

不妊治療に伴う母児の合併症

- 特に ART に伴う問題点 -

国際医療技術研究所 IMT College

荒木重雄

はじめに

ART によって出産した児は自然妊娠の児よりも予後が不良であるという報告がある。また、ART に伴って奇形の頻度が上昇するのではないかという報告もある。そこで ART 出生児における奇形と周産期合併症について、過去の報告をレビューし、実際の状況を根拠に基づいて明らかにしようと試みた。

ART の児に奇形の頻度が上昇するという報告があるが、必ずしも一定の見解は得られていない

ART が普及し始めた 1980 年代に、ART で出産した児に神経管欠損や大動脈の奇形の発現頻度が上昇すると報告された。しかし、その後の奇形に関する調査では、特に問題となる結果は得られてなかった。奇形率を調べる場合、コントロールとなるグループの選択が問題となる。比較する対象の差違が、調査結果に不一致をもたらす可能性がある。

ART の背景には先天異常をもたらす要因が疑われる

次のような理由により、ART の児に先天異常のリスクの上昇が危惧された。

- 1) ICSI によって自然な精子の選別がバイパスされ、奇形率の上昇をもたらすのではないかと危惧される。
- 2) 操作それ自体が卵の紡錘体などに損傷を与え染色体異常などのリスクを高める可能性がある。
- 3) 重度乏精子症の患者においては染色体異常の割合が高いという報告もある。

IVF、ICSI、凍結胚移植と奇形の相関に関する研究方法をめぐっていくつかの問題がある

今までの奇形に関する調査をみると、ART 群とコントロール群の児における奇形の評価法に差異がみられる。ART で出産した児には比較的詳細な検査が行われているが、一般人においては必ずしも詳細な評価が行われていない。奇形の定義が研究者によって異なっており、それが研究者によって奇形率に差をもたらすこともある。

一般の出生児において大奇形は 2 ~ 3% に認められ、その中には染色体異常が 0.5 ~ 0.6% 含まれる

大奇形は解剖学的な異常や染色体異常が出生時に認められ、児の機能や形態に強い影響を及ぼし、時には死に至るような状態と定義されることが多い。一般人のグループにおいて出生児の 2 ~ 3% に大奇形が認められ、その中には染色体異常が 0.5 ~ 0.6% 含まれると報告されている。

I. ARTに伴う先天奇形のリスク

1) ART 群と一般人の群を対象とした奇形の発現頻度の比較

スウェーデンにおける調査:重度の奇形がART群3.3%、全出生児群2.2%、そのリスク比は1.46である
2005年に発表されたスウェーデンの信頼性が高いと思われるデータによると、ARTで出産した16,280名の児のうち811名に奇形が認められ、その発生頻度は5.0%であった。2,039,943名の全ての児を対象とした場合、奇形と診断されたものは80,881名でその割合は4.0%と報告され、そのリスク比は1.26となっている。重度の奇形に限ってみると、ART群では3.3%、全ての児を対象とした場合は2.2%で、そのリスク比は1.46となっている。

母体年齢、出産歴、不妊期間などの背景で補正した場合、統計的有意差は認められていない

このように一般出生児に比べARTで出産した児において先天奇形は上昇する。しかし、母体年齢、出産歴、不妊期間、胎児数、喫煙の有無などの背景で補正した場合、統計的有意差は認められなかったと報告されている。

IVF、ICSI、凍結胚移植、精巣上体精子、精巣精子などのサブグループ間で奇形率に差は認められない

IVF、ICSI、凍結胚移植、精巣上体精子、精巣精子などのサブグループに分けた統計も報告されている。スタンダードIVF群と比べいろいろな方法を用いたART群において、奇形率に統計的有意差は認められていない。

奇形の種類によっては発現率が有意に高くなるものもある

しかし、無脳児、脊椎破裂、心血管奇形、兔唇口蓋裂、消化管閉鎖などの個々の奇形に限ってみた場合、ART群で発現率は上昇するという報告もある。IVFと比べた場合、ICSIにおいて上昇する奇形は尿道下裂のみであったと報告されている。

ARTに伴う奇形率の上昇は主として親に関わる要因を反映したものであると思われる

以上のようなスウェーデンにおける大規模な調査の結果から考えて見ると、ARTによって出産した児では僅かではあるが奇形のリスクは上昇する。IVFとICSIにおいて奇形率ほぼ同様である。ARTに伴う奇形率の上昇は親に関わる要因を反映したものであるように思われる。

その他のヨーロッパ諸国の調査結果：オーストラリアの調査では母体要因で補正してもART群の奇形率は約2倍になっている

オーストラリアにおいても大規模な調査が行われている。児が1歳になるまでに認められた大奇形の発現率は、ICSI群8.6%、IVF群9.0%、自然妊娠群4.2%という結果が得られている。母体年齢、分娩回数、性別などの背景で補正しても、ARTで出産した児においては自然妊娠の児と比べ、奇形の頻度は約2倍になるという結果が得られている。この奇形の上昇は単胎妊娠においても、また正期産に到った単胎妊娠に限ってみても認められる。特に、筋骨格に関する奇形、また心血管系の奇形などの頻度が高いと報告されている。この統計に関し、ARTの症例数が比較的少ないこと、また人種などの背景がコントロール群と異なるという問題点が指摘されている。

オランダの調査ではART群で奇形のオッズ比は1.20であったが、補正後に有意差は認められていない
 オランダにおいてARTで出産した4,224名の児を対象とした調査では、ARTの児において奇形のオッズ比は1.20と有意な上昇をみた。しかし、母体年齢、妊娠回数、人種などの背景で補正したところ、統計的有意差は認められていない。

ドイツの対照試験によると奇形の発現率はICSI群8.6%、自然妊娠群6.9%とその差はわずかである
 ドイツにおいても多施設が参加した対照試験が行われているが、妊娠16週以降の中絶や流産すべてを含めた場合、ICSI群の奇形の発現率は8.6%であった。自然妊娠群においては6.9%で、その差はわずかであったという結果が報告されている。

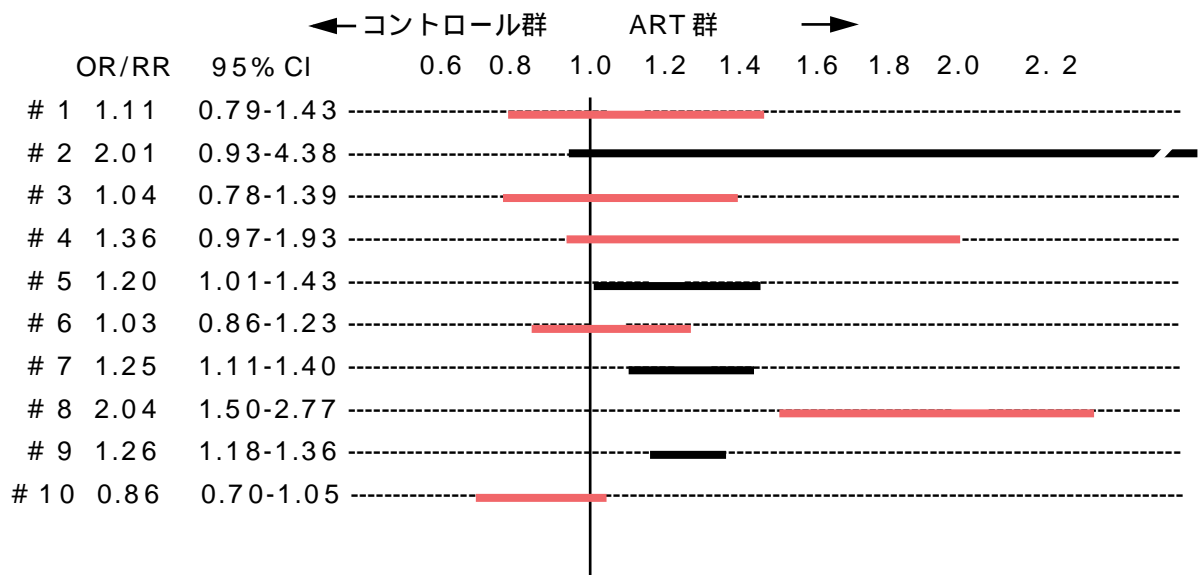
デンマークで背景が同一の児を比較したところ、奇形率はART群4.8%、コントロール群4.6%と有意差は認められなかった

デンマークにおいて、背景が同一の2,245名のARTの児とコントロール群の児と比較したところ、奇形の発現頻度はART群4.8%、コントロール群4.6%と差は認められなかった。しかし、一般人における奇形の頻度は2.8%と報告されている。このことはARTの技術的な問題が奇形の発現率に影響を与えているわけではなく、母体の背景や多胎妊娠などの要因が関わっていることを示唆する。

イスラエルの調査では奇形はコントロール群に比べART群で1.75～2.3倍高いと報告されている

イスラエルにおいて1986～1994年と1994～2002年に分けて調査した結果によると、ARTにおける奇形率はそれぞれ9.35%と9.0%であった。一般のコントロール群と比べ奇形率はそれぞれ2.3倍と1.75倍という高い値を示したと報告されている。

一般人と比較した場合のARTにおける先天奇形の発現率



2) 症例-コントロール研究による ART 群とコントロール群の奇形の発現頻度の比較

オランダの調査では単胎妊娠群、双胎妊娠群のいずれもコントロール群と有意差は認められていない

オランダにおいて IVF における 307 名の単胎児と 96 名の双胎児を、背景が同一な自然妊娠群と比較した。単胎妊娠例においていずれの群においても 2.3%の奇形率で差違は認めていない。双胎妊娠においては IVF 群 3.7%で、オッズ比 1,42 であったが統計的有意差は認めていない。

オーストラリアの調査では奇形率は ICSI 群 4.5%、IVF 群 3.6%、自然妊娠群 5%と有意差は認められていない

オーストラリアにおける調査では ICSI によって出産した 89 名、IVF によって出産した 84 名および自然妊娠によって出産した 80 名の児を生後 1 年の時点で比較している。大奇形の発現率は ICSI 群 4.5%、IVF 群 3.6%、自然妊娠群 5%と統計的有意差は認められていない。

イギリスの調査では奇形の発現率は ICSI 群 4.8%、自然妊娠群 4.5%と有意差は認められていない

イギリスにおける調査では、ICSI で出産した 208 名の単胎児と自然妊娠の 221 名の単胎児を比較している。2 群間の社会的背景、母親の教育歴、宗教、性および人種などの背景を同一とした場合、奇形の発現率は ICSI 群 4.8%、自然妊娠群 4.5%で統計的有意差は認められていない。

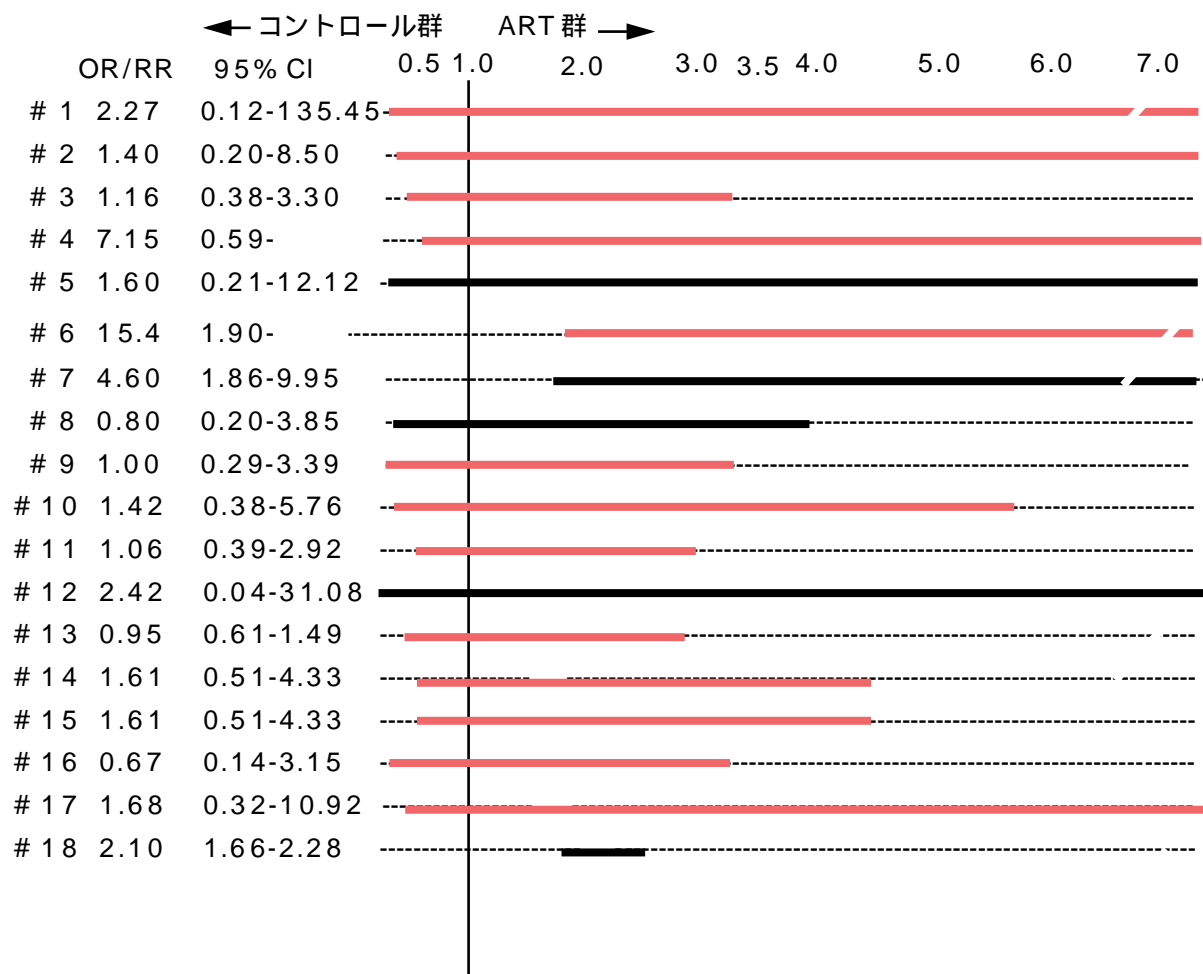
スウェーデンにおける ICSI 群と自然妊娠群の比較では補正オッズ比に差はないが、ICSI 群で尿道下裂のリスクが上昇した

スウェーデンにおいて、1,139 名を ICSI によって誕生した児と分娩統計の全ての児の奇形率を調べた結果が報告されている。ICSI の児において奇形率は 7.6%であったが、その中の 4.1%は大奇形であった。ICSI の児における大奇形あるいは小奇形のオッズ比は 1.75 と有意な上昇をみたという結果であった。背景で補正した場合、このオッズ比は 1.19 となり統計的有意差は認められていない。ICSI では尿道下裂などの特殊な奇形が増え、その相対リスクは 3.0 となり、恐らく父親の因子が関わっていると推定される。

フィンランドの case-control study において多胎妊娠などの背景で補正した場合、心奇形を含む奇形のオッズ比に有意差は認められていない

フィンランドにおいては 340 名の IVF の児と背景が同一の 569 名の児の比較が行われた。心奇形のオッズ比は 4.0 と IVF 群で上昇が認められたが、背景で補正した場合には統計的有意差は認められていない。その他の奇形についても補正後は統計的有意差は得られなかったと述べられている。

症例 - コントロール研究で得られた ART における先天奇形の発現率



3) ICSI と IVF における奇形率の比較

スウェーデンの大規模な調査における奇形率は ICSI 群 8.6%、IVF 群 8.1% で差異は認められていない
 大規模なスウェーデンの調査において 4,949 名の ICSI の児と 11,283 名の IVF の児の比較が行われている。奇形率はそれぞれ 8.6% と 8.1% で差異は認められていない。精巣上体精子を用いた ICSI で 7.4% に奇形が認められたが、精巣精子を用いた ICSI においても 7.5% で有意差は認められていない。

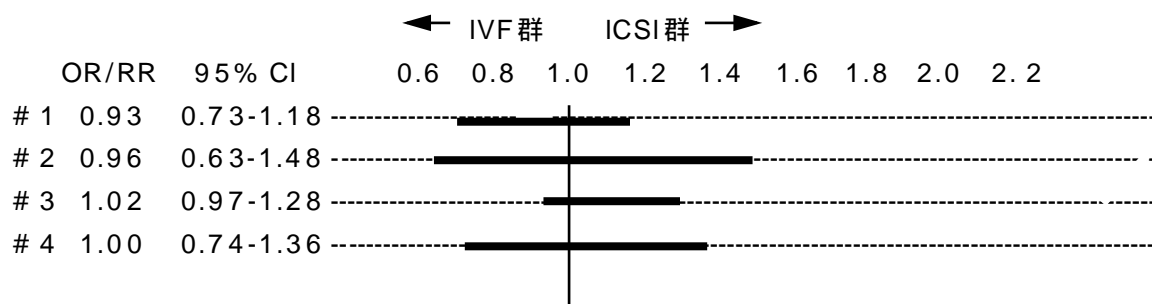
精巣上体精子、精巣精子および射出精子のいずれを用いても奇形率に差は認められない

精巣上体精子、精巣精子および射出精子を用いた 3 群において奇形率の比較も行われているが、奇形率はそれぞれ 3.8%、9.2%、8.4% であった。精巣上体および精巣から採取した精子を用いたとしても奇形率は上昇しないという結果が得られている。

ベルギーの調査において奇形率は ICSI 群では 4.2%、IVF 群では 4.6% と差は認められていない

ベルギーにおいては、ICSI で出産した 2,889 名の児と IVF で出産した 2,995 名の児の比較が行われている。死産や中絶、生児出産例などを含めた奇形率は ICSI 群では 4.2%、IVF 群では 4.6% と差は認められていない。また、精子の存在した場所、または精液所見などによっても差は認められないと報告されている。

IVF 群と比較した ICSI 群における先天奇形の発現率



4) ART 出生児の奇形に関するメタアナリシスの結果

メタアナリシスでは ART 群における奇形のオッズ比は 1.29 と上昇するという結果であった

ART 出生児の奇形に関し 4 件のメタアナリシスの結果が報告されている。Hansen らのメタアナリシスの結果が 2003 年に報告されている。ART の児の奇形のオッズ比は 7 件のデザインの良い研究に限った場合 1.40 であった。対象を拡大し 25 件の研究を含んだ場合のオッズ比は 1.29 であった。いずれも ART 群で上昇するという結果であった。

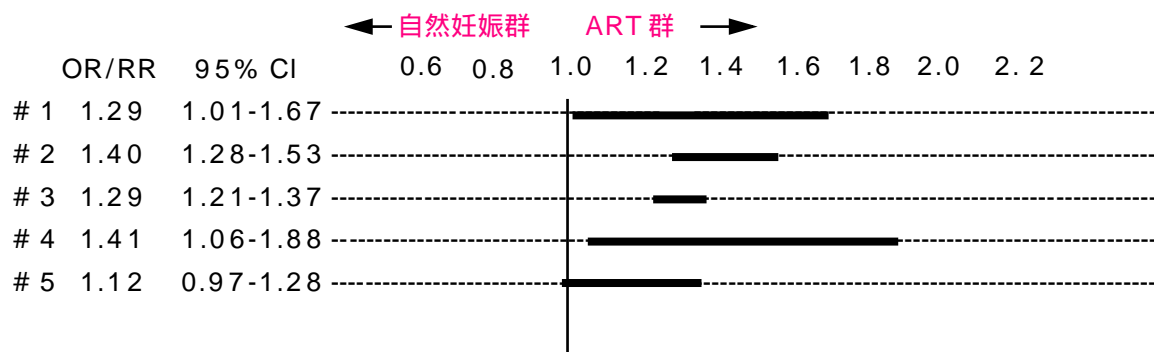
ノルウェーにおけるメタアナリシスでは ART 群で奇形率に有意差は認められていない

最終的に、4 件の研究をまとめた場合の大奇形のリスク比は 1.12 で、統計的有意差は認められない。

アメリカおよびカナダにおいて行われたメタアナリシスでは ART において大奇形のオッズ比は有意に上昇するという結果であった

アメリカにおいて行われた 19 件の研究を対象としたメタアナリシスの結果が報告されている。ART において大奇形のリスクのオッズ比は 1.29 とわずかながら上昇し、統計的有意差があると述べられている。カナダで行われたメタアナリシスでは、ART で出産した単胎児において奇形のリスクのオッズ比は 1.41 と有意な上昇をみたと報告されている。

自然妊娠群と比較した ART 群における先天奇形の発現率に関するメタアナリシスの結果



5) ART と染色体異常

北欧諸国のコホート研究では染色体異常の頻度は ART で上昇しないという結果が報告されている

IVF を中心とした ART に関わる先天異常の発現率に関し北欧諸国でコホート研究が行われたが、染色体異常の頻度は上昇しないという結果が報告されている。

親からの染色体異常の伝播も関わり ART において先天異常は上昇するという結果も報告されている

オランダにおいて行われた初期の研究では染色体異常の頻度は上昇すると報告されている。ベルギーで行われた 1,586 名の出生前検査を含む調査では、染色体異常の発現頻度は 3.0%であった。これらの 1.4%がいずれかの親からの伝播によるものであった。

ICSI においては僅かながら染色体異常の頻度は上昇すると思われる

これらのデータを総合的に考えてみると、一般の新生児に認められる染色体異常の頻度は 1%を下回る程度であるため、ART、特に ICSI においては僅かながら染色体異常の頻度は上昇するのではないかと思われる。しかし、染色体異常の一部は親からの伝播によるもので、ICSI そのものに関わるものではないと推定されている。

ICSI の児に認められた染色体異常の発現率

著者	年代	ICSI の児 (胎児を含む)	新規の異常 (%)	遺伝的異常 (%)	全ての異常 (%)
In't Veld	1995	15	33.3	0	33.3
VanOpstal	1997	71	12.7	0	12.7
Loft	1999	206	2.9	0.5	3.4
Wennerholm	2000	149	1.3	1.3	2.6
Aboulghar	2001	430	—	—	3.5
Bonduelle	2002	1,586	1.6	1.4	3.0
Ludwig	2002	830	—	—	3.3

ART に伴う奇形のまとめ

自然妊娠の児に比べ ART の児において大奇形の頻度は僅かながら上昇する

対照試験のデータから考え、自然妊娠の児に比べ ART の児において大奇形の頻度は僅かながら上昇すると思われる。しかし、ICSI と IVF においては差は認められていない。このリスクの上昇は培養環境に伴うものなのか、調節卵巣刺激に伴うものなのか、あるいは不妊そのものが関わっているのか、などという点に関しては結論は得られていない。

ART の児における大奇形の上昇は親の背景が関わっているのではないかと思われる

大奇形のリスクの上昇には不妊を含む親の背景が関わっていると考えられている。親の背景で補正した場合、ART の児に関わる奇形などの発現頻度は低下するか、あるいは、もはや統計的有意差が認められない。

ART の児の大部分は健康であり奇形の絶対的なリスクも低く、妊娠に際し特に危惧することはない

治療の有無に関わらず不妊女性が妊娠した場合、奇形の頻度は上昇するが、ART で出産した児の大部分は健康である。今後、単一胚移植などを採用することによって、多胎妊娠を回避することができれば、児に問題が発生するリスクも低下するものと思われる。大奇形の絶対的なリスクあるいは自然妊娠群とのリスク差は小さく、妊娠に際し、あまり危惧する必要はないと思われる。

II. ART で成立した妊娠の予後

1) 単胎妊娠における問題点

ART で出産した児はすでに 400 万人をこえているが、母児への影響が注目される

世界で ART で出産した児はすでに 400 万人をこえ、先進国においては全出産児の 2 ~ 4% を占めている。ART で成立した妊娠の予後に関しては多くの研究が行われている。

新生児期、さらには小児期の健康に多胎妊娠、早産、低出生体重児などが大きな影響を与える

ART が妊娠に伴って早産や低出生体重児の出産が危惧されている。また、ART に関しては多胎妊娠率の発現率が高く、それに伴う母児に与える影響も問題とされている。

単胎、多胎のいずれにおいても ART で成立した妊娠は自然妊娠と比べ合併症の起こる頻度は高い

単胎妊娠と多胎妊娠のいずれにおいても、ART で成立した妊娠の予後は、自然妊娠の予後と比べ合併症の発現頻度は高いと報告されている。特に、早産、低出生体重児出産、周産期死亡率は一般対象群に比べ ART 群において有意に高い。早産や低出生体重児出産のリスクは 4 ~ 5 倍上昇すると報告されている。

多胎妊娠は母児に対して大きなリスクをもたらす

多胎妊娠に伴って早産、低出生体重児の出産、乳児死亡、奇形、身体障害などの発現率は上昇する。このリスクは胎児の数に比例し上昇する。多胎妊娠に伴い母体合併症や分娩時合併症のリスクも上昇する。

ART に伴う多胎妊娠は 20%、時に 40% も発生する

過去 10 年間、多胎妊娠の頻度はほぼ一定であり、ヨーロッパにおいては 25% 前後、アメリカでは 35% 前後と報告されている。一般人における多胎妊娠率は 1 ~ 2% であることを考えるならばこの多胎妊娠率は極めて異常である。

多胎妊娠率の発生率に最も影響を与える因子は移植胚数である

一部の国においては胚移植数を制限している。ドイツにおいては胚移植数は 3 個までとされ、イギリスにおいては 2 個までとするよう勧告している。スウェーデンにおいては 3 個胚移植から 2 個胚移植へ、最近では 1 個胚移植が行われるようになり、多胎率は極めて低値となっている。2 個胚移植に限定した場合、早産率は 70% も減少したと報告されている。

2 個胚移植と比較し単一胚移植では、生児出産率に差はなく多胎妊娠は回避され早産のリスクは低下する

選択的単一胚移植と 2 個胚移植に関して大規模な無作為対照試験がスウェーデンで行われた。1 群において初回例は単一胚移植を行い、生児が得られなければ、凍結融解胚を用いた単一胚移植を試みた。2 群では初回に 2 個胚移植が試みられた。累積妊娠率は 2 個胚移植群と単一胚移植群とに実質的に生児出産率に差は認めない。多胎妊娠率は選択的単一胚移植群では 0.8%、2 個胚移植群では 34.5% と報告されている。

1 個胚移植に比べ 2 個胚移植のオッズ比は妊娠率 2.16、生児出生率 1.94、多胎妊娠率 23.55 となる
4 件の無作為対照試験の結果をまとめた報告によると、新鮮胚移植の妊娠率は選択的単一胚移植群において 30.7%、双胎妊娠率は 2.2%であった。一方、2 個胚移植群における妊娠率は 47.6%、双胎妊娠率は 33.8%であった。

ART で成立した単胎妊娠においても早産や低出生体重児のリスクは上昇する

1985 年オーストラリアにおける調査で、IVF の単胎児において、早産や低出生体重児のリスクが高いという結果が報告された。ART の単胎児における早産の頻度は 19%と一般対象者の約 3 倍と報告されている。その後も、ART で出産した単胎児において早産に加え、低出生体重児や SGA の頻度が上昇すると報告されている。

母体の背景で補正し比較しても早産、低出生体重児および SGA の割合は ART において有意に高い

ART 群において、高年齢、分娩回数の低下、不妊期間、不妊の原因となる背景などが分娩にネガティブな影響を及ぼしているとも考えられる。しかし、母体の背景で補正し比較しても早産、低出生体重児および SGA の割合は、ART 群において依然として有意に高い。

ART の単胎妊娠において妊娠週数は有意に短縮し、極低出生体重児の出産のリスク比は 4.39 となる

スウェーデンにおける詳細な分析によると ART の単胎妊娠において妊娠週数は有意に短縮し、1,500g 未満の極低出生体重児の出産のリスク比は 4.39 となると報告されている。母体年齢、既往分娩回数、不妊期間などで補正した場合、このリスク比は低下するが、依然として極低出生体重児出産のリスク比は 1.54 と有意な上昇をみたと報告されている。

母体の背景で補正しても、オッズ比は 37 週未満の早産 2.24、2,500g 未満出産 2.41 と報告されている

フィンランドで行われた調査でも、背景で補正したとしても、37 週未満の早産のリスクのオッズ比は 2.24、2,500g 未満の低出生体重児の出産のリスクのオッズ比は 2.41 と報告されている。アメリカにおいて行われた大規模な調査でも背景で補正したとしても、IVF の単胎児において低出生体重児のリスク比は 1.8、極低出生体重児のリスク比は 1.8 と有意な上昇をみたと報告されている。

メタアナリシスの結果をみても ART 群において低出生体重児出産、低出生体重児出産および周産期死亡率のリスクは 2 倍に上昇する

ART の単胎児を対象にしたメタアナリシスの結果が報告されている。IVF の単胎妊娠において自然妊娠に比べ低出生体重児出産のリスク、低出生体重児出産および周産期死亡率などのリスクは 2 倍上昇すると報告されている。

ART における単胎妊娠において死産、自然早産、妊娠糖尿病、妊娠中毒症、胎盤剥離、帝王切開などのオッズ比が上昇する

また、ART における単胎妊娠において死産、自然早産、妊娠糖尿病、妊娠中毒症、胎盤剥離、腔出血、分娩誘発、選択的帝王切開および緊急帝王切開などのオッズ比が上昇する。しかし、このような結果に対し研究内容も異なり、疾患の定義などにおいても差異が認められるため、その解釈は慎重でなくてはならない。

男性因子より女性因子が関わった不妊のカップルにおいて早産や低出生体重児のリスクが上昇する

オーストラリアとスウェーデンから発表された大規模な 2 件のコホート研究の結果が報告されている。男性因子が関わった不妊のカップルよりも女性因子が関わった不妊のカップルにおいて、早産や低出生体重児のリスクが上昇するという結果が報告されている。

1 個の胚移植による単胎妊娠においても早産や低出生体重児のリスクは上昇するという報告と差はないという報告もある

1 個の胚移植を受けた ART 患者に成立した単胎妊娠においても、自然妊娠と比べ早産や低出生体重児のリスクは上昇するとする報告がある。一方、選択的単一胚移植を受けて成立した単胎妊娠においては、複数の胚を移植した例よりも産科的予後は改善するのではないかと考えるものもある。ベルギーから報告された研究結果によると、選択的単一胚移植で成立した妊娠例において、自然妊娠の単胎妊娠例と比べほぼ同様な良好な結果が得られたと報告されている。

スウェーデンにおける大規模な調査でも ART 群において早産、早期早産、低出生体重児、極低出生体重児、SGA のリスクの上昇が認められた

スウェーデンにおいて 2001 年までのデータを分析した ART の 10,088 例の単胎出産児の分析の結果が報告されている。ART 単胎妊娠群において 37 週未満の早産は 9.6%であったが、すべての単胎妊娠群では 5.3%であった。ART 単胎妊娠群において 32 週未満の早期早産は 1.9%、すべての単胎妊娠群 0.7%となっている。ART 群において低出生体重児は 7.3%、すべての単胎妊娠例においては 3.5%、極低出生体重児に限れば 1.8%、すべての単胎妊娠例においては 0.6%、SGA も 5.1%、すべての出産例においては 2.8%となっている。このようにいずれも ART 群において高い値となっている。

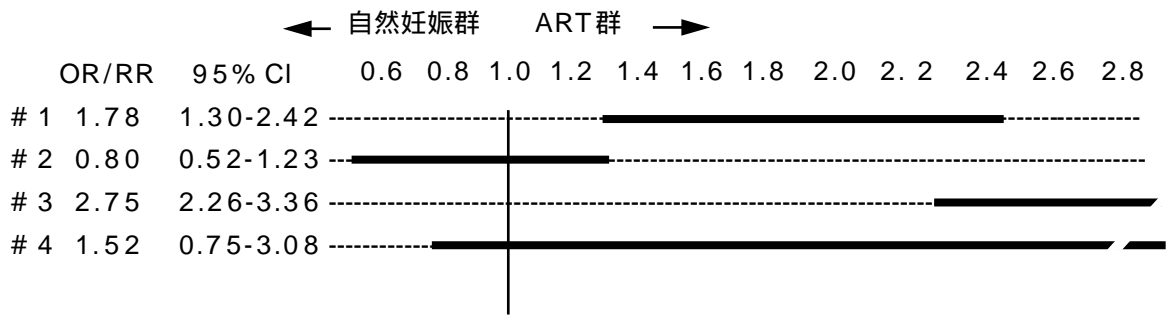
ART 群においてみられる早産などのリスクの上昇に関わる直接的な原因は不明である

以上の研究結果を要約して見ると、ART の単胎妊娠例において低出生体重児出産、極低出生体重児出産、早産および SGA は自然妊娠の単胎妊娠例に比べリスクは上昇すると思われる。この効果は早い早産例において差が大きくなる。即ち、低出生体重児よりも極低出生体重児においてその差が顕著になるという結果が確認されている。しかし、依然としてこのようなネガティブな影響は ART そのものの操作が関わっているのか、ART の操作に関わるいろいろな要因が関わっているのか、また不妊のカップルの背景となっている要因が関わっているのか明らかではない。

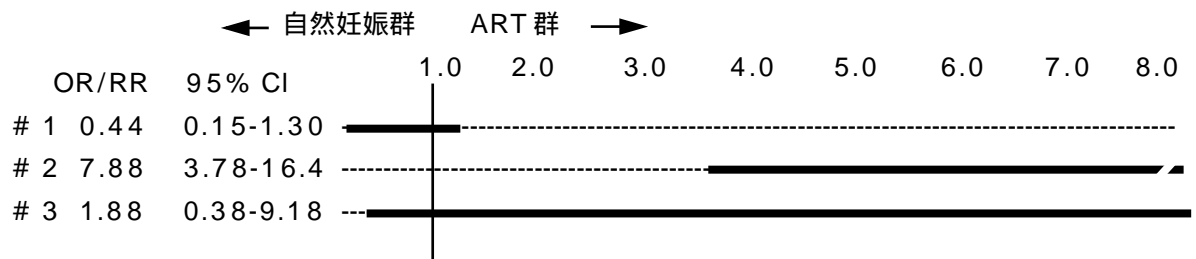
ART 妊娠における産科的介入が産科的予後に影響を与えている可能性もある

不妊治療で妊娠した単胎児は、不妊治療が中断され 3 か月以上経た時点で妊娠に至った児と比べ、低出生体重児のリスクは 2 倍上昇したという結果が報告されている。また、不妊治療とは別に不妊症そのものが産科的予後を悪化させるリスクとなっているのではないかと考えているものもある。患者も医師も IVF で妊娠が成立した場合にはより詳細なモニターを行い、また妊娠に対する対応も異なるというようなことも考えられ、その結果、入院の頻度を上昇させ産科的介入も高まる可能性もある。実際、分娩誘発や選択的帝王切開も ART 妊娠の際に自然妊娠に比べて有意に高いという結果も報告されている。しかし、いろいろな条件を加味したとしても、依然として自然早産率は ART 妊娠において有意に上昇したと報告されている。さらに精度の高い研究によってどのような要因が IVF の単胎妊娠の予後にネガティブな影響を与えるかということに関して調査する必要がある。

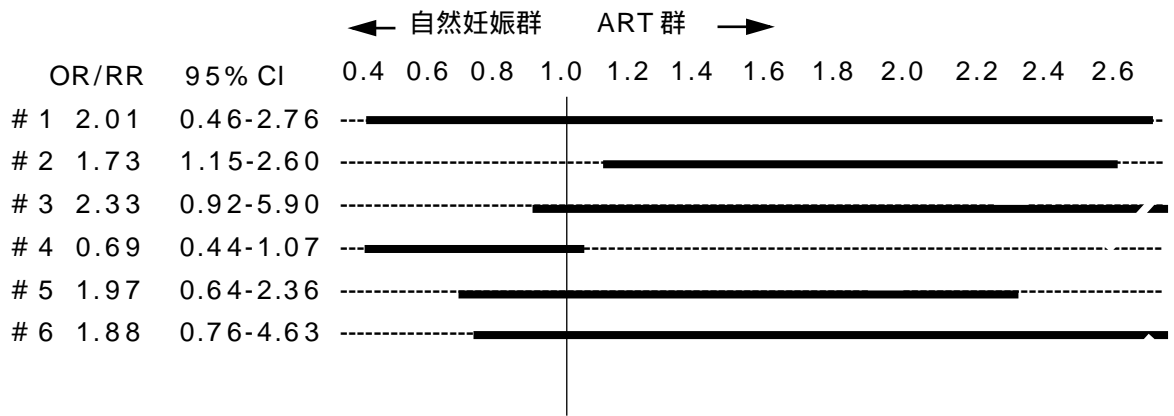
case-control study による自然妊娠の単胎児と ART の単胎児の 37 週未満の早産のリスクの比較



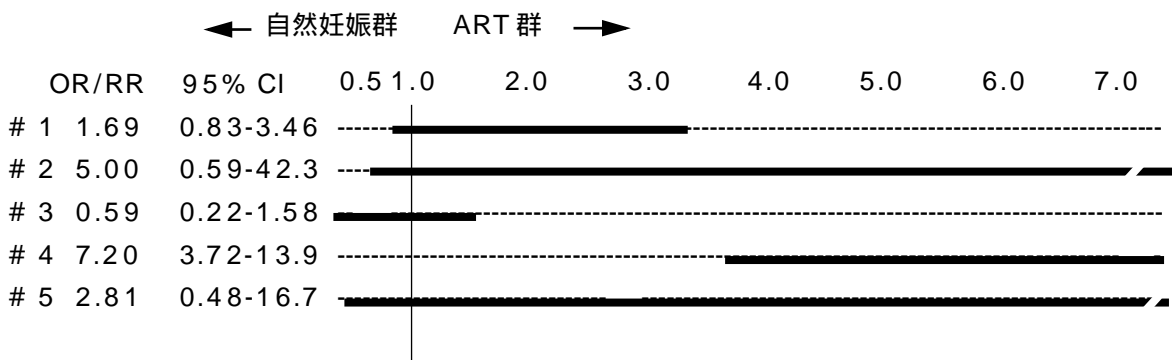
case-control study による自然妊娠の単胎児と ART の単胎児の 32 週未満の早産のリスクの比較



case-control study による自然妊娠の単胎児と ART の単胎児における 2,500g 未満の児の出産のリスクの比較



case-control study による自然妊娠の単胎児と ART の単胎児における 1,500g 未満の児の出産のリスクの比較



2) 双胎妊娠における問題点

一卵性双胎と異なり二卵性双胎の割合は人種、遺伝的要因、母体年齢、排卵誘発剤などの因子によって影響を受ける

双胎妊娠は一卵性双胎と二卵性双胎に分けられるが、一卵性双胎の発現頻度はどの国においてもほぼ一定し妊娠 1,000 例当たり 3 ~ 4 例である。しかし、二卵性双胎の割合は人種、遺伝的要因、母体年齢、排卵誘発剤などによって影響を受け、1,000 分娩当たり 3 例という低率から 40 例というような高い頻度で認められる国もある。

双胎妊娠の 30%は一卵性双胎、70%は二卵性双胎で、さらには一絨毛膜双胎と二絨毛膜双胎に分けられる

白人において双胎妊娠の 30%は一卵性双胎で、70%は二卵性双胎と報告されている。胎盤の状態から見て双胎は一絨毛膜双胎と二絨毛膜双胎に分けられる。二絨毛膜双胎は双胎妊娠の 80%を占め、二卵性双胎あるいは一卵性双胎においても発生する。二絨毛膜双胎の胎盤は分離している場合と癒合している場合がある。一絨毛膜双胎の胎盤は一羊膜あるいは二羊膜の例が認められるが、それらは双胎妊娠の 20%を占め、一卵性双胎においてのみ認められる。

排卵誘発剤を使用し妊娠が成立した例においては二卵性双胎の頻度は 2 倍になる

ART に伴って発生する多胎妊娠の大部分は二卵性双胎であるが、一部は一個の胚の分離から生じた一卵性双胎のこともある。排卵誘発剤を使用し妊娠が成立した例においては二卵性双胎の頻度は 2 倍になるという調査結果が報告されている。ART に伴って成立した妊娠における一卵性双胎の割合は 1 ~ 5%に認められる。一卵性双胎の発現に関わる要因として、アシステッドハッチングなどの操作や胚盤胞移植などが関わっているのではないかと考えているものもある。

一卵性あるいは二卵性というような要因よりも一絨毛膜か、二絨毛膜かという因子のほうが児に与える影響は大きい

最近の研究によれば一卵性あるいは二卵性というような要因よりも一絨毛膜か、あるいは二絨毛膜かという因子のほうが児に与える影響は大きく、一絨毛膜双胎の場合にはリスクが上昇すると報告されている。

一卵性双胎は ART においては 1 ~ 5%であるが、自然双胎の場合には 30%にもなる

自然双胎に比べ IVF によって成立した双胎において、母親の背景が妊娠の予後に影響を与えるのではないかと考えられる。しかし、一卵性双胎は ART においては 1 ~ 5%であるが、自然双胎の場合には 30%にもなる。その結果、ART で成立した双胎妊娠のほうが自然妊娠で成立した双胎妊娠よりも予後が良好であると推定されるが、実際は大きな違いはない。

ART で成立した双胎と自然双胎を比較した結果では、早産、極低出生体重児出産、低出生体重児出産、SGA に有意差は認められない

ART で成立した双胎 3,437 例と自然妊娠で成立した 3,429 例の双胎例を比較した結果が報告されている。早産の相対リスクは 1.07、極低出生体重児の相対リスクは 0.95 と報告されている。早産となる双胎の割合は IVF では 18.8 ~ 60.0%、コントロール群では 20.0 ~ 52.4%と広い範囲に分布しているが、背景で補正した場合、低出生体重児出産の相対リスクは 1.03、極低出生体重児の相対リスクは 0.89 となっている。IVF と自然妊娠における双胎例を比較した場合、SGA の割合に統計的有意差は認められなかったと報告されている。

ART の双胎と自然双胎における産科的リスクに関しては必ずしも一致した結果は得られていない

オランダにおいて、ART の双胎児においては自然妊娠に比べ周産期死亡率は有意に低く、相対リスクは 0.58 であったという結果が報告されている。しかし、コントロール群に含まれている一つの研究において周産期死亡率が極めて高い例が含まれ、その評価には注意が必要であると思われる。また、11 件の症例 - コントロール研究を含むメタアナリシスにおいて、2,303 例の ART の双胎児と 2,326 例の自然妊娠の双胎児を比較した調査結果が報告されている。自然妊娠例に比べ ART 群において母体年齢で補正した場合、妊娠 32 ~ 37 週の早産のリスクは上昇し、オッズ比は 1.48 と報告されている。

ART の双胎妊娠においては周産期のリスクはやや高いとおもわれるが、単胎児における差異よりもはるかに小さい

IVF の双胎児においては帝王切開となるリスクは高くそのオッズ比は 1.33 と報告されている。しかし、周産期死亡率、SGA、低出生体重児の出産の頻度に差は認められなかったと報告されている。このような結果から、ART の双胎妊娠においては周産期の予後は、自然妊娠の双胎児よりもリスクは多少高くなるが、ART の単胎児と自然妊娠で成立した単胎児の差異よりもはるかに小さい。

ART の双胎妊娠では一絨毛膜双胎の割合が低下するが、周産期の予後にわずかながらネガティブな影響が及ぼされる

以上のようなデータを総合的に考えてみると、ART の双胎妊娠では自然妊娠の双胎妊娠よりも一絨毛膜双胎の割合が低下するにもかかわらず、周産期の予後にわずかながらネガティブな影響が及ぼされると思われる。しかし、このネガティブな影響は単胎妊娠例に比べて双胎妊娠例においてははるかに低い。しかし、ART で成立した単胎妊娠と比較し ART で成立した双胎妊娠では実際の周産期罹病率に関するならば、はるかに予後不良である。

メタアナリシスによる IVF の双胎児の周産期のリスクの評価

	Helmerhorst et al., 2004	McDonald et al., 2005
分析された研究	10 件の case-control study	11 件の case-control study
対象	IVF:3437 自然妊娠: 3429	IVF:2303 自然妊娠: 2326
周産期死亡	0.58(0.44 - 0.77)*	1.40(0.22 - 9.11)
早産 < 37 週	1.07(1.02 - 1.13)*	1.41(0.96 - 2.08)+
32 - 36 週		1.57(1.01 - 2.44)++
早産 < 32 - 33 週	0.95(0.78 - 1.15)*	1.03(0.4 - 2.9)
低体重児 < 2500g	1.03(0.99 - 1.08)*	1.13(0.85 - 1.51)
低体重児 < 1500g	0.89(0.74 - 1.07)*	1.22(0.5 - 2.9)
SGA	1.27(0.97 - 1.65)*	0.92(0.62 - 1.38)
帝王切開	1.21(1.11 - 1.32)*	1.33(1.06 - 1.67)
NICU	1.05(1.01 - 1.09)*	2.22(1.64 - 3.02)

3) 高次多胎妊娠に伴う問題点

児の数に応じて産科的合併症および新生児合併症の増加が確認されている

ART が導入されて以来、三胎以上の高次多胎妊娠の頻度が急激に上昇している。115 例の双胎妊娠、15 例の三胎妊娠、4 例の四胎妊娠のいずれも ART による多胎妊娠の周産期の予後について調査した結果が報告されている。それによると児の数に応じて産科的合併症および新生児合併症の顕著な上昇が確認されている。

三胎妊娠以上の高次多胎妊娠では心理的、社会的な面からみた問題点も多いと報告されている

三胎妊娠以上の高次多胎妊娠では心理的、社会的な面からみた問題点も多いと報告されている。ART 後に、ART に伴う高次多胎妊娠の頻度を低下させることが急務となっている。

4) ICSI によって成立した妊娠の予後

ICSI の技術に関わる問題と精子の染色体や遺伝子の異常が児に伝播する可能性が危惧される

ICSI に関する危惧される点は、ICSI の技術そのものに関わる問題と精子に関わる染色体異常や遺伝的な異常が児に伝播する可能性があるということである。IVF による妊娠と ICSI による妊娠との大規模な前方視的調査が行われている。

生下時体重、低出生体重児の出産、周産期死亡率などは ICSI 群と IVF 群で差は認められなかった

ICSI によって誕生した 2,889 名と IVF によって誕生した 2,995 名の児を比較した結果が報告されている。ICSI は射出精子、精巣上体精子、精巣精子などが用いられている。しかし、生下時体重、低出生体重児の出産、周産期死亡率および新生児に認められる合併症は、ICSI 群と IVF 群で差は認められない。また、ICSI 群と IVF 群で早産率に差は認められなかったという結果も報告されている。ICSI 群における低出生体重児出産の割合は 35%であったが、IVF 群においては 42.3%であったという結果も報告されている。

精巣上体精子あるいは精巣精子を用いても射出精子と比べ特にリスクは上昇しない

ドイツにおいて、射出精子、精巣精子、精巣上体精子を用いた ICSI の例の分析が行われている。精巣上体精子あるいは精巣精子を用いたとしても射出精子と比べ特にリスクは上昇しない。射出精液中の精子の数は ICSI の予後に影響は与えないと述べられている。最近のスウェーデンの報告によると IVF 群と ICSI 群において早産率、低出生体重児出産、低アプガールスコアなどは背景を補正した場合には差は認められない。結局、ICSI によって成立した妊娠において周産期の予後に IVF と比べネガティブな影響を及ぼすことはないと思われる。

ICSI と IVF の出生児の比較

出生児の比較	ICSI	IVF	p 値
児	2889	2995	
早産 < 37 週 (%)			
全て	31.8	29.3	0.046
単胎	8.4 (n=1499)	9.0 (n=1556)	
双胎	54.6 (n=1228)	47.6 (n=1250)	
多胎	94.7 (n=113)	NA	
体重 (g)			
全て	2807	2765	0.060
単胎	3224 (n=1499)	3176 (n=1556)	
双胎	2394 (n=1228)	2382 (n=1250)	
多胎	1762 (n=113)	1769 (n=145)	
LBW, < 2500g (%)			
全て	26.7	26.5	0.858
単胎	7.1 (n=1499)	7.8 (n=1556)	
双胎	48.1 (n=1228)	45.1 (n=1250)	
多胎	54.0 (n=113)	NA	
VLBW, < 1500g (%)			
全て	4.4	5.6	0.031
単胎	1.5 (n=1499)	1.8 (n=1556)	
双胎	5.2 (n=1228)	7.6 (n=1250)	
多胎	34.5 (n=113)	NA	
周産期死亡 20 週 (%)			
全て	1.87	2.33	0.238
単胎	1.25 (n=1499)	0.77 (n=1556)	
双胎	2.38 (n=1228)	3.87 (n=1250)	
多胎	4.27 (n=113)	NA	

5) 凍結融解胚移植によって成立した妊娠の予後

凍結胚移植によって成立した単胎妊娠では、新鮮胚移植に比べ早産や低出生体重児出産は低下する

凍結融解胚移植においては卵巣刺激を伴わないために周産期の予後により影響を与える可能性もある。凍結胚移植によって誕生した 1,000 名以上の児を対象としたスウェーデンにおける調査によると、凍結胚移植においては早産のリスクのオッズ比は 0.69、低出生体重児出産のオッズ比は 0.49、低アプガールスコアのリスクのオッズ比は 0.26 と、いずれも凍結胚移植群で有意に低値であった。今日までの研究結果から考え、凍結胚移植は妊娠の予後に悪影響をもたらすことはないと思われる。

6) 提供卵を用いた ART によって成立した妊娠の予後

提供卵を用いた ART の妊娠で妊娠高血圧や妊娠中毒症の頻度が上昇したという報告がある

提供卵を用いた ART で妊娠が成立した場合、妊娠高血圧や妊娠中毒症の頻度が上昇したという報告がある。最近の後方視的な調査によれば、提供卵を用いた妊娠と自己の卵を用いた妊娠例において、妊娠高血圧のリスクが上昇する以外、特に産科的予後に大きな影響は認められないと報告されている。しかし、提供卵を用いた妊娠の予後に関する今までの調査は対象者が少なくさらに検討してみる必要がある。

総括：ART の児の予後

IVFの単胎妊娠に伴う母児のリスク	絶対リスク (%)	オッズ比 (95%CI)
周産期のリスク		
早産	11.5	2.0(1.7 - 2.2)
低出生体重 (2500 g 未満)	9.5	1.8(1.4 - 2.2)
低出生体重 (1500 g 未満)	2.5	2.7(2.3 - 3.1)
SGA	14.6	1.6(1.3 - 2.0)
NICU入院	17.8	1.6(1.3 - 2.0)
死産	1.2	2.6(1.8 - 3.6)
新生児死亡	0.6	2.0(1.2 - 3.4)
脳性麻痺	0.4	2.8(1.3 - 5.8)
母体のリスク		
妊娠中毒症	10.3	1.6(1.2 - 2.0)
前置胎盤	2.4	2.9(1.5 - 5.4)
胎盤剥離	2.2	2.4(1.1 - 5.2)
妊娠糖尿病	6.8	2.0(1.4 - 3.0)
帝王切開	26.7	2.1(1.7 - 2.6)
遺伝的リスク		
後生的遺伝子異常	0.03	17.8(1.8 - 432.9)
大奇形	4.3	1.5(1.3 - 1.8)
ICSI後の染色体異常		
新規性染色体異常	0.6	3.0
常染色体構造異常	0.4	5.7

ART で出産した児の大部分は周産期の予後は良好である。

周産期の予後に与える ART の影響に関して最も考慮されなければならない問題は、多胎妊娠に伴う影響である。

妊娠、出産さらに新生児期において多胎妊娠の児はいろいろなリスクに遭遇する。

ART において双胎妊娠は受容されるべきであると考えているものもいるが、双胎妊娠においても単胎妊娠に比べ周産期のリスクは有意に上昇する。

多胎妊娠を回避することが周産期の予後を改善する上で最も重要なことである。

そのためには単一胚移植をどのように拡大していくかという点について検討する必要がある。

しかし、多胎妊娠以外にも ART に伴っていくつかのネガティブな影響が児の予後に影響を与えることが明らかにされている。

ART で出産した単胎児と自然妊娠で出産した単胎児において低出生体重児、低出生体重児出産などのリスクが上昇すると報告されている。

どのような要因がこれに関わっているかということに関しては明らかではない。

ART の操作そのものか、または不妊症に関わるカップルの要因が児の予後にネガティブな影響を及ぼしているかということに関して、さらに検討を進める必要がある。対応できる要因であるならばできるだけそれを回避するような努力をすべきである。

不妊治療を受けるカップルには単に増加率などを示すのではなく、絶対数を示し多くの ART の出産児は健康で、知的発達にも問題はないことを含め正確な情報を提供する必要がある。