

2010年6月

N-61~N-76

日本産科婦人科学会

①

研修コーナー

62巻

6号 2010

日本産科婦人科学会雑誌

JAPAN SOCIETY OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

2

CONTENTS

第3回 不妊・内分泌

- 1. 不妊・内分泌検査
 - 1) 基礎体温表(N-63)
 - 2) LH, FSH, PRL, E2, P4
(採血のスケジュール, 値と判定)(N-64)
 - 3) 卵管の検査(N-66)
 - 4) 精液検査(N-67)
- 2. 不妊症診療
 - 1) 不妊症患者の外来診療(N-68)
 - 2) 排卵誘発とその副作用(N-70)
 - 3) ART についての基礎知識(N-72)

山形大学 五十嵐秀樹



3. 不妊・内分泌

I. 不妊・内分泌検査

1. 基礎体温表
2. LH, FSH, PRL, E2, P4(採血のスケジュール, 値と判定)
3. 卵管の検査
4. 精液検査

1) 基礎体温表(basal body temperature : BBT)

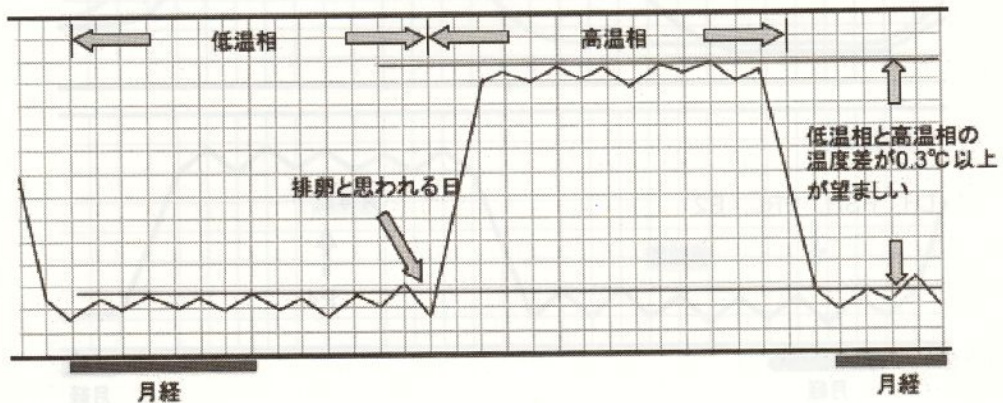


図1 正常基礎体温

1) 測定法

- (1) 朝目覚めた時、離床前に婦人体温計を口腔内(舌下)に挿入し、5分間測定。
- (2) 測定値を毎朝、基礎体温表(図1に例示)に記入。
- (3) 体温のほかに月経、性交日、帯下増、不正性器出血、薬剤内服・注射なども記入。

2) 基礎体温から分かること

- (1) 排卵の有無：排卵周期の場合は2相性。低温相のみで高温相がみられないまま月経をみるものは無排卵周期症。また、2相性でも黄体化未破裂卵胞のように排卵に至らない場合もある。
- (2) 排卵日が予測できる：最終低温期から基礎体温上昇期の3日間に排卵が起こる。
- (3) 黄体期の評価：高温相持続9日以内、高低の温度差0.3℃以内では黄体機能不全を疑う。
- (4) 妊娠の判定：高温相が3週間以上持続した場合はほぼ妊娠と診断可能。しかし、黄体ホルモンやhCGの投与を受けていない周期に限る。

研修コーナー

2) LH, FSH, PRL, E2, P4(採血のスケジュール, 値と判定)

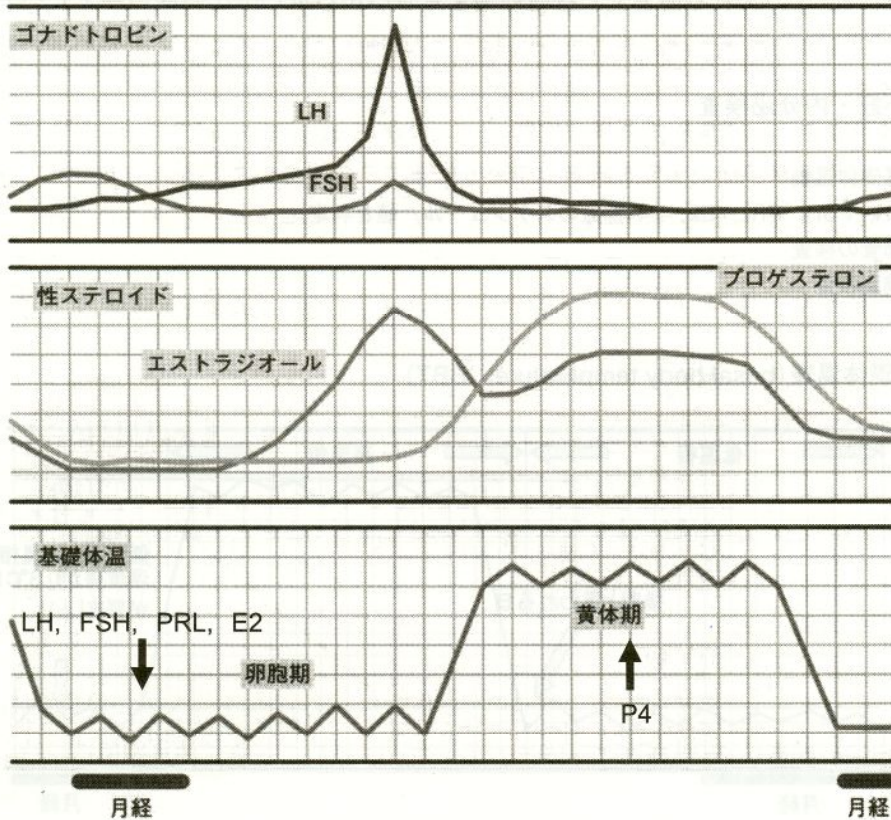


図2 正常月経周期の経時的ホルモン動態の変化と検査のタイミング

1) 採血のスケジュール

(1) ゴナドトロピン(LH(黄体化ホルモン)とFSH(卵胞刺激ホルモン))は、月経周期で変動(図2).

- ①正常排卵周期を有する女性：月経周期3～5日目の卵胞期初期に採血.
- ②無排卵、無月経症例：来院時に随時採血.

<メモ>多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome, PCOS)ではホルモン投与周期でなく、卵胞径10mm を超す卵胞が存在しないことを確認する必要がある.

(2) 血中PRL(プロラクチン)値は日内変動. 睡眠, 食事, 排卵期と黄体中期で高値.

- ①卵胞期初期で食後2時間以降の安静状態で採血. 2～3回繰り返す.
- ②LH, FSH と同時に月経周期3～5日目に測定する.

(3) 性ステロイド(E2(エストラジオール)やP4(プロゲステロン))も、月経周期で変動(図2). 測定は月経周期に留意する.

2) 値と判定

各ホルモン値は測定キットによりその正常値が異なるので注意する. 各ホルモン検査による診断のアルゴリズムを図1に示す. スパック-Sによる各ホルモンの基礎分泌測定値は表1の通りである.

研修コーナー

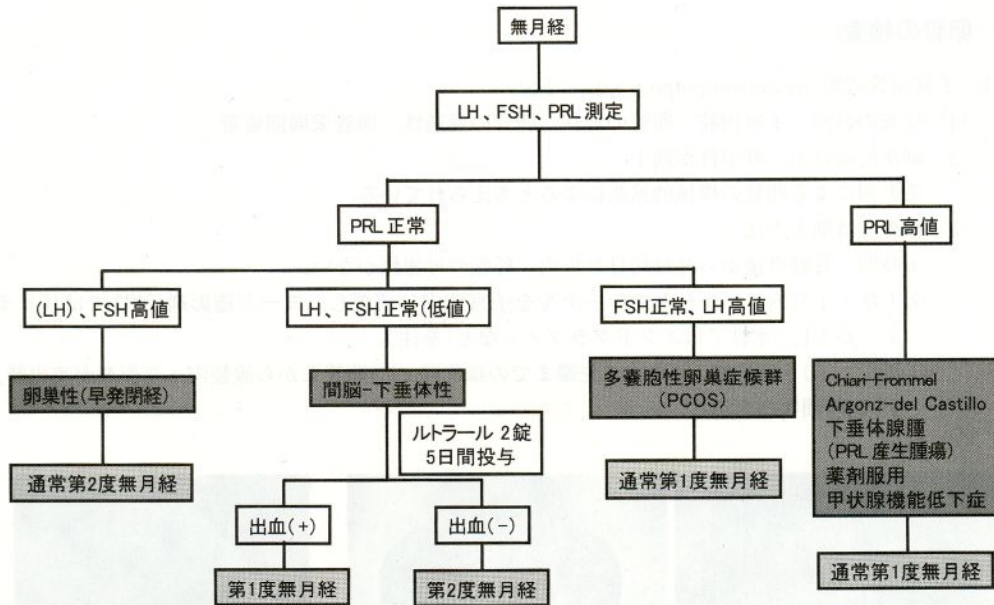


図3 各ホルモン測定による無月経の診断のアルゴリズム

表1 正常女性のスパック-Sでのホルモン基礎分泌測定値

	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	E2 (pg/mL)	P4 (ng/mL)
卵胞期	1.8 ~ 7.0	5.2 ~ 14.4	13 ~ 70	1 以下
排卵期	5.6 ~ 34.9	5.6 ~ 14.8	70 ~ 240	1 以下
黄体期	1.0 ~ 7.8	2.0 ~ 8.4	70 ~ 160	5 ~ 30
閉経期	6.7 ~ 38.0	26.2 ~ 113.3	10 以下	1 以下

(1) LH, FSH(図3)

- ①LH 値が高く、FSH 値が基準値：PCOS が疑われる。
- ②LH, FSH 値が正常または低値：視床下部不全型。第1度無月経、高プロラクチン血症、体重減少性無月経。
- ③LH, FSH 値が非常に低値：下垂体不全型。原因として Sheehan 症候群、プロラクチノーマなどの下垂体腫瘍、ゴナドトロピン欠損症や体重減少性無月経の重症例。
- ④LH, FSH 値が高値：卵巣性の排卵障害。早発閉経や高齢による卵巣予備能の低下。

(2) PRL(図3)

- ①高 PRL 血症の原因ではプロラクチノーマが最も多く、約1/3を占める。次いで視床下部機能障害の Chiari-Frommel 症候群と Argonz-del-Castillo 症候群の2つの症候群が1/3を占める。次いで各種薬剤服用、原発性甲状腺機能低下症が多い。
- ②PRL 値が30mg/mL 程度の高 PRL 血症でもプロラクチノーマの症例がある。高 PRL 血症症例では頭部 MRI 検査をする。

(3) E2, P4(図2)

- ①測定時期を問わず E2値が30pg/mL 以上であれば、卵巣機能があると判断。
- ②E2は卵胞発育とともに上昇し、自然周期では排卵直前で200~400pg/mL に達する。
- ③P4値は排卵後5~7日目に10ng/mL 以下であれば黄体機能不全と診断。

3) 卵管の検査

1) 子宮卵管造影(hysterosalpingography : HSG)

- (1) 検査の目的：子宮内腔・卵管の形状、卵管の通過性、卵管采周囲癒着。
- (2) 副次的な効用：妊孕性が向上。
造影剤による卵管の機械的拡張によると考えられている。
- (3) 検査の時期と方法：
 - ①時期：月経直後から月経10日目以内、妊娠の可能性がない。
 - ②方法：子宮内にバルーンカテーテルを子宮腔内に留置し、ヨード造影剤(油性ではリピオドールUF、水性ではエンドグラフィンなど)を注入。
 - ③撮影：i)子宮内腔、卵管采の先端までの描出時、ii)卵管采から腹腔内へ造影剤が流出時、iii)24時間後の計3枚。
- (4) 判定

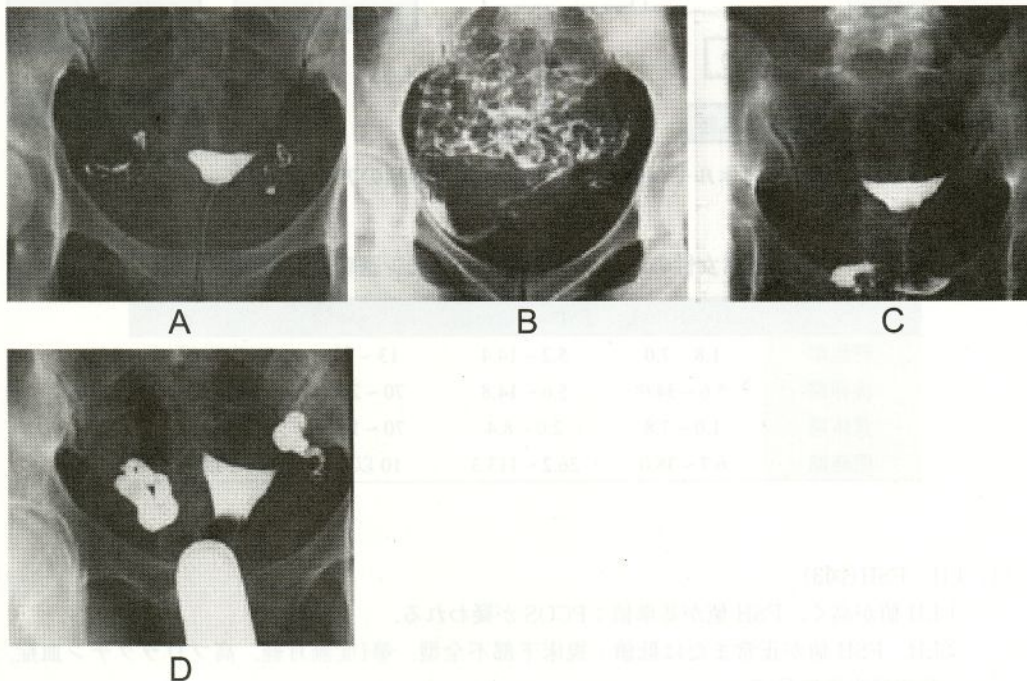


図4 子宮卵管造影と拡散像の所見(A：正常，B：正常拡散像，C：卵管閉塞，D：卵管水腫)

- ①正常所見：正常な子宮腔と両側卵管の疎通性(図4-A)、正常な造影剤の拡散像(図4-B)。
 - ②卵管閉塞：両側卵管間質部で閉塞(図4-C)。
 - ③卵管水腫：両側卵管の腫大、腹腔内への漏出所見なし(図4-D)。
 - ④子宮奇形：弓状子宮、中隔子宮、双角子宮など。
 - ⑤子宮筋腫・子宮内膜ポリープ：子宮腔の陰影欠損像。
- 2) その他：通気検査(Rubin test)、通水法。閉塞部位、癒着の判定ができないため、今日ではあまり用いられない。

4) 精液検査

表2 精液検査の基準値(WHOの基準, 1999年)

精液検査の基準値	
精液量	2.0 mL 以上
pH	7.2 以上
精子濃度	$20 \times 10^6/\text{mL}$ 以上
総精子数	$40 \times 10^6/\text{mL}$ 以上
精子運動率	50% 以上
精子正常形態率	15% 以上
精子生存率	75% 以上
白血球数	$1 \times 10^6/\text{mL}$ 以下

表3 精液所見からみた診断

精液検査の表記法	
正常精子	精子検査の基準値を満たすもの
乏精子症	精子濃度が $20 \times 10^6/\text{mL}$ 以下
精子無力症	精子運動率 50% 以下
奇形精子症	形態正常精子 15% 以下
乏精子-精子無力-精子奇形症	精子濃度、運動率、奇形率のすべてが異常
無精子症	精液中に精子が存在しない(遠心分離器で確認)
無精液症	精液が射出されない

1) 精液採取法

- (1) 採取法：用手法。
- (2) 禁欲期間：4～7日間。
- (3) 回数：精液検査の所見は種々の要因で大きく変動する。検査は3カ月以内に最低2回行う。

2) 精液検査法

- (1) 液状化：精液は室温または37℃で約30分間静置。
- (2) 肉眼的所見：精液量(重量法による)、色調(正常は白色から黄白色)、pH(7.2以上)を評価。
- (3) Mackler チャンバーによる所見：精子原液5μLをチャンバーに滴下。各精子のパラメーター(精子数、運動率、奇形率)を計測。検鏡は200倍。精子濃度は10マス平均値 $\times 10^6/\text{mL}$ で算出。
- (4) 精液検査の基準値(表2)と表記法(表3)

2. 不妊症診療

- 1) 不妊症患者の外来診療
- 2) 排卵誘発とその副作用
- 3) ART についての基礎知識

1) 不妊症患者の外来診療

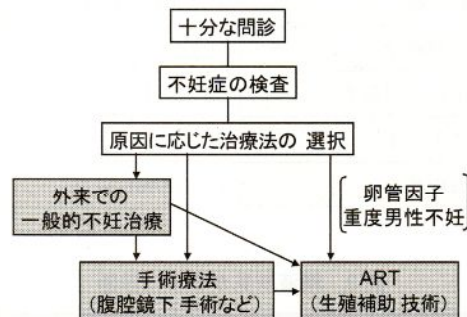


図5 不妊症患者の外来診療の流れ

1) 外来診療の流れ(図5)

- (1) 十分な問診：不妊症の診断・治療の入り口である。
 - ①月経歴，妊娠・分娩歴，既往歴，夫の健康状態，基礎体温表の確認，検査歴・治療歴。
 - ②問診だけでも不妊原因を絞り込むことがある程度可能。
- (2) 不妊症の検査。
- (3) 原因に応じて治療法の選択。

2) 不妊症検査の進め方

- (1) 不妊症の基本的な検査
 - ①全身所見：
 - 体型，多毛の有無
 - ②婦人科的診察：
 - 外性器所見，内診(子宮，卵巣，Douglas 窩の圧痛)
 - ③経腔超音波：
 - 子宮，卵巣(子宮筋腫，子宮内膜ポリープ，卵巣腫瘍，卵巣のネックレスサインなど)
 - ④基礎体温の測定(不妊・内分泌検査の項目1参照)
 - ⑤子宮卵管造影：
 - 子宮内腔の評価，卵管通過性の確認，腹腔内癒着所見の把握
 - ⑥精液検査(不妊・内分泌検査の項目4参照)
 - ⑦ホルモン検査(不妊・内分泌検査の項目2参照)
 - ⑧ヒューナーテスト：
 - 排卵日近くの早朝に性交し，数時間以内に来院し頸管粘液中の運動性精子を確認する。
- (2) 無月経・排卵障害の部位決定のための検査手順(図3参照)

3) 外来での不妊治療

- (1) 不妊症検査で明らかな原因がない(機能性不妊)：①②③の順にすすめる。

- ① タイミング指導
 - ② クロミフェン療法による排卵促進(6周期).
 - ③ ギナドトロピン療法. 人工受精の併用.
- (2) 排卵障害・無月経を呈する症例(排卵性不妊)
- ① クロミフェン療法: 無排卵周期症や第1度無月経では第1選択.(通常6周期を限度に施行)
 - ② ギナドトロピン療法: ①で妊娠が成立しない場合. 第2度無月経.
 - ③ 人工受精の併用.
- (3) 男性因子による不妊(男性不妊)
- ① 人工受精: 総運動精子数が100万以上あれば妊娠可(特に500万以上では成績がよい).
 - ② 人工受精を6~8周期行っても妊娠が成立しない場合, 体外受精-胚移植, 腹腔鏡検査などを考慮.
 - ③ 体外受精-胚移植: 総運動精子数が100万未満で適応.
 - ④ 顕微授精: 体外受精-胚移植で受精障害を認める症例, 媒精に必要な精子数が不十分な症例での適応.
- (4) 卵管性不妊
- ① 子宮鏡下の卵管選択通水: 卵管間質部閉鎖に対しては有効.
 - ② 腹腔鏡下手術: 卵管癒着が疑われる症例.
 - ③ 体外受精-胚移植: 卵管の機能回復が難しい症例は第一選択.
<メモ>卵管水腫症例では体外受精-胚移植前の卵管開口術, 卵管切除術を考慮.
- (5) 子宮性不妊
- ① 経頸管的切除術: 粘膜下子宮筋腫, 子宮内膜ポリープ.
 - ② 筋腫核出術: 子宮内腔を圧排・変形させる筋層内筋腫.
- (6) 子宮内膜症
- ① 腹腔鏡検査: 病巣の除去により妊娠率が向上.
 - ② 腹腔鏡手術で臨床進行期(Re-AFS)の評価, 病巣の除去, 卵管・卵巣の癒着剝離, 腹腔内洗浄.
 - ③ 年齢, 不妊期間, 他の不妊因子, 臨床進行期, 卵管癒着により治療法を選択.
 - ④ 術後薬物療法(ホルモン療法)は行わない.
- 4) 外来での一般的不妊治療の限界
- (1) 1~2年の一般的不妊治療により約50%が妊娠に至る.
 - ① 妊娠に至らない症例は積極的に腹腔鏡検査を行う.
 - ② 原因の検索(子宮内膜症や癒着など)し, 原因を除去(子宮内膜症病巣除去や癒着剝離術など).
 - (2) 卵管因子, 重度男性不妊などは早期に ART(不妊症診療の項目3)へ移行.

2) 排卵誘発とその副作用

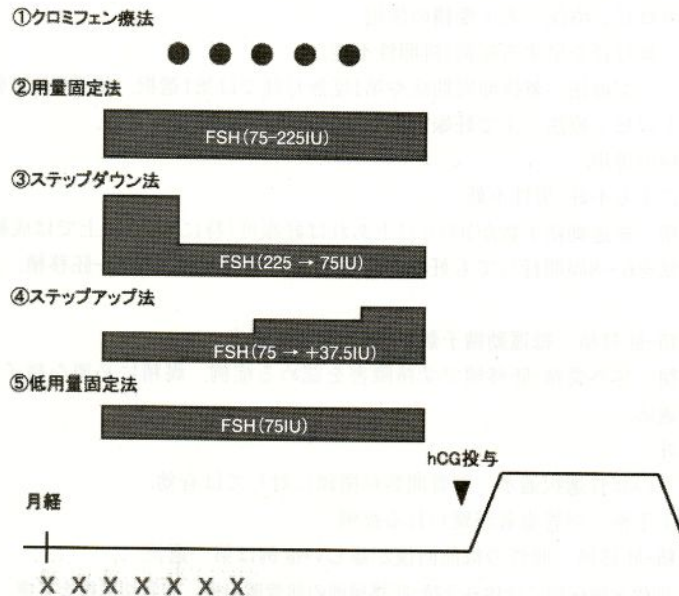


図6 各種排卵誘発剤の投与方法

1) クロミフェン療法

(1) 適応：無排卵周期症，第1度無月経，多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)。

(2) 投与方法

- ①月経第5日目から50~100mg/日を5日間(図7)。
- ②50mg/日から開始，必要に応じ100mg/日に増量。

(3) 期待できる効果

- ①排卵率：80% (無排卵周期症)，70% (第1度無月経)，PCOS では約60~70%とやや低い。

<メモ>

- ①クロミフェン抵抗性で耐糖能異常を伴うPCOSでは，インスリン抵抗性改善薬(メトフォルミンなど)との併用で卵胞発育が認められる症例もある。
- ②クロミフェンにより6周期排卵が起こっても妊娠に至らない症例は，ゴナドトロピン療法へのステップ・アップを考慮。

(4) 副作用

- ①多胎妊娠：約5%に発生するが，そのほとんどは双胎妊娠。
 - ②卵巣過剰刺激症候群(ovarian hyperstimulation syndrome：OHSS，詳細後述)：約5%にみられる。
 - ③その他：視覚症状(物がかすんで見える)，顔の紅潮，嘔気，口渴，乳房の張り，頭痛など。
- <メモ>クロミフェンの作用機序：内因性エストロゲンのエストロゲン存在下で抗エストロゲン作用により排卵を誘発する。クロミフェンが視床下部のエストロゲン受容体と結合し，エストロゲンのネガティブフィードバックが阻害されると，GnRHの放出が促進される。その結果，LHおよびFSHの分泌が亢進し，卵胞発育を促進する。

2) ゴナドトロピン(hMG, FSH-hCG)療法

(1) hMG, FSH 製剤

- ①hMG(human menopausal gonadotropin)：閉経婦人尿から精製される。FSHとLHの両方を含有する。製品によりFSHとLHの含有比率が異なる。尿由来のため蛋白不純物が含

まれ、注射部位の発赤やアレルギーを起こすことがある。

②pureFSH(pFSH)または urinaryFSH(uFSH)：hMG から LH を除去し、LH 含有率を0.1%以下としたもの。hMG に比較してアレルギーの発症は少ない。

③recombinantFSH(rFSH)：遺伝子組換え技術により合成されたFSH。他の蛋白不純物は含まない。

(5) 適応症例：①クロミフェン療法無効例、②第2度無月経症例、③体外受精周期の卵胞刺激

(6) 投与方法：

①月経または消退出血の3～5日目から hMG(FSH) 製剤を75～225単位、連日皮下または筋注(図6)。

②卵胞発育モニター：経膈超音波による(図7)。卵胞径が18mm 以上となったら hCG(human chorionic gonadotropin)を5,000～10,000単位筋注し、排卵を誘起。排卵は通常 hCG 注射後36～40時間後に起こる。

注) ①OHSS の高リスク症例(PCOS、やせ形、35歳以下など)に対してはステップアップ法やステップダウン法、低用量固定法が試みられる(図6)。

②体外受精の卵胞刺激以外では、多胎妊娠予防のために成熟卵胞が4個以上発育したときには hCG を投与せず、治療をキャンセルする。

(4) 症例別排卵率・妊娠率(表4)。

(5) 副作用

①多胎妊娠(表4)：品胎以上が約30%。

②OHSS：卵巣腫大(図8)、胸・腹水、血液濃縮とそれによる血栓症を主徴とする症候群。

③OHSS 発症の予防：i)高リスク群に対するゴナドトロピン製剤投与方法の工夫(上記)。ii)黄体刺激に hCG を用いない。iii)体外受精周期では全胚凍結により OHSS 発症のリスクを軽減させることができる。

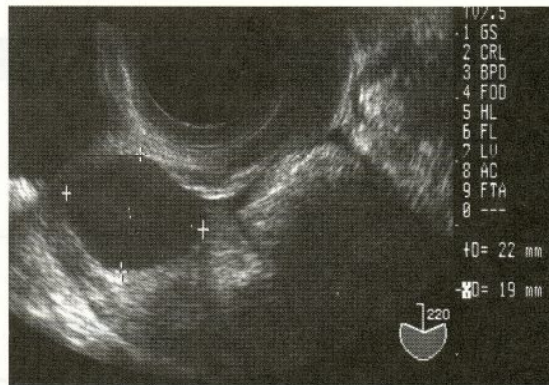


図7 排卵直前の卵胞

研修コーナー

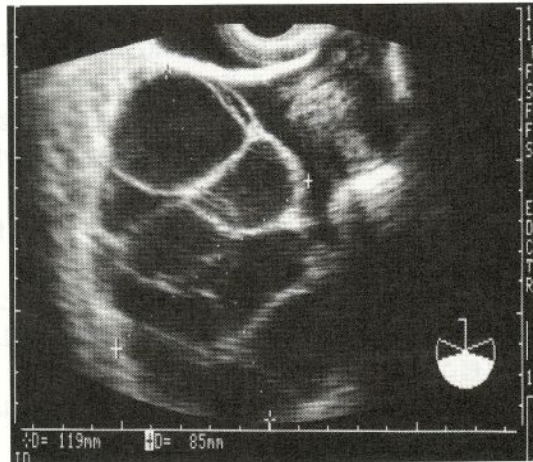


図8 OHSSのため腫大した卵巢

表4 ゴナドトロピン療法の臨床成績(生殖医療ガイドライン 2007)

月経異常	症例別排卵率(%)	症例別妊娠率(%)	OHSS 発症率(%)	症例別多胎妊娠率(%)
hMG - hCG 療法				
希発月経	88.9	19.5	2.8	4.0
無排卵周期症	83.3	20.4	8.5	17.6
第1度無月経	81.8	34.2	17.0	17.2
第2度無月経	60.2	40.9	6.3	21.5
FSH - hCG 療法				
希発月経	87.5	12.5	8.3	6.3
無排卵周期症	100.0	11.1	9.1	19.4
第1度無月経	60.0	7.1	16.7	20.0
第2度無月経	91.7	28.8	25.9	24.4

3) ART (assisted reproductive technology) についての基礎知識

- 1) 概念：生殖補助技術とは、配偶子を人為的に操作して受精させ、妊娠に至らしめる一連の生殖補助技術の総称である。
- 2) 歴史(表5)

表5 主な ART の歴史

1978年	世界初の体外受精児出生 (イギリス: Edwards, Steptoe)
1983年	凍結受精卵(胚)による妊娠 (オーストラリア)
1983年	日本初の体外受精児出生 (東北大学)
1984年	配偶子卵管内移植による出生 (アメリカ)
1989年	卵卵腔内精子注入法(顕微授精)による出生 (シンガポール)
1992年	卵細胞質内精子注入法(顕微授精)による出生 (ベルギー: Palermo)

3) ARTの種類と解説

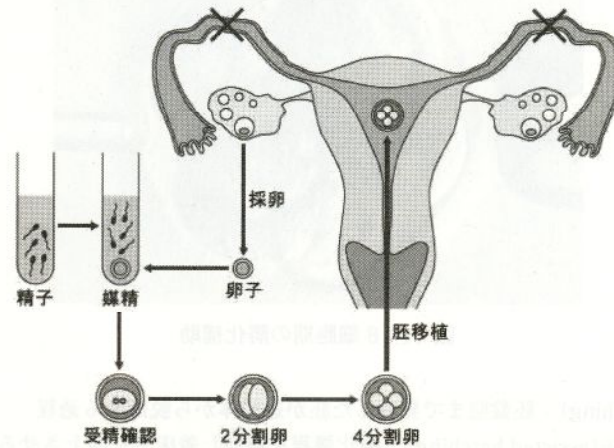
(1) 体外受精・胚移植(*in vitro* fertilization-embryo transfer : IVF-ET) (図9)

図9 体外受精・胚移植の概要

①IVF-ET：体外で卵子に媒精し受精させ(IVF)，培養した胚を子宮内に移植する(ET)。

②適応：卵管因子，抗精子抗体陽性，子宮内膜症，原因不明不妊など。

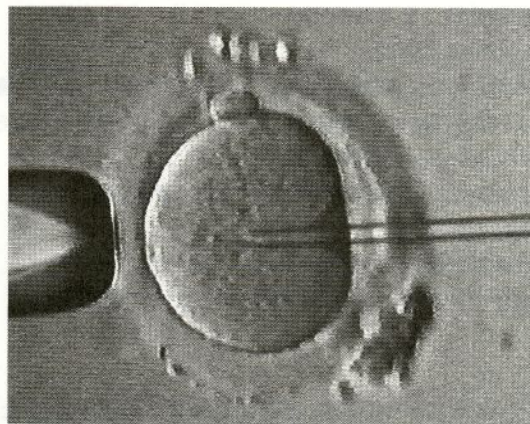
(2) 卵細胞質内精子注入法(*intracytoplasmic sperm injection* : ICSI) (図10)

図10 顕微授精法

①ICSI：顕微鏡下，マイクロマニピュレーター操作下に精子を卵細胞質内に注入し，受精に至らしめる。

適応：難治性の受精障害(メモ)で，IVFを行っても受精卵が得られなかった(受精障害)，あるいは得られないと判断される症例。

<メモ>具体的には，重症精子減少症，精子無力症，精子奇形症，精子-透明体/卵細胞膜貫通障害，抗精子抗体陽性例，そして精巣上体または精巣内精子を用いる症例である。

(3) 孵化補助法(*assisted hatching*) (図11)

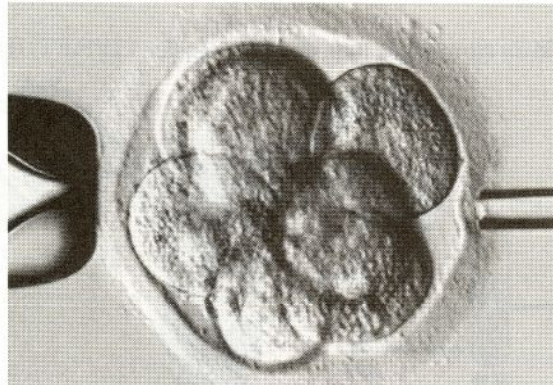


図 11 8細胞期の孵化補助

- ①孵化(hatching)：胚盤胞まで発育した胚が透明体から脱出する過程。
- ②孵化補助法(assisted hatching)：孵化課程を補助し着床率を向上させる方法。
- ③方法：透明体をレーザー、マイクロピペット、酵素処理により開孔または非薄化。
- (4) 胚盤胞移植
 - ①胚盤胞移植は着床率が高い。
 - ②妊娠率を低下させずに移植数を減らし、多胎妊娠を予防。
- (5) 胚の凍結保存
 - ①胚移植後の余剰胚凍結、または OHSS の予防目的で全胚凍結。
 - ②妊娠率は新鮮胚の場合と同等。

＜メモ＞多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン(2007年、日本生殖医学会倫理委員会)では、移植しない胚を凍結する選択肢について、患者への提示が求められている。
- (6) 体外培養(*in vitro* maturation：IVM)
 - ①方法：未熟卵を採取し、体外培養で成熟させる。卵成熟後に ICSI を行う。
 - ②メリット：OHSS の回避。
 - ③適応：PCOS で卵巣刺激により重症 OHSS の既往がある症例。
 - ④妊娠成績は通常法に比較して低い。一般応用にはまだ課題が多い。
- 4) IVF-ET の実際
 - (1) 体外受精の手順
 - ①調節卵胞刺激法(図12)：hMG/FSH 製剤に GnRH アゴニストまたはアンタゴニストを併用し、premature LH surge を抑制。クロミフェン単独、クロミフェンに hMG/FSH 製剤を併用する低刺激法も症例により用いる。

① GnRH アゴニスト 併用

GnRH アゴニスト(Short法)

GnRH アゴニスト(Long法)

hMG/FSH 製剤

hCG

採卵

月経

② GnRH アンタゴニスト 併用

GnRH アンタゴニスト

hMG/FSH 製剤

hCG

採卵

月経

図12 主な調節卵胞刺激法

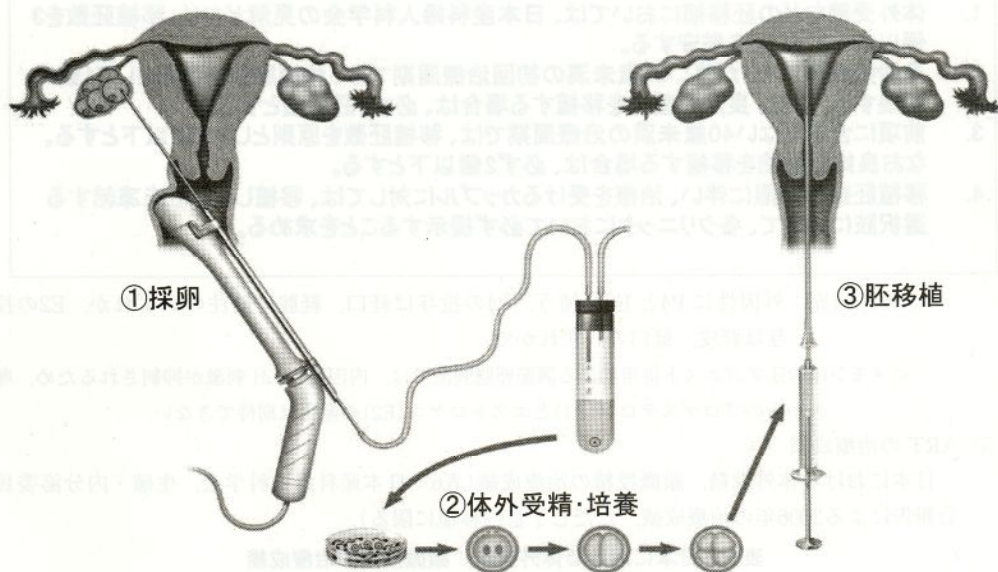


図13 体外受精の方法

- ②採卵：主席卵胞径の平均径が18mm を超えた時点で hCG を投与。hCG 投与から約36時間後に採卵。外来レベルで局所麻酔または静脈麻酔下に、経膈超音波ガイド下で行う(図13)。
- ③体外受精および培養： i) 前培養(3~6時間)。 ii) 媒精：10~40万/mL の精子濃度で媒精。 iii) 受精確認：媒精17~20時間後(2前核の確認)。受精後の胚発育を図14に示す。

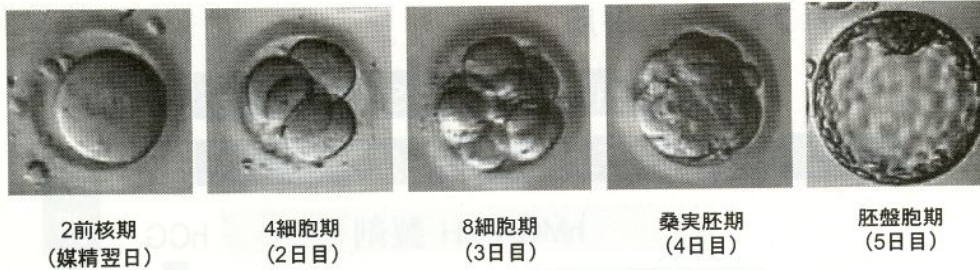


図 14 受精卵の発育と形態学的変化

④胚移植：初期胚(4~8細胞)または桑実胚以降の後期胚を移植。多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン(2007年, 日本生殖医学会倫理委員会)により, 移植胚数は厳しく制限される。

多胎妊娠防止のための移植胚数ガイドライン

2007.3.16

日本生殖医学会倫理委員会

日本生殖医学会は、近年の生殖補助医療の進歩とわが国における多胎妊娠数の著しい増加に鑑み、倫理委員会において多胎妊娠防止のための移植胚数に関するガイドラインを検討してきました。わが国および諸外国における治療成績などを検討した結果、このたび以下の様な結論に達しましたので、報告いたします。

1. 体外受精などの胚移植においては、日本産科婦人科学会の見解どおり、移植胚数を3個以内とすることを厳守する。
2. 多胎妊娠のリスクが高い35歳未満の初回治療周期では、移植胚数を原則として1個に制限する。なお、良好胚盤胞を移植する場合は、必ず1胚移植とする。
3. 前項に含まれない40歳未満の治療周期では、移植胚数を原則として2個以下とする。なお良好胚盤胞を移植する場合は、必ず2個以下とする。
4. 移植胚数の制限に伴い、治療を受けるカップルに対しては、移植しない胚を凍結する選択肢について、各クリニックにおいて必ず提示することを求める。

⑤黄体補充：外因性にP4とE2を補う。P4の投与は経口、経陰、筋注のいずれか、E2の投与は経皮、経口のいずれかで。

<メモ>GnRH アゴニスト併用による調節卵胞刺激では、内因性のLH刺激が抑制されるため、卵巣からのプロゲステロン(P4)とエストロゲン(E2)の産生は期待できない。

5) ART の治療成績

日本における体外受精、顕微授精の治療成績(表6：日本産科婦人科学会、生殖・内分泌委員会報告による2006年の治療成績、ただし子宮内移植に限る)。

表6 日本における体外受精、顕微授精の治療成績

	IVF-ET	ICSI
採卵当たり妊娠率	20.2%	15.8%
移植当たり妊娠率	28.9%	24.3%
妊娠当たり流産率	22.6%	24.3%
妊娠当たり多胎率	13.7%	12.3%
移植当たり生産率	18.3%	14.5%

山形大学 五十嵐秀樹