

当科における3年間の人工授精の検討

(人工授精／精子所見／妊娠率)

折出亜希・金崎春彦・落合芳江・福岡優子・宮崎康二

Evaluation of Artificial Insemination With Husband's Sperm for 3 Years at our Hospital

(AIH / sperm analysis / pregnancy rate)

Aki ORIDE, Haruhiko KANASAKI, Yosie OCHIAI, Yuko FUKUMA and Kohji MIYAZAKI

Objective Artificial insemination with husband's sperm (AIH) is widely used to treat infertility. However, whether AIH is necessary before trying *in vitro* fertilization (IVF), and whether an optimal number of AIH cycles exists, remain controversial. Therefore, to determine the optimal number of AIH cycles before switching to IVF, we examined AIH cases in our department.

Subjects Ninety-two couples who had undergone AIH in our department between January 2008 and December 2010 (total cycle number: 256) were examined.

Results AIH was successful in 16 cases, and the pregnancy rate per cycle and per patient was 6.0% and 17.4%, respectively. In successful cases, the lowest amount of seminal fluid was 0.1 ml, and the lowest sperm concentration and lowest sperm motility were $25 \times 10^6/\text{ml}$ and 34%, respectively. There was a significant difference in sperm concentration, but not in motility or total sperm count, between successful and unsuccessful AIH cases. In successful cases, pregnancy was achieved with an average of 2.5 attempts, and the cumulative pregnancy rate after four and five cycles was 93.8% and 100%, respectively. The pregnancy rate in patients aged 20–24 was 11.1%, while that in patients aged 40–44 was 3.7%.

Conclusion A maximum of five AIH cycles before switching therapy to assisted reproductive technology (ART) appeared appropriate. An earlier switch to ART may be suitable when sperm test findings are less than optimal and/or female patients are old.

【目的】 AIH : artificial insemination with husband's sperm は不妊症の治療法として広く実施されているが、体外受精へ移行する前に行う必要性や実施回数についてはまだ議論が続いている。至適 AIH 施行周期数を検討するために、今回当科で施行した AIH 症例の成績をまとめた。

【対象】 2008年1月から2010年12月までに当科で人工授精を行った92症例、256周期を対象とした。

【結果】 妊娠例は16例あり、妊娠率は周期あたり6.0%、患者あたり17.4%であった。妊娠例の最低精液量は0.1ml、最低精液濃度は2500万/ml、最低運動率は34%であった。妊娠例と非妊娠例において運動率及び総精子数には有意差を認めなかったが、精子濃度では有意差を認めた。妊娠例の平均 AIH 施行回数は2.5回であり、妊娠例における累積妊娠率は4回目で93.8%、5回目で100%であった。年代別の妊娠率は20～24歳では11.1%であったが、40～44歳では3.7%であった。

【結論】 AIH 施行回数を最大5周期として体外受精に移行するのが適当ではないかと考えられた。また精子所見が悪い症例や妻の年齢が高い症例では、5周期よりも早い段階での ART への移行を考慮してもよいのではないかと考えられた。

はじめに

配偶者間人工授精 (AIH: artificial insemination with husband's sperm) は不妊症に対する第1選択の治療法として広く行われており、頸管因子、男性因子、性交障害、軽症の子宮内膜症による不妊や原因不明不妊などが適応となる。また生殖補助医療 (ART: assisted reproductive technology) を施行する前段階の治療としての位置づけもある [1]。人工授精には、大きく分けて子宮内人工授精法 (IUI: intrauterine insemination) と子宮頸管内人工授精法 (ICI: intracervical insemination) があるが、妊娠率が高いとされている IUI のほうが一般的である [2]。

人工授精の妊娠率は、不妊原因や排卵誘発方法、精子所見、精子調整方法などが異なるため報告により様々であるが、全体の妊娠率は5~20%であるとされている [3]。また精子所見によっても AIH による妊娠率は影響を受けると考えられるが、Voorhis らは総精子数が1000万以上では1周期あたりの妊娠率が6.8%であったが、1000万未満では1.4%であったと報告している [4]。

当科不妊外来でも一般不妊治療として、不妊期間が長い症例や排卵にあわせて夫婦生活の指導を行うタイミング療法でも妊娠しない症例、精子所見が軽度悪い症例などに対して人工授精を施行している。今回我々は、AIH の適正な実施回数や条件を明らかにする目的で、過去3年間に当科で施行した人工授精について検討した。

対象と方法

対 象

2008年1月から2010年12月までに当科で AIH を施行した92症例265周期を対象とした。

治療方法

AIH は自然周期及び卵巣刺激周期で行った。卵巣刺激にはクエン酸クロミフェン (クロミッド錠, 塩野義製薬) 単独あるいは hMG (human menopausal gonadotropin) 製剤 (hMG 筋注用, 富士製薬) 単独, あるいは両剤を組み合わせ使用した。AIH 施行周期は経膈超音波検査にて卵胞数, 卵胞径と子宮内膜の厚さを確認した。子宮内膜が薄いと妊娠率が低下するとの報告 [5] があるため子宮内膜は8mm以上, 自然周期では主席卵胞径が18mm以上, 卵巣刺激周期では主席卵胞径が20mm以上で AIH を実施するように計画を行った。卵胞数は多胎防止のため, 原則4個以下とした。

AIH を5~6回施行しても妊娠しなかった場合には, 体外受精についての提案を行ったが, AIH を継続する

か否かは本人の判断に委ねた。

精子検査と精子調整

精子検査は WHO マニュアル [6] に準拠して行った。精液量を測定し完全に液化した後に運動率, 奇形率, 濃度を測定した。

精子調整は swim-up 法を用いた。精液に等量の培養液 (Modified HTF (human tubal fluid) Medium, アイエスジャパン) を加えた攪拌, 遠心分離後上清を除去し, 再び Modified HTF Medium を加え遠心分離を行った。沈殿物を再懸濁し, その上に Modified HTF Medium を加え30度の傾斜で60分間静置し, 上清の培養液を吸引し運動精子を回収した。

人工授精

人工授精には子宮内カテーテル (フレスポイド, 北里サプライ) を使用した。未排卵の場合は hCG (human chorionic gonadotropin) 5000 IU (HCG モチダ筋注用, 持田製薬) を人工授精当日に投与した。黄体補充は hCG 3000 IU を人工受精後1回ないし2回投与した。

統計処理

結果は平均値±標準偏差で表した。統計解析には Student の t 検定及び χ^2 乗検定を用いた。 $p < 0.05$ を統計的に有意であると判断した。

結 果

2008年1月から2010年12月までに92人の患者に対し265周期の AIH を実施した。

AIH 施行時の患者の年齢は22歳から45歳で, 平均年齢は 33.8 ± 4.5 歳であった。対象患者の AIH 施行周期数は平均 3.0 ± 2.5 周期で, 最大17周期まで施行している症例があった (表1)。

表1 患者の概要

周期数	265 周期
患者数	92 人
平均年齢	33.8 ± 4.5 歳 (22~45 歳)
平均施行周期数	3.0 ± 2.5 周期 (1~17 周期)

265周期の AIH 施行症例中で16例が妊娠し, 施行1周期あたりの妊娠率は6.0%, 施行患者あたりの妊娠率は17.4%であった。非妊娠例は87例249周期であった。患者の平均年齢は妊娠例で 32.6 ± 4.5 歳, 非妊娠例では 33.9 ± 4.5 歳であった (表2)。

表2 妊娠例と非妊娠例の内訳

	妊娠	非妊娠
周期	16周期	249周期
平均年齢	32.6 ± 4.4歳	33.9 ± 4.4歳
妊娠率(周期あたり)		6.0%
妊娠率(患者あたり)		17.4%

12ヶ月以内の自然妊娠を判断基準として2010年にWHO精液所見基準がどのパラメーターにおいてもその正常下限が引き下げられている [6]。当科で施行した精子検査の結果の分布と2010年WHO精子正常下限値を図1に示した。妊娠が成立した症例の精液所見は運動率、総精子数、精子濃度ともに概ねWHO基準の正常範囲内であった。妊娠例におけるそれぞれのパラメーターの最低値は精子濃度が2500万/ml、精子運動率が34%、総精子数は810万であり、運動率については1周期、総精子数については2周期でWHOの正常下限値を下回る値で妊娠が成立していた(図1)。

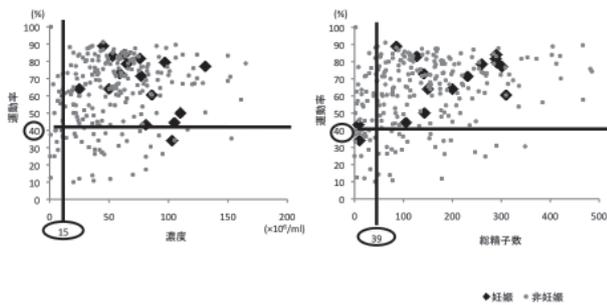


図1 精子所見の分布と正常下限値

妊娠例と非妊娠例における精子所見を各パラメーターで比較した(表3)。精液量は妊娠例で2.7 ± 1.6 ml、非妊娠例で2.9 ± 1.7 mlであり、妊娠例と非妊娠例で差を認めなかった(p=0.63)。運動率、奇形率においても、妊娠例と非妊娠例の運動率はそれぞれ67.3 ± 16.7%と62.4 ± 19.5%、妊娠例と非妊娠例の奇形率はそれぞれ9.7 ± 3.8%と8.8 ± 3.3%と有意差を認めな

表3 妊娠例・非妊娠例の精液所見

	妊娠	非妊娠	p値
精液量	2.7 ± 1.6 ml	2.9 ± 1.7 ml	0.63
濃度	76.6 ± 27.8 × 10 ⁶ /ml	53.6 ± 33.4 × 10 ⁶ /ml	0.01
運動率	67.3 ± 16.7%	62.4 ± 19.5%	0.3
奇形率	9.7 ± 3.8%	8.8 ± 3.3%	0.3
総精子数	183.8 ± 102.0 × 10 ⁶	150.9 ± 128.3 × 10 ⁶	0.23

かった(p=0.3)。精液量と精子濃度を乗じた値である総精子数も妊娠例で183.8 ± 102.0 × 10⁶、非妊娠例で150.9 ± 128.3 × 10⁶であり有意差を認めなかった(p=0.23)。しかし精子濃度は妊娠例76.6 ± 27.8 × 10⁶/ml、非妊娠例は53.6 ± 33.4 × 10⁶/mlであり、妊娠例で有意差に濃度が高かった(p=0.01)。

次にAIH施行回数と妊娠例における累積妊娠率について検討を行った。今回の検討ではAIH施行全症例における平均施行周期数は3.0 ± 2.5周期で、最大17周期まで施行している症例を含んでいる。妊娠例16例の累積妊娠率は3周期目までに妊娠したのが13例(81.3%)、4周期目までが15例(93.8%)であり、5周期目で100%となり、それ以上AIHを施行しても妊娠例は認めなかった(図2)。妊娠例の平均周期数は2.5 ± 1.2周期であった。

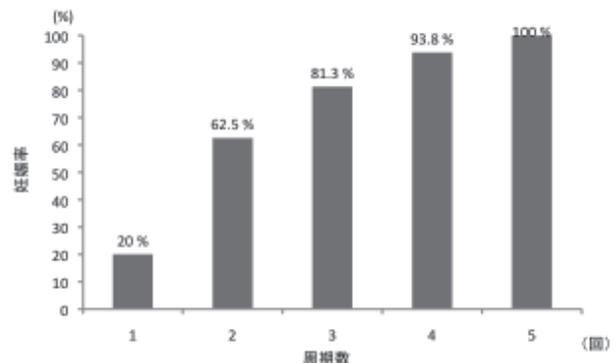


図2 妊娠例における累計妊娠率

AIH施行回数毎の患者数を図3に示した。AIHが1回目の患者では92人中3人が妊娠し、AIH施行1周期あたりの妊娠率は3.2%であった。AIH3回目で妊娠した患者が最も多く、77人中7人が妊娠し、周期あたりの妊娠率は9.0%であった。AIHを3回施行した患者は52人で、そのうち3人が妊娠し、周期あたりの妊娠率は5.7%であった。AIHを4回施行した患者は33人で、そのうち2人が妊娠し、周期あたりの妊娠率は6.0%であった。AIHを5回施行した患者は20人で、そのうち1人が妊娠し、周期あたりの妊娠率は5.0%であった。AIHを6回

施行した患者は10人いたが、妊娠例は認められなかった。AIH 6回目以降で妊娠した症例はなかった（図3）。

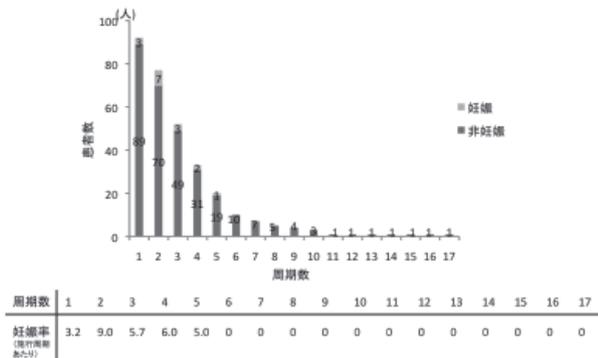


図3 AIH 施行周期数と患者あたりの妊娠率

AIH 施行周期と年齢分布をみると、AIH 施行例の年齢は265例中111周期が30～34歳と最も多く、次に35～39歳で84周期施行しており、30歳台で計195周期のAIHを施行していた。20～24歳では9例、25～29歳では31例、40～44歳では27例、45歳以上でAIHを施行した症例も3周期あった。妊娠例は30～34歳で全16例中8例（50%）を占めた。35～39歳での妊娠例は4症例であり、30歳台全体での妊娠例は全妊娠例16例中12例（75%）であった（図4）。

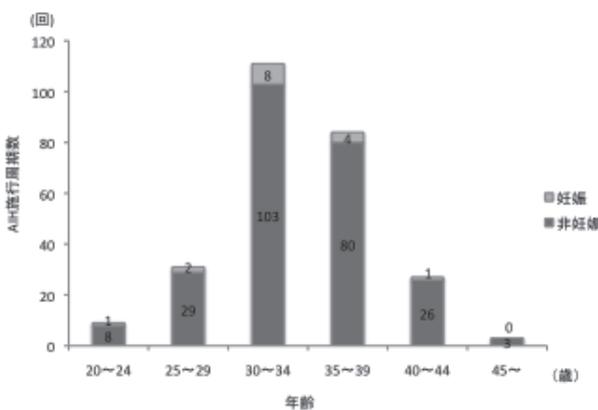


図4 年代別 AIH 施行数及び妊娠症例数

各年代別のAIH 施行周期あたりの妊娠率で検討すると、20～24歳ではAIH 9周期施行中1例（11.1%）と最も高かった。25～29歳では31周期中2例（6.5%）であった。30～34歳では111例中8例（7.2%）であったが、35～39歳では84例中4例（4.8%）、40～44歳では27例中1例（3.7%）、45歳以上では妊娠例はみられなかった。35歳以降では妊娠率は5%未満となり、妻の年齢が高くなるにつれて妊娠が低くなる傾向となったが、すべての年代間で妊娠率に有意差は認めなかった（ $p=0.92$ ）（図5）。

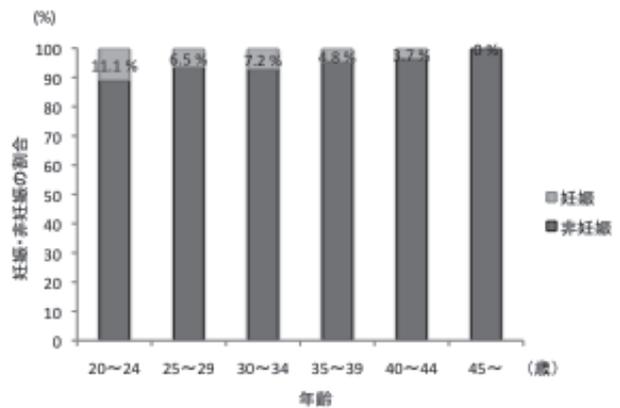


図5 各年代における妊娠・非妊娠の割合

考 察

人工授精は夫の精子を人工的に妻の子宮内に注入する方法であり、一般不妊治療の選択肢のひとつとして広く実施されている治療法である。

これまでの報告によると原因不明不妊及び男性不妊において、人工授精の有用性については、タイミング療法に比べ人工授精のほうが妊娠率が高いことが示されている [7, 8]。当科では、タイミング療法を行っても妊娠に至らない症例や精子所見の少し悪い症例ではAIHを施行している。

人工授精における精子所見についての検討では、妊娠率は総精子数が1000万以下で有意に低下するという報告や [4]、総運動精子数が2000万以上で妊娠率が有意に増加したという報告 [9] がある。今回の我々の検討でも濃度が2500万/ml未満、運動率が34%未満、総精子数が810万未満では妊娠例がなかった。これらのことより、総精子数や総運動精子数が低い症例では早期のARTへの移行を考慮する必要があると考えられる。また今後は総運動精子数による検討を行う必要もあるかもしれない。

人工授精に施行周期数については、一般に施行5～6回で累積妊娠率はプラトーに達するといわれている [10]。我々の検討でも5周期目で累積妊娠率は100%となった。しかし一方で7周期目、8周期目、9周期目の継続妊娠率はそれぞれ5.1%、6.7%、4.6%であり、9周期前に人工授精をキャンセルすることは合理的ではないというCustersらの報告もある [11]。当科では、AIH 5回目で妊娠しなかった場合はARTを提案する方針をとっている。このため5回以上人工授精を施行している症例が少なく、5周期目以降でAIHによる妊娠症例がみられなかった結果となっている可能性もある。

妻の年齢に関しては、一般的に人工授精の成績に関する多変量解析をした結果からも、妻の年齢が若いほ

ど妊娠率は高いといわれている [12]。今回の我々の検討でも症例数が少なく統計学的な有意差は認められなかったが、年齢が高くなるに従って妊娠率が低下する傾向がみられた。

人工授精の回数についてはまだ検討の余地はあるが AIH 施行回数を最大5周期として体外受精に移行するのが適当ではないかと考えられる。日本産婦人科学会の統計では、ART による総治療周期あたりの妊娠率は20歳では約28%の妊娠率となっているが、30歳代前半は緩やかな減少を示し、35歳で約24%となり、30歳代後半から急速に妊娠率は減少し、40歳で約12%、41歳では9.7%となっている [13]。年齢、経産の有無、精子所見等を総合的に判断し、AIH から ART への移行を考える必要があると思われる。

文献

- 1) Group, T.E.C.W., *Intrauterine insemination*. Hum Reprod Update, 2009. 15(3): 265-77.
- 2) Carroll, N. and J.R. Palmer, *A comparison of intrauterine versus intracervical insemination in fertile single women*. Fertil Steril, 2001. 75(4): 656-60.
- 3) Duran, H.E., et al., *Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success*. Hum Reprod Update, 2002. 8(4): 373-84.
- 4) Van Voorhis, B.J., et al., *Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2001. 75(4): 661-8.
- 5) Miwa, I., et al., *Pathophysiologic features of "thin" endometrium*. Fertil Steril, 2009. 91(4): 998-1004.
- 6) Gottardo, F. and S. Kliesch, [*Semen analysis: spermogram according to WHO 2010 criteria*]. Urologe A, 2011. 50(1): 101-8.
- 7) Verhulst, S.M., et al., *Intra-uterine insemination for unexplained subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(4): CD001838.
- 8) Bendsdorp, A.J., et al., *Intra-uterine insemination for male subfertility*. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): CD000360.
- 9) Brasch, J.G., et al., *The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination*. Fertil Steril, 1994. 62(1): 150-4.
- 10) Dickey, R.P., et al., *Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination*. Fertil Steril, 2002. 78(5): 1088-95.
- 11) Custers, I.M., et al., *Intrauterine insemination: how many cycles should we perform?* Hum Reprod, 2008. 23(4): 885-8.
- 12) Steures, P., et al., *Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination*. Fertil Steril, 2004. 82(1): 45-51.
- 13) 齊藤英和, 【生殖補助医療】ART 登録システムとその登録データからわかる ART の現状. 日本産科婦人科学会雑誌, 62(3): 739-745. 2010.

(受付 2011年8月10日)

