

平成6年度厚生省心身障害研究
「多胎妊娠の管理およびケアに関する研究」

分担研究

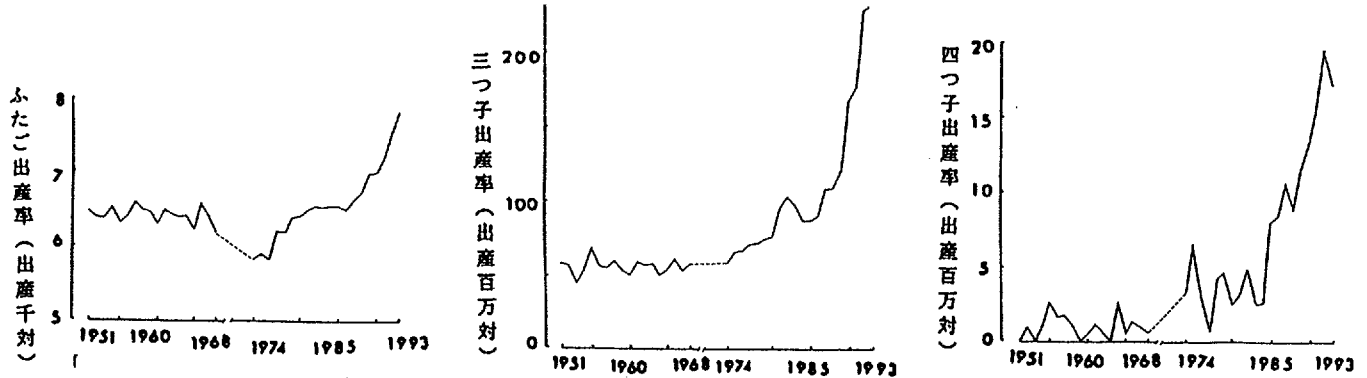
多胎妊娠の予防に関する研究

分担研究者 浜松医科大学医学部
寺尾 俊彦

今年度の研究成果

(疫学調査) わが国における統計を検索・整理することにより以下のことを明らかにした。

①ふたご出産率、三つ子出産率、四つ子出産率は、わが国に排卵誘発剤が多用され始めた1980年代前半より上昇し始め、体外受精が広まった1980年代後半よりさらに急激に上昇し続けている。(図1, 2, 3; 今泉小班疫学調査による)



②単胎に比し、ふたご、三つ子、四つ子となるにしたがい、極小未熟児・超未熟児の割合は急上昇する。(表1; 今泉小班疫学調査による)

多胎の種類別・低出生児割合の年次推移, 1979-1985年と1988-1991年

年次	体重	ふたご		三つ子		四つ子		五つ子		六つ子	
		男子	女子	男子	女子	男子	女子	男子	女子	男子	女子
1979-1985	超未熟児	1.2	1.3	5.7	8.0	13.2	21.2	0.0	0.0	0.0	0.0
	極小未熟児	4.6	4.9	23.3	21.5	38.2	48.5	60.0	66.7	0.0	0.0
	低出生体重 ≥2500g	47.8	55.0	87.8	89.5	94.1	100.0	100.0	100.0	0.0	0.0
1988-1991	超未熟児	1.9	2.1	7.8	11.0	22.9	28.9	37.5	64.3	100.0	-
	極小未熟児	5.7	6.1	27.1	31.4	70.6	69.1	75.0	92.9	100.0	-
	低出生体重 ≥2500g	51.8	58.6	92.3	94.4	99.1	100.0	100.0	100.0	100.0	-

割合 (%)

年次	単胎	ふたご	三つ子	四つ子	五つ子	総数
周産期死亡率(出生千対)						
1984	8.2	51.5	94.3	142.9	800.0	8.7
1985	7.5	44.0	84.7			8.0
1986	6.9	42.4	71.4			7.3
1987	6.5	41.4	75.0			6.9
1988	6.1	38.2	67.4			6.5
1989	5.6	32.4	62.2	148.0	571.4	6.0
1990	5.3	34.9	61.2			5.7
1991	5.0	32.3	59.4			5.3
1992	4.9	28.1	58.0			5.2
1993	4.7	26.8	59.1	80.2	17.9	5.0

③単胎に比し、ふたご、三つ子、四つ子となるにしたがい、周産期死亡率は激増する。

(表2 単胎、多胎別にみた周産期死亡率の年次推移)
(今泉小班疫学調査による)

④単胎に比し、ふたご、三つ子、四つ子は、排卵誘発・体外受精(IVF-ET)による割合が圧倒的に多い。また早産や母体妊娠合併症も多い。

(表3; 日本産科婦人科学会・周産期管理登録委員会1990~1992年報告による)

	2胎 (n=540)	3胎 (n=255)	4胎 (n=20)	5胎 (n=4)	6胎 (n=1)
自然妊娠	365 (67.6%)	50 (19.6%)	0	0	0
排卵誘発(total)	166 (30.7%)	205 (80.4%)	20 (100%)	4 (100%)	1 (100%)
排卵誘発のみ	80 (14.8%)	89 (34.9%)	13 (65.0%)	0	0
IVF-ET (排卵誘発併用)	41 (7.6%)	76 (29.8%)	6 (30.0%)	2 (50.0%)	1 (100%)
妊娠合併症	422 (78.1%)*	215(84.3%)*	19 (95.0%)	4 (100%)	
妊娠中毒症	125 (23.1%)*	90 (35.3%)*	5 (25.0%)	0	
早産	(n=531) 224 (42.2%)*	(n=220) 187(75.1%)*	(n=18) 16 (88.8%)*	(n=4) 4 (100%)*	

*p<0.01(c~d間を除く全ての間で)
a~b: p<0.05 *a~b: p<0.01
****a~b,a~c: p<0.01, a~d: p<0.05

以上より、わが国では近年多胎、特に三胎・四胎が急増しており、その原因は排卵誘発や体外受精にあることは明らかである。そして特に三胎・四胎は、妊娠中・出産時とも母児ともにその危険性は明らかに高い。また極小未熟児・超未熟児出生率も高く、これらの医療費財政を圧迫していると考えられる。

(アンケート調査) 全国93施設に多胎に関するアンケート調査を行い、44施設より回答が得られ、それについてリサーチクエスチョンに沿って、考察した。

①体外受精時に移植する受精卵の個数は平均いくつか。多胎の発生防止のためにそれはいくつ以内にすべきか。

体外受精を実施している38施設のうち32施設が、移植胚数(移植する受精卵の個数)を決めており、その数は3個または4個が大部分であった。またその根拠は、妊娠率と多胎率との関係からとした施設がほとんどであった。妊娠率は移植胚数が2個以下の場合に比し3個以上で有意に高く(表4)、多胎率は移植胚数が3個以下の場合に比し4個以上で有意に高かった。(表4; 日本産科婦人科学会・生殖医学の登録に関する委員会平成3年報告, 表5; 青野小班アンケート調査による)

表4 移植胚・卵数と多胎分娩

表5

	移植周期数 ¹⁾	妊娠率 (移植当り)	多胎分娩率
1個	1,200	8.2%	0%
2個	1,567	16.4%	6.5%
3個	1,736	24.5%	19.8%
4個	2,633	30.7%	23.1%
5個	658	27.5%	31.1%
6個以上	662	33.9%	40.1%
計又は平均	8,456	23.8%	21.7%

移植した胚	総妊娠数 (例)	総多胎数 (例)	多胎率 (%)	双胎数 (例)	3胎数 (例)	4胎数 (例)	3胎以上率 (%)
1個	48	0	0	0	0	0	0.0
2個	97	14	14.4	13	1	0	1.0
3個	225	44	19.6*	38	6	0	2.7*
4個	108	32	29.6*	20	11	1	11.1*
5個	35	6	17.1	5	1	0	2.8
6個以上	13	6	46.2	5	1	0	7.7

*P<0.01

体外受精における多胎防止に関する意見では、ほとんどの施設が移植する最大胚数を制限することにより可能と考えている。しかし移植胚数を減少させると妊娠率が低下することになり、現在のところいくつに制限すべきというコンセンサスは得られていない。妊娠率を低下させないで移植胚数を減少することを研究する必要があると考えている。

②排卵誘発剤の使用方法を工夫することにより多胎の発生防止は可能か。

一般の排卵誘発治療においては12.0%に多胎が発生していたが、そのうちhMG（ヒト閉経後ゴナドトロピン）を使用したものは24.6%であり、内服薬の3.5%に比較して有意に高率であった。hMG治療による多胎発生の内訳は、双胎21.8%、三胎2.2%、四胎0.2%、五胎0.4%であり、産科臨床的に極めて問題の多い三胎以上の発生率は2.8%であった。

多胎防止のためのhMG療法の工夫については、各施設でいろいろな工夫がなされていたが、いずれの施設でも数値的に有用性を明確にしえた報告はなかった。

ほとんどの施設で排卵誘発剤の使用法の工夫による多胎防止は重要であり、それに向けての努力が必要であることを認識しつつも、現状では多胎の発生予防は不可能であると考えている。また多胎でも、双胎は容認できるが三胎以上が問題であるとする意見が多い。最近 FSH-GnRHパルス療法という新しい療法も報告されている。

（文献的調査）

体外受精に際し、着床・生育の可能性が高い良好な胚（受精卵）を選別して少数個子宮内に移植すれば、多胎を防止することが可能である。また胚の質を向上させることができれば、多数個の胚を移植して妊娠率の低下を防ぐ必要性がなくなる。そこで今年度は、ヒト胚の質を向上させるために現在世界でどのようなアプローチがなされているかを明らかにするために、最近5年間の文献的考察を行なった。文献は、共培養、培養液、その他、に分類し検討した。

結論；共培養では、卵管上皮細胞との組合せが胚発育に最も効果があるようであった。どんな因子がその本体であるかは未だ正確には解明されていなかった。培養液に関しては、添加血清中の胚発育阻害因子が問題とされていた。ヒト血清アルブミン添加のみでも胚は十分発育するとの報告もあった。その他に関しては、酸素毒性と光の胚発育阻害効果を指摘するものがあつた。

以上より、胚の質を積極的に向上させるための研究として、卵管上皮細胞より産生される胚発育因子の検出と、培養液添加ヒト血清中の胚発育阻害因子の除去（あるいは発育必須因子の抽出・添加）が期待されていることが判明した。

今後の研究方針

- 1) 妊娠率を低下させないで、子宮への移植胚数を減少させ得る方法の研究
 - ①胚の質を向上させるための研究
 - ・卵管上皮細胞より産生される胚発育因子の検出
 - ・培養液添加ヒト血清中の胚発育阻害因子の除去
 - ②子宮内膜の着床能を向上させるための研究
 - ③妊娠率を向上させるための胚移植技術の研究
- 2) 上記研究結果を参考にした上での至適移植胚数の研究
- 3) 多胎発生防止に有用な排卵誘発剤の使用法の研究
 - ①文献的検索のさらなる継続
 - ②排卵誘発剤使用中の卵巣内での、卵の質に影響を及ぼす因子の研究
 - ③質の良い少数個の卵を確実に卵巣内で発育させる排卵誘発法の研究



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



今年度の研究成果

(疫学調査)わが国における統計を検索・整理することにより以下のことを明らかにした。

ふたご出産率,三つ子出産率,四つ子出産率は,わが国に排卵誘発剤が多用され始めた1980年代前半より上昇し始め,体外受精が広まった1980年代後半よりさらに急激に上昇し続けている。

単胎に比し,ふたご,三つ子,四つ子となるにしたがい,極小未熟児・超未熟児の割合は急上昇する。

単胎に比し,ふたご,三つ子,四つ子となるにしたがい,周産期死亡率は激増する。(表2 単胎,多胎別にみた周産期死亡率の年次推移)(今泉小班疫学調査による)

単胎に比し,ふたご,三つ子,四つ子は,排卵誘発・体外受精(IVF-ET)による割合が圧倒的に多い。また早産や母体妊娠合併症も多い。(表3;日本産科婦人科学会・周産期管理登録委員会1990~1992年報告による)

以上より,わが国では近年多胎,特に三胎・四胎が急増しており,その原因は排卵誘発や体外受精にあることは明らかである。そして特に三胎・四胎は,妊娠中・出産時とも母児ともにその危険性は明らかに高い。また極小未熟児・超未熟児出生率も高く,これらの医療費財政を圧迫していると考えられる。