

# 原因不明不妊 その診断基準と対処

梅ヶ丘産婦人科 辰巳賢一

<不妊症の検査 5～10 年前>

この 10 年間の ART の急速な普及により、不妊症における検査もかなり変わりつつある。筆者は、1996 年の OGCCP3 巻 2-3 号の「不妊 ルーチン検査として何を行なうか」において、WHO のマニュアル、AFS の指針、Keye らの Textbook などにおいて勧められている不妊検査を解説した。まず、5～10 年前のルーチン検査として、これらを引用し、その後、現在までにどのように考え方がかわっているかを検討する。

**WHO Manual for the Standardized Investigation of the Infertile Couple (Rowe et al, 1993)**

全身の診察、内診、必要に応じ腔、子宮頸管の細菌学的検査を行なう。CBC、尿一般検査により、他の内科的疾患の有無を調べる。風疹抗体の検査も勧めている。排卵および内分泌の検査として、血中 PRL 値を測定する。もし正常範囲を越える高い値ができれば再検し、低い方の値をとる。月経異常、高 PRL の患者には甲状腺機能検査を行なう。無月経の患者には血中 E2 の測定を行い低値であるか、またはプロゲステロン負荷試験により消退出血が起こらなければ、血中 FSH を測定し POF であるかを診断する。排卵の有無を判断するために血中 P を測定する。BBT、超音波による卵胞の観察、子宮内膜組織検査も排卵の状態を見るために使われるが、主となるのは血中 P 値である。子宮内膜の結核性病変が疑われる場合には、子宮内膜の組織検査、または月経血培養を行なう。卵管の疎通性検査のためには、腹腔鏡、または HSG を行なう。HSG では子宮腔の状態や卵管の閉塞している位置、卵管の太さなどの情報を得る事ができる。腹腔鏡は腹腔内の状態を詳細に知ることができる。子宮内膜症の診断は腹腔鏡、又は開腹時にしかできない。PCT はそれなりに有用な検査と位置付けられている。

**AFS: Investigation of the Infertile couple (American Fertility Society, 1992)**

BBT、子宮内膜日付診、血中 P により排卵の有無を判断する。排卵異常や黄体機能不全の疑いのある場合、あるいは無排卵の場合には、血中 PRL、甲状腺機能検査を行なう。無排卵の患者にルーチンに血中 LH、FSH の検査をするのは cost-effective ではない。また、多毛や男性化徴候のない患者にアンドロゲンの検査を最初から行なう必要もない。プロゲステロン負荷試験を行い、消退性出血を認めない患者には血中 FSH を測定し POF であるかどうかを判断する。頸管因子としては、その有用性について論争があるものの PCT を行なう。卵管、腹膜、子宮因子については、HSG、腹腔鏡、子宮鏡を行なう。

Keyeら編の Textbook (Glass, 1995)

月経周期が規則的な婦人に血中 gonadotropin や甲状腺機能検査を行なう必要はない。また、LUF の診断のために一周期に数回の超音波による卵胞の観察をするのは、他の検査で異常が見られない場合に限って行なうべきである。排卵前に血中 E2 を測定するのも、正常値のばらつきが大きいため意味がない。排卵因子として、BBT、および血中 P 値、又は子宮内膜日付診を行なう。排卵時期を推定するには、薬局販売の尿中 LH 試薬を、また、排卵の確認のためには、薬局販売の尿中プレグナンジオール試薬も有用である。血中 P 値が 15ng/ml 以上ある場合には、子宮内膜日付診をあとまわしにしても良い。PCT は有用と考えられている。PCT が悪い場合には抗精子抗体の検査を行なう。卵管因子としては、HSG、腹腔鏡があり、腹腔鏡の際に子宮鏡も行なう。HSG は信頼度が低いいため腹腔鏡のみを行なうという人もいるが、HSG が正常であった場合には、6 ヶ月以内に 30-50% のケースが妊娠するため、まず HSG、精液検査、PCT、排卵のチェックを行い、ある一定期間様子を見て妊娠しない場合に腹腔鏡および子宮鏡を行なう。

これらは女性側のみの部分をサマリーしたものであるため、不妊検査には、これに精液検査が加わるのと言うまでもない。それぞれ、考え方の違いがあるが、ルーチン検査としては、精液検査、排卵に関する検査（子宮内膜日付診を含む）、PCT、HSG、腹腔鏡、子宮鏡などをあげている。

この時代に WHO や AFS から不妊症の検査に関するガイドラインが出された背景には、この頃、不妊症の検査や治療に関して多くの研究や臨床応用が行なわれ、その結果、高額で不必要な検査や治療も広く行なわれ始めてきた(Jaffe, 1991)事に対する牽制の意味もあったのかもしれない。

その後 1996 年になって ESHRE からガイドライン が出された(ESHRE Capri Workshop, 1996)。この中で強調されているのは、ある検査で異常が出た場合、その原因に対する治療を行なう事により、治療をしないより妊娠率が上がる場合のみ、その検査が有効な検査として認められるという事である。そして、厳密な文献的考察の結果、このグループが有効と判断した検査は、精液検査、HSG または腹腔鏡による卵管の疎通性検査、そして、排卵の検査のみであった。腹腔鏡は、卵管の通過性のみならず、子宮内膜症や癒着などの病変も見つけることができる事が強調されていた。

<不妊症の検査 - 現在の考え方>

ESHRE Capri Workshop から現在までの 5 年間に ART が更に普及した。すべての検査は、一般不妊治療の過程で行なわれるのにもかかわらず、後に ART を行なうという事を前提に行なわれるようになってきている (Balasch, 2000)。それに伴い、検査法の評価も変化しつつある。各検査法の現在の評価について述べる。

#### 精液検査

精液検査については、通常の検査としても、また後の ART を前提にした検査としても、評価されている。( Helmerhorst et al, 1995, Glatstein et al, 1997 )。しかし、精子の受精能力との相関があまり高くないと

いう理由で、最近では、Kruger の strict criteria ( Kruger et al,1986 ) を用いる施設が増えている。しかし、精子の機能を正しく評価できる通常の検査はない ( Barratt et al, 1998 )。ハムスターテストも現在では妊娠の予後と関連しないとされている ( Zayed et al, 1999 )。精子の受精能を正しく評価できるのは、in vitro における人の精子と人の卵子の受精テスト、すなわち IVF である。精子の受精能を評価するために色々な検査を行なう必要があるのなら、早めに IVF に移ったほうが、時間的にも費用的にも effective である (Speroff et al , 1999)。

## 排卵

排卵しているかどうかを調べる検査としては、BBT、血中 P、子宮内膜日付診が主とされている。日本においては、むしろ経膈超音波が主に用いられており、これがもっとも直接的に排卵を確認できる方法と思われるが、諸外国では日本ほど頻回に経膈超音波をできる環境にないのかもしれない。

## HSG

HSG は子宮と卵管の状態を調べるためにまず最初に行なう検査として広く用いられている。HSG と腹腔鏡のどちらが卵管検査として価値があるかを、きちっと randomized して調べた報告はない。( Helmerhorst et al, 1995 )しかし、HSG は腹腔鏡より侵襲の少ない検査であり、子宮腔、卵管の状態を調べるために、重要な検査と位置付けられている。また、HSG の後 1 年以内に妊娠する確率は、油性造影剤を用いた場合には 41.3% で、水性造影剤を用いた場合は 27.3% と、油性造影剤を用いることにより妊娠しやすい状態を作ると報告されており (Gillespie, 1965)、他のレビューでも同様の結果となっている (Soules et al, 1982)。

## 性交後試験

EBM によれば、この検査は妊娠の予後に関係しないと言われている。( Griffith et al, 1990, Helmerhorst et al, 1997, Oei et al, 1998, Zayed et al, 1999 )。しかし、臨床経験からは PCT の結果と妊娠率とは強い相関があるという報告も多い ( Hull et al, 1982, Eimers et al, 1994, Hall et al, 1995, Cohlen et al 1998 )。また、不妊期間が 3 年以内の場合には、PCT は不妊の予後と相関するという報告もある ( Hull et al, 1998 )。

最近では早い時期に過排卵 + IUI による治療へ移行するため、PCT をしてもしなくても、治療方針はかわらない為、PCT は意味がない ( Speroff et al , 1999 ) という意見もある。確かに、頸管因子であろうが原因不明不妊であろうが IUI あるいは IVF をすれば解決するのだから PCT は必要ないかもしれない ( Hull , 1992 )。

しかし、頸管因子の場合には、過排卵を併用しなくても、自然周期の IUI を 3~4 回行なう事により 40~50% の累積妊娠率を得る事ができ (Davajan et al, 1983) 、頸管因子が原因不明かを鑑別する事は重要である。また、PCT が悪ければ、抗精子抗体の検査に移り、これが陽性であれば IUI をしても意味がない。

また、PCTが悪い場合に、精子に対して毒性のある潤滑ゼリーを使用している可能性もあり、潤滑ゼリーを替えるだけで妊娠できる事も多い。また、検査も簡単で、侵襲もない。このような意味で、否定的な報告は多いものの、PCTは、現在なお行なう意味のある検査であろう。

#### 腹腔鏡

腹腔鏡は不妊検査の重要な基本的な検査とされてきた。しかし、体外受精の妊娠率が向上し、腹腔鏡を経ずにARTに移る事も適切であると考えられるようになってきた(Speroff et al, 1999)。IVFというオプションができた現在、HSGで卵管の通過性の確認されている患者に侵襲的な腹腔鏡をするように説得するのが難しくなってきた。患者は、むしろIVFを選択するようになってきている(Hovav et al, 1999)。

他の検査では正常と考えられる不妊患者の多くに、腹腔鏡をすると、子宮内膜症や腹腔内癒着が見つかる。癒着のみが不妊原因と考えられる場合には、腹腔鏡で癒着をはがすのが最も良い効果を上げる(Posaci et al 1999)という報告がある一方で、卵管が通っている場合には、骨盤内の癒着は大きな問題ではなく、腹腔鏡を受けるかどうかは、患者の選択に任せるべきであるという意見もある(Collins, 1998)。

いくつかのprospective studyでは、minimal or mild endometriosisの存在は、不妊婦人とそうでない婦人とで同じ頻度であった。(Rawson, 1991, Balasch et al, 1996)。そして、手術中にminimal or mild endometriosisを焼いても、妊娠率に対しては、あまり効果が期待できないという報告が多い(Marcoux et al 1997, Gambone et al, 1997, Berube et al, 1998, Tummon et al, 1998, Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosi, 1999)。

このように、最近、腹腔鏡によってのみ見つかるような病変に対する治療の効果を疑問視する報告が多い一方で、体外受精やGIFTの前に長期間GnRHaで子宮内膜症を治療すると、妊娠率が向上するという報告もある(Dicker et al, 1992, Guzick et al, 1994, Marcus et al, 1994)。

数年前までは、日本でも、腹腔鏡をしない不妊治療は考えられないという風潮であったが、最近、腹腔鏡検査に対する評価がかなり変わってきているようである。

#### 子宮内膜組織学的検査

着床期の子宮内膜の受容性は重要であることはわかっているが、組織学的、そして生化学的な子宮内膜の反応を評価する適切な方法はない(Balasch et al 1992, Edwards, 1995, Creus et al, 1998, Giudice, 1999)。従来からの子宮内膜日付診は、同一の人が判定しても、結果が一致しない事が多く(Li T-C et al, 1989)、また、out of phaseという結果が出ても、それはその周期だけに偶然起こったものかもしれない(Batista et al, 1993)。このような診断の不確実性から、患者に費用と痛みを与える子宮内膜組織学的検査を行なう事には否定的になりつつある。そして、黄体機能不全の診断は、むしろ血中Pから診断されるようになってきている(Speroff et al, 1999)。

## 子宮鏡

現在のところ、不妊症のルーチン検査の一つとはみなされていないようである。しかし、子宮鏡は、子宮内膜ポリープや粘膜下筋腫などの子宮腔の病変を調べるのに、重要な検査である。経腔超音波でもある程度の病変は見つけることができるが、sonohysterography では子宮鏡と同程度、あるいはそれ以上の情報が得られる可能性がある。しかし、子宮鏡は子宮鏡下手術により病変の治療も行なう事ができる。ART を用いても、子宮腔の病変はバイパスすることはできない。このため、子宮鏡は今後、sonohysterography と共に、更に重要な検査として位置付けられるようになるかもしれない。

以上、現在行なわれている主な検査についてレビューした。

この数年の間に ART が急速に一般化したことから、検査の結果がどうであれ、早めに過排卵 + IUI、そして ART に移るという傾向が強くなっている。これを反映して、以前ほど、不妊原因を徹底的に追求するという姿勢がなくなりつつある。何が何でも不妊原因を見つけて、それに対する治療を行うというのではなく、無理に原因を特定しなくても、妊娠という結果さえ出せば良いという考え方である。また、ART でバイパスできる部分に対する検査は省略するが、ART の予後に重要な検査は、再評価されたり、新しく開発されたりしつつある。

### <原因不明不妊>

原因不明不妊とは、不妊検査がすべて正常にもかかわらず、妊娠しない場合を言う。その頻度は 6 ~ 60% と報告によりかなりの開きがある (Templeton et al, 1982)。前述したような検査項目の減少傾向により、今後原因不明不妊のカテゴリーに入れられるカップルが増加していくと考えられる。PCT を行なわない施設では、頸管因子や抗精子抗体陽性が原因不明不妊となり、腹腔鏡を行なわない施設では、軽度の子宮内膜症や骨盤内癒着が原因不明となる。Crosignani らによれば、腹腔鏡所見が正常という事を条件に入れば、原因不明不妊は不妊の 10% 未満であるが、腹腔鏡を行なわなければ、10 ~ 15% のカップルが原因不明不妊となる (Crosignani PG et al, 1993)。

正常のカップルの 1 ヶ月あたりの妊娠率は 30% であるが、原因不明不妊の 1 ヶ月あたりの妊娠率は 1.5 ~ 3% になる。不妊期間が 3 年を越えると、妊娠できる確率が、毎年 24% ずつ低下する (Crosignani PG et al, 1993)。不妊期間 3 年以内の原因不明不妊の 60% は、待機療法により 3 年以内に妊娠する (Verkauf et al, 1983, Collins et al, 1989)。

<原因不明不妊 -対策>

#### 過排卵刺激

原因不明不妊に対し、軽度の子宮内膜症を疑い行なわれる治療や、プロモクリプチンによる治療は無効である。しかし、過排卵刺激、過排卵刺激 + IUI、ART は妊娠の可能性を高める (Zayed et al, 1999, Speroff et al, 1999)。

過排卵刺激は意味がある。しかし、過排卵刺激のみでは、費用はかからないものの、ART に比べると妊娠の可能性は低い (Crosignani et al, 1992)。原因不明不妊の婦人には軽微なホルモン異常が存在するという報告がある。原因不明不妊患者にみられる、卵胞期の高 gonadotropin、高 E2、黄体期の低 P などは、高齢婦人に見られような、卵巣の予備能の低下によるものである (Leach RE et al, 1997)。これゆえ、過排卵刺激は、原因不明不妊に対する合理的な治療である。6 周期の過排卵刺激、または、3 周期の体外受精により、原因不明不妊の累積妊娠率は 40% になる (Simon A et al, 1993)。

Randomized controlled study によれば、原因不明不妊の周期あたりの妊娠率は、クロミフェンの投与により 2、3 倍の 9% になり、HMG の投与では大体 10 ~ 15% となる (Glazener et al, 1990, Deaton et al, 1990, Karlstrom et al, 1993)。

クロミフェンでは妊娠率が向上しないという報告もあるが (Fujii et al, 1997, Martinez et al, 1990)、原因不明不妊のカップルには、過排卵刺激を行なうべきである。ただし、それは 3、4 周期に留めるべきであろう (Speroff et al, 1999)。

#### 過排卵刺激と IUI

原因不明不妊では、クロミフェンに加えて IUI を行なうと、自然周期で性交を行なった場合に比べ妊娠率が増加する (Deaton et al, 1990)。

しかし、原因不明不妊の場合は、自然周期に IUI をしても妊娠率は増加しない (Serhal et al, 1988, Chaffkin et al, 1991, Nulsen et al, 1993)。

HMG + IUI の方が、クロミフェン + IUI より高い妊娠率を得る事ができる。2 つの報告による妊娠率は、HMG + IUI では 19% と 14.3% であり、クロミフェン + IUI では 4% と 7.7% であった (Karlstrom et al, 1993, Kemmann et al, 1987)。

HMG + IUI と HMG + タイミング指導を比べた meta-analysis では、HMG 周期では、IUI を行なった方が 2 倍の妊娠率であった (Zeyneloglu et al, 1998)。

また、過排卵 + IUI は、自然周期の ICI の 3 倍の妊娠率であり、自然周期の IUI と過排卵 + ICI の 2 倍の妊娠率であった (Guzick et al, 1999)。

このように、HMG + IUI は大変有効な治療手段であるが、一方、多胎や OHSS が起こる可能性も高くなる。HMG + IUI を選択する場合には、このような副作用が起こる可能性についてよく説明した上で治療周期に入る必要がある (te Velde, et al, 1999)。

## Direct Intrauterine Insemination(DIPI)

DIPI は Forrler によって始められた手技であり、原因不明不妊 56 周期の 14% に妊娠が成立したと報告されている (Forrler et al, 1986)。しかし、その後の報告では、あまり良い成績はみられず、Hovatta らによる randomized study によれば、IUI と DIPI の妊娠率に差を認めなかったとしている (Hovatta et al, 1990)。このようなことから、現在 DIPI は原因不明不妊の治療として IUI より有効とは考えられず、あまり行なわれていない。

## GIFT と ZIFT

GIFT は本来、原因不明不妊が最も良い適応となる (Ash et al, 1984)。しかし、受精したかどうかを確認できないという欠点もある。過排卵 + IUI と GIFT を比較した報告では、GIFT の方がはるかに妊娠率が高いというものと (Iffland et al, 1991)、両者に差を認めなかったというものがある (Abyholm T, 1992)。

また、GIFT と IVF を比較した報告では、両者の妊娠率に差を認めていない (Leeton et al, 1987)。GIFT は、腹腔鏡時に腹腔内を観察する事ができ、IVF より自然に近い妊娠となる反面、受精の確認ができず、IVF よりかなり侵襲が強い。一時原因不明不妊に対し広く行なわれた GIFT であるが、現在は IVF が主となり、あまり行なわれなくなっている。

ZIFT は GIFT と異なり、受精の確認ができる。しかし、prospective randomized study によれば、原因不明不妊に対する ZIFT の妊娠率は、IVF の妊娠率より高くはなかった (Amso et al, 1991)。IVF の方が ZIFT より侵襲が少なく、手技も煩雑ではなく、妊娠率が変わらないため、IVF より ZIFT を選択する施設は少ない。

## IVF

IVF は費用はかかるが、受精の確認ができる。HMG 単独と IVF を比較した報告では、HMG 単独の 3 周期の累積妊娠率が 22% であったのに対し、IVF の妊娠率は 1 周期で 17% あった (Simon et al, 1991)。原因不明不妊に対する IVF の周期あたりの妊娠率を、prospective, controlled and randomized study により調べたいいくつかの報告では、13.8 ~ 23% の成績であった (Audibert et al, 1989, Ashkenazi et al, 1989, Zayed et al, 1997)。原因不明不妊で IVF でも受精しない場合には、donor sperm を用いる事により、卵子に原因があるのか、精子に原因があるのかを推定する事ができる。IVF は費用はかかるものの、原因不明不妊の最終段階の治療として、今後益々広く行なわれるようになるだろう。

## 結論

これらの原因不明不妊に対する治療法を、妊娠率、副作用、患者年齢、費用、治療に費やす時間、患者の希望などの観点から比較し、最善の治療法を選択する。

ESHRE が 1991 年に行なった多施設共同研究によれば、原因不明不妊に対する治療周期あたりの妊娠率は、過排卵のみ：15.2%、過排卵 + IUI：27.4%、過排卵 + DIPI：27.0%、GIFT28.0%、IVF25.7%であった (Crosignani et al, 1991)。

また、最近の meta-analysis による各治療の周期あたりの妊娠率は、無治療：1.3～4.1%、IUI：3.8%、クロミフェン：5.6%、クロミフェン + IUI：8.3%、HMG：7.3%、HMG + IUI：17.1%、IVF：20.7%となっている (Guzick et al, 1998)。

原因不明不妊に対し治療を行なう際には、原因不明不妊の自然妊娠率との比較を常に考えなくてはならない。3年以内の原因不明不妊の約60%は、待機するだけで3年以内に妊娠する。しかし、時間が経つにつれ、周期あたりの妊娠率は低下する。年齢の影響は、卵巣刺激法の種類を問わず重要な問題である。40歳以上の HMG + IUI の 136 周期を検討した報告では、43 歳以上の患者には妊娠成立例がなかった (Corsan et al, 1996)。高齢の不妊婦人には妊娠するのに残された時間はない。治療の選択にあたっては、年齢が大きな要因となる。

現在の原因不明不妊に対する標準的な治療法は下記のようなものとなる。

Speroff ら (Speroff et al, 1999) の推奨する治療法：

比較的安価で、使いやすく、双胎率が 2 倍になるものの大きな副作用もないため、通常はクロミフェンが最初に用いられる。3、4 周期クロミフェンを用いた後、次の段階に進む。クロミフェンに IUI を加えても、あまり妊娠率が上がらないので、クロミフェンの次には、15%の妊娠率を期待して、HMG + IUI に移る事が多い。もちろん、クロミフェン + IUI も、費用や副作用の点から見れば、適切な治療である。自然周期の IUI と、IUI を行なわない hMG は、原因不明不妊の治療法として勧められない (Chaffkin et al, 1991, Huges et al, 1997)。そして、HMG + IUI を数周期行なっても妊娠しない場合には、IVF をはじめとする ART に移る。

Zayed ら (Zayed et al, 1999) の推奨する治療法

まず、クロミフェンまたはクロミフェン + IUI を 4 周期以下の範囲で行なう。次に HMG + IUI を 3 周期行なう。それでも妊娠しない場合には、ART のどれかに移る。

## 演者の考え方

多胎、OHSS を避けたいため、できるだけクロミフェンや HMG を使用しない妊娠を目指す。8 ヶ月間のタイミング指導の後、自然周期の IUI を 5 回行なう。当院の原因不明不妊に対する自然周期の IUI の妊娠率は、周期あたり 5.9%、患者あたり 18.7% である。当院の成績からみて、自然周期の IUI は行なう価値のある治療と認識している。これで妊娠しない場合には、クロミフェン + HMG + IUI を 3 周期行なう。過排卵 + IUI を最初から行なうと、多胎の可能性が高くなる。自然周期の IUI を 5 周期行なってから過排卵 + IUI を行なえば、時間はかかるものの、最終的な妊娠率はかわらず多胎妊娠を減らす事ができる。ただし、患者年齢が高い場合には早めに過排卵 + IUI を行なう。これで妊娠しない場合には IVF に移る。

しかし、今回多くの報告を読み、以下のような方法に変更する事も検討している。自然周期 + タイミング指導：4 周期 クロミフェン + タイミング指導：4 周期 自然周期 + IUI：3 周期 クロミフェン + IUI：3 周期 HMG + IUI：3 周期 IVF。

原因不明不妊の治療方針に絶対的なものはない。本質的な治療の流れはおさえつつ、各施設がそれぞれの考え方を取り入れ、各施設なりの治療方針を工夫されれば良いだろう。