

平成6年度厚生省心身障害研究
「多胎妊娠の管理及びケアに関する研究」

多胎妊娠の予防に関する研究（分担研究者：寺尾俊彦）
（分担研究課題：多胎防止のための排卵誘発剤の最適使用法の研究）

分担研究報告書

研究協力者（徳島大学産婦人科）
青野敏博

要約

不妊治療において有効性が高いことから、最近hMG(human menopausal gonadotropin)製剤の使用頻度が高くなり、その結果多発排卵による多胎妊娠が増加している。多胎妊娠は医学的あるいは社会的問題を多く含むので、hMG療法において高い妊娠率を保ちながら、多胎妊娠を防止する投与方法の検討が切望されている。

そこで本年度の事業では、多胎防止のための排卵誘発剤の最適使用法の研究の一環として、不妊症治療におけるhMG製剤を用いた排卵誘発時（体外受精胚移植を除く）の多胎妊娠の発生状況を把握し、日本での多胎防止に対する取組の現状を知るため、大学病院を中心とした全国の主要病院を対象にして、アンケート調査を実施した。

施設別調査票を作成し、全80大学病院およびその他の13病院の合計93施設にアンケート調査依頼を行い、44施設(47.3%)から回答を得た。

その結果をまとめると、一般の排卵誘発治療における多胎率は、hMGを使用したものは24.6%と、内服剤によるもの(3.0%)と比較して有意に高率であった。hMG治療による多胎の胎数別発生率は、双胎21.8%、3胎2.2%、4胎0.2%、5胎0.4%であり、産科臨床的に極めて問題が多い3胎以上の率は2.8%であった。

次に多胎防止のためのhMG療法の改善については、各施設で様々な試みを行っているが、いずれの施設でも統計的に有用性を明確にしえた報告はなかった。そのためと思われるが、ほとんどの施設で排卵誘発法の工夫による多胎防止は重要であり、それに向けて努力が必要であることを認識しつつも、現状では困難であり、多胎の発生はやむをえないと考えていた。

一方、多胎発生後の減数手術に関しては、賛成36.4%、詳細な検討が必要15.9%、反対15.9%であり、意見をまとめると全体としては、不妊治療において多胎防止の努力を行い、やむをえない場合に実施するとするとの意見に集約できると思われる。

以上から、現状では有効な多胎の防止策はないが、様々な検討が行われており、その中でF S H-GnRHパルス療法など有用と思われる方法があるので、次年度に検討すべき課題と思われた。

見出し語：hMG療法、多胎妊娠、全国調査

緒言

ヒト閉経後尿性性腺刺激ホルモン(hMG)製剤を中心とした排卵誘発剤の使用により、従来は妊娠が不可能とされてきた不妊症患者が治療可能になり、妊娠率も向上するなど、最近の不妊症治療の進歩は著しいものがある。しかしhMG製剤による排卵誘発治療は妊娠率を向上させる一方、多発排卵のために20~30%の率で多胎妊娠が発生する問題点が指摘されている。

多胎妊娠は妊娠中母体に重篤な合併症を来たしやすく管理が難しいこと、また早産による未熟児出生が多く生後の発育に問題が生じる場合があるなど、患者の精神的、肉体的負担が大きいきりばかりでなく、母体の長期入院や未熟児出産による医療費の増加を来たし、医療経済上も問題になっている。

不妊症患者は結婚した夫婦全体の15%を占める極めて頻度の高い疾患であり、また今後わが国の出生率を上げる意味からも、不妊治療を必要とする患者は多い。そのためhMG製剤の使用頻度が高くなり、多胎妊娠例も著明に増加すると思われる。そこでhMG療法において高い妊娠率を保ったまま、多胎妊娠を防止する投与方法の検討が切望されている。そこで研究協力者は多胎防止のための排卵誘発剤の最適使用法の研究を課題とするこ

とにした。

本年度はまず事業の初年度として、一般不妊症治療におけるhMG製剤を用いた排卵誘発時の多胎妊娠の発生状況を把握し、その防止に対する取組の現状を知るため、全国の主要病院を対象にして、アンケート調査を実施したので、その結果について報告する。

研究方法

1. 調査方法

調査目的である①hMG製剤を用いた排卵誘発時の多胎妊娠の発生状況の把握、②その防止に対する取組の現状の把握が可能で、かつ回答しやすい施設別調査票を作成し、それを用いてアンケート調査を実施した。

2. 調査対象

調査対象は、各調査施設において平成5年1月から平成5年12月迄の1年間に、一般不妊治療で排卵誘発剤を使用して妊娠した例（この場合の妊娠は臨床的妊娠に限定）とし、hMG製剤を使用して妊娠した場合とその他の排卵誘発剤で妊娠した両方について調査した。なお、hMG製剤にはFSH製剤も含み、またhMG製剤を中心とした排卵誘発治療とは併用薬剤に関係なく、hMG製剤を主たる治療として行った場合とした。さらに排卵障害に対する治療ばかりでなく、体外受精施行例を除く過排卵刺激のために排卵誘発剤を使用した場合も含むこととした。

3. 調査施設

調査依頼施設は、調査の特殊性と研究的な要素を加味し大学病院を中心とすることとし、全国80の全大学病院と、その他の病院として本心身障害研究事業に参加している13施設の合計93施設とした。

4. 調査期間

調査を実施した期間は平成6年12月初旬から平成7年1月30日の約2カ月間であった。

結果

1. 調査票回答回収状況

調査票を回答した施設は、大学病院41施設（調査票送付施設に占める割合：51.3%）、その他の病院3施設（23.1%）の合計44施設（47.3%）であった。

2. 排卵誘発治療における多胎発生率

回答を寄せた施設における平成5年1月から12月までの1年間の排卵誘発治療における妊娠数および多胎数をそれぞれ集計し、多胎発生率を算定した（表1）。全体の多胎発生率は12.0%であったが、hMGを用いた排卵誘発治療では24.6%と内服剤による排卵誘発治療に比較して有意に高率であった。

表1. 排卵誘発治療における多胎発生率
(平成5年1月から12月)

	妊娠数 (例)	多胎数 (例)	多胎率 (%)
hMGによる排卵誘発治療	509	125	24.5*
内服剤による排卵誘発治療	750	26	3.5*
合計	1259	151	12.0

*P<0.001

次にhMGを使用した排卵誘発治療における多胎の胎数別発生率を算定したところ（表2）、双胎が21.4%と大部分を占めていたが、3胎2.2%、4胎0.2%、5胎0.4%と産科管理上問題の多い3胎以上の発生率は2.8%であった。

表2. hMGを使用した排卵誘発治療における多胎の内訳

	妊娠数	多胎数	双胎数	3胎数	4胎数	5胎数	3胎以上
症例例	509	125	109	11	1	2	14
発生率(%)	100	24.6	21.4	2.2	0.2	0.4	2.8

3. 多胎防止のためのhMG療法の改善について

hMG療法による多胎防止のために各施設がどのようなhMG療法の工夫を行っているかについて調査した。

疾患別では、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対するhMG療法について工夫を加えている施設が11施設あったが、その他の排卵障害については報告がなかった。PCOSに対する改善法としては①PCOSの病態を考えLH含量の少ないpureFSHを用いる、②hMG製剤の低用量投与を行っている、③hMG製剤とともに内因性のゴナドトロピンを低下させるGnRHアゴニストを併用する、④hMG製剤とともにGnRH律動投与方法を併用する、⑤hMGを使用する前に予め卵胞穿刺を行う等が報告された。

排卵誘発時のモニタリングについては、超音波断層法による卵胞計測をしていると多くの施設が報告しているが、具体的な数値の設定に関する報告はなかった。

一方、hMGの投与方法については、漸減法を用いている施設が2施設、hMGをミニポンプを用いて律動的に投与するとした施設が1施設、隔日投与するとした施設が2施設、少量使用するとした施設が2施設あった。またhMG以外の薬剤との併用については、①クロミフェン5施設、②プロモクリプチン2施設、③デキサメサゾン1施設、④漢方薬1施設、⑤GnRHアゴニスト2施設、⑥GnRH律動投与療法2施設等が報告された。

さらに排卵誘起の際のhCGの投与について、卵胞発育が多数の場合に投与を中止するとした施設が3施設あり、また黄体刺激(補充)療法については、卵胞発育が多数の場合hCGの代わりに黄体ホルモン剤を投与するとした施設が2施設あった。

以上のように、多胎防止のためのhMG療法の改善については様々な検討が行われているが、統計的に有用性を明確にした成績はなく、現在のところ試行錯誤の段階であると考えられた。そして排卵誘発法の工夫による多胎防止に関する各施設の意見を総合すると、ほとんどの施設で多胎防止は重要で、それに向けて努力をしなければならないが、妊娠率の問題から現状では困難、あるいは不可能であり、多胎の発生はやむをえないと考えていた。また、多胎数に関しては、問題になるのは3胎以上であり、その予防を考えるべきとした施設が一般的であった。

4. 減数手術について

最近、多胎妊娠が発生した場合の対処として、減数手術が注目されているが、それに対する各施設の意見をまとめた(表3)。

表3. 減数手術に対する各施設の意見

①必要とするなど積極的に賛成	7施設 (15.9%)
②やむをえないなど消極的に賛成	9施設 (20.5%)
③詳細な検討が必要	7施設 (15.9%)
④時期尚早	2施設 (4.5%)
⑤反対	5施設 (11.4%)
⑥回答なし	14施設 (31.8%)

減数手術に賛成とした施設の多くは、母体や胎児の安全など産科的要因からの意見が多かった。またやむをえないなど消極的賛成のなかには、一定の規制を設けることを前提としての賛成や、発生予防の努力を前提とした賛成意見が多かった。

一方、反対とした意見には、生命の選択の問題を指摘する施設、あるいは予防に努力を傾けるべきとする施設があった。また患者に対するアンケートを自施設で行った結果から施行しないと決めた施設があった。

さらに検討が必要とした施設のなかには、日本における未熟児医療の現状が遅れている

ことを指摘して、それらの改善にまず努力を傾け、そののち議論を進めるべきであるとする意見や、倫理的な側面から安易に許可しないほうがよいとする意見があった。

全体としては、不妊治療において多胎防止の努力を行い、やむをえない場合に実施するとする意見に集約できるかと思われた。

考察

今回の全国調査は施設別のアンケート調査であるため、hMG療法における多胎発生の現状や各施設の多胎防止に対する試みについての成績や意見は、総括的である。また調査対象施設を大学病院を中心に行ったので、比較的先進的な診療を行っている施設からの成績が集積されていると思われる。今回の調査の目的は、多胎妊娠の現状とそれを予防する先進的試みについての調査であるので、今回の調査でその目的は得られていると考えられる。しかし患者個別の調査ではないため、今回の調査成績から多胎を引き起こした原因や具体的な防止方法の可能性を示唆する成績は得られていない。この点については別の調査を参考に必要がある。

さて今回の調査によると、排卵誘発治療においては全体として12.0%に多胎が発生していた。最近多胎妊娠は明らかに増加しており、これは最近のhMG製剤の使用頻度と関係がある¹⁾。今回の調査でも排卵誘発治療のうちhMGを使用したものは24.6%と高率であり、クロミフェンを中心とした内服剤による排卵誘発治療が3.5%であることを考えるとやはり極めて高率と考えられる。hMG製剤は妊娠率は高いが、一方で多発排卵を起こし、その結果多胎妊娠の原因となる。欧米におけるhMG製剤による多胎率は25~39.7%、全体の平均では30.6%と報告されている²⁾。日本では調査は少ないが、約20.5~22.5%、全体で21.1%であり³⁾⁴⁾、今回の結果とほぼ一致する。

多胎において問題となるのはその胎児数である。双胎は最近の管理の進歩から母子の成績は著しく向上しており、また排卵誘発後の双胎は2卵性が多いので、産科管理上の問題は少ない。それに対して3胎以上の場合は、早産の可能性が高く、また新生児も未熟児、多くは極小未熟児であることが多く、臨床的に多くの問題を抱えている。今回の調査の結果、hMG治療による多胎の発生では、双胎21.8%、3胎2.2%、4胎0.2%、5胎0.4%であり、産科臨床的に極めて問題の多い3胎以上の率は全妊娠の2.8%であった。この数値は他の調査と比較してやや低率であるが²⁾、自然妊娠における3胎以上の率が0.01%程度と想定されることを考えると、極めて高率であるといえる。排卵誘発治療の結果、問題の多い多胎症例を作っており、医療経済上も問題を含んでいる。

次に多胎防止のためのhMG療法の改善については、各施設で様々な試みが行われているが、統計的に有用性を明確にした報告はほとんどなかった。多くの施設が排卵誘発法の工夫による多胎防止は重要でそれに向けて努力が必要であることを認識しつつも、現状では困難であり、多胎の発生はやむをえないと考えているようである。

多胎の発生を避けるには、排卵誘発の際に多発排卵を起こさないようにするか、多発排卵を起こしたらその時に排卵誘起を中止するかの方法があるが、妊娠を目的とする以上、後者の選択は難しく、やはり排卵誘発の際に多発排卵を起こさないhMGの使用方法を工夫する必要がある。現状では確実な方法はないが、困難な中にも、症例としてはPCOSに注意してLHの含量の少ないFSH製剤を使用すること⁵⁾、またhMGの投与方法として律動的投与方法を用いたり⁶⁾、GnRHなどの他剤を併用すること⁷⁾で、hMG製剤の総投与量を減らす努力をすること、FSH-GnRHパルス療法などにより、多胎防止の可能性が示唆されるので、今後の検討が待たれる。

最後に、減数手術に関する意見については、賛成36.4%、詳細な検討が必要15.9%、反対15.9%、回答なし31.8%であった。賛成とした意見には母体や胎児の安全など産科的要因を指摘する意見が多く、一方反対とした意見には、様々な要因があった。全体としては、不妊治療において多胎防止の努力を行い、さらに未熟児医療の改善の努力を行った上で、やむをえない場合に実施するとする意見に集約できるかと思われる。

まとめ

- 1) 多胎防止のための排卵誘発剤の最適使用法の研究の一環として、日本における多胎妊娠の発生現状と防止に対する取組状況を把握するため、全大学病院を中心に93施設にアンケート調査を行い、44施設(47.3%)から回答を得た。
- 2) 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

を使用したものは24.6%と高率であった。hMG治療による多胎の発生では、双胎が21.8%であったのに対し、産科臨床的に極めて問題の多い3胎以上の率は2.8%であった。

- 3) 多胎防止のためのhMG療法の改善については、各施設で様々な試みを行っているが、いずれの施設でも統計的に有用性を明確にしえた成績はなかった。そのため多くの施設で排卵誘発法の工夫の努力が必要であることを認識しつつも、現状では困難であり、多胎の発生はやむをえないと考えていた。
- 4) 減数手術に関する意見については、賛成36.4%、詳細な検討が必要15.9%、反対15.9%、回答なし31.8%であり、排卵誘発剤の使用法の工夫の努力を行い、それでもやむをえない場合に実施するとする意見に集約できた。
- 5) 今後は多胎防止のためのhMG療法の改善について、有用な試みにつき詳細に検討し統計的に有用性を明確にする必要があると考えられた。

文献

- 1) 佐藤 章他：多胎妊娠の現状. 臨婦産、48:1440-1445、1994.
- 2) 青野敏博他：排卵誘発と多胎妊娠防止対策. 産婦治療、65:24-27、1992.
- 3) 平野睦男他：本邦におけるHMGによる副作用に関するアンケート調査の集計成績. 臨婦産、31:830-836、1977.
- 4) 倉智敬一他：HMG (Humegon) - HCG療法による排卵誘発効果と妊娠の転帰 (5年間累計). 産と婦、50:113-120、1977.
- 5) 五十嵐正雄他：各種排卵障害婦人に対する高純度F S H製剤SJ-1001の排卵誘発成績. 産と婦、56:501-509、1989.
- 6) 中村幸雄他：hMG律動的皮下投与. 臨婦産、48:1452-1454、1994.
- 7) 青野敏博他：ゴナドトロピン療法における多胎妊娠防止策. 産婦世界、46:497-502、1977.



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



要約

不妊治療において有効性が高いことから、最近 hMG(human menopausal gonadotropin)製剤の使用頻度が高くなり、その結果多発排卵による多胎妊娠が増加している。多胎妊娠は医学的あるいは社会的問題を多く含むので、hMG 療法において高い妊娠率を保ちながら、多胎妊娠を防止する投与方法の検討が切望されている。

そこで本年度の事業では、多胎防止のための排卵誘発剤の最適使用法の研究の一環として、不妊症治療における hMG 製剤を用いた排卵誘発時(体外受精胚移植を除く)の多胎妊娠の発生状況を把握し、日本での多胎防止に対する取組の現状を知るため、大学病院を中心とした全国の主要病院を対象にして、アンケート調査を実施した。

施設別調査票を作成し、全 80 大学病院およびその他の 13 病院の合計 93 施設にアンケート調査依頼を行い、44 施設(47.3%)から回答を得た。

その結果をまとめると、一般の排卵誘発治療における多胎率は、hMG を使用したものは 24.6%と、内服剤によるもの(3.0%)と比較して有意に高率であった。hMG 治療による多胎の胎数別発生率は、双胎 21.8%、3 胎 2.2%、4 胎 0.2%、5 胎 0.4%であり、産科臨床的に極めて問題が多い 3 胎以上の率は 2.8%であった。

次に多胎防止のための hMG 療法の改善については、各施設で様々な試みを行っているが、いずれの施設でも統計的に有用性を明確にしえた報告はなかった。そのためと思われるが、ほとんどの施設で排卵誘発法の工夫による多胎防止は重要であり、それに向けて努力が必要であることを認識しつつも、現状では困難であり、多胎の発生はやむをえないと考えていた。

一方、多胎発生後の減数手術に関しては、賛成 36.4%、詳細な検討が必要 15.9%、反対 15.9%であり、意見をまとめると全体としては、不妊治療において多胎防止の努力を行い、やむをえない場合に実施するとするとの意見に集約できるかと思われる。以上から、現状では有効な多胎の防止策はないが、様々な検討が行われており、その中で FSH-GnRH パルス療法など有用と思われる方法があるので、次年度に検討すべき課題と思われた。