

【2】

氏 名	岩 端 威 之 <small>いわ はた とし ゆき</small>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第718号
学位授与の日付	平成31年3月6日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端外科学)
学位論文題目	Testicular sperm extraction for patients with spinal cord injury-related anejaculation : A single-center experience (射精障害を伴う脊髄損傷者における精巣精子採取術の成績)
論文審査委員	(主査) 教授 釜 井 隆 男 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 山 西 友 典

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

脊髄損傷が20歳代の男性に多く発生することを鑑みると、脊髄損傷患者での生殖能力は重要な問題となる。男性脊髄損傷患者では勃起障害、射精障害をきたす頻度が高く、また、射精できたとしても精液の質が悪いことから、医療の補助なしに挙児が得られるのは10%のみとされている。また、脊髄損傷患者の精液所見は一般的に良好ではないため、生殖補助医療技術（Assisted reproductive technology : ART）の成績は必ずしも良好ではない。その中でも、精巣精子採取術（Testicular sperm extraction : TESE）によって採取した精巣精子を用いた顕微授精（Intracytoplasmic sperm injection : ICSI）の成績は閉塞性無精子症と同等であると過去に報告されており、近年優秀な成績を残している。男性脊髄損傷患者で最適な挙児獲得戦略方法は種々あるが、本研究ではTESEの成績に注目し、どのような脊髄損傷患者がTESEで精子採取不能なのかを検討するために、当科で脊髄損傷患者に施行したTESEについて調査した。

【目 的】

射精障害を伴う脊髄損傷者における精巣精子採取術の成績を調べ、挙児獲得のために精子採取可能となる予測因子や最適な精子採取時期について調査する。

【対象と方法】

本研究は、獨協医科大学生命倫理委員会の承認を得て、指針にしたがって行った。

2006年4月から2014年8月までに獨協医科大学越谷病院泌尿器科及び関連病院を挙児希望にて受診

し、射精障害を伴う脊髄損傷患者にTESEを施行した52人のカルテをretrospectiveに分析した。我々はカルテから以下のデータを収集した。患者年齢、妻年齢、脊髄損傷部位、脊髄損傷受傷年齢、脊髄損傷受傷から初診までの期間、精巣容積、検査データ（FSH、LH、テストステロン）、Johnsen's score count（JSC）、病理組織結果、精子採取可否。また、我々はpregnancy outcomeについての電話surveyも行った。TESEにおける精子採取率（Sperm retrieval rate：SRR）、妊娠率、出生率（live birth rate）についても同様に検討した。

また、我々は、TESEが行われた集団において、精子採取成功群と精子採取不能群での脊髄損傷受傷からの期間及びホルモン値（テストステロン、FSH、LH）をMann-Whitney分析を用いて比較検討した。統計学的解析はSPSS verison18.0（IBM, Armonk, NY）を用いた。P<0.05を統計学的な有意差とした。

【結 果】

精子回収法として、conventional TESE（C-TESE）とmicrodissection TESE（micro-TESE）が行われていた。52人のうち46人（88.5%）において、精子採取が可能であった。

このうち、妊娠まで至ったものは、32人（62.0%）認めており、5人がICSI未施行にて現在待機中である。2人はICSI施行も妊娠まで至らずという結果であった。出産については、データ集計時点では26人（50.0%）に確認ができている。

精子採取成功群では受傷からの期間が有意に短く、またLH値、FSH値が有意に低いことを示した。テストステロン値については両群に差はなかった。精巣容積の大きさと精子採取の有無、手術時間と精子採取の有無については、精巣容積の大きいものの方が、有意に精子採取でき、手術時間の短いものの方が有意に精子採取ができていた。

また、多変量解析の結果より、精子採取の有無は、FSH値に最も寄与することが分かった。本研究では、さらに脊髄損傷者の脊髄損傷受傷後からの期間と精子採取率についても調べており、脊髄損傷受傷後の期間が12年以上長いと精子採取が有意に難しくなることが分かった。

【考 察】

男性脊髄損傷患者では、我々の施設のデータより他の精子採取方法に比べてTESEによるものは、精子採取率、妊娠率においても有意に高いことが分かっている。これより、TESEは、脊髄損傷患者に自身の子供をもうけさせるのに、最も有効な方法のひとつであると考ええる。

本研究では、脊髄損傷受傷後からの期間と精子採取率についても調べたが、脊髄損傷受傷後の期間が12年以上と長いと精子採取率が下がる事が分かった。この原因に関しても、加齢変化の他、上記示したような座位保持による血流障害、精巣温度上昇が関係している可能性がある。このような状態が長く続くことで、脊髄損傷患者で後々無精子症になる可能性も少なくない。

そのため、TESEを脊髄損傷受傷後可及的すみやかにを行い、精子凍結保存をすることが必要であると考ええる。どちらにせよ、脊髄損傷患者には時間とともに精液所見が悪くなる可能性について、インフォームドコンセントをされる必要が出てくる。また、今回多変量解析の結果より、精子採取の有無は、FSH値に最も寄与することが分かった。特に、本研究では、FSH高値症例にて、Klinefelter

syndrome(KS)等染色体異常は認めなかったため、FSH高値の症例では精子採取が困難傾向にあった。術前ホルモン検査後、FSH値が高く、かつ染色体検査異常がない場合は、患者に精子採取困難である可能性についてインフォームドコンセントを行う必要がある。

【結 論】

今回の我々の調査結果から、射精障害を伴う脊髄損傷患者におけるTESEの精子採取率、妊娠率は、成績が良いことが分かった。また、精子採取の有無については、血中FSH値が正常範囲内であることや脊髄損傷受傷後の期間が12年未満であれば、精子採取の可能性が高まることが分かった。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

背景と目的

男性脊髄損傷者では勃起障害、射精障害をきたす頻度が高く、医療の補助なしに挙児が得られるのは10%のみとされている。その中でも、精巣精子採取術(testicular sperm extraction : TESE)によって採取した精巣精子を用いた顕微授精は、近年優秀な成績を残している。本研究では射精障害を伴う脊髄損傷者におけるTESEの成績を調べ、挙児獲得のために精子採取可能となる予測因子や最適な精子採取時期について検討された。

対象と方法

2006年4月から2014年8月までに獨協医科大学越谷病院泌尿器科及び関連病院を挙児希望にて受診し、射精障害を伴う脊髄損傷者にTESEを施行した52人のカルテをretrospectiveに分析している。また、TESEが行われた集団において、精子採取成功群と精子採取不能群での脊髄損傷受傷からの期間及びホルモン値〔卵泡刺激ホルモン (follicle stimulating hormone : FSH)、黄体形成ホルモン (luteinizing hormone : LH)、テストステロン〕をMann-Whitney分析を用いて比較検討された。統計学的解析はSPSS version18.0 (IBM, Armonk, NY) を用いられた。P<0.05を統計学的な有意差としている。

結果

52人のうち46人(88.5%)が、精子採取できた。このうち、妊娠まで至ったものは、32人(62.0%)、出産については、26人(50.0%)で確認ができた。多変量解析の結果より、精子採取の有無は、FSH値に最も寄与した。また、脊髄損傷受傷後の期間が12年以上であると精子採取が有意に難しくなることを報告している。

考察と結論

今回の調査結果から、射精障害を伴う脊髄損傷者におけるTESEの精子採取率、妊娠率は、成績が良いことが分かった。また、精子採取の有無については、血中FSH値が正常範囲内であることや脊髄損傷受傷後の期間が12年未満であれば、精子採取の可能性が高まることが分かった。この原因に関しても、加齢変化の他、座位保持による血流障害、精巣温度上昇が関係している可能性がある。TESEを脊髄損傷受傷後可及的すみやかにを行い、精子凍結保存をすることが必要であると考えられる。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、単一施設の研究である利点を生かし、診察形式、検査方法、手術方法、病理評価方法が全て統一されている。また、pregnancy outcomeについての電話surveyも行き、妊娠率、出生率についても詳細に記載されている。本研究は倫理委員会の承認を得た上で、十分なインフォームドコンセントを実施し研究を行っており、また、後方視的な非侵襲性の研究であり、倫理的にも問題は無い。なお、データは適切に統計解析されている。以上より、本研究方法は、質の高い後方視的研究であり、妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、脊髄損傷者のTESEの成績にフォーカスをあて、どのような患者が質の良い精子採取をできるのかの予測因子を検討し、脊椎損傷後の治療戦略を示した。本研究により、射精障害を伴う脊髄損傷者のTESEにおいての精子採取に対する予測因子や適切な手術時期を明確にした臨床的価値は極めて高い。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では、射精障害を伴う脊髄損傷者における精子採取可能となる予測因子について評価した。経時的な精子採取の可能性について事前に該当者には情報提供を行い、未婚男性も含め早期に精子凍結保存実施を推奨する事について提起している。これらの結論は、理論的に矛盾するものではなく、また、泌尿器科学、整形外科、生殖医療など関連領域における知見を踏まえても妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

射精障害を伴う脊髄損傷者のTESE手術に限定した報告は、本邦、欧米も含めほとんど存在しないのが現状であったが、本研究により挙児を希望する男性脊髄損傷者に対して、TESEにおける精子採取の有無が予測され、早期の精子凍結保存も踏まえた情報提供を行うことができる。以上より、本研究は臨床的に大変意義深いと評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、泌尿器科学、整形外科、生殖医療の理論を学び、研究計画を立案した後、適切に本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Journal of Urology

(23 : 1024-1027, 2016)