報　告

生殖・内分泌委員会

委員長　峯　岸　　敬
副委員長　杉　野　法　広

委　員　石原　理，北脇　城，原田　省，村上　節

平成24年度の生殖・内分泌委員会では
1)本邦における子宮内膜症治療が卵巣予備能に与える影響に関する検討小委員会
2)子宮腺筋症合併不妊症に対する治療成績および妊娠予後についての検討小委員会
3)本邦の一般不妊治療における排卵誘発(COS)による多胎発生の実態調査に関する小委員会
4)生殖医療リスクマネージメント小委員会
の4事業を常置的事業とし，各小委員会がそれぞれに立案した計画に従って活動を展開．以下に示す報告が得られた．本年度の報告は，平成23年度及び24年度，2年間の活動を総括したものとなる．

1. 本邦における子宮内膜症治療が妊孕能に与える影響に関する検討小委員会

小委員長：北脇　城
委　員：久保田俊郎，原田　省，百枝　幹雄，森本　義晴，峯岸　敬
研究協力者：岩佐　弘一，林　邦彦

諸言

生殖・内分泌委員会「本邦における子宮内膜症治療が卵巣予備能に与える影響に関する検討小委員会」(小委員長：峯岸　敬教授)では，長期的な視点と短期的な視点に分けて，子宮内膜症治療が卵巣予備能に与える影響について検討するため，日本産科婦人科学会に登録している生殖補助医療の実施登録施設にアンケート調査を依頼し，卵巣子宮内膜症性嚢胞(嚢胞)を有する不妊症例では嚢胞内容の吸引によってより多くの採卵数が得られることを機関誌(2011; 63(6): 1306〜1313)に報告した．

これを受けて，再び「本邦における子宮内膜症治療が妊孕能に与える影響に関する検討小委員会」を組織し，前回小委員会の研究内容を継承発展させつつ，嚢胞の治療が卵巣予備能および妊孕能に及ぼす影響をその径や処置法別にさらに詳細に検討していくこととした．

方法

日本産科婦人科学会の生殖補助医療実施登録全579施設にアンケート調査を依頼し，集積した資料を統計解析した．事前に京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認を得て，承認通知書をアンケートとともに各施設に送付した．本研究における利益相反はない．

調査対象は，①機能性不妊，②嚢胞合併例，および③嚢胞既往例の3群の症例に対するものとした．②の嚢胞合併とは，登録例が今回の不妊治療を目的として各施設を受診した際に嚢胞を有していた場合にあてはまり，再発例も含めた．③の嚢胞既往とは，登録例が過去に嚢胞を有していたが，今回の不妊治療を目的として各施設を受診した際に，薬物療法，手術，自然治癒などにより嚢胞が消失していた場合にあてはまるものとした．いずれの群も下記を満たす症例とした．a) 2011年1月〜12月にIVF-ET(もしくはICSI)を実施した症例．初回例に限らず，IVF-ETの既往があっても登録可とした．b)25〜40歳で，月経周期を有している．c)男性因子による不妊ではない．

統計解析はStudent t test，Welch's t test，paired t test，χ^2検定，一元配置分散分析(ANOVA)後のpost hoc testにScheffe's F testまたはDunnett法，二元配置分散分析を行った．統計解析ソフトはStatcel 3を使用した．

成績

アンケートを送付した569施設のうち94施設(16.5%)から計5,124例の回答を得た．その内訳は，機能性不妊群が75施設から4,007例，囊胞合併群が77施設から675例，囊胞既往群が70施設から442例であった．ICSI症例は少数であり症例の均一化をはかるため以後の統計から除外した．機能性不妊群のうち既往歴のある症例を不適切例として除外して3,279例を対象とした．囊胞合併例は初発例354例(採卵前外科処置なし262例，あり64例，不明28例)，再発例287例(既往手術なし46例，あり220例，採卵前外科処置なし228例，あり37例)，不明例34例であった．なお，外科処置は卵巣摘出術，囊胞摘出術，吸引，アルコール固定を含む．囊胞既往例のうち囊胞摘出術既往340例，吸引あるいはアルコール固定61例，処置なし38例，不明例3例であった．

表1に症例の背景を示す．この中で注目すべきこととして，排卵刺激法に関して各群間に有意差($p<0.01$)がみられたことがあげられる．囊胞合併群では他の2群に比べてロングプロトコールの率が低く，クロミフェン法の採用率が高かった．囊胞既往群では他の2群に比べてウルトラロングプロトコールの採用率が多かった．しかし，IVF施行時の年齢や過去のIVF回数には各群間に有意差がなかった．

1. 囊胞合併/既往の卵巣予備能/妊孕能に及ぼす影響

まず，囊胞の合併あるいは既往が卵巣予備能あるいは妊孕能にどのように影響を及ぼすかについて検討した(表2)．卵巣予備能の指標であるFSH基礎値，胞状卵胞数(AFC)，抗ミュラー管ホルモン(AMH)，FSH使用量，採卵数，受精卵数は，いずれも囊胞合併群および囊胞既往群において機能性不妊群に比して有意に低下していた($p<0.01$)．しかし，それ以降の良好胚率，胚移植数，臨床妊娠率，胚移植あたり妊娠率には有意差を認めなかった．流産率にも有意差を認めなかった(表2)．

2. 囊胞の存在そのものの卵巣予備能/妊孕能に及ぼす影響

表2の結果をさらに詳細に検討するために，まず囊胞の存在そのものが卵巣予備能および妊孕能にどのように影響しているかを検討した(表3)．そのために囊胞合併群のうち初発例でかつ採卵前に外科処置を行っていない262例(囊胞合併群の38.8%)を，機能性不妊群3,279例と比較した．なお，排卵刺激法のうちクロミフェン法とその他はFSH使用量や採卵数に有意な影響を与える可能性があるので，これらを除外した補正値で示した．その結果，AFC($p<0.05$)，FSH使用量($p<0.01$)，および採卵数($p<0.05$)が囊胞合併群で有意に低下していたことから，囊胞が存在する時点ですでに卵巣予備能がやや低下している可能性が示唆さ

表1　症例の背景

	機能性不妊 (n＝3,279)	囊胞合併 (n＝675)	囊胞既往 (n＝442)
IVF施行時年齢（歳）	35.6 ± 3.5	35.6 ± 3.7	35.9 ± 3.6
初経年齢（歳）	12.4 ± 1.3	12.3 ± 1.3	12.3 ± 1.3
喫煙率（%）	7.5	3.8	5.6
	** (機能性不妊 vs 囊胞合併)		
分娩回数	0.6 ± 0.9	0.4 ± 0.7	0.5 ± 0.7
	** (機能性不妊 vs 囊胞合併)；** (機能性不妊 vs 囊胞既往)		
既往手術率（%）	—	34.3	77.4
		** (囊胞合併 vs 囊胞既往)	
過去のIVF回数	2.0 ± 3.0	2.1 ± 3.4	2.4 ± 2.7
排卵刺激法（%）			
ショートプロトコール	23.4	19.6	20.0
ロングプロトコール	26.1	21.9	24.2
アンタゴニスト法	30.3	28.1	26.3
クロミフェン法	13.7	21.7	14.1
その他	6.8	8.6	15.5
	** (機能性不妊 vs 囊胞合併)；** (機能性不妊 vs 囊胞既往)	** (囊胞合併 vs 囊胞既往)	

M ± SD

**$p<0.01$，ANOVAに引き続きScheffe's F test，またはχ^2 test

表 2　子宮内膜症性囊胞の合併/既往が卵巣予備能/妊孕能に及ぼす影響

	機能性不妊（n＝3,279）	囊胞合併（n＝675）	囊胞既往（n＝442）
FSH 基礎値（IU/L）	7.9±4.1	8.4±4.5	9.6±5.6
AFC（個）	6.2±4.3	5.0±3.5	4.7±3.8
AMH（ng/mL）	3.2±2.6	2.3±1.8	2.4±2.4
FSH 使用量（IU）	1,392±1,069	1,818±1,298	1,962±1,169
採卵数（個）	8.3±6.0	6.4±5.4	5.6±5.0
受精卵数（個）	4.9±4.2	3.9±3.6	3.4±3.5
良好胚率（%）	69.4±28.3	72.2±29.6	71.6±33.6
胚移植数（個）	1.3±0.5	1.3±0.5	1.3±0.5
臨床妊娠率（%）	24.3	26.5	22.4
胚移植あたり妊娠率（%）	35.8	36.8	32.0
流産率（%）	23.3	28.6	20.4

M±SD
＊＊p＜0.01，ANOVA に引き続き Scheffe's F test，または χ^2 test

表 3　子宮内膜症性囊胞（初発かつ採卵前外科処置なし）の存在そのもの，および外科処置が卵巣予備能/採卵数/妊孕能に及ぼす影響

	機能性不妊（n＝3,279）	囊胞合併（初発）（n＝262）	囊胞既往（外科処置後）（n＝401）
FSH 基礎値（IU/L）	7.9±4.1	8.0±3.9	10.7±8.6
AFC（個）	6.2±4.3	5.3±3.8	4.8±3.8
AMH（ng/mL）	3.2±2.6	2.8±2.0	2.2±1.5
FSH 使用量（IU）	1,514±1,074	1,818±825	2,127±1,083
採卵数（個）	9.4±6.2	8.3±6.5	5.6±5.2
受精卵数（個）	5.4±4.3	5.4±4.3	3.5±3.9
良好胚率（%）	69.4±28.3	71.2±27.8	71.0±34.3
胚移植数（個）	1.4±0.6	1.3±0.5	1.4±0.6
臨床妊娠率（%）	24.3	26.3	21.9
胚移植あたり妊娠率（%）	35.8	36.8	33.0
流産率（%）	23.3	30.1	17.4

M±SD
＊＊p＜0.01，ANOVA に引き続き Scheffe's F test，または χ^2 test

表4　子宮内膜症性嚢胞の片側/両側発生と嚢胞径とが卵巣予備能/採卵数に及ぼす影響

	片側・40mm 未満 (n＝165)	片側・40mm 以上 (n＝51)	両側・40mm 未満 (n＝50)	両側・40mm 以上 (n＝31)
FSH 基礎値（IU/L）[a]	7.7±3.0	7.4±2.3	7.3±2.9	11.1±9.7
AFC（個）	5.4±4.0	4.6±1.9	5.4±4.2	4.4±2.7
AMH（ng/mL）[b]	3.2±2.2	1.6±1.1	2.0±1.8	1.5±1.4
FSH 使用量（mIU）	1,781±942	1,602±836	1,601±601	1,761±924
採卵数（個）	8.1±6.7	7.1±5.2	7.3±4.8	5.2±2.6

M±SD

＊p＜0.05，＊＊p＜0.01，ANOVA に引き続き Dunnett 法

[a] p＜0.05，二元配置分散分析法により交互作用あり

[b] p＜0.05，二元配置分散分析法により嚢胞径および片側/両側それぞれ1因子による有意差あり

れた．しかし，やはり IVF-ET の場合にはそれ以降の良好胚率，臨床妊娠率，胚移植あたり妊娠率，流産率には有意差を認めなかった（表3）．

3. 嚢胞に対する外科処置による卵巣予備能/妊孕性の低下

次に，嚢胞に対して外科処置を行うことにより卵巣予備能や妊孕能を低下させるかを検討するために，嚢胞既往群のうち薬物療法や自然治癒を除外し，2010年以前に嚢胞に対して外科処置を受け現在嚢胞がない401例（90.7％）を比較した（表3）．このうち340例（84.8％）が嚢胞摘出術であった．その結果，嚢胞既往群は嚢胞合併群に比べて，卵巣予備能の指標であるFSH 基礎値（p＜0.01），AMH（p＜0.05），FSH 使用量（p＜0.01），採卵数（p＜0.01）がいずれも有意に悪化していた．また，機能性不妊群と比較してもすべての卵巣予備能の指標が有意に悪化していた（p＜0.01）．これらのことから，嚢胞既往群の多数例に摘出術が行われていることを合わせて，嚢胞に対する外科処置を行うことにより卵巣予備能は採卵数や受精卵数を含めて低下することが明確に示された．しかし，やはり IVF-ET の場合にはそれ以降の良好胚率，臨床妊娠率，胚移植あたり妊娠率，流産率には有意差を認めなかった（表3）．

4. 嚢胞径が卵巣予備能に及ぼす影響

嚢胞の存在自体が卵巣予備能や妊孕性を低下させることが示されたが，片側または両側に発生しても同様に低下させるのであろうか？　片側性の場合，正常側によって卵巣予備能や採卵数が代償される可能性があるかもしれない．さらに大きい嚢胞も小さい嚢胞も同様に卵巣予備能や妊孕性を低下させるのであろうか？これらを検討するために，嚢胞合併例のうち採卵前に外科処置を受けていない490例を対象とした．片側または両側発生に分け，さらに嚢胞径を40mm 未満と以上とに分けて，計4群に分類し比較した（表4）．再度FSH 使用量および採卵数は補正値を示した．その結果，FSH は両側40mm 以上群で他の3群に比べ有意に高値であり（p＜0.01），嚢胞径と片側/両側の2因子に交互作用を認めた（p＜0.05）．AMH は片側および両側ともに嚢胞径40mm 以上の2群が，片側40mm 未満群に比べ有意に低値を示し（p＜0.05），嚢胞径および片側/両側それぞれ1因子による有意差を認めた（p＜0.05）．AFC は片側，両側ともに40mm 以上で低値を示す傾向を示したが有意差は得られなかった．採卵数は両側40mm 以上の群が片側40mm 未満群よりも有意に少なかった（p＜0.01）（表4）．

採卵数に関して嚢胞径の影響を検討するために，片側発症（初発）例の正常側と患者側の採卵数を嚢胞径別に比較した．その結果，40mm 以上では患側が正常側に比較して有意に少なかった（p＜0.05）．対照的に，40mm 未満では患側と正常側の採卵数に有意差は認められなかった（表5）．これらの結果から，嚢胞が両側発生である方が，あるいは40mm 以上である方が，卵巣予備能が低下することが示された．

考察

今回の IVF-ET 症例を対象としたアンケート調査の結果，嚢胞の合併あるいは既往は卵巣予備能を低下させることが判明した．無処置の嚢胞の存在の時点で既

表5　片側に子宮内膜症性嚢胞（初発）を有する症例における正常側と患側の嚢胞径による採卵数の違い

	正常側	患側
40mm 以上（n＝36）	5.0±4.0	2.7±2.6 *
40mm 未満（n＝130）	4.0±3.9	3.6±3.3

M±SD
*p＜0.05, paired t test

に卵巣予備能がやや低下しており，この低下が嚢胞径40mm 以上および両側発生の2要因が重複することによりさらに顕著になることが示された．嚢胞径が50mm 未満と以上による差についても検討したが，40mm に比べて顕著な有意差が得られなかった．しかし，大きい嚢胞は外科処置を受けることが多くなるために症例数が減少するという統計上の影響も考えられることから，40mm という閾値は必ずしも決定的なものではない．

また，嚢胞に外科処置を行うことでさらに卵巣予備能を低下させることが示された．処置前の嚢胞径による有意差がみられなかったことから，嚢胞径に関わらず外科処置による卵巣予備能低下の方が主要因であると考えられた．しかし，嚢胞既往群の84.8%が嚢胞摘出術であり，吸引やアルコール固定などの保存的処置群の症例数が十分ではなかったことから，処置法別の有意差は得られなかった．

一方，今回のすべての解析において，採卵数，受精卵数は減少したものの，それ以降の良好胚率，胚移植数，臨床妊娠率，胚移植あたり妊娠率，流産率に有意差を認めなかった．今回はIVF-ET 症例に限定していることから，子宮内膜症によって卵巣予備能が低下してもIVF-ET による妊娠成績には悪影響を及ぼさないことが示された．さらに，嚢胞の存在が卵の質や着床を阻害することはなく，逆に嚢胞摘出によってそれらが改善することもないことも示された．ただし，今回は検討していないが，卵巣予備能の低下が自然妊娠を阻害することは十分予測される．

嚢胞を合併する不妊症例に対する治療法は未だ確立していない．嚢胞を未処置のまま放置することによる破裂，感染，悪性転化の見逃しなどの弊害は当然憂慮すべき要因である．しかし，嚢胞に対する安易な摘出術は術後の卵巣予備能および妊孕能を低下させるリスクが大きいことを念頭に置くべきであり，特に小さい嚢胞では摘出によるデメリットの方が大きいと考えられる．主訴や所見を十分吟味して症例ごとに適切な治療法を選択すべきである．今後のさらなる検討の必要性も浮き彫りとなった．

謝辞

最後に，本研究にご協力いただきました日本産科婦人科学会生殖補助医療実施登録施設の皆様に深謝申し上げます．

2. 子宮腺筋症合併不妊症に対する治療成績および妊娠予後についての検討小委員会

委員長：杉野　法広
委　員：浅田　弘法，北出　真理，佐藤美紀子，田中　　温，村上　　節
研究協力者：岸　　裕司，田村　博史

生殖・内分泌委員会では，日本における子宮腺筋症合併不妊症の不妊治療およびその成績，また，子宮腺筋症合併妊娠の予後について実態を把握することを目的として，子宮腺筋症患者に関するアンケート調査を行った．日本産科婦人科学会の専攻医指導施設725施設，生殖補助医療登録施設582施設，計1,149施設を対象としアンケート調査を施行した．

190施設(16.5%)より回答あり

①子宮腺筋症合併不妊症，子宮腺筋症合併妊娠の症例数や治療方針　有効回答　155施設

②子宮腺筋症合併不妊症の個別症例調査票　有効症例数　535症例

③子宮腺筋症合併妊娠の個別症例調査票　有効症例数　248症例(262妊娠)

①子宮腺筋症合併不妊症の管理方針

子宮腺筋症の治療は行わず不妊治療を行う施設が26施設(16.8%)，薬物療法を先行後に不妊治療を行う施設が9施設(5.8%)，子宮腺筋症に対する手術を先行後に不妊治療を行う施設は4施設(2.6%)のみであった．105施設(67.1%)で管理方針が決まっていなかった．

②子宮腺筋症合併不妊症の治療成績(図1)

全症例の妊娠率は41.7%，流産率29.8%であった．子宮腺筋症に対する先行治療なしで不妊治療を施行した361例では妊娠率41.3%，流産率30.3%，薬物療法を先行した85症例では妊娠率43.5%，流産率31.7%，手術療法を先行した89症例では妊娠率41.6%，流産率21.6%であった．病変タイプ別にみると，腫瘤形成型では，先行治療なし，薬物療法，手術療法における妊娠率は43.0%, 48.0%, 39.1%であった．流産率は29.1%,

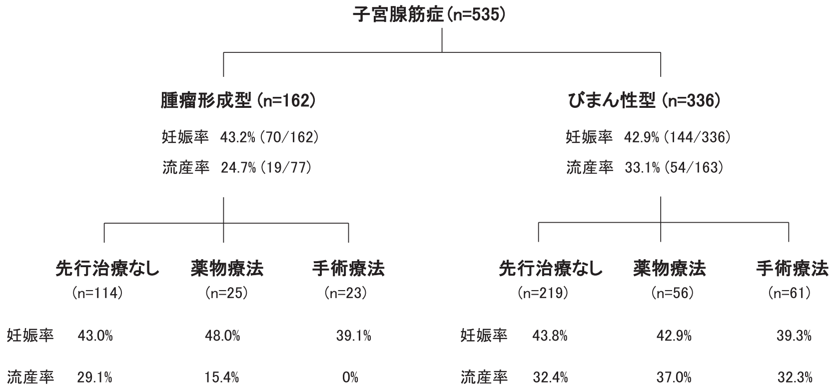

図1　子宮腺筋症合併不妊症の治療成績（病変タイプ別，先行治療別）

表1　子宮腺筋症に対する先行治療と妊娠合併症

	全症例	先行治療なし	薬物療法	手術療法	P値
症例数（妊娠数）	248（262）	194（205）	32（33）	22（24）	
年齢	34.8±4.3	34.8±4.2	35.0±4.3	35.2±4.8	0.881
全妊娠経過異常	189（72.1%）	146（71.2%）	28（84.8%）	15（62.5%）	0.248
12週以降の異常	145（55.3%）	109（53.2%）	24（72.7%）	12（50.0%）	0.151
切迫流産	43（16.4%）	34（16.6%）	7（21.2%）	2（ 8.3%）	0.641
流産	64（24.4%）	51（24.9%）	8（24.8%）	5（20.8%）	0.967
早期流産（12週未満）	38（14.8%）	31（15.1%）	4（12.1%）	3（12.5%）	0.978
後期流産（12週以降）	26（ 9.9%）	20（ 9.8%）	4（12.1%）	2（ 8.3%）	0.987
切迫早産	59（22.5%）	43（21.0%）	14（42.4%）	2（ 8.3%）	0.013（薬物療法↑）
早産	64（24.4%）	49（23.9%）	11（33.3%）	4（16.7%）	0.495
FGR（IUGR）	31（11.8%）	29（14.1%）	2（ 6.1%）	0（ 0.0%）	0.165
妊娠高血圧症候群	26（ 9.9%）	22（10.7%）	4（12.1%）	0（ 0.0%）	0.418
子宮頸管無力症	14（ 5.3%）	9（ 4.4%）	3（ 9.1%）	2（ 8.3%）	0.752
子宮感染	19（ 7.3%）	12（ 5.9%）	7（21.2%）	0（ 0.0%）	0.011（薬物療法↑）
子宮内胎児死亡(22週以降)	4（ 1.5%）	3（ 1.5%）	1（ 3.0%）	0（ 0.0%）	0.954
前置胎盤	7（ 2.7%）	5（ 2.4%）	1（ 3.0%）	1（ 4.2%）	0.904
前期破水	12（ 4.6%）	12（ 5.9%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0.46
弛緩出血	4（ 1.5%）	3（ 1.5%）	1（ 3.0%）	0（ 0.0%）	0.954
子宮破裂	1（ 0.4%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 4.2%）	0.218
常位胎盤早期剝離	1（ 0.4%）	0（ 0.0%）	1（ 3.0%）	0（ 0.0%）	0.218
羊水塞栓症	1（ 0.4%）	0（ 0.0%）	1（ 3.0%）	0（ 0.0%）	0.218
重症妊娠悪阻	1（ 0.4%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	1（ 4.2%）	0.218
新生児死亡	3（ 1.1%）	3（ 1.5%）	0（ 0.0%）	0（ 0.0%）	0.888

Kruskal Wallis H-test，Fisher's test または Pearson's chi-square test

15.4%，0% であり，腫瘤形成型では手術療法を先行すると流産率の低下を認めた．びまん型では，先行治療なし，薬物療法，手術療法における妊娠率は 43.8%，42.9%，39.3% であった．流産率は 32.4%，37.0%，32.3% であり，びまん型では先行治療によって妊娠率，流産率に有意差はなかった．

③子宮腺筋症合併妊娠の妊娠予後（表1）

全症例について，妊娠経過で異常がみられた頻度は 72.1％で，内訳は早期流産 14.8％，後期流産(12週以降)流産 9.9％，切迫流産 16.4％，早産 24.4％，切迫早産 22.5％，FGR 11.8％，妊娠高血圧症候群 9.9％，子宮感染 7.3％(1例子宮摘出)，頸管無力症 5.3％，前期破水 4.6％，前置胎盤 2.7％，弛緩出血 1.5％，子宮内胎児

死亡1.5%，子宮破裂0.4%，常位胎盤早期剥離0.4%などであった．病変タイプ別にみると，びまん型の方が腫瘤形成型よりも妊娠異常の発症頻度が高く，特に妊娠高血圧症候群(13.8% vs 5.1%)，子宮感染(10.9% vs 2.0%)の合併が多かった．腫瘤形成型では薬物療法，手術療法を先行しても妊娠合併症の減少はみられなかった．びまん型では手術療法で後期流産，切迫早産，早産，FGR，妊娠高血圧症候群，子宮感染の発症が減少した．

3. 本邦の一般不妊治療における排卵誘発(COS)による多胎発生の実態調査に関する小委員会

委員長：石原　理
委　員：苛原　稔，岡垣　竜吾，栗林　靖，齊藤　英和，吉田　淳，荒木隆一郎，久具　宏司，桑原　章，矢野　哲

緒言

不妊治療における最大の有害事象のひとつは多胎妊娠である．多胎妊娠は母児の予後を不良にするとともに，早産低出生体重児の出生により周産期医療に大きな影響を与える[1)2)]．生殖補助医療(ART)による多胎は，日本産科婦人科学会によるモニター下にあり，発生状況は正確に把握されている[3)]．その結果，近年，単胚移植の普及とともに多胎が急速に減少し，その変化が確実に観察されている．一方，一般不妊治療により発生する多胎は，治療がART登録施設など限定した施設のみでなく，より多くの施設で行われていることから，実態は全く不明である．このため，一般不妊治療による多胎について，発生要因・リスク因子等の調査がなく，多胎を減少させるためにとるべき戦略について，焦点を絞ることができなかった．

今回の調査は，第一に本邦における一般不妊治療の実態を明らかにすることを目的とした．第二に，多胎発生の概況を知ることにより，今後，一般不妊治療による多胎発生を減らす手がかりを得ることを目的とした．具体的には，卵巣刺激製剤の使用や人工授精の施行に関するガイドラインの設定，不妊治療施設における多胎発生モニタリングにより多胎件数を抑制できる可能性があり，今回の研究はそのための基礎調査を意図したものである．

方法

2011年6月24日，日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会「本邦の一般不妊治療における排卵誘発(COS)による多胎発生の実態調査に関する小委員会」において，本邦における一般不妊治療による多胎発生の現状について正確に把握するため，国内の産婦人科標榜施設すべてを対象として，アンケート調査を行うことが決定された．同小委員会で「外来不妊治療と多胎に関するアンケート」および，「多胎妊娠の背景調査用紙」を作成した(図1，2)．2011年12月8日，日本産婦人科医会常務理事会の承認を受けて，都道府県産科婦人科学会会長および都道府県産婦人科医会会長に本アンケートへの協力を呼びかけた．

2012年1月10日に日本産科婦人科学会事務局より，全国の産婦人科5,783施設にアンケートを郵送し，2012年4月末日に回答を締め切った．統計処理の段階で各施設名は匿名化され，回答内容と施設名の連結は不可能である．

都道府県別の多胎分娩率(複産分娩数/総分娩数×100)は2011年の全国調査のデータを用いた．

統計的解析では，解析対象とする変数群の正規性をShapiro-Wilk's W testにより検定した．その結果，P＜0.0001で有意に正規分布と異なるデータは，2群間の代表値の差の検定としてMann-Whitney testを用いた．

また相関分析には直線回帰分析およびPearson's product-moment correlation analysis(ピアソンの積率相関分析)を用いた．

GS 3個以上の多胎の発生に関わる因子の検討については各因子の調整オッズ比を多重ロジスティック回帰分析により検討した．

すべての統計解析はSAS JMP version 10.0.2およびSAS version 9.1.3 SP4(SAS Institute Inc., Cary, NC)を用いて行った．

結果

アンケート回収数は3,571施設であった．送付した5,783施設のうち郵便不達・閉院が25施設あり，これを差し引いて計算すると，回答率は62.0%となった．「多胎妊娠の背景調査」には合計1,084症例の報告があった．

Ⅰ：本邦における一般不妊治療の実態

1. 回答施設の背景（表1，表2）

アンケートに回答した3,571施設の施設形態を表1に示す．回答施設のうち日本産科婦人科学会のART

質問Ⅰ：貴施設に関する質問
施設のある都道府県：別紙ご参照のうえ都道府県コード番号を**2ケタの数字でご記入ください**（　　）
施設の形態：ひとつだけ☑をつけてください（□1無床診療所　□2有床診療所　□3病院（病床数　床））
常勤の産婦人科医師　約（　）名
分娩を取り扱っていますか　（□1はい　□2いいえ）
不妊のみを扱う施設ですか　（□1はい　□2いいえ）
日本生殖医学会が認定する生殖医療専門医がいますか　（□1はい　□2いいえ）
日本産科婦人科学会が認定する「体外受精・胚移植の臨床実施に関する登録施設」ですか
（□1はい　□2いいえ）

質問Ⅱ：診療内容に関する質問
貴院では、排卵障害や不妊症治療を希望する患者が受診されたときにはどのように対応されていますか？
最も近いものを5つのうち**ひとつだけ**選んで□にチェックしてください。
□1自院では治療をしていないので、すぐに他院を紹介する
□2自院でできる検査だけして他院を紹介する
□3クロミフェンなど経口排卵誘発剤による治療まで行う
□4 FSH 製剤など外来注射治療まで行う
□5体外受精などARTまで行う

Ⅱの質問で3、4、5を選んだ方は、次の質問Ⅲ、Ⅳ、Ⅴにお答えください。

質問Ⅲ：不妊治療のために貴施設の外来を受診する患者さんの人数は**1週間に**大体何人くらいですか？
以下のうち最も近いものに一つだけチェック☑してください。週に2日以上受診した場合は1人と数えてください。
（□1: 0〜10人　□2: 11〜50人　□3: 51〜100人　□4: 101人以上）

質問Ⅳ：人工授精を自施設で行っていますか？　（□1はい　□2いいえ）

質問Ⅴ：多胎妊娠についての質問
貴施設では、2011年（1月1日〜12月31日）に、排卵障害や不妊症の**外来治療**の結果、双胎以上の多胎妊娠となった患者さん（**2つ以上の胎嚢あるいは胎児がみられた患者さん**）を経験されましたか？
（＊自然周期での多胎や体外受精例は含みません）
□1経験した　（　　）例
⇒それぞれの症例について、別紙「多胎妊娠の背景調査用紙」に、おわかりになる範囲で記入をお願いします。
1症例1枚です。3症例以上の場合は足りない分は用紙をコピーしてお使いください。
□2経験しなかった

図1　本調査で用いた，外来不妊治療と多胎に関するアンケート

この調査用紙は、排卵障害や不妊症の**外来治療**によって多胎妊娠が発生したときの背景をおうかがいするものです。2011年（1月1日〜12月31日）に行われた排卵障害や不妊症の**外来治療**の結果、双胎以上の妊娠（**2つ以上の胎嚢あるいは胎児がみられた妊娠**）となった患者さんについて教えてください。**自然周期で発生した多胎を含みません**。また、**体外受精や顕微授精、凍結融解胚移植による多胎を含みません**。**症例ごとに（1症例につき1枚の）記載をお願いします**。**3症例例以上の場合は、この用紙をコピーしてご使用ください**。

質問A-1：多胎妊娠が発生した周期に投与された薬剤について、あてはまるものに**すべて**チェック☑し、1-5の薬剤については、もしわかればその周期の総投与量を記入してください。妊娠反応陽性日までの投与量をお願いします。
□1クロミフェン　合計（　）錠　□2セキソビット　合計（　）錠
□3リコンビナントFSH（　）単位x（　）日、または合計（　）単位
□4 HMG（　）単位x（　）日、または合計（　）単位
□5 hCG（　）単位x（　）日、または合計（　）単位
□6 GnRH アゴニスト　□7 GnRH アンタゴニスト　□8カベルゴリン
□9エストロゲン製剤　□10黄体ホルモン製剤　□11メトフォルミン
□12その他、排卵障害や不妊症の治療目的に投与した薬剤（例：当帰芍薬散）
（　　　　　　　　　　　　　　　　）

質問A-2：人工授精周期でしたか？　（□1はい　□2いいえ）

質問B：多胎の数について、分かる範囲で結構ですので教えてください
最も多かったときの、子宮内の胎嚢の数　（　）個
子宮外の胎嚢の数　（　）個
妊娠12週までに、自然流産または消失した数　（　）個
妊娠12週までに、人工流産となった数　（　）個
妊娠22週を超えた胎児の数　（　）

質問C：妊娠22週を超えた症例について：貴施設で分娩されましたか？
□1自施設で分娩⇒質問Eへ　□2他施設に紹介⇒質問Dへ

質問D：転帰をご存知ですか　（□1はい⇒質問Eへ　□2いいえ）

質問E：得られた生児の数を教えて下さい　（　）人

図2　本調査で用いた，多胎妊娠の背景　調査用紙

表1　回答3,571施設の形態とART登録の有無

	無床診療所 n＝1,021	有床診療所 n＝1,437	病院 n＝901	施設形態不明 n＝212	全施設形態 n＝3,571
ART登録（＋）	106	110	136	15	367
ART登録（−）	914	1,318	762	186	3,179
登録情報なし	1	9	3	11	25

登録施設は367あった．施設形態とART登録の関係を表1に示す．無床診療所の10.4%，有床診療所の7.7%，病院の15.1%がART登録施設だった．本邦における2011年のART登録施設数は582施設であるこ

表 2　都道府県別アンケート回収率

都道府県	送付施設数	回答施設数	回答率（全体）	送付 ART 登録施設数	回答 ART 登録施設数	回答率（ART 登録施設）
北海道	181	98	54.1	27	11	40.8
青森県	56	43	76.8	9	7	77.8
岩手県	58	33	56.9	2	1	50
宮城県	105	65	61.9	5	2	40
秋田県	56	44	78.6	6	4	66.7
山形県	56	40	71.4	5	4	80
福島県	115	62	53.9	11	9	81.8
茨城県	107	54	50.5	9	5	55.6
栃木県	85	71	83.5	11	8	72.7
群馬県	103	68	66	10	8	80
埼玉県	277	144	52	26	12	46.2
千葉県	214	140	65.4	25	16	64
東京都	647	345	53.3	71	32	45.1
神奈川県	380	222	58.4	35	19	54.3
山梨県	47	28	59.6	3	3	100
長野県	115	85	73.9	10	10	100
静岡県	153	114	74.5	20	16	80
新潟県	88	56	63.6	13	7	53.8
富山県	48	30	62.5	12	7	58.3
石川県	64	36	56.3	9	4	44.4
福井県	38	22	57.9	5	3	60
岐阜県	104	67	64.4	11	6	54.5
愛知県	297	177	59.6	40	32	80
三重県	87	63	72.4	8	6	75
滋賀県	68	58	85.3	7	6	85.7
京都府	140	67	47.9	6	2	33.3
大阪府	422	229	54.3	38	19	50
兵庫県	265	198	74.7	31	19	61.3
奈良県	82	63	76.8	5	5	100
和歌山県	62	38	61.3	4	5	80
鳥取県	26	19	73.1	5	5	100
島根県	43	33	76.7	5	3	60
岡山県	89	46	51.7	10	5	50
広島県	142	90	63.4	9	8	88.9
山口県	64	49	76.6	6	5	83.3
徳島県	47	44	93.6	4	2	50
香川県	46	29	63	7	4	57.1
愛媛県	71	43	60.6	7	5	71.4
高知県	32	27	84.4	6	6	100
福岡県	231	143	61.9	17	12	70.6
佐賀県	43	24	55.8	1	1	100
長崎県	85	53	62.4	3	2	66.7
熊本県	78	41	52.6	7	6	85.7
大分県	56	36	64.3	3	1	33.3
宮崎県	59	33	55.9	6	3	50
鹿児島県	71	38	53.5	5	4	80
沖縄県	56	41	73.2	7	6	85.7
都道府県不明		22		0	2	
	5,759	3,571	62	582	368	63.2

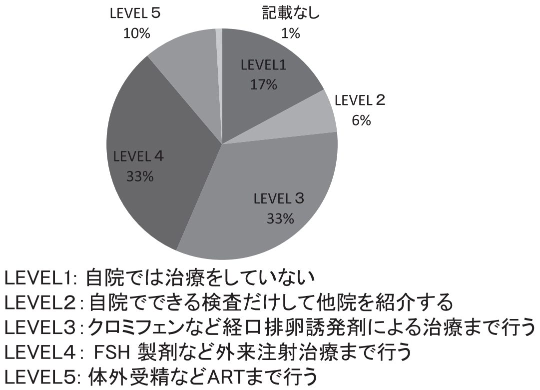

図3　不妊治療の内容と施設数

表3　回答3,571施設の形態と不妊診療レベル

	無床診療所 n＝1,021	有床診療所 n＝1,437	病院 n＝901	施設形態不明 n＝212	全施設形態 n＝3,571
LEVEL 1	258	173	145	37	613
LEVEL 2	60	90	54	14	218
LEVEL 3	324	547	238	77	1,186
LEVEL 4	268	510	321	56	1,155
LEVEL 5	106	115	130	16	367
記載なし	5	2	13	12	32

表4　回答3,571施設のART登録の有無と不妊診療レベル

	ART 登録（＋） n＝368	ART 登録（－） n＝3,179	登録情報なし n＝25	計 n＝3,571
LEVEL 1	1	609	3	613
LEVEL 2	1	217	0	218
LEVEL 3	2	1,183	1	1,186
LEVEL 4	8	1,138	9	1,155
LEVEL 5	355	11	2	368
記載なし	1	21	10	32

とから，ART登録施設の回答率は63.2%，非ART登録施設の回答率は61.4%である．両者の回答率には有意差はなかった．

都道府県別の回答率(全体)および都道府県別のART登録施設の回答率を表2に示す．施設形態はアンケート回答内容に含まれる事項であって，送付の段階で施設形態を区別していないため，施設形態別の回答率は不明である．

2．外来不妊診療の内容(図3，表3，表4，表5)

調査施設における外来診療の内容を，図3に示す．LEVEL5の施設はほぼART登録施設と重複する．施設形態と診療LEVELの関係を表3に，ART登録の有無と診療LEVELの関係を表4に示す．

人工授精(以下AIH)を行う施設は1,572(44.0%)で，ART登録施設の97.6%，非ART登録施設の37.9%がAIHを行っていた(表5)．非ART登録施設のうちAIHを行うのは無床診療273施設(29.9%)・有床診療所520施設(39.5%)・病院345施設(45.3%)であった．

3．1週間の外来不妊患者数(表6)

「不妊治療のために貴施設の外来を受診する患者さんの人数は1週間に大体何人くらいですか？」との設問に対しての回答を表6に示す．ART登録施設では

表5 回答3,571施設のART登録の有無とAIH実施の有無

	ART登録（＋） n＝368	ART登録（－） n＝3,178	登録情報なし n＝25	計（%） n＝3,571
AIHを行わない	3	1,260	2	1,265（35.4）
AIHを行う	359	1,203	10	1,572（44.0）
無回答	6	715	13	734（20.6）

表6 ART登録の有無・外来不妊患者数別にみた施設数

	ART登録（＋） n＝368	ART登録（－） n＝3,178	登録情報なし n＝25	計 n＝3,571
0～10人	25	1,960	6	1,991
11～50人	94	432	3	529
51～100人	76	39	1	116
100人＜	163	11	1	175
無回答	10	736	14	760

表7 ART登録の有無と，不妊治療専門医の有無

	ART登録（＋） n＝367	ART登録（－） n＝3,179	ART登録情報なし n＝25	計 n＝3,571
生殖医療専門医（＋）	182	72	1	255
生殖医療専門医（－）	185	3,107	24	3,316

163施設（44.3%）が「101人以上」であり，非ART登録施設では1,960施設（61.7%）が「0～10人」であった．

4. 不妊治療を行う常勤医師数および生殖専門医の数（表7）

不妊治療を行う常勤医師数を施設形態とART登録の有無別に見ると，病院以外ではその中央値は1人であった．ART登録施設においても1人との回答が多数を占めた．

日本生殖医学会が認定する生殖医療専門医を1人以上擁する施設は255施設あった（表7）．ART登録施設の49.6%に生殖医療専門医がおり，非ART登録施設では2.3%に生殖医療専門医がいる．

Ⅱ：一般不妊治療による多胎の発生状況：施設の性格と多胎発生率の検討

3,571施設から，1年間に発生した多胎1,084症例の報告があった．

1. 施設形態と多胎

施設形態別の多胎症例数は，無床診療所331，有床診療所460，病院214，施設形態不明79であった．

以下，本報告において，ある特性を持つAか所の施設から，1年間に全体でB症例の多胎症例が報告されたとき，B/A（症例/年）を施設多胎発生率とする．これはその特性を持つ施設で1施設あたり1年間に発生する多胎の推定数に相当する．

例えば，無床診療所で1,213の施設から331症例の多胎が報告されているので，無床診療所における施設多胎発生率は331/1,213=0.27症例/年である．また，有床診療所における施設多胎発生率は0.32症例/年，病院における施設多胎発生率は0.24症例/年である．

2. ART登録の有無および外来診療レベルと多胎（表8，表9）

ART登録の有無別の多胎症例数は，ART登録施設679，ART登録のない施設391，登録不明14であった．したがって，ART登録施設（367施設）は施設数では回答施設全体の10.3%にすぎないが，ここから多胎の62.6%にあたる679例が発生している（表8）．

外来診療LEVEL別の施設多胎発生率を表4と表8から計算すると表9のようになる．また，ART登録施設の施設多胎発生率は1.85症例/年，非ART登録施設では0.12症例/年である．

3. 人工授精取扱いの有無と多胎（表10）

多胎の92.5%がAIH取扱い施設から発生した．また，多胎の29.8%が，「非ART登録施設であるAIH取

表8 不妊診療レベル別の多胎発生数（症例）

	ART 登録（+）	ART 登録（−）	登録情報なし	計
LEVEL 1	0	4	0	4
LEVEL 2	0	6	0	6
LEVEL 3	0	68	0	68
LEVEL 4	6	304	3	313
LEVEL 5	673	9	1	683
記載なし	0	0	10	10
計	679	391	14	1,084

表9 不妊診療レベル別の施設多胎発生率（症例/年）

	ART 登録（+）	ART 登録（−）	計
LEVEL 1	0	0.006	0.006
LEVEL 2	0	0.03	0.03
LEVEL 3	0	0.06	0.06
LEVEL 4	0.75	0.27	0.27
LEVEL 5	1.9	0.82	1.9
全レベル	1.85	0.12	

表10 AIH 取扱いの有無と施設多胎発生数（症例）

	ART 登録（+）	ART 登録（−）	ART 登録不明	計
AIH を行わない施設	0	62	0	62
AIH を行う施設	676	323	4	1,003
AIH 施行不明	3	6	10	19
計	679	391	14	1,084

り扱い施設」から発生した．

ART 登録施設の施設多胎発生率は 1.88 症例/年である．非 ART 登録施設における施設多胎発生率は，AIH を取扱わない施設で 0.05 症例/年，AIH 取扱い施設で 0.27 症例/年となる．

4. 1週間の外来不妊患者数および生殖医療専門医の関与と多胎（表 11，表 12）

外来不妊患者数と ART 登録の有無による施設多胎発生率は表 11 のようになる．

生殖医療専門医のいる 255 施設において，396 症例の多胎が発生し，多胎発生数全体の 36.5% を占める（表 12）．施設多胎発生率は生殖医療専門医のいない施設では 0.20 症例/年，いる施設では，1.55 症例/年であった．

Ⅲ：多胎が発生した周期の治療内容と転帰

「多胎妊娠の背景調査用紙」を基に，多胎が発生した治療周期の内容につき検討した結果を示す．

表11 外来不妊患者数と施設多胎発生率（症例/年）

	ART 登録（+）	ART 登録（−）	計
0 ～ 10 人	0.12	0.09	0.09
11 ～ 50 人	0.78	0.37	0.44
51 ～ 100 人	1.46	1.08	1.33
100 人＜	2.96	1.45	2.85

1. 卵巣刺激に用いる薬剤および人工授精と多胎の発生（表 13）

「FSH/HMG」を使用した周期の多胎発生は 629 症例（多胎の 58%），「非 FSH/HMG」周期の多胎発生は 455 周期（多胎の 42%）だった．「非 FSH/HMG」周期のうち，「clomid/sexovid」のみ使用した周期からの発生が 417 症例あり，一般不妊治療における多胎発生の 38.5% を占めている．

「FSH/HMG」も「clomid/sexovid」も用いない周期の

表12　生殖医療専門医の有無と多胎発生数（症例）

	ART 登録（＋）	ART 登録（－）	ART 登録情報なし	計
生殖医療専門医がいる施設	374	22	0	396
生殖医療専門医がいない施設	305	369	14	674
計	679	391	14	1,084

表13　卵巣刺激プロトコールと多胎の発生数（症例）

	ART 登録（＋）		ART 登録（－）		登録不明		計	
	症例	%	症例	%	症例	%	症例	%
FSH（－）clomid（－）	19	2.8	15	3.9	4	28.6	38	3.5
FSH（－）clomid（＋）	239	35.2	174	44.5	4	28.6	417	38.5
FSH（＋）clomid（－）	227	33.4	93	23.8	4	28.6	324	29.9
FSH（＋）clomid（＋）	194	28.5	109	27.9	2	14.3	305	28.1
計	679	100	391	100	14	100	1,084	100

表14　GS3個以上の多胎の発生に関わる因子

	GS 1～2個 n＝908	GS 3個以上 n＝155	P値
FSH/HMGの使用（症例，(%)）	493（54.3）	112（72.3）	＜0.0001
hCGの使用（症例，(%)）	588（64.8）	109（70.3）	0.176
FSH/HMG＋hCG（症例，(%)）	397（43.7）	103（66.5）	＜0.0001
人工授精（症例，(%)）	351（38.7）	54（34.8）	0.111

多胎発生は38例(多胎の3.5%)であった．AIH周期の多胎発生は406症例(多胎の37.5%)で，どの薬剤を使用した場合も，多胎発生周期にAIH周期の占める割合は40～50%でほぼ一定であった．

2. 胎嚢(GS)3個以上の症例(表14)

多胎のうちGSに関して情報が十分であったのは1,063例であった．GSが3個以上の症例は155例(多胎の14.6%)であった．GS3個以上群では2個以下群と比較して「FSH/HMGの使用」または「FSH/HMG+hCG周期」が有意に多かった(P＜0.0001).「hCGの使用」「人工授精」に関して有意差はなかった(P=0.176, P=0.111).

GS 2個以下に対してGS 3個以上の多胎が発生する調整オッズ比を多重ロジスティック回帰分析により検討すると，HMG使用2.34(P値＜0.0001，95%信頼区間1.54～3.59)，リコンビナントFSH使用1.78(P値=0.043，95%信頼区間1.02～3.04)，クロミフェン使用0.66(P値＝0.038，95%信頼区間0.44～0.98)，分娩取扱い施設での治療1.72(P値=0.004，95%信頼区間1.19～2.50)であった．

FSH/HMGの使用された症例について，GS3個以上群と2個以下群の薬剤使用量を調べたところ，FSH/HMG使用量はGS3個以上群では787.5(450～1331.25)単位(中央値，25～75%四分位点)，2個以下群では600(300～1,050)単位(中央値，25～75%四分位点)であった．Shapiro-Wilk's W testにより検定すると，FSH/HMG使用量の分布は正規分布ではなかった．Mann-Whitney testを用いると，P=0.0004でGS 3個以上群ではFSH/HMG使用量が有意に多いといえる．

3. 妊娠の転帰のフォローアップ

ART登録施設では，妊娠初期677症例のうち134症例(19.8%)は流産(自然流産97，人工流産37)となり，22週時点でフォローアップされているのは412症例(60.9%)，分娩転帰が把握されているのは268症例(39.6%)，自施設で分娩は101例(14.9%)であった．

ART非登録施設では，初期359症例のうち65症例(18.1%)は流産(自然流産42，人工流産23)となり，22週時点でフォローアップされているのは228症例(63.5%)，分娩転帰が把握されているのは187症例(52.1%)，自施設で分娩77例(21.4%)であった．

GSが3個以上であった155例のうち，22週時点で

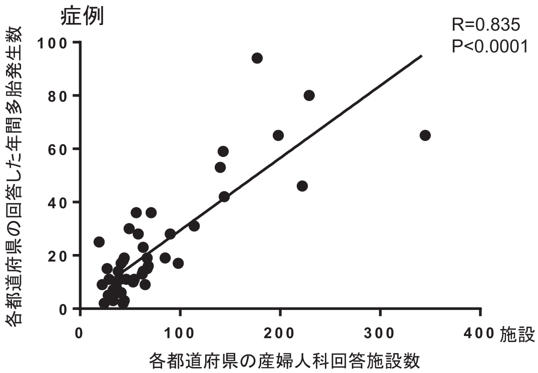

図4　各都道府県における産婦人科施設数と多胎発生数

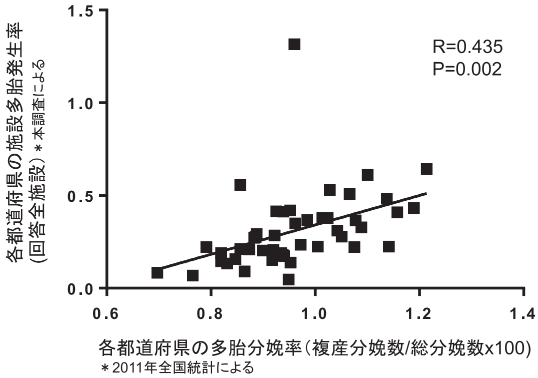

図6　各都道府県における施設多胎発生率（回答全施設）と多胎分娩率（全国統計）

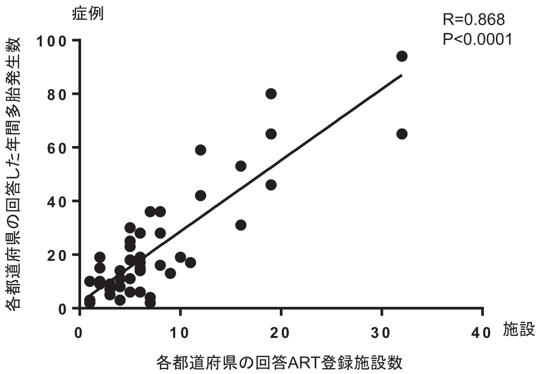

図5　各都道府県におけるART登録施設数と多胎発生数

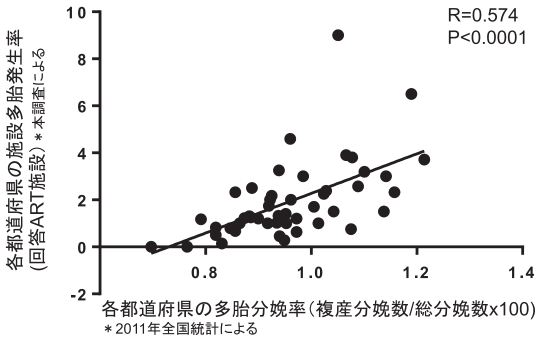

図7　各都道府県における施設多胎発生率（回答ART施設）と多胎分娩率（全国統計）

フォローアップされていたのは22症例(14.2%)，分娩転帰が把握されていたのは17症例(11.0%)，自施設で分娩4例(2.6%)であった．特にGS4個以上では25症例中，22週を超えたことが確認されたのは1例のみで，分娩時の状況が確認された例はなかった．

Ⅳ：都道府県別の検討（表15，図4～8）

2011年の全国統計によれば，都道府県別の多胎分娩率(複産分娩数/総分娩数＊100)には，都道府県により約1.7倍の差がある．本調査の結果と2011年の都道府県別の多胎分娩率を比較した．

直線回帰分析およびピアソンの積率相関分析により解析した結果，各都道府県における,「本調査に回答した産婦人科施設数」と,「本調査で報告された多胎発生数」の間には直線的な回帰がみられ(R=0.835)，有意な相関が認められた(P<0.0001)(図4)．また，各都道府県における,「本調査に回答したART登録施設数」と「本調査で報告された多胎発生数」の間にも直線的な回帰がみられ(R=0.868)，有意な相関が認められた(P<0.0001)(図5)．

また，各都道府県における,「2011年全国統計の多胎分娩率」と「本調査における施設多胎発生率(全施設)」の間には直線的な回帰がみられ(R=0.435)，有意な相関が認められた(P=0.002)(図6)．ART施設のみで検討しても同様の傾向であり，各都道府県の「2011年全国統計の多胎分娩率」と「本調査における施設多胎発生率(ART施設)」の間にも直線的な回帰がみられ(R=0.574)，有意な相関が認められた(P<0.0001)(図7)．非ART施設のみで検討した場合には相関係数は小さく,(R=0.318)，弱い相関が認められた(P=0.03)(図8)．

考察

アンケート回答率とバイアス

表 15　都道府県別の施設多胎発生率と多胎分娩率

都道府県コード	2011 年統計多胎分娩率（複産分娩数/総分娩数*100）	回答多胎報告数（症例）	施設多胎発生率（症例/年）
18	1.21	36	0.642
36	1.19	19	0.432
21	1.16	9	0.409
25	1.14	28	0.483
26	1.14	15	0.224
35	1.1	30	0.612
28	1.09	65	0.328
29	1.08	23	0.365
20	1.08	8	0.222
9	1.07	36	0.507
44	1.05	10	0.278
34	1.04	28	0.311
23	1.03	94	0.531
12	1.02	53	0.379
37	1.01	11	0.379
16	1.01	19	0.224
46	0.98	14	0.368
33	0.97	11	0.239
10	0.97	16	0.235
31	0.96	25	1.316
27	0.96	80	0.349
38	0.95	18	0.419
4	0.95	9	0.138
2	0.95	2	0.047
40	0.94	59	0.413
15	0.94	5	0.179
1	0.94	17	0.173
43	0.93	17	0.415
13	0.93	65	0.188
22	0.92	19	0.284
14	0.92	46	0.207
32	0.92	5	0.152
8	0.9	11	0.203
11	0.89	42	0.292
6	0.89	11	0.275
17	0.88	31	0.272
7	0.87	13	0.21
39	0.86	15	0.556
45	0.86	7	0.212
3	0.86	3	0.09
30	0.85	6	0.157
19	0.83	4	0.133
42	0.82	10	0.189
47	0.82	6	0.146
24	0.79	14	0.222
5	0.77	3	0.068
41	0.7	2	0.083
都道府県不明		14	
		1,084	

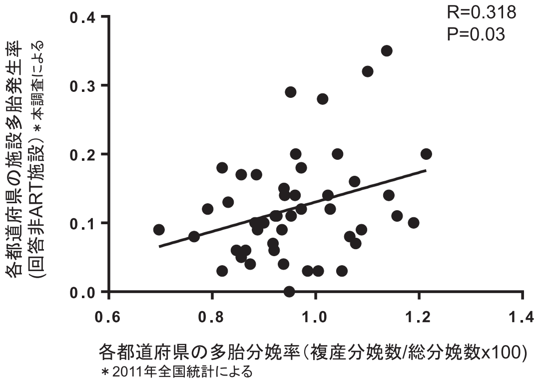

図8　各都道府県における施設多胎発生率（回答非ART施設）と多胎分娩率（全国統計）

本アンケートの回答率は62.0%であった．本調査の回答率には

1)アンケート対象への興味関心
2)アンケート実施母体への協力的・非協力的姿勢
3)回答することによる利益・回答しないことによる不利益があり得るか否か
4)回答者の時間的・心理的余裕の有無

等種々の要因が関連すると考えられる．排卵誘発による多胎発生への関心については，恐らくARTを実施しているか否かのほうが無床診療所・有床診療所・病院という診療形態の違いよりも大きい可能性がある．

不妊治療を積極的に行っているART登録施設では不妊治療への関心が高く，本調査に協力的であることから，回答率が高くなることが予測されるが，実際にはART登録施設とART登録のない施設の回答率には差がなかった．以上より，検討可能な範囲では，本調査における施設の性格による回答バイアスは小さいものと推定される．

都道府県別の回答率に47.9%(京都府)から93.6%(徳島県)とばらつきがあるが，これは回答率の高い都道府県においては産婦人科医会の協力により追加調査が可能であったためと推察される．ART登録施設からの回答率が低い都道府県である大分県や京都府では，本調査において「全施設の施設多胎発生率」などが実際よりも低めに出ている可能性がある．

診療形態と不妊治療

本邦における診療形態として無床診療所，有床診療所，病院の3者が存在するが，高度の不妊治療を行っていると思われるART登録施設がいずれの診療形態にも分散しており，表3の診療内容を見ても，本邦においては不妊治療のレベルと診療形態は相関が弱いことがわかる．不妊治療に関わる医師数が多くの施設で1人であることもこれを支持する．不妊治療の実態や多胎の発生に関して情報を得ようとする場合，病院だけを対象とした調査では不十分であり，無床診療所までを対象とする必要がある．

ART登録施設と不妊治療

ART登録施設(367施設)は施設数では回答施設全体の10.3%を占めるが，ここから多胎の62.6%が発生していることが判明した．したがって，ART登録施設はARTによる多胎のみならず，同時に一般不妊治療による多胎が発生している場でもある．今後，一般不妊治療による多胎の発生を抑制する戦略を検討する場合に，ART登録施設はその対象としてまず考えるべき施設である．

本調査において，その施設が多胎発生に関わる程度を示す指標として，「1施設あたり，1年間に発生する多胎症例数の推定値」である施設多胎発生率を設定した．「ART登録施設」では，年間に1.85件の多胎が一般不妊治療で発生すると予測される．「非ART登録施設」では，施設多胎発生率は0.12症例/年なので，本邦の多胎発生に与える影響には約15倍の差がある．施設多胎発生率は，その施設における治療周期数に比例して増加する性格を有するので，不妊治療周期あたりの多胎発生率が同じであっても，大規模施設では大きくなる．

外来における多胎発生と不妊治療施設の性格

施設多胎発生率を指標として，多胎発生に関わる施設の性格をみると，単因子で最も施設多胎発生率が高くなるグループは，「週の不妊患者が100人以上」の施設で，その多胎発生率は2.85症例/年であった．非ART登録施設であっても「週の不妊患者が100人以上」であれば，多胎発生率は1.45症例/年まで高まるので，外来患者数は重要な因子である．ただし，治療周期数に比例して多胎発生数が増加することは当然であり，不妊治療の質的な因子を反映する指標であるとは言い難い．また，各施設の外来患者数を把握してモニター対象施設を決めることは実際には困難であり，多胎を減らすための方策の設定においてはこの因子は使いづらい．

AIH取扱い施設(ART登録施設を含む)における施設多胎発生率は0.64症例/年である．「非ART登録施設であるAIH取扱い施設」の多胎発生率は0.27症例/年

にとどまるが，絶対数として323症例(多胎全体の29.8%)が,「非ART登録施設であるAIH取り扱い施設」から発生しているため，無視できない数字といえる．逆に，AIHを取扱わない施設における多胎発生は20年に1例程度ということであり，今後は調査対象から外し得る(優先度はかなり低い)と考えられる．

2因子の組み合わせで最も施設多胎発生率が高くなるグループは,「ART登録施設であって,週の不妊患者が100人以上」の施設で，その多胎発生率は2.96症例/年であった．ART登録施設のほとんどがAIH取扱い施設であることから,「ART登録施設であって，AIH取扱い施設」というグループの多胎発生率はART登録施設のそれとほぼ等しく，1.88症例/年であった．

生殖医療専門医を1人以上擁する施設における多胎発生率はART登録施設で2.05症例/年，非ART登録施設で0.31症例/年であった．生殖医療専門医は多胎防止に関する意識は高いことが期待されるものの，多くの不妊治療症例を扱う結果，全体としては生殖医療専門医以外の医師よりも一般不妊治療における多胎発生に関与する程度は大きいものと推察される．また，生殖医療専門医のいる施設で発生した多胎をすべてモニターした場合には，多胎全体の36.5%のみが把握されると推定される．

人工授精施行施設からの登録・報告制度は必要か

今回の調査により，本邦においては一般不妊治療による多胎の92.5%がAIH取扱い施設から発生していることが明らかとなった．したがって，もしも今後，本邦における一般不妊治療による多胎の発生状況を効率的にモニターすることを考えるならば，その対象はAIH取扱い施設である．非ART登録施設の場合にも，モニター対象となりうる．

例えば，AIH取扱い施設を日本産科婦人科学会に登録し，年間多胎症例発生数またはその詳細を報告するシステムを作ることが考えられる．今回のアンケートに回答したAIH取扱い施設はART登録施設359を含む1,572施設であり，これは回答施設の44%であった．回答率62.0%から計算すると全国で2,535のAIH取扱い施設があると推計される．このうち582施設はART登録施設であるから既に日本産科婦人科学会にオンライン登録されている．

AIH取扱い施設の登録とそこからの多胎発生のモニタリングは今後，一般不妊治療による多胎を減らすためのデータ収集システムとして有効な方策であり得るし,多胎発生の抑止効果も期待できると推定される．しかし，対費用効果からみて現実的な方策であるかどうかは本研究の範囲を超えるため，今後の検討を待ちたい．

外来における多胎発生と薬剤使用法

「FSH/HMG」を使用した周期からの多胎発生は629症例(多胎の58%)を占め，FSH/HMG使用は重要な因子であることが確認されたが，clomid/sexovidによる多胎発生も417症例(多胎の38.5%)ある．したがって，FSH/HMG注射を行わない施設であっても，多胎発生に注意を要する．Clomid/sexovidはFSH/HMGに比べて治療周期あたりの多胎発生リスクが低い，安全な薬剤と認識されてきたが，おそらく治療周期数が多いために，絶対数という観点からは無視できない．Clomid/sexovidについては，1日用量・投与日数・投与前および投与中の卵胞やホルモン値のモニタリングなど，安全な使用法に関する検討と，それに基づいた注意喚起が必要である．

FSH/HMGもclomid/sexovidも用いていない周期からの多胎発生は38症例(多胎の3.5%)のみであり，治療周期数が不明のため治療あたりの発生率は不明であるが，自然発生レベルに近いのではないかと推察される．FSH/HMGもclomid/sexovidも使用しない施設は,多胎発生に関わる調査の対象から外し得る(優先度はかなり低い)と考えられる．

胎嚢（GS）が3個以上の症例の特徴

品胎以上となった場合には母児の予後に与える影響は極めて深刻で，GSが3個以上の症例を減らすことは，多胎の防止の中でも最優先すべき課題である．今回の調査ではGS数(子宮外を含む)を対象としているので，品胎以上の成立と同一ではないが，予防の観点からは，GSの個数を指標として議論してよいと考える．

今回の調査ではGSが2個以下の群と3個以上の群で差があったのは「FSH/HMGの使用」または「FSH/HMG+hCG周期」であった．さらに，GS3個以上となる調整オッズ比はHMG使用2.34，リコンビナントFSH使用1.78で，HMGのほうがより高かった．また，GS3個以上の群ではFSH/HMG使用量が有意に多い．したがって，GS3個以上の症例を減らすためには，FSH/HMGの適切な使用法の徹底が有効であると考えられる．recombinant FSHによるminimal stimulationが多胎，特に品胎以上の防止に有効な方策であることが報告されており，今回の結果はこれに一致すると考えられる[4)5)]．HMGよりもリコンビナントFSHの

調整オッズ比が低い理由については，リコンビナントFSHでは生物活性の確実性が高いために卵巣反応性の予測がより容易であり，最小限の投与量による卵巣刺激が可能であるためと推察される[6]．ただし，薬剤の成分の違いだけでなく，リコンビナントFSHでは自己注射により低用量漸増療法などの細かな調整が行いやすいことが影響している可能性があり[7]，この点については今後さらなる検証が必要である．

clomid/sexovid周期での多胎ではGS3個以上となる頻度は有意に低かった．clomid/sexovidにより前述のように無視できない数の多胎が生じているが，FSH/HMGと比較すると，双胎にとどまることが多い．hCGの使用，AIHについては特にGS3個以上の発生と関係はなかった．本邦における品胎以上の発生状況については2006年の全国調査があるが，今回の結果は先行研究と矛盾のない結果と言える[8]．

妊娠判明後のフォローアップ体制

ARTにより発生した多胎については分娩予後までフォローすることが義務付けられているが，本邦において一般不妊治療で発生した多胎の転帰がどこまでフォローされているか，これまでは全く不明であった．

全体として1,036症例のうち分娩までフォローされていたものは465症例(44.9%)，そのうち自施設で分娩したのは178例(17.2%)という結果であった．今後，病診連携など，医療機関相互の緊密な情報交換を促進する必要があろう．特に品胎症例の90%，四胎以上の症例の全ての分娩予後が不明であることは問題である．ただし本調査は分娩予後を積極的に追跡するよう企図されたものではなく，流産・中絶となった正確な数や経緯，分娩の状況の詳細は不明であるので，多胎妊娠となった場合の転帰の詳細に関しては，他の調査を待つ必要がある．

都道府県による違い：都道府県別複産率との関係

本調査が立案された背景に，都道府県により多胎分娩率(複産分娩数/総分娩数＊100)に大きな差があるという統計的事実がある．2011年の日本の統計において，最も低い都道府県と最も高い都道府県では1.74倍の多胎分娩率の差が存在する．本邦においてはこの差が人種差・遺伝的な地域差によるとは考え難い．都道府県によって①その地域における住民の社会的背景(結婚年齢・出産年齢・妊娠を希望する年齢など)の違い②不妊治療施設数，または高度の不妊治療を行う施設数に差があるというavailabilityの違い③不妊治療の適応や開始時期に関する治療方針の違いなどの要因が複数組み合わさっている可能性があり，④その地域で行われている不妊治療の内容が，多胎防止という観点からは適切でない可能性も否定できない．

いずれにしても，都道府県として多胎分娩率が高いということは地域の医療に関わる社会的問題である．したがって，多胎分娩率が高いことに関して一般不妊治療により発生する多胎がどれくらい影響しているのか，両者に共通の原因が推定されるのかを明らかにしていかねばならない．

図4, 5に示したように各都道府県における産婦人科施設数，ART登録施設数と多胎発生数の間に相関があり，統計的に有意であった．両者とも若年人口または分娩数に比例しうる数であるので，これはある程度予想された結果である．

一方，図6，7，8に示したように，各都道府県における多胎分娩率と本調査で判明した施設多胎発生率(症例/年)との間に相関があることは重要である．特にその都道府県の回答ART登録施設における施設多胎発生率と全国統計における多胎分娩率には相関があり，統計的に有意であった．つまり，全国統計で多胎分娩率の高い都道府県においては，一般不妊治療における施設多胎発生率が高い．したがって，その都道府県の複産の発生には一般不妊治療で発生する多胎が大きく寄与していることが，本調査より示唆された．

都道府県間の施設多胎発生率の差が不妊治療の地域集中によるものであるか，その地域における不適切な治療プロトコールによるものであるかは，本調査からは不明であり，今後の調査を待つ必要がある．前述のように，本調査では治療周期数の情報を欠いているので，「ある地域または施設で多胎が多いのは不妊治療周期数が多いことに起因しているのであって，治療そのものは適切に行われており，周期あたりの多胎発生率は高くない」可能性がある．したがって，本調査の結果は施設の多胎発生への寄与を示すものであって，治療内容が不適切であることを意味するものではない．しかしながら，その都道府県の多胎分娩率に一般不妊治療で発生する多胎が寄与していることが示唆されたことは重要であり，さらに詳しい実態調査を行う必要があると考えられる．

本研究の特長と限界

本調査は本邦のすべての産婦人科施設を対象としたpopulation-based studyとして，今後の本邦における不妊治療の指針を作成するうえで貴重なデータと言える．回答率は62%にとどまり，十全とは言えないもの

の,「一般不妊治療による多胎がどういった施設で発生しているのか」という問いには, ある程度の回答を示せた.

しかし，郵送によるアンケート調査であるという制約と，回答率を上げるために，質問内容を最低限まで簡略化せざるを得ず，各施設で行われている治療周期数，治療内容，患者背景などについて詳細に検討することは不可能であった．このため，治療周期あたりの多胎発生率は不明である．施設の性格と多胎発生の関係についてあくまでその関係性を示唆するに留まり，治療内容と多胎発生リスクの明確な因果関係を示すものではない.

今後は本調査の結果を基にして, より対象を絞った, 詳細な研究を行う必要がある.

謝辞

本調査の実施にあたり，日本産科婦人科学会，日本産婦人科医会，都道府県産科婦人科学会および都道府県産婦人科医会の皆様の全面的な協力をいただきましたことを深く感謝いたします．また，アンケートに回答いただきました全国3,571施設の産婦人科各施設の先生におかれましては,御多忙の中，本調査へのご協力誠にありがとうございました.

文献

1）Yokoyama Y, Shimizu T, Hayakawa K. Prevalence of cerebral palsy in twins, triplets and quadruplets. Int J Epidemiol. 1995; 24: 943―948

2）Bromer JG, Ata B, Seli M, Lockwood CJ, Seli E. Preterm deliveries that result from multiple pregnancies associated with assisted reproductive technologies in the USA: a cost analysis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2011; 23: 168―173

3）齋藤英和，他：平成22年度倫理委員会登録・調査小委員会報告(2009年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および2011年7月における登録施設名)．日産婦誌 2011; 63: 1881―1911

4）Papageorgiou TC, Guibert J, Savale M, Goffinet F, Fournier C, Merlet F, Janssens Y, Zorn JR. Low dose recombinant FSH treatment may reduce multiple gestations caused by controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. BJOG. 2004; 11: 1277―1282

5）Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Parera N, Balasch J. Use of a prediction model for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotropins. Fertil Steril. 2005; 83: 116―121

6）Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Bini V, Di Renzo GC. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. Fertil Steril. 2004; 82: 573―578

7）Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Horikawa M, Goishi K, Komori H, Okada R, Tsuchiya K, Ishikawa M. The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. Hum Reprod. 1999; 14: 349―53

8）水口雅博，他：過去3年間における3胎以上の多胎妊娠発生の全国調査．日本生殖医学会誌　2006; 51: 47