

Controlled ovarian stimulation法および in vitro
capacitated sperm
を用いたAIHによる難治性不妊症の治療に関する研
究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 渡邊, 憲生 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/897

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 44号	学位授与年月日	昭和62年 3月26日
氏名	渡邊憲生		
論文題目	Controlled ovarian stimulation 法および in vitro capacitated sperm を用いた AIH による難治性不妊症の治療に関する研究		

Controlled ovarian stimulation法および in vitro capacitated spermを用いた AIHによる難治性不妊症の治療に関する研究

論文の内容の要旨

〔目的〕 従来、高度乏精子症や機能性不妊症に対し、artificial insemination with husband's semen (AIH)が行われており、液化射精精子をそのまま注入する方法、分画射精法などが実施されてきた。しかし、精液にはdecapacitation factorと呼ばれる受精阻害物質が存在し、この様なAIHに対し阻害的に働き、事実妊娠率も低いものであった。最近、不妊治療の一環として体外受精・胚移植法が臨床応用されるに至った。その技術の応用の一つとしてin vitro capacitation (IVC)法を行った精子を用いたAIHが行われるようになってきた。一方、排卵方法もより正確な卵胞発育モニタリングを用い積極的に排卵誘発をするcontrolled ovarian stimulation (COS)法が行われるようになってきた。そこで、従来の不妊治療が奏効しなかった難治性不妊症患者にさらに積極的に妊孕性を高める目的で卵巣を刺激した上で、in vitroにて受精能力を獲得させた精子を用いてAIHを行うことによって不妊症を治療せんと試みたので、その成績と有効性について検討した。

〔研究対象〕 患者は ①male subfertility (精子数 $20 \times 10^6/ml$ 以下又は運動率60%以下) 27例、②機能性不妊症(骨盤内に器質的病変がなく、基礎体温、子宮卵管造影法、精液検査、血中prolactin値、Huhner testに異常がないにもかかわらず、2年以上不妊のもの) 25例、③中枢性排卵障害(間脳下垂体異常による排卵障害) 8例、④頸管粘液分泌不全症3例、⑤子宮内膜症(保存的手術療法又はホルモン療法終了後1年以上不妊のもの) 6例の計69例である。

〔方法〕 clomipbeneまたはhuman menopausal gonadotropin (hMG)を用いて排卵誘発を行い、超音波断層法と血中estradiol (E_2)値測定を卵胞発育のモニターとして用いAIH施行日を決めた。IVC法は精子遠沈洗浄法または精子洗浄Percoll分離法を行なった。精子遠沈洗浄法は以下の通りである。精液2mlに培養液5mlを混ぜ遠心し、上清を除き沈渣に培養液5mlを混ぜ再び遠心する。上清を除き沈渣に培養液0.8mlを混ぜ37℃の培養器の中で30～60分間培養し、上清0.2mlを集めAIHを行う。本法を46例175周期に対し行った。精子洗浄Percoll分離法は以下の通りである。精液2mlを50%Percoll液(Percollに培養液を加え50%にする)2mlの上に層積し遠心し、上清を除き、沈渣に培養液5mlを混ぜ再び遠心する。上清を除き、沈渣に培養液0.6mlを混ぜ37℃の培養器の中で30分間培養し、AIHを行う。本法を40例57周期に対し行った。

〔成績〕 1) 精子遠沈洗浄法後の運動精子の濃縮率は平均1.19倍、回収率は平均40.0%であった。一方、精子洗浄Percoll分離法後の運動精子の濃縮率は平均1.81倍、回収率は平均67.9%であった。2) 妊娠した症例の血中 E_2 値変動はhuman chorionic gonadotropin投与日前後まで上昇傾向を示した。3) 妊娠した者は①male subfertility 7例(妊娠率25.9%)、②機能性不妊症4例(妊娠率16.0%)、③中枢性排卵障害2例(妊娠率25.0%)④頸管粘液分泌不全症1例(妊娠率33.3%)、⑤子宮内膜症1例(妊娠率16.7%)の計15例、平均妊娠率は21.7%であった。精子遠沈洗浄法により11例が妊娠し、実施周期数に対する妊娠率は6.3%であった。精子洗浄Percoll分離法により4例が妊娠し、実施周期数に対する妊娠率は7.0%であった。4) 正期産は7例で、そのうち2例が双胎であり計9名の新生児が生まれた。早期産は1例で、妊娠28週に胎盤早期剝離のため帝王切開にて女兒を生産した。以上10名の新生児に奇形は認めなかった。流産は3例あり、現在4例が妊娠中である。

以上、難治性不妊症や機能性不妊症に対し、COS法とIVC-AIHを組み合わせたCOS-IVC-AIHは有効な治療法であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

不妊症の治療は産婦人科領域あるいは泌尿器科領域において古くから議論的となっている。本論文では不妊症の対象を次の五項目に分類した。1) 乏精子症、2) 機能性不妊症、3) 中枢性排卵障害、4) 頸管粘液分泌不全症、5) 子宮内膜症がそれである。対象症例はいずれも過去に clomipbene, human menopausal gonadotropin (hMG), artificial insemination with husband's semen (AIH) などによる通常の治療をうけたことのある難治性の不妊症 69 症例である。申請者は、これら難治性症例に対して、卵子の成熟、排卵の促進を目的とする controlled ovarian stimulation (COS) と、in vitro で精子の decapacitation factor を除去 (in vitro capacitation = IVC) し、妊孕能を増強した精子を用いての AIH を併用し治療を行った。COS では、まず clomiphene あるいは hMG により卵胞の成熟を促す。卵胞が成熟したことは、血中 estradiol (E_2) 値の上昇および超音波断層法により卵胞が径 2.0 cm 以上になったことにより確認する。この時点で排卵を促すため human chorionic gonadotropin (hCG) を投与する。さらに排卵時期に合わせて AIH を施行する。AIH に際しては、decapacitation factor を除去するために、in vitro において精子遠沈洗浄法あるいは、精子洗浄 Percoll 分離法を施行した。その結果、難治性不妊症 69 症例中 15 症例 (21.7%) に妊娠を成立させることに成功した。この成績は COS 単独療法および AIH 単独療法の成功率がそれぞれ 11.1%、9.1% であったのに比較して、優れたものである。これにより、COS-IVC-AIH の併用療法が難治性不妊症の治療法として有効であることが判明した。また、COS-IVC-AIH 併用療法の内容として、申請者の行った IVC 法は従来の方法と比較し、極めて簡単で実用性にとみ、その点とくにユニークな研究であることが述べられた。

以上の論文内容に関して次のような質問がなされた。

1. 乏精子症症例中には精索静脈瘤患者はいなかったか。精子の奇形率、活動性について検討したか。
2. decapacitation factor とは何か。
3. 機能性不妊症、中枢性排卵障害の定義。
4. 機能性不妊症における血中 prolactin 値測定の意義。
5. clomipbene の作用機序。
6. hMG と hCG の差。
7. COS 後の血中 E_2 の上昇程度と超音波断層法でしらべた成熟卵胞の数との関係。
8. 精子は in vitro で、射精後何時間位妊孕能を維持できるか。
9. IVC で最後に培養液中で 30~60 分間培養するのは何故か。
10. 本法による多胎率、奇形率は正常妊娠と異なるか。

以上の質問に対する返答および論文内容から、申請者に学位を授与することが適当であると審査員全員一致で判断した。

論文審査担当者	主査	教授	阿曾佳郎			
	副査	教授	五十嵐良雄	副査	教授	川島吉良
	副査	教授	中島光好	副査	助教授	芳賀達也