現在我が国からの渡航者は、インド・タイへの渡航者が多くなっているといわれているが、これは代理懐胎を望む夫婦にとって今まで比較的安心して治療を受けられていた米国での治療の道が閉ざされたために、選択の余地なくこれらの国での代理懐胎治療を受ける、という状況になってきていると考えられる。

厚生労働科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)分担研究報告書

「生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と生殖補助医療技術の標準化に関する研究」

妊娠・出生後の予後調査のためのARTデータベース構築とその精度向上

分担研究者 苛原 稔 徳島大学産科婦人科 教授

研究協力者 桑原 章 徳島大学産科婦人科 講師

(研究要旨)

生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology、ART) による妊娠・出産が全妊娠・出産の3%を占めるようになった我が国において、ARTの標準化とART由来児の精神的・身体的発達を含む長期予後の調査体制を整備するために必要なART登録システムを検討することが本研究の目的である。特に多胎妊娠はART治療周期の内容により発生頻度が異なり、さらに出生児の妊娠・分娩の転機やART出生児の長期予後に大きく関連するため、多胎妊娠に特有の発生原因や妊娠経過、分娩予後を明らかにすることが必要である。そこで日本産科婦人科学会に登録されているART登録施設全施設を対象に、ART多胎、一般排卵誘発多胎を対象とした総数調査と3胎以上に関しては個別調査表による調査を行った。解析には日本産科婦人科学会ART登録システムおよびこれにより収集された各年データも合わせて検討した。

対象施設570施設の234施設から回答を得た。ART症例の把握率は学会ART登録データと比較して60%程度であり、ART非実施施設での一般排卵誘発多胎が調査対象とはなっていない。双胎を含む多胎妊娠の総数は減少しており、特に3胎以上の顕著な減少を確認することができた。そのおもな要因はART多胎の減少であり、2008年に示された単一胚移植に関する会告によるところが大きいと考えられた。しかしART実施総数が増加しているため、再び増加することも危惧され、今後も引き続き注意する必要がある。排卵誘発多胎は総数として大きく変化は無かった。3胎以上の発生は減少傾向にはあるもの、依然として一定数が発生している。排卵誘発法の工夫やHCG投与中止基準の普及によりさらに減少させることは可能であるが、移植胚数の制限により明確な対策が可能なARTに比べて、発育卵胞を単一にすることが困難な一般排卵誘発では、多胎予防に関して限界がある。治療周期数が多く、ART登録施設以外でも実施されることに加えて、減数の対象となる頻度も多いなど極めて憂慮されるため、4胎以上の発生に関してはART実施施設を含む治療施設に注意を喚起する必要がある。3胎以上の妊娠経過を解析したところ、ART多胎においては一卵性多胎成分を含む3胎以上の

発生が多く、周産期管理上極めて問題が大きいと、注意が必要であった。減数手術に関しては3胎の半数、4胎以上のほぼ全例に実施されており、長期予後は安定しているものの短期予後はリスクが高い緊急避難措置と考えられた。一方、より安全な妊娠・出産が期待できる単一胚移植の導入を積極的に進めていく対策が重要と考えられた。

A. 研究目的

生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology、ART) による出産が1983年に本邦で初めて報告されて以来、治療の普及と成績向上により、我が国における全出生児の3%をART由来児が占めるようになった。2010年の報告によると、国内における生殖補助医療実施登録施設は591施設(治療報告施設は552施設)で、2010年の総治療周期数242,017周期、総出生児数28,945人と年々増加している(図1, 図2)[1]。

本研究はARTの標準化とART由来児の精神的・身体的発達を含む長期予後の調査体制を整備するために必要なART登録システムを検討することを目的としている。ARTの標準化と出生児の長期予後に関わる情報収集を行うためには、本邦で実施されている全ART治療周期の詳細な情報収集と出生児の妊娠・分娩の転機、さらには出生後の継続的情報収集が必須である。日本産科婦人科学会では1983年から1988年の期間に実施されたART治療に関する調査報告[2]以来、毎年一回、各施設に報告を求めて「生殖医学の臨床実施に関する調査」を報告し、さらに2007年からは全てのART実施施設が全てのART実施症例個々の情報を

オンライン登録することとなり、さらに詳細な情報公開を行っている。現在実施されている日本産科婦人科学会によるARTオンライン症例登録システムを基にART治療の把握のみならず、ARTにより生まれてきた児の発育・発達を長期的に調査することを目的に、今後どのようなシステム構築が求められるか検討することが必要とされる。本年度はART登録施設を対象とした全国多胎調査を実施し、ART及びその他の一般不妊症治療により発生している多胎妊娠の実態と、特に3胎以上の妊娠経過、転帰に関して解析した。

B. 研究方法

日本産科婦人科学会にART実施施設として登録されている570施設(2012年9月現在)を対象に、別紙のような様式(図3)で各施設の治療実態、扱った多胎妊娠の総数把握と特に3胎以上の多胎妊娠に対しては個表調査を実施し、得られた情報の解析を実施した。解析には日本産科婦人科学会ART登録システムおよびこれにより収集された各年データも合わせて検討した。

C. 研究結果と考察

多胎調査に回答が得られた施設は

234 施設（施設別回答率 41.1%）であった。同様の様式で3年に一度行った過去の調査を含めた概要を図4に示す。2007年以降はART登録施設数がほぼ一定の規模となり、前回および今回のアンケート調査回答施設数がほぼ同数である状況で、双胎を含む総多胎妊娠数が減少している。周産期において特に問題となる3胎以上は3年前の調査で減少が認められていたが、今回の調査でさらに減少が確認された。ARTおよび一般排卵誘発治療の総数、多胎妊娠数を表1に示す。ARTも一般排卵誘発治療も、毎年実施総数、治療による妊娠が増加している一方、ART多胎は総数が減少、一般排卵誘発多胎は横ばいの傾向にある。

今回の調査は施設別回答率 41.1%であった。全治療データが集積されている2007年～2010年の日産婦ARTオンライン登録データと今回の調査を比較すると（表2）、症例捕捉率は60%程度と考えられる。今回のアンケート調査はART実施施設のみを対象としており、一般排卵誘発治療の多くもART実施施設で行われていると考えるが、ART登録施設以外でも排卵誘発を行う施設は多い。今回の調査で把握できた排卵誘発多胎は年間350-400例であるが、未回答ART施設、ART登録施設以外での発生を考慮すると、一般排卵誘発多胎は年間1500例程度が発生していると推測される。

多胎の発生数を3年毎の総数として図5に示す。（双胎は過去調査データが再解析可能であった2003年以降を示す）

双胎は今回の調査で始めて総数の減少が明らかとなった。これは、2008年に日本産科婦人科学会から「原則として移植胚数を単一とし、一部の症例でのみ2胚移植を許容する」会告が示されたことが主因と考えられる。しかしART総治療周期数は年々増加しているので、さらに減少するとは考えにくく、ART双胎発生に関しては今後も注意である。3胎は前回調査に引き続き、ART3胎発生が急激に減少し、総数減少が続いている。前述の2008年学会会告以前から治療成績の向上と凍結技術の発展により、多くのART施設で3胚移植が行われなくなったことが原因であり、例外的施設を除くと3胚移植が行われない現在、ARTにおいては一卵性成分を含む3胎を除くと3胎以上の多胎発生は「ほぼ0」となる状況が今後も続くと考えられる。4胎以上の発生はART、排卵誘発ともに顕著に減少している。一般排卵誘発でも排卵誘発法の工夫やHCG投与中止基準の普及により、4胎以上の多胎は以前に比べて減少している。しかし、移植胚数の制限により明らかな対策が可能なARTに比べて、発育卵胞を単一にすることは困難な一般排卵誘発では、多胎予防に関してある程度の限界がある。治療周期数が多く、ART登録施設以外でも実施される排卵誘発法では、4胎以上の発生を含め注意喚起が必要と考えられる。

3胎以上の症例200例（表3）は個別調査表を基に発生原因、妊娠経過、

転帰を解析した。さらに ART 多胎においては移植胚数別に、膜性診断を検討した(表4、5)。ART 多胎 79 例には複数胚移植や、移植胚に由来しない妊娠(自然妊娠)との共存と思われる 29 例が含まれるが、残る 50 例(ART 多胎の 63.2%)は一卵性成分を含む多胎と考えられる。複雑な膜性多胎は極めて周産期管理が困難で、その予後も危惧されるので、安全性の面から高齢や複数回不成功例においても、単一胚移植をより積極的に実施することが求められる。各症例の妊娠経過、減数の有無、そして転帰を図6に示す。妊娠初期流産や自然減数、人工妊娠中絶、さらに妊娠確定後の転帰不明を除いた妊娠 10 週以降に3胎以上妊娠継続症例は 136 例で、その半数が減数手術を行っていた。発生原因、多胎数別の減数実施状況(図6中の表)を見ると、4胎以上の殆どの症例が減数手術を実施している。自然妊娠3胎は減数実施例が無いが、ART 3胎の 40%、排卵誘発3胎の 55%が減数を実施していた。減数手術後、5%の症例で流・死産が発生しており、以前の報告同様、減数手術の短期的な予後は不安定である。減数手術実施、非実施後の生産例における分娩週数および出生児体重(多胎においては平均)を見ると(表6、表7)、減数後の周産期長期予後は以前の報告同様に比較的良好であった。4胎、症例によっては3胎以上の多胎発生時に減数手術の選択肢を説明し、実施を考慮することはやむを得ないが、依然として減数手術のリス

クは大きく、あくまでも緊急避難的措置でしかない。症例毎に2胎を含めた多胎発生を予防することが今後一層重要となる。

E. 結論

ART により出生した児の長期予後に大きく関連する多胎妊娠の発生と妊娠経過、分娩予後について ART 登録施設を対象に一般排卵誘発多胎を含めた調査を行ったところ、双胎を含む多胎妊娠の総数減少と3胎以上の顕著な減少を確認することができた。ART 多胎の減少は単一胚移植の普及によるところが大きく、今後さらに適応拡大などにより、より安全な妊娠出産が期待できる。一方、排卵誘発多胎は総数に大きな変化は無いものの、3胎以上の発生は減少傾向にあった。しかし、減数の対象となる3胎以上の発生は依然として多く、ART 実施施設を含む治療施設に注意喚起を促す必要がある。減数手術に関しては3胎の半数、4胎以上のほぼ全例に実施されており、長期予後は安定しているものの短期予後はリスクが高い緊急避難措置と考えられた。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

1. 斎藤英和、平成 23 年度倫理委員会・登録・調査小委員会、平成 23 年度倫理

委員会 登録・調査小委員会報告 2010
年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成
績及び2012年7月における登録施設名.
日本産科婦人科学会雑誌, 2012. 64(9):
2110-2140.

2. 森崇英 日本産科婦人科学会理事會
内委員会, 平成元年度 生殖医学の登
録に関する委員会報告. 日本産科婦人
科学会雑誌, 1990. 42(4): 393-397.

図1 ART 年別 総治療周期数

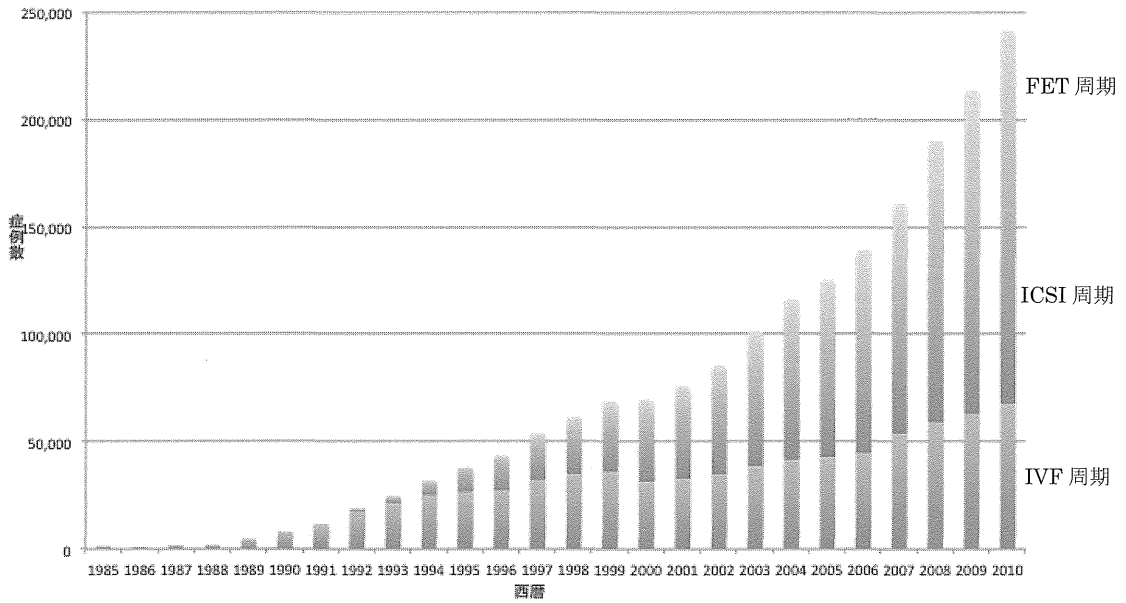


図2 ART 年別 総出生児数

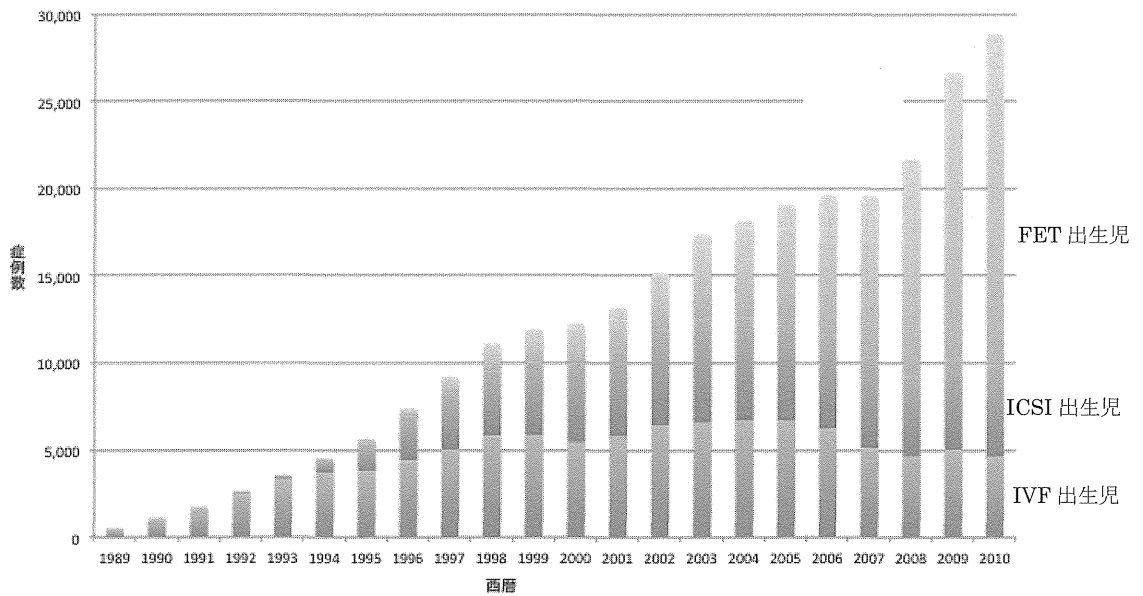


図3 多胎アンケート

3胎以上の妊娠に関する全国調査
施設別調査表

施設名	2009年		2010年		2011年	
	件数	割合	件数	割合	件数	割合
1 施設						
2 施設						
3 施設						
4 施設						
5 施設						

施設名	2009年		2010年		2011年	
	件数	割合	件数	割合	件数	割合
1 施設						
2 施設						
3 施設						
4 施設						
5 施設						

施設名	2009年		2010年		2011年	
	件数	割合	件数	割合	件数	割合
1 施設						
2 施設						
3 施設						
4 施設						
5 施設						

3胎以上の妊娠に関する全国調査
症例別調査票

(1) 背景
産まれた赤ちゃんの番号(出生番号) () ※ 不明であれば記載不要です
母年齢 () 歳、 経産婦/初産婦 () 経産婦 () 初産婦

(2) 治療と胎数
1) 妊娠成立時期: 1. □ 2009年、2. □ 2010年、3. □ 2011年
経産を初めて産んだ年 (年度ではありません)

2) 治療内容: □ クロミッド/フソ、□ IVF、□ その他 ()
3) 経産に当たった治療法: □ 自然、□ 他院
4) 経産原因: □ 不明原因 ()、□ 経産 ()、□ その他 ()
5) 経産胎数: □ 経産 ()、□ 経産 ()、□ その他 ()
6) 経産胎数 (自然産を含めたもの): □ 3胎、□ 4胎、□ 5胎以上 ()胎

(3) 経産時期: □ 経産 ()、□ 経産 ()、□ その他 ()
7) 人工授精/凍結: □ 凍結 ()、□ 凍結 ()、□ 凍結 ()
8) 凍結時期: □ 凍結 ()、□ 凍結 ()、□ 凍結 ()
9) 凍結時期: □ 凍結 ()、□ 凍結 ()、□ 凍結 ()
10) 凍結時期: □ 凍結 ()、□ 凍結 ()、□ 凍結 ()

(4) 凍結時期: □ 凍結 ()、□ 凍結 ()、□ 凍結 ()
凍結時期別の胎数: □ 自然、□ 他院

(5) 凍結時期: 1. □ 凍結 ()、2. □ 凍結 ()、3. □ 凍結 ()、4. □ 凍結 ()、5. □ 凍結 ()、6. □ 凍結 ()、7. □ 凍結 ()、8. □ 凍結 ()、9. □ 凍結 ()、10. □ 凍結 ()

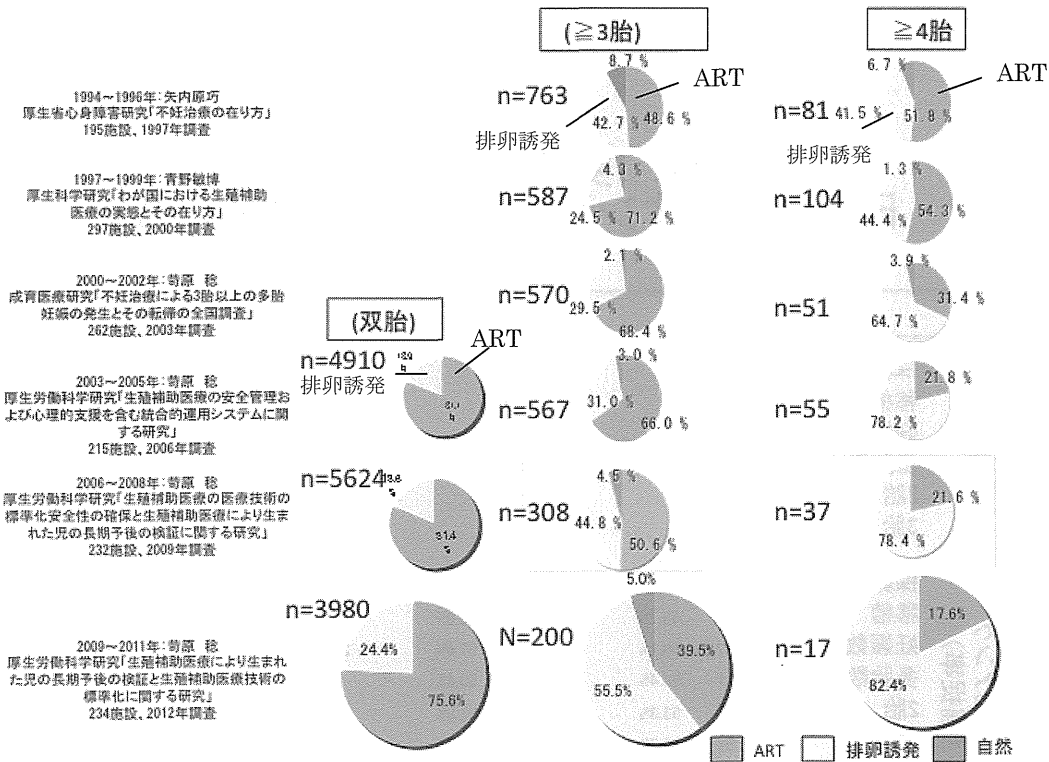


図4 全国多胎調査の概要

表1 多胎アンケート調査 年別総数

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	
ART	採卵	27524	31147	33233	64775	68039	74222	74619	86717	94902
	移植	26546	30264	32351	53659	58937	65418	72403	78120	83966
	妊娠数	1327	1416	1581	15621	17227	18726	21760	24021	25729
	多胎数	1329	1418	1577	1953	1721	1151	1219	1171	1187
	2胎	1205	1316	1461	1834	1640	1104	1029	989	992
	3胎	120	98	115	72	51	25	23	21	33
	4胎	4	1	1	4	2	2	0	1	2
	5胎	0	3	0	0	0	0	0	0	0
一般排卵誘発	クロミフェン	20119	21515	27560	38261	46695	45526	47620	50062	55997
	hMG	9243	8612	11973	18305	19984	21324	16014	16458	18970
	その他	4939	5539	11216	22858	25049	31109	20664	21795	22834
	妊娠数	7203	8348	8607	11598	12940	13984	12773	13226	14130
	多胎数	301	358	372	365	431	377	339	377	374
	2胎	279	331	318	323	391	332	314	320	336
	3胎	33	31	52	33	37	39	24	31	36
	4胎	10	10	11	11	10	3	2	3	6
5胎	4	1	5	2	2	1	0	1	1	

2003～2005年:

「生殖補助医療の安全管理および心理的支援を含む総合的運用システムに関する研究」
215施設、2006年調査

2006～2008年:

「生殖補助医療の医療技術の標準化安全性の確保と生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証に関する研究」
232施設、2009年調査

2009～2011年:

厚生労働科学研究「生殖補助医療により生まれた児の長期予後の検証と生殖補助医療技術の標準化に関する研究」
234施設、2012年調査

表2 多胎アンケートと日産婦ARTオンライン登録データの比較

	2007	2008	2009	2010					
日産婦ART登録	採卵	112459	127081	136094	153788				
	移植	105812	121343	134927	146286				
	妊娠数	29164	32504	37424	41619				
	多胎数	3221	2139	1917	1945				
	2胎	3078	2100	1880	1905				
3胎	139	38	34	36					
多胎アンケート (捕捉率)	採卵	68039	60.5%	74222	58.4%	74619	54.8%	86717	56.4%
	移植	58937	55.7%	65418	53.9%	72403	53.7%	78120	53.4%
	妊娠数	17227	59.1%	18726	57.6%	21760	58.1%	24021	57.7%
	多胎数	1721	53.4%	1151	53.8%	1219	63.6%	1171	60.2%
	2胎	1640	53.3%	1104	52.6%	1029	54.7%	989	51.9%
3胎	51	36.7%	25	65.8%	23	67.6%	21	58.3%	

図5 双胎、3胎および4胎以上の総数の推移

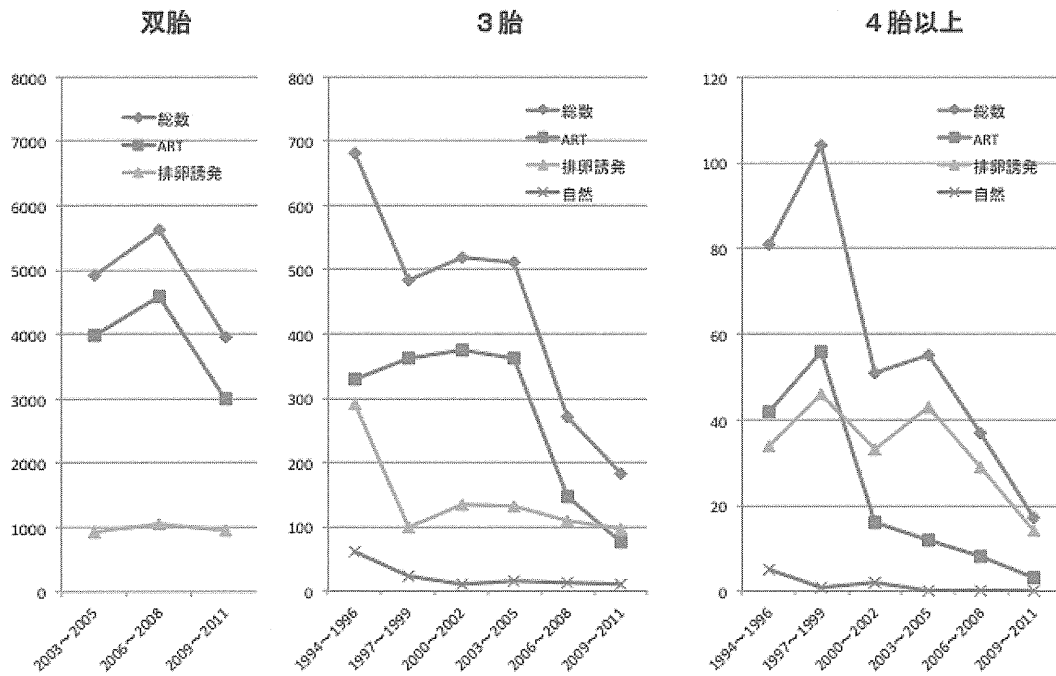


表3 発生原因別にみた多胎数の内訳

	3胎	4胎	5胎	合計
自然	10			10
排卵誘発	97	12	2	111
クロミフェン	22			
FSHまたはHMG	43	5	1	
クロミフェン+FSH(HMG)	31	7	1	
レトロゾール	1			
ART	76	3		79

表4 ART3胎76例の移植胚数別 膜性診断

移植胚数	3胎症例数	(1絨毛膜性のもの)	(2絨毛膜性のもの)	(3絨毛膜以上のもの)
単一胚移植	15	MM:1例 MD:1例 MT:3例	DD:1例 DT:3例	TT:6例
2胚移植	48	MD:2例 MT:1例	DD:15例 DT:21例	TT:9例
3胚以上の移植	13			TT:13例

M:単一 D:2膜性 T:3膜性 Q:4膜性

表5 ART4胎3例の移植胚数別 膜性診断

移植胚数	4胎症例数	(1絨毛膜性のもの)	(2絨毛膜性のもの)	(3絨毛膜以上のもの)
2胚移植	2			TQ:2例
3胚以上の移植	1			QQ:1例

M:単一 D:2膜性 T:3膜性 Q:4膜性

図6 3胎以上の妊娠経過、減数の有無 および転帰

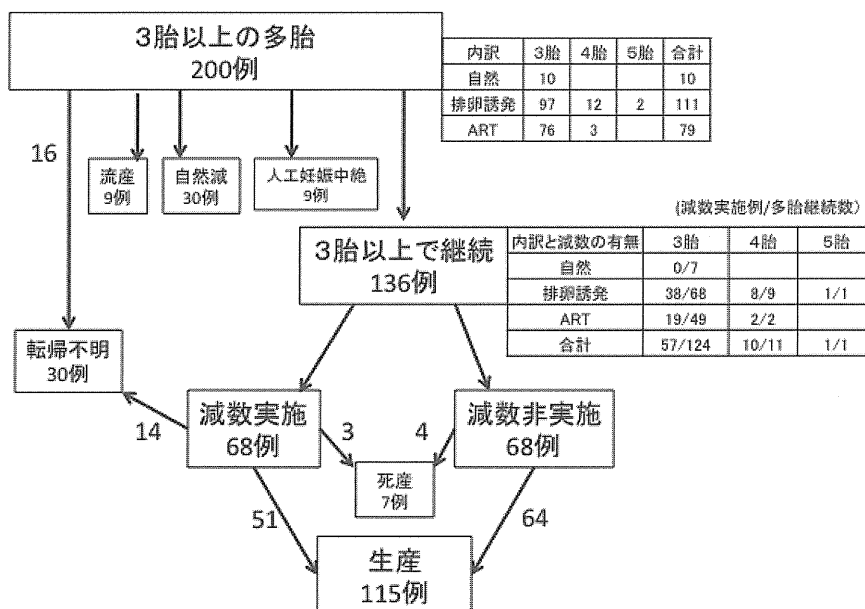


表6 減数手術の有無と分娩週数

分娩週数	減数実施例	減数非実施例
30週未満	2	7
30-32週	3	27
33-36週	19	27
37週以降	24	1

表7 減数手術の有無と出生児体重

	減数実施例	減数非実施例
出生体重		
500-1000g	2	5
1000-1500g	3	21
1500-2000g	8	28
2000-2500g	23	9
2500g以上	15	1