


令和2年度 厚生労働省 母子保健指導者養成研修会
1.不妊・不育相談支援研修

講義II 男性の不妊

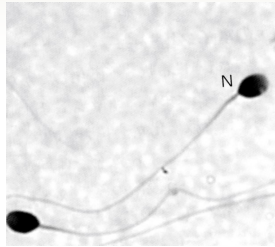
横浜市立大学附属市民総合医療センター
生殖医療センター泌尿器科
湯村 寧



不妊症の定義

- ・生殖年齢の男女が妊娠を希望し、ある一定期間避妊することなく性生活を行っているにもかかわらず妊娠の成立をみない病態。
(日本産婦人科学会用語集)
- ・不妊症と診断される期間は1年。
(WHO/ASRM(米国生殖医学会))

精子について

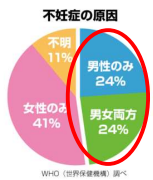


- ・長さ60 μ m、運動能力を持った細胞です。
- ・精液のなかにいます。
- ・射精後の寿命は個人差もありますが3~5日くらい。
- ・スピードは秒速2~3mm。
- ・卵細胞と受精し男性の遺伝子を届けることを役目としています。

頻度は？原因は女性？男性？

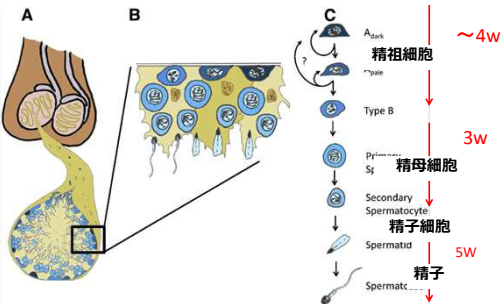
5.5組に1組が不妊治療を経験
第15回 出生動向基本調査
人口問題研究所

- ・ESHRE Guideline 2014
- ・世界の生殖年齢にあるカップルの6組に1組は不妊を経験する。
- ・うち男性のみに原因・・・20-30%
- ・女性のみ原因・・・20-35%
- ・男女ともに原因・・・25-40%
- ・原因不明・・・10-20%



→原因は男性も女性も半分ずつ
カップル10-12組に1組は男性因子あり

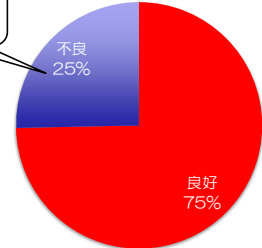
精子形成のしくみ



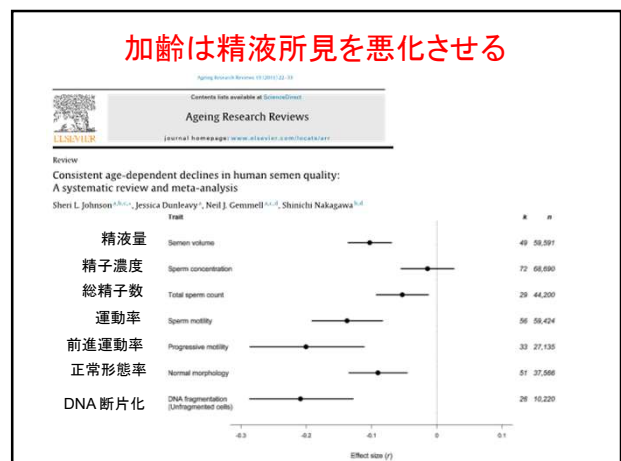
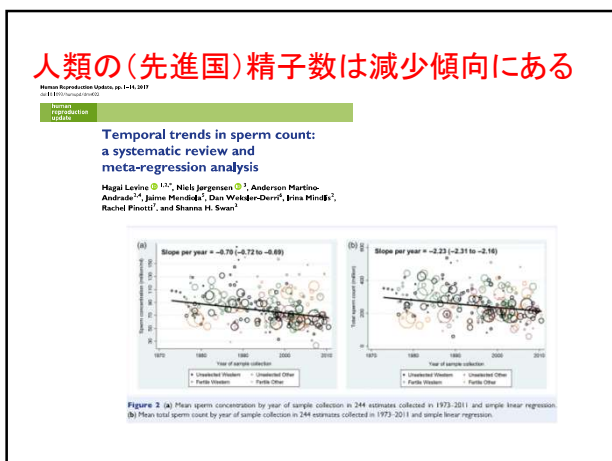
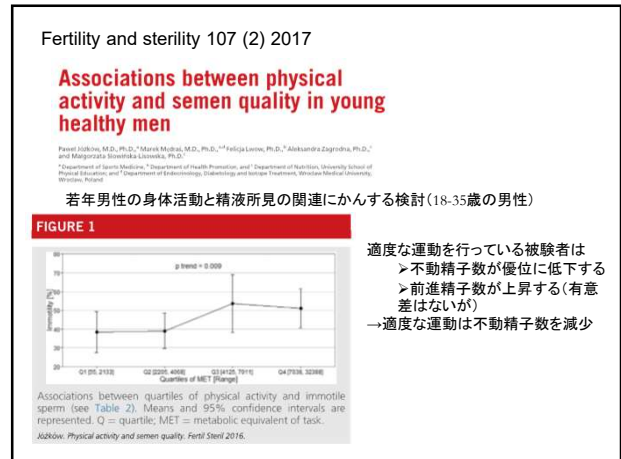
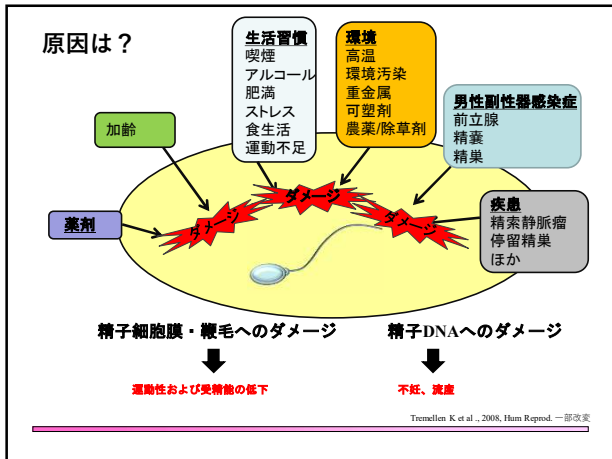
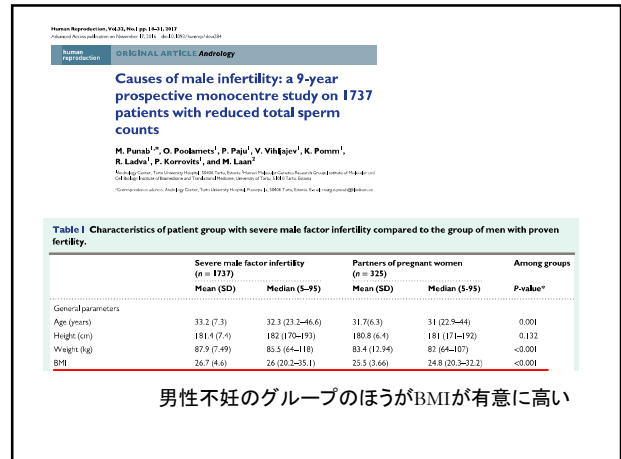
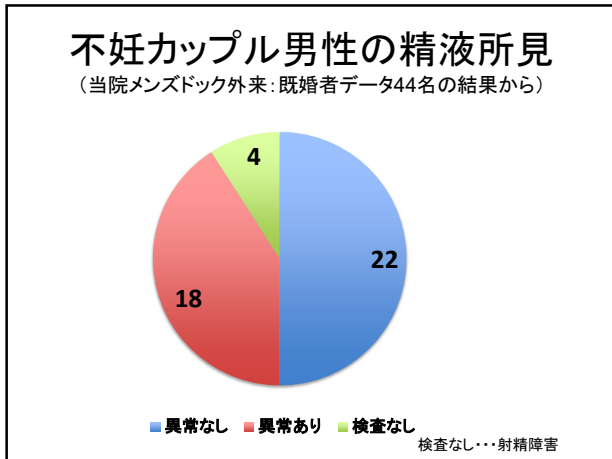
精子が元から生まれ変わるには約3か月
→治療効果判定も同じ期間かかる

精液所見不良の男性は25%。

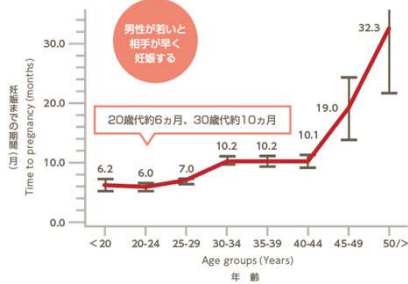
WHO基準の
うちいずれか
が逸脱



フライダルチェック外来を受診した男性 564名の精液所見

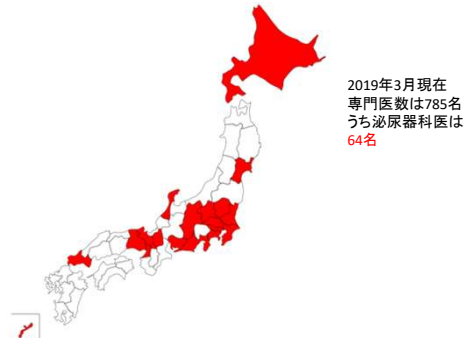


加齢によって妊娠までの期間は延長する

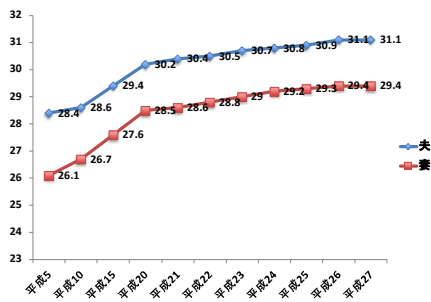


加齢により精子の数・運動率は低下し、奇形率や精子内のDNA破損率は上昇します。そのため、男性も加齢によって妊娠しにくくなる、流産率も上昇する、不妊治療の成績も低下してゆくと近年の研究でわかってきました。

生殖医学会認定 生殖医療専門医(泌尿器科領域)のいる都道府県



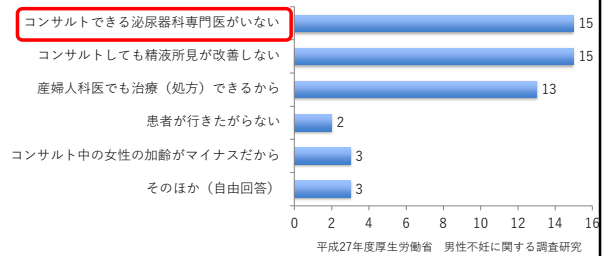
我が国の平均初婚年齢の推移



平成27年度人口動態調査より

男性因子を有する患者さんを見つけても
泌尿器科にコンサルトをされない婦人科の先生方へ
その理由は何ですか？

泌尿器科にコンサルトを行わない理由

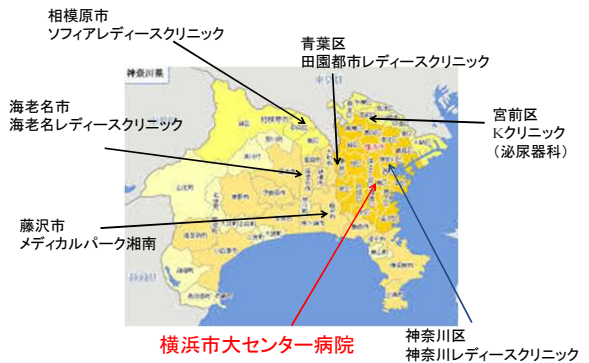


精液所見の悪化は生活習慣病と関連？

- ✓ 男性不妊患者は一般の男性に比べて
高血圧・心疾患・脂質異常症・高尿酸血症の率が高い
Shiraishi et al. Fertil Steril 110, 2018
- ✓ Charison comorbidity score (併存疾患スコア) 高値の患者は
高FSH, 低テストステロン, 精子濃度低下,
非閉塞性無精子症罹患率が高い
Ventimiglia, et al. Fertil Steril 104, 2015
- ✓ 男性不妊患者はバイパスカット後の患者に比べ
高血圧、糖尿病、脂質異常症、腎疾患、肝疾患などの罹患率が高い
Eisenberg et al. Fertil Steril 105, 2016
- ✓ 男性不妊患者は通常人と比べ
前立腺、精巣、膀胱癌、脳腫瘍、血液疾患の罹患率が高い
Eisenberg et al. J Urol 193, 2015

レディースクリニックとの地域連携

(男性不妊外来開設・手術患者の紹介・培養士派遣)

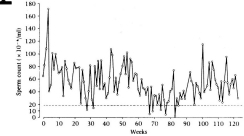


オンライン診療



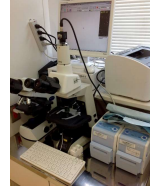
精液検査

- 禁欲期間 2日以上-7日以内
(2-3日程度が推奨)
- 自宅採精の場合は2時間以内に
- 同じ人でもかなりムラがある
→1回の値だけで評価しない(少なくとも2回以上)



正常下限値	基準値以下(以上)
精液量 1.5ml以上	乏精液症、無精液症
精子濃度 15x10 ⁶ /ml以上	乏精子症、無精子症
精子運動率 40%以上	精子無力症、精子死滅症
正常形態率 4%以上	奇形精子症
白血球数 1x10 ⁶ /ml未満	膿精液症

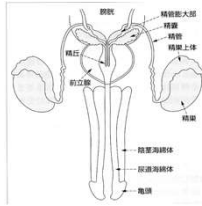
(WHOマニュアル 2010)



男性不妊の原因

- ①造精機能障害 82.4%
→精巣で精子をつくる力の異常
精子の数が少ない、運動率が低い

- 原因不明 42.1%
 - 精索静脈瘤 30.2%
 - 染色体・遺伝子異常(Y染色体微小欠失) 10.1%
 - その他(1-2%):
停留精巣、薬剤性(抗がん剤含む)
MHH(低ゴナドトロピン性男性性腺機能低下症)
- ②性機能障害 13.5%
③閉塞性精路障害 4%



実際に自然妊娠できる精液所見の中央値は？

Open Access Research
BMJ open Semen quality of fertile Japanese men: a cross-sectional population-based study of 792 men

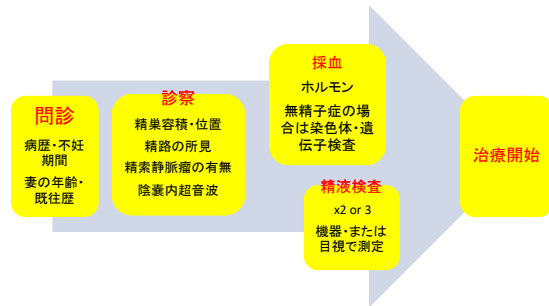
Tetsuki Iwamoto,^{1,2} Shiori Nozawa,¹ Miki Yoshitake,¹ Mikio Namiki,¹ Eizetsu Koch,² Jiro Kohnoza,² Akihiro Okuyama,¹ Kiyoshi Matsumoto,¹ Akira Tsujimura,¹ Kiyoshi Komatsu,¹ Taji Tsukamoto,¹ Naoki Itoh,¹ Makiko Naka Mieno,¹ Matti Vennula,³ Jorma Toppan,⁴ Niels E. Skakkebaek,⁵ Niels Jorgensen⁶

- 現在妊娠8-12週の女性の夫の精液検査(中央値31.4歳)
- 不妊治療はしていないカップル
 - 男性不妊疾患を有する患者を除外

- 精液所見(中央値)
- 精液量3.0ml 濃度8400万/ml 運動率77% 正常形態率9.3%

Iwamoto, et al. BMJ Open 2013;3:e002223. doi:10.1136/bmjopen-2012-002223

男性不妊診察の手順



スマートフォンを利用した簡易精液検査キット

スマホのカメラ機能を使った国産精子簡易検査キット

	テング メンズルーベ	シーム
発売元	テング	リクルートホールディングス
対応スマホ	機種は問わない	iPhone5以降(Androidは不可)
利用可能回数	4回	1回
希望小売価格(税抜き)	1500円	6980円
備考	目視で手計算。監修した小児看護士・医師のサイト「こぼちゃん先生」に主なスマホ機種ごとの簡易計算ソフト有り	専用アプリで濃度、運動率を自動計算。かなりの精度という

使い方、結果の見方

スポイト 少量の精液をたらした器具と顕微鏡レンズをスマホに装着して観察・撮影

顕微鏡レンズ 精子

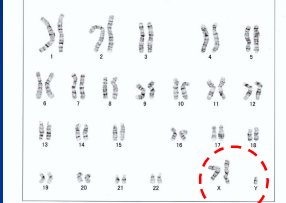
- 精液中の精子の数が観察に少ない
- 動きが悪い

↓
泌尿器科など専門の医療機関を受診することを考える(医療機関の検査の代わりになるものではなく、あくまで参考)

NPO法人「男性不妊ドクターズ」はホームページ(<http://www.mids.jp/>)で男性不妊の診療を行ったり、連携したりしている全国42医療機関を紹介している

2017年2月8日 読売夕刊より

染色体検査



- 男子不妊症患者の5.2%
(平成27年度厚生労働省 男性不妊に関する調査研究)
 - 精子濃度が低いほどその頻度が高くなる。
 - 無精子症・高度の乏精子症で検査を行う。
 - 性染色体(染色体)異常の頻度は常染色体異常の3~4倍。
- 以前は絶対不妊とされたが、生殖医療の進歩に伴い不妊治療の対象となりうるものが増加している。

Yokohama city university medical center

男性因子(精子)側から見る不妊治療の選択

総運動精子数: 精液量 × 精子濃度 × 運動率
↓
自然妊娠には約1500万-2000万個以上必要

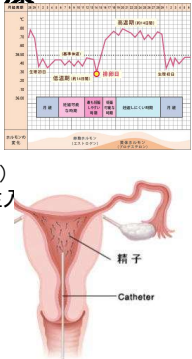
総運動精子数 900 -1500万 → IUI
500 -900万 → IVF
500万未満 → ICSI
精子なし ← 男性不妊治療!

可能なら Step down

Yokohama city university medical center

一般的な不妊治療

- ① タイミング指導
基礎体温 → 排卵日付近での性交渉
1回あたりの妊娠率 10% (5-8%)
- ② 人工授精 (IUI: intrauterine insemination)
精子を採取、洗浄・濃縮して子宮内へ注入
1回あたりの妊娠率 10-15%
最大6回程度でステップアップを考慮



Yokohama city university medical center

治療法

- 生活指導
- 薬物療法
 - 内分泌療法 (ホルモン投与)
 - 非内分泌療法 (ビタミン・漢方など)
- 手術療法
 - 精索静脈瘤手術
 - 精巣内精子回収術 (TESE)
 - 精路再建術

Yokohama city university medical center

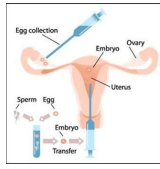

生殖補助医療 Assisted Reproductive Technology : ART

排卵誘発 → 採卵ののち、

- ③ 体外受精 (In vitro fertilization: IVF)
- ④ 顕微授精 (Intracytoplasmic sperm injection: ICSI)

1周期あたりの妊娠率: 30-40%

日本は世界一のART大国
2017年総治療周期数 448210件
総ART出生児数 58068人
総出生数 946065人
→ 国内の約17-8人に1人はART出生児

Yokohama city university medical center

男性不妊患者への生活指導

- 禁煙・・・酸化ストレス低下
- 禁欲期間を短縮・・・長期の禁欲は精子に悪影響
- 睾丸を温めすぎない・・・精巣温度は34℃
- 育毛剤には注意
- 良い睡眠を
- 肥満に注意: 適度な運動は精液所見を改善する。
インスリン抵抗性上昇は精子に悪影響
- アルコール: 毎日飲む人 > たまに飲む人
- カフェイン: 正確なデータはまだない
- 電磁波: 精子に悪影響とする論文が多い

Yokohama city university medical center

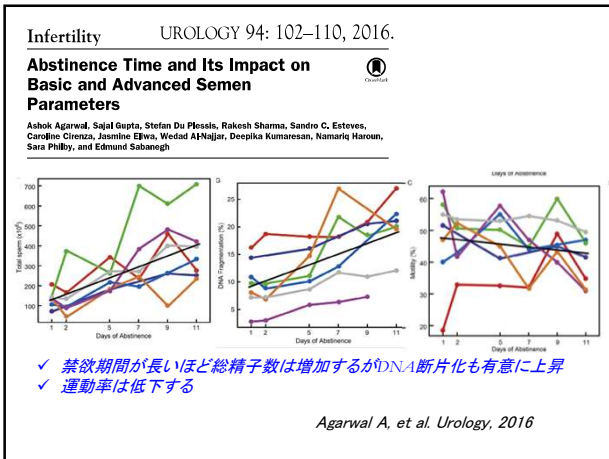
Albert Salas-Huetos, Wald, M.D., Ph.D., FRCR, PhD
 Universidad de Murcia, Murcia, Spain, albert.salas@um.es

Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies
 Albert Salas-Huetos^{1,2}, Mónica Balle^{1,2}, and Jordi Salas-Salvadó^{1,2,3*}

食材	精子・妊孕性への影響
野菜・果物・穀類	抗酸化物質 (Vit C, E, リコピン, βカロチン, ポリフェノールなど) を含んでおり精子運動性、DNAへ好影響。 葉酸は染色体異常性を減少させる。 食物繊維は血清のエストロゲンを低下させる。
大豆	エストロゲン様物質を含む。動物実験では内分泌系に異常をきたす(ヒトではデータがない)
魚・貝	Ω3不飽和脂肪酸は精子に必須。EPAやDHAは抗炎症・抗酸化作用を有する。
乳製品	低脂肪乳はインスリンとinsulin like growth factor Iの活性を上昇させる。両者はラットでは精子濃度・運動率を上昇させる。
肉	肉・加工肉は生体外エストロゲンを含み精子へ負の影響を及ぼす。とくにRed meat(牛や羊の肉をさす)の加工肉は精液所見悪化の報告がある。 飽和脂肪酸に富んでいるため不飽和脂肪酸取り込みが低下してしまう。

Salas-Huetos, et al. Hum Reprod 23; 2017

- ## ED・射精障害
- ED
 - 近年増加傾向 (糖尿病やメタボリックシンドロームも増加の一因)
 - 心因性 (排卵日・性交のプレッシャー) もあり・・・人工授精
 - PDE5阻害剤は有効
 - 逆行性射精 (0.3~2%)
 - 本態は内尿道口の閉鎖不全 (糖尿病、神経疾患)
 - 精液量の低下 (1ml未満では本疾患を考慮)
 - 射精直後の尿中に精子を認める (1視野あたり10~15以上)。
 - 三環形抗うつ薬→膀胱内精子回収→精巣内精子回収
 - 神経損傷による射精障害
 - 脊髄損傷・傍大動脈付近の手術操作が原因
 - 電気射精：現在はほとんど行われておらず多くは精巣内精子回収



- ## 精索静脈瘤の診断
- 立位、暖かい部屋で診察
 - 表在エコー(カラドップラー)を使用
 - 視診→触診→Valsalva負荷で触診→エコー
-
- Grade 3 視診のみで静脈怒張が確認できる
 - 2 安静時に静脈瘤が触知できる
 - 1 腹圧時に静脈瘤が触知できる
 - (0) エコーでのみ逆流や拡張が確認 (3mmが有意な血管拡張径の目安)
- 手術すると70-80%で精液所見改善

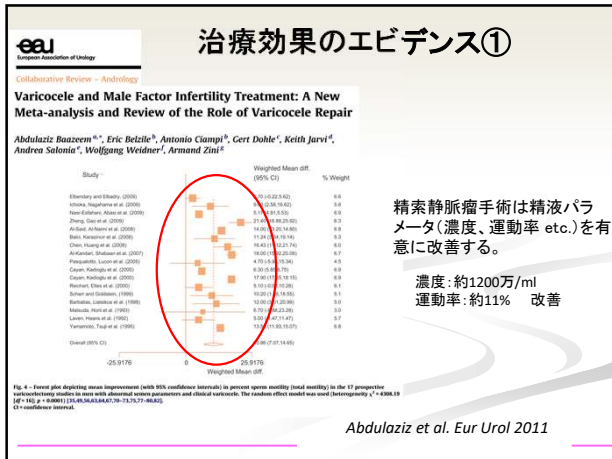
- ## 男性不妊症患者に対する薬物療法
- 内分泌療法
 - 低ゴナドトロピン性男性性腺機能低下症
 - hCG・rhFSH
 - 抗エストロゲン療法
 - クロミフェンクエン酸塩, レトロゾール(アロマトラーゼ阻害剤)
 - 非内分泌療法
 - 漢方薬: 柴胡加竜骨牡蛎湯, 補中益気湯, 午車腎気丸, 人參養榮湯, 桂枝茯苓丸など
 - ビタミン(抗酸化療法)
 - トコフェロール(E), メコバラミン(B12), アスコルビン酸(C)
 - 他: カリジノゲナーゼ, ATP, 亜鉛
 - サプリメント: CoQ10, Lカルニチン(抗酸化療法)

顕微鏡下精索静脈瘤低位結紮術 (low ligation)

精管、リンパ管、動脈、静脈

静脈だけを結紮。他は残す!

- 利点
 - リンパ管、動脈の温存が可能。
 - 外精静脈の結紮が可能。
 - 2018年4月-保険収載の適応。
- 欠点
 - 顕微鏡が必要
 - 手術時間がやや長い(1-1.5時間)
 - 経験を要する



非閉塞性無精子症 (NOA)

- 造精機能障害の最重症型
 精子が全く作られていない か わずか
- 原因: 原因不明 最多
 染色体疾患 10-20%
 遺伝子疾患
 精索静脈瘤
 低ゴナドトロピン性男性性腺機能低下症
 抗がん剤治療後
 ムンプス精巣炎後 etc.
- 治療: 原因の治療
 顕微鏡下精巣内精子回収術 (全体の精子回収率は30-40%)

治療効果のエビデンス②

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

IVF やICSIにおいても臨床妊娠率・生産率を改善。無精子症のTESEでも精子回収率を改善している。

Patient group	Odds ratio	95% confidence interval	P value
A. Pregnancy rate			
Oligospermia	Infinity	(3.526, Infinity)	
Ashkenazi	1.829	(1.026, 3.275)	
Espino	1.872	(1.155, 3.035)	
Gokce	0.96	(0.522, 1.752)	
Parvulotto	1.695	(0.951, 3.020)	0.733
Oligospermic group			
Azoospermia	2.631	(0.947, 7.342)	
Haydarbaidoglu	1.604	(0.244, 10.108)	
Indi	2.920	(1.022, 8.242)	0.044
Combined oligospermia and azoospermia	1.760	(1.126, 2.758)	0.010
B. Live birth rate			
Oligospermia	1.873	(1.038, 3.365)	
Espino	2.227	(1.348, 3.697)	
Gokce	0.915	(0.475, 1.802)	
Parvulotto	1.699	(1.020, 2.831)	0.047
Oligospermic group			
Azoospermia	2.559	(0.971, 6.903)	
Haydarbaidoglu	1.212	(0.179, 13.993)	
Indi	2.208	(0.998, 4.904)	0.0518
Azoospermic group	1.761	(1.223, 2.537)	0.024
Combined oligospermia and azoospermia			

Kirby. ART outcomes after varicocele repair. Fertil Steril 2016

- ### まとめ・今後の課題
- 不妊カップルの半数は男性にも原因
 - 生活習慣・加齢も不妊の原因に関与
 - 治療可能な疾患もあり対応は可能
 - 精索静脈瘤
 - 染色体異常(クラインフェルター症候群など)
 - 無精子症
 - 専門家の不足
 - レディースクリニックの男性不妊外来
 - Online 診療(相談)などの導入

無精子症

- 精液中に精子が認められない状態
 ≠精液が出ない(無精液症)
- 頻度: 100人に1人、男性不妊症患者の10人に1人
- 通りの異常(閉塞性)か生産工場の異常(非閉塞性)
 Obstructive Azoospermia Non-obstructive Azoospermia
 OA NOA
 10% 90%

	閉塞性	非閉塞性
精巣の大きさ	正常(14ml以上)	小さい(14ml未満)
テストステロン(男性ホルモン)	正常(3~10ng/ml)	正常~やや低下
卵巣刺激ホルモン(FSH)	正常(2~10mIU/ml)	高値*
黄体形成ホルモン(LH)	正常(2~10mIU/ml)	高値*

※例外あり