

# 専攻医教育プログラム3

生殖・内分泌

## 3) 男性不妊症の診断と治療

**獨協医科大学 特任教授**

**埼玉医療センター 泌尿器科**

**リプロダクションセンター チーフディレクター**

**岡田 弘**

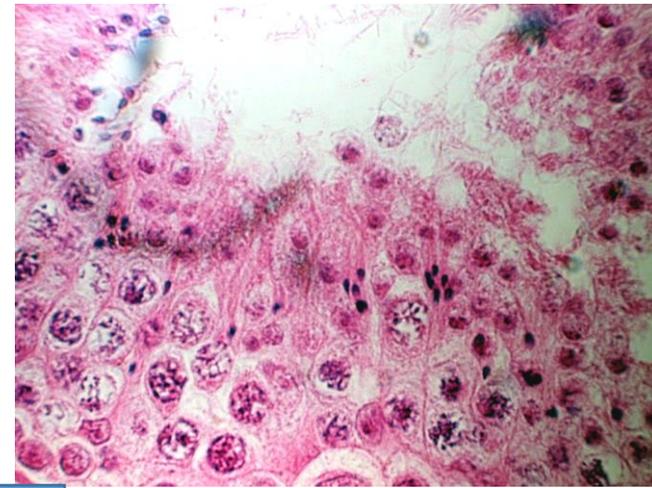


# 精巣内での精子形成

ライディッヒ細胞  
テストステロンを産生する

正常精巣組織

ライディッヒ細胞



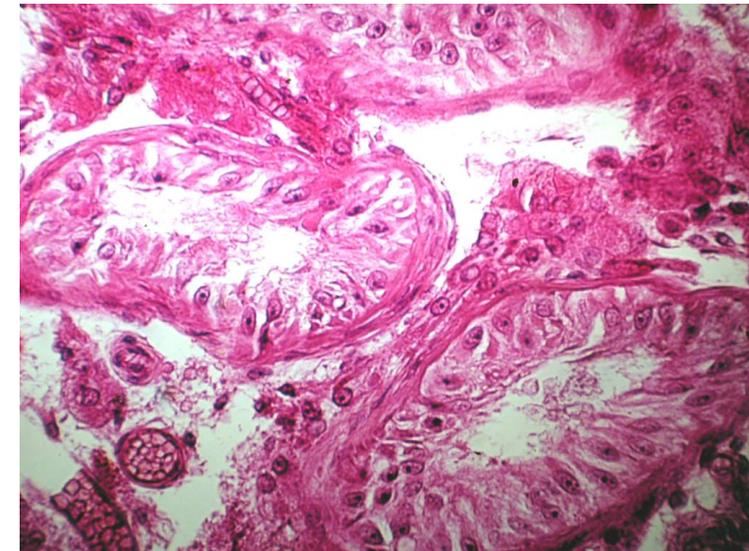
セルトリ細胞

セルトリ細胞  
精子形成を助ける  
インヒビンを産生する

精子細胞



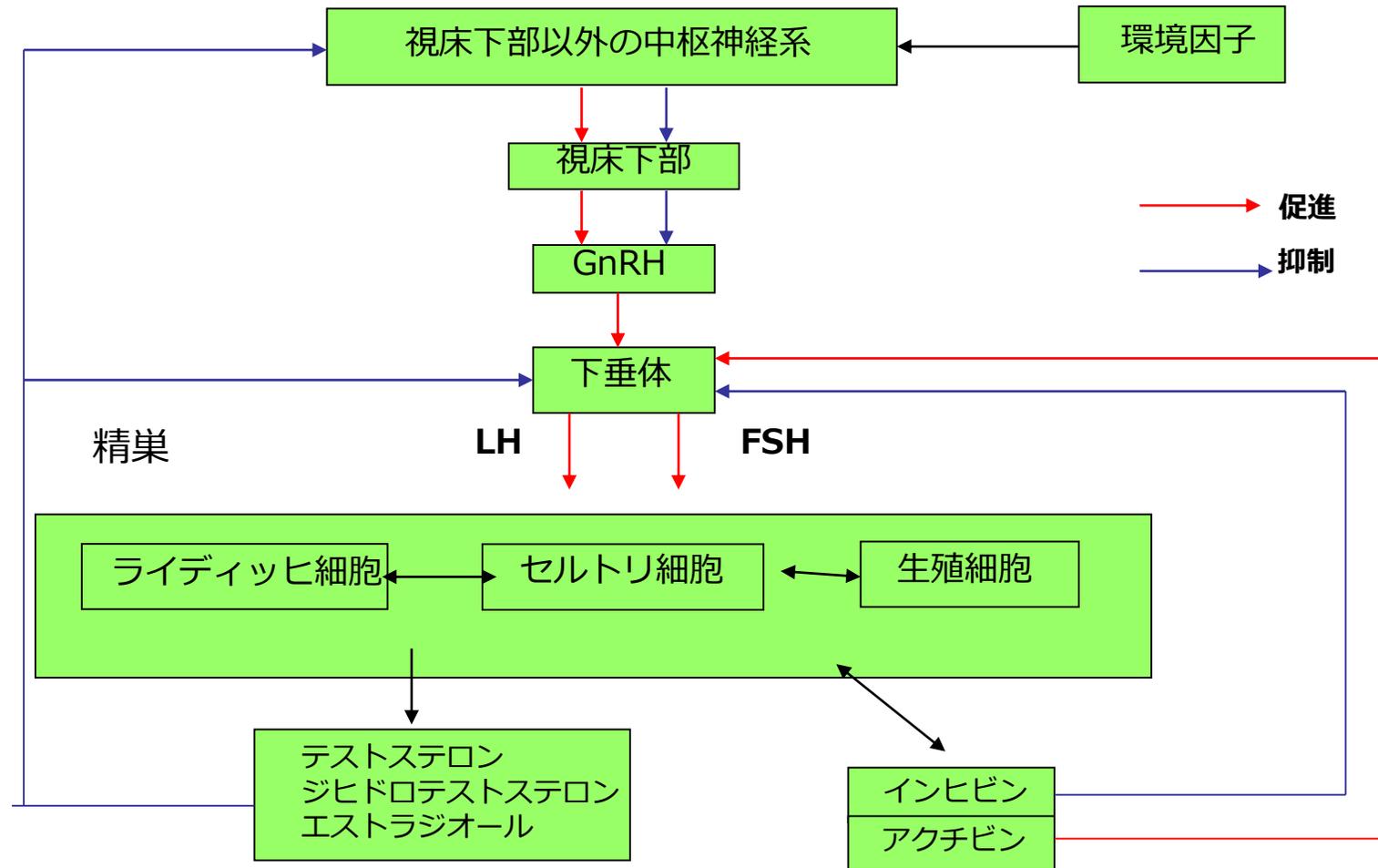
Klinefelter症候群患者の精巣組織



精子になるべき細胞がない

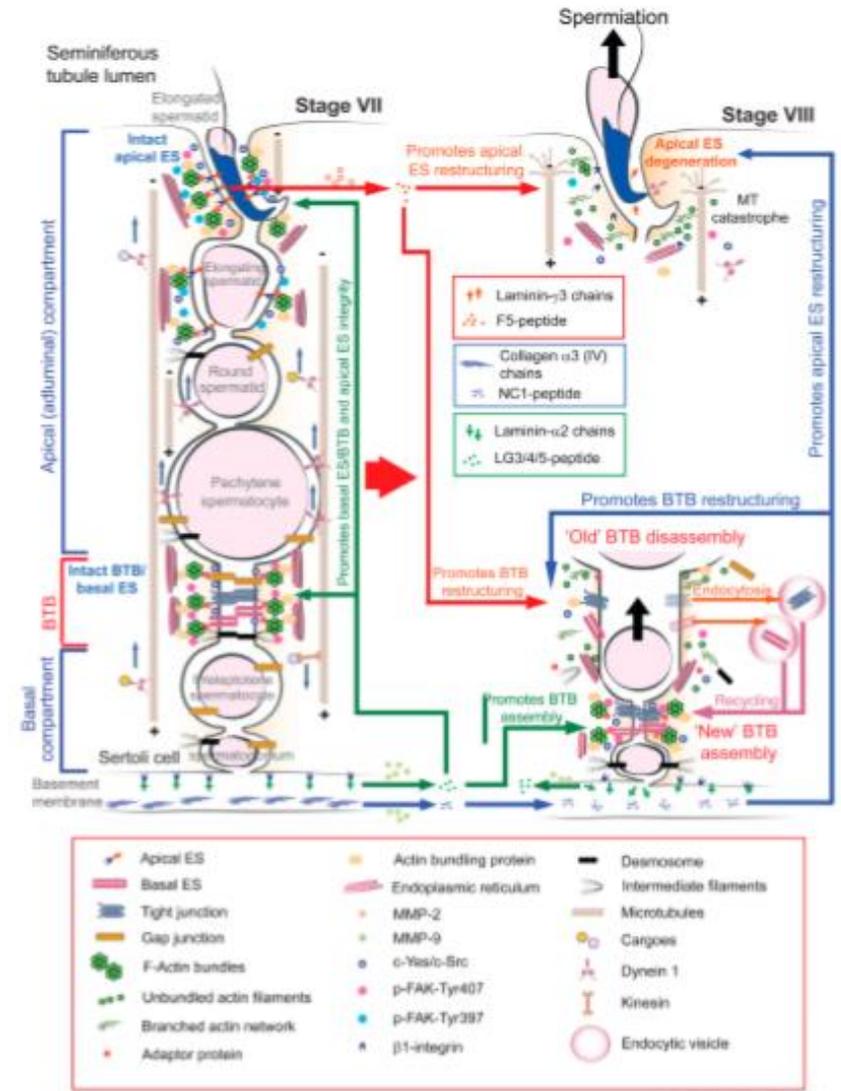
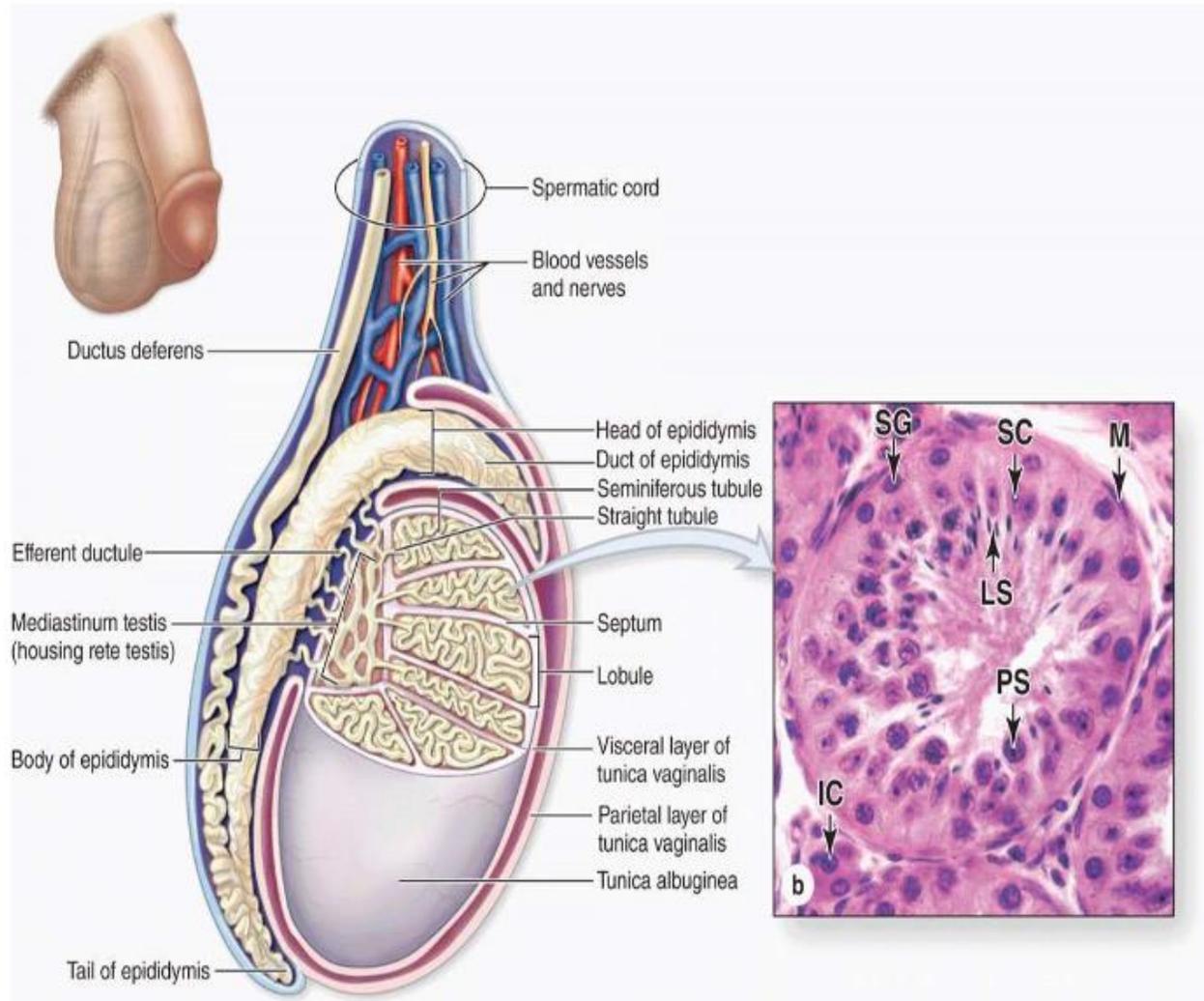


# 視床下部-下垂体-精巣系



# 1. 男性不妊診療の現状

## ① 精子形成調節機構：精子形成の内分泌調節と精巣内でのオートクライン・パラクライン調節



# 1. 男性不妊診療の現状

②男性不妊診療の流れ：一般的な男性不妊外来の診療手順と検査法（画像検査を含む）

問診

視診・触診

臨床検査

画像診断

組織診



不妊原因と特定する  
原因にあった治療を行う

**何ら、一般の診療と変わらない**

**診断的精巣生検は行われていない**



# 問 診 票

ご主人 氏名 \_\_\_\_\_ 生年月日 S. \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 才

住所 〒 \_\_\_\_\_ - \_\_\_\_\_ TEL \_\_\_\_\_

職業・職種 ( \_\_\_\_\_ )

奥様 氏名 \_\_\_\_\_ 生年月日 S. \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 才

ご結婚されたのはいつですか? \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日 \_\_\_\_\_ 才 避妊期間 あり ( \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月) ・なし

不妊期間は? \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月

## ☆この問診表は当院の医療従事者以外の目に触れることはありません☆

ご主人にお尋ねします。

出身地(生まれたところは)どこですか

身長 \_\_\_\_\_ cm 体重 \_\_\_\_\_ kg 血液型 \_\_\_\_\_ 型 Rh ( \_\_\_\_\_ )

本日の精液は禁欲だいたい( \_\_\_\_\_ 日)

以下の質問に該当するものに○をつけて下さい。

性機能についてお尋ねいたします。

- ・性欲はありますか 有る・ない ・勃起しますか。する・しない
- ・射精しますか する・しない ・性行為は大体一週間に \_\_\_\_\_ 回
- ・精液検査を受けたことが 有る・ない
- ・男性不妊としての治療を受けたことが 有る・ない

39度以上の熱が出たことが 有る・ない

性病にかかったことが 有る(具体的に \_\_\_\_\_ )・ない

睾丸を打って腫れたことが 有る( \_\_\_\_\_ )・ない

睾丸を降ろす手術をしたことが 有る( \_\_\_\_\_ )・ない

そけいヘルニア(脱腸)の手術を受けたことが 有る( \_\_\_\_\_ )・ない

睾丸のふくろ(陰のう)に水が溜まったことが 有る( \_\_\_\_\_ )・ない

入院手術を要する病気にかかったことが 有る( \_\_\_\_\_ )・ない

心臓または肺の病気が 有る( \_\_\_\_\_ )・ない

以下の病気にかかったことがあれば○をつけて下さい。

結核 糖尿病 おたふくかぜ

ステロイド剤(副腎皮質ホルモン)または精神科の薬を使ったことが 有る(薬品名 \_\_\_\_\_ )・ない

・アレルギー体質または体に合わない薬が 有る(薬品名 \_\_\_\_\_ )・ない

・タバコを 吸う( \_\_\_\_\_ 本 × \_\_\_\_\_ 年)・吸わない

・お酒を 飲む( \_\_\_\_\_ 合 × \_\_\_\_\_ 年)・飲まない

・食欲は ない・普通 ・睡眠は \_\_\_\_\_ 悪い・普通・

・便通は 悪い・着通 ・小便の回数は 昼間 \_\_\_\_\_ 回(夜間 \_\_\_\_\_ 回)

今まででかかった病気をご記入下さい。

以下、奥様にご記入をお願いします。

- ・以前に通院されていた病院が 有る(病院名 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月～通院)・ない
- ・妊娠したことが 有る・ない
- ・流産したことが 有る・ない
- ・基礎体温をつけていますか はい・いいえ
- ・二相性ですか はい・いいえ
- ・高温期は約14日間ありますか 有る・ない
- ・卵管の通過性の検査をしたことが 有る・ない
- ・狭窄(狭いところ)があるといわれましたか はい・いいえ
- ・閉塞(つままっているところ)があるといわれましたか はい・いいえ
- ・フーナーテスト(性行為後子宮粘膜の精子の有無の検査)を した・していない
- ・その時精子が子宮にとどいていないといわれましたか はい・いいえ
- ・人工授精を受けたことが 有る・ない
- どこで何回受けましたか( \_\_\_\_\_ で \_\_\_\_\_ 回)



# 視診・触診

外性器の状態

体毛の分布

女性化乳房

指間長と身長

精巣容積

精管・精巣上体の丁寧な触診

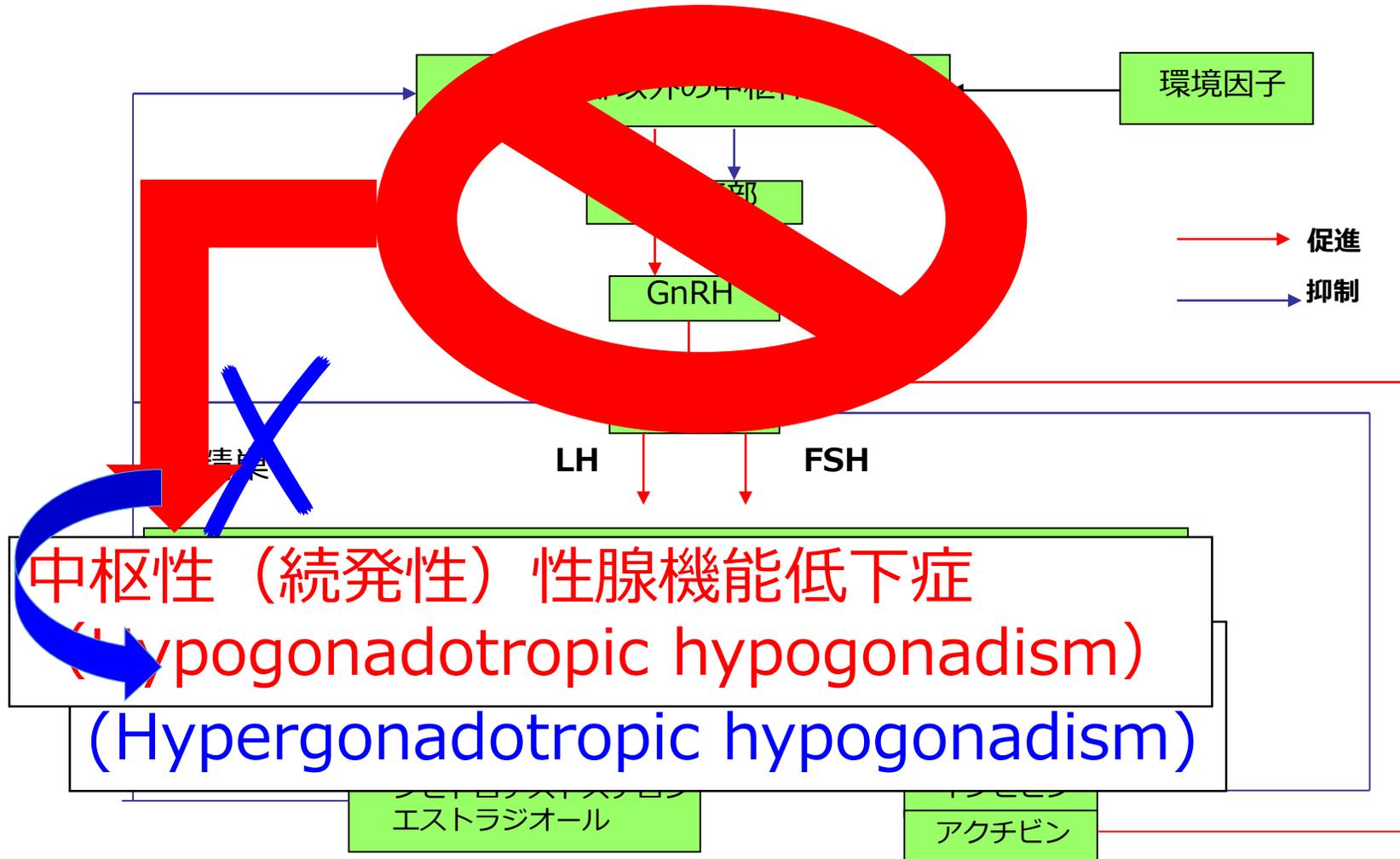


# 内分泌学的検査

- 血中LH, FSH, PRL, T (free T), E2測定
- 症例によりhCG負荷テスト
- 症例によりGn-RHテスト



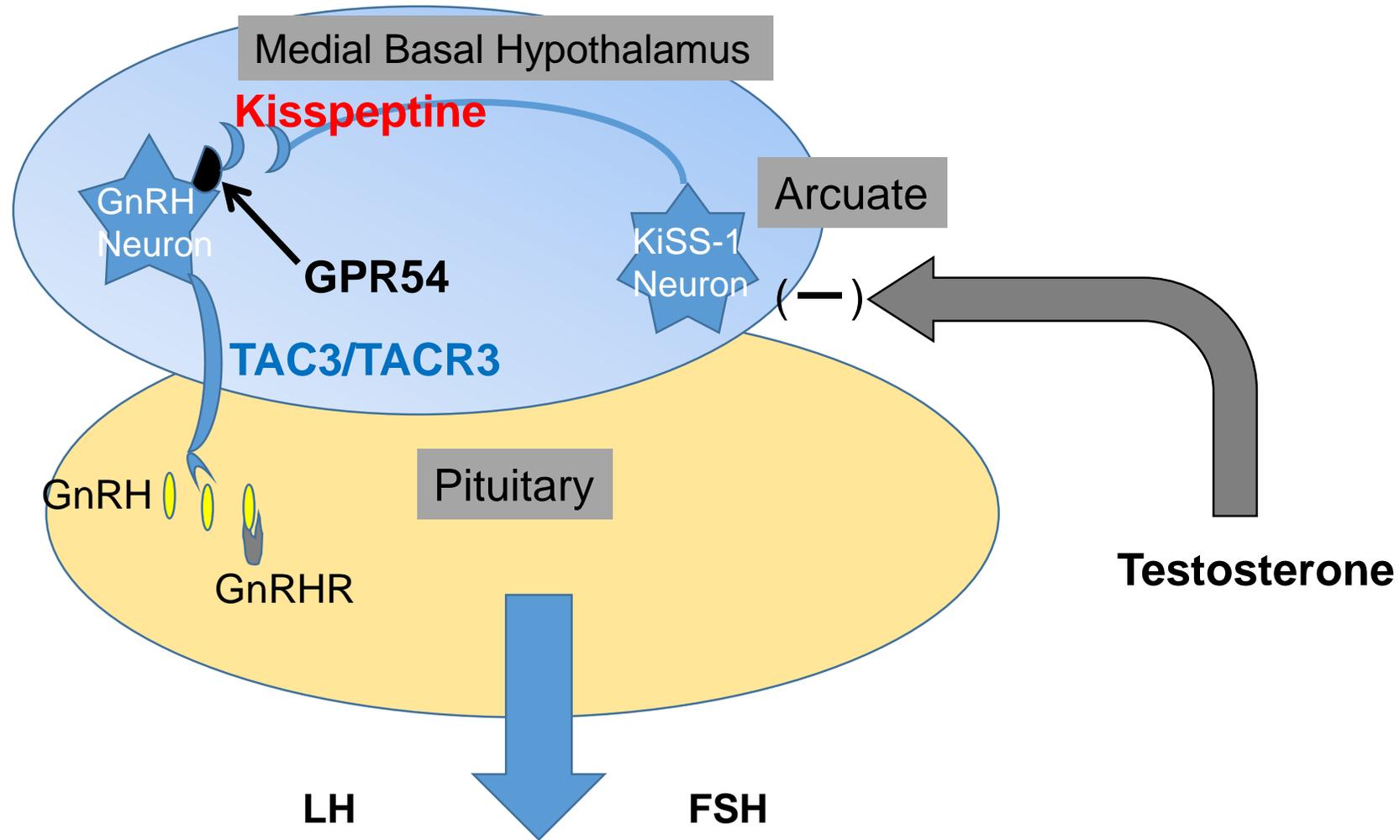
# 視床下部-下垂体-精巣系 (hypothalamo-pituitary-gonadal axis)



中枢性 (続発性) 性腺機能低下症  
(Hypogonadotropic hypogonadism)  
(Hypergonadotropic hypogonadism)

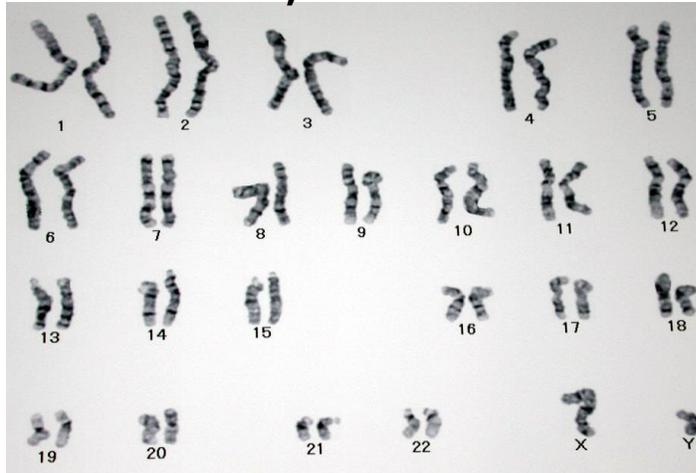


# もう少し上位の調節機構 Kisspeptin-GPR54-GnRH

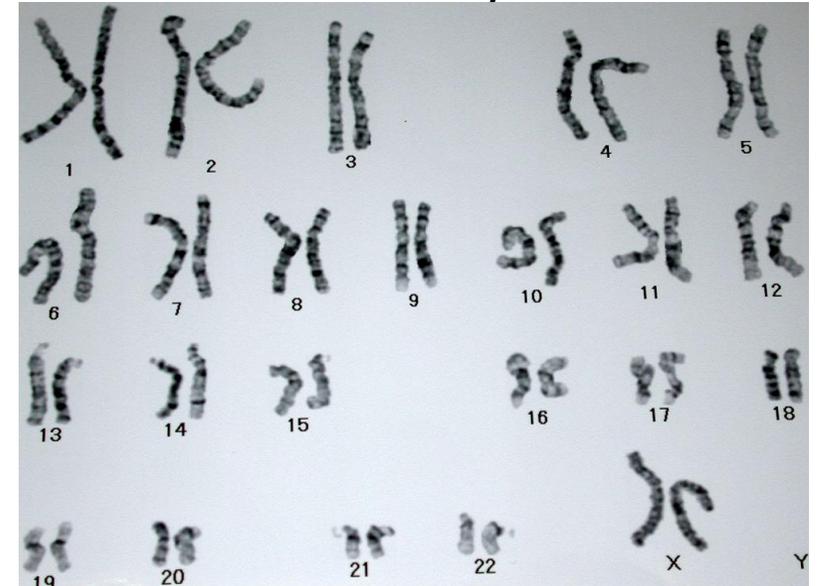


# 染色体分析(G-バンド法)

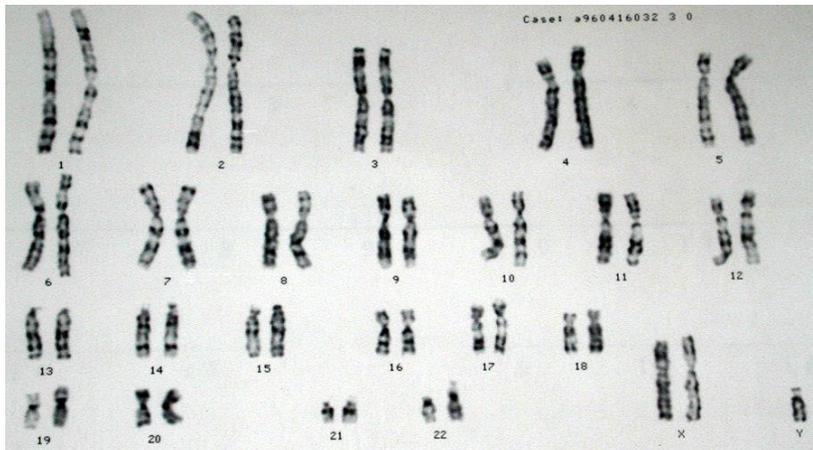
正常男性 46,XY



XX male 46,XX



Klinefelter's syndrome 47,XXY



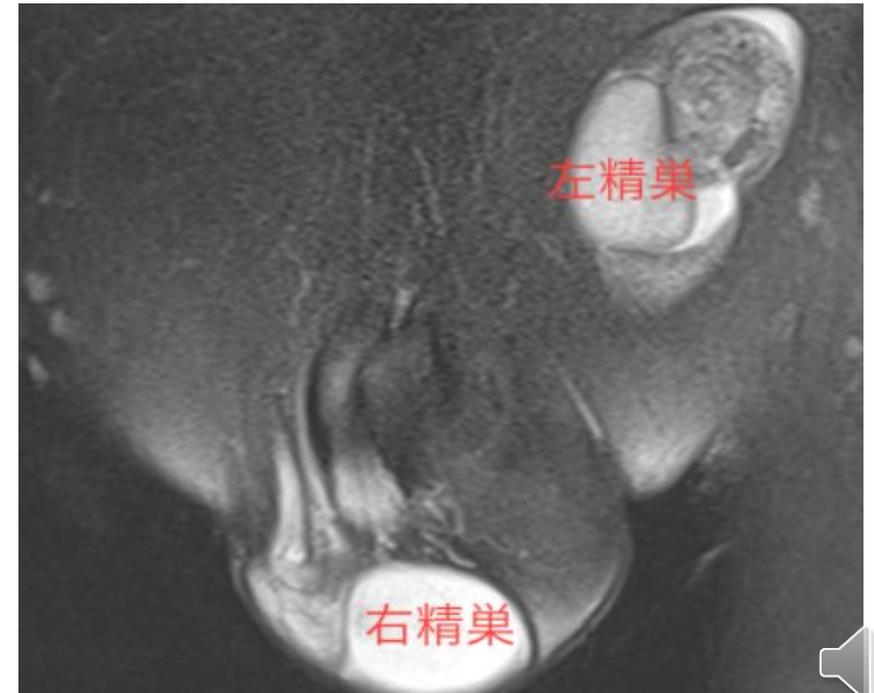
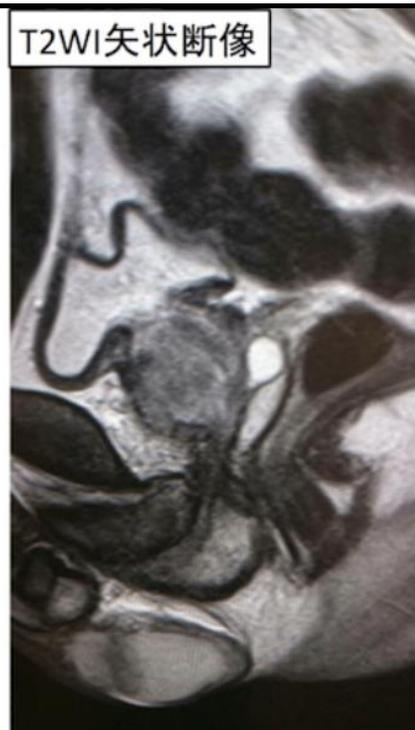
# 画像診断

- 陰のう超音波検査

精巣腫瘍・陰のう水種・精巣上体拡張

- MRI

ミューラー管のう胞・腹腔内停留精巣



# 1. 男性不妊診療の現状

## ③精液検査：一般精液検査と「精子力」を反映する精子機能検査

報告者	報告内容
Slama R, et al. 2002	ヨーロッパの4か国の妊娠女性の検討から、5500万/mlまでは、精子濃度が上昇するほど自然妊娠に至るまでの期間が短くなる
Zinaman MJ, et al. 2000	総精子数と精子濃度が上昇するほど、自然妊娠に至るまでの期間が短くなる
Buck Louis GM, et al. 2014	精子運動率、直線運動速度、直進運動率が低下するほど、自然妊娠に至るまでの期間が長くなる
Van Waart J, et al. 2001 Check ML, et al. 2002	正常形態精子率が低くなると、IUIならびにIVFの成績が不良となる
Palermo GD, et al. 2017	<b>IVF/ICSIにおいては、精子パラメータは妊娠率に影響を及ぼさない</b>

**ART時代においては、一般精液検査より「精子力」を反映する検査が必要**



# 精子機能検査

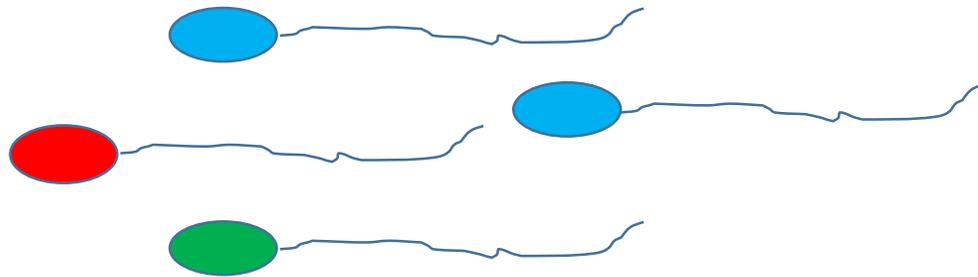
## 一般精液検査から精子機能検査へ

- DFI(DNA fragmentation Index)
- 精液の酸化還元電位(ORP)
- MOAT(mouse oocyte activation test)
- 精子活性酸素産生能
- ミトコンドリア酸化還元能

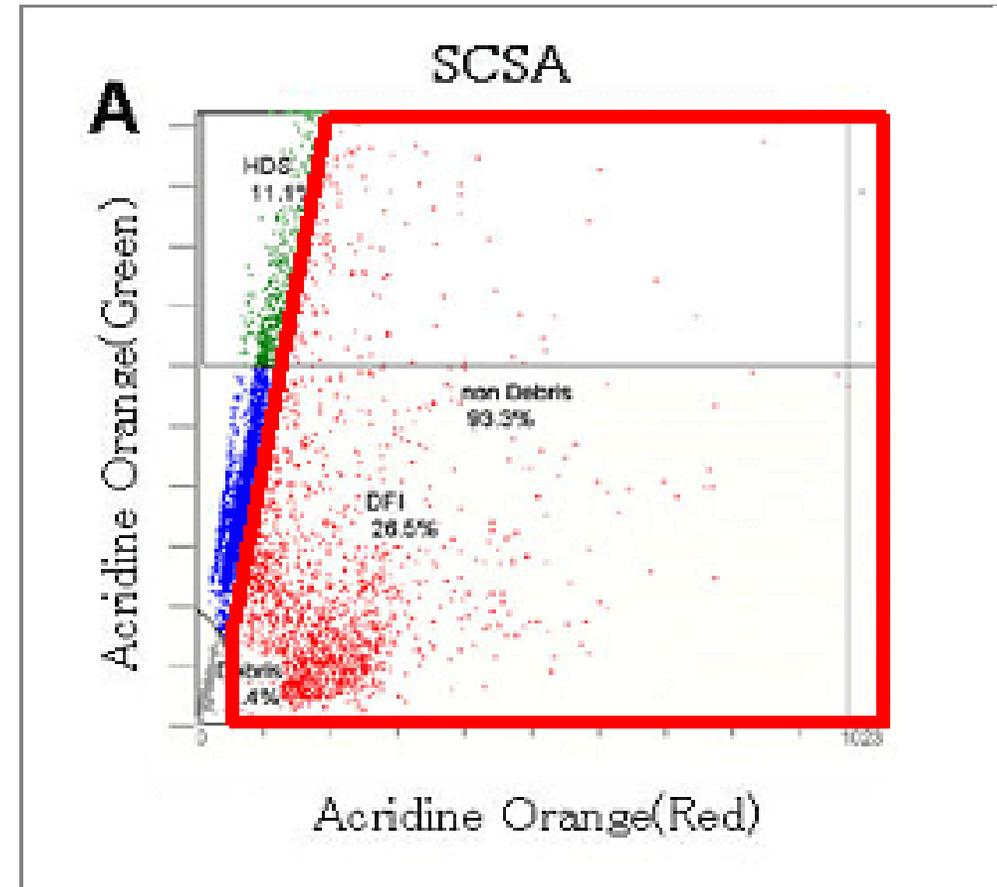


# DFI測定法 (SCSA: sperm chromatin structure assay)

アクリジンオレンジ染色  
正常なDNA (2本鎖 DNA) →青色  
変性DNA (1本鎖DNA) →赤色  
未熟精子→緑色



フローサイトメーター

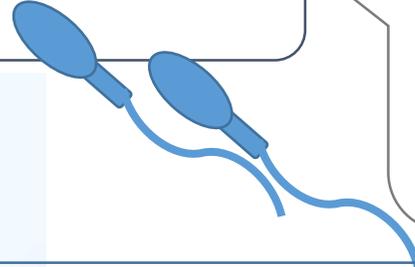


# ORP (Oxidation Reduction Potential) 測定



# 精子活性酸素産生能

精液サンプル回収



目視によるカウント  
・濃度  
・運動率  
を算出

ルミノメーターを用いて精子当たりのRLUを測定



RLUの値が...

$20 < \text{RLU/sperm} = \text{陽性}$

$20 > \text{RLU/sperm} = \text{陰性}$

ROS

ROS

ROS



# 男性不妊外来ではどのような患者を対象に診療しているのか (2015年時点の集計:厚労科研 湯村班)

造精機能障害	5991(95.3%)
特発性	3053(48.6%)
精索静脈瘤	2193(34.9%)
染色体・遺伝子異常	129(2.1%)
薬剤性	132(2.1%)
停留精巣	113(1.8%)
内分泌異常	70(1.1%)
その他	118(1.9%)
精路通過障害	286(4.5%)
その他	11(0.2%)
合計	6288(100%)

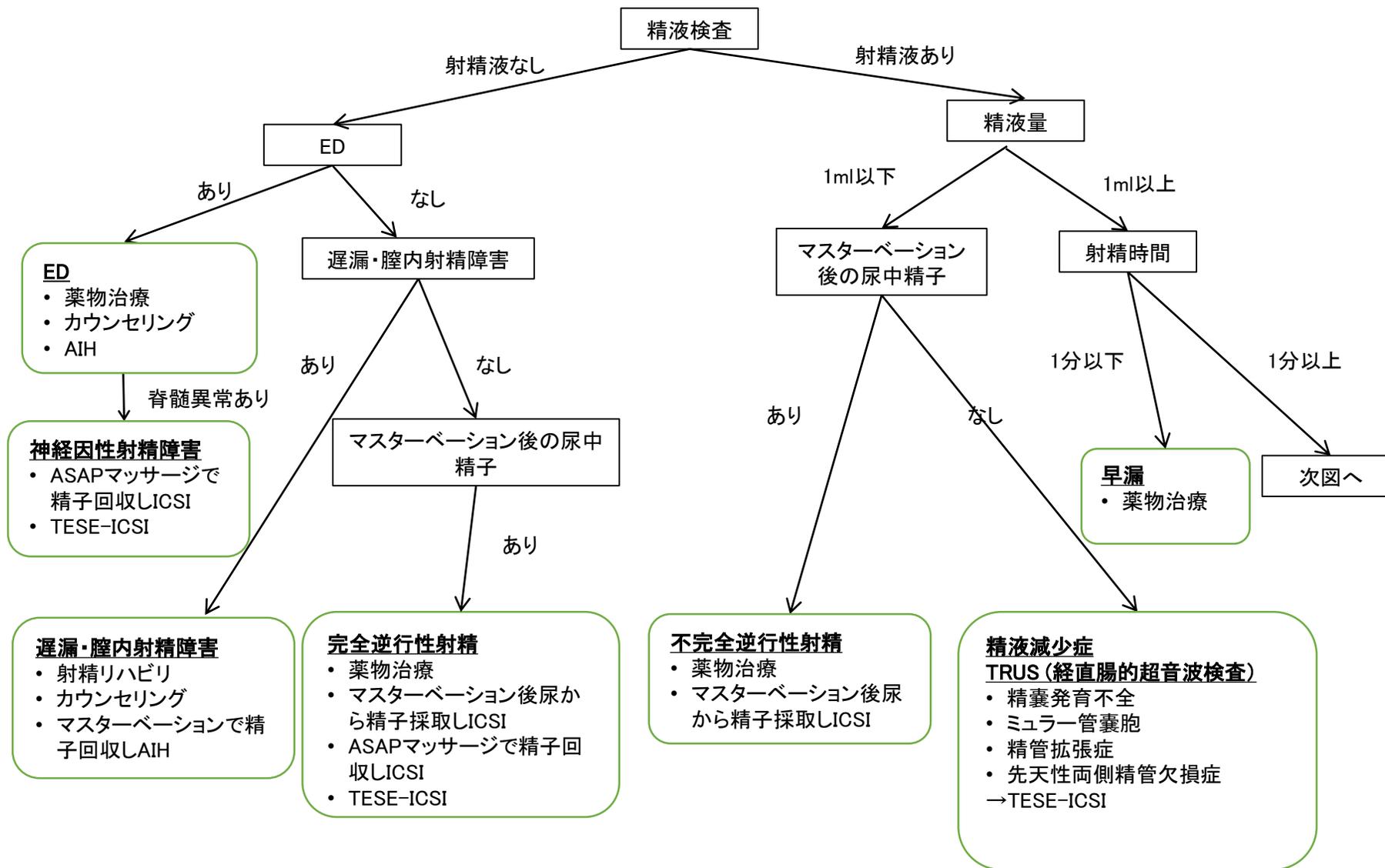


# 男性不妊診療アルゴリズム

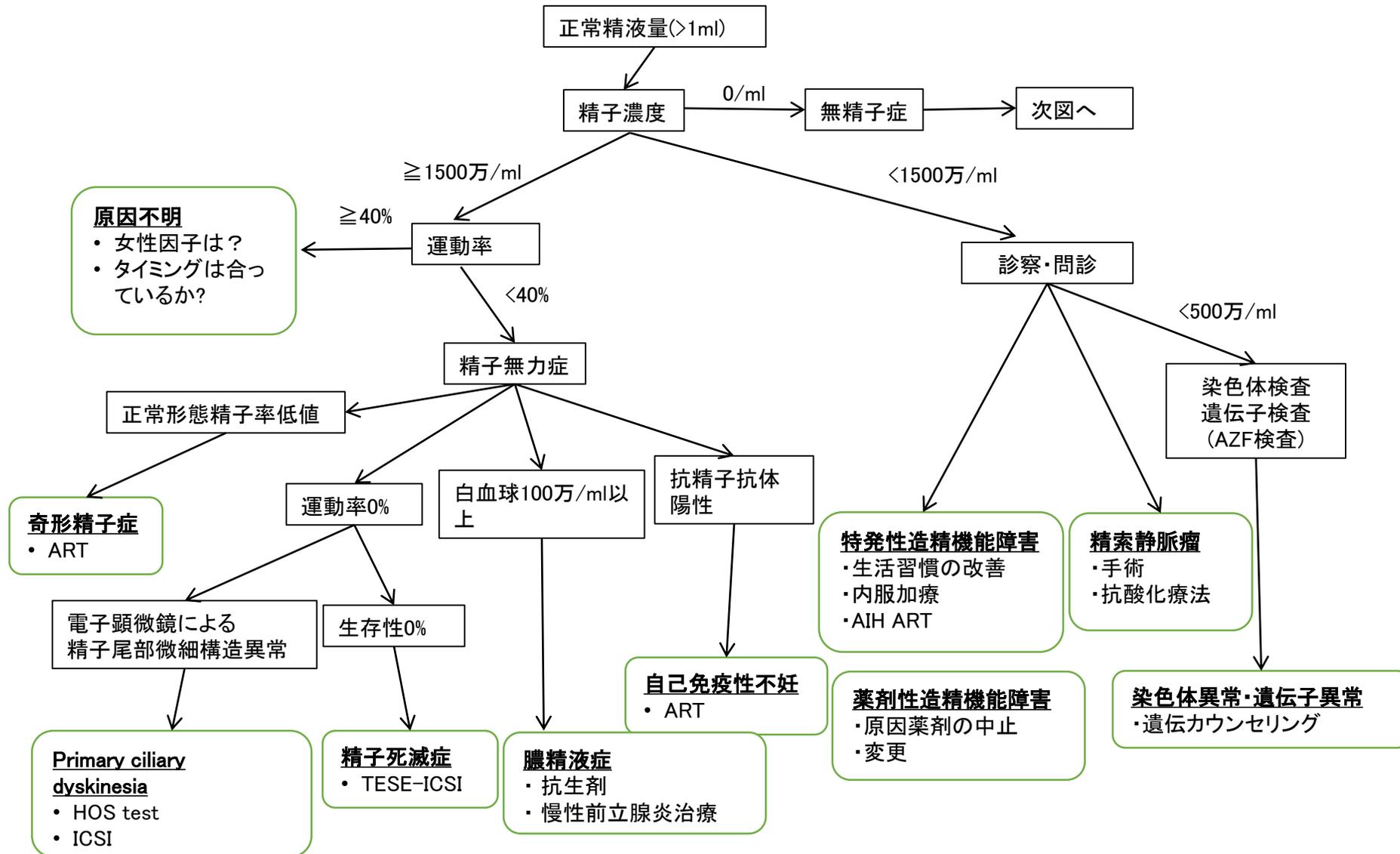
- ・まず、勃起障害・射精障害があるか否かに分ける
- ・精液量により分ける
- ・精液検査の性状により、無精子症とそれ以外に分ける



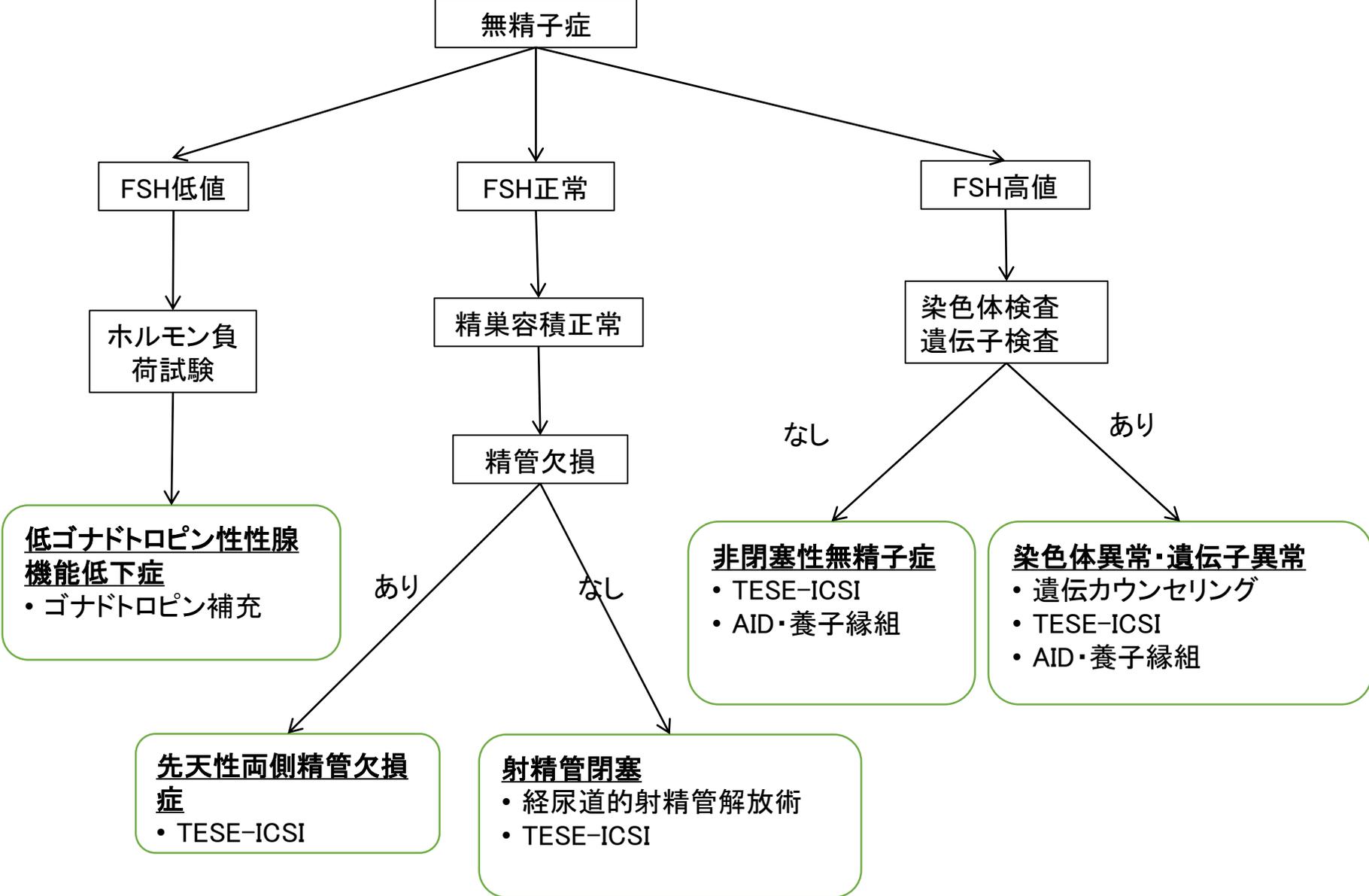
# 勃起障害・射精障害の有る場合の診療アルゴリズム



# 射精障害の無い場合の診療アルゴリズム(無精子症を除く)



# 無精子症の診療アルゴリズム

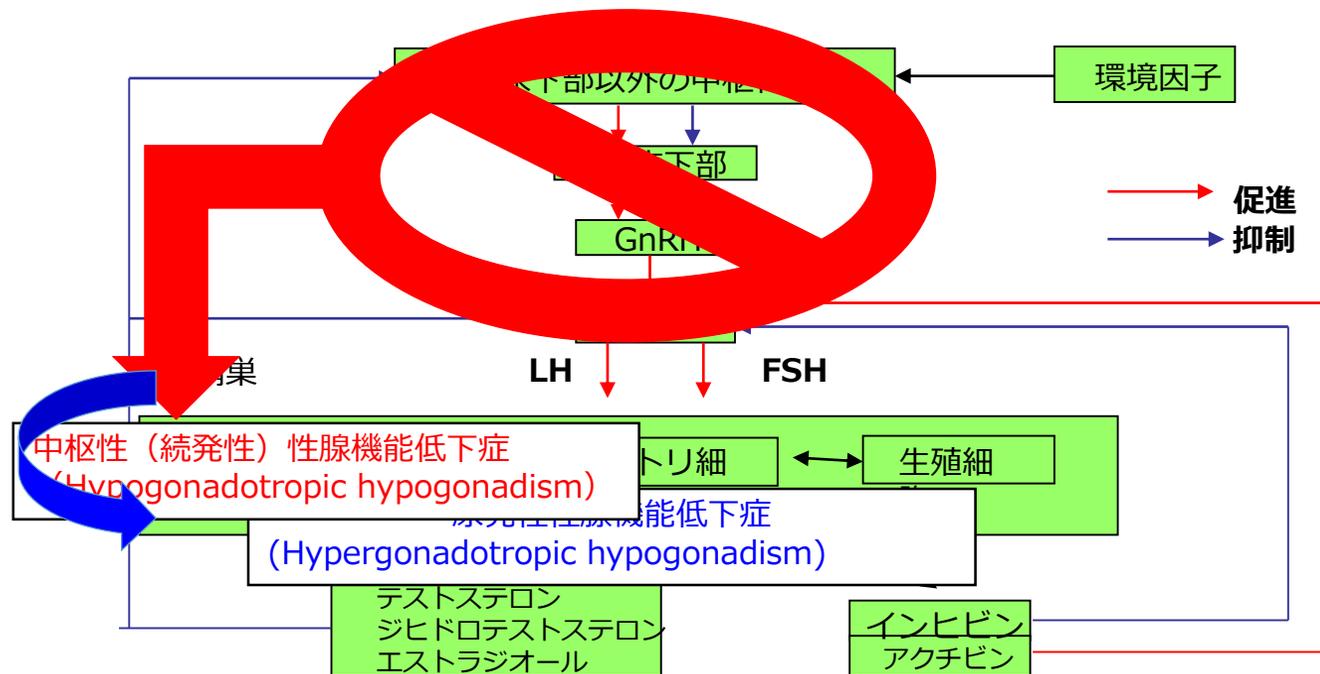


# 1. 男性不妊診療の現状

## ④ 男性不妊の内科的治療：エビデンスに基づいた治療法の実際

低ゴナドトロピン性精巣機能低下症 (MHH)

hCG+rh-FSH療法



ビタミン剤・漢方薬

大規模RCTがない

CoQ10

酸化ストレスの大きな状態では、有効



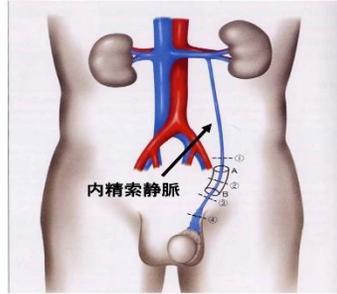
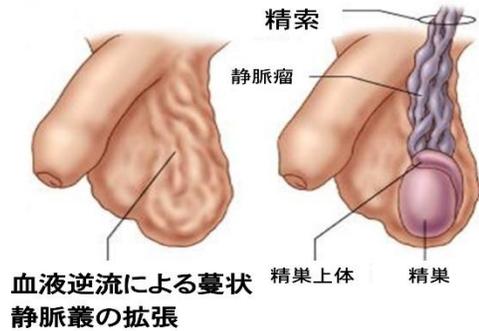
コンパニオン診断の重要性



# 1. 男性不妊診療の現状

## ⑤男性不妊の外科的治療：頻度の高い精索静脈瘤や無精子症に対する外科的治療ストラテジー

### 精索静脈瘤



精巣の温度上昇・精巣内の酸素分圧低下・精巣の酸化ストレス増加

→精子形成低下・精子運動率低下・精子機能低下

精索静脈瘤手術は精子濃度・総運動精子数を増加しDNA損傷回復・酸化ストレスを軽減. Eur. Urol. 2011

### 顕微鏡下低位結紮術

#### 閉塞性無精子症

精巣上体炎・精管炎・パイプカット・先天性両側精管欠損

精路再建可能ならば手術

精管-精管吻合：開通95%；産児50-60%

精管-精巣上体管吻合：開通70%；産児50%

#### 非閉塞性無精子症

挙児手段としては、TESE-ICSI



## 2. 男性不妊の最近の展開

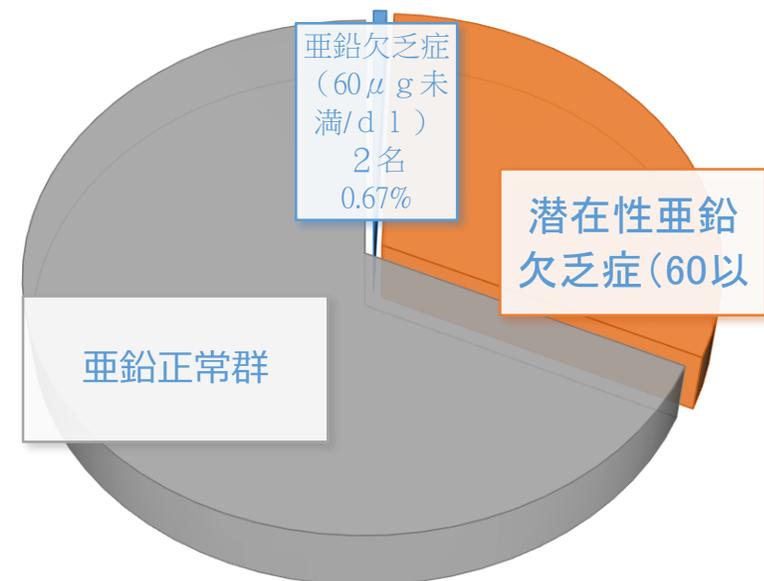
### ① 血中微量元素と男性不妊に関する新知見に基づいた治療法

The main functions and effects of zinc deficiency in the male reproductive system \*

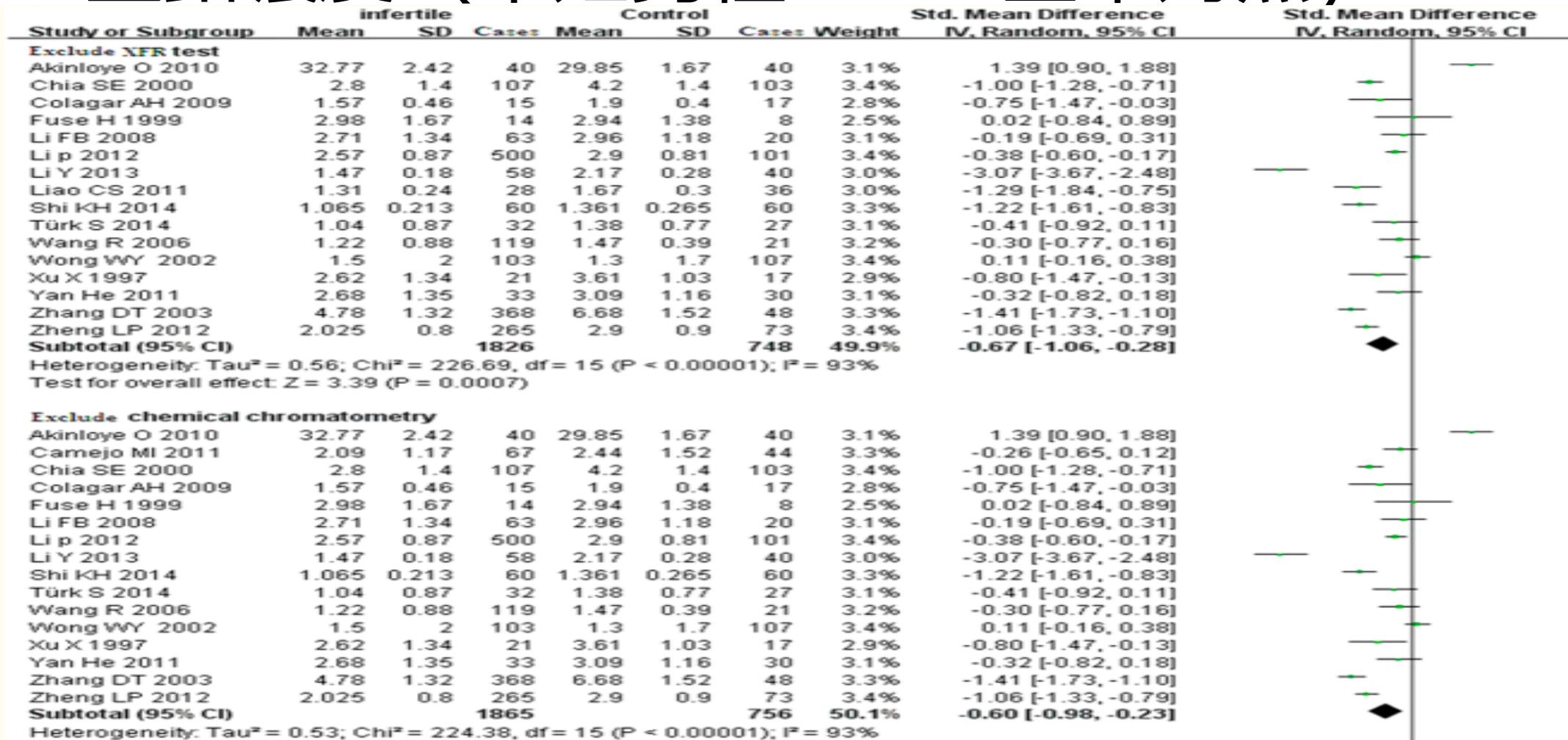
Function	Deficiency	Conclusion
Acrosin activity	Hypogonadism	Enhancing sperm mobility through ATP system and phospholipid
Acrosome reaction	Gonadal dysfunction	
Testosterone synthesis	Shrinkage of seminiferous	Reduction in the incidence of anti-sperm antibodies
Testicular development	Failure in spermatogenesis	Improvement in sperm quality and sperm motility
Testicular steroidogenesis	Decrease Testicular weight	Fertilization capacity
Sperm chromatin stabilization	Arrest of testis development	
Nuclear chromatin condensation	Retarded genital development	
Oxygen consumption of spermatozoa		
Manufacture 5 $\alpha$ -DHT** from testosterone		

#### 亜鉛欠乏症

	症例数	
亜鉛欠乏症 (60未満 $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	2	95
潜在性亜鉛欠乏症 (60以上～80未満 $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	93	
血中亜鉛正常群 (80以上 $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	202	



# 亞鉛濃度 (不妊男性 vs. 正常对照)



亞鉛補充

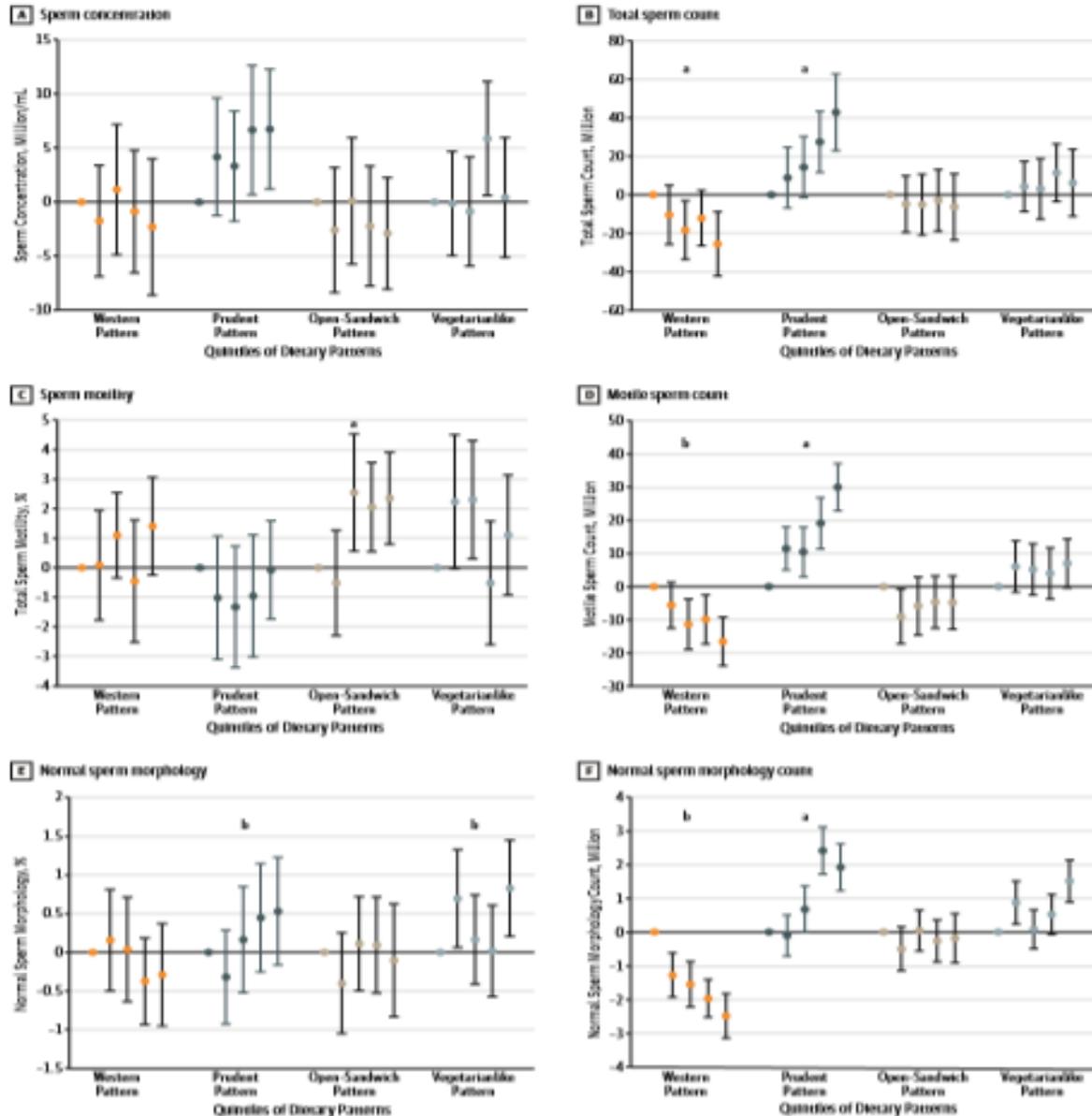
精液量 · 運動精子率 · 正常形態精子率 增加  
 精子濃度 不變



## 2. 男性不妊の最近の展開

### ② 「食」を含めた生活習慣が男性不妊に与える影響

Figure 2. Adjusted Median Differences in Semen Quality Parameters According to Quintiles of Adherence to Data-Derived Dietary Patterns



**Prudent pattern** : 魚や鶏肉、野菜、果物、水の摂取量が多く、総じて健康的な食生活を送っている群

**Western pattern** : ピザやフライドポテト、加工肉や赤肉、スナック類、精製された穀類、加糖飲料の摂取量が多い欧米スタイルの食生活を送っている群

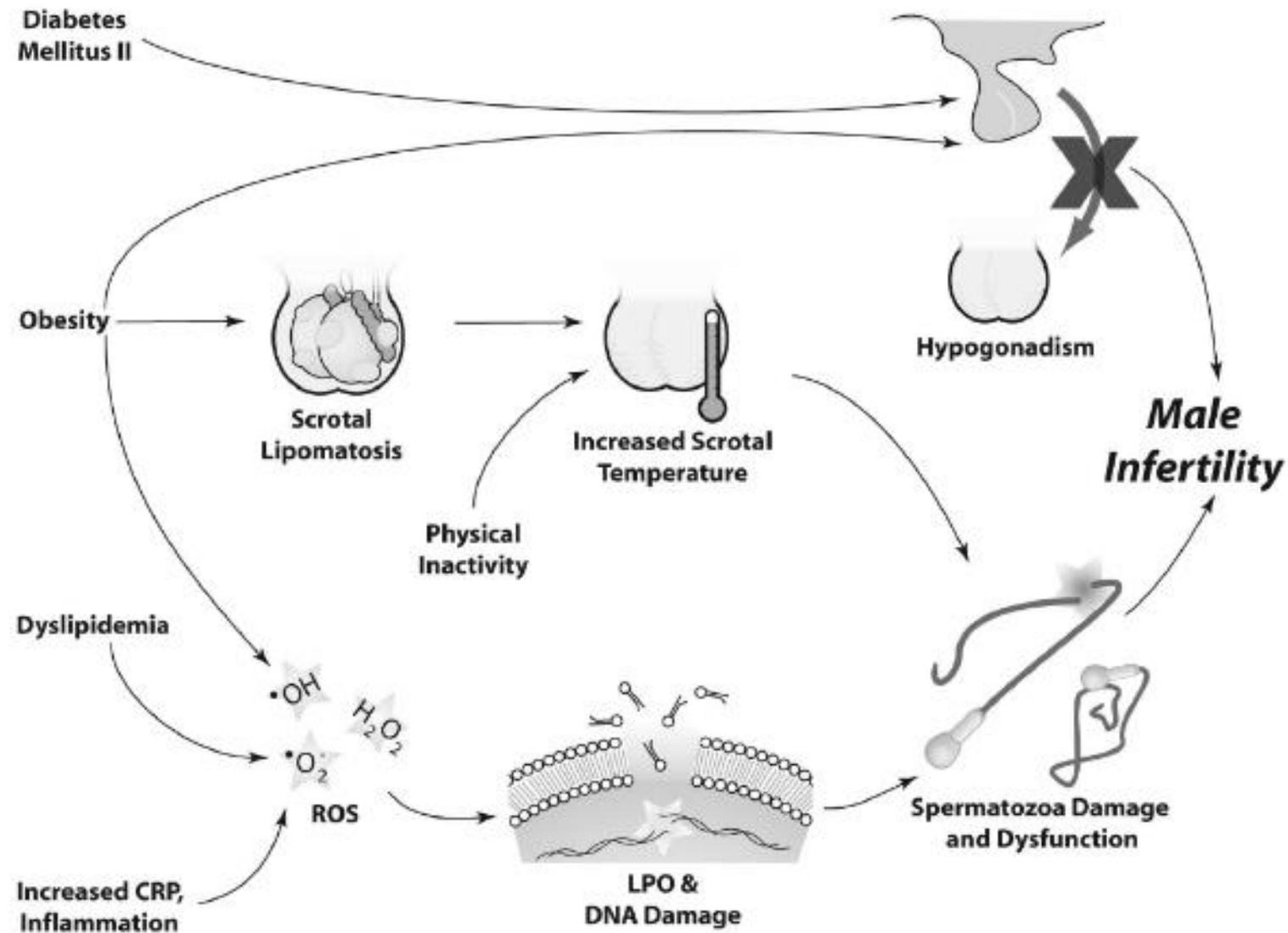
**Open Sandwich pattern**: 冷製の加工肉や魚、全粒穀物、香辛料、乳製品が多いデンマークの伝統的な食生活を送っている群

**Vegetarian Pattern**: 野菜や豆乳、卵が多く赤肉や鶏肉は摂取しない群

精子数の中央値は、**Prudent patternが1億6700万と最も多く、次いで、Vegetarian (1億5100万)、デンマーク食群 (1億4600万) 最も低かったのはWestern Patternで1億2200万**

## 2. 男性不妊の最近の展開

### ③メタボリック症候群と男性不妊



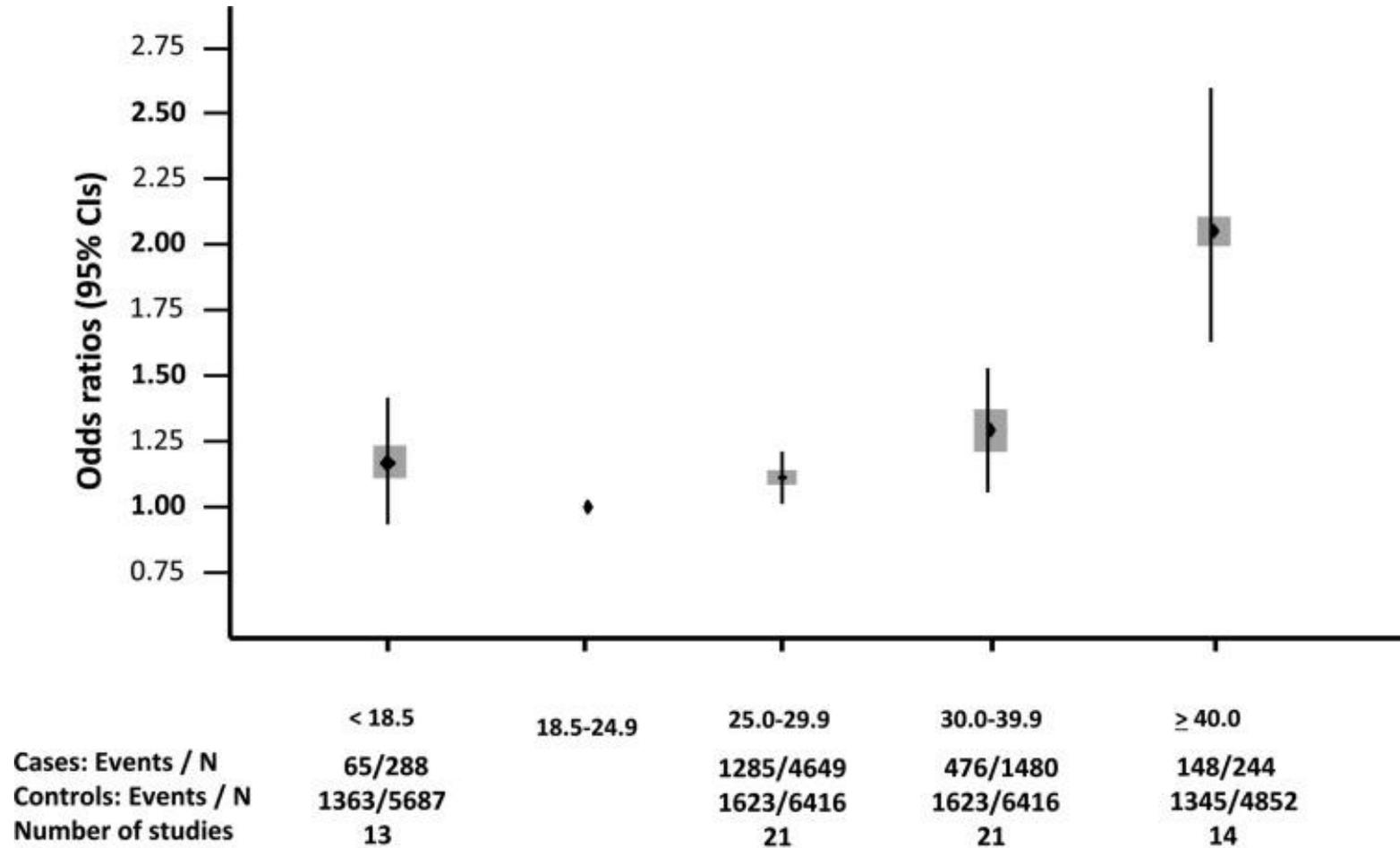
## 2. 男性不妊の最近の展開

### ④「精子力」を向上させるための、in vitroならびにin vivoの工夫

- 肥満解消
- タバコ
- アルコール
- カフェイン摂取
- サプリメント
- Mind-body practice
- 陰嚢冷却



# BMI別に見た乏精子症と無精子症の危険性



Body mass index (kg/m<sup>2</sup>)

やせすぎ NG  
 太りすぎ NG

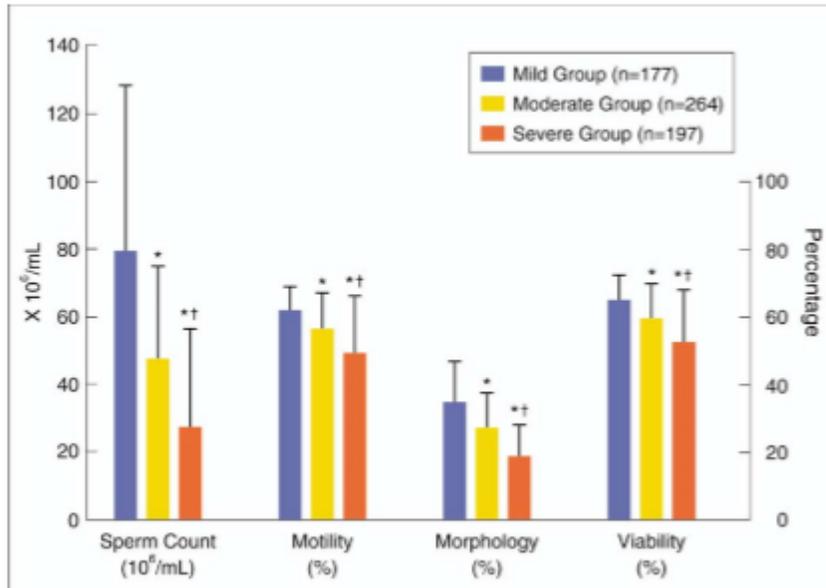
Sermondade N, et al. Hum Reprod Update 2013; 19: 221-231



# Tobacco

1996年のHughes EG, et al.のreview論文では  
 21論文中21論文でタバコと精液検査所見に関連なし  
 4論文中4論文でchemical pregnancyと生産率に関連なし

## 2000年以降 タバコ消費量が増すと 精子パラメータは悪化する



Conclusion(s)	Sample capacity	References
Smokers had lower sperm motility and a greater percentage of oval spermatozoa	164IF	Close <i>et al.</i> <sup>40</sup> , 1990
Smokers had reduced sperm motility and higher changes in sperm morphology	169IF	Moskova and Popov <sup>42</sup> , 1993
Smoking affects sperm density and sperm morphology, especially the head-piece	618IF	Chia <i>et al.</i> <sup>41</sup> , 1994
Sperm motility, percentage of morphologically normal spermatozoa were significantly lower in smokers	49S 28NS	Sofikitis <i>et al.</i> <sup>45</sup> , 1995
Tobacco consumption were associated negatively with semen quality (density, total count, and motility)	88	Vine <i>et al.</i> <sup>46</sup> , 1996
Smokers showed elevated frequencies of sperm aneuploidy, reduced linearity of sperm motion, and more "round-headed" sperm	10S 15NS	Rubes <i>et al.</i> <sup>47</sup> , 1998
Smokers resulted in a significant reduction in sperm viability and longevity	20S 20NS	Zavos <i>et al.</i> <sup>48</sup> , 1998
Sperm density and sperm forward progress were lower in smokers	110S 191NS	Zhang <i>et al.</i> <sup>49</sup> , 2000
Smokers had significantly more round cells in their ejaculates and the percentage of ejaculates with >1 ×10 <sup>6</sup> /ml leukocytes was higher in smokers	478S, IF 109ES, IF 517NS, IF	Trummer <i>et al.</i> <sup>50</sup> , 2002
Cigarette smoking was associated with a significant decrease in sperm density, total sperm count and number of motile sperm	655S 1131NS	Künzle <i>et al.</i> <sup>51</sup> , 2003
Cigarette smoking tended to reduce semen volume	367S 522NS	Pasqualotto <i>et al.</i> <sup>29</sup> , 2004
Tobacco smoking can reduce sperm concentration and percentage motile sperm	2542	Ramlau-Hansen <i>et al.</i> <sup>52</sup> , 2007
Heavy smoking is a inducing factor of teratozoospermia	100S 100NS	Gaur <i>et al.</i> <sup>53</sup> , 2007
Smokers had low semen quality before and after swim-up compared with none-smokers	48S 53NS	Colagar <i>et al.</i> <sup>54</sup> , 2007
Smokers had significant lower sperm motility vs. nonsmokers	61S 98NS	Kumosani <i>et al.</i> <sup>55</sup> , 2008
Smoking has detrimental effects on sperm motility, viability, and it is directly correlated with cigarette quantity and smoking duration	80S 80NS	Taha <i>et al.</i> <sup>56</sup> , 2012
No statistically significant effect of smoking habits on sperm density, motility, and morphologic features was detected	150S 37ES 52NS	Vogt <i>et al.</i> <sup>57</sup> , 1986
No difference was found in sperm motility and morphology between smokers and none-smokers in hypofertile male	219S, HF 288NS, HF	Dikshit <i>et al.</i> <sup>44</sup> , 1987
There was no significant association between smoking and any semen parameter	135S, IF 195NS, IF	Dunphy <i>et al.</i> <sup>58</sup> , 1991
No statistically significant effect of cigarette smoking on sperm density, motility or morphologic features of sperm was detected	186S, IF 164NS, IF	Osser <i>et al.</i> <sup>59</sup> , 1992
Semen volume, and sperm density, motility, and morphology were not significantly different between the two groups of infertile men	18S, IF 69NS, IF	Mak <i>et al.</i> <sup>43</sup> , 2000
No significant difference in conventional parameters between smokers and nonsmokers	51S, IF 57NS, IF	Sepaniak <i>et al.</i> <sup>60</sup> , 2006

S: smokers; NS: none-smokers; IF: infertility; HF: hypofertility



# Caffeine

## 2554人のデンマーク人のカフェインとコーラの摂取量と精液パラメータの関連

Caffeine and Cola Consumption	No. of Subjects	Semen Volume, mL		Sperm Concentration, mill/mL		Total Sperm Count, mill		Motile Sperm, %		Morphologically Normal Forms, % <sup>a</sup>	
		Median	25th–75th Percentiles	Median	25th–75th Percentiles	Median	25th–75th Percentiles	Median	25th–75th Percentiles	Median	25th–75th Percentiles
Daily caffeine consumption, mg											
0–100	1,164	3.2	2.3–4.3	46	22–80	146	65–257	66	57–74	6.5	3.3–8.5
101–200	521	3.2	2.4–4.1	42	20–78	133	62–242	67	58–74	7.0	4.3–9.5
201–800	657	3.2	2.4–4.1	47	23–84	149	70–260	68	57–74	6.5	3.5–9.5
>800	63	3.0	2.1–4.1	41	26–64	133	68–192	66	57–72	5.5	3.3–9.3
Weekly cola consumption, no. of 0.5-L bottles											
0	379	3.3	2.4–4.5	50 <sup>b</sup>	25–89	171 <sup>b</sup>	75–295	66	57–73	8.0 <sup>b</sup>	5.0–10.5
1–7	1,759	3.2	2.3–4.2	45 <sup>b</sup>	22–80	143 <sup>b</sup>	65–254	67	55–74	6.0 <sup>b</sup>	3.5–9.5
8–14	262	3.1	2.4–4.1	47 <sup>b</sup>	23–76	138 <sup>b</sup>	71–241	69	58–76	6.0 <sup>b</sup>	3.5–9.0
>14	93	3.0	2.2–4.0	35 <sup>b</sup>	17–66	102 <sup>b</sup>	42–197	66	58–73	7.0 <sup>b</sup>	5.0–10.0

<sup>a</sup> Sperm morphology was assessed for 284 men consuming >1 bottle (0.5 L) of cola per day, 97 men with no weekly cola intake, and 98 men consuming less than 1 bottle (0.5 L) of cola per week using strict criteria.

<sup>b</sup> Significant according to the Kruskal-Wallis test.

カフェイン摂取が多いと精子濃度・総精子数・正常形態精子率が低下する

# Alcohol

- 毎日飲む人は、精子力が低下する。機会飲酒は関係ない  
Ricci E, et al. *Reprod Biomed Online* 2016; 34: 38-47
- 精子濃度はアルコール摂取と負の相関（前向き試験）  
Braga DPDAF, et al. *Fertil Steril.* 2012; 97: 53-59
- アルコール飲用と精子力に関係ない  
Olsen J, et al. *Alcohol Clin Exp Res*; 1977: 21: 206-212

Median (25–75 percentiles) of unadjusted semen variables and serum reproductive hormones among young men (group A) and fertile men (group B) from the European Union and USA (total  $n = 8344$ ) according to alcohol intake in the week prior to the visit.

Alcohol intake the week prior to the visit (units/week)	Semen variables					Reproductive hormones					
	Semen volume (ml)	Sperm concentration (million/ml)	Total sperm count (million)	Motile sperm (%)	Morphologically normal forms (%) <sup>a</sup>	FSH (IU/l)	LH (IU/l)	Testosterone (nmol/l)	SHBG (nmol/l)	Free testosterone (pmol/l)	Inhibin B (pg/ml)
Group A (N = 6472)											
0 (N = 1133)	3.0 (2.2–4.1)	48 (23–84)	143 (63–263)	68 (59–76)	7.0 (4.0–11.0)	2.9 <sup>b</sup> (2.0–4.2)	3.6 (2.7–4.6)	21.2 <sup>b</sup> (17.2–26.1)	30 <sup>b</sup> (23–39)	273 <sup>b</sup> (223–331)	190 (148–244)
1–10 (N = 2467)	3.0 (2.2–4.1)	47 (23–83)	141 (62–256)	69 (61–76)	7.0 (4.0–11.0)	2.8 <sup>b</sup> (1.9–4.1)	3.6 (2.8–4.7)	22.2 <sup>b</sup> (17.9–26.8)	30 <sup>b</sup> (23–38)	286 <sup>b</sup> (235–346)	199 (154–256)
11–20 (N = 1635)	3.2 (2.3–4.3)	46 (23–80)	141 (65–252)	69 (59–76)	6.5 (3.5–10.0)	2.7 <sup>b</sup> (1.9–4.0)	3.6 (2.8–4.7)	22.7 <sup>b</sup> (18.4–28.0)	29 <sup>b</sup> (22–37)	298 <sup>b</sup> (248–359)	197 (150–251)
>20 (N = 1237)	3.2 (2.3–4.3)	46 (23–83)	146 (65–264)	68 (59–75)	7.0 (3.5–10.5)	2.7 <sup>b</sup> (1.8–3.8)	3.6 (2.8–4.7)	23.1 <sup>b</sup> (19.1–27.8)	28 <sup>b</sup> (22–35)	311 <sup>b</sup> (255–373)	200 (151–252)
Group B (N = 1872)											
0 (N = 560)	3.5 (2.5–4.8)	64 (36–101)	220 (118–365)	59 <sup>b</sup> (52–66)	9.7 (6.1–14.0)	3.3 (2.3–4.5)	3.5 (2.7–4.5)	18.7 <sup>b</sup> (14.3–23.9)	28 (20–37)	239 <sup>b</sup> (191–295)	195 <sup>b</sup> (148–248)
1–10 (N = 883)	3.7 (2.6–4.8)	69 (41–112)	248 (136–421)	60 <sup>b</sup> (53–69)	9.7 (6.5–14.0)	3.1 (2.2–4.3)	3.4 (2.7–4.4)	20.1 <sup>b</sup> (15.9–24.1)	30 (23–39)	247 <sup>b</sup> (205–295)	210 <sup>b</sup> (164–268)
11–20 (N = 261)	3.6 (2.6–5.0)	75 (42–116)	250 (139–400)	63 <sup>b</sup> (55–71)	9.7 (5.8–12.9)	3.1 (2.3–4.5)	3.6 (2.7–4.7)	20.3 <sup>b</sup> (16.5–24.4)	29 (22–38)	259 <sup>b</sup> (212–312)	214 <sup>b</sup> (155–271)
>20 (N = 168)	3.5 (2.5–4.7)	70 (44–113)	262 (143–408)	64 <sup>b</sup> (55–73)	9.7 (6.1–14.3)	3.2 (2.2–4.4)	3.6 (2.9–4.7)	20.3 <sup>b</sup> (16.4–25.4)	30 (22–37)	264 <sup>b</sup> (226–314)	200 <sup>b</sup> (148–258)

<sup>a</sup>Morphology counted by Strict criteria among 1872 fertile men and 5089 young men from the general population.



# サプリメント摂取

- CoQ10

Ahmadi S, et al. J Assist Reoprod Genet. 2017; 34: 599-605

- フランス海岸松樹皮エキス（ピクノジェノール<sup>®</sup>・フラバンジェノール<sup>®</sup>）

Stanislavov R, et al. Ninerva Urol Nefrol. 2014; 66: 217-223

Kobori Y, et al. Arch Ital Urol Androl 2015; 87: 190-193

- アスタキサンチン

Vahidinia A, et al. J Diet Suppl. 2017; 14: 252-263

Comhaire FH, et al. Asian j Androl. 1005; 7: 257-262

- その他のサプリメント

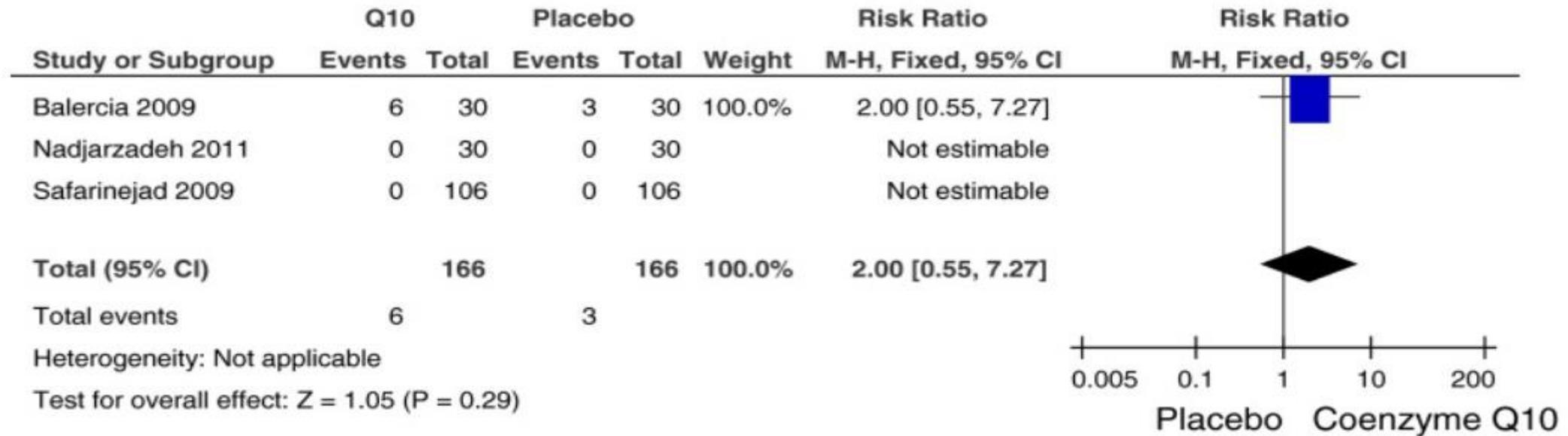
Saffron・ニンジン・Lカルニチン・亜鉛・マカ



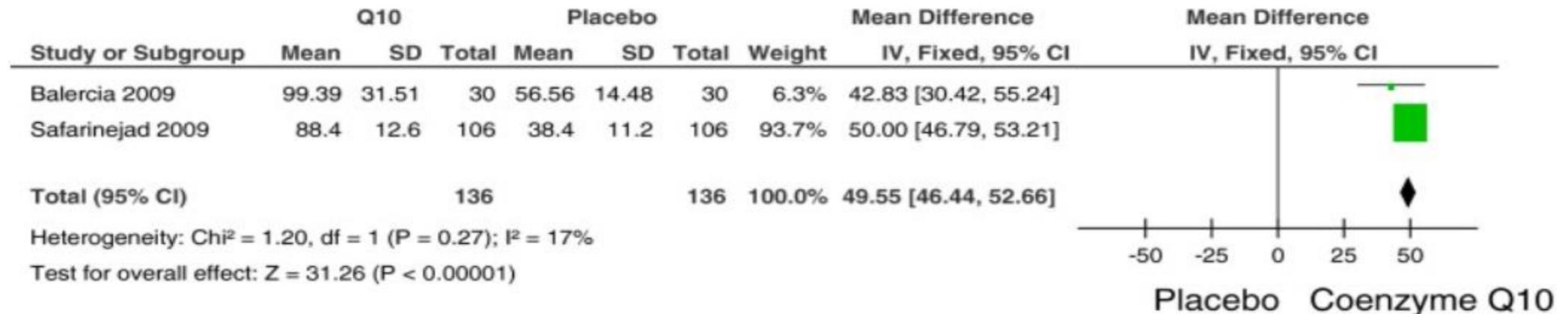
# CoQ10

Pregnancy rate:

Lafuente R, et al J Assist Reprod Genet 30: 1147-1156, 2013



CoQ10 levels in seminal plasma (ng/ml):



CoQ10治療群が妊娠率が高かった



# Stress

## Effects of psychological stress on semen parameters: clinical studies

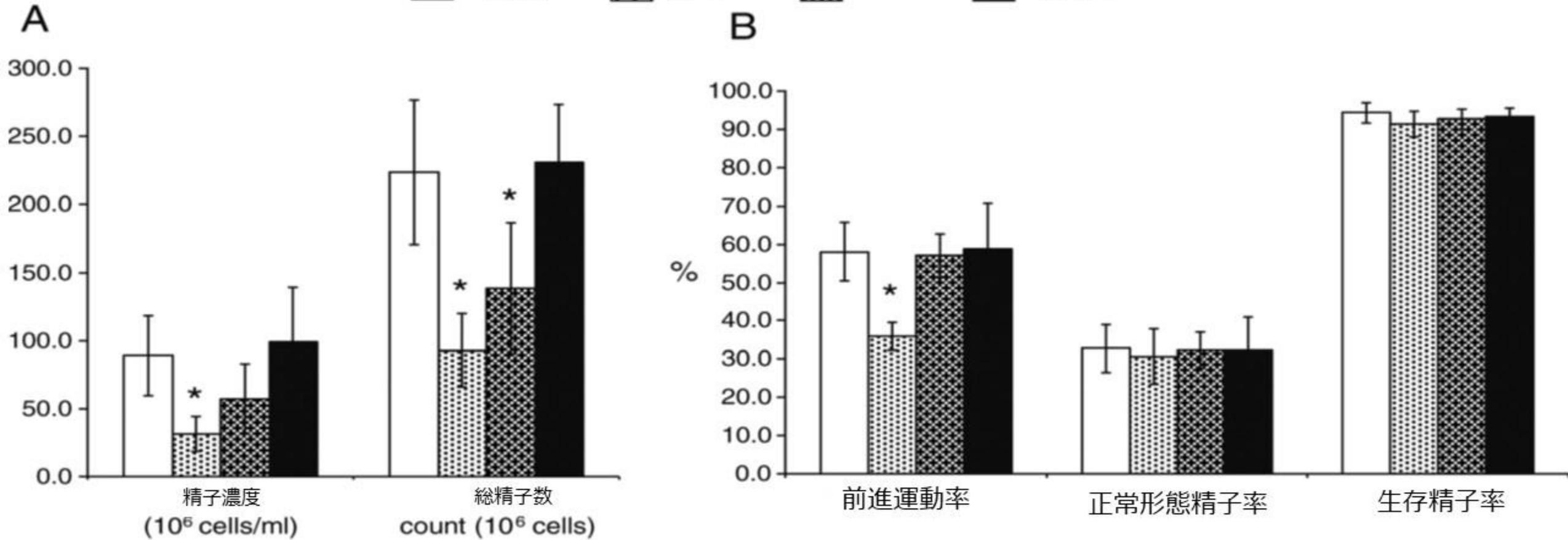
Abu-Musa 2007 [22]	10,000 semen samples	Lebanon	War	↓Sperm conc [Morphology →Volume, motility	Unadjusted	Cross-sectional
Stress due to examinations or other stressful life events						
Hjollund 2004 [34]	418 men	Denmark	Self-rated stress	→Sperm conc, semen volume, total count, morphology, motility	Age, smoking, alcohol, caffeine, reproductive disorders, BMI,	Longitudinal
Eskiocak 2005 [23]	34 students	Turkey	University examinations	↓Motility, sperm conc, morphology→ Semen volume	Unadjusted	Longitudinal
Zorn 2008 [32]	1076 infertile men	Slovenia	Life events	Sperm conc, motility, morphology	Age, smoking, abstinence time, cryptorchidism, varicocele	Cross-sectional
Gollenberg 2010 [12]	744 fertile men	USA	Life events	↓Sperm conc, total count →Morphology, motility	Center, age, race, education, fever, abstinence time	Cross-sectional
Nordkap L 2016 [30]	1215 young men	Denmark	self-reported stress	↓ sperm count, motility and morphology ↑ FSH→	Age, reproductive disorders, alcohol, BMI, caffeine, cannabis, stress	Cross-sectional
Occupational stress						
Hjollund 2004 [34]	399 men	Denmark	Work-related	→Sperm conc, volume, total count, morphology	Age, reproductive disorders, alcohol, BMI, caffeine	Cross-sectional
Janevic T 2014 [33]	327 infertile men	Poland	Work-related Self-rated stress	Morphology	Age, reproductive diseases, alcohol, BMI, smoking, duration of infertility	Cross-sectional
Stress due to infertility						
Pook 2005 [31]	120 infertile men	Germany	Self-rated stress	↓ Sperm conc	Unadjusted	Longitudinal
Vellani 2013 [28]	94 male IVF-patients / 85 controls	Italy	Self-rated stress	↓Motility, sperm conc, total count, volume	Unadjusted (but excluded men with diseases)	Cross-sectional
Bhongade 2014 [27]	70 infertile men	India	Self-rated stress	↓Sperm conc, motility, morphology	Age, abstinence time	Cross-sectional

ストレス環境は一般精液検査所見に悪影響を有する



# サウナ入浴の精子力に与える影響

□ サウナ使用前    ▨ サウナ使用3ヶ月    ▩ サウナ中止3ヶ月    ■ サウナ中止6ヶ月



\* サウナ使用前と比較して有意(p<0.001)

## Local coolingの必要性

Garolla A, et al. Hum Reprod. 2013; 28: 877-885を改変

# 運動と精子力

	エリート アスリート	趣味で運動している人	運動しない人	p value
精子数X100万	158	179	135	<0.001
精液量	2.5	4.7	2.6	<0.001
運動率	24.3	67.6	41.6	<0.001
正常形態精子率	18.3	33.5	26.2	<0.001
精子濃度	64.4	38.6	50.9	<0.001
活性酸素産生 (RLU)	731	172	328	<0.001
抗酸化力	1.3	2.9	1	<0.001

Hajizadeh Meleki B, et a. Andrology 2013; 1: 607-614

**適度な運動は精液検査に良い影響を有する**



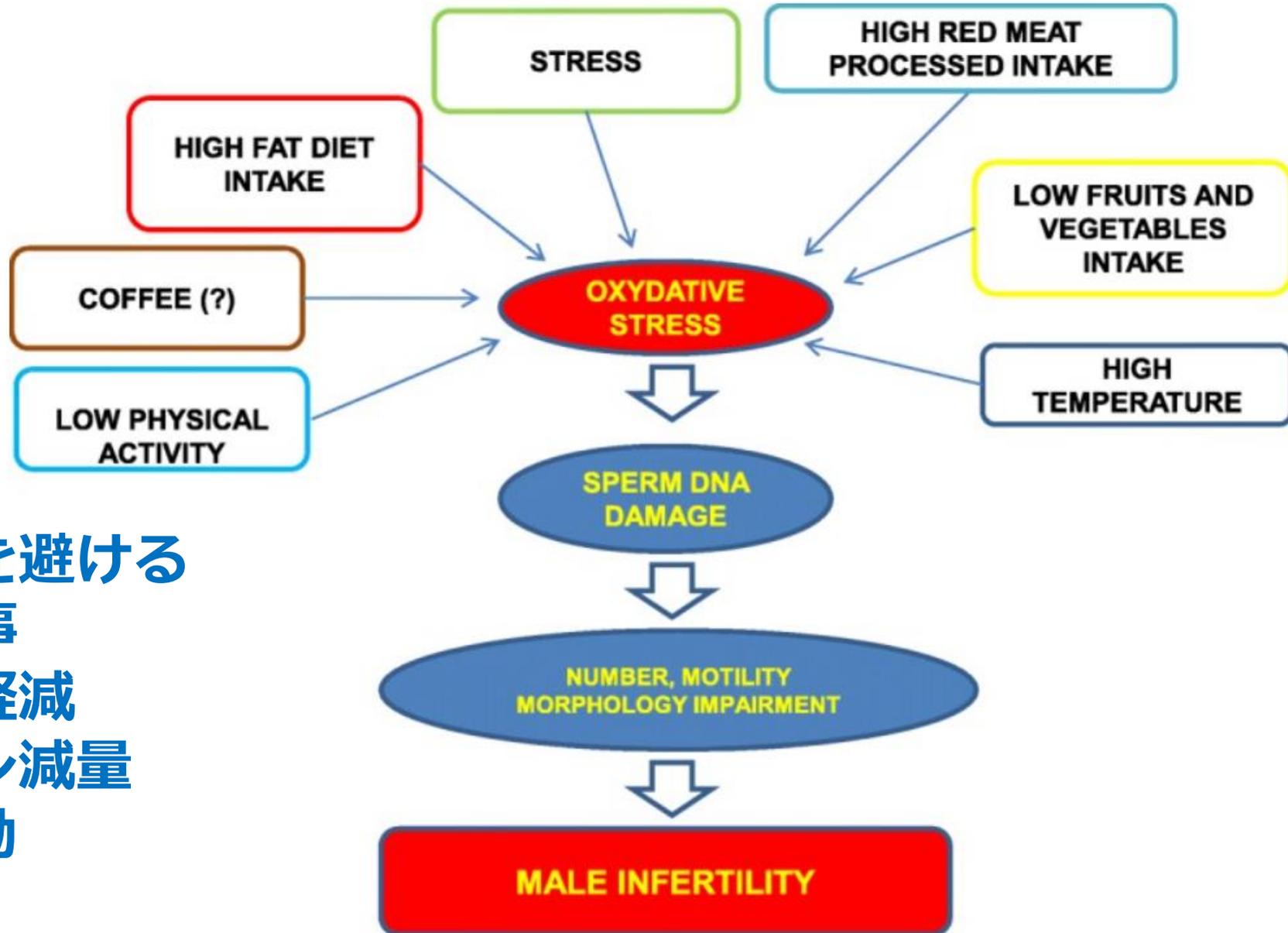
# 職場環境と男性不妊

	不妊男性 (男性不妊外来を受診した、原因が明らかでなくかつパートナーに異常の無い初診患者) n=255 (%)	対照群 (12ヶ月以内に児の誕生した男性) n=267 (%)	有意差
有機溶剤・ペンキ	31 (12.2)	9 (3.4)	P<0.05
ガソリン	19 (7.5)	10 (3.7)	P>0.05
鉛	18 (7.1)	3 (1.1)	P<0.05
溶接の煙	23 (9)	3 (1.1)	P>0.05
コンピューター端末	81 (31.8)	14 (5.2)	P<0.01
高温環境	25 (9.8)	13 (4.9)	P>0.05
仕事のストレス (軽度)	118 (46.3)	46 (17.2)	P<0.01
仕事のストレス (高度)	57 (22.4)	27 (10.1)	P<0.01
シフト労働	21 (8.2)	7 (2.6)	P<0.05
喫煙	158 (62)	96 (36)	P<0.01
BMI (平均値)	27.8	26.8	P<0.01

Int. J Occup. Med. Envir. Health. 23: 331-338, 2010)を改変



# 改善し得る因子のまとめ



高温環境を避ける  
賢者の食事  
ストレス軽減  
カフェイン減量  
適度な運動



## 2. 男性不妊の最近の展開

### ⑤コンパニオン診断を用いたARTによる生産率向上の実際

#### 不妊臨床におけるコンパニオン診断

精子機能検査を行い、ARTの適応を精子側から選定する

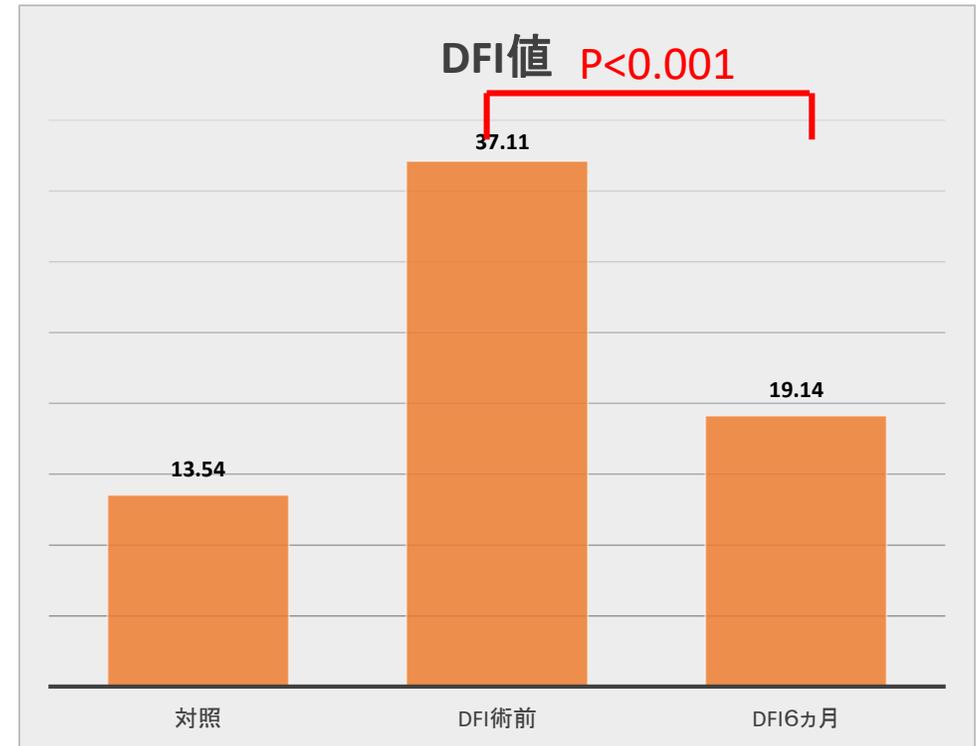
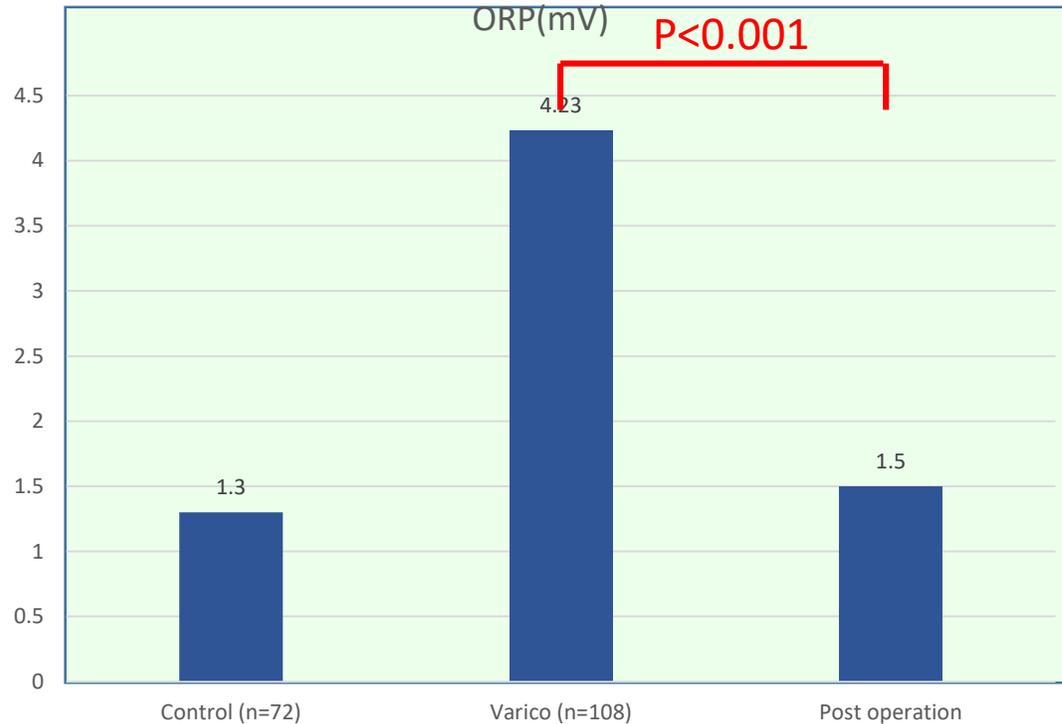
#### 精子DNA断片化指数(DFI)



#### 精液酸化還元電位(ORP)



# 精索静脈瘤とORPとDFI (術前後の変化)



岡田ら、2019年生殖医学会

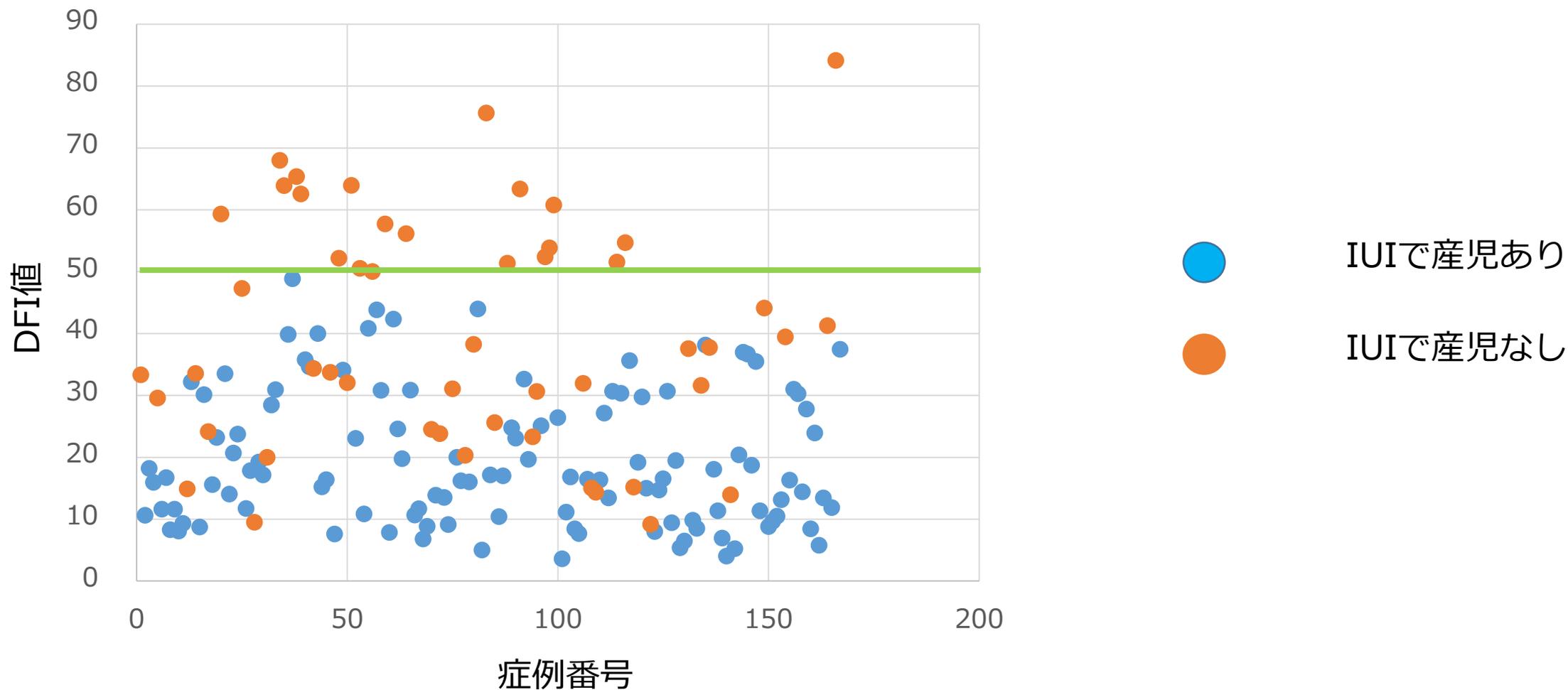
## 術後1年間経過観察時の妊娠率

ORPが術後正常化した患者 > ORPが術後正常化しなかった患者

DFIが術後正常化した患者 > DFIが術後正常化しなかった患者



# ステップアップ決定への応用



AMED 岡田班 研究 2019  
**DFI 51%以上の場合は、IUIから早期にステップアップする**



## 2. 男性不妊の最近の展開

### ⑥体外精子形成による妊孕性温存の新展開

	性成熟前	性成熟後 (未成年)	性成熟後 (未婚)	性成熟後 (既婚)
男性	× 精子/精巣凍結困難	○ 精子凍結可能	○ 精子凍結可能	○ 精子凍結可能
女性	× 卵子/卵巣凍結困難	×~△ 卵子/卵巣凍結困難	×~△ 卵子/卵巣凍結困難	○ 受精卵凍結可能

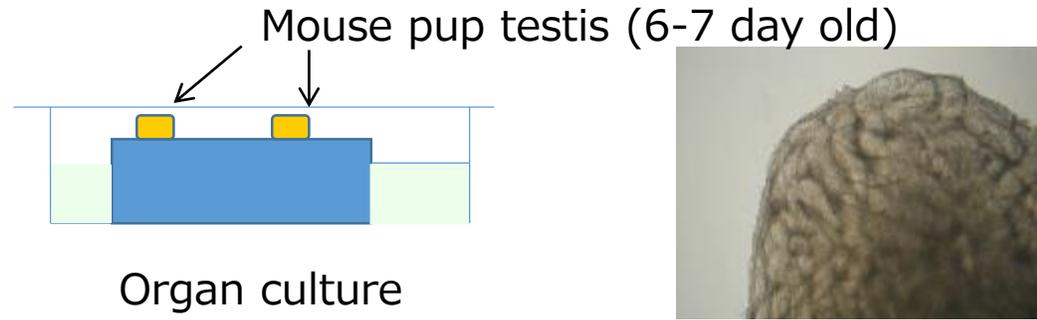
生殖能を温存するための工夫

精子形成細胞の凍結保存  
(マウスモデルの段階)



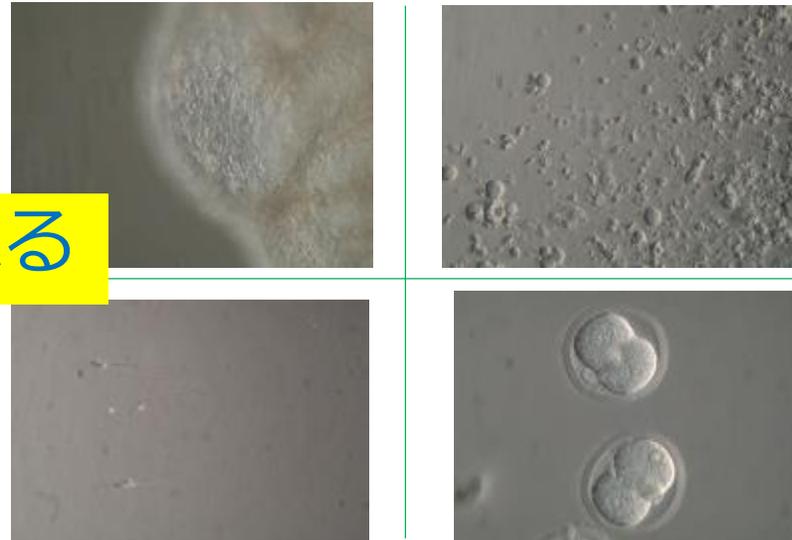
# 未熟精巢組織片として保存する

凍結保存組織片 → 解凍 → 器官培養



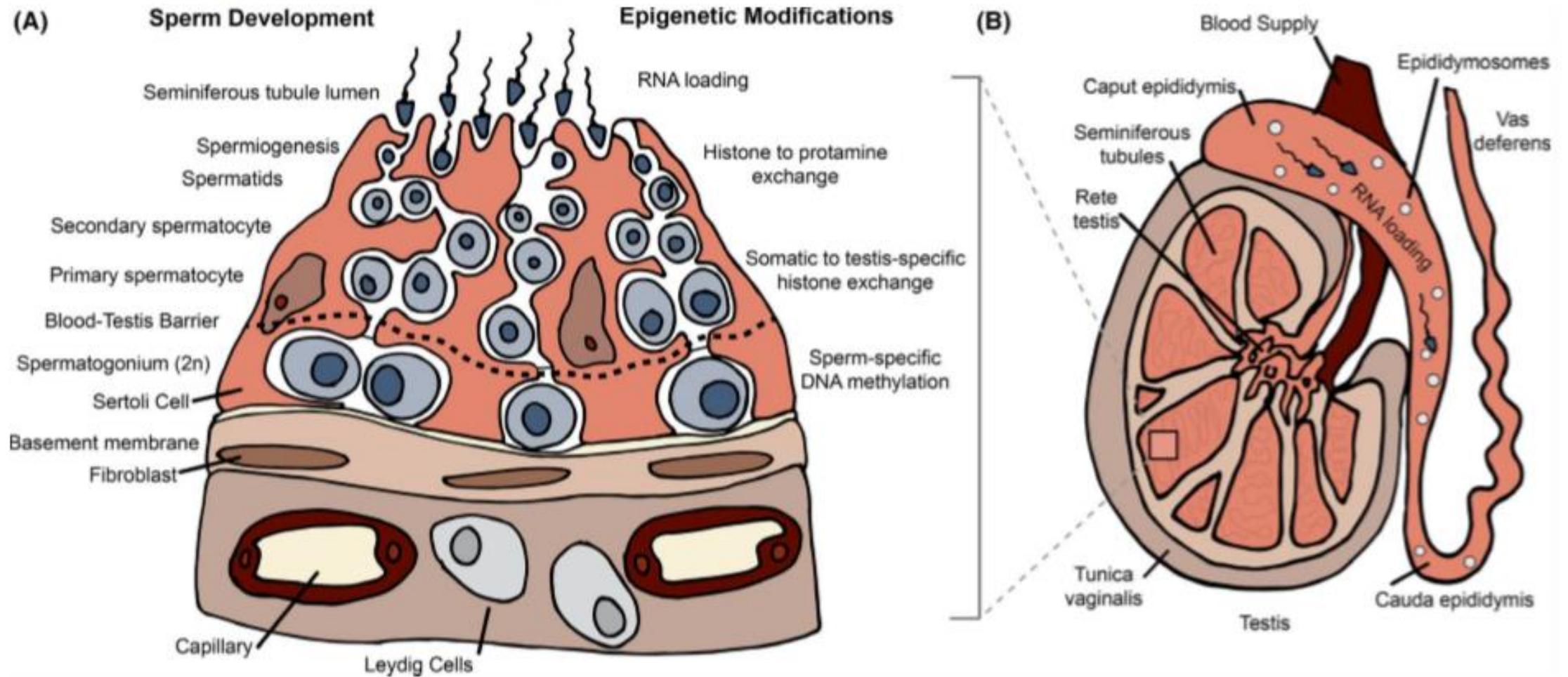
Culture for 29 days

悪性細胞の混入を避けられる



# 男性不妊の最新の話題

## 精子がepigenetic修飾を受ける部位



# Preconception paternal healthとperinatal outcomeの関係

## Association of preconception paternal health on perinatal outcomes: analysis of U.S. claims data

Alex M. Kasman, M.D., M.S.,<sup>a</sup> Chiyuan A. Zhang, M.P.H.,<sup>a</sup> Shufeng Li, M.S.,<sup>a</sup> David K. Stevenson, M.D.,<sup>b</sup> Gary M. Shaw, Dr.P.H.,<sup>b</sup> and Michael L. Eisenberg, M.D.<sup>a,c</sup>

Fertil Steril 2019

父親の併存症  
(Mets, DM, HT, COPD etc)

早産 ↑ 低出生時体重 ↑ NICU収容 ↑

母親だけでなく、父親のpreconception careを考えるべき時が到来している





**ご静聴有り難うございます**

**ご質問ご相談は、電話・ファックス・  
メールでいつでも歓迎いたします**

**電話 048-965-1111**

**秘書室 048-965-8927**

**e-mail [hirooka@dokkyomed.ac.jp](mailto:hirooka@dokkyomed.ac.jp)**

