

## 1 - b 不妊治療の胎児に与える影響に関する研究

九州大学医学部産婦人科学教室

楠田 雅彦・津田 知輝

大久保 信之・堂地 勉

坂元 力・進 岳史

### I. ゴナドトロピン誘発排卵周期のホルモン動態と卵巣の形態 (図1, 表1)

clomiphene 等に反応しない難治性の無排卵性不妊症12例に対して、hMG-hCGによる排卵誘発法を19周期施行し、治療中の血中 estradiol ( $E_2$ ) 濃度を可及的連続測定するとともに (図1) 卵巣成熟の徴候が現われてから可及的頻回超音波断層法 (UST) による卵巣の大きさ、卵胞数とそれらの大きさの観察を行なった。19周期中3周期は排卵誘発不成功に終り (第I群)、12周期で排卵誘発に成功し、内診による卵巣腫大も認めなかった (第II群) が4周期において驚卵大以上の卵巣腫大を来した (第III群)。第I群の血中 $E_2$ 値は50~300pg/mlの間を変動し、hMG投与量に比例して増加したのは1例のみであった。卵巣の大きさは3×2cm以下に留まり、 $E_2$ が300pg/mlに上昇した1例のみに3×2.8cmの卵胞が1個認められた。第II群の $E_2$ 値はすべてhMG投与量が増すに従って上昇し、hCG切替えの時点で483~2,820pg/ml、平均1,390pg/mlの値を示した。 $E_2$ 値が1,000pg/ml以上の値を示した例でUST検査を施行したものはすべて5×4×3cm程度の軽度の卵巣腫大と、左右合せて5個以上の発育卵胞を認めた。卵胞の大きさは一様でなく10mm径、10~20mm径のものが多く、その中に25mm径の成熟卵胞が1個あるいは複数存在するものもあった。

妊娠例の卵巣は両側とも5×3cmに腫大し、それぞれに少なくとも2個の卵胞を認めたが、 $E_2$ 値は最高492pg/mlで、排卵後も少なくとも2個の卵胞を認め11日後のP値も27.6ng/mlと正常域にあり、胎嚢も1個であった。これは血中 $E_2$ 値は発育卵胞の数や発育の程度、ひいては排卵数や黄体数と必ずしも相関するものではないことを示唆している。

第III群の $E_2$ 値は一般にhMG投与開始後速かに増加し、その程度は急激であり、hCG切替え時の最高値は、5,020~10,000pg/ml、平均7,450pg/mlの異常高値を示した。この群中には1日で2,000pg/ml程度の増加を示すものもあり、このような例で

は1日1回の測定ではたとえ翌日までに測定成績が判明しても過剰反応を避けることは困難であることがわかった。全例、内診によって驚卵大以上の卵巣腫大を認め、Lunenfeldの過剰反応分類によると1例がII度、2例がIII度、1例がIV度を示し、IV度の例は入院させた。卵巣のUST所見では大きいもので11×10×6cm、小さいもので5×3.5cmの腫大で左右不同性であった。大きい方の卵巣内には5~10個の小さい方には1~6個の卵胞を認めた。卵胞の大きさは様々で10~20mm径、あるいは10mm径以下の卵胞が多いが30mm径以上の大卵胞が3個以上認められたものもあり、7×6cm径の異常に大きい単一卵胞として描写されたものが2例あった。これは経日的変化からみると多数の大卵胞が集合して、それらの間のSeptal echoが消失して異常に大きな卵胞として描写された可能性が強い。なお過剰反応を呈した群には妊娠例はなかった。P値については目下検討中である。

最近関連病院において双角子宮を有する無排卵症にゴナドトロピン療法とAIHを施行し左右角の双胎妊娠を経験した。23才の低ゴナドトロピン性第2度無月経、双角子宮、重複腔の患者にhMG36簡投与し、hCG10,000単位投与と共に乏精子症のためAIHを両角に行なったところ、両角に妊娠し、32週で帝切で2児を娩出した。本例の卵巣腫大は鶏卵大であった。

以上の成績は外因性ゴナドトロピンによる排卵誘発の場合はかなり多数の卵胞が発育し、その中の一部 (複数) が排卵する可能性がきわめて高いこと、血中 $E_2$ 値のみからは卵胞発育の程度を正確に推定することは困難でUSTによる形態観察が必要であることを示唆している。今後の問題としてUSTによる卵胞数や大きさの診断技術の向上、自然排卵周期における卵巣卵胞の詳細な観察、 $E_2$ のみならず排卵後のP値の検討などが必要である。

### II. 不妊治療によって出生した児に関する調査 (表2, 表3)

不妊婦人が日常一般的に行なわれている不妊診療をうけた周期に妊娠した場合、その不妊診療が妊娠の転帰あるいは出生した児に何らかの影響を及ぼすか否かを観察することを目的として、昭和53年4月より昭和55年3月までの2年間に九大病院不妊外来通院中に妊娠成立した199例、そのうち妊娠の転帰か追跡出来なかった19例をのぞいた180例につきその転帰と妊娠成立周期にうけた不妊診療との関係について検討した。

180例の妊娠は生産151例(83.9%)流産29例、(16.1%)であり流産例の中に2例の人工中絶例が含まれているとはいえ若干高い流産率を示した。生産は過期産1(0.6%)、正期産142(78.9%)早期産8(4.4%)であった。双胎3例、品胎1例を含む正期産142例より出生した児147例について昭和54年1月から5月までの間九大病院で出産した正期産児300例を対照として比較した。性比、平均体重、平均身長、発育度ともほぼ似た値を示し著明な差は認められなかった。不妊診療を治療検査など20項目に別けて検討してみたが、一般的に使用されるclomipheneでの妊娠例が全例の約1/3を占め、これとcyclophenil, hMG-hCG療法のいわゆる排卵誘発剤による流産率は10~15%で一般の流産率と大差ないと思われた。estradiolbenzoateやdexamelhasoneによる妊娠例で流産率が高いのはこれらの薬剤が単独で使用されることはなくclomipheneなどとの併用で使われることがほとんどであり、これらの薬剤を併用せざるを得ない程、排卵障害が進んでいることに問題がある様であるし、プロゲステロン補充療法やhCG黄体刺激療法での妊娠例も、その背景にある黄体機能不全が流産率をあげる原因である様である。フナーテスト、通水、子宮内膜日付け診時の妊娠にも流産が多いが、これはプロゲステロン補充療法例やhCG黄体刺激例と症例が重複していることが多くこれらの例をのぞくと6%前後の流産率である。子宮卵管造影後の妊娠例に鎖肛を伴ったダウン症候群が一例あり、無治療妊娠例に生後8ヶ月でみつかった横隔膜ヘルニアとソケイヘルニアの各一例があるが、いずれも不妊診療との因果関係は不明であった。生後の発育成長についてのアンケートでは生後の外傷の為に手が不自由と答えた1例以外は順調、普通と答えている。

以上不妊診療により妊娠し分娩した180例の症例を検討したが一つの検査および治療が一つの妊娠と

結びつくことは少なく、むしろいくつかの検査治療が重複していることが多いこと、また児の予後を観察するには短期間であるなど不十分な結果しか得られないこともあるが、今回検討した症例からは特に不妊診療が妊娠およびその児に悪い影響を及ぼしているとは考えられなかった。

Fig 1

Changes of Serum E<sub>2</sub> Levels during HMG - HCG Therapies

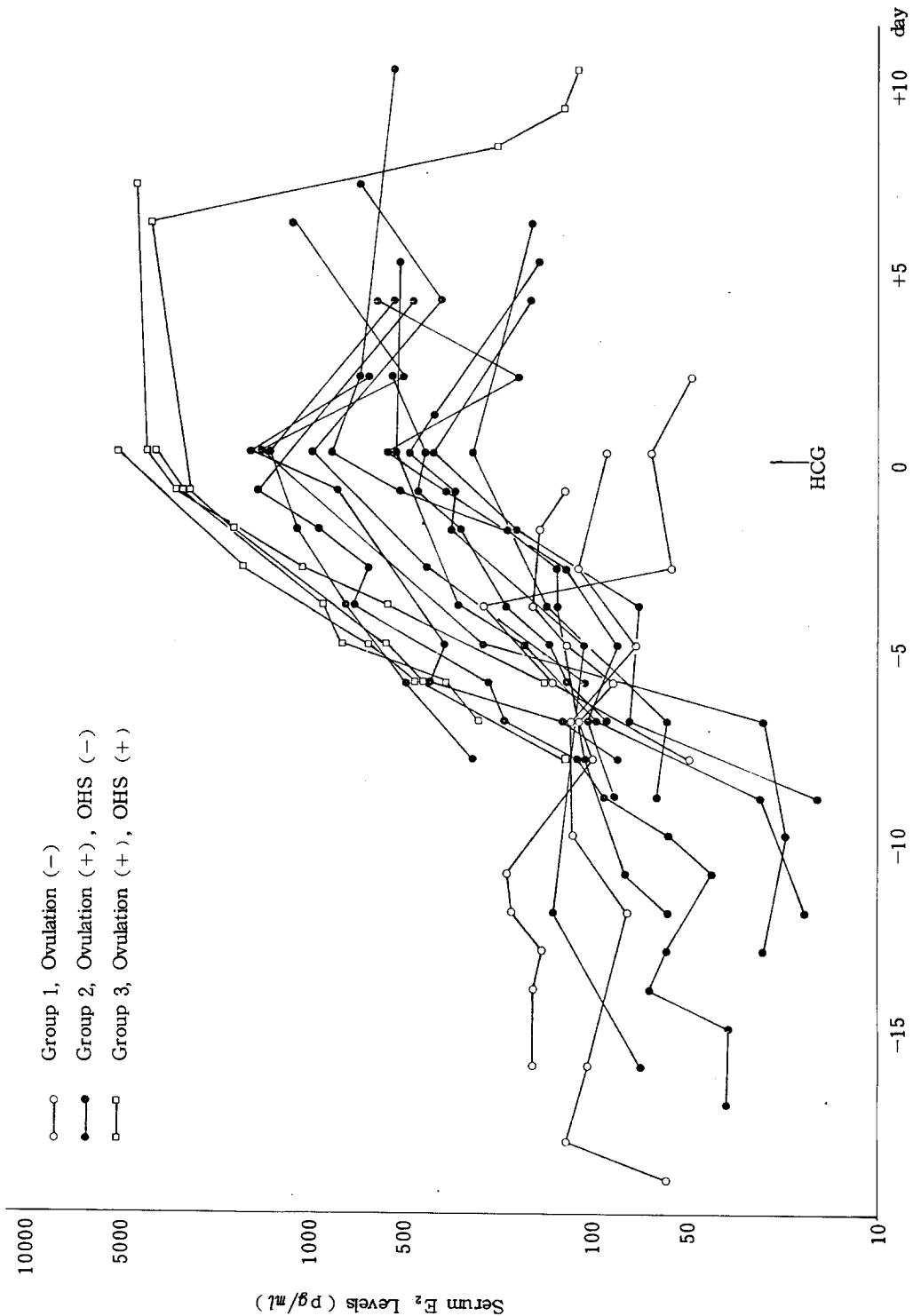


表1 ギナドトロピン療法例の血中エストラジオール値と超音波断層法による卵巣所見

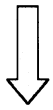
Cycle No	Total HMG (IU)	Maxim. E <sub>2</sub> (pg/ml)	Ov. size (mm)	No of Follicles	Diameter of Follicles (mm)
Group 1					
1	2,175	136	R: 24×20 L: 30×20	R: 0 L: 3	L: 10(3)
2	1,275	93	R: U. D. L: U. D.		
3	1,575	61	R: 30×16 L: U. D.	R: 2	R: 14(2)
Group 2					
4	1,275	2,310	R: 41×28 L: 23×20	R: 4 L: 1	R: 17, 13, 10(2) L: 23
5	1,050	492	R: 50×30 L: 50×30	R: 2 L: 2	R: 30, 10 L: 30, 10
6	3,975	2,820	R: 68×31 L: 50×31	R: 5 L: 4	R: 25, 20, 12(2) L: 25, 23, 12(3)
7	1,350	2,810	R: 50×30 L: 50×30	R: 4 L: 4	R: 20, 15, 10, 5 L: 15, 10(2), 8
8	2,475	337	R: 25×19 L: 31×25	R: 2 L: 4	R: 8(2) L: 8(4)
9	2,175	695	R: 40×40×40 L: 45×45×45	R: 1 L: 5	R: 40 L: 15(2), 9(2)
Group 3					
10	1,350	5,020	R: 100×100 L: 100×100×60	R: 5 L: 1	R: 50, 25, 16, 14, 10 L: 100
11	825	7,200	R: 110×100×60 L: 50×35	R: 6 L: 4	R: 16, 12(5) L: 13(4)
12	900	10,000	R: 50×30 L: 60×80	R: 1 L: 4	R: 30 L: 31(3), 24
13	675	7,570	R: 60×50×50 L: U. D.	R: 10	R: 18(3), 10(7)

表2 不妊治療・検査による妊娠の転帰 (S53. 4～S55. 3)

転 帰	例 数	%	
過 期 産	1	0.6	総 数 199 例
正 期 産	142	78.9	転帰不明 19 例
早 期 産	8	4.4	
流 産	29	16.1	
計	180	100	

表3 対照との比較 (新生児)

	例 数	性 比 (%)	体 重	身 長	備 考 (%)
正 期 産	147	男子 75 ( 51.1) 女子 72 ( 48.9)	3,158 ± 399	49.4 ± 1.8	LFD 9 ( 6.2) AFD 127 ( 86.3) SFD 11 ( 7.5)
対 照 例 (S54. 1 ~ S54. 5) の正期産	300	男子 154 ( 51.3) 女子 146 ( 48.7)	3,179 ± 380	49.1 ± 2.0	LFD 28 ( 9.3) AFD 253 ( 84.3) SFD 19 ( 6.4)



## 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



clomiphene 等に反応しない難治性の無排卵性不妊症 12 例に対して, hMG-hCG による排卵誘発法を 19 周期施行し, 治療中の血中 estradiol (E2) 濃度を可及的連続測定するとともに(図 1) 卵胞成熟の徴候が現われてから可及的頻回超音波断層法, (UST) による卵巣の大きさ, 卵胞数とそれらの大きさの観察を行なった。19 周期中 3 周期は排卵誘発不成功に終り(第 1 群), 12 周期で排卵誘発に成功し, 内診による卵巣腫大も認めなかった(第 群)が 4 周期において驚卵大以上の卵巣腫大を来した(第 群)。第 1 群の血中 E2 値は 50 ~ 300Pg/ml の間を変動し, hMG 投与量に比例して増加したのは 1 例のみであった。卵巣の大きさは 3x2 cm 以下に留まり, E2 が 300Pg/ml に上昇した 1 例のみに 3x2.8 cm の卵胞が 1 個認められた。第 群の E2 値はすべて hMG 投与量が増すに従って上昇し, hCG 切替えの時点で 483 ~ 2,820Pg/ml, 平均 1,390Pg/ml の値を示した。E2 値が 1,000Pg/ml 以上の値を示した例で UST 検査を施行したものはすべて 5x4x3 cm 程度の軽度の卵巣腫大と, 左右合せて 5 個以上の発育卵胞を認めた。卵胞の大きさは一様でなく 10 mm 経, 10 ~ 20 mm 経のものが多く, その中に 25 mm 経の成熟卵胞が 1 個あるいは複数存在するものもあった。