精索静脈瘤を伴う乏精子症患者の治療の検討

藤田学園保健衛生大学医学部泌尿器科学教室（主任：名出頼男教授）
篠田正幸，名出頼男
慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室（主任：田崎 寛教授）
田崎 寛

TREATMENT FOR OLIGOSPERMIC PATIENTS WITH VARICOCELE

Masayuki SHINODA and Yorio NAIDE
From the Department of Urology, School of Medicine, Fujita Gakuen Health University (Director: Prof. N. Naide)
Hiroshi TAZAKI
From Department of Urology, School of Medicine, Keio University (Director: Prof. H. Tazaki)

The management of oligospermic patients with varicocele was reviewed. Varicocelectomy was performed in 46 oligospermic patients with varicocele (group 1) and kallikrein treatment was followed for those who failed to improve the semen quality after varicocelectomy (group 2). Twenty oligospermic patients with varicocele were given kallikrein for over 6 months as an initial treatment (group 3).

A significant increase in total motile sperm count was noted in 34.8% of the patients in group 1, 22.7% in group 2, and 30.0% in group 3 respectively. Conception rate which was calculated after excluding couples, in which the partner received either artificial insemination by husband or any gynecological treatment, was 20.8% in group 1, 15.4% in group 2, 25.0% in group 3 respectively. No significant changes in hormonal data was observed after either treatment, but semen quality was not improved in patients who showed high serum level of luteinizing hormone (LH) or follicle stimulating hormone (FSH).

Kallikrein is useful for oligospermic patients with varicocele as an initial treatment and for those in whom semen quality was not improved after varicocelectomy. Varicocelectomy and/or kallikrein treatment can be recommended mainly for those who show normal serum level of LH and FSH.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1989-1994, 1988)

Key words: Oligospermia, Varicocele, Varicocelectomy, Kallikrein

緒 言

精索静脈瘤と男子不妊症との関係は古くから言われており，精索静脈瘤を伴う乏精子症に対し，従来おもに内精静脈高位結紮術（以下高位結紮術）が行われてきている．一方精索静脈瘤の造精機能に及ぼす影響や高位結紮術の効果について疑問視する意見もあり[1,2]，精索静脈瘤に対する高位結紮術の持つ意味について必ずしも確立されているとは言えない．今回われわれは精索静脈瘤を伴う乏精子症患者の治療につき検討し，若干の知見を得たので報告する．

対象及び方法

藤田学園保健衛生大学病院泌尿器科，慶應義塾大学病院泌尿器科およびそれらの関連施設を受診した精索静脈瘤を伴う未治療の乏精子症患者を対象とした．前立腺炎，尿路性器結核，睾丸炎，副睾丸炎，および熱性疾患の既往があるものは除外した．

一般検尿，前立腺触診，精巣，および精巣上体の触診，また前立腺触診所見に異常を認めるものには前立腺液検鏡を施行した．精索静脈瘤の診断には，おもに立位，バルサルバ試験下での触診と指診により行い，

Table 1. 精子濃度と運動率に関する判定基準（寺田ら）

判　定	精子濃度		運動率
	20×10^6/mℓ 未満	20×10^6/mℓ 以上	
有　効	10×10^6/mℓ 以上増加	20×10^6/mℓ 以上増加	20%以上増加
不　変	10×10^6/mℓ 以内増減	20×10^6/mℓ 以内増減	20%以内増減
悪　化	10×10^6/mℓ 以上減少	20×10^6/mℓ 以上減少	20%以上減少

総運動精子数に関する判定基準（寺田ら）

判　定	総運動精子数
著　効	50×10^6個以上増加
有　効	$25\sim50\times10^6$個増加
不　変	25×10^6個以内増減
悪　化	25×10^6個以上減少

さらに12例のボーダーライン症例については精巣静脈造影を施行した．

精液検査は5日間以上の禁欲後，治療前後で各々2回以上施行した．またその他，血清 LH, FSH, prolactin (PRL), testosterone を治療前後で radioimmunoassay 法を用いて測定した．

以上より精索静脈瘤を伴う乏精子症と診断された66名の患者のうち46名に対し高位結紮術を Dubin 等[3]の方法に準じて行い，併用療法なしで6カ月以上観察した（第1群）．

これら46名中，術後6カ月以上しても精液所見に改善のみられなかった30名のうち22名に対し，kallikrein 120 KU/day 6カ月間の投与を行った（第2群）．

また高位結紮術を施行しなかった，20名に対し，kallikrein 120 KU/day 6カ月間の投与を行った（第3群）．

これらの群の治療前後の精液所見を比較し，精子濃度，総運動精子数より寺田らの判定基準（Table 1）[4]を用いて各治療法の有効率を算定した．また配偶者に対して artificial insemination by husband (AIH) の施行を含む婦人科的治療の行われた症例は除き妊娠率を算出した．さらに各々の治療の前後におけるホルモン値についても検討を加えた．

結　　果

1．高位結紮術の成績（第1群）

手術前精子濃度が 20×10^6/ml 未満の症例の精子濃度と総運動精子数の変化を Fig. 1 に示した．22例中9例に精子濃度の有意な増加がみられ，7例に総運動精子数の有意な増加が認められた．

手術前精子濃度が 20×10^6/ml 以上の症例の精子濃度と総運動精子数の変化を Fig. 2 に示した．24例中5例に精子濃度の有意な増加がみられ，9例に総運動精子数の有意な増加が認められた．精子濃度における有効率は30.4%，総運動精子数における著効，有効を合わせた有効率は34.8%であったが，15.2%に総運動精子数の悪化が認められた（Table 2）．配偶者側の婦人科的要因の関与を除外し得る39例中8例（20.5%）に妊娠が成立した．術前後の各ホルモン値は LH (mIU/ml) 16.2±8.0, 16.9±9.4, FSH (mIU/ml) 12.4±6.0, 12.1±6.7, PRL (ng/ml) 14.3±12.8, 17.4±12.5, testosterone (ng/ml) 6.2±3.1, 6.1±4.5 であり，いずれにも手術前後で有意な変化は認められなかった．しかし術前 LH が高値を示したものに有効例はなく，FSH が高値を示したものでは有効例は1例のみであった（Table 3）．

2．kallikrein 高位結紮術後療法の成績（第2群）

Kallikrein 投与前後の精子濃度と総運動精子数の変化を Fig. 3 に示した．22例中6例に精子濃度の有意な増加がみられ，5例に総運動精子数の有意な増加が認められた．精子濃度における有効率は27.2%，総運動精子数における著効，有効を合わせた有効率は22.7%であった（Table 4）．配偶者側の婦人科的要因の関与を除外し得る13例中2例（15.4%）に妊娠が成立した．kallikrein 投与前後の各ホルモン値は LH (mIU/ml) 18.1±9.9, 16.8±8.3, FSH (mIU/ml) 14.1±8.1, 16.1±13.3, PRL (ng/ml) 14.1±8.1, 17.3±9.1 testosterone (ng/ml) 6.3±1.7, 6.3±1.7 であり，いずれにも kallikrein 投与前後で有意な変化はみられなかったが，LH が高値を示したものでは有効例は1例で，FSH が高値を示したものには有効例は認められなかった（Table 3）．

3．精索静脈瘤を伴う乏精子症に対する kallikrein 療法の成績（第3群）

Kellikrein 投与前後の精子濃度と総運動精子数の変

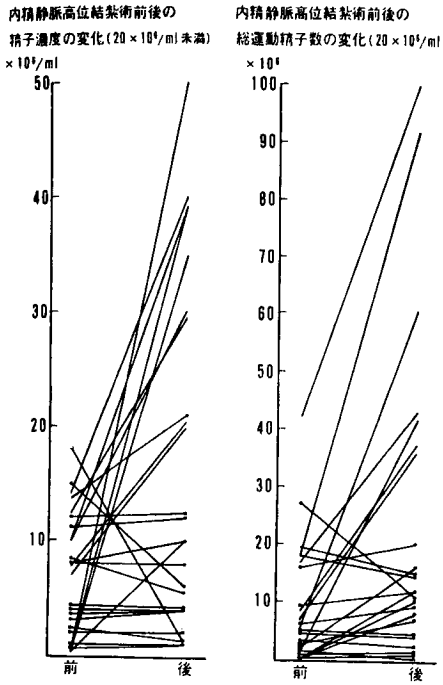

Fig. 1

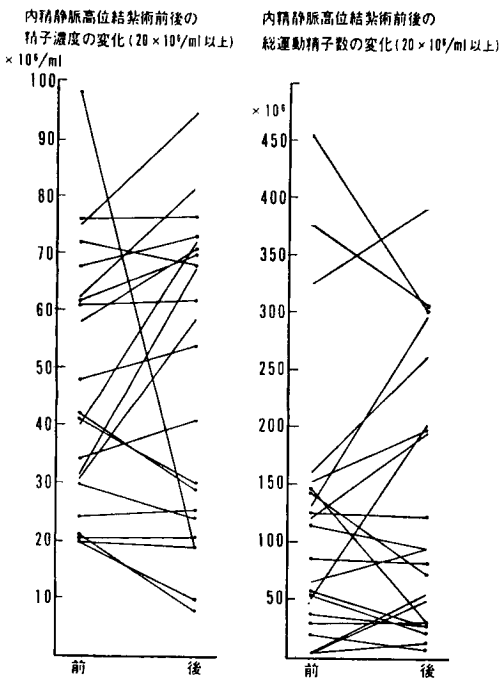

Fig. 2

Table 2.　内精静脈高位結紮術の成績

	精子濃度				運動率				総運動精子数			
	有効	不変	悪化	有効率	有効	不変	悪化	著効	有効	不変	悪化	有効率
20×10⁶/mℓ未満（n＝22）	9	12	1	40.9%	9	10	3	3	4	14	1	31.8%
20×10⁶/mℓ以上（n＝24）	5	18	1	20.9%	8	13	3	5	4	9	6	37.5%
計	14	30	2	30.4%	17	23	6	8	8	23	7	34.8%

Table 3.　精索静脈瘤症例の治療前ホルモン値と治療成績の関係

内精静脈高位結紮術

	有効	不変	悪化
LH正常	14	25	1
LH高値		5	1

	有効	不変	悪化
FSH正常	14	22	1
FSH高値	1	7	1

内精静脈高位結紮術後kallikrein療法

	有効	不変	悪化
LH正常	5	14	
LH高値	1	2	

	有効	不変	悪化
FSH正常	6	11	
FSH高値		5	

kallikein療法

	有効	不変	悪化
LH正常	6	8	1
LH高値		5	

	有効	不変	悪化
FSH正常	6	9	1
FSH高値		4	

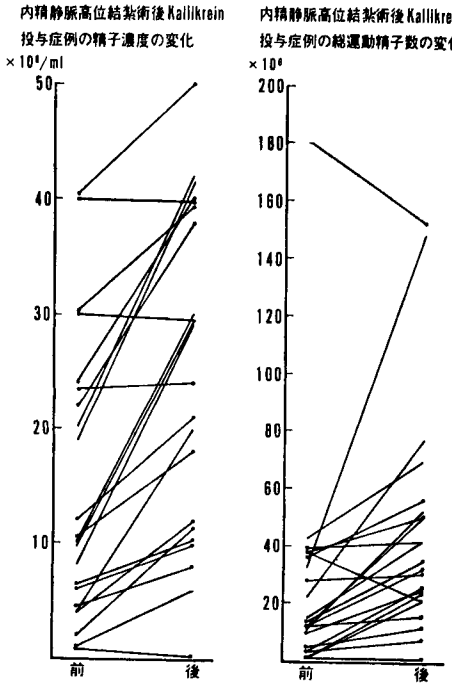

Fig. 3.

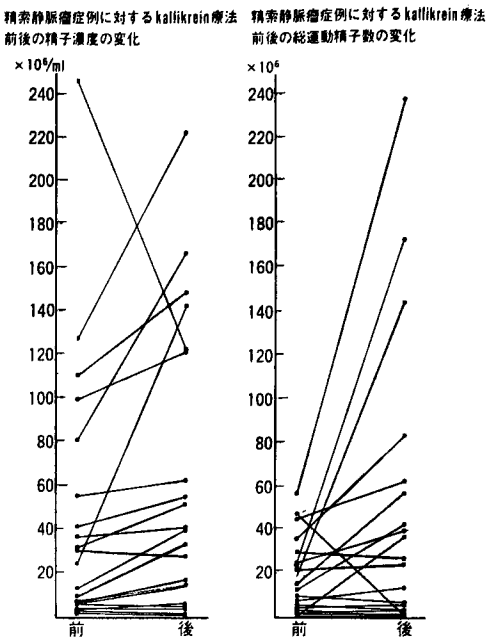

Fig. 4.

Table 4.　内精静脈高位結紮術後の kallikrein 療法の成績

	精子濃度				運動率			総運動精子数				
	有効	不変	悪化	有効率	有効	不変	悪化	著効	有効	不変	悪化	有効率
20×10⁶/mℓ未満 (n＝13)	4	9		30.8%	7	4	2		2	11		15.4%
20×10⁶/mℓ以上 (n＝ 9)	2	7		22.2%	4	2	3	1	2	6		33.3%
計	6	16		27.2%	11	6	5	1	4	17		22.7%

Table 5.　精索静脈瘤症例に対する kallikrein 療法の成績

	精子濃度				運動率			総運動精子数				
	有効	不変	悪化	有効率	有効	不変	悪化	著効	有効	不変	悪化	有効率
20×10⁶/mℓ未満 (n＝ 9)	2	7		22.2%	2	1	4		1	7	1	11.1%
20×10⁶/mℓ以上 (n＝11)	4	6	1	33.3%	7	2		3	2	6		45.3%
計	6	13	1	30.0%	9	3	4	3	3	13	1	30.0%

化を Fig. 4 に示した．20例中6例に精子濃度および総運動精子数の有意な増加が認められた．精子濃度，総運動精子数の両者に関する有効率はいずれも30.0%であった (Table 5)．配偶者側の婦人科的要因を除外し得る12例中3例 (25.0%) に妊娠が成立した．kallikrein 投与前後の各ホルモン値は LH (mIU/ml) 15.7±7.6, 14.9±8.1, FSH (mIU/ml) 13.5±9.5, 14.1±10.3, PRL (ng/ml) 11.8±7.7, 14.3±9.8, testosterone (ng/ml) 5.6±1.9, 6.0±1.8 でありいずれにも kallikrein 投与前後で有意な変化はみられなかったが，LH が高値を示したもの，および FSH が高値を示したものには有効例はなかった (Table 3)．

考　　察

精索静脈瘤に対する手術的治療により精液所見が改善したとの報告も多くなされ[5,6]，精索静脈瘤を伴う

造精機能障害患者の治療として高位結紮術が一般に行われて来ている．精索静脈瘤が造精機能を障害する機序を解明しようとする研究も多くなされているが，概ねつぎの2つに大別される．すなわち腎静脈より逆流した血液による陰嚢壁温度の上昇による二次的な精巣温度の上昇を重視する温度説[7]，腎静脈血の精巣への逆流による腎あるいは副腎代謝産物の流入を重視する代謝産物説[8,9]である．しかし一方では，静索静脈瘤を有する者でも正常の造精機能を有し，妊娠の成立をみているものも多く，また精索静脈瘤の程度と造精機能障害の程度との間に相関を認めないとの報告もなされている[10]．さらに精索静脈瘤を伴った乏精子症の精液所見に特徴的だとされる stress pattern は精索静脈瘤の有無にかかわらず，精子濃度や精子運動率の低い場合の精液にも多くみられる所見であるとの報告もある[11]．このように種々の報告があり，精索静脈瘤の造精機能障害に対する意味について未だ十分な理解がなされているとは言えない．

また Dubin ら[5]や Brown[6]は精索静脈瘤を有する乏精子症患者に対し高位結紮術の精液所見の改善率は60～55%，妊娠率は40～55%で高位結紮術は有用であると報告しているが，他方では Nilson[1]，Faris ら[2]，Turner[18]のように高位結紮術の有用性について疑問視するものも多い．

一方，kallikrein は特発性乏精子症の治療薬として多くの研究者により一定の評価がなされており[12,13]，その作用機序の一つとして Sertoli 細胞機能の賦活化作用が考えられている[14]．また副腎代謝産物の逆流により精索静脈瘤が造精機能障害を発生する原因とする代謝産物説を支持するものとして，epinephrin が Sertoli 細胞を変性させるとの報告もなされている[15]．

高位結紮術が精索静脈瘤を伴う造精機能障害の治療として一般に評価されてはいるが，その治療が観血的であり入院を必要とし，患者の多くが青壮年であり必ずしも入院治療が容易ではないことや，精索静脈瘤を伴う乏精子症患者の造精機能障害の原因のすべてが内精静脈の逆流に起因するか否かは疑問であり，特発性乏精子症の要因を持ちえる可能性もあることから，特発性乏精子症に対するのと同様の一般的治療を行うことは必ずしも無意味ではないと考えられる．また精索静脈瘤が Sertoli 細胞機能に影響するという観点に立った場合，Sertoli 細胞機能を賦活する薬剤の使用は考慮されるべき治療と考えられる．以上より特発性乏精子症に対する治療薬剤として評価され，かつ Sertoli 細胞機能の賦活化作用を有する kallikrein 療法を高位結紮術の前に行うことにより，高位結紮術を真を必要とする患者とそうでない患者との選択が可能か否かを検討した．

今回われわれの施行した高位結紮術の結果は有効率34.8%であり，妊娠率は20.5%であった．高位結紮術が有用であるとする諸家の報告に比べ成績が悪いようであるが，Getzoff[16]，は200名の泌尿器科医を対象とする調査を行い，有効率が40%以上と報告したものは37.3%にすぎず，それと同数が有効例なし，または有効率1%以下と回答したとの報告しており，今回のわれわれの行った高位結紮術の成績についての評価はさらに検討する必要があろう．このように有効率について見解が異なるのは乏精子症患者に対する治療法の有効率の算定にあたっての判定基準が一定でないことが最大の原因と考えられる．したがって，精索静脈瘤の手術療法の価値を正しく推し量るためにはまず判定基準の確立と，それにしたがった，適切な control study が必要であり，また妊娠率の算定にあたっては妻側の婦人科的要因を除外することが考慮されるべきと考える．

高位結紮術が無効であった症例に対する kallikrein 療法の有効率27.2%，妊娠率15.4%という成績は，初回治療が無効であった症例に対する治療の成績としては良好な結果であったと考えられる．また初回治療として行った kallikrein 療法の有効率 30.0%，妊娠率25.0%という結果は高位結紮術の成績とほぼ同様で，特発性乏精子症に対する成績[14]ともほぼ同等であった．これらの結果は精索静脈瘤を伴う乏精子症患者の中に，特発性乏精子症の要因を有するもの，あるいは Sertoli 細胞機能障害を有するものが存在する可能性を示唆するものと考えている．

高位結紮術は，患者のほぼ全部が働き盛りの青壮年であるという社会的要因を考慮した場合，必ずしも最適の治療とは言えない．精索静脈瘤を伴う乏精子症患者の中に Sertoli 細胞機能障害を有するもの，あるいは特発性乏精子症の要因を有するものの存在の可能性を考えるとまず初期治療として kallikrein 療法を行い，十分な効果が認められない症例に対してのみ，高位結紮術を施行すれば良いのではないかと考える．

高位結紮術と kallikrein 療法は，末梢血中の LH, FSH, PRL, testosterone の値に変化を与えなかったが，いずれの治療についても，LH, FSH のどちらかが高値の者には有効例がほとんど認められなかった．Swerdloff らは FSH が高値の症例は治療に対する反応は期待できないが，精索静脈瘤症例は例外で，FSH が高値であっても，LH が正常であれば高位結紮術を行う意味があると述べている[17]．しかし今回

の検討では，LH が正常で，FSH が高値を示した5例中高位結紮術が有効であった症例は1例にとどまっており，LH, FSH のどちらかが高値の症例に対する治療の意味は少ないと考えられた．

結　　語

精索静脈瘤を伴う乏精子症患者に対する内精静脈高位結紮術の有効率は34.8%，妊娠率は20.5%で，一方 kallikrein 療法の有効率は30.0%，妊娠率は25.0%と両者ともほぼ同等であった．また末梢血 LH, あるいは FSH が高値を示した症例にはいずれの治療もほとんど無効であった．kallikrein 療法は精索静脈瘤を伴う乏精子症患者の初回治療として有用であり，高位結紮術の前に施行し，高位結紮術が真に必要とする患者とそうでない患者の選択が可能であることが示唆された．またその場合 LH, FSH の両者が正常な症例を主たる対象とするべきであると考えられた．

文　　献

1) Nilsson, S.: Varicocele. In:Male Infertility. Edited by Hargreave TB. pp. 199-211 Springer-Verlag, Berlin, 1983
2) Faris BL, Flenner DK, Plymate SR, Brannen GE, Jacob WH and Thomason AM: Seminal characteristics in the presence of a varicocele as compared with those of expectant fathers and prevasectomy men. Fertil Steril **35**, 325-327, 1981
3) Dubin L and Ameler RD : The varicocele and infertility. In:Male infertility. Edited by Ameler RD, Dubin L and Walsh PC. pp. 57-68, W.B. Saunders, London, 1977
4) 寺田為義，柳　重行，片山　喬：男子不妊症患者の精液所見に及ぼすカリクレイン（BAYd 7687）の効果．日不妊会誌 **28**：185-187，1983
5) Dubin L and Ameler RD: Varicocelectomy as therapy in male infertility : a study of 504 cases. Fertil Steril **26**: 217-220, 1975
6) Brown J : Varicocelectomy in the subfertile male: a ten-year experience with 295 cases. Fertil Steril **27**: 1046-1052, 1976
7) Agger P: Scrotal and testicular temperature: its relation to sperm count before and after operation for varicocele. Fertil Steril **22**: 286-297, 1971
9) Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M and Shimazaki J: Internal spermatic vein prostaglandines in varicocele patients. Fertil Steril **37**: 218-222, 1982
10) Saypol DC, Lipshultz LI and Howards SS: Varicocele. In:Infertility in the male. Edited by Lipshultz LI and Howards SS. pp. 299-313, Chuuechill Livingstone, New York, 1983
11) Comhaire F・Evaluation of Varicocele. In: Male reproductive dysfunction. Edited by Santen RJ and Sverdloff RS. pp. 387-406, Dekker, New York 1986
12) 松本　修，羽間　稔，高田健一，富岡　収，守殿貞夫，石神襄次：男性不妊とカリクレイン．一高単位カリクレイン錠の有用性について一　日不妊会誌 **25**：531-539，1980
13) 甲斐祥生，井口　宏，山田隆一：男子不妊症に対する KALLIKREIN 製剤（TKT 100）の精液所見におよぼす効果について．日不妊会誌 **26**: 398-407，1981
14) Shinoda M : A pharmacological manipulation of testicular function for rational therapeutic approach to male infertility. Keio J Med **34**: 31-45, 1985
15) Gravis CJ, Chen I and Yates RD: Stability of the intra-epitherial component of the blood testicular barrier in epinephrine-induced testicular degeneration in syrian hamsters. Am J Anat **148**: 19-31, 1977
16) Getzoff PL: Surgical management of male infertility: results of a survey. Fertil Steril **24**: 553-560, 1973
17) Swerdloff RS and Krester DM : Endocrine evaluation of the infertile male. In:Infertility in the male. Edited by Lipshultz LI and Howards SS. pp.207-216, Chuuechill Livingstone, New York, 1983
18) Turner TT: Varicocele : still an enigma. J Urol **129**: 695-699, 1983

（1988年7月12日受付）