

平成 10 年度 厚生科学研究「子ども家庭総合研究事業」

## わが国における生殖補助医療の実態とその在り方に関する研究

分担研究課題：生殖補助医療の安全性に関する研究

### 分担研究報告書

分担研究者：寺尾 俊彦<sup>1)</sup>

研究協力者：今泉 洋子<sup>2)</sup>

青野 敏博<sup>3)</sup>

伊吹 令人<sup>4)</sup>

寺川 直樹<sup>5)</sup>

---

1) 浜松医科大学産婦人科

2) 国立社会保障・人口問題研究所

3) 徳島大学医学部産婦人科

4) 群馬大学医学部産婦人科

5) 鳥取大学医学部産婦人科

厚生科学研究費補助金（厚生科学特別研究事業）  
分担研究総括報告書  
生殖補助医療の安全性に関する研究

分担研究者 寺尾俊彦 浜松医科大学医学部附属病院長

A. 研究目的

多胎を減少させ、かつ生殖補助医療がより安全に施行されるようになることを目的とする。具体的には、低体重児出産や生殖補助医療に関わる医原病の発生防止、また、それによるわが国の保険行政医療の負担軽減、そして、社会的に数々の問題を残す減数手術の根絶等を目的とする。

B. 研究方法

多胎の種類別出産動向調査、および 双胎の卵性動向；1951～1968年と1974～1997年における日本全国の人口動態統計から得られた多胎出産（出生と死産）資料を用いて分析した。

一般排卵誘発治療における単一卵胞発育法の開発；(1) FSH/GnRH pulse 療法のさらなるフィールドトライアルを施行した。(2) FSH 療法；fixed dose 法とstep down 法、低用量 step up 法を症例を追加して比較した。

生殖補助医療における最大の合併症である卵巣過剰刺激症候群（OHSS）の発生動向調査；鳥取大学における体外受精・胚移植のために排卵誘発を行なった136例、392周期を対象に、解析した。

OHSS の発症防止に関する研究；(1) OHSS の発症抑制に関して、文献的研究を施

行した。また、OHSS 発症機序に関する動物実験を施行した。

C. 研究結果と考察

1997年の多胎の種類別出産動向（次ページ図参照）；双胎〔出産千対〕9.0（1996年：8.9）、三胎〔出産百万対〕258.28（1996年：257.61）、四胎以上〔出産百万対〕13.0（1996年：7.22）であった。四胎以上の緩やかな増加については、これらの多胎発生が増加しているためか、減数手術施行件数が減少したためかは今回の調査からは判定不能である。

双胎の卵性動向；1997年以前では一卵性が二卵性より多いが、以降は逆転現象を示し二卵性が一卵性より多くなっていた。これは生殖補助医療の影響が色濃く始めた徴候と思われる。

一般排卵誘発治療における単一卵胞発育法の開発；(1) FSH/GnRH pulse 療法；単一卵胞発育に有効であり多胎の発生を低下させることができた。(2) 低用量 FSH step up 法が多胎・副作用防止に最も有効であった。(1)の方法は保険収載が未だなされていないため、臨床の現場においては低用量 FSH step up 法が第一選択となる。ただし、流産率がやや多いことが問題点として残っている。

OHSS の発生動向調査；日母分類（1996年）を基準とした OHSS の発生頻度は、30%

であった。内訳は軽症 53% ,中等症 38% 重症 9% ,最重症 0%であった。発生周期と非発生周期では、ヒト閉経後ゴナドトロピン (hMG) の投与総量では差を認めなかったが、発育卵・卵胞数や血中エストラジオール値は、前者において有意に増加していた。体外受精・胚移植におけるOHSSの発生は約3人にひとりと高率で、大きな問題と思われた。またその発生は、hMG の投与総量以外の因子が大きく関わっていると思われる。

OHSS の抑制に関する文献的研究、およびOHSS 発症機序に関する動物実験 ;( 1 ) 文献的研究 : 最近 33 年間の欧米および日本における主たる医学雑誌において、原因因子を制御する試みが8文献報告されていた。しかし有効性に関してはいまだ確立されておらず、臨床応用されるまでには至っていなかった。( 2 ) IL-8 投与による OHSS 様卵胞腫大の惹起に関する研究 : 未熟 rat に対し、過剰卵胞刺激を施行し、その48時間後に IL-8 20  $\mu$ g を腹腔内投与した。その結果 OHSS 様の卵胞腫大が認められた。血管構築標本でも、著明に拡張した密な卵胞血管網、および血管からの樹脂の漏出が認められた。IL-8 の制御により、OHSS の発症を抑制できる可能性が示唆された。

#### D. 結論

1997 年の多胎出生は、双胎から四胎以上まですべて緩やかな上昇を示した。これらが多胎 (特に四胎以上) 発生と減数手術施行件数のどちらの影響であるか、さらに詳細な調査と観察を継続してゆく必要がある。一般排卵誘発に関しては、FSH step up 法と FSH/GnRH pulse 法の有効性が明らかとなったので、一般臨床の場にフィードバックする必要がある。それにより多胎 (特に四胎以上) の発生はかなり抑えることができると思われる。体外受精・胚移植における OHSS の発生は約3人にひとりと高率であり、これは日本産科婦人科学会の全国調査の結果とも概ね一致していた。その発生機序には IL-8 深く関与していると思われた。発症防止のためにこれを含めた原因物質の抑制による治療が、必須であると思われる。

