

男子不妊症治療面からの問題点

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 片山 喬教授)

寺 田 為 義

THE PROBLEMS IN THE TREATMENT OF MALE INFERTILITY

Tameyoshi TERADA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University
(Director: Prof. T. Katayama)

The results of therapy for male infertility are discussed in 724 patients who visited our clinic for 8 years since 1979 when this hospital was established. There were no statistically significant differences among the drug therapy groups in the efficacy rate and the pregnancy rate. These rates of the varicocele operation group were significantly higher than the drug therapy groups.

We found that, in cases with a sperm count of $10 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$, serum luteinizing hormone LH < 21 and serum FSH < 16 , therapeutic effect could be anticipated.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1979-1988, 1988)

Key words: Male infertility, Treatment of male infertility

緒 言

近年泌尿器科外来における男子不妊主訴患者は徐々に増加傾向にあると言われている。当科においても男子新患者数に対する比率は14~15%を占めるにいたり、等閑視できない領域になってきている。しかし本疾患に対する確実な治療法は少なく、特に原因の大半を占める特発性造精機能障害に対しては種々の薬物療法の報告はあるが未だ決め手に欠けるのが現状である。ここに当科開設以来8年間の本疾患治療の成績をまとめ、治療面からの問題点を明らかにするとともに治療適否の限界点を探ってみた。

対象と方法

1979年10月15日より1987年10月14日までの8年間に当科を受診した男子不妊主訴患者724名を対象とした。年齢は22歳~52歳、平均32.3歳、不妊期間は4ヵ月~20年、平均4.5年である。

その精液所見を Table 1 に示す。われわれは精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率50%以上 (A群) を正常と判断し治療の対象からはずしている。以下 A' 群から F 群まで分類している。各群症例数の比率は概ね諸家の報告と一致している。

原因疾患を Table 2 に示す。原因をある程度判断できた症例のうちでは精索静脈瘤が21%と最多であっ

Table 1. 不妊主訴患者の精液所見

| 分類 | 精子濃度 (/ml) | 運動率 (%) | 症例数 | % |
|----|-----------------------|-----------|-----|------|
| A | $40 \times 10^6 \leq$ | $50 \leq$ | 140 | 20.8 |
| A' | $40 \times 10^6 \leq$ | $50 >$ | 121 | 17.9 |
| B | $20 \times 10^6 \leq$ | $50 \leq$ | 36 | 5.3 |
| B' | $20 \times 10^6 \leq$ | $50 >$ | 72 | 10.7 |
| C | $10 \times 10^6 \leq$ | | 42 | 6.2 |
| D | $1 \times 10^6 \leq$ | | 85 | 12.6 |
| E | $0 < < 1 \times 10^6$ | | 55 | 8.2 |
| F | 0 | | 123 | 18.2 |
| 計 | | | 674 | |
| | 不明又は未検査 | | 50 | |
| 総計 | | | 724 | |

Table 2. 男性不妊の原因疾患

| | 例数 | % |
|-------------------------------|-----|------|
| 精索静脈瘤 | 146 | 20.9 |
| 染色体異常 | | |
| Klinefelter | 17 | 2.4 |
| XY Y | 1 | 0.1 |
| XY q- | 1 | 0.1 |
| XX male | 1 | 0.1 |
| 逆行性射精, 射精障害 | 6 | 0.9 |
| 精路閉塞, 欠損 | | |
| 両側 | 9 | 1.3 |
| 片側 | 5 | 0.7 |
| Hypogonadotropic Hypogonadism | 7 | 1.0 |
| 精管結紮再吻合後 | 2 | 0.3 |
| 停留精巣 | 4 | 0.6 |
| 高PRL血症 | 1 | 0.1 |
| 特発性 | 500 | 71.4 |
| 計 | 700 | |

Table 3. 治療効果判定基準

| 判定 | 精 子 濃 度 | | 運 動 率 | 総運動精子数 | 総正常精子数 |
|----|---------------------------|---------------------------|---------|----------------------|----------------------|
| | 20×10 ⁶ 個/ml以下 | 20×10 ⁶ 個/ml以上 | | | |
| 有効 | 10×10 ⁶ 個/ml | 20×10 ⁶ 個/ml | 20%以上増加 | 25×10 ⁶ 個 | 20×10 ⁶ 個 |
| | 以上増加 | 以上増加 | | 以上増加 | 以上増加 |
| 不変 | 10×10 ⁶ 個/ml | 20×10 ⁶ 個/ml | 20%未満増減 | 25×10 ⁶ 個 | 20×10 ⁶ 個 |
| | 未満増減 | 未満増減 | | 未満増減 | 未満増減 |
| 悪化 | 10×10 ⁶ 個/ml | 20×10 ⁶ 個/ml | 20%以上減少 | 25×10 ⁶ 個 | 20×10 ⁶ 個 |
| | 以上減少 | 以上減少 | | 以上減少 | 以上減少 |

総正常精子数=総運動精子数-総運動精子数×奇形率

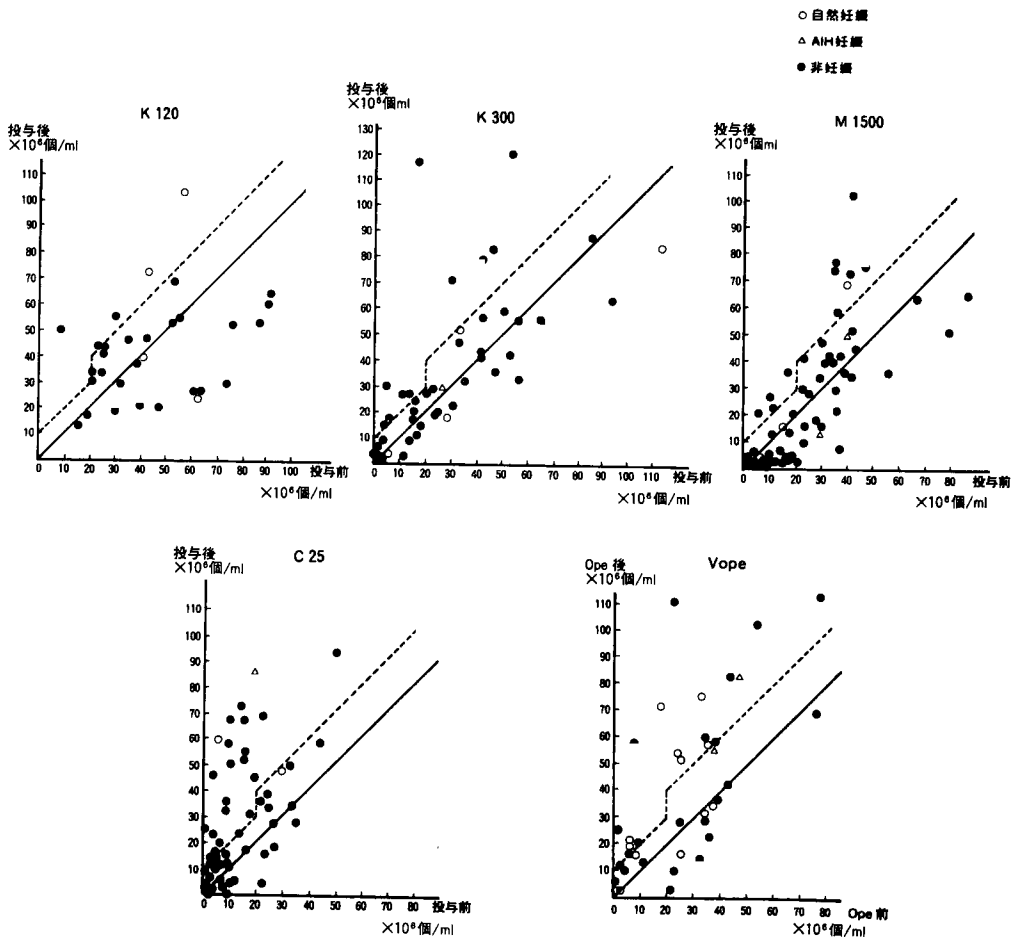


Fig. 1. 治療前後の精子濃度の変化

たが、大多数は原因不明でありいわゆる特発性とせざるをえなかった。

これまで使用してきたおもな薬剤はカリクレイン、サークレチンF、カルナクリン、メチコパール、ユベラ、チロナミン、八味地黄丸、補中益気湯、クロミッド、HCG・HMG などである。このうち例数の多いカリクレイン、カルナクリン、メチコパール、クロミッド、HCG・HMG の各薬剤の治療成績および精索静脈瘤に対する内精静脈高位結紮術の治療成績につき検討する。

治療効果判定基準を Table 3 に示す。われわれは西村¹⁾・飯塚・中村²⁾の用いた方法を若干改変しさらに奇形率も加味した方法を試みている。

また1987年夏、全症例にアンケート方式にて予後調査を行い、治療適否のボーダーラインを設定すべく検討を加えた。

結 果

1) 精子濃度：特に使用例数の多かった薬剤4種の使用群と精索静脈瘤内精静脈高位結紮術群（以下Voipe群）について治療前後の精子濃度の変化を Fig. 1 に示す。K120 は Kallikrein 120KE 投与群、K300 は同 300 KE 投与群、M1500 は Methycobal 1500 γ 投与群、C25 は Paulson and Wacksmann³⁾の投与方法による Clomid 25 mg 投与群である。各グラフ破線より上方の dot が有効症例と判定される。K120, K300, M1500 の非内分泌療法3群はいずれも前後の変化が少ないのに対し C25, Voipe 群は改善傾向が見られた。

2) 総運動精子数：同様に総運動精子数の変化を Fig. 2 に示す。ここでは K120 及び Voipe 群の改善が目立った。C25 は有効範囲まで上昇していないものが多く結果的には低い有効率であった。

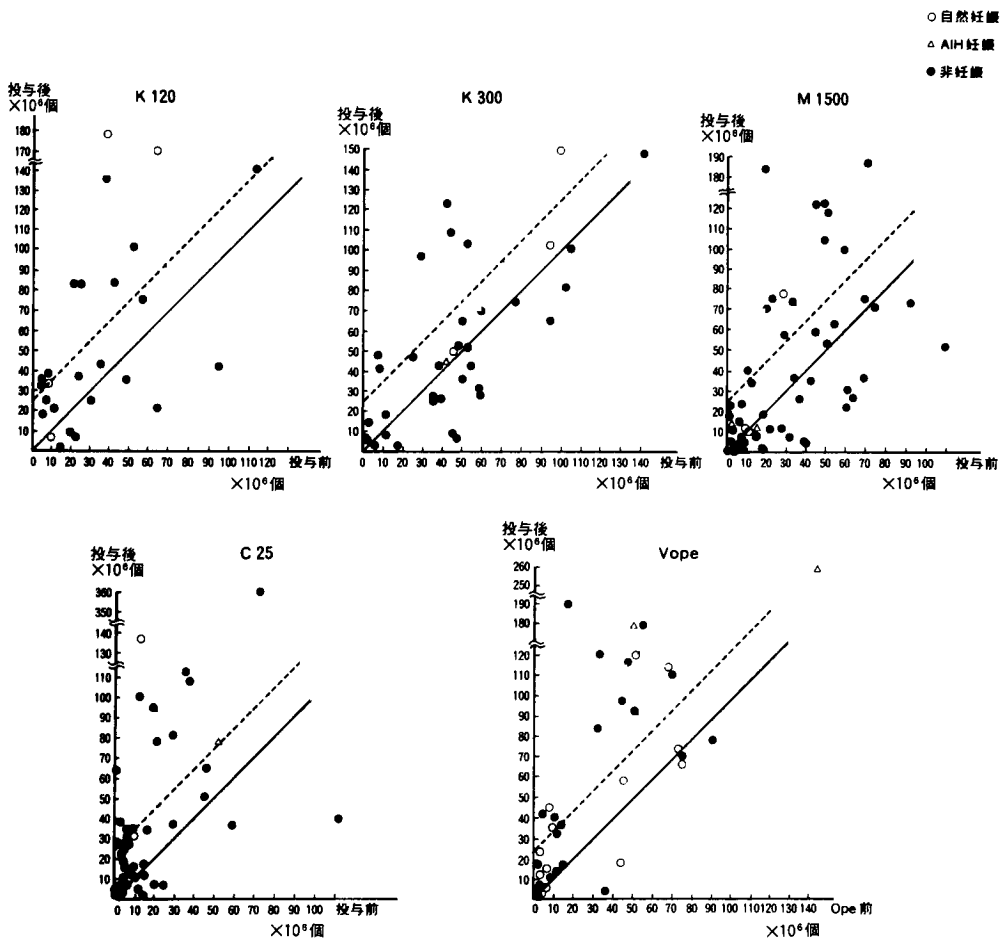


Fig. 2. 治療前後の総運動精子数の変化

○ 自然妊娠
 △ AIH妊娠
 ● 非妊娠

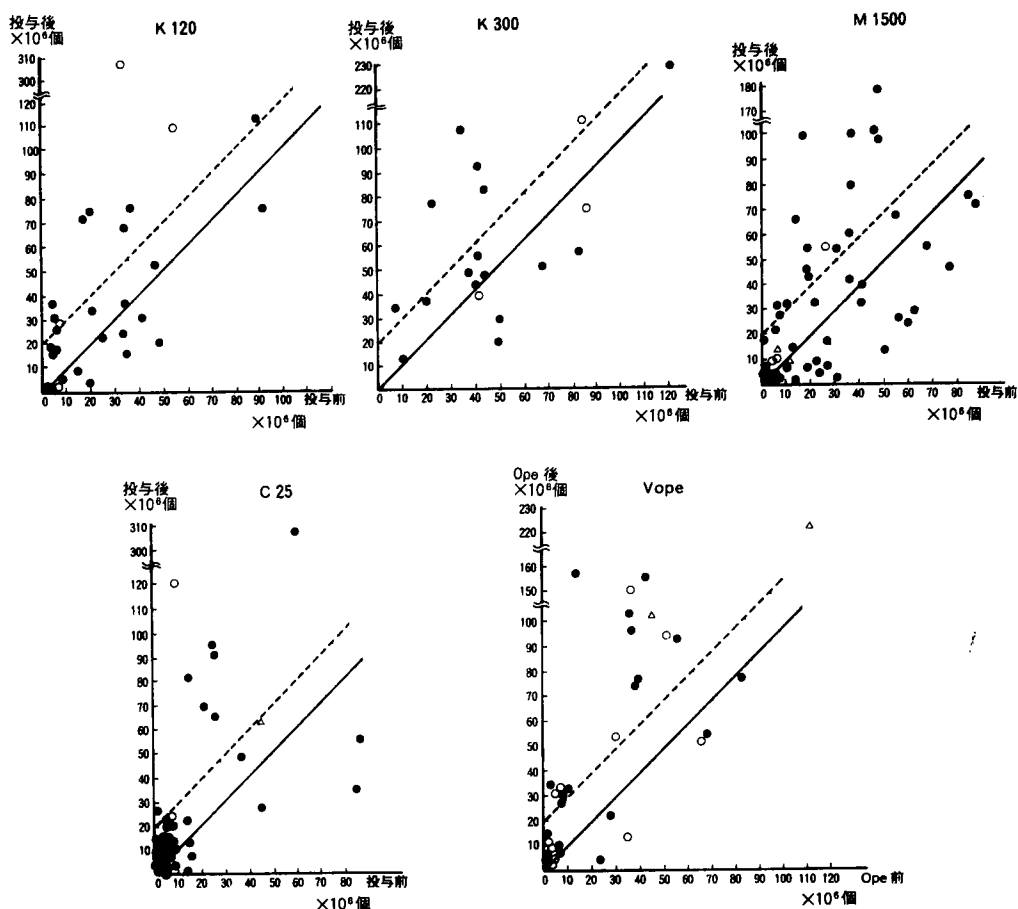


Fig. 3. 治療前後の総正常精子数の変化

Table 4. 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 | % | |
| A-C群 | | | | | | | | | | |
| Kallikrein 120 | 31 | 6 | 19.4 | 9 | 29.0 | 11 | 35.5 | 11 | 35.5 | 12.9 |
| 精子濃度 | | | | | | | | | | |
| Kallikrein 300 | 46 | 9 | 19.6 | 8 | 17.4 | 7 | 15.9 | 6 | 28.6 | 10.9 |
| 10 × 10 ⁶ /ml < | | | | | | | | | | |
| Carnaculin 450 | 12 | 3 | 25.0 | 2 | 16.7 | 1 | 8.3 | 1 | 8.3 | 8.3 |
| Methycobal 1500 | 56 | 12 | 21.4 | 11 | 19.6 | 12 | 21.4 | 14 | 27.4 | 8.9 |
| Clomid 25 | 50 | 19 | 38.0 | 12 | 24.0 | 12 | 24.0 | 7 | 21.2 | 4.0 |
| HCG + HMG | 5 | 0 | 0 | 1 | 20.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Varicocele ope | 28 | 12 | 42.8 | 7 | 25.0 | 12 | 42.8 | 14 | 50.0 | 37.5 |
| D-F群 | | | | | | | | | | |
| Methycobal 1500 | 19 | 0 | 0 | 5 | 26.3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 10.5 |
| 精子濃度 | | | | | | | | | | |
| Clomid 25 | 40 | 4 | 10.0 | 4 | 10.0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2.5 |
| 0~10 × 10 ⁶ /ml | | | | | | | | | | |
| HCG + HMG | 23 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Varicocele ope | 14 | 4 | 28.6 | 4 | 28.6 | 2 | 14.3 | 1 | 7.1 | 38.8 |

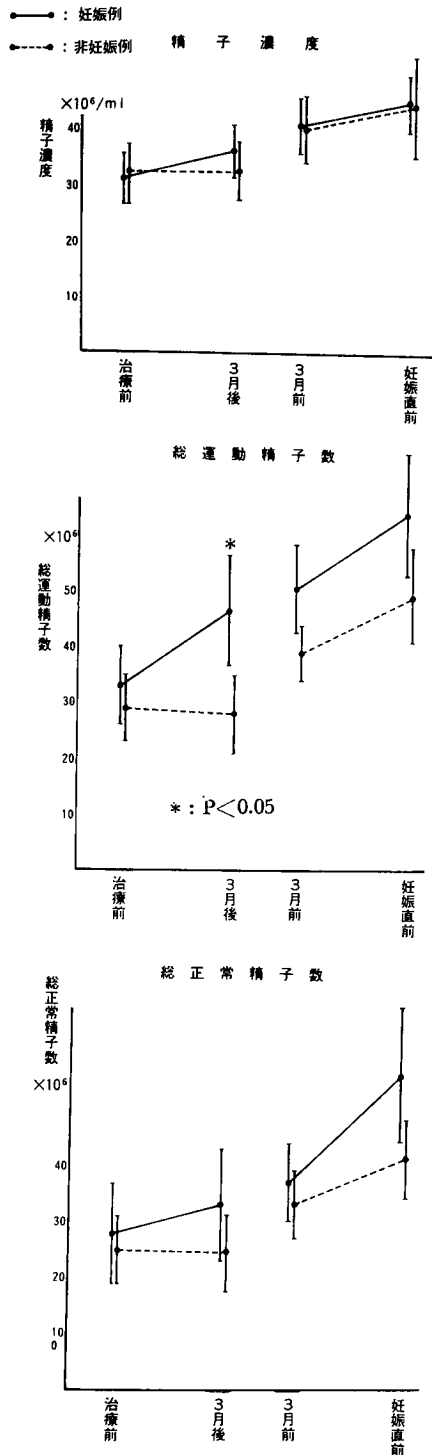


Fig. 4. 治療経過に伴う精液所見の変動

3) 総正常精子数：同様に総正常精子数の変化を Fig. 3 に示す. ここでもほぼ同様の所見が得られた.

4) 以上を Table 4 にまとめた. 精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 以上の A~C 群の場合, 非内分泌療法各薬剤間にはいずれのパラメータにおいても有意差はなかった. Clomid は精子濃度においてやや高い有効率を示したが他のパラメーターでは有意差はなかった. それに対し Voqe 群は濃度, 総運動精子数, 総正常精子数の各パラメーターにおいて薬物療法に比し有意な改善を示した. また妊娠率においても薬剤はいずれも 10% 内外であるのに対し Voqe 群は 37.5% と有意に高い値を示した. 濃度 $10 \times 10^6/ml$ 未満の D~F 群では薬物療法の場合, 有効率・妊娠率とも極端に低下したが, Voqe 群の場合かなり高い妊娠率を示した. なお HCG・HMG 併用療法として HCG 2,000 U・HMG 150 U 週一回投与も行ったが, 有効性はまったくみられなかった. また運動率に関してはいずれの治療法も大差なかった.

5) 妊娠の有無と精液所見の変動：治療経過に伴う精液所見の変動を妊娠例・非妊娠例を対比させて検討した (Fig. 4). 実線が妊娠例 43 例の平均, 破線が 1984, 1985 年に初診しているほぼ同数の非妊娠例の平均である. 治療開始当初の 3 カ月, 妊娠直前 3 カ月, 非妊娠例においては最終検査の前 3 カ月の変動を示した. 妊娠群ではすべてのパラメーターにおいて最初の 3 カ月から増加がみられ, 特に総運動精子数は治療前に比し有意な増加を示した. それに対し非妊娠群は最終的には若干の増加を示すものの, 当初の 3 カ月では増加はみられなかった.

6) 妊娠率：対象を薬物治療群・Voqe 群・非治療群に分けて検討した妊娠率を Table 5 に示す. A 群での薬物治療群の妊娠率が低いが, 運動率の低いもののみを治療の対象にしたからと考えられる. B・C 群の合計即ち精子濃度 $10 \sim 40 \times 10^6/ml$ の軽~中等度乏精子症群では Voqe 群で 43.5% の高い妊娠率をみた. また同じく B・C 群合計で薬物治療群では 23.6% の妊娠率をみ, 非治療群に比し有意に高かった. また精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 未満の D・E 群合計では有意差はないがむしろ非治療群の妊娠率が高くなった.

7) LH・FSH 値と精液所見・血中 LH・FSH 値と精液所見の改善の関係について Fig. 5 に示した. 治療前に比し精液所見が有効改善と判定されたものを ○, 不変又は悪化のものを ×, 改善かつ妊娠成立の症例を ⊙, 不変又は悪化にもかかわらず妊娠成立の症例を ⊗ とした. Fig. 5a は精子濃度, Fig. 5b は総運動

Table 5. 精子濃度と妊娠率

| 群 | 精子濃度/ml | 薬物治療群 | | | Varicocele手術群 | | | 非治療群 | | |
|-------|-----------------------|-------|-----|--------|---------------|-----|-------|------|-----|-------|
| | | 症例数 | 妊娠例 | % | 症例数 | 妊娠例 | % | 症例数 | 妊娠例 | % |
| A | $40 \times 10^6 \leq$ | 40 | 7 | 17.5 | 9 | 2 | 22.2 | 186 | 44 | 23.6 |
| B | $20 \times 10^6 \leq$ | 31 | 10 | 32.2 | 14 | 9 | 64.3 | 48 | 3 | 6.3 |
| C | $10 \times 10^6 \leq$ | 24 | 3 | 12.5 | 9 | 1 | 11.1 | 11 | 1 | 9.1 |
| D | $1 \times 10^6 \leq$ | 46 | 4 | 8.7 | 9 | 5 | 55.5 | 21 | 4 | 19.0 |
| E | $0 << 1 \times 10^6$ | 28 | 0 | 0 | 10 | 2 | 20.0 | 12 | 1 | 8.3 |
| F | 0 | 24 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 79 | 0 | 0 |
| B + C | | 55 | 13 | 23.6** | 23 | 10 | 43.5* | 59 | 4 | 6.8* |
| D + E | | 74 | 4 | 5.4* | 18 | 7 | 38.9 | 33 | 5 | 15.2* |
| 総計 | | 193 | 24 | 12.4 | 51 | 19 | 37.3 | 357 | 53 | 14.8 |

*. P<0.1
 *. P<0.025
 *. P<0.1

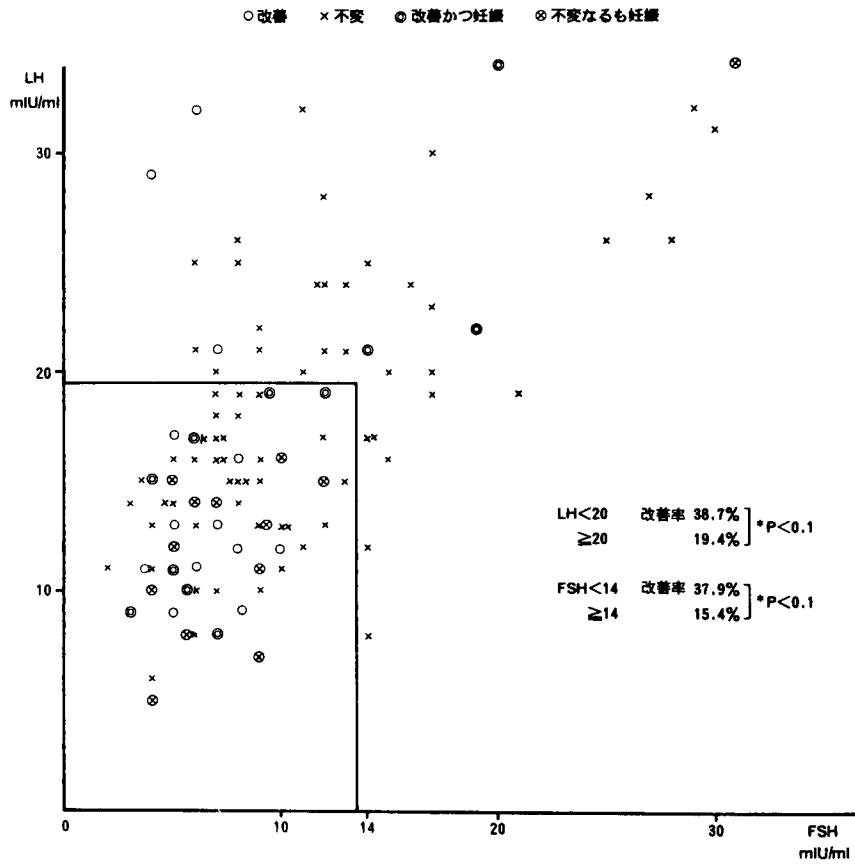


Fig. 5a. LH・FSH 値と精子濃度改善の関係

精子数, Fig. 5c は総正常精子数について示したグラフであるが, いずれも LH・FSH の値が小さくなるにつれて妊娠・改善症例が増えている。

つぎに, ○・◎・⊙・⊗を有効症例と判断して有効率を算出し, プラセボ投与にても10~20%の有効改善を示すという事実⁴⁾をもとに, ある値の上下で改善率に有

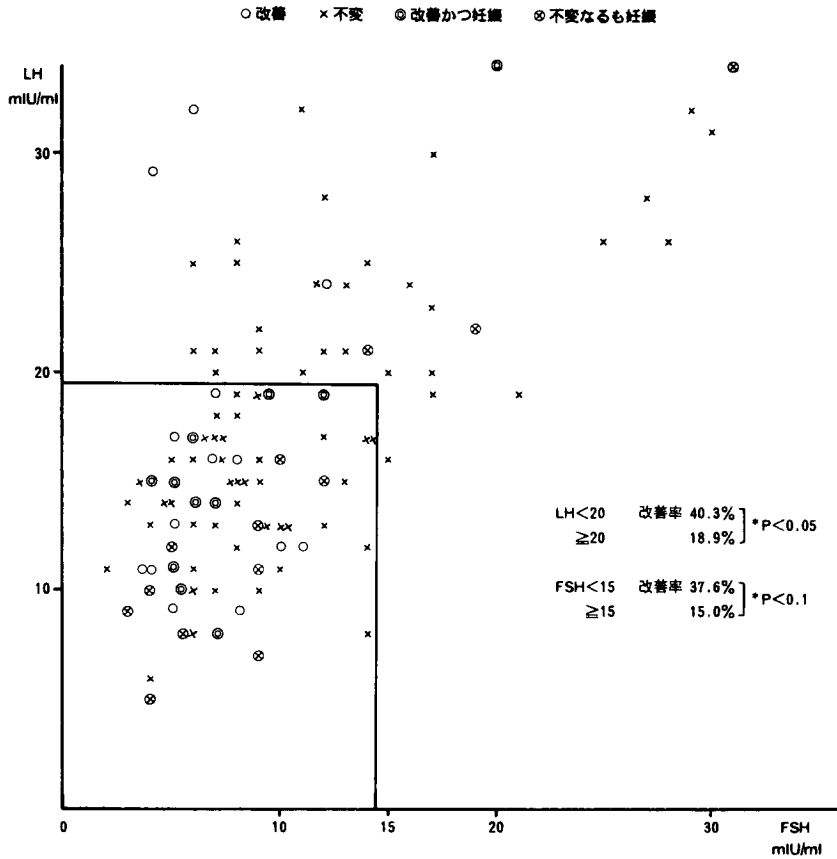


Fig. 5b. LH・FSH 値と総運動精子数改善の関係

意な差を生じた点を求めた。Fig. 5a~c にそれぞれ示したが精子濃度 (Fig. 5a) においては、 $LH < 20$ で 38.7%, $LH \geq 20$ で 19.4% の有効率、 $FSH < 14$ で 37.9%, $FSH \geq 14$ で 15.4% の有効率となり $LH < 20$, $FSH < 14$ で有意に高い有効率が得られた。言い換えれば $LH \geq 20$ および $FSH \geq 14$ の範囲にあればプラセボ投与と大差なく薬剤投与の価値に乏しいと考えて良いものと思われた。総運動精子数 (Fig. 5b), 総正常精子数 (Fig. 5c) についても同様の線引を行い総運動精子数では $LH < 20 \cdot FSH < 15$ で、総正常精子数では $LH < 21 \cdot FSH < 16$ で有意に高い有効率を得た。以上をまとめて $LH < 21 \cdot FSH < 16$ を治療効果期待可能範囲と設定した。

8) LH・FSH と妊娠率：前項の結果より LH21, FSH16 の内外と妊娠率について非治療群も含め検討した (Table 6)。 $LH < 21$ and $FSH < 16$ の場合治療群では 24.4% の妊娠を見たのに対し、非治療群では 15.7% に過ぎず有意な差を示し、この範囲内での治療

の有用性が確認された。一方 $LH \geq 21$ and/or $FSH \geq 16$ の場合治療群・非治療群間に有意差はなく、治療の価値に乏しいことが示された。

考 察

男子不妊症に対する薬物療法としては、まず非内分泌療法から開始して無効の場合内分泌療法へ移行するのが良いとされている⁵⁾が、われわれも含め精液所見のかなり悪い症例には当初より内分泌療法を行うことも多いようである。

非内分泌療法ではカリクレイン製剤、メチル B₁₂製剤、ビタミンE、ATP、甲状腺剤等、さらに漢方製剤として八味地黄丸、補中益気湯、人参湯等が用いられる。また内分泌療法ではクロミッド、HCG・HMG 等が多く用いられる。最近 2 年間の本邦薬物治療報告を集計すると、有効率は 5~75% と施設間のばらつきが大きいがこれは投与方法、効果判定基準、対象症例がそれぞれ相違しているからと考えられる。妊娠率で

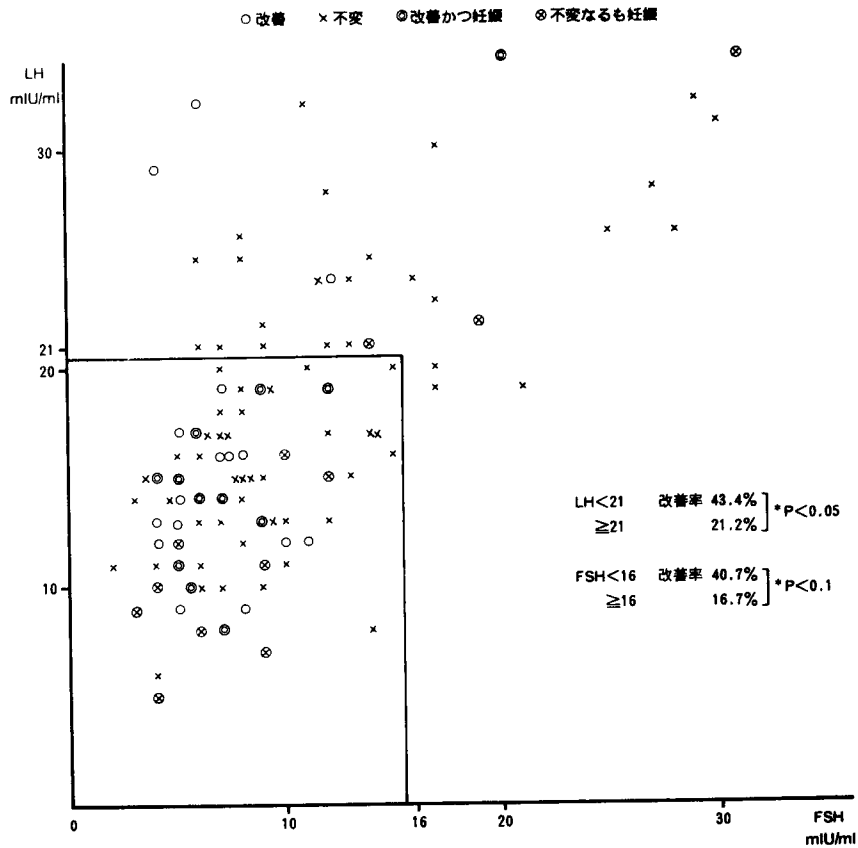


Fig. 5c. LH - FSH 値と総正常精子数改善の関係

Table 6. 血中 LH・FSH と妊娠率

| | 治療群 | | | 非治療群 | | |
|-------------------------|-----|-----|-------|------|-----|-------|
| | 症例数 | 妊娠数 | 妊娠率% | 症例数 | 妊娠数 | 妊娠率% |
| LH < 21 and FSH < 16 | 135 | 33 | 24.4* | 204 | 32 | 15.7* |
| LH ≥ 21 and/or FSH ≥ 16 | 82 | 8 | 9.7 | 141 | 8 | 5.7 |

* P < 0.05

は1~21%, おおむね10%前後で満足できる成績ではなく、男子不妊症に対する決定的薬剤は存在しないと言ってよいと思われる。

われわれの成績でも有効率においていずれの薬剤間にも大きな差はなかった。妊娠率においては精子濃度

10×10⁶/ml 未満の症例では4例に妊娠をみたのみ、10×10⁶/ml 以上の症例では4.6~12.9%となり諸家の報告とほぼ同程度であった。なおわれわれは HCG・HMC 併用療法として HCG 2,000 U・HMG 150 U/週1回投与を行っている。これは高度乏精子症および他

剤無効例を中心に使用しているため有効性はまったくみられなかった。一般に本療法はかなり高く評価されているが、羽間ら⁹⁾の全国8施設統計でも高度乏精子症に対する有効率・妊娠率はきわめて悪く、投与方法、適応等につき検討を要すると考えられる。

一方外科的療法として最も可能性が高くかつ頻度の高いものは精索静脈瘤に対する内精静脈高位結紮術である。術後の精液所見改善率は60～80%、妊娠率は20～68%⁷⁻¹¹⁾とかなり高い数字が報告されている。自験例においても精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の群では精子濃度、総運動精子数、総正常精子数の各パラメーターで40～50%の高い有効率を示し、妊娠率も37.5%で各種薬物療法に比し有意に高い結果となった。また精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の群においても38.8%に妊娠成立をみたことは特筆される。

治療経過に伴う精液所見の変動については熊本ら⁴⁾の興味深い報告がある。即ちプラセボ投与でも3カ月後には有意な精子数の増加をみたという。この事実に基づけばこれまでの薬剤治療効果判定はほとんど意味を失ってしまう。われわれは妊娠例・非妊娠例に分けて精液所見の変動を検討してみたが、妊娠群は確実にかつ治療早期より所見の改善をみた。それに対し非妊娠群は当初3カ月では改善なく、最終的にはやや改善傾向があるものの、薬剤投与がプラセボ的意義しかなかったことを示すものかもしれない。

不妊症治療の目標はもちろん妊娠成立であるが、不妊症と診断された患者のうち自然妊娠率が15～20%ある¹²⁾とされ、また非治療群の妊娠率の方が治療群のそれを上まわるといふ報告^{13,14)}もあり、治療の意義がかねてより論議されているところであった。しかし今回われわれが行ったアンケート調査では、精子濃度 $10-40 \times 10^6/\text{ml}$ の乏精子症に限れば薬物治療群の妊娠率は有意差をもって非治療群に勝っており、軽～中等度の乏精子症に対する治療の有用性を示したものと考えられる。一方精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の乏精子症に対しては非治療群の方が勝っており、高度乏精子症の場合治療の価値に乏しいことが裏づけられた。

血中 LH・FSH 値はそれぞれ Sertoli 細胞障害、Leydig 細胞障害の指標となり、これらの値の上昇は治療の困難さに結びついている。Paulson ら¹⁵⁾は Clomiphene citrate 使用時 FSH 18.9 mIU/ml 以上の群は以下の群に比し治療効果が著しく劣ると報告しており、熊本らは Methyl-B₁₂ 使用時 LH 13.5 mIU/ml 以下の群でプラセボに比し有意に高い有効率を上げたと報告している。これらの報告に比し自験例の場合、LH・FSH 値ともボーダーラインが高くな

ったがこれは精索静脈瘤の手術症例も含めて検討したからかもしれない。いずれにせよ LH < 21 and FSH < 16 の範囲内での治療の有用性が確認され、逆にこの範囲外では治療の価値が乏しいことが示された。

結 語

- 1) 当科開設以来の男子不妊症治療の成績をまとめ、同時に治療適否の限界点を探ってみた。
- 2) 治療効果においては、薬物療法では各薬剤間に有意な差はなく、妊娠率においても満足できる成績は得られなかった。
- 3) 精索静脈瘤手術群では精液所見改善度、妊娠率とも薬物治療群に比し有意に高かった。
- 4) 精子濃度 $10-40 \times 10^6/\text{ml}$ 、血中 LH < 21 and FSH < 16 の症例において治療の効果が期待できることがわかった。
- 5) 上項に合致せぬ症例の場合、もし精索静脈瘤が存在すれば手術を、存在しなければとりあえずなんらかの薬剤を3カ月間使用し反応なければ打ち切りとするのが better であると考えられた。

文 献

- 1) 西村隆一, 岩崎 皓, 木下裕三, 野口和美, 高井修造: 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, 飯塚理八: 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) Paulson DF and Wacksmann J: Clomiphene citrate in the management of male infertility. *J Urol* **115**: 73, 1976
- 4) 熊本悦明, 丸田 浩, 石神襲次, 守殿貞夫, ほか: Oligozoospermia に対する Mecobalamin の臨床効果. 泌尿紀要, **34**: 1109-1132, 1988
- 5) 石神襲次: 男子不妊症の治療. 臨泌 **31**: 475-483, 1979
- 6) 羽間 稔, 熊本悦明, 志田圭三, 大島博幸, ほか: 特発性男性不妊症に対する hMG-hCG 併用療法の臨床評価. 日不妊会誌 **29**: 315-323, 1984
- 7) Greenberg SH: Varicocele and male fertility. *Fertil Steril* **28**: 699-706, 1977
- 8) Gunter D: The Palomo operation for varicocele and its effects on fertility. *Br J Urol* **47**: 230-235, 1975
- 9) Saypol DC: Varicocele (review article). *J Androl* **2**: 61-71, 1981
- 10) 武島 仁, 友政 宏, 吉井慎一, 石川博通, 小磯謙吉, 小山雄三: 男子不妊症における精索静脈瘤手術成績と精液所見の関連について. 西日泌尿 **48**: 461-465, 1986
- 11) Dubin L and Amelar RD: Varicolectomy as therapy in male infertility: a study of 504

- cases. J Urol **113**: 640-641, 1975
- 12) Class RH and Ericsson RJ: Spontaneous cure of male infertility. Fertil Steril **31**: 305-308, 1979
- 13) 清水芳幸, 永田一夫, 越戸克和: 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. 泌尿紀要 **25**: 1293-1296, 1979
- 14) 布施秀樹, 皆川秀夫, 伊藤晴夫, 島崎 淳: 男子不妊症の臨床的観察. 日不妊会誌 **28**: 197-204, 1983
- 15) Paulson DF: Clomiphen citrate in the management of male hypofertility predictor for treatment selection. Fertil Steril **28**: 1226, 1977

(1988年7月2日受付)