

男性不妊の診断について

神戸大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 守殿貞夫教授)

松本 修, 今西 治, 奥田 喜啓
篠崎 雅史, 守殿 貞夫

DIAGNOSIS OF MALE INFERTILITY

Osamu Matsumoto, Osamu Imanishi, Yoshihiro Okuda,
Masashi Shinozaki and Sadao Kamidono

From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine

The diagnostic methods for male infertility in our clinic are reviewed, and the following are emphasized. In azoospermia, examinations for obstructive azoospermia such as testicular biopsy should be made focussing on patients with 10 ml or higher testicular volume and with 20 mIU/ml or lower serum FSH level. In hypospermic patients, examination of post-ejaculated urine and ultrasonotomographic examination of prostate are necessary for the diagnosis of incomplete retrograde ejaculation and obstruction or stenosis of the ejaculatory ducts.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1349-1354, 1991)

Key words: Male infertility, Diagnosis, Obstructive azoospermia, Incomplete retrograde ejaculation, Obstruction of ejaculatory duct

緒 言

挙児を希望する夫婦の約10%が不妊であるといわれるが、おおまかにいって、その不妊原因の頻度は男女半々である。したがって、不妊の診療では夫婦の双方について十分な検査を行う必要があることはいうまでもない。男性側の妊孕力の評価は、主として泌尿器科医に委ねられており、不妊は泌尿器科の重要疾患の一つである。神戸大学医学部泌尿器科では、1966年から男性不妊専門外来を設置して積極的に診療にあたってきた特殊な背景があるため、不妊を主訴とする患者の比率が他施設と比較してとくに高いが、初診患者全体の14.9%、男性初診患者の20.2%の多きを占めている¹⁾。男性不妊の治療成績は決して満足すべき水準にあるとはいえず、とくに不妊原因の多くを占める特発性造精機能障害の治療成績はきわめて不良である。また、男性不妊の診断面においても、男性の妊孕力の正確な評価法など、まだまだ未解決の問題も多いことも事実である。しかし、男性不妊全体からみると残念ながら少数ではあるが、診断がつけば手術などにより、比較的効率良く治療可能な疾患も存在する。これらの疾患を見逃さないことが、男性不妊の診断の要点の一つと考えられる。この観点から、われわれが不妊診療にあたって行っている診断手順について、若干の考察と

もに紹介する。

診 断

1) 予診

不妊を主訴とする患者には、まずアンケートを渡して記入してもらっている。その内容は結婚してからの期間、避妊期間、挙児を希望してからの期間(不妊期間)、妊孕歴(配偶者以外の女性もふくめて)、性欲・勃起・射精などの性機能、既往歴などに関する質問形式となっている。また配偶者に対しても、妊娠・流産・出産歴、生理、基礎体温のパターン、産婦人科的精査の結果などについてのアンケートに記入してもらう。夫側の既往としては Table 1 に示すような不妊と関連深いものの有無について質問している。これらのうち慢性副鼻腔炎、気管支拡張症、慢性気管支炎は immotile cilia を有する Kartagener 症候群²⁾ や精巢上体閉塞をとまなう Young 症候群³⁾ と関連するものである。糖尿病・膀胱頸部手術は逆行性射精の、後腹膜リンパ節郭清は無射精、逆行性射精の原因となりうる。

2) 初診時の診察手順 (Table 2)

精液検査をまず施行し、その結果を参考にしながら注意深く診察を進める。ヒゲ・陰毛の状態など低アンドロゲン症状がないか観察を行い、陰のう内容の触診

にうつる。精巣は山口大式打抜き型 orchimeter により容積測定を行い、硬度にも注意する。精巣上部は大きさ、腫大・硬結・精液瘤などの有無、精巣および精管との連続性について触診する。精管は触知しうる全長について硬結の有無、外径について注意深く触診する。精管欠損は触診ではほぼ診断可能である。皮膚炎による陰のうの肥厚も造精機能障害の原因となりうる⁴⁾ので、陰のう皮膚の状態にも注意する。仰臥位では精索静脈瘤の診断はつきにくいので、かならず患者を立位にさせてしばらくしてから精索静脈瘤の視触診を行い、その大きさを grade I~III に分け記録する。明確な精索静脈瘤が認められなくても、Valsalva 法を行わせ精索の拡張の有無を記録する。最近ではドップラー聴診器による血液逆流の有無を参考としている。なお、精索静脈瘤のうち小さいものは診察日には触知しにくいこともあるので、次回来院時にもかかならず触診する。ついで前立腺の触診にうつり、大き

Table 1. Causative past histories of male infertility

停留精巣 精巣捻転症 耳下腺炎性精巣炎 精巣外傷 発熱・高温環境 常用薬剤 抗癌化学療法	}	造精機能障害
単径ヘルニア根治術 精巣上部炎 尿道炎、前立腺炎 慢性副鼻腔炎 慢性気管支炎、気管支拡張症	}	精路閉塞 精子無力症
糖尿病 後腹膜リンパ節郭清 膀胱頸部手術	}	射精異常

Table 2. Clinical examination in infertile males

精液検査 (Makler chamberによる直接観察法、Motility analyzerによる評価) 低アンドロゲン症状の観察 類官体型・女性化乳房・ヒゲの状態・恥毛の状態・陰茎の発育 前立腺の触診 精巣・精巣上部・精管の触診→精管欠損症、精巣上部炎など EPSの採取←膿精液症 精巣容積測定(打抜き型 orchimeter) 陰囊皮膚の観察→慢性皮膚炎による皮膚の肥厚など 精索静脈瘤の視・触診(立位・Valsalva法) 血清ホルモン測定(LH・FSH・PRL・T)←無精子症・乏精子症 染色体分析←無精子症 血清抗精子抗体測定(凝集抗体・不動化抗体) ←原因不明不妊夫婦・精子自己凝集例・精路閉塞の疑い

さなどの所見を記載する。膿精液症の症例では、EPSを採取し、前立腺炎の有無を診断する。無精子症・乏精子症では血清ホルモン値(LH・FSH・PRL・T)の測定を、無精子症では染色体分析をルーチンに施行している。精液所見が正常で、配偶者にも明らかな不妊原因がない原因不明不妊夫婦、精子凝集を認める症例および精路閉塞の疑われる症例では血清抗精子抗体(精子凝集抗体・精子不動化抗体)のチェックを行う。

3) 精液検査

精液検査は3日間以上7日間以内(原則は5日間)の禁欲をおいて施行し、また無治療の状態でも少なくとも2回の精液検査を実施して評価する。広口滅菌コップに用手法で精液を採取させ、室温にて30分間静置し、

十分に液化させ滅菌スピッツに移しかえる。よく混和した後、Makler 精子濃度計算盤を用いて、顕微鏡下に肉眼的に(direct observation method),精子濃度、運動率、精液中白血球数を算定する。精子奇形率の算定は Papanicolau 染色で行う。精子運動性は、精液自動分析装置 Hamiltonthorn Research 社製 Motility Analyser HTM-2000 を使用して、精子運動速度、直進性、精子頭部の振幅のパラメーター path velocity, linear index, lateral head displacement などの平均や分布を測定している。精液自動分析装置はあくまで精子運動性の評価にかぎって使用している。これは現在市販されている精液自動分析装置共通の欠点として、不妊患者精液とくに乏精子症では、精子濃度を実際より高く算定してしまう傾向があるた

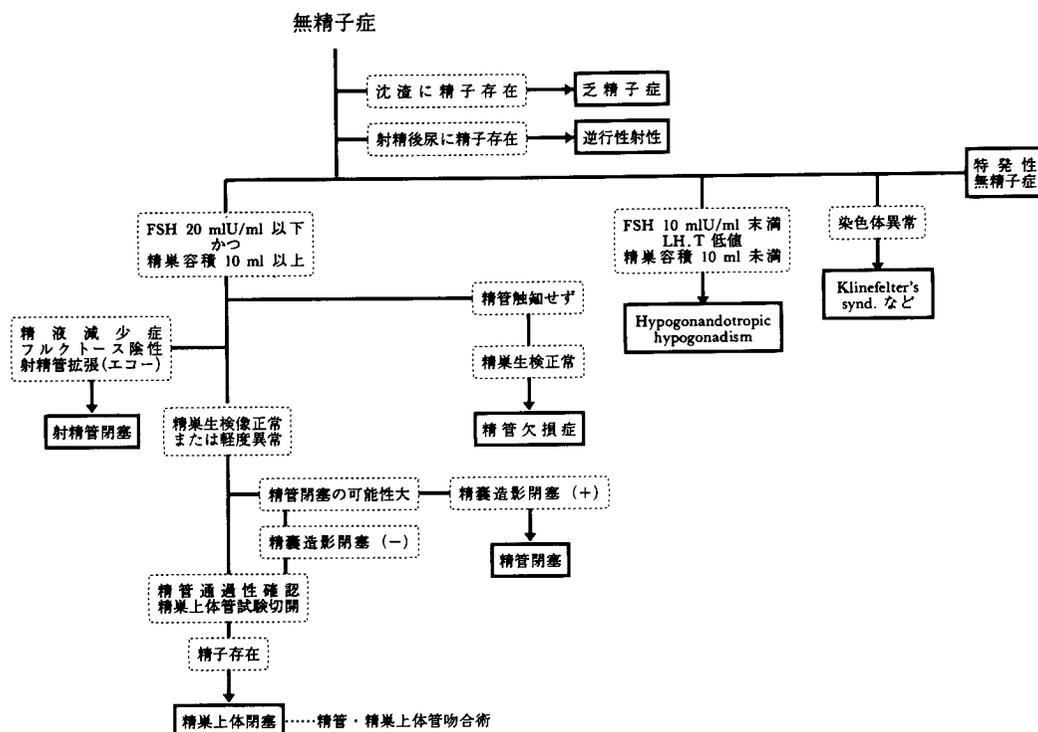


Fig. 1. An algorithm for azoospermic patients

めである^{5,6)}。これはおもに cell debris を精子頭部と混同するためである。精子凝集の判定は、精液採取から約2時間後に行っている。精子凝集のみられる例では、滅菌スピッツに精液を入れて静置しておく、肉眼的に判別可能な凝集塊を形成し、やがて管底に沈澱してくる。あまり混和せずに精液を一滴とり、鏡検にて凝集形態、凝集の程度を記録する。白血球・上皮細胞・粘液糸などを中心にして少数の非運動精子が凝集しているのは、多くは非免疫学的凝集 (pseudo-agglutination) である。

精液所見の判定には、WHO 基準⁷⁾を用いている。精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 、精子運動率 50%、正常形態精子 50% を正常下限とするもので、日本人男性の正常下限値もほぼ同一であることを確認している⁸⁾。

4) 無精子症における診断手順 (Fig. 1)

無精子症であることの診断は、かならず精液沈渣の鏡検を行って確認する。精液沈渣のみにわずかの精子のみみられる cryptospermia も決して稀ではない。

また射精後の全尿を採取させ、逆行性射精を否定する。われわれは1984年～1988年の5年間に受診し、初回精液検査で無精子症と診断された患者 288 例中 3 例に不完全型逆行性射精を認めた。これら 3 例は精液減

少症をとめない、精液量はいずれも 0.5 ml 以下であった。うち 1 例は精液検査上はつねに無精子症であるが、射精後尿には 80×10^6 以上の精子が存在し、Keiserman ら⁹⁾ の報告と同一病型と考えられた。他の 2 例は、精査日によって射精液中に精子を認めるタイプであった¹⁰⁾。

無精子症の診断を進めるうえで最も重要なことは、閉塞性無精子症を確実に診断し、閉塞部位に応じた手術療法をすることである。また精巣生検など侵襲的検査をなるべくしないで、造精機能障害による無精子症を診断できれば理想的である。前述の考えから、現在われわれは無精子症の診断にあたって、少なくとも一側の精巣容積が 10 ml 以上あり、かつ、血清 FSH が 20 mIU/ml (RIA: 施設正常値 1~10 mIU/ml) 以下の症例に限定して閉塞性無精子症に関する鑑別診断を進め、それ以外の症例では原則として精巣生検を施行しない方針をとっている。その根拠は以下にしめす過去の症例での検討結果である。閉塞性無精子症の確定診断がついた 30 例について、その精巣容積 (左右の大きい方) と FSH 値の関係をみると (Fig. 2)、前記の条件に合致しないのは 1 例のみで、29 例 (96.7%) は条件に合致していた。なお 30 例中 25 例 (83.3%)

では精巣容積が 16 ml 以上あり、かつ、FSH 10 mIU/ml 以下であり、このような条件を満たす症例では閉塞性無精子症をさらに強く疑わしめると考えられた。一方、特発性無精子症と最終診断された93例で、精巣容積・FSH 値と精巣生検組織像について検討すると (Fig. 3), 精巣生検像で精細管の一部にでも少数の精子が認められ hypospermatogenesis と診断された14例中11例 (78.6%) は精巣容積 10 ml 以上、かつ、FSH 20 mIU/ml 以下の条件に合致していた。逆にこの条件に合致しない 55 例では精巣生検上 germ cell aplasia を呈したものが45例 (81.8%), spermatogenic arrest と診断されたものが7例 (12.7%) で、精巣生検上精子がまったくみとめられないものが52例 (94.5%) と大半を占めていた。以上の事実から精巣容積が 10 ml 以上あり、かつ、FSH 20 mIU/ml 以下の症例にかぎって、精巣生検など閉塞性無精子症を鑑別するための侵襲的検査をするのが妥当と考えている。松田ら¹¹⁾も同様の検討を行い、血清 FSH 値が 20.8 mIU/ml 以上では造精機能正常の症例はなく、逆に精巣容積が 16 ml 以上で FSH が 20.7 mIU/ml 以下の症例では造精機能正常症例が80%を占めたことから、精巣容積が小さくなく、血清 FSH が上昇していない無精子症では閉塞性無精子症が強く疑われるとはほぼ同様の結果を示している。また Jarow ら¹²⁾も両側の精巣萎縮があるか、または FSH が正常の2倍以上の高値である症例はすべて原発性精巣機能障害であったと、上記の考えの妥当性を支持する結果を報告している。

さて、精巣容積が 10 ml 以上かつ FSH 20 mIU/ml 以下の症例では閉塞性無精子症について鑑別診断を進めるが、精管欠損症は精管を触知しないことでほぼ診断可能である。しかし、片側の精管欠損では、対側精管にも部分欠損や閉塞を認めることが多く、陰のう試験切開が必要な場合がある。両側精管完全欠損の頻度が高く¹³⁾、われわれが1984年～1988年の5年間に経験した閉塞性無精子症43例中18例 (41.9%) が本症であった。なお、両側精管完全欠損の90%には精液量 2.0 ml 未満、精液 pH 7.0以下、精漿中果糖量の低下などを認める¹⁴⁾のも診断の参考となる。精管欠損に対して、成績は決して良好とはいえなくても、人工精液瘤¹⁵⁾など積極的な治療を行うべきか否かは論議があるが、われわれは少なくとも治療の可能性をみる意味で、精巣生検によって造精機能を確認することを原則としている。

閉塞性無精子症が疑われる症例で精液減少症があり、射精直後の精液に凝固物がまったくみられず、しか

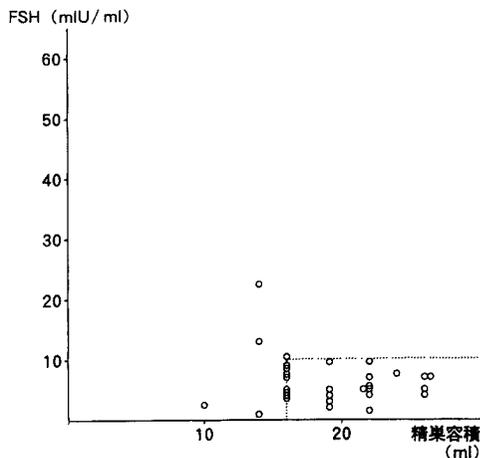


Fig. 2. Testicular volume and serum FSH level in obstructive azoospermia

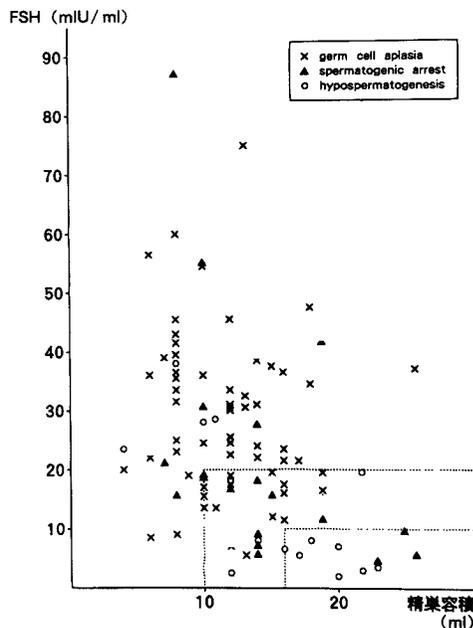


Fig. 3. Testicular volume, serum FSH level and histologic evaluation of the testicular biopsy in idiopathic azoospermia

も精管欠損の所見がなければ射精管閉塞が強く疑われる。このような症例では前立腺・精のうの経直腸的超音波検査を施行し、射精管の拡張所見 (Fig. 4) や精のうの拡張所見の有無について検討する。また精漿中の果糖が陰性であることも射精管閉塞を強く示唆する。超音波検査で射精管拡張所見があれば、治療として経尿道的精丘部切除を施行する。射精管拡張所見がな

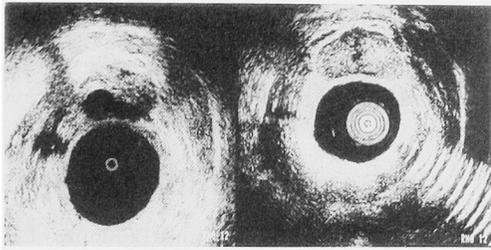


Fig. 4. Transrectal ultrasonotomography of the prostate in an oligoasthenozoospermic patient with obstruction of the right and stenosis of the left ejaculatory duct (left) pre-operation; ejaculatory ducts were dilated (right) post-operation (TUR of verumontanum)

くても、精のうの拡張所見がある場合には、精のう造影を施行して射精管閉塞の有無を検索する。

精管欠損症も射精管閉塞の疑いもない患者では、まず両側の精巣生検を施行する。正常または軽度の hypospematogenesis の生検像であれば、閉塞性無精子症と考えられ、精管閉塞か精巣上体閉塞の可能性が高い。鼠径ヘルニア根治術の既往がある場合には、精のう造影により精管閉塞の有無を検査する。閉塞所見があれば、精管精管吻合術の適応となる。なお1984年～1988年に経験した Vasectomy 後以外の精管閉塞例15例のうち11例が鼠径ヘルニア根治術に起因していた。これは鼠径ヘルニア根治術の既往を有する不妊患者67例の16.4%にあたる¹⁾。

鼠径ヘルニア根治術の既往のないもの、あるいは精のう造影で精管閉塞が否定されたものは、精巣上体の閉塞である可能性が高いので精巣上体試験切開を行う。術中に精管の通過性を確認した後、精巣上体を観察し、精巣上体管の拡張所見があれば拡張部分の、なければ頭部の精巣上体管を手術用顕微鏡下に切開し、内容を鏡検する。精子が認められれば精巣上体の閉塞であり、ただちに精管精巣上体管吻合術を施行する。

血清 FSH 値が 10 mIU/ml 未満で LH・T も低値、精巣容積の小さい症例には、LH-RH test, HCG test により hypogonadotropic hypogonadism の発見につとめるが、実際にはこのような症例はきわめて少なく、特発性無精子症が大半を占める。

5) 無精子症以外の精液所見異常例

無精子症以外の精液所見異常例のうち、その病因が明らかとなり、それに応じた治療が可能な症例は必ずしも多くない。

Table 3. Tests of sperm function or quality

受精能獲得に関する検査
sperm penetration assay (SPA, ハムスターテスト)
卵胞液による acrosome reaction 誘起検査
hyperactivated sperm の検出
hemizona assay (HZA)
精子尾部細胞膜検査
hypoosmotic swelling (HOS) test
精子運動性に関する検査
in vitro ウシ頸管粘液通過性試験 (Penetrak)
精子の構造・含有物質に関する検査
acrosin 活性
ATP 濃度
FCM などによる精子 DNA 解析

精索静脈瘤が最も多い病因で、精液所見異常例の 34.7% に認められる。精索静脈瘤の症例では手術を施行した群の方が非手術群よりも精子濃度改善の効果が期待できる¹⁶⁾ ことなどから、本症の診断が重要である。立位での触診で通常診断は容易であるが、少しでも本症の疑いのある場合には、陰のう血流シンチと赤外線サーモグラフィによる陰のう皮膚温の解析¹⁷⁾ を施行している。

その他、比較的治療効率が良い病因として、不完全逆行性射精および射精管狭窄がある。これらの疾患は精液減少症をとまうことが一般的であるので、本所見に注目して精査すると効率良く発見することが可能である。1984年～1988年にわれわれが経験した精液量 1.5 ml 未満の精液減少症は 76 例で不妊患者の 6.0% にあたり、そのうち不完全逆行性射精が 11 例 (うち無精子症 1 例)、射精管閉塞または狭窄が 3 例 (うち無精子症 1 例) であった¹⁰⁾。したがって精液減少症の症例では射精後の中間尿の検査により逆行性射精の有無を、また前立腺超音波検査により射精管拡張所見など射精管の閉塞・狭窄を疑わせる所見の有無を検査することが重要である。

6) 精子機能検査

一般的な精液検査のみでは、男性の妊孕性を完全に把握できないため、精子機能や精子の質を評価することが重要と考えられており、検査法として多くのものが報告されている^{7, 18-23)} (Table 3)。なかでも妊孕性と相関するという意味で、現在のところハムスターテストが最も重要視されている。われわれもハムスターテストの有用性を報告している¹⁸⁾ が、その実施に手間がかかるためルーチン化はできていない。精液所見には高度な異常はない多くの不妊患者の正確な診断・治療のためには、妊孕性と確実に相関し、かつルーチンに施行可能な精子機能検査が不可欠であるが、いま

だそのような手段を持っていないのが残念である。

結 語

男性不妊の診断について、われわれの施設での方法の紹介を中心に全般的に述べた。とくに以下の点を強調した。

1. 無精子症では、閉塞性無精子症を確実に、効率よく診断することが重要で、そのためには、少なくとも一側の精巣容積が 10 ml 以上であり、かつ、血清 FSH が 20 mIU/ml (RIA) 以下である症例を対象として、精巣生検などの検査を進めるのが妥当である。
2. 不完全逆行性射精および射精管狭窄または閉塞は、精液減少症を呈する症例にみられる。前者には射精後尿の検査、後者には前立腺超音波検査が診断に有用であり、精液量の少ない症例ではこれらの検査が必須である。

文 献

- 1) 今西 治, 奥田喜啓, 篠崎雅史, ほか: 男性不妊の臨床統計的観察. 日不妊会誌 36: 281-289, 1991
- 2) Eliasson R, Mossberg B, Camner P, et al.: The immotile-cilia syndrome: A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infection and male sterility. N Engl J Med 297: 1-6, 1977
- 3) Young D: Surgical treatment of male infertility. J Reprod Fertil 23: 541-542, 1970
- 4) Hendry WF and Munro DD: "Wash leather scrotum" (scrotal dermatitis): A treatable cause of male infertility. Fertil Steril 53: 379-381, 1990
- 5) Mortimer D, Goel N and Shu MA: Evaluation of the CellSoft automated semen analysis system in a routine laboratory setting. Fertil Steril 50: 960-968, 1988
- 6) 奥田喜啓, 林 晃史, 今西 治, ほか: Makler chamber および disposable chamber '20 micron μ -Cell' を用いた精液自動分析装置による精液検査の比較検討. 日本受精着床学会雑誌 8: 256-259, 1991
- 7) WHO: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. Cambridge University Press, 1987
- 8) 守殿貞夫, 岡 伸俊, 浜口毅樹, ほか: 精子パラメータに関する臨床的研究. ホと臨床 34 (増刊号 アンドロロジーの最近の進歩): 163-170, 1985
- 9) Keiserman WM, Dubin L and Ameler R: A new type of retrograde ejaculation: Report of three cases. Fertil Steril 25: 1071-1072, 1974
- 10) 松本 修, 守殿貞夫: 精液減少症とその原因疾患 (精管欠損症など). 図説泌尿器科学講座 第4巻 内分泌疾患・性機能障害, 三宅弘治編, メジカルビュー社, : 160-162, 1991
- 11) 松田公志, 堀井泰樹, 吉田 修: 閉塞性無精子症の診断と治療. 産科と婦人科 57: 1325-1330, 1990
- 12) Jarow JP, Espeland MA and Lipshultz LI: Evaluation of the azoospermic patient. J Urol 142: 62-65, 1989
- 13) 岡 伸俊, 浜口毅樹, 岡田 弘, ほか: 先天性精管欠損症の臨床的検討. 日不妊会誌 30: 173-179, 1985
- 14) Wagenknecht LV, Lotzin CF, Sommer HJ, et al.: Vas Deferens Aplasia: Clinical and Anatomical Features of 90 Cases. andrologia 15 (T): 605-613, 1983
- 15) Turner TT: On the development of alloplastic spermatocele. Fertil Steril 49: 387-395, 1988
- 16) 松本 修, 今西 治, 奥田喜啓, ほか: 造精機能障害治療の限界. 産婦人科の世界 42: 607-613, 1990
- 17) 松下全巳, 島谷 昇, 広岡九兵衛, ほか: 赤外線サーモグラフィを用いた精索静脈瘤の臨床的研究. 日不妊会誌 30: 103-108, 1985
- 18) 松本 修, 浜口毅樹, 篠崎雅史, ほか: 精子からみた問題点 とくに精液検査の正常値と妊孕力の評価に関する検討. 泌尿紀要 34: 1959-1964, 1988
- 19) Margalioth EJ, Mordel N, Feinmesser M, et al.: The long-term predictive value of the zona-free hamster ova sperm penetration assay. Fertil Steril 52: 490-494, 1989
- 20) Calvo L, Koukoulis GN, Vantman D, et al.: Follicular fluid-induced acrosome reaction distinguishes a subgroup of men with unexplained infertility not identified by semen analysis. Fertil Steril 52: 1048-1054, 1989
- 21) Burkman LJ, Kruger TF, Coddington CC, et al.: The hemizona assay (HZA): development of a diagnostic test for binding of human spermatozoa to the human hemizona pellucida to predict fertilization potential. Fertil Steril 49: 688-697, 1988
- 22) 布施秀樹, 水野一郎, 里見定信, ほか: Hypoosmotic swelling test と各種精子パラメータとの関連性についての検討. 日不妊会誌 35: 253-257, 1990
- 23) 伊藤直樹, 立木 仁, 南部明民, ほか: 男子不妊症精液検査における Penetrak の検討. 日不妊会誌 34: 159-164, 1989

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