

男性不妊の治療

—その現状と問題点—

富山医科薬科大学泌尿器科学教室 (主任: 片山 喬教授)

風間 泰蔵, 寺田 為義, 里見 定信

布施 秀樹, 片山 喬

TREATMENT OF MALE INFERTILITY: CURRENT SITUATION AND PROBLEMS

Taizo Kazama, Tameyoshi Terada, Sadanobu Satomi,
Hideki Fuse and Takashi Katayama

From the Department of Urology, School of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

We evaluated the results of treatment for male infertility in 883 patients who visited our clinic. The efficacy rate and pregnancy rate after varicocele operation were higher than those after drug therapy. Drug therapy was effective only in patients with a sperm count of $10-40 \times 10^6/ml$. The percentage of swollen sperm in hypoosmotic swelling test elevated after operation in varicocele patients. The hypoosmotic swelling test seems to be useful to show the improvement of sperm function by treatment.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1355-1360, 1991)

Key words: Male infertility, Treatment of male infertility

緒 言

男性不妊症は、その病因によって、造精機能障害、精子輸送路通過障害、副性器障害および性機能不全などに大別され、それぞれにさまざまな治療が試みられている。今回当科における本症の原因別治療成績をまとめ、本邦における治療の現況、特に特発性不妊症例の治療におけるいくつかの問題点について若干の考察を加えたので報告する。

対象ならびに方法

対象は、1979年10月から、1990年4月の間に不妊をを主訴として富山医科薬科大学付属病院泌尿器科を受診した患者883名である。その原因別の内訳は Table 1 に示した。これらの原因別に当科における治療成績につき検討した。

一般精液所見の治療効果判定基準は、西村¹⁾、飯塚・中村ら²⁾の用いた基準を若干改変した当科の寺田らのものを用いた (Table 2)。

またのちに述べる hypoosmotic swelling test (以下 HOST と略す)は、Jeyendran ら³⁾の方法に準じ

て行った。その手技、膨化精子の分類に関しては Fig. 1 に示した。

結 果

1) 精索静脈瘤に対する手術療法

精索静脈瘤を有する症例に対して、当科で行った

Table 1. 男子不妊症の原因疾患 (1979. 10-1990. 4)

	例数	%
特 発 性	624	70.7
精 索 静 脈 瘤	186	21.1
精 路 閉 塞, 欠 損	20	2.2
精 管 結 紮 術 後	6	0.7
性染色体異常		
クラインフェルター症候群	21	2.4
XYY	1	0.1
XYq-	2	0.2
XX male	3	0.3
低ゴナドトロピン性性腺不全症	7	0.8
逆行性射精, 射精障害	7	0.8
停 留 精 巢	4	0.5
高プロラクチン血症	1	0.1
immotile spermatozoa	1	0.1
計	883	100.0

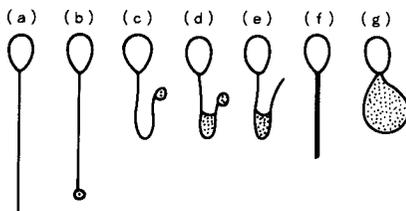
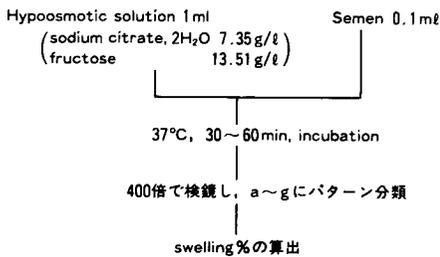
Table 2. 治療効果判定基準 (寺田ら)

	精子濃度		精子運動率	総運動精子数	総正常精子数*
	20 × 10 ⁶ /ml未満	20 × 10 ⁶ /ml以上			
有効	10 × 10 ⁶ /ml以上の増加	20 × 10 ⁶ /ml以上の増加	20%以上の増加	25 × 10 ⁶ 以上の増加	20 × 10 ⁶ 以上の増加
不変	10 × 10 ⁶ /ml未満の増減	20 × 10 ⁶ /ml未満の増減	20%未満の増減	25 × 10 ⁶ 未満の増減	20 × 10 ⁶ 未満の増減
悪化	10 × 10 ⁶ /ml以上の減少	20 × 10 ⁶ /ml以上の減少	20%以上の減少	25 × 10 ⁶ 以上の減少	20 × 10 ⁶ 以上の減少

$$* \text{総正常精子数} = \text{総運動精子数} \times \frac{100 - \text{奇形率}}{100}$$

Table 3. 精索静脈瘤に対する手術療法の有効率と妊娠率

症例	精子濃度		精子運動率		総運動精子数		総正常精子数		妊娠症例		
	有効例数	%	有効例数	%	有効例数	%	有効例数	%	有効例数	%	
精子濃度 10 × 10 ⁶ /ml ≤	32	13	40.6	8	25.0	14	43.8	16	50.0	11	34.4
精子濃度 0 ~ 10 × 10 ⁶ /ml	24	8	33.3	6	25.0	5	20.8	4	16.7	8	33.3
計	56	21	37.5	14	25.0	19	33.9	20	35.7	19	33.9



a : no change
b-g : various types of tail changes

Fig. 1. Hypoosmotic swelling test

内精静脈高位結紮術の成績を Table 3 に示す。精子濃度 1,000万/ml 以上のものと、1,000万/ml 未満の

ものに分けた場合、その精液所見に対する有効率、妊娠率は、あまり変わらず、両群とも、のちに述べる特発性症例に対する薬物治療群に対する成績に比し、高い値を示した。

2) 閉塞性無精子症に対する手術療法

Table 4 に、当科における閉塞性無精子症症例に対する治療法とその成績の概要を示した。両側精管切断術後再開通を希望した患者6例のうち4例に、microsurgery による再建術を施行した。本法の成績は、比較的良好であり、4例全例で術後精液中に精子の出現を認め、うち1例に妊娠の成立を見た。

つづく、症例の7~10までの、両側鼠径ヘルニア術後患者、11~14までの先天性精管欠損症患者に対しては、原則として人工精液瘤造設術を行ない、その一部についてはすでに報告した⁴⁾。しかし、その成績はかんばしいものではなく、6例中3例で術後精子採取が可能ではあったが、その精子数は、人工受精に供することが可能な量には程遠いものであった。

また、精巣上体閉塞に対する精巣上体精管吻合術は、2例に対して行なわれたが、その方法はいずれも、fistula technique とよばれる精巣上体被膜と精管を

Table 4. 当科における閉塞性無精子症症例

症例	年齢	閉塞の原因	治療	術後精液所見		妊娠
				精子数(/ml)	運動率	
1	35	精管切断術後	精管精管吻合術(micro)	36×10^6	36	(+)
2	38	〃	〃	57×10^5	0	(-)
3	58	〃	〃	52×10^6	13	(-)
4	32	〃	右精巣上体精管吻合術 左精管精管吻合術	34×10^5	19	(-)
5	40	〃	(-)	—	—	—
6	41	〃	(-)	—	—	—
7	25	両側鼠径ヘルニア術後	人工精液瘤造設	極少数	0	(-)
8	37	〃	〃	〃	0	(-)
9	37	〃	〃	0	—	(-)
10	28	〃	〃	0	—	(-)
11	28	両側精管欠損症	〃	5匹/全視野	0	(-)
12	35	〃	〃	L 19×10^6 R 5×10^6	10 20	(-)
13	32	〃	(-)	—	—	—
14	34	〃	(-)	—	—	—
15	29	両側精巣上体炎	右精巣上体精管吻合術	?	—	?
16	30	〃	両側精巣上体精管吻合術	0	—	(-)
17	41	結核性精巣上体炎	INAH+PAS	—	—	(-)
18	28	両側精巣上体炎	Microaspiration+ZIFT	—	—	(-)

吻合するものであり、術後精子の出現は確認できなかった。よって症例18に対しては、精巣上体より直接運動精子を吸引し、これを体外にて卵子と受精させたのちに卵管内に戻す、zygote intrafallopian transfer (ZIFT) 法も試みたが、残念ながらやはり妊娠には至っていない。

このほかの精路通過障害として、射精管閉塞あるいは狭窄によると思われる精管末端部異常拡張症の2例を経験しており、経尿道的に射精管口を切開することにより1例で妊娠の成立を、残る1例でも精子の出現を見ている⁵⁾。

3) 射精障害および逆行性射精の治療

不妊を主訴として当科を受診し射精障害を認めた患者8例に対しては、心理療法と薬物療法を行ったが、うち中枢性と考えられた1例に対しては、COMT阻害剤およびL-DOPAを使用し射精可能となり、妊娠、出産に至った。また逆行性射精に対しては、主として薬物療法あるいは膀胱内射出精子を用いた人工受精を行なっている。当科で経験した5例に対しては、1例にCOMT阻害剤を使用して射精可能となり、残る4例に対しては人工受精を行なって、うち1例に妊娠の成立を見た⁶⁾。

4) 特異性造精機能障害の治療

Table 5は、精子濃度1,000万/ml以上と未満に分けて、当科においてよく用いている薬剤について、そ

の治療有効率および妊娠率を見たものである。精子濃度、運動率などでみると、Table 3で示した精索静脈瘤の治療成績と比較して遜色ない結果となっているが、こと妊娠率ということになると、明らかに劣っている。また各薬剤間での比較でも、特によい成績の得られたものはなかった。

薬物療法を受けた症例の妊娠率を見ると、精子濃度1,000万/ml未満の群では、74例中4例(5.4%)であり、未治療症例の33例中5例(15.2%)に比しかえて劣っており、その有用性は認められない結果であった。しかし精子濃度1,000~4,000万/mlの群では、55例中13例(23.6%)と、未治療症例の妊娠率59例中4例(6.8%)を比し、有意に高く、軽度から中等度乏精子症に対する薬物治療の有効性を示す結果となった。

5) 精液所見改善の有無と妊娠率

日常診療において、その治療が有効であるか、つまり妊娠にむすびつくかどうかを判定するために、一般的に精液検査による精子濃度、精子運動率の推移が用いられている。精索静脈瘤患者では確かに精子濃度、精子運動率の改善したものに妊娠に至るケースが多く、パラメーターとしての有用性が示唆された。しかし、これは精子濃度1,000万/ml以上の薬物治療群でははっきりした傾向として認められなかった。すなわち、精液所見の改善だけが、妊娠の可能性の上昇を

Table 5. 治療法別有効率と妊娠率

治療法	症例数	精子濃度		精子運動率		総運動精子数		総正常精子数		妊娠率 %	
		有効例数	%	有効例数	%	有効例数	%	有効例数	%		
精子濃度 $10 \times 10^6/ml \geq$	カリクレイン(120)	31	6	19.4	9	29.0	11	35.5	11	35.5	12.9
	カリクレイン(300)	48	9	19.6	8	17.4	7	15.9	6	28.6	10.9
	カルナクリン	27	9	33.3	3	11.1	4	14.8	4	14.8	11.1
	メチコバル	62	14	22.6	12	19.4	14	22.6	16	25.8	8.1
	補中益気湯	7	3	42.9	1	14.3	1	14.3	1	14.3	0
	クロミッド	53	20	37.7	13	24.5	13	24.5	8	15.1	5.8
	HCG+HMG	5	0	0	1	20.0	0	0	0	0	0
精子濃度 $0 \sim 10 \times 10^6/ml$	カルナクリン	2	0	0	0	0	0	0	0	0	100.0
	メチコバル	28	1	3.6	7	25.0	1	3.6	0	0	11.1
	補中益気湯	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	クロミッド	53	7	13.2	5	9.4	3	5.7	3	5.7	3.8
	HCG+HMG	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0

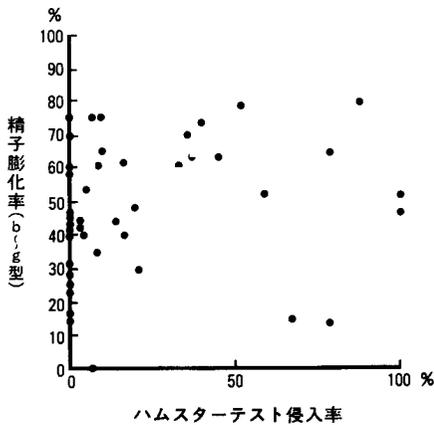


Fig. 2. ハムスターテスト侵入率と精子膨化率 (b~g型) の関係

意味するものではなく、妊孕性を判定するうえで、通常行われる精液検査だけでは、十分でないと考えられる。

6) HOST の成績

当科における、HOST の成績はすでに報告したごとく、精子運動率と関係があり、精子受精能の指標になりうるものと思われる⁷⁾。今回、現段階で最も良い妊孕性の指標とされる透明帯除去ハムスター卵への精子侵入試験 (以下、ハムスターテストと略す) と、HOST の関係を検討したが、両者間には相関は認められなかった ($r=0.23$) (Fig. 2)。しかし、ハムスターテストの正常値とされる10%を越える症例では、HOST において b-g 型への膨化率が、30~40%をクリアしている必要のあることがよみとれ、ハムスターテストの結果を予想するうえで一つの目安にはなりうるもの

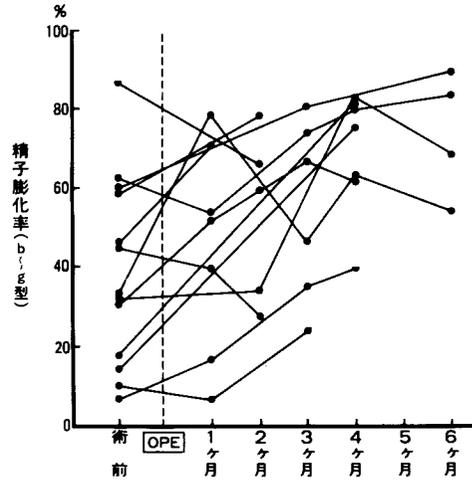


Fig. 3. 精索静脈瘤手術前後の精子膨化率 (b~g型)

と思われた。

また、臨床的に造精機能の改善が最も確実に起きていると考えられる精索静脈瘤の経過を HOST で追ってみたところ、Fig. 3 のごとく明らかに術後の改善傾向が認められた。

考 察

現在、男子不妊症に対して行なわれる外科的療法としては、精索静脈瘤に対する内精静脈高位結紮術あるいは塞栓術、精管切断術後症例に対する精管精管吻合術、精巣上体管閉塞に対する精巣上体精管吻合術、先天性精管欠損あるいは鼠径ヘルニア術後症例などに対する人工精液瘤造設術、そして射精管閉塞に対する経

尿道の手術などがあげられる。このうち精索静脈瘤に対する手術は、すでにその有効性について多くの報告があり、手技の平易なこともあって広く行なわれている。今回のわれわれの検討では、あらためてその有効であることが確認され、またさらにその有効性は精子濃度が1,000万/ml未満と低い症例でも、1,000万/ml以上の症例と同じ様に期待できることが判明した。今後はさらに触診でははっきり診断し得ない subclinical なケースに、その適応を広げうるか検討を要するものと思われる。

他の外科的療法はほぼすべて閉塞性無精子症に対する手術である。造精機能障害に対する決定的な治療法が存在しない現在、造精機能は正常だが、精路に通過障害のある症例の治療は非常に重要である。精管切断術後症例に対して現在よく行われるのは、microsurgeryを用いた精管精管吻合術である。その吻合法には、内膜と筋層・漿膜を2層に縫合する two layer technique と、1層で縫合する one layer technique があり、われわれは後者を行なっているが、良好な結果を得た。また、人工精液液造設術は、精管欠損など精管精管吻合の行ない得ない状態に対して適応となるものであり、われわれも試みたが、結果は満足できるものではなかった。他の報告を見ても妊娠にまで至った症例は非常に少なく、大きな改良が加えられないかぎり本術式は今後はしだいに行なわれなくなっていくのではなかろうか。次に精巣上体精管吻合術であるが、1978年 Silber らによって精巣上体管と精管を microsurgery によって直接つなぐ specific tubule 法が報告されて以来⁷⁾、本法は広く行なわれるようになってきており、わが国でも、松田らが、本法を施行した3例中2例で、妊娠性を持つ精液の回収が可能となったと報告している⁸⁾。当科においてははまだ specific tubule 法の経験はなく、今後ぜひ経験を重ねて習熟すべき手技と考えている。

最後に、男子不妊症患者の過半数をしめる特発性造精機能障害例の治療であるが、今回の検討から、精子濃度1,000万/ml以上の症例に対しては、妊娠率より見て薬物療法の意味があると考えられたが、どの薬剤が特に有効かという点に関してははっきりした結論が得られなかった。また精索静脈瘤や精路閉塞など原因の特定できる症例の治療手段、方法はその進歩が著しく、特発性症例の薬物治療成績は明らかに劣っている。今後さらに有効な薬剤の開発が待たれるところであるが、現段階での治療成績向上の糸口として以下のような点が、考えられる。

1) 特発性と診断された症例の中から、さらに原因を

特定できる症例を見つけたし、特発性不妊を減らすこと。さらに発見できると考えられるものとしては、具体的には subclinical varicocele, 免疫機序の介在しているもの、性器・副性器感染症の関与しているもの、精子微細構造異常、不完全逆行性射精および不完全精路閉塞などがあげられる。それぞれの疾患がどの程度不妊に寄与しているのかはいまだ不明な点も多いが、さらに検討を進めるためにも発見の努力をして行くべきであろう。

2) 妊孕性に対する治療効果をよりよく反映するパラメーターの検索。今回の検討においては、治療による妊娠の可能性の上昇は、通常の精液検査のみでは十分に判定できないことが示された。現在、妊孕性を最も良く反映するパラメーターとしては、ハムスターテストが良いとされている。しかしこのハムスターテストは、その手技の煩雑なことから日常診療において手軽には行ないにくい欠点があり、これに代用できるパラメーターが求められている。その一つとして今回われわれが検討した HOST の成績は、ハムスターテストとの相関は見られなかったが、ハムスターテストの結果を予想するうえでは目安になりうると考えられ、また精索静脈瘤手術後の明らかな改善傾向が見られるなど、パラメーターとしての有用性が示された。現在、このほかにも種々のパラメーターに関する検討が進んでおり、新しい薬剤の開発、治験に役立っていくことが期待される。

3) 産婦人科側からのアプローチの進歩。人工精液液や精巣上体より吸引した精子を用いての人工受精、あるいは乏精子症などに対する sperm processing や人工受精など、いまや男子不妊症の治療に産婦人科的手技は欠かせないものとなっている。また、この分野の進歩は非常に大きいものがあり、将来的には高度乏精子症も顕微受精などによる治療が可能となるとされている。よって今後本症の治療は、さらに産婦人科との協力を密にして行っていくべきであろう。

結 語

男子不妊症治療の実際と今後の問題点をあきらかにするため、富山医科薬科大学付属病院泌尿器科を受診した883名に対する治療成績を中心として検討した。

1) 精索静脈瘤手術成績は薬物療法施行群より勝っており、有効な方法と思われた。

2) 閉塞性無精子症症例に対する成績は、精管結紮術後の患者では良好であったが、人工精液液を装着した患者では不良であり、後者については今後改良もしくは他の治療法への移行が必要と思われた。

3)特発性造精機能障害例に対する薬物療法は、精子濃度1,000万~4,000万/mlの軽度~中等度乏精子症患者に対して有効であった。

4)Hypoosmotic swelling test は、精索静脈瘤手術後に改善が見られ、精子機能の治療による経過を見るものとして有効と思われた。

5)今後、特発性不妊をいかに減らしていくかについての検討、また人工受精などの面で大きな進歩の見られる産婦人科的アプローチとの協力が不可欠であるものと思われた。

文 献

- 1) 西村隆一, 岩崎 皓, 木下裕三, ほか: 男子不妊症の臨床的観察. 日不妊会誌 **24**: 205-211, 1979
- 2) 中村幸雄, 浅岡 健, 黒川博道, ほか: 男子不妊に対するミオアクチンC注の効果. 日不妊会誌 **18**: 61-66, 1973
- 3) Jeyendran RS, Van-der-Ven HH, Perez-Palaez M, et al.: Development of an assay to assess the functional integrity of human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. *J Reprod Fertil* **70**: 219, 1984
- 4) 寺田為義, 里見定信, 梅田慶一, ほか: 閉塞性無精子症に対する Alloplastic spermatocele の使用経験. 泌尿紀要 **31**: 2307-2311, 1985
- 5) 寺田為義, 坂井健彦, 奥村昌央, ほか: 精管末端部異常拡張症の2例. 泌尿紀要 **35**: 153-157, 1989
- 6) 寺田為義, 梅田慶一, 片山 喬, ほか: AIH にて妊娠した逆行性射精の1例. **29**: 466-469, 1984
- 7) Silber SJ: Microscopic vasoepididymostomy: specific microanastomosis to the epididymal tubule. *Fertil Steril* **30**: 565, 1978
- 8) 松田公志, 西村一男, 野々村光生, ほか: 閉塞性無精子症に対する精巢上体精管吻合および精管精管吻合術の経験 **32**: 352-358, 1987

(Received on March 13, 1991)
(Accepted on April 22, 1991)