

CQ4-04 男性不妊治療は？*Answer*

1. 乏精子症に薬物療法を行う。(C)
2. 軽度の乏精子症または無力精子症に対して配偶者間人工授精(AIH)を行う。(B)
3. 重度の乏精子症, 無力精子症に対しては, 体外受精・顕微授精を行う。(B)
4. 無精子症・重度の乏精子症の原因検索および治療に対しては泌尿器科の不妊専門医と相談し, 治療方針を決定する。(B)
5. 無精子症などの夫の精子による妊娠が困難と考えられる場合に非配偶者間人工授精(AID)を選択することができる。(C)
6. 勃起不全を含む性機能障害に対しては, 泌尿器科医と連携して治療を行う。(C)

▷ 解 説

男性不妊の程度と原因を解明することが治療方針を決定するうえで重要である。

精液検査は, WHO 基準による評価が一般的に行われる¹⁾。精液所見は, 被験者の禁欲期間, 個人内変動, 検者間・施設間差などによって, 結果が大きく変動することもある。異常を認めた場合は, 精液検査標準化ガイドライン²⁾に従って少なくとも2回以上検査したうえで, 評価する。世界的に統一された精液検査の標準化に基づき, ガイドラインが作製された経緯がある³⁾。そのうえで, 乏精子症, 精子運動障害, 精子死滅症, 無精子症などに分類され, 重症度についても評価される。WHO 基準によれば精液量 2.0mL 以上, 精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 以上, 運動率 50% 以上を正常としており, 乏精子症は精子濃度 $20 \times 10^6/\text{mL}$ 未満を示すが, 定義は明確にされていない。しかし, $5 \times 10^6/\text{mL}$ 以下の場合に重度乏精子症として取り扱うことが一般的である。この評価に従って原因診断を行い, 治療方針を決定する必要がある。男性不妊の原因として精巣機能障害, 精路通過障害, 勃起・射精障害などの性機能障害, 陰茎奇形などによる性交障害などに分類し, さらに各々原因を究明し, 治療を行う。同時に対症的に投薬治療や人工授精・体外受精などが行われる。

男性不妊の診断には産婦人科医とくに生殖医療指導医を中心とした生殖医療の専門医が対応することが多いが, 精路通過障害や造精機能障害については泌尿器科医の協力を必要とし, さらに遺伝学的検査が必要な際には臨床遺伝専門医などによる遺伝カウンセリングのうえで検査および治療を進めることが望ましい。

1. 原因の多く(90%)は精巣機能障害であり, その60%は特発性であるため, 造精機能障害を高めるための投薬治療が行われることが多い⁴⁾。副作用が少なく有効性の高い薬剤の選択が望まれるが, 有効性のエビデンスが明らかな薬剤は少ない。副作用の少ない非内分泌療法が多く行われ, ビタミン剤(ビタミンB₁₂・ビタミンE), カリジノゲナーゼ, 漢方薬剤(補中益気湯, 八味地黄丸, 柴胡加竜骨牡蠣湯, など)が用いられることが多い, しかし, 作用機転は必ずしも明確でない⁵⁾。ビタミンB₁₂は精細胞の核酸代謝に効果があるとされ, ビタミンEは細胞膜の酸化的障害に対する防御作用が期待される。カリジノゲナーゼは精液中のキニンが精子細胞膜の通過性亢進により, 精子エネルギー代謝が改善され, 運動能の向上が期待される。補中益気湯は男性ホルモン増強作用, 免疫賦活, 抗ストレス作用, 血管拡張作用があるとされ, 最も臨床的有効性が期待できると言われる薬剤である。これらの副作用が少ない薬剤は産

婦人科診療の中で指導することは可能と考えられる。

一方、内分泌療法はゴナドトロピン(FSH/hCG)、クエン酸クロミフェンなどが用いられることがあるが、hypogonadotropic hypogonadism など原因が明確である場合に行うべきである。副作用を考慮し、泌尿器科医による治療が適切である。

2. 乏精子症など精液検査によって性状不良の場合には、精子を卵子との受精の場へ効率よく近づける方法として、人工授精(artificial insemination)が行われる。それ以外にも射精障害、性交障害、頸管因子、原因不明の不妊などが適応となる。排卵誘発を行ったうえで、人工授精により妊娠率の向上が得られるが、その一方で、多胎率が上昇することも事前に情報として伝えることが望ましい⁶⁾⁷⁾。

3. 重度の乏精子症や精子運動不良例などで、人工授精による妊娠の成立がないか、期待できない場合には ART が有効である。とくに顕微授精は重度の乏精子症に対して有効性が高い。現在、顕微授精は ART の約半数を占め、高い有効性を示すことが実績として示されている⁸⁾。しかし、その一方で、染色体異常の危険率は 2.1% と通常の体外受精の 0.15% から高くなる傾向にあることが報告されている⁹⁾。従って、有効性とリスクについての正確な情報を治療前に伝えるべきである¹⁰⁾。

4. 重度の精液性状不良例に対しては、泌尿器科の不妊専門医に依頼し、原因に基づいて治療方針を協力して決定すべきである。とくに精路通過障害に対する精路再建術、精索静脈瘤に対する外科的治療や精巣または精巣上体からの精子採取は泌尿器科医の協力を得る必要がある。治療の際には顕微授精などの治療を連携して行う体制を整えておく必要がある。

重度の乏精子症、または無精子症に対する精子を用いた生殖補助技術を行う場合には、原因が染色体や遺伝子に起因する場合があります。それを究明するためには遺伝学的検査として染色体検査および遺伝子検査があることを伝える必要がある¹¹⁾。男性不妊の原因として染色体異常は頻度が高く、とくに性染色体異常は無精子症において高頻度(約半数)に認められる。その頻度が最も高いのが、Klinefelter 症候群であり、全体の 37% を占める。

その他、常染色体、性染色体の異常が存在する場合には正確な遺伝カウンセリングのうえで治療に進むことが必要となる。男性不妊に関わる遺伝子変異には Y 染色体長腕上の AZF 遺伝子の微小欠失が全男性不妊症の 5~10% に認められることが報告されている^{12)~14)}。この微小欠失の存在する男性から採取した精子を用いて妊娠が成立した場合には、男児が不妊因子を引き継ぐ可能性がある。

5. 夫の精子が採取困難か、または、精子死滅症などにより夫の精子による妊娠が困難と考えられる場合に提供者の精子による人工授精(非配偶者間人工授精:AID)が可能である。平成 18 年 4 月に公開された日本産科婦人科学会の“非配偶者間人工授精に関する見解”¹⁵⁾では、提供者が健康であること、本法が非営利で行われる医療行為であること、出自を明らかにしないが記録を保管することなどが示されている。

6. 性機能障害の潜在的な患者は多く、本邦には勃起不全(ED)が 1,000 万人以上存在することが推定される¹⁶⁾。原因は心因性、神経性、血管性などに分類され、問題解決のために必要に応じて専門的なカウンセリングや治療方針が求められる。総合的な治療が必要と考えられる場合は、勃起不全による性交障害など性機能障害は泌尿器科と連携して治療を行うことが望ましい。

文 献

- 1) World Health Organization: Laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction, 4th ed., New York, Cambridge University Press, 1999
- 2) 日本泌尿器科学会(監修). 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: 精液検査標準化ガイドライン, 金原出版, 2003 (Guideline)