

生児獲得に向けた不妊治療のステップアップフローと治療開始年齢別の治療成績 — 1 施設の1,078症例の実臨床データから —

村田 卓也^{1) 2)}・松田 美和¹⁾・名越 一介¹⁾

1) 名越産婦人科

2) 川崎医科大学 産婦人科学 2

Retrospective analysis of the step-up strategy and results of fertility treatment to achieve a live birth in 1,078 cases from a single institution

Takuya Murata^{1) 2)}・Miwa Matsuda¹⁾・Kazusuke Nagoshi¹⁾

1) Nagoshi Ladies Clinic

2) Department of Obstetrics and Gynecology 2, Kawasaki Medical School

不妊治療においてはタイミング指導 (Timed Intercourse, 以下TIと略す), 人工授精 (Intrauterine Insemination, 以下IUIと略す), 生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology, 以下ARTと略す) の順にステップアップするのが一般的であるが, 初期治療の選択やステップアップに関する明確な基準はない。また, ステップダウンの有効性に関しても明確ではない。そこで, 当院における不妊治療の各ステップの治療フローを作製し, 実施症例数と生児獲得率を治療開始年齢別に後方視的に検討した。対象は, 当院初診が2005年2月から2017年4月の1,078症例とした。治療開始年齢 (当院初診時の年齢) が29歳以下 (A群), 30から34歳 (B群), 35から39歳 (C群), 40歳 (D群) の4群に分け, それぞれの群における各治療ステップ (TI, IUI, ART) の実施率 (各ステップの実施症例数/症例数), 累積生児獲得率 (生児獲得症例数/各ステップの実施症例数) を解析した。その結果, 全症例における累積生児獲得率は68.1% (734/1,078) であり, TIによる生児獲得率は12.5% (119/949), IUIによる生児獲得率は29.0% (163/563), ARTによる生児獲得率は68.4% (437/639) であり, 全ての治療段階において治療開始年齢が低いほど成績が良好であった。また, 症例数は少ないもののART実施後のステップダウンにより妊娠した症例が14例あり, ステップダウンも治療の選択肢となりうることを示唆された。

In fertility treatment, it is common to step up in the order of timed intercourse (TI), intrauterine insemination (IUI), and assisted reproductive technology (ART). We retrospectively analyzed patients undergoing each step of infertility treatment at our clinic and the live birth rate by age at treatment initiation. In total, 1,078 patients whose first visit to our clinic was between February 2005 and April 2017 were included. Patients were divided into groups: aged ≤ 29 years (group A), 30-34 years (group B), 35-39 years (group C), and 40 years (group D). The implementation rate of each treatment step (TI, IUI, and ART) in each group (number of cases in which each step was performed/number of cases) and the live birth rate (number of cases in which a live birth was achieved/number of cases in which each step was performed) were analyzed. (number of cases for each step/number of cases for each step). The results indicated that the earlier the treatment initiation in all treatment phases, the better the outcomes. Outcomes tended to be better the earlier the treatment initiation in all treatment stages. There were 14 cases in which pregnancy was achieved by step-down after ART, suggesting that step-down may be an option.

キーワード: 不妊治療, TI (タイミング指導), IUI, ART, ステップアップ

Key words: fertility treatment, TI (timed intercourse), IUI (intrauterine insemination), ART (assisted reproductive technology), step-up

緒 言

不妊治療においてはタイミング指導 (Timed Intercourse, 以下TIと略す), 人工授精 (Intrauterine Insemination, 以下IUIと略す), 生殖補助医療 (Assisted Reproductive Technology, 以下ARTと略す) があり, 原因不明の不妊治療においては排卵誘発を併用するなどしてこの順番に従ってステップアップしていくのが一般

的である^{1) 2)}。しかし, 30歳代後半では, 卵子の質の低下が急速に進行し, 妊娠率, 生児獲得率が共に低下するため, こうした年代ではTI, IUIの治療ステップを飛ばして, 妊娠率, 生児獲得率が最も高いARTをはじめから実施することが行われている²⁾。また, TI, IUIともに数回以上実施しても妊娠率, 生児獲得率は頭うちとなるため, 卵子の質の問題を考慮しなくてもよい場合には, TIで半年から1年, IUIは3から6回実施し, ART

にステップアップするのがガイドラインなどでも方針として示されている^{3) 4) 5)}。しかし、患者のステップアップの希望や卵子の質の低下が懸念される場合には、それぞれのステップで早期にステップアップしており、こうした方針には明確な基準がない⁶⁾。さらに、ART実施後にTIやIUIにステップダウンすることに関しては、有効性が明らかでない。こうしたことから、我々の1施設における不妊治療の実臨床データを後方視的に解析し、不妊治療のステップアップフロー、各治療ステップの治療開始年齢別の成績、ステップダウン症例の生児獲得例等について検討したので報告する。

方法

対象は、当院で不妊治療を受けた患者で、初診が2005年2月から2017年4月の1,078症例である。治療開始年齢を初診日の年齢とし、29歳以下（A群）、30から34歳（B群）、35から39歳（C群）、40歳（D群）の4群に分け、それぞれの群における各治療ステップ（TI, IUI,

ART)の実施率（各治療ステップの実施症例数/症例数）、生児獲得率（生児獲得症例数/各治療ステップの実施症例数）、ステップダウン症例の生児獲得率（ART施行後にステップダウンして生児を獲得した症例数/ステップダウンした症例数）をカルテベースで後方視的にデータ解析を行った。統計解析については2群間の比較を χ^2 検定にて行った。

成績

1,078名の解析対象の全症例のうちTIを実施したのは949名であり、IUIにステップアップした症例が563名、また、ARTにステップアップした症例は639名であった。そして、それぞれの治療において生児獲得した症例数は、TIが119名、IUIが163名、ARTが437名であった（図1）。各治療の実施率は、全体ではTIが88.0%、IUIが52.2%、ARTが59.3%であり、当院初診の年齢別で見るとTIはどの年齢群においても80%以上の高い実施率であった。一方、IUIの実施率は各年齢群で約50%であっ

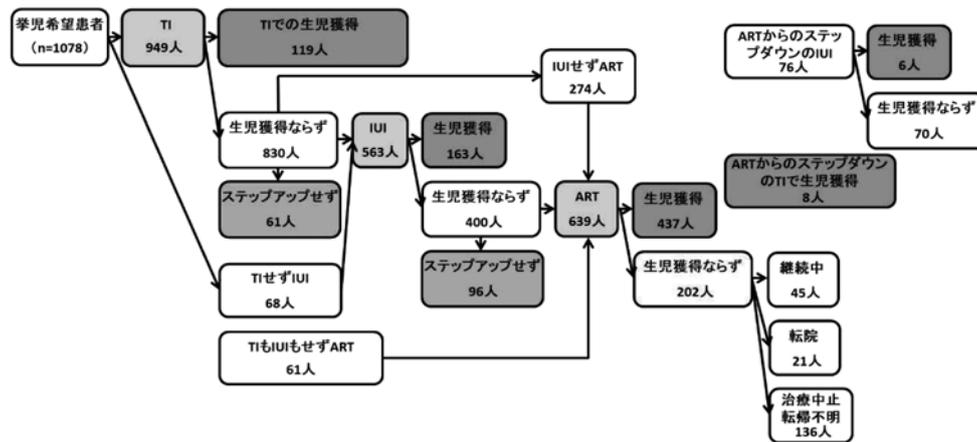


図1 不妊治療患者の治療ステップアップフロー（全体）
生児獲得ならずには、継続中・転院・治療中止・転帰不明を含む

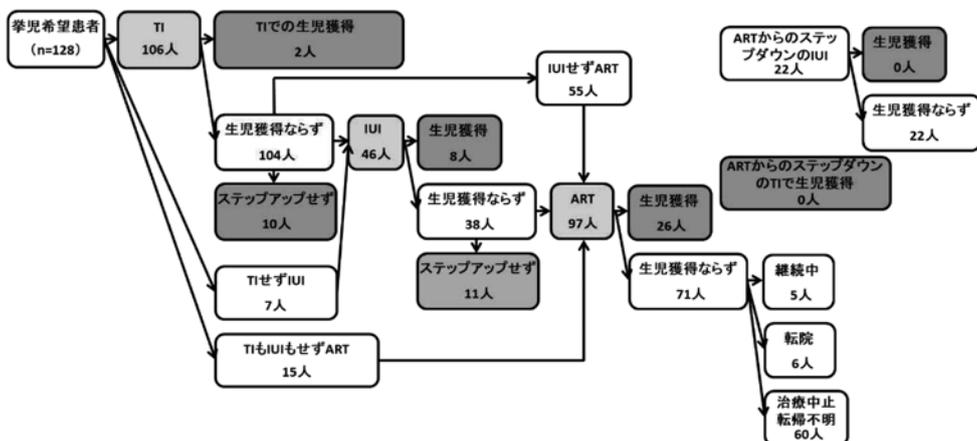


図2 不妊治療患者の治療ステップアップフロー（治療開始時40歳以上）
生児獲得ならずには、継続中・転院・治療中止・転帰不明を含む

た。ARTについては、A群、B群、C群、D群と治療開始年齢（当院初診時の年齢）が上がるに従ってその実施率が上昇していた（表1）。

累積生児獲得率では、ステップダウンで生児獲得した症例を含めて全体で734例の生児獲得症例があり、症例当たりの累積生児獲得率は68.0%（734/1,078）であった（図2）。各治療別で見ると、全症例におけるTI、IUI、ARTによる症例当たりの生児獲得率はそれぞれ12.5%（119/949）、29.0%（163/563）、68.4%（437/639）であった（表2）。 χ^2 検定の結果、IUIはTIと比較して有意に良い成績であった（ $p<0.001$ ）。また、ARTはIUIと比較して有意に良好な成績であった（ $p<0.001$ ）。また、全治療における年齢別の成績は、A群、B群、C群、D群でそれぞれ77.0%、76.0%、63.4%、28.1%であり、ARTの成績と同様の成績であった（表2）。40歳以上のD群を、A群、B群、C群と比較した結果、どの群との比較においても有意に成績が不良であった（すべて $p<0.001$ ）。そのため年齢が40歳以上では有意に症例当

りの累積生児獲得率が低下していることが改めて示された。

このD群では128名に対して治療を行い、TIを106名、IUIを46名、ARTを97名に実施していた。このうち、TIは実施率が83%と高いものであったが、2名しか生児獲得できなかった。一方、IUIで8名、ARTで26名が生児獲得に成功した（図2）。この群では、全症例における症例当たりの累積生児獲得率が14.5%（36/249）であり、TI、IUI、ARTによる症例当たりの累積生児獲得率は、それぞれ1.9%（2/106）、17.4%（8/46）、26.8%（26/97）であった（表2）。IUIはTIと比較して有意に良い成績であった（ $p<0.001$ ）。IUIとARTの比較では、成績に有意差は認めなかった（ $p=0.217$ ）。

ART症例に関しては、症例当たりの累積生児獲得率がA群、B群、C群、D群でそれぞれ84.9%、79.1%、68.3%、26.8%であった（表2）。統計学的解析の結果、A群、B群、C群それぞれとD群との2群間比較においてD群は有意に症例当たりの累積生児獲得率が他の群と

表1 各治療の実施率（治療開始年齢別）

治療開始時年齢	TI	IUI	ART	各群の構成比
A群 (29歳以下)	93.5% (216/231)	58.4% (135/231)	45.9% (106/231)	21.4% (231/1078)
B群 (30から34歳)	88.9% (345/388)	57.7% (224/388)	55.4% (215/388)	36.0% (388/1078)
C群 (35から39歳)	85.2% (282/331)	47.7% (158/331)	66.8% (221/331)	30.7% (331/1078)
D群 (40歳以上)	82.8% (106/128)	35.9% (46/128)	75.8% (97/128)	11.9% (128/1078)
全体	88.0% (949/1078)	52.2% (563/1078)	59.3% (639/1078)	

表2 各治療の症例当たりの累積生児獲得率（治療開始年齢別）

治療開始時年齢	TI	IUI	ART	全治療
A群 (29歳以下)	19.0% (41/216)	34.8% (47/135)	84.9% (90/106)	77.0% (178/231)
B群 (30から34歳)	13.6% (47/345)	34.8% (78/224)	79.1% (170/215)	76.0% (295/388)
C群 (35から39歳)	10.3% (29/282)	19.0% (30/158)	68.3% (151/221)	63.4% (210/331)
D群 (40歳以上)	1.9% (2/106)	17.4% (8/46)	26.8% (26/97)	28.1% (36/128)
全体	12.5% (119/949)	29.0% (163/563)	68.4% (437/639)	66.7% (719/1078)

* $p<0.001$

比較して低い率であった（すべて $p < 0.001$ ）。また、A群とB群では有意差がなかった（ $p = 0.21$ ）ものの、A群とC群、B群とC群ではいずれも有意にC群の方が低かった（ $p = 0.001, 0.011$ ）。当院初診年齢が低いほど成績が良好であることが示された。

公開されている成績とART症例の成績を比較するために胚移植時の年齢における移植あたりのデータを集計した。その結果、当施設の胚移植では、移植あたりの生児獲得率が全体で26.7%であり、移植時の年齢が29歳以下、30歳から34歳、35歳から39歳、40歳以上でそれぞれ40.6%、37.4%、30.1%、10.7%であった。2019年の本邦の報告⁷⁾と比較した結果、全体と35歳から39歳で有意に当施設の方が良い成績であった（全体 $p = 0.001$ 、35歳から39歳 $p = 0.047$ ）（表3）。

各治療の生児獲得がその段階の何回目の治療であったかを検討した結果、最大でTIは12回目、IUIは13回目、ARTは7回目であった。初診年齢40歳以上の生児獲得までの回数は、最大でTIが1回目、IUIが3回目、ART

が5回目であり、どれも平均が1から2回であった（表4）。高齢の場合は同じ治療を繰り返しても生児獲得につながりにくいことが示唆された。また、初診から妊娠した周期の月経開始日までの期間を調べた結果、A群からD群のいずれの群においてもTI-IUI-ARTと治療ステップが進むに従って妊娠までの期間が長くなる傾向が示された。これは多くの症例でTI-IUI-ARTと治療ステップアップを行っていた結果であると考えられる。また、ART症例においては、C群、D群では約13か月であったのに対して、A群、B群では約17か月であり妊娠までの期間が長かった。C群、D群では早めにステップアップしているためであると考えられた（表5）。

ART開始後のステップダウン症例に関しては生児を得られた症例が12例（TIが7例、IUIが5例で全て39歳以下）認められた（図1）。ART中もしくはART後にTIもしくはIUIを実施した症例の周期数がTIで1,312周期、IUIで272周期の計1,584周期であったため、ART中もしくはART後にステップダウン（TIまたはIUI）を行った

表3 2019年の本邦報告と本報告データのART成績比較

移植開始時年齢別	移植あたりの生児獲得率		p 値
	ART データブック 2019 より	当施設データ	
29 歳以下 (生産周期数/移植周期数)	36.5% (4635/12691)	40.6% (54/133)	0.331
29 歳から34 歳 (生産周期数/移植周期数)	33.9% (19059/56154)	37.4% (156/417)	0.136
35 歳から39 歳 (生産周期数/移植周期数)	26.5% (25357/95595)	30.1% (181/601)	0.047 *
40 歳以上 (生産周期数/移植周期数)	11.1% (9935/89153)	10.7% (56/523)	0.752
全体 (生産周期数/移植周期数)	23.3% (58986/253593)	26.7% (447/1674)	0.001 *

*は有意差があったことを示す

表4 生児獲得までの各治療ステップの実施回数

治療開始時年齢	TI		IUI		ART	
	実施回数	生児獲得までの回数	実施回数	生児獲得までの回数	実施回数	生児獲得までの回数
	(平均)	(平均)	(平均)	(平均)	(平均)	(平均)
A 群 (29 歳以下)	1-18 (3.2)	1-8 (3.1)	1-10 (3.1)	1-8 (2.5)	1-6 (1.3)	1-6 (1.3)
B 群 (30から34 歳)	1-34 (3.1)	1-8 (2.6)	1-13 (3.5)	1-13 (3.1)	1-15 (1.6)	1-6 (1.3)
C 群 (35から39 歳)	1-12 (2.6)	1-12 (3.3)	1-13 (3.1)	1-13 (2.5)	1-26 (2.1)	1-7 (1.5)
D 群 (40 歳以上)	1-39 (2.7)	1 (1.0)	1-5 (2.4)	1-3 (1.5)	1-25 (3.6)	1-5 (1.8)
全体	1-39 (2.9)	1-12 (2.9)	1-13 (3.2)	1-13 (2.8)	1-26 (2.1)	1-7 (1.4)

全体の中でステップダウン（TIもしくはIUI）で生児獲得した周期当たり生児獲得率は0.76%（12/1,584）であった。

考 案

今回我々は不妊治療のステップアップフローと成績を初診時から追跡して検討した。こうした治療フローを提示した報告は少ない。Brandes et al.は原因不明不妊症の437例を後方視的に解析し、I) 待機治療-IUI-ARTの順にステップアップ、II) IUI-ARTの順にステップアップ、III) はじめからART、の3とおりの治療戦略をとり、妊娠（妊娠20週以上継続した場合）に至った症例を治療フローを示して検討している⁸⁾。そして、408例に対して待機治療を行い、206例が自然妊娠（妊娠20週以上継続した場合）し、累積妊娠率（妊娠20週以上継続した場合）が55.9%と高かったことを報告している。我々の施設では、症例当たりの累積生児獲得率として、TIで12.5%、IUIで29%、ARTで69%の生児獲得率であり、TIの生児獲得率はBrandes et al.の報告の待機治療の成績と比較してかなり低い結果となった。待機治療とTIの違いがあるが、当院における症例は不妊原因が子宮内膜症や子宮筋腫などの症例が含まれていることや、初診時に他院で不妊治療を行って生児獲得ができなかった症例が多数含まれており、TIにおける成績が低くなったと考えられた。

ライフスタイルの多様化や晩婚化により不妊外来への受診時期が高齢化しており、受診時に既に40歳を越えていることも珍しくない。当施設でも11.9%が初診時の年齢が40歳以上であった（表1. 各群の構成比）。女性の高齢化は卵巣機能が低下してARTを用いても妊娠率が低下する事が明らかとなっており、われわれの結果も同様であり、年齢因子が方針決定に最も重要である²⁾。

Velde et al.は最後の児を出産できるのは閉経の10年前という説を唱えており、これに従えば40歳前半が妊娠の限界となると考えられる⁹⁾。今回の結果から、初診年齢が40歳以上においては、TIでは83%と高い実施率であったが、106名中2名(1.9%)しか生児獲得できなかった。また、TIと比較して、IUI、ARTでは有意に生児獲得率が高かった（どちらも $p < 0.001$ ）。このことから40歳以上ではTIから早期のステップアップが望ましく、TIを省略して、はじめからIUIもしくはARTを実施することが望ましいと考えられた²⁾。一方、IUIではなく、はじめからARTを選択することに関しては、40歳以上でIUIとARTで症例当たりの累積生児獲得率に差がなかった（ $p = 0.217$ ）ことから、まずはIUIを行うことが良いと考えられた。

我々は以前に、2005年3月から2013年4月に当院で施行したIUI（878症例、2,165周期、平均施行回数2.5回、平均年齢33.9歳）の成績を発表した¹⁰⁾。精液処理前の前進精子総数（精子濃度×液量×高速前進精子率）が 15×10^6 未満では実施周期あたり出産率3.2%（3/93）、 15×10^6 以上では同14.2%（295/2,072）で有意差があった。また、症例ごとの累積出産率はIUI実施時の女性年齢が30から34歳では5回目で33.5%（87/260）、35から39歳では5回目で28.2%（53/188）、40歳以上では2回目で6.8%（4/59）であり、それらの回数ではほぼプラトーに達していた。これらの実績を患者に伝えてIUIからARTにステップアップする時期の参考にしている。これに準じてTIからIUIにステップアップする時期も40歳未満では概ね3から5回、40歳以上では2から3回程度不成功の場合としている。更に卵管機能や卵巣予備能などに問題があれば迅速にステップアップを行っている。治療フローの解析から、ステップアップせずIUIを繰り返し行う症例も存在し、TIで生児獲得できずステップアップ

表5 初診から妊娠した月経開始日までの期間（月数）

治療開始時年齢	TI	IUI	ART
	妊娠までの月数 (平均±標準偏差)	妊娠までの月数 (平均±標準偏差)	妊娠までの月数 (平均±標準偏差)
A群 (29歳以下)	0-37 (3.6±6.9)	0-56 (10.3±11.0)	1-75 (17.4±14.4)
B群 (30から34歳)	0-41 (3.6±6.9)	0-105 (9.2±13.0)	1-88 (17.6±16.9)
C群 (35から39歳)	0-17 (3.7±4.8)	0-35 (6.5±7.0)	0-69 (13.0±10.5)
D群 (40歳以上)	0-3 (1.5±2.1)	0-10 (3.9±3.3)	2-43 (13.3±11.9)
全体	0-41 (3.6±6.3)	0-105 (8.7±11.2)	0-88 (15.7±14.3)

しなかった症例が7.3% (61/830), IUIで生児獲得できずステップアップしなかった症例が24.0% (96/400) 存在した。IUIで生児獲得できずステップアップしなかった症例がARTへステップアップした場合の生児獲得率は75.0% (228/304) と高率であったので、これらの症例にARTへのステップアップを促すことが出来れば生児獲得数は更に増加する可能性があると考えられた。

ステップダウン症例についてはARTの合間にTIやIUIを行っている例が含まれる。これにより妊娠できる症例があり、推奨する報告もある^{8) 11)}。我々の施設でも採卵直後の周期を含めて行っており、ステップダウンとしての生児獲得例がTIで7例, IUIで5例の計12例で認められた (1.9%; 12/637)。Brandes et al.の報告ではART実施例のうち5例が待機治療で妊娠 (妊娠20週以上継続した場合) しており、その妊娠率 (妊娠20週以上継続した場合) は5.3%であった⁸⁾。ART周期の合間にTIもしくはIUIを試みることは、選択肢として考慮に値すると考えられた。一方、早すぎるステップアップの懸念については、ステップダウン症例の周期当たりの生児獲得率がTIで0.53% (7/1,312), IUIで1.8% (5/272) であり、これはステップアップでの周期当たりの生児獲得率 (TI 3.1%, IUI 10.8%) と比較してかなり低く、早すぎるステップアップの懸念はないと考えられた。

一般的に不妊治療はTI, IUI, ARTの順にステップアップしながら継続する事が多いが、高齢だと初めからARTを行うなど、女性の年齢を考慮して治療法の計画を考える必要がある。今回我々は、TI-IUI-ARTと適切な時期にステップアップを行いながら一連の不妊治療を実施した結果、各治療ステージでどれくらい的人数が治療を実施し、生児獲得に至ったか、そして、最終的に対象のどれくらいが生児獲得に至ったかを集計し、それを女性の初診時年齢別に検討した。この治療フローは、治療全体を把握する上で有効であると考えられる。初期治療の選択とステップアップの時期の決定には、身体的・経済的負担が少ない状態で妊娠できる可能性のある患者は、まず一般不妊治療を試してからステップアップすることが標準とされているが、少しでも早く妊娠に至るために、あるいは多くの受精卵を凍結して1回の採卵で複数の児を得るために、ステップアップの基準を甘くして、早めに、そして少しでも若い時期にARTを開始するという方針を必ずしも否定は出来ない。2020年のアメリカ生殖医学会ガイドラインでは原因不明不妊症に対して、3から4回のクロミフェン併用IUI後に妊娠が成立しない場合はゴナドトロピン併用IUIより体外受精療法にステップアップすることを推奨している¹²⁾。しかしながらARTの相対適応である他の原因 (排卵障害, 子宮内膜症, 卵巣予備能低下による不妊など) に関しては、ARTが待機療法またはIUIを含む一般不妊治療と比べて

有用であるかどうかに関するエビデンスは乏しいのが現状である¹³⁾。どのようにステップアップを行うことが患者に有利なのかは、着床前診断も実用的になった現在において更に研究されるべき課題である。

文 献

- 1) 日本生殖医学会編. 生殖医療の必須知識. 東京: 一般社団法人日本生殖医学会, 2014.
- 2) Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and management of infertility: A review. JAMA 2021; 326 (1): 65-76.
- 3) Harris ID, Missmer SA, Hornstein MD. Poor success of gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for older women. Fertil Steril 2010; 94(1): 144-148.
- 4) Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. Fertil Steril 2003; 79 Suppl 3: 1625-1632.
- 5) 日本産科婦人科学会編. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020. 東京: 日本産科婦人科学会事務局 2020; 135-137.
- 6) 北島道夫. 一般不妊治療におけるステップアップと体外受精への切り替えのタイミング. 産科と婦人科 2021; 88: 1483-1488.
- 7) 日本産科婦人科学会. ARTデータブック2019. https://www.jsog.or.jp/modules/committee/index.php?content_id=12 [2022.08.01]
- 8) Brandes M, Hamilton CJ, van der Steen JO, de Bruin JP, Bots RS, Nelen WL, Kremer JA. Unexplained infertility: overall ongoing pregnancy rate and mode of conception. Hum Reprod 2011; 26 (2): 360-368.
- 9) te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. Hum Reprod Update 2002; 8 (2): 141-154.
- 10) 仲麻微, 丸山仁子, 平松篤子, 田村彩, 坂井涼子, 名越一介. 精液所見不良あるいは未破裂黄体化卵胞 (LUF) 周期を除外した子宮内精子注入 (IUI) の成績. 日本生殖医学会雑誌 2013, 58: 298 (430) (会議録).
- 11) 辰巳賢一. 一般不妊治療. 産婦人科の実際 2018; 67: 825-829.
- 12) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based treatments for couples with unexplained infertility: a guideline. Fertil Steril 2020; 113(2): 305-322.
- 13) 日本生殖医学会編. 生殖医療ガイドライン. 東京:

一般社団法人日本生殖医学会, 2021 ; 9-11.

利益相反

本発表に関して開示すべきCOIはありません。

【連絡先】

村田 卓也

川崎医科大学産婦人科学 2

〒700-8505 岡山市北区中山下 2-6-1

電話 : 086-225-2111 FAX : 086-232-8343

E-mail : tmurata@med.kawasaki-m.ac.jp