

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—

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, 浜口 毅樹, 篠崎 雅史

岡本 恭行, 藤澤 正人, 岡 伸俊

岡田 弘, 羽間 稔, 守殿 貞夫

PROBLEMS IN EVALUATING MALE FERTILITY:
VALUABLE FACTORS IN EVALUATING MALE FERTILITY
AND NORMAL VALUES OF SEMINAL PARAMETERSOsamu MATSUMOTO, Takeki HAMAGUCHI, Masashi SINOZAKI,
Yasuyuki OKAMOTO, Masato FUJISAWA, Nobutoshi OKA,
Hiroshi OKADA, Minoru HAZAMA and Sadao KAMIDONO*From the Department of Urology, School of Medicine, Kobe University
(Director: Prof. S. Kamidono)*

To determine the valuable factor for evaluating male fertility, a comparative study was done as to various seminal parameters between fertile and infertile groups. The fertile group consists of 57 proven fertile males and the infertile group consists of randomly chosen 67 infertile patients. Seminal parameters assessed were sperm concentration, motility, mean velocity, total sperm output, total motile sperm output, sperm morphology, acrosin activity and sperm penetration rate on zona-free hamster egg penetration assay (SPA). The infertile group was significantly different from the fertile group in every parameter except acrosin activity. However, the range of each parameter in the two groups overlapped each other. The diagnostic rate of each parameter, which is the percentage of an infertile male correctly diagnosed as infertile, was calculated by using 95% specificity threshold value of fertile males. The 95% specificity threshold values of sperm concentration, motility and % normal shaped sperm were $24.9 \times 10^6/\text{ml}$, 34.9% and 55%, respectively, and they could be acceptable for the normal limit of seminal parameters. The diagnostic rate was highest in penetration rate (72.4%). In other words, penetration rate is the most valuable factor in various parameters for making a distinction between fertile and infertile males. Sperm motility and mean velocity showed the next highest diagnostic rate. On the other hand, sperm concentration showed a poor diagnostic rate (36.8%). In addition, there was no significant correlation between penetration rate and any other seminal parameters. These results suggest that the SPA will be an essential test for evaluating male fertility and penetration rate may be a marker of male fertility in the treatment of male infertility.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1959-1964, 1988)

Key words: Male fertility, Seminal parameter, Zona-free hamster egg penetration assay (SPA)
Diagnostic rate

緒 言

男性の妊孕力 (male fertility) は、精子濃度や精子運動率などの精液所見を中心に評価されてきた。無精子症や精子にまったく運動性がない場合には、妊孕力がないと判定することに異論はない。しかし、その

ような極端な場合を除いて、一般的な精液所見のみで妊孕力を判定すると臨床上不可解な点も経験される。何故ならば、大きな問題点が2つあるからである。その第一は、精液所見の正常値が明確でないということである。精子濃度を例にとっても、その正常値は $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以上とか $45 \times 10^6/\text{ml}$ 以上などと、施設

により異なっている。少なくともわが国では、統一的な見解はないように思われる。しかも、その正常値は male fertility との関連において定められたものではない。もう一つの問題点は、通常の精液所見と、配偶者の妊娠成立を指標としての男性妊孕力とは、必ずしも一致しないということである。これは、男性不妊の診療にあたった経験のある医師であれば、必ず実感していると考える。治療によって精液所見が飛躍的に良くなり、その結果、妊娠が成立する場合はある。しかし、精液所見がなんらの改善を示さなくとも、あるいは、むしろ治療前よりも悪化しているにもかかわらず、長年の不妊が解消される場合も少なくない¹⁾。このような2つの大きな問題点について検討してみた。すなわち、male fertility の評価という面から、種々の精子パラメータの正常限界値の把握と、より妊孕力を反映する、言い換えれば不妊診断的価値の高い精子パラメータの検索を試みた。

対象および方法

上記の目的のため、妊孕力が正常と考えられる正常男性群（正常群）と、不妊男性群（不妊群）との精子パラメータを比較した。正常男性は、過去に不妊エピソードがなく配偶者が妊娠中、あるいは最近1年以内に児を得ているものとした。また不妊群は不妊期間が2年以上の不妊患者から無作為に抽出した。ただし、配偶者に明らかな不妊原因のあるもの、および無精子症例は除外した。正常群は57名（27～37歳）、不妊群は67名（26～46歳）を対象とし、それぞれ72および87検体の精液について各種の精子パラメータを比較検討した。検討した精子パラメータの種類とその測定方法は、以下のとおりである。精子濃度、精子運動率および平均精子運動速度は当科で開発した、マイクロコンピュータを使用した自動精液分析装置 Bilevel picture processing system²⁾ により客観的に測定した。総精子数は精液量と精子濃度から、総運動精子数は精液量、精子濃度と精子運動率から、それぞれ計算により求めた。正常形態精子率はパバニコロウ染色、精子アクロシン活性は BAEE/ADH 法³⁾ によった。また精子授精能を評価しようとされている、透明帯除去ハムスター卵を使用した精子侵入試験 sperm penetration assay (以下 SPA) を行い、精子侵入率 (penetration rate) をパラメータとした。SPA の手技はすでに報告してあるので省略するが、精子侵入率とは、SPA に用いたハムスター卵の何%に精子侵入がみられたかを示す。精子侵入の有無はノマルスキー微分干涉顕微鏡で観察し、卵内に尾部をともなった膨化精子

頭部または雄性前核を認めた場合に陽性と判定した。

結 果

正常群、不妊群における精子濃度の分布を、Fig. 1 に四分位法で示した。正常群の最低は $18 \times 10^6/\text{ml}$ 、中央値は $80 \times 10^6/\text{ml}$ で、25～75 percentile の平均的な中央の半数の症例は、 $62 \sim 104 \times 10^6/\text{ml}$ の間に分布していた。不妊群では中央値は 32.9×10^6 で25～

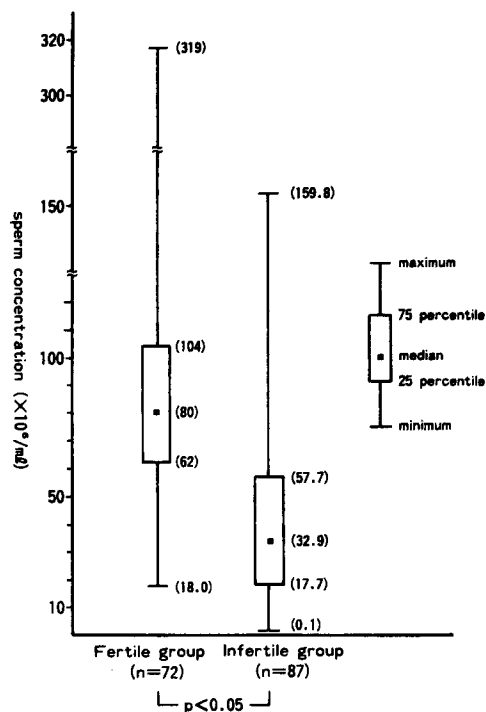


Fig. 1. Distribution of sperm concentration of fertile and infertile groups

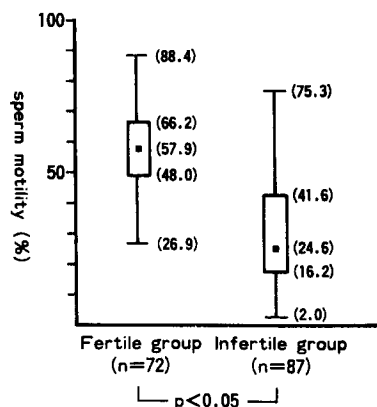


Fig. 2. Distribution of sperm motility of fertile and infertile groups

75 percentile の症例は $17.7 \sim 57.7 \times 10^6/\text{ml}$ に分布していた。群間でみれば、不妊群は有意に精子濃度が低い、両群の測定値は大きく交錯していた。精子運動率の分布 (Fig. 2) も同様で、不妊群が有意に低いが、両群の測定値には交錯がみられる。平均精子運動速度についても同様の結果であった (Fig. 3)。精子侵入率は、正常群では 13~100% に分布し中央値は 68%, 不妊群では 0~100% に分布し中央値は 11% で、後者で有意に低かった (Fig. 4)。この他、総精子数と総運動精子数および正常形態精子率も同様に両群間に有意差を認めたが、アクロシン活性のみは両群間に差がなかった。以上のようにアクロシン活性以外は、正常群、不妊群で有意差を認めたが、その測定値は交錯していた。そこで、どのパラメータが妊孕力と最も関連するかを、各パラメータの正常群の 95% 特異性閾値における不妊診断率の比較から検討した。精子侵入率の場合でいえば (Fig. 5)、正常群の 95% 特異性閾値すなわち正常群の 95% の症例を正常と判定するための閾値は 24% であり、この閾値よりも低い精子侵入率の不妊症例は不妊群の 72% にあたる。したがって正常群の 95% 特異性閾値における不妊診断率は 72% となる。各

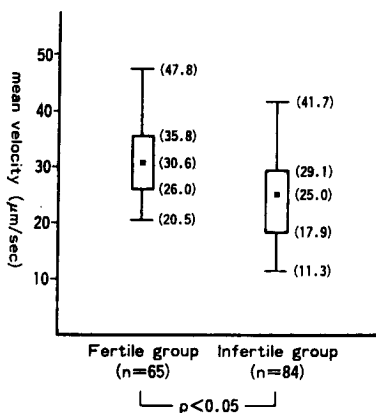


Fig. 3. Distribution of mean sperm velocity of fertile and infertile groups

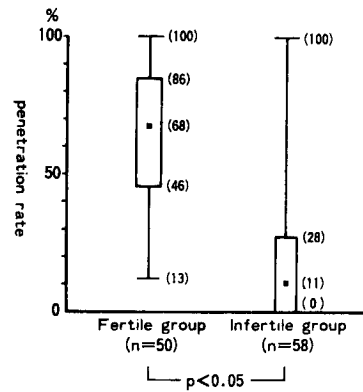


Fig. 4. Distribution of sperm penetration rate on SPA of fertile and infertile groups

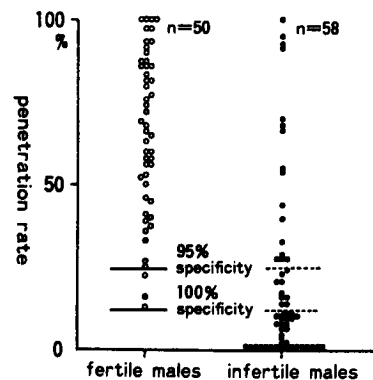


Fig 5. 95% and 100% specificity threshold values of penetration rate of fertile males

精子パラメータの不妊診断率は Fig. 6 に示したが、精子侵入率が最も高く、ついで精子運動率、平均精子運動速度が高い診断率であった。精子濃度 (36.8%) をはじめ、他のパラメータの不妊診断率は低かった。言い換えれば、精子侵入率が妊孕力を最も反映するパラメータであり、ついで精子の運動性に関するパラメータが妊孕力を良く反映するが、精子の数に関するパラメータは妊孕力との関連が少ないという結果であっ

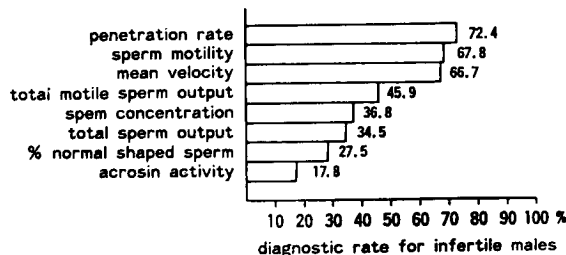


Fig. 6. Diagnostic rates of seminal parameters for infertile males evaluated by 95% specificity threshold value of fertile males

Table 2. Normal limits of semen analysis referred from reference 5)

A semen sample was considered normal if all the following conditions were met:

<i>Spermatozoa</i>	
Concentration	$\geq 20 \times 10^6/\text{ml}$
Motility	$\geq 40\%$ progressively motile
Morphology	$\geq 50\%$ normal (ideal) forms
Viability	$\geq 60\%$ live
Agglutination	no

Seminal fluid

Normal appearance	
Normal viscosity	
Less than 10^6 WBCs/ml	

考 察

欧米においては精液検査の正常値は、一般的に精子濃度 20×10^6 以上、運動率 40% 以上、正常形態精子率 50% 以上などとされている⁵⁾ (Table 2)。今回の正常群の95%特異性閾値の成績が上記の値と良く近似していたことからみて、わが国においても精液検査の正常値はほぼ同一と考えられる。精液検査の正常値についての関係学会の統一の見解の確立が望まれる。しかしいずれにしても、従来の一般的な精液検査のみでは、妊孕力の評価はなしえない。今回の成績では SPA における精子侵入率が最も妊孕力を反映し、従来の精液検査とは明らかな相関を示さないユニークなパラメータであった。Albertsen ら⁶⁾ も同様の検討から、精子侵入率の不妊診断率が最も良好で、精子濃度は不良であったとしている。SPA は授精に関する精子機能、すなわち、運動性、capacitation, acrosome reaction, 卵細胞膜との融合性について評価可能とされている。しかし、精子の子宮頸管粘液の通過性、女性生殖器での上昇、顆粒細胞層、透明帯通過能については評価できない。この点からも、精子濃度や精子運動率などの従来の精液検査の価値をまったく否定するものではない。とはいうものの今回の成績から考えると、SPA は従来の精液検査と比較して、男性不妊の治療経過のより有力なマーカーとなりうる可能性がある。したがって妊孕力を評価するうえで SPA は是非おこなうべき検査と考える。しかし、SPA は決して簡単な検査法ではなく、熟練と時間を要するので、ルーチン検査とするのは困難である。妊孕力をよく反映し簡便におこなえる、SPA に代わりうる検査法の確立が望まれる。たとえば hypoosmotic swelling (HOS) test が、SPA とよく相関するという報告⁷⁾ もみられるので、今後このような sperm function test について

の検討が必要と考えている。

結 語

妊孕力を有する正常男性群 (正常群) 57 名と不妊男性群 (不妊群) 67 名について、種々の精子パラメータを比較した。精子濃度、精子運動率、総精子数、総運動精子数、平均精子運動速度、正常形態精子率および透明帯除去ハムスター卵を用いた精子侵入試験 (SPA) における精子侵入率は、それぞれ両群間に有意差を認めた。しかし両群の各パラメータの測定値は交錯しており、すべてのパラメータが正常男性と不妊男性の鑑別に有用というわけではない。正常値の各パラメータの95%特異性閾値における不妊診断率の比較では、精子侵入率が72.4%で最も良好であった。ついで精子運動率、平均精子運動速度の順に良好であったが、精子濃度の不妊診断率は36.8%と低かった。また精子侵入率は他のパラメータと明らかな相関をしめさなかった。SPA は妊孕力を最もよく反映し、不妊治療上、従来の精液検査よりも有力なマーカーとなりうる検査と考えられた。また正常群の95%特異性閾値は、精子濃度 $24.9 \times 10^6/\text{ml}$ 、精子運動率 34.9%、正常形態精子率 55% であったが、これらを正常限界値として大きな矛盾はないと考える。

文 献

- 1) 守殿貞夫, 岡 伸俊, 浜口毅樹, 岡田 弘, 羽間 稔, 松本 修, 石神襄次: 男性不妊の臨床的観察, 特に妊娠成立例の検討. ホと臨床 34 春季増刊号: 171-177, 1986
- 2) Hazama M, Okada H, Matsumoto O, Kamidono S and Ishigami J: Automatic analysis of sperm characteristics by means of a microcomputer system. In: The Male Factor in Human Infertility, Diagnosis and Treatment. Edited by W. Thompson et al. pp. 9-12, MTP PRESS LIMITED, Lancaster, 1984
- 3) Schill WB: Acrosin activity in human spermatozoa. Methodological investigation. Arch Derm Forsch 248: 257-273, 1973
- 4) 浜口毅樹, 松本 修, 守殿貞夫: 男性不妊における精子授精能に関する研究一透明帯除去ハムスター卵精子侵入試験とヒト精子授精能. 泌尿紀要 32: 1867-1878, 1986
- 5) Farley TM The WHO standardised investigation of the infertile couple In: INFERTILITY, Male and female. Edited by Ratnam SS et al. pp. 123-135, The Parthenon Publishing Group, New Jersey, 1987
- 6) Albertsen PC, Chang TSK, Vindivich D, Robinson JC and Smyth JW: A critical

- method of evaluating tests for male infertility. J Urol **130**: 467-475, 1983
- 7) Riedel HH, Langenbucher H and Mettler L: Die Bedeutung funktioneller Tests (HOS-Test, HOP-Test) für die Beurteilung der Funktionsfertilität menschlicher Spermatozoon. Fertilität **2**: 220-223, 1986
(1988年7月12日受付)