

不妊治療がハイリスク児発生に及ぼす影響

新潟大学医学部産婦人科

¹⁾東京大学医学部産婦人科²⁾国立大蔵病院産婦人科³⁾横浜市立大学医学部産婦人科⁴⁾名古屋市立大学医学部産婦人科⁵⁾聖隷浜松病院産婦人科⁶⁾大阪大学医学部産婦人科⁷⁾国立仙台病院産婦人科⁸⁾虎の門病院産婦人科⁹⁾大阪府立母子保健総合医療センター¹⁰⁾慶應義塾大学医学部産婦人科¹¹⁾埼玉医科大学総合医療センター小児科

石井 史郎 田中 憲一 岡井 崇¹⁾ 田中 忠夫²⁾
 高橋 恒男³⁾ 青木 耕治⁴⁾ 鳥居 裕一⁵⁾ 佐治 文隆⁶⁾
 高橋 克幸⁷⁾ 佐藤 孝道⁸⁾ 藤村 正哲⁹⁾ 小林 俊文¹⁰⁾
 小川雄之亮¹¹⁾

Perinatal Outcome of Pregnancies Following Therapy of Infertility

Shiro ISHII, Kenichi TANAKA, Takashi OKAI¹⁾, Tadao TANAKA²⁾,
 Tsuneo TAKAHASHI³⁾, Kouji AOKI⁴⁾, Yuichi TORII⁵⁾, Fumitaka SAJI⁶⁾,
 Katsuyuki TAKAHASHI⁷⁾, Kodo SATO⁸⁾, Masanori FUJIMURA⁹⁾,
 Toshifumi KOBAYASHI¹⁰⁾ and Yuunosuke OGAWA¹¹⁾

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata University School of Medicine, Niigata

¹⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo*

²⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, National Ohkura Hospital, Tokyo*

³⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama*

⁴⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Nagoya City University School of Medicine, Nagoya*

⁵⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Seirei Hamamatsu Hospital, Hamamatsu*

⁶⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka University Medical School, Osaka*

⁷⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, National Sendai Hospital, Sendai*

⁸⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Toranomon Hospital, Tokyo*

⁹⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical Center and Research
 Institute for Maternal and Child Health, Osaka*

¹⁰⁾*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Keio University, Tokyo*

¹¹⁾*Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical School, Saitama*

概要 不妊治療後妊娠571例について、アンケート結果に基づき検討した。多胎妊娠は83例(14.5%)であり、内訳は双胎67例、品胎16例であった。早産発生率は571例中76例(13.3%)であり、内訳は単胎45例、双胎19例、品胎12例であった。多胎83例の治療法別分類では、排卵誘発によるものが33例、AIH22

例, IVF25例であった。早産76例の治療法別分類では, 排卵誘発32例, AIH26例, IVF14例であった。移植卵数と多胎の発生では, 4個以上の胚移植で双胎16例と品胎6例が発生した。移植卵数1~3個の症例では双胎4例, 品胎はなかった。低出生体重児(体重2,500g未満)は571例中112例(19.6%)であった。不妊治療後単胎妊娠の早産率は449例中40例(8.9%), 低出生体重児出生率は58例(12.9%), 新生児死亡率は2例(0.45%)であった。以上より不妊治療後妊娠, 分娩は多胎および早産が多く, その結果低出生体重児出生, 児の後障害などのハイリスク妊娠となる可能性がある。また不妊治療後妊娠は単胎妊娠であってもその予後は無治療妊娠に比較して不良であることが示された。

Synopsis To evaluate the risks involved in post infertility pregnancy, the perinatal outcomes of 571 patients with infertility treatment in 9 institutions were analyzed by questionnaire retrospectively. The rate of multiple pregnancy and premature delivery was 14.5% (83/571) and 13.3% (76/571) respectively. Multiple pregnancies occurred in 33 cases with ovulation induction, 22 cases with artificial insemination by the husband (AIH) and 25 cases with in-vitro fertilization by embryo transfer (IVF). Premature deliveries occurred in 32 cases with ovulation induction, 26 cases with AIH and 14 cases with IVF. Three babies were dead and 4 babies were handicapped. In single post infertility pregnancy, the rate of premature birth was twice as high (9.0%) as in normal controls. The mortality rate was 0.45% (2/449), which was higher than that of controls. This suggests that post infertility pregnancies tend to result in multiple pregnancy and premature birth. In addition, in single post infertility pregnancies there was the possibility of poor perinatal outcome.

Key words: Sterility • Ovulation induction • High risk pregnancy • Multiple pregnancy • Preterm labor

緒言

近年の急速な社会状況の変化に伴い, 少産少子時代の到来が現実問題となりつつある状況下で, 周産期医療の向上を目標としたハイリスク妊娠に対する周産期医療システムの整備, 改善は必須であり, なかでも予後不良とされているハイリスク児に対する総合的ケアシステムの確立は急務といえよう。これら諸問題に対応するために, 平成4年度よりスタートした厚生省心身障害研究班「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」(主任研究者, 小川雄之亮)の一環として産科的立場からハイリスク児の予防に関する調査を行った。その結果, 出生体重2,500g未満のハイリスク児の主たる原因は早産であり, 早産児の16%が多胎妊娠であった。さらにその多胎妊娠のうち, 70.5%が不妊治療後妊娠によるものであった¹⁾。今回われわれは不妊治療と早産, 多胎妊娠, ハイリスク児発生に関してその実態を把握するための資料を得るとともに, ハイリスク児の予知・予防に向けた今後の周産期医療システムを確立することを目的として不妊治療後妊娠の実態調査を行った。アンケート調査は, 厚生省心身障害研究班「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」

に参加している10施設の協力により行われた。

対象ならびに方法

1990年11月~93年10月までの3年間に厚生省心身障害研究分担班10施設のうち, 産科を有する9施設で取り扱った不妊治療による妊娠で在胎22週以降の分娩に至った症例571例を対象とし, アンケート調査により retrospective に不妊治療後妊娠の背景因子と転帰について解析を行った。アンケート調査を依頼したのは, 東京大学, 国立大蔵病院, 横浜市立大学, 名古屋市立大学, 聖隷浜松病院, 虎の門病院, 国立仙台病院, 大阪大学, 慶應大学の計9施設である。

成績

1. 各施設における症例の背景因子

アンケートに参加した9施設をAからIに分類し, 各施設の症例における, 母体年齢, 妊娠歴, 不妊期間, 不妊治療期間を表1に示す。全施設より回答のあった不妊治療後妊娠の症例は571例であり, 母体年齢は表1のごとく平均31.5歳であった。結婚から今回の妊娠までの期間は平均4.0年であり, 不妊治療開始より今回妊娠までの期間は平均2.4年であった。

2. 在胎週数および胎児数

表1 施設ごとの症例基本情報

施設	患者数	母体年齢平均	妊娠回数平均	分娩回数平均	不妊期間平均(年)	不妊治療期間平均(年)
A	34	30.8	0.8	0.2	3.7	2.6
B	135	33.3	0.8	0.2	3.3	2.0
C	63	30.1	0.3	0.2	3.2	0.8
D	69	31.2	0.5	0.1	4.2	3.0
E	104	30.8	0.7	0.1	4.7	2.8
F	26	30.1	0.7	0.2	4.3	2.3
G	12	29	0.8	0.3	3.3	1.7
H	44	30.7	1.0	0.2	4.3	2.4
I	84	31.5	1.0	0.2	4.4	3.1
平均	63.4	31.5±3.95	0.73±1.07	0.18±0.52	3.96±2.81	2.36±2.21

(Mean±SD)

表2 不妊治療症例における胎児数と早産数

	早産数	満期産数	計
単胎	45(9.2%)	443	488
双胎	19(28.4%)	48	67
品胎	12(75%)	4	16
計	76(13.3%)	495	571

表2に不妊治療症例における胎児数と早産の関係を示す。双胎以上の多胎妊娠は571例中83例(14.5%)とHellinの法則に示されている自然妊娠による多胎発生率と比較して高値であった。一方、在胎37週未満の早産症例は571例中76例(13.3%)であり、平成3年厚生省母子衛生課の全

国調査²⁾による全早産率5.6%と比較して高値であった。胎児数別の早産率は単胎488例中45例(9.2%)、双胎67例中19例(28.4%)、品胎16例中12例(75.0%)であり、多胎妊娠はもとより単胎妊娠においても早産率が高いことが示された。

3. 治療法と多胎および早産

表3に不妊治療法と胎児数の関係を示す。多胎の発生率は、排卵誘発を単独で行った症例で回答のあった269例中33例(12.3%)、夫婦間人工受精(AIH)では135例中22例(16.3%)、体外受精胚移植(IVF)は110例中25例(22.7%)であった。AIH、IVF症例の中には治療の一環として排卵誘発を施行した症例が含まれている。一方、各治療法に

表3 不妊治療法と胎児数および早産

治療法	単胎	双胎	品胎	多胎発生率(%)	早産数	満期産数	早産率(%)
排卵誘発	236	27	6	12.3	32	168	16.0
AIH	113	20	2	16.3	26	109	19.3
IVF	85	19	6	22.7	14	96	12.7
GIFT	1	1	2	75.0	4	0	100.0
凍結卵	3	0	0	0.0	0	3	0.0
回答なし	50	0	0	0.0	0	119	0.0
	488	67	16	14.5	76	495	13.3

AIH：夫婦間人工受精 IVF：体外受精胚移植 GIFT：受精卵卵管移植

表4 hMG使用総量と多胎発生率

	<1,000単位	<2,000単位	<3,000単位	<4,000単位	5,000単位以上
単胎	36	80	26	4	5
双胎	14	22	4	1	2
品胎	2	5	1	0	1
総数	52	107	31	5	8

における早産率は、排卵誘発275例中32例（11.6%）、AIH 138例中26例（18.8%）、IVF 110例中14例（12.7%）であった。

表4、表5にhMGの使用量および移植卵数と胎児数の関係を示す。今回の妊娠前周期に使用したhMGの使用総量と胎児数との関連では使用総

表5 IVFにおける移植卵数と胎児数

	1個～3個	4個～6個	7個～9個	10個	13個
単胎	39	41	4	1	0
双胎	4	12	3	0	1
品胎	0	5	1	0	0
総数	43	58	8	1	1

表6 胎児数と出生時体重別分類

	～1,000g	1,000g～1,499g	1,500g～2,499g	2,500g～4,000g	4,000g～	未熟児出生率(%)
単胎	6	6	55	422	7	13.5
双胎	0	1	29	26	1	52.6
品胎	2	2	11	0	0	100.0
総数	8	9	95	448	8	19.6

量と多胎発生の因果関係は認められなかった。双胎43例中29例（67.4%）および品胎9例中7例（77.8%）が使用総量1,000単位以上であった。IVFにおける移植卵数と胎児数の関係では双胎20例中16例（80.0%）および品胎6例中6例（100%）で4個以上の胚を移植した症例であった。移植卵数1個～3個の症例では双胎妊娠を4例認めたものの、品胎の発生は1例も認めなかった。

4. 出生体重

表6に不妊治療症例における胎児数と出生時体重の関係を示す。体重2,500g未満の未熟児の合計は112例（19.6%）であり、その内訳は1,000g未満児8例、1,000g～1,499g児9例、1,500g以上の低出生体重児95例であった。1,000g未満児8例中6例は単胎、残り2例が品胎であった。1,000g～1,499g児9例の内訳は、単胎6例、双胎1例、品胎2例であった。体重1,500g未満の症例では、合計17例中、単胎12例（70.6%）、多胎5例（29.4%）と単胎が7割以上を占めた。

5. 周産期予後

表7に不妊治療症例における児の予後を示す。死亡は3例、後障害は4例であった。全国調査による死亡例は出生1,000に対して2.4であることから不妊治療後妊娠の新生児死亡率は平均と比較して高い傾向を認めた。死亡例3例中2例は原因不明の子宮内胎児死亡であり、1例は常位胎盤早期剝離によるものであった。後障害4例中、児側の

表7 不妊治療症例における児の予後

	不妊治療症例群	全国調査
良好	570	—
後障害	4	—
死亡	3	2.4
計	577	1,000

表8 不妊治療後単胎妊娠の周産期予後

	単胎群	多胎群	全国調査
早産率	40(8.9%)	32(43.8%)	5.6%
帝切率	81(18.0%)	42(57.5%)	—
低体重児出生率	58(12.9%)	46(63.0%)	5.8%
新生児仮死	30(6.7%)	11(15.1%)	—
新生児死亡	2/449	1/73	2.4/1,000

要因によるものは2例（髄膜瘤、フロッピーインファント）、2例は子癇発作、子宮破裂と母体要因によるものであった。これら予後不良群の原因として母体年齢、不妊治療と直接因果関係を認めるものはなかった。

表8に不妊治療後の単胎妊娠に関する周産期データを示した。単胎妊娠に限って検討すると、早産率は449例中40例（8.9%）、低出生体重児出生の割合は449例中58例（12.9%）、新生児死亡率は449例中2例（0.45%）であり、全国平均と比較して高率であった。

考 察

1. 施設および症例について

本研究は、厚生省心身障害研究「ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究」の参加9施設においてなされた検討である。研究期間中の不妊治療後妊娠は全例対象とされ、データは診療録より集計された。各施設よりの登録数は12例～135例と差を認めたが、母体年齢、不妊期間についてはほぼ均一であると考えられる。しかし不妊治療期間に関しては0.8年～3.1年と各施設間に差を認めた。各施設における不妊治療内容の相違、および症例ごとの重症度の違いを反映しているものと思われた。

2. 不妊治療の問題点について

多胎妊娠は、単胎妊娠に比較して多くの周産期異常を来しやすくハイリスクとされている³⁾。厚生省母子衛生課の全国統計によれば多胎の総数はここ2、3年増加傾向を示しており、その原因に不妊治療妊娠の関与が示唆されている。その背景に、排卵誘発剤の使用による多胎の発生、治療の長期化による母体の高齢化があげられ、不妊治療後妊娠がハイリスク妊娠となる原因となっている。

従来、不妊症の治療適応には結婚後2年間の不妊期間があったが、最近は診断を早期に行って治療が開始され、IVFなどの、より高度な医療が選択される傾向にある⁴⁾。しかし、妊娠率向上のために排卵過剰刺激、多数卵の移植など治療妊娠が多胎妊娠となる可能性は高い⁵⁾。多胎妊娠の予防についてはさまざまな試みがなされているが確実に多胎を予防できる方法は現時点においては確立されていない。近年、LHをほとんど含まない純粋FSH製剤としてフェルチノーム-Pが開発され、その治験成績によると、多胎発生率は18例19周期の妊娠中、双胎が1例(5.6%)と非常に低率であったとの報告がある⁶⁾⁷⁾。したがって多胎予防に純粋FSH製剤使用の効果が期待されるが、反面排卵率の低下を来す可能性もあり、今後の詳細な追試が必要である。今回の調査では従来のhMGとフェルチノーム-Pとの個別調査は行われず、多胎発生予防に関するデータは得られなかった。排卵刺激

剤投与法に関してはhMGの律動的皮下投与法、GnRHアナログ併用療法⁸⁾⁹⁾などが報告されている。排卵刺激をより生理的状況下で行うことを目的に行われており、効果があったと報告されている。

多胎の発生率に関してはIVFが高率であるが、実数では排卵誘発、AIHによる多胎が多く、IVFに比較して治療が容易であることより多胎発生の予防に関して排卵誘発、AIHにフォーカスを絞る方が妥当といえよう。IVFは移植卵数を制限することである程度多胎を予防することは可能であるが、排卵誘発、AIHに関しては排卵数を正確にコントロールすることは困難であり、症例による薬剤感受性の相違、内因性ホルモン環境の相違から、一律な排卵刺激剤の使用量設定は妊娠率の低下を来すと推察され、症例ごとの対応が必要である¹⁰⁾。今後、症例の個別化をはかり、多胎の防止と妊娠率の向上を両立させるためには、過排卵となりやすい多嚢胞性卵巣(PCO)タイプを除外すること、hMG使用中の尿中エストロゲンをを用いたモニタリングを行いlow responder, high responderを確認し、hCG投与前における卵胞数を超音波で計測後、10個以上であればその周期は治療をキャンセルするなどの措置を講じて行く必要があると思われる¹¹⁾。

またAIHにおいては、妊娠効率をあげるために排卵誘発剤を併用する 경우가多く、過排卵により多胎妊娠となる可能性が高い。一方、感染と早産の因果関係を指摘する報告もあり¹²⁾、AIHを繰り返すことによる性路感染症が破水、早産の誘因となりうると指摘されている。AIHは方法が比較的簡便であり、効果も期待できることより多くの施設で比較的容易に選択され施行されている傾向にあるが、過排卵による多胎の発生、体外操作による感染症の誘発も含めてハイリスク妊娠となる可能性が高く、施行にあたっては慎重な対応が必要である。

IVFに関しては、今回の調査結果でも受精卵3個以内の移植でハイリスクな品胎が発生していないことより、移植卵数の制限により品胎以上の多胎は防止可能と思われ、実際、米国不妊学会でも

3個以内の移植のガイドラインを提唱している¹³⁾。

3. 不妊症治療後単胎妊娠について

今回われわれの検討によれば、治療後単胎妊娠における早産率、未熟児出生率は対照に比較して高率であり、ハイリスクであることが示された。その原因として母体の高齢化による妊娠合併症の増加、早産による未熟児の出生があげられる^{14)~16)}。長期間の不妊治療による母体の高齢化により、分娩時合併症の増加もハイリスクの一因と考えられた。不妊治療後単胎妊娠が対照に比較して早産率が高い原因としては、不妊症治療とくに頻回の人工受精、子宮内操作等による子宮内、骨盤内感染症の影響があるかもしれない。頻回の骨盤内操作によると思われる骨盤内感染症が原因で早産となった症例も報告されている。骨盤内感染症は不妊症の原因となるばかりでなく、妊娠予後にも影響を与えるといわれている。産道感染症は絨毛羊膜炎の原因となり、前期破水を誘発する。その結果、長期破水管理を受けた胎児は出生後Wilson-Mikity症候群など、慢性間質性肺疾患となりやすい。ステロイドの投与が子宮内における炎症反応を抑制し、児の肺成熟を促進して予後を改善することが指摘されているが、予後改善効果については現在検討されている¹⁷⁾。今後、感染症と早産、ハイリスク妊娠についてはより詳細な検討がなされて行くものと思われる。長期間の不妊治療は母体の高齢化や、感染症といったハイリスク児出生の可能性を含んでいるため周産期予後にも十分配慮した不妊管理が必要と思われる。

結 語

アンケートによる実態調査の結果、不妊治療後妊娠、分娩は多胎および早産が多く、その結果未熟児出生、児の後障害などのハイリスク妊娠となる可能性が示された。その原因として排卵刺激法、移植卵数に問題があると思われ、今後改善の必要性があると思われる。また不妊治療後妊娠は単胎妊娠であってもその予後は無治療妊娠に比較して不良であることが示された。以上より不妊治療後妊娠がハイリスク児発生に関与していることを認識し、不妊管理、周産期管理を含めた医療システ

ム確立の必要性が示唆された。

文 献

1. 小川雄之亮. ハイリスク児の総合的ケアシステムに関する研究. 厚生省心身障害研究班, 1993
2. 厚生省児童家庭局母子衛生課監修. 母子衛生の主なる統計. 1992
3. *Emperaire JC, Ruffie A.* Triggering ovulation with endogenous luteinizing hormone may prevent the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1991; 6: 506-510
4. *Trounson AO, Wood C.* IVF and related technology. The present and the future. *Med J Aust* 1993; 158: 853-857
5. *Ezra Y, Schenker JG.* Appraisal of in vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 48: 127-133
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, 他. 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: 501-508
7. *Neyro JL, Barrenetxea G, Montoya F.* Pure FSH for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome and resistant to clomiphene citrate therapy. *Hum Reprod* 1991; 6: 218-221
8. 青野敏博. 排卵誘発と多胎妊娠予防効果. 産婦人科治療 1992; 65: 24
9. *Garcia JE.* Gonadotropin-releasing hormone and its analogues: Applications in gynecology. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36: 719-726
10. *Tuppin P, Blondel B, Kaminski M.* Trends in multiple deliveries and infertility treatments in France. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 383-385
11. *Parazzini F, Tozzi L, Bocciolone L.* Risk factors for multiple births. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 177-180
12. *Borenstein R, Shoham Z.* Premature rupture of the membranes in a single twin gestational sac. A case report. *J Reprod Med* 1990; 35: 270-271
13. *Sauer MV, Paulson RJ, Lobo RA.* Reversing the natural decline in human fertility. An extended clinical trial of oocyte donation to women of advanced reproductive age. *JAMA* 1992; 268: 1275-1279
14. *McFaul PB, Patel N, Mills J.* An audit of the obstetric outcome of 148 consecutive pregnancies from assisted conception: Implications for neonatal services. *Br J Obstet Gynecol* 1993; 100: 820-825
15. *Hill GA, Bryan S, Herbert C.* Complications of pregnancy in infertile couples: routine treatment versus assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 790-794
16. *Navot D, Goldstein N, Mor JS.* Multiple pregnancies risk factors and prognostic variables during induction of ovulation with human menopausal gonadotrophins. *Hum Reprod* 1991; 6: 1152-1155
17. 藤村正哲, 北島博之. Wilson-Mikity症候群と対策. 新生児誌 1993; 29: 619-629

(No. 7541 平6・8・5 受付)