

## 停留精巣と補助生殖技術

東 田 章

国立病院機構大阪医療センター泌尿器科

## CRYPTORCHIDISM AND ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIQUE

Akira TOHDA

*The Department of Urology, National Hospital Organization Osaka Medical Center*

The influence of cryptorchidism on male infertility is well-known. In this article the incidence of disturbance of spermatogenesis in cryptorchid patients and effect of assisted reproductive technique on such patients is reviewed.

(Hinyokika Kiyo 53 : 513-516, 2007)

**Key words :** Cryptorchidism, Assisted reproductive technique, Male infertility

## 緒 言

停留精巣においては、男性不妊症の頻度が高くなることは古くより広く知られているところである。われわれ泌尿器科医と停留精巣患者のかかわりは、主に小児期における停留精巣そのものに対する手術を中心とした治療である。これらの治療により将来の造精能の維持に努めているわけであるが、それでもなお男性不妊症となる症例があるのも現実である。著者らは、日本小児泌尿器科学会学術委員会として、2006年に「停留精巣診療ガイドライン」<sup>1)</sup>を作成したが、今回は、停留精巣における造精能障害の実態と、停留精巣に対する治療の意義、そして、実際に男性不妊症となった症例に対する男性不妊症治療を特に補助生殖技術の面から解説する。

## 停留精巣における造精能障害

停留精巣における造精能障害の指標にはさまざまなものがあり、何を指標とするかによりその評価は変わってくる。小児期の評価法としては、生検組織の病理が主に用いられており、二次性徴以後には精液検査があるが、最終的なエンドポイントとしては父性獲得率が指標となる。しかし、これにはパートナーや社会的な要因も絡んでおり、いずれも一長一短がある。

まず停留精巣の病理学的所見は、一般的な精巣障害の所見と基本的には同様であるが、adult dark spermatogonia と呼ばれる成熟した精原細胞の減少、消失<sup>2, 3)</sup>が特徴的であり、この所見が精巣固定後に LH-RH や hCG などによる内分泌療法を行い、精細胞の成熟を促すという最近の内分泌療法<sup>4)</sup>の根拠になっている。これは、従来の、精巣の下降を目的とした内分泌療法とはまったく別のコンセプトによる妊孕力の回

復を目指すための内分泌療法として注目される。

生検所見で病理組織学的異常が生じる時期は18カ月以前というものが多いが、なかには6カ月から障害がおこってくるという報告<sup>5)</sup>もあり、これらは停留精巣の早期手術を推進する根拠の1つとなっている。

次に、精液検査所見から検討すると片側の無治療群では、乏精子症や無精子症を呈する頻度は43~83.5%と<sup>6-8)</sup>報告によってばらつきはあるが、高頻度で精液所見に異常が見られている。これらの症例に手術を行うことにより、最近の報告では77~84%で精液所見が正常であったとされており<sup>9-11)</sup>明らかな改善が見られるが、正常群と比較すると若干精液所見の正常率は低下する。両側例では治療を行わなければ、88.6~100%の症例で精液異常が見られ<sup>5, 6)</sup>、治療を行っても正常化するものは42~50%と半数弱である<sup>9-11)</sup>。

不妊治療のエンドポイントとしてはやはり父性を獲得することが究極の目標であり、父性獲得率を指標にして評価すると、いずれも手術により治療を受けた症例での結果であるが、一側例では66~89.7%に挙児が得られている<sup>12-15)</sup>。両側例では33~65.3%となっており<sup>13, 15)</sup>、一側の症例と比べるとかなり成績は落ちるが、手術により一定の改善は見られている。

## 手術時期と妊孕性の関係

古くは停留精巣の手術時期としては、学齢期まであるいは3~4歳までとする考えが強かった。この背景には、1つには低年齢児に対する全身麻酔も含めた周術期管理が困難であると考えられていた点が大きいと思われる。しかし、小児麻酔の進歩ともあいまって、停留精巣の手術の至適年齢に対する考え方は大きく変わっており、小児泌尿器科医の間では1歳前後で手術を行うという考え方が大勢を占めているように思われ

る。

この手術時期の低年齢化の根拠としてはまず、手術時の生検所見における病理学的変化があげられる。古くは Cooper が1929年に1.5歳までに精細管の萎縮、精祖細胞の減少、間質の増生が認められることを報告している。その後1歳以下は fertility index は正常であるが、それ以上では fertility index が異常となるとするもの<sup>16)</sup>や、18カ月以上で精細胞が消失する症例がみられるとの報告<sup>17)</sup>、生後1.8年間に spermatic index が低下し、8～9カ月が critical point であるとの報告<sup>18)</sup>などがある。また、精巣組織異常の見られる年齢として早いものでは生後6カ月以降で手術をした症例では精細胞数が全例減少しているとの報告も見られている<sup>5)</sup>。このようなエビデンスが、停留精巣の手術時期の低年齢化の根拠となっている。

しかし、本当に重要なのはこのような低年齢における手術によって、実際に造精機能に改善が見られるのかという点であるが、長期的に精液検査や妊孕力について検討した報告はまだ少ない。早期手術により精液所見や妊孕性が改善することを示唆する報告<sup>19)</sup>もあるが、一方では思春期前に手術を行う限りにおいては手術年齢と後の精液所見は相関しないという報告<sup>11, 20-22)</sup>もある。父性獲得率については2歳までの手術で90%、3～4歳では50%、9～12歳では30%との報告<sup>23)</sup>があるが、片側停留精巣においては早期手術により父性獲得率は変化しないとの報告<sup>14, 15)</sup>もあり、議論のあるところである。一方、片側停留精巣の症例においてもやはり造精能はある程度低下していることより、反対側の陰嚢内にあった精巣にも本質的な内因性の障害<sup>24)</sup>や、抗精子抗体などの免疫学的反応<sup>25, 26)</sup>など、何らかの問題が存在することが考えられる。また、治療後の片側停留精巣全体ではコントロール群より血中 inhibin B 値が有意に低い、2歳未満で手術を受けた群では2歳以上群よりも血中 inhibin B 値が有意に高いことが報告されており<sup>20)</sup>、片側の停留精巣に対する2歳未満での手術治療の役割が期待される。最近では未分化精細胞から adult dark (Ad) 精原細胞への分化が障害され、この Ad 精原細胞の有無により将来の精子形成能が規定されることが報告されている<sup>3, 4)</sup>。Ad 精原細胞への分化が障害されている症例に対しては、早期手術にホルモン療法を追加するのがよいとの意見<sup>3)</sup>もある。停留精巣を放置しておくと、2歳以降になると反対側の陰嚢内精巣にも組織学的変化が出現してくるという報告<sup>27)</sup>もある。これらのエビデンスを総合して判断すると停留精巣の早期手術には造精能回復に対する効果が期待できると考えられ、現在のところ、日本小児泌尿器科学会の「停留精巣診療ガイドライン」<sup>1)</sup>では2歳までの手術を推奨している。特に造精能障害の可能性が高い両側

停留精巣に対しては早期手術がより望ましいと考えられている。

### 補助生殖技術 (assisted reproductive technique ; ART) の流れと現況

不妊症の治療としては従来から人工授精 (artificial insemination of husband's semen ; AIH) が行われてきたが、1978年に初の体外授精 (in vitro fertilization ; IVF) による出産が報告された<sup>28)</sup>。いわゆる試験管ベビーである。その後、多くの生命がこの方法で生み出されている。しかし、高度の乏精子症のように、IVF ではなく、治療困難な症例が存在する。そこで、Palermo により、1992年に卵細胞質内に直接精子を注入する顕微授精 (intracytoplasmic sperm injection ; ICSI) が報告され<sup>29)</sup>、現在の不妊治療においてはきわめて重要な技術となっている。

このように ART は目覚ましい進歩を遂げたが、これらの方法を行うには精子が必要であり、無精子症の症例に対しては、応用することはできなかった。しかし、無精子症の中でも精路閉塞による閉塞性無精子症においては精巣や精巣上体内に精子が存在するため、これらの精子を用いた ICSI が試みられるようになった。採精法としては精巣上体内の精子採取 (microsurgical epididymal sperm aspiration ; MESA や percutaneous epididymal sperm aspiration ; PESA)、精巣内の精子採取 (testicular sperm extraction ; TESE) が登場した<sup>30)</sup>。さらに、非閉塞性無精子症の症例においても、精液中には精子はなくても精巣内には少量ながら精子が存在する場合があることがわかってきた。このため、非閉塞性無精子症に対しても TESE が広く行われるようになった<sup>31, 32)</sup>。しかし、非閉塞性無精子症の症例においては精巣内に精子が存在するといってもごく一部のみであることが多いため、精巣の1～2箇所を採取する方法では効率が悪い。そこで、ランダムに数箇所から組織を採取する multiple TESE も行われるようになった<sup>33)</sup>。最近では顕微鏡下に精細管を観察して、太い部分 (すなわち精細管内に細胞が詰まっていると思われる部分) を選択的に採取し、その場で採取した組織から精子を探し出す microdissection TESE が行われるようになってきている<sup>34, 35)</sup>。このような採精法の進歩により、以前に生検や TESE で精細胞の存在しない Sertoli cell only syndrome と診断されていた症例や、従来は絶対不妊といわれていた Klinefelter 症候群の症例においても精子が見つかる場合があり、実際に挙児を得る症例も出てきている<sup>35)</sup>。

### 停留精巣に対する ART の応用

実際に停留精巣症例においても、他の男性不妊症症例と同様にこのような ART が応用されている。

Raman ら<sup>36)</sup>は精巣固定術を受けた既往のある非閉塞性無精子症38例(片側8例, 両側30例)と停留精巣の既往のない非閉塞性無精子症237例に対し, multiple TESE または microdissection TESE を施行し, 成績を比較している. その結果, 停留精巣症例全体では multiple TESE で63%, microdissection TESE では77%で精子を採取できており, その他の非閉塞性無精子症の成績(multiple TESE 58%, microdissection TESE 59%)よりもやや良好な結果を報告している. また, 片側停留精巣では100%, 両側停留精巣では68%で精子が採取できたと報告しており, やはり片側のほうが良好な成績であった. また, 精子が採取できた症例は精子が取れなかった症例と比較して精巣固定術を受けた平均年齢が低かったとしている(各10.5歳と21.8歳). 少なくとも思春期前の精巣固定術が精子形成の温存には有効であることを示している.

一方, 思春期以降まで無治療であった停留精巣にたいしては, 一般に精巣摘除が行われることが多いが, 片側停留精巣22例, 両側停留精巣3例に対し, その際に患側精巣に microdissection を施行したところ, 精子を得られたのは片側の1例のみであったとも報告<sup>37)</sup>もあり, やはり小児期に適切な治療を行うことの重要性が示唆されている.

### 今後の展望

停留精巣症例における妊孕性の改善のためには, 今まで述べてきたように, 停留精巣自体に対する治療成績の改善と, 実際に精子形成障害が生じた症例に対する ART の進歩の2つの要素が表裏一体として存在する. 前者のためには, 早期手術が行われており, 特に両側停留精巣症例の造精能の維持における効果が期待される. 後者については, 今までの方法は基本的に精子が形成されていることが大前提であるが, 本当に精子形成がされていない症例に対する対応がこの分野での今後の課題と思われる. 動物実験では精子になる直前の, すでに減数分裂の行われた円形精子細胞の核を ICSI と同様に入射したところ成熟した精子を使用するのとはほぼ同様の成績が得られている<sup>38)</sup>. さらに, 減数分裂前の精母細胞核の入射で, 卵細胞内において減数分裂を生じさせて児を得ることも可能になっている<sup>39)</sup>. このようにこの分野での技術の進歩はめざましいものがある. 体外受精の成功から, まだ30年弱しかたっていないということを考えると, 現在われわれが手術を行っている症例が実際に生殖年齢に達するころには生殖医療がどのようになっているかは想像もできない.

しかし一方では, このような生殖医療の発達というのは生命の根源にかかわる部分である. このため, われわれ医療に携わるものは, 単に技術的に可能かどう

かの議論が先行するのではなく, 倫理的な面をよく考えて進めていく必要があるということは肝に銘じておかなければならないと思われる.

### 文 献

- 1) 日本小児泌尿器科学会学術委員会：停留精巣診療ガイドライン. 日小児泌会誌 **14** : 117-152, 2005
- 2) Huff DS, Fenig DM, Canning DA, et al. : Abnormal germ cell development in cryptorchidism. *Horm Res* **55** : 11-17, 2001
- 3) Hadziselimovic F and Herzog B : The importance of both an early orchidopexy and germ cell maturation for fertility. *Lancet* **358** : 1156-1157, 2001
- 4) Hadziselimovic F and Herzog B : Treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone analogue after successful orchiopexy markedly improves the chance of fertility later in life. *J Urol* **158** : 1193-1195, 1997
- 5) Hadziselimovic F and Herzog B : Importance of early postnatal germ cell maturation for fertility of cryptorchid males. *Horm Res* **55** : 6-10, 2001
- 6) Chilvers C, Dudley NE, Gough MH, et al. : Undescended testis: the effect of treatment on subsequent risk of subfertility and malignancy. *J Pediatr Surg* **21** : 691-696, 1986
- 7) Grasso M, Buonaguidi A, Lania C, et al. : Postpubertal cryptorchidism: review and evaluation of the fertility. *Eur Urol* **20** : 126-128, 1991
- 8) Gomez-Perez R, Osuna JA and Arata-Bellabarba G : Surgical vs. untreated cryptorchidism : effects on fertility. *Arch Androl* **50** : 19-22, 2004
- 9) Cortes D, Thorup J, Lindenberg S, et al. : Infertility despite surgery for cryptorchidism in childhood can be classified by patients with normal or elevated follicle-stimulating hormone and identified at orchidopexy. *BJU Int* **91** : 670-674, 2003
- 10) Vinardi S, Magro P, Manenti M, et al. : Testicular function in men treated in childhood for undescended testes. *J Pediatr Surg* **36** : 385-388, 2001
- 11) Gracia J, Zalabardo JS, Garcia JS, et al. : Clinical, physical, sperm and hormone data in 251 adults operated on for cryptorchidism in childhood. *BJU Int* **85** : 1100-1103, 2000
- 12) Lipshultz LI, Caminos-Torres R, Greenspan CS, et al. : Testicular function after orchiopexy for unilaterally undescended testis. *N Eng J Med* **295** : 15-18, 1976
- 13) Cendron M, Keating MA, Huff DS, et al. : Cryptorchidism, orchiopexy and infertility: a critical long-term retrospective analysis. *J Urol* **142** : 559-562, 1989
- 14) Lee PA, O'Leary LA, Songer NJ, et al. : Paternity after cryptorchidism: lack of correlation with age at orchiopexy. *Br J Urol* **75** : 704-707, 1995
- 15) Lee PA and Coughlin MT : Fertility after bilateral

- cryptorchidism. evaluation, by paternity, hormone, and semen data. *Horm Res* **55**: 28-32, 2001
- 16) McAleer IM, Packer MG, Kaplan GW, et al.: Fertility index analysis in cryptorchidism. *J Urol* **153**: 1255-1258, 1995
  - 17) Cortes D, Thorup JM and Visfeldt J: Cryptorchidism: aspect of fertility and neoplasms. *Horm Res* **55**: 21-27, 2001
  - 18) Wilkerson ML, Bartone FF, Fox L, et al.: Fertility potential: a comparison of intra-abdominal and intracanalicular testes by age groups in children. *Horm Res* **55**: 18-20, 2001
  - 19) Engeler DS, Hosli PO, John H, et al.: Early orchiopexy: prepubertal intratubular germ cell neoplasia and fertility outcome. *Urology* **56**: 144-148, 2000
  - 20) Coughlin MT, Bellinger MF and Lee PA.: Age at unilateral orchidopexy: effect on hormone levels and sperm count in adulthood. *J Urol* **162**: 986-988, 1999
  - 21) Taskinen S and Wikstrom S: Effect of age at operation, location of testis and preoperative hormonal treatment on testicular growth after cryptorchidism. *J Urol* **158**: 471-473, 1997
  - 22) Okuyama A, Nonomura N, Nakamura M, et al.: Surgical management of undescended testis: retrospective study of potential fertility in 274 cases. *J Urol* **142**: 749-751, 1989
  - 23) Ludwig G and Potempa J: Der optimale Zeitpunkt der Behandlung des Kryptorchismus. *Dtsch Med Wochenschr* **100**: 680-683, 1974
  - 24) Hecker W and Hienz HA: Cryptorchidism and fertility. *J Pediatr Surg* **2**: 513-517, 1967
  - 25) Urry RL, Carrell DT, Starr NT, et al.: The incidence of antisperm antibodies in infertility patients with a history of cryptorchidism. *J Urol* **151**: 381-383, 1994
  - 26) Sinsi AA, Pasquali D, Papparella A, et al.: Antisperm antibodies cryptorchidism before and after surgery. *J Urol* **160**: 1834-1837, 1998
  - 27) Mengel W, Hienz HA, Sippe WG II, et al.: Studies on cryptorchidism: a comparison of histological findings in the germinative epithelium before and after the second year of life. *J Pediatr Surg* **9**: 445-450, 1974
  - 28) Steptoe PC and Edwards RG: Birth after the reimplantation of a human embryo (letter). *Lancet* **2**: 366, 1978
  - 29) Palermo G, Joris H, Devorey P, et al.: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* **342**: 1237, 1992
  - 30) Schoysman R, Vanderzwalm P, Nijis M, et al.: Pregnancies after fertilization with human testicular spermatozoa. *Lancet* **342**: 1237, 1993
  - 31) Devroey P, Liu J, Nagy ZP, et al.: Pregnancies after testicular sperm extraction and intracytoplasmic sperm injection in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod* **10**: 1457-1460, 1995
  - 32) Silber SJ, van Steirteghem AC, Lui J, et al.: High fertilization and pregnancy rates after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa obtained from testicular biopsy. *Hum Reprod* **10**: 148-152, 1995
  - 33) Hauser R, Botcham A, Amit A, et al.: Multiple testicular sampling in non-obstructive azoospermia: is it necessary? *Hum Reprod* **13**: 3081-3085, 1998
  - 34) Schlegel PN and Li PS: Microdissection TESE: spermatozoa retrieval in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod Update* **4**: 439, 1998
  - 35) Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, et al.: Conventional multiple or microdissection testicular sperm extraction: a comparative study. *Hum Reprod* **17**: 2924-2929, 2002
  - 36) Raman JD and Schlegel PN: Testicular sperm extraction with intracytoplasmic sperm injection is successful for the treatment of nonobstructive azoospermia associated with cryptorchidism. *J Urol* **170**: 1287-1290, 2003
  - 37) Irkilata HC, Dayanc M, Yildirim I, et al.: Low sperm recovery from the undescended testis with testicular sperm extraction in postpubertal cryptorchids: preliminary report. *Andrologia* **37**: 65-68, 2005
  - 38) Kimura Y and Yanagimachi R: Mouse oocytes injected with testicular or round spermatids can develop into normal offspring. *Development* **121**: 2397-2405, 1995
  - 39) Kimura Y and Yanagimachi R: Development of normal mice from oocytes injected with secondary spermatocyte nuclei. *Biol Reprod* **53**: 855-862, 1995

(Received on March 1, 2007)  
(Accepted on March 15, 2007)