

C. 産婦人科検査法

Obstetrical and Gynecological Examination

1. 内分泌・不妊検査法

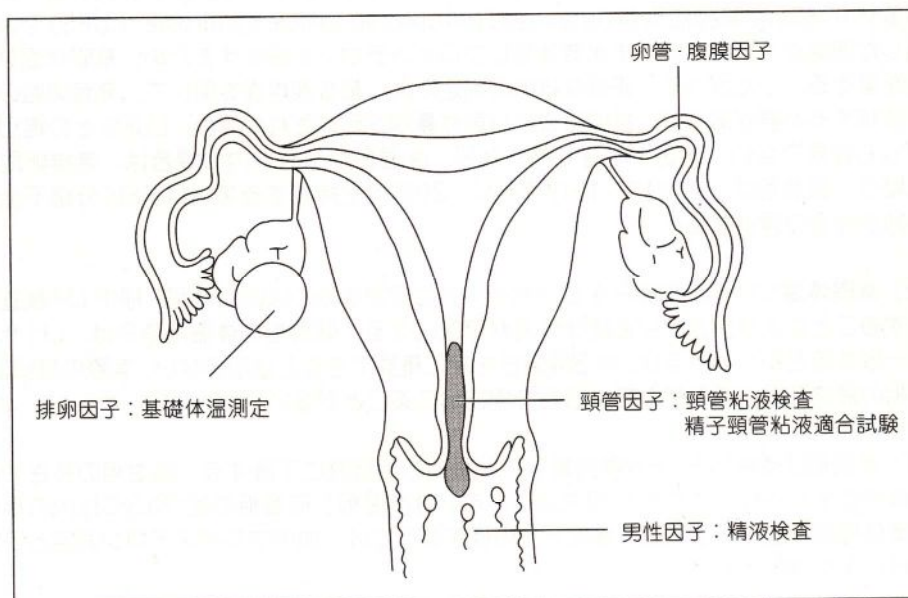
Incretory and Infertile Docimasia

不妊症の主な原因は、①男性因子(35%)、②卵管・腹膜因子(子宮内膜症を含む、35%)、③排卵因子(15%)、④原因不明(10%)、⑤その他(頸管因子を含む、5%)といわれている¹⁾。本稿ではこれらに関連して、以下の不妊検査法について解説する(図 C-1-1)。

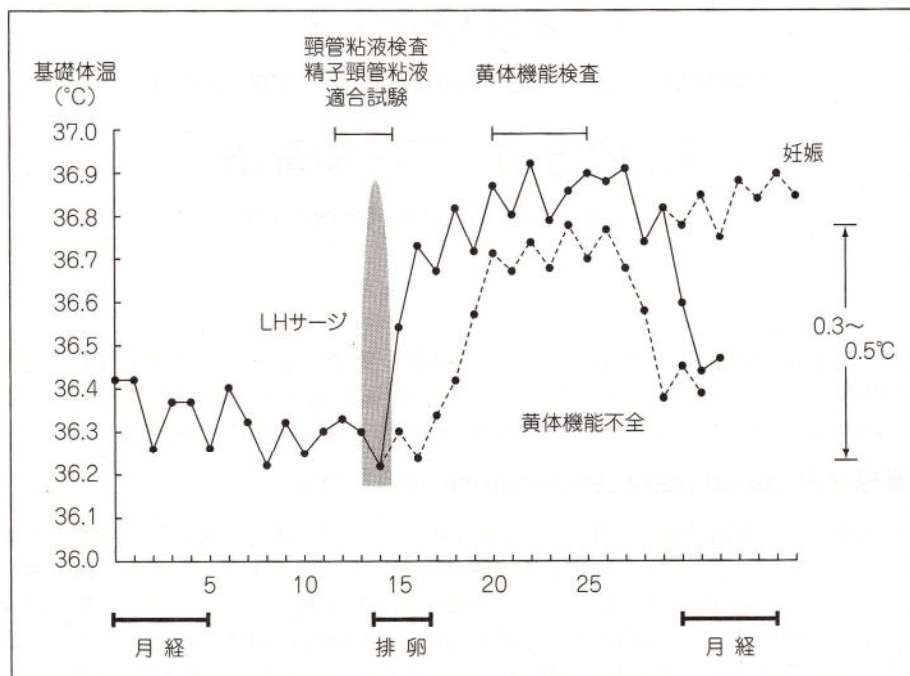
1) 基礎体温(basal body temperature : BBT)測定

基礎体温とは、毎朝目覚めてすぐに、口腔内(舌下)に婦人体温計を入れて測定した体温であり、これをグラフに記入したものが基礎体温表である。通常は、卵胞期に低温相を示し、排卵があれば、これを境にして36.7℃前後の高温相に移行し、いわゆる2相性パターンを呈する(図 C-1-2)。高温相を形成するのは、排卵後に、黄体から分泌されるプロゲステロンが、視床下部の体温中枢に作用して、体温を0.3~0.5℃上昇させるためである。体温にはかなり個人差があるが、2相性のパターンを示すことが重要である。なお、使用する婦人体温計は、電子体温計では再現性が低く変動も大きいため、水銀計が推奨される²⁾。

基礎体温の測定により、(1) 排卵の有無の判定、(2) 排卵日(妊娠可能日)の予知、(3) 黄



(図 C-1-1) 不妊症の主な原因と検査法



(図 C-1-2) 基礎体温表と不妊検査

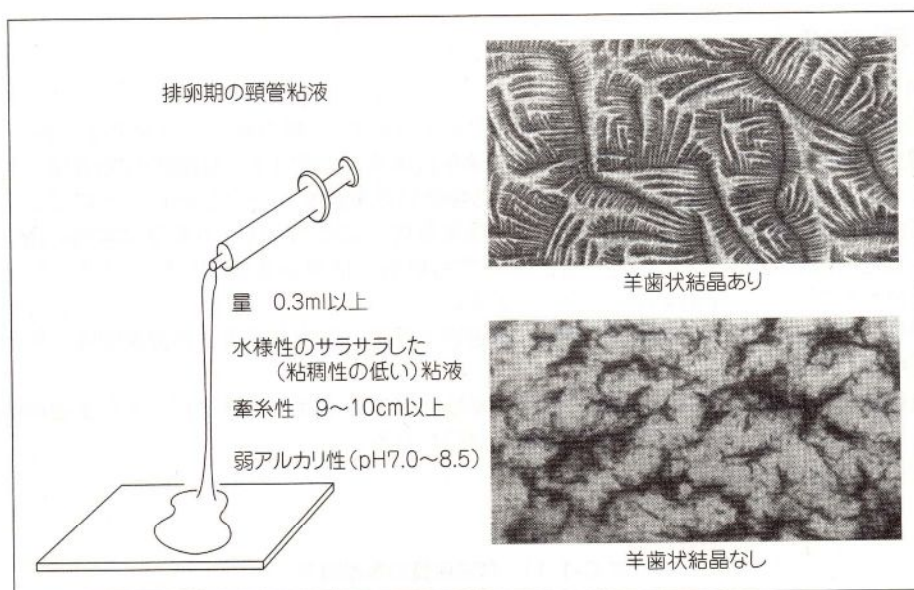
体機能不全の診断, (4) 妊娠の早期診断, (5) 次回月経の予測, などが可能になる。

(1) 一般に、基礎体温における高温相の形成は、排卵があったことを示唆する。しかし、黄体化未破裂卵泡症候群(luteinized unruptured follicle syndrome: LUFS)では、成熟した卵胞が、排卵しないまま黄体化しプロゲステロンを産生するため、基礎体温は2相性を呈する。したがって、正確な排卵の判定には、超音波検査を用いて、发育卵胞の消失を確認する必要があるが、排卵直後より黄体嚢胞が形成された場合、LUFSとの鑑別は必ずしも容易でない。低温1相性であったり、高温相が7日以内の場合は、無排卵周期症を疑う。低温相は、通常12~18日であり、20日以上持続する場合はFSH分泌不全による卵胞发育の遅延を疑う。

(2) 基礎体温だけで、排卵日をピンポイントに予測するのは困難だが、尿中LH検査を併用することにより、かなり正確な予測が可能になる。低温相の体温陥落日は、LHサージに一致するともいわれるが、体温陥落日を常に確認できるとは限らない。実際の排卵は、低温相の最終日から高温相の第1日目間に起こることが多い(図C-1-2)。

(3) 高温相は通常11~16日間持続し、次周期の月経時に下降する。高温相の長さや形は黄体機能を反映し、これが10日未満、あるいは高温相と低温相の差が0.3℃以内の場合は、黄体機能不全を疑う。黄体機能不全の確定診断には、血中プロゲステロン測定と子宮内膜日付診を併用する。

(4) 高温相が17日以上持続する場合は、妊娠の可能性が高い。ただし黄体期に、プロ



(図 C-1-3) 頸管粘液検査

ゲステロン補充療法やhCGによる黄体賦活療法を受けている場合は、妊娠に関係なく高温相が持続することがある。

2) 頸管粘液検査

頸管粘液(cervical mucus)は、排卵期には精子を受け入れ、排卵期以外には精子の進入を妨げる。すなわち、卵胞期の頸管粘液は、少量で粘稠性が高いため、精子が進入できない。排卵期が近づくと、エストロゲンの働きによって頸管粘液の分泌が増加し、その性状も変化するため、精子は子宮腔内に進入しやすくなる。排卵後は、プロゲステロンによって粘液分泌が抑制され、精子は再び進入できなくなる。

基礎体温表や卵胞径、尿中LH測定を参考に、排卵が近いと思われる時期を予測し、頸管粘液を採取する。腔鏡をかけ子宮頸部を確認した後、腔内や外子宮口を綿球で静かに拭い、頸管内の粘液をツベルクリン注射器を用いて吸引採取する。

頸管粘液は、量、粘稠性、羊歯状結晶、牽糸性、pHなどにより評価される。排卵期の頸管粘液は、量は0.3ml以上、サラサラとした水様透明であり、牽糸性は9~10cm以上、スライドガラスに塗抹・乾燥したときの羊歯状結晶の形成も顕著である(図C-1-3)³⁾。

頸管粘液の性状を調べることにより、①精子の進入性と、②卵胞成熟の評価が可能になる。①頸管粘液の分泌異常は、精子の進入を障害するため、不妊の原因となる。実際に、頸管粘液に異常を認める場合、妊娠率は54%から37%に低下するという報告もある。②頸管粘液性状の変化は、卵胞が成熟しエストロゲン分泌が亢進していることを示唆する。しかしこの検査から、排卵時期を正確に予測することは困難である。

〈折坂 誠*, 小辻 文和*)

*Makoto ORISAKA and Fumikazu KOTSUJI

*Department of Obstetrics and Gynecology, University of Fukui Faculty of Medicine Fukui, Fukui

Key words : Basal body temperature · Cervical mucous

索引語 : 基礎体温, 頸管粘液

3) 精液検査

(1) 男性不妊症の現状

男性因子の頻度は不妊カップルの40～50%を占める¹⁾。精液検査では精液量・pH・精子濃度・精子運動率・精子正常形態率・抗精子抗体等を測定する。国際的な検査法・判定法を示すWHOの基準値(表C-1-1)²⁾以下の場合は再検査を1～2回行い、一度でも全項目に合格すれば男性因子なしと判定する。異常所見を認める場合は泌尿器科学的に精査する。表C-1-2に診断名を記した。なお本邦でも最近「精液検査標準化ガイドライン」³⁾が発行されたが、その内容はWHOマニュアルに沿う。

男性不妊症の原因には造精機能障害、精路通過障害、副性器障害、性機能障害、免疫性不妊症等がある。

治療法としては、造精機能回復の目的で薬物療法あるいは手術療法が、また生殖補助医療として人工授精、体外受精、顕微授精等が行われる。

(2) 一般精液検査の方法

(表 C-1-1) 精液所見の基準値²⁾

精液量	2.0ml 以上
pH	7.2 以上
精子濃度	$20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上
総精子数	40×10^6 以上
運動率(射精後 60 分以内)*	運動精子(a + b) 50% 以上 前進運動精子(a) 25% 以上
形態	**
生存性	75% 以上生存
白血球数	$1 \times 10^6/\text{ml}$ 未満
抗精子抗体	
イムノビーズテスト	ビーズ付着運動精子が 50% 未満
MAR テスト	ラテックス粒子付着運動精子が 50% 未満

*精子運動性のグレード

a: 高速前進運動 (37℃ で $25 \mu\text{m}/\text{秒}$ 以上, 20℃ で $20 \mu\text{m}/\text{秒}$ 以上, なお $25 \mu\text{m}$ とはおよそ頭部の長さの 5 倍, または尾部の長さの 1/2 に相当)

b: ゆっくり, または不活発な直進運動

c: 非前進運動 ($5 \mu\text{m}/\text{秒}$ 未満)

d: 不動

** WHO マニュアルの方法により多施設で検討中

(表 C-1-2) 精液所見による診断

診断名	英語表記	基準
正常精液	normozoospermia	全検査項目の基準値を満たす。
乏精子症	oligozoospermia	精子濃度が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満。
精子無力症	asthenozoospermia	前進運動精子が 50% 未満, もしくは高速直進精子が 25% 未満。
奇形精子症	teratozoospermia	正常形態精子が 15% 未満。
無精子症	azoospermia	精液中に精子が存在しない。
無精液症	aspermia	精液が射出されない。

精液検査を行う場合には、禁欲期間(2日以上7日以内)・採取法(マスターベーション)・採取場所(施設内、または1時間以内に持参可能)・採取容器(清潔で口径の広いガラスあるいはプラスチック容器)等に細心の注意を払い、取り違えのないよう留意する。しかしながら精液検査結果の再現性には問題点が指摘されている。たとえば妊孕性のある男性から精液を反復採取した場合でも、同一の測定値を示すことなくさまざまな程度の変動を認め、異常値を認める際には是非再検査が望まれる理由である。

【一般精液検査の手順】

①液化能、粘度、精液 pH、精液量を評価・測定。肉眼的に血精液症や膿精液症がないかも観察する。

②精子運動率の測定

液化した精液10 μ l をスライドガラスに載せカバーガラスで覆い、400倍の顕微鏡下に行う。保温盤の使用が望ましい。精子の運動性を以下の4項目に分類する。

A: 速度が速く、直進する精子

B: 速度が遅い、あるいは直進性が不良な精子

C: 頭部あるいは尾部の動きを認めるが、前進運動していない精子

D: 非運動精子

精子運動率は A+B の占める割合(%)で算出するが、5カ所以上の視野で200個以上の精子を分類し、これを原則3回繰り返した平均値で示す。

ところで運動する細胞である精子測定をより客観的に評価するため、computer-aided sperm analysis(CASA)を用いる方法がある。高価である点から普及率は低い。精子運動率のほか精子運動に関連するパラメーター、および精子濃度を測定できる。

③精子濃度の測定

精子を不動化し適切な倍率に希釈して血球計算盤で測定する。精子を認めない場合は精液全量を500 $\times$ g、15分遠沈し、沈殿を鏡検して精子を認めなければ無精子症と判定する。

④精子の形態分類

精子形態の評価は Kruger et al. (1986) による strict criteria を用いる。精液スミアを Diff-Quik 染色し、図 C-1-4 に示す a タイプ、すなわち頭部は卵型(長さは5~6 μ m で幅は2.5~3.5 μ m)でなめらかな外形を示し、先体はその40~70%を占め、頸部・中片部・尾部の欠損を認めない、という基準を満たす場合を正常形態精子とし、その比率(正常形態率)を求める。正常形態率15%以上を normal 群、5~14%を good prognosis 群、4%以下を poor prognosis 群と判定する。normal 群では精子受精能に問題はなく、poor prognosis 群は ICSI の対象となる患者に多い。

(3) 特殊検査の方法

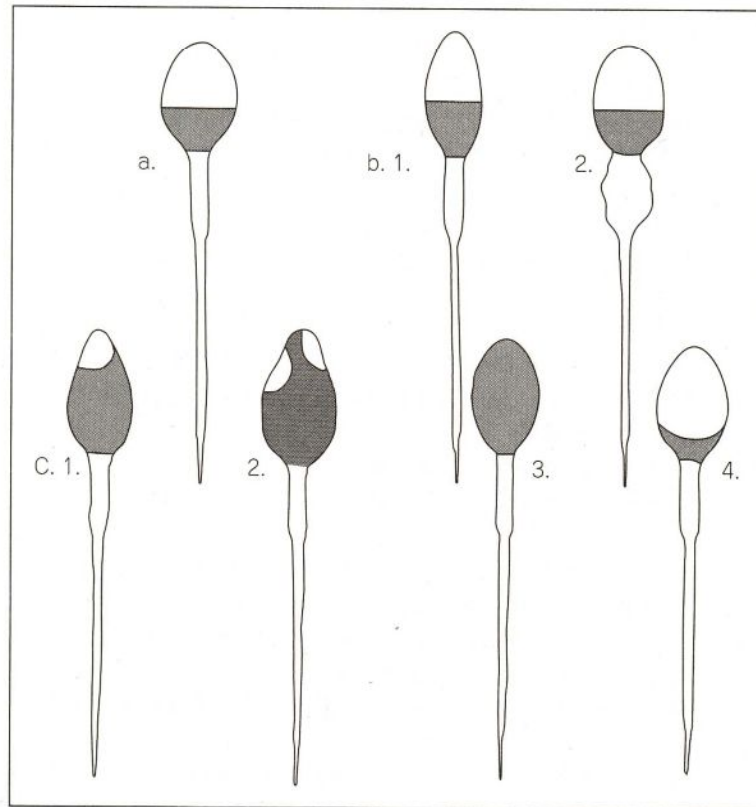
抗精子抗体および精子受精機能の検査法について述べる。

①抗精子抗体の検出

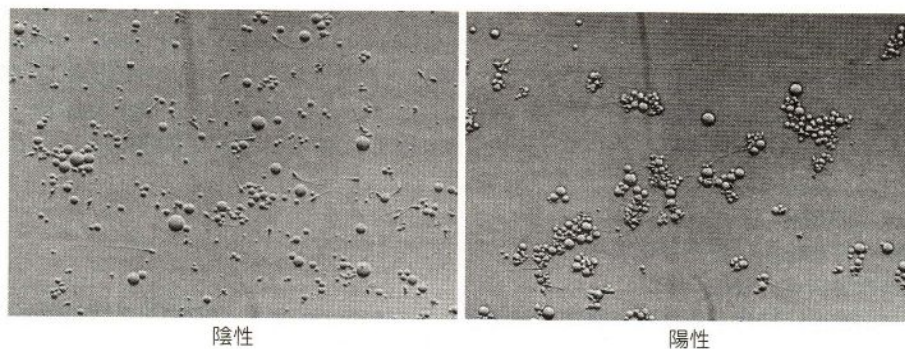
精子細胞膜に結合する抗精子抗体検出法として Bronson et al. (1981) による直接イムノビーズテスト(direct-immunobead test; D-IBT)を行う。

方法は約5 $\times$ 10⁶個の運動精子を含む精液を、0.3%BSA(=bovine serum albumin)添加 Tyrodes 液 5ml で混和して遠心(500 $\times$ g、5分間、2回)後、上清を除去する。ウサギ抗ヒト Ig 抗体を結合させたポリアクリルアミドビーズ(=イムノビーズ [IB])0.1ml を、0.3%BSA 添加 Tyrodes 液 5ml と混和して遠心(500 $\times$ g、5分間、1回)の後、上清を除去する。調整した IB に5%BSA 添加 Tyrodes 液0.1ml を加え全量を0.2ml とし混和する。

精子浮遊液と IB 調整液を各々5 μ l ずつスライドガラス上に滴下して混和し、カバーガラスを載せる。乾燥を避け室温で10分間静置後、顕微鏡下($\times$ 400)に運動精子200個を観察し、IB 結合の有無とその部位を記録する。



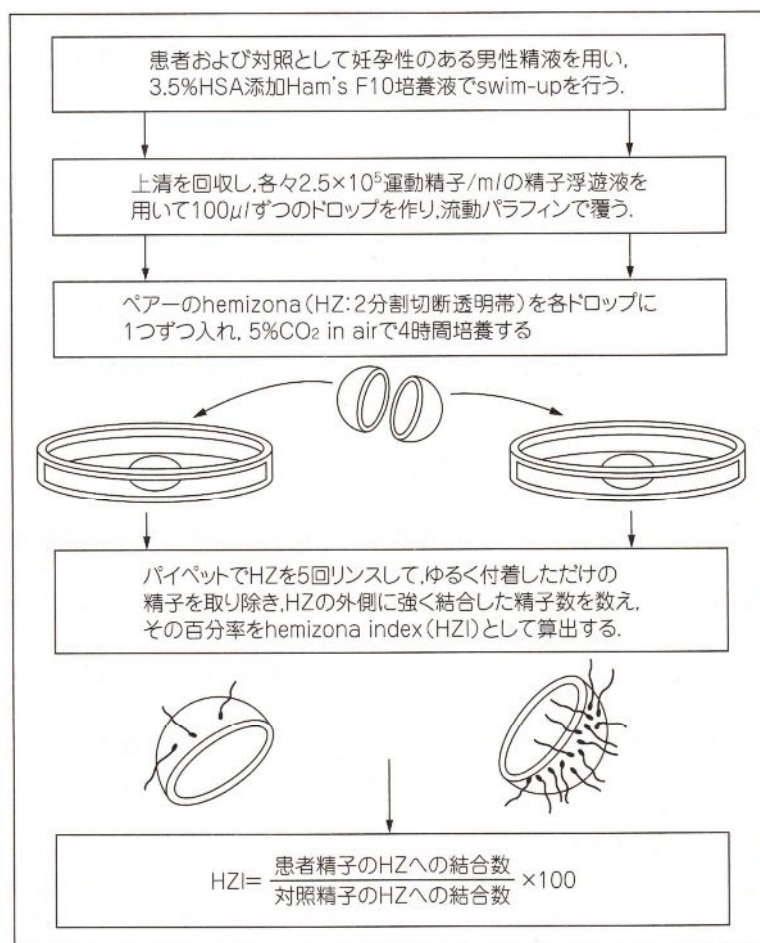
(図 C-1-4) Kruger による strict criteria を用いる精子形態評価法



(図 C-1-5) Bronson によるイムノビーズテストを用いる抗精子抗体検出法

図 C-1-5 に陰性および陽性結果を示すが、原法によると IB を 1 個でも結合する精子が全体の 20% 以上存在すれば、抗精子抗体陽性と判定する。最近の WHO マニュアル²⁾では、cut-off 値が 50% に修正されたが、その根拠は明確でない。

射出精子に抗精子抗体が結合する男性の治療方針決定のため、抗精子抗体が不妊症発生と関連するか、精子通過能は post-coital test, 受精能は後述する hemizona assay (HZA)



(図 C-1-6) Burkman によるヘミゾナアッセイを用いる受精機能検査法

で判定できる。

②精子受精機能判定法

一般精液所見が正常にもかかわらず、精子受精機能障害のある男性が存在する。あらかじめ初回の体外受精施行前にいずれかの精子受精機能検査を実施し、媒精法として IVF か ICSI のどちらが適当か検討しておく必要がある。WHO マニュアル²⁾では精液検査の optional test として、Jeyendran et al. (1984) による hypo-osmotic swelling (HOS) test (精子尾部膨化試験)、Yanagimachi et al. (1976) による zona-free hamster oocyte test (ハムスターテスト)、および Burkman et al. (1988) による HZA を紹介している。

HOS test とは射出精子に 150 mOsmol の低浸透圧負荷をかけ、精子尾部細胞膜の形態学的変化を観察し、間接的に精子細胞膜の機能面を判定する簡便な方法である。得られた精子がすべて不動精子の場合、その中から生存する精子を選別して ICSI に供する目的にも、HOS test は応用されている。

ハムスターテストの特徴は、ヒト精子の受精機能を評価するため直接卵子(ハムスター)を用いる点にある。先体反応を終了した精子だけがあらかじめ透明帯を除去したハムス

ター卵子に侵入でき、一般精液所見からでは予測困難なヒト精子の受精能力を推定できる。一方 HZA の利点は、ハムスターテストと同様、直接卵子を用いて精子受精機能を評価する点にある。しかも同種のヒト卵子を用いる点でより信頼度が高い。HZA の手技を図 C-1-6 に示す。

《参考文献》

1. 柴原浩章. 産婦人科における男性不妊の診断. 産婦人科診療指針. 鈴木光明, 編, 松原茂樹, 柴原浩章, 編集協力 東京: 中外医学社, 2005: 424—428
2. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge, 1999
3. 精液検査標準化ガイドライン. 日本泌尿器科学会監修, 精液検査標準化ガイドライン作成ワーキンググループ編 東京: 金原出版, 2003

4) 精子—頸管粘液適合試験

性交後試験(postcoital test; PCT)に代表される精子—頸管粘液適合試験は, Sims が 1868年に提唱し, Huhner が1913年に実用化した不妊検査法で, Huhner test あるいは Sims-Huhner test と呼ぶ。歴史的な手法であるがために, 検査法・判定法の標準化の難しさが指摘され, また臨床的意義に対する否定的な見解が存在する。

このいわば in vivo の assay とは異なり, 精子の頸管粘液への進入を in vitro で評価する方法があり, Miller-Kurzrok test と呼ぶ。

本稿では国際的な検査法・判定法を示す WHO ラボマニュアル第4版¹⁾に記載される sperm-cervical mucus interaction に準じて解説するとともに, 本邦でよく行われる PCT の現状を, 最近の文献から紹介する。

【精子—頸管粘液適合試験】

頸管粘液は月経周期の一定時期, すなわちエストロゲン優位を示す排卵前に精子を通過させるが, この現象には個人差ばかりか, 同一の女性においても周期差がある。中には全月経周期のうちわずかに 1～2 日の期間だけ PCT 陽性, すなわち精子の頸管粘液通過性良好となる女性が存在する。In vivo test である PCT 陰性, すなわち精子の頸管粘液内通過性不良の場合, 再検査は必須であるが, 反復して陰性の場合には in vitro test を考慮する。

(1) In vivo test(PCT)(図 C-1-7)

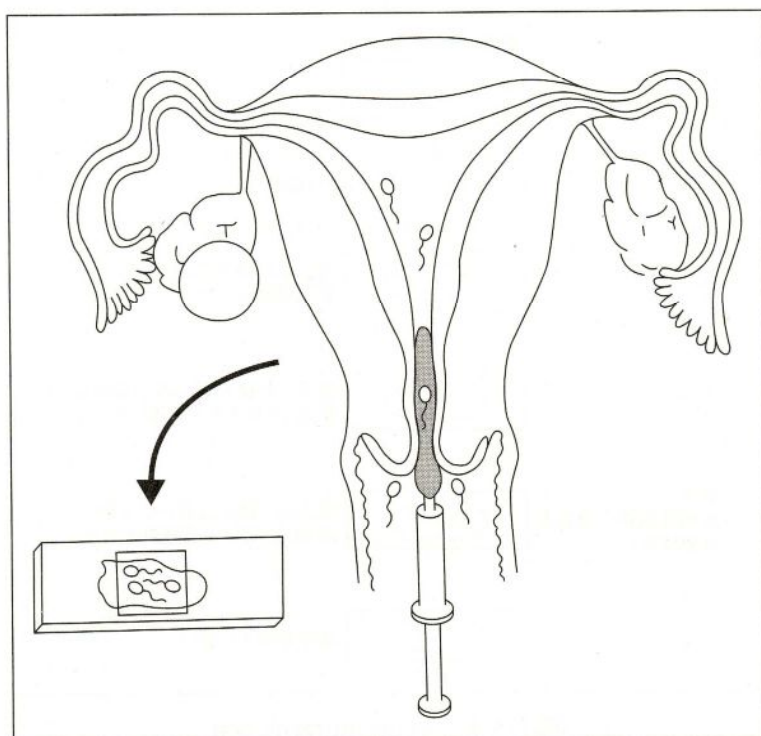
検査時期: 基礎体温・頸管粘液の性状変化・卵胞径・可能ならエストロゲン測定等の結果を参考に, 排卵前あるいは排卵日に行う。性交後 9～24 時間後に採取した頸管粘液を観察する。

カップルへの説明: 検査前は少なくとも 2 日間禁欲する。検査前夜にいつも通りの性交を行い, 正確な時間を申告する。潤滑剤は使用しない。シャワーは可だが入浴は不可。

PCT の方法: 潤滑剤を使用せず腔鏡を腔内に挿入し, 後腔円蓋の貯留液をツベルクリン用注射器(針なし)等で採取する。次に異なる注射器で子宮頸管から頸管粘液を採取する。各々をスライドガラスに載せ, カバースライドで被い検鏡する。

腔円蓋貯留液採取: 精子は腔内では通常 2 時間以内に死滅する。この検査は精液が腔内に放出されたかの確認を目的とする。

頸管粘液採取: 子宮頸管下方の精子数は性交後の時間経過とともに変動し, 2～3 時間後に最も多い。頸管粘液中の精子濃度は精子数/mm³で表現し, 精子運動率は次のように分類する。すなわち高速直進精子, 低度あるいは直進不良精子, 前進運動しない精子, 非



(図 C-1-7) Post coital test(PCT)

運動精子、高速直進精子の存在することが、頸管機能の正常さを示す重要な指標である。

臨床的意義：頸管粘液中に1個でも高速直進精子の存在することが、頸管因子による不妊原因は存在しない根拠とする。逆に PCT 陰性の場合には、施行時期の問題もありえるため再検を行うが、場合により1周期の間に何回か繰り返し検査しても良い。頸管および腔内に精子が存在しない場合は、射精があったか、あるいは確実に腔内に放出できたかを問診で確認する。反復して PCT 陰性の場合、不妊原因として頸管因子ありと判定する。

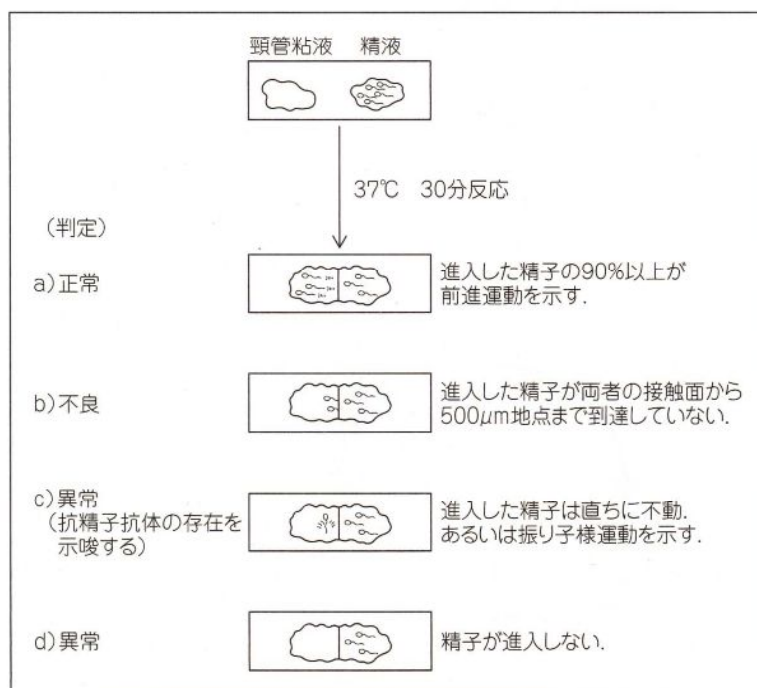
(2) In vitro test

夫婦間での精液—頸管粘液適合性だけでなく、健常ドナー男性の精液と不妊女性の頸管粘液、あるいは不妊男性の精液とドナー女性の頸管粘液などの組み合わせによる交差試験を行うことにより、PCT 陰性の原因が精子側か頸管粘液のいずれかの鑑別診断を行うことができる。

ドナーの頸管粘液の入手は、人工授精を予定した女性から同意の下に精液注入前に採取する。自然周期またはゴナドトロピン刺激周期がよい。クロミフェン刺激周期は頸管における抗エストロゲン作用の点から好ましくない。

スライドテスト(図 C-1-8)：スライドガラス上に頸管粘液と精液を採り、カバーガラスを載せて両者を接触させ、37℃、乾燥しない条件下に30分反応させる。頸管粘液中に精子が進入するか検鏡する。適合性が良い場合は精液と頸管粘液の接触面において、精子が隊列を成して樹枝状に進入して行く。

判定：主観的な判断である点から、検査の標準化は難しい。有用な観察所見から以下の



(図 C-1-8) Miller-Kurzrok test

ように分類する。

- a) 正常：精子は頸管粘液に進入し、90%以上が前進運動を示す。
- b) 不良：精子は頸管粘液に進入するが、その多くは精液と頸管粘液の接触面から500μm(精子約10個分の長さ)地点まで到達していない。
- c) 異常(抗精子抗体の存在を示唆する)：頸管粘液に進入した精子は、直ちに不動あるいは振り子様運動(shaking 現象)を示す。
- d) 異常：精子が頸管粘液に進入しない。

【本邦における PCT の現状】

それでは本邦では PCT がどのように実施されているのかの現状を、2～3の文献から紹介する。上述の WHO ラボマニュアル最新版¹⁾に示す方法は、まだ十分に普及していない可能性があり、今後統一した方法を導入すべき時期にきているかもしれない。

(1) 小林らの方法²⁾

検査までの時間：推定した排卵日に性交を指示し、検査は性交後12時間以内に行うが、通常は3～4時間を目処とする。

判定：頸管内の運動精子数を400倍で観察し、1視野中15を目安とし、15以下の場合を PCT 陰性と判定する。

臨床的意義：2,735例に PCT を施行した結果、再検査の結果も踏まえ陰性と判定したのは454例(16.6%)であった。同じ検討期間に自然妊娠した579例中、PCT 陰性は11例(1.9%)に留まった。また PCT 陰性で AIH を行った56例に妊娠成立を認めた。すなわち他の不妊因子を認めなければ高い妊娠率を示すことから、PCT は不妊検査法としての意義が大きいと結論している。

(2) 香山の方法³⁾

検査までの時間：排卵前1～2日と推定される日の早朝に性交を指示し、検査は性交後3～5時間後に行うが、事情により3～16時間になることがある。

判定：内子宮口部から採取した頸管粘液で判定する。400倍での観察で、運動精子が5個以上を good, 1～5個を fair, 0個を bad と判定する。

臨床的意義：PCT が good の場合は精子—頸管粘液不適合はないと考え、他の不妊検査を進める。反復して bad の場合は、頸管因子、精液因子、免疫因子、性交因子の精査を進める。

(3) 著者らの方法⁴⁾

方法：これまで WHO ラボマニュアル第3版(1992)に従い、諸検査の結果を参考に、できる限り排卵日に近いと推定した日に性交を指導している。検査は原則として性交後6～12時間後に行う。

判定：採取した頸管粘液を400倍で観察し、運動精子10未満を PCT 不良(陰性)と判定する。なお運動精子20以上を PCT 良好, 10～20までは fair と判定する。

臨床的意義：夫婦とも抗精子抗体陰性で、かつ精液所見が正常の場合でも、約20%に PCT 陰性を認める。妻の血中精子不動態抗体が陽性の場合には、約80%に PCT 陰性を認める。なお精子不動態抗体価が高い場合には、ほぼ全例で PCT 陰性となる。

《参考文献》

1. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge, 1999
2. 小林俊文, 久慈直昭, 小澤伸晃. 不妊・不育症の診断. 吉村恭典編 新女性医学大系 15 不妊・不育 東京: 中山書店, 1998: 49—69
3. 香山浩二. Huhner テスト・Miller-Kurzrok テスト. 日本生殖医学会編 新しい生殖医療技術のガイドライン—改訂第3版— 東京: 金原出版, 2007(印刷中)
4. Shibahara H, Shiraishi Y, Hirano Y, Kasumi H, Koyama K, Suzuki M. Relationship between level of serum sperm immobilizing antibody and its inhibitory effect on sperm migration through cervical mucus in immunologically infertile women. Am J Reprod Immunol 2007(in press)

〈柴原 浩章*〉

5) 血中ホルモン測定

視床下部から律動的にゴナドトロピン放出ホルモン gonadotropin releasing hormone(GnRH)が神経分泌され、その作用で下垂体前葉からゴナドトロピン [卵巣刺激ホルモン follicle stimulating hormone(FSH), 黄体形成ホルモン luteinizing hormone (LH)]が律動的に分泌される。

LHとFSHの標的臓器である性腺(男性では精巣, 女性では、卵巣)との間にネガティブフィードバック機構が存在する。男性では、この機構は単純で、LHによりLeydig細胞

*Hiroaki SHIBAHARA

自治医科大学医学部産科婦人科学講座

*Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi

Key words : Semen examination · Male infertility · Sperm function tests · Antisperm antibody · Sperm-cervical mucus interaction

索引語 : 精液検査, 男性不妊症, 精子機能検査, 抗精子抗体, 精子—頸管粘液適合試験

(表 C-1-3)

1. 男性	2. 女性
1) LH・FSH がともに高値 ・中枢性思春期早発症 ・精細管形成不全 ・性腺機能障害	1) LH・FSH がともに高値 ・中枢性思春期早発症 ・性腺形成異常症 (Turner 症候群など) ・続発性性腺機能低下症 [POF (premature ovarian failure)] ・両側卵巢摘出, 閉経
2) FSH のみ高値 ・無精子症	2) LH のみ高値 ・多嚢胞性卵巢症候群
3) LH・FSH がともに低値 ・Kallman 症候群 ・視床下部・下垂体腫瘍	3) LH・FSH がともに低値 ・体重減少性無月経, 神経性食思不振症 ・視床下部・下垂体腫瘍 ・汎下垂体機能低下 (Sheehan 症候群, Simmonds 病)

胞からテストステロンの産生が多くなると、ネガティブフィードバック機構が働いて LH および FSH の分泌が抑制され、性腺から分泌されるテストステロンが減少する。女性では、より複雑であり、LH による莢膜細胞に対する刺激および FSH による顆粒膜細胞に対する作用により、卵巢からエストラジオール(E_2)が分泌され、その血中濃度が高くなるとフィードバック機構が働くが、その効果は、月経周期の段階により異なる。卵胞期初期から中期にかけては、 E_2 によりネガティブフィードバック機構が働いて FSH が減少する。卵胞の発育が進むと E_2 の産生が増加し、持続した高い濃度の E_2 は、下垂体に対するポジティブフィードバック効果を及ぼし、LH および FSH のサージを引き起こし、排卵を起こす。

この他、精巣の Sertoli 細胞と卵巢の顆粒膜細胞ではインヒピンが産生され、下垂体からの FSH 分泌を抑制することが知られている。

更年期には卵胞数が低下し、閉鎖卵胞が多くなり、やがて卵巢機能が低下し、エストロゲンの欠乏による negative feedback の消失がゴナドトロピン(特に FSH)の分泌を増加させる。

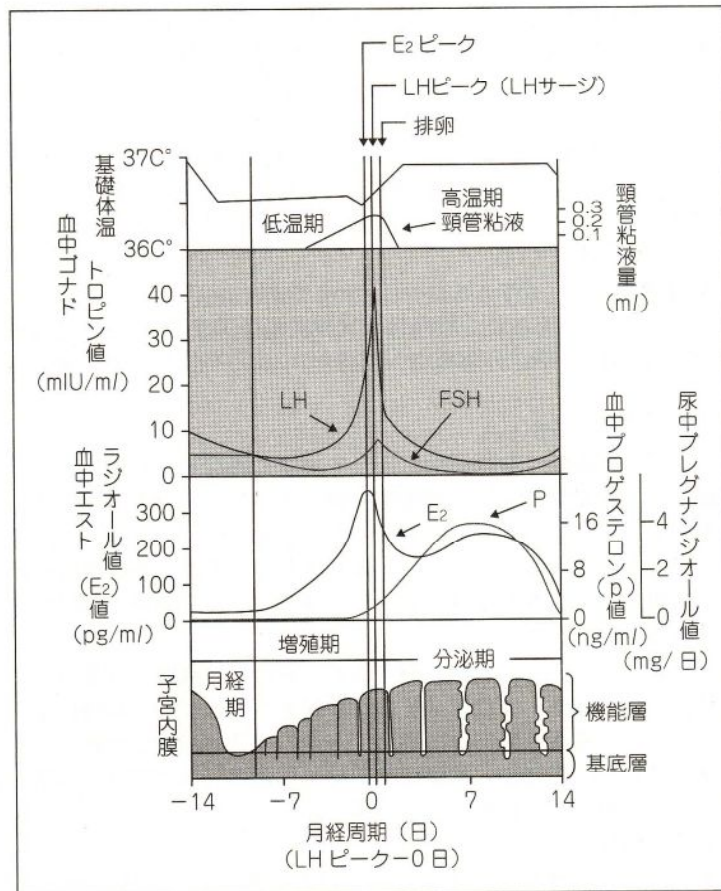
(1) ゴナドトロピン(LH, FSH)

性別、年齢、月経周期などにより、そのホルモン値(変動)は異なるため、特に女性では排卵日前後に LH サージに伴い、LH と FSH が高値を示すので、検査する時期を確認する必要がある。さらに測定法、測定キットによる基準値の違いなどの考慮が必要となる。

(2) PRL(プロラクチン)

プロラクチン(PRL)は下垂体前葉の PRL 産生細胞から分泌される蛋白ホルモンであり、PRL 産生細胞の増加(PRL 産生腫瘍など)は高 PRL 血症をきたす。他の下垂体前葉ホルモンと異なり、視床下部因子による調節は、分泌抑制因子であるドーパミンによる抑制的調節が優位であるため、視床下部―下垂体茎の障害によるドーパミンの産生・転送不全は高 PRL 血症を引き起こす。また、ドーパミンの生成や作用を阻害する薬剤の服用によっても高 PRL 血症をきたす。一方、甲状腺ホルモン放出ホルモン(TRH)やエストロゲンは、PRL 分泌促進作用を有するため、これらの上昇する状態においても高 PRL 血症をきたす。血中 PRL 値(正常値: 15ng/ml 以下)が正常値を超え上昇すると生殖生理に障害が生じる。女性では、乳汁漏出性無排卵(無月経・月経異常)が主症状で、男性では不感症・乏精子症との関係が深い。

男性では性欲低下などから性腺機能低下が疑われる場合に、女性では無月経や月経異常、



(図 C-1-9) 正常月経周期のホルモン値と基礎体温、子宮体内膜との関係

不妊症、乳汁漏出症などの病因を明らかにするために血中 PRL を測定する。プロラクチノーマは、男性では、視野障害と頭痛を主症候としたマクロプロラクチノーマで、女性では、無月経や月経異常、不妊症、乳汁漏出症を主症候としたミクロプロラクチノーマで発見されることが多く、プロラクチン産生腫瘍が疑われた場合に測定する。

高 PRL 血症の原因に、間脳障害 (Chiari-Frommel 症候群, Argonz-del Castillo 症候群), 下垂体腫瘍 [プロラクチノーマ (高 PRL 血症の約 1/3, PRL 値: 50ng/ml 以上), Forbes-Albright 症候群], 薬物性 (向精神薬, 降圧剤, 胃腸薬, 経口避妊薬), 原発性甲状腺機能低下症, 脊椎神経反射刺激 (哺乳, 胸部手術, 帯状疱疹) などがある。

(3) インヒビン

これまで immunoreactive (IR)-インヒビンについては、卵胞期初期には低値で卵胞期中期より後期にかけて上昇し、この上昇に伴って FSH は低下すること、LH/FSH サージ期にピークを示した後、いったん低下し、その後再び上昇し、黄体期中期に最高値を示すこと、黄体期後期に急激に低下するがこれに伴い FSH が上昇していることが報告されていた。したがって、インヒビンは月経周期において、FSH のネガティブフィードバックに与っていると考えられた。一方、月経周期におけるインヒビン A とインヒビン B の変動が報告され、インヒビン A は IR-インヒビンと類似の変動を示している。すなわち、卵

胞期初期から中期には低値で黄体期中期に最高値を示している。これに対し、インヒピン B は卵胞期に高値である。卵胞期初期より上昇し、卵胞期中期に高値を示した後低下し、LH/FSH サージ期に再び上昇して、サージの2日後にピークを示す。その後低下し、黄体期中期から後期には低値である。卵胞期のインヒピン B と FSH に負の相関がみられないことより、FSH 分泌調節にどのようにインヒピン B が関与しているかの詳細は今後の研究を待たなければならない。正常月経周期女性でも、40歳以上ではインヒピン B が有意に低下していることが報告されており、加齢に伴う FSH の上昇にインヒピン B が関与している可能性も考えられている。

(4) 甲状腺刺激ホルモン thyroid stimulating hormone(TSH)

TSH は下垂体前葉より分泌され、原発性甲状腺機能低下症では TSH が高値を示し、また上昇した TRH が下垂体 PRL 分泌細胞へ直接作用し、PRL 分泌を亢進させる(高 PRL 血症)。

(5) エストラジオール- 17β (E_2)

E_2 値は性別・年齢・性周期・妊娠週数によって大きく異なる。

顆粒膜細胞腫では、異常に増殖した顆粒膜細胞によって、エストロゲンの産生が亢進している。胞状奇胎では、産生された hCG の異常な上昇に伴い、黄体でのエストロゲンの分泌が刺激される。排卵誘発剤として hMG 等を使用し、多数の卵胞発育を示した場合、卵巢過剰刺激症候群という病態を呈するがそれに先行して排卵前後の卵胞からのエストロゲン分泌が亢進するため上昇する。

下垂体の機能障害で卵巢のコントロールが異常な場合や多嚢胞性卵巢などで排卵が行われず、黄体が形成されず、プロゲステロンが産生されないが、同時にエストロゲンの上昇もみない。しかし、多嚢胞性卵巢の場合、一定のエストロゲンが産生されており、I 度の無月経を呈しているのに対し、卵巢機能不全や早発閉経などでは、エストロゲンがほとんど産生されず、II 度の無月経を呈している。

(6) プロゲステロン(P)

排卵後、卵巢黄体は LH 刺激を受けて2～3日で成熟し、P が合成分泌され約12日間その機能を維持し、退行する。P 分泌は軽度の日内変動をし、また、律動的分泌する LH 分泌に応答して変動するため、1回の血中 P 値測定では、診断的意義は難しいので、黄体機能検査として施行するときは可能であれば、黄体期を前期・中期・後期に分け3回の検査を行う。さらに、経腔超音波断層像(内膜、卵巢)、BBT との総合評価により、排卵の有無・黄体機能不全(高温相の長さ:12日以下、形:不整、P 値:10ng/ml 以下)を診断する。

(7) テストステロン(T)

アンドロゲンは性腺(卵巢、精巣)や副腎皮質で合成・分泌される。男性と異なり正常女性では生物学的に活性の強い T がごく少量と、ほかに生物学的に活性の弱いアンドロゲン、すなわちアンドロステンディオン(AD)、デヒドロエピアンドロステロン(DHA)とその硫酸エステル(DHA-S)が大量分泌される。卵巢と副腎からの同等の AD が末梢で T に変換され、女性血中では T の半分はこの AD からの変換により、残りの半分は、卵巢と副腎から25%ずつ分泌されている。

T は標的細胞内の 5α -レダクターゼで活性型ジヒドロ T(DHT)に代謝され、DHT はアンドロゲンレセプターに対する親和性がより高いため T より高い生物学的活性を示す。

遊離型 T は総 T の数パーセントであり、血清中では SHBG(sex hormone binding globulin)とアルブミンに結合している。このため、血中 T 濃度は生理的 T 活性を反映するとは限らないため注意を要する。

6) ホルモン負荷試験

(1) GnRH テスト

無月経や無排卵の症例に対して、脳下垂体のゴナドトロフの Gn-RH 感受性あるいはゴナドトロピン分泌予備能を調べるために行う検査である。被験者の状態を把握するには、この試験単独でなく、ステロイド環境を十分に把握しておく必要がある。

無月経や無排卵の患者に対しては、種々のホルモン投与が行われている場合が多く、3週間以上の休薬期間をおく。GnRH 100 μ g を静注し、投与前、投与後15分、30分、60分、120分、180分と採血を行い、血中 LH、FSH を測定する。簡便に行うには投与後は30分と60分の2回でもよいが、まれに120分後に LH のピークをきたす場合もあり、反応パターン全体をみるためには、180分後まで採血した方が無難である。測定は卵胞期初期が望ましい。また、正確を期するためには投与前の LH は30分間隔で2回採血しておいたほうがよい。

正常者では FSH より LH のほうが反応が早くかつ大きい。反応パターンにより、視床下部不全型(基礎値が低く、反応良好)、下垂体不全型(基礎値が低く、反応不良、この中には視床下部性が長期化した例が含まれる)、卵巢不全型(基礎値が高く、過剰反応)、多嚢胞性卵巢型(LH の基礎値が高く、反応性亢進)、に分けられる。また、GnRH テストと TRH テストを同時に行う場合があるが、この場合 TRH テストの成績が正しく評価できない可能性があり、注意を要する。

(2) TRH テスト

一般に卵胞期初期に行うプロラクチン分泌刺激試験である。TRH 500 μ g を緩徐に静注後、15～60分で頂値となる。前値15ng/ml 以上は高 PRL 血症と定義されるが、TRH による増加反応に乏しい場合は、プロラクチノーマの可能性もある。潜在性高プロラクチン血症では明らかな高プロラクチン血症とは別に、黄体機能不全などの軽度の卵巢機能障害を示すことがあり、この検査では頂値が高い。下垂体機能低下症、神経性食思不振症では基礎値は低値で、低反応を示す。

(3) プロゲステロン負荷テスト

プロゲステロンを投与し消退出血があると第Ⅰ度無月経であり、エストロゲンを産生しうる発育段階の卵胞が存在し、視床下部機能障害による軽度排卵障害である。

(4) エストロゲン・プロゲステロン負荷テスト

エストロゲン・プロゲステロンを投与することで消退出血があると第Ⅱ度無月経であり、視床下部・下垂体の障害による FSH・LH の分泌不全か、卵巢のゴナドトロピンに対する感受性の低下が原因である。消退出血がみられなければ、子宮性である。たとえば、Rokitansky-Küster-Hausen 症候群(子宮欠損)、子宮腔内癒着(頻回の子宮内搔爬による Ashermann 症候群、子宮結核の続発変化)などが考えられる。

〈峯岸 敬*〉

*Takashi MINEGISHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Gunma University, Gunma

Key words : Gonadotropin releasing hormone (GnRH)・Follicle stimulating hormone (FSH)・Luteinizing hormone (LH)・Prolactin (PRL)

索引語 : ゴナドトロピン放出ホルモン、卵胞刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、プロラクチン

7) 尿中ホルモン測定(定量, 半定量)

(1) 絨毛性ゴナドトロピン(随時尿)

絨毛のシンシチウム細胞から分泌される絨毛性ゴナドトロピン(human chorionic gonadotrophin: hCG)は α 鎖と β 鎖の非共有結合により形成される糖蛋白ホルモンの水溶性であり血中半減期は24時間と長く、尿中測定が可能である。市販の妊娠テスト(キット)は尿中hCGが25IU/lより測定が可能であり、妊娠4週からほぼ全例陽性となる。妊娠の診断に頻用される。不妊治療中の黄体賦活化目的でhCGを筋注していた場合、投与後約1週間陽性となるため注意が必要である。絨毛性疾患などでhCG濃度が極端に高い場合、偽陰性を示す(プロゾーン現象)ため注意が必要となる。半定量を行うことで、子宮外妊娠や切迫流産の予後判定にも用いられる。

(2) LH(随時尿)

排卵前のLHサージを検出する目的で簡易尿中LH測定法が普及している。LHサージの持続時間は約48時間(上昇14時間、ピーク時間14時間、下降時間20時間)であり、排卵はLHサージの開始35時間後から44時間後の間に起きると考えられている。血中LHサージと尿中LHサージとのタイムラグは数時間であり、ほぼ一致するとされる。20mIU/mlを超えた場合、LHサージの開始と考えられるが、単回の測定ではピーク、下降期と区別がつかない。そのため連日の測定あるいは卵胞径のモニタリングといった方法と組み合わせるのが望ましい。

(3) エストロゲン(随時尿)

簡易尿中微量エストロゲン半定量試薬が市販されており、卵胞成熟モニター、卵巣過剰刺激症候群の予測に用いられる。キットにより、使用抗体の性質上、エストラジオールだけでなく、エストラジオールの抱合体、エストリオール、エストロン等も測定されるため解釈に注意が必要である。血中エストラジオール値測定が迅速化され普及しているため、今日ではあまり用いられない。

(4) 17-ケトステロイド(24時間尿)

17-ケトステロイド(17-KS)は主としてDHEAおよびその代謝産物よりなるが、コルチゾールの代謝産物も一部含まれる。高値を示す場合に、先天性副腎皮質過形成、副腎癌、男性化卵巣腫瘍、PCO症候群などがあげられる。17-KSの個々の分画成分の増減パターンを検討することでより詳細な疾患の情報が得られる。

〈大道 正英**, 中村 嘉宏*〉

8) 子宮内膜日付診

子宮内膜は月経周期変動をしており、卵巣より分泌されるエストロゲンおよびプロゲステロンの作用を受けて、月経周期を通じて機能的、形態的にダイナミックな変化をきたす。

卵巣ステロイドの標的組織として間脳一下垂体を含めた卵巣機能を子宮内膜が反映し、間接的に内分泌環境を推定することができることから、1956年にNoyesは、月経周期中の子宮内膜組織像の日変動を精密に検討し、子宮内膜組織像から排卵および月経との日

**Masahide OHMACHI and *Yoshihiro NAKAMURA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Hokusetsu General Hospital, Osaka

**Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College, Osaka

Key words : human chorionic gonadotrophin : hCG · LH surge · Estrogen · 17-KS

索引語 : 絨毛性ゴナドトロピン, LHサージ, エストロゲン, 17-ケトステロイド

数差を診断する子宮内膜日付診を確立した¹⁾。

不妊症において初期検査として行うべき検査であるが、以下のような症例には積極的に実施すべきである²⁾。

- (1) 基礎体温において高温相の短縮により黄体機能不全が疑われる場合
- (2) 基礎体温において低温相—高温相がはっきりしない場合の排卵の推定
- (3) 無排卵性周期症に対する排卵誘発を行う場合

方法：

腔鏡を挿入し、子宮腔部を腔部鉗子で固定し子宮ソンドで子宮腔の長さ、方向を確認し、キュレットを子宮腔内に挿入し、前後各1から2カ所ずつ採取し、採取組織はHE染色により観察する。

採取時期は一般に分泌期中期(排卵後7～8日目)に行うが、分泌期後期に行うこともある。しかしこの方法ではポリープや増殖症はどの器質的内膜異常や部分的な機能的内膜異常を見落とすことがあり、一部では全面掻爬も推奨されている²⁾。

診断：

Noyes が確立した下記の8項目の観察目標に基づいて日付診を行う。

- (1) 腺上皮核分裂像
- (2) 腺上皮細胞核の偽重層
- (3) 核下空胞
- (4) 腺分泌
- (5) 間質の浮腫
- (6) 間質の脱落膜様反応
- (7) 間質細胞核分裂像
- (8) 多核白血球細胞浸潤

卵巣からのエストロゲン、プロゲステロンの分泌動態および子宮内膜の反応が正常であれば、子宮内膜に対し、組織学的に月経周期の日付を付けることができる。排卵後、BBTの日付と子宮内膜組織診による日付診とのずれが2日以内を正常とし、3日以上ずれる場合に黄体機能不全内膜と診断する。このように子宮内膜日付診は黄体機能不全の形態学的診断に有用であるが、黄体機能不全の診断は

- (1) 基礎体温高温相が10日以内
- (2) 黄体期日数がLHサージの翌日あるいは超音波断層法での卵胞破裂の確認日より10日以内
- (3) 血中プロゲステロン濃度が黄体期中期(高温期7日目の頃)で10ng/ml以下

のいずれの所見も重要であるため、子宮内膜日付診単独で黄体機能不全を診断するよりも、ホルモン測定や超音波での内膜所見などと組み合わせて総合的に診断するのが重要である。

《参考文献》

1. Noyes RW, et al. Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1950; 1: 3—25
2. 楠原浩二, 他. 不妊症における内膜組織診. *産婦人科の実際* 1990; 39: 1829—1833

〈大道 正英*, 山下 能毅*〉

*Masahide OHMACHI and Yoshiki YAMASHITA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College, Osaka

Key words : Dating the endometrial biopsy · BBT · Luteal dysfunction · Anovulatory cycle

索引語 : 子宮内膜日付診, 基礎体温, 黄体機能不全, 無排卵性周期症

9) 卵管通気・通水法, 子宮卵管造影

①卵管通気法(Rubin test)

卵管通気法は外子宮口より一定の圧力で炭酸ガスを注入し, 子宮内圧の変化をキモグラフで記録し, そのパターンから卵管の疎通性を診断するものである。本法では卵管の左右別の疎通性を判定することはできないが, 反復施行が可能な非観血的方法であり, 外来で容易に実施できる。

方法:

実施時期としては月経終了後, 数日が望ましい。骨盤内炎症や月経時ならびに性器出血, 妊娠症例は禁忌である。排尿後, 内診台上で碎石位を取らせ, 腔内を消毒し子宮口より卵管通気用のバルーンカテーテルあるいはカニューレを挿入し卵管通気装置に連結する。一定の流量で炭酸ガスを注入し, 卵管から腹腔内への炭酸ガス流出音を聴診器で聴取しながら, 子宮内圧の変化を通気曲線(キモグラフ)に記録する。

診断:

通気曲線は正常型, 攣縮型, 癒着型, 狭窄型, 閉鎖型に分類される(図 C-1-10)。卵管通過性のある場合には腹腔内に流入した炭酸ガスにより, 肩甲痛, 腹部膨満感, 心窩部痛を生じる。これらの症状は炭酸ガス流出音とともに卵管疎通性の診断の参考となる。検査終了後, しばらくの安静にてこれらの症状は消失する。

②卵管通水法(Hydrotubation)

卵管通水法は卵管疎通性検査というよりは, 卵管通過障害, 卵管形成術後の癒着防止のためなど治療を目的として行われることが多い。近年, 超音波造影剤を用いた超音波下通水検査や腹腔鏡下に色素を通水する腹腔鏡下色素通水法として施行されることが多くなった。

方法:

実施時期や方法は通気法と同様である。子宮口に挿入したバルーンカテーテルに生理食塩水をゆっくりと注入する。両側卵管閉鎖では注入に対し抵抗があり, 患者も疼痛を訴えるのでその場合は中止する。治療的通水には抗生物質, 副腎皮質ステロイド, 蛋白融解酵素などを組み合わせて生理食塩水約20 ml に溶解し使用する。

【超音波下通水検査】

微小気泡を形成する懸濁液である超音波造影剤(レボピスト[®])を用いて通水を行い¹⁾, 卵管の疎通性を超音波断層法で観察する方法である。卵管通過性は造影剤を通水している際に確認できるが, 静止画像での診断は困難である。

【腹腔鏡下色素通水法】

腹腔鏡下に色素(インジゴカルミン[®])を通水し卵管の疎通性を確認する方法である。卵管の疎通性を検査すると同時に卵管形成術などの治療としての腹腔鏡下手術を行うことができ, 卵管因子の最終的な診断方法である。

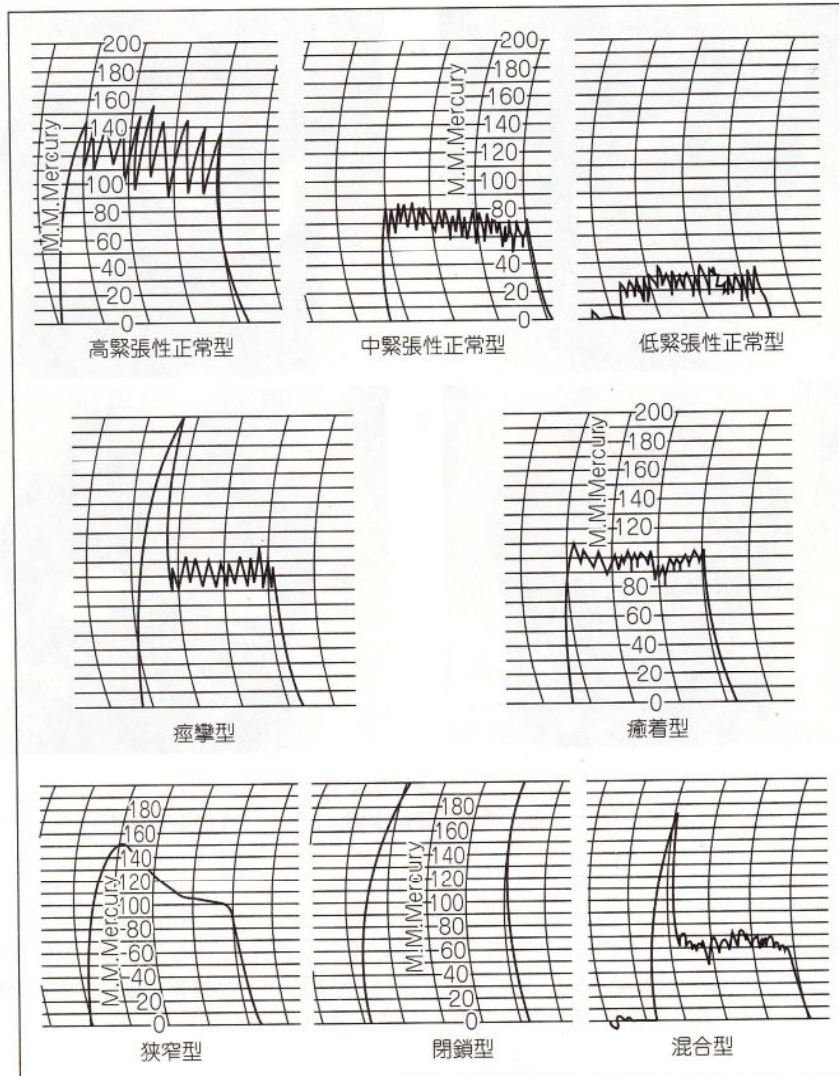
【子宮卵管造影(Hysterosalpingography, HSG)】

子宮卵管造影は造影剤を子宮腔内に注入し, 子宮, 卵管, 骨盤腔内へ拡散する造影剤をレントゲン撮影して, 卵管疎通性を評価する検査である。卵管通気法と違い, 卵管閉塞部位や卵管の性状が診断でき, 粘膜下子宮筋腫, 子宮内膜ポリープ, 子宮内癒着, 子宮奇形などの診断にも有用である。

方法:

実施時期, 禁忌は卵管通気法と同様である。実施時期については, もし, 妊娠していれば胚・胎児が多量の放射線に被曝することになるので排卵前に行うことに特に留意する。

子宮卵管造影にはカニューレまたはバルーンカテーテルを子宮頸管内に入れ, 造影剤を

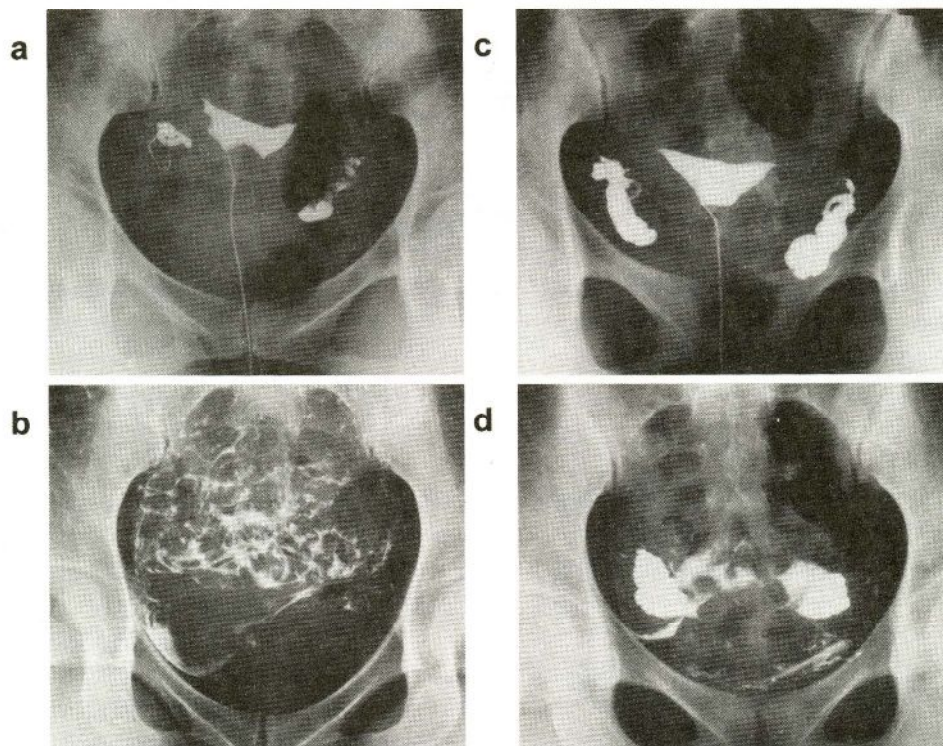


(図 C-1-10) 通気曲線の分類

注入する。造影剤は油性造影剤と水性造影剤があるが(表 C-1-4)、水性造影剤は吸収、排泄が早く、造影剤の貯留から推測する卵管の癒着などの診断には油性造影剤の方が適している。レントゲン撮影は透視下に造影剤が子宮腔を満たし卵管采から流出した時点で一枚撮影し、次に拡散像として油性造影剤を使用した場合には24時間後、水性造影剤の場合には15～60分後に後撮影を行う。後撮影は卵管の通過性や骨盤腹膜の状態を知るため

(表 C-1-4) 油性・水性造影剤の比較

	油性	水性
造影能	良	やや不良
粘稠性	高い	低い
刺激性	弱い	高い
後撮影	24 時間後	15 ～ 60 分後
拡散像	良	不良
吸収性	不良	良
残留	長期	短期
診断	容易	困難



(図 C-1-11) 子宮卵管造影像
(a, b: 正常所見, c, d: 両側卵管留水腫, b, d: 24 時間後撮影)

に必ず行わなければならない。本法は排尿後、碎石位でレントゲン撮影装置あるいはテレビ透視撮影装置の備った部屋で行うが、透視下に撮影が行えない場合には、造影剤を4～5ml 注入したところで撮影を行う。通常無麻酔で施行するが、筋痙攣による卵管の機能的閉塞を予防するため鎮痙剤(ブスコパン®)を投与する場合もある。

診断：

子宮卵管造影法による異常所見から、卵管采癒着、卵管留水腫、卵管周囲癒着、卵管閉塞、卵管延長などの卵管異常が診断できる(図 C-1-11)。また、重複子宮、双角子宮、弓状子宮、単角子宮、発育不全などの子宮奇形や粘膜下子宮筋腫、子宮内腔癒着などの診断にも有用である。

《参考文献》

1. 高見澤聡, 柴原浩章, 平野由紀, 鈴木達也, 青谷利夫, 和田智明, 山内有子, 角田哲男, 佐藤郁夫. 超音波造影剤とソノヒステログラフィーの併用による子宮・卵管性不妊症の診断. 産婦実録 2001; 50: 1363—1368

Key words: Rubin test · Hydrotubation · Hysterosalpingography

索引語: 卵管通気, 卵管通水, 子宮卵管造影

Key words: Amniocentesis · Chromosomal analysis

索引語: 羊水穿刺, 染色体分析

10) 染色体検査

18トリソミーや21トリソミーなどの常染色体異常や、クラインフェルター症候群、ターナー症候群などの性染色体異常の確定診断に行われる。一般的には血液中の白血球や皮膚から採取した線維芽細胞、胎児診断の場合、羊水細胞が用いられる。いずれも採取した細胞を培養して数を増やしてから染色体検査に使用する。染色体の分析は特定の染色法で染色すると、染色体ごとに染色されるバンドが異なることを利用した分染法で行われ、Gバンド法、Qバンド法、Rバンド法、Cバンド法などがある。

11) 排卵時期の推定法

時排卵期の推定は性交後試験等の不妊症検査時期の確定やタイミング指導、人工授精などの不妊治療にとっても欠かせない検査である。

①基礎体温測定

基礎体温の低温相最終日とその前後数日間に排卵が起こることが多い。従来いわれてきたような体温陥落日は全症例にみられるわけではなく、また、みられてもその日が必ずしも排卵日とは限らない。基礎体温は月経周期が規則正しい症例では、過去何周期かの記録から大体の排卵日を予想することはできるが、正確性に欠け、月経不順症例では次回排卵日を推定することはできない。

②頸管粘液検査

頸管粘液は卵巣から分泌されるエストロゲンによりその性状が変化するが、その変化を指標に排卵日を推測する検査法である。排卵に向かって増加する卵胞のエストロゲンにより、頸管粘液には以下のような変化が見られる。

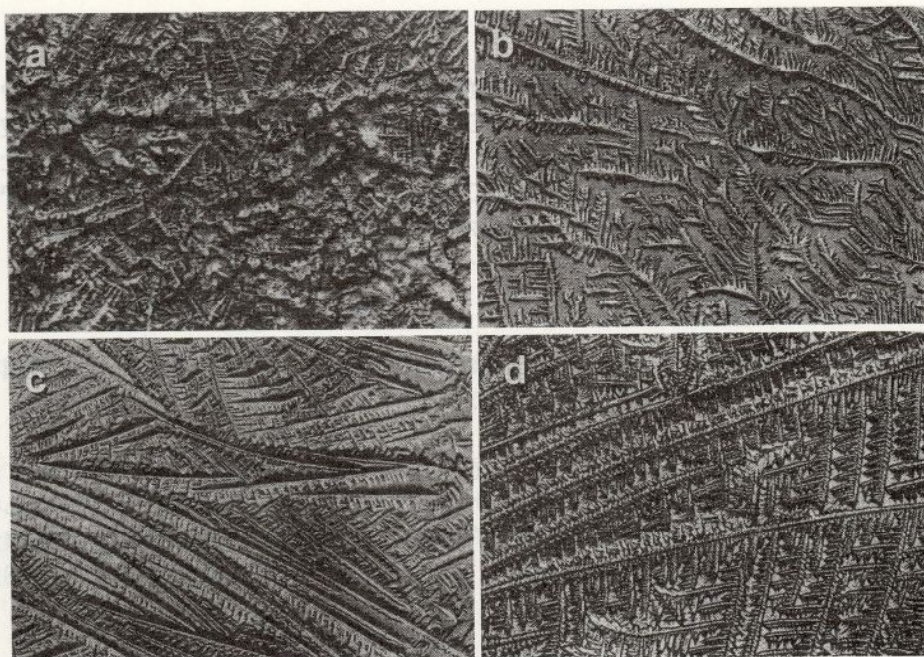
- a. 頸管粘液量増加
- b. 粘稠度の低下
- c. 牽糸性の増加
- d. 羊歯状結晶形成

検査法：

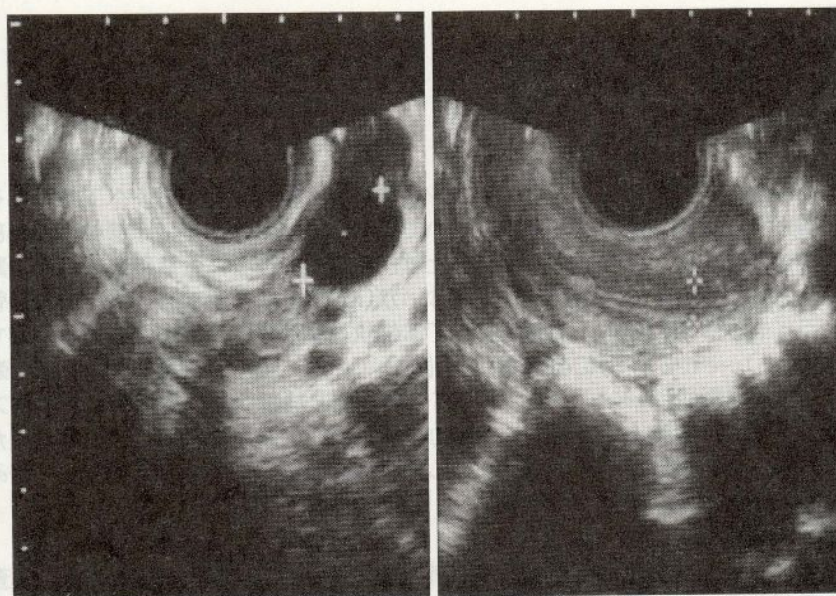
腔鏡にて子宮腔部を露出し、ツベルクリン用注射筒にて頸管粘液をすべて採取する。注射筒の目盛から頸管粘液量を読み取り、ついで、スライドグラス上に頸管粘液の一部を圧出してそのまま注射筒を徐々に上方に持ち上げ、スライドグラスと注射筒先端の距離を離していったとき、どこまで頸管粘液が切れないか(牽糸性)を目測する。さらに、頸管粘液全量をスライドグラスに出し、加熱乾燥して羊歯状結晶形成の程度を顕微鏡で観察する。結晶形成は(+)～(+++++)に分類される(図 C-1-12)。頸管粘液量0.3ml以上、牽糸性10cm以上、結晶形成(++++)以上をもって排卵直前と診断する。排卵後も血中エストロゲン濃度は高いが、黄体より分泌されるプロゲステロンによりエストロゲンの効果が打ち消されるため、排卵後は頸管粘液量は低下し粘稠度は増加し、上記の特長はすべてみられなくなる。

③経腔超音波断層法

経腔超音波プローベを用いて卵胞径を測定することにより排卵日を推定する検査である。卵胞径が平均で20～22mmに達するとLHサーージが起こり¹⁾、排卵日の推定が可能である。排卵に向けて増加するエストロゲンの影響を受けて子宮内膜は肥厚し排卵直前では10mm以上となるので、卵胞径と同時に測定し参考とする(図 C-1-13)。卵胞径の測定は基礎体温を参考に予定排卵日の数日前より経時的に行い発育卵胞を観察し、同時に頸管粘液検査を施行することで、より確実に排卵日を推定できる。



(図 C-1-12) 頸管粘液羊歯状結晶の分類(a: +, b: ++, c: +++, d: +++)



(図 C-1-13) 成熟卵胞(左)と同時期の子宮内膜(右)の経腔超音波像

④尿中エストロゲンとLH測定

卵胞の発育に伴って卵胞のエストラジオール産生は急増し、それを反映して血中のエストラジオール濃度も排卵前日にピークに達する。血中エストラジオールの急激な上昇は下

垂体からのLHサージを惹起し²⁾、LHサージ開始後34～42時間後に排卵が起こる。血中エストラジオールやLH濃度を測定すれば排卵日を推定できるが、頻回の採血は患者の負担となり実用的でないため、尿中エストロゲン濃度とLH濃度を半定量的に測定するキットを用いた排卵日推定が行われる。

《参考文献》

1. 小田高久, 女性不妊, 中村幸雄, 武谷雄二, 編 内分泌検査法 図説産婦人科 view 6東京: メジカルビュー社, 1994; 116—136
2. Rondell P. Role of steroid synthesis in the process of ovulation. Biol Reprod 1970; 2: 64—68

〈岩下 光利*〉

12) 自己抗体検査(抗リン脂質抗体)

(1) 抗リン脂質抗体とは

抗リン脂質抗体とはリン脂質に対する自己抗体であり、具体的には電氣的陰性のリン脂質(カルジオリピン, フォスファチジルセリン, フォスファチジルグリセロール, フォスファチジルイノシトール, フォスファチジン酸)や、電氣的中性のリン脂質(フォスファチジリエタノールアミン, フォスファチジルコリン)に対する抗体である(表 C-1-5)。フォスファチジリエタノールアミンはセファリン, フォスファチジルコリンはレシチンと呼ばれることもある。

歴史的には、抗リン脂質抗体は梅毒血清反応陽性として検出されてきた。梅毒血清反応の測定系では、抗原としてカルジオリピンが使用されており、したがって陽性とはカルジオリピンに対する抗体の存在を示している。梅毒患者が抗カルジオリピン抗体陽性になることを利用した訳である。一方、梅毒ではないのに抗カルジオリピン抗体をもつ患者の場合、梅毒血清反応の生物学的偽陽性として抗リン脂質抗体が検出された訳である。

近年、抗リン脂質抗体と不育症、血栓症との関係は広く知られており、注目を浴びている。抗リン脂質抗体は特に、後天的な血栓傾向の原因としては、最も重要なものの一つであると位置付けられるようになった。以前よりSLE患者に流産が多い事は知られていたが、その理由は長いこと不明であった。その後、SLEで抗リン脂質抗体陽性の場合、流産しやすいこと、またSLEであっても抗リン脂質抗体が陰性であれば流産率は高くないことなどが明らかとなった。さらに、SLEなどの基礎疾患がなくても抗リン脂質抗体が陽性ならば流産しやすいことが解明され、抗リン脂質抗体は流産の原因として広く認知されるに至った。

抗リン脂質抗体と言っても、その実体は実は以前考えられていたほど単純ではない。従来は名前どおりリン脂質を認識する抗体であると思われてきたが、最近、病原性のある抗体の多くは、実はリン脂質そのものを認識する抗体ではなく、リン脂質に結合する血漿蛋白に対する抗体であるということが分かってきた(図 C-1-14)。一番最初に発見された抗原は β_2 -glycoprotein I(β_2 GPI)であり、当初はコファクターと称されたが、その後は抗カルジオリピン抗体の事実上の目標抗原ということでコンセンサスが得られている。

*Mitsutoshi IWASHITA

*Department of Obstetrics and Gynecology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo

Key words: BBT・Cervical mucus・Ovarian follicle

索引語: 基礎体温, 頸管粘液, 卵胞径測定

次いで、プロトロンピンが報告された。これらは、カルジオリピンやフォスファチジルセリンなど、電気的陰性のリン脂質に対する抗体の対応抗原である。その後、中性のリン脂質であるフォスファチジルエタノールアミンに対する抗体も同様にリン脂質結合蛋白を認識することが分かり、それがキニノーゲンであることが報告された¹⁾。したがって、厳密に言えばこれらの抗体を抗リン脂質抗体と呼ぶのは誤りであり、それぞれ抗 β_2 GPI抗体、抗プロトロンピン抗体、抗キニノーゲン抗体などと呼ぶべきである。しかしながら、歴史的に抗リン脂質抗体と呼ばれていたために、現在もそのままになっている。

(2) 抗リン脂質抗体症候群

以前よりSLEをはじめとする自己免疫疾患の患者に流産、子宮内胎児死亡が多いことが知られ、母体の免疫能の異常が妊娠維持に障害を起こす可能性が指摘されてきた。最近になって、それが抗リン脂質抗体という自己抗体によって惹き起こされるという説が注目されるようになり、抗リン脂質抗体と関連する不育症、血栓症をまとめて抗リン脂質抗体症候群

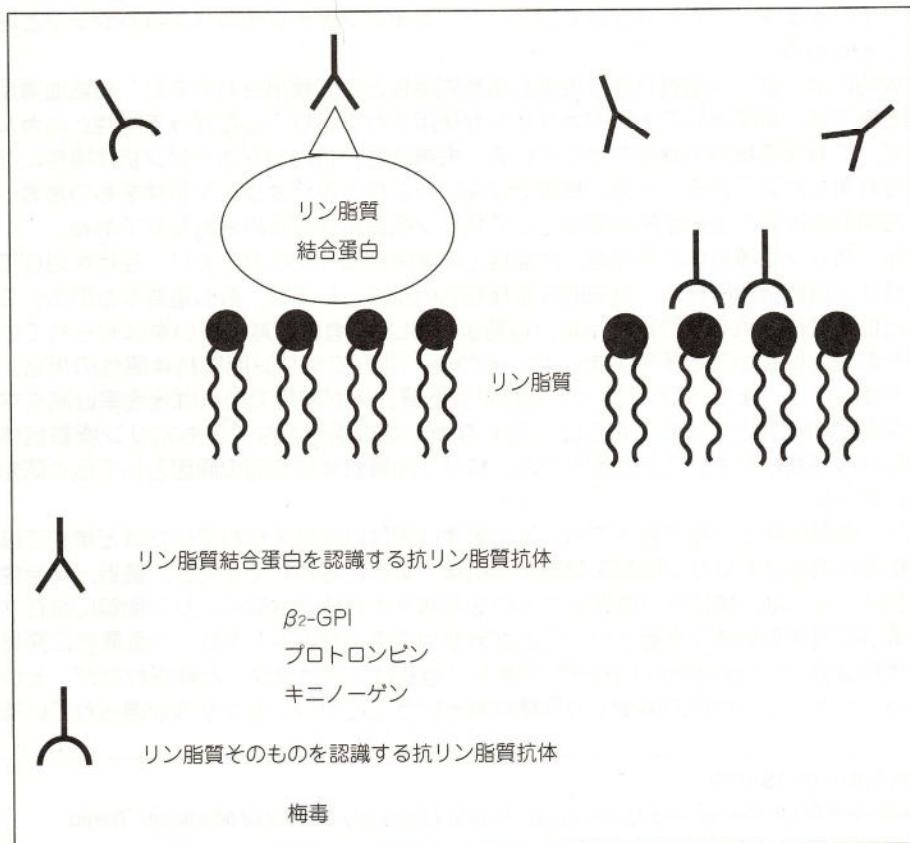
(表 C-1-5) リン脂質の種類

電気的陰性のリン脂質

カルジオリピン
フォスファチジルセリン
フォスファチジルグリセロール
フォスファチジルイノシトール
フォスファチジン酸

電気的中性のリン脂質

フォスファチジルエタノールアミン (セファリン)
フォスファチジルコリン (レシチン)



(図 C-1-14) 抗リン脂質抗体の schema

(表 C-1-6) 抗リン脂質抗体症候群にみられる臨床所見

静脈系	
四 肢	: 静脈血栓症, 血栓性静脈炎
肝	: Budd-Chiari 症候群, 肝腫大, 血清酵素上昇
腎	: 腎静脈血栓症
副 腎	: 副腎機能低下症
肺	: 肺梗塞, 肺高血圧症
皮 膚	: 網状皮斑, 血管炎様皮疹, 皮膚結節
眼	: 網膜静脈血栓症
動脈系	
四 肢	: 虚血, 壊疽
脳血管	: 脳梗塞, 多発性脳硬塞, 一過性脳虚血発作, Sneddon 症候群
心 臓	: 心筋梗塞, 弁膜症, 心筋症, 血栓症, 不整脈, 徐脈
腎	: 腎動脈血栓症, renal thrombotic microangiopathy
肝	: 肝梗塞
大動脈	: 大動脈弓症候群, 跛行
皮 膚	: 指尖潰瘍
眼	: 網膜動脈血栓症
その他	
不育症	
血小板減少	

と称し、広く認知されるようになった(表 C-1-6)。抗リン脂質抗体症候群は、関連する全身疾患をもたない primary 抗リン脂質抗体症候群と、SLE やその他の膠原病を伴う secondary 抗リン脂質抗体症候群に分けられる。

表 C-1-7は抗リン脂質抗体症候群診断基準を示したものである²⁾。表 C-1-7に示したものは、1998年に札幌で開催された国際抗リン脂質抗体学会のワークショップでまとめられた診断基準案(Sapporo Criteria)を2006に改訂したものである。この診断基準は、内科主導で作られたものであり、実際不育症患者でこの診断基準を満たす患者はほとんど存在しない。今後、産婦人科領域に適した診断基準を検討するべきかも知れない。

(3) スクリーニング法

抗リン脂質抗体の測定はその方法から分類すると、血液凝固能検査より測定されるループスアンチコアグラント(LA)と ELISA 法に分けられる。LA は *in vitro* の血液凝固時間の延長として捉えられる。しかしながら、LA は *in vivo* では出血傾向ではなく、血栓傾向を示す。長い間標準的な LA のスクリーニング法は aPTT であったが、改良されて最近では希釈 Russell viper venom time(dRVVT)や Kaolin clotting time(KCT)なども行われている。しかしながら、LA として検出される抗リン脂質抗体もその対応抗原によって種類があり、これらの各測定方法は、それぞれ異なる抗原(すなわち β_2 GPI やプロトロンビン)を認識する LA を検出するという報告もあり、偽陰性をなくするためには複数の方法を併用するのが望ましい。また、確認試験としては過剰のリン脂質を加えることによって中和されるかどうかを確かめる。以上のように、LA の測定系は新鮮な血漿を用いて凝固時間を測定するので、より生理的状态に近い測定法と言え、これによって見出された抗体はかなりの信頼性で血液凝固系に影響を与え得るといえるが、感度が悪いことや、血清では測定出来ないなどの問題もある。そこで、ELISA 法が開発された。ELISA 法は感度も良く、精製したリン脂質やリン脂質結合蛋白を使用することにより、より特異的な抗体のみを測定することも可能である。例えば、抗カルジオリピン抗体なども、ELISA の系に精

(表 C-1-7) 抗リン脂質抗体症候群診断基準(2006 年改訂)

臨床所見

血栓症：1 回またはそれ以上の

- ・動脈血栓
- ・静脈血栓
- ・小血管の血栓症（組織，臓器を問わない）

妊娠の異常：

- ・3 回以上の連続した原因不明の妊娠 10 週未満の流産（本人の解剖学的，内分泌学的原因，夫婦の染色体異常を除く）
- ・1 回以上の胎児形態異常のない妊娠 10 週以上の原因不明子宮内胎児死亡
- ・1 回以上の新生児形態異常のない妊娠 34 週未満の重症妊娠高血圧腎症，子癰または胎盤機能不全に関連した早産

検査所見

抗カルジオリピン抗体

- ・IgG または IgM
- ・中，高抗体価（> 40GPL または MPL，または > 99 percentile）
- ・12 週間以上の間隔をあけて，2 回以上陽性
- ・標準化された ELISA で測定

ループスアンチコアグラント

- ・12 週間以上の間隔をあけて，2 回以上陽性
- ・International Society on Thrombosis and Hemostasis のガイドラインに従って検出

抗 β_2 glycoprotein I 抗体

- ・IgG または IgM
- ・抗体価 > 99 percentile
- ・12 週間以上の間隔をあけて，2 回以上陽性
- ・標準化された ELISA で測定

臨床所見が 1 つ以上，検査所見が 1 つ以上存在した場合，抗リン脂質抗体症候群と診断する

製またはリコンビナントの β_2 GPI を加えることにより， β_2 GPI 依存性の抗カルジオリピン抗体のみを測定することが可能である。

血栓症や妊娠中後期子宮内胎児死亡のリスクが一番高いのは，抗カルジオリピン- β_2 GPI 複合体抗体と希釈ラッセル蛇毒時間(dRVVT)で測定した LA が両者とも陽性の場合であるといわれている。最低この 2 種類の測定は押さえないものである。

流産，子宮内胎児死亡以外にも抗リン脂質抗体のスクリーニングを考慮すべき疾患は表 C-1-8 に示した通りである。

(表 C-1-8) 産科患者において抗リン脂質抗体の存在を疑うべき状況

- 反復流産，習慣流産
- 原因不明妊娠中・後期の子宮内胎児死亡
- 早期発症，重篤な妊娠高血圧症候群
- 妊娠に関連した血栓症
- 子宮内胎児発育遅延
- 自己免疫疾患または膠原病合併妊娠（SLE，ITP，橋本病，バセドー氏病など）
- 梅毒血清反応の生物学的偽陽性
- aPTT の延長
- 血小板減少
- 自己抗体陽性
- 常位胎盤早期剥離

これらに該当する症例は、抗リン脂質抗体症候群の可能性を念頭において管理する必要がある。

(4) 治療

いまだ不明な点の多い症候群であり、治療方針も確立してはいないが、何らかの治療を施行した場合の奏効率は約70～80%と報告されている。特にヘパリンが有効であり、スタンダードな治療法になりつつある。

抗リン脂質抗体の不育症に対する治療法は、以前はステロイドによる免疫抑制療法が主流であった。大量のプレドニンが必要であるが、有効性が報告されている。ヘパリン療法に匹敵するプレドニンの量は40mg/日であり、妊娠成功率は約75%と報告されている。しかしながら、プレドニンはヘパリンと比べて早産、低出生体重児、妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病など副作用が多いので注意が必要である。プレドニンはヘパリンと比較して有用性に差は無いものの副作用が多いので、最近では世界的にSLEなどを合併したsecondary抗リン脂質抗体症候群の症例を除き、使用されなくなった。特にプレドニンとヘパリンを同時に使用すると、各々単独で使った場合に比べて有益性に差が無いにもかかわらず骨粗鬆症による骨折の危険が劇的に高まるので、なるべく併用するべきではない。最近、自己抗体陽性(抗核抗体、抗DNA抗体など)の原因不明反復流産患者に対してプレドニンと低用量アスピリン併用療法を施行したところ、無治療群と比較して妊娠成功率に差を認めなかったにもかかわらず早産、妊娠高血圧症候群、糖尿病などの副作用が治療群で有意に多かったという報告があり、注目されている。抗リン脂質抗体は陰性で、抗核抗体など病原性の確認されていない自己抗体が陽性というだけで反復流産患者にアスピリンやプレドニンを処方する臨床医を最近多く見かけるが、根拠の無い治療をしても何の効果もないうえに、副作用も報告されたとなると、このような安易な治療は嚴重に慎まなければならない。

抗リン脂質抗体陽性患者における妊娠中の低用量アスピリン単独療法の役割は依然として不明である。確かにその抗血小板作用は動脈血栓を予防するかもしれないが、妊娠中における低用量アスピリン療法が不育症に対して臨床的に有効かというデータはほとんどない。いくつかの報告によると、アスピリン単独療法を受けた不育症群の生児獲得率は約50%であったのに対し、ヘパリンとアスピリンの併用療法群では約80%であった。これらの報告には無治療対照群が無いため、50%という数字が効果ありといえるかは不明である。しかしながら、アスピリンは患者と胎児に比較的危険がないので依然として広く処方されているのが現実である。アスピリンを妊娠中に投与する場合は、妊娠初期より81～100mg/日を開始し、妊娠中を通して投与するのが一般的である。海外では分娩時まで投与するのが一般的であり、母体、胎児に対する副作用は報告されていないが、日本では妊娠28週以後は禁忌とされている。

ヘパリン療法の有効性は多く報告されており、抗リン脂質抗体症候群の不育症の治療としてはスタンダードになりつつある。いくつかの信頼性の高い研究によると、ヘパリンと低用量アスピリン併用療法は妊娠成功率を約50%から80%に向上させると報告されている。また、最近では低分子ヘパリンの使用例も多く報告され、海外では低分子ヘパリンがスタンダードな治療法になりつつある。最近になって、妊娠中の低分子ヘパリンの安全性が綜説としてまとめられたが、何故か日本では低分子ヘパリンの妊娠中の投与は禁忌であり、世界の流れに逆行した決定に首をかしげざるを得ない。ヘパリンの投与方法としては、多くの海外の報告が5,000単位を12時間毎に皮下注となっている。ヘパリンは妊娠を通して投与し、分娩の1日前には中止する。もし緊急帝王切開など、ヘパリン投与中に分娩の必要がある場合、硫酸プロタミン(ヘパリン1,000単位に対し2.5mg)を希釈して10分以上かけて静注し、中和する(50mgを超えてはならない)ことが可能である。ヘパリンの副

作用としては骨粗鬆症が重要である。平均して骨密度は妊娠を通して3.7%失われると言われている。ヘパリンのもう一つの重要な副作用はヘパリン惹起性血小板減少症であるが、その頻度は1%未満であると報告されている。ヘパリン投与開始後約3週間は、頻回に血小板数を測定するべきである。

《参考文献》

1. Sugi T, McIntyre JA. Autoantibodies to phosphatidylethanolamine(PE) recognize a kininogen-PE complex. *Blood* 1995 ; 86 : 3083—3089
2. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis A. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome(APS). *J Thromb Haemost* 2006 ; 4 : 295—306

〈杉 俊隆*〉

*Toshitaka SUGI

*Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa

Key words : Antiphospholipid antibody · Anticardiolipin antibody ·

Lupus anticoagulant · Habitual abortion · Thrombosis

索引語 : 抗リン脂質抗体, 抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラント, 習慣流産, 血栓症