

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（その2）

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

磯山理一郎・馬場 良和・原田 宏行

川井 修一・清水 芳幸・藤井 光正

瀧原 博史・越戸 克和・酒徳治三郎

CLINICAL AND STATISTICAL STUDIES ON MALE INFERTILITY AND FOLLOW-UP STUDIES FOR PREGNANCY (II)

Riichiro ISOYAMA, Yoshikazu BABA, Hiroyuki HARADA,

Shuichi KAWAI, Yoshiyuki SHIMIZU, Mitumasa FUJII,

Hiroshi TAKIHARA, Yoshikazu KOSHIDO and Jisaburo SAKATOKU

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

(Director: Prof. J. Sakatoku)

Clinical and statistical studies were carried out on 369 infertile male patients who are increasing year by year visiting our clinic during the 3 years from January 1978 to December 1980. If divided into 5-year age groups, the highest frequency occurred in the 30 to 34 year-old age group.

In the semen analysis, 23.8% of the patients showed azoospermia, and 48.5% oligozoospermia; the testicular volumes of these patients was generally small. Pathological examinations of their testis revealed germinal cell aplasia or hypospermatogenesis. In the hormonal examinations performed, serum LH and FSH levels in azoospermic and oligozoospermic patients showed a tendency to be higher than normal.

Follow-up studies for pregnancy were performed on 242 cases. Among the 108 cases which we were able to study, 30 cases were able to give successful pregnancy, 17 of whom had been treated by clomiphene citrate, 2 by testosterone-clomiphene therapy, and 11 were untreated.

Key words: Male infertility, Clinical and statistical studies

緒 言

1973年1月～1977年12月までの5年間に山口大学医学部泌尿器科外来を受診した224例の男子不妊患者について統計的観察と151例のアンケート方式による追跡予後調査を実施し、すでに報告をした¹⁾。このたび、その後1978年1月から1980年12月までの3年間について同様の検討をおこなったので、これらの結果を報告する。

臨 床 統 計

1) 男子不妊主訴患者年度別来院数 (Table 1)
1978年～1980年までの3年間に来院した男子不妊を主訴とする延患者数は369例で、これは男子患者総数3151例の11.7%にあたり、延患者数の男子外来患者数に対する割合は、前回報告5年間に224例、4.7%に比べ増加している。

2) 初診患者年齢分布 (Table 2)

Table 1. Incidence of infertility

Year	Total male infertile patients (first-visit patients)		Total male out-patients	%
1978	110	(80)	1007	10.9
1979	120	(74)	1026	11.7
1980	139	(77)	1118	12.4
Total	369	(231)	3151	11.7

Table 2. Age distribution of infertile patients (at first visit)

Age groups	Normal	Oligospermia	Azospermia	Unkown	Total (%)
20 - 24	1	4	2	1	8 (3.5)
25 - 29	16	47	21	4	88 (38.1)
30 - 34	29	42	23	6	100 (43.3)
35 - 39	2	15	9	3	29 (12.6)
40 - 44	2	2	0	0	4 (1.7)
45 - 49	0	1	0	0	1 (0.4)
50 -	0	1	0	0	1 (0.4)
Total	50	112	55	14	231

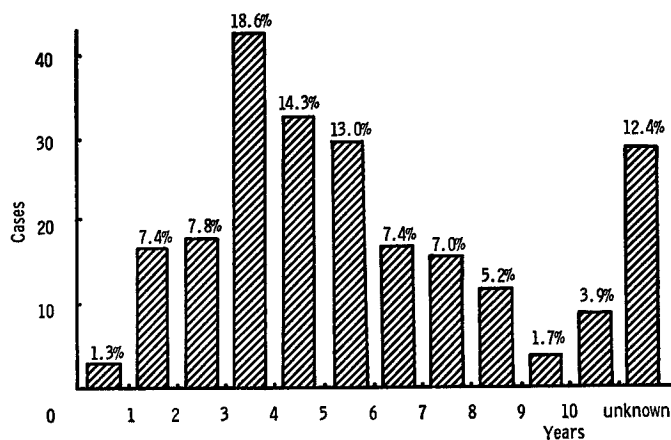


Fig. 1. Period of infertility (at first visit)

Table 3. Related condition (at first visit)

Year	1978	1979	1980	Total
Klinefelter's syndrome	4	3	0	7
Hypogonadotropic hypogonadism	2	0	0	2
Pituitary tumor	0	1	0	1
46 - XX male syndrome ?	0	0	1	1

Table 4. Testicular volume of infertile patients at first visit

Testicular volume (ml)	Normal	Oligospermia	Azospemia	Unknown	Total
> 12	45	78	13	7	143
11	0	0	0	0	0
10	1	8	8	2	19
9	0	3	1	0	4
8	1	2	7	0	10
7	0	0	0	0	0
6	0	4	5	0	9
5	0	0	3	0	3
4	0	3	4	0	7
3	0	2	5	0	7
2	0	0	5	1	6
1	0	0	1	0	1
Atrophic	0	5	2	0	7
Unknown	3	7	1	4	15

初診患者 231 例を精子数により，正常 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上，乏精子症 $1 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$ 未満，無精子症 0 として分類し，その年齢分布を示した．全体で見ると 22 歳から 51 歳の間に分布しており，もっとも多いのが 30 歳から 34 歳の間の 100 例 (43.3%) で，これを中心に漸増漸減している．また，初診患者の 112 例 (48.5%) は乏精子症で，しかも，このうち $20 \times 10^6/\text{ml}$ 未満は 72 例 (64.3%) で障害の強いものを多く認めた．なお無精子症は 55 例 (23.8%) であった．

3) 外来初診時における不妊期間 (Fig. 1)

不妊期間の分布は 6 カ月から最高 20 年間であるが，3 年以上 4 年未満が 43 例 (18.6%) でもっとも多く，3 年以上 6 年未満で 106 例 (45.9%) と約半数を占めている．

4) 不妊主訴患者に発見された他疾患 (Table 3)

不妊を主訴として受診し，その際発見された他の疾患の例数を示しているが，Klinefelter 症候群が 7 例ともっとも多かった．

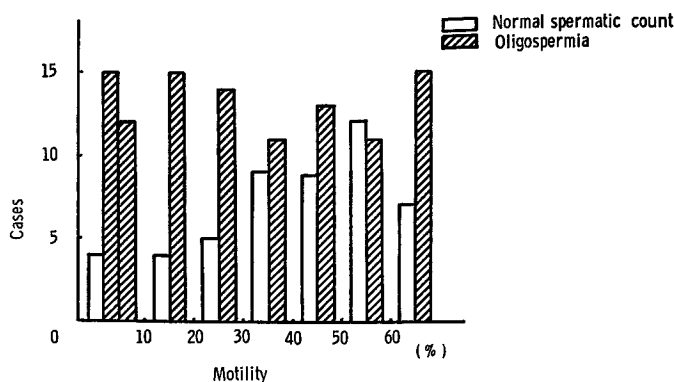


Fig. 2. Motility of sperm

Table 5. Past history of infertile patients (at first visit)

	Normal	Oligospermia	Azospermia	Unknown	Total
Mumps	8	10	7	3	28
Inguinal herniation	3	4	5	1	13
Trauma	0	2	3	0	5
Retentio testis	0	0	3	0	3
Urethritis	0	1	1	0	2
High fever	0	1	3	0	4
Hydrocele testis	1	0	1	0	2
Hematospermia	0	1	0	0	1
Epididymitis	1	0	0	0	1
Radiant ray	1	3	2	0	6
Chemical agent	3	12	1	0	16
Physical effects	0	0	2	0	2

5) 睪丸容量 (Table 4)

当科にて考案作製した Orchidometer²⁾ によって計測した睪丸容量は、11 ml 未満³⁾ のものが、精子数正常群で2例、乏精子症群では50例 (44.6%)、無精子症群では41例 (74.5%)に見られ、造精機能障害の程度とよく相関した。

6) 精子運動率 (Fig. 2)

精子運動率では、60%以上を正常⁴⁾ とすると、正常精子数50例のうち、正常運動率のものは7例 (14.0%) しかなく、43例 (86.0%) は正常以下であった。このことにより、精子数のみならず精子運動率も妊娠の重要な成立因子であることが再確認された。

7) 既往歴 (Table 5)

男子不妊症患者の既往歴では、耳下腺炎が28例と最も多く、つぎに鼠径ヘルニア13例であった。化学物質曝露によるもの16例あったが、内容はシクロヘキサン、シンナー、ガソリンなどであった。しかし、不妊症との因果関係は不明なものが多い。

8) 睪丸組織像 (Table 6)

睪丸生検を79例 (34.2%) に実施した。乏精子症では hypospermatogenesis が多く、無精子症では、germ cell aplasia がもっとも多かった。

9) 精囊腺造影 (Table 7)

精囊腺造影を78例 (33.5%) に実施した。53例に異常所見を認めなかったが、発育不全9例、嚢胞状拡張11例、閉塞5例を認めた。

Table 6. Pathological diagnosis and sperm count

Sperm count	Normal	Oligospermia	Azospermia	Unknown	Total
Normal	0	4	3	0	7
Hypospermatogenesis	1	24	15	2	42
Spermatogenic arrest	0	0	4	0	4
Germ cell aplasia	0	2	23	1	26
Total	2	36	37	3	79

Table 7. Roentgenological finding

Sperm count	Normal	Oligospermia	Azospermia	Unknown	Total
Normal	2	25	24	2	53
Underdevelopment	0	5	3	1	9
Cystic formation	0	4	1	0	5
Dilatation	0	2	4	0	6
Obstruction	0	0	5	0	5
Total	2	36	37	3	78

10) テストステロンとゴナドトロピン (Fig. 3~5)
 男子不妊患者 136 例の血清テストステロン濃度, LH 濃度, FSH 濃度を測定した⁵⁾. 血清テストステロン濃度は, 無精子症群, 乏精子症群, 正常精子数群とも平均値に有意の差は認められなかった. 血清 LH 濃度では, 無精子症が他のものより高い傾向を示した. 血清 FSH 濃度は, 無精子症では広い分布域を示し, 概して高濃度をとる傾向を示した.

11) ホルモン療法 (Table 8)

当科外来では, Clomiphene 療法^{6,7)} Testosterone rebound 療法^{8~13)}, Testosterone clomiphene 療法¹⁴⁾ がおこなわれているが, 1978 年から 1980 年の 3

年間に受診した全初診患者では, Clomiphene 療法が, 93 例 (40.3%) ともっとも多く実施されている.

追跡予後調査

1978 年から 1980 年までの 3 年間に当科不妊外来を受診した全患者 242 例に対して, アンケート方式による追跡予後調査をおこなった. そのうち返答のあった 108 例のみについてここで取り扱う. 108 例のうち妊娠を認めたものが 30 例 (27.8%) あり, Clomiphene 療法を受けた 60 例のうち 17 例に, Testosterone clomiphene 療法 13 例のうち 2 例に妊娠を認めた. なお, 加療しなかった 29 例のうち 11 例に妊娠を認めたのは,

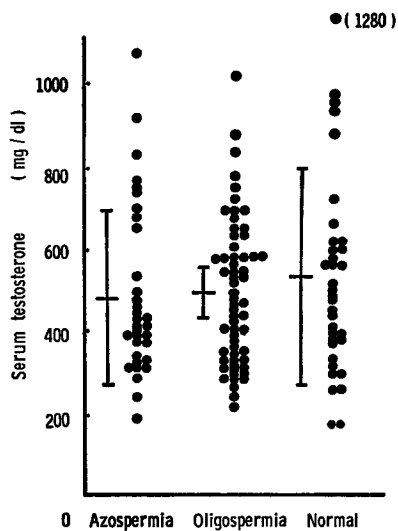


Fig. 3. Relationship between sperm count and serum testosterone

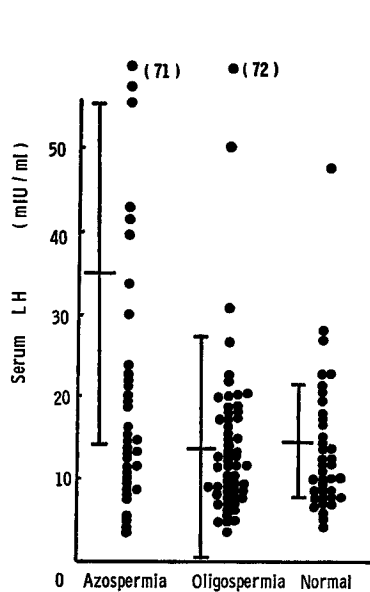


Fig. 4. Relationship between sperm count and serum LH

一般に、精液所見良好の上に、不妊外来における生活指導のためとも考えられる。

考 察

男子不妊症は近年増加傾向にあり^{1,15,16)} 将来も増加するものと推測される。近年、男子不妊症に対する患者の認識が高まり、内分泌学的検査、睾丸生検、精囊腺造影などの検査が以前より容易におこなえるようになり、治療法が決めやすくなってきたが、先にも述べたように造精機能障害によるものが増えたとともに、治療の中心は薬物療法となっている。しかし、現在のところ、確実に有効という薬物療法はなく、当科では、Clomiphene 療法^{6,7)}、Testosterone rebound 療法⁸⁻¹³⁾、Testosterone clomiphene 療法¹⁴⁾、をおこなういっぽう、現在、カリクレイン療法¹⁷⁻²⁰⁾、HCG-HMG 療法^{21,22)}、なども検討中である。また、

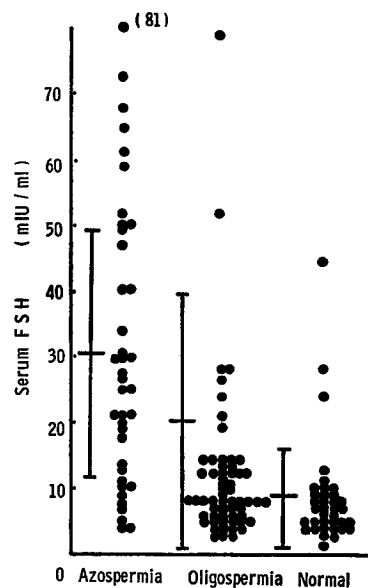


Fig. 5. Relationship between sperm count and serum FSH

Table 8. Hormonal therapy for male infertility

Rebound	Testosterone-clomiphene therapy	Clomiphene citrate	Total
43	22	93	158 Cases
18.6	9.5	40.3	68.3 %

Table 9. Follow-up studies for pregnancy

	Clomiphene citrate	Rebound and clomiphene citrate	Rebound	Non-treated	Total
Pregnancy	17	2	0	11	30 cases
No-pregnancy	43	11	6	18	78 cases

疾病の性格上、治療は一般に長くかかるが、無意味な治療はいたずらにその期間を延ばすだけであるから、われわれは病理組織学的に見て改善不可能と判断した患者に対しては、AID や養子縁組について指導するようにしている。その結果、最近当科では AID への紹介患者が増えてきている。

精路通過障害に対して、われわれは多大の関心を持ってきたが、本統計においても精路造影をおこなった78例のうち25例になんらかの異常がみとめられる。このように精路通過障害を認めた場合、microsurgery 導入による vaso-vaso-stomy をおこなっているが、従来閉塞部位が長くて vaso-vaso-stomy がおこなえなかった患者に対しても、最近では、副睪丸管を延長する酒徳の方法²³⁾を用いて再建手術が可能となった。

その他の外科的治療としては、精索静脈瘤合併患者には高位結紮術²⁴⁾、鼠径ヘルニア合併患者に対してはヘルニア根治術、また片側停留睪丸のある不妊患者に対しては、原則として除睪術を施行している。

また、予後調査にて、Clomiphene 療法が妊娠率 28.3%と他の療法に対して高かった。その理由は精液所見が乏精子症のうちでも比較的良好な症例に施行されているためと思われる。Rebound 療法、Testosterone clomiphene 療法の妊娠率が、0%、15.4%と低いのは、精液所見の悪い症例に施行されているためと思われるが、そのような条件の悪い症例において、2例の妊娠例があるのは、注目に値する。

結 語

山口大学医学部泌尿器科学教室における、1978年1月から1980年12月までの3年間の男子不妊患者の統計的観察と、妊娠に関する追跡予後調査をおこなったので、若干の考察を加えて報告した。現在のところ、造精機能障害を認める患者に対して確実に有効な治療は見あらず、今後より有効な治療法の確立が望まれるものである。

本稿の要旨は、1981年12月6日、第31回日本泌尿器科学会山口地方会において報告した。

文 献

- 1) 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
- 2) 那須 誉人・瀧原 博史・平山 嗣・越戸克和・酒徳治三郎：新しい睪丸測定器 (Orchidometer) について。日不妊会誌 24：12～15, 1979
- 3) 中村 亮：日本人男子の性器系の発育と成熟。日泌尿会誌 52：172～188, 1961
- 4) 酒徳治三郎：男子不妊症。小泌尿器科書、第3版 192～194, 金芳堂 京都, 1982
- 5) 谷風三郎：男子不妊にかんする内分泌学的研究。泌尿紀要 26：947～954, 1980
- 6) Paulson DF and Wacksman J: Clomiphene citrate in the management of male infertility. J Urol 115: 73～76, 1976
- 7) Paulson DF: Cortisone acetate versus clomiphene citrate in pre-germinal idiopathic oligospermia. J Urol 121: 432～434, 1979
- 8) Joël ChA: The spermiogenetic rebound phenomenon and its clinical significance. Fertil Steril 11: 384～391, 1960
- 9) Lamensdorf H, Compere D and Begley G: Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility. Fertil Steril 26: 469～472, 1975
- 10) Charny CW and Gordon JA: Testosterone rebound therapy: a neglected modality. Fertil Steril 29: 64～68, 1978
- 11) 酒徳治三郎：男性ホルモンによる「はねかえり現象」Rebound Phenomenon について。京都医誌 9: 133～137, 1958

- 12) 那須啓人: Testosterone Propionate 投与後のラット睪丸における組織学的ならびに組織動態論的研究. 泌尿紀要 25: 345~354, 1979
- 13) 藤井光正: Testosterone 投与後の“はねかえり現象”に関する実験的研究. 泌尿紀要 27: 1171~1178, 1981
- 14) 瀧原博史: 特発性男子不妊症患者に対する Testosterone-Clomiphene 投与療法. 日不妊会誌 25: 101~111, 1980
- 15) 酒徳治三郎・蛭多量令・北山太一・吉田 修: 男子不妊症の統計的観察. 泌尿紀要 11: 109~114, 1965
- 16) 碓井 亜・林 睦雄・中津 博・石部知行: 男子不妊症の臨床的観察. 西日泌尿 38: 40~45, 1976
- 17) Schill WB: Improvement of sperm motility in patients with asthenozoospermia by Kallikrein treatment. Int J Fertil 20: 61~63, 1975
- 18) 光川 史郎・石井 延久・白井 将文: 精子運動と Kallikrein. 日不妊会誌 21: 195~197, 1976
- 19) 根岸壮治・高木健太郎・吉田謙一郎: Kallikrein による精子無力症の治療. 日不妊会誌 21: 607, 1976
- 20) 守殿貞夫・谷風三郎・石神襄次: 造精機能障害に対するカリクレインの応用. 日不妊会誌 21: 112~113, 1976
- 21) 谷風三郎: 男性不妊治療としてのゴナドトロピンの役割について. 日不妊会誌 21: 539, 1976
- 22) 奥山明彦・水谷修太郎: 男子不妊症の治療経験. 泌尿紀要 26: 563~566, 1980
- 23) 酒徳治三郎・瀧原博史・山本憲男・安井平造・清水芳幸: 精管-精管吻合術における新しい試み. 日不妊会誌 26: 500, 1981
- 24) 石神襄次・谷村実一・西村保昭・山本 治: 男性不妊に対する手術的療法. 泌尿紀要 11: 1120~1127, 1965

(1983年8月4日受付)