

男子不妊外来における妊娠に影響を及ぼす因子の検討

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

堀井 泰樹, 松田 公志, 野々村光生*

岡田謙一郎**, 吉田 修

CLINICAL STUDIES ON PROGNOSTIC FACTORS IN PREDICTING PREGNANCY

Yasuki Horii, Tadashi Matsuda, Mitsuo Nonomura,
Kenichiro Okada and Osamu Yoshida

From the Department of Urology Faculty of Medicine Kyoto University

During the 5-year period from January 1984 to December 1988, 1,025 men were investigated for infertility. The patients were classified according to WHO laboratory manual. Using life-table analysis, WHO's classification of semen analysis was a useful discriminant for infertility prognosis. The Cox's multiple regression model was employed to investigate the relationship between various semen characteristics and future fertility. The duration of infertility, sperm concentration, sperm progressive motility, the presence of female factor were independent and statistically significant factors which influence the cumulative probability of conception.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1683-1688, 1991)

Key words: Male infertility, Prognostic factors in predicting pregnancy, Cox's regression model

緒 言

1987年 WHO により精液所見の定義が改訂された。それによれば、精子濃度2,000万/ml 以上前進運動率50%以上を正常としている。わが国においては精子濃度・運動率の定義がまちまちであり²⁻⁵⁾、しかも運動率は総運動率の値を使用しているものがほとんどで、研究成績の比較が困難となっている。その原因の一つとして、わが国における精液検査結果の妊娠におよぼす影響の臨床的検討成績の乏しいことがあげられる。

今回われわれは、1984年より1988年まで当科男子不妊外来を受診した1,025名を対象に予後調査を行い、カルテもしくは予後調査から妊娠に関する情報を入手できた824名について、Cox 比例ハザードモデル⁶⁾を用いて妊娠率の臨床的検討を行った。その結果、不妊期間・精子濃度・精子運動率・女性因子の有無が妊娠曲線に独立に影響を与える因子であるとの結果をえたので報告する。

対象・方法

1984年1月より1988年12月までの5年間に不妊を主として1,025名が京都大学泌尿器科男子不妊外来を受診した。患者の年齢は21歳から51歳、平均32.8歳、不妊期間は1カ月から18年5カ月、平均3年9カ月であった。

精液検査は原則として4日禁欲の後、The World Health Organization (WHO) の laboratory manual¹⁾ の方法に準じ、検査を行った。精子濃度は2,000万/ml 以上を正常とし、運動率は

grade a: rapid and linear progressive motility

grade b: slow or sluggish linear or nonlinear motility

grade c: nonprogressive motility

とし、前進運動率 (grade a + grade b) が50%以上を正常とした。運動率の検査は1人の検査員により施行した。精液所見の記載は、The Task Force on the Diagnosis and Treatment on Infertility of the World Health Organization⁷⁾ のプロトコルによった。

それらに対し、妊娠の有無・妊娠方法・女性因子の有無などについて追跡調査を施行した。転居先不明の

* 現: 神戸市立中央市民病院泌尿器科

** 現: 福井医科大学泌尿器科学教室

もの150名を除いた875名中417名(47.6%)より回答をえた。追跡調査の結果およびカルテの記載よりデータベースを作成した。

1,025名中 impotence・無精子症・精液検査が完全でないものおよび初診時妊娠していたものを除いた824名を対象とし、年齢・不妊期間・精子濃度・精子前進運動率・女性因子の有無、精漿中 PSAP・Zn・フルクトース、血中 LH・FSH・プロラクチン・テストステロンを説明変数として、一般化ウィルコキソン法および Cox の比例ハザードモデルにより妊娠曲線におよぼす効果を検討した。平均経過観察期間は2年2カ月であった。

Cox の比例ハザードモデルは、ある事象の起こる相対確率(これをハザード比と呼ぶ)が一定であることを仮定したモデルであり、正規分布と見なせない因子も解析できること(たとえば精子濃度は正規分布とはいえない)、妊娠曲線の解析であり、打ち切り例の観察期間を確率計算の中に含めることができ、クロス表による検定に比べ実際の患者の経過に近い状態で各要因の寄与を調べることができること、多変量解析であるので多種類の因子より独立性のある因子を選び出すことができること、などの利点を備えている。

結 果

1,025例の精液所見は Table 1 のごとくである(ここで、無力乏精子症は乏精子症に分類した)。女性因子では、夫人に何らかの異常を認めたもの309例、認めないもの359例、不明357例であった。女性因子のうちわけは Table 2 のごとくである。

824例中、妊娠は204例(24.8%)、出産は170例(20.6%)に認めた。

Cox 比例ハザードモデルによる単変量の解析により、妊娠曲線に有意に関係している項目は、年齢・不妊期間・精子濃度・精子運動率・女性因子の有無であった。それらを多変量解析にて検討した(Table 3)。不妊期間・精子濃度・精子運動率・女性因子が有意に妊娠曲線に影響を与える因子であった。

1) 精液所見

妊娠曲線でみると Fig. 1 のごとく精子濃度・前進運動率の増加とともに妊娠率は増加しているが、明らかな判別点は認められなかった。

総運動率と前進運動率とは Fig. 2 のごとく、強い相関があり、相関係数は0.921であった。回帰直線からの計算では、前進運動率50%は総運動率約66%に相当すると考えられた。

WHO の分類によると 乏精子症・無力精子症の群で、正常精液所見の群に比べ妊娠率の有意な低下を認めた(Fig. 3)。従来の分類との比較のため、WHO による分類を基準1、精子濃度4,000万/ml・総運動率60%による分類を基準2とし、比較を行った(Fig.

Table 1. The classification of semen analysis

正 常	274 (27.4%)
乏精子症	291 (29.1%)
無力精子症	300 (30.0%)
無精子症	135 (13.5%)
(検査不完全)	25
計	1025

Table 2. Female factors

女性因子有り	309 例
原因(重複あり)	
排卵障害	105 例
卵管因子	68 例
子宮因子	48 例
子宮内腺症	44 例
卵巣因子	19 例
その他	11 例
不 明	43 例
女性因子なし	359 例
不 明	357 例

(1984年1月~1988年12月)

Table 3. Prognostic parameters in predicting pregnancy using Cox's regression analysis

因 子	係 数	標準誤差	限界確率
年 齢 (才)	-0.005831	0.01987	0.769
不妊期間 (年)	-0.1684	0.03717	0.00001
女性因子の有無	-0.2037	0.09090	0.025
精子濃度 (10 ⁶ ml)	0.3156	0.8447	0.0002
精子前進運動率 (%)	0.01523	0.003325	0.00001

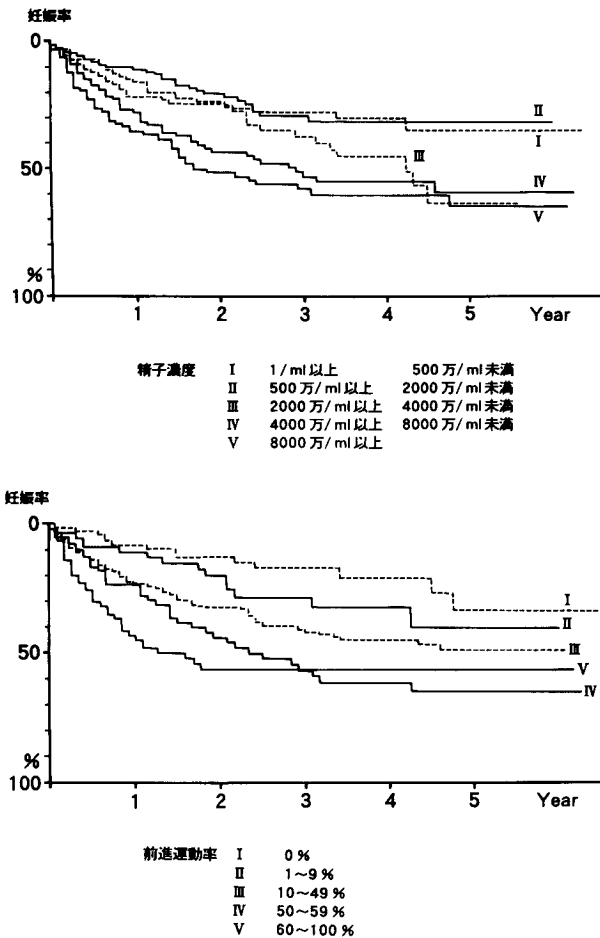


Fig. 1. The pregnancy curve according to sperm concentration (1-a) and sperm progressive motility (1-b)

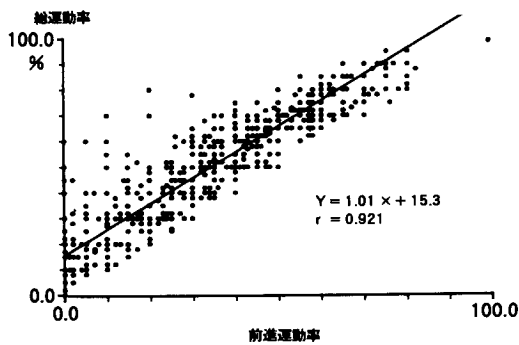


Fig. 2. The correlation between total sperm motility and progressive motility

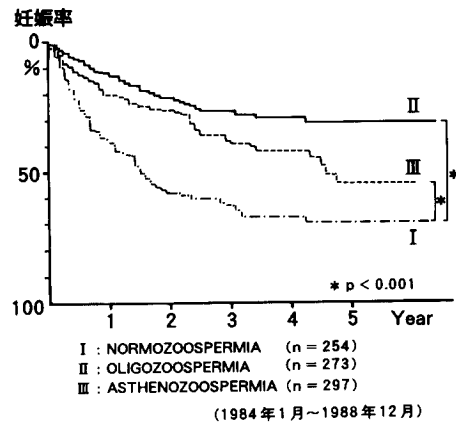


Fig. 3. The pregnancy curve according to the classification of semen analysis

4). 基準2を満たさないが基準1を満たす群(第III群)は、どちらの基準も満たさない群(第I群)にくらべ有意に妊娠率が高く、妊娠にいたる期間も短かったが、どちらの基準も満たす群(第IV群)とは差異を

認めなかった。一方基準1を満たすが基準2を満たさない群(第II群)は、第I群・第IV群のどちらとも有意

差を認めなかった。

2) 女性因子 (Fig. 5)

正常精液所見の症例で、女性因子が存在する群において妊娠率の有意な低下が認められた。女性因子の影響は乏精子症および無力精子症でも見られた。

3) 不妊期間 (Fig. 6)

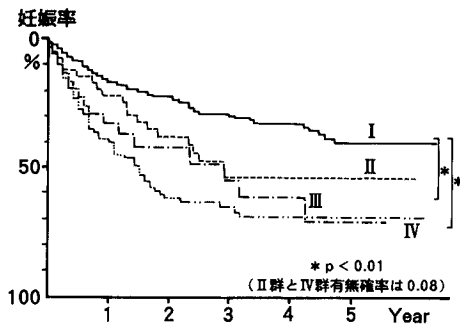
不妊期間4年以内のものとは4年以上のもので妊娠曲線に有意差を認めた。

考 察

本邦における妊娠率は、追跡調査の結果の集計では、27.8%から45.3%^{2,3,5)}、全症例では、14.3%²⁾、10.3%⁴⁾と報告されている。われわれの症例では、追

跡調査回答417例中190例(45.6%)、全症例(1,025例)中228例(22.2%)に妊娠を認めており、ほぼ同様の結果であった。

1951年 MacLeod ら⁸⁾は、精子濃度2,000万/mlが妊娠性の有無を判別する値であるとした。以後、いろいろな精子濃度の値が妊娠性を予測する判別点としてあげられており、Zukerman⁹⁾は1,000万/mlを Bostofte¹⁰⁾は500万/mlを判別点としている。精子運動率も重要な因子であり¹¹⁾、精子濃度・運動率はそれぞれ独立に妊娠に影響をおよぼすとされる¹²⁾。一方 Kallman's syndrome では精子数が非常に少ないにもかかわらず、治療により良い妊娠率がえられ¹³⁾、また精子濃度と妊娠率との間に関連を認めなかったという報告もあり¹⁴⁻¹⁶⁾、妊娠率を指標とした検討では定まった判別点は決めがたいのが現状である。われわれの症例

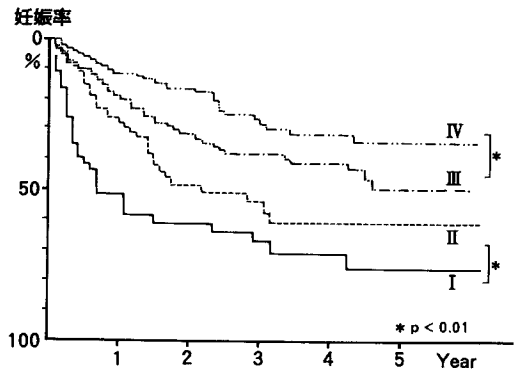


基準1 WHO基準
基準2 精子濃度4000万/ml以上かつ総運動率60%以上

	基準1	基準2	n
I	異常	異常	500
II	異常	正常	70
III	正常	異常	47
IV	正常	正常	207

(1984年1月~1988年12月)

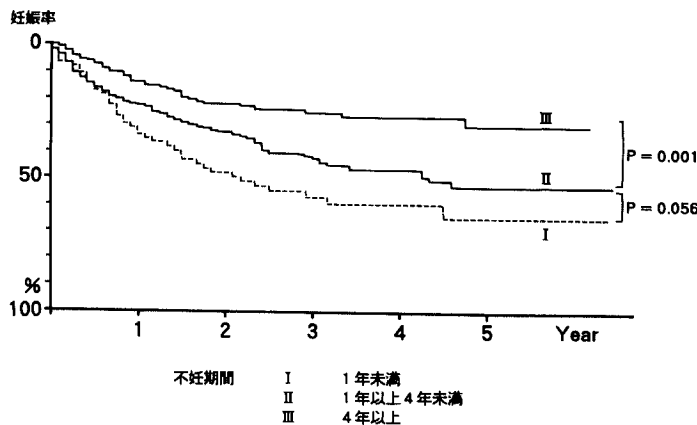
Fig. 4. The pregnancy curve according to the different classification of semen analysis



I : 女性因子なし (NORMOZOOSPERMIA) (n = 76)
II : 女性因子有り (NORMOZOOSPERMIA) (n = 98)
III : 女性因子なし (OLIGO -, ASTHENOZOOSPERMIA) (n = 199)
IV : 女性因子有り (OLIGO -, ASTHENOZOOSPERMIA) (n = 189)

(1984年1月~1988年12月)

Fig. 5. The pregnancy curve according to the presence or absence of female factors



不妊期間 I 1年未満
II 1年以上4年未満
III 4年以上

Fig. 6. The pregnancy curve according to the duration of infertility

においても、無精子症を除き、精子濃度・精子運動率が増加するにつれ妊娠率の増加・妊娠にいたる期間の短縮がみられるが、明確な判別点は認められなかった。つまりどの値を判別点としても有意差がでるわけで、これが、諸家により判別点が異なる原因ではないかと考える。しかしながら臨床成績を比較するさい標準的となる分類はなくてはならないものである¹⁷⁾。どの値を分類の基準とするモデルがいちばんよいかということ調べる手法はないが、今回の妊娠曲線の解析により、WHOの基準が妊娠率・妊娠にいたる期間の予測に優れた分類であり、また、比較的良好に使われていると思われる、精子濃度4,000万/ml・総運動率60%による分類より優れていると考えられた。

また一般にわが国では、精子運動率の記載において総運動率と前進運動率・直進運動率の区別が明確でない。今回の検討では、前進運動率は総運動率と高い相関があるが、前進運動率50%は総運動率約66%に相当し、これはかなり高い値であり、海外の臨床成績と比較する際注意が必要と考える。

われわれの症例では、女性因子の存在は正常・異常精液所見のいずれの場合も妊娠率の低下・妊娠にいたる期間の延長を認めた。男性側の精液所見が不良でも、女性側の妊娠性が高い場合には妊娠率がよいという報告¹⁸⁾もあり、精液所見の有無にかかわらず、女性因子の検索・治療が重要であると考えられた。

不妊期間と妊娠率との関連について、Aafjesら¹⁹⁾は不妊期間2年以内のものは2年以上のものに比べ有意に妊娠率がよいと報告し、Abramssonら²⁰⁾も不妊期間3年を判別点として妊娠率に差異を認めている。われわれの症例でも同様の結果であった。これは、1つには“自然淘汰”により妊娠すべきものは妊娠してしまい、残ったものが不妊外来を受診すると考えられる。また長期不妊夫婦で従来検査に異常がない場合、未知の不妊因子の関与が濃厚であり、さらに検査をしていく必要があると考える。

年齢と妊娠率との関連を認めている報告もあり^{6,20)}われわれの症例でも単変数の解析では関連を認めたが、年齢は不妊期間と相関を認め、多変数の解析では意味のある因子とはならなかった。臨床的検討を行う場合、検討する因子は相互に相関が強いことが多く、その解析には多変数解析が有用である。

結 語

1984年1月より1988年12月までの5年間に不妊を主訴として1,025例が京都大学泌尿器科男子不妊外来を受診した。WHOの分類では、正常精液所見256例、

乏精子症275例、無力精子症299例、無精子症134例であった。

- 1) 1,025例中 impotence・無精子症・精液検査が完全でないものおよび初診時妊娠していたものを除いた824例を対象としたCox比例ハザードモデルによる妊娠曲線の多変数解析を行った結果、不妊期間・精子濃度・精子運動率・女性因子の有無が妊娠曲線に影響を与える因子であった。
- 2) 精子濃度2,000万/ml・前進運動率50%以上というWHOの分類は妊娠曲線の解析において妊娠を予測する良い基準であると考えられた。
- 3) 女性因子が存在することにより妊娠率の有意の低下が精液所見の有無にかかわらず認められ、女性因子の検索の重要性がうかがわれた。
- 4) 4年以上の長期不妊期間のものに、妊娠率の低下を認めた。

文 献

- 1) World Health Organization: World Health Organization laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. pp. 3-15, Cambridge University Press, Cambridge, 1987
- 2) 小松洋輔, 友吉唯夫, 岡田謙一郎, ほか: 男子不妊症の臨床統計的観察ならびにその追跡調査成績について. 日不妊会誌 **14**: 72-79, 1969
- 3) 磯山理一郎, 馬場良和, 原田宏行, ほか: 男子不妊症の統計的観察および妊娠に関する追跡予後調査(その2). 泌尿紀要 **30**: 175-182, 1984
- 4) 守殿貞夫, 岡 伸俊, 浜口毅樹, ほか: 男性不妊の臨床統計的観察, 特に妊娠成立例の検討. ホルモンと臨床 **34**: 171-177, 1986
- 5) 布施秀樹, 伊藤晴夫, 島崎 淳: 特発性男子不妊症の妊娠成立におよぼす因子. 日不妊会誌 **31**: 165-171, 1986
- 6) Cox DR: Regression models and life-tables. J Royal Stat Soc Series B **34**: 187-220, 1972
- 7) Comhaire FH, Farley TMM and Rowe PJ: The infertile couple: definitions and standards. In: Andrology and Human Reproduction, pp. 191-201, Raven Press, New York, 1988
- 8) MacLeod J and Gold RZ: The male factor in fertility and infertility. II Spermatozoon counts in 1,000 men of known fertility and in 1,000 cases of infertile marriage. J Urol **66**: 436-449, 1951
- 9) Zukerman Z, Rodriguez-rigau LJ, Smith KD, et al.: Frequency distribution of sperm counts in fertile and infertile males. Fertil Steril **28**: 1310-1313, 1977
- 10) Bostofte E, Serup J and Rebbe H: Relation between sperm count and semen volume,

- and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *Int J Androl* **5**: 267-275, 1982
- 11) Bostofte E, Serup J and Rebbe H: Relation between number of immotile spermatozoa and pregnancies obtained during a twenty-year follow-up period. *Immobile spermatozoa and fertility. Andrologia* **16**: 136-140, 1984
 - 12) Hargreave TB and Elton RA: Is conventional sperm analysis of any use? *Br J Urol* **55**: 774-779, 1983
 - 13) Burris AS, Clark RV, Vantman DJ, et al.: A low sperm concentration does not preclude fertility in men with isolated hypogonadotropic hypogonadism after gonadotropin therapy. *Fertil Steril* **50**: 343-347, 1988
 - 14) Smith KD, Rodriguez-Rigau LJ and Steinberger E: Relation between indices of semen analysis and Pregnancy rate in infertile couples. *Fertil Steril* **28**: 131-4, 1977
 - 15) Aitken RJ, Best FSH, Warner P and Templeton AA: A prospective study of the relationship between semen quality and fertility in cases of unexplained infertility. *J Androl* **5**: 297, 1984
 - 16) Polansky MD and Lamb EJ: Do the results of semen analysis predict future fertility? A survival analysis study. *Fertil Steril* **49**: 1059-1065, 1988
 - 17) Comhaire FM, de Krestser D, Farley TMM et al.: Towards more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int J Androl (Suppl)* **7**: 1-53, 1987
 - 18) Hargreave TB and Elton RA: Fecundability rates from an infertile male population. *Br J Urol* **58**: 194-197, 1986
 - 19) Aafjes JH, Vijver JCM and Schenck PE: The duration of infertility: an important datum for the fertility prognosis of men with semen abnormalities. *Fertil Steril* **30**: 423-425, 1978
 - 20) Abramsson L and Duchek M: A prognostic score for subfertile men based on anamnestic data and semen variables. *Int J Androl* **12**: 1-9, 1989

(Received on January 25, 1991)
(Accepted on March 25, 1991)