

生殖・内分泌委員会報告

〔本邦におけるゴナドトロピン療法により成立した多胎妊娠に関する 全国調査結果報告書〕

委員長 水 口 弘 司
委 員 青 野 敏 博

はじめに

最近の不妊症に対する治療法の進歩により，治療成績は著しく向上している．なかでも排卵誘発剤は無排卵に基づく不妊治療の中心的な手段となっており，近年使用頻度や使用量が増加している．しかし一方排卵誘発剤の副作用として多発排卵による多胎妊娠も増加しているのが現状である¹⁾．

多胎妊娠は産科学的に多くの合併症をもたらすので，妊娠中の厳重な管理が必要であるだけでなく²⁾，早産，未熟児の出生などの頻度が上昇する³⁾．また多胎出産の結果，患者および患者の家族の身体的，精神的，経済的負担が非常に大きいことなどの問題点が指摘されている．多胎の際の減数手術などの問題を含めて今後，社会的問題になる可能性が高い．

排卵誘発剤の使用による多胎妊娠の頻度や妊娠の転帰については，以前から研究者単位の報告があるが，排卵誘発剤の使用頻度や使用量が急速に増加した今日，公的機関が中心となって，改めて排卵誘発剤の使用の現状や多胎妊娠の頻度とその転帰について詳細な調査を行い，医学的および社会的問題の解決の資料にする必要性が痛感される．

そこで排卵誘発剤の使用により成立した妊娠に関して，現状を詳細かつ正確に把握するため，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会は特別事業として，本邦における排卵誘発剤の使用時の多胎妊娠に関する全国調査を実施した．

対象と方法

1. 調査対象

日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会において調査の対象について検討した結果，排卵誘発法のうちクロミフェン療法に関しては過去に詳細な報告があり，それによればクロミフェン療法では多胎の頻度が少なく，臨床上問題の多い3胎以上の頻度はさらに低いと考えられたので，今回の調査ではゴナドトロピン療法

(hMG療法とpure FSH療法)に焦点を絞って調査を実施することにした．さらに体外受精・胚移植法による妊娠については，別途に調査を行うため，本調査からは除外することとした．また今回の調査においては，排卵誘発法別の多胎率，多胎妊娠発生の背景などを検討するため，単胎妊娠を含めたすべての妊娠について調査することにした．すなわち調査対象は，平成2年1月から平成4年12月の3年間に，調査依頼施設においてゴナドトロピン療法を使用して成立した，体外受精・胚移植法を除くすべての妊娠症例（単胎と多胎の両方）とした．

2. 調査方法

症例ごとに個別調査表（図1，図2）に記入するアンケート方式で調査を行った．調査表の作成においては，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会において検討し，調査項目を可能な限り厳選し，回答しやすかつ目的が達成できるように考慮した．

調査依頼施設は全大学病院を初めとした144施設であり，調査期間は平成6年4月と5月の2カ月間であった．

結 果

1. 調査症例数と多胎発生率

調査に回答を得た施設は60施設（施設別回答率：41.7%）であり，解析対象症例数は716症例であった．表1にその内訳を示したが，単胎妊娠が593症例（82.8%）であり，一方多胎妊娠は123症例，多胎率は17.2%であった．多胎妊娠中の胎児数別では，2胎妊娠が102例（82.9%），3胎妊娠が18例（14.6%），4胎妊娠が3例（2.4%）であり，今回の調査では5胎以上の妊娠はなかった．産科管理上問題の多い3胎妊娠以上の比率は多胎妊娠の17.1%であり，また全妊娠例に占める流産症例は126症例，17.6%であった．

2. ゴナドトロピン療法の各種因子と多胎発生率

ゴナドトロピン療法を実施するうえで，どのような

hMG療法(pure FSH療法も含む)により妊娠した症例に関する多胎調査

妊娠した周期の開始日が平成2年1月1日～平成4年12月31日の症例(単胎妊娠も含む)

施設名	記入者氏名
	記入日 19 年 月 日

1. 患者の背景

イニシャル	カルテ番号	生年月日
姓		19 年 月 日
経産回	経産回(妊娠前)	身長 cm 体重 kg
初経 歳	自然排卵周期での月経周期 日 整 不整	
合併疾患		
☐ 甲状腺疾患 ☐ 糖尿病 ☐ 自己免疫性疾患 その他 () ()		

2. 排卵障害の程度と原因

☐ 正常排卵周期 ☐ 黄体機能不全 ☐ 稀発排卵 ☐ 無排卵周期症 ☐ 第1度無月経 ☐ 第2度無月経 ☐ 高プロラクチン血症 ☐ 多嚢胞性卵巣症候群 ☐ 卵巣性排卵障害 その他

3. 内分泌学的データ(自然周期)

測定項目	測定日	測定結果	測定キットまたは測定施設
卵胞期 LH	平成 年 月	(mIU/ml)	
FSH	平成 年 月	(mIU/ml)	
PRL	平成 年 月	(ng/ml)	
排卵期 estradiol	平成 年 月	(pg/ml)	
黄体期 progesterone	平成 年 月	(ng/ml)	
LHRHテスト			
	投与前	反応性	
LH	(mIU/ml)	☐ 低反応 ☐ 正常反応 ☐ 過剰反応	
FSH	(mIU/ml)	☐ 低反応 ☐ 正常反応 ☐ 過剰反応	
TRHテスト			
	投与前	反応性	
PRL	(ng/ml)	☐ 低反応 ☐ 正常反応 ☐ 過剰反応	

4. 過去の治療に対する反応性(妊娠周期以前の主な周期の治療に対する反応性、多発排卵)

排卵誘発法	排卵 (排卵周期 /治療周期)	妊娠 (妊娠周期 /治療周期)	平均 発育卵胞数	OHSSの有無
	/	/	個	腹部膨満感 ☐ 有 ☐ 無 卵巣腫大 ☐ 有 (cm) ☐ 無 腹水貯留 ☐ 有 ☐ 無
	/	/	個	腹部膨満感 ☐ 有 ☐ 無 卵巣腫大 ☐ 有 (cm) ☐ 無 腹水貯留 ☐ 有 ☐ 無
	/	/	個	腹部膨満感 ☐ 有 ☐ 無 卵巣腫大 ☐ 有 (cm) ☐ 無 腹水貯留 ☐ 有 ☐ 無

図1 調査表 その1

5. 妊娠周期の治療法および検査結果

最終月経 19 年 月 日				
前周期からの処置 (GnRHαなど 期間、使用量なども)				
期日	期日	処置(注射、投薬、)	卵胞数	血中エストロジオール(pg/ml)
		商品名、使用量も記入してください。	15~17 mm 18~ mm	尿中エストロジオール(ng/ml)
1				血中
2				尿中
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				
29				
推定排卵日(19 年 月 日)		胎児数		個、絨毛膜数
排卵直前の平均直径18mm以上の卵胞数		個		個、羊膜数
OHSS ☐ 有 ☐ 無		個		個
程度		卵巣の大きさ 右 mm 左 mm		個
		腹水 ☐ 有 ☐ 無		個
		胸水 ☐ 有 ☐ 無		個
治療法		妊娠中の異常 ☐ 有 ☐ 無		個
妊娠判定日(19 年 月 日)		転帰 流産(妊娠 週) 早産(妊娠 週)		個
判定法 ☐ 尿中hCG定性 ☐ 超音波検査		正期産(分娩日19 年 月 日)		個
その他の判定法		(週 日)		個
妊娠判定後の処置(黄体補充療法など)		生産児数 児		個
		体重 g, g, g		個
		1ヵ月後の生児 人、死亡 人		個
		児の異常 ☐ 有 ☐ 無		個
		()		個

図2 調査表 その2

表1 ギナドトロピン療法による多胎率

	症例数(%)
回収症例	716
単胎妊娠	593(82.8)
多胎妊娠	123(17.2)
(内訳)	
2胎	102(82.9)
3胎	18(14.6)
4胎	3(2.4)
5胎以上	0(0)
3胎以上	21(17.1)
流産例	126(17.6)

因子が多胎の発生に関与するかを検討するため、治療対象患者の月経異常の種類および原因別、さらにギナドトロピン療法の施行条件別に、多胎発生率を比較した。

まず、治療対象患者の月経異常の種類および原因別の比較では、第2度無月経の多胎率が、他の疾患より高い傾向にあった(表2)。

次に使用されたギナドトロピン製剤の種類別に、多胎の発生率を比較したが、hMGを使用してもFSHを使用しても、全体および月経異常の種類および原因別のいずれの検討でも、統計的有意差はなかった(表3)。またギナドトロピン製剤の投与スケジュール別に、等量、漸増、漸減に分けて多胎率を調べたが、この場合も全体および月経異常の種類と原因疾患別とも多胎の発生に有意差はなかった(表4)。

一方、ギナドトロピン製剤の投与間隔別にみると、隔日投与群の多胎率は全体で10.0%と連日投与群(21.2%)に比し、有意に低かった($p<0.05$)。ただしそれぞれを月経異常の種類と原因疾患別に分けて比較すると、有意差はなかった(表5)。またギナドトロピン製剤の1周期あたりの平均使用量について比較すると、単胎の14.1アンプルに比し、2胎で17.5アンプル、3胎以上で19.3アンプルと、多胎妊娠群で有意に使用量が多かった($p<0.05$)(表6)。

考 察

今回の調査において、本邦におけるギナドトロピン

表2 ギナドトロピン療法による月経異常および原因別多胎率*

	全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
症 例 数	716	118	80	114	90	104	60	44	117	15
単 胎	593	100	66	96	80	82	45	36	92	14
2 胎	102	18	11	16	7	16	14	5	18	1
3 胎 以 上	21	0	3	2	3	6	1	3	7	0
2 胎 率 (%)	17.2	15.3	17.5	15.8	11.1	21.2	25.0	18.2	21.4	6.7
3胎以上率 (%)	17.1	0.0	21.4	11.1	30.0	27.3	6.7	37.5	28.0	0.0

*月経異常と各疾患の間には一部症例の重なりがある。

表3 ギナドトロピン製剤の種類別多胎率

1) hMG 使用時

	全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
症 例 数	586	103	55	100	74	73	54	40	76	12
単 胎	485	85	45	85	65	57	40	34	61	12
2 胎	85	18	7	12	7	12	13	5	11	0
3 胎 以 上	16	0	3	3	2	4	1	1	4	0
多 胎 率 (%)	17.2	17.5	18.2	15.0	12.2	21.9	25.9	15.0	19.7	0.0
3胎以上率 (%)	15.8	0.0	30.0	20.0	22.2	25.0	7.1	16.7	26.7	0.0

2) FSH 単独使用時

	全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
症 例 数	125	6	5	15	16	31	5	3	41	1
単 胎	103	6	3	11	15	25	4	1	31	1
2 胎	17	0	2	4	0	4	1	2	7	0
3 胎 以 上	5	0	0	0	1	2	0	0	3	0
多 胎 率 (%)	17.6	0.0	40.0	26.7	6.3	19.4	20.0	66.7	24.4	0.0
3胎以上率 (%)	22.7	0.0	0.0	0.0	100.0	33.3	0.0	0.0	30.0	0.0

表4 ギナドトロピン製剤投与スケジュール別多胎率

1) 等量

	全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
症 例 数	495	75	67	75	70	64	41	26	75	13
単 胎	417	64	57	63	62	54	31	21	59	12
2 胎	65	11	8	10	5	8	10	4	11	0
3 胎 以 上	13	0	2	2	3	2	0	1	5	0
多 胎 率 (%)	15.8	14.7	14.9	16.0	11.4	15.6	24.4	19.2	21.3	0.0
3胎以上率 (%)	16.7	0.0	20.0	16.7	37.5	20.0	0.0	20.0	31.3	0.0

2) 漸増

	全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
症 例 数	52	5	4	9	6	8	6	5	10	0
単 胎	39	3	3	9	5	3	5	5	7	0
2 胎	9	2	1	0	1	2	1	0	2	0
3 胎 以 上	4	0	0	0	0	3	0	0	1	0
多 胎 率 (%)	25.0	40.0	25.0	0.0	16.7	62.5	16.7	0.0	30.0	0.0
3胎以上率 (%)	30.8	0.0	0.0	0.0	0.0	60.0	0.0	0.0	33.3	0.0

3) 漸減

	全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
症 例 数	80	14	5	9	8	22	7	6	24	1
単 胎	61	11	3	6	8	18	4	6	19	0
2 胎	17	3	2	3	0	3	3	0	4	0
3 胎 以 上	2	0	0	0	0	1	0	0	1	0
多 胎 率 (%)	23.8	21.4	40.0	33.3	0.0	18.2	42.9	0.0	20.8	0.0
3胎以上率 (%)	10.5	0.0	0.0	0.0	0.0	25.0	0.0	0.0	20.0	0.0

等量：毎回同量のギナドトロピンを投与する 漸増：次第に投与量を増加させる 漸減：次第に投与量を減少させる

表5 ギナドトロピン製剤投与間隔別多胎率

1) 連続			全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
症 例 数			449	58	43	53	68	86	43	28	89	6
単 胎			354	47	34	42	58	67	30	23	69	5
2 胎			78	11	7	10	7	13	12	4	15	1
3 胎 以 上			17	0	2	1	3	6	1	1	5	0
多 胎 率 (%)			21.2	19.0	20.9	20.8	14.7	22.1	30.2	17.9	22.5	16.7
3胎以上率 (%)			17.9	0.0	22.2	9.1	30.0	31.6	7.7	20.0	25.0	0.0

2) 隔日			全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
症 例 数			130	25	26	28	11	8	6	6	14	6
単 胎			117	23	23	24	11	7	5	6	11	4
2 胎			11	2	3	3	0	1	1	0	2	0
3 胎 以 上			2	0	0	1	0	0	0	0	1	0
多 胎 率 (%)			10.0**	8.0	11.5	14.3	0.0	12.5	16.7	0.0	21.4	0.0
3胎以上率 (%)			15.4	0.0	0.0	25.0	0.0	0.0	0.0	0.0	33.3	0.0

**p<0.05

表6 疾患別ギナドトロピン平均使用量(アンプル; 1A は75IU とする)

	全体	正常月経 周期	黄体機能 不全	稀発排卵	無排卵 周期症	第1度 無月経	第2度 無月経	高PRL 血症	PCOS	その他
単 胎	14.1	12.0	11.1	12.8	16.2	16.7	23.0	14.7	17.5	9.4
2 胎	17.5**	17.3	14.4	16.4	21.3	17.2	21.0	24.5	17.1	10.0
3 胎 以 上	19.3**	0.0	19.7	13.0	26.7	16.0	41.0	14.0	16.0	(-)

**p<0.05

療法による多胎妊娠率は17.2%であり、欧米の報告の30.6%よりも低い、従来の本邦の報告(21.1%)に近い結果であり⁴⁾⁵⁾、ギナドトロピン療法では20%程度の多胎率を示すことが確認された。多胎の内訳では、2胎が82.9%であったのに対し、臨床的に問題の多い3胎以上の比率は17.1%、4胎以上は2.4%であった。これもほぼ従来の成績と一致していた⁴⁾。このことから、本邦婦人におけるギナドトロピン療法により妊娠した場合の多胎発生の危険率を胎数別に算出すると、2胎は14.3%、3胎は2.5%、4胎は0.4%であり、3胎以上の発生の危険性は2.9%、4胎以上の発生の危険性は0.4%と考えられた。そこで多胎を予防する方法を検討する目的で、ギナドトロピン療法による多胎発生の背景因子を単胎の場合と比較した。それによると、ギナドトロピン療法の実施方法において、平均総使用量が多い場合に有意に多胎率が高いことが判明した。月経異常別では第2度無月経患者に多い傾向が認められたが、これはギナドトロピンに反応しにくい第2度

無月経患者では、平均使用量が多くなることに原因があるのではないかと想像される。一方、隔日投与法で多胎が比較的少ない傾向にあったのは、隔日投与では平均使用量が少なくなるためと考えられる。このように1周期あたりの総使用量が増加することが、多胎発生の要因のひとつであると考えられる。

一方、今回の検討では製剤の違いによる多胎発生の差は認められなかったことから、LHの少ない製剤でもLHを等量を含む製剤同様、多胎発生の危険性を考慮する必要がある。また製剤の違いは月経異常別での検討でも差は認められなかったが、これは個々の異常の症例数が少なく、有意差がでなかったのかもしれない。特に、血中LH値の高い多嚢胞性卵巣症候群では、LH含量の高い製剤を使用すると多胎の発生の危険性が高いとする報告もあり⁵⁾、今後の検討課題である。

いずれにしても、今回の調査からはギナドトロピン療法における多胎の発生は薬剤の使用量と関係があり、もし多胎を防ぐ工夫をすれば、投与方法の

改善や詳細な卵胞発育のモニターにより薬剤の使用量を減少させることが必要であると考えられる。現在、多胎防止の工夫として、hMG 律動皮下投与法⁷⁾、漸減投与法⁸⁾、FSH-GnRH 律動投与法⁹⁾などの検討が行われており、今後の成果が期待される。

まとめ

本邦におけるゴナドトロピン療法により成立した妊娠の多胎発生に関する全国調査を行い、下記の結果を得た。

1. 本邦におけるゴナドトロピン療法による多胎率は17.2%であった。またゴナドトロピン療法により妊娠した場合の多胎発生の胎数別危険率は、2胎は14.3%、3胎以上の発生の危険率は2.9%、4胎以上の発生の危険率は0.4%であった。

2. ゴナドトロピン療法による多胎発生の背景因子を検討すると、ゴナドトロピン療法の際に平均総使用量が多い場合に有意に多胎が多いことが判明した。このことより多胎を防ぐ工夫をするとすれば、投与方法の改善や詳細な卵胞の発育モニターにより薬剤の使用量を減少させることが必要であると考えられた。

謝 辞

本調査にご協力賜った施設および諸先生に深謝いたします。

文 献

1. 佐藤 章, 遠藤 力, 北野原正高. 多胎妊娠の現状. 産婦人科 1994; 48: 1440—1445
2. Makowski EL. Twin pregnancy. Current Therapy in Obstetrics and Gynecology. In: Quilligan EJ, ed. Philadelphia: Saunders Company, 1990; 290
3. 池ノ上克, 池田智明, 中村安俊. 多胎妊娠をめぐる諸問題. 産婦治療 1992; 65: 15—18

4. 青野敏博, 苛原 稔, 東敬次郎. 排卵誘発と多胎妊娠防止策. 産婦治療 1992; 65: 24—27
5. 倉智敬一, 鈴木雅洲, 小林拓郎, 田中俊誠, 福島峰子, 平野睦男, 佐藤芳昭, 五十嵐正雄, 荒木重雄, 丸山正義, 飯塚理八, 貝原 学, 古谷 博, 水口弘司, 武久 徹, 関 光倫, 植村次雄, 見常多喜子, 中居光生, 浜崎 睦, 米谷国男, 成田 収, 山田幸生, 藤牧秀隆, 富田嘉昌, 麻生武志, 岡田弘二, 青野敏博, 奥田喜代司, 余語郁夫, 片山和明, 秋本暁久, 岡田悦子, 伊東武久, 山下三郎, 森 崇英, 門田 徹, 石丸忠之, 中村雅弘. 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). 産科と婦人科 1983; 50: 274—283
6. 五十嵐正雄, 伊吹令人, 水沼英樹, 佐藤和雄, 木下勝之, 小島俊行, 馬場一憲, 水野正彦, 武谷雄二, 堤 治, 木下俊彦, 石原 理, 飯塚理八, 田辺清男, 木戸 進, 竹原祐志, 水口弘司, 植村次雄, 森崇英, 泰井俊造, 高井一郎, 谷澤 修, 三宅 侃, 吉本泰弘, 三宅哲夫, 青野敏博, 苛原 稔. 各種排卵障害婦人に対する高純度 FSH 製剤, SJ-1001 の排卵誘発成績. 産科と婦人科 1989; 56: 501—509
7. Nakamura Y, Yoshimura Y, Tanabe K, Iizuka R. Induction of ovulation with pulsatile subcutaneous administration of human menopausal gonadotropin. Fertil Steril 1986; 46: 46—54
8. Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, Andoh K, Ibuki Y, Igarashi M. Ovulation induction by step-down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. Fertil Steril 1991; 55: 1195—1196
9. Kuwahara A, Matsuzaki T, Kaji H, Irahara M, Aono T. Induction of single ovulation by sequential folliclestimulating hormone and pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment. Fertil Steril 1995; 64: 267—272