

## 【21】

氏 名	田 <sup>た</sup> 中 <sup>なか</sup> 貴 <sup>たか</sup> 士 <sup>し</sup>
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第759号
学位授与の日付	令和2年3月4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	<b>Seminal oxidation-reduction potential and sperm DNA fragmentation index increase among infertile men with varicocele</b> <b>(精索静脈瘤を有する男性不妊患者の精液中酸化還元電位と精子DNA断片化指数の増加)</b>
論文審査委員	(主査) 教授 釜 井 隆 男 (副査) 教授 麻 生 好 正 教授 奥 田 泰 久

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### 【背 景】

精索静脈瘤は男性不妊原因の30～40%を占めるといわれ、精巣内温度の上昇、酸化ストレスの増加、精巣内の低酸素状態などにより精巣の造精機能を低下させる。そのため精索静脈瘤患者では、精液検査所見の悪化や精子DNA断片化指数（DNA fragmentation index：DFI）の増加が報告されている。近年不妊症の原因は男性不妊が約半数を占めると言われており、酸化ストレスが精子に与える影響が非常に大きいことが分かってきた。そのため従来の濃度や運動性を測定する精液検査だけでは男性不妊症の原因を診断するには不十分であり、精子の質を調べる検査に注目が集まっている。酸化ストレスはさまざまな活性酸素種（reactive oxygen species：ROS）から生じるフリーラジカルが原因とされており、フリーラジカルは多すぎると細胞膜中の脂質等から連鎖的に電子を奪い、細胞にダメージを与え、遺伝子構造に変化をきたし、たんぱく質の劣化を招くとされている。細胞の中でも特に精子はROSによる酸化ストレスの影響を受けやすく、精子のDFIの増加を引き起こす大きな原因とされている。2017年にはヨーロッパ生殖発生学会（European Society of Human Reproduction and Embryology：ESHRE）が男性不妊の治療開始前に精液の酸化ストレスを測定するようにガイドラインにも記している。AYTU社が開発したMIOXSYSは、酸化還元電位（static oxidation-reduction potential：ORP）の原理に基づき精液内の電子の移動を測定することで、男性不妊の原因の一つである精液の酸化ストレスを簡便、迅速に測定することが可能である。男性不妊患者の精液中のORPは、健常者の群に比べ高値と報告されている。

## 【目 的】

これまで精索静脈瘤患者の精液検査の所見やDFIが悪化する報告は多くされてきたが、精索静脈瘤とORPの関係についての正確な知見はまだ報告されておらず、精索静脈瘤がORPにどのような影響を与えるかは不明である。今回は精索静脈瘤患者のORPと精液検査、DFIの関係について網羅的に解析を行った。

## 【対象と方法】

本研究は、獨協医科大学の第32回臨床研究倫理審査委員会の承認（2019年5月28日承認 番号1929）を得て、指針にしたがって行った。対象は2017年4月から2019年3月の期間で、当院初診時に触診、精巣の超音波検査で精索静脈瘤の所見が確認された患者138例とcontrolとして男性不妊因子のない患者102例の患者背景（年齢、禁欲期間、ホルモン値、精巣容積、身長、体重、BMI）と精液検査のパラメーター（精液量、精子濃度、総精子数、運動率、前進運動率）、DFI、ORPについて比較検討した。

## 【結 果】

患者背景ではFSH（5.72 vs 4.70 mIU/ml）と左精巣容積（18.86 vs 20.16 ml）で有意差が確認された。精液検査のパラメーターでは精子濃度（34.39 vs 68.23 ×10<sup>6</sup>/ml）、総精子数（97.15 vs 179.91 ×10<sup>6</sup>）、運動率（47.42 vs 59.29 %）、前進運動率（18.25 vs 23.46 %）、DFI（16.73 vs 9.82 %）、ORP（4.02 vs 1.14 mV）で有意差が確認された。

## 【考 察】

精索静脈瘤患者の精液中酸化還元電位は、男性不妊因子を持たない患者群と比べて、優位に高い結果になった。患者背景ではFSHが高値であり、精索静脈瘤が存在する左精巣容量が小さいという精索静脈瘤患者に特異的なものであった。今回の精液検査とDFIの結果から、これまでの報告と同様に、精索静脈瘤により精液検査所見の悪化やDFIの増加が示唆された。また精子と精漿から構成されている精液の酸化還元電位が、精索静脈瘤患者で高かったことは、精索静脈瘤が精巣の精子形成以外にも、精漿やその分泌器官などに悪影響を与えることで、精液の酸化ストレス増加に寄与する可能性が示唆された。

## 【結 論】

今回の検討により精索静脈瘤が、精巣の造精機能以外にもさまざまな悪影響を与える可能性が示された。また精液中酸化還元電位とDFIとの間に相関関係がみられることも確認された。これらの結果から精子の質を調べる上で、精液中の酸化還元電位を測定することは、新たな男性不妊因子の診断に有用であることが証明された。また今後は精索静脈瘤に対して精索静脈瘤結紮術を施行した患者の術後のORPを測定し、術前後の比較をすることでより男性不妊の治療に新たな知見を提供できると考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

### 【論文概要】

#### 背景と目的

精索静脈瘤は男性不妊原因の30～40%を占めるといわれ、精巣の造精機能を低下させる為、精液検査所見の悪化や精子DNA断片化指数（DNA fragmentation index：DFI）の増加が報告されている。現在、濃度や運動性を測定する精液検査だけでは男性不妊症の原因を診断するには不十分であり、精子の質を調べる検査が注目されている。AYTU社が開発したMIOXSYSは、精液中の酸化還元電位（static oxidation-reduction potential：ORP）を測定することで、男性不妊の原因の一つである精液の酸化ストレスを測定することが可能である。男性不妊患者の精液中のORPは、健常者の群に比べ高値と報告されているが、精索静脈瘤とORPの関係についての正確な知見はまだ報告されていない。今回は精索静脈瘤患者のORPと精液検査、DFIの関係について網羅的に解析を行った。

#### 対象と方法

本研究は、獨協医科大学の第32回臨床研究倫理審査委員会の承認（承認番号1929）を得て、指針にしたがって行った。対象は2017年4月から2019年3月の期間で、当院初診時に触診、精巣の超音波検査で精索静脈瘤の所見が確認された患者138例とcontrolとして男性不妊因子のない患者102例の患者背景と精液検査のパラメーター、DFI、ORPについて比較検討した。

#### 結果

患者背景ではFSHと左精巣容積で有意差が確認された。精液検査のパラメーターでは精子濃度、総精子数、運動率、前進運動率、DFI、ORPで有意差が確認された。

#### 考察

精索静脈瘤患者のORPは、男性不妊因子を持たない患者群と比べて、優位に高い結果が確認された。精子と精漿から構成されている精液のORPが、精索静脈瘤患者で高かったことは、精索静脈瘤が精巣の精子形成以外にも、精漿やその分泌器官などに悪影響を与えることで、精液の酸化ストレス増加に寄与する可能性が示唆された。

### 【研究方法の妥当性】

申請論文では、対象の患者は、全て男性不妊専任の医師により視診、触診、超音波検査を行い精索静脈瘤の診断を行っている。また精液検査、DFI、ORPの測定は専用の機器を使用し、十分なトレーニングを行った術者が検査を行った。また本研究は生命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、倫理的にも問題はない。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、精索静脈瘤患者のDFIとORPにフォーカスをあて、精索静脈瘤が精子の質にどのような影響を及ぼすか検討し、精索静脈瘤が男性不妊症に与える新たな知見を示した。本研究により、精索静脈瘤の診断、治療に新たな予想因子をもたら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、精索静脈瘤がDFIとORPに与える影響について評価した。精索静脈瘤が、従来報告されていた精巣の造精機能障害だけでなく、精漿やその分泌器官などに悪影響を与えることで、精液の酸化ストレス増加に寄与し、これまで知られていなかった男性不妊因子になる。これらの結論は、これまでに理論的に矛盾するものではなく、また、泌尿器科学、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】**

精索静脈瘤が精子のDFI増加に寄与し、ORPが男性不妊症の患者で高値であるという報告はこれまでも数多くされている。しかし精索静脈瘤患者のORPに関する知見はこれまでに報告がない。本研究により精索静脈瘤患者のORPが優位に高く、強い酸化ストレスが発生していることが示唆された。これにより精索静脈瘤の治療に、新たな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、発生学、生殖医療の理論を学び、男性不妊症に関して複数の学会発表や原稿の共著者となっている。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を予定しており、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)**

Human Fertility

(DOI : 10. 1080/14647273. 2020. 1712747, 2020)