

当院における多胎と不妊治療の関連についての検討

脇川 晃子・南 晋・難波 孝臣・塩田さあや・山本 眞緒・高橋 成彦・森田 聡美
上野 晃子・川瀬 史愛・永井 立平・山本 寄人・小松 淳子・林 和俊

高知医療センター 産婦人科

Relationship between multiple pregnancies and infertility treatment at our hospital

Akiko Wakikawa · Susumu Minami · Takaomi Nanba · Saaya Shiota · Mao Yamamoto
Naruhiko Takahashi · Satomi Morita · Akiko Ueno · Humie Kawase · Ryuhei Nagai
Yorito Yamamoto · Junko Komatsu · Kazutoshi Hayashi

Kochi Health Sciences Center, Department of Obstetrics and Gynecology

2008年の日本産科婦人科学会による胚移植数を原則1個とする会告により、生殖補助医療技術（Assisted reproductive technology, ART）による双胎・品胎以上の多胎は減少している。しかし、排卵誘発剤による不妊治療後の多胎は未だに減少率が不十分と言われている。今回、医原的な多胎症例を減少させる方法を模索するため、当院で分娩管理を行った症例における不妊治療と多胎妊娠の関連を診療録から後方視的に検討した。2012年から2019年の間に当院で分娩管理を行った症例のうち妊娠方法が不明な症例を除外した5383症例を対象とした。対象を自然周期群（N群）、ART群（A群）、クエン酸クロミフェン群（C群）、hMG/FSH群（G群）の4群に分類し多胎妊娠との関連を検討した。双胎は303例（5.63%）、品胎は9例（0.17%）であった。一絨毛膜二羊膜双胎症例はN群が87.80%を占め、不妊治療症例の中ではA群が8.94%と多かった。一絨毛膜二羊膜双胎症例は妊娠方法別に発生率の差を認めなかった。二絨毛膜二羊膜双胎症例はN群が58.66%を占め、不妊治療症例の中ではA群（16.20%）とG群（14.53%）が多かった。二絨毛膜二羊膜双胎症例は妊娠方法別に発生率の差を認め、G群が最も高率であった。A群の一絨毛膜二羊膜双胎症例はすべて単一胚移植で、二絨毛膜二羊膜双胎症例は胚移植個数不明の4例を除いた25例中23例（92.00%）が複数胚移植症例であった。品胎症例では9例中6例がG群の症例であった。今回の検討では、従来の報告通り、多胎妊娠は複数胚移植症例とhMG/FSHによる排卵誘発症例が多いことが確認された。今後さらなる多胎妊娠減少のためには、hMG/FSHによる排卵誘発を行う際はより少ない卵胞発育を原則とすること、そしてARTでは単一胚移植を行うことがより強く求められる。

The aim of this study was to examine the relationship between multiple pregnancies and infertility treatment. A retrospective study was conducted on 5383 women who delivered at our hospital between January 2012 and December 2019. They were classified into four groups: natural cycle, assisted reproductive technology (ART), ovulation induced with clomiphene citrate, or ovulation induced with gonadotropins. There were 303 (5.63%) twin pregnancies and nine (0.17%) triplet pregnancies. In monochorionic diamniotic twin pregnancies, the natural cycle group accounted for 87.80% of the pregnancies. There were no significant differences among the groups in the rate of monochorionic diamniotic twin pregnancies. In the gonadotropin group, dichorionic diamniotic twin pregnancy rates were significantly higher than the rates in the other three groups. All monochorionic diamniotic twin pregnancies were followed by single embryo transfers. On the other hand, only two dichorionic diamniotic twin pregnancies were followed by single embryo transfer, whereas in the ART group, 23 were followed by multiple embryo transfer. In triplet pregnancies, six of nine patients were in the gonadotropin group and pregnancy rates were higher than the rates in the other three groups. The method of preventing multiple pregnancies occurring from infertility treatment is to induce monofollicular ovulation with gonadotropins and to perform single embryo transfer in the ART cycle.

キーワード：不妊治療，多胎妊娠，排卵誘発，生殖補助医療技術

Key words：infertility treatment, multiple pregnancy, ovulation induction, assisted reproductive technology

緒 言

多胎妊娠は一度の妊娠で2児を得られる反面、早産、妊娠高血圧症候群、子宮内胎児発育遅延など多くの合併症のリスクを伴い、胎児数が増えるほど合併症のリスク

が高まることが知られている。排卵誘発剤の保険適応や生殖補助医療技術（Assisted reproductive technology, ART）の本格化によって、多胎妊娠は1980年後半より大幅に増加したが、2008年4月の日本産科婦人科学会の胚移植数を原則1個とする会告により、ARTによる双

胎・品胎以上の多胎は減少している¹⁾。しかし、排卵誘発剤による不妊治療後の多胎は未だに減少率が不十分であると言われている。高知県では、多胎症例や低出生体重児を管理できる医療施設、医療者が少なく、多胎妊娠やその他のハイリスク妊娠が一時期に重複すると容易に母体や新生児の管理を担う体制が不十分な状況になり得る。そのため、多胎妊娠は母体や胎児へのリスクだけでなく、医療側にとっても大きな負担になることがある。当院は県内の多胎症例の大部分を管理しているため、当院で分娩管理を行った症例における不妊治療と多胎妊娠の関連を検討し、本県における医原的な多胎症例を減少させるための方法を模索した。

方 法

2012年1月1日から2019年12月31日の期間に当院で分娩管理を行った5558症例のうち、妊娠方法が不明な175症例を除外した5383症例を対象とした。ARTや一般不妊治療の排卵誘発と多胎妊娠の関連を検討するため、自

然妊娠や自然周期のタイミング療法、人工授精症例を自然周期群 (N群)、ARTによる妊娠症例をART群 (A群)、排卵誘発剤使用後のタイミング療法や人工授精症例は、使用した排卵誘発剤によってクエン酸クロミフェン群 (C群)、hMG/FSH群 (G群) に分類し、4群における多胎妊娠症例について診療録を後方視的に比較検討した。今回は不妊治療と多胎の関連の検討であるため、vanishing twinや一児死亡例に関しては、妊娠初期に確認された胎児数を基準として検討した。統計解析には χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意とした。

成 績

対象5383症例のうち、双胎は303例 (5.63%)、品胎は9例 (0.17%) であった。双胎妊娠、品胎妊娠の症例数の年次推移を図1に示す。双胎症例数は2017年に51例と多かったが、8年間でほぼ横ばいであった。一絨毛膜一羊膜 (Monochorionic Monoamniotic, MM) 双胎は2018年の1症例のみであった。品胎症例数は毎年2症例以下

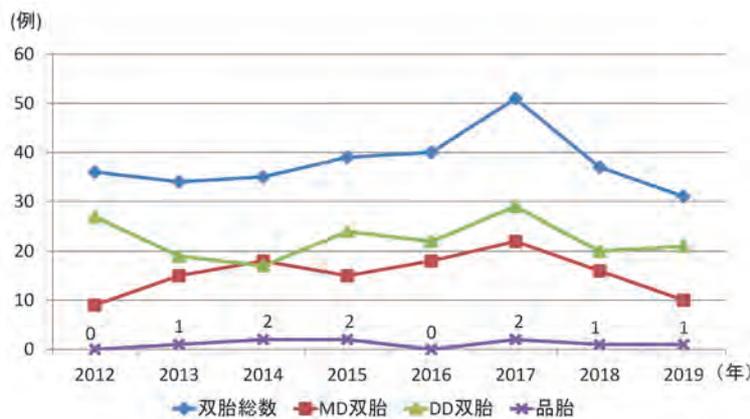


図1 双胎/品胎症例数年次推移

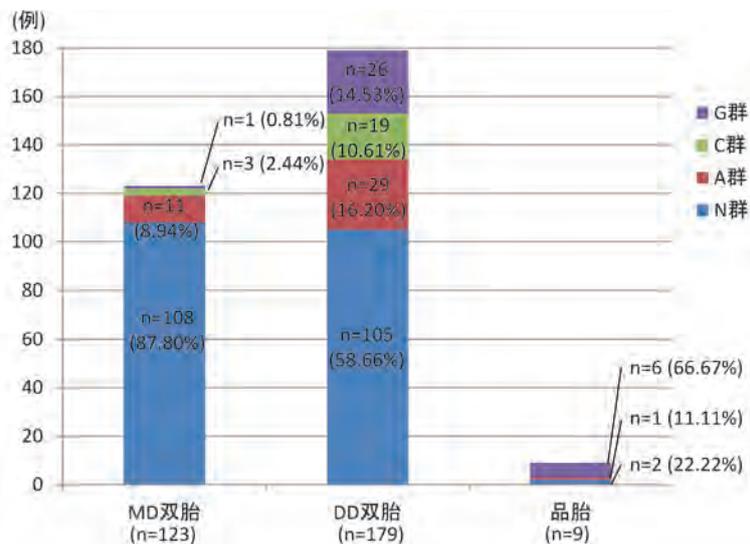


図2 多胎の妊娠方法別割合

であり、ほぼ一定であった。

一絨毛膜二羊膜 (Monochorionic Diamniotic, MD) 双胎と二絨毛膜二羊膜 (Dichorionic Diamniotic, DD) 双胎における4群それぞれの症例数と占める割合を図2に示す。MD双胎症例の中ではN群が全体の87.80%を占めていた。N群以外のARTや排卵誘発を行った症例の中ではA群が8.94%と多かった。DD双胎症例ではN群が全体の58.66%を占め、N群以外のARTや排卵誘発を行った症例の中ではA群 (16.20%) とG群 (14.53%) が多かった。表1に、各群における多胎の症例数と群全体に占める割合を示した。MM双胎の1症例はN群であった。各群における双胎症例の割合は、N群で4.71%、A群で6.73%、C群で16.18%、G群で24.77%であった。各群におけるMD双胎症例の割合はN群で2.38%、A群で1.85%、C群で2.21%、G群で0.92%であった。各群におけるDD双胎症例の割合は、N群で2.31%、A群で4.88%、C群で13.97%、G群で23.53%であった。図3に

示すように、MD双胎症例では妊娠方法によるMD双胎発生率の差は認めなかった。DD双胎症例では、妊娠方法別にDD双胎発生率に有意差を認め、G群は他の3群いずれと比較しても有意にDD双胎発生率が高かった。

次に、A群の双胎症例40例における胚移植数を検討した。MD双胎の11例はすべて単一胚移植であった。DD双胎の29例では、単一胚移植数が2例、2胚移植が22例、3胚移植が1例、胚移植個数不明が4例であった。DD双胎では胚移植数不明の4例を除くと25例中23例 (92.00%) が複数胚移植によるDD双胎であった。

品胎症例はN群が2例、A群が1例、G群で6例認め、C群では認めなかった (図2)。N群の品胎症例は2例中1例が三絨毛膜三羊膜 (Trichorionic Triamniotic, TT) 品胎、1例が二絨毛膜三羊膜 (Dichorionic Triamniotic, DT) 品胎であった。A群とG群による品胎症例は7例すべてTT品胎であり、A群の1例は3胚移植例であった (表1)。品胎を認めた3群それぞれに

表1 多胎の膜性診断と妊娠方法別症例数と各群に占める割合

	N群 (n=4544)	A群 (n=594)	C群 (n=136)	G群 (n=109)
総数(n=303)	214 (4.71%)	40 (6.73%)	22 (16.18%)	27 (24.77%)
MM(n=1)	1 (0.02%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)	0 (0.00%)
双胎	MD(n=123) 108 (2.38%)	A群 11 (1.85%)	1個移植 11	3 (2.21%)
			2個移植 0	0 (0.00%)
			3個移植 0	0 (0.00%)
			不明 4	1 (0.92%)
DD(n=179)	105 (2.31%)	29 (4.88%)	1個移植 2	19 (13.97%)
			2個移植 22	26 (23.53%)
			3個移植 1	
			不明 4	
総数(n=9)	2(0.04%)	1(0.17%)	0(0.00%)	6(5.50%)
品胎	DT(n=1) 1(0.02%)	A群 1(0.17%)	1個移植 0	0(0.00%)
			2個移植 0	6(5.50%)
			3個移植 1	
			不明 0	

(%)は各群に占める多胎症例の割合

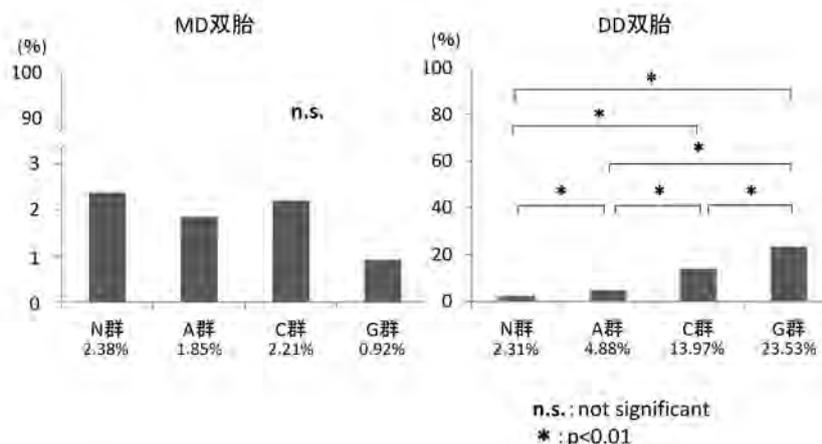


図3 各群の多胎症例の割合

おける品胎発生率はN群で0.04%、A群で0.17%、G群で5.50%であり、症例数は少ないが、G群が高い傾向があった。

考 案

多胎は早産など、周産期予後を悪化させる大きな要因であると共に、新生児集中治療管理室病床を複数同時に占有するため新生児医療に負担を強いることとなる。多胎発生の医原的要因としては、排卵誘発剤による不妊治療と生殖補助医療によることが多く、日本産科婦人科学会では胚移植数を2008年4月に原則1個とする会告を出し、ART由来の多胎発生は2006年以降品胎以上の多胎が減少し、双胎も2009年以降減少している¹⁾。しかし、多胎妊娠や低出生体重児を管理出来る施設や医療者が少ない地域では、いまだに多胎妊娠の管理は大きな負担となっている。高知県は多胎症例の管理に関して3次周産期医療施設へ集約化を図っており、研究期間内の2012年から2019年は県内の双胎妊娠の約85%、品胎妊娠の全例を、当院で周産期管理していた。一方で、県内の多胎妊娠以外のハイリスク妊娠の多くも管理している。そのため、多胎症例や28週未満の早産などのハイリスク症例が重なった場合は、新生児医療へ多大な負担をかけることになり、県内外の施設間搬送を考慮しなければいけない事態となる。このような現状を踏まえ、今回当院での多胎症例と不妊治療の関連を検討し、医原的な多胎症例を減少させるための方法を模索した。

結果、MD双胎では妊娠方法別にMD双胎発生率の有意差を認めず、本検討では不妊治療とMD双胎妊娠の関連は認められなかった。一方で、DD双胎発生率はG群で有意に高く、品胎症例もG群の症例が多かった。また、ARTによるDD双胎では複数胚移植症例が多かった。しかし、A群全症例の胚移植数を調べることができなかったため、統計学的に有意差を示すことができなかった。

ARTにおけるMD双胎の発生は自然妊娠におけるMD双胎発生率の約2-12倍という報告がある²⁾。しかし、本検討ではA群とN群でMD双胎発生率に有意な差を認めなかった。この理由としては、通常では自然妊娠でのMD双胎妊娠率は0.4-0.5%と報告されている³⁾が、当院は総合周産期母子医療センターとして県内のMD双胎症例が集約されるため、当院でのN群におけるMD双胎発生率は、通常の約5倍高く、そのためにARTによるMD双胎発生率が自然妊娠によるMD双胎発生率と差がなかったと考える。ART後のMD双胎のリスク因子は、胚盤胞までの長期培養や、顕微授精、Assisted Hatchingなど人工的な透明帯の開孔が起因しているという報告⁴⁾がある一方、それらは関連しないという報告⁵⁾もあり、未だ確定されていない。ただ、

着床前遺伝子診断のための胚生検を施行した場合のMD双胎の発生頻度は10%という報告⁶⁾もあり、今後、着床前診断(PTG-A, Preimplantation genetic testing for aneuploidy)症例が増えると予想され、MD双胎妊娠症例も増加が懸念される。

ARTにおけるDD双胎症例は、胚移植数不明の4例を除いた25例中23例(92.00%)が複数胚移植であり、そのうちの1例は日本産科婦人科学会の会告に反した3胚移植症例であった。単一胚移植によるDD双胎の2症例は、胚の分離が胚盤胞以降に起こった可能性もあるが、いずれも自然周期の融解胚移植症例であり、排卵前後の性交があったため、自然妊娠との合併による二卵性DD双胎の可能性が高い症例と考えた。A群のDD双胎発生率の年次推移を検討すると、前半4年では230症例中15症例、後半4年では364症例中14症例がDD双胎であった。DD双胎発生率はそれぞれ6.52%と3.85%であり、減少したが、有意差は認められなかった。本検討の2胚移植は不妊治療に難渋する症例に施行していると推察されるが、単一胚移植でもMD双胎妊娠率は高くなるため、2胚移植によるDT品胎の可能性もあり、不妊治療に関わる医師は2胚移植による多胎妊娠のリスクを考慮して、より慎重に適応を決める必要があると言える。

もう一つの多胎妊娠の原因として、hMG/FSHによる排卵誘発が問題となる。一般的に、hMG/FSHによる排卵誘発は高率に卵胞発育を認める一方、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群のリスクが高いとされており、本検討でもG群における双胎発生率は24.77%で、そのうちのほとんどがDD双胎(27例中26例)であった。G群のDD双胎発生率は23.53%と他の3群と比較して有意に高かった。また品胎に関しても9症例中6例がG群の症例であり、G群における品胎発生率も5.50%と高かった。一方で、G群を4年ずつ前半と後半に分けて検討すると、症例数は39症例と70症例、多胎症例数は19症例と14症例であり、前半の多胎発生率は48.72%、後半は20.00%と有意な減少($p<0.005$)を認め、G群の多胎発生率は年次経過とともに減少していた。この理由としては、単一卵胞発育を目的とし、多胎発生率が低い安全なFSH製剤の使用方法である低用量漸増療法⁷⁾や、複数の卵胞発育を認めた場合は治療を中止することが認識されてきたからではないかと推察される。

当院における品胎以上の多胎妊娠の症例数は、日本産科婦人科学会における胚移植数を原則1個とする会告が出された2008年までは年間平均3症例であったが⁸⁾、本検討での8年間では品胎症例は年間平均1.13症例と減少していた。しかし、3個移植によるART後の多胎妊娠症例を2例認め、日本産科婦人科学会の会告以降も3個以上の胚移植が行われていることがわかった。日本産科婦人科学会の2017年度の体外受精・胚移植等の臨床実施

成績ではARTによる品胎妊娠は年間48例報告されており⁹⁾、胚移植数との関連は示されていないが複数個胚移植の影響であると推察される。

全国的には、双胎や品胎以上の超多胎の症例数は徐々に減少傾向であるが、都道府県それぞれで発生頻度に差があり¹⁰⁾、その要因として地域での不妊症治療施設の複数胚移植の基準や排卵誘発方法などの方針に影響されていることが推察される。高知県の多胎出生割合は全国平均と同等であり、決して多胎出生割合が多いわけではないが、周産期母子医療センターと県内のARTを行う施設だけではなく排卵誘発を行う診療所が多胎の情報を共有していくことが重要である。

多胎妊娠防止を目的とした2008年の日本産科婦人科学会の会告後も、やはり依然として、hMG/FSHによる排卵誘発を行った症例ではDD双胎や品胎が多いこと、また複数胚移植によるDD双胎が多い可能性があることが本検討で確認された。しかし、一方でhMG/FSHによる排卵誘発症例における多胎発生率は年次経過と共に減少を認めた。これは、不妊治療を行う医師が排卵誘発剤による多胎のリスクに留意した結果、検討した8年の間により安全な排卵誘発が行えるようになった可能性がある。今後、さらなる多胎妊娠減少のためには、hMG/FSHによる排卵誘発を行う際はできるだけ少ない卵胞発育を原則とすること、そしてART症例では単胎妊娠を目標とした単一胚移植がより強く求められる。

文 献

- 1) 人口動態・保健社会統計室. 人口動態調査. 厚生労働省. 2020, <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>. [2020.06.15]
- 2) Gelbaya TA, Tsoumpou I, Narso LG. The likelihood of live birth and multiple birth after single versus embryo transfer at the cleavage stage: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2010; 94: 936-945.
- 3) White C, Wyshak G. Inheritance in human dizygotic twinning. *N Engl J Med* 1964; 271: 1003-1005.
- 4) Saravelos HS, Zhang T, Chung JPH, Sun LM, Sun Y, Li TC, Chen Zj. Monochorionic quadramniotic and triamniotic pregnancies following single embryo transfers: two case reports and a review of the literature. *J Assist Reprod Genet*. 2016; 33: 27-32.
- 5) Sills ES, Moomjy M, Zaninovic N, Veeck LL, McGee M, Palermo GD, Rosenwaks Z. Human zona pellucida micromanipulation and monozygotic twinning frequency after IVF. *Hum Reprod*. 2000; 15: 890-895.
- 6) Haimov-Kochman R, Daum H, Lossos F, Aizenman E, Werner M, Yagel S, Laufer N, Simon A. Monozygotic multiple gestation after intracytoplasmic sperm injection and preimplantation genetic diagnosis. *Fertil Steril*. 2009; 92: 2037. e11-17.
- 7) 松崎利也. 新しい排卵誘発治療. *日産婦誌* 2009; 61: 325-329.
- 8) 南晋, 海老沢桂子, 松本光弘, 小松淳子, 木下宏実, 林和俊, 竹内悟. 当院で扱った多胎症例の検討—不妊治療との関連を中心に—. *現代産婦人科*2009; 57: 75-79.
- 9) 石原理, 片桐由起子, 桑原章, 桑原慶充, 左勝則, 浜谷敏生, 原田美由紀. 平成30年度倫理委員会 登録・調査小委員会報告 (2017年度分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2019年7月における登録施設名). *日産婦誌*2019; 71: 2509-2518.
- 10) 大木秀一. 多胎児家庭の育児支援に役立つ図と表2017 (平成29) 年作成版. 2017, http://jamba.or.jp/2016/wp/wp-content/uploads/2018/12/2017_handout_about_growth_by_Ooki.pdf [2020.6.15]

【連絡先】

協川 晃子
高知医療センター産婦人科
〒781-8555 高知県高知市池 2125-1
電話 : 088-837-3000 FAX : 088-837-6766
E-mail : akikokuzume@yahoo.co.jp