

排卵誘発妊娠による心身障害児発生の 防止対策に関する研究

－ 排卵誘発妊娠に関する疫学調査 －

京都大学医学部婦人科学産科学教室

森 崇 英・高 井 一 郎
新居 延 健 二・森 本 紀 彦

1. 調 査 目 的

本調査は母体外因による異常児発生の疫学的研究の一環として、母体外因としての排卵誘発剤が、その後の妊娠、分娩および新生児におよぼすかも知れない影響を、疫学的に調査することを目的とするものである。

2. 調 査 方 法

本疫学調査の対象となったのは、昭和52年1月から54年12月までの3年間に各種排卵誘発剤を使用した周期に妊娠が成立した妊婦482例と新生児449例および同数のage-matchedの対照群すなわち排卵誘発剤を使用しなかった妊婦482例と新生児481例である。これらの症例は合同疫学調査に参加した全国14大学から提供されたが、排卵剤等不明の症例は今回の集計では除外しており、その内訳は表1の通りである。なお、昭和53年1月からの調査には原則として各調査機関にage-matchedの同数の対照例の集収を依頼したが、不足分はわたくしどもが調査した症例で補った。

これらの対象例にclomiphene, HCG, HMG, cyclophenil および卵巣ホルモンの5種類の排卵剤が、7通りの投与方式で使用されている(表2)。投与方式別の対象例の内訳ではclomipheneとHCGの順次的併用投与が117例、HMGとHCGの順次的併用投与が34例、HCG単独投与が31例あり、その他の排卵剤の使用例数は少数にとどまっている。

3. 調 査 結 果

妊娠経過と予後、新生児所見についての調査成績は以下の通りである。

(1) 流早死産率の比較(表3)

排卵誘発剤の平均流産率は11.6%, 早産率は6.8%, 死産率は2.3%といずれも対照群の0.8%, 4.1%, 0.6%より高い発生率を示したが、成書に記載された自然発生率の範囲内にあった。

投与方式別に流早死産率を比較すると、clomiphene単独投与例では、流産率11.4%, 早産率5.1%、死産率2.2%と自然発生率の範囲内にあった。clomipheneとHCGの併用投与例では流産率9.4%, 早産率11.1%と自然発生率の範囲内にあったが、死産率4.3%とやや高い値を示した。

(2) 死産例の検討

死産例は全部で11例あったが、このうち早産6例、正期産3例、過期産2例で、双胎の1児の死亡例が1例含まれていた。これら症例の胎児および胎盤所見をみると、未熟児、過熟児、部分胞状奇胎、胎盤早期剥離など、死産に直結し得る病態が合併していた。

(3) 正期産の新生児、胎盤所見(表4)

正期産の新生児平均体重は $3.195 \pm 402g$ 、平均身長は $49.6 \pm 1.8cm$ 、平均胎盤重量は $582 \pm 103g$ といずれも対照群とほとんど差がなく、成書に記載の正常範囲内にあった。新生児の性別をみるとclomiphene単独投与例では男児143例に対し女児107例、性比1.34と対照群の性比 $241/240 = 1.04$ に比し男児が多数を占めていた。

正期産の新生児異常所見として、未熟児12例(2.5%)、奇形10例(2.1%)と変異1例(0.2%)が認められたが対照群と差がなかった。奇形の内訳はclomiphene単独投与例で多指症1、V.S.D. 1、兔唇1、水頭症1、ダウン症候群1、陰のう水腫1、clomipheneとHCGの併用投与例で多指症1、HMGとHCGの併用投与例で鉤足1、大動脈縮窄症1、卵胞ホルモン投与例で心奇形1(single ventricle)であり、変異はclomiphene単独投与例で内反足1となっていた。

(4) 未熟児出生率(表5)

排卵誘発剤の未熟児出生率は482例中の65例13.5%で対照群482例中の30例6.2%の2倍以上であり、成書に記載の自然発生率(7~12%)よりもやや高い値を示した。とくにclomipheneとHCGの併用投与例

では22.2%と明らかに高い発生率を示した。また単胎未熟児出生率をみると、排卵誘発例では5.6%,対照群では5.4%とほとんど差がなかった。在胎期間別にみると大部分は早産未熟児であり、その内訳では多胎児が多数を占めていた。

(5) 多胎妊娠

多胎妊娠は482例中の25例5.2%で対照群の482例中の3例0.6%および成書に記載の自然発生率(0.6~1.2%)より明らかに高かった。多胎の内訳は双胎19,三胎4,四胎2であり、双胎が大部分であった。投与方式別の内訳はclomiphene 単独投与例で272例中の16例5.9%, clomiphene とHCGの併用投与例で117例中の6例5.1%, clomiphene とHMGの併用投与例で13例中の1例7.7%, HMGとHCGの併用投与例で34例中の2例5.9%でいずれも高い値を示した。

4. 考察と要約

排卵誘発例の妊娠経過では、平均流早死産率は高いとはいえず、clomiphene とHCGの併用投与例では死産率はやや高かったが、個々の症例を検討すると排卵剤と死産との間に直接の因果関係があるとは断定できなかった。また流産率については、54年からは排卵誘発例において可及的にprospectiveな調査方法を取り入れたものの、53年までは入院患者を対象としたretrospectiveな方法が主で、妊娠初期の流産例を対象に取り得なかったため、排卵誘発例および対照群とともに、とくに対照群において低い値を示したものと考えられる。

正期産の新生児体重、身長および胎盤重量はいずれも正常範囲にあったが、clomiphene 単独投与例では男児の出生率が多数を占めていたことは注目に値する。

未熟児出生率は平均してやや高く、とくにclomiphene とHCGの併用投与例では明らかに高い値を示した。また単胎未熟児出生率は対照群とほとんど差のないことから、未熟児出生率の高い原因として多胎妊娠の発生率の高いことが考えられる。

表-1 調査機関と症例

調査機関	52年	53年	54年	合計
1. 北海道大学	2	12 (10)	23 (20)	37 (30)
2. 東北大学	2	15 (6)	13 (12)	30 (18)
3. 山形大学		7 (6)	14 (14)	21 (20)
4. 福島県立医科大学	1	3 (3)	4 (2)	8 (5)
5. 東京大学	4	9 (5)	6 (6)	19 (11)
6. 慶応大学		2 (2)		2 (2)
7. 金沢大学	13	2 (1)	1 (1)	16 (2)
8. 三重大学			2 (2)	2 (2)
9. 京都府立医科大学	5	13 (13)	22 (18)	40 (31)
10. 奈良県立医科大学			4 (4)	4 (4)
11. 大阪大学	31	21	22	74
12. 広島大学	5	8 (6)	18 (17)	31 (23)
13. 九州大学	9	8		17
14. 京都大学	106 (1)	53 (278)	22 (55)	181 (334)
合計	178 (1)	153 (330)	151 (151)	482 (482)

[カッコ内は対照群である。]

表-2 調査対象

排卵剤の種類	妊婦数	新生児数
クロミフェン	272	250
クロミフェン + HCG	117	116
クロミフェン + HMG	13	12
HMG + HCG	34	31
HCG	31	27
サイクロフェニール	8	6
卵胞ホルモン	7	7
合計	482	449
対照群	482	481

表-3 流早死産率の比較

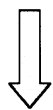
排 卵 剤 の 種 類	流 産		早 産		死 産	
クロミフェン	31/272	11.4 %	14/272	5.1 %	6/272	2.2 %
クロミフェン + HCG	11/117	9.4 %	13/117	11.1 %	5/117	4.3 %
クロミフェン + HMG	0/13		1/13	7.7 %	0/13	
HMG + HCG	8/34	23.5 %	5/34	14.7 %	0/34	
HCG	4/31	12.9 %	0/31		0/31	
サイクロフェニール	2/8	25.0 %	0/8		0/8	
卵胞ホルモン	0/7		0/7		0/7	
平 均	56/482	11.6 %	33/482	6.8 %	11/482	2.3 %
対 照 群	4/482	0.8 %	20/482	4.1 %	3/482	0.6 %

表-4 正期産の新生児・胎盤所見

	排 卵 誘 発 例	対 照 群
平 均 体 重	3195 ± 402g	3156 ± 384g
平 均 身 長	49.6 ± 1.8 cm	49.2 ± 1.7 cm
平均胎盤重量	582 ± 103g	558 ± 95g

表-5 未熟児出生率

排卵剤の種類	未熟児		単胎未熟児	
クロミフェン	27/272	9.9 %	12/272	4.4 %
クロミフェン + HCG	26/117	22.2 %	12/117	10.3 %
クロミフェン + HMG	2/13	15.4 %	0/13	
HMG + HCG	10/34	29.4 %	3/34	8.8 %
HCG	0/31		0/31	
サイクロフェニール	0/8		0/8	
卵胞ホルモン	0/7		0/7	
平 均	65/482	13.5 %	27/482	5.6 %
対 照 群	30/482	6.2 %	26/482	5.4 %



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



4. 考察と要約

排卵誘発例の妊娠経過では、平均流早死産率は高いとはいえず、clomiphene と HCG の併用投与例では死産率はやや高かったが、個々の症例を検討すると排卵剤と死産との間に直接の因果関係があるとは断定できなかった。また流産率については、54 年からは排卵誘発例において可及的に prospective な調査方法を取り入れたものの、53 年までは入院患者を対象とした retrospective な方法が主で、妊娠初期の流産例を対象に取り得なかったため、排卵誘発例および対照群とともに、とくに対照群において低い値を示したものと考えられる。正期産の新生児体重、身長および胎盤重量はいずれも正常範囲にあったが、clomiphene 単独投与例では男児の出生率が多数を占めていたことは注目に値する。

未熟児出生率は平均してやや高く、とくに clomiphene と HCG の併用投与例では明らかに高い値を示した。また単胎未熟児出生率は対照群とほとんど差のないことから、未熟児出生率の高い原因として多胎妊娠の発生率の高いことが考えられる。