

症例から学ぶ生殖医学

## 2) 不妊 抗精子抗体

座長：群馬大学教授  
峯岸 敬自治医科大学  
産科婦人科助教授  
柴原 浩章コメンテーター：山口大学教授  
杉野 法広

### はじめに

種の保存という観点から、配偶子形成から受精・着床に至る妊娠の成立過程において、生体ではこれらを排除する免疫現象は通常は起こらない。ところが男性では自らの精子が自己抗原として関与したり、女性では自己抗原である卵子、あるいは非自己抗原である精子や受精卵等の生殖関連抗原により感作される場合がある。

この中で抗精子抗体は、男性においては自己抗体として、女性においては同種抗体として産生され、精子が本来有する運動や受精等の機能に対して抑制あるいは阻害的に作用する結果、免疫性不妊発症の一因となる。

本稿では不妊カップルにおける抗精子抗体の役割について、抗体の多様性と性差という2つのキーワードを中心として解説する。

### 1. 抗精子抗体の臨床的特徴

抗精子抗体による不妊症の臨床的特徴を表1ならびに表2に示すが、女性側・男性側でいくつかの相違点が存在する。後述のように、検出に際し女性では血清、男性では精子を検体とする相違がある。不妊発症機序は女性の性器管内における精子通過障害や受精以後の障害などの共通点もあるが、加えて男性では精子無力症の原因となることがある。治療法は女性ではIVF-ET、男性ではICSI-ETへの依存度が高い。すなわち臨床的には性差が存在すると考え対応する必要がある。

### 2. 抗精子抗体の多様性

抗精子抗体の臨床的役割を理解するうえで、その多様性、すなわち抗精子抗体とはさまざまな特徴を有する抗体の集合と認識することが重要である。例えば女性の血中に認める抗精子抗体には、精子不動化抗体、受精障害抗体、精子凝集抗体など不妊症の発生と関連

Anti-sperm antibodies

Hiroaki SHIBAHARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical School, Tochigi

Key words : Anti-sperm antibodies · Heterogeneity · Gender difference ·  
IVF-ET · ICSI-ET

**(表1) 女性側の抗精子抗体の臨床的特徴**

<p>(1) 検査法</p> <p>a) 血中精子不働化抗体測定の有用性が高い。</p> <p>b) 治療法決定のため、SI<sub>50</sub> 値の測定により患者のもつ抗体価の強弱、および自然変動パターンを把握する。</p> <p>(2) 不妊発症機序</p> <p>a) 性器管内精子通過障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ PCT 不良, PSRT 不良</li> <li>・ AIH に抵抗性 (特に抗体価が高い時期)</li> </ul> <p>b) 受精以後の障害</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 受精障害 (IVF では患者血中抗体の混入に注意)</li> <li>・ 胚発生障害 (抗体存在下での培養)</li> <li>・ 着床障害 (精子の抗原性は受精卵に移行)</li> <li>・ 流産発生 (最近の論文では否定的)</li> </ul> <p>(3) 治療法</p> <p>IVF-ET の有用性は抗体価にかかわらず高いが、低抗体価の時期には AIH により妊娠成立が期待できる。</p>
--

**(表2) 男性側の抗精子抗体の臨床的特徴**

<p>(1) 検査法</p> <p>a) 一次スクリーニング検査</p> <p>射出精子細胞膜上に結合する抗精子抗体の検出法として、直接イムノビーズテスト (D-IBT) を行う。</p> <p>b) 治療法決定のための二次検査</p> <p>PCT により精子通過障害を判定する。</p> <p>HZA により受精障害を判定する。</p> <p>(2) 不妊発症機序</p> <p>a) 造精機能障害 (射出精子濃度をみる限り否定的)</p> <p>b) 精子無力症 (精子不働化抗体結合の場合、ほぼ必発)</p> <p>c) 性器管内精子通過障害 (表 1 に準ず)</p> <p>d) 受精以後の障害 (表 1 に準ず)</p> <p>(3) 治療法</p> <p>a) HZA 不良: ICSI</p> <p>b) HZA 良好で PCT 良好: タイミング指導</p> <p>c) HZA 良好で PCT 不良: AIH</p>
---

するもの以外に、不妊症と関連しない非特異的な抗精子抗体が存在する。

不妊女性の血中に存在する精子不働化抗体にも多様性がある。たとえば抗体による受精阻害作用について、樹立した精子不働化モノクローナル抗体で検討した結果、精子不働化抗体自身が受精障害作用も発揮する場合と、逆に精子は不働化するが受精障害には全く関係しない抗体が存在した<sup>1)2)</sup>。これらの多様性の原因として、精子細胞膜上に存在する対応抗原が単一ではなく、複数存在することに起因すると推定できる<sup>3)</sup>。

不妊男性においても、射出精子上に存在する抗精子抗体自身、あるいはその受精障害作用について、さまざまな多様性が存在する<sup>4)~6)</sup>。例えば射出精子上に抗精子抗体が結合す

る場合、その患者血中にも同一の抗体を検出できる場合もあれば、全く検出できない、すなわち局所だけに抗体が存在する男性がいる。男性の場合、臨床的に問題となるのは血中抗精子抗体の存在より、むしろ射出精子上に抗精子抗体が結合するため、女性の性器管内に侵入してから運動機能や受精機能が障害される場合である。

その他に抗精子抗体が多様性を示す点として、抗体の結合部位(頭部・中片部・尾部)、抗体のイムノグロブリン(Ig)クラス(A・G・M)、抗体結合精子が全体に占める割合、抗体が生物活性を有するか、などさまざまである<sup>4)</sup>。なお射出精子上の抗精子抗体が生物作用を示す、すなわち精子を不動化する場合があり、患者はさまざまな程度の精子無力症を呈する<sup>5)</sup>。

### 3. 抗精子抗体の検出法

#### 1) 女性側

血中の精子不動化抗体を検出する精子不動化試験(SIT ; sperm immobilization test)<sup>7)</sup>を実施する。SITで陽性と判定した場合には次に抗体価の定量を行うが、定量的精子不動化試験<sup>8)</sup>によりSI<sub>50</sub>値(50%精子不動化値)を測定する。SI<sub>50</sub>値には個人差、および周期的変動があり、治療方針決定のうえで重要である。

#### 2) 男性側

射出精子上の精子結合抗体を、直接イムノビーズテスト(D-IBT ; direct immunobead test)<sup>9)</sup>により検出するが、この方法は、精子細胞膜に結合する抗精子抗体すべてを検出する。したがってあくまでスクリーニング検査と位置づけ、不妊発症と関係する抗精子抗体保有男性を特定するためには、二次検査として精子の頸管粘液内通過能、および受精機能を評価し、治療方針決定の参考とする<sup>10)</sup>。

なお以上の検出法による女性側血中精子不動化抗体、および男性側の射出精子によるD-IBTの陽性率は、おのおの約3%である。

### 4. 抗精子抗体による不妊機序

#### 1) 女性側

精子不動化抗体による主な不妊機序は、まず膣～子宮頸管内で分泌される抗体が精子に結合し運動機能を障害するため、PCT(post-coital test)の成績不良の一因となる<sup>11)</sup>。また子宮腔～卵管内でも抗体は分泌され、子宮内人工授精(IUI ; intra-uterine insemination)後に卵管内での精子通過が障害されうる。抗体価の上昇に伴い腹水中精子回収試験(PSRT ; peritoneal sperm recovery test)の結果はより不良となることも判明している<sup>12)</sup>。したがって精子不動化抗体が陽性でも、その抗体価が低ければIUIによる妊娠成立も期待できるが、抗体価が高い女性に対しては、IUIの有効性は低い。

卵管内で精子が卵子に接近できた場合でも、精子不動化抗体が結合した精子は、受精障害作用により透明帯に結合できないことが多い<sup>1)2)13)14)</sup>。

#### 2) 男性側

男性の場合、射出精子上に抗精子抗体が結合するため、女性の性器管内に侵入してから通過障害や受精障害などの影響を受ける。ただし抗精子抗体が結合しない精子の比率が高ければ、それらの影響を受けにくい。例えばIgのクラスにかかわらず、D-IBTの結果80%以上の精子に結合を認める場合、受精障害が生じやすい<sup>6)</sup>。

一方、射出精子に精子不動化抗体が結合する場合、先述のように精子無力症の原因となる<sup>5)</sup>。

**5. 抗精子抗体保有者の治療法**

**1) 女性側**

精子不動化抗体を保有する不妊女性の治療指針を図1に示す。

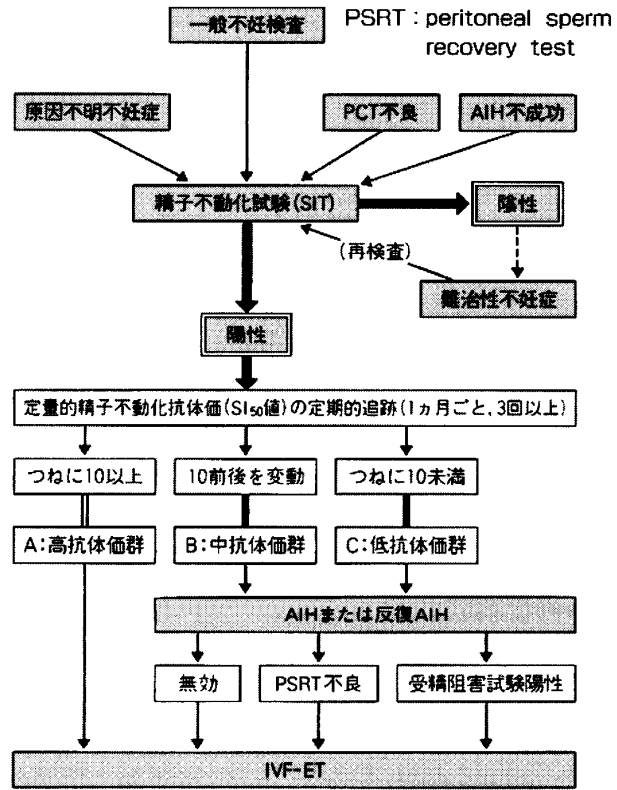
不妊女性の血中抗体価(SI<sub>50</sub>値)を経時的に測定すると、自己免疫疾患における寛快・増悪と同様の自然変動を認める<sup>15)</sup>。SI<sub>50</sub>値の変動レベルと、AIHやIVF-ETによる治療結果との関係を調査した結果、SI<sub>50</sub>値=10を境界として治療成績に著しい特徴が存在した<sup>16)</sup>。すなわちSI<sub>50</sub>値が常に10以上を示す高抗体価群の患者ではAIHによる妊娠成立は皆無であり、逆に常に10未満を示す低抗体価群では症例あたり約20%程度のAIH妊娠が期待できる。また10前後での変動パターンを示す中抗体価群でも、AIHによる妊娠成立の可能性はある。

現在までのところ、治療法の選択に関するランダム化試験はない。したがって現時点においては上述の結果から、SI<sub>50</sub>値の低～中抗体価群に対する治療は、数周期の施行をめぐりAIHから開始する。なおAIHの工夫として、2～3時間の間隔において2回授精を行う反復AIHと呼ぶ方法がある<sup>16)</sup>。これは初回に性器管内に注入した精子、精漿による抗体の中和効果を期待するものである。なおAIHの反復不成功患者、および高抗体価群に対する治療として、IVF-ETの適応は妥当と考える。

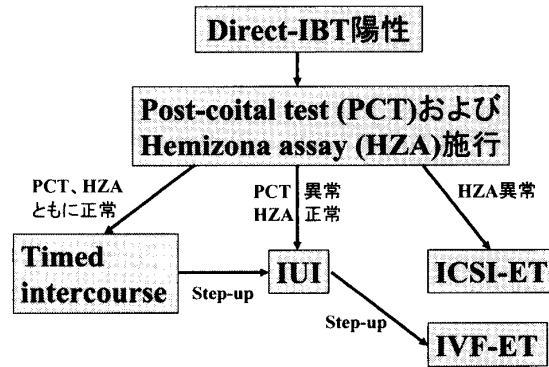
**2) 男性側**

射出精子結合抗体を保有する不妊男性の治療指針を図2に示す。

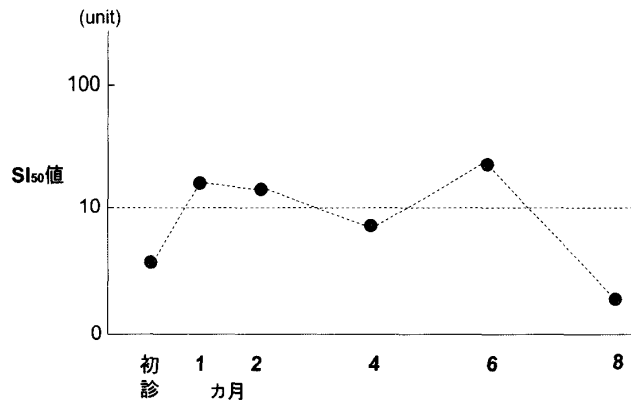
射出精子上に精子結合抗体を有する不妊男性においては、受精障害の有無が治療方針の決定因子となる<sup>10)</sup>。すなわち受精障害がなければ、他の精液所見やPCTの結果に基づきAIHの適応を検討する。受精障害を確認した場合、AIHまでの治療が奏効する可能性は極めて低いため、ARTの適応と考えてよい。この場合、理論的にはICSIを選択すべきであろう。



(図1) 精子不動化抗体保有不妊婦人の治療指針



(図2) 抗精子抗体保有不妊男性の治療指針



(図3) 症例1の精子不働化抗体価(SI<sub>50</sub>値)の経時的変動

(表3) 抗精子抗体：診療のポイント

- |   |
|---|
| <p>① 次の場合は抗精子抗体の存在を疑う。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 原発性不妊</li> <li>・ 原因不明の長期不妊</li> <li>・ 精子通過障害 (PCT 不良, AIH 不成功)</li> <li>・ 一般精液所見から予想不能の受精障害</li> </ul> <p>② 検査・治療法は性差を考慮し対応する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 女性；血中精子不働化抗体価による治療法選択</li> <li>・ 男性；精子結合抗体のPCTとHZAへの影響から</li> </ul> |
|---|

なお受精障害の有無を検査する方法として、ヒト精子の同種透明帯への結合能をみる hemizona assay (HZA)<sup>17)</sup>は、歴史的にも抗精子抗体や抗透明帯抗体による受精阻害作用の研究に用いられてきた経緯から、信頼度の高い検査法のひとつである。

## 6. ケース・スタディー

〔症例1 女性(31歳)〕0経妊，不妊期間5年。前医で原因不明不妊症の診断。Timed intercourse (TI)数周期，AIH 6周期不成功で当科紹介。内分泌検査，HSG，精液所見は正常。CMは質・量とも正常だが，PCT不良。妻血中精子不働化抗体陽性，夫直接イムノビーズテスト(D-IBT)陰性。妻の血中抗体価(SI<sub>50</sub>値)の経時的変動を図3に示す。中抗体価群(B群)との判定から，反復AIHを3周期施行も妊娠に至らず，IVF-ET適応とした。初回採卵7個。卵丘細胞に付着する血液成分を十分洗浄し媒精，受精5個。Day 3に得た形態良好胚5個のうち選択的2個胚移植した結果，単胎妊娠が成立した。

〔症例2 男性(33歳)〕妻(31歳)0経妊，不妊期間4年。前医で原因不明不妊症の診断。TI数周期，AIH 10周期の後，腹腔鏡検査でも原因特定できずIVF施行。採卵数9個，精液所見も正常だったが，受精卵得られず当科紹介。妻血中精子不働化抗体陰性，夫D-IBT陽性(IgG 98%，IgA 64%，IgM 8%)。HZAで夫精子の透明帯結合能障害を確認のうえ，ICSI-ET適応とした。初回採卵11個。M-II卵10個にICSI施行し，Day 3に得た形態良好胚6個のうち選択的2個胚移植した結果，単胎妊娠が成立した。

## 7. まとめ

不妊女性の約3%に血中精子不働化抗体が存在し、PCT不良・IUI抵抗性である。患者の抗体価把握が重要である。一方、不妊男性にも約3%に射出精子上の精子結合抗体が存在し、PCT不良・受精障害と関連することがある。表3に抗精子抗体の診療のポイントをあげた。抗体の多様性、ならびに性差の理解が望まれる。

### 《参考文献》

1. Shibahara H, Burkman LJ, Isojima S, Alexander NJ. Effects of sperm-immobilizing antibodies on sperm-zona pellucida tight binding. *Fertil Steril* 1993 ; 60 : 533—539
2. Shibahara H, Shigeta M, Inoue M, Hasegawa A, Koyama K, Alexander NJ, Isojima S. Diversity of the blocking effects of antisperm antibodies on fertilization in human and mouse. *Hum Reprod* 1996 ; 11 : 2595—2599
3. Shibahara H, Sato I, Shetty J, Naaby-Hansen S, Herr JC, Wakimoto E, Koyama K. Two-dimensional electrophoretic analysis of sperm antigens recognized by sperm immobilizing antibodies detected in infertile women. *J Reprod Immunol* 2002 ; 53 : 1—12
4. Shibahara H, Tsunoda T, Taneichi A, Hirano Y, Ohno A, Takamizawa S, Yamaguchi C, Tsunoda H, Sato I. Diversity of antisperm antibodies bound to sperm surface in male immunological infertility. *Am J Reprod Immunol* 2002 ; 47 : 146—150
5. Shibahara H, Hirano Y, Takamizawa S, Sato I. Effect of sperm-immobilizing antibodies bound to the surface of ejaculated human spermatozoa on sperm motility in immunologically infertile men. *Fertil Steril* 2003 ; 79 : 641—642
6. Shibahara H, Shiraishi Y, Hirano Y, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M. Diversity of the inhibitory effects on fertilization by anti-sperm antibodies bound to the surface of ejaculated human sperm. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 1469—1473
7. Isojima S, Li TS, Ashitaka Y. Immunologic analysis of sperm immobilizing factor found in sera of women with unexplained sterility. *Am J Obstet Gynecol* 1968 ; 101 : 677—683
8. Isojima S, Koyama K. Quantitative estimation of sperm immobilizing antibody in the sera of women with sterility of unknown etiology : the 50% sperm immobilization unit (SI<sub>50</sub>). *Excerpta Med Int Congr Ser* 1974 ; 370 : 10—15
9. Bronson RA, Cooper GW, Rosenfeld D. Detection of sperm specific antibodies on the spermatozoa surface by immunobead binding. *Arch Androl* 1982 ; 9 : 61
10. Shibahara H, Shiraishi Y, Suzuki M. Diagnosis and treatment of immunologically infertile males with antisperm antibodies. *Reprod Med Biol* 2005 ; 4 : 133—141
11. Koyama K, Ikuma K, Kubota K, Isojima S. Effect of antisperm antibodies on

- sperm migration through cervical mucus. *Excerpta Med Int Congr Ser* 1979 ; 512 : 705—708
12. Shibahara H, Shigeta M, Toji H, Koyama K. Sperm immobilizing antibodies interfere with sperm migration from the uterine cavity through the Fallopian tubes. *Am J Reprod Immunol* 1995 ; 34 : 120—124
  13. Taneichi A, Shibahara H, Hirano Y, Suzuki T, Obara H, Fujiwara H, Takami-zawa S, Sato I. Sperm immobilizing antibodies in the sera of infertile women cause low fertilization rates and poor embryo quality in vitro. *Am J Reprod Immunol* 2002 ; 47 : 46—51
  14. Taneichi A, Shibahara H, Takahashi K, Sasaki S, Kikuchi K, Sato I, Yoshizawa M. Effects of sera from infertile women with sperm immobilizing antibodies on fertilization and embryo development in vitro in mice. *Am J Reprod Immunol* 2003 ; 50 : 146—151
  15. Koyama K, Kubota K, Ikuma K, Shigeta M, Isojima S. Application of the quantitative sperm immobilization test for follow-up study of sperm immobilizing antibody in the sera of sterile women. *Int J Fertil* 1988 ; 33 : 201—206
  16. Kobayashi S, Bessho T, Shigeta M, Koyama K, Isojima S. Correlation between quantitative antibody titers of sperm immobilizing antibodies and pregnancy rates by treatment. *Fertil Steril* 1990 ; 54 : 1107—1113
  17. Burkman LJ, Coddington CC, Franken DR, Kruger TF, Rosenwaks Z, Hodgen GD. The hemizona assay (HZA) : development of a diagnostic test for the binding of human spermatozoa to the human hemizona pellucida to predict fertilization potential. *Fertil Steril* 1988 ; 49 : 688—697
-