

Clarifying the relationship between total motile sperm counts and intrauterine insemination pregnancy rates

Fertility and Sterility® Vol. 115, No. 6, June 2021 0015-0282

「洗浄後の総運動精子数と人工授精妊娠率の関係について」

目的：洗浄後の全運動精子数（TMSC）と子宮内人工授精（IUI）の結果との関係を調査する。

デザイン：後方視的研究

対象：2002年から2018年までに単一施設で実施された患者数37,553人の患者から得られた合計92,471回の人工授精周期

結果：妊娠率は洗浄後の総運動精子数が900万以上で最も高く、総運動精子数が減少するにつれて低下した。総運動精子数が900万以上の周期（46,557周期）を対象にGEE分析を行ったところ、900万以上は数が増えなくても妊娠率に寄与しないことがわかった。

一方、総運動精子数が900万未満の周期（16,201周期）における調整後のGEE分析では、総運動精子数は妊娠率を高度に予測し、統計的に有意な減少が観察された。また、総運動精子数が25万未満に近づくにつれて妊娠率は徐々に低下した。

結論：人工授精妊娠率において調整後運動精子数は900万以上が望ましく、900万未満の場合は妊娠率が緩やかに低下した。総運動精子数が25万未満で妊娠することはほとんどなかった。調整後総運動精子数の低下による人工授精の妊娠率の低下は緩やかに低下するので人工授精を中止するような閾値はみつからなかった。

（背景）

総運動精子数（Total motil sperm count:TMSC）は精液分析における重要かつ容易に入手できる人工授精前のパラメーターである。洗浄前のTMSCは人工授精治療の妊娠率の予測因子としては不十分であることが示されている。一方、洗浄後のTMSCに関する報告は様々であり、洗浄後のTMSCと妊娠率には関連がないとするものや、洗浄後のTMSCと継続的な妊娠との間に明確な関連がある、とする両方の報告がある。しかし、これまでの報告ではサンプルサイズが限られており、TMSCの連続性による妊娠率を定義するのではなく、臨床的に意味のある閾値を特定しようとする試みが一般的であった。

（目的）

単一不妊治療施設での大規模コホートをを用いて、人工授精における洗浄後のTMSCと妊娠率との関連を明らかにすること

(方法)

2002-2018年の間に単一施設で実施された37,553人の患者による計9,2471回の人工授精周期が対象の後ろ向きコホート研究

新鮮または凍結保存された精子を使用した。

洗浄後の総運動精子数は最終精液量に総精子濃度と運動率をかけて算出した。卵巣刺激による周期は、レトロゾール、クエン酸クロミフェン(CC)、卵巣刺激ホルモン(FSH)、CCとFSHの併用によって行われた。臨床妊娠は一人の患者からの反復周期を考慮して、GEE解析を用いてモデル化し、年齢、BMI、刺激プロトコルで調整した。

複数周期を行ったカップルについては最初の3周期目のみを解析に用いた。自然周期とレトロゾールで刺激した周期は相対的な症例数が少ないためGEE解析からは除外している。

(結果)

テーブル①洗浄後のTMSC別の妊娠率

TABLE 1

Clinical pregnancy rates per intrauterine insemination cycle according to postwash total mobile sperm count.

Total motile sperm count ($\times 10^6$)	No. of insemination cycles	No. of clinical pregnancies	Clinical pregnancy per cycle
<0.25	263	11	4.18%
0.25-0.49	341	14	4.11%
0.50-0.99	627	23	3.67%
1.00-1.99	1,611	120	7.45%
2.00-3.99	4,561	462	10.13%
4.00-4.99	2,845	331	11.63%
5.00-5.99	3,109	400	12.87%
6.00-6.99	3,474	484	13.93%
7.00-8.99	6,810	976	14.33%
>9	68,830	11,496	16.70%

Muthigi. Postwash TMSC and IUI success. Fertil Steril 2021.

洗浄後のTMSCに対する人工授精周期あたりの臨床妊娠率をあらわしている。900万以上であると妊娠率が最も高く、900万以下ではなだらかに徐々に低下することがわかる。

テーブル② 調整後のGEE解析の結果について

TABLE 2

Demographics for generalized estimating equations modeling cohort.

Variable	N
N (cycles)	62,758
Age	
<35, n (%)	31,929 (50.9)
35-37, n (%)	14,180 (22.6)
38-40, n (%)	10,430 (16.6)
>40, n (%)	6,219 (9.9)
BMI	
<18.5, n (%)	1,791 (2.9)
18.5-25, n (%)	31,923 (50.7)
25.1-30, n (%)	15,203 (24.2)
>30, n (%)	13,841 (22.1)
Cycle number	
First, n (%)	19,608 (31.2)
Second, n (%)	15,655 (24.9)
Third, n (%)	11,398 (18.2)
Stimulation protocol	
FSH only, n (%)	12,495 (19.9)
CC only, n (%)	22,756 (36.3)
FSH and CC, n (%)	27,537 (43.9)

Note: BMI = body mass index; CC = domiphen citrate; FSH = follicle-stimulating hormone.

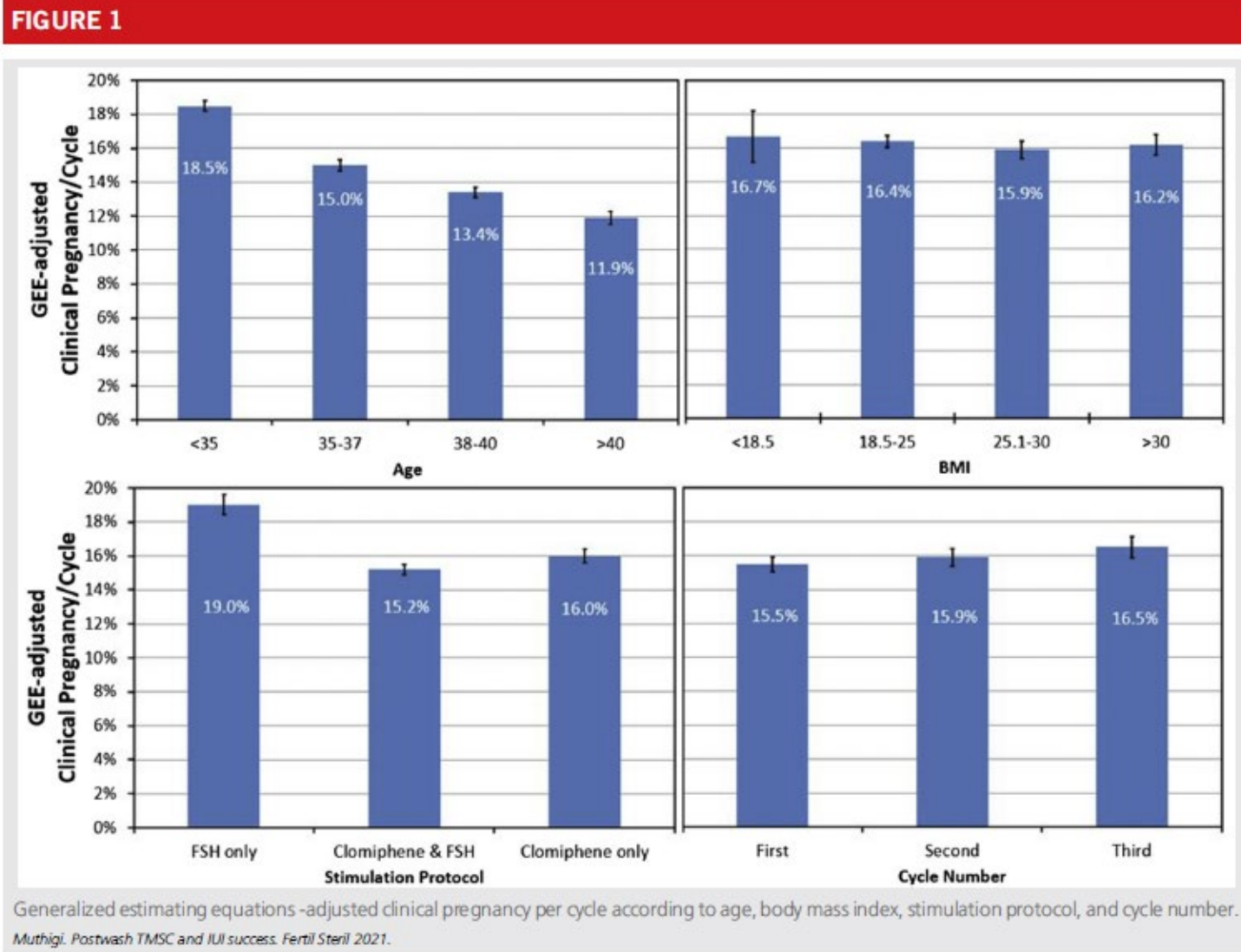
Muthigi. Postwash TMSC and IUI success. Fertil Steril 2021.

女性の平均年齢：34.5 ± 4.5

女性の平均BMI：26.2 ± 6.1

平均周期数：2.8 ± 2.0

表① 年齢、BMI、刺激プロトコル、周期数ごとの解析結果



年齢に関しては35歳未満に比べて35歳以上において妊娠率が有意に低下する。

BMIは見た目感じ大きな差はないように見えるが、18.5未満に比べて、18.5以上では優位に妊娠率が低下する。

FSHのみで卵巣刺激を行ったものはCC+FSHやCCのみの周期より優位に妊娠率が高い。

1回目、2回目、3回目と周期数が増加するごとに妊娠率が高くなる結果となっている。

テーブル③ 妊娠を成功させるため予測因子のGEE解析

TABLE 3

Generalized estimating equations analysis to model predictors for successful clinical pregnancy.

Variable	Adjusted odds ratio (95% CI)	Wald	P value
Cycle number	1.02 (0.01 to 0.03)	12.59	<.001 ^a
Age	0.95 (-0.06 to -0.05)	416.75	<.001 ^a
Body mass index	1.00 (-1.18 × 10 ⁻⁴ to 1.61 × 10 ⁻⁴)	0.09	.761
Protocol: domiphene citrate only ^a	0.96 (-0.09 to 0.01)	2.15	.143
Protocol: follide-stimulating hormone only ^a	1.27 (0.18 to 0.30)	64.23	<.001 ^a

^a Protocol-Clomiphene citrate and follide-stimulating hormone as reference variable.
Muthigi. Postwash TMS and IUI success. Fertil Steril 2021.

カップルごとの人工授精の周期数、女性の年齢、FSHのみの卵巣刺激において人工授精の妊娠率と深く関係していた。

(考察)

洗浄後の総運動精子数と人工授精の妊娠率との関連は、過去にも研究されているが、研究間で結果が異なり、十分な結論が出ていなかった。本研究では、合計92,471周期を検討していて、最大規模の研究である。その結果、総運動精子数が900万以上あれば妊娠に適していることが示された。しかし、900万未満の場合であっても妊娠率が急激に低下するのではなく、直線的に徐々に低下する。総運動精子数が25万未満の場合でも4.18%の割合で妊娠は成立している。

表1 精液検査の基準値
(WHOラボマニュアル-ヒト精液検査と手技-5版より)

検査項目	下限基準値
精液量	1.5ml以上
精子濃度	1500万/ml以上
総精子数	3900万/射精以上
前進運動率	32%以上
総運動率	40%以上
正常精子形態率(厳密な検査法で)	4%以上
白血球数	100万/ml未満

当院の精液検査基準値

精液量	1.5mL以上
精子濃度	1500万/mL以上
運動精子濃度	600万/mL以上
運動率	40%以上
奇形率	35%未満
白血球数	100万/mL未満

処理後運動精子濃度
500万/ml以下
患者様と要相談

妊娠下限値以下

処理後運動精子100万/ml
運動率10%以下

先行研究 洗浄後のTMSCと妊娠率には関連がない (Lemmens et al,2016 Findekleee et al,2020)

洗浄後のTMSCと継続的な妊娠との間に明確な関連性がある (van Weert et al,2004 Madbouly et al,2017 Hansen et al,2020)

これまでの報告ではサンプルサイズが限られており、TMSCの連続性による妊娠率を定義するのではなく、臨床的に意味のある閾値を特定しようとする試みが一般的だった。