

クリニカルカンファレンス5 不妊症診療上の問題点

3) 多胎妊娠の発生予防

座長：高知大学
深谷 孝夫埼玉医科大学
梶原 健聖マリアンナ医科大学
石塚 文平

はじめに

不妊治療，特に生殖補助医療(ART)の技術進歩に伴い，これまで難治性とされた多数の不妊症カップルが妊娠可能となり，これらのカップルに多大な福音をもたらしてきた。しかしその反面，卵巢過剰刺激症候群(OHSS)や多胎妊娠などの副作用が問題となった。OHSS に関してはよりマイルドな卵巢刺激法(フレンドリー ART)の浸透，さらにはOHSS 危険性の認知もあり，特に重症な OHSS は激減した。しかし，多胎に関しては，本邦における多胎率が1974年に0.62%であったものが2005年に1.2%まで上昇してきたように，その最大の原因が ART を含めた不妊治療であることに議論の余地はない。そして，多胎妊娠は，産科に携わる医師の減少から厳しい状況に置かれている現在の周産期医療をさらに逼迫させている。

ART による多胎妊娠を削減する最も効果的な方法は，移植胚数を制限することである。本稿では，(1)多胎妊娠に伴う周産期リスク，(2)移植胚数制限に向けた各国の取り組み，(3)日本における移植胚数と多胎妊娠発生の変化，について解説する。

多胎妊娠に伴う周産期リスク

多胎妊娠は，単胎妊娠と比較してリスクが高いと一般にいわれている。周産期死亡率をみると，品胎妊娠は単胎妊娠と比較して約12倍，双胎双胎妊娠の約6倍高く¹⁾，出生した児にとって重要な予後因子となる。32週以前の早産，1,500g未満の低出生体重児，生後7日未満の早期新生児死亡率は，単胎→双胎→品胎になるに従い増加する²⁾。したがって，多胎妊娠は母子のみならず，医療システムにも過剰な負担をしいているといえる。すなわち，妊娠率の向上を主たる目標としてきた不妊治療は，むしろ，出生した児の長期予後を含めた安全な妊娠・分娩を目的とする方向に移行すべきと考える。また，データから考えると，双胎すら ART の「合併症」とみなすべきと思われる。

Prevention of Multiple Pregnancies

Takeshi KAJIHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical University, Saitama

Key words : Multiple pregnancies · ART · SET · DET

移植胚数削減に向けた各国の取り組み

諸外国をみると移植胚数の制限、特にSETへの移行をいち早く進めたのは、北欧各国とベルギーである。2000年に Hazekamp et al.³⁾ スカンジナビアのグループは①各クリニックは、できるだけSETを行う、②二胚移植(double embryo transfer; DET)は、多胎妊娠リスクの低い症例に限って施行する、③ARTの成績の評価は出生数/移植胚数で評価する、という基準により、選択的単胚移植(elective single embryo transfer; eSET)への移行を推奨した。

移植胚数を2個とするDETがARTの妊娠率を低下させることなく品胎以上の妊娠を回避できることは既に多くの施設から報告されてきた。しかし、さらにDETからSETへの移行を進めると、妊娠率が低下することが危惧され、そのためSETへ完全移行するためには凍結・融解胚移植周期まで含めた、SETとDETの大規模RCTが必要であった。2004年にSETとDETの総妊娠率を比較した大規模なRCTが報告された⁴⁾。このRCTは36歳以下で初回、もしくは2回目のARTで、少なくとも2個以上の良好胚が獲得できた症例を対象に、SET 307例とDET 327例をランダムに割り付け比較検討したものであった。その結果、SETでは27.6%、DETでは42.9%が生産分娩し、DETの生産分娩率が有意に高いものであったが、SETの場合、凍結融解胚移植周期で生産分娩する症例があるため、それを合計するとSETの生産分娩率は38.8%となり、SETとDETの生産分娩率には有意差がなくなったと報告している。

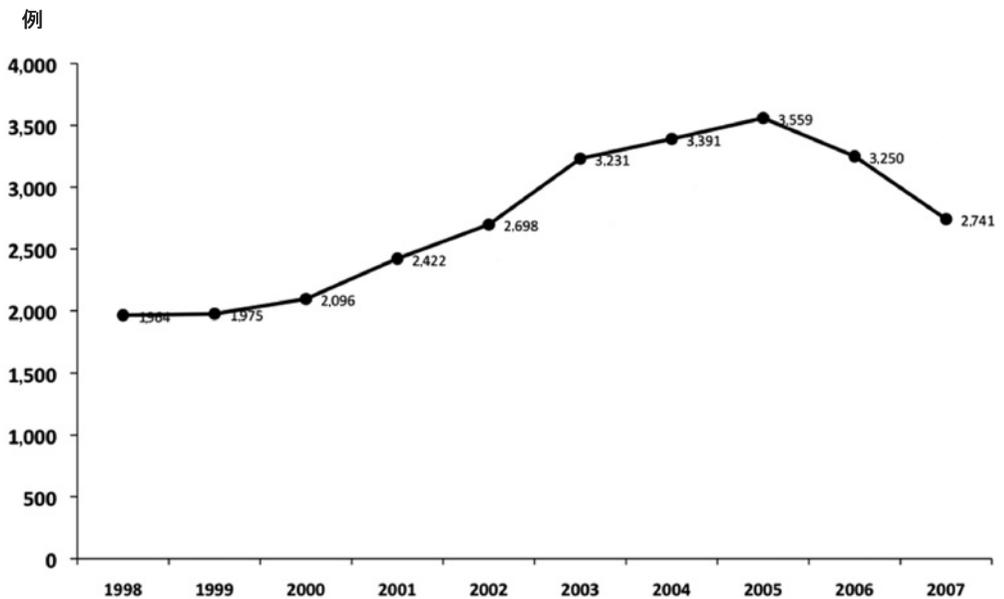
この結果を受け、スウェーデンでは2003年からARTにおいてはSETを行うことを義務化され、DETは38歳以上など多胎の成立が極めて低いと考えられる場合に限られた⁵⁾。その後、一定の条件でSETが義務付けられた2003年からは、SET率が急上昇したが、生産率はほぼ変わりなく、多胎妊娠率はさらに低下した。しかし、年齢別にみても、高齢になるほどSETの割合は低下し、その結果42歳以上の妊娠では、多胎妊娠率が逆に13.9%と高率になっていた⁶⁾。

北欧以外のヨーロッパでSETが進んでいる国としてはベルギーが挙げられる。ベルギーでは2003年7月から Belgian project として43歳未満の女性を対象として、生涯6回までのARTにかかる治療費を全額給付する政策を開始した。この給付を受ける条件としては①35歳以下は、初回はSET、2回目は良好胚が得られた場合はSET、そうではないときはDET、3回目以降6回まではDET、②36～39歳は、1～2回目は最大DET、3回目以降6回までは最大3個までに移植胚数を制限、③40～42歳では移植胚数の制限はない、とされている。このprojectが施行されSET施行率は14%から42%へ上昇した。また着床率はそれぞれ25.9%、23%で妊娠率は36%、35%とproject施行前後で変化はなかったが、双胎妊娠率は19%から3%に大きく減少し、大きな成果を挙げている⁷⁾。

しかし、Cochraneのシステマティックレビュー⁸⁾では、DETからSETへ移行すると明らかに多胎は減少するが、生産率ではSETはDETの約半分になってしまい、全例無条件にSETを推奨するに至らないと結論されている。

日本における移植胚数と多胎発生の変化

本邦における多胎出産率は、ゴナドトロピン製剤が排卵誘発剤として臨床応用された1960年代から徐々に上昇し、さらに保険適応された1970年代になると急激に上昇した。また体外受精・胚移植(IVF-ET)が導入された1980年代になると多胎率はさらに上昇した⁹⁾。そのため1994年、日本産科婦人科学会から、「IVF-ETにおける移植胚数と妊娠率



(日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会報告より作成)

(図1) 本邦における ART による双胎数の年次推移

および多胎妊娠率の関係)に関する生殖・内分泌委員会報告が出された¹⁰⁾。これによると、移植胚数を増加させると妊娠率は3個までは胚数に比例して増加するが、それ以上は横ばいになる一方、多胎分娩率は移植胚数が4個以上になると急上昇する。この報告を元に、1996年に「体外受精・胚移植においては移植胚数を原則として3個以内にする」会告が出された¹¹⁾。この勧告により品胎以上の超多胎妊娠数は一時的に減少したが、近年ではその実数は一定となっている。また双胎の実数はむしろ大きく増加した。また、品胎以上の多胎原因に占める ART の比率は依然高いままで、日本産科婦人科学会から移植胚数に関する会告がだされて以来約10年間、会告の改定、他の学会におけるガイドラインの制定はなかった。しかし、欧州諸国の移植胚数制限への動き、多胎妊娠増加への危機感から、日本生殖医学会倫理委員会では2005年11月から審議を行い、2007年4月に「多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン」を学会ホームページ上に公開した。このガイドラインでは多胎のリスクが高い35歳未満の初回治療周期では、移植胚数を原則として1個に制限し、良好胚を移植する場合には、必ず1胚移植とすることを会員に求めた¹²⁾。

このガイドラインが出されるまでの多胎妊娠数をみてみると、双胎妊娠は、ガイドラインが出される前の2006年度に3,250例と前年度の3,559例から多胎率のみならず、実数としてはじめて前年よりも減少した。また、登録調査委員会による暫定データではあるが、2007年度は2,741例とさらに減少している(図1)。

日本生殖医学会のガイドラインを受けて日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会は、会告の改定を視野におき、不妊治療を行っている各治療施設に移植胚数の現状と移植胚数制限に対する受容状況についてアンケート調査を行った¹³⁾。その結果、回答を得られた施設での平均移植胚数は分割胚では2.06から2.14個、胚盤胞で1.44個から1.47個であり、半

	IVF	ICSI	融解胚
2007年	1.68	1.67	1.54
2008年	1.41	1.45	1.34

(日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会)

(図2) 本邦における最近の移植胚数

倫理委員会から提案し、2008年4月に行われた総会の承認により学会の統一見解となった。その見解とは、「生殖補助医療の胚移植において、移植する胚または胚盤胞の数は2個以内とする。さらに、可能な限り単一胚移植を目指すこととする。治療を受ける夫婦に対しては移植しない胚を後の治療周期で利用するために凍結保存する技術があることを、必ず提示しなければならない。」とするものであった。この見解による移植胚数のさらなる減少とそれに伴う多胎妊娠の減少が期待されている。2007年、さらに前述の見解が出た後の2008年における移植胚数は図2のごとくさらに減少しており、さらに多くの施設・症例において、SETに移行しているものと思われ、今後の多胎妊娠数の動向が注目される。

医療費の立場でSETとDETを比較した伊東らの論文では、不妊治療にかかった医療コストにはあまり差はなかったが、分娩(1カ月健診)まで含めた医療費でみるとSETの方がDETより低額になっており、医療費の上でもSETが有利であると報告している¹⁴⁾。また、つい最近フィンランドからも大規模なSETとDETの医療費を比較した論文が出され、伊東らの結果と同様な結果を報告しており¹⁵⁾、医療費の上におけるSETの有用性が明らかとなっている。

終わりに

不妊治療の最終ゴールは妊娠することではなく、健児を得ることである。多胎妊娠に伴う母児へのリスクは無論のこと、多胎による社会的、医療経済的影響等を十分考慮した上で治療法を選択することが不妊治療へ携わる全ての医療従事者へ課せられた義務である。

謝 辞

御指導を頂きました埼玉医科大学産婦人科石原理教授を始め、埼玉医科大学、埼玉医科大学総合医療センター不妊グループの諸先生方に深謝致します。

《参考文献》

1. 齊藤英和. 本邦における多胎妊娠の推移. 臨産婦 2008; 62: 242—245
2. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. Hum Reprod 2000; 15: 1856—1864
3. Hazekamp J, Bergh C, Wennerholm UB, Hovatta O, Karlstrom PO, Selbing A. Avoiding multiple pregnancies in ART. Hum Reprod 2000; 15: 1217—1219
4. Thurin A, Hausken J, Hillensjo T, Jablonowska B, Pinborg A, Strandell A, Bergh C. Elective single-embryo transfer versus double-embryo transfer in in vitro fertilization. N Engl J Med 2004; 351: 2392—2402
5. Bergh C. Single embryo transfer: mini review. Hum Reprod 2004; 20: 323—327
6. Karlstrom PO, Bergh C. Reducing the number of embryos transferred in

- Sweden-impact on delivery and multiple birth rates. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 2202—2207
7. Gordts S, Campo R, Puttemans P, Brosens I, Valkenburg M, Norre J, Renier M, Coeman D, Gordts S. Belgian legislation and the effect of elective single transfer on IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2005 ; 10 : 436—441
 8. Pandian Z, Bhattacharya S, Ozturk O, Serour GI, Templeton A. Number of embryos for transfer following in-vitro fertilisation or intra-cytoplasmic sperm injection. *Cochrane Database Syst Rev* 2004, CD003416
 9. 今泉洋子. 多胎妊娠の疫学. 平成10年度厚生科学研究「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」報告書. 矢内原巧(編), 厚生省, 1990 ; 74—89
 10. 水口弘司, 青野敏博. 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. *日産婦誌* 1995 ; 47 : 1298—1303
 11. 水口弘司. 多胎妊娠に関する見解. *日産婦誌* 1996 ; 48 : 11
 12. 多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン. 生殖医療ガイドライン. 日本生殖医学会(編), 東京: 金原出版, 2007 ; 326
 13. 石原 理. 生殖・内分泌委員会報告—移植胚数の現状と移植胚数制限受容に関する調査. *日産婦誌* 2008 ; 60 : 227—231
 14. 伊東宗毅, 林 直樹, 松永茂剛, 高井 泰, 斉藤正博, 関 博之. 当科における選択的1胚移植(eSET)と2胚移植(DET)の成績および医療コストの比較検討. *産婦の実際* 2008 ; 57 : 2043—2047
 15. Veleva Z, Karinen P, Tomas C, Tapanainen JS, Martikainen H. Elective single embryo transfer with cryopreservation improves the outcome and diminishes the costs of IVF/ICSI. *Hum Repro* 2009 (in press)
-