

序文

子を持ちたい、子を授かりたいと思いながら一定期間妊娠しないカップルを不妊症と言いますが、厚生労働省の調査によると、日本では、不妊を心配したことがあるご夫婦は約2.9組に1組の割合であり、ご夫婦全体の35.0%に及んでいます。また、実際に不妊の検査や治療を受けたことがある、あるいは現在受けているご夫婦は約5.5組に1組の割合で、ご夫婦全体の18.2%を占めています。

日本で初めて体外受精によって子が生まれたのは1983年でしたが、以来これら生殖補助医療と呼ばれる不妊治療は目覚ましい発展を遂げ、自由診療として妊娠を望むご夫婦に技術提供されてきました。日本では、生殖補助医療は日本産科婦人科学会からの施設認定のもとに行われていますが、その医療機関数は600件を超えており、タイミング指導や人工授精までを提供している医療機関も合わせると、その数はさらに増加します。医療機関数が多いことは、不妊について相談したり検査を受けたりしたいと思うご夫婦が、医療機関を受診しやすい一方で、どの医療機関を受診したらよいか迷いが生じる可能性もあります。

2022年4月から、生殖補助医療も保険適用になり、各医療機関で提供される医療技術と医療費用の均霑化が図られました。しかしすべての検査や治療が保険適用になったわけではなく、先進医療として、あるいは従来の自由診療として提供され続けている医療もあります。また、各医療機関がそれぞれに必要であると判断している検査項目を、プレコンセプション検査等の名称で、不妊検査や治療に先立ち自由診療による検査として提供している場合もあります。

本書は、様々な医療機関のお取り組み等に偏ることなく、ニュートラルに、基本的に忠実に編纂いたしました。「不妊治療について知らなさすぎて、医療機関を受診する勇気が出ない」というご夫婦や、すでに不妊治療を受けていらっしゃるご夫婦が、「今さら聞きにくい」というような基本的な内容をわかりやすくQ&Aの形式で解説することに努めました。これから不妊検査や治療を受けようかどうしようかとご検討中の方々、すでに治療中の方々、そして不妊治療専門医療機関へ患者さんを送り出すかかりつけ医の先生方、みなさま方のお役に立てる1冊となれば大変うれしく存じます。

2023年2月

東邦大学大学院医学研究科産科婦人科学/
東邦大学医学部産科婦人科学講座 教授

片桐由起子



1

不妊治療に男性が積極的に協力してくれません。どうしたら、協力が得られるようになりますか？



男性が不妊治療に消極的であると感じる場合には、表出しにくい理由が潜んでいる可能性があります。まずは、男性が抱く不安や心理の傾向心理や傾向を理解した上で、男性の思いに耳を傾ける機会を設けてみてください。

Key
Point

- 男性不妊検査を受けることに漠然とした不安や恐怖感を抱いている男性は多い。
- 排卵日に勃起、射精を求められることは、心因的な男性性機能障害の要因となる。
- 生殖補助医療(ART)においては、身体的負担が女性側に大きいことで、男性は女性の意思を尊重すべきと考え自らの意思を潜在化する傾向がある。

はじめに

- カップルが不妊であるかもしれないと不安を覚えた場合、男性が先に1人で受診したケースは2.4%であったというデータがあり、女性が先に1人で受診したケースの59.7%に比べて大幅に少ない¹⁾。そして、先行して女性側の検査を行っていく中で、男性にも精液検査が求められるが、抵抗感をもつ男性も多い。理由としては、女性が多い診療科を受診する羞恥心に加え、検査結果に対する予期不安を感じていることが挙げられる。また、女性が不妊治療を開始しても男性の協力が得られないと感じる背景にも、男性側の心理状態や思考が影響している可能性がある。
- そこで、まずは協力を得るための鍵となる男性心理や傾向について理解しておくことが重要であるため、これらを解説していく。

男性が不妊検査に協力することを躊躇する心理的背景

- 近年では、一般的にも男性不妊が認知されるようになってきており、協力的な男性が増えてきた印象はあるが、中には受診に抵抗感を示す男性も存在する²⁾。特に男性の不妊原因として最も多い造精機能障害や、精路通過障害による閉塞性無精子症を調べるために必須の検査である精液検査は、女性の多い医療施設の一角において、時には仕事の合間などの短時間で射精を求められるため、羞恥心を感じるとともに、自尊心が傷つく可能性もある³⁾。一方で、男性が精液検査に無関心かという決してそうでもなく、自ら検査結果が意味することを調べた結果、恐怖感を覚えてしまうこともある。そのため、男性は、このような漠然とした不安から、受診することを躊躇してしまう。しかし、男性はこのような不安な気持ちをパートナーに表出できずに平静を装ってしまう傾向にあるため、女性から、男性が非協力的であると感じられてしまうのである。
- このような心理状態にある男性に対しては、パートナーを通じて、男性不妊因子は不妊原因の約半数に存在する、決して特別なことではないと理解してもらうことが第一歩である。また、男性も含めて原因を特定することができれば、子どもを授かるための近道となることを伝えていただきたい。また、男性が受診された際には、精液検査結果を伝えるだけでなく、医療者からの男性への労いや丁寧な説明がされることで不安の軽減につながり、不妊治療における男性の協力度にも良い影響が生じることが期待できる。

性機能障害の要因となりうる、男性が感じる不安やプレッシャー

- 男性不妊の原因として造精機能障害に次いで多いのは性機能障害であるが、ここでは、不妊治療による心因的な影響によって生じる勃起障害の理解を深めていただきたい。特にタイミングをとるために排卵日に射精を求められることは男性にとっては、大きな不安やプレッシャーが伴う⁴⁾。
- 勃起に関しては、一般的なイメージとしては、興奮することで勃起するイメージをもっている方も多い。しかし、勃起の機序を神経学的にみとみると、実は、副交感神経優位により勃起が生じるのである。ということは、男性が性交に、いかにリラックスした心理状態で臨めるかがポイントとなる。しかし、女性が、この事実を認識していないケースは多いため、排卵日であることを理由に強く性交を求めることで、男性が大きな不安やプレッシャーを感じ、とてもリラックスとは程遠い心理状態となり、勃起不全を引き起こしてしまう。さらに、勃起しないことで、落ち込む女性の姿を見ることや女性が男性を責め立てることがあれば、その後、勃起不全から立ち直ることは困難である。
- 勃起不全に関する薬物療法はあるものの、このような勃起の機序を認識してもらうことや、タイミング法だけのために性交を求めることを避けることを

女性にも理解してもらい、お互いを思いやる関係性が築ければ、たとえ勃起不全が生じたとしても、薬物に頼らず勃起不全の回復につなげることもできる。性に関するセンシティブな情報提供は医療者であっても躊躇することもある。しかし、このような性機能障害の説明が不足することで、不要な治療のステップアップやカップル間の関係性にも影響することがあるため、非常に重要な情報であることを認識しておかなければならない。

ARTへステップアップした男性が抱く心理の傾向

- 一般不妊治療からARTへステップアップすることで男性が抱く心理の特徴としては、卵巣刺激のための毎日の注射や採卵などの身体への負担を伴う処置が多い女性と、精子を提供するだけの自身の負担を比べることで、負い目を感じてしまうことが挙げられる。そのため、身体的負担の大きい女性に対し、男性は自身の希望や意思があったとしても女性の希望や意思を尊重すべきであると自身の意思を潜在化する傾向が強くなる。一方で、女性は、男性が自身の意思を伝えないことに不満を抱くケースも見受けられる。
- このような気持ちのすれ違いに関しては、まずはカップル間でお互いの治療意思を確認する機会を設けてもらうことを提案する。それでも難しければカップルで受診された際に、私たち医療者である第三者が、男女相互に質問する方法(図1)を用いることを提案したい。第三者を入れることで、たとえば男性側の気持ちを聞いた上で、その気持ちに共感しながら女性側に感想を求めて話してもらう。これを繰り返すことで、お互いの気持ちを円環的に理解し合える状況を生み出し、女性の意思を尊重したいと思っていた男性の気持ちを理解してもらうことや、男性の本心を引き出すことにつながる。そして、お互いの気持ちを思いやることができれば、心身の負担が大きいARTであっても、支え合いながら治療に臨むことができると考える。

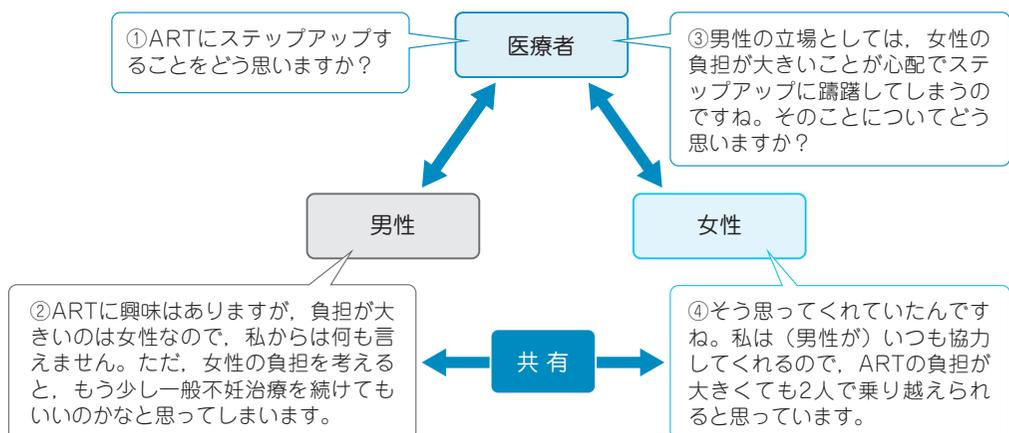


図1 カップルが円環的に相互理解を深めるための質問例

- 相談窓口に関しては、一般的には、女性同様に各自治体や医療施設の相談窓口があり、費用設定も様々である。心因的性機能障害への対応に関しては有料の場合が多いが、性機能外来やセックスカウンセリングといった、患者ニーズに沿った専門性の高い窓口の紹介も有効である。

文献

- 1) 山口典子, 中村康香, 武石陽子, 他: 男性不妊患者の妊孕性に対する認識の実態. 日不妊カウンセリング会誌. 2021; 20(2): 113-20.
- 2) 大野田晋, 杉本公平, 岩端威之, 他: 男性不妊患者の治療後転帰から考える情報提供のあり方. 日生殖心理会誌. 2017; 3(1): 13-7.
- 3) 石川弘顕, 兒玉英也: 不妊治療を受ける男性の心理ストレスと対処行動の分析. 秋田母性衛会誌. 2016; 29: 32-5.
- 4) 日本生殖医学会, 編: 生殖医療ガイドライン. 2021.

安宅大輝

Q2

排卵誘発にはどのような種類・方法がありますか？



排卵誘発は、患者さんごとの状態に応じた排卵誘発方法が選択されます。排卵誘発剤には複数の種類があり、内服製剤と注射製剤とがあります。どのような種類があるかを知り、それらの特徴や具体的な使用方法をよく理解した上での使用が大切です。

Key Point

- 一般不妊治療における排卵誘発の原則に留意し、病態に応じた治療法を選択する。
- 排卵誘発剤には内服製剤と注射製剤があり、それぞれの種類と特徴を理解する。
- 排卵誘発剤の具体的な使用方法を知る。

排卵誘発の原則

- 一般不妊治療における排卵誘発では、単一排卵を経て単胎妊娠成立に至り健康児を得ることが目標となる。個々の病態に応じて、低侵襲、簡便、安価な排卵誘発法から開始し、効果を判定しつつ、適宜、治療のステップアップを検討する¹⁾。
- 副作用である、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群(OHSS)のリスクを念頭に、径16mm以上の卵胞が4個以上発育した場合は、治療周期のキャンセルを考慮する²⁾。

排卵誘発剤

- 内服製剤と注射製剤がある。個々の病態に応じて排卵誘発剤を選択する^{3~5)}。

内服

- クロミフェンクエン酸塩(クロミッド[®])
- シクロフェニル(セキシビット[®])
- レトロゾール(フェマーラ[®])

注射：ゴナドトロピン製剤

- 精製下垂体性腺刺激ホルモン(uFSH注射「あすか」、フォリルモン[®]P)

- 遺伝子組換えFSH製剤(ゴナールエフ®)
- ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン剤(HMG筋注用「あすか」, HMG注射用「フェリング」, HMG筋注用「F」)

クロミフェンクエン酸塩(クロミッド®)

- 選択的エストロゲン受容体モジュレーター(selective estrogen receptor modulators: SERM)のひとつであり、選択的にエストロゲン作用を抑制する。エストラジオール(E₂)による中枢へのネガティブフィードバックを阻害することで、視床下部のGnRH分泌と下垂体のFSH分泌を促進し、卵胞発育を誘導する。内因性エストロゲンがある程度保たれている第1度無月経、視床下部障害による無排卵周期症、多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)などが適応となる。第2度無月経ではほとんど無効である。第1度無月経のPCOSのうち、約50%の症例に対しては無効とされる⁶⁾。
- 月経5日目からクロミフェン50mg/日を5日間投与するのが一般的である。無効の場合は100mg/日、5日間を限度とし増量する。十分な排卵を惹起するために、最終的にヒト絨毛性ゴナドトロピン製剤(hCG)が投与されることが多い。排卵率は約80%、累積妊娠率は50%とされる¹⁾。
- 副作用として、抗エストロゲン作用に伴う頸管粘液の減少や子宮内膜の菲薄化が起こりうる。このため、排卵率と妊娠率にギャップが生じる^{2, 3)}。

シクロフェニル(セキソビット®)

- クロミフェンクエン酸塩に比べて抗エストロゲン作用が弱い、同様の作用機序により、下垂体からのゴナドトロピン分泌を促進する。月経5日目からシクロフェニル400~600mg/日を5~7日間投与するのが一般的である。適応はクロミフェンクエン酸塩と同様である。排卵誘発率は52.6%。
- クロミフェンクエン酸塩と比べて抗エストロゲン作用が弱い、頸管粘液の減少や子宮内膜の菲薄化への影響が少ないとされる³⁾。

レトロゾール(フェマーラ®)

- アロマターゼ阻害薬であり、閉経後乳癌の治療薬として開発された。アンドロゲンからエストロゲンへの転換を媒介する酵素であるアロマターゼの活性を阻害し、がんの増殖抑制や再発予防効果を示す。生殖年齢の女性が内服すると、E₂低下により、クロミフェンと同様、E₂による中枢へのネガティブフィードバックを阻害することで、視床下部のGnRH分泌と下垂体のFSH分泌を促進し、卵胞発育が促進される。また、卵巣内のアンドロゲン濃度が上昇することで、初期卵胞発育促進、顆粒膜細胞のFSH受容体発現の増加などをもたらすと考えられている⁴⁾。
- 月経3日目もしくは5日目からレトロゾール2.5mg/日を5日間投与するのが一般的である。レトロゾールは、頸管粘液や子宮内膜に対する悪影響は少ないとされている。PCOS患者に対するメタ解析では、レトロゾールはクロミフェンより累積生産率が高かったことが報告されている⁷⁾。2022年4月か

ら不妊治療の保険適用に伴い、レトロゾールの排卵誘発目的での使用も保険が適用されるようになった。催奇形性との関連を指摘されたこともあったが、現在までのところ、レトロゾールにより奇形性が高まるとする明らかな根拠はないとされている⁴⁾。

ゴナドトロピン製剤

- 卵巣発育を誘導するゴナドトロピン製剤には、①尿由来の精製FSH製剤(urinary FSH: uFSH)、②自己注射も可能な遺伝子組換えヒトFSH製剤(recombinant FSH: rFSH)、③尿由来でFSHとLHの両成分を含むhMG製剤がある。尿由来製剤では、LH含量がFSH比0.0053以下のものをFSH製剤、それ以上のものをhMG製剤としている。
- 尿由来製剤の添付文書上の使用法はFSH製剤75～150単位を連日筋注するプロトコルとなっているが、この方法は、卵巣予備能の保たれている症例では、多発排卵～多胎妊娠、OHSSの合併症頻度が高くなってしまうため、近年では、単一排卵を意図して、遺伝子組換えヒトFSH製剤を使用した低用量FSH漸増療法が主として用いられている。具体的には、月経5日目以内からFSH製剤を50～75単位/日で開始し、1～2週間継続投与。卵巣発育が認められれば(卵胞 \geq 10mm)そのままの用量で刺激を継続し、効果がなければ(卵胞 $<$ 10mm)初期投与量の1/2または12.5単位を増量し、さらに刺激を継続する。十分な卵巣発育が得られたら、hCG投与により排卵を誘導する⁵⁾。排卵率、妊娠率はともに良好とされており、単一卵巣発育が69%、周期あたり妊娠率が20%との報告がある⁸⁾。

POINT 治療費のポイント

- 内服薬は比較的安価であり、1周期の治療に要する費用は、保険診療下での負担額として、150～1,000円程度の範囲におさまる。
- 注射薬は排卵までに要する用量が患者ごとに異なるため一概には言えないが、一般的に、1周期での負担額は数千円～1万円程度となる。

文献

- 1) Fauser BC: Overview of ovulation induction. Barbieri RL, Crowley WF, ed.: UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on February 9, 2023.)
- 2) 柴原浩章, 編著: 不妊症・不育症診療—その伝承とエビデンス. 中外医学社, 2019, p94-8.
- 3) 日本生殖医学会, 編: 生殖医療の必修知識2020. 2020, p178-81.
- 4) 日本生殖医学会, 編: 生殖医療の必修知識2020. 2020, p204-7.
- 5) 日本生殖医学会, 編: 生殖医療の必修知識2020. 2020, p182-7.
- 6) 吉村泰典: 不妊症治療における排卵誘発法. 日産婦会誌. 1998; 50(11): N385-8.
- 7) Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, et al: Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 5(5): CD010287. PMID: 29797697
- 8) Homburg R, Howles CM: Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. Hum Reprod Update. 1999; 5(5): 493-9. PMID: 10582786