

男性因子不妊による 子孫の健康と発達への影響

Alice R. Rumbold, Ph.D.,^{a,b} Arusyak Sevoyan, Ph.D.,^{a,c} Tassia K. Oswald, B.Psych. (Hons),^{a,c}
Renae C. Fernandez, Ph.D.,^a Michael J. Davies, Ph.D.,^a and Vivienne M. Moore, Ph.D.^{a,c}

^aRobinson Research Institute, Adelaide Medical School, The University of Adelaide; ^bSouth Australian Health and Medical Research Institute; and ^cSchool of Public Health, The University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia

卵細胞質内精子注入法 (ICSI) の安全性のモニタリングは、男性不妊に関連する父親の特性やICSI治療のプロセスがどの程度子孫の健康に影響するかに関する不確実性によって妨げられてきた。

また、男性不妊に関連する父親の特性や顕微授精の治療過程によって子孫の健康がどの程度影響を受けるかについては不明な点が多いため、安全性の監視は困難である。

顕微授精で妊娠した子どもの長期的な健康状態や発達の成果を調査した研究では、父親が不妊であることの影響を十分に考慮したものはほとんどない。

利用可能な文献では、大規模な集団ベースの研究は、顕微授精の手順そのものと同様に、根本的な男性因子および男性因子不妊の重症度が、子孫の精神遅滞および自閉症のリスクを高めることを示唆していますが、これらの知見は一貫して再現されていない。他の健康上の成果に対する男性因子の影響に関する確固たる証拠は不足しており、多くの研究がサンプルサイズによって制限されています。それでも、顕微授精で妊娠した子どもは、特に女兒で脂肪率が上昇することを示唆する新たな証拠が現れています。さらに、顕微授精で妊娠した若い男性は、精子形成に障害がある可能性があります。

Y染色体微小欠失の遺伝に関する決定的な証拠がないため、そのメカニズムはまだ不明です。現在のところ、長期的なICSIで妊娠した子供の長期的な健康状態、および男性不妊症の特定の影響に関する文献は、現在一貫性がなく、まばらであることが多いため、男性不妊症の要因について協調する必要があります。非男性因子に対する顕微授精の利用が急速に拡大する中、男性因子と非男性因子に対してこの技術で妊娠したグループ間のアウトカムを比較する十分に大規模な研究は、男性不妊の世代間影響を解明するための重要なエビデンスとなるだろう

[doi:10.1016/j.fertnstert.2019.05.006](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006)

男性因子不妊症は、精液分析で検出される1つ以上の精液パラメータの異常、あるいは性機能または射精機能の不全と定義されます (1)。

精液検査で検出される精液の異常値、あるいは性機能あるいは射精機能の不全の存在と定義されます (1)。不妊治療を希望する夫婦のうち、男性因子のみが原因のケースは約20%、さらに女性因子との組み合わせで30~40%と言われています (2-5)。

一般的な精液の異常としては、精液量の低下 (乏精液症、1.5ml)、精子濃度の低下 (乏精子症、1500万精子/ml)、精子運動率の低下 (運動機能障害、総運動率40%または32%未満の前進性運動精子)、精子形態の異常 (奇形精子症、4%の正常形態) などがある(6)。

男性不妊症の程度は、精子濃度が500万/ml以下の場合 (重症乏精子症)、または精子が存在しない場合 (無精子症) に重症と分類されるのが一般的である。無精子症) (7)。

1992年に生殖補助医療 (ART) に顕微授精 (ICSI) が導入され、重度の男性因子不妊症の治療にブレイクスルーをもたらしました。それ以前の体外受精では、受精に必要な精子の数と働きが不十分であるため、予後不良となることが多くありました。これに対して顕微授精は、射精した精子、あるいは無精子症の場合は精巣上体や精巣から顕微鏡で採取した精子を、微細な操作で卵子に直接注入する方法である。

顕微授精により、世界中の多くのカップルが実子を希望するようになりました。しかし、単一の精子を使用するため、通常の受精で生じる自然な精子の選択過程を回避することができ、この技術によって妊娠した子供の健康や発達の結果について、継続的に懸念されています。

重度の乏精子症や無精子症の男性は、核型染色体異常、Y染色体微小欠失、嚢胞性線維症遺伝子変異などの遺伝子異常のリスクが高く、また、検出できる遺伝子異常がない場合でも、染色体異常のある精子を持つことがあります (7-9)。また、最近では、遺伝的要因が精子の形態や機能の異常と関連していることもわかってきました (10)。

Received April 24, 2019; accepted May 3, 2019.

A.R.R. has nothing to disclose. A.S. has nothing to disclose. T.K.O. has nothing to disclose. R.C.F. has nothing to disclose. M.J.D. has nothing to disclose. V.M.M. has nothing to disclose.

M.J.D. and V.M.M. should be considered similar in author order.

Correspondence: Alice R Rumbold, Ph.D., Helen Mayo North Building, Adelaide Medical School, The University of Adelaide, 5A 5005, Australia (E-mail: alice.rumbold@adelaide.edu.au).

Fertility and Sterility® Vol. 111, No. 6, June 2019 0015-0282/\$36.00

Copyright ©2019 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.05.006>

TABLE 1

顕微授精を必要とする父親不妊症が、子どもの長期的な健康および発達の結果に及ぼす影響について調べた研究の概要。

成果

概要

認知機能の成果

顕微授精で妊娠した子どもでは、男性因子不妊の重症度は幼児期の認知発達に影響を与えないようですが、多くの研究はサンプルサイズに制限があり、顕微授精自体が認知の結果に影響を与える可能性について解明が求められています。

神経発達障害

いくつかの大規模な集団ベースの研究では、顕微授精で妊娠した子供の精神遅滞や自閉症のリスクがわずかに上昇することが報告されています。これらのリスク上昇に対する男性因子不妊症の具体的な寄与については、相反する知見がある。

成長、脂肪率、および循環器系の健康状態

顕微授精で妊娠した子どもは出生後の成長が促進され、特に女兒は脂肪率が上昇する危険性があるという証拠がある。男性不妊症がこれらの結果に与える具体的な影響はまだ不明であり、研究はサンプルサイズが小さいため制限されています。サンプル数が少ないという制約がある。

男性不妊症

男性不妊症 顕微授精で妊娠した男性は精子形成に障害がある可能性があり、それは遺伝的または非遺伝的な要因によるものである可能性がある。これについては、より大規模な研究での確認が必要である。

Note: ICSI = intracytoplasmic sperm injection.

Rumbold. Health of children born to men with infertility. Fertil Steril 2019.

第二の懸念は、エピジェネティックな変化をもたらす可能性であり、子孫の健康や発達に様々な影響を及ぼす(11,12)ことである。エピジェネティックな変化は、不妊に関連する親の特性によって、あるいは胚の作成と操作に必要な顕微授精に関わる実験室のプロセスによって直接起こる可能性がある(13)。現在、顕微授精で妊娠した子供の長期的な健康状態や発達の結果に関する文献のレビューがいくつか行われている(14-17)。これらのレビューでは、顕微授精で妊娠した子供たちの特定の神経発達障害のリスクが増加する可能性、および心臓代謝や生殖に関する健康プロファイルが損なわれていることが確認されています。しかし、リスク上昇のパターンはすべての研究で一貫しているわけではありません。さらに、リスクの上昇が不妊症そのものによるものなのか、それとも治療の一部によるものなのか、不明な点が残っています。これらの様々な要因の影響を見極めることは、これまで

顕微授精の歴史的なコホートでは、顕微授精は重度の男性不妊症にのみ行われてきたため、これらのコホートの子どもたちの影響を見極めることは困難であった。通常、これらのコホートでは、自然妊娠した子どもや従来の体外受精で妊娠した子どもと比較される。いずれの場合も、比較群の親の健康プロファイルはICSI群とかなり異なっており、治療方法は経験した不妊の種類と密接に関連している傾向がある。

しかし、過去20年の間に、軽度の男性因子不妊、非男性因子、受精失敗に対する顕微授精の利用が急増し(18)、現在では多くの国でARTによる受胎の主流となっている。これは未知のリスクを考えると賢明とはいえないが(19)、特定の精子パラメータを含む不妊のタイプや重症度によって層別化し、ICSIで妊娠した子供の転帰を調べることが可能になったということである。

これは、不妊症の診断に関連する長期的なリスクについて個々のカップルにカウンセリングするためだけでなく、子孫の健康を促進するために修正できる治療因子を特定するためにも重要である。

ここでは、顕微授精で妊娠した子どもの長期転帰に関する文献をレビューし、男性因子不妊症(および重症度)の特異的影響と顕微授精の治療関連因子を区別する試みがなされていることを紹介する。

我々は、認知発達、神経発達障害、成長および代謝の健康、そして男性不妊に関連する結果に焦点を当てる(表1)。

認知の成果

現在、顕微授精で妊娠した子供の認知的な結果を調査する研究が数多く行われている。この文献の最近の系統的レビュー(14)では、ほとんどの研究が方法論的な制限を受けており、高品質と評価された研究は3分の1以下であることがわかった。質の高い研究の中でも、ICSIで妊娠した子どもの知能指数(IQ)が自然妊娠の子どもや体外受精の子どもに比べて低いという証拠がある一方で、他の研究はこれらのグループ間で同等の結果を報告しており、結果は矛盾していた。一方、これらのグループ間で同等の結果を報告した研究もあった。

我々は、特定の父親の精子パラメータで層別化した顕微授精で妊娠した子どもの認知的転帰を調べた7件の研究を同定した。Sutcliffeら(20)は、1~2歳の単胎児208人を対象とした研究で、乏精子症の男性から妊娠した子どもと、他の精子異常や他のICSIの適応を持つ男性から妊娠した子どもとの間に、グリフィス精神発達尺度の平均スコアに差がないことを報告している。

この結果は、同じグループによって、同年齢の58人の単胎顕微授精児の研究でも再現され(21)、著者らは、父親の精子異常の重症度は乳児の神経発達の結果に大きく影響しないと結論づけている。

同様に、Bonduelleら(22)は、24ヶ月から28ヶ月の439人のICSI児(双子を含む)のサブセットにおいて、精子の運動性や形態の指標と同様に、重度の乏精子症を含む精子のパラメータで層別化した場合、ベイリー乳幼児発達検査の平均スコアに差がないことを見いだした。

Leslieらによる年長児の研究(23)では、5歳のICSI受精児97人を含み、従来の体外受精や自然妊娠の同級生との比較が行われた。これらのグループの平均IQに全体的な違いはなかったが、IVFと自然妊娠のグループの2.5%と0.9%と比較して、ICSI児のIQ分布は左にシフトしており、IQ<85が5.2%であった。これは統計的に有意ではなかったが、この結果はICSI群における知的障害の可能性を懸念させるものである。このレビューの焦点に最も関連するのは、顕微授精児のサブグループ内で、平均IQは、父親の欠陥のタイプによって層別化した子どもたちの間で異なっておらず、父親が精子のトリプル欠陥を有する子どものIQは、父親が通常の精子を有する子どものそれと有意差はなかったことであった。

これらの結果は、欧州5カ国で32週以降に生まれた顕微授精 (n=492) と体外受精 (n=265) による5歳児単為結果について検討したWennerholmら (24) と一致するものであった。ICSI群では、精子濃度の違いや、精子源が精巣上体や精巣の場合と射精精子の場合で、平均IQスコアは同程度であった。同様に、体外受精群では、精子数が2000万/ml未満の父親の子供と2000万/mlの父親の子供の間でIQスコアが同程度であった。

さらに精子源の影響を検討した2つの研究では、手術で採取した精子で妊娠した子どもたちの集団で認知的な成績が優れていることが報告された。オランダの研究では、2歳の単胎児で精巣上体から受精した148人の精神発達スコアは、オランダの年齢をマッチさせた参照スコアと比較して高かった(25)。しかし、これは著者らが顕微授精群で高かった母親の学歴を調整していないため、交絡によるものである可能性がある。さらに、Palermoら (26) は、3歳児を対象とした研究で、Ages and Stages Questionnaireを用いて、手術で採取した精子で妊娠した子どもは、射精した精子で妊娠した子どもよりも発達リスクがあると分類される確率が低かった (2.8%と11.5%でP<0.001) ことを見出した。これらの異常な所見はさらなる調査が必要であり、このコホートの構築に関する詳細がほとんど提供されていないため、バイアスがかかっている可能性がある。

これらの研究を総合すると、顕微授精で妊娠した子どもでは、男性因子不妊症の重症度は幼児期の認知発達に影響を与えないようであることが示唆される。しかし、青年期や成人期における認知機能の結果に関する研究は不足している。既存の文献の主な制限は、ICSIグループ全体 (すべての研究で500未満)、および「正常」精子比較グループを含む精子パラメーターの各層におけるサンプルサイズが小さいことである。したがって、これらの研究は、グループ間の大きな違いを検出するのに十分な統計的検出力が少なく、空白の知見は安心できるものとは見なせません。また、既存の研究は、過去の系統的レビュー (14-16) で明らかになったように、多胎児を除外したことから生じる不完全なフォローアップや、多胎児や早産児の除外による選択バイアスの影響を受けている。さらに、これらの研究は、重度の精子欠損とそれ以下の精子欠損で顕微授精を行った子供の認知的転帰が同等であることを示唆しているが、顕微授精児の転帰に関する一般文献における知見は一貫していないため、顕微授精それ自体が認知的転帰に影響を与える可能性はまだ明らかにする必要があることを意味している。

まとめると、男性不妊と顕微授精が認知機能に及ぼす影響を明らかにするためには、不妊治療の適応が十分に明らかにされ、かつ、男性不妊以外の適応で顕微授精された子供と比較群を十分な規模で適切にデザインした大規模集団ベースの研究が必要であると言えるでしょう。

神経発達障害

最近のシステマティックレビューでは、顕微授精が神経発達障害に及ぼす影響を検討し、顕微授精で妊娠した子どもの精神遅滞や自閉症のリスクに関して、従来の体外受精で妊娠した子どもと比較して、相反する知見を発見しました (15)。

私たちは、これらのグループにおける神経発達障害への男性因子不妊症の寄与を具体的に検討した4つの大規模な集団登録研究を確認しました。

これらの研究のうち最大のもは、スウェーデンのSandinら (27) が行ったもので、1982年から2007年の間に生まれた、顕微授精で妊娠した子ども10,718人、体外受精で妊娠した子ども19,445人、自然妊娠した子ども251万166人を対象に、平均10年間追跡調査を行った。この研究では、精神遅滞のリスクは、あらゆるARTで妊娠した子どもでも高くなり (相対リスク [RR] 1.18、95%信頼区間 [CI] 1.01-1.36)、特にIVFと比較してICSIで妊娠した子どもでも高くなった (RR 1.51、95% CI 1.10-2.09)。精子の供給源を調べたところ、従来の体外受精 (新鮮胚移植サイクル) と比較して、精神遅滞のリスクは、外科的に抽出した精子を用いたICSIと新鮮胚移植サイクルで妊娠した子どもでも最も高く (RR 2.35、95% CI 1.01-5.45、P=0.05)、射精精子と新鮮胚サイクルで妊娠した子どもでは高いままだった (RR 1.47、95% CI 1.03-2.09)。さらに、射精精子と凍結胚を用いた顕微授精で妊娠した子どももリスクが高かった (RR 2.36、95% CI 1.04-5.36)。この結果は、親の年齢、親の精神科歴、子供の年齢、出生年による調整にも耐えうるものであった。しかし、単胎児に限ると、顕微授精と外科的に採取した精子との関連は統計的有意性を失い、おそらく統計的検出力の低下を反映していると思われる。

RR=相対危険度 生じるオッズ
CI=信頼区間 後ろの数字は上限と下限スコア

妊娠の形態に関係なく、手術で採取した精子と射精した精子を使用した場合の全体的な比較では、早産で生まれたサブグループ (RR 3.31、95% CI 1.18-9.31) を除いて、統計的に有意ではなかったが手術群で精神遅滞のリスクが高いことがわかった (RR 1.67、95% CI 0.73-3.79)。リスクは上昇するものの、これらのグループにおける精神遅滞の絶対頻度は低いものであった。しかしながら、この所見は、外科的精子採取を必要とする重度の男性不妊症が、子孫の精神遅滞のリスク上昇に寄与していることを示唆している。重要なことは、顕微授精や胚凍結保存などの治療要因も、このリスクに影響を与えるようであることである。

同じ研究で、自閉症のリスクが調査され、従来のIVFと比較して、手術で採取した精子と新鮮な胚のサイクルを用いたICSIで妊娠した子供で増加することがわかった(RR 4.60, 95% CI 2.14-9.88)。これらの知見は、単胎児のサブ解析では有意ではなかったが、これも統計的検出力の低下を反映していると思われる。手術で採取した精子で妊娠した子供と射精した精子で妊娠した子供(従来のIVFまたはICSIを使用)を比較すると、手術による採取に関連するリスクの増加が見られた(RR 3.29 95% CI 1.58-6.87)ことから、父親不妊の重症度が自閉症のリスクに対する重要な一因であることが示唆された。

Kissinら(28)は、ARTで妊娠した42,383人の子ども(1997~2006年)における生後5年以内の自閉症診断を調べ、親の年齢、子どもの性別、妊娠・出産経過で調整した後、単胎児(ハザード比[HR] 1.65, 95% CI 1.08-2.52)と多胎児(HR 1.71, 1.10-2.66)で、従来のIVFよりICSIが用いられている場合の自閉症のリスクが全体的に増加することを報告した。重要なことは、男性不妊症の診断と自閉症リスクの増加は、不妊症のタイプ(男性/非男性)と精液採取方法で層別化した場合、関連がなかったことである。例えば、体外受精(顕微授精なし)で妊娠した子供と比較すると、自閉症と顕微授精の関連は、非男性因子で顕微授精で妊娠した子供で強く(HR 1.57, 95% CI 1.18-2.09)、射精された精子を用いた場合(HR 1.41, 95% CI 1.06-1.81)、男性不妊のためにICSIで妊娠した子供(HR 1.23, 95% CI 0.92-1.64)および外科的に採取した精子を用いた場合(HR 1.22, 95% CI 0.65-2.31)で減衰し、統計的に有意ではなくなっています。したがって、男性因子不妊症の診断は非常に幅広い分類であり、曝露変数としての正確性に欠けるようである。このことは、このレビュー全体を通じて念頭に置く必要がある。

さらに2つの研究が、これら両者の前向きコホートの知見と対照的である。1995年から2003年の間に生まれた33,000人以上の不妊治療で妊娠した子どもの精神障害(自閉症、精神遅滞、行動障害)に関するデンマークの大規模研究では、自然妊娠の対照群と比較して、顕微授精で妊娠した子ども、あるいは男性因子不妊で体外受精か顕微授精で妊娠した子どもで個別にどの障害のリスクも増加しなかった(29)。また、Hvidtjornら(30)は、男性不妊症と診断された体外受精または顕微授精で妊娠した子どもの自閉症リスクは、自然妊娠のコントロールと比較して増加しないことを明らかにした。

他の神経発達障害との関連では、現在いくつかの研究がART児の脳性麻痺のリスクを検討している(31)が、我々は不妊の種類によって結果を層別化した1つの研究のみを確認した。その研究では、男性因子不妊による体外受精や顕微授精では、他の原因と比較して脳性麻痺のリスクは高くなく、また顕微授精と通常の体外受精を比較した場合でも、脳性麻痺の症例数は少なかった(32)。

要約すると、いくつかの大規模な集団登録研究では、顕微授精で受精した子供の精神遅滞と自閉症のリスクがわずかに上昇することが報告されている。しかし、これらの知見は一貫して再現されておらず、リスクの上昇に対する男性不妊症の具体的な寄与に関しては、矛盾した結果が得られている。一貫性のない所見の説明としては、男性因子不妊症の診断と記録の違い、子どものフォローアップ期間の違い、神経発達障害の把握の違いなどが考えられる。例えば、ある研究(28)では、患児家族の支援サービスを管理するために構築されたデータベースを利用したため、神経障害の重症度がより高く反映されている可能性があります。しかしながら、これらの結果の重大性を考えると、顕微授精で妊娠した子供の神経発達障害についてさらなる調査を行い、治療の適応を明確にすることが正当化される。

成長、脂肪率、および心臓代謝の健康状態

ART児全体の成長について長い間懸念されている、このグループには早産や低体重児が多いことが知られている(33)。また、動物やヒトの研究から、特定の体外受精や顕微授精の成分が胎児の成長に影響を与える遺伝子のエピジェネティックな変化を誘発することが示唆され(12, 34)。一般集団では、小さく生まれた子供が生後の成長を加速させ、おそらくエピジェネティックな再プログラミングの効果が持続する結果、肥満や後世の心臓代謝系の健康不良のリスクにまで懸念が及ぶ(35)。

顕微授精で妊娠した子どもの小児期の成長パターンを検討した研究は、まだ少ない。単胎児(年齢範囲1~28歳、中央値5歳)の小児成長に関する研究の最近の系統的レビューとメタ分析では、顕微授精で妊娠した子供の体重と身長は自然妊娠した子供と同様であることが判明した(17)。

いくつかの研究では、顕微授精児の出生時体重が低いにもかかわらず、顕微授精群と自然妊娠群で同等の小児体重が観察され、この群では出生後の成長速度が高いことが示された。年齢群別の追加解析では、成長の加速は主に5歳までに起こることが示された。不妊症の種類による影響については、いずれの研究でも検討されていない。

さらに、就学前以降の成長を調べた研究はほとんどなく、これらの研究の多くは、参加率の低さから生じるバイアスの可能性がある。

顕微授精で妊娠した子どもの成長に精子のパラメーターが与える影響を調べた研究は1件しか確認できなかった(24)。妊娠32週以上で生まれた単胎児を対象としたその研究では、精子の供給源や精子濃度で層別化した場合、5歳時の身長と体重はICSI(n=492)群、IVF(n=265)群で大きな差はなかった。

顕微授精で妊娠した子供の脂肪率、血圧、インスリン抵抗性の測定について報告した研究は少ないがある。この文献のほとんどは、ベルギーでBelvaらによって行われた、妊娠32週以降に生まれたICSI受精児の単胎児コホートの繰り返し観察からなる(36-38)。このコホートでは、8歳の時点で顕微授精児は自然妊娠の対照児よりも収縮期血圧と拡張期血圧が高かったが(37)、この差はその後の14歳のフォローアップでは維持されていなかった(38)。

さらに、14年後のフォローアップでは、体組成測定値は顕微授精の女兒で高く、中枢性、末梢性、総脂肪率の感受性を示し、顕微授精の男性、思春期の発達が進んだ女性ともに末梢性脂肪率が高かったと報告した(39)。18歳から22歳の時点で、総コレステロール、中性脂肪、インスリン、HOMA-IR、血圧の平均濃度など、心代謝系危険因子の割合は顕微授精群と自然妊娠群で同等であった(36)。例外は、顕微授精で妊娠した若い男性は、男性対照に比べて高密度リポ蛋白コレステロールの濃度が低かったことである(19.6%対5.6%)。

このコホートでは、顕微授精は主に男性因子不妊に対して行われたが、精液の因子が目的の結果に与える影響については明確に検討されていない。さらに、サンプルサイズが小さく(オリジナルのコホートは2歳児で439人)、各フォローアップポイントでの参加率が低い(例えば、18歳時に参加したICSI対象コホートは30%)ため、調査結果はバイアスの影響を受ける可能性がある。

体外受精や顕微授精で妊娠した子供の1型糖尿病リスクを不妊症の種類で層別化した大規模な集団登録研究をさらに1件確認した

(40)。この研究では、体外受精や顕微授精で妊娠した子どもは、自然妊娠に比べてこの疾患のリスクが高くなることはなく、男性因子不妊を記録した親から妊娠した子ども(妊娠の様式に関係なく)でも、この疾患のリスクは高くないことが明らかにされた。

まとめると、成長因子と心代謝因子を調べた数少ない研究の中で、顕微授精児は出生後の成長が加速し、特に女兒は脂肪率が上昇する危険性があるという証拠がある。これらの結果に対する男性因子不妊症の具体的な影響については、まだ不明である。

男性不妊症

顕微授精の使用が子孫に男性不妊を永続させるかどうかは、この技術が導入されて以来、中心的な関心事となってきた。しかし、特発性男性不妊症における遺伝的およびエピジェネティックな因子の役割に関する知識が不足しているため、これを理解するための努力は妨げられてきた。

ICSIで妊娠した集団が比較的若く、現在、年長者が生殖年齢のピークを迎え始めたところであることも障害になっている。成人になる前は、子供の成熟速度のかなりのばらつきを反映して、どの年齢でもホルモンのパラメーターに大きなばらつきがあることが多い。にもかかわらず、顕微授精で妊娠した男性児のホルモンプロファイルを調べた前向き研究は少数である。Mau Kaiら(41)は、生後3ヶ月の新生児の精巣機能を調べたところ、男性要因で顕微授精を行った87人の男性乳児は、自然妊娠の乳児と比較して、血清テストステロンと自由血清テストステロンが23%から27%減少し、黄体形成ホルモン/テストステロン比は60%減少していた。女性要因の体外受精で妊娠した男性乳児を自然妊娠の同級生と比較した場合、これらのパラメーターに差はなかった。

前述のベルギーで設立されたBelvaらのコホートでは、8歳の時点で、顕微授精で妊娠した男児は自然妊娠の男児と比較して、セルトリ細胞機能の指標であるインヒビンBと抗ミュラーホルモンの濃度に差はなかった(42)、14歳でのその後のフォローアップでも差はなかった(43)。唾液中テストステロン濃度は、14歳の時点でこれらのグループ間で同等であった(44)。顕微授精で妊娠したグループの中で、重度の乏精子症の父親から生まれた男の子とそうでない男の子では、これらのサブグループは小さいが(それぞれn=38とn=20)、インヒビンB、抗ウレリアンホルモン、唾液テストステロンの濃度に明確な差はなかった。

ベルギーのコホートを18-22歳で評価したところ、ICSIで妊娠した男性の精液の質が低下している証拠があり(45)、全体の精子数の中央値、総精子数の中央値、総運動精子数は自然妊娠の同世代の男性の半分であることが判明した。この知見は、年齢、BMI、禁欲期間、生殖器奇形、および解析までの時間などの主要な交絡因子で調整しても強固であった。

解析までの時間、精子の形態、全運動性、進行性運動性、体積などの他のパラメータは、グループ間で顕著な差はなかった。世界保健機構の基準値と比較すると、顕微授精を受けた男性(n=54)は、精子濃度<1500万/ml(OR 2.7, 95% CI 1.1-6.7)、極低精子濃度(<500万/ml)(OR 2.6, 95% CI 0.6-10.7)、精子形態の基準以下(<4% normal)(OR 2.3, 95% CI 0.7-7.9)であることが倍以上あったが、後2者は統計的には有意であったが、比較対象にはなっていない。ICSIの男性は、自然妊娠の男性と比較して、インヒビンBレベルが10パーセント以下、FSHレベルが90パーセント以上である確率も3~4倍高かったが、その差は統計的に有意な範囲内であった(46)。

ICSIで受精した男性のうち、72%は精子濃度が1500万/ml未満の父親から生まれた(48%は500万/ml未満)。

父親の精子パラメータとその息子の精子パラメータの間には、総精子数を除いて強い相関はなく、弱い負の相関しかなかった(45)。さらに父親が重度の乏精子症であっても、息子が低精子濃度である可能性は高くなかった。

同じコホートにおいて、顕微授精で妊娠した8人の精子数が極端に少なく(500万/ml以下)、このうち6人はY染色体欠失の検査を受けましたが、どの参加者にも異常は検出されませんでした。これらの結果から、Y染色体欠失は、先天的なものであれ、de novo変異であれ、顕微授精の息子に見られる精子の質の低下の原因にはならないことが示唆された。

しかし、その後の2つの研究により、顕微授精で妊娠した息子に遺伝性のY染色体欠失があることを示す証拠が得られている。87人の不妊男性と47人の息子を対象とした研究で、片桐ら(8)は父親の3.4%と息子の2.1%にY染色体微小欠失を検出した。さらに、顕微授精で妊娠した44人の息子を対象とした小規模な研究では、1人の息子に部分的な微小欠失があり、その父親にも検出された(26)。

要約すると、顕微授精で妊娠した男児の生殖成績を調べた数少ない研究の中で、精子形成に障害があることを示すいくつかの証拠がある。この理由はまだ不明である。息子にY染色体微小欠失が伝播している証拠がいくつかありますが、これは一貫して見いだされていません。しかし、これは他の遺伝的原因や、父親の特性や治療要因に関連したエピメチレーションの伝達の可能性を排除するものではありません。

すべての研究において、顕微授精を行った子供の数は少なく、また、すべての研究が1回の血液または精液サンプルに依存している。特に精液分析では、精子濃度や精子量が生理的・環境的ストレスに反応して同一人物内で大きく変動することがあるため、このような結果は信頼性に欠ける可能性があります。したがって、既存の研究は、子孫の生殖能力が損なわれていることを示す重要な最初の証拠を提供しているが、この知見はより大規模な研究で確認する必要がある。

結論

男性不妊が子孫の長期的な健康に及ぼす影響に関する現在の知識は、不妊とその治療法である顕微授精の影響を切り離すことができないため、曇った状態になっています。最近の大規模な集団ベースの登録研究からの証拠は、重度の男性因子不妊と顕微授精の使用の両方が、子供の精神遅滞と自閉症のリスクのわずかな増加に寄与する可能性を示唆していますが、これらの因子の相対的寄与については一貫した所見が得られていません。他の健康上の成果、特に幼児期以降の時期について調査した文献ははるかに少ない。しかし、特に顕微授精で妊娠した女兒の思春期における身体組成の変化や、顕微授精で妊娠した成人男性における精子異常の存在に関する新たな証拠は、さらなる調査を保証するものである。これらの結果に対する父親要因の具体的な寄与はまだ不明である。

男性因子以外の不妊症に対する顕微授精の急速な普及に伴い、小児期の転帰に対する父親の特性や治療因子の影響を見極めることがますます可能になると思われます。そのためには、包括的な追跡調査をサポートし、十分なサンプルサイズを達成するために、集団登録と縦断的臨床研究への持続的な投資が必要となります。また、これらの関係を解明するためには

精液パラメータの評価と報告の標準化 (47)、不妊治療の適応症の包括的な特徴づけ、および適切な対照群の慎重な構築のための継続的な取り組みが必要である。

男性因子による顕微授精と非男性因子による顕微授精を他の治療過程（凍結保存など）とマッチングさせて妊娠した子供の転帰を比較することで、男性不妊の寄与について信頼できる結論を導き出すための重要な情報が得られるだろう。

男性不妊症が子孫の生涯の健康に及ぼす影響について信頼できる結論を得るための重要な情報を提供する。顕微授精が直接的にリスクに寄与する可能性があるという示唆的な証拠を考慮すると、顕微授精の普及が必要である。

より低侵襲な治療で妊娠できたはずのカップルに顕微授精が広く行われていることが、この必要性を際立たせている。

REFERENCES

1. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mahmoud AMA. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2000.
2. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:1693-7.
3. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferlat ML, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 1991;6:811-6.
4. Anderson JE, Farr SL, Jamieson DJ, Warner L, Macaluso M. Infertility services reported by men in the United States: national survey data. *Fertil Steril* 2009;91:2466-70.
5. Leung AK, Henry MA, Mehta A. Gaps in male infertility health services research. *Transl Androl Urol* 2018;7:S303-9.
6. Cooper TG, Noonan E, Von Eckardstein S, Auger J, Baker HWG, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 2010;16:231-45.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e18-25.
8. Katagiri Y, Neri QV, Takeuchi T, Schlegel PN, Megid WA, Kent-First M, et al. Y chromosome assessment and its implications for the development of ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2004;8:307-18.
9. Foresta C, Garolla A, Bartoloni L, Bettella A, Ferlin A. Genetic Abnormalities among Severely Oligospermic Men Who Are Candidates for Intracytoplasmic Sperm Injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:152-6.
10. Ray PF, Toure A, Metzler-Guillemain C, Mitchell MJ, Arnoult C, Coutton C. Genetic abnormalities leading to qualitative defects of sperm morphology or function. *Clin Genet* 2017;91:217-32.
11. Thompson JG, Kind KL, Roberts CT, Robertson SA, Robinson JS. Epigenetic risks related to assisted reproductive technologies: short- and long-term consequences for the health of children conceived through assisted reproduction technology: more reason for caution? *Hum Reprod* 2002;17:2783-6.
12. Chen M, Heilbronn LK. The health outcomes of human offspring conceived by assisted reproductive technologies (ART). *J Dev Orig Health Dis* 2017;8:388-402.
13. Whitelaw N, Bhattacharya S, Hoad G, Horgan GW, Hamilton M, Haggarty P. Epigenetic status in the offspring of spontaneous and assisted conception. *Hum Reprod* 2014;29:1452-8.
14. Rumbold AR, Moore VM, Whitrow MJ, Oswald TK, Moran LJ, Fernandez RC, et al. The impact of specific fertility treatments on cognitive development in childhood and adolescence: a systematic review. *Hum Reprod* 2017;32:1489-507.
15. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of intra-cytoplasmic sperm injection-conceived offspring compared with in vitro fertilization-conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology* 2017;5:610-21.
16. Catford SR, McLachlan RI, O'Bryan MK, Halliday JL. Long-term follow-up of ICSI-conceived offspring compared with spontaneously conceived offspring: a systematic review of health outcomes beyond the neonatal period. *Andrology* 2018;6:635-53.
17. Bay B, Lyngsø J, Hohwü L, Kesmodel U. Childhood growth of singletons conceived following in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2019;126:158-66.
18. Boulet SL, Mehta A, Kissin DM, Warner L, Kawwass JF, Jamieson DJ. Trends in use of and reproductive outcomes associated with intracytoplasmic sperm injection. *JAMA* 2015;313:255.
19. Evers JL. Santa Claus in the fertility clinic. *Hum Reprod* 2016;31:1381-2.
20. Sutcliffe AG, Taylor B, Saunders K, Thornton S, Lieberman BA, Grudzinskas JG. Outcome in the second year of life after in-vitro fertilisation

21. Sutcliffe AG, Saunders K, McLachlan R, Taylor B, Edwards P, Grudzinskas G, et al. A retrospective case-control study of developmental and other outcomes in a cohort of Australian children conceived by intracytoplasmic sperm injection compared with a similar group in the United Kingdom. *Fertil Steril* 2003;79:512–6.
22. Bonduelle M, Ponjaert I, Steirteghem AV, Derde MP, Devroey P, Liebaers I. Developmental outcome at 2 years of age for children born after ICSI compared with children born after IVF. *Hum Reprod* 2003;18:342–50.
23. Leslie GI, Gibson FL, McMahon C, Cohen J, Saunders DM, Tennant C. Children conceived using ICSI do not have an increased risk of delayed mental development at 5 years of age. *Hum Reprod* 2003;18:2067–72.
24. Wennerholm UB. Paternal sperm concentration and growth and cognitive development in children born with a gestational age more than 32 weeks after assisted reproductive therapy. *Hum Reprod* 2006;21:1514–20.
25. Woldringh GH, Hovers M, Janssen AJWM, Reuser JJCM, De Groot SAF, Steiner K, et al. Follow-up of children born after ICSI with epididymal spermatozoa. *Hum Reprod* 2011;26:1759–67.
26. Palermo GD, Neri QV, Takeuchi T, Squires J, Moy F, Rosenwaks Z. Genetic and epigenetic characteristics of ICSI children. *Reprod Biomed Online* 2008;17:820–33.
27. Sandin S, Nygren KG, Iliadou A, Hultman CM, Reichenberg A. Autism and mental retardation among offspring born after in vitro fertilization. *JAMA* 2013;310:75–84.
28. Kissin DM, Zhang Y, Boulet SL, Fountain C, Bearman P, Schieve L, et al. Association of assisted reproductive technology (ART) treatment and parental infertility diagnosis with autism in ART-conceived children. *Hum Reprod* 2015;30:454–65.
29. Bay B, Mortensen EL, Hvidtjorn D, Kesmodel US. Fertility treatment and risk of childhood and adolescent mental disorders: register based cohort study. *BMJ* 2013;347:f3978.
30. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel D, Schieve LA, Svaerke C, Ernst E, et al. Risk of autism spectrum disorders in children born after assisted conception: a population-based follow-up study. *J Epidemiol Community Health* 2011;65:497–502.
31. Hvidtjorn D, Schieve L, Schendel D, Jacobsson B, Svaerke C, Thorsen P. Cerebral palsy, autism spectrum disorders, and developmental delay in children born after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:72–83.
32. Hvidtjorn D, Grove J, Schendel DE, Vaeth M, Ernst E, Nielsen LF, et al. Cerebral palsy among children born after in vitro fertilization: the role of preterm delivery—a population-based, cohort study. *Pediatrics* 2006;118:475–82.
33. Pinborg A, Wennerholm UB, Romundstad LB, Loft A, Aittomaki K, Soderstrom-Anttila V, et al. Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:87–104.
34. Bloise E, Feuer SK, Rinaudo PF. Comparative intrauterine development and placental function of ART concepti: implications for human reproductive medicine and animal breeding. *Hum Reprod Update* 2014;20:822–39.
35. Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, et al. Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:17046–9.
36. Belva F, Bonduelle M, Provyn S, Painter RC, Tournaye H, Roelants M, et al. Metabolic syndrome and its components in young adults conceived by ICSI. *Int J Endocrinol* 2018;2018:1–8.
37. Belva F, Henriët S, Liebaers I, Van Steirteghem A, Celestin-Westreich S, Bonduelle M. Medical outcome of 8-year-old singleton ICSI children (born >or=32 weeks' gestation) and a spontaneously conceived comparison group. *Hum Reprod* 2007;22:506–15.
38. Belva F, Roelants M, De Schepper J, Roseboom TJ, Bonduelle M, Devroey P, et al. Blood pressure in ICSI-conceived adolescents. *Hum Reprod* 2012;27:3100–8.
39. Belva F, Painter R, Bonduelle M, Roelants M, Devroey P, De Schepper J. Are ICSI adolescents at risk for increased adiposity? *Hum Reprod* 2012;27:257–64.
40. Kettner LO, Matthiesen NB, Ramlau-Hansen CH, Kesmodel US, Bay B, Henriksen TB. Fertility treatment and childhood type 1 diabetes mellitus: a nationwide cohort study of 565,116 live births. *Fertil Steril* 2016;106:1751–6.
41. Mau Kai C, Main KM, Andersen AN, Loft A, Skakkebaek NE, Juul A. Reduced serum testosterone levels in infant boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2598–603.
42. De Schepper J, Belva F, Schiettecatte J, Anckaert E, Tournaye H, Bonduelle M. Testicular growth and tubular function in prepubertal boys conceived by intracytoplasmic sperm injection. *Horm Res* 2009;71:359–63.
43. Belva F, Bonduelle M, Painter RC, Schiettecatte J, Devroey P, De Schepper J. Serum inhibin B concentrations in pubertal boys conceived by ICSI: first results. *Hum Reprod* 2010;25:2811–4.
44. Belva F, Bonduelle M, Schiettecatte J, Tournaye H, Painter RC, Devroey P, et al. Salivary testosterone concentrations in pubertal ICSI boys compared with spontaneously conceived boys. *Hum Reprod* 2011;26:438–41.
45. Belva F, Bonduelle M, Roelants M, Michielsen D, Van Steirteghem A, Verheyen G, et al. Semen quality of young adult ICSI offspring: the first results. *Hum Reprod* 2016;31:2811–20.
46. Belva F, Roelants M, De Schepper J, Van Steirteghem A, Tournaye H, Bonduelle M. Reproductive hormones of ICSI-conceived young adult men: the first results. *Hum Reprod* 2017;32:439–46.
47. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance—challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* 2017;23:660–80.