

原因不明不妊症(機能性不妊症) への対応

近畿大学医学部
産科婦人科学教授
星合 昊

はじめに

原因不明不妊症 (unknown sterility) は機能性不妊症 (functional sterility) とほぼ同義語に使われている。定義は明確ではないが、“不妊症に対する一般検査で異常の認められない不妊症”と考えれば間違いはない。明確ではないとの意味は、“不妊症に対する一般検査”の内容が施設で異なるためである。欧米では腹腔鏡は一般検査に含まれることが多いが、本邦では未だに特殊検査に含まれることなどは典型的な定義の相違である。

本邦における現時点での原因不明不妊症は、①基礎体温、②子宮卵管造影、③精液検査に異常がない例と考えても良い。私どもでは、これらに加えて④フーナーテスト、⑤血清プロラクチン (以下 PRL) 値の正常な例を“原因不明不妊症”と定義している。

私どもの“不妊症に対する一般検査 (表1)”では抗精子抗体、抗クラミジア抗体、甲状腺機能スクリーニング検査、月経期・排卵期・黄体期における内分泌検査、頸管粘液検査、超音波断層法による子宮内膜厚・卵胞最大径測定、が含まれる。

(表1) 近畿大学不妊症外来の基本的検査

初診時検査	子宮腔部擦過細胞, 基礎体温
月経時検査	LH, FSH, PRL, エストラジオール クラミジアIgA
排卵期後期検査	子宮卵管造影 (HSG), 精液検査 乳汁漏出の有無
排卵前期	TSH, T3, fT4 超音波断層法 (最大卵胞径), 尿中LH
排卵期検査	エストラジオール, 頸管粘液検査, 超音波断層法 (卵胞最大径・子宮内膜厚)
着床期検査	エストラジオール, プロゲステロン, 子宮内膜日付診

現時点で原因不明不妊症に含まれる疾患

(I. 基礎体温正常例における不妊症原因疾患)

1. 黄体機能不全症 (黄体期不全)

黄体機能不全症の定義は未だ明らかとはいえない。基礎体温高温相が9日以内のいわゆる short luteal phase, 黄体期血清プロゲステロン値が5 ng/ml以下, 子宮内膜日付診で2日以上ズレ, 等は異論のない範囲と思われる。しかし, 基礎体温高温相12日以内とするもの, 血清プロゲステロン値が10 ng/ml以下とするもの, 子宮内膜日付診を診断基準に加えないもの, まで種々の意見がある。

2. 高プロラクチン血症 (含む; 乳汁漏出症)

血清 PRL 値が15ng/ml 以上を高 PRL 血症とする。また基礎値が15ng/ml 以下の正常範囲であっても、TRH500 μ g を投与し30分後の血清 PRL 値が60ng/ml 以上の場合潜在性高 PRL 血症と診断し、高 PRL 血症と同様の治療を行う。これは血清 PRL 値は日内変動があり、深夜には基礎値のほぼ2倍の値を示す事実に基づいて定義されている。

高 PRL 血症をとみなわない乳汁漏出症も時折経験する。潜在性高 PRL 血症であることもあるが、全くの正常 PRL 例もある。

3. 多嚢胞性卵巣症候群 (polycystic ovary syndrome)

血清ゴナドトロピン値が、LH/FSH > 1 で GnRH 負荷試験で LH の過剰反応の場合、PCO と診断する。従来は第1度無月経で、LH 高値、LH の過剰反応・FSH の正常反応を示す例が内分泌学的に PCO と診断されたが、最近では超音波断層法により、卵胞径が10 mm 以下の卵胞が多数確認されたときに疑診をおく。

4. 黄体化未破裂卵胞症候群 (luteinized unruptured follicle syndrome)

内分泌学的には排卵周期であるが、卵が物理的に卵胞内から排出されない状態をいう。元来は、PCO の前段階としての白膜の肥厚があり卵が排出されない状態の概念として提唱されたが、最近では PID や子宮内膜症による卵巣周囲癒着により卵が排出されない例でも黄体化未破裂卵胞症候群として考えられている。

〔Ⅱ. 子宮卵管造影正常を示す例〕

1. 子宮内膜症

不妊症のみが愁訴で、疼痛症状も内診所見にも子宮内膜症を思わせる経過のない例でも、腹腔鏡により子宮内膜症を確認することはよくある。また、腹腔鏡施行以前に子宮内膜症の臨床診断が付かない例でも、30%は Re-AFS 3・4期が含まれている。全体としてみると、不妊症の15~30%、原因不明不妊症の20~60%に子宮内膜症が確認される。

2. 骨盤腹膜炎 (卵管・卵巣周囲癒着)

子宮卵管造影 (HSG) による卵管・卵巣周囲癒着の正診率は高々60%程度である。HSG に異常所見がない例であっても腹腔鏡を施行することにより不妊の原因と思われる付属器周囲癒着を確認できることは決して少なくない。

3. 潜在性卵管通過障害

腹腔鏡施行時に500ml/h の速度で卵管通水試験を行うときの通水圧600mmHg 以上を示す例では自然妊娠の成立例がなかったとの結果から、卵管疎通性があり癒着がない例であっても卵管障害による不妊症があるとして、関らが提唱している概念である。

〔Ⅲ. 精子検査〕

通常の前液検査により、精子濃度・精子運動率などに異常がない例であっても、精子の受精能獲得の有無を確認するハムスターテストで陰性を示す例がある。

〔Ⅳ. フーナーテスト陰性例〕

フーナーテストの結果と抗精子抗体の有無が相関しない例がある。どちらも検査法自体に判定困難なことが含まれるためかも知れない。両方の検査により両性の不適合性の有無を確認する必要がある。

検査法

〔Ⅰ. 内分泌検査〕

血清 LH, FSH, PRL の基礎値の測定, GnRH・TRH 負荷試験は卵胞期初期に行う。排卵期の血清エストラジオール値の測定は排卵期に行うが、超音波断層法や尿中 LH 検

査、頸管粘液検査などの結果を総合して排卵日を推定して採血を行う。黄体期の血清プロゲステロン値の測定は、複数回の採血が必要とする考え、血清エストロゲン値と同時に検査すべきとの考えなど種々の意見がある。私どもは高温相5～7日目に1回採血しエストラディオールとプロゲステロンの両者を測定している。

〔Ⅱ. 超音波断層検査〕

排卵日の予測には通常卵胞最大径を測定する。症例により差はあるが、自然排卵周期では20～24mm、クロミフェン誘発周期では27～30mmで排卵が起こることが多い。私どもは子宮内膜厚も同時に測定している。両面を合わせて測定し10～11mmで排卵することが多いが、個人差や排卵誘発法による差がある。基礎体温や内分泌学的に排卵と思われる日から4日以上たっても卵胞が確認できるときは黄体化未破裂卵胞症候群の疑診をおく。

〔Ⅲ. 腹腔鏡〕

腹腔内を直視下で観察することにより骨盤腔内の器質的疾患を診断する。PIDや子宮内膜症の有無を確認し腹腔鏡下で処置可能な癒着剝離・子宮内膜症焼灼・卵巢腫瘍摘出・卵巢腫瘍内容吸引アルコール固定・卵管開口などを行う。また卵胞または黄体の有無により排卵機能を確認し、必要があれば卵巢生検・部分切除などを行う。子宮内膜症による腹腔内環境の改善、潜在性卵管通過障害に対する治療として大量通水・腹腔内洗浄を行う。

〔Ⅳ. ハムスターテスト〕

透明帯除去ハムスター卵子を用いて、ヒト精子の受精能獲得の有無を検索する。

〔Ⅴ. 抗精子抗体〕

通常は精子不動化抗体の検索であるが凝集抗体も考慮する必要がある。必ずしもフナーテストと相関しない。抗体陽性例はAIHやステロイド剤投与が有効なことがある。

〔Ⅵ. 抗クラミジア抗原・抗体〕

スクリーニング検査としては抗クラミジア抗体の検索を行う。IgA・IgM・IgGのどれがスクリーニングとしてもっとも有効かは議論がある。抗体陽性例では、子宮頸管内や腹腔鏡施行時の腹腔内洗浄液により抗原の検索を行う。

治療法

〔Ⅰ. 黄体機能不全症〕

黄体機能不全症の治療法には、黄体刺激療法・黄体補充療法がある。黄体刺激療法は、基礎体温高温相2～3日目からHCG3,000～5,000単位を隔日に2～3回投与する方法である。黄体補充療法は、基礎体温高温相2～3日目から黄体ホルモン25～50mgを数回投与するか、黄体ホルモンのテポール剤を1回投与する方法である。また、黄体機能不全症は未成熟卵の排卵によるとの考え方から、クロミフェンなどの排卵誘発剤を使用することも多い。

〔Ⅱ. 高プロラクチン血症（含む；乳汁漏出症）〕

麦角アルカロイド剤のパーロテル[®]、テルロン[®]がある。下垂体腺腫のない例では極めて有効である。投与中は血清PRL値が上昇することはないが、投与を中止するとすぐ再上昇するので、いつ投与を中止するかが難しい。

〔Ⅲ. 多嚢胞性卵巢症候群（polycystic ovary syndrome）〕

PCOに対する治療法は、プレドニン-クロミフェン療法、FSH（またはHMG）-HCG療法、long・GnRHa-FSH（またはHMG）-HCG療法、卵巢楔状切除術などがある。プレドニン-クロミフェン療法は、アンドロゲン高値のPCOに有効とされてきたが、アンドロゲン正常例で試みて良い方法である。ゴナドトロピン療法はPCOの病態から考えて、卵巢過剰刺激症候群が必発と考えて実施しなくてはならない。卵巢楔状切除術は従来は開

腹術で行われていたが、現在では腹腔鏡下で行う術式である。腹腔鏡下では必ずしも楔状に切除する必要はなく、多数箇所生検やレーザーによる多孔術で効果は同様である。

〔IV. 黄体化未破裂卵胞症候群 (lutenized unruptured follicle syndrome)〕

本疾患の病態を考慮すると、腹腔鏡下癒着剝離術などが有効であると推定される。子宮内膜症性の例ではダナゾール投与により癒着の軽減が期待できるし、HMG-HCG療法により意図的に卵巣過剰刺激症候群を誘起してみることも興味深い。

〔V. 子宮内膜症〕

Re-AFS 1・2期または片側の卵管・卵巣機能が保持されている例では、腹腔内環境改善を目的として腹腔内洗浄を行う。Re-AFS 3・4期で器質的異常を除去しなくては妊娠の成立が期待できない例では、癒着剝離・卵巣嚢腫摘出・病巣焼灼、とともに腹腔内洗浄を行う。症例により薬物療法を併用する。腹腔鏡下手術により妊孕性の回復が困難と診断された場合は、状況に応じて開腹術または体外受精・胚移植術の適応とする。

〔VI. 骨盤腹膜炎 (卵管・卵巣周囲癒着)〕

PIDの治療法は子宮内膜症に準じる。腹腔鏡下に癒着剝離を施行し妊孕性の回復が期待できる例では実施し、困難な例では開腹術または体外受精・胚移植術の適応とする。

〔VII. 潜在性卵管通過障害〕

腹腔鏡実施時に、卵管疎通性が確保されているにもかかわらず卵管通水の注入圧が600 mmHg以上の例では妊娠成立が期待できないとの考えで提唱されている疾患であるから、腹腔鏡時に診断される。関らは体外受精・胚移植術の適応とすべきと報告している。

〔VIII. 両性の不適合〕

フナーテスト陰性例・抗精子抗体陽性およびハムスターテスト陰性例がこの範疇にはいる。フナーテスト陰性例はAIHが適応となる。抗精子抗体陽性例ではステロイド剤の投与が有効なこともある。ハムスターテスト陰性例は両性の不適合とともに、受精障害も考慮しなくてはならないため、配偶子操作による治療が必要になることもある。

〔IX. 配偶子操作による不妊症治療〕

原因不明不妊症における配偶子操作による不妊症治療の適応は極めて抽象的なことが多い。すなわち、主治医が〈配偶子操作によらなければ妊娠成立が見込めないもの〉と判断した例に限られる。判断の経過は主治医により異なることはやむを得ない。

おわりに

原因不明不妊症は定義が不明確であると同時に時代とともに減少していくべき定義である。容易にこの診断名をつけるべきではない。各々の施設で的確に診断し適切な治療を行わないと、患者にとっては〈原因がないのに子供が持てない〉との不満が残る。

《参考文献》

- 1) 蜂谷祥一, 八神喜昭編. Unexplained Infertility—診断へのアプローチ— 東京: 医学教育出版社, 1985
- 2) 森 崇英他編. 産婦人科書1 生殖医学 東京: 金原出版, 1994
- 3) 青野敏博編著. 不妊症診療マニュアル 東京: 医薬ジャーナル, 1992
- 4) 第41回日本不妊学会学術講演会, ワークショップ1; 機能性不妊症の取り扱い. 日不妊会誌 1996; 41(4): 480—