

2024^{年版}

男性不妊症 診療ガイドライン

日本泌尿器科学会 編

日本生殖医学会 後援

Clinical Practice
Guideline for
Male Infertility



2024年版

男性不妊症 診療ガイドライン

日本泌尿器科学会 編
日本生殖医学会 後援

Clinical Practice
Guideline for
Male Infertility



男性不妊症診療ガイドライン 序

2022年4月より不妊治療が保険適用されるなど、少子化対策の高まりとともに男性不妊症に対する診療を求めて泌尿器科を受診する患者が増加することが想定され、男性不妊症に対する診療指針を示すガイドラインの作成が急務と考えまして、このたび、辻村晃先生を作成委員長として、『男性不妊症診療ガイドライン』を初めて作成いたしました。また本ガイドラインは、可能な限り最新のMinds診療ガイドライン作成マニュアルに基づき、より体系的かつ透明性が担保されたプロセスを以て作成いたしました。生殖医療専門医でなくとも男性不妊症に対する診療の標準的な考え方やその対応が容易にご理解いただけるよう、成書的な意味合いも含めて作成することといたしました。その結果、エビデンスの比較的多い内容について13のクリニカルクエスチョン(CQ)を設定した以外に、知識、情報として共有しておくべき内容(総説)を7つのバックグラウンドクエスチョン(BQ)、また現時点では標準的とは言い難いものの近い将来の課題と想定されるものを5つのフューチャークエスチョン(FQ)として解説いたしました。これにより男性不妊症の診療に関わる全ての医療者にとって極めて有用なガイドラインが完成したものと確信しております。

男性不妊症においてはプラセボを用いた多数例での無作為化比較試験がほとんどなく、レベルの高いエビデンスがほぼ存在しなかったことから、ガイドラインの作成を進めることが困難でした。しかし、男性に対する生殖医療は泌尿器科領域のサブスペシャリティの一つとして認識されているものの、日本生殖医学会が認定する生殖医療専門医を取得している泌尿器科医は非常に限られている現状を鑑みて、本ガイドラインの作成を進めました。従ってより多くの泌尿器科の先生方や生殖医療にかかわる先生方に、ぜひ本ガイドラインを活用していただき、男性不妊症の診療に役立てていただければと思います。

最後になりますが、ご多忙の中、本ガイドラインの作成にご尽力いただきました作成委員ならびに評価委員の先生方、そしてご協力いただいた全てのスタッフの皆様に厚く御礼申し上げます。

2024年1月

一般社団法人日本泌尿器科学会理事長
九州大学大学院医学研究院泌尿器科分野 教授

江藤 正俊

男性不妊症診療ガイドライン 作成にあたって

『男性不妊症診療ガイドライン』が刊行されるにあたり、本ガイドラインの作成に至った過程を簡単に述べさせていただきます。

少子高齢化が叫ばれるようになり久しいですが、コロナ禍の影響もあり日本の出生数は2022年に初めて80万人を下回りました。これまで80万人を下回るのは2030年と推測されていまして、予想より8年も早く少子化が進行していることになります。もはや、少子化対策は待ったなしの状態です。この状況下2021年11月に不妊治療に関するガイドラインとしては日本で初めて、一般社団法人日本生殖医学会（以下、生殖医学会）編集による『生殖医療ガイドライン』が出版されました。それを受けて2022年4月より不妊治療が保険適用となっています。これまで高額であるがために躊躇されてきた不妊症患者にとっては、比較的治療を受けやすい環境になったものと推測されます。このことが、少子化対策として有効であったかの評価には数年を要すると思われますが、この大きな変革の中、これまで女性の問題の様にとらえられてきた不妊症が男性の問題としても認知されるようになったことも事実です。男性に対する生殖医療は泌尿器科領域のサブスペシャリティの一つとして認識されているものの、その一方で生殖医学会が認定する生殖医療専門医を取得している泌尿器科医は現在でもわずか70名程度に留まっています。また、『生殖医療ガイドライン』で設定されたクリニカルクエスション（CQ）のうち、男性不妊症に関するものは5つのみでとても男性不妊症に対する標準的治療をすべて包括したものとは言い難いものでした。『男性不妊症診療ガイドライン』は、生殖医学会が認定する生殖医療専門医を取得されておられる泌尿器科医が極めて少ないことを鑑みて、仮に非専門医であっても男性不妊症に対する診療の標準的な考え方やその対応が容易にご理解いただけるよう、成書的な意味合いも含めて作成することとしました。実は、『男性不妊症診療ガイドライン』についてはこれまで何度もその必要性が議論され作成が試みられてきたのですが、プラセボを用いた多数例での無作為化比較試験がほとんどなく、レベルの高いエビデンスがほぼ存在しなかったことから、長期に渡り断念せざるを得ない状況が続いていました。しかし、少子化対策の高まりとともに男性不妊症に対する診療を求めて泌尿器科を受診する患者が増加することも想定され、男性不妊症に対する診療指針を示すガイドラインの作成が急務と考えられるようになりました。

本ガイドラインは日本における男性不妊症に対する対応について標準的なものから近未来的なものまで、現時点において可及的に可能な評価を示しています。男性不妊症の現状を把握し、患者さんとの情報を共有しつつ、適切な医療を提供、提案していただくための一助となることを願っております。

2024年1月

一般社団法人日本泌尿器科学会「男性不妊症診療ガイドライン」作成委員長
順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科 教授

辻村 晃

男性不妊症診療ガイドライン2024年版 作成委員

作成委員長

辻村 晃 (順天堂大学医学部附属浦安病院泌尿器科)

作成副委員長

湯村 寧 (横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科)

前保険委員長

藤井 靖久 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科腎泌尿器外科学)

保険委員長

深貝 隆志 (昭和大学医学部泌尿器科学講座)

作成委員 (五十音順)

飯島 将司 (金沢市立病院泌尿器科)

梅本 幸裕 (名古屋市立大学医学部附属西部医療センター泌尿器科)

小林 秀行 (東邦大学医学部泌尿器科学講座)

小宮 顕 (亀田総合病院泌尿器科)

白石 晃司 (山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座)

千葉 公嗣 (神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野)

廣田 泰 (東京大学大学院医学系研究科産婦人科学講座)

福原 慎一郎 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学))

協力委員 (五十音順)

岩月 正一郎 (名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野)

岩端 威之 (獨協医科大学埼玉医療センター泌尿器科 / 国際リプロダクションセンター)

上谷 将人 (東邦大学医学部泌尿器科学講座)

上村 慶一郎 (久留米大学医学部泌尿器科学講座)

江夏 徳寿 (英メンズクリニック (泌尿器科))

大坂 晃由 (獨協医科大学埼玉医療センター泌尿器科 / 国際リプロダクションセンター)

岡 真太郎 (山口大学大学院医学系研究科泌尿器科学講座)

岡田 桂輔 (神戸大学大学院医学研究科腎泌尿器科学分野)

加藤 繭子 (JCHO 東京新宿メディカルセンター泌尿器科)

加藤 佑樹 (金沢大学大学院医薬保健学総合研究科泌尿器集学的治療学)

木内 寛 (医療法人伯鳳会大阪中央病院泌尿器科)

柴田 康博 (国立病院機構高崎総合医療センター泌尿器科)

竹澤 健太郎 (大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学))

竹島 徹平 (横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科)

滑川 剛史 (Department of Urologic Science, Vancouver General Hospital, University of British Columbia)

評価委員会

委員長

市川 智彦 (千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学)

委員 (五十音順)

佐々木 春明 (昭和大学藤が丘病院泌尿器科)

永尾 光一 (東邦大学医療センター大森病院泌尿器科)

西山 博之 (筑波大学医学医療系腎泌尿器外科)

原田 竜也 (メディカルパークベイフロント横浜)

CONTENTS

v 男性不妊症診療ガイドライン2024年版 作成委員

viii 男性不妊症診療ガイドライン作成の手順

xi 略語一覧

I	疫学・診断	推奨 グレード	エビデンス レベル
002	BQ1 男性不妊症患者の頻度とその疾患内訳		
007	BQ2 男性不妊症の診断における診察および検査の内容		
012	CQ1 男性不妊症の診断に陰嚢超音波検査 (カラードプラ超音波検査を含む)は推奨されるか?	A, A	II, II
016	CQ2 男性不妊症の診断に内分泌学的検査は推奨されるか?	A, A	II, II
019	CQ3 遺伝学的検査(染色体検査・Y染色体微小欠失検査)は どのような場合に推奨されるか?	A, A, B	II, II, II
023	FQ1 男性不妊症の検査において精液中の酸化ストレス(OS)測定を どのように考えるか?		
026	FQ2 男性不妊症診療において精子DNA断片化指数(DFI)の 測定検査をどのように考えるか?		
030	FQ3 男性不妊症の診療において生活習慣病など (高血圧, 脂質異常症, 糖尿病など)の評価をどのように考えるか?		
II	内科的治療	推奨 グレード	エビデンス レベル
034	BQ3 内科的治療総論		
038	CQ4 男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症(MHH)の患者において ゴナドトロピン療法は推奨されるか?	A	II
042	CQ5 テストステロン低値の男性不妊症患者に, クロミフェンクエン酸塩投与は推奨されるか?	B	II
045	CQ6 特発性の男性不妊症患者において抗酸化剤投与は推奨されるか?	C	II
048	FQ4 男性不妊症に対するアロマターゼ阻害薬の使用をどのように考えるか?		

Ⅲ 外科的治療		推奨 グレード	エビデンス レベル
052	BQ4 外科的治療総論		
056	CQ7 精索静脈瘤に対する手術は推奨されるか？	A, C	I, II
061	CQ8 閉塞性無精子症 (OA) に対する精路再建術は推奨されるか？	B, B	II, II
065	CQ9 非閉塞性無精子症 (NOA) に対する 顕微鏡下精巣内精子採取術 (micro-TESE) は推奨されるか？	A, B	II, II
073	FQ5 精索静脈瘤手術における精巣動脈の同定にインドシアニングリーン (ICG) をどのように考えるか？		
Ⅳ その他		推奨 グレード	エビデンス レベル
078	BQ5 がん治療 (抗がん剤, 放射線療法) による造精機能障害		
083	BQ6 里親制度と養子縁組制度		
089	BQ7 性機能障害に対する治療		
092	CQ10 生殖機能が損なわれる可能性のある治療 (主としてがん治療) を 行う予定の若年男性患者において, 治療前の精子保存に関する 説明は推奨されるか？	A	II
096	CQ11 射出精液より十分な精子が得られない患者において, 生殖機能温存治療のための 精巣内精子採取術 (TESE) は推奨されるか？	B	III
100	CQ12 PDE 5 阻害薬は勃起障害 (ED) による男性不妊症に推奨されるか？	A	I
102	CQ13 三環系抗うつ薬は逆行性射精を有する男性不妊症に推奨されるか？	B	III
106	索引		

男性不妊症診療ガイドライン作成の手順

1 作成の経緯

本ガイドラインは日本泌尿器科学会が主体となり、日本生殖医学会の後援を得て作成された。なお、作成委員会は日本泌尿器科学会、および日本生殖医学会から推薦された委員により構成されている（男性不妊症診療ガイドライン2024年版 作成委員参照）。

2 対象と目的

本ガイドラインは、「男性不妊症の診療に携わる医療者」を対象とし、世界的にエビデンスの根拠となる研究が少ない男性不妊症の診療に関して、現時点で得られる知見をもとに、日本における標準的な診療内容を明らかにし、必ずしも専門ではない泌尿器科医をはじめとする医療者が男性不妊症患者の診療に携えることを目的とした。

3 作成の基本方針

ガイドラインは『Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0』に準拠した作成過程が基本ではあるが、本疾患がエビデンスの少ない領域であるという点を考慮し、すでに発刊されている『生殖医療ガイドライン』と同様の作成過程で進めることが2022年4月12日の第1回作成委員会ですでに合意された。すなわち、国内外で公表されている文献・ガイドラインをもとにクリニカルクエスチョン（CQ）を作成、それに基づくAnswerを明記し、その後、作成委員会のコンセンサスパネルによりそのエビデンスレベル（EL）と推奨グレード（RG）を議論して決定する（表1, 2）。

4 作成の手順

- ①作成委員によって、男性不妊症診療をⅠ疫学・診断（2名の作成委員）、Ⅱ内科的治療（2名の作成委員）、Ⅲ外科的治療（2名の作成委員）、Ⅳその他（3名の作成委員）の4項目に分類し、作成委員による事前文献検索によりエビデンスの比較的多い内容については13のCQを設定した。さらに、知識、情報として共有しておくべき内容（総説）を7つのバックグラウンドクエスチョン（BQ）、また現時点では標準的とまでは言い難いものの近い将来の課題と想定されるものを5つのフューチャークエスチョン（FQ）として解説した。
- ②各CQ, BQ, FQごとに設定した検索キーワードをもとに作成委員および協力委員による網羅的文献検索として、PubMed, The Cochrane Library, 医学中央雑誌のハンドサーチが行われた。検索結果として得られた文献は作成委員を中心に項目ごとにスクリーニングが行われた。なお、海外ガイドラインについては2022年12月現在の最新版を参照した。
- ③BQ, FQについては検索キーワードを明記するものの、ELとRGは結論付けない。CQに関しては、ランダム化比較試験を含めた文献結果をまとめAnswerとして記載し、ELと

RGを明記した。なおELとRGについては「日本泌尿器科学会が関与する診療ガイドラインに関する細則（2011年11月7日、ガイドライン評価委員会）」に基づくものの、前記基本方針に則りシステムティックレビューは行わず、作成委員会によるコンセンサスパネルにて決定した。なお、作成上の問題点を少しでも補完するものとして、『生殖医療ガイドライン』と同様に「実態」という項を各CQに追加し、本邦での現状をより明確にした。

- ④作成された初校は、本ガイドライン作成委員会評価委員会での評価後、日本泌尿器科学会ガイドライン委員会で査読された。さらに、日本泌尿器科学会ホームページを通じて医療関係者・患者・市民からの意見公募が行われ、すべての意見を鑑みて最終校が作成され、日本泌尿器科学会の承認を経て発刊に至った。

5 責 任

本ガイドラインの記述の内容に対する責任は日本泌尿器科学会が負う。ただし、男性不妊症の原因は多岐に渡っており、さらに複数の因子を有している患者も多いことから、本ガイドラインに基づいた検査法、治療法が必ずしも有用ではない可能性、あるいは全く記載されていない治療法が効果を示す可能性も危惧される。すなわち、本ガイドラインはあくまでも標準的な指針を提示した参考資料であり、実際の診療において医師の裁量権を規制するものではない。なお、本ガイドラインを医事紛争や医療訴訟の資料として用いることは、本来の目的から逸脱するものである。

6 作成資金

本ガイドラインは日本泌尿器科学会ガイドライン委員会の予算により賄われた。

7 利益相反

本ガイドラインは少子化を鑑みた社会的貢献を目的として作成されたものであり、内容

表1 エビデンスレベル(EL)の解釈

I	よく検討されたRCT成績
II	症例対照研究成績あるいは繰り返して観察されている事象
III	I, II以外、多くは観察記録や臨床的印象、または権威者の意見

表2 推奨グレード(RG)の解釈

Answer末尾の(A, B, C)に記載されている推奨レベル(強度)は、検査法・治療法の臨床的有用性、エビデンス、日本における実態を総合的に勘案し作成した。RGは以下のように解釈した。

A	(実施することなどを)強く勧める
B	(実施することなどが)勧められる
C	(実施することなどが)考慮される

は現段階での科学的根拠に基づくものである。本ガイドラインの作成に関わる作成委員、および協力委員のすべての利益相反 (COI) に関する自己申告書は日本泌尿器科学会利益相反委員会において慎重に審議され、重大な支障となる利益相反問題はないと判断された。また各委員のCOIは日本泌尿器科学会でマネジメントされ、Web上で公開されている。

8 改訂

本ガイドラインの内容は、今後公表される臨床研究の成果や世界的なエビデンスの公表、産婦人科領域での診療状況の進歩・変化などを勘案し、必要に応じて改訂される。

略語一覧

略語	英文	和文
AO	acridine orange	アクリジンオレンジ
ART	assisted reproductive technology	生殖補助医療
ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
ASRM	American Society for Reproductive Medicine	米国生殖医学会
AUA	American Urological Association	米国泌尿器科学会
AUC	area under curve	曲線下面積
AYA	adolescent and young adult	思春期・若年成人
AZF	azoospermia factor	無精子症因子
BMI	body mass index	ボディマス指数
CASA	computer assisted semen analyzer	コンピューター支援精子自動分析装置
CAVD	congenital absence of the vas deferens	先天性精管欠損症
CI	confidence interval	信頼区間
DFI	DNA fragmentation index	DNA断片化指数
EAU	European Association of Urology	欧州泌尿器科学会
ED	erectile dysfunction	勃起障害
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology	欧州生殖医学会
FNA	fine needle aspiration	穿刺吸引
FSH	follicle stimulating hormone	卵胞刺激ホルモン
GnRH	gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
hCG	human chorionic gonadotropin	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
hMG	human menopausal gonadotropin	ヒト閉経期性ゴナドトロピン
HS	hypospermatogenesis	低精子形成
ICG	indocyanine green	インドシアニングリーン
ICSI	intracytoplasmic sperm injection	卵細胞質内精子注入法≡顕微授精
IQR	interquartile range	四分位範囲
IR	incidence ratios	発生率
IVF	in vitro fertilization	体外受精
LBR	live birth rate	生児獲得率
LH	luteinizing hormone	黄体化ホルモン
MA	maturation arrest	成熟停止
MD	mean difference	平均差
MESA	microsurgical epididymal sperm aspiration	顕微鏡下精巣上体精子吸引術
MHH	male hypogonadotropic hypogonadism	男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症

略語	英文	和文
micro-TESE	microdissection TESE	顕微鏡下精巣内精子採取術
NOA	non obstructive azoospermia	非閉塞性無精子症
OA	obstructive azoospermia	閉塞性無精子症
OR	odds ratio	オッズ比
ORP	oxidation reduction potential	酸化還元電位
OS	oxidative stress	酸化ストレス
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PESA	percutaneous epididymal sperm aspiration	経皮的精巣上体精子吸引術
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
r-hFSH	recombinant human follicle stimulating hormone	遺伝子組換えヒトFSH製剤
RAVV	robot-assisted vasovasostomy	ロボット支援精管－精管吻合術
RAVE	robot-assisted vasoepididymostomy	ロボット支援精管－精巣上体吻合術
ROS	reactive oxygen species	活性酸素種
RR	risk ratio	リスク比
SCD	sperm chromatin dispersion	精子クロマチン分散
SCO	Sertoli cell only syndrome	セルトリ細胞唯一症候群
SCSA	sperm chromatin structural assay	精子核クロマチン構造解析
SDF	sperm DNA fragmentation	精子DNA断片化
SR	systematic review	システマティックレビュー
SRR	sperm retrieval rate	精子採取率
TAC	total antioxidant capacity	総抗酸化能
TBI	total body irradiation	全身照射
TURED	transurethral resection of ejaculatory ducts	経尿道的射精管切除術
TESA	testicular sperm aspiration	精巣内精子吸引術
TESE	testicular sperm extraction	精巣内精子採取術
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシinkinase阻害薬
TUNEL assay	terminal deoxynucleotidyl transferase nick end labelling assay	TUNEL法
WHO	World Health Organization	世界保健機関

I

疫学・診断

BQ1 男性不妊症患者の頻度とその疾患内訳

BQ2 男性不妊症の診断における診察および検査の内容

CQ1 男性不妊症の診断に陰嚢超音波検査（カラードプラ超音波検査を含む）は推奨されるか？

CQ2 男性不妊症の診断に内分泌学的検査は推奨されるか？

CQ3 遺伝学的検査（染色体検査・Y染色体微小欠失検査）はどのような場合に推奨されるか？

FQ1 男性不妊症の検査において精液中の酸化ストレス（OS）測定をどのように考えるか？

FQ2 男性不妊症診療において精子DNA断片化指数（DFI）の測定検査をどのように考えるか？

FQ3 男性不妊症の診療において生活習慣病など（高血圧、脂質異常症、糖尿病など）の評価をどのように考えるか？

男性不妊症患者の頻度と その疾患内訳

ステートメント

- 世界、特に先進国の生殖年齢にあるカップルの10～15%前後は不妊症であるとされ、本邦では夫婦の18%が不妊症治療を経験している。うち男性因子を有する不妊カップルはおおむね50%であり男性不妊症は稀な疾患ではない。
- 治療可能な疾患も多く、泌尿器科医や婦人科医は検査・治療などの知識を有することが推奨される。

BQ設定の背景

不妊症治療の保険導入に伴い、今後不妊症治療を希望するカップルが増加すると予想される。また近年男性不妊症への患者の関心も高まっており、インターネットなどで情報を入手してから受診する患者も多く、精液所見の解釈、所見悪化の原因、治療方針に関して詳しい説明を希望するカップルも少なくない。しかし男性不妊症の専門知識を有する医師は非常に少なく、残念ながら泌尿器科医であっても男性不妊症疾患の種類や頻度について全員が十分な知識を有しているとは言い難い。加えて男性不妊症は治療困難な疾患であるというイメージがあるが、精索静脈瘤、性機能障害、精路通過障害のように治療可能な疾患、酸化ストレス (oxidative stress ; OS) が原因の不妊症のように将来治療可能となるかもしれない疾患もある。患者へアドバイスするにせよ専門医へ紹介するにせよ、泌尿器科医や婦人科医はある程度の知識を有しておくべきであり、病歴聴取や基本的検査を行っておくべきであると考ええる。各疾患の専門的知見やCQへの回答については各稿に譲るが、男性不妊症患者の頻度や疾患について総論的な解説を行うべく本BQを設定した。

解説

1 海外ならびに本邦における不妊症の頻度

不妊症は、避妊具などを用いず1年間定期的に性交渉を実践したにもかかわらず、自然妊娠に至らないことと定義される¹⁾。加えて近年、女性が35歳以上の場合には6カ月以内に自然妊娠しなかった場合も不妊症と定義するとされた²⁾。不妊症の有病率は国や地域によって異なり、先進国で3.5～16.7%、発展途上国で6.9～9.3%といわれ、全体として9%であるといわれている³⁾。ほかにも先進国において不妊カップルの頻度は15%であるという報告もあり⁴⁾、おおむね10～15%程度と考えてよいと思われる。さらに195の国と地域

における不妊症の頻度を調査してきたGlobal Burden of Disease Studyの報告では、1990～2017年に不妊症の年齢調整有病率は1年あたり女性で0.370%、男性で0.291%ずつ上昇しているとされており、不妊症の頻度は今後も上昇していくと思われる⁵⁾。本邦においては不妊症の大規模な疫学調査は行われていないため正確な有病率は不明であるが、2015年に国立社会保障・人口問題研究所が行った第15回出生動向基本調査では、不妊症の検査・治療を受けたことがある夫婦は全体で18.2%であった⁶⁾。

2 男性因子を有する不妊カップルの頻度

男性因子を有する不妊カップルの頻度についての疫学調査は数多く行われてきたが、Wintersらは正確な調査は難しいと述べている。理由としては以下のとおりである。

- ①男性不妊症自体が報告対象疾患ではない。
- ②男性不妊症を呈する疾患は外来診療のため大規模なデータベースに蓄積されず、効果的な定量ができない。
- ③不妊症治療は自費で行われることが多いため、レセプトに記載されない場合がある（レセプトからの調査が困難）。
- ④女性の治療（生殖補助医療 [assisted reproductive technology ; ART]）が中心であり、女性の治療記録には「男性因子の有無」のみが記載されるため、男性因子の詳細がわからない。

以上のような理由が挙げられる⁷⁾。このレビューは米国の状況を述べたものであるが、本邦でもあてはまる要因もある。また彼らは、国や地域によってもその頻度は変わるため、男性不妊症の正しい頻度を明らかにするのは難しいとも述べている。男性不妊症の頻度を調査した疫学的研究のなかでも大規模な調査として、フランスの3つの地区（人口185万人）に住む1,686組の不妊カップルに行った調査では、男性因子を有するもの20%、女性因子を有するもの30%、夫婦ともに原因があるもの39%であるため59%が男性因子を有していると報告されている⁸⁾。また7,273組の不妊カップルを対象に行ったRoweらの調査では女性因子41%、男性因子24%、夫婦ともに原因をもつもの24%という結果が得られており⁹⁾、これが不妊カップルの約半数は男性側にも原因があるという根拠となっている。

3 男性不妊症疾患の内訳

そもそも男性因子の定義は何か、ということを明確に示した文献は調べた限りみられなかった。本邦で行われた男性不妊症患者の全国調査に基づいた集計報告¹⁰⁾では男性不妊症を大きく造精機能障害、性機能障害、精路通過障害に分類しているが、海外では男性不妊症に性機能障害というカテゴリーを設けず、精液所見で異常を有するもののみとしている報告¹¹⁾や、性機能障害でも何らかの疾患のために生じたもののみ含めている報告¹²⁾もある。そのため報告により疾患頻度にも差異が生じる可能性がある。また現在は原因不明不妊のカテゴリーに属している精液所見正常の患者のなかにも精子DNA断片化 (sperm DNA fragmentation ; SDF) による不妊症などが存在している可能性はあり¹³⁾、今後男性因子の頻度も変化していくと推測される。

4 造精機能障害

造精機能障害とは、精子を造る能力に問題があり精子数、運動率、正常形態率の減少が生じる病態である。無精子症のうち非閉塞性無精子症（non obstructive azoospermia；NOA）も造精機能障害に分類される。厚生労働省の平成27年度子ども・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」（表1）においては男性不妊症患者の82.4%が造精機能障害である¹⁴⁾。造精機能障害で原因が推定できるもののうち最も多いのは精索静脈瘤であり、疾患別分類に関するいずれの報告でも30%程度を占めている¹⁰⁻¹²⁾。これは手術によって精液所見改善の可能性がある疾患である。クラインフェルター症候群に代表される染色体異常やY染色体微小欠失などの遺伝学的な異常に伴う造精機能障害は無精子症、高度の乏精子症では高頻度で認められるとされ、Krauszは染色体異常頻度が8～15%、Y染色体微小欠失が5～10%であると報告している¹⁵⁾。これらの疾患も精巣内精子採取術（testicular sperm extraction；TESE）とART（卵細胞質内精子注入法＝顕微授精[intracytoplasmic sperm injection；ICSI]）を組み合わせることで挙児を得る可能性がある。ほか停留精巣・抗がん剤に代表される薬剤性の二次性造精機能障害、中枢性のゴナドトロピン分泌不全による男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（male hypogonadotropic hypogonadism；MHH）なども造精機能障害として挙げられる。

一方で最も頻度が高いとされる特発性造精機能障害の頻度は40～60%である¹⁰⁻¹²⁾。このカテゴリーに属する病態は未解明の原因が混在しているが、生活習慣病¹⁶⁾や精液中OS高値¹⁷⁾による男性不妊症などは研究が進んでおり、今後その病態に関するカテゴリーの形成、新しい検査法・治療法の開発が進む可能性もある。疾患がどのカテゴリーに属するかは把握しておく必要があり、そのために最低限の検査は行っておくべきである。

5 性機能障害と精路通過障害

性機能障害には勃起障害（erectile dysfunction；ED）と射精障害があるが、厚生労働省

表1 「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」
（2016年3月発刊）における男性不妊症の疾患別分類とその頻度

①造精機能障害	82.4%
特発性	51.0%
精索静脈瘤	36.6%
染色体・遺伝子異常	5.2%
薬剤性	2.2%
その他	5.0%
②性機能障害	13.5%
③精路通過障害	3.9%
④その他	0.2%

（文献10、14）を参考に作成）

の平成27年度全国調査では男性不妊症の13.5%を占める¹⁰⁾。EDは血管性・神経性・心因性のものがあるが心因性のEDが多く、自慰行為はできるがパートナーに挿入を試みると勃起困難、もしくは挿入はできるがオーガズムに達せず射精できない状態となる。タイミング法により排卵日に性交を求められることのプレッシャーなどに起因することが多い¹⁸⁾が、ED治療薬が有効である。射精障害の多くは何らかの疾患(糖尿病や脊髄損傷、骨盤内や後腹膜の手術)に起因するものが多い¹²⁾。ただしこれらの疾患の多くも薬物や手術(TESE)などで治療は可能である。精路通過障害は、精巣内では精子形成が営まれているが精路が閉塞もしくは欠損しているために精子を体外に射出できない病態で、多くは無精子症である。原因として先天性の精路の欠損、精管結紮術後、性感染症に伴う精管の閉塞・狭窄、鼠径ヘルニア手術時の精管損傷や血行障害による狭窄などが原因と考えられる¹⁹⁾が国や地域によってその頻度は異なる¹⁰⁻¹²⁾。精路の再建やTESEを行うことで治療可能である。

以上より、男性が原因の不妊症は決して稀な疾患ではなく、日常的に存在する。なかには原因不明・治療困難なものもあるが、治療法が確立している病態も多い。患者の疑問、不安に応えるためにも男性不妊症に対する知識を有していることが望まれる。

主な検索キーワード

(PubMed) male infertility, prevalence, diagnosis, semen analysis, pathogenesis

参考文献

- 1) World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male. Cambridge University Press; 2000.
- 2) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Fertil Steril. 2021; 115: 54-61.
- 3) Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. Hum Reprod. 2007; 22: 1506-12. (III)
- 4) Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, et al. Best practice policies for male infertility. Fertil Steril. 2002; 77: 873-82. (III)
- 5) Sun H, Gong TT, Jiang YT, Zhang S, Zhao YH, Wu QJ. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990-2017: results from a global burden of disease study, 2017. Aging (Albany NY). 2019; 11: 10952-91. (III)
- 6) 国立社会保障・人口問題研究所. 第15回出生動向基本調査(結婚と出産に関する全国調査). https://www.ipss.go.jp/ps-doukou/j/doukou15/doukou15_gaiyo.asp : accessed on 2022年10月12日 (III)
- 7) Winters BR, Walsh TJ. The epidemiology of male infertility. Urol Clin North Am. 2014; 41: 195-204. (III)
- 8) Thonneau P, Marchand S, Tallec A, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). Hum Reprod. 1991; 6: 811-6. (I)
- 9) World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press; 1993.
- 10) Yumura Y, Tsujimura A, Imamoto T, et al. Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. Reprod Med Biol. 2017; 17: 44-51. (II)

-
- 11) Aziz N, Agarwal A, Nallella KP, Thomas AJ Jr. Relationship between epidemiological features and aetiology of male infertility as diagnosed by a comprehensive infertility service provider. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12: 209-14. [\(Ⅱ\)](#)
 - 12) Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod*. 2017; 32: 18-31. [\(Ⅱ\)](#)
 - 13) Santi D, Spaggiari G, Simoni M. Sperm DNA fragmentation index as a promising predictive tool for male infertility diagnosis and treatment management - meta-analyses. *Reprod Biomed Online*. 2018; 37: 315-26. [\(Ⅰ\)](#)
 - 14) 湯村寧(研究代表者). 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 平成27年度総括・分担研究報告書. 2016. [\(Ⅱ\)](#)
 - 15) Krausz C. Male infertility: pathogenesis and clinical diagnosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25: 271-85. [\(Ⅱ\)](#)
 - 16) Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2018; 110: 1006-11. [\(Ⅱ\)](#)
 - 17) Agarwal A, Parekh N, Panner Selvam MK, et al. Male Oxidative Stress Infertility (MOSI): Proposed Terminology and Clinical Practice Guidelines for Management of Idiopathic Male Infertility. *World J Mens Health*. 2019; 37: 296-312.
 - 18) Wincze JP. Psychosocial aspects of ejaculatory dysfunction and male reproduction. *Fertil Steril*. 2015; 104: 1089-94. [\(Ⅱ\)](#)
 - 19) Wosnitzer M, Goldstein M, Hardy MP. Review of Azoospermia. *Spermatogenesis*. 2014; 4: e28218. [\(Ⅲ\)](#)

男性不妊症の診断における 診察および検査の内容

ステートメント

- 1年間避妊をせずに定期的に性交渉があったにもかかわらず妊娠に至らない場合、男性および女性のパートナーはそれぞれ不妊症として医療機関を受診することが推奨される。
- 男性の評価では、まず妊孕能に関わる病歴の聴取と精液検査を行い、必要に応じて身体診察、血液検査、画像検査を行うことが推奨される。

BQ設定の背景

女性因子の併存も含めると不妊症と診断されたカップルの約50%に男性因子の関与が示唆されており¹⁾、初期から男性、女性ともに同時に医療機関で評価を進めていくことが望ましい。男性の評価としては最初に妊孕能に関わる病歴の聴取と精液検査を行うべきである。いずれかで異常と判断された場合、泌尿器科医、可能であれば生殖医療専門医が診察を行うことが望ましい。泌尿器科医は詳細な病歴聴取を行い、必要に応じて身体診察、血液検査、画像検査を行うことが推奨される。本稿ではそれぞれの評価項目について総論的な解説を行っていく。

解説

1 医療面接・身体診察

医療面接・身体診察を最初に行うべきであるが、医療面接では男性不妊症特有の確認すべき項目も多数あり、それらを抜けなく確認するためにも専用の問診票をつくっておくこと診療の助けになる。男性不妊症との関連が示唆される疾患の既往歴・手術歴(停留精巣、尿道下裂、精巣捻転、性感染症、精巣腫瘍など²⁻⁴⁾)、抗がん化学療法や放射線療法の既往^{5,6)}、性機能(勃起機能、射精機能)やパートナーの年齢、妊娠・出産歴、不妊症治療歴などを含めた情報も重要である。身体所見は外陰部の視触診で精巣(体積、腫瘍の有無など)、精巣上体(腫大、硬結の有無など)、精管(太さ、触知可能か)の評価や精索静脈瘤の有無、陰嚢水腫の有無などを調べる。

2 精液検査

男性不妊症の診療において最も重要な検査であり、また非侵襲的検査であることから

不妊症の初期評価として男性が最初に受けるべき検査である。精液検査に関する詳細なマニュアルが世界保健機関 (World Health Organization ; WHO) から発刊されており、最新の第6版は2021年に発刊されている⁷⁾。その内容に沿って解説するが、検査に関する詳細は原著を参照していただきたい。このWHO laboratory manual(第6版)では検査の内容が基本的検査、詳細な検査、先進的な検査に分類されている。基本的検査には精液量、運動性、精子数、精子形態、精子活性などが含まれており、詳細な検査には精子形態(複数部位の欠損)の詳細な評価、SDFの評価、精子遺伝学的検査、免疫学的評価、精漿中インターロイキン測定、未熟性細胞の評価、精子抗体検査、副性腺機能の生化学的評価、一連の射精精液の評価が含まれ、先進的な検査には精液のOS・活性酸素種(reactive oxygen species ; ROS)の検査、先体反応の評価、精子クロマチンの評価、精子細胞膜中のイオンの流れや輸送の検査、コンピューター支援精子自動分析装置(computer assisted semen analyzer ; CASA)による精液検査が含まれている。これらの項目をすべて調べることは日常臨床では実施困難であり、また必要もないが、一定数臨床で検査されている項目について以下で述べる。なお、2023年時点で一般精液検査(精液量、運動性、精子濃度、精子形態)以外の項目は保険適用となっていない点に留意が必要である。

(1) 一般精液検査

精液量、運動性、精子濃度、精子形態を主に評価する。精液量の正確な測定のためには、重量法で測定することが推奨される。運動性の評価は高速直進運動(25 μ m/秒以上)、低速直進運動(5 μ m/秒以上, 25 μ m/秒未満)、非直進運動(5 μ m/秒未満)、不動精子に分類することが推奨されている⁷⁾。しかし、目視で速度の評価を行うことは困難であり、現実的には後述するCASAで評価することになると思われる。精子濃度の測定はWHO laboratory manual(第6版)では固定希釈液で不動化して行うことが推奨されているが、実際にはCASAや精子用計算盤などを用いて運動率と同時に測定していることが多い。精子形態が妊娠率と関連があることは古くから知られている⁸⁾。精子形態の観察のためにはPapanicolaou染色が推奨されているが、迅速法としてDiff-Quik迅速染色法も有用である。正確な形態評価は厳密な評価基準⁹⁾に則り、熟練した技師が行うべきである。

これらのパラメーターの基準値は避妊を行わない性交渉で12カ月以内に自然妊娠した男性の精液所見パラメーターの5パーセンタイルに基づいている。WHO laboratory manual(第6版)では精液量1.4mL、精子濃度1,600万/mL、総運動率42%、前進運動率30%、正常形態率4%となっている⁷⁾。これらのデータは2～7日の禁欲期間で行われた精液検査の結果に基づいているため、精液検査を行う際に設定する禁欲期間も同様の期間にする必要がある。精液検査の結果は同一の被験者であっても時を変えると結果が大きく異なることがあるため¹⁰⁾、少なくとも2回以上の結果をもって判断するべきである。また、採取してから観察するまでの時間については60分以内であることが推奨されており⁷⁾、これ以上時間がかかるようであれば自宅での採精ではなく院内採精を考慮するべきである。さらに、院外で採精した場合、運搬時の温度(20～37℃が推奨⁷⁾)にも注意が必要である。

(2) 精子活性検査

不動精子が生存しているかどうかの判断は臨床的に非常に重要である。精子活性検査は精子細胞膜の構造的安定性を評価する方法でEosin染色法¹¹⁾と低浸透圧膨化法¹²⁾がある。染色法にはEosin単独とEosin-Nigrosin染色があり、後者のほうがコントラストは強調される。染色された精子は治療に用いることができないため、ICSIを行う際に生存精子の選別が必要な場合には、低浸透圧膨化法で判断を行う必要がある。

(3) SDFの評価

精子DNAの1本鎖もしくは2本鎖の損傷を化学的に検出する検査で、種々の検査法について有用性が報告されている。一般精液検査における精子数、運動率、正常形態率から独立したパラメーターであるとされており¹³⁾、一般精液検査所見が正常である原因不明不妊症との関連¹⁴⁾、不育症との関連¹⁵⁾、ARTの成績との関連¹⁶⁾などが報告されている。現状として国内においてもすでに一定数検査が行われており、新たな精液検査の1つとして活用が期待される。詳細はFQ2を参考にいただきたい。

(4) CASAによる精液検査

前述したようにWHO laboratory manual (第6版)に準拠した目視検査は煩雑で時間がかかること、運動速度の評価が難しいことから、CASAは臨床現場で広く用いられている。目視検査と比較しておおむね精子濃度、運動率は高い相関性を示すが、精子濃度が低い場合(1,500万/mL未満)や高い場合(6,000万/mL以上)には誤差が大きくなり、また形態の評価に関しては誤差が大きいと報告されている¹⁷⁾。CASAに関する質の高い論文が少ないため有用性の判断は難しいが、検査の特性(精子濃度による誤差の変化、運動していない物質や細胞と不動精子の誤認、形態評価の不確実性など)を理解したうえでの使用は、検査時間の短縮が期待できる点、目視では難しい精子の運動性の評価が可能である点から臨床での使用に有用と考えられる。

(5) 精液のOS・ROSの検査

精路、精液の酸化還元バランスが崩れると、精子機能やSDFに影響を及ぼすとされているが、酸化還元のバランスと生殖機能に関する試金石となる研究はいまだないのが現状である。WHO laboratory manual (第6版)の先進的検査の項目にルミノール、酸化還元電位(oxidation reduction potential; ORP)、総抗酸化能(total antioxidant capacity; TAC)について述べられている⁷⁾。それぞれの方法で検査原理が異なり、統一された基準値を設定できる十分なエビデンスもないため、現時点では男性不妊症患者全例にルーチン検査として行うことは推奨されない。しかし、サプリメントなどによる抗酸化療法は生児獲得率(live birth rate; LBR)向上にきわめて低いエビデンス、妊娠率向上に低いエビデンスで有用性があると報告されており¹⁸⁾、抗酸化療法の効果判定などにおいて有用である可能性がある。詳細は後述のFQ1に譲る。

3 血液検査

男性において視床下部・下垂体・精巣による内分泌系は生殖機能に直接関与しており、その破綻が男性不妊症の原因になることがある¹⁹⁾。また、造精機能障害により卵胞刺激ホルモン (follicle stimulating hormone ; FSH) は上昇するため、乏精子症や無精子症の原因が精路にあるのか、精巣にあるのかの判断に有用である²⁰⁾。そのため精液検査で精子数の異常を認める場合には内分泌検査 (黄体化ホルモン [luteinizing hormone ; LH], FSH, テストステロン) を行うことが推奨される。また、造精機能障害に伴う無精子症や精子濃度 500 万 / mL 未満の高度乏精子症においては遺伝学的原因 (染色体異常, Y 染色体微小欠失) が占める割合が増えるため²¹⁾、遺伝学的検査が推奨される。ただし、2023 年時点では Y 染色体微小欠失検査は TESE の適応の判断を目的とした場合にのみ保険適用となっている点に留意する必要がある。これら内分泌学的検査および遺伝学的検査については CQ2 および CQ3 で言及する。また、メタボリックシンドロームや生活習慣病と男性不妊症についての関連性も近年指摘されている²²⁾。日本人においても高血圧、心血管疾患、脂質異常症、高尿酸血症の併存と男性不妊症の関連が報告されており²³⁾、関連した検査項目も測定する意義はあると思われる。詳細は FQ3 を参考にしていきたい。

4 画像検査

男性不妊症患者は一般集団に比べて精巣腫瘍の発生率が高いことが知られており²⁴⁾、また男性不妊症の原因として精索静脈瘤を認めることが多く、外陰部の身体診察とともに超音波検査を行うことで診断の助けになる。特に陰嚢内の検査を行う場合、一般に普及している 7.5MHz のリニア型プローブを用いた超音波検査は現時点では CT や MRI などのほかの画像検査に比べて空間分解能が高く、カラードプラ超音波検査で容易に血流が確認できる点、ベッドサイドで簡便に行える点、非侵襲的である点などから最も有用な検査法であるといえる。陰嚢超音波検査については後述の CQ1 で詳細を述べることにする。

また、精液量が少なく射精管閉塞や精管・精囊欠損などが疑われる場合には経直腸超音波検査での精囊・射精管の評価、前立腺嚢胞の有無の観察も有用である²⁵⁾。

主な検索キーワード

(PubMed) male infertility, evaluation, diagnosis, semen analysis, DNA fragmentation, computer aided sperm analysis, oxidative stress, genetic disorder, imaging

参考文献

- 1) World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple. Cambridge University Press; 1993.
- 2) Yasynetskyi M, Banyra O, Nikitin O, et al. Mixed Sexually Transmitted Infections in Infertile Couples: Empirical Treatment and Influence on Semen Quality. Recent Adv Antiinfect Drug Discov. 2021; 16: 227-36. (II)
- 3) Punjani N, Lamb DJ. Male infertility and genitourinary birth defects: there is more than meets the eye. Fertil Steril. 2020; 114: 209-18. (III)
- 4) Zhang X, Zhang J, Cai Z, Wang X, Lu W, Li H. Effect of unilateral testicular torsion at different ages on male fertility. J Int Med Res. 2020; 48: 300060520918792. (III)

- 5) Amin MSA, Brunckhorst O, Scott C, et al. ABVD and BEACOPP regimens' effects on fertility in young males with Hodgkin lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2021; 23: 1067-77. (Ⅲ)
- 6) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 2917-31. (Ⅲ)
- 7) World Health Organization, HRP. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. WHO manual. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> : accessed on 2022年7月1日
- 8) Garrett C, Liu DY, Clarke GN, Rushford DD, Baker HW. Automated semen analysis: 'zona pellucida preferred' sperm morphometry and straight-line velocity are related to pregnancy rate in subfertile couples. *Hum Reprod*. 2003; 18: 1643-9. (Ⅱ)
- 9) Kruger TF, Menkveld R, Stander FS, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1986; 46: 1118-23. (Ⅲ)
- 10) Keel BA. Within- and between-subject variation in semen parameters in infertile men and normal semen donors. *Fertil Steril*. 2006; 85: 128-34. (Ⅱ)
- 11) Burgos MH, DI Paola G. Eosin Test for the Evaluation of Sperm Vitality. *Fertil Steril*. 1951; 2: 542-4. (Ⅲ)
- 12) Jeyendran RS, Van der Ven HH, Perez-Pelaez M, Crabo BG, Zaneveld LJ. Development of an assay to assess the functional integrity of the human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *J Reprod Fertil*. 1984; 70: 219-28. (Ⅲ)
- 13) Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, et al. DNA fragmentation in brighter sperm predicts male fertility independently from age and semen parameters. *Fertil Steril*. 2015; 104: 582-90. (Ⅱ)
- 14) Oleszczuk K, Augustinsson L, Bayat N, Giwercman A, Bungum M. Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples. *Andrology*. 2013; 1: 357-60. (Ⅲ)
- 15) McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019; 112: 54-60. (Ⅱ)
- 16) Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Asian J Androl*. 2017; 19: 80-90. (Ⅱ)
- 17) Finelli R, Leisegang K, Tumallapalli S, Henkel R, Agarwal A. The validity and reliability of computer-aided semen analyzers in performing semen analysis: a systematic review. *Transl Androl Urol*. 2021; 10: 3069-79. (Ⅱ)
- 18) de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, et al. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 5: CD007411. (Ⅰ)
- 19) Warne DW, Decosterd G, Okada H, Yano Y, Koide N, Howles CM. A combined analysis of data to identify predictive factors for spermatogenesis in men with hypogonadotropic hypogonadism treated with recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 2009; 92: 594-604. (Ⅱ)
- 20) Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994; 40: 133-6. (Ⅲ)
- 21) Vincent MC, Daudin M, De MP, et al. Cytogenetic investigations of infertile men with low sperm counts: a 25-year experience. *J Androl*. 2002; 23: 18-22. (Ⅲ)
- 22) Lotti F, Marchiani S, Corona G, Maggi M. Metabolic Syndrome and Reproduction. *Int J Mol Sci*. 2021; 22: 1988. (Ⅲ)
- 23) Shiraishi K, Matsuyama H. Effects of medical comorbidity on male infertility and comorbidity treatment on spermatogenesis. *Fertil Steril*. 2018; 110: 1006-11. (Ⅱ)
- 24) Hanson HA, Anderson RE, Aston KI, Carrell DT, Smith KR, Hotelling JM. Subfertility increases risk of testicular cancer: evidence from population-based semen samples. *Fertil Steril*. 2016; 105: 322-8. (Ⅲ)
- 25) Jurewicz M, Gilbert BR. Imaging and angiography in male factor infertility. *Fertil Steril*. 2016; 105: 1432-42. (Ⅲ)

男性不妊症の診断に陰嚢超音波検査(カラードプラ超音波検査を含む)は推奨されるか？

Answer

1 身体診察と併用することで、精索静脈瘤の診断に陰嚢超音波検査(カラードプラ超音波検査を含む)は推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

II

2 男性不妊症患者(特に精液所見不良患者)における精巣体積測定、精路通過障害や陰嚢内容の他疾患の有無のスクリーニングに陰嚢超音波検査(カラードプラ超音波検査を含む)は推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

II

解説

陰嚢超音波検査は、精巣とその周囲臓器の病態を安全かつ効率的に評価するために有用である。男性不妊症の患者の65.3%で陰嚢内の異常があり¹⁾、これらの症例の58.3%は触診などの身体的検査では臨床的な指摘を受けなかった¹⁾と報告されている。男性不妊症には、精索静脈瘤を含む造精機能障害、性機能障害、精路通過障害などの様々な病態が存在している。また、男性不妊症の患者は、正常男性と比較して精巣腫瘍や精巣微小石灰化の発生率が高いとされている。欧州泌尿器科学会(European Association of Urology:EAU)のガイドラインによると、男性不妊症に対する陰嚢超音波検査は、精路の閉塞兆候、精巣発育不全や精巣微小石灰化を鑑別するのに役に立つと推奨されている²⁾。性機能障害を除くそれぞれの疾患に対して、陰嚢超音波検査の有効性についてエビデンスに基づいて概説する。

1 精索静脈瘤

精索静脈瘤は、男性不妊症の原因の約30%を占める疾患である。精索静脈瘤の診断について、EAUのガイドラインでは「精索静脈瘤の管理は依然として主に身体診察に基づいている」と記載されているが、「身体診察が信頼できない」場合、または「再発や持続が疑われる」場合は超音波検査が推奨されている。さらに、「超音波検査による静脈径と逆流の確認は、治療方針の決定に利用される可能性がある」と述べられている³⁾。しかしながら、米国泌尿器科学会(American Urological Association:AUA)のガイドラインでは「精索静脈瘤の診断をするために、超音波検査を定期的には実施することは推奨しない」と記載され、「精索静脈瘤は身体診察のみに基づいて診断し、身体診察が困難な場合にのみ超音波検査を推

奨する」とされており⁴⁾推奨事項が異なっている。また、カラードプラ超音波検査のみで特定される無症候性精索静脈瘤に対する手術は、現時点では実施する根拠に乏しくEAUとAUAの両方のガイドラインで推奨されていない^{3, 4)}。以上の見解より、臨床上重要となる精索静脈瘤の同定は身体診察のみでよいとの考えもあるが、陰囊手術の既往、陰囊の皮膚肥厚、肥満による不十分な診察、水腫の合併、陰囊の圧痛や過敏症などのため身体診察のみでの診断が困難である場合には陰囊超音波検査が必要となる。

精索静脈瘤に対する身体診察の診断精度は、患者が暖かい部屋に立っている状態での視診や触診の感度と特異度は約70%と報告されている^{5, 6)}。カラードプラ超音波検査は、その非侵襲性に加えて静脈造影と比較した診断精度が約90%と高いため⁵⁾、最良の診断ツールとされている。臨床経験が豊富な泌尿器科医の身体診察とカラードプラ超音波検査を比較すると、精索静脈瘤の診断と等級付けは完全に一致しなかったとの報告もあり⁷⁾、的確な診断には身体診察のみでは不十分であると考え。現状では、様々な国において多数(約70%)の泌尿器科医が精索静脈瘤の診断時に、身体診察と超音波検査を併用しているという報告⁸⁾もあり、EAUやEAUの診療ガイドラインと現場の診療との間に大きなギャップが生じているとの指摘もある。

精索静脈瘤の診断において、身体診察に加えて陰囊超音波検査(カラードプラ超音波検査を含む)を補助的に併用することにより、的確な診断が可能となり手術適応の判断材料とする考えもある。

2 精路通過障害

精路通過障害は、何らかの原因(先天性、後天性：外科的処置、外傷、炎症など)により精路が閉塞した状態になり無精子症や高度乏精子症となる病態である。精路通過障害の特徴は、閉塞部位より精巣側の精路の拡張である。精路の拡張は触診でもある程度の診断が行えるが、陰囊超音波検査を実施することによりさらに確実な診断が可能となる。過去の報告によると、精巣上体頭部の長径が11mm以上あれば精路の閉塞を示す可能性があるとされている⁹⁾。日本人には比較的稀な疾患ではあるが、両側の先天性精管欠損症(congenital absence of the vas deferens ; CAVD)に代表される精路通過障害が疑われた場合は、陰囊超音波検査に加えて腹部超音波検査や経直腸超音波検査も併用することが勧められている¹⁰⁾。その理由として、精路の閉塞が精管より遠位臓器に存在する場合は、前立腺正中嚢胞の存在、射精管閉塞による精嚢の拡張、腎臓の異常／形成不全を診断できるからである¹⁰⁾。精路通過障害に対する陰囊超音波検査は、有効かつ必要な検査である。

3 精巣内容のスクリーニング(精巣腫瘍や精巣微小石灰化)、精巣体積測定

男性不妊症と精巣腫瘍の関連性については、多数の報告が存在している。たとえば、population-based retrospective studiesのシステマティックレビュー(systematic review ; SR)とメタアナリシスでは、男性不妊症の患者は精巣腫瘍のリスクが健常者よりも高い(Pooledリスク比[Risk Ratio ; RR]: 2.033, 95%信頼区間[confidence interval ; CI]: 1.66～2.48)ことが報告されている¹¹⁾。

過去の報告において、男性不妊症患者に対する陰嚢超音波検査で精巣腫瘍が指摘される確率は0.2～0.6%とされる^{1,12)}。またNashan¹²⁾らは、超音波検査を実施した658例の男性不妊症患者のうち、2例に精巣腫瘍を検出したが、2例ともに触診では精巣腫瘍を検出できなかったと報告している。男性不妊症と精巣腫瘍の関連性は明らかであり、早期の精巣腫瘍を検出できる侵襲の少ない陰嚢超音波検査は非常に有用な検査であると考えられる。また、精巣微小石灰化は精液パラメーターと関連があると報告されており¹³⁾、男性不妊症における陰嚢超音波検査は必要な検査である。

臨床では、精巣体積の測定はオーキドメーターによって評価されることが多いが、超音波検査のほうがオーキドメーターと比較して精巣体積の測定精度が高い¹⁴⁾。オーキドメーターは超音波検査と比較すると、精巣体積を平均値で約5 mL過大評価する¹⁴⁾との報告があるが、お互いが密接に関係しているので¹⁵⁾、オーキドメーター由来の精巣体積は超音波検査由来の評価の信頼できる代用品として使用される。しかしながら、大きな陰嚢水腫、鼠径部停留精巣、精巣上体の腫大や線維化、陰嚢皮膚の肥厚がある症例や精巣上体が精巣体積全体に対して大きい矮小精巣の場合は、オーキドメーターの信頼性が低下するので、超音波検査での精巣体積の評価を行う必要がある。正確な精巣体積の評価には、陰嚢超音波検査は有効な検査である。

陰嚢超音波検査は、男性不妊症の原因の検索に有効であり、必須の検査である。精索静脈瘤に関しては身体診察の補助的役割となるが、ほかの疾患（精巣腫瘍や精路通過障害など）を発見できる可能性もあるのでスクリーニング検査としての実施が望ましい。

実 態

- 1) 厚生労働省の平成27年度子ども・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」¹⁶⁾では、7,268例中2,193例(30.2%)が精索静脈瘤、286例(3.9%)が閉塞性精路障害であった。これは、男性不妊症の原因の34.1%を占めていた。
- 2) 厚生労働省の平成27年度全国調査¹⁶⁾では、男性不妊症患者に対してカラードブラ超音波検査を実施している施設は、全36施設中28施設(77.8%)であった。精巣体積測定に陰嚢超音波検査を実施している施設は、全49施設中13施設(26.5%)との結果であった。令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」の泌尿器科向けのアンケートでの集計調査では、診察の際に超音波検査を行っていると回答した施設は、全88施設中73施設(83%)であった。
- 3) これらの調査結果により、男性不妊症を診察する際には、約80%の施設で超音波検査が実施されており、多くの施設でスクリーニング検査において超音波検査が実施されている実態がわかった。

主な検索キーワード

(PubMed) male, infertility, ultrasonography, color Doppler

- 1) Sakamoto H, Saito K, Shichizyo T, Ishikawa K, Igarashi A, Yoshida H. Color Doppler ultrasonography as a routine clinical examination in male infertility. *Int J Urol*. 2006; 13: 1073-8. (III)
- 2) European Association of Urology Guidelines: Male infertility. 2018.
- 3) Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012; 62: 324-32.
- 4) Male Infertility Best Practice Policy Committee of the American Urological Association; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Report on optimal evaluation of the infertile male. *Fertil Steril*. 2006; 86: S202-9.
- 5) Trum JW, Gubler FM, Laan R, van der Veen F. The value of palpation, varicoscreen contact thermography and colour Doppler ultrasound in the diagnosis of varicocele. *Hum Reprod*. 1996; 11: 1232-5. (II)
- 6) Gat Y, Bachar GN, Zukerman Z, Belenky A, Gorenish M. Physical examination may miss the diagnosis of bilateral varicocele: a comparative study of 4 diagnostic modalities. *J Urol*. 2004; 172: 1414-7. (II)
- 7) Cocuzza MS, Tiseo BC, Srougi V, et al. Diagnostic accuracy of physical examination compared with color Doppler ultrasound in the determination of varicocele diagnosis and grading: Impact of urologists' experience. *Andrology*. 2020; 8: 1160-6. (II)
- 8) Shah R, Agarwal A, Kavoussi P, et al. Consensus and Diversity in the Management of Varicocele for Male infertility: Results of a Global Practice Survey and Comparison with Guidelines and Recommendations. *World J Mens Health*. 2023; 41: 164-97. (II)
- 9) Pezzella A, Barbonetti A, Micillo A, et al. Ultrasonographic determination of caput epididymis diameter is strongly predictive of obstruction in the genital tract in azoospermic men with normal serum FSH. *Andrology*. 2013; 1: 133-8. (III)
- 10) Garolla A, Grande G, Palego P, et al. Central role of ultrasound in the evaluation of testicular function and genital tract obstruction in infertile males. *Andrology*. 2021; 9: 1490-8. (III)
- 11) Del Giudice F, Kasman AM, De Berardinis E, Busetto GM, Belladelli F, Eisenberg ML. Association between male infertility and male-specific malignancies: systematic review and meta-analysis of population-based retrospective cohort studies. *Fertil Steril*. 2020; 114: 984-96. (II)
- 12) Nashan D, Behre HM, Grunert JH, Nieschlag E. Diagnostic value of scrotal sonography in infertile men: report of 658 cases. *Andrologia*. 1990; 22: 387-95. (III)
- 13) D'Andrea S, Martorella A, Castellini C, et al. Clinical and seminal parameters associated with testicular microlithiasis and its severity in males from infertile couples. *Hum Reprod*. 2021; 36: 891-8. (III)
- 14) Sakamoto H, Saito K, Ogawa Y, Yoshida H. Testicular volume measurements using Prader orchidometer versus ultrasonography in patients with infertility. *Urology*. 2007; 69: 158-62. (II)
- 15) Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H. Relationship between testicular volume and testicular function: comparison of the Prader orchidometric and ultrasonographic measurements in patients with infertility. *Asian J Androl*. 2008; 10: 319-24. (II)
- 16) Yumura Y, Tsujimura A, Imamoto T, et al. Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. *Reprod Med Biol*. 2017; 17: 44-51. (II)

男性不妊症の診断に内分泌学的検査は推奨されるか？

Answer

1 NOAとOAの鑑別検査として推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

II

2 MHHの診断目的に推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

II

解説

精子形成は、視床下部－下垂体－性腺（精巣）系のホルモン調整によって制御されている。視床下部より分泌される性腺刺激ホルモン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone；GnRH）が下垂体前葉を刺激し、LHが精巣のライディッヒ細胞を刺激してテストステロン産生を促し、FSHがセルトリ細胞を刺激してテストステロンとともに精子形成に関与すると同時にインヒビン分泌を促し、FSH分泌を制御する。造精機能の評価としてテストステロン、LH、FSHの測定は有用であり、精巣機能を予測するだけでなく、乏精子症および無精子症に対する内分泌学的治療の適応判断に有効である¹⁾可能性があるが、米国生殖医学会（American Society for Reproductive Medicine；ASRM）のガイドラインではスクリーニングとして行うことは推奨されておらず、内分泌学的異常を伴う臨床所見や性機能障害、特に精子濃度 $10 \times 10^6/\text{mL}$ 以下の乏精子症の精査目的に行うのが妥当とされている²⁾。テストステロンは午前中に分泌ピークがあり、検査は午前中に行うことが推奨される^{2,3)}。総テストステロン（ng/mL）およびアロマターゼにより変換されたエストラジオール（pg/mL）の比（血清テストステロン／エストラジオール比）が10未満の患者に対し、アロマターゼ阻害薬は精子濃度・運動率および正常形態率を増加させる可能性があるといわれている¹⁾ためエストラジオール測定は造精機能障害の治療適応決定に有効と考えられるが、本邦ではエストラジオール測定およびアロマターゼ阻害薬の投与は保険適用の対象外である。不妊カップルの男性パートナー269例を対象にした横断研究⁴⁾において、血中プロラクチン値と精液所見との間に有意な関連性は認めず、プロラクチンの造精機能への臨床的意義は不明であると考えられる⁴⁾一方で、高プロラクチン血症はしばしば性欲および勃起機能の低下をきたす。40～79歳の欧州一般男性約3,000例を対象とした横断研究において低プロラクチン血症と性機能障害の関連を認めたとの報告があり⁵⁾、性機能障害を

呈する場合は血中プロラクチン測定を考慮する⁶⁾。

FSH高値はセルトリ細胞機能の低下、つまり精子形成障害を反映する。349例のデンマーク人を対象とした横断研究ではFSH $>10\text{mIU/mL}$ は精子濃度 $<20 \times 10^6/\text{mL}$ の予測精度が85.7%であり、セルトリ細胞機能を反映するインヒビンB $<80\text{pg/mL}$ と組み合わせることで100%の予測精度がある⁷⁾と報告されたが、本邦においてインヒビンBは測定できない。血中FSH高値は高度の原発性造精機能障害を疑う。またテストステロンも精巣機能・精巣体積と相関があり⁸⁾、テストステロン低値やLHの高値はライディッヒ細胞機能の低下を反映する。

- ①特に内分泌学的検査が有用であるのは、無精子症の非閉塞性か閉塞性かの鑑別である。閉塞性無精子症 (obstructive azoospermia ; OA) の場合は精巣体積およびFSHが正常範囲であることが多く、NOAの場合はセルトリ細胞機能低下に伴う造精機能の低下による精巣の萎縮およびインヒビンB分泌低下により、多くの場合FSHが上昇するが、NOAであっても成熟停止 (maturation arrest ; MA) の場合は精巣体積およびFSHが正常となり、OAとの鑑別が困難であることがある。FSH値はNOAに対する顕微鏡下精巣内精子採取術 (microdissection TESE ; micro-TESE) の精子採取予測因子として有用との報告もあるが、エビデンスは乏しい⁹⁻¹¹⁾。
- ②LH、FSHおよびテストステロンが低値の場合は視床下部-下垂体系の異常、MHHを疑う³⁾。MHHにおける障害部位の同定および指定難病による医療費助成申請のためにはホルモン負荷試験が必要である。GnRH負荷試験はGnRH投与後にLHおよびFSHが正常に反応すれば視床下部の異常、低反応であれば下垂体の異常を考える。ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin ; hCG) 負荷試験はhCGのLH様作用を利用し、精巣のライディッヒ細胞刺激によるテストステロン分泌反応をみる検査であり、正常に反応すれば下垂体の異常、低反応であれば精巣の異常を考える¹²⁾。

実 態

- 1) 厚生労働省の平成27年度子ども・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」¹³⁾によると、検査内容に関する詳細についての記載はないものの、調査対象となる39施設のうち36施設 (92.3%) で、また令和2年度の研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」¹⁴⁾においても85%の施設で内分泌学的検査が行われている。
- 2) 男性不妊症診療において造精機能障害のスクリーニングおよび無精子症の鑑別目的として主にテストステロンおよびLH、FSH測定が行われているが、実際に内分泌学的異常をきたす疾患は約2割と報告されている¹⁵⁾。プロラクチンは上記のとおり性機能障害の精査目的に行われるが、造精機能障害のスクリーニングと同時に行為ることが多い。エストラジオール測定は現在保険適用外となっており、一部施設のみで行われている。

主な検索キーワード

(PubMed) endocrinological test, gonadotropin, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, testosterone, prolactin, estradiol

(医中誌) 内分泌学的検査, ゴナドトロピン, LH, FSH, テストステロン, プロラクチン, エストラジオール

参考文献

- 1) Guo B, Li JJ, Ma YL, Zhao YT, Liu JG. Efficacy and safety of letrozole or anastrozole in the treatment of male infertility with low testosterone-estradiol ratio: A meta-analysis and systematic review. *Andrology*. 2022; 10: 894-909. (II)
- 2) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. *Fertil Steril*. 2021; 115: 54-61.
- 3) Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, et al. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. *Andrology*. 2018; 6: 513-24.
- 4) Lotti F, Corona G, Maseroli E, et al. Clinical implications of measuring prolactin levels in males of infertile couples. *Andrology*. 2013; 1: 764-71. (II)
- 5) Corona G, Wu FC, Rastrelli G, et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *J Sex Med*. 2014; 11: 240-53. (II)
- 6) Rastrelli G, Corona G, Maggi M. The role of prolactin in andrology: what is new? *Rev Endocr Metab Disord*. 2015; 16: 233-48. (III)
- 7) Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, et al. Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 4059-63. (II)
- 8) Ruiz-Olvera SF, Rajmil O, Sanchez-Curbelo JR, et al. Association of serum testosterone levels and testicular volume in adult patients. *Andrologia*. 2018; 50. (II)
- 9) Yang Q, Huang YP, Wang HX, et al. Follicle-stimulating hormone as a predictor for sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2015; 17: 281-4. (II)
- 10) Li H, Chen LP, Yang J, et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2018; 20: 30-6. (II)
- 11) Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol*. 2021; 80: 603-20.
- 12) Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism—pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2015; 11: 547-64. (III)
- 13) 湯村寧(研究代表者). 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 平成27年度総括・分担研究報告書. 2016. (II)
- 14) 厚生労働省. 令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業. 不妊治療の実態に関する調査研究最終報告書. <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf> : accessed on 2023年4月1日 (II)
- 15) Sigman M, Jarow JP. Endocrine evaluation of infertile men. *Urology*. 1997; 50: 659-64. (II)

遺伝学的検査（染色体検査・Y染色体微小欠失検査）はどのような場合に推奨されるか？

Answer

1 NOAに対するTESEの適応を判断する目的においてY染色体微小欠失検査は推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

II

2 精子濃度500万/mL未満の高度乏精子症およびNOAの原因を明らかにする目的において染色体検査は推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

II

3 検査施行時には遺伝カウンセリングを受けられる環境が整っていることが推奨される。

推奨グレード

B

エビデンスレベル

II

解説

Hofherrらは1989～2000年の18歳以上の男性不妊症患者2,242例を対象とした研究、および2002～2009年に行われた2,749例を対象としたY染色体微小欠失の研究を含むメタアナリシスにより、男性不妊症患者の14.3%に染色体異常またはY染色体微小欠失が認められたと報告した¹⁾。そのなかで最多は性染色体の数的異常のクラインフェルター症候群であり、次いで多いのがY染色体微小欠失であった。造精機能障害が高度であるほど遺伝学的検査で病的所見が検出される頻度が高くなるため、ASRMではFSH上昇を伴う精子濃度500万/mL未満の高度乏精子症およびNOA患者への染色体検査とY染色体微小欠失検査が推奨されている²⁾。micro-TESEの精子採取率(sperm retrieval rate; SRR)および適応の観点において、2,965例の患者を含む53の研究を対象にしたSRでは、無精子症因子(azoospermia factor; AZF)c欠失患者ではクラインフェルター症候群患者よりもTESEによるSRRが高く(AZFc 41.95% vs クラインフェルター症候群 38.63%)、SRRにおいてはAZFa欠失患者10例のうち1例(10%)が、AZFb欠失患者43例のうち3例(6.98%)が採取できたとしている³⁾。一方で、ASRMでは完全なAZFa欠失およびAZFb欠失ではmicro-TESEにより精子は見出されないと報告している²⁾。それゆえ、遺伝学的検査における病的所見はNOA患者の精子採取成功に大きな影響を与えている。したがって、micro-TESE前に染色体検査およびY染色体微小欠失検査を施行することは推奨されると考えられる。

1 染色体異常

性染色体異常であるクラインフェルター症候群の診断は、染色体分析によって47,XXYの核型またはその稀な変異型を証明することによって行われる。Bojesenらはデンマークにおける全国登録研究において、その有病率は男性では約1,000～500人に1人としている。無精子症および矮小精巣以外に症状を認めないことも多く、少なくとも半数の症例は診断されず、生涯未治療のままであると報告した⁴⁾。常染色体異常である相互転座は、相同でない染色体の間でパーツが交換されることによって起こる染色体異常である。ロバートソン転座は、2本の染色体のセントロメアが融合し、2本の異なる染色体の長腕からなる染色体が形成されることで起こり、主に13, 14, 15, 21, 22番染色体が関与している⁵⁾。ロバートソン転座は一般集団では0.1%、男性不妊症患者では3%で認められる⁵⁾。

2 Y染色体微小欠失

Y染色体長腕の真性クロマチン部(Yq11.2)にAZFと呼ばれる領域が存在する。同部位には精子形成に重要な役割を果たす遺伝子が複数存在しており、この遺伝子群の欠失の有無を測定するのがY染色体微小欠失検査である。精巣の組織学的な検討からAZFはAZFa, AZFb, AZFcの3領域に分類されており、現在でもこの分類が広く使用されている。前述のようにASRMではAZFa欠失およびAZFb欠失ではTESEにより精子は見出されないため推奨しないとしている²⁾。以上より、AZFa, AZFb, AZFb+c欠失が検出された場合にはTESEにより精子採取できる可能性はきわめて低く、TESEを推奨できないと考えられる。

3 Y染色体微小欠失検査の適応

欧米では高度乏精子症に対してもY染色体微小欠失検査は使用されている。EAUでは染色体検査は無精子症および精子濃度1,000万/mL未満の乏精子症に対して、Y染色体微小欠失検査は精子濃度500万/mL未満の高度乏精子症に対して検討、精子濃度100万/mL未満で強く推奨されている⁶⁾。Kohnらは高度乏精子症に対するY染色体微小欠失検査に関してSRとメタアナリシスを行い、費用対効果の観点から精子濃度100万/mL未満で推奨すると報告している⁷⁾。

4 遺伝カウンセリング

Baranovらは、ロバートソン転座をもつ866例のマウス胚のうち、54例(6.2%)がトリソミーであったことを報告した⁸⁾。ヒトにおいてもロバートソン転座の場合、同様に児がトリソミーの可能性がある。また、男児のY染色体は父親から遺伝するため、Y染色体微小欠失を認める患者からTESE-ICSIなどで男児が生まれると欠失は伝播する⁹⁾。Y染色体微小欠失は、gr/gr欠失やb2/b3欠失といったパリンドロームやアンプリコン単位の部分欠失が存在し、これらは現状では臨床的意義は不明である。gr/gr欠失は日本人の33%にみられ¹⁰⁾、不妊症ではない人からも同様の頻度で検出されるため不妊症の原因とはいえない。治療前に造精機能障害の遺伝リスクについて情報提供することは重要であり、そのためARTを用いてY染色体微小欠失をもつ患者の挙児を目指す場合、専門家による遺伝カウ

セリングを受けることが推奨されている。ロバートソン転座の場合は遺伝カウンセリングがより重度であると考えられる。したがって、染色体核型検査およびY染色体微小欠失検査の施行時には遺伝カウンセリングを受けられる環境が整備されていることが望ましい。ただし、男性不妊症に対して行った遺伝学的検査に関わる遺伝カウンセリングは現在のところ保険診療における遺伝カウンセリング加算の対象にはならない。

実 態

- 1) TESEによるSRRについて、海外の後ろ向き研究ではクラインフェルター症候群患者が56% (22/39)、染色体核型正常患者が44% (57/130) であったと報告されている¹¹⁾。一方で、日本人を対象とした後ろ向き研究で、非モザイク型クラインフェルター症候群に対するmicro-TESEのSRRについてAndoら¹²⁾は40% (12/30)、Kogaら¹³⁾は50% (13/26) であったと報告している。これは海外の報告と比べて若干低い傾向にあるものの、クラインフェルター症候群患者のmicro-TESEによる精子採取は十分に期待できるものと考えられる。
- 2) 日本における大規模な後ろ向き多施設共同研究において、Iijimaらは1,030例の男性不妊症患者を対象にY染色体微小欠失検査を施行し、AZFa, AZFb, AZFc, AZFb + c欠失の頻度はそれぞれ0.6%, 0.6%, 3.9%, 1.3%と報告した¹⁴⁾。AZFa, AZFb欠失が含まれている症例は全例無精子であり、micro-TESEで精子採取を回収することができなかった。一方でAZFc欠失症例の60%からmicro-TESEにて精子採取できたと報告している。
- 3) Yamaguchiらは無精子症または高度乏精子症の患者2,163例を対象にY染色体微小欠失頻度、micro-TESEによるSRR、精子採取例におけるICSI結果を報告した¹⁵⁾。AZF欠失は9.3%に認め、AZFc欠失のSRRは74%で特発性NOA患者の20.4%と比較して有意に高率であったと報告している。このように一般的にはAZFc欠失ではSRRも高いとされている。

主な検索キーワード

(PubMed) azoospermia, genetics, oligozoospermia, chromosome, Klinefelter's syndrome, sperm, microdissection testicular sperm extraction, testicular sperm extraction, Y chromosome microdeletion, genetic counseling, Robertson's translocation, trisomy

参考文献

- 1) Hofherr SE, Wiktor AE, Kipp BR, Dawson DB, Van Dyke DL. Clinical diagnostic testing for the cytogenetic and molecular causes of male infertility: the Mayo Clinic experience. J Assist Reprod Genet. 2011; 28: 1091-8. (II)
- 2) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Fertil Steril. 2021; 115: 54-61.
- 3) Majzoub A, Arafa M, Clemens H, et al. A systemic review and meta-analysis exploring the predictors of sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia and chromosomal abnormalities. Andrologia. 2022; 54: e14303. (II)
- 4) Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a

-
- national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 622-6. (III)
- 5) Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertil Steril.* 2017; 107: 19-26. (III)
 - 6) Kohn TP, Kohn JR, Owen RC, Coward RM. The Prevalence of Y-chromosome Microdeletions in Oligozoospermic Men: A Systematic Review and Meta-analysis of European and North American Studies. *Eur Urol.* 2019; 76: 626-36. (II)
 - 7) Chen X, Zhou C. Reciprocal translocation and Robertsonian translocation in relation to semen parameters: A retrospective study and systematic review. *Andrologia.* 2022; 54: e14262. (II)
 - 8) Baranov VS, Udalova LD. [Trisomy of an autosome in mice heterozygous by a Robertson translocation]. *Arkhn Anat Gistol Embriol.* 1975; 69: 63-74. (III)
 - 9) Oates RD, Silber S, Brown LG, Page DC. Clinical characterization of 42 oligospermic or azoospermic men with microdeletion of the AZFc region of the Y chromosome, and of 18 children conceived via ICSI. *Hum Reprod.* 2002; 17: 2813-24. (III)
 - 10) Sin HS, Koh E, Shigehara K, et al. Features of constitutive gr/gr deletion in a Japanese population. *Hum Reprod.* 2010; 25: 2396-403. (III)
 - 11) Yarali H, Polat M, Bozdag G, et al. TESE-ICSI in patients with non-mosaic Klinefelter syndrome: a comparative study. *Reprod Biomed Online.* 2009; 18: 756-60. (III)
 - 12) Ando M, Yamaguchi K, Chiba K, Miyake H, Fujisawa M. Outcome of microdissection testicular sperm extraction in azoospermic patients with Klinefelter syndrome and other sex-chromosomal anomalies. *Syst Biol Reprod Med.* 2013; 59: 210-3. (III)
 - 13) Koga M, Tsujimura A, Takeyama M, et al. Clinical comparison of successful and failed microdissection testicular sperm extraction in patients with nonmosaic Klinefelter syndrome. *Urology.* 2007; 70: 341-5. (II)
 - 14) Iijima M, Shigehara K, Igarashi H, et al. Y chromosome microdeletion screening using a new molecular diagnostic method in 1030 Japanese males with infertility. *Asian J Androl.* 2020; 22: 368-71. (III)
 - 15) Yamaguchi K, Ishikawa T, Mizuta S, et al. Clinical outcomes of microdissection testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in Japanese men with Y chromosome microdeletions. *Reprod Med Biol.* 2020; 19: 158-63. (III)

男性不妊症の検査において 精液中の酸化ストレス(OS)測定を どのように考えるか？

ステートメント

- 精液中のOSは精子機能に負の影響を及ぼすと考えられている。
- 精液中のOSは、原因が不明である不妊症の男性因子の検索において有効である可能性がある。
- 精液中のOSの有効性を示す臨床研究が不足しており、その検査の実施に関しては慎重に行うべきである。

FQ設定の背景

精液中のOSは、精液量を除く精子パラメーター(精子濃度、総精子数、運動率、前進運動率、総運動精子数)と負の相関関係にあり、従来の精液検査(精子濃度や運動率)だけではわからない不妊症の評価に使用できる可能性がある。しかしながら、精液中のOSと妊娠および出生率、不育症、ARTの成績などに関連付けられる臨床研究が不足しており、臨床的な有用性は不透明な状態である。精液中のOSの測定に関しては、ルーチンに行うのではなく十分なエビデンスが蓄積されるまでは慎重に実施する必要がある。

解説

1 精液検査の課題

ほとんどの臨床医は、男性不妊症の評価の一環として従来の精液検査に依存している。しかし、従来の精液検査は、実施する施設間の技術的なばらつきが大きく、個々の精子パラメーターの安定性が不足しているため、不妊症の評価に対する予測能力は絶対ではない¹⁾。さらに、すべての精子機能を評価するわけではないので、真の男性の妊孕力を過小評価する可能性がある²⁾と指摘されている。男性不妊症の診断を行ううえで、従来の精液検査のみでは評価が難しくなっており、精液のOSやSDFによる評価が注目されている。特に、SDFはARTの成績や妊孕力に影響を与えているとの報告がされている^{3, 4)}。

2 OSと精子機能との関連

OSは、ROSの生成の増加または精力的な抗酸化物質の減少に起因する酸化剤と還元剤の不均衡に起因し、男性不妊症の主要な原因の1つとなり⁵⁾、抗酸化療法の介入対象となる。

特発性男性不妊症患者の約半数はROSレベルが過剰であったとの報告もある⁵⁾。精子機能(運動能, 先体反応, 過活性化など)には中等度の生理学的ROSレベルが必要とされるが, OSレベルの上昇は精子膜と細胞内脂質およびタンパク質の脂質過酸化を引き起こし, アポトーシスを誘導することによって, SDFを誘発するとされる⁶⁾。その結果, 精子の質や運動性が低下し, その受精能力に悪影響を与えるとされる。

3 OSの検査法

以前より, 精液におけるOSの評価には, ROSおよび抗酸化力をそれぞれ単独で測定する方法であるluminescent ROS assay, TAC, ROS-TAC score⁷⁻⁹⁾などが試されていたが, 非常に煩雑で時間がかかり, 大量のサンプルと特別なスキルが必要であるため実臨床では使用しにくいという欠点があった。近年, ROSと抗酸化力のバランスをORPとして測定することにより, より正確かつ簡便にOSレベルを評価することが注目されており, 臨床現場での実用化もなされている¹⁰⁾。

4 ORPと男性不妊症の関連

ORPレベルは, 精液量を除く精子パラメーター(濃度, 総精子数, 運動率, 前進運動率, 総運動精子数)と負の相関関係にあり, 不妊症の男性と正常な対照とを区別することに有効であると示されている¹¹⁾。また, 精索静脈瘤を有する不妊症男性は正常男性と比較してORPレベルが高いと報告されている¹²⁾。

5 精液中のOS測定の問題点と位置付け

精液中のOSはSDFと相関関係があり¹³⁾精子機能に影響を与えるということはわかってきているが, 大規模な前向き臨床試験が行われているわけではない。加えて, 精子機能はOSのみによって障害されるわけではなく, WHO laboratory manual(第6版)ではAdvanced examinationという位置付けである¹⁴⁾。また, 精液中のOSと妊娠および出生率, 不育症, ARTの成績などに関連付けられるコホート研究や臨床試験が不足しており, 臨床的な有用性が不明な状態である。したがって, 精液中のOS測定に関しては, ルーチンに行うのではなく十分なエビデンスが蓄積されるまでは慎重に実施することが必要である。すでに臨床に導入している施設もみられるが, 現状本検査は保険適用ではなく, 行うとすれば自費診療となる。

主な検索キーワード

(PubMed) oxidative stress, male infertility, sperm

参考文献

- 1) Bjorndahl L, Barratt CL, Mortimer D, Jouannet P. 'How to count sperm property': checklist for acceptability of studies based on human semen analysis. Hum Reprod. 2016; 31: 227-32. (Ⅲ)
- 2) Agarwal A, Roychoudhury S, Sharma R, Gupta S, Majzoub A, Sabanegh E. Diagnostic application of oxidation-reduction potential assay for measurement of oxidative stress: clinical utility in male factor infertility. Reprod Biomed Online. 2017; 34: 48-57. (Ⅲ)

- 3) Tan J, Taskin O, Albert A, Bedaiwy MA. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38: 951-60. (Ⅱ)
- 4) Deng C, Li T, Xie Y, et al. Sperm DNA fragmentation index influences assisted reproductive technology outcome: A systematic review and meta-analysis combined with a retrospective cohort study. *Andrologia*. 2019; 51: e13263. (Ⅱ)
- 5) Yumura Y, Takeshima T, Kawahara T, et al. Reactive oxygen species measured in the unprocessed semen samples of 715 infertile patients. *Reprod Med Biol*. 2017; 16: 354-63. (Ⅲ)
- 6) Guthrie HD, Welch GR. Effects of reactive oxygen species on sperm function. *Theriogenology*. 2012; 78: 1700-8. (Ⅲ)
- 7) Moustafa MH, Sharma RK, Thornton J, et al. Relationship between ROS production, apoptosis and DNA denaturation in spermatozoa from patients examined for infertility. *Hum Reprod*. 2004; 19: 1293-8. (Ⅲ)
- 8) Hamada A, Sharma R, du Plessis SS, et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis-based proteomics of male gametes in relation to oxidative stress. *Fertil Steril*. 2013; 99: 1216-26. (Ⅲ)
- 9) Sharma R, Agarwal A, Mohanty G, et al. Proteomic analysis of seminal fluid from men exhibiting oxidative stress. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013; 11: 85. (Ⅱ)
- 10) Agarwal A, Wang SM. Clinical relevance of oxidation-reduction potential in the evaluation of male infertility. *Urology*. 2017; 104: 84-9. (Ⅱ)
- 11) Majzoub A, Arafa M, El Ansari W, et al. Correlation of oxidation reduction potential and total motile sperm count: its utility in the evaluation of male fertility potential. *Asian J Androl*. 2020; 22: 317-22. (Ⅱ)
- 12) Tanaka T, Kobori Y, Terai K, et al. Seminal oxidation-reduction potential and sperm DNA fragmentation index increase among infertile men with varicocele. *Hum Fertil (Camb)*. 2022; 25: 142-6. (Ⅲ)
- 13) Panner Selvam MK, Baskaran S, O'Connell S, Almajed W, Hellstrom WJG, Sikka SC. Association between Seminal Oxidation-Reduction Potential and Sperm DNA Fragmentation-A Meta Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11: 1563. (Ⅱ)
- 14) World Health Organization, HRP. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th ed. 2021.

男性不妊症診療において 精子DNA断片化指数(DFI)の 測定検査をどのように考えるか？

ステートメント

- SDFは男性の妊孕能へ悪影響を及ぼすと考えられている。
- DFIの測定は、原因不明の不妊症、不育症のカップル、ARTを用いても妊娠不成立の場合において使用が推奨される。
- ただし確立したプロトコールが存在せず、施設ごとにDFI高値の定義が異なるため、今後の検討が必要である。

FQ設定の背景

精液検査は、依然として男性不妊症を評価する主要な検査である。しかしながらARTの進歩した現代では、既存の精液検査のみでは精子の質(DNAの状態)を十分に反映していないため、正常な受精や胚の発生、ARTの成功を予測できない可能性が指摘されている。そこで、精子個別の質を評価する方法であるDNA断片化指数(DNA fragmentation index ; DFI)の必要性が高まっている。DNA断片化とは、精子ゲノムの1本鎖または2本鎖に切断された状態である。成熟した雄性配偶子にはDNA損傷を修復する能力がなく、これらの切断された状態は持続するため¹⁾、SDFが負の影響を及ぼす可能性がある。原因不明の不妊症、不育症のカップル、ARTを用いても妊娠不成立の場合において精子DFI測定が検討され、近年海外では広く行われつつあり、本邦において導入を始めている施設もある。患者からもデータの説明、意見などを求められる可能性があると思われるため本FQにおいて解説する。

解説

1 SDFの検査法

DFIを測定する方法として、DNA損傷を直接的に検出するTUNEL法(terminal deoxynucleotidyl transferase nick end labelling assay ; TUNEL assay)およびSDFを間接的に検出する精子核クロマチン構造解析(sperm chromatin structural assay ; SCSA)、COMET assay、精子クロマチン分散(sperm chromatin dispersion ; SCD) test、アクリジンオレンジ(acridine orange ; AO)などがある。しかしながら、これらの測定法には確立したプロトコールが存在しないうえに、検査の標準化が図れていないため、施設ごとに

DFI高値の定義が異なる。各々の検査方法、特性についてはWHO laboratory manual (第6版)などを参照されたい²⁾。

2 原因不明の不妊症とSDFの関連

原因不明の不妊症男性と生殖機能正常な男性を対象とした症例対照研究において、DFI高値を示すことが報告されている^{3,4)}。Oleszczukら³⁾は、原因不明の不妊症男性(n = 119)と生殖機能正常な精子ドナー(n = 95)を比較しており、DFI $\geq 20\%$ の割合は原因不明の不妊症男性vs生殖機能正常な精子ドナー(26.1%, 95% CI : 18.2 ~ 33.9 vs 10.5%, 95% CI : 6.29 ~ 17.0, $p = 0.005$)であった。Faduolaら⁴⁾は、原因不明の不妊症男性(n = 172)と生殖機能正常な精子ドナー(n = 158)を比較しており、精液検査パラメーター(精液量、精液濃度、前進運動率、正常形態率)は有意な差を認めなかったが($p > 0.05$)、DFIは原因不明の不妊症男性vs生殖機能正常な精子ドナー(27.5 ± 7.0 vs 14.1 ± 5.3 , $p = 0.024$)であった。以上より、既存の精液検査のみでは同定できない男性不妊症因子があることが示唆される。

3 不育症とSDFの関連

不育症とは、妊娠は成立するが流産や死産を繰り返して生児が得られない状態と定義される。流産歴のある配偶者と流産歴のない配偶者をもつ男性を対象とした2件のメタアナリシスが報告されている。McQueenら⁵⁾は15件の前向き研究を対象としたメタアナリシスをしており、AO、COMET assay、TUNEL assay、SCSA (SCD testを除く)において不育症はDFI高値と関連性が高いと報告している(平均差[mean difference ; MD] : 10.7, 95% CI : 5.82 ~ 15.58, $p < 0.0001$)。同様にTanら⁶⁾は12件の前向き研究、1件の症例対照研究を対象としたメタアナリシスにおいて、TUNEL assay/SCSA/COMET assay/SCD testで不育症はDFI高値と関連性が高いと報告している(MD : 11.98, 95% CI : 6.64 ~ 17.32, $p < 0.001$)。

4 人工授精の成績とSDFの関連

人工授精による妊娠率とDFIの関連性を評価した2件のメタアナリシスが報告されている。Chenら⁷⁾は10件の研究、人工授精2,839周期を対象としており、DFI $> 25\%$ 以上(SCSA/SCD test)において、妊娠率低下(10研究, RR : 0.34, 95% CI : 0.22 ~ 0.52, $p < 0.001$)と出生率低下(2研究, RR : 0.14, 95% CI : 0.04 ~ 0.56, $p < 0.001$)を報告している。また、Sugiharaら⁸⁾は3件の前向き研究、人工授精940周期を対象としたメタアナリシスにおいて、DFI高値(SCSA)と妊娠率低下の関連性を報告している(RR : 3.15, 95% CI : 1.46 ~ 6.79, $I^2 = 13.1\%$)。

5 ARTの成績とSDFの関連

体外受精(in vitro fertilization ; IVF)^{9-12, 14, 15)}およびICSI^{9, 10, 14)}による妊娠率低下とDFI高値は関連するという複数のメタアナリシスが報告されている。Simonら⁹⁾は、17,774周期のIVFおよびICSI、120件の研究を対象としたメタアナリシスをしており、IVF(オッズ比

[odds ratio ; OR]: 1.15, 95% CI : 1.05 ~ 1.27, $p = 0.0033$), ICSI (OR : 0.89, 95% CI : 0.80 ~ 0.99, $p = 0.0254$), IVF + ICSI (OR : 2.00, 95% CI : 1.66 ~ 2.41, $p < 0.0001$) と各々に関して、妊娠率低下とDFI高値 (COMET assay/SCD test/SCSA/TUNEL assay) の関連性を報告している。Collinsら¹⁰⁾は、2,162周期のIVFおよびICSI, 11件の前向き研究, 2件の後ろ向き研究を対象としたメタアナリシスをしており、IVFおよびICSIともに妊娠率とDFI高値 (SCSA, TUNEL assay) の関連性を報告している ($p = 0.045$)。一方で、ICSIに関しては、妊娠率低下とDFI高値が関連しないというメタアナリシスも複数報告されている^{11,12)}。Zhaoら¹¹⁾は、IVFとICSI, 16件の前向き研究, 3,106組の夫婦を対象にメタアナリシスをしており、DFI高値 (AO/COMET assay/SCSA/TUNEL assay) とIVFによる妊娠率は有意な関連性を示すが (OR : 0.66, 95% CI : 0.48 ~ 0.90, $p = 0.008$), ICSIでは関連性を示さなかった (OR : 0.94, 95% CI : 0.70 ~ 1.25, $p = 0.65$)。Ziniら¹²⁾は、2,558例 (IVF 1,547例, ICSI 1,011例), 11件の研究を対象としたメタアナリシスをしており、DFI高値とIVFによる妊娠率は有意な関連性を示すが (OR : 1.70, 95% CI : 1.30 ~ 2.23, $p < 0.05$), ICSIによる妊娠率は関連性を示さなかった (OR : 1.15, 95% CI : 0.90 ~ 1.55, $p = 0.65$)。次に、IVFおよびICSIによる出生率とDFIの関連性を評価したメタアナリシスが複数報告されている¹³⁻¹⁵⁾。Osmanら¹³⁾の6件の研究, 998例の患者を対象とした研究では、IVFおよびICSIによる出生率とDFI低値 (COMET assay/SCSA/TUNEL assay) の有意な関連性が報告されている (RR : 1.17, 95% CI : 1.07 ~ 1.28, $p = 0.0005$)。一方で、Evensonら¹⁴⁾は17件の研究, 1,021例の患者を対象とした研究において、IVFとICSIによる出生率とDFI低値 (<30%, COMET assay/SCD test/SCSA/TUNEL assay) との有意な関連性を認めなかった (OR : 1.6, 95% CI : 0.92 ~ 2.94, $p = 0.06$)。同様に、Dengら¹⁵⁾は10件の研究, 1,785例の患者を対象とした報告で、IVFおよびICSIによる出生率とDFI高値 (COMET assay/SCD test/SCSA/TUNEL assay) との有意な関連性は認めなかった (RR : 0.89, 95% CI : 0.75 ~ 1.06, $p > 0.05$)。さらにIVFおよびICSIによる流産率とDFI高値の関連性を検討した複数のメタアナリシスが報告されており、すべての研究において関連性を認める結果であった^{11,12)}。Zhaoら¹¹⁾は14件の前向き研究, 2,756例の患者を対象としたIVFおよびICSIによる流産率とDFI高値 (SCSA/TUNEL assay/COMET assay/AO) の関連性を報告している (OR : 2.28, 95% CI : 1.55 ~ 3.35, $p < 0.0001$)。同様に、Ziniら¹²⁾は11件の研究, 1,549例の患者を対象とした研究で、IVFおよびICSIによる流産率とDFI高値 (SCSA/TUNEL assay) の関連性を報告している (OR : 2.48, 95% CI : 1.52 ~ 4.04, $p < 0.0001$)。以上より、人工授精, IVFによる妊娠率およびIVF, ICSIによる流産率とDFI高値の関連性は高いと考えられるが、ICSIによる妊娠率と人工授精, IVF, ICSIによる出生率とDFI高値の関連性についてはいまだ議論の余地がある。

6 問題点と今後の展望

DFI検査は、精液検査では測定できない有益な情報をもたらす可能性がある。しかしながら、DFIを測定する方法 (TUNEL assay, SCSA, COMET assay, SCD test) において確立したプロトコルが存在しないため、検査の標準化が図れておらず、施設ごとにDFI高

値の定義が異なることに留意する必要がある。また、ICSIによる妊娠率と人工授精、IVF、ICSIによる出生率との関連性には議論の余地があるため、今後の研究が期待される。

主な検索キーワード

(PubMed) male infertility, sperm DNA fragmentation, sperm DNA integrity, sperm DNA damage

参考文献

- 1) Marchetti F, Bishop J, Gingerich J, Wyrobeck AJ. Meiotic interstrand DNA damage escapes paternal repair and causes chromosomal aberrations in the zygote by maternal misrepair. *Sci Rep*. 2015; 5: 7689. (III)
- 2) World Health Organization, HRP. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. WHO manual. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240030787> : accessed on 2022年7月5日
- 3) Oleszczuk K, Augustinsson L, Bayat N, Giwercman A, Bungum M. Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples. *Andrology*. 2013; 1: 357-60. (III)
- 4) Faduola P, Kolade CO. Sperm chromatin structure assay results in Nigerian men with unexplained infertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2015; 42: 101-5. (III)
- 5) McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019; 112: 54-60. (II)
- 6) Tan J, Taskin O, Albert A, Bedaiwy MA. Association between sperm DNA fragmentation and idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019; 38: 951-60. (II)
- 7) Chen Q, Zhao JY, Xue X, Zhu GX. The association between sperm DNA fragmentation and reproductive outcomes following intrauterine insemination, a meta analysis. *Reprod Toxicol*. 2019; 86: 50-5. (II)
- 8) Sugihara A, Van Avermaete F, Roelant E, Punjabi U, De Neubourg D. The role of sperm DNA fragmentation testing in predicting intra-uterine insemination outcome: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 244: 8-15. (II)
- 9) Simon L, Emery BR, Carrell DT. Review: Diagnosis and impact of sperm DNA alterations in assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 44: 38-56. (II)
- 10) Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2008; 89: 823-31. (II)
- 11) Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014; 102: 998-1005. (II)
- 12) Zini A. Are sperm chromatin and DNA defects relevant in the clinic? *Syst Biol Reprod Med*. 2011; 57: 78-85. (II)
- 13) Osman A, Alsomait H, Seshadri S, El-Toukhy T, Khalaf Y. The effect of sperm DNA fragmentation on live birth rate after IVF or ICSI: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2015; 30: 120-7. (II)
- 14) Evenson D, Wixon R. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay. *Reprod Biomed Online*. 2006; 12: 466-72. (II)
- 15) Deng C, Li T, Xie Y, et al. Sperm DNA fragmentation index influences assisted reproductive technology outcome: A systematic review and meta-analysis combined with a retrospective cohort study. *Andrologia*. 2019; 51: e13263. (II)

FQ 3

男性不妊症の診療において生活習慣病など（高血圧，脂質異常症，糖尿病など）の評価をどのように考えるか？

ステートメント

- 喫煙および肥満は不妊症のリスク因子であり改善が推奨される。
- 糖尿病を原因とする高血糖と造精機能障害との関連については不明であり，今後の検討が必要である。

FQ 設定の背景

生活習慣病とは，食事や運動，休養，喫煙，飲酒などの生活習慣が深く関与し，それらが発症の要因となる疾患の総称である。高血圧，糖尿病，脂質異常症などがよく知られている。しかし，これらひとつひとつは密接に関連しており，それらの前段階の複合状態および内臓肥満を組み合わせることで，心血管関連疾患を発症しやすいメタボリックシンドロームという病態と診断される¹⁾。心血管関連疾患だけでなく，これらと男性不妊症との関連についても多数報告されてきているが，まだ不明な点もあるため本FQにて解説する。

解説

1 肥満との関連

まず，高血圧，喫煙，肥満はイランにおけるSRの結果，男性不妊症の関連因子であると報告された²⁾。肥満（ボディマス指数[body mass index；BMI]30以上）と男性不妊症の関連については，30報の論文および115,158例の被験者を対象としたCampbellらのSRにおいても報告されている³⁾。それによると，肥満男性は不妊症になりやすく（OR：1.66，95% CI：1.53～1.79），ART 1周期あたりの出生率が低下し（OR：0.65，95% CI：0.44～0.97），妊娠不能の絶対リスクが10%上昇した。さらに，肥満男性では，ミトコンドリア膜電位が低い精子，精子DFI，精子形態異常の割合が増加した。一方で精液量，精子濃度，運動率といった古典的な精液パラメーターでは，臨床的に有意な差は認めなかった。結果として，肥満は男性不妊症と関連していると結論付けている。

Zhaoらは，メタボリックシンドロームが精液の質および性ホルモンに与える影響について1,731例のメタボリックシンドローム患者と11,740例の対照者が参加した11件の研究を解析したSRを報告している⁴⁾。結果は，メタボリックシンドローム患者は対照群と比較して，精子総数，精子濃度，正常形態率，前進運動率，FSH，総テストステロンおよびイン

ヒビンBが統計的に著しく低下していた。一方で、精子DFI、およびミトコンドリア膜電位が統計的に有意に増加しており、メタボリックシンドロームはほぼすべての精液パラメーターと一部の性ホルモンに影響を及ぼし、男性不妊症のリスク因子である傾向があると結論付けている。これらのメカニズムとしては、いずれも肥満が性ホルモン（インヒビンB、総テストステロン、性ホルモン結合グロブリン）低下と関連していることを指摘している^{5,6)}。前述の3つの性ホルモンはいずれも精子形成に必要であり⁷⁾、これらの低下が造精機能に悪影響を与えることは十分に考えられる。

2 糖尿病との関連

糖尿病と男性不妊症の関連については、糖尿病を原因とする高血糖が造精機能に悪影響を与えるかどうかについてのSRが報告されている⁸⁾。同文献では、32件の臨床研究、165件の動物研究が解析に使用された。結果として、高血糖と造精機能障害との関連について基礎的なメカニズムを扱った研究はわずかであり、考えられる原因として、DNA損傷の増加、ミトコンドリア機能の障害、交感神経支配の障害などを示唆していたが、これらの相互作用を理解するためには、病態の詳細を決定的にするメカニズム研究が不可欠で欠落していたと結論付けている。

3 喫煙との関連

喫煙との関連については、Sharmaらが20件の研究および5,865例の被験者を対象にメタアナリシスを行い、喫煙への曝露は、精子数の減少、運動率低下、正常形態率低下と関連しているという結果であった⁹⁾。さらに、サブグループ解析では、喫煙による影響度は非不妊症患者よりも不妊症患者で、軽度喫煙者よりも中等度／重度喫煙者で高かった。結論として、喫煙は精液パラメーターに悪影響を与えているとしている。BundhunらのSRでも同様の結果が導き出されている¹⁰⁾。男性では、喫煙は精子の生産を低下させ、OSとDNA損傷を増加させる。SoaresらはSRにおいて、造精機能障害だけでない生殖機能への悪影響および仕組みについても言及している¹¹⁾。喫煙者の精子は受精能が低下し、胚は着床率が低下する。胎内でタバコの成分に曝露されただけでも、成人後の精子数の減少につながると結論付けている。

以上より、肥満および喫煙が造精機能を含めた生殖機能への悪影響を与えるエビデンスは蓄積されていると考えられる。日本人においてBMI30以上の割合は海外と比較してきわめて少なく¹²⁾、肥満についてはこれら結果をそのままあてはめることはできないが、肥満および喫煙は、改善および禁煙が望ましいといえるであろう。

主な検索キーワード

(PubMed) male infertility, metabolic syndrome, obesity, testosterone, smoking, sperm

- 1) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌. 2005; 94: 188-203.
- 2) Jafari H, Mirzaiinajmabadi K, Roudsari RL, Rakhshkhorshid M. The factors affecting male infertility: A systematic review. Int J Reprod Biomed. 2021; 19: 681-8. (II)
- 3) Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online. 2015; 31: 593-604. (II)
- 4) Zhao L, Pang A. Effects of Metabolic Syndrome on Semen Quality and Circulating Sex Hormones: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 428. (II)
- 5) Salas-Huetos A, Maghsoumi-Norouzabad L, James ER, et al. Male adiposity, sperm parameters and reproductive hormones: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. Obes Rev. 2021; 22: e13082. (II)
- 6) Corona G, Monami M, Rastrelli G. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. J Sex Med. 2011; 8: 272-83. (II)
- 7) 千葉公嗣, 藤澤正人. 性ホルモンと産生・依存性腫瘍の基礎と臨床 性ホルモン産生と作用機序 (3) 精巣におけるホルモン産生機構. Horm Front Gynecol. 2020; 27: 115-8. (III)
- 8) Maresch CC, Stute DC, Alves MG, Oliveira PF, de Kretser DM, Linn T. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review. Hum Reprod Update. 2018; 24: 86-105. (II)
- 9) Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. Eur Urol. 2016; 70: 635-45. (II)
- 10) Bundhun PK, Janoo G, Bhurtu A, et al. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health. 2019; 19: 36. (II)
- 11) Soares SR, Melo MA. Cigarette smoking and reproductive function. Curr Opin Obstet Gynecol. 2008; 20: 281-91. (II)
- 12) Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014; 384: 766-81. (II)

II

内科的治療

BQ3

内科的治療総論

CQ4

男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (MHH) の患者において
ゴナドトロピン療法は推奨されるか？

CQ5

テストステロン低値の男性不妊症患者に、クロミフェンクエン酸塩
投与は推奨されるか？

CQ6

特発性の男性不妊症患者において抗酸化剤投与は推奨されるか？

FQ4

男性不妊症に対するアロマターゼ阻害薬の使用を
どのように考えるか？

ステートメント

- 男性不妊症（造精機能障害）に対する内科的治療として、ビタミン剤（抗酸化剤含む）、漢方製剤およびゴナドトロピン製剤、クロミフェンクエン酸塩などが含まれる。
- MHH に対するゴナドトロピン療法は射出精液中への精子の出現が十分に期待でき有効性が高いが、それ以外の薬剤は造精機能障害に対する有効性が低い。一方で、副作用の少なさおよび有効症例が散発的に存在することから、男性不妊症外来において広く使用されている。
- 効果が否定されたわけではないので、それぞれの薬剤における適応を見極めたうえで臨床研究を行い、エビデンスを創出することが推奨される。

BQ 設定の背景

男性不妊症の原因は精路通過障害や性機能障害など多岐にわたるが、その80%以上は造精機能障害であり、大部分が原因不明の特発性である¹⁾。これらに対して何らかの薬物療法（内分泌療法、非内分泌療法）が経験的に施行されており、エビデンスレベルの高い報告は存在しない。IVFやICSIなどのARTの進歩によりわずかな精子の確保で挙児可能となった状況において、薬物療法の目的は、精液所見の改善を期待し、非ARTでの妊娠を目指すことである。これがARTと対極にある狭義の男性不妊症治療と位置付けられていたが、最近ではARTにおける精液所見のみならず、精子クオリティの改善を目指すという観点からもその重要性が認識されるようになった。

大部分の薬物療法はいまだ経験的に行われているのが実情であり、それを裏付けるようにAUA/ASRM²⁾およびEAU³⁾の男性不妊症ガイドラインにおいても、多くの薬物がgrade Cに分類されている。一方で、明らかな有効症例を経験することもしばしば観察されており、今後薬物療法、特に内分泌療法については、その適応および投与方法についての検討が重要であることが示唆されている^{2, 3)}。

厚生労働省の平成27年度子ども・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」によると、非内分泌療法として漢方製剤は副作用も少なく投与しやすいという利点があり、処方される機会が多い¹⁾。またSDFの低減や抗酸化作用を期待してビタミンB12、ビタミンC、ビタミンEも広く用いられている。さ

らに近年ではコエンザイムQ10やL-カルニチンといった抗酸化力をもつサプリメントも用いられている¹⁾。これらの薬剤は単剤で用いられることもあれば、多剤併用で処方されることも多い。非内分泌療法についての解説は他稿に譲る。

MHH, クロミフェンクエン酸塩(以下、クロミフェン)および抗酸化剤については各CQも参考にしていきたい。またアロマターゼ阻害薬については、FQとして取り上げた。

解 説

1 漢方製剤

漢方薬は多くの成分により構成されており、その組成成分単独では抗ストレス作用、細胞増殖作用、ステロイド様作用など様々な作用を有する。漢方医学的立場からは、望診、聞診、問診、切診などにより「証」を判定することが望ましいが、非漢方医には「証」の判定は難しい。男性不妊症は漢方医学では「虚証」の状態と考えられており、補中益気湯、八味地黄丸、牛車腎気丸などがしばしば処方される。一方で、必ずしも「虚証」にあてはまらない男性不妊症患者も少なからず存在し、これらの薬剤のほかに「実証」に有効とされる紫胡加竜骨牡蛎湯が処方されることもある。

各薬剤の精子濃度への有効率は、補中益気湯で32～70%、八味地黄丸で21～50%、牛車腎気丸で0～67%、紫胡加竜骨牡蛎湯で46～58%である。精子運動率に対する有効率は、補中益気湯で22～63%、八味地黄丸で0～50%、牛車腎気丸で0～14%、紫胡加竜骨牡蛎湯で65～67%である⁴⁾。しかしながら漢方治療の男性不妊症に対する効果についてのエビデンスレベルは低く、経験的に使用されているのが現状である。

2 MHH

視床下部および下垂体前葉からそれぞれGnRHおよびゴナドトロピン(LH, FSH)が分泌され、これらが精巣に作用しテストステロン分泌および精子形成を刺激する。カルマン症候群などの先天性の原因や、下垂体腫瘍術後や外傷など後天的な原因により視床下部-下垂体機能が低下すると、ゴナドトロピン分泌が障害され、MHHを発症する。

MHHの頻度は男性不妊症外来において稀であるものの、hCGとFSH製剤を用いたゴナドトロピン療法による治療効果は射出精液中への精子出現率が90%以上と非常に高いため、適切な診断および治療が必要とされる疾患群である。テストステロン値や理学所見、精液所見によりゴナドトロピンの投与量を調整されるが、多くのガイドラインにおいても推奨グレードAと位置付けられている^{2, 3)}。しかし、無精子症という理由でMHHという診断がなされず、無治療のままmicro-TESEが施行される症例に遭遇することがある。したがってMHHに対するmicro-TESEは、MHHの診断および治療が適切になされ、ゴナドトロピン療法にて射出精液中に精子が得られない場合に考慮すべきである。小児期や挙児を希望しない場合はテストステロン補充がしばしば施行されるが、結婚前であってもゴナドトロピンによる精巣刺激を行い精子形成の確認を行うことは本人の人生設計においても重要であり、不妊症治療が終了したMHH患者においても、テストステロン補充よりもゴナ

ドトロピン療法が好まれる傾向にある⁵⁾。

なお、本疾患は特定疾患治療研究事業の対象疾患であるため、認定されると自己負担額がかなり低減される。

3 ギナドトロピン製剤

ギナドトロピン製剤にはhCG製剤とFSH製剤が含まれる。大部分の男性不妊症は特発性の精巣機能低下に伴うもので、一般的にはネガティブフィードバック機構によりギナドトロピン分泌は亢進しており、MHHとは全く逆の病態であることが多い。したがって、ギナドトロピン製剤が著効しにくい、ART時代前の報告が多いため自然妊娠率の改善を認める報告が散見される。Attiaらのメタアナリシスによれば、主にFSH製剤であるが、自然妊娠率およびLBRの向上が認められたと報告されている⁶⁾。AUA/ASRMガイドライン²⁾において特発性症例に対するFSH製剤の効果はgrade Bと記載されているが、実際に使用されている施設は非常に少ない。hCG製剤に関しても本邦では保険適用になってはいるものの使用頻度については同様である。両薬剤ともその適応や費用対効果を考慮すれば、使用は慎重に行わなければならない。

4 クロミフェン

テストステロンはアロマトラーゼによりエストラジオールに変換され、抗エストロゲン剤は視床下部で拮抗的に結合し、エストラジオールによるネガティブフィードバックを阻害する。その結果、視床下部からのGnRHの分泌が促進され、造精機能を刺激するのが、選択的エストロゲン受容体阻害薬(selective estrogen receptor modulators ; SERMs)であるクロミフェンやタモキシフェンである。WHOによるランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)の結果およびART時代の到来もあいまって、クロミフェンの有効性についての報告は減少したものの、その後テストステロンやギナドトロピンの高値ではない症例についての有効性を示す報告は増加し、本邦のガイドラインにおいても、クロミフェンの有効性は適応を考慮すればある程度証明されており、推奨グレードBとして記載されている⁷⁾。クロミフェンに関するCQについては、2021年に発刊された『生殖医療ガイドライン』との整合性を保った。

5 テストステロン製剤

一般的なギナドトロピン値が高値の特発性の造精機能障害やMHHにおいても、テストステロン製剤の投与は視床下部-下垂体系を抑制する。テストステロンが低値の男性不妊症例において、稀にテストステロン製剤が投与されているケースに遭遇するが、テストステロン製剤投与中は精液所見、テストステロン・ギナドトロピンなどのホルモンなどの推移を慎重に観察する必要がある。

6 NOAに対する薬物療法

NOAにおいては、micro-TESEで精子採取不可能であった場合は、不妊症治療の終了を

告げなければならない。それ以降の確立された治療がない本邦においては、それでもなお、男性不妊症の治療を切望する患者が少なくないことも事実であり、NOAに対する薬物療法や将来的な *in vitro* 精子形成などのブレイクスルーが必要である。一方で、エビデンスレベルは高くないものの micro-TESE 前後の内分泌療法についてのトライアルはいくつか存在する。

低テストステロンの症例に対し、術前にクロミフェンや hCG による正常化を図ることで micro-TESE での SRR が改善したり⁸⁾、精子採取不可能であった症例に対し、高用量のゴナドトロピン療法後に 2 回目の micro-TESE を行うことで精子採取が可能になったり⁹⁾ というようなトライアルが存在する。NOA における内分泌療法の有効性に対するエビデンスはいまだ十分ではないが、症例の選択により十分に可能性を秘めた治療として位置付けられている¹⁰⁾。

男性不妊症に対するホルモン療法についてはいまだエビデンスが十分とはいえないが、著効する症例は確かに存在する。また ART 時代における役割といった観点からの報告は少なく、各薬剤の適応の厳格化や投与量および併用薬などの工夫により、大いにそれらの有効性が期待できる。

主な検索キーワード

(PubMed) male infertility, medical treatment, empirical therapy, hCG, recombinant human FSH, clomiphene, testoosterone

(医中誌) 男性不妊症, 内科的治療, 薬物療法, hCG, リコンビナント FSH, クロミフェン, テストステロン

参考文献

- 1) 湯村寧(研究代表者). 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平成27年度総括・分担研究報告書. 2016.(II)
- 2) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. J Urol. 2021; 205: 44-51.
- 3) Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. Eur Urol. 2021; 80: 603-20.
- 4) 布施英樹, 岩崎雅志. 現在頻用されている漢方治療の有効性. Pharm Med. 2000; 18: 93-8.(III)
- 5) Shiraishi K, Ohmi C, Matsuyama H. Patient-reported outcomes and biochemical alterations during hormonal therapy in men with hypogonadotropic hypogonadism who have finished infertility treatment. Endocr J. 2021; 68: 221-9.(IV)
- 6) Attia AM, Abou-Setta AM, Al-Inany HG. Gonadotropins for idiopathic male factor subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 8: CD005071.(II)
- 7) 日本生殖医学会(編). 生殖医療ガイドライン. 2021.
- 8) Hussein A, Ozgok Y, Ross L, Rao P, Niederberger C. Optimization of spermatogenesis-regulating hormones in patients with non-obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. BJU Int. 2013; 111: E110-4.(III)
- 9) Shiraishi K, Ohmi C, Shimabukuro T, Matsuyama H. Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod. 2012; 27: 331-9.(III)
- 10) Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillon W, Minhas S, Jayasena C. The role of hormone stimulation in men with nonobstructive azoospermia undergoing surgical sperm retrieval. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105: dgaa556.(III)

男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症(MHH)の患者において ゴナドトロピン療法は推奨されるか？

Answer

ゴナドトロピン療法により精子形成が促進され、生殖機能獲得が期待できるため推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

II

解説

MHHに対する治療の目的は病態やライフステージによって異なるが、男性不妊症診療におけるMHHの治療の主な目的は妊孕能の獲得である。EDや射精障害など、男性不妊症を主訴にMHHが生来初めて判明するケースや、以前から先天性あるいは後天性MHHとしてhCG単独治療を施行していた患者に対して結婚や挙児希望を契機にFSH製剤を導入するケースなど様々である。

MHHの病態は、視床下部あるいは下垂体の機能異常により、ゴナドトロピンであるLHおよびFSHの分泌が欠乏あるいは低下していることである。LHは精巣ライディッヒ細胞でのテストステロン産生を制御し、FSHは主に思春期における精子形成の開始と精巣の発育に関与する。精子形成の維持には精巣内テストステロンが中心的な役割を果たしておりFSHは必須ではないが、FSHはセルトリ細胞を刺激して形成に最適な精細管環境を整え、潤沢な精子形成のために重要な役割を果たしている。MHHではLHとFSHの刺激が欠乏しているため、二次的な精巣機能障害が起こり、テストステロン産生と精子形成が障害される。

MHHの治療の基本は欠乏しているLHとFSHを補充するゴナドトロピン補充療法である。視床下部性のMHHの場合、障害されているホルモンはGnRHであるが、GnRH投与のためには携帯用ポンプを用いた持続投与が必要であり、臨床的にはあまり用いられていない。そこで現在広く用いられているのがhCG製剤である。hCGはLHに類似した作用をもち、視床下部－下垂体－性腺軸に障害がある男性において精巣からのテストステロン放出を刺激することが可能である。FSHに関しては、歴史的にはヒト閉経期性ゴナドトロピン(human menopausal gonadotropin; hMG)が用いられてきたが、ロット間のばらつきの問題があり、近年では遺伝子組換えヒトFSH製剤(recombinant human follicle stimulating hormone; r-hFSH)を使用されることが多く、セルトリ細胞、精細胞を刺激して精子の成熟を促すことが可能である。妊孕能を目的とした治療を要さない症例においてはテストステロン補充療法を行うことがあるが、この場合は逆に精巣内テストステロンは極低値とな

り精子形成の期待はできない。

治療の実際としては、ゴナドトロピン補充療法としてまずhCGを開始し、テストステロン値が正常な生理的範囲に収まるように投与量を漸増し、その後FSH製剤を追加するのが一般的であるが、FSHを最初に投与したり、最初からhCGと組み合わせて投与したりする方法もある¹⁾。

具体的なゴナドトロピン補充療法としては、まずhCGの治療は週2回2,000IU程度から開始し、正常テストステロン値になるまで1回あたり2,000～5,000IU、週2～3回まで適宜増量していく²⁻⁵⁾。思春期以降発症の後天性MHH患者において必要なhCGの用量は、先天性MHHで使用される用量より少なくとも十分な場合もある。副作用として、テストステロンの上昇に伴う多血症や女性化乳房などに注意し、採血にてヘマトクリットやヘモグロビン、エストラジオール値などをモニタリングして管理する。ただし現状ではエストラジオールの測定は男性において保険適用外であるため注意を要する。ほとんどの症例で勃起や射精が得られ、後述のように当初無精子であっても射出精液中への精子出現の期待も高い。hCGの至適用量が確立されると、FSH製剤を75～150IU、週2～3回で追加投与を開始する。FSHに対する反応はほとんど効果が得られない場合から12～15mLまで精巢体積が発育する場合まで様々である。精巢体積の増加は精子形成の増加を示すものであり、FSH製剤追加3カ月後に精子形成が明らかになることもあるが、治療開始18カ月後でも起こりうると考えられている^{4,6)}。

Rastrelliらのメタアナリシスによると48報の文献897例の患者からの解析により約75%の症例において精子の出現を認めている。そのなかでhCG製剤のみを使用していた症例の精子出現率は47%に留まっており、FSH製剤を併用していた症例の80%と比べると有意に低い結果となっている¹⁾。治療開始前の精子濃度が低くてもゴナドトロピン療法への反応不良を示すわけではなく⁷⁾、精液検査を定期的に行って評価する必要がある。治療開始時の精巢体積が大きいことは、精子形成獲得のための最善の予後因子である⁸⁾。また過去のテストステロン治療が、MHHにおけるゴナドトロピン療法の成績にマイナスの影響を与える可能性があることを示唆するデータがある⁸⁾が、その後のメタアナリシスでは有意差を認めていない¹⁾。自然妊娠が難しい症例では通常の不妊症治療と同様に、人工授精からIVFやICSIなどのARTへとステップアップすることが推奨される。さらに精子が出現しない症例に関しても、micro-TESEを行うことにより精子が回収できること、ICSIにより妊娠、出産に至る症例があることが報告されている。大規模なデータの報告はないもののmicro-TESEによるSRRは73～100%であり、妊娠率は17.6～50%/周期と、一般のNOA患者に対するmicro-TESEの結果と比べ良好な結果が得られている⁹⁻¹¹⁾。

実 態

- 1) MHHに対するゴナドトロピン補充療法は適切な治療により生殖機能の獲得が可能であるが、その方法は十分に確立しているとはいえず、病因・病態に応じた適切な対応が望まれる。
- 2) MHHに対してhCG + FSH療法を行った場合、75%前後の割合で射出精液中に精子を

認めることがわかっている。実際の妊娠率や出産率に関しては大規模なデータがほとんどないが、精液所見が正常範囲まで改善した場合は、自然妊娠に至ることは実際に日常診療で経験することである。乏精子症の症例についても、人工授精やARTを用いることによって妊娠が得られることが報告されている。また無精子症に留まる症例においても、micro-TESEを施行し精子が得られればARTによる妊娠が期待できる。

- 3) ギナドトロピン補充療法後のMHH患者において、一般男性不妊症患者と同様のストラテジーで治療することができると考えられる。*KAL1* 遺伝子や*KAL2* 遺伝子などに病的バリエーションを有する場合は、それらが子に受け継がれる可能性があるため、専門家による遺伝カウンセリングも含め、遺伝形式に沿った十分な説明が必要である。
- 4) MHHに対するギナドトロピン補充療法は広くコンセンサスが得られた治療であるが、MHHは希少疾患であり、今後多施設共同研究などでエビデンスレベルの高い治療ストラテジーの確立が必要である。

主な検索キーワード

(PubMed) male hypogonadotropic hypogonadism, gonadotropin

参考文献

- 1) Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014; 2: 794-808. (I)
- 2) Jones TH, Darne JF, McGarrigle HH. Diurnal rhythm of testosterone induced by human chorionic gonadotrophin (hCG) therapy in isolated hypogonadotropic hypogonadism: a comparison between subcutaneous and intramuscular hCG administration. *Eur J Endocrinol*. 1994; 131: 173-8. (II)
- 3) Guo CY, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82: 658-65. (II)
- 4) European Metrodin HP Study Group. Efficacy and safety of highly purified urinary follicle-stimulating hormone with human chorionic gonadotropin for treating men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 1998; 70: 256-62. (II)
- 5) Bouloux P, Warne DW, Loumaye E; FSH Study Group in Men's Infertility. Efficacy and safety of recombinant human follicle-stimulating hormone in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril*. 2002; 77: 270-3. (II)
- 6) Jones TH, Darne JF. Self-administered subcutaneous human menopausal gonadotrophin for the stimulation of testicular growth and the initiation of spermatogenesis in hypogonadotropic hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 38: 203-8. (III)
- 7) Burris AS, Rodbard HW, Winters SJ, Sherins RJ. Gonadotropin therapy in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism: the response to human chorionic gonadotropin is predicted by initial testicular size. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66: 1144-51. (II)
- 8) Liu PY, Baker HW, Jayadev V, Zacharin M, Conway AJ, Handelsman DJ. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94: 801-8. (II)
- 9) Resorlu B, Abdulmajed MI, Kara C, Unsal A, Aydos K. Is intracytoplasmic sperm injection essential for the treatment of hypogonadotropic hypogonadism? A comparison between idiopathic and secondary hypogonadotropic hypogonadism. *Hum Fertil (Camb)*. 2009; 12: 204-8. (II)
- 10) Fahmy I, Kamal A, Shamloul R, Mansour R, Serour G, Aboulghar M. ICSI using testicular

- sperm in male hypogonadotrophic hypogonadism unresponsive to gonadotrophin therapy. Hum Reprod. 2004; 19: 1558-61. (II)
- 11) Akarsu C, Caglar G, Vicdan K, Isik AZ, Tuncay G. Pregnancies achieved by testicular sperm recovery in male hypogonadotrophic hypogonadism with persistent azoospermia. Reprod Biomed Online. 2009; 18: 455-9. (III)

CQ
5

テストステロン低値の男性不妊症患者に、クロミフェン酸塩投与は推奨されるか？

Answer

テストステロン値が低く、ゴナドトロピンが高値ではない乏精子症症例においては精子濃度および運動率の改善が期待できる。

推奨グレード

B

エビデンスレベル

II

解説

クロミフェンは合成エストロゲン製剤であるジェチルスチルベストロールと類似した構造を有しており、視床下部のステロイド受容体において内因性エストロゲンと競合的に結合し、エストラジオールによるネガティブフィードバックを抑制、つまり視床下部からのゴナドトロピン放出ホルモンの分泌を亢進させる。その結果、下垂体からのLHやFSHといった内因性ゴナドトロピンの分泌を促進し、ライディッヒ細胞からのテストステロン分泌およびセルトリ細胞の刺激による精子形成を促進させうる。

クロミフェン投与による血清テストステロン上昇は大部分の症例において認められるものの、精液所見の改善については十分な根拠がなく、不妊症治療に際しては、女性側の治療のステップアップにて対応されることが多い。クロミフェンの妊娠率に及ぼす初めてのプラセボ対照RCTはWHOによる1992年の報告であり、プラセボ群71例とクロミフェン群70例(25mg連日投与、6カ月間)との比較で、妊娠率はそれぞれ7.9%および9.7%と有意差は認められなかった¹⁾。その後ARTの普及により、自然妊娠や精液所見の改善をエンドポイントとしたクロミフェンに関するRCTはきわめて稀となった。血清テストステロン値が350ng/dL未満の13例を対象としたHeloらの報告によると、クロミフェン25mg連日12週間の投与で血清テストステロン値の有意な上昇は認められたものの、精子濃度は3,200万/mLから4,100万/mLおよび運動率は28%から41%と有意な改善を認めなかったと報告している²⁾。WHOの報告では精液所見に関するデータがなくエンドポイントが自然妊娠であるため、人工授精やARTを前提とした現代の生殖医療の実情にはそぐわず、また対象患者の血清テストステロン値は479ng/dLと正常であった。Heloらの報告においても症例数の増加や観察期間の延長により造精機能への影響が期待できる。

一方でクロミフェンによる精液所見の改善効果を示すRCTも存在する。Wangらはクロミフェン25mg連日6カ月の投与を行った18例について、精子濃度が880万/mLから1,220万/mLと有意に改善し、妊娠率は36.4%でプラセボ群の0%より良好であったことを報告してい

る³⁾。Ghanemらは30例についてクロミフェン25mg連日6カ月およびビタミンE 400mgの併用投与にてプラセボ群と比較し、妊娠率(36.7% vs 13.3%, $p < 0.05$)および精子濃度(1,800万/mL vs 1,200万/mL, $p < 0.01$)の有意な改善を報告している⁴⁾。Moradiらはクロミフェン25mg連日12週間の投与で精子濃度(2,038万~4,251万/mL, $p < 0.05$)、運動率(23.8~43.4%, $p < 0.05$)および正常形態率(45.1~58.4%, $p < 0.05$)の改善を認めたと報告している⁵⁾。最近のElSheikhらのRCTではクロミフェン25mg連日単剤6カ月またはビタミンE 400mgの併用にてクロミフェンを含んだレジメンにおいて、精子濃度と運動率に有意な改善を報告している⁶⁾。本邦からは厚生労働省の平成27年度子ども・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」において275例中138例(50.2%)で有効であった⁷⁾。クロミフェンの造精機能および妊娠率に関してのメタアナリシスにおいて、Bridgesらは2件のRCTおよび1件の前向き試験を抽出し、115例のクロミフェン25mg連日3カ月投与群および82例のプラセボ群にて平均770万/mLの精子濃度の上昇を認めたと報告している⁸⁾。11報の論文を抽出したGundewarらのSRにおいては、一時的な濃度低下を21%、運動率低下を17%の症例に認め、17%はクロミフェンの投与を中止しても改善を認めず、50mg連日投与にてそのような悪化が生じる傾向があると報告している⁹⁾。クロミフェンは様々な投与量および投与期間(3~24カ月)で臨床試験が行われてきており、現在では25mg連日または50mg隔日の少量投与の成績が良好であるとする報告が多いが、投与期間についての結論は出ていない。

クロミフェンが無効とする報告においては治療前の血清テストステロン値が低値ではなかったり、FSH値が高値であったりする報告が多い。クロミフェンの作用機序を考慮すればゴナドトロピンや血清テストステロンが低値の症例において効果が期待できる。血清テストステロン値が低く、ゴナドトロピン値が高値ではない症例を対象としたSurboneらの報告において、治療前平均血清テストステロン値259ng/dL、FSH 4.8IU/Lの18例についてクロミフェン50mg隔日投与3カ月にて精子濃度は中央値700万/mLから1,750万/mLへと有意に改善したと報告されている¹⁰⁾。最近報告されたAUA/ASRMガイドラインにおいても、クロミフェンに代表される選択的エストロゲン受容体調整薬の使用は血清テストステロンが低値の症例が望ましいとの記載がある¹¹⁾。つまり血清テストステロン値が低く(おおむね350ng/dL前後)、ゴナドトロピン値が高値ではない(おおむねFSH 7IU/L未満)症例、言い換えれば造精機能障害が極端に高度ではない症例においてはクロミフェンの投与により精子濃度および運動率の改善が大いに期待できる。当然のことながら、精索静脈瘤や性機能障害および他疾患の合併や服薬状況なども考慮する必要がある。

クロミフェンの通常の内服投与では重篤な副作用はきわめて少ない。女性における副作用で最も頻度の高い情動不安は男性においてはきわめて稀で、霧視、顔面紅潮、頭痛、口渇、食欲不振、肝機能障害、女性化乳房、ざ瘡などが報告されており、症状の程度により内服を中止する。

実 態

1) クロミフェン投与による血清テストステロンの上昇は、ゴナドトロピン値が高値でな

ければ大部分の症例において認められる。しかし、血清テストステロン値の上昇は必ずしも精液所見の改善を伴うものではなく、造精機能改善のための最適な血清テストステロン値については不明である。

- 2) 乏精子症症例の多くはゴナドトロピン値正常～高め、テストステロン値正常～低めの症例であり、ゴナドトロピン値が低値でテストステロン値は低めの症例は比較的少ないため、クロミフェンの投与が有効とされる症例は限定的である。

主な検索キーワード

(PubMed) male infertility, medical treatment, clomiphene

参考文献

- 1) World Health Organization. A double-blind trial of clomiphene citrate for the treatment of idiopathic male infertility. *Int J Androl*. 1992; 15: 299-307. (II)
- 2) Helo S, Ellen J, Mechlin C, et al. A randomized prospective double-blind comparison trial of clomiphene citrate and anastrozole in raising testosterone in hypogonadal infertile men. *J Sex Med*. 2015; 12: 1761-9. (II)
- 3) Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril*. 1983; 40: 358-65. (II)
- 4) Ghanem H, Shaer O, El-Sagini A. Combination clomiphene citrate and antioxidant therapy for idiopathic male infertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2010; 93: 2232-5. (II)
- 5) Moradi M, Moradi A, Alemi M, et al. Safety and efficacy of clomiphene citrate and L-carnitine in idiopathic male infertility: a comparative study. *Urol J*. 2010; 7: 188-93. (III)
- 6) ElSheikh MG, Hosny MB, Elshenoufy A, Elghamrawi H, Fayad A, Abdelrahman S. Combination of vitamin E and clomiphene citrate in treating patients with idiopathic oligoasthenozoospermia: a prospective, randomized trial. *Andrology*. 2015; 3: 864-7. (II)
- 7) 湯村寧(研究代表者). 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 平成27年度総括・分担研究報告書. 2016. (II)
- 8) Bridges N, Trofimenko V, Fields S, Carrell D, Aston K, Hotaling J. Male factor infertility and clomiphene citrate: A meta-analysis—The effect of clomiphene citrate on oligospermia. *Urol Pract*. 2015; 2: 199-205. (I)
- 9) Gundewar T, Kuchakulla M, Ramasamy R. A paradoxical decline in semen parameters in men treated with clomiphene citrate: A systematic review. *Andrologia*. 2021; 53: e13848. (II)
- 10) Surbone A, Vaucher L, Primi MP, et al. Clomiphene citrate effect on testosterone level and semen parameters in 18 infertile men with low testosterone level and normal/low gonadotropines level. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019; 238: 104-9. (III)
- 11) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol*. 2021; 205: 44-51.

特発性の男性不妊症患者において 抗酸化剤投与は推奨されるか？

Answer

抗酸化剤投与は精液所見の改善および妊娠率の向上に寄与するとする報告はあるものの、十分な根拠はない。

推奨グレード

C

エビデンスレベル

II

解説

ROSは生体内においてDNA、脂質、蛋白質、酵素などの生体高分子と反応し、その結果脂質過酸化、DNA変異、蛋白質の変性、酵素の失活をもたらす。精漿中のROS濃度の上昇は、精子DFIの増加および脂質過酸化に伴う精子運動率の低下をきたすと報告されている^{1,2)}。そのため抗酸化剤の使用は体内のROS濃度を下げ、精子の運動率やDFIを改善させると考えられている³⁾。特発性の男性不妊症、特に軽度の乏精子症や精子無力症といった精液所見異常に対して抗酸化剤の投与を行う臨床的意義については、様々な研究結果が報告されているものの、結果は報告によってばらつきがあり、明確な答えは示されていない。

1 抗酸化剤の種類

抗酸化剤には様々な種類があり、作用機序も物質ごとに異なっている。たとえばビタミンCやビタミンEなどは直接ROSの酸化力を抑える作用をもち、コエンザイムQ10はミトコンドリア電子伝達系で発生するROSを抑制すると考えられている。また、セレンウムやN-アセチルシステインはROS除去酵素の働きを活性化させることによって抗酸化作用を認めると報告されている⁴⁾。そのほかにも亜鉛や葉酸、L-カルニチン、リコピン、ポリフェノール類、カタラーゼなど多くの物質が抗酸化作用を有すると報告されており、男性不妊症以外にもがんや生活習慣病、老化の予防など幅広い分野で効果が検証されている。

2 精液所見への影響

90件のRCT、10,303例の男性不妊症例を対象としたCochraneデータベースの解析によると、抗酸化物質はプラセボと比して出生率、臨床的妊娠率を改善させる可能性があるとして報告されている。個々の薬剤についてみれば、L-カルニチン、セレンウム、ビタミンEは単剤で、また亜鉛とビタミンEの組み合わせ、亜鉛とビタミンCおよびEの組み合わせはプラセボ群と比較して有意に精子運動率を改善させたと報告されている⁵⁾。このほか、コ

エンザイム Q10 や L-カルニチンなどを含む合剤による精子運動率改善が認められている。精子濃度の比較においては、カロテノイド、オメガ 3 などの不飽和脂肪酸、ビタミン E、亜鉛をそれぞれ単剤で用いた研究において改善を認めている。コエンザイム Q10、葉酸、マグネシウム、N-アセチルシステインなどの他の抗酸化物質は単剤では精子運動率、精子濃度ともに改善効果が示されなかった⁵⁾が、これらの薬剤は組み合わせて処方されることが多いため、ただちにその有用性を否定するものではないと考えられる。

また、抗酸化剤投与前後の精子 DFI に関しては、ビタミン C とビタミン E の組み合わせの投与群でプラセボ群と比較して有意な精子 DFI の低下が報告されている^{5, 6)}。また、grade I の精索静脈瘤患者において、抗酸化合剤 (L-カルニチン + コエンザイム Q10 + 亜鉛 + セレン + ビタミン B9/B12/C/E) の投与によって精子 DFI が有意に改善したとの報告がある⁷⁾。一方で、葉酸、葉酸 + 亜鉛、N-アセチルシステイン、亜鉛、抗酸化合剤 (ビタミン C + ビタミン E + L-カルニチン + セレンウム + 葉酸 + 亜鉛 + リコピン) を用いた研究においてはプラセボ群との有意な差を認めなかったと報告されており、体内の ROS の除去が必ずしも SDF 改善に関与しないと考察されている^{5, 8)}。

3 妊娠、出生の影響

妊娠をエンドポイントとしたメタアナリシスでは、軽度の男性不妊症患者に対して抗酸化剤を使用した場合、有意に妊娠率が向上すると報告されている (OR : 1.89, 95% CI : 1.45 ~ 2.47, RCT : 20 報の文献, 1,706 例の解析)⁵⁾。同様に出生率をエンドポイントとした解析においても有意な改善を認めている (OR : 1.43, 95% CI : 1.07 ~ 1.91, RCT : 12 報の文献, 1,283 例の解析)。IVF/ICSI による妊娠率については、プラセボ群と比較して有意に高く (OR : 1.73, 95% CI : 1.15 ~ 2.61, RCT : 6 報の文献, 452 例の解析)、出生率においても有意に高いことが報告されている (OR : 1.63, 95% CI : 1.01 ~ 2.16, RCT : 5 報の文献, 372 例の解析)⁵⁾。一方で男性因子により ART 施行中の患者 200 例を評価した最近の RCT では、IVF/ICSI による妊娠率、出生率ともに差がないことが報告されており⁹⁾、いまだ一定の見解は得られていない。

実 態

- 1) 実態として、男性不妊症患者に手軽に使用できる抗酸化剤は臨床現場でも多く使われており、ニーズは高い。サプリメントとしてインターネット上でも気軽に購入できることもあり、精液検査を受ける前に健康食品の感覚で使用されているケースも多いと思われる。
- 2) しかしながら上述のように、特発性の男性不妊症患者に対する抗酸化剤の使用については効果的であるとする報告と効果がないとする報告が混在しており、エビデンスは十分ではない。結果がばらつく要因としては、研究ごとに使用する抗酸化剤の種類や量が異なること、患者背景が大きく異なることが考えられる。生体内で産生される ROS などの酸化物質は、体内の免疫機能や生理活性物質として必要であり、ROS の除去が有益ではない場合もあることは念頭に置く必要がある。また、抗酸化物質の服用

がプラセボに比して軽度の消化器症状(胃腸の不快感)の増加につながる可能性があることが報告されている⁵⁾ため、注意が必要である。

- 3) 過度の抗酸化剤の使用は酸化と還元バランスを崩し、むしろ病態の悪化につながる可能性も指摘されており、近年では精液中の酸化還元のバランスの指標とされるORPの測定が抗酸化剤による治療の適応決定に用いられることがある。実際にORPが精子のパラメーターと相関していることも報告されている¹⁰⁾。また、精液中のORPが上昇している症例において、抗酸化剤の使用が効果的であったという報告もあり¹¹⁾、男性不妊症患者のなかでも症例を選んで抗酸化剤を投与する必要があることを示唆している。今後これらの適応基準が明確になることにより、抗酸化剤の有用性がより明確になることが望まれる。

主な検索キーワード

(PubMed) antioxidant, male infertility

参考文献

- 1) Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. Hum Reprod. 2011; 26: 1628-40. (II)
- 2) Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species, lipid peroxidation, and human sperm function. Biol Reprod. 1989; 41: 183-97. (II)
- 3) Song GJ, Norkus EP, Lewis V. Relationship between seminal ascorbic acid and sperm DNA integrity in infertile men. Int J Androl. 2006; 29: 569-75. (II)
- 4) Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: Benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate. Arab J Urol. 2018; 16: 113-24. (II)
- 5) de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, et al. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2022; 5: CD007411. (I)
- 6) Greco E, Iacobelli M, Rienzi L, Ubaldi F, Ferrero S, Tesarik J. Reduction of the incidence of sperm DNA fragmentation by oral antioxidant treatment. J Androl. 2005; 26: 349-53. (I)
- 7) Gual-Frau J, Abad C, Amengual MJ, et al. Oral antioxidant treatment partly improves integrity of human sperm DNA in infertile grade I varicocele patients. Hum Fertil (Camb). 2015; 18: 225-9. (II)
- 8) Steiner AZ, Hansen KR, Barnhart KT, et al. The effect of antioxidants on male factor infertility: the Males, Antioxidants, and Infertility (MOXI) randomized clinical trial. Fertil Steril. 2020; 113: 552-60. (I)
- 9) Joseph T, Mascarenhas M, Karuppusami R, Karthikeyan M, Kunjummen AT, Kamath MS. Antioxidant pretreatment for male partner before ART for male factor subfertility: a randomized controlled trial. Hum Reprod Open. 2020; 2020: hoaa050. (I)
- 10) Agarwal A, Wang SM. Clinical Relevance of Oxidation-Reduction Potential in the Evaluation of Male Infertility. Urology. 2017; 104: 84-9. (II)
- 11) Yamasaki K, Uchida M, Watanabe N, et al. Effects of antioxidant co-supplementation therapy on spermatogenesis dysfunction in relation to the basal oxidation-reduction potential levels in spermatozoa: A pilot study. Reprod Med Biol. 2022; 21: e12450. (I)

男性不妊症に対するアロマターゼ阻害薬の使用をどのように考えるか？

ステートメント

- アロマターゼ阻害薬の造精機能障害に対する有用性の報告は存在するものの、その適応や副作用については明確ではない。
- 一方で、乏精子症およびNOAに対する有効性の報告も散見されるため、今後のエビデンスの創出により男性不妊症に対して使用可能な内分泌療法の選択肢の1つとなりうる。

FQ設定の背景

乏精子症やNOAなどの造精機能障害の治療において、本邦のガイドラインではクロミフェンのみが、推奨グレードBとして位置付けられている。そのほかの薬剤についてはその有効性が認められるものも存在するが、エビデンス不足という理由にて標準治療として位置付けることは不可能である。

男性不妊症に対するアロマターゼ阻害薬の有効性や適応についてはいまだ不明な点が多いため、本FQにて解説する。

解説

現在使用されているアロマターゼ阻害薬(アナストロゾールやレトロゾール)は経口製剤であり、以前の筋注製剤と比較すれば投与が容易で副作用も非常に少ない。適応は閉経後乳癌であり、男性不妊症への適応は取得していない。アロマターゼ阻害薬はテストステロンからエストラジオールへの変換を阻害することでテストステロン／エストラジオール比を是正し、精子形成の促進が期待される。精巣内の内分泌環境は血清中のそれとは大きく異なるが、血清テストステロン／エストラジオール比が10未満の症例に使用されることが多い。

レトロゾールやアナストロゾールなどのアロマターゼ阻害薬については本邦での処方頻度は少ないが、AUA/ASRMガイドライン¹⁾にも記載があり一定の効果が認められている。血清エストラジオールの低下により視床下部へのネガティブフィードバックが抑制され、ゴナドトロピン分泌が促進され、精子形成が刺激される、という作用機序である。Ramanらは乏精子症症例に対し、アナストロゾール1 mg連日投与を平均4.7カ月行った結果、精

液量は2.9mLから3.5mLへ、精子濃度は550万/mLから1,560万/mLへと有意な改善を認めたと報告している²⁾。アロマターゼ阻害薬の有効性に関するメタアナリシスにてDel Giudiceらは、アナストロゾール1 mg連日投与3～6カ月にて精子濃度は510万/mLから1,430万/mLへ、精子運動率は29.7%から32.7%へ有意に改善し、レトロゾール2.5mg連日投与においては、総運動精子数が310万から620万へ有意な改善が認められたことを報告している³⁾。さらにアロマターゼ阻害薬の投与により、NOA症例において射出精液中に精子の出現が認められたことも報告されている^{4, 5)}。

クロミフェンとの大きな違いは、血清テストステロン／エストラジオール比の上昇を認め、おそらく精巣内においてもエストラジオールの作用が減弱する点である。実際にmicro-TESE時に採取した精巣内容液を用いた精巣内内分泌環境に関する検討にて、精巣内テストステロン濃度およびエストラジオール濃度は、血清中のそれらの112倍および81倍であり、造精機能障害が進行するにつれてエストラジオール優位になる⁶⁾。NOAに対しアロマターゼ阻害薬の投与により2回目のmicro-TESEにて精子採取が可能であったと報告されており⁶⁾、Tharakanらもアロマターゼ阻害薬の有用性を示唆している⁷⁾。精子形成とそれを支える精巣内内分泌環境に関するさらなる知見の蓄積により、アロマターゼ阻害薬やそのほかのホルモン剤との併用などを含めた新規治療法開発の余地は十分にある。

主な検索キーワード

(PubMed) male infertility, aromatase inhibitor, spermatogenesis, sperm, azoospermia

参考文献

- 1) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. J Urol. 2021; 205: 44-51.
- 2) Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. J Urol. 2002; 167: 624-9. (III)
- 3) Del Giudice F, Busetto GM, De Berardinis E, et al. A systematic review and meta-analysis of clinical trials implementing aromatase inhibitors to treat male infertility. Asian J Androl. 2020; 22: 360-7. (II)
- 4) Saylam B, Efesoy O, Cayan S. The effect of aromatase inhibitor letrozole on body mass index, serum hormones, and sperm parameters in infertile men. Fertil Steril. 2011; 95: 809-11. (III)
- 5) Cavallini G, Beretta G, Biagiotti G. Preliminary study of letrozole use for improving spermatogenesis in non-obstructive azoospermia patients with normal serum FSH. Asian J Androl. 2011; 13: 895-7. (III)
- 6) Shiraishi K, Oka S, Matsuyama H. Testicular testosterone and estradiol concentrations and aromatase expression in men with nonobstructive azoospermia. J Clin Endocrinol Metab. 2021; 106: e1803-15. (III)
- 7) Tharakan T, Salonia A, Corona G, Dhillon W, Minhas S, Jayasena C. The role of hormone stimulation in men with nonobstructive azoospermia undergoing surgical sperm retrieval. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105: dgaa556. (III)

III

外科的治療

BQ4

外科的治療総論

CQ7

精索静脈瘤に対する手術は推奨されるか？

CQ8

閉塞性無精子症 (OA) に対する精路再建術は推奨されるか？

CQ9

非閉塞性無精子症 (NOA) に対する
顕微鏡下精巣内精子採取術 (micro-TESE) は推奨されるか？

FQ5

精索静脈瘤手術における精巣動脈の同定に
インドシアニングリーン (ICG) をどのように考えるか？

ステートメント

- 男性不妊症における外科的治療の目的は、精子の質の向上、精巣精子の採取、精路閉塞の解除などを図り、最終的に妊娠成立を目指すことである。
- 主な外科的治療は、精索静脈瘤に対する根治術、無精子症に対するTESE、OAに対する精路再建術がある。

BQ 設定の背景

男性不妊症に対する外科的治療は、①精索静脈瘤に対する根治術 ②無精子症に対するTESE ③OAに対する精路再建術が主な治療法である。

いずれの手術も十分な知識と経験が必要であるため生殖医療を専門とする泌尿器科医やその指導者のもとで手術を行わないと、後の妊娠率に影響が生じることを念頭に置かなければいけない。

精索静脈瘤手術は、高位結紮術、低位結紮術に大別され、腹腔鏡手術は高位結紮術に分類される。無精子症に対する手術では、OAとNOAで手術方法が異なる。OAの場合はconventional TESEを行い、NOAの場合はmicro-TESEも重要な選択肢となる。精路再建術は、OAに対して行う手術方法である。精管結紮後や鼠径ヘルニア術後の場合は、精管－精管吻合術 (vasovasostomy) を行い、精巣上体炎や原因不明な場合は、精管－精巣上体吻合術 (vasoepididymostomy) を行う。

各疾患の専門的知見やCQへの回答については各稿に譲るが、男性不妊症に対する外科的治療の総論的な解説を行うべく本BQを設定した。

解 説

1 精索静脈瘤に対する根治術

男性不妊症の原因の多くは造精機能障害であり、そのなかでも原因が同定できるなかで最も頻度が高いのが精索静脈瘤である。精索静脈瘤は、うっ滞する静脈血に伴う陰囊内の温度上昇や精巣内の低酸素状態、およびそれらに起因するOSの上昇や代謝産物の蓄積が精巣へ悪影響を及ぼすといわれている¹⁻³⁾。

精索静脈瘤の診断は、立位の状態で陰部の視診および触診によって行う (grade 1: 立位

腹圧負荷にて触診で診断できる。grade 2：立位腹圧負荷なしにて触診で診断できる。grade 3：立位腹圧負荷なしにて視診で診断できる⁴⁾。さらに、補助的診断として陰嚢超音波検査を施行し、静脈の拡張度の具合や、カラードプラ超音波検査によって腹圧負荷での逆流の確認を観察する。

精索静脈瘤を治療することで精液所見が改善し、一般不妊症治療における妊娠率が向上することが知られている⁵⁾。また、精子のDNA断片化率など精子の質が改善することによってIVFにおける妊娠率の向上にもつながると報告されている⁶⁾。術式として高位結紮術、低位結紮術に大別され、腹腔鏡手術は高位結紮術に分類される。男性不妊症診療における精索静脈瘤の外科的治療は、静脈瘤を触知し (grade 2以上)、精液所見が不良な症例が適応となる。補助的診断として陰嚢超音波検査も考慮する。静脈瘤を触知しない症例や精液所見が正常な症例は、安易に手術を勧めるべきではない。精索静脈瘤の外科的治療は、内精静脈を結紮・閉塞させてスムーズな血流にすることで、うっ血を改善させることが目的である。治療法は、鼠径管より上方で内精静脈を処理する高位結紮術と鼠径管の下方で内精静脈を処理する低位結紮術がある。高位結紮術は、開放手術と腹腔鏡手術に分類できる。高位結紮術は、身体の中枢に近い精巣静脈を処理するため、静脈の本数が少ないことや精巣動脈の温存が可能であることがメリットである。しかし、精巣静脈は体躯内の深い位置を走行しており、術野の確保のために創部がある程度大きくなることと、微細な操作が難しいことがデメリットである。高位結紮術は開放手術、腹腔鏡手術ともに後述する顕微鏡下低位結紮術に比べ再発率や術後陰嚢水腫が多いとの報告が多く、近年では第一選択として選択されることは減ってきた。既往に鼠径部の手術歴があり、高度な癒着が想定される症例に低位結紮術ではなく高位結紮術が選択されることがある。

低位結紮術は、鼠径管を開放して行う方法 (inguinalアプローチ) と外鼠径輪の下で行う方法 (sub-inguinalアプローチ) があり、手術用顕微鏡を用いて行うマイクロサージェリーは合併症や再発率が少ない術式である⁷⁾。低位結紮術は、高位結紮術ではアプローチできない外精静脈にもアプローチすることができる。しかしながら外精静脈の結紮の有無によるRCTは存在せず、結紮を行うかについて強いエビデンスは存在しない。さらに陰嚢底部に存在する精巣導管静脈が静脈瘤再発の原因になるとの報告もあり、同部位にアプローチするために創部から精巣を脱転させる術式 (testicular delivery) も存在するが、RCTを含むSRでは精巣脱転を伴わない術式と比較し再発率の低下は認めなかった⁸⁾。Inguinalアプローチは鼠径管上を外鼠径輪から約5 cmほど上方に切開し鼠径管を開放して精索を確保するのに対して、sub-inguinalアプローチは、外鼠径輪の下側を約2～3 cmの切開で精索を確保できるので、侵襲も少なく低位結紮術の主流のアプローチである。しかし、sub-inguinalアプローチによる顕微鏡下低位結紮術は、処理する静脈も多く、さらに動脈・リンパ管・神経の温存が不可欠であり、マイクロサージェリーへの熟練が必要である⁹⁾。

2 無精子症に対する TESE

無精子症は、精巣内での造精機能は正常であるが、精巣上体や精管の閉塞で射出精液中に精子を認めないOAと、精巣での造精機能が全くないか、もしくはわずかにしかない

NOAに分類される。

OAでは、精巣に小さい切開を入れて精細管を採取する conventional TESEや顕微鏡下精巣上体精子吸引術 (microsurgical epididymal sperm aspiration ; MESA)、精巣内精子吸引術 (testicular sperm aspiration ; TESA) が適応となる。NOAでは、精巣を陰嚢外へ脱転し精巣の白膜を大きく切開し精巣を分割した状態で、手術用顕微鏡を用いて精細管を観察し精子の存在が期待される太くて蛇行し白濁した精細管を採取する micro-TESE が提唱され¹⁰⁾、本邦でも広く行われている。

micro-TESEは術者の判断で、精子が存在すると思われる良好な精細管を採取するため熟練を要する術式である。

また、conventional TESEと micro-TESEの際に、精巣内での造精機能の評価を行うために一部の精巣組織を病理検体として提出する。精巣での造精機能の状態はJohnsenスコアで表される¹¹⁾。スコアは1～10点に分かれ、点数が上がるほど精子への分化が進んでいることを示す。点数は1点(細胞成分を認めない)、2点(精粗細胞を認めずセルトリ細胞のみ)、3点(精粗細胞のみ)、4点(精母細胞5～10個)、5点(精母細胞多数)、6点(精子細胞5～10個)、7点(精子細胞多数)、8点(精子5～10個)、9点(精子多数も精細胞配列が不規則)、10点(精子多数)となっている。

従来、conventional TESEと micro-TESEは自費診療で行われていたが、2022年4月より不妊症に対する保険適用の拡充にて、女性年齢が43歳未満に限り保険収載された。

良質なRCTのデータは乏しいものの、NOAに対してconventional TESEやTESAに比べて、micro-TESEが最もSRRが高いことが最近のメタアナリシスで報告されている^{12,13)}。TESEにおける合併症の1つに、術後のテストステロン低下があり、十分なインフォームドコンセントと術後の経過観察が重要である。

3 OAに対する精路再建術

OAは、無精子症の約10%でみられ、精巣体積が正常でありFSHが正常であることから診断される。また、問診にて小児期における鼠径ヘルニアの手術歴や、避妊を目的とした精管結紮術後の既往があればOAを疑う。さらに、陰部の触診にて精管欠損や精巣上体の硬結がみられる場合もOAを疑う。

精路再建術には、vasovasostomyとvasoepididymostomyがあり、術後はタイミング法や人工授精などの自然妊娠が期待できる。ただし、マイクロサージェリーである精路再建術は、精索静脈瘤に対する低位結紮術やNOAに対するmicro-TESEに比べて、顕微鏡下での吻合が必要となるため難易度が高いので十分な経験が必要となる。本邦における精路再建術の適応となる原因は、精管結紮術後、鼠径ヘルニア術後、精巣上体炎が主である¹⁴⁾。

精路再建術で最も多い術式は、避妊を目的とした精管結紮術後に再度、挙児を希望したときに行うvasovasostomyである。また、小児期における鼠径ヘルニア術後の合併症である精管閉塞も手術対象となる。精巣上体炎に起因する精巣上体部での閉塞をきたした精路通過障害では、vasoepididymostomyを行う。

また、稀な病態として射精管閉塞がある。精丘の近くで射精管が閉塞している状態であ

る。経直腸超音波検査では、前立腺正中の嚢胞や、拡張した精嚢を認める。閉塞部位の同定に精管造影を施行する場合もある。射精管閉塞による無精子症では、経尿道的射精管切除術(transurethral resection of ejaculatory ducts;TURED)により精丘を切除する。しかし、尿が射精管、精嚢、精管へ逆流することで精巣上体炎などの合併症が起こりうるため、メリットおよびデメリットを説明し手術を行う必要がある。

以上より、男性不妊症に対する外科的治療は、妊娠を成立させるために他の治療法では代替できない必須な治療方法である。

主な検索キーワード

(PubMed) varicocelectomy, TESE, conventional TESE, MESA, TESA, micro-TESE, vasovasostomy, vasoepididymostomy, TURED

(医中誌) 精索静脈瘤, 精路通過障害, 閉塞性無精子症, 非閉塞性無精子症, 精巣内精子採取術, 顕微鏡下精巣内精子採取術, 精管-精管吻合術, 精管-精巣上体吻合術, 経尿道的射精管切除術

参考文献

- 1) Zorgniotti AW, Macleod J. Studies in temperature, human semen quality, and varicocele. *Fertil Steril*. 1973; 24: 854-63. (II)
- 2) Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperatures, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World J Urol*. 2010; 28: 359-64. (II)
- 3) Babaei A, Moradi S, Hoseinkhani Z, et al. Expression of Hypoxia-Inducible Factor1- α in Varicocele Disease: a Comprehensive Systematic Review. *Reprod Sci*. 2022; 29: 2731-43. (II)
- 4) Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 1970; 21: 606-9. (III)
- 5) Wang J, Xia SJ, Liu ZH, et al. Inguinal and subinguinal micro-varicocelectomy, the optimal surgical management of varicocele: a meta-analysis. *Asian J Androl*. 2015; 17: 74-80. (I)
- 6) Kohn JR, Haney NM, Nichols PE, Rodriguez KM, Kohn TP. Varicocele Repair Prior to Assisted Reproductive Technology: Patient Selection and Special Considerations. *Res Rep Urol*. 2020; 12: 149-56. (II)
- 7) Chiba K, Fujisawa M. Clinical Outcomes of Varicocele Repair in Infertile Men: A Review. *World J Mens Health*. 2016; 34: 101-9. (II)
- 8) Song Y, Lu Y, Xu Y, Yang Y, Liu X. Comparison between microsurgical varicocelectomy with and without testicular delivery for treatment of varicocele: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2019; 51: e13363. (II)
- 9) Hopps CV, Lemer ML, Schlegel PN, Goldstein M. Intraoperative varicocele anatomy: a microscopic study of the inguinal versus subinguinal approach. *J Urol*. 2003; 170: 2366-70. (II)
- 10) Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod*. 1999; 14: 131-5. (II)
- 11) Johnsen SG. Testicular biopsy score count – A method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones*. 1970; 1: 2-25. (II)
- 12) Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2015; 104: 1099-103.e1-3. (II)
- 13) Corona G, Minhas S, Giwercman A, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019; 25: 733-57. (II)
- 14) Taniguchi H, Iwamoto T, Ichikawa T, et al. Male Infertility Surgical Forum in Japan. Contemporary outcomes of seminal tract re-anastomoses for obstructive azoospermia: A nationwide Japanese survey. *Int J Urol*. 2015; 22: 213-8. (II)

精索静脈瘤に対する手術は推奨されるか？

Answer

1 精索静脈瘤を触知し (grade 2 以上), 精液所見が不良な症例に対して手術を推奨する。

推奨グレード **A**

エビデンスレベル **I**

2 NOA に合併した精索静脈瘤に対して, 手術により SRR が上昇する有効なエビデンスが存在しないことを説明し個別に対応することを推奨する。

推奨グレード **C**

エビデンスレベル **II**

解説

精索静脈瘤は, 内精静脈に血液が逆流し精索内の蔓状静脈叢が怒張・うっ血をきたした状態である。解剖学的に左側に多いとされており, 両側例は10%程度とされる。厚生労働省の平成27年度子ども・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」によると, 男性不妊症における精索静脈瘤が占める割合は30.2%であり明確な原因としては最多である¹⁾。

精索静脈瘤は健常者でも15~20%にみられる。症状に関しては, 陰嚢違和感や陰嚢痛がみられる場合がある。男性不妊症患者では精索静脈瘤が占める割合は上昇し, 全体の35%を占めるといわれている²⁾。

精索静脈瘤が精子濃度や運動率の低下を引き起こす原因は明らかではないが, 血液のうっ滞による精巣温度の上昇³⁾, 静脈圧上昇に伴う精巣内の低酸素状態⁴⁾, 精巣内OSの上昇⁵⁾などが考えられている。

一般に精索静脈瘤はDubinとAmelarのgrade分類で分類される (grade 1: 立位腹圧負荷にて触診で診断できる。grade 2: 立位腹圧負荷なしにて触診で診断できる。grade 3: 立位腹圧負荷なしにて視診で診断できる)⁶⁾。また精索静脈瘤を触知できないが超音波検査で静脈の拡張を認めるものをsubclinical varicoceleという。

手術は精巣静脈を結紮し逆流を改善する。結紮する位置により高位結紮術, 低位結紮術に大別される。高位結紮術は開放手術と腹腔鏡手術に分類され, 低位結紮術は通常手術用顕微鏡を用いて行われる。

1 精索静脈瘤の治療適応および術式

精索静脈瘤を有する不妊カップルに対し精索静脈瘤治療を行うべきかどうかは長年議論されてきた。2008年のCochraneのSRでは精索静脈瘤治療に有益性はないと結論されていた⁷⁾。しかしその後のアップデートで徐々に精索静脈瘤治療の有益性が認められた。2021年にアップデートされたCochraneのSR⁸⁾では2件のRCTを解析し、精索静脈瘤治療によりLBRが向上するかは不明であるとしている(RR: 2.27, 95% CI: 0.19~26.93)。しかし妊娠率に関して13件のRCTを解析した結果、精索静脈瘤治療により妊娠率は改善し(RR: 1.55, 95% CI: 1.06~2.26)、精液所見が不良で触知可能な精索静脈瘤を有する群をサブグループとして7件のRCTを解析した結果ではさらに改善率が高かった(RR: 1.94, 95% CI: 1.23~3.05)。

精索静脈瘤治療による妊娠率の改善は他のSRでも報告されている。Birowoらは14件のRCTを含む31件の研究を解析し、精索静脈瘤治療により妊娠率は有意に改善したと報告している(OR: 1.82, 95% CI: 1.37~2.41)⁹⁾。さらにこの研究では副次評価項目であったLBRも有意に改善していた(OR: 2.80, 95% CI: 1.67~4.72)。

また精索静脈瘤のgradeごとに治療効果を検討したSR¹⁰⁾では2件のRCTを含む20件の研究を解析し、治療によりgrade 1~3までのすべてで精子濃度および運動率が改善したと報告している。しかし改善率はgradeと相関し、grade 1では統計学的に有意であるものの改善率が小さく、grade 2以上の精索静脈瘤が治療による恩恵を受ける可能性が高いと結論している。

RCTを含むこれらのSRの結果から、精索静脈瘤治療は妊娠率、LBRを改善する可能性が示唆される。さらに精索静脈瘤が触知可能で精液所見が不良な症例、特にgrade 2以上の精索静脈瘤を有する症例が治療による恩恵が大きいと考えられる。

精索静脈瘤に対する術式に関しては顕微鏡下手術が他の術式より優れているという報告が多い。各術式を比較したYuanらのメタアナリシス¹¹⁾では7件のRCTを解析し、顕微鏡下手術は開放手術と比較し妊娠率が有意に高かったと報告した(RR: 1.37, 95% CI: 1.12~1.69)。さらに合併症の発生率も低く(OR: 0.21, 95% CI: 0.12~0.37)、再発率も低く(OR: 0.11, 95% CI: 0.06~0.21)、顕微鏡下手術は開放手術に比べ優れた結果であった。

顕微鏡下手術と腹腔鏡手術を比較したWangらのメタアナリシス¹²⁾では23件のRCTを解析し、顕微鏡下手術は精子濃度($\times 10^6/\text{mL}$)を有意に改善し(MD: 3.00, 95% CI: 1.23~4.76)、合併症率が低く(RR: 0.40, 95% CI: 0.21~0.75)、再発率も低い(RR: 0.35, 95% CI: 0.22~0.55)と報告している。

このように顕微鏡下手術の優位性が各研究で報告されており、本邦でもすでに主流となっている。CochraneのSRでもさらなるRCTが必要であるとしつつも、おそらく顕微鏡下手術が他の術式と比較して優れているとしている。

2 Subclinical varicoceleの治療

Subclinical varicoceleの治療効果を検討したメタアナリシスは2件あるが、いずれも妊娠率の向上は認めていない。

Kimらのメタアナリシス¹³⁾では7件のRCTを解析した結果、subclinical varicoceleに対する治療は精子前進運動率(%)の有意な改善を認めるものの(MD: 3.94, 95% CI: 1.24~6.65)、精子濃度、精子総運動率、妊娠率に関しては非治療群に対し有意な改善はなかったと報告している。

Kohnらのメタアナリシス¹⁴⁾ではsubclinical varicoceleを治療群と非治療群に分けた2件のRCTを含む5件の研究を解析し、治療群の精子濃度($\times 10^6/\text{mL}$)の増加(MD: 13.95, 95% CI: 3.23~24.67)は、非治療群の増加(MD: 0.17, 95% CI: -2.13~2.46)と比べ有意($p=0.01$)であったとしている。しかし精子運動率は治療群と非治療群で有意差はなく、年間妊娠率も治療群で15%(95% CI: 7.0~23.0)、非治療群で11%(95% CI: 2.0~19.0)と有意差はなかった($p=0.49$)。

これらの解析結果からsubclinical varicoceleの治療によって精液所見は改善される可能性はあるものの、妊娠率を改善するというエビデンスは乏しく、合併症やコストなどの問題も考慮すると治療は推奨されない。

3 NOAに合併した精索静脈瘤の治療

NOAに合併した精索静脈瘤を治療すると射出精液内に精子が認められるという報告や、外科的SRRが向上するといった報告がいくつかある。

Estevesらのメタアナリシス¹⁵⁾では3件の研究を解析し、精索静脈瘤治療により外科的SRRが向上するとしている(OR: 2.65, 95% CI: 1.69~4.14)。さらに精索静脈瘤術後に射出精液内に精子を認めたとする研究は16件あり、治療により43.9%(range: 20.8~55.0)の患者で射出精液内に精子を認めたとしている。これらの結果からNOAに合併した精索静脈瘤は治療により有益な可能性がある結論された。しかしこのメタアナリシスで解析した研究は後ろ向きおよび観察研究しか含まれておらず、RCTは含んでいない。さらに精索静脈瘤術後に射出精液内に精子を認めたとする研究は16件すべてがコントロール群を置いておらず、メタアナリシスは行えなかったと報告されている。

KirbyらのSRでの評価でも¹⁶⁾、上述のメタアナリシスと同様にRCTは含まれておらずエビデンスとしては限られている状況である。しかしながら、NOAに対する精索静脈瘤術後のTESEによるSRRを比較した2件の研究を解析し、SRRは治療群で有意に向上すると報告している(OR: 2.509, $p=0.0001$)。

このように後ろ向きおよび観察研究ではNOAに合併する精索静脈瘤を治療することにより射出精液内に精子が出現するという報告や、TESEによるSRRが向上するという報告があるが、RCTの結果を含んでおらず強いエビデンスとは言い難い。

精索静脈瘤治療によりTESE、ひいてはその後のICSIが遅延することなども考慮すると、現状では精索静脈瘤術によるメリット、デメリットを説明し、個別に対応することが望ましい。

実 態

1) 厚生労働省の平成27年度全国調査¹⁾によると、精索静脈瘤は、全男性不妊症患者の

30.2%を占め、造精機能障害のうち精索静脈瘤が36.6%を占めていた。また、同調査にて1年間に1,388件の手術が施行され、低位結紮術が86.6% (1,202件) と最も多かった。次に高位結紮術7.8% (108件)、腹腔鏡手術5.5% (77件) の順であった。手術適応に関しては、大部分の症例でgrade 2以上であった。治療効果は1,387人中、有効例は74.0% (1,026人) であり、妊娠が確認できたものは316人であった。術式別の検討でも低位結紮術、高位結紮術、腹腔鏡手術のいずれも70%の有効率を超えていた。効果判定時期に関しては、術後3カ月後に精液検査を施行している施設が48.7%と最も多かった。

- 2) 厚生労働省第7回NDBオープンデータの款別都道府県別算定回数¹⁷⁾によると、令和2年度のKコード別手術件数は顕微鏡下精索静脈瘤手術が3,344件 (88.8%, うち外来手術1,626件、入院手術1,718件)、腹腔鏡下精索静脈瘤手術は313件 (8.3%), 精索静脈瘤手術は107件 (2.8%) と90%近くで顕微鏡下手術が行われていた。

主な検索キーワード

(PubMed) varicocele, varicocelectomy, systematic review, meta-analysis

参考文献

- 1) Yumura Y, Tsujimura A, Imamoto T, et al. Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. *Reprod Med Biol*. 2017; 17: 44-51. (II)
- 2) Greenberg SH, Lipshultz LI, Wein AJ. Experience with 425 subfertile male patients. *J Urol*. 1978; 119: 507-10. (II)
- 3) Shiraishi K, Takihara H, Matsuyama H. Elevated scrotal temperature, but not varicocele grade, reflects testicular oxidative stress-mediated apoptosis. *World J Urol*. 2010; 28: 359-64. (II)
- 4) Kiliç F, Kayaselcuk F, Aygun C, Guvel S, Egilmez T, Ozkardes H. Experimental varicoceles induces hypoxia inducible factor-1 alpha, vascular endothelial growth factor expression and angiogenesis in the rat testis. *J Urol*. 2004; 172: 1188-91. (III)
- 5) Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology*. 2009; 73: 461-9. (III)
- 6) Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicocelectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertil Steril*. 1970; 21: 606-9. (III)
- 7) Evers JH, Collins J, Clarke J. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD000479. (I)
- 8) Persad E, O'Loughlin CA, Kaur S, et al. Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 4: CD000479. (I)
- 9) Birowo P, Tendi W, Widyahening IS, Atmoko W, Rasyid N. The benefits of varicocele repair for achieving pregnancy in male infertility: A systematic review and meta-analysis. *Heliyon*. 2020; 6: e05439. (II)
- 10) Asafu-Adjei D, Judge C, Deibert CM, Li G, Stember D, Stahl PJ. Systematic Review of the Impact of Varicocele Grade on Response to Surgical Management. *J Urol*. 2020; 203: 48-56. (II)
- 11) Yuan R, Zhuo H, Cao D, Wei Q. Efficacy and safety of varicocelectomies: A meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med*. 2017; 63: 120-9. (I)
- 12) Wang H, Ji ZG. Microsurgery Versus Laparoscopic Surgery for Varicocele: A Meta-Analysis and Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Invest Surg*. 2020; 33: 40-8. (II)
- 13) Kim HJ, Seo JT, Kim KJ, et al. Clinical significance of subclinical varicocelectomy in male infertility: systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. 2016; 48: 654-61. (II)
- 14) Kohn TP, Ohlander SJ, Jacob JS, Griffin TM, Lipshultz LI, Pastuszak AW. The Effect of

-
- Subclinical Varicocele on Pregnancy Rates and Semen Parameters: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Urol Rep.* 2018; 19: 53. (II)
- 15) Esteves SC, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl.* 2016; 18: 246-53. (II)
- 16) Kirby EW, Wiener LE, Rajanahally S, Crowell K, Coward RM. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016; 106: 1338-43. (II)
- 17) 厚生労働省. 第7回NDBオープンデータ : https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000177221_00011.html. 款別都道府県別算定回数 : <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000986933.xlsx> : accessed on 2023年7月25日 (II)

閉塞性無精子症(OA) に対する 精路再建術は推奨されるか？

Answer

1 OAでは、外科的精路再建 (vasovasostomy および vasoepididymostomy) が推奨される。

推奨グレード

B

エビデンスレベル

Ⅱ

2 射精管閉塞による OA 症例に対しては、TURED が第一選択として推奨される。

推奨グレード

B

エビデンスレベル

Ⅱ

解説

Vasovasostomy および vasoepididymostomy は、精管または精巣上体 OA の男性に対する治療法として確立しており、本邦でも広く行われている¹⁻⁴⁾。しかしながら、精路閉塞の原因によって治療成績は異なるため、患者には術前の十分な説明が必要である。

一般に閉塞起点の同定が比較的容易な精管切断術後の精路再建は、他の原因による OA と比較して術後成績がよい傾向にあるとされている²⁾。実際に、米国では年間 175,000～354,000 件の精管切断術が行われ、そのうち 6 % の症例が再建を希望するなど、海外では OA の原因として精管切断術後が最も頻度が高い⁵⁾。そのため精路再建術の治療成績をまとめたメタアナリシスも精管切断術後症例のみを対象にしたものか、もしくは精管切断術後症例を多く含むものが多い⁶⁾。本邦と海外では OA の患者背景が異なるため、下記に示すメタアナリシスの解釈には注意が必要である。

1 精管および精巣上体の閉塞に対する精路再建術

31 報の先行論文をもとに 6,633 症例を解析したメタアナリシスによると、精管切断術後症例における vasovasostomy 後の精管開存率は中央値 89.4 % (range : 46.7～98.1 %) で妊娠率は中央値 73.0 % (range : 25.9～92.5 %) であった⁷⁾。一方、精巣上体の閉塞に対する vasoepididymostomy の 42 件の先行研究 (n = 2,298) の治療成績をまとめたメタアナリシスによると、術後の精管開存率は 64.1 % (95 % CI : 58.5～69.3 %) で、妊娠率は 31.1 % (95 % CI : 26.9～35.7 %) であった⁸⁾。

また、24 報の先行論文をもとに顕微鏡下精路再建術後の精管開存までの期間を術式別に調査した別のメタアナリシスによると、vasovasostomy 後では 1.7～4.3 カ月、vasoepididymostomy 後では 2.8～6.6 カ月の期間を要した⁹⁾。また、vasovasostomy 後の晚期再閉塞の確率は 0～

12%で再閉塞までの期間は9.7～13.6カ月，vasoepididymostomy後の晩期再閉塞の確率は1～50%で再閉塞までの期間は6.0～14.2カ月であった。

前述のHerrelらのメタアナリシスによると，精管切断術後のvasovasostomy施行例において精管閉塞の期間が10年未満の症例では10年以上の症例と比べて高い精管開存率(pooled発生率[incidence ratios；IR]：1.17, 95% CI：1.09～1.25)および妊娠率(IR：1.24, 95% CI：1.12～1.38)であった⁷⁾。また，6件の先行研究をもとに行った別のメタアナリシス(n = 1,293)によると精管切断術後症例に対するvasovasostomyによる術後開存率の予測因子として，術中の精管内容液(vasal fluid)中の精子の有無が報告されている。術中に精子を確認できた群では，できなかった群と比較し有意に術後開存率が上昇した(OR：4.1, 95% CI：2.3～7.3)¹⁰⁾。

Yoonらのメタアナリシスにおいて，精巣上体の閉塞に対するvasoepididymostomy施行例では，両側の吻合(片側と比較して)(RR：1.38%, 95% CI：1.21～1.57%, $p < 0.00001$)，精巣上体体部および尾部での吻合(頭部と比較して)(RR：1.17%, 95% CI：1.01～1.35%, $p = 0.04$)，および術中精巣上体液(epididymal fluid)中の運動精子の存在(RR：1.53%, 95% CI：1.11～2.13%, $p = 0.01$)は良好な術後開存率の関連因子であった⁸⁾。

さらに，術者の経験が術後成績に影響するとの報告もある。泌尿器科医(n = 26)および一般外科医(n = 71)に対する質問票をもとにした解析によると，精管吻合術の術後開存率は泌尿器科医による手術症例で76%，一般外科医による症例で52%と有意な差を認めた($p = 0.02$)。さらに，年間15例以上精路再建術を行う術者による術後開存率は87%であるのに対し，6例以下の術者では56%と有意に低い結果であった($p = 0.03$)。他方，622人の泌尿器科医から得られた解答を解析した別の報告によると，平均で年間26件の手術を行う泌尿器科医群と12件の手術を行う群の比較では術後開存率がそれぞれ79%および69%と，手術件数が多い群でよい成績の傾向であるものの有意差は認めなかった($p = 0.05$)。このことから年間10件程度以上の症例経験がある医師による手術が推奨される¹¹⁾。

Vasovasostomyにおける吻合法はこれまで様々な術式が報告されてきたが，治療成績の観点から顕微鏡下の吻合が望ましいとされている²⁾。Vasovasostomyでは10-0ナイロン糸を用いた5～8針の内膜および内筋層吻合の後，9-0ナイロン糸で外筋層の吻合を5～8針行う顕微鏡下2層吻合法が最も一般的である。また，9-0ナイロン糸で全層吻合を4～6針行う顕微鏡下修正1層吻合法も報告されており，Herrelらのメタアナリシスによると修正1層吻合法による術後開存率は2層吻合によるものと比べ有意差を認めなかった(IR：1.04, 95% CI：1.00～1.08)⁷⁾。

Vasoepididymostomyでは従来精管と精巣上体管の端側吻合が行われてきたが，近年longitudinal intussusception vasoepididymostomy (LIVE)が主流となりつつある。切開した精巣上体管に両端針10-0ナイロン糸をかけたのちに精管の内膜から内筋層に向かって内側から外側に運針し，精巣上体管を精管内に引き込むように吻合する方法であり，従来の端側吻合に比べて晩期再閉塞の割合が少ないとされるが大規模なメタアナリシスなどは報告されていない¹²⁾。本邦ではShiraishiらが吻合法別の術後成績を報告しており，術後開存率は端側吻合症例(n = 35)で63%，LIVE症例(n = 43)で72%であった。また晩期再閉塞

の割合は端側吻合症例29%, LIVE症例14%といずれも有意差は認めないもののLIVEは良好な術後成績を示していた¹³⁾。加えてLIVEを一部端側吻合に変更したpartial intussusception and endo-to-side vasoepididymostomy (PIES)はLIVEと同様の治療成績($n = 32$, 術後開存率: 75%, 晩期再閉塞率: 13%)を維持しながら, 有意に手術時間を短縮した(LIVE: 197 ± 14.2 分, PIES: 176 ± 17.3 分, $p < 0.01$)¹³⁾。

ロボット支援vasovasostomy (RAVV)およびvasoepididymostomy (RAVE)も新たな術式として近年報告されているが, 現段階では一般的ではない。12件の先行研究をまとめたレビュー論文ではRAVV術後の開存率は88~100%, RAVE術後は55~61%と報告されている。また, RAVV術後の精子数は $8.4 \times 10^6 \sim 120 \times 10^6$ sperm/mLで術後妊娠率は65%であった¹⁴⁾。

2 射精管閉塞に対する治療

射精管閉塞はOAの原因としては比較的稀であり, 男性不妊症の1~5%ほどを占めるとされているが, 経直腸超音波検査の解像度の進歩により射精管閉塞と診断される症例が増加している^{6, 15, 16)}。射精管閉塞の原因としては射精管狭窄, 射精管結石, 射精管嚢胞および感染などによる炎症が挙げられる。射精管閉塞の重症度は経直腸超音波検査併用の精嚢穿刺および造影検査で, 完全閉塞, 機能的閉塞および部分閉塞に分類される。

射精管閉塞に対する治療としては, 特に完全閉塞症例においてTUREDが第一選択とされている¹⁷⁾。29件, 634症例の先行研究をまとめたメタアナリシスによると射精管閉塞症例に対するTURED後に中央値で83.0% (四分位範囲 [interquartile range; IQR]: 37.5) の症例で射出精液量の増加を認めた。さらに精子運動率は中央値63.0% (IQR: 15.0) の症例で, 精子濃度は中央値62.5% (IQR: 16.5) の症例で改善を認めた。また, 術後の自然妊娠率は中央値25.0% (IQR: 15.7) であった¹⁵⁾。

射精管嚢胞に対し, 経直腸的嚢胞穿刺が精液所見を一時的に改善する($n = 11$)とする報告やYAGレーザーを用いた経尿道的嚢胞開窓術($n = 1$ の症例報告が2件)の報告があるが, いずれも症例数に乏しく現段階で確立した手法とはいえない¹⁷⁾。

実 態

- 1) Taniguchiらが2013年に行った調査によると, 本邦において精路再建を行った213例の原因は精管切除後が44%と最も多く, 次いで閉塞部位(原因)不明例(24%), 精巣上体炎後(18%), ヘルニア術後(9%), その他(5%)と報告されている⁴⁾。閉塞原因別の術後開存率は精管切断術後症例が74%と最も高く, 精巣上体炎後症例では39%, ヘルニア術後症例では39%, そして閉塞部位(原因)不明例では34%であった。
- 2) 日本生殖医学会が2023年に行った男性不妊症の診療に関するアンケート調査によると, OAに対する外科的精路再建術は, すでに日本全国で広く行われている治療法である(vasovasostomy: 28施設, vasoepididymostomy: 21施設)。本邦における最新の術式別治療成績は, vasovasostomy施行例($n = 44$)で術後開存率82%, vasoepididymostomy施行例($n = 36$)で61%と報告されている³⁾。

主な検索キーワード

(PubMed) vasovasostomy, vasoepididymostomy, obstructive azoospermia (OA), ejaculatory duct obstruction (EDO), transurethral resection of ejaculatory duct (TURED)

参考文献

- 1) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. J Urol. 2021; 205: 44-51.
- 2) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male Reproduction and Urology. The management of obstructive azoospermia: a committee opinion. Fertil Steril. 2019; 111: 873-80. (III)
- 3) Yumura Y, Tsujimura A, Imamoto T, et al. Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. Reprod Med Biol. 2017; 17: 44-51. (II)
- 4) Taniguchi H, Iwamoto T, Ichikawa T, et al. Male Infertility Surgical Forum in Japan. Contemporary outcomes of seminal tract re-anastomoses for obstructive azoospermia: a nationwide Japanese survey. Int J Urol. 2015; 22: 213-8. (II)
- 5) Eisenberg ML, Lipshultz LI. Estimating the number of vasectomies performed annually in the United States: data from the National Survey of Family Growth. J Urol. 2010; 184: 2068-72. (II)
- 6) Baker K, Sabanegh E Jr. Obstructive azoospermia: reconstructive techniques and results. Clinics (Sao Paulo). 2013; 68 Suppl 1: 61-73. (III)
- 7) Herrel LA, Goodman M, Goldstein M, Hsiao W. Outcomes of microsurgical vasovasostomy for vasectomy reversal: a meta-analysis and systematic review. Urology. 2015; 85: 819-25. (II)
- 8) Yoon YE, Lee HH, Park SY, et al. The role of vasoepididymostomy for treatment of obstructive azoospermia in the era of in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl. 2018; 21: 67-73. (II)
- 9) Farber NJ, Flannigan R, Li P, Li PS, Goldstein M. The Kinetics of Sperm Return and Late Failure Following Vasovasostomy or Vasoepididymostomy: A Systematic Review. J Urol. 2019; 201: 241-50. (II)
- 10) Scovell JM, Mata DA, Ramasamy R, Herrel LA, Hsiao W, Lipshultz LI. Association between the presence of sperm in the vasal fluid during vasectomy reversal and postoperative patency: a systematic review and meta-analysis. Urology. 2015; 85: 809-13. (II)
- 11) Elzanaty S, Dohle GR. Vasovasostomy and predictors of vasal patency: a systematic review. Scand J Urol Nephrol. 2012; 46: 241-6. (II)
- 12) Namekawa T, Imamoto T, Kato M, Komiya A, Ichikawa T. Vasovasostomy and vasoepididymostomy: Review of the procedures, outcomes, and predictors of patency and pregnancy over the last decade. Reprod Med Biol. 2018; 17: 343-55. (II)
- 13) Shiraishi K, Matsuyama H. Outcomes of partial intussusception and endo-to-side vasoepididymostomy in men with epididymal obstructive azoospermia. Int J Urol. 2020; 27: 1124-9. (III)
- 14) Gözen AS, Tokas T, Tawfik A, et al. Robot-assisted vasovasostomy and vasoepididymostomy: Current status and review of the literature. Turk J Urol. 2020; 46: 329-34. (II)
- 15) Mekhaimar A, Goble M, Brunckhorst O, et al. A systematic review of transurethral resection of ejaculatory ducts for the management of ejaculatory duct obstruction. Turk J Urol. 2020; 46: 335-47. (II)
- 16) Modgil V, Rai S, Ralph DJ, Muneer A. An update on the diagnosis and management of ejaculatory duct obstruction. Nat Rev Urol. 2016; 13: 13-20. (II)
- 17) Avellino GJ, Lipshultz LI, Sigman M, Hwang K. Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options. Fertil Steril. 2019; 111: 427-43. (III)

非閉塞性無精子症(NOA)に対する 顕微鏡下精巣内精子採取術 (micro-TESE)は推奨されるか？

Answer

1 NOAでは、micro-TESEが推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

Ⅱ

2 micro-TESEに際しては、合併症に留意することが推奨される。

推奨グレード

B

エビデンスレベル

Ⅱ

解説

無精子症においては、様々な外科的精子採取の手法がある。経皮的精巣上体精子吸引術(percutaneous epididymal sperm aspiration ; PESA) / MESA, TESA, TESEなどがある。PESAやMESAは、精路が閉塞しているOAに主に用いられ、TESAやTESEはOAあるいはNOAで用いられる¹⁾。射精管閉塞の場合は、TUREDも選択肢となる。TESEには、精巣白膜を1カ所または複数箇所切開して精巣組織を採取するconventional TESEと、精巣白膜を大きく開いて広く観察し、より太く白濁した(opaque)精細管を採取するmicro-TESEがある。NOAでは精巣内での精子形成が均一ではなくごく限られた領域のみで起こっていることが、micro-TESEが行われる根拠の1つとなっている²⁾。

一方、無精子症に対する外科的精子採取術の各手法の優劣についてはエビデンスレベルの高い研究がないため、明確な結論がない³⁾。質の高いRCTがないことや研究によって外科医の経験や技術・精子採取術の術式が統一されていないこと、精巣組織採取後の処理方法・胚培養士の技術・生殖医療実施施設の設備が異なること、さらには研究のデザインや選択基準・患者背景(精子採取が必要となった原因・ホルモン値・精巣組織の病理所見など)が多様であることなどが学術的な問題である⁴⁾。さらに、NOAの原因は、染色体異常(性染色体、転座)やY染色体の微小欠失を含む遺伝学的異常、停留精巣、精巣捻転、放射線曝露、精巣毒性物質への曝露(化学療法)と様々である¹⁾。

1 至適な外科的精子採取術

(1) NOAにおける至適な精子採取術

SRRが高く、合併症が少なく、妊娠予後のよい手法が望まれる。NOAにおけるconventional TESEに対するmicro-TESEの有用性についてSchlegelが1999年に症例対照

研究として初めて提唱した²⁾。conventional TESE (22例) およびmicro-TESE (27例) で採取できた精子数はそれぞれ $64,000 \pm 52,000$ および $160,000 \pm 270,000$ (平均 $\pm$ 標準偏差, $p < 0.01$), 組織採取量は720mg および9.4mg ($p < 0.0001$), SRRは45% (10/22例) および63% (17/27) ($p < 0.05$), さらに受精率が52% (51/98) および65% (95/146) ($p = 0.01$) といずれもmicro-TESEが優位であるとした。NOAに対してはその病態やSRR, 合併症の観点などからmicro-TESEが本邦では一般的になっている^{2, 5)}。精巣組織所見が得られている場合少なくともセルトリ細胞唯一症候群 (Sertoli cell only syndrome ; SCO) ではmicro-TESEが必要である (後述)。

海外のガイドラインを参照するとAUA/ASRMガイドライン⁶⁾では, NOAについてmicro-TESEを勧めており, 推奨はModerate, エビデンスレベルはgrade Cとなっている。EAUガイドライン⁷⁾では, NOAについてconventional TESEとmicro-TESEはいずれも同等とされている (weak recommendation)。CochraneのSRは2008年のものであるが, ICSIのために推奨できる特定の外科的精子採取術はないとしている³⁾。外科的精子採取術, 特に最も多く検証の対象となっているmicro-TESEがconventional TESEやそれ以外の手法との相違があるか明確にするためには質の高いRCTが必要である。実臨床では術者の技術や, 患者背景, (もしあれば) 精巣組織所見, 既往歴, コスト, 合併症のリスク, ガイドラインでの推奨度などを総合的に判断して手術手法が選択される。

NOAに対するmicro-TESEでのSRRは, 欧米に比較して本邦やアジアでは概して低い (後述)⁸⁾。また, 日本人を対象としたNOAの報告では^{9, 10)}, 191症例中SCOが135例 (71%), MAが25例 (13%), 低精子形成 (hypospermatogenesis ; HS) が31例 (16%) と, SCOが圧倒的に多い。したがって, 精子を認める精細管が少ないため, 本邦ではNOAに対してmicro-TESEが必要な状況といえる。

(2) micro-TESEとconventional TESE, その他の術式との比較

外科的精子採取術の術式について, SRやメタアナリシスがある。

- ①CochraneのSR (2008年) では, 外科的精子採取術は, 精巣あるいは精巣上体から得るもの, 顕微鏡下手術の手法のもの, 穿刺針からの吸引といった手法が解析の対象となった³⁾。精巣上体からの特殊な精子採取術およびTESAのRCT 2件のみ (98症例) が解析されていたが, エビデンスが不足し, ICSIに際して推奨できる手法についての判断ができないとされた。
- ②穿刺吸引 (fine needle aspiration ; FNA), conventional TESE, micro-TESEの比較 : DonosoらのSR (2007年)¹¹⁾では, 精巣のFNA 328例とconventional TESE 221例以上を含む別の7件の症例対照研究にてFNAとconventional TESEとの比較をした。また, NOAでのconventional TESE 327例とmicro-TESE 778例を含む7件の症例対照研究にてconventional TESEとmicro-TESEとを比較した。さらに, これらにおけるSRR, LBRなどについて評価している。TESE全体のSRRは49.5% (95% CI : 49.0 ~ 49.9) であった。FNAに比較して, 複数箇所から採取するconventional TESEのSRRはSCOやMA症例において優れていた。また, micro-TESEは精巣の病理所見がSCOにおいてより優位で

あった。解析に含まれていた3件の研究から妊娠率やLBRについては各手法において差を認めていなかった。なお、精巣の系統的な針生検を利用した精子採取の試みも報告はあるが(Jarvis, et al. 2019), 施行施設も少なく一定の評価には至っていない(Minhas, et al. 2021)。

③TESA, conventional TESE, micro-TESEの比較：BernieらのSRとメタアナリシス(2015年)⁴⁾では、NOAにおけるTESA, conventional TESE, micro-TESEの3つの外科的精子採取術のSRRについて1,890症例を含む15件の先行研究で解析している。TESAとconventional TESEの比較では、SRRがそれぞれ28% (95% CI: 19~39)と56% (95% CI: 50~61)であり、conventional TESEが2.0倍良好であった。また、conventional TESEとmicro-TESEの比較では、SRRはそれぞれ35% (95% CI: 30~40)と52% (95% CI: 47~58)であり、micro-TESEが1.5倍であった。つまり、この解析ではSRRについて、TESA < conventional TESE < micro-TESEとなる。

④conventional TESEとmicro-TESEの比較：最も大規模な解析は、2019年に出されたCoronaらのSRとメタアナリシスである⁸⁾。NOAにおけるconventional TESEとmicro-TESEについてSRRおよび妊娠率、LBRを評価した。後ろ向き研究が97件、前向き研究が20件の合計117件の先行研究で、21,404症例を対象とした。SRRはconventional TESEが46% (95% CI: 43~49), micro-TESEが46% (95% CI: 42~49)と差を認めなかった。TESE全体でのSRRは平均47% (95% CI: 45~49)であった。このなかで前向きのRCTは1件のみであったが、同一症例で一側のconventional TESE、対側のmicro-TESEでの解析であった。conventional TESEとmicro-TESEを直接比較している8件の研究でのSRRは、conventional TESEが39% (95% CI: 25~45), micro-TESEが57% (95% CI: 47~59)と差を認めた ($p = 0.002$)。

以上のようにエビデンスレベルの高い研究がないものの、SRRの高さや後述する合併症リスクの低さ、SCOが多い本邦のNOAの特徴から、conventional TESEやTESAよりも、micro-TESEが推奨できる。

(3) 悪性腫瘍に対する化学療法・放射線療法後のNOAに対するmicro-TESE

BQ5にも記載したが精巣毒性のリスクの高い薬物療法・放射線療法後に、造精機能障害や無精子症が持続する場合がある。がんの治療後に射出精液に精子が認められない、または人工授精、IVF、ICSIに十分な精子が採取できない場合、TESEの適応となる。

化学療法や放射線療法後の患者について、conventional TESEを用いた場合のSRRは、41.6~65.2%¹²⁻¹⁵⁾、micro-TESEを用いた場合のSRRは45.4~60.0%¹⁶⁻¹⁹⁾と報告されている。がん化学療法後のNOA 66症例に対してmicro-TESEを行った本邦での検討では¹⁸⁾、SRRは47%、妊娠率は35%、LBRは27%であった。つまり、がん化学療法後のNOAの場合でもmicro-TESEのSRRは、一般的なNOA症例と同様といえる。ただし、放射線照射を使用した場合(特に骨盤部)でのSRRは低いことが報告されている²⁰⁾。がん治療後の無精子症患者に対するconventional TESEとmicro-TESEの成績を比較した報告はない。しかし、一般的にconventional TESEに比較してmicro-TESEの良好な成績が報告されていることから、

可能な限り micro-TESE が施行可能な環境を整備することが必要である。

以上のように、がん治療により高度造精機能障害となった症例に対する TESE にはある程度の効果が期待できる。しかし可能な限り治療前に精子保存が可能な環境を整備することが重要である。

2 外科的な精子採取における合併症

TESE での合併症には、血腫、血流障害、炎症、テストステロン低下などの報告がある。Eliveld らは TESE 後に血清テストステロン値は低下するか、低下する場合にどの程度の期間で回復するか、TESE 後の性腺機能低下症に関連する症状の発生はどの程度か、またそれらはテストステロン値と関連するか、について SR およびメタアナリシスを行った²¹⁾。TESE 後の総テストステロン値について報告した 15 件の先行研究があり、そのうち 5 件の研究は精巣体積について、1 件の研究は ED について報告があった。クラインフェルター症候群および NOA では、TESE 6 カ月後に総テストステロン値が最も大きく低下し、それぞれ平均 4.1 および 2.7 nmol/L 低下し、TESE 26 カ月後および 18 カ月後に手術前値まで回復した。TESE 後 6 カ月で、基準値以下 (カットオフ値 12 nmol/L) への総テストステロン値低下があったことがいくつかの研究で報告されており、性腺機能低下症の臨床症状発現のリスクがある。この総テストステロン値低下に関連した ED の増加を認めた。また、一部では、精巣体積の減少が認められた。つまり TESE 後には一過性の総テストステロン値減少があり、性腺機能低下の症状発現のリスクがあるため、総テストステロン値測定とともにモニタリングが必要である。

このような合併症は術式によって異なっている。NOA について micro-TESE では採取する組織を最小限にすることができ、精巣内の血管も顕微鏡下に確認できるため血流も温存することが可能である。血流を確認することなく大きく組織を採取する NOA に対する conventional TESE に比べて精巣へのダメージを少なくすることが理論的に可能であり、精巣機能低下や精巣萎縮についてのリスクが低いとされている²⁾。Amer ら (2000 年)²²⁾ の NOA 100 例における一側の conventional TESE と対側の micro-TESE では、陰嚢超音波検査で合併症を比較観察した。術後 1 カ月・3 カ月での血腫が conventional TESE で 58.3%・51.7%，micro-TESE で 15.0%・6.7% と有意に micro-TESE で良好であった。術後 6 カ月での線維化が conventional TESE で 30.0%，micro-TESE で 3.3% と差を認めた。micro-TESE でも合併症が起ころうが、SRR と合併症の点で micro-TESE がより良好であった。また、Donoso らの SR (2007 年)¹¹⁾ では、血腫や線維化、精巣萎縮といった合併症については、micro-TESE、次いで FNA で良好であったが、やはり micro-TESE でも起ころうとしていた。つまり、micro-TESE では合併症を軽減できるが、どのような外科的精子採取術でも合併症が起ころうリスクがあることを常に念頭に置いておく必要がある。

3 NOA での治療成績を予測する因子

NOA に対する micro-TESE の SRR や ICSI の成績を予測する因子について、性ホルモン値やインヒビン B、地域、年齢、精巣組織所見、精巣体積、クラインフェルター症候群の

存在、停留精巣の既往、新鮮精子あるいは凍結融解精子使用などが検討されているが、AZFaおよびAZFb欠失以外に確定的なものはない。しかしながら、SRやメタアナリシスでの検討がある。

Liらのメタアナリシス²³⁾では、NOAにおけるSRRの予測因子を分析している。FSH値、精巣体積、精巣組織の病理所見(SCO, MA, HS)についてNOA 4,364症例を含む21件の先行研究で解析した。ROC解析でのFSHの曲線下面積(area under curve; AUC)は0.6119、精巣体積のAUCは0.6389と意義は低かった。病理所見ではHSのAUCが0.6758、ORが16.49であり、ほとんどの症例で精子採取可能とした。MAのAUCは0.5535であり、予測因子として意義は低いとした。SCOでのAUCは0.2763であり、逆に精子採取ができない可能性が高いとした。また、Coronaらの21,404症例での最新のSRおよびメタアナリシス⁸⁾では、SRRは年齢や性ホルモン値と相関はないものの、精巣体積と正の相関を認め、SRR>60%を予測する精巣体積の閾値を12.5mLとするとROC解析での特異度73%、感度74%であった。また、クラインフェルター症候群症例を含んだ研究ではSRRが低値となった。TESE-ICSIの成績では、1周期あたりの妊娠率は29%(95% CI: 25~32)、LBRは24%(95% CI: 20~28)であった。男性パートナーの年齢、女性パートナーの年齢、性ホルモン値、精巣体積は妊娠率およびLBRの有意な予測因子ではなかった。

MajzoubらのSRおよびメタアナリシスでは、染色体の異常を伴うNOAでのSRR予測因子について、2,965症例を含む53件の研究を用いて解析した²⁴⁾。クラインフェルター症候群は2,239例(75.5%)で最も多い染色体異常であり、AZFc微小欠失が次に多かった(18.6%)。AZFc欠失ではクラインフェルター症候群症例よりもSRRが高かった(AZFc 41.95% vs クラインフェルター症候群38.63%)。クラインフェルター症候群症例のmicro-TESEでは、若年であることがSRRの有意な予測因子であった。テストステロンが高いことは、micro-TESEおよびconventional TESEでのSRRの正の予測因子であった。LHおよびFSH値が低いと、TESAのSRRが有意に上昇した。AZFc欠失のSRR予測因子はなかった。したがって、染色体の異常はNOA患者においてSRRの予測因子といえる。

NOAに対するTESEのSRRは地域差の存在が示唆される。本邦からの研究をみると、SRRはconventional TESEで27.9%(17/61例)、micro-TESEで43.8%(57/130)であり、欧米の報告より低い傾向がある^{9,10)}。また、前出のCoronaらの最新のSRおよびメタアナリシス⁸⁾でも、SRRは欧州や米国で49%(95% CI: 47~52)および53%(95% CI: 49~57)と高く、アジアやアラビア半島では39%(95% CI: 34~45)および42%(95% CI: 36~48)と有意に低かった($p<0.05$)。

以上のように様々な因子の解析がある。しかしながら、いまだに確定的なものはなく、NOAに対してはSRRや合併症について十分な理解と同意を得たうえで外科的精子採取術としてmicro-TESEを行っている施設が最も多い。

一方、初回のconventional TESEあるいはmicro-TESE後に再度TESEを行う場合もある。conventional TESE後のmicro-TESE(salvage micro-TESE)では、SRRが45.7%との報告がある(Tsujimura, et al. 2006)。また、初回micro-TESE後の場合のSRRは、20%前後である(Shiraishi, et al. 2012, Kobori, et al. 2015)。Özmanらは、初回のmicro-TESEで

精子が得られなかったNOA 125例における2回目のTESEの有効性を後ろ向きに検討した²⁵⁾。125人中23人(18.4%)で2回目のmicro-TESEで精子採取された。精巣体積は精子を得た群で小さく、クラインフェルター症候群の14人中7人(50%)が精子を得た。SRRは、ライディッヒ細胞過形成／結節性硬化症が、SCOおよびMAに比べ有意に高かった(それぞれ54.5%, 10.1%, 18.6%)。

実 態

- 1) 平成27年度厚生労働省子ども・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」⁵⁾でも本邦でのTESEについて報告されている。conventional TESEは主にOAや射精障害など造精機能が保たれていてSRRの高い症例が対象となっており、micro-TESEは主にNOA症例の精巣から精子を探索する術式であるとしている。2014年度の1年間に泌尿器科の生殖医療専門医(日本生殖医学会認定)38人が231症例に対してconventional TESEを施行してSRRが98.3%(227/231例)であり、ICSI施行にて130例で妊娠が確認された。またmicro-TESEは、同時期に24施設695症例で施行されており、SRRは34.0%(236/695例)であり、82例で妊娠が確認されていた。この調査以後micro-TESEの実施施設はさらに増加している。令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」(男性不妊アンケート集計結果)によると、conventional TESEは53施設、micro-TESEは50施設で実施されていた。さらに2021年7月の日本生殖医学会の男性不妊症の診療に関するアンケート調査では、conventional TESEは75施設、micro-TESEは60施設で実施されている。このようにconventional TESE実施施設、micro-TESE実施施設はともに継続的に増加している。また、高度の乏精子症、特にcryptozoospermiaにおいて射出精子での成績が不良の場合は、micro-TESEでの精子を用いたICSIも行われている。
- 2) 2022年4月からの保険診療の改定により、TESEは従来の自費診療から保険診療となった。TESEは①単純なもの ②顕微鏡を用いたもの、の2通りに分けられている。①はconventional TESE ②はmicro-TESEが相当する。ちなみに精巣上体精子採取術を施行した場合は、単純なもので算定するとされている。ただし、妻の年齢が43歳未満の場合に限り保険適用になることを留意すべきである。

主な検索キーワード

(PubMed) testicular sperm extraction, surgical sperm retrieval, human
(医中誌) 精巣内精子採取術

参考文献

- 1) Ishikawa T. Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia. Asian J Androl. 2012; 14: 109-15. (Ⅲ)
- 2) Schlegel PN. Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. Hum Reprod. 1999; 14: 131-5. (Ⅱ)
- 3) Van Peperstraten A, Proctor ML, Johnson NP, Philipson G. Techniques for surgical retrieval

- of sperm prior to intra-cytoplasmic sperm injection (ICSI) for azoospermia. Cochrane Database Syst Rev. 2008; 2008: CD002807. (I)
- 4) Bernie AM, Mata DA, Ramasamy R, Schlegel PN. Comparison of microdissection testicular sperm extraction, conventional testicular sperm extraction, and testicular sperm aspiration for nonobstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2015; 104: 1099-103.e1-3. (II)
 - 5) 湯村寧(研究代表者). 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 平成27年度総括・分担研究報告書. 2016. (II)
 - 6) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. J Urol. 2021; 205: 44-51.
 - 7) Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al; EAU Working Group on Male Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. Eur Urol. 2021; 80: 603-20.
 - 8) Corona G, Minhas S, Giwercman A, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2019; 25: 733-57. (II)
 - 9) Okada H, Dobashi M, Yamazaki T, et al. Conventional versus microdissection testicular sperm extraction for nonobstructive azoospermia. J Urol. 2002; 168: 1063-7. (II)
 - 10) Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, et al. Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. Hum Reprod. 2002; 17: 2924-9. (II)
 - 11) Donoso P, Tournaye H, Devroey P. Which is the best sperm retrieval technique for non-obstructive azoospermia? A systematic review. Hum Reprod Update. 2007; 13: 539-49. (II)
 - 12) Meseguer M, Garrido N, Remohí J, et al. Testicular sperm extraction (TESE) and ICSI in patients with permanent azoospermia after chemotherapy. Hum Reprod. 2003; 18: 1281-5. (II)
 - 13) Levi-Setti PE, Negri L, Baggiani A, et al. Testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection outcome in cancer survivors with no available cryopreserved sperm. J Assist Reprod Genet. 2020; 37: 875-82. (II)
 - 14) Zorn B, Virant-Klun I, Stanovnik M, Drobnič S, Meden-Vrtovec H. Intracytoplasmic sperm injection by testicular sperm in patients with aspermia or azoospermia after cancer treatment. Int J Androl. 2006; 29: 521-7. (II)
 - 15) Damani MN, Master V, Meng MV, Burgess C, Turek P, Oates RD. Postchemotherapy ejaculatory azoospermia: fatherhood with sperm from testis tissue with intracytoplasmic sperm injection. J Clin Oncol. 2002; 20: 930-6. (II)
 - 16) Chan PT, Palermo GD, Veeck LL, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Testicular sperm extraction combined with intracytoplasmic sperm injection in the treatment of men with persistent azoospermia postchemotherapy. Cancer. 2001; 92: 1632-7. (II)
 - 17) Hibi H, Sugie M, Ohori T, Fukunaga N, Sonohara M, Asada Y. Male infertility treatment for cancer survivors: does anticancer treatment affect infertility treatment? Nagoya J Med Sci. 2020; 82: 677-84. (II)
 - 18) Shin T, Kobayashi T, Shimomura Y, et al. Microdissection testicular sperm extraction in Japanese patients with persistent azoospermia after chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2016; 21: 1167-71. (III)
 - 19) Hibi H, Ohori T, Yamada Y, Honda N, Hashiba Y, Asada Y. Testicular sperm extraction and ICSI in patients with post-chemotherapy non-obstructive azoospermia. Arch Androl. 2007; 53: 63-5. (II)
 - 20) Brant A, Punjani N, Zaninovic N, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Effects of Chemo- and Radiation Therapy on Microsurgical Testicular Sperm Extraction for Men with Nonobstructive Azoospermia. J Urol. 2022; 208: 676-83. (III)
 - 21) Eliveld J, van Wely M, Meißner A, Repping S, van der Veen F, van Pelt AMM. The risk of TESE-induced hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update.

-
- 2018; 24: 442-54. (II)
- 22) Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod.* 2000; 15: 653-6. (II)
- 23) Li H, Chen LP, Yang J, et al. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl.* 2018; 20: 30-6. (II)
- 24) Majzoub A, Arafa M, Clemens H, et al. A systemic review and meta-analysis exploring the predictors of sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia and chromosomal abnormalities. *Andrologia.* 2022; 54: e14303. (II)
- 25) Özman O, Tosun S, Bayazit N, Cengiz S, Bakırcioğlu ME. Efficacy of the second micro-testicular sperm extraction after failed first micro-testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril.* 2021; 115: 915-21. (III)

精索静脈瘤手術における精巣動脈の同定にインドシアニンググリーン(ICG)をどのように考えるか？

ステートメント

- 精索静脈瘤手術における精巣動脈の可視化同定にICGは有効である。

FQ設定の背景

精索静脈瘤のある男性不妊症患者に対しては、手術の低侵襲性や再発率の低さから、顕微鏡下精索静脈瘤手術(低位結紮術)が主流である。本手術で処理する部位での精巣動脈は細く、同定には拡大術野での直視に加えて、ドプラ検出器が用いられてきた。しかし、静脈瘤の拡張が強く、癒着のある症例、脂肪組織の多い症例などでは動脈の同定、分離に難渋することがあり、経験の少ない術者ではより顕著である。このため、術中に動脈を客観的に描出する手技の開発が待たれていた。インドシアニンググリーン(indocyanine green ; ICG)による術中血管造影では、動脈の存在部位を容易に知ることができ、経験の浅い術者でもストレスなく、確実な動脈温存が可能になる。実際、本手術を導入あるいは経験当初の場合には、熟練者の指導のもとで開始されるが、動脈同定に難渋する例が少なからずある。そのような場合には客観的な動脈血流の描出が有用である。ICGによる術中血管造影を導入すると、動脈の同定がより容易になり、手術の指導を受ける場合でもストレスが軽減される可能性がある。

さらに、ICG血管造影では直視やドプラで検出しえない細径の動脈も描出される。今後多数例での検証を要するが、不妊症に対する手術で、精巣の動脈血流をできるだけ保ちたい場合には利点となる可能性がある。

解説

1 精索静脈瘤手術に際してのICG使用法、有用性

精索静脈瘤手術でのICGの使用法は2通りあり、1つは術中にICGを経静脈投与して造影される精巣動静脈を検出するものであり、腹腔鏡手術および顕微鏡下手術で8報の論文が報告されている¹⁻⁸⁾。もう1つは精巣直接穿刺によりICGを投与し、腹腔鏡での精索静脈瘤手術に際してリンパ管を同定するものであり、小児例で4報の論文が報告されている⁹⁻¹²⁾(同一の研究グループからほぼ同様の内容)。これらの報告すべてで、術中ICG造影は有効であると結論付けているが、後者の使用法は、精巣動脈の同定についての有効性を

問う本FQよりは外れる。特に現在主流になりつつある顕微鏡下精索静脈瘤手術(低位結紮術)においては、ICG血管造影により精巣動静脈が経時的に造影され、温存すべき動脈が明確に同定される。従来、動脈の同定にはドプラ検出器が多く用いられているが、検出能力は術者の操作技量に依存する。ICG血管造影では動脈は客観的に可視化されるので、術者および助手で動脈の存在が共通認識され、またドプラ検出器で認識されないような微細な動脈も描出されるので、手術操作の迅速化、確実性に寄与する。このことから抽出した論文では、ICG血管造影の有効性について否定するものはなかった。さらにICGによる可視化により動脈の存在部位を限定し、同部位をドプラ検出器で詳細に検索することにより、相乗効果でより多くの動脈を迅速に同定・温存しうるとする報告もある³⁾。

2 問題点と今後の展望

ICG血管造影の欠点として挙げられているのは、近赤外光を検出可能な手術用顕微鏡システムが高価であること、ICGに対するアレルギーがある患者(多くは微量に含まれるヨードに対するアレルギー)には用いられないことなど医療経済的側面や、患者の体質的なことである。

本邦で実際に術中ICG血管造影を導入するには、ICGに対応する手術用顕微鏡が必要である。本装置は前述のように高価であるが、ICGは2012年より「脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)」で保険適用があったため、脳神経外科がある施設には導入済みのことが多い。2018年に公知申請として「血管及び組織の血流評価」への適用が認められ、効能・効果および用法・用量の変更が承認された。精索静脈瘤での用法・用量は25mgを5～10mLの注射用水に溶解し、0.04～0.3mg/kgで経静脈投与するとされている。ICGに対するアレルギー反応は、重篤なものは頻度不明、軽度のものは0.1%未満とされており、一定の安全性は確立されている。また薬価は2023年2月の時点で、1瓶(25mg)あたり550円と安価である。以上より施設によっては比較的容易に導入が可能と思われる。技術的な問題としては顕微鏡下の手術操作に慣れを要するが、20～30倍程度の拡大視野であり、数回の経験で対応可能である。

以上、ICG血管造影が行える装備を有する施設においては、比較的速やかに導入が可能であり、施行することにより術中に有用な情報が得られ、手術の迅速性、確実性に寄与すると考えられる。

主な検索キーワード

(PubMed) varicocele, indocyanine green, varicocelelectomy

参考文献

- 1) Cho CL, Chu RWH. Indocyanine green angiography and lymphography in microsurgical subinguinal varicocelelectomy with evolving video microsurgery and fluorescence imaging platforms. Hong Kong Med J. 2022; 28: 181.e1-2. (III)
- 2) Teng J, Jia Z, Ai X, et al. Robotic-assisted laparoscopic artery-sparing varicocelelectomy using indocyanine green fluorescence angiography: Initial experience. Andrologia. 2020; 52: e13774. (III)
- 3) Kurihara S, Shibata Y, Arai S, et al. Improved Arterial Preservation Achieved by Combined

- Use of Indocyanine Green Angiography and Doppler Detector During Microsurgical Subinguinal Varicolectomy. *J Invest Surg.* 2020; 33: 941-7. (III)
- 4) Fernández-Bautista B, Mata DP, Parente A, Pérez-Caballero R, De Agustín JC. First Experience with Fluorescence in Pediatric Laparoscopy. *European J Pediatr Surg Rep.* 2019; 7: e43-6. (III)
 - 5) Cho CL, Ho KL, Chan WK, Chu RW, Law IC. Use of indocyanine green angiography in microsurgical subinguinal varicolectomy - lessons learned from our initial experience. *Int Braz J Urol.* 2017; 43: 974-9. (III)
 - 6) Tomita K, Kageyama S, Hanada E, et al. Indocyanine Green Angiography-assisted Laparoendoscopic Single-site Varicolectomy. *Urology.* 2017; 106: 221-5. (III)
 - 7) Shibata Y, Kurihara S, Arai S, et al. Efficacy of Indocyanine Green Angiography on Microsurgical Subinguinal Varicolectomy. *J Invest Surg.* 2017; 30: 247-51. (III)
 - 8) Shibata Y, Kurihara S, Arai S, et al. [EFFICACY OF MICROSURGICAL SUBINGUINAL VARICOLECTOMY USING INDOCYANINE GREEN FLUORESCENCE ANGIOGRAPHY: A PILOT STUDY]. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 2015; 106: 293-8. (III)
 - 9) Esposito C, Coppola V, Del Conte F, et al. Near-Infrared fluorescence imaging using indocyanine green (ICG): Emerging applications in pediatric urology. *J Pediatr Urol.* 2020; 16: 700-7. (III)
 - 10) Esposito C, Settimi A, Del Conte F, et al. Image-Guided Pediatric Surgery Using Indocyanine Green (ICG) Fluorescence in Laparoscopic and Robotic Surgery. *Front Pediatr.* 2020; 8: 314. (III)
 - 11) Esposito C, Del Conte F, Cerulo M, et al. Clinical application and technical standardization of indocyanine green (ICG) fluorescence imaging in pediatric minimally invasive surgery. *Pediatr Surg Int.* 2019; 35: 1043-50. (III)
 - 12) Esposito C, Turrà F, Del Conte F, et al. Indocyanine Green Fluorescence Lymphography: A New Technique to Perform Lymphatic Sparing Laparoscopic Palomo Varicolectomy in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019; 29: 564-7. (III)

IV

その他

BQ5

がん治療（抗がん剤、放射線療法）による造精機能障害

BQ6

里親制度と養子縁組制度

BQ7

性機能障害に対する治療

CQ10

生殖機能が損なわれる可能性のある治療（主としてがん治療）を行う予定の若年男性患者において、
治療前の精子保存に関する説明は推奨されるか？

CQ11

射出精液より十分な精子が得られない患者において、
生殖機能温存治療のための精巣内精子採取術（TESE）は推奨されるか？

CQ12

PDE5阻害薬は勃起障害（ED）による男性不妊症に推奨されるか？

CQ13

三環系抗うつ薬は逆行性射精を有する男性不妊症に推奨されるか？

がん治療（抗がん剤，放射線療法）による造精機能障害

ステートメント

- がん治療（化学療法・放射線療法）により造精機能障害を引き起こすことがある。
- 治療のため精液所見が不良となっても造精機能回復の可能性はあるが，治療の種類や薬剤量・放射線量に依存する。
- 造精機能障害のリスクが高い場合は生殖機能温存治療を検討することが推奨される。

BQ 設定の背景

小児，思春期・若年成人（adolescent and young adult；AYA）世代のがん患者の治療成績は著しく改善し，その後のがんサバイバーシップの概念が広く認識されている。そこで重要になるのががんサバイバーの生活の質（quality of life；QOL）の向上，とりわけ生殖機能温存が問題になってくる。がん治療医と生殖医療の専門医の連携がとれないために温存可能であった生殖機能が失われるケースも散見される。このため日本癌治療学会より『小児，思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン』が2017年に創刊された。

2021年度より，厚生労働省によって「小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業」が開始された。この事業は①小児・AYA世代がん患者等に対する生殖機能温存療法のエビデンス確立を志向した研究および②国（と自治体）による公的助成制度から構成されている¹⁾。

本邦で行われた男性不妊症の全国調査に基づいた集計報告における男性不妊症の内訳は，造精機能障害5,991人，性機能障害980人，閉塞性精路障害286人，その他11人の合計7,268人であり，そのなかで抗がん剤治療の既往は7,268人中94人（1.3%）であった²⁾。今後，治療を終え社会復帰してきたがんサバイバーが結婚し家族をもつためにがん治療の生殖機能に関する影響について相談を受けるケースも増加してくると思われる。その解説として本BQを設定した。

解説

1 がん治療における造精機能への影響

Wasilewski-Masker らは1,622人の男性がんサバイバーとその兄弟274人に対して不妊症

に関するアンケート調査を行った。結果としてがんサバイバーにおける不妊症の発生率は46.0%であり、兄弟での発生率は17.5%であった³⁾。このことからがんサバイバーの不妊症発生率は非常に高いと考えられる。がんサバイバーにおいては、一般の不妊症患者でもみられる精路切断による不妊症や神経切断に伴う性機能障害による不妊症の患者は少なく、ほとんどは抗がん剤もしくは放射線療法による造精機能障害による不妊症の患者である。精原細胞は放射線や抗がん剤の殺細胞作用に非常に感受性が高い。一方、後期の生殖細胞(germ cell)は比較的殺細胞効果に抵抗性がある。そのため治療開始時点で精原細胞の個数が減少しても精母細胞、精子細胞は残っているため精子数に大きな変化はみられない。後期のgerm cellが精子に分化して供給がなくなると、精子数は治療開始1～2カ月を経てから急激に低下し、薬剤や投与量にもよるが治療後12週以降、無精子症をきたすこともある⁴⁾。治療を行ったすべての症例が不妊をきたすわけではないが、造精機能回復の有無・回復までの期間・回復の程度は治療後に残存する幹細胞の数に依存し⁴⁾、それは薬剤やレジメの種類、薬剤投与量に依存する。シクロホスファミドやイホスファミドに代表されるアルキル化薬は精巣への毒性が強いことで知られている⁵⁾。

放射線療法の場合、0.2～4 Gyの単回照射で精祖細胞は21週くらいから減少し始め、精母細胞への分化も減少する⁶⁾。一般的に精巣への照射量が0.15Gy以上で精子数は減少し、0.35～0.5Gyでは可逆的だが無精子症を呈し回復するには10～18カ月を要するといわれる。線量増加により回復時間は延長し、16～18Gyを上回るとgerm cellの消失がみられる⁷⁾。抗がん剤と放射線療法の併用のダメージは大きく、白血病で行われる幹細胞移植前の全身照射(total body irradiation ; TBI)とシクロホスファミド投与により70.3%の患者が無精子症を呈するとされる⁸⁾。

米国臨床腫瘍学会(American Society of Clinical Oncology ; ASCO)はこれらの知見に基づいてガイドラインを作成しており、治療後の造精機能リスクを①High risk(治療後一般的に無精子症が遷延・永続する) ②Intermediate risk(治療後無精子症が遷延・永続することがある) ③Lower risk(一過性の造精機能障害を呈する) ④Very low risk(造精機能への影響はほとんどなし)の4段階に分類している⁹⁻¹¹⁾。それぞれのリスクに属する治療を表1に記載した。

なお、チロシンキナーゼ阻害薬(tyrosin kinase inhibitor ; TKI)に代表される分子標的薬による治療は増加しているが、これらの分子標的薬は細胞上の分子を標的にして細胞増殖のシグナル抑制を行いがん増殖を抑制する。これらの薬剤と生殖機能の関連については明らかではないが、精細胞・精子の減数分裂や精子の受精能獲得(capacitation)、先体反応に関与する蛋白にはTKIの標的となるものもあり¹²⁾、造精機能、受精能や生殖機能に影響を与える可能性もある。そのためASCOのガイドラインでは効果不明(unknown)のカテゴリー¹⁰⁾に現在のところ分類されている。また最近適応拡大が進んでいる免疫チェックポイント阻害薬の生殖機能への影響はデータの蓄積が必要であり、現時点では不明である。

2 がん治療後の生殖機能回復

がん治療後の生殖機能の回復の有無、回復までの期間は治療後の精原細胞数に依存す

表1 各治療の造精機能へのリスク

High risk	Intermediate risk	Lower risk	Very low risk	Unknown
アルキル化薬 + TBI	シスプラチン 400mg/m ² 以上	非アルキル化薬 ABVD, CHOP	ビンクリスチンを含む多剤併用療法	モノクローナル抗体
アルキル化薬 + 骨盤・精巣照射	カルボプラチン 2 g/m ² 以上	精巣への照射 0.2～0.7Gy	ヨード剤	TKI
シクロホスファミド ≧ 7.5g/m ²	BEP 2～4 コース 以上	アントラサイクリン + シタラビン	精巣への照射 0.2Gy 未満	
精巣への照射 成人 ≧ 2.5Gy, 小児 ≧ 6 Gy	精巣への照射 1～6 Gy			
MOPP ≧ 3 コース BEACOPP ≧ 6 コース				
テモゾロミド or BCNU + 全脳照射				
全脳照射 ≧ 40Gy				

High risk (高リスク)：治療後一般的に無精子症が遷延・永続する

Intermediate risk (中間リスク)：治療後無精子症が遷延・永続することがある

Lower risk (低リスク)：一過性の造精機能障害

Very low risk (超低リスク)：影響はほとんどなし

(文献10)を参考に作成)

る。殺細胞効果の少ない薬剤，線量では精子の数は減少することもあるが3～4カ月程度で回復する。一方，殺細胞効果の高い薬剤や高線量では精祖細胞が残存しなければ無精子症になり，残存していても回復までに数年を要することもある。また，同じ抗がん剤・レジメでもその投与量・コース数が多ければ回復率は低下し回復までの期間も遅れる。

SuzukiらによるとBEP療法45例中44例で回復はしたが，コース数が増えれば回復も延長し，5～6コース以上行ったグループでは2年以内に造精機能が回復した患者はいなかった¹³⁾。悪性リンパ腫の化学療法でも同様であり，MartinezらはABVD療法では治療前の水準に回復するのにおよそ1年，CHOP/MOPP-ABV療法では2年を要すると報告している¹⁴⁾。また精子が少ないまま回復せずにプラトーに達する場合もある。放射線療法でも同様に低線量なら精子数の回復はみられるが，1 Gyの照射で回復に7カ月，6 Gyでは24カ月を要するといわれている⁴⁾。また精子染色体の異数性やDFIは，治療により上昇するものの1～2年で正常化するといわれる^{15,16)}。

がん治療後，射出精液中に精子が出現せず，治療前の生殖機能温存がされていない場合には，micro-TESEの適応となる。国内でのがん化学療法後におけるmicro-TESEでのSRRは42～47%である^{17,18)}。本邦の男性不妊症患者におけるmicro-TESEによるSRRは34%であるため¹⁹⁾，それと比較すれば成績は良好であると考えられるが，それでも半数以上の患

者は精子を採取できないとすれば、治療前の生殖機能温存は必要であるともいえる。

がん治療のため精液所見不良の患者でもARTを用いて挙児を得ることは可能である。しかし現状では造精機能回復の予測は難しく、それに加えて造精機能の回復ができなかったための、生殖機能温存治療を行い備えておくことが治療の根本であると考えられる。

3 生殖機能温存の実施に影響を与える因子

ASCOのガイドラインには「がん治療医はがん治療による不妊のリスクを評価し患者にその可能性について情報提供を行う」そして「妊孕性温存治療の適応を有し希望のある患者に対し生殖医療専門医を紹介すべきである」と記載されている¹⁰⁾。しかしがん治療医の48%は生殖機能の低下についての説明をしないという報告もある²⁰⁾。アイオワ大学からの報告では、AYA世代の侵襲性の悪性腫瘍患者2,932例のうち、生殖機能温存相談を受けた患者は440例(15%)であったとしており、特に中枢神経系疾患または黒色腫の診断、および30歳を超える場合生殖機能温存処置を受ける確率が大幅に低下していた²¹⁾。患者とがん治療医とのコミュニケーション、説明するリソースや時間、コスト、温存治療に費やす時間、医師の知識などの不足などは生殖機能温存の普及を阻むことになる²²⁾。一方で生殖医療医はがん治療医に、温存治療前にある程度の情報を患者に伝えておいてもらいたい、精子保存や造精機能に関する知識をある程度有してもらいたい、と考えている。お互いのため、患者のためにも生殖機能温存を行う施設とがん治療を行う施設が情報共有や連携を行うことが必要である。

主な検索キーワード

(PubMed) adolescent, young adult, cancer, chemotherapy, radiotherapy, spermatogenesis, fertility preservation

参考文献

- 1) 厚生労働省. 小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業. https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/gan/gan_byoin_00010.html : accessed on 2023年2月15日 (Ⅲ)
- 2) Yumura Y, Tsujimura A, Imamoto T, et al. Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. *Reprod Med Biol*. 2017; 17: 44-51. (Ⅱ)
- 3) Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W, et al. Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Cancer Surviv*. 2014; 8: 437-47. (Ⅱ)
- 4) Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertil Steril*. 2013; 100: 1180-6. (Ⅲ)
- 5) Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, da Cunha MF, Lipshultz LI. Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer*. 1992; 70: 2703-12. (Ⅱ)
- 6) Clifton DK, Bremner WJ. The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl*. 1983; 4: 387-92. (Ⅲ)
- 7) Classen J, Dieckmann K, Bamberg M, et al. Radiotherapy with 16 Gy may fail to eradicate testicular intraepithelial neoplasia: preliminary communication of a dose-reduction trial of the

-
- German Testicular Cancer Study Group. Br J Cancer. 2003; 88: 828-31. (Ⅱ)
- 8) Anserini P, Chiodi S, Spinelli S, et al. Semen analysis following allogeneic bone marrow transplantation. Additional data for evidence-based counselling. Bone Marrow Transplant. 2002; 30: 447-51. (Ⅱ)
- 9) Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. J Clin Oncol. 2006; 24: 2917-31. (Ⅲ)
- 10) Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. J Clin Oncol. 2013; 31: 2500-10.
- 11) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2018; 36: 1994-2001.
- 12) Ramstein JJ, Tsai KK, Smith JF. Tyrosine Kinase Inhibitors and Male Reproductive Health. Clin Pharmacol Ther. 2017; 102: 754-6. (Ⅲ)
- 13) Suzuki K, Yumura Y, Ogawa T, Saito K, Kinoshita Y, Noguchi K. Regeneration of spermatogenesis after testicular cancer chemotherapy. Urol Int. 2013; 91: 445-50. (Ⅲ)
- 14) Martinez G, Walschaerts M, Le Mitouard M, et al. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. Fertil Steril. 2017; 107: 341-50. (Ⅲ)
- 15) Bujan L, Walschaerts M, Moinard N, et al. Impact of chemotherapy and radiotherapy for testicular germ cell tumors on spermatogenesis and sperm DNA: a multicenter prospective study from the CECOS network. Fertil Steril. 2013; 100: 673-80. (Ⅲ)
- 16) Rives N, Walschaerts M, Setif V, et al. Sperm aneuploidy after testicular cancer treatment: data from a prospective multicenter study performed within the French Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme network. Fertil Steril. 2017; 107: 580-8. (Ⅲ)
- 17) Shiraishi K, Matsuyama H. Microdissection testicular sperm extraction and salvage hormonal treatment in patients with postchemotherapy azoospermia. Urology. 2014; 83: 100-6. (Ⅲ)
- 18) Shin T, Kobayashi T, Shimomura Y, et al. Microdissection testicular sperm extraction in Japanese patients with persistent azoospermia after chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2016; 21: 1167-71. (Ⅲ)
- 19) 湯村寧(研究代表者). 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 平成27年度総括・分担研究報告書. 2016. (Ⅱ)
- 20) Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Oncologists' attitudes and practices regarding banking sperm before cancer treatment. J Clin Oncol. 2002; 20: 1890-7. (Ⅱ)
- 21) Mobley EM, Ryan GL, Sparks AE, Monga V, Terry WW. Factors impacting fertility preservation in adolescents and young adults with cancer: A Retrospective Study. J Adolesc Young Adult Oncol. 2020; 9: 208-21. (Ⅲ)
- 22) Moss JL, Choi AW, Fitzgerald Keeter MK, Brannigan RE. Male adolescent fertility preservation. Fertil Steril. 2016; 105: 267-73. (Ⅲ)

里親制度と養子縁組制度

ステートメント

- 不妊症患者が親になるためには、不妊症治療のほかに、里親制度や特別養子縁組制度を用いて要保護児童を家族として迎えるという選択肢がある。
- 生殖医療従事者は、必要に応じてこれらの制度に関する情報提供を行うことにより、不妊症患者のライフコース選択の意思決定を支援することができる。

BQ 設定の背景

男性不妊症患者が自分自身の治療法を理解し選択するのと同様に、子どもをもたない人生や、特別養子縁組制度や里親制度によって子どもを迎えることなどの不妊症治療以外の選択肢についても患者の理解を促し、患者のライフコース選択の意思決定を支援することも生殖医療従事者の役割である。生殖医療従事者がこれらの制度について理解を深め、男性不妊症患者に対する適切な情報提供を行う手助けになるよう、本BQを設定した。

解説

1 要保護児童の養育における社会的養護の理念

社会的養護（代替的養護）とは、保護者のない児童や保護者に監護させることが適当でない児童（要保護児童）に対して、公的責任で社会的に養育・保護することと、養育に大きな困難を抱える家庭へ支援することを指す。子どもの最善の利益のために社会全体で子どもを育むという理念のもとで、国は社会的養護の実現を推進している。2009年に国連総会で採択決議された代替的養護に関する指針では¹⁾、児童が家族の養護を継続的に受ける支援を行い、それが困難な場合には養子縁組などの適切な永続的解決策を探り、永続的解決が困難あるいは児童の利益に沿っていない場合には最も適切な形式の社会的養護を提供することを保障する、という社会的養護の位置付けが示された。国内では、2016年の児童福祉法の改正により家庭養育優先の考え方が明確化され、社会的養護では児童が家庭で心身健やかに養育されるように保護者を支援することを第一とし、家庭での養育が困難または適切でない場合には、養育者の家庭に子どもを迎え入れて養育を行う里親やファミリーホーム（家庭養護）を優先し、児童養護施設や乳児院などの施設でもできる限り小規模かつ地域分散化された家庭的な養育環境の形態（家庭的養護）を推奨している²⁾。このように、社会

的養護体系の制度の重要項目として里親制度が位置付けられている。

2 里親制度

里親は、保護者のない児童または保護者に監護させることが不適當であると認められる要保護児童の養育を担う。児童福祉法では里親として、①要保護児童を養育することを希望する養育里親 ②要保護児童を養育することおよび養子縁組によって養親となることを希望する養子縁組里親 ③要保護児童を養育することを希望する当該児童の父母以外の親族のうち、都道府県知事が児童を委託する者として適當と認める者の3つが定義されている³⁾。2002年には親族里親、専門里親が創設され、2008年に養育里親と養子縁組を希望する里親が制度上区分された。2009年度からは養育里親と専門里親について研修が義務化され、2017年度から里親支援が都道府県の児童相談所の業務として位置付けられ、養子縁組里親の法定化に伴い研修が義務化された。里親制度の分類を表1に示す。

国、自治体および関連団体などの努力により、里親・ファミリーホーム委託率は2010年度末には12.0%であったが、2020年度末には22.8%に増加している⁴⁾。里親の基本的な要件として、要保護児童の養育についての理解と熱意、児童に対する愛情を有していること、経済的に困窮していないこと、里親本人またはその同居人が禁固刑以上の刑の執行中などの欠格事由がないことが挙げられる。

養育里親になる手続きとしては、児童相談所へ問い合わせをし、里親の申請要件の確認後に里親研修を受講する。研修修了後に児童相談所に登録申請を行うと、家庭訪問・調査、児童福祉審議会からの意見聴取の過程を経て、都道府県の里親名簿に登録され、里親委託が可能になる。里親委託については、児童相談所から子どもが紹介され、児童福祉司の仲介のうえで子どもと面会・交流を重ね、児童相談所の許可のもとで里親委託が開始する。

表1 里親制度の分類と要件

種類	養育里親		養子縁組 里親	親族里親
		専門里親		
対象児童	要保護児童	要保護児童で下記を都道府県知事が認めたもの ①児童虐待などの行為により心身に有害な影響を受けた児童 ②非行などの問題を有する児童 ③身体障害、知的障害、精神障害がある児童	要保護児童	要保護児童のうち下記に該当 ①親族里親に扶養義務がある ②児童の両親など児童を現に監護する者が死亡、行方不明、拘禁、入院などの状態となり、これらの者から養育が期待できない
要件	養育里親研修修了	①養育里親研修修了 ②養育里親経験3年以上、児童福祉事業従事3年以上、または都道府県知事承認があること ③委託児童の養育に専念可能であること	養子縁組里親研修修了	①児童の扶養義務者・配属者の親族 ②児童の両親などが死亡、行方不明、拘禁、疾病により、扶養義務者・配属者から養育が期待できないこと

(文献4)を参考に作成)

専門里親は、虐待を受けた児童、非行などの問題を有する児童、身体障害児、知的障害児など一定の専門的ケアを必要とする児童を養育する里親のことであり、3年以上の養育里親の経験などのうえで専門里親研修修了後に認定される。

3 養子縁組制度

養子縁組制度には、普通養子縁組と特別養子縁組の2つがある。普通養子縁組は、戸籍上養親と実親が併記され実親と法律上の関係が残る縁組形式であり、特別養子縁組は戸籍の記載が実親子とほぼ同様の縁組形式をとる(表2)⁵⁾。特別養子縁組は子どもの福祉を目的として1987年の民法改正で追加された制度であり、子の利益のために特に必要がある場合にのみ、家庭裁判所の慎重な調査と審判によって成立する。子どもと実親との法的な親子関係が終了し、養親との間に新たな親子関係が結ばれる。厚生労働省の新しい社会的養育ビジョンでは、子どもにとって永続的に安定した養育環境を提供することが重要であることから、永続的解決(パーマネンシー保障)の推進についても明記されている。具体的には、棄児、保護者が死亡しまたは養育を望めず、ほかに養育できる親族などがいない子どもや、新生児・乳幼児で長期的に実親の養育が望めない子ども、長期間にわたり親との交流がない子ども、虐待などの理由で親子分離され、その後の経過からみて家族再統合がきわめて困難と判断された子どもなどについて、十分なアセスメントとマッチングのうえで特別養子縁組によるパーマネンシー保障を優先して検討することを推奨している⁶⁾。

表2 普通養子縁組と特別養子縁組

養子縁組形式	普通養子縁組	特別養子縁組
縁組の成立	養親と養子の同意により成立	養親の請求に対し、家庭裁判所の決定により成立 実親の同意が必要(実親が意思表示できない場合、実親の虐待など養子となる者の利益を著しく害する理由がある場合を除く)
要件	養親： 成年に達した者 養子： 尊属または養親より年長でない者	養親： 原則25歳以上(夫婦一方が25歳以上であれば一方は20歳以上で可) 養子： 原則15歳に達していない者。子の利益のために特に必要があるときに成立
実親との親族関係	終了しない	終了する
監護期間	設定なし	6カ月以上の監護期間を考慮
離縁	原則、養親および養子の同意が必要	養子の利益のために特に必要がある場合に、養子、実親、検察官の請求が必要
戸籍の表記	実親の名前が記載され、養子の続柄は養子(養女)と記載	実親の名前が記載されず養子の続柄は長男(長女)等と記載

(文献5)を参考に作成)

特別養子縁組で子どもを迎える方法として、養親希望者が居住する自治体の児童相談所を通じて迎える方法と、養子縁組あっせん事業を行う民間機関を通じて迎える方法がある。児童相談所を通じて迎える方法としては、前記の養育里親同様に養子縁組里親の登録のうえで児童相談所を通じて里親委託し試験養育期間を経て、養子縁組里親または児童相談所長が家庭裁判所に特別養子縁組の申し立てを行う。最終的には家庭裁判所の審判の確定により特別養子縁組が成立する。

民間あっせん機関による養子縁組のあっせんに係る児童の保護等に関する法律が2018年に施行され、民間あっせん機関の役割がますます高まっている。厚生労働省のホームページには、2022年4月現在、上記法律に定める許可を受けた全国23の民間あっせん事業者のリストが掲載されている。民間あっせん機関は養親希望者の居住地域によらず利用できる。養親希望者が各事業者へ申し込みを行い、事業者の説明会、研修、審査、養親登録、里親委託、家庭裁判所への特別養子縁組の申し立てなどの過程を経て特別養子縁組が成立する。

4 男性不妊症患者への情報提供による意思決定の支援

海外のガイドラインでは、親になるための方法の1つとして養子縁組が位置付けられている。AUA/ASRMガイドラインでは、養子縁組は不妊症治療が不成功の場合のオプションとされている⁷⁾。また、欧州生殖医学会(European Society of Human Reproduction and Embryology; ESHRE)の不妊カウンセリングに関するガイドラインでも不妊カウンセリングの項目として挙げられており、養子縁組が医学的治療以外での親になる方法とされている⁸⁾。

令和3年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療中の方への里親・特別養子縁組の情報提供方法に関する研究」では、不妊症治療実施医療機関を対象とした特別養子縁組制度・里親制度に関する実施状況と情報提供に関するアンケートによる意識調査が行われた⁹⁾。生殖医療を実施する医療機関358施設から回答があり(回答率50.9%)、回答があった医療機関のうち特別養子縁組制度・里親制度についての情報提供を行っているという回答があったのは47.5%と半数を下回っていた。また不妊症患者全員に情報提供を行っている医療機関は7.1%のみであった。一方で、特別養子縁組制度・里親制度の情報提供は患者にとって必要であるという意見の医療機関は79.6%にも上っていた。情報提供の問題点として、医療者の情報・知識が不足していること(72.9%)、適切な情報提供方法の理解がないこと(66.0%)が挙げられた。この結果を受けて当該研究では、「不妊治療に携わる医療者のための不妊治療中の方等への特別養子縁組制度・里親制度に関する情報提供の手引き」を不妊症患者などへの情報提供ツールとして作成した¹⁰⁾。手引きには、不妊症患者に対して、治療の中断やステップアップといった選択肢に加えて、医療的な治療以外の選択肢(子どもをもたない人生や、特別養子縁組制度や里親制度による子どもの迎え方など)についての情報提供の必要性、情報提供の適切なタイミング(初診時コンサルテーション時、IVF・胚移植の説明時、患者が治療に迷いや悩みを感じているとき、医学的に妊娠・出産に至る可能性が低いと判断されるとき)などについて記載されている(表3)。さらに、す

表3 「不妊治療に携わる医療者のための不妊治療中の方への特別養子縁組制度・里親制度に関する情報提供の手引き」(令和3年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療中の方への里親・特別養子縁組の情報提供方法に関する研究」)に記載の主な事項

特別養子縁組制度と里親制度 ●制度の概要 ●子育てに適した年齢 ●養親・里親になるための要件や手続き
不妊症治療中の患者に対する情報提供の考え方 ●すべての情報提供を医療機関で担うのは難しいため、児童相談所や民間あっせん機関などの専門窓口の紹介でよい ●情報提供のタイミングと手法(初診、IVF説明会や説明時、患者が治療に迷ったり悩んだりしたとき、妊娠・出産の可能性が低いと判断されるときなど)： 患者の心情に配慮しながら、不妊症治療の早い段階で医療的な治療以外の選択肢(子どもをもたない人生や、特別養子縁組制度や里親制度による子どもの迎え方など)に関する情報提供が望ましい ●特別養子縁組制度や里親制度を利用した当事者や児童相談所の担当者などの話を聞く機会の提供
研究班が作成した情報提供リーフレット・ポスターの活用
情報提供の事例紹介

(文献10)を参考に作成)

すべての情報を医療機関で担う必要はなく児童相談所や民間あっせん機関へ紹介すればよい、としている。各医療機関での患者への説明の際にはこの研究事業で作成されたポスターやリーフレットを活用することもできる¹⁰⁾。これらの手引き、ポスター、リーフレットは、医療従事者が男性不妊症患者へ養子縁組・里親制度についての情報提供を行う際の助けになるものと思われる。日本では要保護児童の養育における社会的養護の理念のもとで、養育者の家庭に子どもを迎え入れて養育を行う里親制度や特別養子縁組制度が整備されており、これらの制度を利用して不妊症夫婦はその家庭に要保護児童を迎えることができる。不妊症患者が特別養子縁組制度や里親制度を含めた家族のあり方を理解したうえで意思決定を行うことができるように、医療機関・児童相談所などからの適切な情報提供によって不妊症患者の意思決定を支援する体制構築が必要と考えられる。

主な検索キーワード

(PubMed) infertility, fostering, adoption

(医中誌) 不妊症, 要保護児童, 社会的養護, 里親制度, 特別養子縁組

参考文献

- 1) 国連総会採択決議。児童の代替的養護に関する指針。 <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000018h6g-att/2r98520000018hly.pdf> : accessed on 2023年9月24日 (III)
- 2) 厚生労働省子ども家庭局家庭福祉課。社会的養育の推進に向けて。 <https://www.mhlw.go.jp/content/000833294.pdf> : accessed on 2023年9月24日 (III)
- 3) e-Gov法令検索。児童福祉法第六条の四。 <https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=322AC0000000164> : accessed on 2023年9月24日 (III)

-
- 4) 厚生労働省子ども家庭局家庭福祉課. 里親制度(資料集). https://www.cfa.go.jp/assets/contents/node/basic_page/field_ref_resources/a1964f34-8554-42bf-ba0c-05f25d36c092/3200e29b/20230401_policies_shakaiteki-yougo_satooya-seido_03.pdf : accessed on 2023年12月13日 (Ⅲ)
 - 5) 子ども家庭庁. 普通養子縁組と特別養子縁組について. https://www.cfa.go.jp/assets/contents/node/basic_page/field_ref_resources/f33696fb-1ccf-416e-9eff-0724df1bab11/dd15fe97/20230401_policies_shakaiteki-yougo_tokubetsu-youshi-engumi_01.pdf : accessed on 2023年12月19日 (Ⅲ)
 - 6) 厚生労働省. 新たな社会的養育の在り方に関する検討会. 新しい社会的養育ビジョン. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11901000-Koyoukintoujidoukateikyoku-Soumuka/0000173888.pdf> : accessed on 2023年9月24日 (Ⅲ)
 - 7) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Fertil Steril. 2021; 115: 54-61.
 - 8) Boivin J, Appleton TC, Baetens P, et al. Guidelines for counselling in infertility: outline version. Hum Reprod. 2001; 16: 1301-4.
 - 9) 令和3年度子ども・子育て支援推進調査研究事業. 不妊治療中の方への里親・特別養子縁組の情報提供方法に関する研究事業報告書. <https://cancerscan.jp/wp-content/uploads/2022/03/事業報告書.pdf> : accessed on 2023年9月24日 (Ⅲ)
 - 10) 厚生労働省. 令和3年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療中の方への里親・特別養子縁組の情報提供方法に関する研究」. 不妊治療に携わる医療者のための不妊治療中の方等への特別養子縁組制度・里親制度に関する情報提供の手引き. <https://cancerscan.jp/wp-content/uploads/2022/03/不妊治療中の方等への特別養子縁組・里親制度に関する情報提供の手引き.pdf> : accessed on 2023年9月24日 (Ⅲ)

性機能障害に対する治療

ステートメント

- 男性不妊症の原因に占める性機能障害の割合は増加している。
- 性機能障害のEDと射精障害が主な病態であり、それぞれについて治療可能な病態を見極め適切な治療を行う。
- 性機能障害そのものの治療が困難な場合には、個々の症例に応じて挙児を目指すARTを用いた治療へと移行する。

BQ設定の背景

男性の性機能障害は性欲、勃起、性交、射精、極致感のいずれか1つが欠けるか、もしくは不十分なものと定義される。そのなかで性欲障害、極致感障害は精神医学的疾患であり、不妊症診療において問題となる性機能障害はEDと射精障害であると考えられる。事実、厚生労働省の平成27年度子ども・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」¹⁾においても、男性不妊症の原因としての性機能障害はED 6.1%、射精障害7.4%、合わせて13.5%を占めていた。また平成9年度厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」の全国大学病院を中心とした泌尿器科における男性不妊診療の実態調査²⁾では性機能障害の占める割合は3.3%にすぎなかったものが、不妊症の原因として大幅に増えており、男性不妊症診療においても性機能障害に対する診断治療は大きなウェイトを占めるようになってきている。それゆえ、本ガイドラインにおいても性機能障害に関する知識を整理し、今後の診療に役立つように、「性機能障害に対する治療」についてのBQを設定した。

解 説

1 EDに対する診断・治療

最初に『ED診療ガイドライン』³⁾に従ってEDであることを診断することが重要である。保険診療で男性不妊症に対するED治療としてホスホジエステラーゼ(phosphodiesterase: PDE)5阻害薬を処方する際には、診療録にアルゴリズムに従って勃起不全の診断をしたことを記載することが求められている。男性不妊症診療においては、勃起機能の病歴聴取の際には一般的なEDの状況とともに生殖医療との関連について問診する必要がある。全く

勃起しないなど血管障害や神経障害の精査が必要と考えられた場合には、性機能専門医へ紹介し、性機能の専門的な検査を施行する必要がある。

EDの治療についてもやはりED診療ガイドラインに従って治療を行っていくことが重要である。アルゴリズムに従いまず治療可能な原因、リスク因子の除外を行うが、EDの治療としてはまずPDE5阻害薬が使用される。PDE5阻害薬が男性不妊症としてのEDに対して有効かどうかについての詳細はCQ12に譲る。男性不妊症に限らないEDの治療として、PDE5阻害薬が無効の場合もしくはPDE5阻害薬禁忌の症例に対し、ED診療ガイドラインでは次治療として陰圧式勃起補助具、海綿体注射、プロステーシス挿入術などが推奨されている。不妊症治療としてのED治療としては、PDE5阻害薬が現実的には唯一の治療となろうかと考えられる。またアルゴリズムには記載されていないが、ED診療ガイドラインには低強度体外衝撃波療法についてもPDE5阻害薬無効例に対する治療としての記載がある。

2 EDを原因とした不妊症に対するART

EDが原因で膣内挿入が不可能あるいは射精までの勃起維持が困難な状態であっても、カップルの挙児希望が強い際には自慰にて採取した精液を用いた人工授精を行うこともある。EDが原因で自慰行為での射精も不可能な場合にはTESEを行い、ICSIを施行することもある。性機能障害と造精機能障害が併存する可能性もあるので、男性不妊症診療として性機能障害の診断治療を行う際には、造精機能の評価も必要である。パートナーの年齢、カップルの挙児希望、EDに対する治療の反応など個々の症例に応じて対応を考える必要がある。

3 射精障害に対する診断・治療

射精障害については本邦ではガイドラインの類は存在していないが、小谷らの提唱した分類⁴⁾がよく用いられている。ここでは射精障害を①自慰・膣内射精障害ともに不能（逆行性射精、順行性にも逆行性にも射精不能）②膣内射精障害③射精までの時間に異常（早漏、遅漏）④オルガズムの欠如⑤射精時の頭痛、射精痛に分類している。

射精までの時間に異常、オルガズムの欠如、射精時の痛みについては、妊娠および膣内で射精することをアウトカムにする不妊症診療においては治療対象にならないものと考えるので本稿では詳細は割愛するが、重要な疾患であることには違いはないので成書を参考にされたい。男性不妊症で問題となる射精障害は射精不能と膣内射精障害の2つである。

射精障害においてもEDと同じく、まずは問診において原因となる疾患や薬剤について詳細な病歴を聴取することが大事である。

順行性にも逆行性にも射精不能である emission less の内服治療法としては確立された薬剤は存在しない。保険未承認ではあるが、ドーパミン賦活作用を有するアマンタジン塩酸塩、抗セロトニン作用を有するシプロヘプタジン塩酸塩、交感神経 α 2遮断薬、アモキサピンなどの三環系抗うつ薬などが効果を有する可能性があると考えられ、散発的に報告がある。逆行性射精に対しては本邦では有効性や副作用の少なさからアモキサピンが使用されることが多かったこと、および適応外使用ではあるが事実上保険診療が認められていたことなどにより、2021年に日本生殖医学会から発刊された『生殖医療ガイドライン』⁵⁾でも逆

行性射精に対してアモキサピンは有効であるとして記載されたが、製造元の事情により2023年2月以降本邦では使用停止となった。詳細はCQ13に譲る。

膣内射精障害は不妊症の原因となるため、男性不妊症診療においては重要な疾患となる。自慰では射精可能であるが、膣内での射精が不可能であるものを指す。欧米の文献では膣内射精障害に該当する用語は見当たらないが、本邦の施設からは本邦においては多くの患者が存在することが報告されており、妊娠を希望する場合に特に問題となっている。原因としては思春期からの自慰行為の方法に問題のある例(非用手的な自慰行為、強すぎるグリップ、特定の姿勢でしか射精できないなど)が多数を占めている。間違った自慰行為を行っている場合には柔らかいグリップによるスラスト運動による自慰行為を指導する。トレーニング方法としてマスターベーションエイドを使用した報告も散見されるようになってきた。自慰での射精の指導がうまくいかない場合には仰臥位で患者の慣れた方法での自慰行為を施行し、射精しそうになったら女性上位で陰茎を膣内へ挿入し性交する方法もある。

4 射精障害を原因とした男性不妊症に対するART

Emission lessに対してはバイブレーター法、電気射精法などの報告があるが診療実態の詳細は不明である。バイブレーター法で得られた精液を用いた人工授精や、電気射精などで得られた精液を用いた人工授精、ICSIなどが行われる。人工射精法を用いても精液が採取できない場合や妊娠に結びつかない場合にはTESEが行われる。

逆行性射精に対しては、薬剤治療が無効の場合には膀胱内精子を回収し人工授精、IVF、ICSIなどに供する。膀胱内精子の回収ができないあるいは膀胱内精子を用いたARTにて妊娠が成立しない場合にはTESEが行われる。

膣内射精障害についても、各種治療が奏効しない場合には自慰にて採取した精液を用いたARTが行われる。

いずれの場合においてもEDと同じく、パートナーの年齢、カップルの挙児希望など個々の症例に応じて考える必要がある。また射精障害もEDと同じく造精機能障害が併存する可能性もあるので、ARTを行う際には造精機能の評価も必要である。

主な検索キーワード

(医中誌) 性機能障害, 射精障害, 勃起障害, 生殖医療, 男性不妊症

参考文献

- 1) 湯村寧(研究代表者). 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 平成27年度総括・分担研究報告書. 2016: 45-6. (Ⅱ)
- 2) 白井将文, 三浦一陽. 不妊治療の在り方に関する研究 厚生省心身障害研究平成9年度研究報告書. 全国大学病院を中心とした泌尿器科における男性不妊診療の実態調査(分担研究: 男性不妊の実態及び治療に関する研究) 分担研究報告書. 1998: 227-39. (Ⅱ)
- 3) 日本性機能学会/日本泌尿器科学会(編). ED診療ガイドライン第3版. 2018.
- 4) 小谷俊一. 射精障害患者への問診. 臨床泌尿器科. 2010; 64: 27-30. (Ⅲ)
- 5) 日本生殖医学会(編). 生殖医療ガイドライン. 2021.

CQ 10

生殖機能が損なわれる可能性のある治療（主としてがん治療）を行う予定の若年男性患者において、治療前の精子保存に関する説明は推奨されるか？

Answer

造精機能障害をもたらす可能性があるがん治療前の若年男性患者においては、精子凍結保存に関する説明が推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

II

解説

がん治療の進歩に伴って、大部分の若年男性がん患者の長期的な生存が可能になったため、生存者（がんサバイバー）のQOLを向上することが追求されるようになった。がん治療前に生殖機能温存を行ったかどうかとその後のQOLを左右する大きな問題の1つとして挙げられる。がん治療後3～7年のがんサバイバー（診断時年齢18～45歳）810人を対象として回答の得られた484人に、治療前後における挙児希望の変化、挙児の獲得状況や不妊によるストレスの測定尺度を用いたアンケート調査では、診断時に挙児希望を有している患者は152人であり、挙児希望のない患者は329人であった¹⁾。しかし、診断時に挙児希望のない患者のうち17% (55/329) が、がん治療後に挙児希望を有するほうに心境が変化した。また、挙児希望のあるがんサバイバーの31.3% (26/83) は妊娠成立の困難さを実感し、不妊に対する精神的なストレスを抱えており、精神的な健康状態の増悪およびQOLの低下と関連していた。以上から、特に不妊をもたらす可能性のある治療前には、当人に十分なリスク説明および生殖機能温存の指標を提案することが望ましいと考えられる。本CQでは、若年男性がん患者における生殖機能温存の実情やがん治療による造精機能への影響および凍結精子を用いたARTの現状に関して解説する。

1 がん治療が生殖機能へ与える影響

造精機能障害をもたらす治療として、化学療法や放射線療法、外科的治療が挙げられる。化学療法や放射線療法によって、直接的な精巣毒性による原発性の性腺機能低下および下垂体毒性による続発性の性腺機能低下が生じる。また、骨盤内への外科的治療によって、精路通過障害および性機能障害（射精障害、ED）が生じる。2018年のASCOガイドラインにおいて、中間および高リスクにあたる化学療法や放射線療法は治療後に無精子症が遷延、永続することが記載されている²⁾。実際に、高リスクはアルキル化薬（シクロホスファミドなど）、放射線照射（精巣：成人男性2.5Gy、小児15Gy、頭蓋：40Gy、TBI）、中間リスクとしては、重金属（シスプラチン、カルボプラチンなど）や精巣への放射線照射（1～6 Gy）

が不妊症になるリスクのある治療として知られている。

2 がん治療前に凍結した精子を用いたARTの治療成績

ARTが進歩した現代においては、造精機能障害を起こすリスクの高いがん治療前に精子凍結保存を行うことで、挙児を獲得できる可能性を残すことができる。過去の報告によるとがん患者(特に精巣腫瘍患者)は健常者と比較して精液所見が悪い傾向にあると報告されている。がん治療前に凍結された409例の患者から得られた717の精液検体を用いた解析では、腫瘍別の割合は精巣腫瘍(45%)、ホジキンリンパ腫(10%)、非ホジキンリンパ腫(7%)、前立腺がん(6%)、白血病(5%)、肉腫(6%)、消化器がん(3%)、中枢神経腫瘍(2%)であった³⁾。精巣腫瘍患者は、平均精液量は2.8mL(0.1~15)、平均精子濃度は $47.4 \times 10^6/\text{mL}$ (0.1~320)、平均精子運動率は48.5%(1~85)であった。1,461例(不妊症の夫婦765例、生殖機能正常の夫婦696例)の精液検査から不妊と生殖機能正常の境界値を推定したNCRMN studyに基づくと、精巣腫瘍患者の精子濃度と運動率は、不妊と生殖機能正常の境界範囲内(精液濃度： $13.5 \sim 48.0 \times 10^6/\text{mL}$ 、運動率：32~63%)に位置しており、低下傾向であった。一方で、ほかのがん患者の精子濃度は正常($48.0 \times 10^6/\text{mL}$ 以上)であったが、運動率は不妊と正常の境界範囲内(32~63%)に位置しており、低下傾向であった。このように、がん患者の精子濃度や運動率は低い傾向にあるが、がん治療前に凍結された精子を用いたARTの成績(妊娠率、出生率、流産率)は比較的良好であることが報告されている。がん治療前に凍結保存した精子を用いたARTの成績に関しては、30件の研究、11,798症例を対象としたSRがある⁴⁾。この報告では、精子利用率は8%(95%CI：8~9)、凍結精子による出生率は49%(95%CI：44~53)、観察期間中の凍結精子破棄率は16%(95%CI：15~17)であった。出生時の先天異常発生率は4%(95%CI：1~11)であり、一般集団とおおむね同程度であった。ただし、対象である患者の凍結時年齢は大部分が20歳代以上であり、思春期前後に生殖機能温存した患者の成績ではないことに留意する必要がある。がん治療前に凍結された精子を用いた人工授精、IVF、ICSIの成績に関する報告も多数存在する。がん治療前に精子凍結を行った557例のうち42例の患者が凍結精子の使用を希望し、101の治療周期(人工授精7周期、IVF 32周期、ICSI 53周期、凍結融解胚移植9周期)によって27例が妊娠し、25例が出生した。妊娠率は人工授精14.3%(1/7)、IVF 25%(8/32)、ICSI 30.1%(16/53)、凍結融解胚移植22.2%(2/9)であったと報告している。人工授精と比較して、IVFおよびICSIは、妊娠率が高い傾向にあった⁵⁾。ほかの報告では、がん治療前に精子凍結を行った833例のがん患者の検討で64例の患者が凍結精子の使用を希望し、85の治療周期(人工授精35周期、ICSI 22周期、IVF 28周期)によって29例が妊娠し、39例が出生した。妊娠率は人工授精31.4%(11/35)、IVF 21.4%(6/28)、ICSI 54.5%(12/22)であった。人工授精やIVFと比較して、ICSIは統計学的有意差をもって妊娠率が高かった($p < 0.05$)⁶⁾。以上から、がん治療前の精子凍結保存および将来的な凍結精子の使用によって生児獲得するまでの有効性や安全性はおおむね確立されている。これらの点からも、生殖機能が損なわれる可能性のある治療を行う予定の若年男性患者に対し、治療前の精子保存に関する説明を行い、希望があれば対応を行うことが推奨されると考える。

3 生殖機能温存の方法

凍結保存の方法に関しては、年齢と時期によって性機能や精子の成熟度が違うため、生殖機能温存の方法は異なってくる。

(1) 思春期前の男性

思春期前の男性で精通を認める場合には、精子凍結保存を行う。一方で、精通を認めない場合には研究段階にはなるが、未熟な精巣組織を凍結する以外の方法がない現状にある。前者に関して、生殖機能温存で射出した精液に対し検査を施行した197例(11～19歳)の男児を対象とした欧米の後ろ向きコホート研究では、年齢が上がるに従って無精子症の割合が減少していき、精子凍結できる割合が増加することが報告されている。年齢別に11歳：100%(1/1)、12歳：33.3%(1/3)、13歳：68.7%(11/16)、14歳：89.3%(25/28)、15歳：90.3%(28/31)の割合で精子凍結可能であった⁷⁾。思春期の年齢は人によって異なるものの、身体所見を考慮したうえでこれらの年齢は凍結を検討する1つの参考となる。後者に関して、かりに思春期前未熟精巣組織を凍結保存施行できたとしても、これまでにヒト未熟精巣組織から成熟精子を誘導した報告は存在しない。そのため、精巣組織凍結が選択肢に挙げられるものの、精子を分化・誘導する方法が現時点では確立していないことに留意する必要がある。

(2) 思春期後の男性

射出可能で精子凍結できる場合と、射精が不可能または射出可能であるが無精子症のため精子凍結できない場合はいわゆる onco-TESE を検討する^{8,9)}。詳細はCQ11を参照されたい。

実 態

- 1) 2016年に行われた日本の695施設を対象とした精子凍結保存の実態を調査する大規模なアンケートでは、回答の得られた329施設のうち、28.0%にあたる92施設(27施設：泌尿器科、64施設：産婦人科、1施設：不明)は、がんの化学療法前に精子凍結保存を行っていた¹⁰⁾。凍結を行っている施設の約半数を占める個人病院が46施設、残りは一般病院が27施設、大学病院が18施設であった。これらのなかで、約半数を占める55施設(11施設：泌尿器科、44施設：産婦人科)では、精子凍結を行った患者数は年間1～5人と少なかった。対象期間内に病院を受診した患者数は820人であり、精巣腫瘍が237人、血液がんが383人、骨軟部腫瘍が46人、脳腫瘍が20人、その他がんが134人であった。精巣腫瘍以外のがん患者の化学療法前の精子凍結保存の割合は約20%であったのに対して、精巣腫瘍患者が精子凍結保存した割合は約6.3%と低い傾向にあった。本邦におけるがん治療前の精子凍結保存に関して、特に精巣腫瘍患者は2016年時点において、認知度が低い現状であることが示唆されている。しかし、2021年度から厚生労働省により小児・AYA世代のがん患者等の妊孕性温存療法研究促進事業が開始されており、今後さらなる精子凍結保存の需要の増加および認知度の向上が予想される。

主な検索キーワード

(PubMed) cancer, malignancy, childhood, sperm, preservation

参考文献

- 1) Armuand GM, Wettergren L, Rodriguez-Wallberg KA, Lampic C. Desire for children, difficulties achieving a pregnancy, and infertility distress 3 to 7 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer*. 2014; 22: 2805-12. (III)
- 2) Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1994-2001.
- 3) Williams DH 4th, Karpman E, Sander JC, Spiess PE, Pisters LL, Lipshultz LI. Pretreatment semen parameters in men with cancer. *J Urol*. 2009; 181: 736-40. (III)
- 4) Ferrari S, Paffoni A, Filippi F, Busnelli A, Vegetti W, Somigliana E. Sperm cryopreservation and reproductive outcome in male cancer patients: a systematic review. *Reprod BioMed Online*. 2016; 33: 29-38. (II)
- 5) van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril*. 2008; 90: 2245-50. (III)
- 6) Kelleher S, Wishart SM, Liu PY, et al. Long-term outcomes of elective human sperm cryostorage. *Hum Reprod*. 2001; 16: 2632-9. (III)
- 7) Halpern JA, Thirumavalavan N, Kohn TP, et al. Distribution of semen parameters among adolescent males undergoing fertility preservation in a multicenter international cohort. *Urology*. 2019; 127: 119-23. (III)
- 8) Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. "Onco-TESE": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology*. 2003; 61: 421-5. (III)
- 9) Furuhashi K, Ishikawa T, Hashimoto H, et al. Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia*. 2013; 45: 107-10. (III)
- 10) Yumura Y, Tsujimura A, Okada H, et al. Current status of sperm banking for young cancer patients in Japanese nationwide survey. *Asian J Androl*. 2018; 20: 336-41. (III)

IV

その他

射出精液より十分な精子が得られない患者において、生殖機能温存治療のための精巣内精子採取術 (TESE) は推奨されるか？

Answer

生殖機能温存治療予定の男性がん患者において精液所見が無精子症または高度乏精子症の場合、または何らかの理由で患者が射精できず十分な精子を得られない場合、TESEは推奨される。

推奨グレード

B

エビデンスレベル

III

解説

CQ10でも述べられているが、造精機能障害をもたらす可能性があるがん治療前の若年男性患者には精子凍結保存に関する説明が推奨され、希望があれば精子の保存が行われる。多くの患者では自慰行為により得られた精液を液体窒素を用いて凍結保存する。しかし、患者によっては十分な精子を精液から得られない、もしくは射精そのもののできない症例も散見される。厚生労働省の平成28年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「若年がん患者に対するがん・生殖医療（妊孕性温存治療）の有効性に関する調査研究」では、平成27年度に生殖機能温存のための精子保存治療を受けた患者820例のうち73例で精子保存を行うことができなかった。この73例の内訳は、無精子症51例、精液所見不良15例、射精困難2例、患者が拒否、その他の理由が各1例であった¹⁾。精巣腫瘍の患者には造精機能障害が潜在しており、精液所見が正常である患者の割合は低いことがいわれている。精巣腫瘍を除いたがん（血液腫瘍、肉腫、その他がん）患者において精子凍結保存を目的とした精液検査での無精子症の割合の報告²⁾もあるが、対象に一部だが治療開始後の精液検査結果も含むため、正確な無精子症の割合は明らかではない。このような悪性腫瘍の患者では、発熱、栄養障害、ストレス、内分泌系への影響などが造精機能障害の原因となると考えられている³⁾。また、前立腺がんや後腹膜腫瘍ではED、射精障害の原因となる。これらの患者に対し、生殖機能温存治療を行うためいわゆる onco-TESEを行う場合がある。

1 Onco-TESEという言葉の定義について

Onco-TESEという言葉の定義について、精巣腫瘍の存在する精巣から精子を採取することを指す場合⁴⁾と、精巣腫瘍に限らずがん治療前の男性患者から精子を採取することを指す場合³⁾の両方の場面で使用されることがある。AUA/ASRMガイドライン⁵⁾やEAUガイドライン⁶⁾では前者の意味合いで、日本癌治療学会のガイドライン⁷⁾では後者の意味合いで用いられている。前者は「狭義のonco-TESE」、後者は「広義のonco-TESE」と呼ばれ

ることが多い。

2 精巣腫瘍のある精巣からの TESE

精巣腫瘍の多くは悪性腫瘍であるが、①精巣腫瘍に対する手術、化学療法、放射線療法の生殖機能への影響 ②精巣腫瘍の患者に潜在する造精機能障害 の2つの点で生殖機能に問題を生じうる。精巣腫瘍に対する標準的な初期治療は高位精巣摘除術である。精巣腫瘍の患者において、射出精液中に精子が認められない、または人工授精、IVF/ICSIに十分な精子が採取できない場合、腫瘍のある精巣からのTESEが検討されうる。

精巣腫瘍の存在する精巣組織からの精子採取に関して、いくつかの症例報告によりその有用性が報告されている。片側の精巣腫瘍による精巣摘除後、異時性に対側の精巣に腫瘍を生じたためTESEが選択された症例^{8, 9)}、両側精巣に同時性に生じた精巣腫瘍のためTESEが選択された症例¹⁰⁻¹²⁾、片側の精巣腫瘍だが反対側精巣に精索静脈瘤¹³⁾や精巣捻転¹⁴⁾、停留精巣¹⁵⁾の既往があるため、腫瘍側からのTESEが選択された症例での精子採取の成功が報告されている。化学療法を行う前の精巣からのTESEにおける採精率は66.7～77.8%¹⁶⁻¹⁸⁾と報告されている。この場合のTESEは従来のTESEの方法とは異なり、肉眼的に精巣腫瘍のない部分の精巣実質を同定し、ある程度の組織を採取している報告が多い。手術用顕微鏡を用いた報告⁹⁾がある一方、顕微鏡で広く精巣実質を検索することによる病理診断への影響や手術時間の延長などを理由として、TESEにおける顕微鏡使用の有用性は限定的だ、との意見もある¹³⁾。ICSIの成績について記載されている報告は少なく、Blecherらは13例の精巣腫瘍のある精巣から採取した精子を用いICSIを施行した6例のうち5例(83.3%)で挙児を得たとしている¹⁷⁾。以上のことから、精巣腫瘍のある無精子症または高度乏精子症の患者に対して患側の精巣からの精子採取は一定の効果が期待できる。

3 精巣腫瘍以外のがん患者における TESE

精巣腫瘍以外のがん患者においても生殖機能温存目的で射出した精液所見が無精子症または高度乏精子症の場合、原疾患の影響や性機能障害により射精できない場合、患者が思春期前で自慰行為による採取が困難な場合などにTESEが行われている。このような症例に対するTESEの治療成績に関するまとまった報告はほとんどない。Schraderらは17人のホジキン／非ホジキンリンパ腫の患者のうち8人(47%)³⁾からTESEで精子を採取できたとしている。またBerookhimらはがん患者に対するTESEのSRRが50%であったと報告している¹⁹⁾が、精巣腫瘍の患者も合わせた報告であった。

ただ精子は一定の割合で採取・保存が可能であり、生殖機能の温存に一定の効果が期待できると考えられるが、その詳細な成績については、今後の報告を待つ必要がある。

実 態

- 1) 本邦において生殖機能温存目的のTESEについて集計した報告はなく、症例報告がほとんどである。系統だった集計としては厚生労働省の平成28年度子ども・子育て支援推進調査研究事業があるが、生殖機能温存目的のTESEを行っている施設は全国で23

件であり内訳は泌尿器科13件，婦人科10件であった。この23施設で平成27年度1年間に51件の生殖機能温存目的のTESEが行われていた¹⁾と報告されている。現在，生殖機能温存のための精子獲得目的のTESEは原則保険外診療にて施行されており，公的助成制度の対象である。

主な検索キーワード

(PubMed) sperm retrieval, neoplasms, testicular sperm extraction (TESE), onco-TESE

参考文献

- 1) Yumura Y, Tsujimura A, Okada H, et al. Current status of sperm banking for young cancer patients in Japanese nationwide survey. *Asian J Androl*. 2018; 20: 336-41. (III)
- 2) Shankara-Narayana N, Di Pierro I, Fennell C, et al. Sperm cryopreservation prior to gonadotoxic treatment: experience of a single academic centre over 4 decades. *Hum Reprod*. 2019; 34: 795-803. (III)
- 3) Schrader M, Müller M, Sofikitis N, Straub B, Krause H, Miller K. "Onco-TESE": testicular sperm extraction in azoospermic cancer patients before chemotherapy-new guidelines? *Urology*. 2003; 61: 421-5. (III)
- 4) Nangia AK, Krieg SA, Kim SS. Clinical guidelines for sperm cryopreservation in cancer patients. *Fertil Steril*. 2013; 100: 1203-9.
- 5) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline PART II. *J Urol*. 2021; 205: 44-51.
- 6) Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology Guidelines on Male Sexual and Reproductive Health: 2021 Update on Male Infertility. *Eur Urol*. 2021; 80: 603-20.
- 7) 日本癌治療学会(編). 小児・思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン. 2017年版.
- 8) Köhn FM, Schroeder-Printzen I, Weidner W, Montag M, van der Ven H, Schill WB. Testicular sperm extraction in a patient with metachronous bilateral testicular cancer. *Hum Reprod*. 2001; 16: 2343-6. (III)
- 9) Carrasquillo R, Sávio LF, Venkatramani V, Parekh D, Ramasamy R. Using microscope for onco-testicular sperm extraction for bilateral testis tumors. *Fertil Steril*. 2018; 109: 745. (III)
- 10) Safsaf A, Sibert L, Cleret JM, et al. Concomitant unilateral and synchronous bilateral testis cancer in azoospermic dizygotic twins: differential management of fertility preservation. *Fertil Steril*. 2011; 95: 2434. (III)
- 11) Roque M, Sampaio M, Salles PG, Geber S. Onco-testicular sperm extraction: birth of a healthy baby after fertility preservation in synchronous bilateral testicular cancer and azoospermia. *Andrologia*. 2015; 47: 482-5. (III)
- 12) Tsutsumi S, Kawahara T, Takeshima T, et al. Onco-testicular sperm extraction (onco-TESE) for bilateral testicular tumors: two case reports. *J Med Case Rep*. 2017; 11: 139. (III)
- 13) Haddad N, Al-Rabeeh K, Onerheim R, Zini A. Is ex vivo microdissection testicular sperm extraction indicated for infertile men undergoing radical orchiectomy for testicular cancer? Case report and literature review. *Fertil Steril*. 2014; 101: 956-9. (III)
- 14) Descombe L, Chauleur C, Gentil-Perret A, Aknin-Seifer I, Tostain J, Lévy R. Testicular sperm extraction in a single cancerous testicle in patients with azoospermia: a case report. *Fertil Steril*. 2008; 90: 443. (III)
- 15) Yavetz H, Hauser R, Botchan F, et al. Pregnancy resulting from frozen-thawed embryos achieved by intracytoplasmic injection of cryopreserved sperm cells extracted from an orchidectomized, seminoma-bearing testis, causing obstructive azoospermia. *Hum Reprod*. 1997; 12: 2836-8. (III)

- 16) Furuhashi K, Ishikawa T, Hashimoto H, et al. Onco-testicular sperm extraction: testicular sperm extraction in azoospermic and very severely oligozoospermic cancer patients. *Andrologia*. 2013; 45: 107-10. (III)
- 17) Blecher GA, Chung E, Katz D, Kim SHK, Bailie J. Onco-Testicular Sperm Extraction (oncoTESE): A Contemporary Concept Review and Report of Australian Sperm Retrieval Rates and Fertility Outcomes. *Urology*. 2022; 160: 109-16. (II)
- 18) Scott C, Omar K, Alnajjar HM, Alifrangis C, Ahmed K, Muneer A. A patient-centric pathway for testicular cancer - A multicentre study investigating the uptake of semen cryopreservation and impact on treatment. *Andrology*. 2021; 9: 823-8. (II)
- 19) Berookhim BM, Mulhall JP. Outcomes of operative sperm retrieval strategies for fertility preservation among males scheduled to undergo cancer treatment. *Fertil Steril*. 2014; 101: 805-11. (III)

IV

その他

PDE5阻害薬は勃起障害(ED)による男性不妊症に推奨されるか？

Answer

PDE5阻害薬は、EDによる男性不妊症に対して推奨される。

推奨グレード

A

エビデンスレベル

I

解説

EDとは、日本のED診療ガイドラインにおいて「満足な性行為を行うのに十分な勃起が得られないか、または維持できない状態が持続または再発すること」と定義されている¹⁾。全世界におけるEDの頻度は13.1～71.2%と報告されている²⁾。パートナーとの性交渉のプレッシャーにより、心因性EDは突然に発症する。しかし、自慰行為や早朝勃起は正常であることが特徴である³⁾。日本で男性不妊症の保険診療として使用できるPDE5阻害薬は、シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィルの2種類である。いずれも同等の有用性があるとされている⁴⁾。

1 シルデナフィルクエン酸塩

性行為の約1時間前に服用する。用量は25mgから開始し、効果がなければ50mgまで増量することができる。内服30～60分後に、約4時間効果を発揮する。11件のRCTを検討した論文によれば、プラセボ群11.3～41.3%に対してシルデナフィルクエン酸塩群では46.5～87.0%の有効率であった⁵⁾。

2 タダラフィル

内服後30分から効果を発揮し、36時間持続するのが大きな特徴である。用量は10mgから開始し、効果がなければ20mgまで増量することができる。ただし、肝障害および腎障害がみられる場合は、5mgから開始し、最大10mgまでとする。5件のRCTを検討した論文によれば、プラセボ群35%に対してタダラフィル群では41～81%の有効率であった⁶⁾。

PDE5阻害薬の主な副作用は、頭痛、ほてり、紅潮、鼻閉、消化不良であり、いずれも一過性で軽度である。しかし、突然の視覚異常(非動脈炎性前部虚血性視神経症)や突発性難聴、持続勃起症がみられた場合は、専門医への受診を勧める。また、併用禁忌は硝酸薬であり、併用することにより全身の血管が拡張して急激な血圧低下を引き起こす¹⁾。

実 態

- 1) 厚生労働省の平成27年度子ども・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」では、7,268例中980例(13.5%)が性功能障害であった。これは、男性不妊症の原因の第2位を占めていた。そのなかでEDは、442例/980例(45.1%)を占めていた⁷⁾。
- 2) 厚生労働省の平成27年度全国調査では、EDに対してPDE5阻害薬を使用し、全627例中539例(86.0%)と高い有効率であった。妊娠方法に関しては言及されていないが、112例で妊娠が確認できたと報告されている⁷⁾。
- 3) 厚生労働省の令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業「不妊治療の実態に関する調査研究」における男性不妊症についてのアンケートの集計調査では、薬物療法としてPDE5阻害薬が69%に使用されていた。これは、薬物療法第1位の使用率である漢方製剤の補中益気湯(75%)に次いで高頻度で使用されていた。さらに、病院(48施設)と診療所(38施設)での比較として、病院でのPDE5阻害薬の使用率は60%、診療所における使用率は84%であり⁸⁾、男性不妊症の治療において、PDE5阻害薬の使用率はきわめて高いといえる。

主な検索キーワード

(PubMed) erectile dysfunction, phosphodiesterase type 5 inhibitors

(医中誌) 勃起障害, PDE5阻害薬

参考文献

- 1) Kimoto Y, Nagao K, Sasaki H, et al. JSSM Guidelines for erectile dysfunction. Int J Urol. 2008; 15: 564-76.
- 2) Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, et al. The multinational Men's Attitudes to Life Events and Sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population. Curr Med Res Opin. 2004; 20: 607-17. (Ⅲ)
- 3) Nguyen HMT, Gabrielson AT, Hellstrom WJG. Erectile Dysfunction in Young Men-A Review of the Prevalence and Risk Factors. Sex Med Rev. 2017; 5: 508-20. (Ⅲ)
- 4) Hatzimouratidis K, Salonia A, Adaikan G, et al. Pharmacotherapy for erectile dysfunction: recommendations from the Fourth International Consultation for Sexual Medicine (ICSM 2015). J Sex Med. 2016; 13: 465-88. (Ⅲ)
- 5) Carson CC, Burnett AL, Levine LA, Nehra A. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. Urology. 2002; 60: 12-27. (Ⅰ)
- 6) Markou S, Perimenis P, Gyftopoulos K, Athanasopoulos A, Barbalias G. Vardenafil (Levitra) for erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis of clinical trial reports. Int J Impot Res. 2004; 16: 470-8. (Ⅱ)
- 7) Yumura Y, Tsujimura A, Imamoto T, et al. Nationwide survey of urological specialists regarding male infertility: results from a 2015 questionnaire in Japan. Reprod Med Biol. 2017; 17: 44-51. (Ⅱ)
- 8) 厚生労働省. 令和2年度子ども・子育て支援推進調査研究事業. 不妊治療の実態に関する調査研究最終報告書. <https://www.mhlw.go.jp/content/000766912.pdf>: accessed on 2023年9月20日 (Ⅱ)

三環系抗うつ薬は逆行性射精を有する男性不妊症に推奨されるか？

Answer

三環系抗うつ薬は逆行性射精を有する男性不妊症に推奨される。

推奨グレード

B

エビデンスレベル

III

解説

逆行性射精は膀胱頸部の閉鎖障害のため精液が膀胱に流入する状態を指す。射出精液中に精子が得られないために男性不妊症となる。経尿道的前立腺切除術、腹部骨盤内手術、脊髄損傷、 α 遮断薬や抗精神病薬などの薬剤、糖尿病、多発性硬化症などの神経疾患が原因となる。オルガズムを感じた後の尿検体に10～15以上／強拡大視野の精子が認められる場合に診断される。逆行性射精は不妊症の原因となる以外に特に害はないため、不妊症が懸念される場合のみ治療が必要となる。まずは順行性射精に変えることを目標とし、可能であれば α 遮断薬や抗精神病薬などを中止し、交感神経作動薬（エフェドリン塩酸塩、プソイドエフェドリン塩酸塩、ミドドリン塩酸塩など。いずれも適応外使用）や三環系抗うつ薬（イミプラミン塩酸塩、アモキサピンなど）で膀胱頸部の緊張を増加させる。三環系抗うつ薬はノルアドレナリンの再取り込みを阻害することで交感神経受容体を活性化すると考えられている。これらの薬剤を使用する際は副作用に注意する必要がある。交感神経作動薬では頻脈や高血圧、頭痛、不眠、悪心・嘔吐、排尿障害など、三環系抗うつ薬では口渇、便秘、排尿障害、眠気などに注意する。薬物治療に反応しない場合は、膀胱内に逆行性に射出された精子や、精巣内や精巣上体内の精子を用いたARTを考慮する。

1 逆行性射精に対する薬物療法の有効性

(1) ガイドラインなどにおける記載状況

・AUA/ASRMガイドライン

ASRM¹⁾、AUA²⁾は合同でガイドラインを公表している。逆行性射精に関連する不妊症に対しては、交感神経作動薬を用いて治療を行う、または必要に応じて尿のアルカリ化や尿道カテーテルを用いた尿中精子回収、射精誘発、TESEを併用すると記載されている。交感神経作動薬について特定の薬剤名の記載はない。

・ESHREガイドライン³⁾およびEAUガイドライン⁴⁾

ESHREガイドラインには不妊症に関連する逆行性射精についての記述は見当たらない。

EAUガイドラインには射精障害に関するガイドラインが存在し、逆行性射精の治療薬としてイミプラミン塩酸塩（第一世代三環系抗うつ薬）、エフェドリン塩酸塩（交感神経作動薬）、ミドドリン塩酸塩（交感神経作動薬）、ブロムフェニラミン（第一世代抗ヒスタミン薬）、デシプラミン塩酸塩（イミプラミン代謝物）が記載されている。また薬物療法が無効である場合には尿のアルカリ化後、尿中精子を回収すると記載されている。

・日本におけるガイドライン、教科書など

生殖医学会から発行されている『生殖医療の必修知識(2020)』⁵⁾には逆行性射精に有効な薬物として塩酸フェニルプロパノールアミン（交感神経作動薬）、エフェドリン塩酸塩（交感神経作動薬）、プソイドエフェドリン塩酸塩（交感神経作動薬）、イミプラミン塩酸塩（第一世代三環系抗うつ薬）、アモキサピン（第二世代三環系抗うつ薬）の記載があるが、いずれも適応外使用である。アモキサピンのみ適応外使用ではあるが、2018年に事実上の保険診療が可能となり、その後2021年に日本生殖医学会より発刊された『生殖医療ガイドライン』では逆行性射精の治療についてアモキサピンの有効性が記載され、本疾患の治療に推奨されていた⁶⁾。しかし、アモキサピンは製造販売元より2023年2月をもって供給停止されたため、現在本邦で保険診療上逆行性射精に対して認められた薬剤はない。しかし三環系抗うつ薬が逆行性射精に有効であるというデータは以前より存在しており、アモキサピンに次いで処方されているイミプラミン塩酸塩⁷⁾も有効性が高く、三環系抗うつ薬をはじめとした薬剤が逆行性射精に対する保険診療として認められることが求められる。

（2）逆行性射精に対する薬物療法の報告

・海外における薬物療法の報告

大規模臨床試験は存在しないが、2012年に逆行性射精に対するSRが報告⁸⁾されている。SRの基準に達した9報の文献が紹介されているが、順行性射精の達成率としては、交感神経作動薬としてシネフリンが6例中3例、プソイドエフェドリン塩酸塩が8例中1例、エフェドリン塩酸塩が23例中4例、塩酸フェニルプロパノールアミンが1例中1例、ミドドリン塩酸塩が2例中2例、交感神経作動薬をまとめると40例中11例（28%）であった。抗ヒスタミン剤としてはブロムフェニラミンが8例中1例、イミプラミン塩酸塩が42例中10例（24%）に有効であった。目立った副作用はいずれの報告でも認めないが、妊娠のアウトカムまで記載したものは存在しない。またいずれの報告も症例数が少なく、統計学的に有用であることや、どの薬剤が優れているかまでは証明しえない。

・日本における薬物療法の報告

Okadaらは逆行性射精患者6例にイミプラミン塩酸塩を使用し3例に有効であったと報告している⁹⁾。この報告については上述のSRにも記載されている⁸⁾。

実 態

- 1) 前述のとおりアモキサピンは製造販売元より2023年2月をもって供給停止された。厚生労働省の平成27年度子ども・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」⁷⁾にて、本邦における男性不妊に対する検

査・治療に関する調査研究が行われた。男性不妊症診療施設での診療実態調査では逆行性射精に対し第一世代の三環系抗うつ薬であるイミプラミン塩酸塩(30例)はアモキサピン(153例)に次いで多く用いられていた。有効率はアモキサピン153例中108例(70.6%)、イミプラミン塩酸塩は30例中15例(50.0%)であった。イミプラミン塩酸塩も有効性が高く、治療効果に期待がもてる。

- 2) イミプラミン塩酸塩はうつ病、遺尿症に適応がある薬剤であり、逆行性射精に対しての治療は適応外使用であることに十分留意したうえで、現実的には逆行性射精に対しての薬物治療はイミプラミン塩酸塩が推奨される。少量の20mgから開始し、50mgまで適宜増減を行うのが望ましい。

主な検索キーワード

(PubMed) retrograde ejaculation, imipramine

(医中誌) 逆行性射精, イミプラミン

参考文献

- 1) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril*. 2021; 115: 62-9.
- 2) Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *J Urol*. 2021; 205: 44-51.
- 3) European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Guidelines, Consensus Documents and Recommendations. <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal> : accessed on 2021年2月19日
- 4) Colpi G, Weidner W, Jungwirth A, et al. EAU guidelines on ejaculatory dysfunction. *Eur Urol*. 2004; 46: 555-8.
- 5) 日本生殖医学会(編). 生殖医療の必修知識. 2020. [\(Ⅱ\)](#)
- 6) 日本生殖医学会(編). 生殖医療ガイドライン. 2021.
- 7) 湯村寧(研究代表者). 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 平成27年度総括・分担研究報告書. 2016. 45-6. [\(Ⅱ\)](#)
- 8) Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. *Fertil Steril*. 2012; 97: 306-12. [\(Ⅱ\)](#)
- 9) Okada H, Fujioka H, Tatsumi N, et al. Treatment of patients with retrograde ejaculation in the era of modern assisted reproduction technology. *J Urol*. 1998; 159: 848-50. [\(Ⅲ\)](#)

索引

■ 和 文 ■

あ

アナストロゾール	48
アモキサピン	102
アロマターゼ阻害薬	48

い

遺伝カウンセリング	20
遺伝学的検査	10, 19
イミプラミン塩酸塩	102
インドシアニンググリーン (ICG)	73
陰嚢超音波検査	12

え

エストラジオール	48
----------	----

お

黄体化ホルモン (LH)	10, 16
オーキドメーター	14

か

開放手術	56, 57
化学療法	78
下垂体腫瘍術	35
家庭の養護	83
活性酸素種 (ROS)	8, 9, 23, 45
カルマン症候群	35
がん・生殖医療	96
がん治療	78, 92
がん治療前	93, 96

き

喫煙	31
逆行性射精	90, 102
牛車腎気丸	35

く

クラインフェルター症候群	19, 20
クロミフェン	36, 42

け

経尿道の射精管切除術 (TURED)	55, 63
経皮的精巣上体精子吸引術 (PESA)	65
外科的精路再建術	63
血管造影	73
顕微鏡下手術	57
顕微鏡下精索静脈瘤手術	73
顕微鏡下精巣上体精子吸引術 (MESA)	54, 65
顕微鏡下精巣内精子採取術 (micro-TESE)	54, 65, 66, 67
顕微授精 (ICSI)	4

こ

高位結紮術	53, 56
抗がん剤治療	78
高血圧	30
抗酸化剤	45
高度乏精子症	20
コエンザイム Q10	45
ゴナドトロピン	36, 43
ゴナドトロピン補充療法	38
コンピューター支援精子自動分析装置 (CASA)	8, 9

さ

里親制度	83, 84
酸化還元電位 (ORP)	9, 24, 47
酸化ストレス (OS)	2, 9, 23
三環系抗うつ薬	102

し

紫胡加竜骨牡蛎湯	35
社会的養護	83
射精管閉塞	54, 63, 65
射精障害	4, 90
シルデナフィルクエン酸塩	100
人工授精	27, 90

せ

精液検査	7, 23
性功能障害	4, 89
精索静脈瘤	4, 12, 52, 56, 57, 58, 73
精子活性検査	9
精子機能	24
精子採取率 (SRR)	19, 65
精子DNA断片化 (SDF)	3, 9, 23, 26, 27
精子凍結	93, 94, 96
成熟停止 (MA)	17, 66
生殖機能温存	81, 94, 96
生殖補助医療 (ART)	3, 27, 90, 91, 93
精巣腫瘍	13, 93, 96
精巣体積	13
精巣内精子吸引術 (TESA)	54, 65
精巣内精子採取術 (TESE)	4, 53
精路再建術	61
精路通過障害	4, 13
セルトリ細胞唯一症候群 (SCO)	66
穿刺吸引 (FNA)	66
染色体異常	4, 20
染色体検査	19

そ

造精機能障害	3, 4, 78
--------	----------

た

体外受精 (IVF)	27, 46
タダラフィル	100
タモキシフェン	36
男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (MHH)	4, 17, 35, 38
男性不妊症	2

ち

超音波検査	10, 12
-------	--------

て

低位結紮術	53, 56, 73
テストステロン	16, 36, 38, 42

と

糖尿病	31
特発性男性不妊症	45
特別養子縁組制度	83, 85

な

内分泌学の検査	16
---------	----

に

尿中精子	102
妊孕性温存	96
妊孕力	23

は

八味地黄丸	35
-------	----

ひ

ビタミンB12	34
ビタミンC	34, 45
ビタミンE	34, 45

ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 製剤	38
ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 負荷試験	17
ヒト閉経期性ゴナドトロピン (hMG) 製剤	38
非閉塞性無精子症 (NOA)	4, 17, 36, 65
肥満	30

ふ

不育症	24, 27
腹腔鏡手術	56
不妊症	2

へ

閉塞性無精子症 (OA)	17, 54, 61
--------------	------------

ほ

放射線療法	78
放射線療法後	67
補中益気湯	101
勃起障害 (ED)	4, 89, 100

む

無精子症	17, 53
無精子症因子 (AZF)	19

め

メタボリックシンドローム	30
--------------	----

よ

要保護児童	83
-------	----

ら

ライディッヒ細胞	16, 42
卵胞刺激ホルモン (FSH)	10
卵胞刺激ホルモン (FSH) 製剤	38

れ

レトロゾール	48
--------	----

ろ

ロバートソン転座	20
----------	----

■ 欧 文 ■

A

assisted reproductive technology (ART)	→生殖補助医療
azoospermia factor (AZF)	→無精子症因子

C

computer assisted semen analyzer (CASA)	→コンピューター支援精子自動分析装置
conventional TESE	54, 65, 66

D

DNA 断片化指数 (DFI)	26, 45
-----------------	--------

E

erectile dysfunction (ED)	→勃起障害
---------------------------	-------

F

fine needle aspiration (FNA)	→穿刺吸引
follicle stimulating hormone (FSH)	→卵胞刺激ホルモン

H

human chorionic gonadotropin (hCG)	17, 38
human menopausal gonadotropin (hMG)	38

I

indocyanine green (ICG)
 → インドシアニングリーン
 intracytoplasmic sperm injection (ICSI)
 → 顕微授精
 in vitro fertilization (IVF) → 体外受精

L

luteinizing hormone (LH)
 → 黄体化ホルモン
 L-カルニチン 35, 45

M

male hypogonadotropic hypogonadism (MHH)
 ... → 男性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症
 maturation arrest (MA) → 成熟停止
 microsurgical epididymal sperm aspiration
 (MESA) → 顕微鏡下精巣上体精子吸引術
 micro-TESE → 顕微鏡下精巣内精子採取術

N

non obstructive azoospermia (NOA)
 → 非閉塞性無精子症

O

obstructive azoospermia (OA)
 → 閉塞性無精子症
 onco-TESE 96
 oxidation reduction potential (ORP)
 → 酸化還元電位
 oxidative stress (OS) → 酸化ストレス

P

PDE5 阻害薬 89, 100
 percutaneous epididymal sperm aspiration
 (PESA) → 経皮の精巣上体精子吸引術

R

reactive oxygen species (ROS)
 → 活性酸素種

S

Sertoli cell only syndrome (SCO)
 → セルトリ細胞唯一症候群
 sperm DNA fragmentation (SDF)
 → 精子 DNA 断片化
 sperm retrieval rate (SRR) → 精子採取率
 subclinical varicocele 56, 57

T

testicular sperm aspiration (TESA)
 → 精巣内精子吸引術
 testicular sperm extraction (TESE)
 → 精巣内精子採取術
 transurethral resection of ejaculatory ducts
 (TURED) → 経尿道の射精管切除術

V

vasoepididymostomy 52, 54, 61
 vasovasostomy 52, 54, 61

Y

Y 染色体微小欠失 (検査) 4, 10, 19, 20

だんせい ふ にんしょうしんりょう
男性不妊症診療ガイドライン 2024年版

定価 本体4,400円(税別)

2024年2月15日 第1版第1刷発行©

編集 日本泌尿器科学会
後援 日本生殖医学会
発行者 松岡武志
発行所 株式会社 メディカルレビュー社

〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル
電話/06-6223-1468(代) 振替 大阪6-307302
編集制作部 電話/06-6223-1556 FAX/06-6223-1414
✉a-morimoto@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル
電話/03-3835-3041(代)
出版管理グループ 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075
✉sale@m-review.co.jp

URL <https://publish.m-review.co.jp>

©2024

● (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

印刷・製本／大阪書籍印刷株式会社
乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-2789-9 C3047

ISBN978-4-7792-2789-9
C3047 ¥4400E



9784779227899

定価 本体4,400円(税別)



1923047044006

2024^年版

男性不妊症 診療ガイドライン

日本泌尿器科学会 編

日本生殖医学会 後援