

表 1 5 原因不明不妊症に対する各治療法のメタアナリシス

治療法	論文数	周期別妊娠率 (%)	(症例数)
経過観察	6	1.8	(23/597)
AIHのみ	9	4.0	(15/378)
クロミフェン	3	6.0	(37/617)
クロミフェン+AIH	5	6.7	(21/315)
hMG	13	7.7	(139/1806)
hMG+AIH	14	18.0	(207/1133)
IVF	9	22.5	(378/683)

(Guzick, D.S. et al. Fertil Steril 1998)

用いられる薬剤としてはクロミフェンまたはhMGがあげられる。最近まとめられたメタアナリシス^{56, 57)}によると、クロミフェンによる妊娠率の増加はそれほど大きくないが、簡便であることから依然第一選択として考えられている。Cochrane レビューでもプラセボよりもクロミフェンの方が有効である(妊娠率を2倍程度に上昇させる)⁵⁸⁾と現時点では結論されている。一方、GuzickらはhMGを用いると妊娠率がより高くなるとメタアナリシスで指摘しているが、クロミフェンとhMGを直接比較した論文が少なく、hMGが優れているとは述べていない(表15)。Cochrane レビュー⁵⁹⁾でもクロミフェンがhMGに明らかに劣るという証拠は無いとされて

いる。一方、原因不明不妊症に対する人工授精(AIH)の有効性に関してRandomized control trialとして初めて1990年に発表された報告⁶⁰⁾では効果が無いと報告された。しかしその後、人工授精の効果を認める報告⁶¹⁾もあり、加えて最近まとめられたメタアナリシスによると⁶²⁾人工授精単独での効果は認められないが、過排卵誘発との併用による有効性が報告されている。精液所見は変動しやすく、初期検査後に不良となっている症例も存在するため、人工授精を行う場合には精液検査所見に注意することも重要である。Cochrane レビューでは人工授精が有効かどうかについて現在プロトコルが発表されている。これ

表 1 6 原因不明不妊症に対する腹腔鏡術後の転帰

術中所見	術後6周期以内の 累積妊娠率 (%)	(症例数)
正常	44.4	(16/36)
36歳未満	48.4	(15/31)
36歳以上	20.0	(1/5)
癒着剥離	31.8	(7/22)

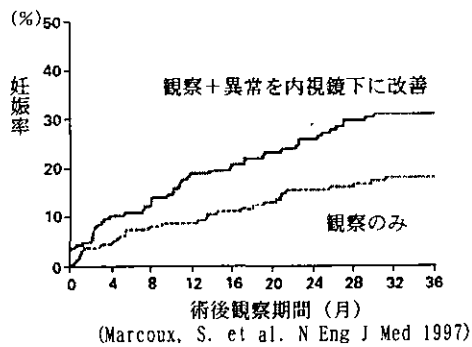


図12 原因不明不妊症に対する腹腔鏡手術後の妊娠率
らの報告をまとめると待機療法に比して過排卵誘発治療は2倍以上の妊娠率が期待でき、さらに人工授精を加えることで全体として5倍程度の妊娠率の上昇が期待できることになる。

3. 腹腔鏡検査

子宮卵管造影 (HSG) は不妊症の初期検査として重要であるが、感度は34-75%⁶³⁾と決して高くない。したがってHSGが正常であっても6ヶ月以上の積極的な治療で妊娠が成立しない場合には腹腔鏡検査を行うことを考える必要がある。腹腔鏡検査で明らかとなる病変には代表的なものとして子宮内膜症 (軽度)、卵管周囲癒着などがあげられ、その頻度は21%程度と報告⁶⁴⁾されている。これらの病変を内視鏡手術で取り除くと妊娠率が向上することが報告されており⁴⁶⁾、治療的意味合いからも腹腔鏡検査は時期を逸せず適応を考慮するべきである (図12)。

徳島大学での原因不明不妊症に対する腹腔鏡検査後の妊娠率を表16に示す。

異常が認められない原因不明不妊症患者の腹腔鏡手術後の妊娠率は44.4%と高く、何らかの因子が手術により腹腔内から除去される副次的効果も期待できる。したがって、術後も積極的な治療を続けることが重

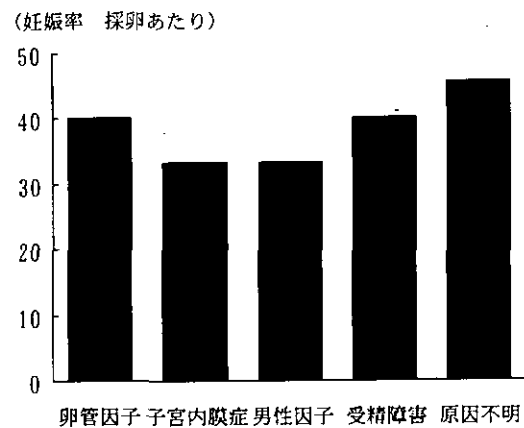


図13 不妊原因別にみたART妊娠率

要であることを患者に十分説明しておく必要がある。しかし、腹腔鏡検査で異常が見つかる症例はそれほど多くなく、また術後に積極的治療を行っても比較的高齢の症例では累積妊娠率が高く無いことから、35歳を越えるような症例にはARTの適応も同時に考える必要がある。

一方、腹腔鏡検査は侵襲を伴い、数日間の入院も必要であり、症状を有しない健康な女性に行う手術として負担が少なくない。最近、腹腔内に大きな病変を有しない患者に対しては局所麻酔下に骨盤内病変の有無を観察できる Transvagina Hydrolaparoscopy の有効性^{65, 66)}が報告されており、今後は全身麻酔を必要とする腹腔鏡を用いている症例の一部で取り入れられる可能性がある。

4. ART

原因不明不妊症に対する体外受精-胚移植の成績は約20%の妊娠率⁵⁶⁾とされている。加えて近年のART技術の向上により卵管不妊と同等の高い妊娠率を示し、徳島大学での成績も45.5% (採卵周期あたり) とより向上している (図13)。腹腔鏡検査後を含め長期間の治療でも妊娠にいたらない症例や、高齢のケースでは体外受精-胚移植が適応となる。

原因不明不妊症に対して体外受精を行うと受精率が極端に低い(受精障害)症例を10%程度に認める⁶⁷⁾。一方、卵管不妊でも10%程度に受精障害を認めることや、受精障害例に再度体外受精を行うと80%以上の症例で受精卵が得られる⁶⁸⁾ことから、真の受精障害例はもっと低頻度と考えられている。しかし、軽症の男性不妊症例に比べて原因不明不妊症で受精障害が高頻度に認められるので原因不明不妊症に体外受精を行う場合、前もって採卵した成熟卵の一部に顕微授精を行うことで確実に受精卵を得る試み⁶⁹⁾も行われている。

(1) 妊娠に至るまでの戦略と治療の問題点

単純に治療1周期あたりの妊娠率を比較するとARTが最も高い。しかし一方、治療に必要な患者負担や時間的制約に加えて、治療に伴う副作用である卵巣過剰刺激症候群や多胎妊娠が及ぼす患者あるいは社会への負担も考える必要がある。また、原因不明不妊症に対する過排卵誘発治療に関するこれまでのメタアナリシスでは多胎妊娠の頻度やhCG投与中止による影響が検討されていないものが多く、今後も総合的な検討が必要である。

原因不明不妊症では非特異的治療を辛抱強く続けることになり、途中で患者が治療に不安を感じることや、理解不足から積極的に治療に参加できず脱落することもある。客観的な統計学的データを患者の視線に立って十分説明し、患者の理解を得た上で治療を進めることも重要である。

F. まとめ

不妊症の原因別に治療指針の作成を試みた。これらの指針に沿って、効

率的、段階的に、適切な不妊治療が行われることが望ましい。

参考文献

- 1) 平成11年度倫理委員会登録・調査小委員会報告(平成10年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および平成12年3月における登録施設名)、日産婦誌、52:962-987、2000
- 2) 平成12年度倫理委員会登録・調査小委員会報告(平成11年分の体外受精・胚移植等の臨床実施成績および平成13年3月における登録施設名)、日産婦誌、53:1462-1493、2001
- 3) 今泉洋子:多胎妊娠の疫学.平成10年度厚生科学研究「わが国における生殖補助医療の実態とその在り方に関する研究」報告書(矢内原巧編)、pp74-89、厚生省、東京、1999
- 4) 水口弘司、青野敏博:生殖内分泌委員会報告、本邦におけるゴナドトロピン療法により成立した多胎妊娠に関する全国調査結果報告書.日産婦誌、47:1298-1303、1995
- 5) 青野敏博:Clomiphene療法の基礎と単独療法.産婦人科の進歩.28:407-409、1976.
- 6) Gysler M, March C, Mishell D, Bailey E: A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. Fertil Steril. 37(2):161-167, 1982.
- 7) 日本産科婦人科学会生殖・内分泌委員会:生殖・内分泌委員会報告(不

- 妊治療における卵巣過剰刺激症候群の発生頻度・対応及び転帰について) 日産婦誌 48: 857-861, 1996
- 8) Homburg R, Levy T, Rafael BG: A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 63:729-733, 1995
- 9) Andoh K, Mizunuma H, Liu X, Kamijo T, et al: A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 70:840-846, 1998
- 10) Martin KA, Hall JE, Adams JM, Crowley WF Jr: Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin-releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 77: 125-129, 1993
- 11) Filicori M, Flamigni C, Dellai P, Cognigni G, Michelacci L, Arnone R, Sambataro M, and Falbo A: Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 79: 1215-1220, 1994
- 12) Matsuzaki T, Azuma K, Irahara M, Yasui T, Aono T: Mechanism of anovulation in hyperprolactinemic amenorrhea determined by pulsatile gonadotropin-releasing hormone injection combined with human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*, 62:1143-1149, 1994
- 13) Kuwahara A, Matsuzaki T, Kaji H, Irahara M, Aono T: Induction of single ovulation by sequential follicle-stimulating hormone and pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment. *Fertil Steril* 64: 267-72, 1995
- 14) 松崎利也、三浦尚子、尾形理江、清川麻知子、桑原章、苛原稔: ゴナドトロピン療法の副作用防止産婦実録、51 (13):2213-2221, 2002.
- 15) 水口弘司、青野敏博、苛原稔、伊吹令人、岡村均、武谷雄二、玉舎輝彦、中村幸雄、寺川直樹、森崇英: 本邦婦人における多嚢胞性卵巣症候群の治療法に関する小委員会 (平成5年度 平成6年度) 検討結果報告. 日産婦誌 47: 1287-1297, 1995
- 16) Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH.: A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 41:844-848, 1984
- 17) 東山秀聲、藤井正博、山田俊夫、他: Clomiphene とそのバリエーション療法による排卵の誘発ならびに妊娠の成立. 日不妊会誌 27:324-333, 1982
- 18) Parsanezhad MZ, et al: Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepi-androsterone sulfate levels: a prospective,

- double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 78: 1001-1004, 2002
- 1 9) Murdoch AP, McClean KG, Watson MJ, et al: Treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome with bromocriptin. *Br J Obstet Gynecol* 94: 358- 365, 1987.
- 2 0) Parsanezhad ME, Alborzi S, Jahromi BN: A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptine in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. *Int J Fertil Womens Med* 47: 272-277, 2002.
- 2 1) 久保田俊郎、鎌田周作、生山 博、他: Clomiphene 無効の多嚢胞性卵巣症群における Bromocriptine-clomiphene-Gonadotropin 併用療法の検討、*日産婦誌* 40: 323-330, 1988
- 2 2) Donesky BW, Adashi EY: Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril* 63:439-463, 1995
- 2 3) Farquhar C, Vandekerckhove P, Liliford R: Laparoscopic "Drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software
- 2 4) Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 18:774-800, 1997
- 2 5) 松崎利也、苛原 稔、青野敏博: PCOS *臨婦産* 54 (4):416- 424, 2000.
- 2 6) Lord JM, Flight IHK, Norman RJ: Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, pioglitazone, D- chiro- inositol) for polycystic ovary syndrome (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software
- 2 7) Moghetti P, Castello R, Negri C, et al :Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 85: 139-146, 2000
- 2 8) 武谷雄二 他: CG-101 (カバサル錠) の高プロラクチン血症および乳汁漏出症患者に対する第 III 相二重盲検比較試験 *産科と婦人科*、70:830-843, 2003
- 2 9) 武谷雄二、藤本征一郎、佐藤和雄 他: CG-101 (カバサル錠) の高プロラクチン血症および乳汁漏出症患者に対する長期投与試験 *産科と婦人科*、70:1125- 1137, 2003
- 3 0) Aono T, et al :Effect of triiodothyronine treatment on prolactin secretion in patients with amenorrhea-galactorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 44:8-14, 1977
- 3 1) Molitch ME, Thorner MO, Wilson C.: Management of prolactinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 82: 996

- 1000, 1997
- 3 2) 小野昌美、三木伸泰、川俣貴一、
他：cabergoline によるプロラクチ
ノーマ 54 症例の治療成績. 日内泌
誌 78(Supple):38-42, 2002
- 3 3) Mol BW, et al: Is hystero-
salpingography an important tool
in predicting fertility outcome?
Fertil Steril 67: 663-669, 1997.
- 3 4) Maas JW, et al: Pregnancy rate
following normal versus abnormal
hysterosalpingography findings:
a meta-analysis. Gynecol Obstet
Invest 43: 79-83, 1997.
- 3 5) Johnson N, et al: Tubal
flushing for subfertility.
Cochrane Database Syst Rev. 2002;
(3): CD003718
- 3 6) Johnson NP, et al:
Postoperative procedures for
improving fertility following
pelvic reproductive surgery.
Cochrane Database Syst Rev. 2000;
(2): CD001897.
- 3 7) Gomel V; Sopingoovariolysis
by laparoscopy in infertility.
Fertil Steril 40: 607-611, 1983.
- 3 8) Mattler L, et al: Treatment of
female infertility due to tubal
obstruction by laparoscopy.
Fertil Steril 32: 384-388, 1979.
- 3 9) Reich H, et al: Laparoscopic
tubal anastomosis. J Am Assoc
Gynecol Laparoscop 1:16-19, 1993.
- 4 0) 長田 尚夫ら：マイクロサージェ
リーによる卵管形成術成績—ア
ンケート調査より. 産婦人科マイク
ロサージェリー学会誌 8: 43-45,
1995.
- 4 1) 関 守利：腹腔鏡下大量通水療
法. 臨婦産 52: 843-847, 1998.
- 4 2) Sueoka K, et al: Falloposcopic
tuboplasty for bilateral tubal
occlusion. A novel infertility
treatment as an alternative for
in-vitro fertilization? Hum
Reprod 13: 71-74, 1998.
- 4 3) Watson A, et al: Techniques for
pelvic surgery in subfertility.
Cochrane Database Syst Rev 2000;
(2): CD000221.
- 4 4) Johnson NP, et al: Surgical
treatment for tubal disease in
women due to undergo in vitro
fertilisation. Cochrane Database
Syst Rev. 2001;(3): CD002125.
- 4 5) Surrey ES, et al: Laparoscopic
management of hydrosalpinges
before in vitro
fertilization-embryo transfer:
salpingectomy versus proximal
tubal occlusion. Fertil Steril
75: 612-617, 2001.
- 4 6) Marcoux S, et al : Laparoscopic
surgery in infertile women with
minimal or mild endometriosis. N
Engl J Med 337 : 217-222, 1997.
- 4 7) Gruppo Italiano: Ablation of
lesions or no treatment in minimal
-mild endometriosis in infertile
women: a randomized trial. Hum
Reprod 14: 1332-1334, 1999.
- 4 8) Jacobson TZ, et al:
Laparoscopic surgery for
subfertility associated with
endometriosis. Cochrane Database
Syst Rev. 2002;(4): CD001398
- 4 9) Collins JA, Crosignani PG:
Unexplained infertility: a review
of diagnosis, prognosis,
treatment efficacy and management.
Int J Gynaecol Obstet 39:
267-275, 1992.

- 5 0) Kamada M, et al: Blocking of human fertilization in vitro by sera with sperm-immobilizing antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 153: 328-331, 1985.
- 5 1) Nakagawa K, et al: Quality of embryo does not affect the implantation rate of IVF-ET in infertile women with antisperm antibody. *Fertil Steril* 72: 1055-1060, 1999.
- 5 2) Hull MG, et al: Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291: 1693-1697, 1985.
- 5 3) Templeton AA and GC Penney: The incidence, characteristics, and prognosis of patients whose infertility is unexplained. *Fertil Steril* 37:175-182, 1982.
- 5 4) Dodson WC and AF Haney: Controlled ovarian hyper-stimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 55: 457-467, 1991.
- 5 5) Zikopoulos K, et al: Homologous intrauterine insemination has no advantage over timed natural intercourse when used in combination with ovulation induction for the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 8: 563-567, 1993.
- 5 6) Hughes E: The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 12: 1865-1872, 1997.
- 5 7) Guzick DS, et al: Efficacy of treatment for unexplained infertility. *Fertil Steril* 70: 207-213, 1998.
- 5 8) Hughes E, J Collins, P Vandekerckhove: Clomiphene citrate for unexplained subfertility in women. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000(3): CD000057.
- 5 9) Athallah N, M Proctor, NP Johnson: Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(3): CD003052.
- 6 0) Martinez AR, et al: Pregnancy rates after timed intercourse or intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin stimulation of normal ovulatory cycles: a controlled study. *Fertil Steril* 55: 258-265, 1991.
- 6 1) Crosignani PG, Walters DE, Soliani A: The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Human Reproduction (Oxford, England)* 6: 953-958, 1991.
- 6 2) Zeyneloglu HB, et al: Comparison of Intrauterine Insemination with Timed Intercourse in Superovulated Cycles with Gonadotropins: A Meta-analysis. *Fertil Steril*

- 69: 486-491, 1998.
- 6 3) Rice JP, SN London, DL
Olive: Reevaluation of
hysterosalpingography in
infertility investigation.
Obstet Gynecol 67: 718-721,
1986.
- 6 4) Henig I, et al:
Hystero-salpingography,
laparoscopy and hysteroscopy
in infertility. A comparative
study. J Reprod Med 36:
573-575, 1991.
- 6 5) Gordts S, et al:
Transvaginal hydrolaparoscopy
as an out-patient procedure for
infertility investigation. Hum
Reprod 13: 99-103, 1998.
- 6 6) Fujiwara H, et al:
Usefulness and prognostic
value of transvaginal
hydrolaparoscopy in infertile
women. Fertil Steril 79:
186-189, 2003.
- 6 7) Aboulghar MA, et al:
Management of long-standing
unexplained infertility: A
prospective study. Am J
Obstet Gynecol 181: 371-375,
1999.
- 6 8) Lipitz S, et al: Complete
failure of fertilization in
couples with mechanical
infertility: implications for
subsequent in vitro
fertilization cycles. Fertil
Steril: 863-866, 1994.
- 6 9) Hershlag A, et al: In vitro
fertilization
intracytoplasmic sperm
injection split: an
insemination method to prevent
fertilization failure. Fertil
Steril 77: 229-232, 2002.

配偶子・胚提供を含む統合的生殖補助技術のシステム構築に関する研究

—不妊原因に応じた最適な不妊治療の選択指針の確立に関する研究，その2—
(男性不妊症，生殖補助医療の治療指針に関する研究)

分担研究者 柳田 薫 福島県立医科大学医学部産科学婦人科学教室助教授

(研究要旨) 男性不妊症および生殖補助医療の診療指針を作成することを目的とした。まず、生殖補助医療の診療指針については、配偶者間人工授精は自然妊娠が期待できない男性因子例と機能性不妊が適応となる。精子濃度 500 万/ml 未満または運動率 10% 未満の男性不妊症では有効性の評価を 3~7 回で、それ以外の症例では 7 回で行い、機能性不妊症でも 3~7 回で行う。無効と判断した場合には体外受精を考える。体外受精は卵管性不妊症および人工授精が無効な男性不妊症あるいは機能性不妊症、免疫性不妊症が適応となる。そして、有効性を評価可能な実施回数は卵管性で 6 回、男性因子で 5 回、機能性で 3 回である。なお、卵管水腫がある場合には腹腔鏡にて治療を行った後に体外受精を行う。顕微授精は体外受精の受精障害例と重症男性不妊症が適応となり、有効性を評価可能な実施回数はそれぞれ 4 回と 5 回である。実際には、年齢などの因子も考慮に入れる。無精子症では泌尿器科医の診断および治療が不可欠であり、TESE を行う前に男性の染色体検査および造精機能関連遺伝子異常の検査を行うことが望ましい。男性不妊症では主たる治療法は生殖補助医療である。

共同研究者

佐藤 章 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学教室教授
片寄治男 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学教室講師
呉竹昭治 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学教室助手
林章太郎 福島県立医科大学医学部
産科学婦人科学教室助手

A. 研究目的

男性不妊症の治療指針と生殖補助医療技術(以下 ART)を行うために満たすべき基準(適応)および治療指針を作成することを目的とした。男性不妊症

の治療は ART と密接に関連するので、ここでは ART の治療指針を述べ、後に男性不妊症の治療指針を述べる。

B. 人工授精，体外受精・胚移植，顕微授精の治療指針

I. 人工授精

人工授精は配偶者間人工授精(Artificial insemination with husband semen: AIH)とする。

1. 適応

自然妊娠が期待できない男性因子例とタイミング指導(排卵誘発剤併用例も含む)を行っても有効でなかった例が適応となる。

1.治療指針

治療指針には AIH について妊娠が期待できる実施回数が重要である。この点について調査を行った結果を平成 12 年度、および平成 13 年度厚生科学研究費補助金(子ども家庭総合研究事業)研究報告書(以下、それぞれ平成 12 年度報告書、平成 13 年度報告書とする)に報告しており、これを参考に治療指針について考察した。なお、以下の本研究において妊娠を期待できる実施回数とは、全妊娠例の 80%が妊娠した回数と定義した¹⁾。また、精液所見の評価は WHO の精液診断基準²⁾に基づいている。

平成 12 年度報告書では、WHO の診断基準にもとづいて 1223 周期を分類した。精液所見が正常な症例が全体の 44.6%、乏精子症が 5%、乏精子無力症が 12%、精子無力症が 39%であった。妊娠症例における精子濃度と精子運動率は、男性因子群と精液所見正常群との間に傾向を認めなかったが、精子濃度が $5 \times 10^6/\text{ml}$ または運動率が 10%未満では妊娠例を認めなかった。精液所見正常群(546 治療周期)の妊娠数は 20 例で妊娠に要した平均治療回数は 4.0 回であり、男性因子群(677 治療周期)の妊娠数は 16 例で妊娠に要した平均治療回数は 5.4 回であり、この両群に有意差を認めなかった(t-test)。

日本での AIH の妊娠率について考察した。平成 12 年度報告書での自施設の治療周期当たりの妊娠率(対周期妊娠率)は 2.9%、症例当たりの妊娠率(対症例妊娠率)が 12.9%であった。妊娠例のうち分娩に至ったのが 20 例(55.6%)、流産となったのが 9 例(25.0%)、子宮外妊娠が 2 例(5.6%)であった。全症例の精液検査の平均値は精子濃度が $63.0 \times 10^6/\text{ml} \pm 51.6(\text{SD})$ 、精子運動率が $47.8\% \pm 2.7(\text{SD})$ であった。1991 年から検索し得た範囲での国内各施設の論文報告を大学病院からの報告に限定して年代順に表 1 に示した³⁾⁻¹⁴⁾。対症例妊娠率は 7.5 - 38.5%とばらつきが見られたものの、対周期妊娠率は 4.0 - 9.7%であり、10%を越える施設が認められなかった。

AIH 実施回数当たりの累積妊娠率を図 1 に示し

た。10 回目までの AIH 治療周期が総治療周期に占める割合が 91.1% (1114 周期) で、妊娠症例の 91.1% (33 例) が 10 回以内に妊娠していた(11 回目が 1 例、13 回目が 1 例、25 回目で妊娠した症例が 1 例認められた)。妊娠に要した治療回数の平均は $4.6 \pm 3.6(\text{SD})$ 回であった。1 - 2 回の AIH で妊娠する症例が多く、全妊娠例の約 40%が含まれていた。AIH の実施回数が 8 回目以降では妊娠例がほとんど得られず、総治療周期の 82.1%が 7 回以内の治療回数であること、また全妊娠症例の 80.6%が 7 回以内に妊娠していることを考慮すると、AIH で妊娠を期待できる実施回数は 7 回であると思われた。Keck らは 4 周期までに妊娠例の 88%が妊娠していたので、4 周期までに妊娠が成立しなければ他の治療を考慮するべきではないかと報告した¹⁵⁾。廣瀬は 1311 例、3279 周期の AIH 治療を施行し、対周期妊娠率が 9.7%であり、AIH が 5 回以上となったら再検査を行い治療方針の再考、あるいは IVF への切り替えが必要であると報告した¹²⁾。檜尾らは周期妊娠率が 6.7%で、累積妊娠率は実施 6 周期でプラトーに達したと報告した¹⁶⁾。この様に諸家によって施行すべき AIH の回数が異なるのは、AIH 実施例中の男性不妊例と機能性不妊例の割合の相違に関係しているのかもしれない。久慈らは適応や年齢を考慮し、AIH の有効性が低い症例は 2 - 3 回までとし、逆に可能性が高い症例では 4 回以上 AIH 治療を続けても良いと述べている¹⁷⁾。

平成 12 年度報告書での検討症例では、AIH が実施されている症例の 56%が男性因子を持つ症例であり、精液正常所見の症例、つまり機能性不妊症の症例と比較すると、妊娠に至るまでの治療回数が多い傾向を認めたが、精液パラメーターに関わらず妊娠例が得られていることから、精液パラメーターによって AIH の適応を決定することは非常に困難であると思われた。しかし、Dickey らは 8051 周期、4000 例を対象とした原精液所見で、運動精子数 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 未満または運動率 30%未満の症例では周期あたり妊娠率 3.2%であり、3 周期の累積妊娠率が 10%でプラトーに達したと報告して

著者 (施設名)	報告年	症例数	実施 周期数	対症例妊娠 率(%)	対周期妊 娠率(%)	症例当たり の平均施行 回数	妊娠例の平 均施行回数
後藤ら ³⁾ (京 都)	1991	40	75	7.5	4.0	—	
藤本ら ⁴⁾ (京都府立)	1992	154	336	15.6	7.4	2.2	
松岡ら ⁵⁾ (大阪市立)	1992	151	325	14.6	6.8	2.2	
武田ら ⁶⁾ (愛 媛)	1993	56	135	17.8	7.4	2.4	1.6
飯田ら ⁷⁾ (順天堂)	1993	268	700	20.9	8.0	2.6	
石原ら ⁸⁾ (埼 玉)	1993	122	410	20.5	6.1	3.4	6.3
森 ら ⁹⁾ (札 幌)	1995	91	552	38.5	6.3	6.1	
桑原ら ¹⁰⁾ (徳 島)	1996	56	266	23.2	4.9	4.8	
朱垂ら ¹¹⁾ (広 島)	1997	62	311	22.6	4.5	5.0	
廣瀬ら ¹²⁾ (滋 賀)	1998	1311	3279	24.3	9.7	—	
保條ら ¹³⁾ (愛 知)	1999	88	651	29.5	4.0	7.4	
小原ら ¹⁴⁾ (自 治)	2000	382	1493	38.0	9.7	3.9	
著者ら(福島県立)	2004	279	1223	12.9	2.9	4.7	4.6

表 1 大学病院における人工授精の成績に関する論文報告(会議録を含む)

いる¹³⁾。我々の検討でも精子濃度が $5 \times 10^6/\text{ml}$ 未満、あるいは精子運動率が 10%未満の重症男性因子の症例からは妊娠例が得られていないので、これらの症例では早期に IVF-ET 等、他の ART へ移行すべきと考えられた。

精液所見正常例だけを見ると 4 回目以降では妊娠数の伸びが認められなかった(図 1)。森らは 91 名、552 周期を対象として検討を行い、機能性不妊症では妊娠例全例が 5 回以内に妊娠したと報告している⁹⁾。実際、当科でも 1 回目から 3 回目で妊娠した症例は、精液所見正常例が 12 例(80.0%)と多かったのに対し、4 回目から 8 回目で妊娠した症例では精液所見正常例は 4 例(28.6%)しかなく、1 回目から 3 回目で妊娠した症例に有意に精液所見正常者が多かった($p < 0.01; \chi^2 \text{test}$)。平均精子濃度はそれぞれ $98.9 \times 10^6/\text{ml}$ 、 $50.7 \times 10^6/\text{ml}$ ($p < 0.01; t\text{-test}$)、平均精子運動率は 65.9%、39.7% ($p < 0.01; t\text{-test}$) であり、早期に妊娠する群が精子濃度、運動率ともに有意に高かった。

機能性不妊症は原因が特定されている他の不妊

症に比して、待機的治療が選択されやすいために、治療期間の長期化が認められ問題となるところである。機能性不妊症での AIH の有効性は 3 回以内に得られることが多いので、少なくとも 3 回実施して妊娠が得られない場合には IVF-ET などの ART に早期に移行すべきと考えられた。

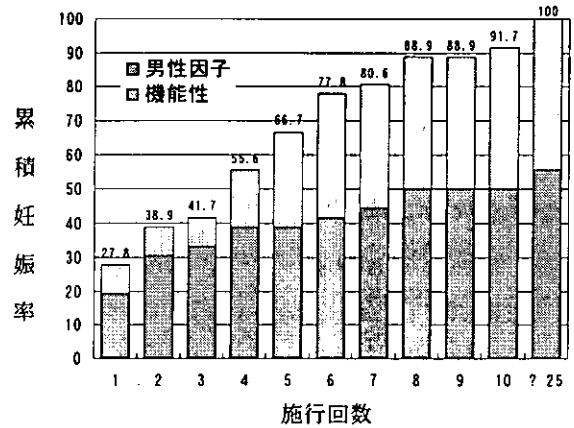


図1 全妊娠症例に占めるAIH施行回数による累積妊娠率

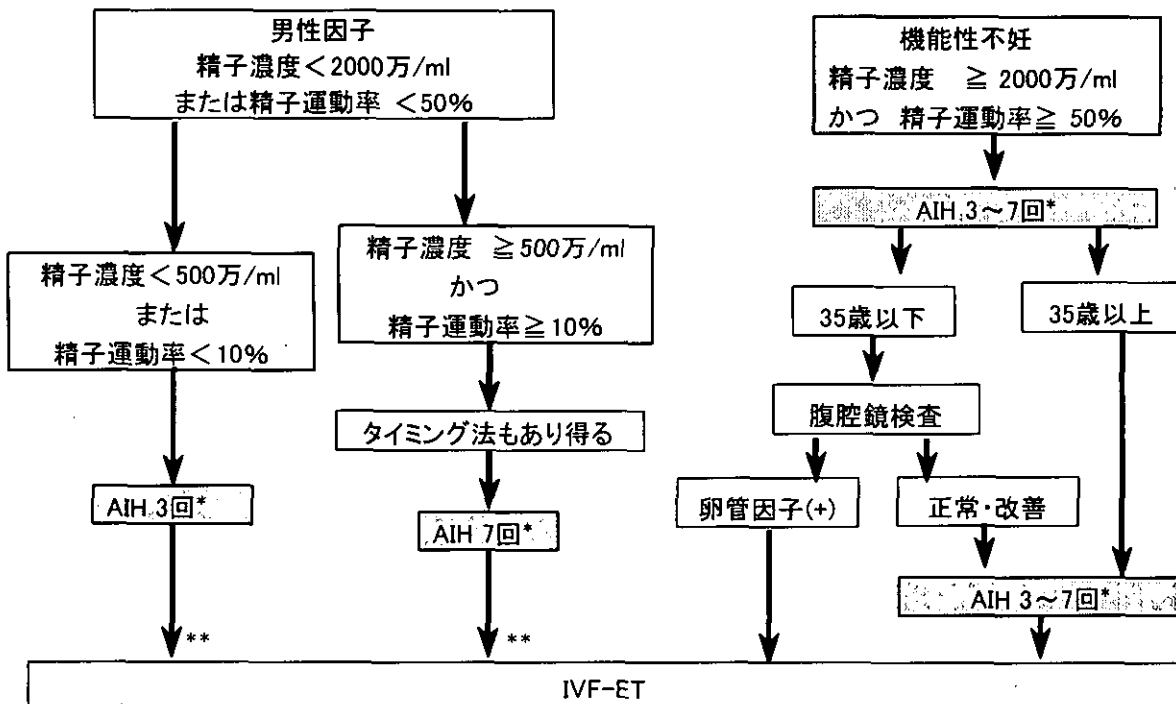


図2 精液所見によるAIH治療指針
機能性不妊の指針については苛原報告を参照のこと
* AIHは過排卵誘発併用法が望ましい
** 詳細は男性不妊症の治療指針を参照

以上より、有効性から判断した精液所見によるAIHの治療指針を図2にフローチャートで示した。まず、精液所見が正常な機能性不妊の症例は軽度の障害が原因の場合には早期に妊娠することが多く、それ以外はAIHでは有効な治療とはなりにくいことから、有効実施回数は少なくとも3回が妥当と考えられたが、個々の症例によって考慮されるべきと考え、推奨実施回数を3~7回とした(7回はAIH全体での有効性評価回数である)。

精液所見に異常を認める症例では各治療周期の精液所見のばらつきがあるため、7回までが有効実施回数と考えられるが、最も重症な症例(精子濃度 5×10^6 /ml未満、運動率10%未満)ではAIHの有効性を認めなかったが、精液検査を兼ねた意味で3回終了した時点でIVF-ETやICSIなどのARTに早期に移行すべきと考えられた。

精子濃度が 5×10^6 /ml以上、あるいは精子運動率が10%以上の症例では多少とも妊娠例が得られるので、個々の症例事に判断しタイミング法もあり得る。この検討については男性不妊症の項を参照のこととする。

また、AIH単独とAIHに過排卵誘起法を併用した場合では、後者の妊娠率が高いとの苛原報告(研究報告その1)があるので、AIHを行う場合には過排卵誘起法の併用が望ましいとした。

2. インフォームドコンセントの要点

AIHにおけるインフォームドコンセントの要項を箇条書きに述べる。

- ① AIHの概要の説明
- ② AIHの適応についての説明
- ③ AIHのプロトコルおよび手技の説明
- ④ AIHの成績についての説明
- ⑤ AIHの副作用についての説明
- ⑥ AIHで妊娠した場合の妊娠の予後についての説明
- ⑦ AIHで妊娠した場合の児に対する危険性についての説明
- ⑧ AIHの費用についての説明

II. 体外受精・胚移植

1. 適応

体外受精・胚移植(In vitro fertilization and embryo transfer: IVF-ET)の適応は、以下の4つである。

- ① 卵管性不妊症
- ② 人工授精が有効でなかった、あるいは有効でないと考えられる男性不妊症
- ③ 人工授精が有効でなかった機能性不妊症
- ④ 免疫性不妊症

2. 治療指針

治療指針には IVF-ET を実施した場合の妊娠が期待できる実施回数が重要である。この観点から、現在までの治療回数と妊娠に関して自験例と論文報告を調査した。発表論文のうち多くの母集団で検討しているのは FIVNAT(French In Vitro National)¹⁹⁾と Templeton et al.²⁰⁾および Meldrum et al.²¹⁾の3つである。FIVNAT は 1986～1990 年に施行された IVF-ET に関する多施設登録データを報告した。実施回数別の臨床妊娠率では 1 回から 8 回までの各群と 9 回以上の実施群の成績をまとめた。それによれば、実施回数とともに患者年齢が有意に上昇しているものの、各回において 15～19%の臨床妊娠率を得ており、累積妊娠率で 80%を超えたのは 9 回以上の実施であった¹⁹⁾。Templeton らは、1～6 回施行の各回と 7～10 回施行群、11 回以上群での生産率について検討している。結果は回数を追うごとに生産率が初回の 16.0%から 11 回以上群の 6.8%まで有意に低下したと報告したが累積生産率に関するデータはない²⁰⁾。Meldrum らは自験例を含めて比較的多数の文献を分析し、1～4 回施行の各回と 5 回施行以上群での臨床妊娠率、生産率について検討を行った²¹⁾。臨床妊娠率は施行 1～4 回の間で有意差を認めず、1 回施行群と 5 回以上施行群間で有意差を認めた。また、生産率は 1 回施行群と 4 回施行群および 1 回施行群と 5 回以上施行群の間で有意差を認めた。また、これらの 3 報告すべてに夫人年齢の上昇につれての妊娠率の低下が指摘され、中でも有意な

低下が 38～39 歳から認められた。また、IVF-ET は 5 回以上の実施で妊娠率の低下があるので、有効性の観点からは 5 回以上の実施には慎重を要すると思われた。

一方、IVF-ET による治療の限界を検討する上で、臨床妊娠例を後方視的に検討することは意義があるが、妊娠例を母集団とした累積妊娠率を検討した研究は乏しい。さらに IVF-ET の適応、卵管水腫の有無、患者年齢（特に夫人）など成績に影響する因子の存在を考慮に入れた詳細な検討が必要であるので、さらに以下の検討を行った。

当施設における IVF-ET 後の臨床妊娠例の調査

1998 年 1 月から 1999 年 12 月まで、福島県立医科大学附属病院において実施された通常 IVF 331 治療周期の内、2 個まで胚移植が可能でありかつ臨床的妊娠が成立した 47 症例を対象として施行回数、適応（機能性不妊、男性因子、卵管因子）および夫人年齢と妊娠の有無について調査した。この結果は平成 12 年度研究報告で報告した¹⁾。結果の概要は以下の通りであった。

（結果）

1) 適応別累積妊娠率(図 3)

- ① 卵管因子；約 9 割の症例が 6 回目以内の妊娠成立であった。
- ② 男性因子；全例が 5 回目以内の妊娠成立であった。
- ③ 機能性不妊；全例が 3 回目以内の妊娠成立であった。

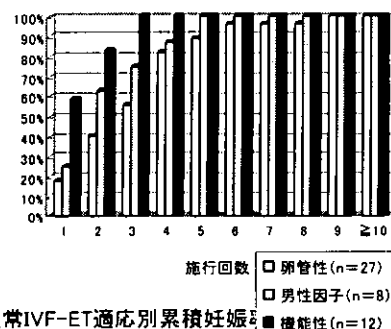


図3 通常IVF-ET適応別累積妊娠率

2) 夫人年齢別累積妊娠率

夫人年齢は IVF-ET 施行時とし、38 歳を境に 2 群に分けて検討したところ、38 歳以上では施行 4 回でプラトーに達し、5 回目以降の妊娠は確認されなかった(図 4)。

IVF-ET での妊娠成績と卵管水腫の有無についての相関の検討を平成 12 年度研究報告では行ってない。この点について発表論文での検討を行った。卵管水腫がたとえ片側であっても、このことが IVF-ET の成績に重大な影響を与える因子となることを証明する報告が多数存在する。卵管水腫の内容液は液中の微生物、エンドトキシン、サイトカインなどの存在や、酸化的ストレス、栄養素の欠乏による embryo toxic な作用、また液の子宮内腔への漏出は子宮内膜への機械的、化学的影響を惹起し、不妊と密接に関係する²²⁾²³⁾。したがって、IVF-ET 施行前の卵管水腫切除は妊娠率向上に有利に働き、臨床的にも良好な成績が報告されている²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾。一方、卵管水腫に対する卵管形成術の有効性についてのエビデンスも多数存在し、卵管狭部腫脹が 2cm 以内、卵管采が正常であることなどを適応として、妊娠性を回復できる条件を満たすものだけに十分なインフォームドコンセントを得た上で施行すべきである²⁷⁾²⁸⁾。

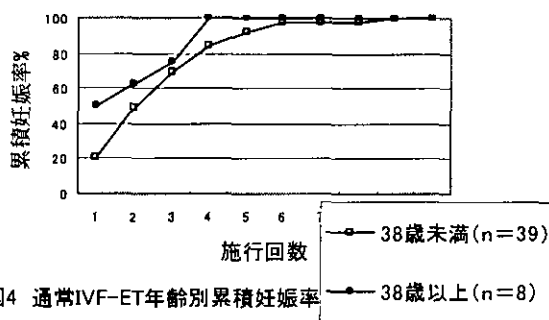


図4 通常IVF-ET年齢別累積妊娠率

IVF-ET 後の受精障害の取り扱い

IVF-ET では受精率何%以下を受精障害とするか、また一度でも受精障害が確認されれば ICSI の適応としてよいのかを明らかにする必要がある。平成 12 年度研究報告でも報告したが、今回は調査期間を拡大し、平成 9 年 1 月から平成 13 年 12 月までの 5 年間に福島県立医科大学附属病院におい

て実施された IVF-ET を実施した治療周期のうち、媒精に至らなかった周期を除いた 919 周期 491 症例を対象として、初回 IVF 311 周期(平均年齢 33.5 歳)中、続いて 2 回目の ART(IVF-ET および卵細胞質内精子注入法)が実施されていた 145 周期と、初回以外で IVF-ET を行った 600 周期中受精率が 0%であった 87 周期中、その後に ART が実施された 40 周期を抽出し、前後の ART の受精成績を調査した。

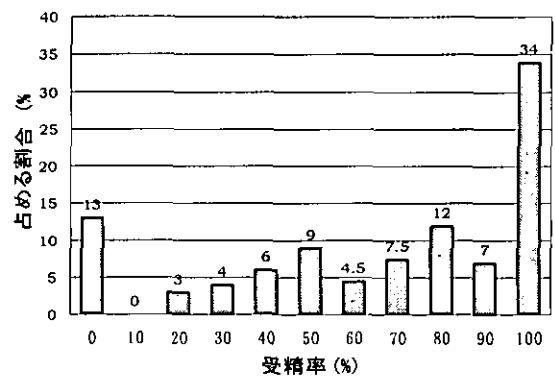


図5 通常 IVF 後受精率の全周期に占める割合

受精率 0%の周期は 135 周期(平均年齢 34.8 歳)あり全周期の 14.7% (135/919) を占めた。採卵数が 10 個以上の周期が少ないため、受精率が 1~10%の周期は 1 例も認めなかった(図 5)。初回 IVF-ET で受精率 0%の 37 周期(平均年齢 34.8 歳)中 2 回目 ART を行った 20 周期のうち、2 回目 ART として IVF-ET を選択した周期は 10 周期(50%=10/20)であり、そのうち 2 回目に行った IVF-ET で受精不成立となったのは 4 周期(40%=4/10)であった。2 回目に ICSI を選択した周期は 10 周期であり全て受精が成立した。また初回以外の IVF-ET の受精率が 0%で、その後に ART を行った 40 周期(平均年齢 36.3 歳)のうち、続く ART として IVF-ET を行った症例は 24 周期(60%=24/40)であり、その際の受精不成立は 7 周期(29%=7/24)であった。ICSI を選択した周期

は 16 周期であった。初回 IVF・ET の受精障害例が 2 回目に IVF・ET が選択され再び受精不成立となるリスクは 40% (4/10)、初回以外の受精障害例で続いて行われた IVF・ET で再び受精不成立となるリスクは 29% (7/24) となり、いずれも全体の受精障害の出現率 14.7% (135/919) と比べて有意に高かった。したがって、IVF・ET での受精障害とは受精率が 0% の場合と考えてよく、一度 IVF・ET で受精障害となった場合には次回の IVF・ET でも受精障害となるリスクが高く、採卵等の侵襲的手技に伴う副作用のリスクを患者婦人が負っていることを考慮すると、受精障害例として ICSI を選択すべきであることが示唆された。

以上を総括し治療指針をまとめると以下のようになる。また、図式化したものが図 6 である。

- ① IVF・ET の適応により有効回数が異なる。すなわち、卵管性不妊症は 6 回、男性因子不妊症では 5 回、機能性不妊症は 3 回まで有効性を認める。
- ② 卵管水腫を有する症例では卵管切除あるいは卵管形成術（温存の適応がある症例に限る）後 6 回まで有効である可能性が高い。
- ③ 初回 IVF・ET で受精障害を認めた例では ICSI を選択し、以後の有効回数は ICSI に関する検討に準ずる。
- ④ ①から③は夫人年齢が 38 歳未満の症例に対する指標とすべきである。38 歳以上の症例に関する IVF・ET の有効性は個別に対応すべきであるが、5 回以上の施行は有効性が極めて乏しい。

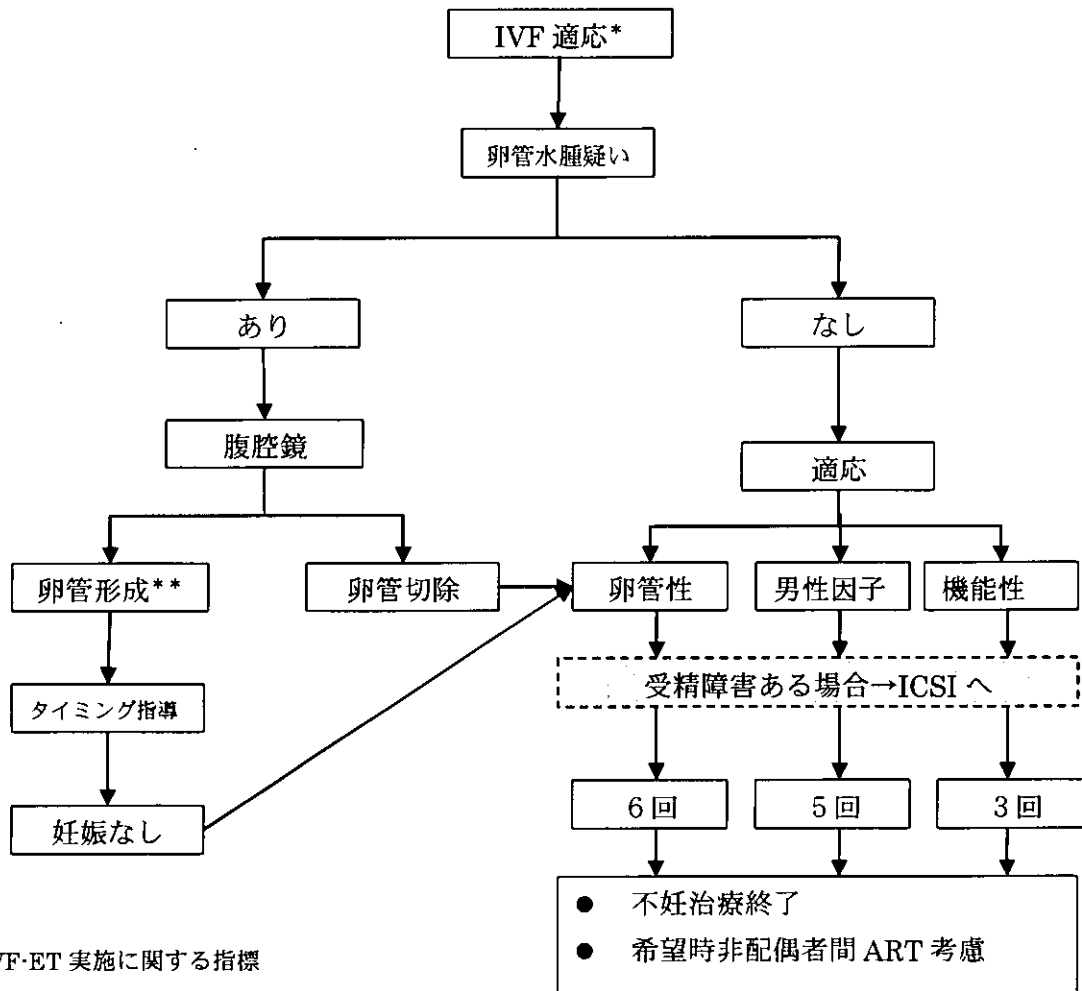


図 6 IVF・ET 実施に関する指標

* 子宮卵管造影検査が行われていること。

** 妊孕性を回復できる条件（卵管狭部腫脹が 2cm 以内、卵管采が正常）を満たし、かつ十分なインフォームドコンセントを得た症例であること。

3.インフォームドコンセントの要点

IVF-ET におけるインフォームドコンセントの要項を箇条書きに述べる。

- ① IVF-ET の適応についての説明
- ② IVF-ET のプロトコールおよび手技の説明: 卵巣刺激法, 採卵法, 胚移植法, 黄体維持療法など
- ③ IVF-ET の成績についての説明
- ④ IVF-ET の副作用についての説明: 多胎妊娠の発生率, 卵巣過剰刺激症候群の発症のリスクなど
- ⑤ IVF-ET の妊娠した場合の妊娠の予後についての説明: 流産率, 子宮外妊娠, 内外同時妊娠など
- ⑥ IVF-ET の妊娠した場合の児に対する危険性についての説明: 遺伝的リスク, 妊娠・分娩の経過など
- ⑦ IVF-ET の治療費についての説明

III. 顕微授精

顕微授精にはいくつかの方法があるが、顕微授精の中でもっとも有効と考えられ、現在行われている顕微授精の中でもっとも多く実施(98%以上)されている卵細胞質内精子注入法(Intracytoplasmic sperm injection: ICSI)について述べる。

1.適応

ICSI の適応は日本産科婦人科学会の会告「顕微授精法の臨床実施に関する見解」(1992 年)に従うことが求められる。会告によると「難治性の受精障害でこれ以外の治療によっては妊娠の見込みがないか極めて少ないと判断される夫婦のみを対象にする」と定められている。具体的には以下の2つである。

- ① IVF-ET で受精が得られなかった場合
- ② 高度の男性不妊症例で IVF-ET で受精が得られないと予測される場合

2.治療指針

治療指針には ICSI を実施した場合の妊娠が期待できる実施回数が重要である。現在では精巣上体精子回収法 (microsurgical epididymal sperm aspiration : MESA), 精巣精子回収法(testicular sperm extraction : TESE)などを併用し無精子症患者夫婦においても妊娠が可能となり ICSI の適応が大きく拡大されているが、適応外患者への ICSI の乱用を避けるためにも適切な基準を設ける必要がある。また無効な治療を繰り返すことを避けるために適切な実施回数の上限を定める必要がある。この観点から、現在までの治療回数と妊娠に関して、また、無精子症、不動精子症、奇形精子症の取扱いについても自験例と論文報告を調査した。

治療指針には ICSI を実施した場合の妊娠が期待できる実施回数が重要である。この観点から、現在までの治療回数と妊娠に関して自験例と論文報告を調査した。平成 10 年 1 月から平成 11 年 12 月までの 2 年間に福島県立医科大学附属病院産科婦人科において施行された ICSI の内、胚移植(胚は 2 個以内の移植)を施行できた 569 周期を対象とした治療回数と妊娠に関する検討結果を平成 12 年度、及び平成 13 年度研究報告に報告した²⁹⁾。この報告では無精子症患者においては泌尿器科医にて採取された精巣上体精子または精巣精子を用いて ICSI を行った。調査結果の概要は以下のようである。

男性不妊症への ICSI では、施行 9 回目までは妊娠率に一定の傾向がなく、10 回目以降には妊娠例を認めなかった。累積妊娠率では全妊娠例の 80%以上は 5 回目までに妊娠していた。受精障害例への ICSI では施行 5 回目までは妊娠率に一定の傾向を認めなかったが 7 回目以降は 1 例も妊娠例を認めなかった。累積妊娠率では全妊娠例の 80%以上は 4 回目までに妊娠していた。年齢別の検討では、38 歳未満群と 38 歳以上群を比較すると、全体的に 38 歳未満の低年齢群で妊娠率が高い印象があるが施行回数との関連は認めなかった。38 歳未満では 10 回目以降、38 歳以上では 9 回目以降に妊娠例を認めなかった。累積妊娠率においては 38 歳未満では 5 回目まで、38 歳以上では 6 回目までに各群妊娠例の 80%以上が妊娠していた。全周

期においては施行回数の増加に伴い妊娠率が漸減する傾向があるが、施行 9 回目までは妊娠例が認められた。IVF-ET の場合と比較し、回数を繰り返しても妊娠が得られる要因としては、ICSI が通常の受精過程をバイパスするために受精卵が得られる可能性が高く、それに伴い妊娠の可能性が向上しているためと考えられる。妊娠を期待できる有効実施回数を各累積妊娠率が 80%を超える回数と定めると、男性不妊症では 5 回、受精障害では 4 回、年齢別でも 5~6 回となることから、総じて ICSI としての有効実施回数は 5 回と考えてよいと思われた。適応別（男性因子、受精障害）と年齢別（38 歳未満、38 歳以上）の ICSI 施行回数における回数別妊娠率と累積妊娠率をそれぞれ図 7、図 8 に示した。

また、ICSI でも受精障害例が症例当たり 12.7%、治療周期当たり 5.6%に存在した。一度の ICSI で受精障害を認めた場合、その 83.3%が次の ICSI で受精が成立していることから、受精障害を認めた場合には少なくとも 2 回は ICSI を試みてよいと思われた¹⁾。治療指針を図 9 に示した。

3. インフォームドコンセントの要点

ICSI におけるインフォームドコンセントは IVF-ET と同様に考える。

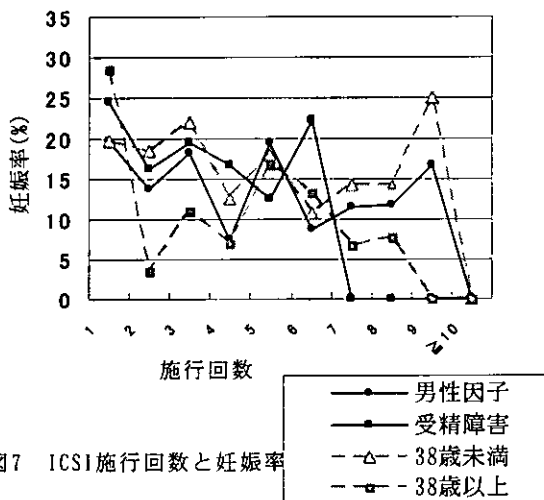


図 7 ICSI 施行回数と妊娠率

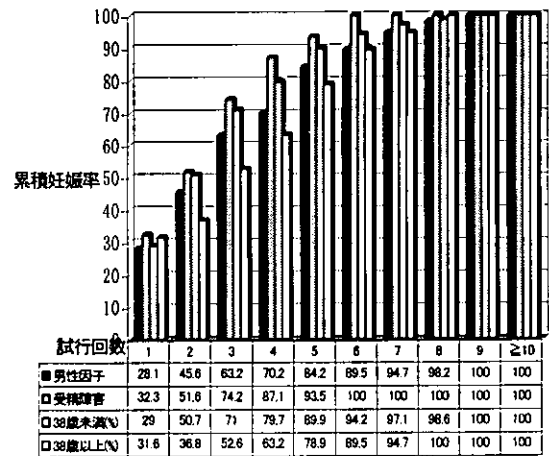


図 8 ICSI 施行回数と累積妊娠率

4. 特殊症例の治療指針

(1) 無精子症例の取り扱い

無精子症の取り扱いをフローチャート(図 10)に示した。

無精子症の診断は反復した精液検査においても精液中に精子が認められない場合に無精子症と診断し、泌尿器科に紹介し精査を依頼する。その結果、閉塞性・非閉塞性が診断される。

1) 閉塞性の場合

精路再建術の適応の有無の判断を行う。

① 精路再建術の適応がある場合

閉塞性無精子症の精路再建術後は 30%以上で妊娠を期待できるとの報告もあり積極的に精路再建手術を行う³⁰⁾³¹⁾。ただし再建術を行える施設は地域的な偏りが存在するため遠方での治療が困難な場合や手術を希望しない場合は MESA/PESA へ移行する。

術後精液検査で精子が確認できれば、運動精子濃度に応じた適切な不妊治療(タイミング指導~ICSI まで)を行う。術後も精子が得られない場合は MESA/PESA(Percutaneous epididymal sperm aspiration, 経皮的精巣上体精子回収法)に移行する。

② 精路再建術の適応がない場合

MESA/PESA へ移行する。MESA/PESA にて生存精子が得られない場合は TESE を考慮する。

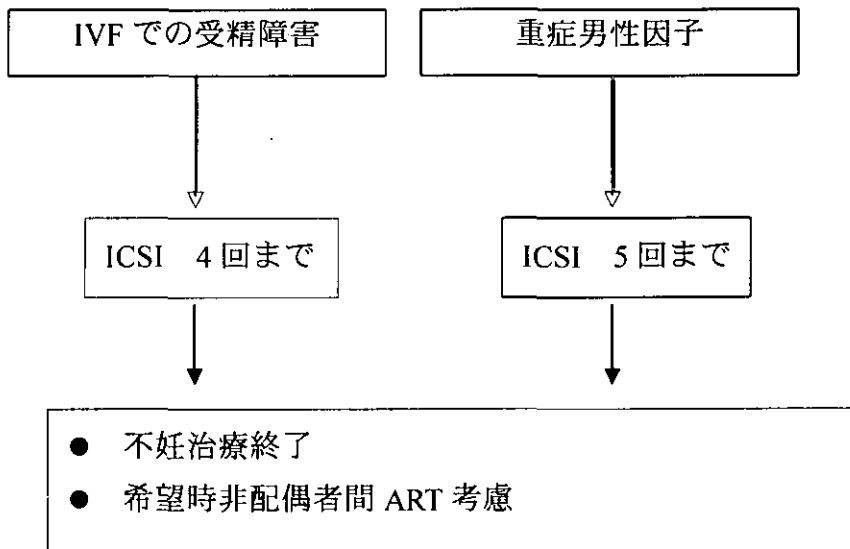


図9 ICSIの治療指針

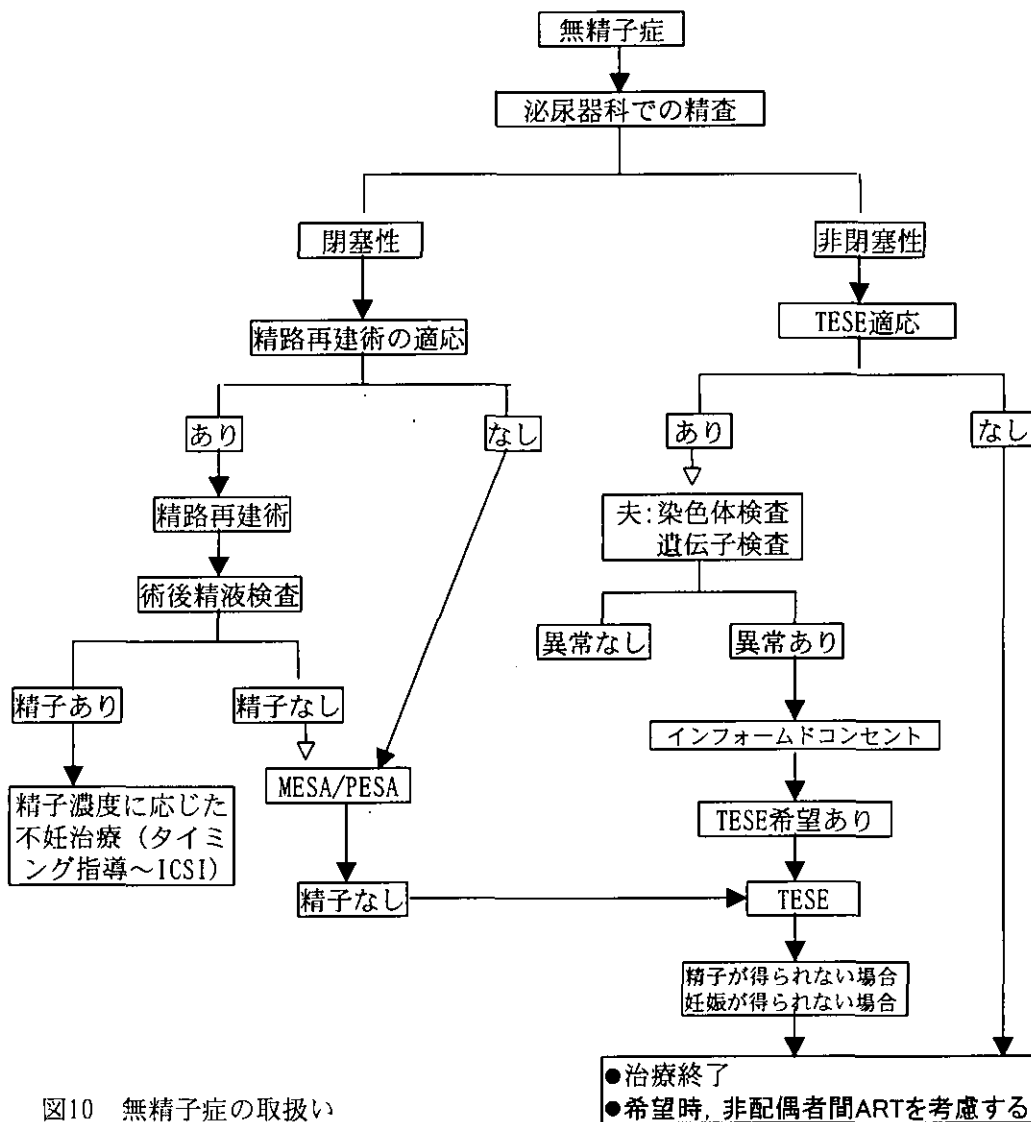


図10 無精子症の取扱い

2)非閉塞性の場合

この場合 TESE により精巣精子を回収して顕微授精が行える可能性があることを伝えるが、TESE により精子が回収できる確率は約 60%であること³²⁾、また成功した場合も造精機能障害が子孫に遺伝し得ることについても説明しなければならない。TESE の希望がある場合は染色体検査・造精機能関連遺伝子の検査の意義を説明した上でできるだけ検査を施行する。検査結果で異常が認められた場合は次世代への異常の伝達の可能性を説明した上で、それでも希望する場合は TESE を行う。TESE は可能であれば泌尿器科での精巣生検の際に同時に行い、精子が認められた場合は凍結保存しその後の治療に備える。TESE の希望がない場合、精巣生検にて精子採取が不可能と判断された場合、反復 TESE にても精子が得られない場合などには希望があれば精子提供を受ける適応となる。

3)インフォームド・コンセントの要点

ICSI のインフォームドコンセント以外に下記の要項が必要である。

- ① 無精子症の病態の説明
- ② 治療の種類と有効性の説明
- ③ 子孫への遺伝的リスクの説明
- ④ 治療法が有効でなかった場合の説明

(2)不動精子症例の取り扱い

精液中に精子を認めるものの運動精子が全く認められない、すなわち運動率が0%の場合が「不動精子しか得られない症例」である。不動精子症の取扱いをフローチャート(図 11)に示した。

1)反復精液検査

射出精液中に運動精子が全く認められない場合

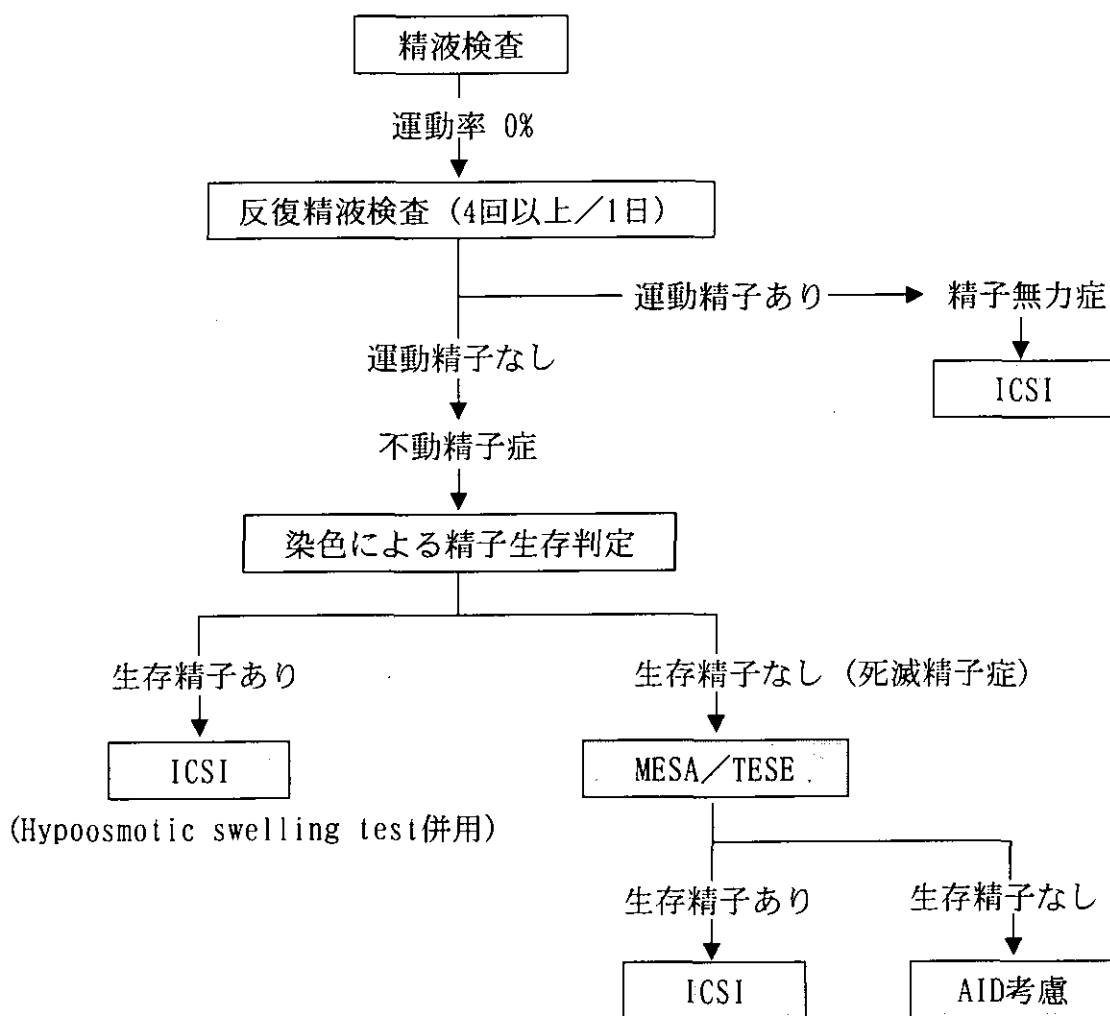


図11 不動精子症の取扱い

では、採精を繰り返すことで運動精子が得られる場合があり、運動精子が認められなければ4回以上採精を繰り返し運動精子を探す³³⁾。この方法にても運動精子が得られない場合は不動精子症例と判断する。

2) 生存精子の有無の判定

不動精子の中にも生存精子が存在する場合が多い。サンプル中の不動生存精子の有無を染色により確認する。方法としてWHOではニグロシン・エオジン染色やエオジン染色による色素排除試験を推奨しており、他にCyto-dye、ヨウ化プロピジウム(PI)を用いた蛍光二重染色(Live/Dead double stain)などが用いられる。

3) ICSIの方法

生存精子を全く認めない場合(死滅精子症necrozoospermia)では、精路での精子障害を想定しMESA/PESAないしTESEを行う。最初にMESA/PESAを行い運動精子が確認できない場合はTESEを施行し運動精子が確認できればICSIを行う。生存精子を認める場合では、不動生存精子を用いてICSIを行う。生存精子を選別する方法として尾部が硬化していない精子を選択して注入する方法もあるが確実性に欠ける。できれば精子尾部膨化試験HOS(hypoosmotic swelling test)により生存精子を同定してICSIに用いる³⁴⁾。TESEを行っても運動精子や生存精子が確認できない場合では、ICSIでの治療が不可能となる。夫婦の希望があれば精子提供(AIDなど)が計画できる。

不動精子の症例の精子をマウス卵に注入して染色体を分析すると、射出精液中の不動精子群における死滅精子の割合が高い場合ほど発生停止卵の割合および精子由来染色体異常率が高いとの報告もあり³⁵⁾、生存精子が得られICSIが施行できた場合にも留意が必要と思われる。

4) インフォームド・コンセントの要点

- ① 不動精子しか存在しないことの説明
- ② 治療成績についての説明
- ③ 子孫への遺伝的リスクの説明
- ④ 精巣精子回収法の説明

(3) 奇形精子症例の取り扱い

ICSIにおいては可能な限り正常形態精子を選択して注入するが、奇形精子注入による影響についてはあまりよく知られていない。奇形精子のICSIについて異常がないとの報告としては、Nagyらは奇形精子症患者精液を正常形態精子含有率で4群に分けICSIの結果を検討したところ前核形成率、胚発生率、妊娠率について差がなかったと報告している³⁶⁾。Ryubouchkinらによればヒト球形精子症(globozoospermia)患者精子をマウス卵に注入し精子染色体分析を行った結果、ヒト正常精子の場合と比較して染色体異常率に差を認めなかった³⁷⁾。これに対し染色体異常を指摘する報告として、MartinらはFISH法を用いた解析でglobozoospermiaにおいてXYdisomyの頻度が高いことを報告している³⁸⁾。また同じくTempladoらは乏精子症を伴わない奇形精子症と精子無力症を伴う症例において有意に精子染色体異常率が高いこと³⁹⁾、またHristovaらは奇形精子症例、特に巨大頭部をもつ精子において異数体が多く見られることも報告している⁴⁰⁾。またIn't Veldらは症例報告ではあるが巨大頭部をもつ奇形精子症患者において精子の大半が2倍体・3倍体・異数体精子であったと報告している⁴¹⁾。Leeらは不定形精子では26.1%に構造的染色体異常を認めたと報告している⁴²⁾。このように奇形精子症において精子染色体異常率が高いとの報告が多いが、上口らが述べているように見方を変えれば形態異常をもつ精子でも7割以上は染色体異常を伴わないということであり、奇形精子を単純に染色体異常精子ということとはできない⁴³⁾。ただし、多少なりとも染色体異常精子を選択する可能性がある以上、ICSIの際にはできる限り正常形態の精子を注入するようにし、患者にも十分なインフォームドコンセントが必要である。

インフォームド・コンセントの要点を以下に記す。

- ① 奇形精子症の説明
- ② 治療成績の説明
- ③ 子孫への遺伝的リスクの説明