

精索静脈瘤に対する Paraphlebon の効果

日本大学医学部泌尿器科学教室 (主任：永田正夫教授)

水 本 龍 助
鈴 木 良 徳

EFFECT OF PARAPHLEBON ON VARICOCELE

Ryūsuke Mizumoto and Ryōtoku Suzuki

*From the Department of Urology, Nihon University School of Medicine**(Chairman: Prof. M. Nagata, M.D.)*

It is now well known that varicocele often causes male infertility and its operative treatment is indicated. However, drug therapy of varicocele has not been investigated.

Paraphlebon, an effective drug on varicose vein, was clinically tried for treatment of male infertility due to varicocele. Through this study, mechanism of ill effect of varicocele on spermatogenesis was investigated. Paraphlebon was orally administered to eighty-five patients with varicocele for three weeks to three months.

The following results were obtained.

1. Varicocele disappeared or remarkably regressed in twenty-nine patients. The rest of the patients showed some regression.
2. Sperm count increased in 70 of 79 patients.
3. Sperm motility increased in 72 of 79 patients.
4. Testicular histology before the treatment was normal in 21 of 43 biopsies. But it was normal in 30 after the treatment.
5. Out of 34 infertile males, 9 had pregnancy within one year after the treatment.

The clinical results of Paraphlebon, seem to be as good as operative treatment.

It was not elucidated why the unilateral varicocele affects spermatogenesis of the other side.

Since spermatogenesis has improved by the drug therapy, long-standing ischemia of the testis seems to exert hypospermatogenesis of the contralateral testis. This hypofunction may be reversible to some extent.

結 言

精索静脈瘤が、睾丸の機能に障害をおよぼし、精子の数と運動性の減少をきたすことが知られている。

1954年 Russel¹⁾ は、不妊患者の中に精索静脈瘤がしばしばみられることを指摘し、Scott²⁾ は、598人の男子不妊患者のうち197人に種々の程度の精索静脈瘤をみており、また静脈瘤のあるものの66%が不妊であったのに比し、静脈

瘤のないものには、39%が不妊であったに過ぎないと報告している。

一方、1952年 Tulloch³⁾ が、静脈瘤の手術後にそれまで azoospermia であったものの不妊が改善されたことを最初に報告して以来、不妊を伴う精索静脈瘤患者に対し、Davidson⁴⁾、Scott⁵⁾、Young⁶⁾、Charney⁷⁾ その他の人びとにより外科的治療が行なわれ、好成績が報ぜられており、本邦でも、最近、山本⁸⁾、落合ら⁹⁾、根

岸ら¹⁰⁾により同様の報告がなされている。

また精索静脈瘤が、何ゆえに spermatogenesis の障害をきたすかについては、なお明らかでない。

しかし外科的治療により不妊が改善されるならば、静脈瘤の改善に対し手術療法以外で有効に作用する薬剤があれば、これの投与によっても同様の効果が期待されてよいのではないかと考え、しいては精索静脈瘤が spermatogenesis の障害を生ずる機転究明の一助にもなりうるのではないかと期待して、以下の検討を行なった。

検索方法および成績

A. 投与薬剤および投与方法

投与薬剤としては、すでに痔核、下肢静脈瘤に対し、有効であるとされている Paraphlebon を用いた (Table 1)。

Table 1

Paraphlebon
天然ケラチン様基質から水解と酸化過程により得られる鉄、コレステロール、ケラチンBの複合体型の各種含硫黄高分子のポリペプチドの混合物
薬 理 作 用
1. 静脈瘤内血液の凝固性亢進作用
2. 血栓形成促進作用
3. 毛細血管透過性抑制作用
4. 抗炎症作用

Paraphlebon は、静脈瘤のあるところでは、組織が低酸素状態であることにより、吸収された成分が有効となり、静脈内膜に非特異性炎症を惹起し、静脈瘤を閉塞して治療効果を発揮するといわれている。

実際の使用にあたっては、Paraphlebon に緩下剤を加えた日本新薬製の Circanetten を使用した。

Paraphlebon としては 400 mg を 1 日 3 回経口投与し、効果判定のための投与期間は、3 週間以上 3 カ月までとした。

B. 症 例

1968年1月より1969年6月までの期間に、日本大学泌尿器科教室で経験した85例の精索静脈瘤患者を対象とした。このうち不妊のものが34例である。なお全例左側にみられた。

年齢は最少11才、最高63才で20代、30代が全体のほぼ 4/5 を占めている (Table 2)。

Table 2

年 代 別	例 数
10 ~ 19	5
20 ~ 29	31
30 ~ 39	36
40 ~ 49	7
50 ~ 59	4
60 ~ 69	2
計	85

C. 検査成績

1. 静脈瘤の grading は、すでに発表したわれわれの分類法¹¹⁾によったが、I 度が最も多く、III 度が最も少なかった (Table 3)。

Table 3

Grade I: 立位で精索全体にわたり静脈叢は拡張しているが精巣の上極よりは下がっていない。	38
Grade II: 立位で静脈叢は拡張し、精索被膜を引き伸ばして下がり、精巣両極間のいろいろの高さまで達する。	29
Grade III: 立位で拡張した静脈叢は、精巣とともに陰囊底部まで降下し、その結果陰囊は変形する。	18
計	85

Paraphlebon 服用後、静脈瘤の grade 分類別にその効果を検討すると腫瘤の消失あるいは著明な縮小を示したものは、I 度のものでは38例中5例、II 度のものでは29例中13例、III 度のものでは18例中11例で、合計85例中29例に著明な効果をみた。残りの56例も縮小の傾向にあり、逆に腫瘤の増大したものは1例もなかった。

2. 精液検査は、10代以下と60才以上の7例を除いた78例に行ない、4 日以上禁欲後、外来採取を原則と

Table 4 Method of ranking sperm count and motility (Scott, S. 1961)

Rank No.	Sperm Count (million/ml)	Rank No.	Active Motility (%)
1	Over 60	1	Over 50
2	21 ~ 60	2	11 ~ 50
3	6 ~ 20	3	Under 11
4	Under 6		
5	Azoospermia		

した。精子の数と運動性の ranking は、Scott¹²⁾ の分類に従った。(Table 4)。

a) 治療前の精子数は、1が最も多く、ついで2, 3, 4, 5, の順に減少している。Paraphlebon 投与後の精子数は、1が42例から51例、2が13例から15例となり、20 million/ml 以上が79例中66例となったほか、各 ranking と精子数の増加がみられた (Table 5)。

Table 5

Before Treatment		After Treatment				
Sperm Count Rank	No. of Cases	No. of Cases in each Rank				
		1	2	3	4	5
1	42	42				
2	13	5	8			
3	11	3	6	2		
4	8	1	1	2	4	
5	5			1	1	3
Total	79	51	15	5	5	3

79例中70例88%に増加が認められた。

Paraphlebon 服用により 静脈瘤の 消失あるいは著明な縮小を示したものが、精子数の増加したものに多かった。

b) 精子の運動性は、Paraphlebon 投与後は各 ranking で運動するものが増加し、1 では投与前38例であったものが、投与後は65例となった (Table 6)。

Table 6

Before Treatment		After Treatment		
Sperm Motility Rank	No. of Cases	No. of Cases in each Rank		
		1	2	3
1	38	38		
2	16	12	4	
3	25	15	4	6
Total	79	65	8	6

79例中72例91%に運動性の増加が認められた。

3. 睪丸生検像は、治療前の56例の精細管の所見を、正常から最も強い障害を示す fibrosis まで7段階に分類した (Table 7)。

Table 7

Grade	Finding	
1	Normal spermatogenesis	正 常
2	Reserved spermatogenesis	造精細胞は保たれているが精子が少ない
3	Mild hypospermatogenesis	造精細胞はみられるが、全体に mild に低下している
4	Hypospermatogenesis	造精細胞は一部にみられる。精細管の基底膜に肥厚あり
5	Marked hypospermatogenesis	造精細胞はほとんどみられず、Sertoli 細胞が目立つ、基底膜の肥厚あり
6	Aspermatogenesis	造精細胞はみられず、著明に肥厚した基底膜あり
7	Fibrosis of testis	造精細胞はみられず、精細管は硝子化し、間質に fibrosis が強い

Paraphlebon 投与前後の生検像で、正確な所見を得られたもの43例の組織像を比較すると、3以上の正常もしくはこれに近いものは、投与前が21例であったが、投与後は30例と増加している (Table 8)。

4. 妊娠の成立、34例の不妊患者のうち、9例が投薬終了後1年までの間に妊娠の成立をみた。年令は25才から43才までで、結婚してから受診までの期間は、24カ月から101カ月までである。Paraphlebon 投与により精子数の増加したものは、9例中8例で、投薬前の精子数の最低は、症例 No. 1 の1 ml 中 7,000 であり、これは投薬終了時には56,000となっている。精子の運動性の良好となったものは3例であるが、投薬後は全例が Scott の分類で2以上であった。

Table 8

Before Treatment		After Treatment						
Rank	No. of Cases	No. of Cases in each Rank						
		1	2	3	4	5	6	7
1	5	5						
2	9	4	5					
3	7		3	3	1			
4	12			8	4			
5	6			2	1	3		
6	3						3	
7	1							1
Total	43	9	8	13	6	3	3	1

投薬期間の最短は4週間、最長は3カ月であった。
妊娠成立の最短期間は、症例 No. 9 の投薬前の精子数 1ml 中 15,000 が、投薬4週間後 1ml 中 100 million となり、投薬終了後2カ月で妊娠の成立をみせたものである。

睾丸生検像は、9例中7例が投薬終了後良好となっている (Table 9)。

症例 No. 7 の投薬前は、われわれの組織学的分類で3であったものが (Fig. 1)、投薬終了後は1となったものを示す (Fig. 2)。

Table 9

No.	age	Months married	Histological Finding		Sperm Count		Sperm Motility		Dosage	
			Before Treat.	After Treat.	Before Treat.	After Treat.	Before Treat.	After Treat.	mg/day	days
1	25	24	4	4	4	3	3	1	400×3	85
2	33	62	4	2	4	2	2	1	"	90
3	31	49	3	3	2	2	3	2	"	62
4	32	38	4	3	3	2	1	1	"	35
5	30	51	4	3	5	4	1	1	"	57
6	37	87	4	3	4	3	2	2	"	77
7	43	101	3	1	3	1	1	1	"	81
8	29	50	3	3	3	2	2	2	"	65
9	32	57	3	2	4	1	1	1	"	28

総括ならびに考按

精索静脈瘤は、古くから知られている疾患であるが、最近手術方法が注目され、ついで本症の病態について関心がよせられている。

1967年の第62回アメリカ泌尿器科学会総会では、Charney を司会者として男子不妊症の panel discussion が行なわれており、主として精索静脈瘤と不妊の関係が論ぜられている。

われわれも、数年前から精索静脈瘤の病態について検討しており、その一部はすでに発表しているが¹¹⁾、そのなかで本症患者の訴えは、従来一般の人により考えられていたような神経症的なものではなく、本症の器質的障害に起因して生ずるものであることを述べた。このとき181名の精索静脈瘤を有する人の主訴を調査したところ、248の主訴があったが、不妊を訴えていたのは2例で意外に少なかった。

そこで今回は、最近1年半の間に精索静脈瘤を診断したものおよび当科不妊外来中、他に原因と思われるものがなくて、精索静脈瘤の認められたものをあわせた85例につき検討を行なった。

精索静脈瘤が、spermatogenesis に悪影響を及ぼすことは、約30年前から考えられていたが、その精索静脈瘤の根治手術により不妊の

改善されることが証明されてから、多くの人により手術が行なわれ、最近でも MacLeod¹²⁾、Scott¹³⁾ らにより手術の効果が述べられている。

しかし精索静脈瘤に対して根治的意味での薬物療法はほとんど行なわれておらず、特に不妊に対する効果を検討した報告は今までにみられていない。

静脈瘤に対する薬物療法には、薬物の注射により硬化萎縮をきたして治療する方法もあるが、痔核などとは異なり精索静脈瘤では、解剖学的局在から手技的に不安があり、かつ確実性に乏しい。そこでわれわれは、経口投与薬剤として同様の作用機序を期待できる Paraphlebon を選んだ。

精索静脈瘤の各 grading の割合は、先の1964年から3カ年間の統計では、I度56%、II度30%、III度14%で、今回の集計とはほぼ比例している。また年令別頻度も、ほぼ比例していた。

精子の数と運動性を示す基準にはいくつかの判定法があるが、男子不妊症をとりあげている以上、妊孕性と精液所見との関係が問題である。

Bender¹⁴⁾ は、精子数が $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下では約30%の妊娠率であるが、 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上では約50%の妊娠率になるといい、MacLeod et

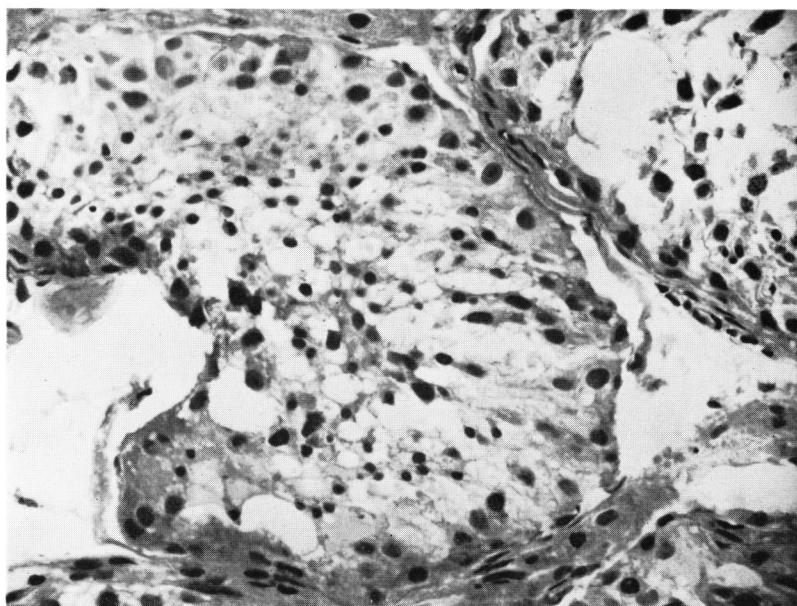


Fig. 1

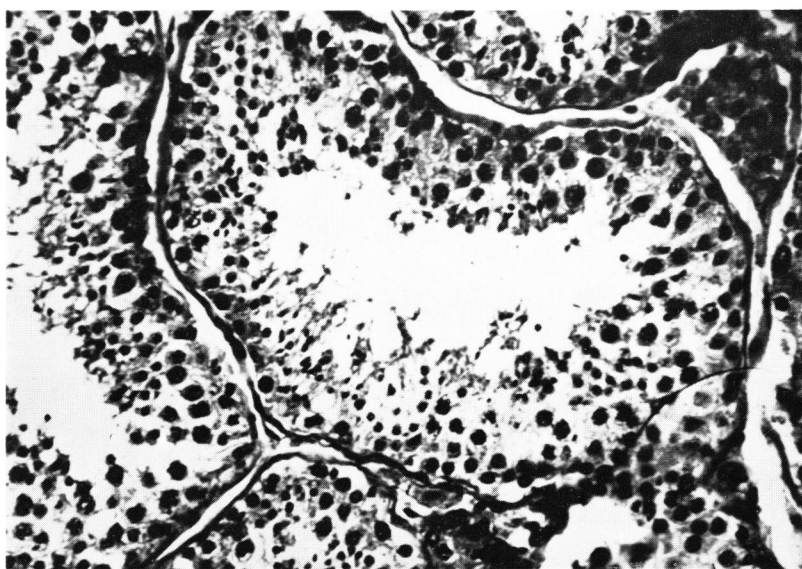


Fig. 2

al¹⁵⁾ は、精子数が $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以下では 12%, $60 \times 10^6/\text{ml}$ 以上では 60% の妊娠率としている。

志田¹⁶⁾ は、諸家の意見を総合して、妊娠可能な精液所見は、1) 1~2 ml 以上、2) 総精子数 $40 \sim 50 \times 10^6$ 以上、3) 精子活動率 50% 以上としている。しかし志田は自験例中精子数が 1 ml 中 10,000 のものでも妊娠成功の経験のあるとこ

ろから、いちおうの基準を示したのであると記している。

Scott は、精子数 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 、精子の運動性 50% 以上が妊娠可能な値と考えている。

われわれは、精索静脈瘤が spermatogenesis におよぼす影響という観点から、精液所見を分類した Scott¹⁷⁾ の基準に従った。このため Scott が 108 人の精索静脈瘤患者に行なった手

術的療法の成績と、われわれの行なった薬剤投与による治療の成績を同一範疇で比較しようということとなった。

精子数は、Scott¹⁸⁾ は78%に手術後増加を認めているが、われわれの治療後増加を示したのは88%であった。運動性の増加したものは、Scott の81%に比し、われわれのものでは91%であった。妊娠率は、Scott の29%に比し、われわれのものでは34例中9例 26%であった。

妊娠率は、落合らの手術法による成績では、24例中6例であり、山本は、2例行なって、1年後および2年後にそれぞれ妊娠したと記載し、根岸らは、74例中11例であったと報告している。

Scott は、精索静脈瘤手術後4～6週で精子数は一時減少を示し、12～15カ月で上昇し、以後上昇した値を維持するという。われわれの行なった薬物療法で精子数の増加したものでは、そのようなことはなく、早いもので3週間、遅いものでも2カ月で上昇し、以後上昇した値を維持している。ただ精子数の増加は、漸次上昇して、一定日数上昇をつづけたのち、その上昇した数を維持するものと、急に上昇して、そのまま上昇した数を維持するものがあった。前者は投薬前の睾丸生検像が、後者よりも荒廃しているものに多い傾向がみられた。

Fritjofsson et al¹⁹⁾ は、18才から70才までの精索静脈瘤を有するもの83人に、根治手術を行ない、このうち予後を追求めた72人の術後合併症について報告しているが、何ら合併症を生じなかったのは51人で、他の21人では、睾丸の萎縮、陰嚢水腫の発生などをみている。

われわれの行なった Paraphlebon の投与日数は、3週間から3カ月までで、他疾患に投与されている日数よりは、やや長期間であったが、これは精液の検査所見を参考にして投薬したため、通常は2カ月までの投与でじゅうぶんであらうと考えられる。なお投与日数が長びいたにもかかわらず、特に副作用は経験していない。

睾丸の生検像を、われわれは7型に分類したが、これは、一般的に男子不妊症の睾丸生検像ほど荒廃したものが多くなく、正常に近いもの

が多かったので、治療による睾丸の変化の推移をみるためには、正常に近い部を細分する必要性に迫られたために行なったものである。

例えば、しばしば引用される Nelson²⁰⁾ の生検所見では、normal から最も変化の強い fibrosis までの4型が、それぞれ相当の比率を示しているが (Table 10)、われわれの精索静脈瘤の睾丸生検所見では、fibrosis が最も少なく1例であり、結局 Nelson の分類の2と3の部分さらに詳しく分けること、その後には、造精細胞の origin であると考えられている基底膜の所見を加えることとした。このような細分化は、Etriby et al²¹⁾、熊本²²⁾、市川ら²³⁾、山本²⁴⁾、根岸ら²⁵⁾が行っており、基底膜の所見の加味は、志田が詳述している。

Table 10

Nelson (1953)	
1. Normal or essentially normal spermatogenesis	25%
2. Complete germinal cell arrest	22%
3. Germinal cell aplasia	35%
4. Complete or essentially complete peritubular fibrosis	18%

また多くの標本が、全体として一様な状態がないので、造精細胞の数と分化度と基底膜の所見を判定基準とした。組織所見が一様でないことは熊本も指摘している。間細胞の所見は、今回の検討材料中においては特記事項としてはとりあげなかった。

睾丸の生検は精索静脈瘤のみられた左側のみに行なったが、両側に生検を行なった Etriby et al は、睾丸の変化は両側ともに同じ type であり、精索静脈瘤のある側の睾丸の変化のほうが、やや進んでいるという。

本症がいかなる機転で、両側睾丸の spermatogenesis に障害をきたすのかは、なお一定した見解がない。Raboch²⁶⁾ は、精索静脈瘤患者の睾丸を組織学的に検索し、大多数は Leydig 細胞の数も形態も正常であったが、精上皮は減少しているか、または完全に機能が消失していたという。

また、このような静脈瘤患者の射精物質中に

は、明らかに酸フォスファターゼ活性の低下していることから、精上皮細胞層に作用物質の生産があると述べ、 3β -OH-steroid dehydrogenase のみられないことなどから、非 steroid 性の物質の存在を考えている。Hanley²⁷⁾ は、睾丸および陰嚢に温度調節の混乱を生じ、これが罹患側だけでなく陰嚢中隔をこえて健側の睾丸にも影響すると述べている。

Amesur et al²⁸⁾ も、精索静脈瘤では陰嚢の熱調節の障害により spermatogenesis が減退するというのが、Tessler & Krahn²⁹⁾ は、14人の精索静脈瘤患者と7人の正常者の testicular temperature を測定した結果からは、testicular temperature の相違による障害からの不妊は、証明されなかったという。

Scott & Young³⁰⁾ は、静脈瘤による循環障害、陰嚢内温度上昇の結果、性細胞に対する栄養障害あるいは anoxia が生じ、はじめは単に精子の運動性の低下だけであるが、ついで精子数の減少をきたすと述べ、また静脈瘤の大きさあるいは持続期間によっては、他側睾丸も障害をまぬがれないと述べている。

さきにわれわれは、正常剖検材料および精索静脈瘤の精索血管の組織学的検索により、静脈瘤のある側の精索動脈に動脈硬化像のあること、および I^{131} を用いた蔓状静脈叢のうっ血状態の検索から、静脈瘤では著明なうっ血をみたこと、および今回の静脈瘤の薬物療法により spermatogenesis の改善をみたことなどから、1側睾丸の持続性乏血が原因で他側の spermatogenesis を障害したであろうことと、この障害はある程度までは可逆的な変化であろうことが考えられる。

結 論

精索静脈瘤患者にしばしば男子不妊症がみられること、およびこの回復には、精索静脈瘤の根治手術が効果のあることが知られているが、薬物療法の効果については、今まで検討されていない。

われわれは、静脈瘤の治療に効果のある Paraphlebon を用いて、精索静脈瘤に起因する男子不妊症の治療と、この不妊となる機転の究明

を企てた。

85例の精索静脈瘤患者に Paraphlebon を3週間から3カ月まで、経口投与したところ、つぎの結果をえた。

1. 静脈瘤は、29例に消失または著明な縮小がみられ、その他の症例も縮小の傾向を示した。

2. 精子数は、79例中70例に増加がみられた。

3. 精子の運動性は79例中72例に増加が見られた。

4. 43例の睾丸生検所見で正常もしくはこれに近いものが、投与前は21例であったが、投与後は30例となった。

5. 34例の不妊患者のうち、9例が投薬終了後、1年以内に妊娠の成立をみた。

これら Paraphlebon 投与による成績は、手術療法に比しても遜色のない結果である。

また1側の精索静脈瘤が、なぜ他側の spermatogenesis まで障害するかは、明らかでなかったが、静脈瘤の薬物療法により spermatogenesis の回復をみたことから、1側睾丸の持続性乏血が原因で他側の spermatogenesis を障害したであろうことと、この障害は、ある程度までは、可逆的な変化であろうことが考えられた。

本論文要旨は第324回日本泌尿器科学会東京地方会で発表した。

文 献

- 1) Russell, J. K.: Brit. Med. J., 1: 1231, 1954.
- 2) Scott, L. S.: Stud. Fertil., 10: 33, 1958.
- 3) Tulloch, W. S.: Trans. Edin. Obstet. Soc., in Edin. Med., 59: 29, 1952.
- 4) Davidson, H. A.: Practitioner, 173: 703, 1954.
- 5) Scott, L. S.: J. Reprod. Fertil., 1: 45, 1960.
- 6) Young, D.: Brit. J. Urol., 28: 426, 1956.
- 7) Charney, C. W.: Fertil. & Steril., 13: 47, 1962.
- 8) 山本 治: 泌尿紀要, 9: 481, 1963.
- 9) 落合京一郎・駒瀬元治・武田裕壽・根岸壮治

- ・大島博幸：日泌尿会誌，**59**：927，1968.
- 10) 根岸壮治・石渡大介・高木健太郎：第323回日本泌尿器科学会東京地方会発表.
- 11) 鈴木良徳：日泌尿会誌，**58**：1105，1967.
- 12) MacLeod, J.：第12回アメリカ泌尿器科学会総会発表.
- 13) Scott, L. S.：Urol. & Nephrol., **1**：111, 1969.
- 14) Bender, S.：Brit. M. J., **2**：409, 1952.
- 15) MacLeod, J., Gold, R. Z. & AcLane, C. M.：Fertil. & Steril., **6**：112, 1955.
- 16) 志田圭三：日本泌尿器科全書，8Ⅱ，p.366, 金原出版，東京，1961.
- 17) Scott, L. S.：Brit. Med. J., **18**：788, 1961.
- 18) Scott, L. S.：Harrison's Studies on fertility, Vol. X, p. 33, Oxford, Blackwell Scientific Publication, 1958.
- 19) Fritjofsson, A., Ahlberg, N. E., Barit-Ley, O. & Chidekel, N.：Acta Chir. Scand., **132**：200, 1966.
- 20) Nelson, W. O.：J. A. M. A., **151**：449, 1953.
- 21) Etriby, A., Girgis, S. M., Hefnawy, H. & Ibrahim, A. A.：Fertil. & Steril., **18**：666, 1967.
- 22) 熊本悦明：日泌尿会誌，**54**：1063, 1963.
- 23) 市川篤二・熊本悦明・広瀬欽次郎，木下健二・松本恵一：ホと臨，**11**：129, 1963.
- 24) 山本 治：泌尿紀要，**9**：229, 1963.
- 25) 根岸壮治：日泌尿会誌，**59**：1031, 1968.
- 26) Raboch, J.：Endokrinologie, **48**：274, 1965.
- 27) Hanley, H. G.：Ann. R. Coll. Surg. Engl., **17**：159, 1955.
- 28) Amesur, N. R., Bhatia, S. C., Chakravarty, K. & Verma, H. P.：J. Indian M. A., **42**：361, 1964. より引用.
- 29) Tessler, A. N. & Krahn, H. P.：Fertil. & Steril., **17**：201, 1966.
- 30) Scott, L. S. & Young, D.：Fertil. & Steril., **13**：325, 1962.

(1969年11月5日 特別掲載受付)