

排卵時期予測と人工授精のタイミングについて

東北大学医学部産科学婦人科学教室 (主任: 鈴木雅洲教授)

京野 広一 対木 章 森 良一郎
 桃野耕太郎 長池 文康 今泉 英明
 斉藤 晃 星 和彦 星合 晃

Prediction of Ovulation and Timing of AIH

Koichi KYONO, Akira TSUKI, Ryoichiro MORI, Kotaro MOMONO

Fumiyasu NAGAIKE, Hideaki IMAIZUMI, Akira SAITO

Kazuhiko HOSHI and Hiroshi HOSHIAI

Department of Obstetrics and Gynecology, Tohoku University School of Medicine, Sendai

(Director: Prof. Masakuni Suzuki)

概要 不妊症42例の108周期について排卵周辺期の種々の所見の関連性を検討した。基礎体温の低温最終日を0dayとし、-3dayから+3dayの超音波断層法による卵胞最大径、血中 Estradiol (E_2), Luteinizing Hormone (LH), 頸管粘液の量、シダ様結晶度を調べ、排卵時期の予測、人工授精のタイミングについて考察を加えた。

- 1) 超音波断層法による卵胞検出率は85周期中83周期 (97.6%), 163回中158回 (96.9%) であった。卵胞最大径は+1dayで最高値を示し、 25.20 ± 3.06 (mean $\pm$ SD 以下同じ) $n=26$ であった。
- 2) 超音波診断から“排卵”を確認し得たのは12例で、その時期は0 day から+2 day に認められ、排卵前日の卵胞直径は 24.00 ± 3.10 , $n=12$ であった。
- 3) 血中 E_2 は-2 day から-1 day に400pg/ml以上の高値を示し、血中 LH は0 day に peak を示した。
- 4) 頸管粘液量は自然排卵のとき-2 day から+1 day にかけて 100mm^3 以上が33/37 (89.19%) に認められ、クロミフェン使用例では量の低下を認めた。頸管粘液の結晶度が(++)以上を示したのは0 day に最も多く、その率は23/28 (82.1%) であった。
- 5) 人工授精による妊娠5例は0 day に施行したものが3例、+1 day が1例、+2 day が1例であった。

以上より排卵は基礎体温上0 day から+2 day におこることが多く、人工授精のタイミングは-1 day から+1 day に行うのが最良であることが示唆された。

Synopsis The relation among ultrasonographic follicular diameter, serum estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH), cervical mucus changes, and basal body temperature (BBT) was studied. One hundred and eight cycles were examined in forty-two infertile patients. The last low day of the BBT curve was taken as day zero.

In 83 of the 85 cycles, 158 of 163 times, follicles could be observed by ultrasonography. Follicular rupture was confirmed in 12 cycles. The mean diameter of the follicles measured the day before estimated ovulation was $24.00 \pm 3.10\text{mm}$ (mean $\pm$ S.D.).

Serum E_2 levels were more than 400pg/ml from day -2 to day -1 and the peak serum LH levels occurred on day 0. The volume of cervical mucus (C.M.) was more than 100mm^3 from day -2 to day +1. The volume was decreased in clomid stimulated cycles and the C.M. displayed a 3+ ferning 23/28 cycles on day 0.

Among 5 pregnancies induced by homologous artificial insemination (AIH), three were done on day -2, one on day +1 and one on day +2. The best time to do AIH is when serum E_2 is more than 400pg/ml, serum LH is more than 60m IU/ml, cervical mucus is 3+ ferning, and the follicular diameter is more than 20mm.

Key words: Ovulation • AIH • Ultrasonography • E_2 • LH

緒 言

不妊症治療の上で、排卵時期を正確に予測することは、人工授精や体外受精を行うときの最も重要な課題のひとつである。従来は、基礎体温、頸管粘液の性状が排卵予測の主なパラメーターであったが、現在では radioimmunoassay (RIA) 法により血中ホルモン (Estradiol (E_2) luteinizing Hormone (LH)), の迅速測定、超音波断層法による卵胞最大径の測定が可能となり、これらの諸測定値を従来のパラメーターに加えて判断することにより、正確に排卵時期が推定できると考えられる。

今回われわれは、基礎体温、頸管粘液性状、血中 E_2 , LH (1日1回採血)、卵胞最大径の4つのパラメーターの関連性について検討し、通常の外來診療での排卵日の予測方法について若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

対象は東北大学医学部産科婦人科不妊症外來で配偶者間人工授精による治療を行っている症例28例、および他の原因の不妊症患者のうち、基礎体温により排卵が確認されている42症例、108周期である。年齢分布は22歳から38歳で、不妊期間は2年から14年である。基礎体温の低温最終日を0 day とし、-3day から+3day の頸管粘液性状、血中 E_2 , LH, 超音波断層法による卵胞最大径を1日1回外來にて測定した。

1. 卵胞最大径測定

超音波断層診断装置として Aloka SSD-256 (3.5MHz) を使用した。検査2時間以上前から排尿を禁じ、午前9時から午後1時の間に実施した。まず膀胱、子宮を確認後、卵胞を検索し、卵胞様の所見が得られた時には後日再検し、基礎体温上の排卵期までの間に最大径の増加することを確認して卵胞と診断した。

2. 血中 E_2 , LH の測定

末梢血を午前9時から午後1時に採血し、血清分離後-20℃で保存し、北里バイオケミカルラボラトリーズ (神奈川県相模原市) に依頼し、radioimmunoassay 法にて測定した。

3. 頸管粘液検査

頸管粘液は外子宮口よりツベルクリン注射器で吸引し、量を測定したあと乾燥させ結晶度を(I)~(IV)の5段階に分けて顕微鏡下で観察した。

成 績

1. 超音波断層法による卵胞最大径

i) 検出率

85周期中83周期 (97.65%) に、また施行数163回のうち158回 (96.93%) に卵胞を確認できた。

ii) 卵胞最大径の変動 (図1)

-3 day では 16.50 ± 2.50 mm, -2 day で 19.19 ± 3.21 mm, -1 day で 22.68 ± 4.50 mm, 0 day で 24.51 ± 3.67 mm, +1 day で 25.33 ± 3.09 mm を示し、1回0.82mm から3.49mm の増加をみた。また、超音波断層法から12例に“排卵”を

図1 The relationship of maximum follicular diameter on ultrasonography to time

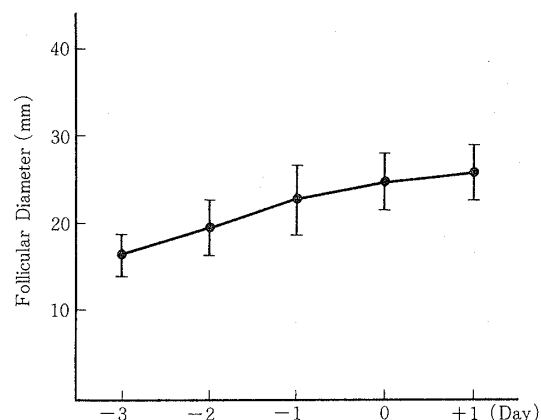
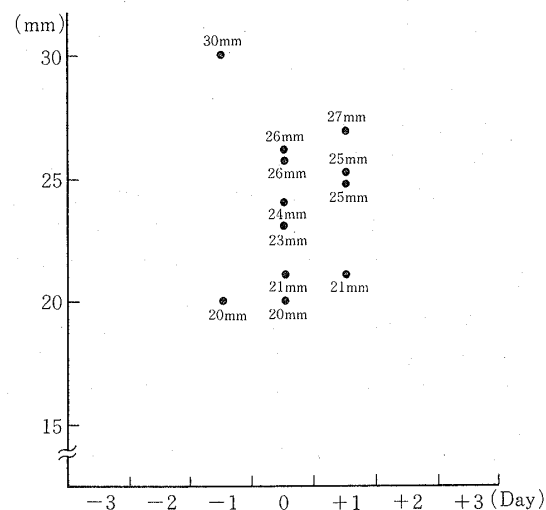


図2 Maximum follicular diameter measured the day before disappearance



確認でき、排卵前日の卵胞最大径は 24.00 ± 3.10 mmであつた(図2)。排卵の確認は卵胞の消失あるいは卵胞壁の不整化、縮小を根拠としたが、前者が8/12 (67%), 後者が4/12 (33%)であつた。

2. 血中 E_2 , LH

17人の症例から、延べ37回採血、検査をした。その結果血中 E_2 は-3 day から400pg/ml以上の値を示したが、明らかなピークは認めなかつた。血中 LH は-1 day から上昇しはじめ、0 day にピークを示し、それ以後漸次低下傾向を示した(図3)。

3. 頸管粘液

頸管粘液の量をクロミフェン投与例と非投与例と比べると、投与例で減少を認め(図4)、非投与例では-2 day から+1 day までで80%以上が100

mm³以上を示した(図5)。結晶度(++)以上は-2 day に44.4%, -1 day に61.5%, 0 day に82.1%, +1 day に71.4%と0 day に結晶度(++)~(IV)を認める確率が高いことが確認された(図6)。

4. AIH による妊娠成功例でのパラメーターの検討

症例Aでは頸管粘液量200mm³, 結晶度(++), 卵胞直径29mmの段階で0 day に人工授精を行った(図7)。症例Bでは-1 day, +1 day で頸管粘液量は各々400mm³, 100mm³, 結晶度(++)(+), 卵胞直径23mm, 25mm で+1 day に人工授精を施行した(図8)。

症例Cでは基礎体温はゆるやかな傾斜で上昇し

図3 Changes of serum LH

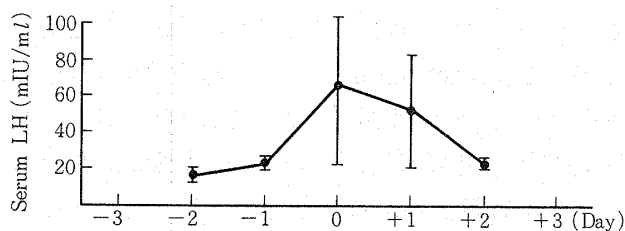


図4 Changes of cervical mucus volume

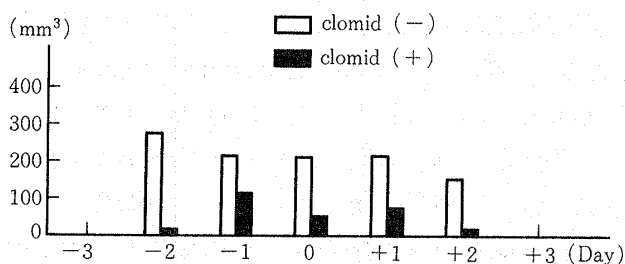


図5 Rate of more than 100mm³ in C.M. volume

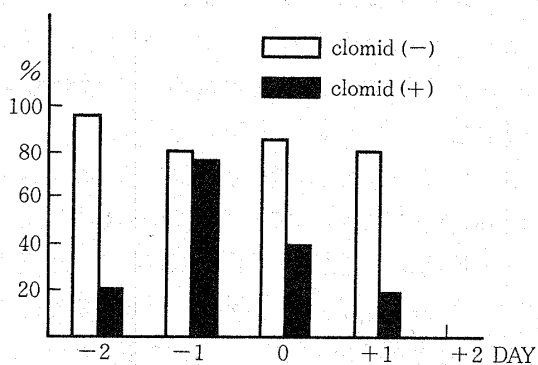


図6 Changes of FLP 3+ and 4+

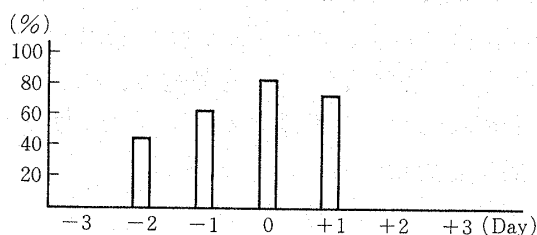


図7 Pregnancy by AIH on day 0

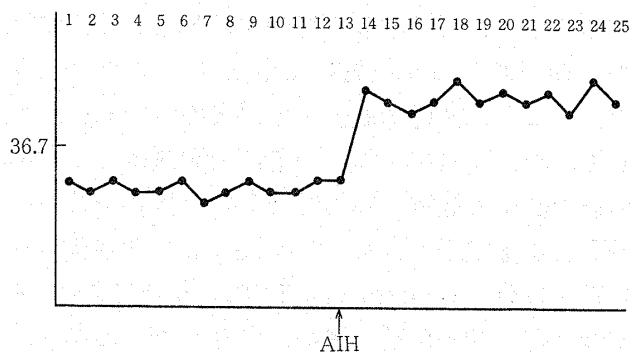


図8 Pregnancy by AIH on day +1

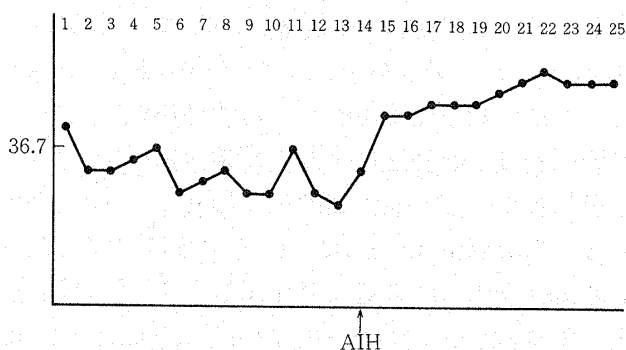
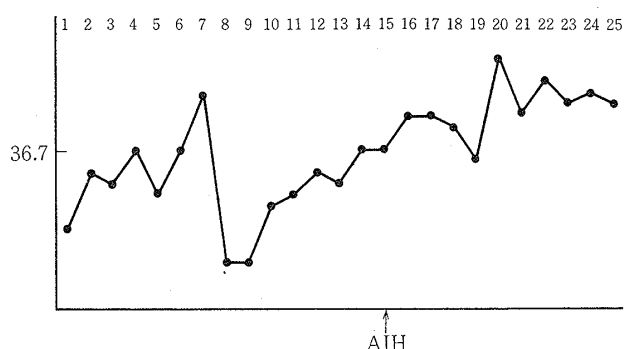


図9 Pregnancy by AIH



ており、+2 day に人工授精を行って妊娠に至っている（図9）。

以上より、以前の基礎体温を参考にし、-3 day から頸管粘液結晶度、超音波断層法による卵胞直径、血中 E_2 , LH（迅速法測定可能なら）を外来で行い、結晶度 ≥ 3 以上、卵胞直径20mm以上、血中 E_2 400pg/ml以上、血中 LH 60mIU/ml以上の値を示したら排卵の近いことを考慮し、過去のデータを参考にして人工授精のタイミングを決定するのが最良と思われる。

考 察

従来より、排卵予測に用いられてきた基礎体温、頸管粘液に、RIA法による血中 E_2 , LH, 更に超音波断層法による卵胞最大径測定が加わることで排卵時期予測がより正確にできるようになってきた。ここでは基礎体温上、低温最終日を0 dayとして、血中 E_2 , LH 測定、超音波断層法による排卵前後の卵胞の観察、頸管粘液性状の検査を行い、排卵日を推定してみた。超音波による卵胞測定は1978年以降、Hackelöer, B.J.⁹⁾により発表され、卵胞最大径、卵胞破裂（消失、内部エコーの増強、卵胞壁の不整化などの形態学的変化¹¹⁾）を確認することより、排卵時期を推定できるとの報告がなされている。卵胞の検出率は35%¹⁾、72.3%²⁾、100%¹²⁾などの報告がなされているが、われわれのデータでは約97%であった。器機の種類、改良、膀胱充満度、熟練度により更に確実性が増すものと思われる。卵胞最大径は-3 dayより1日0.82mmから3.49mmずつ増加し、+1 dayに25.33±3.09mm (n=26)と最大値を示し、また超音波上排卵を確認した前日の卵胞最大径は24.00±3.10

mm (n=12) であった。Renaud et al.¹²⁾は卵胞消失前日の卵胞最大径は2.7±0.3cm (n=18)で卵胞は1日0.3cm増加すると報告し、Bryce et al.⁵⁾は排卵当日の卵胞最大径は24.6±2.3mm (n=14)、Queenan et al.¹¹⁾は21.1±3.5mm (n=23)と報告している。以上のように卵胞最大径も21mmから27mmまでと幅がある。またわれわれの成績でも12例中2例が排卵前日20mmの最大径を示しており、prospectiveに排卵を予測する場合、20mmを目安にすると、最大4日位のズレが生じる可能性がある。

次に血中 E_2 , LH であるが Bryce et al.⁵⁾によれば血中 E_2 は排卵前日に1069±274pmoles/l、血中 LHは排卵日に42.6±13.4mIU/mlとピークを示したと報告している。Renaud et al.¹²⁾は超音波上の排卵前日、当日が基礎体温の低温最終日にあたり、血中 LH ピークは排卵前日に7/10に認め、血中 E_2 ピークは排卵2日前に7/10に認めたと報告している。Robertson et al.¹³⁾は卵胞の最大値、血中 E_2 のピークは排卵日の2日前から当日までの間にあり、排卵前日の卵胞最大径は25cm、血中 E_2 ピークは1660p moles/lと報告している。われわれのデータでは明らかなピークを示さなかったが、LHは0 dayにピークを示した。

頸管粘液は Renaud et al.⁴⁾¹²⁾によると排卵前日に5/9、当日に4/9と、cervical scoreの最高値を示している。われわれの成績では量はバラツキが多く、排卵の予測は無理で、結晶度の方がよく排卵予測に役立つ結果が得られた。ヒトの場合、卵子の受精可能な時間が排卵後8～12時間で、精子の受精能力保持時間が30～40時間といわれている。In vivoでは受精現象は卵管峡部にとどまっていた精子が排卵を機に卵管膨大部にひきこまれておこるとの説が有力視されていることから、受精能獲得時間を考慮すると、排卵前日から数時間前に人工授精を行うのが最適と考えられる。

以上より人工授精を実施する場合、retrospectiveに基礎体温から排卵日を推定し、その3～4日前から卵胞最大径、RIA法（迅速測定法）による血中 E_2 , LHを測定し、頸管粘液を参考にして卵胞直径20mm以上、血中 E_2 peakの1

～2日後血中 LH peak の当日を目安にするのが現時点で最も優れた方法と思われる。しかしながら現在、体外受精で3～4時間ごとに採尿して、尿中 LH サージの始まりから26～28時間^{6)～8)}で、あるいは HCG 注射後36～38時間¹⁴⁾で卵採取がおこなわれており、外来レベルの1日1回の検査のみではより正確な排卵時期予測は不可能である為、将来もつと簡単に迅速な精度のよい方法が望まれる。

文 献

1. 石川睦男, 千石一雄, 笠茂光範, 万 豊, 溝口久昌, 山下幸紀, 清水哲也: 超音波断層法による卵胞発育の観察. 日不妊会誌, 26: 487, 1981.
2. 千石一雄, 石川睦男, 山下幸紀, 溝口久昌, 笠茂光範, 清水哲也: 超音波断層法による卵胞発育モニタリングならびに排卵時期予測. 日産婦誌, 34: 2205, 1982.
3. 玉田太朗, 田村 貴: 生殖内分泌ノート(4) 一排卵時刻の推定[2]超音波造影法による一. 産と婦, 49(10): 1581, 1982.
4. 玉田太朗, 田村 貴: 生殖内分泌ノート(5) 一排卵時刻の推定[3]臨床的指標による一. 産と婦, 49(12): 1863, 1982.
5. Bryce, R.L., Shuter, B., Sinosich, N.J., Stiel, J. N., Picker, R.H. and Saunders, D.M.: The value of ultrasound, gonadotropin, and estradiol measurements for precise ovulation prediction. Fertil. Steril., 37: 42, 1982.
6. Crespigny, L.J., Ch. De., O'herlihy, C., Hoult, I. J. and Robinson, H.P.: Ultrasound in an *in vitro* fertilization program. Fertil. Steril., 35: 25, 1981.
7. Crespigny, L.J., Ch. De., O'herlihy, C. and Robinson, H.P.: Ultrasonic observation of the mechanism of human ovulation. Am. J. Obstet. Gynecol., 139: 636, 1981.
8. Garcia, J.E., Jones, G.E. and Wright, G.L.: Prediction of the time of ovulation. Fertil. Steril., 36: 308, 1981.
9. Hacklöer, B.J.: Ultrasonic demonstration of follicular development. Lancet, 1: 941, 1978.
10. Lemag, A., Bastide, A., Lambert, R. and Rioux, J.E.: Prediction of human ovulation by rapid luteinizing hormone (LH) radioimmunoassay and ovarian ultrasonography. Fertil. Steril., 38: 194, 1982.
11. Queenan, J.T., O'brien, G.D., Bains, L.M., Simpson, J., Collins, W.P. and Campbell, S.: Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women. Fertil. Steril., 34: 99, 1980.
12. Renaud, R.L., Macker, J., Derrain, I., Ehret, M. C., Aron, C., Plas-Roser, S., Spira, A. and Pollack, H.: Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. Fertil. Steril., 33: 272, 1980.
13. Robertson, R.D., Picker, R.H., Wilson, P.C. and Saunders, D.M.: Assessment of ovulation by ultrasound and plasma estradiol determinations. Obstet. Gynecol., 54: 686, 1979.
14. Testart, J. and Frydman, R.: Minimum time lapse between luteinizing hormone surge or human chorionic gonadotropin administration and follicular rupture. Fertil. Steril., 37: 50, 1982.

(No. 5324 昭58・7・14受付)