

シンポジウム 8 : アンドロロジー ; Next 10 Years

Next 10 Years 徳島大学病院における不妊治療の取り組み

徳島大学大学院医歯薬学研究部泌尿器科学分野¹⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部産科婦人科学分野²⁾阿南医療センター泌尿器科³⁾ 徳島赤十字病院泌尿器科⁴⁾大豆本 圭^{*1)}・湊 沙希²⁾・小居浩之³⁾・岸本大輝⁴⁾・岩佐 武²⁾
高橋正幸¹⁾・金山博臣¹⁾

(受付日 : 2023 年 2 月 15 日)

抄録 :

日本は少子高齢社会を迎え人口減少がさらに進むことが予想され働く世代の晩婚化や未婚者が急増しており晩婚化が進むにつれて精子老化や出産年齢による不妊が問題となっている。特に近年、男性不妊についての理解が進み、不妊治療における男性不妊症への対応が求められるようになってきている。徳島大学病院では泌尿器科専門外来として男性性機能・男性不妊症を主な対象としたメンズヘルス外来を開設している。産科婦人科学分野が不妊治療の診療・研究に古くから取り組んでおり、特に無精子症および射精障害に対して精巣内精子採取術 (testicular sperm extraction ; TESE) を行っている。TESE-Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) について周産期予後まで検討した報告は少なく、今回、保険適応前の 2008 年 12 月から 2020 年 12 月までに当院で TESE を施行した 109 例の原因別治療成績と、分娩に至った 45 例について周産期予後を検討した。TESE による精子回収率は非閉塞性無精子症 (non-obstructive azoospermia ; NOA) では顕微鏡下精巣内精子採取術 (micro TESE) を行い、25 % (14/56) だった。閉塞性無精子症 (obstructive azoospermia ; OA) では conventional TESE (c-TESE) を行い 94 % (33/35)、射精障害では c-TESE を行い 94 % (17/18) であった。今回の当院の治療成績を踏まえて今後の NOA の精子回収率の向上を目指した「アンドロロジー ; Next 10 Years」について述べる。 (西日泌尿. 85 : 317-323, 2023)

キーワード : 男性不妊症, 無精子症, メンズヘルス外来, 精巣内精子採取術

緒 言

日本は少子高齢社会を迎え人口減少がさらに進むことが予想される。少子化の原因の 1 つとして、働く世代の晩婚化や未婚者が急増しており晩婚化が進むにつれて精子老化や出産年齢による不妊が問題となっている。特に近年、男性不妊についての理解が進み、不妊治療における男性不妊症への対応が求められるようになってきている。さらに、2022 年 4 月より不妊治療が保険の適用対象となり、社会的にますます注目される分野となっており、実際に当院のメンズヘルス外来への紹介患者数

は増加傾向である。男性不妊症の中で問題となる疾患の 1 つである無精子症について、一般的に TESE が行われる。c-TESE は手術用顕微鏡を使用せず、精巣から精巣組織をランダムに採取し、その中から精子を採取する手術方法であり、一方で micro TESE は手術用顕微鏡を使用して精巣から良好な精細管を確認し、その精細管を採取して精子を採取する手術方法である。当院では OA に対して c-TESE を実施し、NOA に対して micro TESE を実施している。TESE の精子回収率は c-TESE では 90 ~ 100 % 程度だが、micro TESE は造精機能障害のため 32 ~ 48 % 程度とされており、NOA 患者での精子回収率が低いことが問題となっている。また TESE の最終目的は妊娠・出産に至ることであり、精子回収後の周産期予後、周産期合併症について生殖医療を専門とする泌尿器科医は知っておく必要がある。TESE で採取

* 〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3 丁目 18-15
TEL 088-633-7159, FAX 088-633-7160
E-mail daizumoto.kei@tokushima-u.ac.jp

した精子を用いた顕微授精（ICSI）について周産期予後まで検討した報告は少なく、今回、保険適応前の2008年12月から2020年12月までに当院でTESEを施行した原因別治療成績と、分娩まで至った症例についての周産期予後を解説する¹⁾。

当院におけるメンズヘルス外来について

日本メンズヘルス医学会の記載によるとメンズヘルスとは男性の健康のことを表しており、その象徴であるテストステロンには様々な作用があり不安、抑うつ、全身の疲労感、気力の衰え、性欲低下、勃起不全などに関連している。実際に、当院のメンズヘルス外来では勃起不全、射精障害、慢性陰嚢痛、ペロニー病、低ゴナドトロピン性男子性腺機能低下症、加齢男性性腺機能低下症候群の治療について積極的に取り組んでいる。さらに当外来では産婦人科と協力して男性不妊治療に取り組んでいる。四国ではメンズヘルス外来を行っている施設が少ないことから、県外から来院されることも少なくない。男性不妊症例では、精液検査の異常から乏精子症、精子無力症、無精子症で紹介されることが多い。問診と診察の他に精液検査、ホルモン採血、超音波検査を行う。当院では超音波センター部門があり男性専門技師による男性不妊症スクリーニングを行っている。精液検査は2021年にWHO laboratory manual for the examination and processing of human semenが改訂されDNA断片化指数検査（DNA Fragmentation Index；DFI）が注目されている。DFI検査は見た目だけでは測定ができない、“精子の質”を測定することが可能である。DFIは男性不妊症に関連があり、加齢によってDFIが高くなること²⁾、DFI値が高いとIn Vitro Fertilization（IVF）やICSIの妊娠率が低く、流産率が高いことが報告されており当院でも導入を開始している³⁾。精液検査では精子運動解析装置システムであるSMAS（Sperm Motility Analysis System）を研究目的で導入している⁴⁾。計測した各精子の軌跡データを元に、精子総数、運動精子数、不動精子数などを算出可能である。培養士による検査・計測には個人差、熟練度によって検査結果がばらつくという課題があったが、SMASで克服可能と考えられる。他、精液検査では患者自身がスマートフォンで行えるTenga Men's Loupe[®]やO'VIEW-M PRO[®]などが販売されている⁵⁾。当外来でも実際にTenga Men's Loupe[®]で無精子症と判断し受診した患者がいた。無精子症では、染色体検査（G-Band法）やY染色体微小欠失（Azoospermia factor；AZF）検査を行っている。AZF検査はAZF a欠失、AZF b欠失、AZF b+c欠失、Y

染色体長腕欠失では精子がないことが報告されており、TESEの適応の判断としている。AZF検査は2022年4月より保険適応となり積極的に検査を行っている。

TESE 成績

1993年にShoysmanら⁶⁾は、閉塞性無精子症において精巣精子を用いたICSIを行い妊娠に成功したことを報告した。これがTESEの最初の報告とされている。さらに、1999年にSchlegelは、micro TESEが精子回収率を上げることを報告した⁷⁾。当院の治療成績では産婦人科の湊ら¹⁾の報告によるとTESE-ICSI症例における精子回収率とICSIの治療成績、周産期予後についてNOA、OA、射精障害の原因別に検討しているので解説する。2008年12月から2020年12月までに、無精子症および射精障害に対して当院でTESEを施行した109例を対象としている。NOA、OA、射精障害の原因別に、精子回収率とICSIの治療成績を後方視的に検討している。ICSIの治療成績として、受精率、胚盤胞到達率、移植あたり妊娠率・生産率・流産率を比較し、またTESE-ICSIによって分娩に至った症例について周産期予後を検討している。周産期合併症として、頸管無力症、切迫早産、早産、前置胎盤、低置胎盤、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、常位胎盤早期剥離、HELLP症候群、子癇、羊水過少、羊水過多、胎児発育不全、絨毛膜羊膜炎を抽出し、出生児の先天性異常（外表奇形および内臓奇形）についても比較している。

無精子症の原因としては、NOAが56例（51.4%）、OAが33例（32.1%）、射精障害が18例（16.5%）であった。精子回収率は全体として58.7%（64/109）であり、原因別ではNOAで25.0%（14/56）、OAで94.3%（33/35）、射精障害で94.4%（17/18）であった。NOAでは、他の2群と比較して精子回収率が有意に低かった（ $p<0.01$ ）（図1）。NOAは他の2群と比較してFSHとLHの有意な上昇を認めた（ $p<0.01$ ）。女性パートナーの採卵時年齢と採卵数は3群間で有意差を認めなかった（表1）。当院のNOAの精子回収率は25.0%であり、これまでの報告と比べやや低い傾向にあった。Okuyamaら⁸⁾は精子回収率をそれぞれ、OAで97.1%、NOAで28.9%、Klinefelter症候群で42.2%と報告している。この報告では、NOAにはmicro TESEが実施され、OAにはc-TESEを実施し精子が見つからなかった場合にはmicro TESEに切り替えるという方法がとられていた。欧州泌尿器科学会やアメリカ生殖医学会では、生殖補助医療を希望する無精子症および高度乏精子症患者に対して、Y染色体微小欠失を含めた染色体検査

を必須項目としている。同様に、日本生殖医学会もこれらの検査の施行を推奨している。前述の AZF 検査は AZF a 欠失, AZF b 欠失, AZF b+c 欠失, Y 染色体長腕欠失では精子がないことが報告されており精子回収の可能性はなく TESE の適応とはならないが, AZF c 微小欠失では比較的高率に精子回収できると報告されている⁹⁾。当院の検討では Y 染色体微小欠失検査まで実施されている症例は少なく NOA の精子回収率に影響を及ぼした可能性が考えられる。

TESE-ICSI の治療成績について

当院の治療成績では産婦人科の湊ら¹⁾の報告によると受精率は全体として 45.3 % (475/1048) であり, 原因別では NOA で 36.9 % (59/160), OA で 49.3 % (269/546), 射精障害で 43.0 % (147/342) であった。

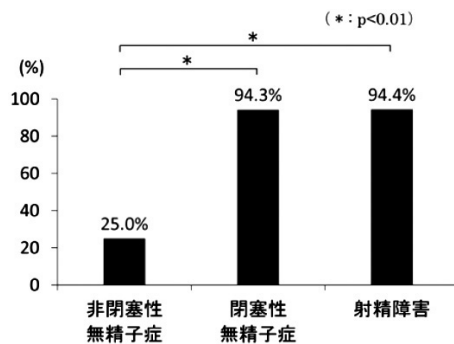


図 1 原因別の精子回収率
非閉塞性無精子症では他の 2 群と比較して精子回収率が有意に低かった ($p < 0.01$)。
文献 1 より引用

胚盤胞到達率は全体として 34.5 % (164/475) であり, 原因別では NOA で 30.5 % (18/59), OA で 35.3 % (95/269), 射精障害で 34.7 % (51/147) であった。胚移植まで至った数は, NOA で 19 例, OA で 78 例, 射精障害で 47 例の全 144 例であった。移植あたり妊娠率は全体として 43.8 % (63/144) であり, 原因別では NOA で 42.1 % (8/19), OA で 48.7 % (38/78), 射精障害で 36.2 % (17/47) であった。移植あたり生産率は全体として 31.3 % (45/144) であり, 原因別では NOA で 31.6 % (6/19), OA で 34.6 % (27/78), 射精障害で 25.5 % (12/47) であった。移植あたり流産率は全体として 10.4 % (15/144) であり, 原因別では NOA で 5.3 % (1/19), OA で 11.5 % (9/78), 射精障害で 10.6 % (5/47) であった。原因別に ICSI の治療成績を検討すると, NOA は OA と比較して受精率が有意に低い結果であった ($p < 0.05$)。一方, 胚盤胞到達率, 移植あたり妊娠率, 移植あたり生産率, 移植あたり流産率は 3 群間で有意差を認めなかった (表 2)。

妊娠転帰について

当院の治療成績では産婦人科の湊ら¹⁾の報告によると NOA では 8 例の妊娠の内, 1 例は流産, 1 例は異所性妊娠, 6 例は生産に至った。OA では 38 例の妊娠の内, 9 例は流産, 1 例は異所性妊娠, 27 例は生産に至った。また, 1 例は妊娠転帰が不明であった。射精障害では 17 例の妊娠の内, 5 例は流産, 12 例は生産に至った。妊娠症例のうち 35.6 % (16/45) にいずれかの周産期合併症が認められた。

表 1 患者背景

	非閉塞性無精子症 (TESE n=14, 採卵 n=18)	閉塞性無精子症 (TESE n=33, 採卵 n=58)	射精障害 (TESE n=17, 採卵 n=40)	p 値
TESE 時年齢 (歳)	37.9 ± 9.7	38.0 ± 9.0	40.9 ± 8.0	N.S.
FSH (mIU/mL)	28.2 ± 15.8	5.8 ± 2.3	5.5 ± 2.5	NOA vs OA : $p < 0.01$ NOA vs 射精障害 : $p < 0.01$
LH (mIU/mL)	10.1 ± 6.1	3.5 ± 1.6	3.3 ± 1.8	NOA vs OA : $p < 0.01$ NOA vs 射精障害 : $p < 0.01$
Testosterone (ng/mL)	3.7 ± 0.9	4.1 ± 1.8	4.4 ± 1.5	N.S.
採卵時年齢 (歳)	34.1 ± 4.7	34.6 ± 4.1	35.6 ± 5.1	N.S.
採卵数 (個)	10.2 ± 4.4	11.7 ± 7.7	10.2 ± 5.4	N.S.

平均 ± S.D., N.S.: not significant. NOA: 非閉塞性無精子症, OA: 閉塞性無精子症
NOA は他の 2 群と比較して FSH, LH の有意な上昇を認めた ($p < 0.01$)。TESE 時年齢, テストステロン, 女性パートナーの採卵時年齢, 採卵数は 3 群間で有意差を認めなかった。

周産期合併症

当院の治療成績では産婦人科の湊ら¹⁾の報告によるとNOAでは胎児発育不全を1例、OAでは切迫早産2例、早産1例、妊娠高血圧症候群+絨毛膜羊膜炎+早産1例、妊娠高血圧症候群1例、妊娠糖尿病4例、胎児発育不全1例、射精障害では早産1例、辺縁前置胎盤+絨毛膜羊膜炎+早産1例、妊娠糖尿病+低置胎盤1例、妊娠糖尿病+妊娠高血圧症候群1例、妊娠高血圧症候群+羊水過少+胎児発育不全1例であった。出生児の先天性異常は全体で6.7% (3/45) に認められた。いずれもOAにおいて認められ、その内訳は尿道下裂1例、両側

口唇口蓋顎裂1例、左低形成腎+左尿管瘤1例であった。原因別に周産期予後を検討すると、分娩週数、出生体重、帝王切開施行率、周産期合併症率、先天性異常率は3群間で有意差を認めなかった(表3)。生殖補助医療妊娠では自然妊娠と比較して妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、分娩前出血、帝王切開分娩、早産、低出生児分娩が増加することが報告されている¹⁰⁾。一方でKawwassら¹¹⁾は男性不妊症における射出精子-ICSIとTESE-ICSIによる比較検討を行っており、両者で出生体重や正期産の割合に差はなかったと報告している。ただし、TESE-ICSIの周産期予後を検討した報告は少なく、今後のデータ蓄積が期待される。

表2 TESE ICSI 治療成績

	非閉塞性無精子症	閉塞性無精子症	射精障害	p値
受精率 (%)	36.9	49.3	43.0	NOA vs OA : p<0.05
胚盤胞到達率 (%)	30.5	35.3	34.7	N.S.
移植あたり妊娠率 (%)	42.1	48.7	36.2	N.S.
移植あたり生産率 (%)	31.6	34.6	25.5	N.S.
移植あたり流産率 (%)	5.3	11.5	10.6	N.S.

NOA：非閉塞性無精子症，OA：閉塞性無精子症
NOAはOAと比較して受精率が有意に低い結果であった (p<0.05)。胚盤胞到達率，移植あたり妊娠率，移植あたり生産率，移植あたり流産率は3群間で有意差を認めなかった。

表3 妊娠症例の周産期予後

	非閉塞性無精子症 (n=6)	閉塞性無精子症 (n=27)	射精障害 (n=12)	p値
分娩週数 (中央値)	38w3d	39w2d	39w4d	N.S.
出生体重 (中央値)	3102g	2932g	2817g	N.S.
帝王切開施行率 (%)	50.0	29.6	33.3	N.S.
周産期合併症率 (%)	16.7	37.0	41.7	N.S.
先天性異常率 (%)	0	11.1	0	N.S.
周産期合併症内訳	FGR	FGR、HDP、GDM 絨毛羊膜炎 切迫早産、早産	FGR、羊水過少、HDP GDM、胎盤位置異常 絨毛羊膜炎、早産	
先天性異常内訳		尿道下裂 両側口唇口蓋顎裂 左低形成腎+左尿管瘤		

FGR：胎児発育不全，HDP：妊娠高血圧症候群，GDM：妊娠糖尿病，N.S.：not significant
分娩週数，出生体重，帝王切開施行率，周産期合併症率，先天性異常率は3群間で有意差を認めなかった。

OPMI PENTERO 800



KINEVO 900



図2 手術顕微鏡の違い

Next 10 Years について

今回、TESE-ICSI の治療成績について述べたが、特に生殖医療に関わる泌尿器科医の課題として micro TESE の精子回収率向上や、回収できなかった症例についての Salvage TESE についての治療成績の向上が急務である。今後期待されるトピックとして1つ目は micro TESE の手術手技に大きな影響を与える手術用顕微鏡の変遷について述べる。今回の検討での micro TESE では ZEISS 社の OPMI PENTERO 800 を使用していた。2021 年 3 月より KINEVO 900 に移行した。KINEVO 900 は焦点距離が 200 ～ 625 mm と PENTERO 800 の 200 ～ 500 mm に比べて広がっている。3D 機能や視野の中心維持したまま角度を変えるポイントロック機能、オーバーレイ ICG 機能（カラー ICG 機能）を有する。図2に OPMI PENTERO 800 と KINEVO 900 の違いを示すが、当院では KINEVO 900 を使用し、執刀医、助手、看護師や胚培養士で術中の情報共有を 3D モニターで行いフットペダルを使用して位置調整・焦点調整を行っている。従来手術顕微鏡手術では顕微鏡を覗きながら手術していたが、KINEVO 900 では大画面の 3D モニターを見て手術を行うことが可能である。腹腔鏡手術に慣れている泌尿器科ではより自然に手術が可能かもしれない。このような次世代手術用顕微鏡を使用することで、より精度の高い micro TESE が可能と考えられる。2つ目は手術方法についてご紹介する。Schlegel ら⁷⁾が報告した micro TESE が現在、NOA に対して行われているが、精子回収率は 30 % 弱の成績であり、さらなる成績向上が求められている。その他の精子回収法として Jarvis ら¹²⁾は Fine Needle Aspiration (FNA) Mapping を提案している。FNA Mapping では micro TESE で精子回収が得られなかった 82 人の男性のうち 24 人 (29.3 %) で精子が回収できたことを報告されている。FNA

Mapping の結果より精子は精巣中央ではなく、精巣周辺部分で見つかる可能性が高いことがわかった。この方法のメリットとして手術による精巣機能低下が軽度になる可能性がある一方で、Mapping 方法や病理学的評価を行うために十分な研鑽を積む必要があると考えられる。3つ目に Salvage TESE における内分泌療法について紹介する。Shiraishi ら¹³⁾は micro TESE にて精子採取不可能であった NOA 症例を対象に高容量の hCG および rhFSH を用いる内分泌療法を行うことで、2 回目の micro-TESE にて精子採取を試み、未施行群が 0 % だったのに対して 21.4 % の症例で精子採取が可能であったことを報告している。精子形成不全のメカニズムは複雑であり、今後、基礎研究及び臨床研究により精子形成促進を目指していく必要がある。

結 語

今回、当院の TESE-ICSI の治療成績から今後の課題や展望について述べた。特に NOA に対する micro TESE の治療成績が今後の重要な課題と考えられた。「アンドロロジー；Next 10 Years」として手術機器、手術手技、内分泌療法を含めた NOA の精子回収率の向上を目指した試みに期待される。

文 献

- 1) 湊 沙希・他：当院における精巣内精子採取術・顕微授精（testicular sperm extraction intra cytoplasmic sperm injection: TESE-ICSI）の治療成績と周産期予後の検討．現代産婦人科．71：93-98, 2022.
- 2) Rosiak-Gill, A. et al.: Age-related changes in human sperm DNA integrity. Aging (Albany NY). 11: 5399-5411, 2019.
- 3) Virro, M. R. et al.: Sperm chromatin structure

- assay (SCSA) parameters are related to fertilization, blastocyst development, and ongoing pregnancy in in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil. Steril.* **81**: 1289–1295, 2004.
- 4) Komori, K. et al.: Comparative study of Sperm Motility Analysis System and conventional microscopic semen analysis. *Reprod. Med. Biol.* **5**: 195–200, 2006.
 - 5) Park, M. J. et al.: Accuracy comparison study of new smartphone-based semen analyzer versus laboratory sperm quality analyzer. *Investig. Clin. Urol.* **62**: 672–680, 2021.
 - 6) Shoysman, R. et al.: Successful fertilization by testicular spermatozoa in an in-vitro fertilization programme. *Hum. Reprod.* **8**: 1339–1340, 1993.
 - 7) Schlegel, P. N.: Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum. Reprod.* **14**: 131–135, 1999.
 - 8) Okuyama, N. et al.: Long-term clinical outcomes of testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection for infertile men. *Reprod. Med. Biol.* **17**: 82–88, 2017.
 - 9) Yamaguchi, K. et al.: Clinical outcomes of microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in Japanese men with Y chromosome microdeletions. *Reprod. Med. Biol.* **19**: 158–163, 2020.
 - 10) Qin, J. et al.: Clinical outcomes of microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in Japanese men with Y chromosome microdeletions. *Reprod. Med. Biol.* **19**: 158–163, 2020.
 - 11) Kawwass, J. F. et al.: Surgically acquired sperm use for assisted reproductive technology: trends and perinatal outcomes, USA, 2004–2015. *J. Assist. Reprod. Genet.* **35**: 1229–1237, 2018.
 - 12) Jarvis, S. et al.: Sperm fine-needle aspiration (FNA) mapping after failed microdissection testicular sperm extraction (TESE): location and patterns of found sperm. *Asian J. Androl.* **21**: 50–55, 2019.
 - 13) Shiraishi, K. et al.: Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum. Reprod.* **27**: 331–339, 2012.

THE NEXT 10 YEARS OF FERTILITY TREATMENT AT THE UNIVERSITY OF TOKUSHIMA HOSPITAL

KEI DAIZUMOTO, MASAYUKI TAKAHASHI AND HIROOMI KANAYAMA

Department of Urology, Tokushima University Graduate
School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

SAKI MINATO AND TAKESHI IWASA

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokushima University
Graduate School of Biomedical Sciences, Tokushima, Japan

HIROYUKI OI

Department of Urology, Anan Medical Center, Tokushima, Japan

TOMOTERU KISHIMOTO

Department of Urology, Tokushima Red Cross Hospital, Tokushima, Japan

Abstract :

As Japan's population is expected to continue to decline as the birthrate declines and the population ages, the number of working-age people marrying later in life and the number of unmarried people is increasing rapidly. In recent years, in particular, there has been an increase in the understanding of male infertility, and there is a growing need to address male infertility in infertility treatment. The Uni-

versity of Tokushima Hospital has established the Men's Health Outpatient Clinic as an outpatient clinic specializing in urology, focusing mainly on male sexual function and male infertility. The Department of Obstetrics and Gynecology has long been involved in infertility treatment and research, especially intra-ovarian sperm extraction (TESE) for azoospermia and ejaculation disorders. The sperm retrieval rate by TESE was 25% (14/56) in patients with nonobstructive azoospermia (NOA) who underwent microscopic testicular sperm extraction (micro TESE). Conventional TESE (c-TESE) was performed in obstructive azoospermia (OA) in 94% (33/35), and c-TESE was performed in ejaculation disorders in 94% (17/18). Based on the results of our treatment, we herein discuss "Andrology: The Next 10 Years" with a view to improving the sperm retrieval rate of NOA in the future.

(Nishinoh J. Urol. **85**: 317-323, 2023)

key words: male infertility, azoospermia, Men's Health Outpatient Clinic, TESE
