

卒後研修プログラム

3. 難治性男性不妊症への対応

旭川医科大学産婦人科
教授
千石 一雄

座長：東邦大学名誉教授
久保 春海

はじめに

男性になんらかの原因を認める男性不妊は不妊症例の約半数を占めるとされる。近年の生殖補助技術(Assisted Reproductive Technology: ART)の進歩により極度の乏精子症、また、無精子症例においても精巣内に精子が認められる場合は妊娠が可能となってきている。一方、種々の精子受精能評価法が報告されているが、その評価をもとに、どのような治療を選択すべきかを適格に判断することは容易ではない。本稿では男性不妊の診断法ならびに、症例によりどのような治療法を選択すべきか、さらには、男性不妊症例の遺伝学的背景に関し現在のエビデンスに基づき解説する。

男性不妊症の診断

男性不妊に対する検査の基本は精液検査であることはいうまでもない。しかし、これまで統一された精液検査法はなく、施設間および検者間で成績に相違が認められ、精度管理がなされていないことが問題であった。2003年検査手技を統一化し、施設や検査者を超えて再現性の高い検査法を確立するため、精液検査標準化ガイドラインが公表された¹⁾。検査法が統一されたとはいえ、精液検査だけでは精子の質、つまり受精能を正確に評価することは困難である。

詳細な精子の機能評価法として運動能、頸管粘液通過性、精子細胞膜、精子核の成熟度、DNA fragmentation、先体反応誘起、透明帯結合能などを評価する方法が報告されている。各種の検査法単独、あるいは組み合わせることにより、ある程度妊娠予後を推測することは可能であるが、実際には煩雑な検査法も多く、実施臨床で汎用することは難しい現状にある。

男性不妊症の治療

薬物療法

薬物療法としてゴナドトロピンや抗エストロゲン(クロミフェン、タモキシフェン)を用いる内分泌療法、カリクレイン製剤、漢方薬、ビタミン剤などの非内分泌療法、また、in vitro で精子の受精能を促進する薬剤としてペントキシフィリン、血小板活性化因子が用

Current Management of Male Factor Infertility

Kazuo SENGOKU

Department of Obstetrics and Gynecology, Asahikawa Medical College, Hokkaido

Key words : Male factor infertility · IUI(Intra Uterine Insemination) · IVF · ICSI · TESE

いられる。しかし、現在のところ male hypogonadotropic hypogonadism(MHH)に対するゴナドトロピン療法以外は有効であるとするエビデンスに乏しい。

ART

薬物治療の効果が不定であることより、男性不妊症例の治療として IUI, IVF, ICSI などの ART が汎用されている。通常は IUI を施行しても妊娠に至らない場合 IVF の適応となり、IVF でも受精率が低率である場合 ICSI が適応される。

IUI

男性不妊に対する IUI 治療のエビデンスに関しては、IUI は timed intercourse に比較し妊娠率が向上する(OR=2.5, 95%CI: 1.6~3.9)とされ、一方、排卵誘発を併用した IUI と自然周期 IUI の比較では排卵誘発併用による効果は乏しく(OR=1.4, 95%CI: 0.86~2.41)、特に、総精子数 10×10^6 以下の中等度および重症例では排卵誘発併用は効果がないとされる。

IUI を何周期施行すべきかに関しては図 1 に示すように、当科の成績では 5 回目以降の累積妊娠率の上昇は極めて緩徐となることより、5~6回がひとつの目安であると考えている。

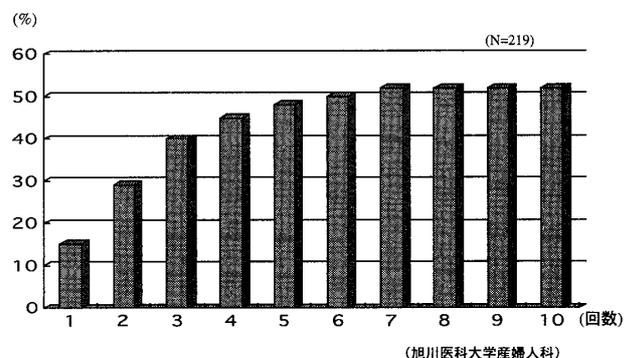
IUI による妊娠予後の推定に関して種々の報告をまとめると、strict criteria で正常形態率4%以上、総運動精子数 $0.8 \sim 5.0 \times 10^6$ 以上、精子運動率30%以上、精子機能評価法を用いる場合は hypo-osmotic swelling test(HOS)で40%以上の正常率、DNA fragmentation(TUNEL 法)が12%以下、sperm chromatin structure assay(SCSA)で DFI30%以下でなければ妊娠は困難と考えられる。

IVF

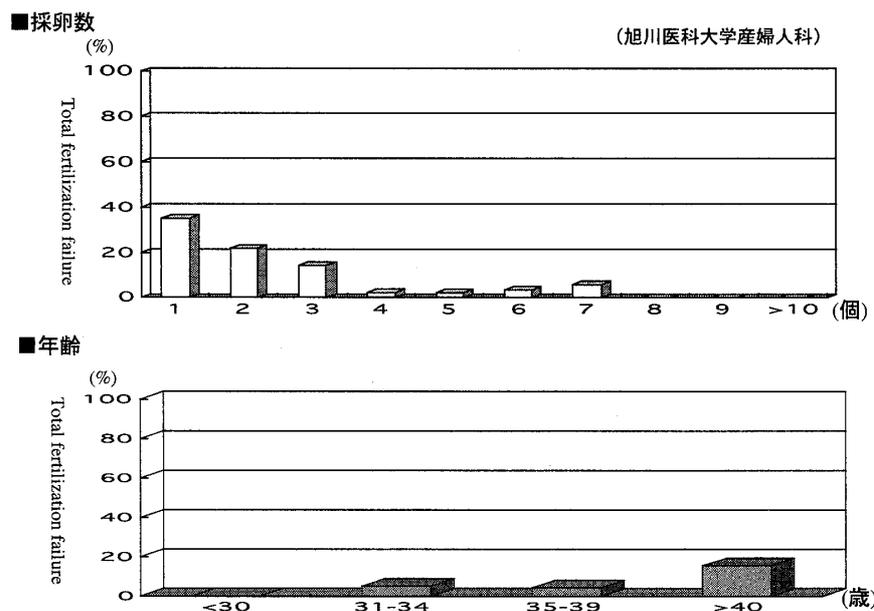
極度な乏精子症例を除けば IUI で妊娠に至らない場合 IVF の適応となる。しかし、IVF で受精卵がまったく得られない total fertilization failure は5~10%程度認められ、そのうちの30~40%は反復する。IVF で受精を認めなかった卵子の解析においては、80~90%の卵子に精子浸入を認めず、受精不成立の要因は大部分精子側の問題によると考えられる。侵襲的な配偶子操作をなるべく避けるとする観点からは、IVF の受精率を予測することは重要であり、採卵当日の精子形態正常率<4%、総運動精子数< $5 \sim 10 \times 10^6$ 、運動率<40%、採取卵数3個以下の場合には受精率が低率であると報告されている。また、hemizona assay, sperm penetration assay などの詳細な解析により受精率を予測可能であるとする報告が認められるが、正確な予測は困難であり、検査法の煩雑性からも一般臨床への導入は難しい。

我々の施設では前回の受精率(0~20%)、総精子数< $10 \sim 20 \times 10^6$ 、運動率<30%、卵子数<3個を ICSI 施行の目安としている。

IVF の total fertilization failure を防ぐ方法として、非受精と判断した後に ICSI を施行する rescue ICSI、はじめから IVF と ICSI の両操作を行う split ICSI の有用性が報告されているが、媒精16~18時間後に ICSI を行う rescue ICSI の成功率は極めて低



(図1) 男性不妊症例に対する IUI の累積妊娠率



(図2) Total fertilization failure (ICSI) に関する因子
(受精率 0%=5.3%, 受精率<25%=13.9%)

率であり効果は期待できない。媒精6時間後で第二極体を認めない際にICSIする方法では30~50%程度の妊娠率が報告されている。

ICSI

ICSIの場合でもtotal fertilization failureは3~6%発生し、10~15%が反復する。非受精卵の解析ではIVFと異なり90%近くに精子侵入を認め、そのうちの70%の卵子核は減数分裂中期を示すことから、原因の大部分は卵子活性化障害によると推定される。また、ICSIの受精率に影響を及ぼす因子として、母体年齢、採取卵子数、精子の質があげられ、母体年齢37歳以上、採取卵子数<4個では受精率、妊娠率が低下することが報告されている。当科の成績でも採取卵子数3個以下、40歳以上でtotal fertilization failure率が高値を示した(図2)。ICSIでのtotal fertilization failureを防止する方法としてICSIの際の技術的改良と人為的卵子活性化があげられる。最近、精子細胞膜と先体を除去した後に精子をinjectionすると受精率、胚発育が改善するとする報告がなされた²⁾。受精障害の原因の多くが精子の卵子活性化因子の障害であることから、Ca ionophore単独、Ca ionophoreとpuromycin併用、ストロンチウム、電気刺激により人為的活性化を加えることにより受精が成立し、妊娠分娩が可能とされる。その他、人為的卵子活性化と活性化刺激を行わない両操作を行うsplit assisted oocyte activation-ICSI、受精が認められないと判断した後に活性化を行うrescue assisted oocyte activationなどの方法が考えられる。ICSI後4時間で70%に第二極体の放出が認められることより、ICSI後4~6時間でのrescue activationは検討すべき方法と考える。

TESE-ICSI

最近、顕微鏡下に精細管を採取するmicrodissection TESEが汎用され、従来法に比し精子採取率の向上が認められるが、精子採取率は概ね50%程度である。精子採取の可能性を予測することは重要であり、diagnostic biopsyによる組織型、FSH、inhibin B、free testosterone値、精巣容積が指標になるとする報告が数多く認められる。組織所見

では Hypo-spermatogenesis 65~80%, Maturation arrest 40~70%で精子採取が可能であり, Sertori cell only でも16~49%に精子が採取されることから, 診断的組織検査でも精子の回収を正確に判断することは困難である. FSH, inhibin B, testosterone 値の組み合わせにより精子採取が予測可能であるとする報告や, FSH 値と精巣容積から予測可能であるとする報告を認めるが, 現在のところホルモン値から正確に精子が採取可能であるか否かを判断することは容易ではない.

男性不妊患者の遺伝的背景

無精子症, 乏精子症例では染色体異常保有頻度が高いとされており Mau-Holzmann³⁾の報告では正常対照群0.6%に対し, 無精子症13.1%, 乏精子症は4.3%に染色体異常を認め, 特に47XXYを代表とする性染色体異常が多いとされる. 染色体異常を有する患者の精子の染色体解析では, 性染色体 disomy が対照群0.4%に対しクラインフェルター症候群患者では19.7%と高率であることが報告されている.

また, 無精子症例の7%程度に Y 染色体長腕に存在する azospermia factor(AZF)の微小欠失が認められるとされ, 男子が誕生した場合の垂直伝播が問題となる. 最近では乏精子症の精子では H19 の hypomethylation が高率に起きていることが報告され, また, Angelman 症候群や Beckwith-Wiedemann 症候群などのインプリンティング異常疾患が ICSI や IVF により増加する可能性が示唆されている. しかし, ART 自体よりも不妊自体が関連するとする反論もあり, さらなる成績の集積が必要である.

おわりに

ART を中心に男性不妊症例の診断, 治療の現状ならびに遺伝的背景に関し概説した. インプリンティング遺伝子異常の問題, また, 精巣内に精子を認めない無精子症例の診断や遺伝子治療も含めた治療法の確立など, 男性不妊においては未だ多くの解決すべき課題が残されている現状にあると考える.

《参考文献》

1. 日本泌尿器科学会. 精液検査標準化ガイドライン. 精液検査標準化ガイドライン作成ワーキンググループ編 東京: 金原出版, 2003
2. Morozumi K, Shikano T, Miyazaki S, Yanagimachi R. Simultaneous removal of sperm plasma membrane and acrosome before intracytoplasmic sperm injection improves oocyte activation/embryonic development.. Proc Natl Acad Sci 2006; 103: 17661—17666
3. Mau-Holzmann UA. Somatic chromosomal abnormalities in infertile men and women. Cytogenet Genome Res 2005; 111: 317—336