

シンポジウム 8 : アンドロロジー ; Next 10 Years

男性不妊症における性機能障害について

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器病態学¹⁾ 三宅会グッドライフ病院泌尿器科²⁾富永悠介*¹⁾・松本裕子²⁾・吉永香澄¹⁾・丸山雄樹¹⁾・定平卓也¹⁾片山 聡¹⁾・岩田健宏¹⁾・西村慎吾¹⁾・枝村康平¹⁾・小林知子¹⁾小林泰之¹⁾・荒木元朗¹⁾

(受付日 : 2022 年 12 月 30 日)

抄録 :

本邦では、晩婚化や不妊治療の進歩に伴い、男性不妊症における性機能障害の割合が増加している。これらは、勃起障害 (ED)・射精障害 (EjD)・リビドー (性欲) 低下に分類される。

EDのうち、男性不妊症において最も多いのは心因性EDである。不妊症男性におけるEDの有病率は高く、不妊治療 (タイミング法) がストレスとなりEDを生じることもある。2022年4月より不妊治療において使用される際に限り、シルデナフィルとタダラフィルが保険適用となり効果が期待されている。

EjDのうち、主に問題となるものは逆行性射精と無射精である。これらは、脊髄損傷や糖尿病などが原因となり得ることが知られているが、精巣腫瘍に対する後腹膜リンパ節郭清後の合併症としても起こり得る。また、マスターベーションは可能であるにも関わらず性交渉において射精困難な膣内射精障害も存在する。原因として不適切な自慰行為の習慣化が知られているが、TENGA®を用いた射精リハビリテーション治療が近年注目されている。

リビドー低下については、テストステロンが深く関係しているものの、テストステロン低下を伴わないことも多い。本邦では、若年男性の約半数がリビドー低下を実感していると報告されている。

性機能障害も男性不妊の原因となり得るが、それぞれの病態に応じた治療を行うことで、生殖補助医療を受けなくても生児獲得に至る可能性がある。

(西日泌尿. 85 : 324-329, 2023)

キーワード : 男性不妊症, 性機能障害, 勃起障害, 射精障害, リビドー低下

緒 言

性機能障害は、主に勃起障害 (ED)・射精障害 (EjD) に分類されるが、リビドー (性欲) 低下も重大な問題であり、実際の臨床においてはこれら複数の原因がオーバーラップをしていることが多い。本邦では、1997年と2015年に不妊の原因に関する全国調査が行われたが、最も多い男性不妊症の原因はいずれも造精機能障害 (約80%) であった。一方で、1997年には3.3%であった性機能障害は2015年には13.5%と著明に上昇してい

た (Fig. 1)¹⁾。その内訳はEjDが7.4%とEDの6.1%を上回っていた。現在において男性不妊における性機能障害は決して無視はできない問題となっている。

性機能障害の割合が増加している背景として、晩婚化 (に伴う生児獲得希望時の両親の高齢化) および不妊治療件数の増加がある。平均初婚年齢は、1995年の女性26.3歳、男性28.5歳から、2021年は女性29.5歳、男性31.0歳となり晩婚化が進行している。さらに、第1子出生時の母親の平均年齢は2021年に30.9歳に上昇し、過去最高を記録した²⁾。一方、不妊治療の件数も2000年以降著しく上昇している。不妊の検査や治療を受けたことがある (または現在受けている) 夫婦は2015年の18.2% (5.5組に1組) から2021年には22.7%とさらに増加した (4.4組に1組)³⁾。本邦では深刻な少子化

* 〒700-8558 岡山県岡山市北区鹿田町2丁目5番1号
TEL 086-235-7287, FAX 086-231-3986
E-mail p3uqls4o@s.okayama-u.ac.jp

が進む中、2022 年は不妊治療が保険適用となり新たな時代を迎えた。泌尿器科においても果たすべき役割はますます重要性を増している。

勃起障害 (Erectile Dysfunction : ED)

一般的に ED は、器質性 (血管性・神経性など)、心因性、混合性の 3 つに分類される。リスクファクターとしては、加齢、糖尿病、肥満、心血管疾患、喫煙、テストステロン低下などがあげられる⁴⁾。前述の通り、男性不妊症の原因の 6.1 % が ED と報告されているが、海外では ED の有病率は 6.7 ~ 61.6 % とばらつきが大きいものの、いずれも日本の有病率よりも高く推測されている⁵⁾。

ED の診断は問診、身体所見、臨床検査 (血糖値やテストステロン値など) からなり、ED のリスクファクターを鑑別する。特殊診断検査としては、リジスキャンプラス[®]などを使用した夜間勃起現象の評価やプロスタグランジン E1 (PGE1) の陰茎海綿体注射、カラードプラ超音波検査などを検討する。治療としては ED 診療ガイドライン [第 3 版]⁴⁾ に示されているように、患者とパートナーを交えてのカウンセリングを並行して行いながら、薬物療法として PDE5 阻害薬を投与し、不十分であれば陰圧式勃起補助具や PGE1 陰茎海綿体注射 (本邦未承認) を考慮する。しかし、不妊症における ED においては最終目標が性交渉ではなく生児獲得であることから、これらを用いることは稀であり、精巣内精子採取-卵細胞質内精子注入法 (TESE-ICSI) などの生殖補助医療 (ART) に進むことが多い。

ED と精液所見を調べた研究によると、無精子症男性

で最も ED 割合が高く、IIEF15 の total score ならびに Erectile Function Domain いずれも最も低い結果であった (Fig. 2)⁶⁾。一方、Gao ら⁷⁾ の報告によると不妊症男性は不安や抑うつ傾向が強いという結果が示されており、心理的なストレスに伴い ED の発症や症状増悪が生じている可能性が考えられている。また近年、不妊治療を受けるカップルは増加しているが、タイミング法などの不妊治療自体も男性における心理的負担となり、ED の一因となっている。タイミング法とは排卵に合わせて性交渉を行うことで妊娠率を上げようとする方法であるが、性交渉を強制されたと感じる男性も少なくない。実際の不妊治療がどのように行われているかはあまり知られておらず、岡山大学では若者に向けたリーフレットを作成し、啓発活動に取り組んでいる⁸⁾。2022 年 4 月より保険診療となった不妊治療では、幸いなことにシルデ

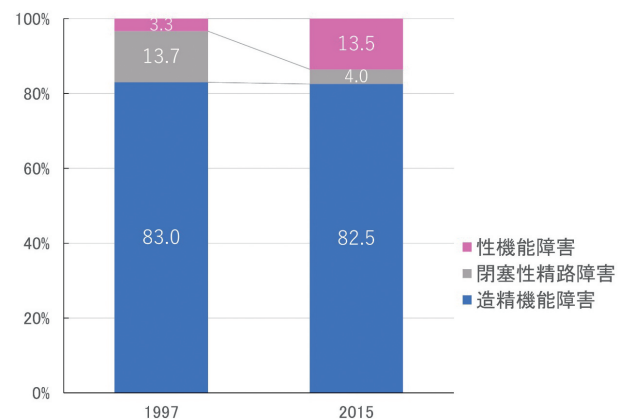


Fig. 1 男性不妊症の原因の推移 (文献 1 より一部改変)

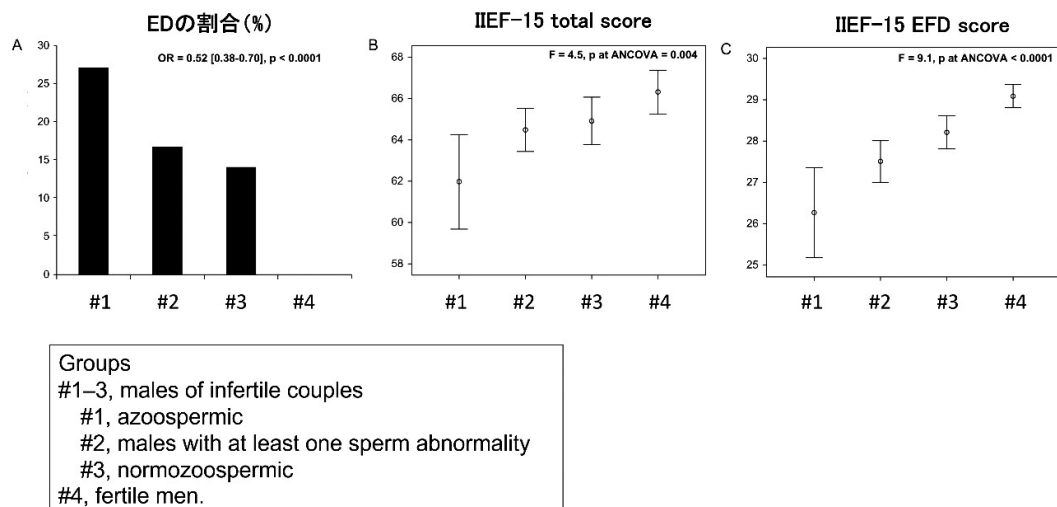


Fig. 2 精液検査と ED の関連性 (文献 6 より一部改変)

ナフィル・タダフィルの保険適用も認められた。ただし、「一般不妊治療管理料」もしくは「生殖補助医療管理料に係る医学的管理」を受けていること、1回の診療につきタイミング法における4周期分かつ4錠以下、などの制限があることに注意しなければならない。

射精障害 (Ejaculatory Dysfunction : EjD)

EjDの国際的な分類は、International Society for Sexual Medicine (ISSM) や European Association of Urology (EAU) のガイドライン^{9,10)}に記載がある¹¹⁾。特徴として、いずれも第一に早漏が定められていることであり、海外では早漏の関心度が高いことが反映されている。不妊症で問題となることが多い逆行性射精 (Retrograde ejaculation) と無射精 (Anejaculation) もいずれの分類でも定義されている。一方、日本では正式なガイドラインは存在しないものの、2004年に報告された「小谷の分類」が広く知られている¹²⁾。さらに、小谷¹³⁾は2019年に海外のガイドライン (2015年 ICSM など) を踏まえた上で、“New Japanese version of EjD classification for clinically easy to use in 2019”と自身の分類を更新させて報告している。海外の分類と異なる特徴としては、膣内で射精ができない「膣内射精障害 (Intravaginal ejaculatory dysfunction)」が明確に定められている点である (Table 1)。

逆行性射精は精液が後部尿道から膀胱に逆流する状態であり、臨床的には射精後尿中の精子が10～15/HPF以上であれば、症状などと照らし合わせて総合的に診断される。原因としては、脊髄損傷、糖尿病、大腸手術、後腹膜リンパ節郭清 (RPLND)、経尿道的前立腺摘出術、

薬剤性 (向精神薬・ $\alpha 1$ 遮断薬など) などである^{5,9,12,13)}。若年患者の多い精巣腫瘍においては、RPLND後の術後合併症であるEjDは極めて重大な問題となる。神経温存やテンプレート郭清などの術式の工夫やロボット支援手術などが試みられているものの、化学療法後の症例や進行した症例においては依然として術後のEjDのリスクは21～36%と高い頻度で認めると報告されている¹⁴⁾。射精は、①内尿道口の閉鎖②前立腺液の分泌③後部尿道への精液の排出そして④後部尿道からの精液の射出が連続して起こることで成立する。RPLNDで損傷する可能性のある腰内臓神経支配となるのが①～③にあたる¹⁵⁾。すなわちEjDの分類としては逆行性射精と無射精いずれも起こり得る。

逆行性射精 / 無射精に対する治療薬としては、海外では交感神経作動薬 (エフェドリンやプソイドエフェドリンなど) が使用されているが、心血管イベントなどの副作用が懸念される。本邦では三環系抗うつ薬であるアモキサピンの内服が行われてきており、その有効率は約70%と報告されている¹⁶⁾。しかし、残念なことに2022年の半ばにアモキサピンに発がん性物質であるニトロソアミンが検出されたため製薬会社による自主回収が行われ、今後の使用が不可となってしまった。代替薬としては、アモキサピンと同じ三環系抗うつ薬であるイミプラミンがあげられる。Kamischkeら¹⁷⁾の報告では、奏効率65%および自然妊娠率40%と高い効果を示しているものの、投与量は25～75mg/日と様々であり、今後も症例を増やした検討が必要である。

膣内射精障害は、自慰行為による射精は可能にも関わらず膣内射精が不可の状態と定義される。本邦では比較

Table 1 射精障害の分類 (文献9-13より一部改変)

4th ICSM (2015)	EAU guidelines (2022)	New Japanese version of EjD classification (2019)
1. Premature ejaculation	1. Premature ejaculation	1. Impossible to ejaculate
2. Primary delayed ejaculation	2. Retarded or delayed ejaculation	(A) Both ejaculation by masturbation and intravaginal ejaculation are impossible
3. Acquired delayed ejaculation	3. Anejaculation	(1) Retrograde ejaculation
4. Retrograde ejaculation	4. Painful ejaculation	(2) Anejaculation (emission less, expulsion less)
5. Anejaculation	5. Retrograde ejaculation	(B) Intravaginal ejaculatory dysfunction
6. Anhedonic ejaculation	6. Anorgasmia	2. Abnormal time to ejaculation
7. Anorgasmia	7. Haemospermia	(A) Premature ejaculation
8. Hypohedonic orgasm		(B) Delayed ejaculation
9. Painful ejaculation or orgasm		3. Pain during ejaculation
10. Postorgasmic illness syndrome		4. Anhedonic ejaculation

的広く認識されているものの、海外のガイドラインには記載がなく報告も非常に少ない。原因としては、不適切な自慰行為（非用手的マスターベーション、強すぎるグリップなど）の習慣化や不妊治療に伴う心理的ストレスなどが考えられている。治療としては、行動療法が主体であり「射精リハビリテーション」と称される^{18,19)}。近年 TENGA® Men's Training Cup を用いた射精リハビリテーションが注目されており、高い効果をあげている（78.4%で TENGA 内射精達成、51.5%で膣内射精達成）¹⁹⁾。

難治性の EjD では自然妊娠が極めて困難なため、人工授精や体外受精などの不妊治療が必要となり、結果的にパートナーにも大きな負担をかけることになる。そのため、男性不妊症における EjD に対するマネジメントは非常に重要である。

リビドー低下

男性不妊において、リビドー低下も近年注目されている問題である。不妊症女性におけるリビドー低下の報告は多いが、一方で不妊症男性においてもリビドー低下を認める割合は 45.4～68.7% と高い⁵⁾。リビドー低下を評価する指標である IIEF は 15 の質問項目よりなるが、その中ではリビドーを評価しているものは sexual desire の domain であり、Q11（性欲を自覚する頻度）と Q12（性欲の程度）である。IIEF の sexual desire の domain については、メタアナリシスでも不妊男性ではリビドー低下が起こりやすいことが示されている²⁰⁾。

リビドー低下の原因は多岐にわたる。テストステロンが低下するような病態である低ゴナドトロピン性性腺機能低下症や加齢男性性腺機能低下症候群（LOH 症候群）においてはリビドー低下が高頻度で生じる²¹⁾。一方、女性に対するテストステロン補充を行うことでもリビドーは増加する²²⁾。すなわちテストステロンは男女ともにリビドー維持や性行動をもたらすのに重要な役割を担っているといえる。しかしながら、テストステロンが正常にも関わらずリビドー低下をきたすことも少なくない。その他の原因としては、薬剤性・加齢・精神疾患（うつ病など）・糖尿病・肥満・睡眠時無呼吸症候群などの可能性がある。これらによるリビドー低下については、潜在的に存在する併存疾患を鑑別し、早期発見に努めることが非常に重要である。

本邦における 18～39 歳の男性を対象としたインターネットアンケートの結果では、47% がリビドー低下を自覚しており、パートナーと十分な性交渉ができていないと感じている男性は 74% であった²³⁾。性の悩みは誰

にも相談しにくいものであり、我々もリビドー低下やセックスレスにおける対応を今後考えていく必要がある。

結 語

男性不妊における性機能障害の割合は増加している。男性不妊における ED に対してバイアグラ・シアリスが保険適用として認められた。膣内射精障害は本邦において特徴的な EjD であり、TENGA® Men's Training Cup の使用などの射精リハビリテーションが推奨される。性機能障害が原因となる男性不妊の場合は、それぞれの病態に応じた治療により自然妊娠率の上昇や ART の負担軽減などが期待できる。

文 献

- 1) 湯村 寧：厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業 我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究. 2015.
- 2) 厚生労働省「令和 3 年（2021）人口動態統計月報年計（概数）の概況」
- 3) 国立社会保障・人口問題研究所：第 16 回出生動向基本調査（結婚と出産に関する全国調査）
- 4) 日本性機能学会 / 日本泌尿器科学会：ED 診療ガイドライン [第 3 版]. 2017.
- 5) Lotti, F. and Maggi, M.: Sexual dysfunction and male infertility. *Nat. Rev. Urol.* **15**: 287-307, 2018.
- 6) Lotti, F. et al.: Semen quality impairment is associated with sexual dysfunction according to its severity. *Hum. Reprod.* **31**: 2668-2680, 2016.
- 7) Gao, J. et al.: Relationship between sexual dysfunction and psychological burden in men with infertility: a large observational study in China. *J. Sex. Med.* **10**: 1935-1942, 2013.
- 8) 中塚 幹也・他：『ライフプランを考えるあなたへ - まんがで読む - 「未来への選択肢」 拡大版：性の多様性と家族形成』。岡山大学大学院保健学研究科・岡山県保健福祉部健康推進課. 2015.
- 9) Colpi, G. et al.: EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur. Urol.* **46**: 555-558, 2004.
- 10) Minhas, S. et al.: European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. *Eur. Urol.* **80**: 603-620, 2021.
- 11) McCabe, M. P. et al.: Definitions of sexual dysfunctions in women and men: a consensus statement from the Fourth International Consultation

- on Sexual Medicine 2015. J. Sex Med. **13**: 135-143, 2016.
- 12) 小谷俊一・他：日本性機能学会雑誌. 今, 射精障害にどう対処するか?: 射精障害治療の変遷と現状. **19**: 203-223, 2004.
 - 13) Otani, T.: Clinical review of ejaculatory dysfunction. Reprod. Med. Biol. **18**: 331-343, 2019.
 - 14) Crestani, A. et al.: Andrological complications following retroperitoneal lymph node dissection for testicular cancer. Minerva Urol. Nefrol. **69**: 209-219, 2017.
 - 15) 木原和徳：後腹膜リンパ節郭清術における外科解剖－射精障害対策. 泌尿器外科. **23**: 19-25, 2010.
 - 16) 渡部明彦・他：当科における射精障害に対するアモキサピンの治療成績. 日本性機能学会雑誌. **36**: 21-27, 2021.
 - 17) Kamischke, A. and Nieschlag, E.: Update on medical treatment of ejaculatory disorders. Int. J. Androl. **25**: 333-344, 2002.
 - 18) 小堀善友・他：腔内射精障害患者に対するマスターベーションエイドを用いた射精リハビリテーション. 日本泌尿器科学会雑誌. **103**: 548-551, 2012.
 - 19) 渡部明彦・他：TENGA Men's Training Cup を用いて射精リハビリテーションを行った腔内射精障害の2例. 日本性機能学会雑誌: **37**: 9-13, 2022.
 - 20) Liu, Y. et al.: Sexual dysfunction in infertile men: a systematic review and meta-analysis. Sex. Med. **10**: 100528, 2022.
 - 21) 堀江重郎・他：男性の性腺機能低下症ガイドライン 2022. 日本内分泌学会雑誌. 98. 2022.
 - 22) Basson, R.: Testosterone therapy for reduced libido in women. Ther. Adv. Endocrinol. Metab. **1**: 155-164, 2010.
 - 23) 株式会社アルファメール, STERON. 18歳～39歳男性765名を対象にした性欲減退とセックス頻度調査 (<https://steron.jp/19765>). 2020.

SEXUAL DYSFUNCTION IN MALE INFERTILITY

YUSUKE TOMINAGA, KASUMI YOSHINAGA, YUKI MARUYAMA,
TAKUYA SADAHIRA, SATOSHI KATAYAMA, TAKEHIRO IWATA,
SHINGO NISHIMURA, KOHEI EDAMURA, TOMOKO KOBAYASHI,
YASUYUKI KOBAYASHI AND MOTOO ARAKI

Department of Urology, Okayama University Graduate School of Medicine,
Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama, Japan

YUKO MATSUMOTO

Department of Urology, Good Life Hospital, Okayama, Japan

Abstract :

In Japan, sexual dysfunction in male infertility is increasing with the trend toward late marriage and with advances in infertility treatment. The types of sexual dysfunction can be classified as erectile dysfunction (ED), ejaculatory dysfunction (EjD), and decreased libido.

Among ED, psychogenic ED is the most common in male infertility. In April 2022, sildenafil and tadalafil became covered by insurance only when used in infertility treatment.

Among EjD, the main problems are retrograde ejaculation and anejaculation. These can be caused by spinal cord injury or diabetes mellitus, but they can also occur as a complication after retroperitoneal lymph node dissection for testicular tumors. There is also intravaginal EjD, in which patients are able to masturbate but have difficulty ejaculating during sexual intercourse. The main cause is thought to be inappropriate masturbation habits. Ejaculation rehabilitation using TENGA® has been attracting attention in recent years as a treatment option.

Although testosterone is closely related to decreased libido, often no obvious abnormality is apparent. An Internet survey in Japan reported that about half of young men experience decreased libido.

With regard to male infertility caused by sexual dysfunction, treatment for each condition can be expected to increase the rate of natural conception and thereby reduce the burden of assisted reproductive

technology.

(Nishinohon J. Urol. **85**: 324-329, 2023)

key words: male infertility, sexual dysfunction, erectile dysfunction, ejaculatory dysfunction, decreased libido
