

精索静脈瘤の手術適応について

京都大学大学院医学研究科泌尿器病態学講座 (主任: 小川 修教授)

大久保和俊, 西山 博之, 奥野 博*, 小川 修

INDICATION OF VARICOCELECTOMY FOR THE
TREATMENT OF MALE INFERTILITY

Kazutoshi OKUBO, Hiroyuki NISHIYAMA, Hiroshi OKUNO and Osamu OGAWA

From Department of Urology, Kyoto University Graduate School of Medicine

The most common and correctable known cause of male infertility is varicoceles, not all infertile patients with varicoceles present an improvement of fertility after surgical repair. In this study, we assessed preoperative factors predictive of improved fertility and/or semen parameters following varicocelectomy. We performed varicocelectomy on 148 consecutive infertile patients with varicocele between 1993 and 1999. Unassisted pregnancy was achieved in 38 (25.7%) patients. The patients with low grade varicocele, high serum follicle stimulating hormone (FSH), severe asthenozoospermia preoperatively had significant lower unassisted pregnancy rates compared to the others, respectively. Patients who have at least one of these three factors had a significantly lower unassisted pregnancy rate compared to patients without all three factors (7.7%, and 39.8%, respectively). In conclusion, certain preoperative variables in the physical and laboratory analyses appeared to predict a greater surgical response.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 549-552, 2004)

Key words: Varicocelectomy, Male infertility, Indication

緒 言

精索静脈瘤は、男子不妊症患者の約20~40%に認められ、外科的手術により約50~60%の症例において精液所見が改善するとされている^{1,2)}。このため、従来より精索静脈瘤は外科的手術により造精機能が回復しえる男子不妊症の一原因であると理解されてきた。しかしながら、最近、妊孕性について手術の有効性を疑問視する論文も報告されており³⁾、精索静脈瘤に対する外科的治療の意義についてはいまだ議論がある。今回われわれは、京都大学にて施行された精索静脈瘤手術症例について自然妊娠率を検討し、精索静脈瘤に対する手術適応について文献的考察を加え報告する。

対 象 と 方 法

1993年から1999年までに当科で行われた精索静脈瘤手術患者148例を対象とした。手術適応は、不妊期間が2年以上、かつ、5日間の禁欲で行った2回以上の精液検査の平均が、精子数 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の乏精子症あるいは運動率50%未満の精子無力症とした。術式はすべて内精静脈低位結紮術を行った。精索静脈瘤の診断は視診・触診および超音波カラードップラー法⁴⁾で行った。Subclinical varicocele (G0) は視診・触

診では同定できないが超音波カラードップラー法では逆流をみとめるものと定義した⁵⁾。自然妊娠に対する影響については、術後少なくとも1年間は補助生殖医療 (ART) を行わず、自然妊娠を期待した症例のみを対象とした。対象症例は年齢24~45 (平均34.7) 歳であり、両側精索静脈瘤症例37例、G0 症例16例を含んでいた。術後経過観察期間は12~78.2 (平均31.1) カ月であった。

結 果

精索静脈瘤手術の精液所見に対する効果について検討した。精索静脈瘤術後の精液所見は148例全体では精子数 ($31.8 \times 10^6/\text{ml}$ から $49.9 \times 10^6/\text{ml}$; $p=0.001$), 精子運動率 (26.8% から 32.2%; $p=0.025$) ともに有意に改善した。左精索静脈瘤の grade 別に

Table 1. Seminal improvement according to grade of left varicocele.

Grade of lt. Varicocele	No. pts.	Preoperative		Postoperative	
		Sperm count	Sperm motility	Sperm count	Sperm motility
G0	16	66.8	23.2	84.9	29.8
G1	28	39.5	27.1	47.2	26.0
G2	68	20.5	27.0	42.4*	32.7
G3	34	31.7	28.0	48.3**	36.8**

* 現: 独立行政法人国立病院機構京都医療センター

* $p < 0.005$, ** $p < 0.05$

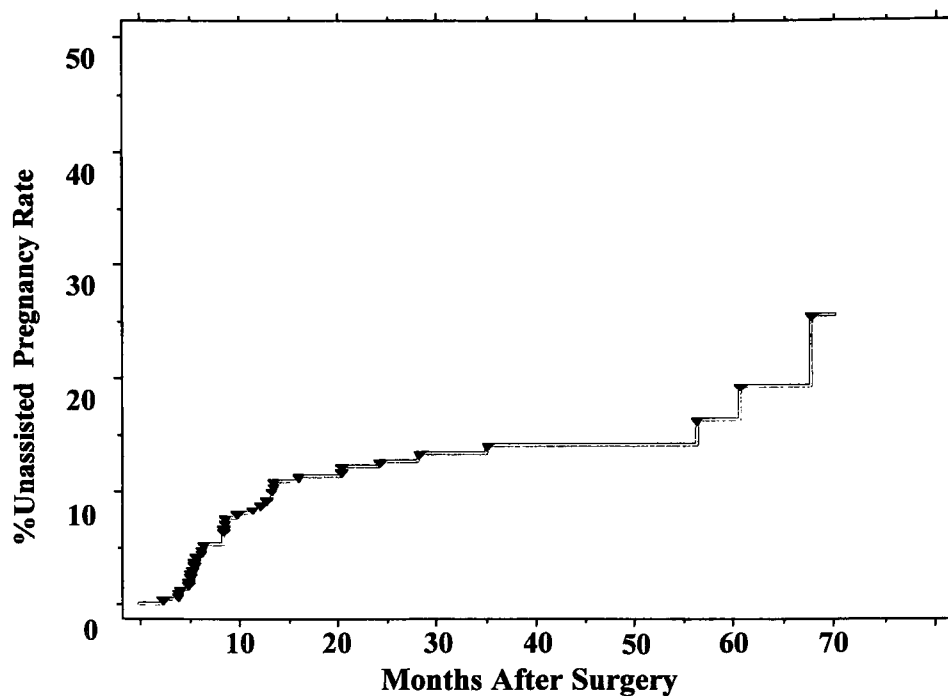


Fig. 1. Kaplan-Meier plot of unassisted pregnancy rate after varicocelectomy.

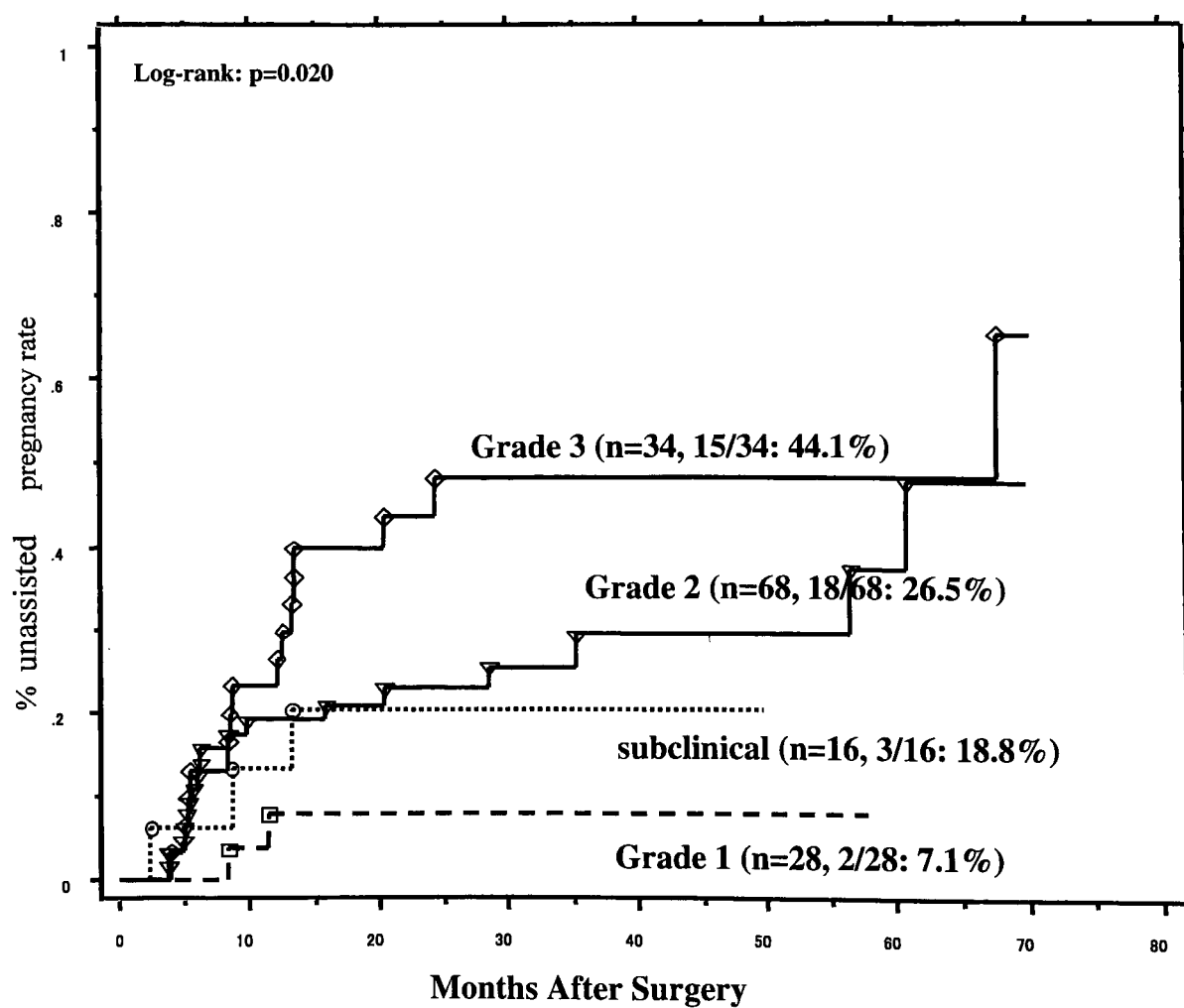


Fig. 2. Association between unassisted pregnancy rate and left varicocele grade. Kaplan-Meier plot and log-rank test.

精液所見の改善率を比較検討したところ, G1, G0 では有意な改善は認めなかったが, G2, G3 では運動率, 精子濃度ともに改善していた (Table 1).

次に, 精索静脈瘤手術の妊孕性に対する効果について検討した. 対象症例148例のうち, 経過観察中に自然妊娠を認めた症例は38例 (25.7%) であった (Fig. 1). 手術から妊娠にいたる期間は平均14.6カ月, 自然妊娠に至った症例のうち59%が1年以内に, 82%が2年以内に妊娠を認めた. 左側精索静脈瘤の grade 別に自然妊娠率を検討したところ, G2, G3 ではそれぞれ, 26.5%, 44.4%であるのに対し, G0, G1 ではそれぞれ18.8%, 9.3%と低い傾向にあった (Fig. 2).

精索静脈瘤手術後自然妊娠率へ影響を及ぼす因子として, 左側精索静脈瘤の grade 以外の因子 (パートナーの年齢, 精液所見 (運動率, 精子濃度), 術前 FSH 値) について検討した. パートナーの年齢 (35歳以上 vs 35歳未満) および精子濃度 (500万/ml 未満 vs 500万/ml 以上) では妊娠率には差がないのに対し, 術前 FSH 値としては 20 IU/ml 以上では自然妊娠症例を認めなかった. また, 術前精液所見上, 精子運動率が10%未満では自然妊娠率は11.3%, 特に運動率0%では自然妊娠症例をみとめなかった (Table 2). さらにこれらの因子のうち少なくとも1因子以上みたす群 (治療成績不良群) といずれも該当しないもの (治療成績良好群) で比較した. それぞれの群の自然妊娠率は治療成績良好群で39.8%, 治療成績不良群では7.7%と, 有意に治療成績良好群で高い自然妊娠

Table 2. Relationship of preoperative variables to unassisted pregnancy rates

Variables	Subgroups	
Grade	G1 (7.1%)	< G2, G3 (26.5, 44.1%)
Sperm motility	0-10% (11.5%)	< 10-50, 50- (30.6, 27.3%)
Serum FSH	20- (0%)	< -10, 10-20 (24.2, 34.0%)
Sperm concentration	-5 (28.0%)	= 5-20, 20- (26.2, 20.4%)
Age of Partner	35- (28.0%)	= -30, 30-35 (33.3, 20.3%)

(Unassisted pregnancy rates)

Table 3. Comparison of unassisted pregnancy rates between good and poor responder groups

Subgroups	No. pts.	Unassisted pregnancy (%)
Good responders	83	39.8
Poor responders	65	7.7
G0 or G1	44	11.3
FSH >20	8	0.0
Motility=0%	13	0.0

Table 4. Assisted pregnancy rates in three subgroups of poor responders

Variables	No. pts.	Assisted Pregnancy (%)
Lt. varicocele clinical grade G0-1	44	*12/24 (50.0%)
FSH level 20<	8	** 2/ 5 (40.0%)
Sperm motility (%) 0-10	19	*** 3/ 9 (33.3%)

* ICSI 7 pts. AIH 5 pts., ** ICSI 1 pt. AIH 1 pt., *** ICSI 3 pts.

率を認めた (Table 3). 精索静脈瘤術後, 自然妊娠を認めなかった症例に対する補助生殖医療 (ART) の成績について検討した. 自然妊娠を認めなかった症例のうち, 57例が経過観察中に ART を試みており, このうち29例 (50.9%) に妊娠を認めた. ART の内訳は, 人工授精が11例, 体外受精 顕微授精が18例であった. 特に自然妊娠に対する治療成績不良群に対して, ART による妊娠率を検討したところ, 精索静脈瘤 (grade 0~1 や FSH 20 IU/ml 以上, 精子運動率10%未満のような症例でも, 30~50%の妊娠率を認めていた (Table 4).

考 察

今回われわれは, 精索静脈瘤手術の治療効果として自然妊娠と関連する因子を検討し, 精索静脈瘤 grade G0/G1 や術前精液検査上精子運動率10%以下, 術前血清 FSH 値 20 IU/ml 以上のような因子を1つでも有するような症例では自然妊娠率が低いのに対し, これらの因子を有さない症例では約35%以上と高い自然妊娠率が期待できることを示した.

男性不妊症での静脈瘤手術の有用性については一般に自然妊娠をアウトカムとした報告が多い. Marks らは触知可能な精索静脈瘤患者130例の手術について検討し, 術前に精巣萎縮がない, 運動率60%以上, 総運動精子数 50×10^6 /ml 以上, FSH 正常の4項目が術後自然妊娠しやすい因子と報告している⁶⁾ また, Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) test に高反応であると自然妊娠の頻度が高いという報告もある⁷⁾ このように grade の高い静脈瘤で, 精巣機能がさほど障害されていない症例, GnRH に高反応の症例では, 精索静脈瘤手術により, より恩恵を享受しやすいということになり, われわれの検討結果はこれらの従来の報告と一致するものと思われる.

精索静脈瘤の grade に関しては, grade が大きいほど, 精液所見が改善しやすいことは比較的よく知られている. この点で, 問題となるのは視診・触診にて検出できないような G0 (subclinical) の取り扱いである. G0 症例に対する手術の意義については, Jarow らは G1 以上と G0 の比較において, 総運動精子数が術後50%以上増加するものを改善と定義

した場合に G1 以上では67%が改善したのに対し、G0 では41%の症例しか改善しなかったと述べている⁸⁾ 一方 Yamamoto らは G0 症例に対する手術の意義を明らかにするため、無作為割付前向き研究を行い、G0 症例に対する手術により総運動精子数は改善したが、自然妊娠率は手術群6.7%に対し対照群は10%と差がなかったと報告している⁹⁾ これは、今回のわれわれの G0~G1 症例では自然妊娠率が低いという結果と合わせても、手術の意義は少ないものと考えられた。

精索静脈瘤の手術適応を考える上でもう一つ重要な点は、精索静脈瘤を有していても妊孕性に問題がない症例がいることである。精索静脈瘤の頻度は一般成人男子の約10%に認められるとされており、全例が不妊症になるわけではない。このことは、精索静脈瘤に対して男子不妊症になりやすい素因を有する患者とそうでない患者とがいることを示している。また、精索静脈瘤を有している男子不妊症患者の中には、偶発的に精索静脈瘤を合併しており、実は他の不妊症の原因を有している可能性もある。例えば、無精子症と関連しているとされるY染色体微小欠失についてみると、精子濃度500万/ml 未満の精索静脈瘤患者の約17%に微小欠失が認められるとされている¹⁰⁾ さらに、Y染色体微小欠失を認めない精索静脈瘤患者では手術により54%の症例で精液所見の改善を認めたのに対し、Y染色体微小欠失を有する患者では全例精液所見の改善は認めなかった¹⁰⁾ このことは、精索静脈瘤を有していても、他の不妊症の因子を認める場合には手術適応がないことを示している。近年の分子生物学的研究の進歩はめざましく、種々の男子不妊症に関連する遺伝子異常 遺伝子多型などが報告されると予想される。したがって、今回われわれが同定したような因子のほかにこのような遺伝子異常・染色体異常 遺伝子多型などの遺伝情報も加味しながら、精索静脈瘤により恩恵を享受できる症例群を同定していくことが重要と思われる。

結 語

精索静脈瘤の問題は精索静脈瘤のなかで精液所見の改善する症例としない症例とが混在しており、その選別を行わずに妊娠への効果判定をしても有意な差が同

定できない可能性が高い。今後は全例に手術を行うのではなく、良い手術適応の症例を選別して治療し、妊娠への効果の有無を検討する必要があると思われる。

参 考 文 献

- 1) Sigman M and Jarow J: Male infertility. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Vaughan DE Jr, et al.: Vol II, Chapter 43: 8th ed. pp 1475-1531, WB Saunders, Philadelphia, 2002
- 2) 松田公志: Varicocele. 日泌尿会誌 84: 797-813, 1993
- 3) Evers JLH and Collins JA: Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. Lancet 361: 1849-1852, 2003
- 4) 奥野 博: 精索静脈瘤. 新図説泌尿器科学講座 4, 内分泌疾患, 性機能障害. 小柳知彦, 村井勝, 大島伸一編. 第1版, p 182-191, メジカルビュー社, 東京, 1999
- 5) 奥野 博, 中村英二郎, 大西裕之, ほか: 男性不妊症における精索静脈瘤手術の意義. 日不妊会誌 45: 333-337, 2000
- 6) Marks JL, McMahon R and Lipshultz JI: Predictive parameters of successful varicocele repair. J Urol 136: 609-612, 1986
- 7) Segenreich E, Israilov S, Shmuele J, et al.: Evaluation of the relationship between semen parameters, pregnancy rate of wives of infertile men with varicocele, and gonadotropin-releasing hormone test before and after varicocele. Urology 52: 853-857, 1998
- 8) Jarow JP, Ogle SR and Eskew LA: Seminal improvement following repair of ultrasound detected subclinical varicoceles. J Urol 155: 1287-1290, 1996
- 9) Yamamoto M, Hibi H, Hirata Y, et al.: Effect of varicocele repair on sperm parameters and pregnancy rate in patients with subclinical varicocele: a randomized prospective controlled study. J Urol 155: 1636-1638, 1996
- 10) Cayan S, Lee D, Black LD, et al.: Response to varicocele repair in oligospermic men with and without defined genetic infertility. Urology 57: 530-535, 2001

(Received on May 27, 2004)
(Accepted on June 5, 2004)