

補助生殖医療時代における男性不妊診療の役割

山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野

白石晃司*・松山豪泰

(受付日: 2021 年 11 月 22 日)

抄録:

体外受精や顕微授精などの補助生殖医療技術 (assisted reproductive technology: ART) が必要となる原因の約半数は男性因子である。「卵子の老化」や「晩婚化」など医学的・社会的な要素も相まって、確かに ART を急ぐカップルが多いのは事実であるが、一方で、精索静脈瘤をはじめ、内分泌異常や閉塞性無精子症 (obstructive azoospermia: OA) など男性側の治療で非 ART 妊娠を望めるケースは多く、ART を行う場合でも男性側の治療により sperm DNA fragmentation (SDF) や精液中の酸化ストレスの減少など、ART の治療成績が改善することが知られている。男性因子の治療機会が与えられないまま、ART が盛んに行われている我が国において、まっとうな不妊治療が行われているとは言えない状況である。

ART 時代における泌尿器科医による男性不妊診療の役割は、1) Reversible な病態を見逃さず治療を行う、2) 治療不可能な病態に対して適切に対処する、3) ART に適切な精子の提供を行う、4) Life-threatening な病態のスクリーニング検査となりうる、ということに集約可能である。不妊治療の窓口である婦人科側の意識の変化なしには、男性因子のまっとうな治療は難しい。そのためには男性不妊の受け入れ側である泌尿器科医が、婦人科医および患者の満足いく治療を提供する必要がある。(西日泌尿, 84: 358-363, 2022)

キーワード: 男性不妊症, 補助生殖医療技術

緒 言

不妊症において男性因子は原因の約半数を占め、生殖人口における 9.0~15.8% の健康男性においても精液検査所見に異常を認めると報告されている¹⁾。人口構成および生殖年齢分布に基づく、本邦においては常に 100~200 万人の男性不妊患者が存在すると推測され、全ての患者が泌尿器科に受診すれば、排尿障害や尿路感染症と同様な common disease として、泌尿器科医は男性不妊を診療しなければならない。そもそもこのような頻度で男性不妊患者は潜在しているにも関わらず、不妊治療の大部分は女性側の治療に委ねられている理由は何か。さまざまな要因が挙げられるが、最大の理由としては、1990 年代半ばに盛んに始まった体外受精や顕微授精などの ART の関与が大きい。つまり少数の精子であっても妊娠・出産を達成することが可能となり、一時、婦

人科側からは「男性不妊の治療は必要か」という極端な意見も一部で提唱されるようになった。

しかしこの 25 年間で ART の成績の著しい進歩はなく、晩婚化も相まって婦人科側においては、むしろ治療に難渋するケースが増加している。2017 年の ART による出生児数は 56,617 人であり、国内の全出生の 16 人に 1 人が ART で出生している状況であり、不妊治療において ART を中心とした婦人科医とのコラボレーションは必須である。このような状況において泌尿器科医が行うべき診療を 4 つのカテゴリーに分類および集約することが可能である (図 1)。

1) Reversible な病態を見逃さず治療を行う

平成 27 年に厚生労働省研究として施行された我が国における男性不妊症に関する疫学調査においても、原因の判明している男性因子で精索静脈瘤は最多の 36.6% を占める²⁾。つまり、男性不妊外来の主な目的の 1 つは、精索静脈瘤を的確に見逃さずに診断するべきと言い換えることもできる。ART 時代においてもタイミング法や非 ART での妊娠を望まれるカップルは多いため、精索

* 〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1
TEL 0836-22-2275, FAX 0836-22-2276

Urologists' Roles in the Era of Assisted Reproductive Technology

- 1) To diagnose and successfully manage reversible causes of infertility
- 2) To define untreatable causes of spermatogenic disorders and offer appropriate consultation and referral
- 3) To provide high quality sperms to enable IVF-ICSI
- 4) To diagnose life-threatening conditions and comorbidities associated with infertility

図1 Urologists' roles in the era of assisted reproductive technology

静脈結紮術の意義は大きく、非手術群と比較して2.23倍の妊娠率であると報告されている³⁾。当科の結果からは、精索静脈結紮術により精子濃度500万/ml未満の高度乏精子症症例が1000万/ml以上になり人工授精が可能になった割合は68%、精子濃度1500万/ml未満の乏精子症症例の精液所見が正常化した割合は71%であり、手術により概ね70%の症例で非ARTでの妊娠の可能性が期待できる。

OAも精路再建にて自然妊娠が期待できる代表的な病態の1つである。しかし、妻側の年齢や卵巣予備能低下などの理由でARTを急ぐケースも多々あり、精巣内精子採取術(testicular sperm extraction: TESE)にて精子採取を行い、卵細胞質内精子注入法(いわゆる顕微授精)(intracytoplasmic sperm injection: ICSI)が行われているケースが大多数である。我々は積極的に精路再建を行っているが、残念なことにARTクリニックからの紹介はほぼ皆無であり、患者が自発的に受診されているケースが大多数である。さらに、ARTを担当される婦人科医からは精路再建のオプションの提示については患者側にされておらず、OA患者は恣意的に泌尿器科に紹介されていないとも考えられる。しかしながら、精路再建、特に精巣上体での閉塞の場合に施行される、精管—精巣上体吻合術は難易度が高く、本邦における全国調査においても、開存率は38.9%である⁴⁾。多くの経験が必要とされ、術式的に確立されていないなどの問題点はあるが、我々は精管—精巣上体吻合術においてpartial intussusception and end-to-side vasoepididymostomy (PIES法)を考案し⁵⁾、70%での開存率を報告している。しかし米国のハイボリュームセンターからの報告によると開存率は80~90%程度であり、さらなる経験と技術

の改良を要すると考えている。精路再建での自然妊娠は患者側にも医療者側にとっても喜びはこの上ない。精路再建の経験がない場合には、施行施設への紹介や経験のある術者の招聘によりトレーニングすべきである。マイクロサージェリーの導入としては、精索静脈結紮術、顕微鏡下精巣内精子採取術(microdissection testicular sperm extraction: micro-TESE)、精管—精管吻合術、そして精管—精巣上体吻合術の順番が望ましいと考えている。

頻度は少ないが、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症(male hypogonadotropic hypogonadism: MHH)も確実に治療できる疾患群である。獨協医大埼玉医療センターを中心として施行されたMHH治療の全国調査によるとhCGとリコンビナントヒトFSH製剤を用いたゴナドトロピン療法により89%の症例に射出精子を認めている⁶⁾。射出精子を認めなくても、TESEにより精子採取が可能であるケースも多く、MHHにおいてはゴナドトロピン療法により概ね90%以上で精子を得ることができ、その濃度に応じた不妊治療が可能である。ゴナドトロピン療法が施行されずに、直接TESEが施行され、精子採取不可能であったため受診するケースに時々遭遇するが、そのようなことは決してあってはならない。

ホスホジエステラーゼ5阻害薬(phosphodiesterase 5 inhibitor: PDE5i)を中心とした性機能障害治療も泌尿器科医に託された重要な役割である。若年で明らかな基礎疾患がない、軽症の心因性の勃起障害(erection dysfunction: ED)や射精障害であればPDE5iの有効率は高いが、比較的頻度の高い糖尿病や骨盤内手術後およびマスターベーションの経験もないような未完成婚の場合は性機能障害の治療に難渋する。わずかな射出精液量で射

精された精子や逆行性射精の精子を用いた ART の成績は非常に悪いため、TESE など早急に考慮しなければならない症例も多い。

男性不妊症の代表的な reversible な病態について列挙した。他にも様々な病態は多々存在するが、それぞれの病態に応じた治療を行う必要がある。

2) 治療不可能な病態に対して適切に対処する

言い換えれば非閉塞性無精子症 (nonobstructive azoospermia : NOA) である。1990 年代までは無精子症で精巣萎縮を認め FSH が高値であれば NOA と診断され、また診断的精巣生検を施行され精巣内に精子を認めない、染色体検査でクライフェルター症候群である、などということによって患者には不妊治療の終焉が告げられていた。1999 年にコーネル大学の Schlegel が micro-TESE を発表してから、NOA と診断された場合でも 50% 以上の症例で精子採取可能であり、ICSI にて妊娠・出産の可能性があると報告がなされた⁷⁾。その後、国内施設では概ね 30% 程度の精子採取率が報告され、決して満足いく治療成績ではないものの NOA 患者においては治療の可能性が十分に提示可能となった。しかし、いまだに NOA と診断された場合には治療ができない、と説明されている泌尿器科医および婦人科医は存在する。そのような患者が生殖医療専門医の受診にまで至っていない、という憂うべき状況が危惧される。我々は micro-TESE にて精子採取不可能であった NOA 症例に高容量のゴナドトロピン製剤を用いた内分泌療法を行い、2 回目の micro-TESE を行うことで精子採取可能であったことを世界に先駆けて報告した⁸⁾。その後、micro-TESE による精子採取率改善のために、術前および術後の種々の内分泌療法の試みがなされている。

女性因子による不妊症の場合の多くは、本人たちが不妊治療を中止すると決定するまでは治療が継続されるが、NOA においては micro-TESE にて精子採取不可能であった場合に、泌尿器科医が不妊治療の終焉を告げなければならない。患者との信頼関係および医療者側にも適切な倫理観が要求される。非配偶者間人工授精が公に施行不可能な本邦において、患者側に残された選択肢は海外での精子提供や養子縁組のみである。SNS での精子提供はドナー側の健康状態などの情報不足や出処を知る権利の観点から厳に慎むべきであると考えている。

3) ART に適切な精子の提供を行う

ART の治療成績を改善すべく適切な精子を提供することは、言い換えれば、いかに quality の良好な精子を提供できるか、ということであり、男性不妊治療の位置づけを婦人科側と対峙するものではなく、協力して治療

を行うべきものであるというパラダイムシフトである。このような考え方が提唱されるに至った理由の 1 つに、精索静脈瘤に対し精索静脈結紮術を施行されるも、残念ながら ART に至った症例において、非手術群よりも ART の成績が明らかに改善しているという報告が 2010 年ごろからなされるようになったことが挙げられる。多くの報告が存在するが 2016 年の Esteves ら⁹⁾ のレビューでは、精索静脈瘤手術により妊娠率も出産率も明らかに改善することが報告されている。

精子の質とは何か。様々な因子が関与するが、日常診療で測定可能なものとして SDF が挙げられる。つまり精子頭部の DNA の一本鎖または二本鎖の断裂を検出するものである。健常人においても SDF は存在するが、精索静脈瘤患者においては 30~40% 程度に増加し、手術により低下することが報告されている¹⁰⁾。最近では精巣内精子のほうが SDF は低値であるなど¹¹⁾、男性不妊診療における多くの場面において SDF に関する報告は増加している。当然のことながら sperm quality とは SDF のみではない。精子はすでにシングルセルであるため分子生物学的解析の対象になりやすい。精子の超微細構造に関する報告や、次世代シーケンサーを用いた microRNA やエピジェネティック因子の関与についての報告が後を絶たない。

4) Life-threatening な病態のスクリーニング検査となりうる

比較的新しい概念であるが、以前からも散発的に提唱はされてきていた。Eisenberg ら¹²⁾ は精液所見の異常項目が多いほど、患者の生命予後が悪化するという衝撃的な疫学調査を報告している。その報告によると精液検査にて 2 項目の異常があれば 10 年生存率が約 98% であるが、不妊治療の平均年齢が 30 歳台半ばであることを考慮すれば、40 歳台で 100 人中 2 名がすでに死亡していることになる。筆者自身が 20 年以上前に治療した男性不妊患者は 50 名弱であるが、彼らの膀胱癌や前立腺癌の手術を担当することもあれば、何らかの理由で 40 および 50 歳台で死亡しているケースが 2 名存在し、Eisenberg らの報告の真実味を実感している。つまり精子形成も全身状態の影響を少なからず受け、general health と reproductive health は密接に関連するという概念が提唱され¹³⁾、男性不妊患者には顕性または潜在性の生活習慣病の合併が多いことが多数報告されるようになった。我々は日本人の男性不妊患者 3,328 名を対象に併存疾患の有無について後ろ向きに解析したところ、10.6% の男性に何らかの併存疾患が存在し、コントロール群の 6.4% と比較し有意にその頻度が高いことが示され

た¹⁴⁾。男性不妊症の精査においてこれまで診断されていない糖尿病の存在が一定頻度で認められることがあり、保険請求の制限も考慮し症例を若年者のEDを伴った症例などに絞って採血時に血糖やヘモグロビン A1c の追加などが望ましい¹⁵⁾。男性不妊診療は専門性の高い分野であるのみならず、何らかの疾患の発見契機ともなる総合内科的な要素も含んでおり、泌尿器科診療の奥深さと責任を感じずにはいられない。男性不妊外来で初めて高血圧を指摘し、不妊外来で降圧剤を処方し、精液所見の改善を目指す¹⁴⁾という方向性で男性不妊治療を提供することもしばしばある。

発癌については精液異常と精巣腫瘍との関連については Jacobsen ら¹⁶⁾の報告をはじめ、多くの報告から証明されており、Al-Jabari ら¹⁷⁾の最近の報告によると不妊治療の内容がタイミング法から体外受精、顕微授精に高度化するにつれ前立腺癌の発症が高くなるとも報告されている。

父親の不妊治療時の年齢と出生児の予後についての報告も蓄積され始めている。高齢男性の精子を用いた ART 児には疾患の頻度が増し、社会生活上も父親が高齢のことに関連した悩み等の問題が生じることが指摘されている。Kocourková ら¹⁸⁾は児の出生時の父親の年齢についてのコンプレックスに関する調査において、父親の年齢が 35 歳以上で出生した児の 70% 以上は、より若い年齢での出生を望んでいたと報告している。父親の年齢が 35 歳以上で、出生児に循環器・呼吸器異常、横隔膜

ヘルニアおよび骨格筋異常の頻度が高くなり¹⁹⁾、その他の多くの報告により高齢の父親から生まれた児には白血病、中枢神経腫瘍、乳癌および前立腺癌の発症頻度が高くなることが示されている。Khandwala ら²⁰⁾は、アメリカ在住男性において第 1 子出生時の父親の年齢が高齢化していることを人種別に報告している (図 2)。その報告では、2015 年の男性の平均年齢は 31 歳であるのに対し、日本人は 35 歳以上で父親として年齢の高い人種であることが報告されている。アメリカ在住男性を対象にしているので日本国内ではデータが異なる可能性はあるが、2020 年度の我々の男性不妊外来受診患者の平均年齢が 36.3 歳であることを考慮すればほぼ同様な状況であることが推測される。自験例においての最高齢は 85 歳の 3 回離婚歴がある男性で、妻も 37 歳の挙児のある再婚のケースであり、DM および重症 ED のため結婚後も夫婦生活は皆無であった。逆行性射精を認め、尿中精子の SDF も高かったため、TESE にて精子採取を行い、ICSI にて妊娠・出産に至った。その後、父親は他界し、3 名の前妻との財産分与の件で裁判に発展し、現在の妻が有利になるように挙児を希望されていたことが判明した。患者側の希望により不妊治療を提供することはまっとうであるが、そのような状況下での出生児の将来についての疾病発症および家庭環境についての不安は払拭できない。生殖医療を行う泌尿器科医には、最新のエビデンスに基づいた患者教育も時には必要とされる。

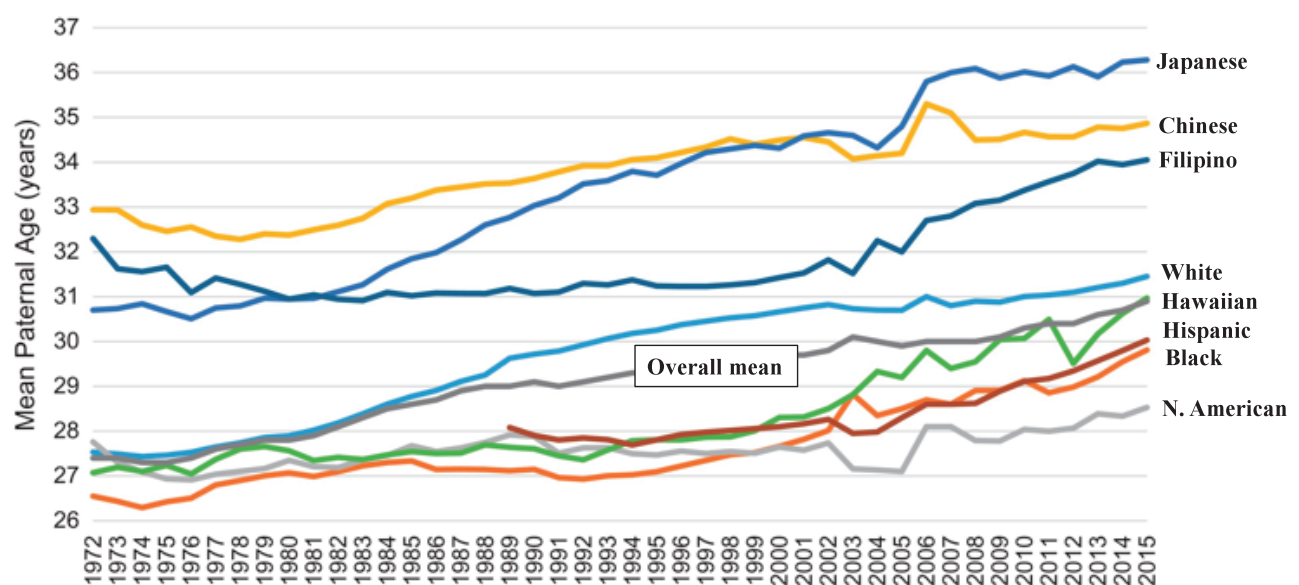


図 2 Temporal trend of mean paternal age by race from 1972 to 2015 in the United States, as reported by Khandwala et al. with modifications.

結 語

不妊治療の保険適応化も間近であり,泌尿器科医には,まっとうな男性不妊診療を行うことが社会的に求められる。ART時代において男性不妊診療の内容に変化を認めている。本報告において提唱した4つのカテゴリーを明確化し,婦人科医および患者のニーズに応えられる診療を行う必要がある。そのためには,日本生殖医学会や日本アンドロロジー学会などの学術総会にて,標準的または最新の知見について習得し,日本生殖医学会生殖医療専門医の取得を目指すことが具体的な目標として最良であると考えられる。

文 献

- 1) Levine, H. et al.: Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum. Reprod.* **23**: 646-659, 2017.
- 2) Yumura, Y. et al.: Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. *Reprod. Med. Biol.* **17**: 44-51, 2017.
- 3) Baazeem, A. et al.: Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *Eur. Urol.* **60**: 796-808, 2011.
- 4) Taniguchi, H. et al.: Contemporary outcomes of seminal tract re-anastomoses for obstructive azoospermia: a nationwide Japanese survey. *Int. J. Urol.* **22**: 213-218, 2015.
- 5) Shiraishi, K. and Matsuyama, H.: Outcomes of partial intussusception and endo-to-side vasoepididymostomy in men with epididymal obstructive azoospermia. *Int. J. Urol.* **27**: 1124-1129, 2020.
- 6) Kobori, Y. et al.: Investigation of treatment for azoospermia due to male hypogonadotropic hypogonadism in Japan. *Int. J. Urol.* **26**: 134-135, 2019.
- 7) Schlegel, P. N.: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum. Reprod.* **14**: 131-135, 1999.
- 8) Shiraishi, K. et al.: Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum. Reprod.* **27**: 331-339, 2012.
- 9) Esteves, S. C. et al.: Outcome of assisted reproductive technology in men with treated and untreated varicocele: systematic review and meta-analysis. *Asian J. Androl.* **18**: 254-258, 2016.
- 10) Majzoub, A. et al.: Specialized sperm function tests in varicocele and the future of andrology laboratory. *Asian J. Androl.* **18**: 205-212, 2016.
- 11) Xie, P. et al.: Sperm genomic integrity by TUNEL varies throughout the male genital tract. *J. Urol.* **203**: 802-808, 2020.
- 12) Eisenberg, M. L. et al.: Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum. Reprod.* **29**: 1567-1574, 2014.
- 13) Salonia, A. et al.: Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective case-control survey. *Eur. Urol.* **56**: 1025-1031, 2009.
- 14) Shiraishi, K. and Matsuyama, H.: Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. *Fertil. Steril.* **110**: 1006-1011, 2018.
- 15) Boeri, L. et al.: Undiagnosed prediabetes is highly prevalent in primary infertile men - results from a cross-sectional study. *BJU Int.* **123**: 1070-1077, 2019.
- 16) Jacobsen, R. et al.: Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* **321**: 789-792, 2000.
- 17) Al-Jebari, Y. et al.: Risk of prostate cancer for men fathering through assisted reproduction: nationwide population based register study. *BMJ.* **366**: 5214, 2019.
- 18) Kocourková, J. et al.: How old is too old? A contribution to the discussion on age limits for assisted reproduction technique access. *Reprod. Biomed. Online.* **30**: 482-492, 2015.
- 19) Yang, Q. et al.: Paternal age and birth defects: how strong is the association? *Hum. Reprod.* **22**: 696-701, 2007.
- 20) Khandwala, Y. S. et al.: The age of fathers in the USA is rising: an analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. *Hum. Reprod.* **32**: 2110-2116, 2017.

ROLE OF MALE INFERTILITY TREATMENT IN THE ERA OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

KOJI SHIRAISHI AND HIDEYASU MATSUYAMA

Department of Urology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University, Yamaguchi, Japan

Abstract :

Around half the cases in need of assisted reproductive technology (ART), for example in-vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI), are caused by male factors. The majority of couples should be encouraged to undergo ART in this era of advanced marriage age, however, treatment of male factors such as varicocele, obstructive azoospermia and endocrine disorders is strongly recommended for couples who want to conceive without ART. Furthermore, accumulating evidence suggests that treatment of male infertility improves ART outcomes, which will be partially explained by improving sperm quality for reducing seminal oxidative stress and sperm DNA fragmentation.

The role of urologists regarding male infertility treatment in the era of ART should be classified and focused on the following: 1) to treat reversible causes of male infertility, 2) to appropriately manage untreatable pathologies, 3) to provide suitable sperms for ART, 4) to diagnose and treat life-threatening diseases. By cooperating with gynecologists, urologists should effectively evaluate and treat male factors to provide the best outcomes for infertility treatment. (Nishinohon J. Urol. **84**: 358-363, 2022)

key words : Male infertility, assisted reproductive technology
