

男子不妊症患者の臨床統計

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 河田幸道教授)

高橋 義人, 長谷 行洋, 小林 覚, 篠田 育男
石原 哲, 林 秀治, 張 邦光, 小林 克寿
山羽 正義, 竹内 敏視, 徳山 宏基, 栗山 学
兼松 稔, 坂 義人, 河田 幸道

CLINICAL STUDY OF MALE STERILITY PATIENTS

Yoshito TAKAHASHI, Yukihiro NAGATANI, Satoru KOBAYASHI,
Ikuo SHINODA, Satoru ISHIHARA, Hideji HAYASHI,
Pang-hong CHO, Katsutoshi KOBAYASHI, Masayoshi YAMAHA,
Hiroki TOKUYAMA, Manabu KURIYAMA, Minoru KANEMATSU,
Yoshihito BAN and Yukimichi KAWADA

*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director : Prof. Y. Kawada)*

We report the results of a clinical study of the male sterility in our institute during the past 55 months. A total of 187 male patients consulted us with the complaint of sterility, and the semen of 173 patients was examined, sixty two cases were diagnosed as azoospermia, 34 as severe oligozoospermia, 17 as moderate oligozoospermia and 60 cases as normospermia. Based upon the results of semen examination, endocrinological examination and so on, 78 cases were diagnosed as idiopathic spermatogenetic dysfunction. Serum follicle stimulating hormone (FSH) levels in azoospermia patients were significantly higher than those of normal males statistically, and the serum FSH level was considered to correlate with the damage of spermatogenesis.

We performed serial treatment using kallikrein and/or human chorionic gonadotropin, on 44 patients. Only patient, who was treated with a high dose kallikrein, succeeded in impregnating his spouse.

Four of our patients with oligozoospermia had received chemotherapy for testicular cancer. Recently, with the progress of anticancer chemotherapy, curative cases have increased gradually. However, because of adverse reaction, oligozoospermia cases have also increased. Considering the quality of life, the management of the sterility may be very important.

(Acta Urol. Jpn. 35: 83-89, 1989)

Key words: Male sterility, Clinical study

緒 言

近年, 出生率の低下が指摘されているが, その一方で挙児を希望する患者は決して少なくなく, またその望みは切実である. 今回われわれはこの切実な悩みを持って, 泌尿器科を受診した男子不妊症患者について臨床的に検討を加えたので報告する.

対 象

1983年1月より1987年7月末までの4年7カ月の間

に岐阜大学泌尿器科を受診した, 挙児希望を主訴とする男子患者 187 例について, 臨床的検討を加えた.

結 果

1. 患者数

過去5年間の外来患者の推移と, 不妊症症例の推移を示した (Fig. 1). のべ238例, 実数 187 例が受診しており, 平均すると, 外来患者の 2.1%を占めている. 外来患者に占める不妊症症例の比率は 1.5%前後から 2.5%前後へと増加してきている. 不妊症症例総

数も、1984年から1986年にかけては着実に増加しており、本年もすでに1983年、1984年の総不妊症患者数に

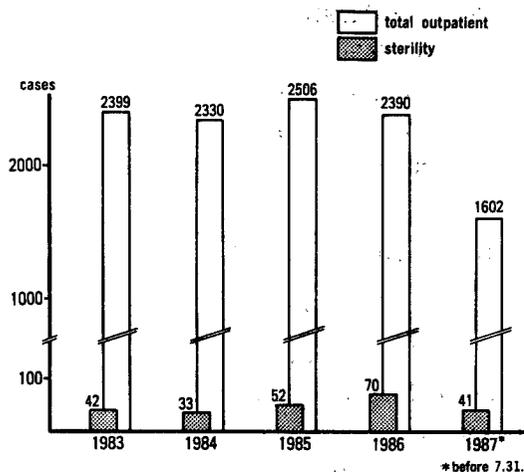


Fig. 1. Patients with male sterility

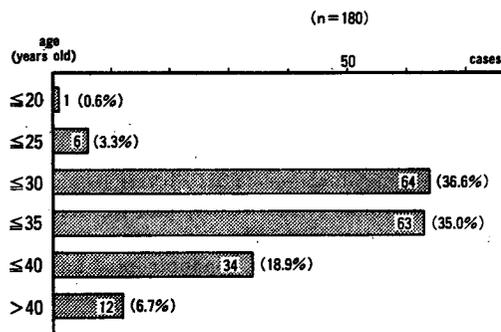


Fig. 2. Age distribution

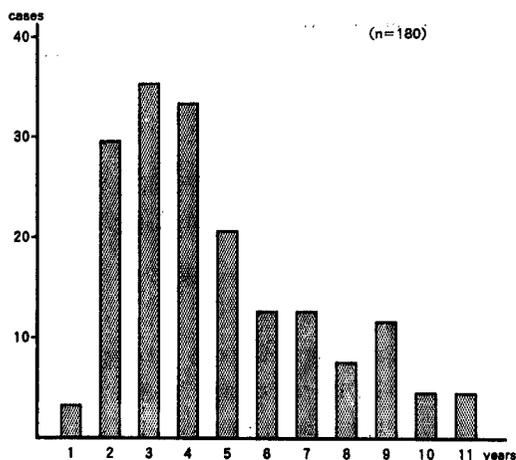


Fig. 3. Duration of sterility

匹敵する数の患者が、受診している。vasectomy 後の7例を除いた180例について以下の検討を行った。

2. 年齢

Fig. 2 に患者の年齢分布を示した。25歳から35歳に多く、71.6%を占めた。平均年齢は33.06歳であり配偶者の平均年齢は28.93歳であった。

3. 不妊期間

不妊期間について検討した (Fig. 3)。以前に妊娠既往を認めた症例については出産後もしくは中絶後を不妊期間とした。最短は9カ月であり、最長は10年3カ月であった。平均すると3年9カ月であった。

4. 既往歴

既往歴についてみると、特に異常を認めない症例が132例 (73.3%) あった。下部尿路、性器に何らかの既往を認めたものが48例 (26.7%) あった。特に不妊症と大きくかかわるとされている耳下腺炎、睾丸炎の既往を認める症例が13例 (7.2%) あった。以前に妊娠の既往を認める症例が12例 (6.7%) あり、これらの症例には特に異常は認められなかった (Table 1)。

5. 現症

現症において、何らかの異常を認める症例は39例あり、性器炎症を認めるものが8例 (4.4%) であった。内訳は睾丸炎もしくは副睾丸炎が2例 (1.1%)、前立腺炎もしくは尿道炎が6例 (3.3%) であった。不妊症の原因として指摘されることの多い精索静脈瘤、精

Table 1. Past history

(n=180)	
Nothing particular	132 (73.3%)
Parotitis and/or orchitis	13 (7.2%)
Operation for varicocele	4 (2.2%)
Inguinal hernioplasty	3 (1.7%)
Orchiopexy	5 (2.8%)
Prostatitis and/or urethritis	6 (3.3%)
Orchiectomy due to testis cancer*	5 (2.8%)
Pregnancy; same partner	5
another partner	7

* Including one case which was received RPLND

Table 2. Present status

(n=180)	
Nothing particular	141 (78.3%)
Epididymitis or orchitis	2 (1.1%)
Prostatitis and/or urethritis	6 (3.3%)
Varicocele	7 (3.9%)
Hydrocele	3 (1.7%)
Cryptorchidism	2 (1.1%)
Small testis	19 (10.6%)

索水腫, 停留精巣はそれぞれ7例(3.9%), 3例(1.7%), 2例(1.1%)であり, 睾丸の発育不全が認められた症例は19例(10.6%)であった(Table 2).

6. 配偶者の既往歴および現症

配偶者が婦人科において精査を受けている症例は159例あり, うち121例(76.1%)については異常は認められなかった. 婦人科において指摘された異常は子宮発育不全11例(6.1%), 卵管狭窄症7例(3.9%), 生理不順13例(7.2%), 卵巣嚢胞に対する片側付属器摘出術後例1例(0.6%), 習慣性流産6例(3.3%)であった(Table 3).

7. 精液検査所見

性交渉障害が認められなかった173例に精液検査を施行した. 3日から7日の禁欲期間をおいたのち, 受診日の朝用手法にてコンドームを用いずに採取した精液を検体として検査を施行した.

精液量の平均は3.2 mlであった. 禁欲期間をおいたにもかかわらず2 ml以下の症例が30例あった. この30例のうち精子数の検討などにより, 正常と診断されたものが17例あり, 射精後の尿検査にて尿中に精子を認めた逆行性射精が7例あった(Fig. 4). 精子濃度の総平均は1 mlあたり 10×10^6 個であった. azoospermia が62例(35.8%), 1 mlあたり 10×10^6 個以下の severe oligozoospermia が34例(19.8%), 20×10^6 個以下の moderate oligozoospermia が17例

(9.8%), 20×10^6 個以上認めた normospermia が60例(34.7%)であった(Fig. 5). 運動率は総平均で37%であったが, azoospermia 症例を対象からはずして検討すると, 平均は57.4%となった(Fig. 6). 奇形率の総平均は10%であるが, azoospermia を対象からはずすと, 平均は14.0%となった(Fig. 7). azoospermia 62例のうち逆行性射精7例を除いた55例についてさらに検討を加えた. 年齢には oligozoospermia, normospermia と比して差はみられず, 既

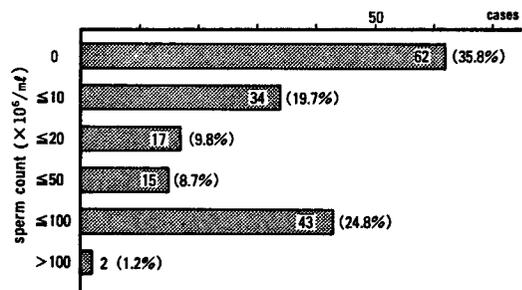


Fig. 5. Distribution of sperm count

Table 3. Partner's gynecological condition

(n=180)	
Consulted to gynecologist	159
Almost normal	121 (76.1%)
Small uterus	11 (6.1%)
Ovarian ductal stenosis	7 (3.9%)
Irregular menstruation	13 (7.2%)
Post-hemioophorectomy	1 (0.6%)
Post-abortion	6 (3.3%)
Not consulted	31

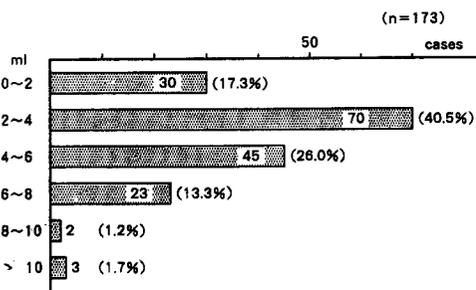


Fig. 4. Distribution of semen volume

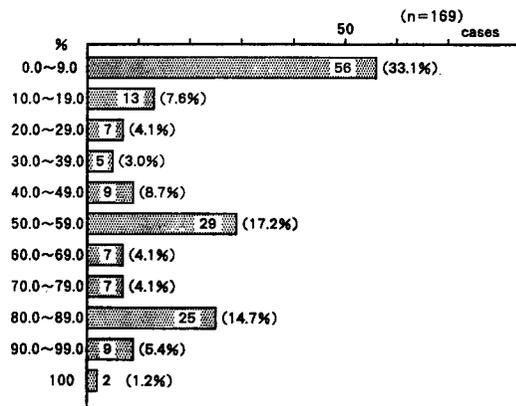


Fig. 6. Distribution of sperm motility

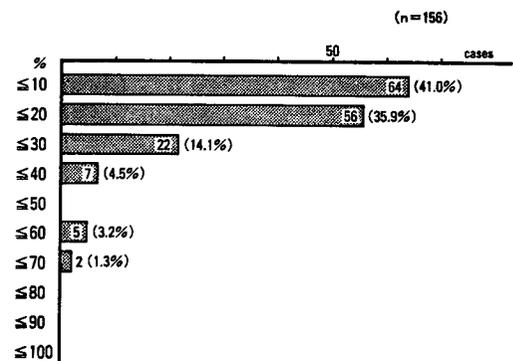


Fig. 7. Distribution of sperm abnormality

往歴、現症に異常を認めた症例が39例(70.9%)であった。耳下腺炎もしくは睾丸炎が9例(14.5%)、前立腺炎もしくは尿道炎6例(9.7%)、精索静脈瘤5例(8.1%)。停留睾丸2例(3.2%)、睾丸發育不全17例(27.4%)であった。配偶者に異常を認めたものが3例(5.5%)であった。FSH, LHの異常高値を示したのは、それぞれ41例(83.7%)、39例(79.6%)あり、testosteroneの低下を示したのは、2例(4.1%)であった。染色体異常を認めた症例が1例あり、47XXYを示すKlinefelter症候群であった(Table 4)。azoospermia症例のうち37例に睾丸生検を施行した。12例(32%)がnormal spermatogenesisと病理組織学的に診断されたがこのうちvesiculographyを施行した症例が5例あり、いずれも異常所見は認めなかった。また、この12例のうち3例はFSH, LH, testosteroneに異常は認められなかった(Table 5)。vesiculographyを施行したのは36例あり、3例(9%)に異常所見を認めた。精管狭窄症が2例、精囊腺嚢胞が1例であった(Table 6)。azoospermia, 55例、精子濃度が1mlあたり 10×10^6 個以下のsevere oligozoospermia 34例、 20×10^6 個以下のmoderate oligozoospermia 17例には年齢、既往歴、現症、配偶者の婦人科的異常に大きな差は認められなかった。severe oligozoospermiaに精巣腫瘍に対するCDDPを中心とした化学療法後の症例が4例含まれていた(Table 7)。

Table 4. Patients characteristics in azoospermia

	(n=55)
Age* (years old)	29.3±11.6
Past history/Present status	
Parotitis and/ or orchitis	9 cases (14.5%)
Prostatitis and/ or urethritis	6 (9.7%)
Varicocele	5 (8.1%)
Cryptorchidism	2 (3.2%)
Small testis	17 (27.4%)
Partner's condition	
Small uterus	1 (1.6%)
Irregular menstruation	1 (1.6%)
Ovarian ductal stenosis	1 (1.6%)
FSH (IU/ℓ)	33.1±58.6
>12.0 IU/ℓ	41 (83.7%)
LH (IU/ℓ)**	30.3±24.0
> 6.0 IU/ℓ	39 (79.6%)
Testosterone (ng/dℓ)**	4.7±2.2
< 7.4 ng/dℓ	2 (4.1%)
Chromosomal abnormality***	1 (1.6%)

* mean ± S.D.
** mean ± S.D. (n=49)
*** 47XXY

Table 5. Results of testicular biopsy (n=37)

Normal spermatogenesis	12 (32%)
Decreased spermatogenesis	5 (14%)
Severe atrophy or No spermatogenesis	20 (54%)

Table 6. Results of vesiculography (n=36)

Normal finding	33 (92%)
Stenosis of spermatic duct	2 (6%)
Dilatation of seminal vesicle	1 (3%)

Table 7. Patients characteristics in oligozoospermia

Sperm count ($\times 10^6/\text{ml}$)	≤10	≤20
Number of the patients	34	17
Age* (years old)	32.7±9.32	31.3±8.90
Past history/Present status		
Parotitis and/ or orchitis	0 (0%)	1 (5.9%)
Prostatitis and/ or urethritis	1 (2.9%)	1 (5.9%)
Varicocele	1 (2.9%)	1 (5.9%)
Cryptorchidism	2 (5.9%)	1 (5.9%)
Orchiectomy for testis cancer	4 (11.8%)	0 (0%)
Pregnancy	0 (0%)	3 (17.6%)
Partner's condition		
Small uterus	1 (2.9%)	2 (11.8%)
Irregular menstruation	0 (0%)	1 (5.9%)
FSH (IU/ℓ)**	10.6±3.8	11.5±5.2
>12.0 IU/ℓ	12 (44.4%)	4 (30.8%)
LH (IU/ℓ)	15.5±6.9	15.5±7.7
> 6.0 IU/ℓ**	14 (51.9%)	4 (30.8%)
Testosterone (ng/dℓ)	5.6±1.8	5.7±1.9
< 7.4 ng/dℓ	1 (3.7%)	1 (7.7%)

* mean ± S.D.
** mean ± S.D. (n=27, 13, respectively)

8. 内分泌学的環境

内分泌学的検査は12例について施行した。なおazoospermia症例のうち逆行性射精の7例は対象からはずした。睾丸の障害程度と比較的よく相関するとされているFSHは、azoospermia症例においてnormospermia症例と比して統計学的に有意に高値を示した(p<0.05)。LHもazoospermia症例では他の症例より有意に高値を示した。testosteroneはほとんどの症例において正常範囲内であり、低下しているものはほとんど見られなかった(Table 8)。

9. 診断

今回の検討において、明らかになった挙児希望症例180例の診断結果を示す(Table 9)。特発性造精機能障害78例(43.3%)、2次性造精機能障害3例(1.7%)、精管狭窄症2例(1.1%)、精囊腺嚢胞1例(0.6%)、耳下腺炎もしくは睾丸炎10例(5.6%)、精索静脈瘤7例(3.9%)、前立腺炎もしくは尿道炎5例(2.8%)、停留精巣5例(2.8%)、性交渉障害7例(3.9%)、逆行性射精7例(3.9%)となった。正常と診断

Table 8. Endocrinological examination

Sperm count ($\times 10^6/\text{ml}$)	# examined	FSH (IU/l)		LH (IU/l)		Testosterone (ng/dl)	
		mean	S. D.	mean	S. D.	mean	S. D.
		0	49	33.1	58.6	30.3	24.0
≤ 10	27	10.6	3.8	15.5	6.9	5.6	1.8
≤ 20	13	11.5	5.2	15.5	7.7	5.7	1.9
≤ 50	12	7.5	1.5	10.0	4.0	4.6	1.0
≤ 100	40	7.2	1.3	8.3	4.3	5.4	0.7
>100	2	8.8	4.4	12.6	4.0	6.4	1.5

Sperm count	FSH (>12.0 IU/l)	LH (>6.0 IU/l)	Testosterone (<7.4 ng/dl)
0	41 (83.7%)	39 (79.6%)	2 (4.1%)
≤ 10	12 (44.4%)	14 (51.9%)	1 (3.7%)
≤ 20	4 (30.8%)	4 (30.8%)	1 (7.7%)
≤ 50	2 (16.7%)	1 (8.2%)	0 (0%)
≤ 100	1 (2.5%)	6 (15.0%)	0 (0%)
>100	0 (0%)	1 (50.0%)	0 (0%)

を下されたのは, 55例 (30.6%) であった。性交渉障害を認めた7例について検討した (Table 10)。勃起障害を5例 (71.4%), 射精障害を2例 (28.5%) に認めた。勃起障害では全例射精障害をともなっており, 何らかの神経障害を認めた症例が3例あった。器質的にも機能的にも何らの異常も認められないいわゆる性的ノイローゼが2例あった。さらに, 射精障害のみを認める2例中には神経障害を1例に認め, 性的ノイローゼが1例あった。逆行性射精を認めた7例について検討を加えた (Table 11)。前立腺炎を合併している症例が2例, 睾丸腫瘍にて後腹膜リンパ節廓清術施行後の症例が1例あった。そのほかの4例については詳細は不明であった。

10. 治療

精索静脈瘤には精索静脈高位結紮術を施行し, vasectomy 後の症例には vasovasostomy を施行している。また炎症が存在し炎症が不妊の原因と考えられた症例には, 抗生物質, 抗炎症剤を投与した。精路の異常が不妊の原因と考えられた症例のうち精管狭窄症はその後来院せず治療不能であり, 精囊腺嚢胞症例は嚢胞が片側のみに存在するのにもかかわらず精液検査の結果が思わしくなく, 精細管レベルの狭窄も強く疑われたことから, 現在無治療にて経過観察中である。4年7カ月の間に6カ月以上継続して不妊症に対して“いわゆる内科的治療”を行ったのは, 器質的異常や原因疾患の認められない44例であった。azoospermia 4例, oligozoospermia 40例で, azoospermia には全例ホルモン療法を, そして oligozoospermia には30例に非ホルモン療法, 10例にホルモン療法を施行した (Table 12)。治療に反応して精子数の増加を認めた症例は8例 (18.2%) であり, 1例で妊娠

Table 9. Patients characteristics

		(n=180)
Normal*	55 cases	(30.6%)
Idiopathic dyssspermatogenesis	78	(43.3%)
Secondary dyssspermatogenesis	3	(1.7%)
Seminal ductal stenosis	2	(1.1%)
Seminal vesicle cyst	1	(0.6%)
Parotitis and/ or orchitis	10	(5.6%)
Variococele	7	(3.9%)
Prostatitis and/ or urethritis	5	(2.8%)
Cryptorchidism	5	(2.8%)
Difficulty of sexual intercourse	7	(3.9%)
Retrograde ejaculation	7	(3.9%)

* including the partners of the abnormal females

Table 10. Sexual function

	(n=7)
Disturbance of erection	5
Postoperation (Mile's method)	1
Spinal cord injury	1
Meningocele	1
Sexual neurosis	2
Disturbance of ejaculation	2
Spinal cord injury	1
Sexual neurosis	1

Table 11. Retrograde ejaculation

Retrograde ejaculation	7
Prostatitis	2
Post RPLND	1
Unknown	4

の成立を認めた。この症例は残念ながら流産したが, 精液検査からは治療奏功とみられた。この症例を呈示する。症例は初診時26歳であり, 精子濃度は低く, 1 ml 当り 4.6×10^6 , 運動率も20%と低下していたのが, カリクレイン300単位投与とともに精液所見は改善し,

治療開始後12カ月で配偶者は妊娠した。しかし、妊娠3カ月で自然流産した (Fig. 8)。

考 察

不妊症患者の挙児希望は切実である。治療に奏功し妊娠、挙児に至った症例は少なく不妊症治療の困難さを示している¹⁾。特に、男性不妊症の原因として特発性造精機能障害が多いとする報告例^{2,3)}が多いことか

Table 12. Treatment

Non-hormonal therapy	30
Kallikrein (low dose)	10
Kallikrein (high dose)	4
Vitamine agent and/or ATP	16
Hormonal therapy	14
Gonadotropin	10
Clomifen Citrate	4

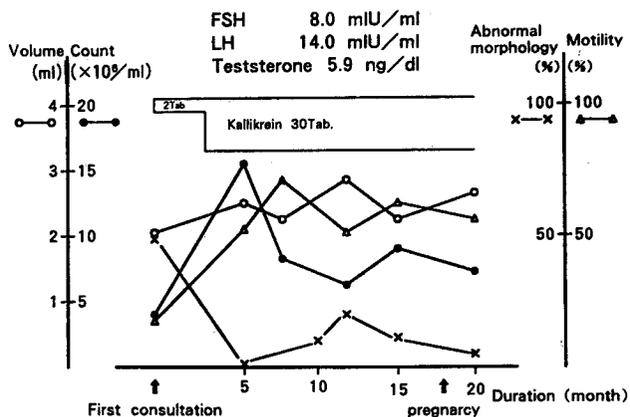


Fig. 8. Clinical course case Y.M. born April 12, 1958

らもその治療の困難さはいかにいしれる。自験例においては、不妊カップルの精査目的の症例すなわち不妊女性の正常配偶者が含まれているため、特発性造精機能障害の頻度は多少低いように思われる。他の報告例^{4,5)}と比較して、精索静脈瘤が少なかったが、精索静脈瘤はさまざまな程度があり立位負荷、腹圧負荷にてはじめて明らかになる症例もある。精索静脈瘤は外科的治療の可能な不妊の原因疾患であり⁶⁾、注意深い視診、触診が診断に不可欠と考えられた。治療法として精索静脈高位結紮術、精索静脈塞栓術⁷⁾などがあるが、当科では侵襲の程度、確実性を考慮して高位結紮術を施行している。azoospermiaで触診上精巣の発育障害が疑われる症例に対して精巣生検を施行しており、原則として同時に精管造影も施行している。精管造影については、検査時の精管への侵襲、造影剤による炎症の惹起などを考慮して施行すべきでないとする意見もある。しかし、不妊症だけではなく前立腺癌症例などにも精管造影を多く施行しているが、検査後の合併症として明らかな炎症は経験したことはなく、精管造影検査により得られる情報は多く、施行すべきと考えている。精巣生検の結果、normal spermatogenesisで精管の閉塞が不妊の原因と推測される症例もあり、このような症例は外科的治療にて治療可能な

不妊症と考えられる。また、自験例中 azoospermiaながら精巣生検にて normal spermatogenesisと診断され、精管造影においても特に異常は認められず、精細管レベルでの閉塞が原因と考えられた症例が5例あった。このような症例は現時点では治療不能であり、患者指導を進めていく上で、さらに治療を考える上でかくのごとき症例を鑑別することは必須と考えられ、精管造影は有用と考えている。

Vasectomy後の症例中4例にvasovasostomyを施行した。長期観察はなされていないが、3例に精液検査で精子を認めた。術後精子が認められなかった症例は人工精液瘤を造設した。vasectomy後長期間を経ると抗精子抗体が出現したり、精管、精細管に2次的な器質的変化が起こりうることも指摘されており⁸⁾手術手技よりもこれらのことがvasovasostomy後の妊孕力に関わっているものと考えられる。

6ヶ月以上継続して治療した44例中妊娠に至ったのはわずか1例しかなかったが、この症例は自然流産をきたしており今後配偶者のより詳しい検査を進めるとともにAIHも考慮している。妊娠にいたらないまでも精液所見の改善が他の7例に認められ、うち5例はカリクレイン投与症例であった。カリクレインの有用性はすでに報告されている⁹⁾が、自験例からも少数

例ではあるがカリクレインは不妊症治療, 特に oligozoospermia 症例に有用と思われた。

近年, 癌治療法の進歩に伴い根治性が向上しており, 外科的身襲に起因する勃起障害, 射精障害といった性交障害や抗癌剤の副作用による oligozoospermia, 精子無力症の症例が増えている。特に泌尿器科領域では若年者にみられる精巣腫瘍を取り扱うことが多く, その治療後不妊症となる症例は実地臨床においてよく経験され¹⁰⁾, 自験例中にも1例 RPLND 後の射精障害があり, 4例 oligozoospermia があった。1例は精巣腫瘍発見以前より不妊症として治療中であったが, 残り3例は CDDP などの抗癌剤使用による2次性造精機能障害と考えられた。quality of life は, 癌治療において根治性について大きな比重を持つものと考えられ, 特に若年者の癌治療に関して十分配慮されるべきものとする。

当院では女子不妊症は婦人科が取り扱い, 男子不妊症を当科で治療している。すでに指摘されているごとく¹¹⁾不妊症の診断治療は男子, 女子と独立して行うのではなく, 夫婦を一つの単位として総合的に行わなければならない。今回の検討の結果を踏まえて, 男子不妊症の診断治療をより充実したものとし, 今後婦人科医とも綿密な連絡をとりながら, 診療を進めることが肝要と考える。

結 語

最近5年間の岐阜大学医学部泌尿器科における男子不妊症の臨床統計をまとめ治療法について若干の考察を加えた。

文 献

- 1) 水谷雅巳, 森山浩之, 三田憲明, 藤原英祐, 山崎彰彦, 米田健二, 相模浩二: 特発性男子不妊症に対する HCG-HMG 併用療法について. 泌尿紀要 **33**: 51-54, 1987
- 2) 稲井 徹, 香川 征, 横関秀明, 黒川一男: 男子不妊症の臨床的研究. 1. 精巣の組織学的検討. 西日泌尿 **49**: 1439-1444, 1987
- 3) 桜井叢人, 関根昭一: 男子不妊症の臨床的観察. 西日泌尿 **43**: 725-730, 1981
- 4) 吉井慎一, 友政 宏, 武島 仁, 石川博通, 小磯謙吉: 男子不妊症の臨床統計. 西日泌尿 **49**: 487-490, 1987
- 5) 中本貴久, 長藤達生, 瀬尾一史, 中原 満, 久米隆, 安川明広: 男子不妊症の臨床統計. 泌尿紀要 **29**: 885-891, 1983
- 6) 伊藤晴夫, 柳 重行, 川村健二, 片海善吾, 五十嵐辰夫, 角谷秀典, 布施秀樹, 宮内大成, 島崎淳: 精索静脈瘤不妊症の成因 I. 精索静脈瘤は男性不妊の原因か. 西日泌尿 **48**: 1105-1111, 1986
- 7) 藤尾幸司: 精索静脈瘤: 塞栓術. 西日泌尿 **48**: 1143-1146, 1986
- 8) Middleton RG, Smith JA, Moore MH and Urry RL: A 15-year followup of a non-microsurgical technique for vasovasostomy. J Urol **137**: 886-887, 1987
- 9) 日根野卓, 谷風三郎, 守殿貞夫, 石神襄次: 男性不妊に対するカルナクリンカプセルの使用経験. 新薬と臨床 **27**: 2171-2174, 1978
- 10) 宮内大成, 島崎 淳: 辜丸腫瘍治療後の妊孕性. 日癌治 **21**: 364, 1986
- 11) 石神襄次: 男性不妊の検査法. 産婦人科 MOOK5 不妊の診断と治療, 坂本正一, 滝 一郎. 室岡一編 1st. ed. pp. 238-289, 金原出版, 東京, 1983
(1988年2月16日受付)