

平成7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」

分担研究：多胎妊娠の予防に関する研究

分担研究報告書

分担研究者 浜松医科大学産婦人科学教室
寺尾 俊彦

前年度までの研究成果

〔疫学調査〕本調査により以下のことを明らかにした。

- ①双胎、三胎、四胎出産率は、本邦で排卵誘発剤が多用され始めた1980年代前半より上昇し、体外受精が広まった同年代後半よりさらに急激に上昇し続けている。
- ②単胎に比し、双胎、三胎、四胎となるに従い、児の極小未熟児・超未熟児の割合は急上昇し、周産期死亡率も激増する。また母体の妊娠合併症も多い。
- ③双胎、三胎、四胎は、排卵誘発・体外受精による割合が圧倒的に多い。

〔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なった。

- ①体外受精時に移植する受精卵（胚）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。

32施設が移植胚数を決めており、3個または4個が大部分であった。その根拠は妊娠率と多胎率との関係からであった。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、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。多胎防止に関しては、大多数の施設が移植する最大胚数の制限により可能と考えているが、その胚数についてのコンセンサスは得られなかった。

- 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%であった。多胎防止のための工夫については、各施設で種々なされていたが、数値的に有用性を明確にしえたものはなかった。大多数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、現状では発生予防は不可能と考えていた。

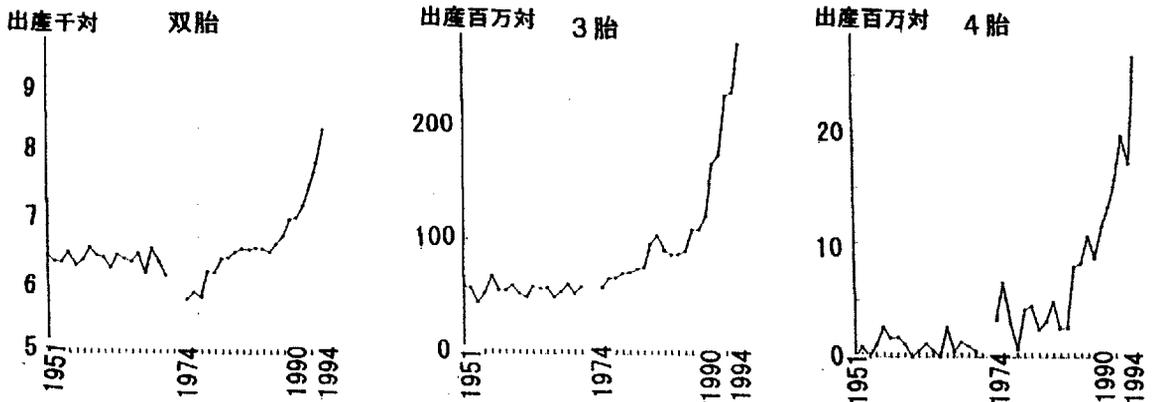
リサーチクエスチョン

- 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。
- 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。

今年度の研究成果

〔疫学調査〕今年度調査により以下のことが明らかになった。

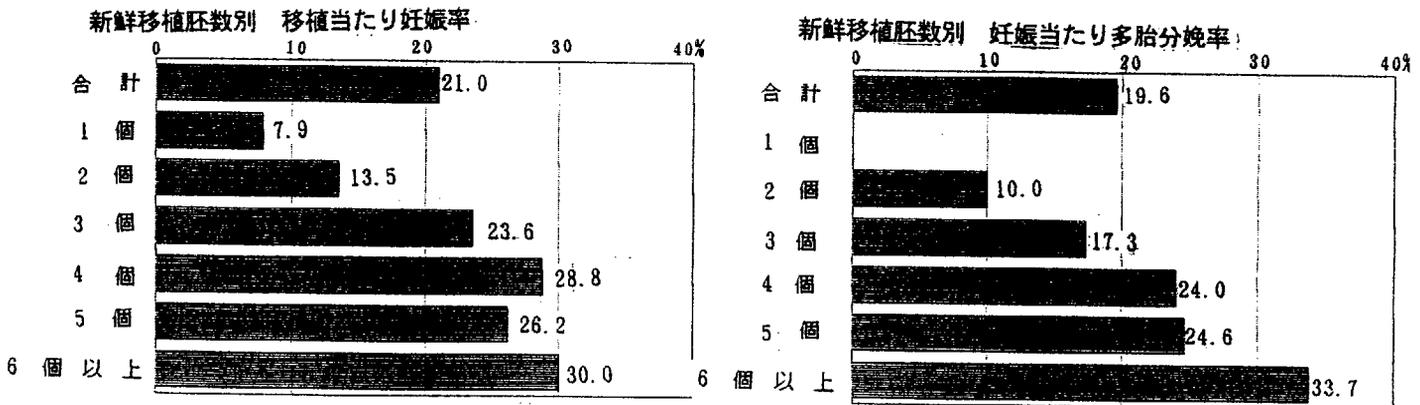
1994年の双胎、三胎、四胎出産率は、それぞれ、8.32（出産千対）、274.98（出産百万対）、26.73（出産百万対）と前年度までに比し、全てさらなる急上昇を示した。（下図；今泉小班疫学調査による）



〔体外受精時の移植胚数に関する研究〕

日本産科婦人科生殖・内分泌委員会における「生殖医学の登録に関するワーキンググループ」（平成4、5年委員長；広井正彦，平成6年委員長；伊吹令人）のデータをもとに、過去3年間（平成4～6年）の体外受精時の移植胚数と妊娠率、多胎分娩率の状況を調査した。ボランティアベースで報告のあった総移植周期数は、17,604、総妊娠数は3,705、多胎総分娩数は728であった。

①移植胚数別移植当り妊娠率は、移植胚数が1個から3個までは移植した胚に応じた上昇率を示すが、3個以上になるとその上昇率は鈍化し、最終的に25%前後となる。（左図）②移植胚数別妊娠当り多胎分娩率は、移植胚数が4個と5個の間ではあまり差は見られなかったが、移植胚数の増加に従いほぼ直線的な増加を示し、特に3個と4個の間に有意な差がみられた。（右図）



以上2年間にわたる研究結果をふまえ、日本産科婦人科学会および日本母性保護産婦人科医会に提言し、次頁の文言を、平成8年2月付で日本産科婦人科学会誌に”会告”として掲載した。また日母医報にも掲載予定である。これにより、次年度からの多胎妊娠率は減少してゆくものと期待される。

「多胎妊娠」に関する見解

”前文略，体外受精・胚移植においては移植胚数による妊娠率と多胎率とを勘案して移植胚数を原則として3個以内とし，また，排卵誘発に際してはゴナドトロピン製剤の周期あたりの使用量を可能な限り減量するよう強く求める・・・。”

〔排卵誘発剤の使用方法に関する研究〕以下の2法について研究した。

①FSH-GnRH律動投与法／〔方法〕視床下部性無排卵症患者18例を対象にFSH-GnRH律動投与法（以下FSH-GnRH法）とFSH単独投与療法（以下FSH単独法）とを比較した。FSH-GnRH法では消退出血5日目よりFSH製剤150単位にて治療を開始し，発育卵胞径（平均径，以下同）が11mmを超えた日に卵胞刺激法をGnRH律動投与（20μg/120min）に切り替え，以後卵胞成熟（主席卵胞径が18mmに達する）までGnRH律動投与を続けた。FSH単独法ではFSH製剤（150単位/日）を卵胞成熟まで連日投与した。両周期とも卵胞成熟が得られた時点で，hCG投与により排卵を促し，黄体期2~3日目より2~3日毎に黄体機能賦活のためhCGを投与した。卵巢過剰刺激症候群（OHSS）が認められる場合はhCG投与は中止した。〔結果〕両法の臨床的比較を下図に示す。平均発育卵胞数と単一卵胞率に有意差を認めた。FSH-GnRH法では全て単胎妊娠で，OHSS

治療法	平均治療日数 (M±SE)	排卵率 (%)	平均発育卵胞数 (M±SE)	単一卵胞率 (%)	妊娠率 (%)	の発生 (FSH単 独法; 25.0%)
FSH-GnRH	7.4±2.4	89.7	1.26±0.55*	80*	22.2	もなかった。
FSH 単独	7.3±1.4	94.1	3.94±1.48	12.5	18.8	

②多嚢胞性卵巢症候群（PCOS）に対する低容量FSH; Step-down法／〔方法〕PCOS患者36例を対象にStep-down法（以下S法）とFixed-dose法（以下F法）を比較した。

（FSH1A=75単位）；S法では消退出血5日目よりFSH製剤3A/日を2日間投与，3日目より1A/日に減量し，以後卵胞成熟（主席卵胞径18mm以上）まで継続投与した。F法では，2A/日を卵胞成熟まで連日投与した。両法とも卵胞成熟時点でhCGを投与し排卵を促した。〔結果〕

NS: Not Significant (Mean±SD)

	Step-down法	Fixed dose法	p value
治療周期	89	116	
排卵周期 (排卵率)	85(95.5%)	110(94.8%)	NS
FSH投与量(A)	14.3±7.4	17.9±11.0	p<0.01
妊娠周期数	15(16.9%)	14(12.1%)	NS
単一排卵周期	19(27.1%)	6(10.0%)	p<0.05
卵巣径(mm)	54.3±17.7	61.4±16.0	p<0.05
OHSS発症頻度	21(30.0%)	32(53.3%)	p<0.05

左図に示す。総投与量，単一排卵周期，卵巣径，OHSSの発生頻度に有意差を認めた。S法の多胎妊娠率は33.3%であった。（内訳は5例中4例が双胎妊娠）

今後の研究方針

- 1) ”会告”の出された今年度以降の，多胎出産の動向の継続調査
- 2) 妊娠率を低下させないで，移植胚数をさらに減少させ得る方法の研究
 - ・胚の質/および子宮内膜の着床能を向上させるための研究
 - 特に卵胞期血中プロゲステロン値上昇との関連性について
- 3) 多胎発生防止に有用な排卵誘発剤の使用方法の研究
 - ・単一卵胞発育率を向上させる方法のさらなる研究



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〕今年度調査により以下のことが明らかになった。

1994年の双子,三胎,四胎出産率は,それぞれ,8.32(出産千対),274.98(出産百万対),26.73(出産百万対)と前年度までに比し,全てさらなる急上昇を示した。(下図:今泉小班疫学調査による)

〔体外受精時の移植胚数に関する研究〕

日本産科婦人科生殖・内分泌委員会における「生殖医学の登録に関するワーキンググループ」(平成4,5年委員長:広井正彦,平成6年委員長:伊吹令人)のデータをもとに,過去3年間(平成4~6年)の体外受精時の移植胚数と妊娠率,多胎分娩率の状況を調査した。ボランティアベースで報告のあった総移植周期数は,17,604,総妊娠数は3,705,多胎総分娩数は728であった。

移植胚数別移植当り妊娠率は,移植胚数が1個から3個までは移植した胚に応じた上昇率を示すが,3個以上になるとその上昇率は鈍化し,最終的に25%前後となる。(左図)移植胚数別妊娠当り多胎分娩率は,移植胚数が4個と5個の間ではあまり差は見られなかったが,移植胚数の増加に従いほぼ直線的な増加を示し,特に3個と4個の間に有意な差がみられた。(右図)

以上2年間にわたる研究結果をふまえ,日本産科婦人科学会および日本母性保講産婦人科医会に提言し,次頁の文言を,平成8年2月付で日本産婦人科学会誌に"会告"として掲載した。また日母医報にも掲載予定である。これにより,次年度からの多胎妊娠率は減少してゆくものと期待される。

「多胎妊娠」に関する見解

"前文略,体外受精・胚移植において植胚数による妊娠率と多胎率とを勘案して移植胚数を原則として3個以上とし,また,排卵誘発に際してはゴナドトロピン製剤の周期あたりの用量を可能な限り減量するよう強く求める・・・"

〔排卵誘発剤の使用法に関する研究〕以下の2法について研究した。

FSH-GnRH 律動投与法/ [方法]視床下部性無排卵症患者18例を対象に FSH-GnRH 律動投与法(以下 FSH-GnRH 法)と FSH 単独投与療法(以下 FSH 単独法)とを比較した。FSH-GnRH 法では消退出血5日目より FSH 製剤150単位にて治療を開始し,発育卵胞径(平均径,以下同)が11mmを超えた日に卵胞刺激法を GnRH 律動投与(20 μ g/120min)に切り替え,以後卵胞成熟(主席卵胞径が18mmに達する)まで GnRH 律動投与を続けた。FSH 単独法では FSH 製剤(150単位/日)を卵胞成熟まで連日投与した。両周期とも卵胞成熟が得られた時点で,hCG 投与により排卵を促し,黄体期2~3日目より2~3日毎に黄体機能賦活のため hCG を投与した。卵巣過剰刺激症候群(OHSS)が認められる場合は hCG 投与は中止した。 [結果]両法の臨床

的比較を下図に示す。平均発育卵胞数と単一卵胞率に有意差を認めた。FSH-GnRH 法では全て単胎妊娠で、OHSS の発生(FSH 単独法;25.0%)もなかった。

多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)に対する低用量 FSH;Step-down 法/[方法] PCOS 患者 36 例を対象に Step-down 法(以下 S 法)と Fixed-dose 法(以下 F 法)を比較した。(FSH1A=75 単位); S 法では消退出血 5 日目より FSH 製剤 3A/日を 2 日間投与,3 日目より 1A/日に減量し,以後卵胞成熟(主席卵胞径 18mm 以上)まで継続投与した。F 法では,2A/日を卵胞成熟まで連日投与した。両法とも卵胞成熟時点で hCG を投与し排卵を促した。[結果]左図に示す。総投与量,単一排卵周期,卵巣径,OHSS の発生頻度に有意差を認めた。S 法の多胎妊娠率は 33.3%であった。(内訳は 5 例中 4 例が双胎妊娠)