

シンポジウム 3: 男性不妊症に対する最新の生殖医療

男性不妊症に対する最新の生殖医療と山口大学での試み

山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座

白石 晃 司*

抄録:

山口大学では男性不妊症に対する新規術式として顕微鏡下 high inguinal approach による精索静脈結紮術, partial intussusception and endo-to-side (PIES) 法による精管精巢上体管吻合などを報告してきた。非閉塞性無精子症 (NOA) に対する顕微鏡下精巢内精子採取術 (micro-TESE) は 2000 年に開始し, 2012 年には精子採取不可能症例に対するサルベージ内分泌療法により世界初の精子採取に成功した。COVID-19 の影響により一時患者数は激減したが, 回復傾向にある。Micro-TESE にて精子採取不可能であった NOA については, ギナドトロピン製剤以外にも, アロマターゼ阻害剤やクロミフェンなどを用いた新規サルベージ内分泌療法の開発に取り組んでいる。

(西日泌尿, 87: 141-142, 2025)

キーワード: 男性不妊症, 精索静脈瘤, 閉塞性無精子症, 非閉塞性無精子症, 内分泌療法

山口大学泌尿器科および関連施設においては, 1980 年代より顕微鏡下精索静脈結紮術や閉塞性無精子症に対する精路再建を開始している。当初は体外受精や顕微受精などの生殖補助医療技術 (assisted reproductive technologies: ART) に頼らない不妊治療という立場で, 婦人科サイドと対峙していた。本邦における晩婚化の加速など ART の治療成績は改善するどころか, 2000 年代と比較し低下している状況である。このような状況において, ART を施行するにあたって, 男性不妊治療の重要性が婦人科医にも認識され, 男性側の治療の目的も, 非 ART の妊娠を目指すのではなく, ART により良好な精子の提供を行うべきであるという認識の変化が生じており, 不妊治療の保険適用も相まって, わが国の生殖医療において婦人科医と泌尿器科医との良好な関係が醸成されてきている。

Fig. 1 に全国調査および山口大学における男性不妊の原因を示す。全国的には性機能障害症例が増加してきていることが指摘されている¹⁾。日本性機能学会主導の全国調査においても²⁾, 20 歳台の勃起障害 (ED) の頻度が著しく増加しており, 不妊症例における ED 症例の増加を裏付ける背景となっている。精索静脈瘤は明らかに特定できる原因として最多である。長年, その手術適応について議論されているが, そのエンドポイントは精液所見の改善や非 ART の妊娠のみならず, ART にか

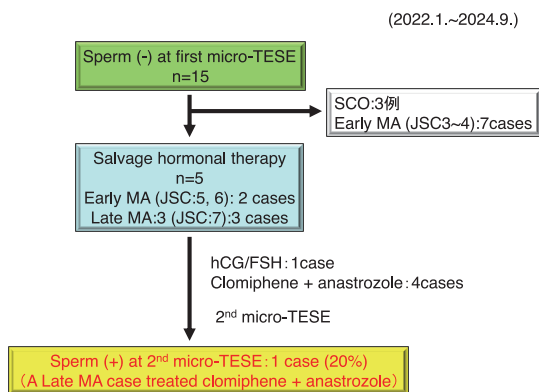
に良好な精子の提供が可能であるかといった点が重要視されている。しかしながら ART による妊娠については, 女性側も含めた交絡因子が多数存在するため, 依然エビデンスとしては弱い。そのような中で, 精索静脈瘤手術は, より低侵襲で合併症を低減させなければならない。我々は顕微鏡下 high inguinal approach による精索静脈結紮術を開発した。2,000 例の経験において血腫や水腫は 3 例, 再発は 5 例であり, 良好な成績であることを報告した³⁾。全国的には精路閉塞症例数の低下が指摘されているが, 閉塞性無精子症の多くの症例が, クリニックレベルで精巢内精子採取術 (TESE) を施行され, 統計に上がってこないだけであり, 実際の患者数は減少していないと考えられる。我々は精路再建を積極的に行っており, 最も難易度の精巢上体での閉塞においても PIES 法による精管精巢上体管吻合を行っており, 良好な手術

	Nation-wide Study 1997	Nation-wide Study 2015	Yamaguchi University 2009-2024
Spermatogenic disorders	83.0%	82.4%	80.3%
Idiopathic	56.1%	51.0%	44.3%
Varicocele	35.9%	36.6%	39.5%
The others	8.0%	12.4%	16.2%
Seminal obstruction	13.7%	3.9%	14.3%↑
Sexual dysfunction	3.3%	13.5%	5.4%↓

Fig. 1 Etiologies of male infertility in nation-wide investigation and our series.

* 〒 755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1
TEL 0836-22-2275, FAX 0836-22-2276
E-mail shirak@yamaguchi-u.ac.jp

受付日: 2025 年 1 月 21 日
受理日: 2025 年 2 月 5 日



TESE: testicular sperm extraction, SCO: Sertoli cell only, MA: maturation arrest
JSC: Johnsen score count

Fig. 2 Results of salvage hormonal therapy in men who failed to retrieve sperm at first micro-TESE.

成績を報告した⁴⁾。閉塞性無精子症に対する精路再建については、医療者および患者に継続的に啓発をおこなうことが必要である。

NOA に対する micro-TESE は 2000 年に開始した。2012 年には精子採取不可能症例に対するサルベージ内分泌療法により世界初の精子採取に成功した。サルベージ内分泌療法については、ゴナドトロピン製剤以外にも、アロマターゼ阻害剤やクロミフェンなどを用いた新規サルベージ内分泌療法の開発に取り組んでいる⁵⁾。**Fig. 2** に 2022 年以降のサルベージ内分泌療法の成績を示す。Sertoli cell only や early maturation arrest 症例には無効であることが判明しているため、治療希望者 15 名のうち、それらを除いた 5 例に施行した。クエン酸クロミフェンとアナストロゾールを使用した late maturation arrest 症例 1 例において、2 回目の micro-TESE により

精子採取可能であった。齧歯類や iPS 細胞を用いた in vitro 精子形成における著しい進歩と比較すると、ヒトにおける造精機能障害の治療は大きく遅れをとっている。遺伝的なバックグラウンドが均一の実験動物とは異なり、ヒトの造精機能障害の病態は複雑であり、個々の症例において異なる。我々は、ヒト精巣組織を用いたトランスクリプトーム解析やシングルセル解析を通じて、その病態解明を重視し、新たな薬物療法の開発の基盤となるよう基礎研究を行っている。

文 献

- 1) 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.
- 2) Tsujimura, A. et al.: Erectile function and sexual activity are declining in the younger generation: Results from a national survey in Japan. *World J Men Health*. **43**: 239-248, 2025.
- 3) Shiraishi, K.: Role of varicocele repair in the era of assisted reproductive technologies: Lessons from 2000 cases of microsurgical varicocele repair. *Reprod Med Biol*. **23**: e12589, 2024.
- 4) Shiraishi, K. et al.: Outcomes of partial intussusception and endo-to-side vasoepididymostomy in men with epididymal obstructive azoospermia. *Int J Urol*. **27**: 1124-1129, 2020.
- 5) Shiraishi, K. et al.: Testicular testosterone and estradiol concentrations and aromatase expression in men with nonobstructive azoospermia. *J Clin Endocrinol Metab* **106**: e1803-e1815, 2021.

THE CURRENT STATUS OF MALE INFERTILITY TREATMENT AT YAMAGUCHI UNIVERSITY

KOJI SHIRAISHI

Department of Urology, Yamaguchi university School of Medicine, Ube, Yamaguchi, Japan

Abstract

We have reported novel surgical techniques for male infertility (e.g., microsurgical high inguinal approach varicolectomy and vasoepididymostomy using the partial intussusception and end-to-side method). For NOA cases, we are developing novel salvage endocrine therapies using not only gonadotropins but also aromatase inhibitors and clomiphene. (Nishinohon J. Urol. **87**: 141-142, 2025)

key words: male infertility, varicocele, obstructive azoospermia, nonobstructive azoospermia, hormonal therapy