

ムンプス精巣炎罹患後に造精機能障害を 来たした 7 症例の臨床的検討

竹島 徹平, 湯村 寧, 岩崎 皓, 野口 和美
横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター泌尿器科

CLINICAL REVIEW OF HYOSPERMATOGENESIS IN PATIENTS WITH A PREVIOUS EPISODE OF MUMPS ORCHITIS

Teppeï TAKESHIMA, Yasushi YUMURA, Akira IWASAKI and Kazumi NOGUCHI
The Department of Urology, Reproduction Center, Yokohama City University Medical Center

This study included 10 patients who had developed mumps orchitis previously and had visited our hospital from January 1997 to November 2007. The present illness, testicular volume and semen analysis of 7 of these patients were retrospectively investigated. Semen analyses and pregnancy statuses were followed up over time. The mean age of the 7 patients was 33 years (range, 21-43 years). Four patients had unilateral (right side) orchitis, and three had bilateral orchitis. In the unilateral orchitis group, 1 patient had an atrophic testis. Findings of semen analysis were severe oligozoospermia in three and mild oligozoospermia in one. None of the patients in the bilateral orchitis group, had atrophic testes. Findings of semen analysis were azoospermia in one and severe oligozoospermia in two patients. Findings of semen analysis in most patients improved gradually, and wives of 2 patients eventually achieved pregnancy. Dysfunction of seminiferous tubules in the diseased testis is thought to be reversible when treated adequately in the initial phase. In the patients not conceiving successfully, testicular sperm extraction (TESE) and assisted reproductive technique (ART) are thought to be effective ways to achieve pregnancy.

(Hinyokika Kiyô 61 : 227-233, 2015)

Key word : Mumps orchitis, Hyospermatoogenesis, Male infertility

緒 言

ムンプス（流行性耳下腺炎）精巣炎は、耳下腺炎を先行感染とするムンプスウィルスの精巣への血行性感染症であり、成人男性が罹患した場合、造精機能障害による男性不妊の要因となると考えられている。しかし、検索しうる限りではムンプス精巣炎罹患後の症例における精液所見の検討に関する報告は少なく、本疾患が精子形成に与える影響については不明な部分が多いのが現状である。今回われわれは、不妊および精液検査希望を主訴に当院および関連施設を受診したムンプス精巣炎罹患後の患者の精液所見につき retrospective に検討するとともに多少の文献的考察を加え検討を行った。

対 象 と 方 法

対象は、1997年1月～2007年9月の間に横浜市立大学附属市民総合医療センター生殖医療センター（前・泌尿器・腎移植科男性不妊外来）およびその関連病院外来を受診し、精液検査を行ったムンプス精巣炎症例10例のうち、カルテにて経過の追跡が可能であった7例。初診時に病歴および患者背景（年齢、罹患精巣、精巣容積、不妊期間、妻の年齢、発症から精液検査施

行までの期間など）の聴取および内分泌学的検査（血清テストステロン、黄体形成ホルモン（LH）、卵巣刺激ホルモン（FSH）の測定）を行った。また、48～72時間の禁欲期間において用手的に採取した未洗浄精液を液状化したのち、精液自動解析装置（Cell soft 3000TM または C-MEN Version1.03TM）を用いて各種精液検査パラメーター（精子濃度・運動率）を測定した。

なお、C-MEN ver 1.03 の計測値は以下のように換算した¹⁾。

(Y) : Cell Soft の計測値, (X) : C-MEN ver 1.03 の計測値

• 精子濃度 : (Y) = 1.08 × (X)

• 運動率 : (Y) = 1.1 × (X)

これらの所見は、WHO 精液検査基準値 (2010)²⁾に基づいて評価された。

結 果

1. 患者背景

Table 1 に結果を示す。初診時年齢は21～43歳（中央値33歳）であった。罹患精巣については、右側4例、両側3例と比較的右側に多く見られた。初期治療は1例でガンマグロブリン投与が行われているほか、

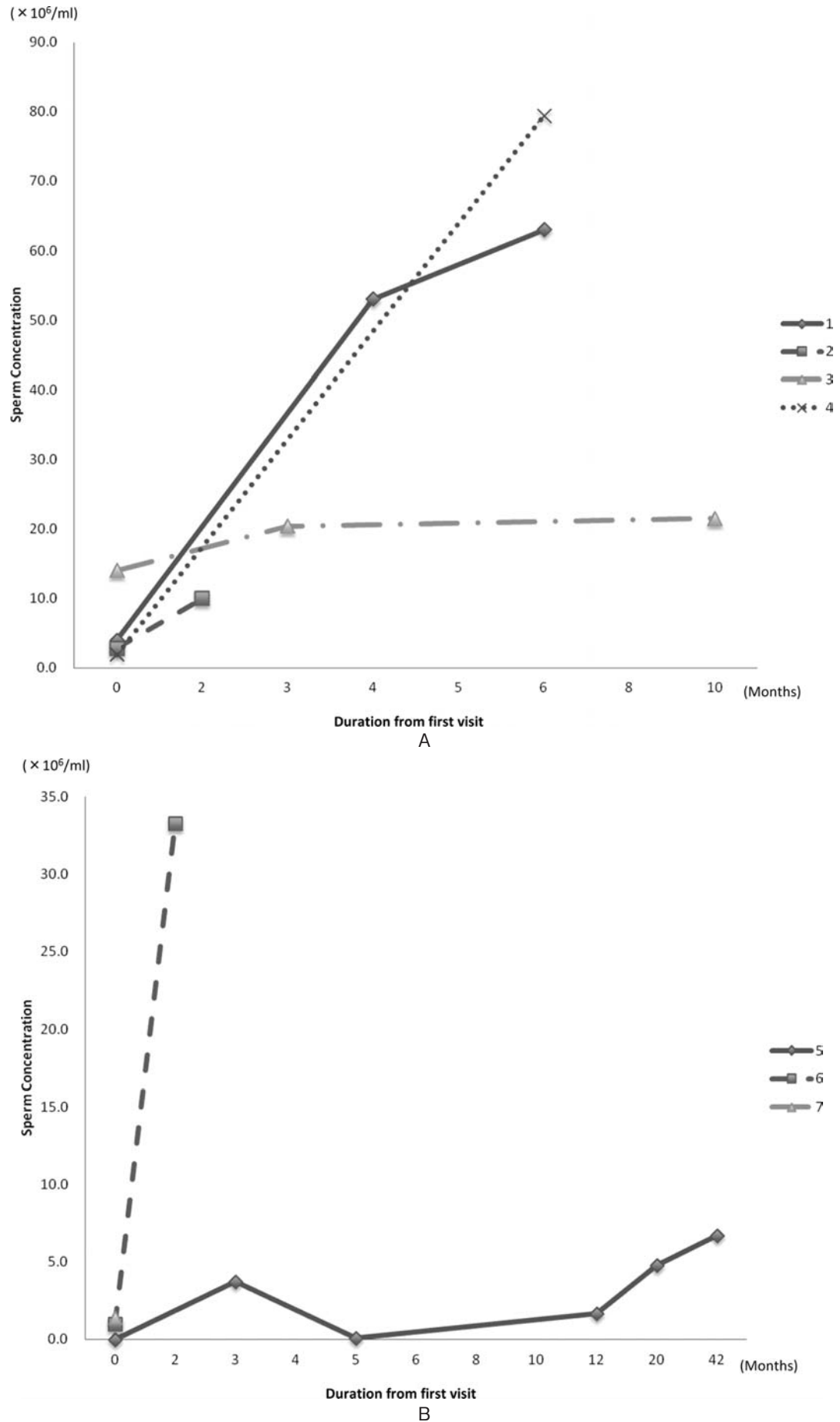


Fig. 1. Clinical course of sperm concentration from first visit. (A) Unilateral Group, (B) Bilateral Group.

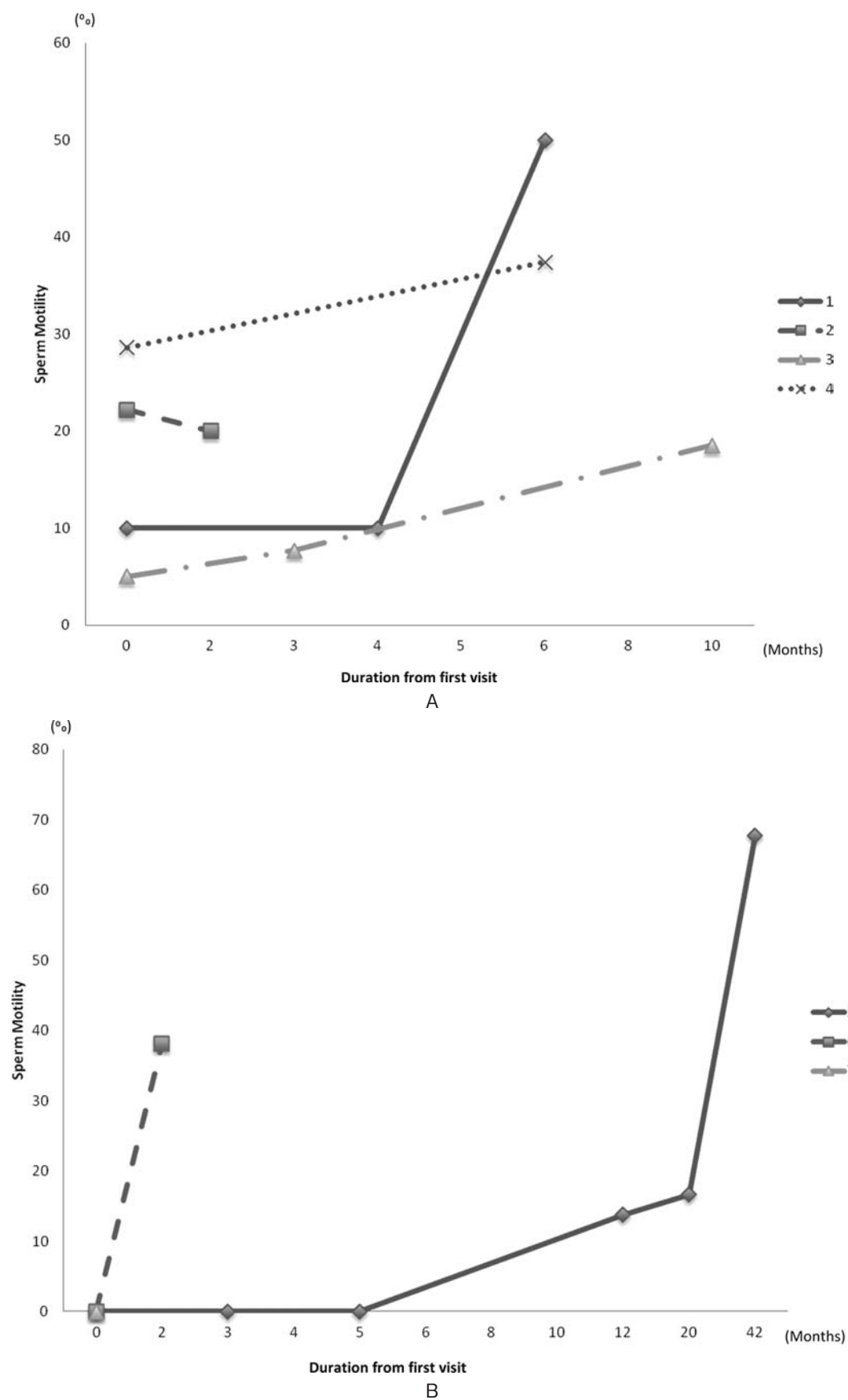


Fig. 2. Clinical course of sperm motility from first visit. (A) Unilateral Group, (B) Bilateral Group.

2例は消炎鎮痛剤投与, 1例は局所冷罨のみでその他は診療録に記載がみられなかった. 精巣容積については不明3例を除き, 4例中1例のみ片側精巣の萎縮を来していたが, その他はほぼ左右差なく正常精巣大であった. 発症から精液検査までの期間は, 17年と長期の1例を除いてはすべて半年以内であった. その他既往歴や手術歴, 内服歴などに特記すべき例を認めなかった.

2. 初診時検査結果

内分泌学的検査として不明3例を除き, 4例(症例3~6)で血中総テストステロンおよび黄体形成ホルモン(LH), 濾胞刺激ホルモン(FSH)の測定を行った. 片側罹患例2例のうち精巣萎縮を来した1例(症例4)について, 血清テストステロン値は基準値内であったがFSH値の軽度上昇あり, 造精機能障害を認めた. また, 両側罹患例(症例5, 6)では2例とも精巣容積は正常大であったが, 症例5はFSH値上昇を来したのに対し, 症例6は内分泌学的に異常を認めなかった.

初診時精液検査でみると精液量はいずれも1.5 ml以上であり射出障害例は認めなかった. 精子濃度の平均値は 3.60×10^6 /ml, 精子濃度別内訳にみると, すべての症例で造精機能障害を来していた. 罹患精巣別にみると, 片側罹患例4例のうち軽度乏精子症($<15.0 \times 10^6$ 個/ml, $\geq 10.0 \times 10^6$ 個/ml)は1例(症例3)のみであり, ほか3例(症例1, 2, 4)は高度乏精子症($<5.0 \times 10^6$ 個/ml)であった. 両側罹患例3例のうち2例(症例6, 7)は高度乏精子症, 1例(症例5)は無精子症であり, いずれも片側例より重度の造精機能障害を有していた. 精子運動率の平均値は9.40%であり, 片側罹患例はすべて精子無力症($<40\%$)であったのに対し, 両側罹患例3例はすべて精子不動症(0%, 無精子症1例を含む)であった.

3. 治療後の経過

治療を行ったものは不明2例を除いて3例(症例4~6)であった. いずれもビタミンB12製剤の投与を行い, 精液所見は精子濃度, 運動率ともに徐々に改善がみられた. うち1例(症例5)はビタミンB12製剤投与により精液所見の改善を図りつつ, 並行して体外受精を行っていた. 他4例は治療を行わず, 定期的な精液検査のフォローのみ行っていた.

4. 精液検査所見の経過

初診時からの罹患精巣別の精子濃度の経過をFig. 1に, 運動率の経過をFig. 2に示す. 片側例では, 初診時精子濃度は前述の通り4例とも乏精子症であったがすべて精子濃度は改善がみられた(Fig. 1(A)). 精子濃度は1例(症例2)を除き3例で改善がみられた(Fig. 2(A)). 両側例では初診時に無精子症の1例(症例5)は3カ月後に精子出現が見られた. 高度乏

精子症の1例(症例6)は正常精子濃度まで改善した(Fig. 1(B)). 運動率はともに正常運動率まで改善した. 症例7は定期的に外来受診していたが初診時以降の精液検査フォローは行われなかった.

5. 妊娠の有無

妊娠成立の転帰が判明したものは7例中2例(28.6%)であった. この2例はいずれも初診時には未婚であったが外来通院中に結婚し, 配偶者が自然妊娠するに至った. うち1例は精液所見が不良で当院初診以前に他の施設にて体外受精を数回施行するも妊娠には至らなかったが, 当院受診後, ビタミンB12製剤を内服し経過観察中に体外受精にて配偶者が妊娠に至った. 妊娠不成立5例の中には転帰の追跡が不能だったものも含まれている.

考 察

ムンプス精巣炎は三種混合(MMR)ワクチン接種の普及により世界的に発生頻度は劇的に減少したが, 近年接種率の減少とともに増加傾向にあるとの報告³⁾がある. 精巣炎は, 耳下腺炎を先行感染とし, 血行感染により4~8日後に発症する. 有熱期間は, Casellaら⁴⁾によると平均3.6日間要するとされている. 好発年齢は10代後半~40歳であり, 思春期以前での罹患は非常に稀である. また, 両側精巣炎発生は10~30%にみられると考えられている⁵⁾.

好発年齢より, 成人男性において造精機能障害による男性不妊の要因となることが広く知られている. これは, ムンプス精巣炎の罹患精巣が萎縮性変化を来すのが原因と考えられており, 約30~50%の患者に精巣萎縮や無精子症を来すと考えられている⁵⁾. その機序としては, ウイルスが精巣内組織を標的として強い炎症を生じるため精細管および血管周囲の間質性のリンパ球浸潤を誘起し浮腫性変化を生じ, 白膜が精巣内の炎症性浮腫に対する障壁となり, 圧力誘起により精巣萎縮を来すと考えられている⁶⁾. Kuら⁷⁾やTarantinoら⁸⁾の報告では, 罹患精巣の精巣容積を計測したところ, 中央値はともに18~19 mlとほぼ正常大であり, 精巣萎縮を来す頻度は多くはないと考えられた. また, 罹患精巣の造精機能障害の程度を調べるため, Adamopoulosら⁹⁾は, 27人のムンプス精巣炎患者にhCG負荷試験を行い, 負荷前後の血清テストステロン値を測定し, 対照群と比較しムンプス精巣炎患者では炎症の急性期に有意にライディッヒ細胞機能が障害されていると結論づけている. 精液所見については, 本邦では今本ら¹⁰⁾が両側罹患例7例のうち5例(71.4%)は無精子症を来とし, 1例(14.3%)は乏精子症, 正常例は1例のみ(14.3%)と報告している. 一方, 片側罹患例においても, 一時的ではあるが著明な造精機能障害を来しうると考えられ, 約13%

に妊孕性の低下がみられると考えられている⁵⁾。その1つの要因として、罹患側の対側精巣にも潜在的な精巣炎が起こりうるためと考えられており、Tarantinoらは対側精巣のカラードプラーエコー検査の重要性を説いている⁸⁾。以上より、両側罹患例のみならず、片側罹患例においても急性期では高度の造精機能障害を来しうると考えられた。本検討においては、精巣容積については1例で片側精巣の萎縮を来していたものの、他の精巣はほぼ正常大であった。精液所見については両側例3例のうち無精子症は1例、2例は高度乏精子症であった。片側例は4例中3例が高度乏精子症、1例が軽度の乏精子症であった。片側例の造精機能障害については、前述の通り約13%に一過性に起こりうる⁵⁾が、精巣炎罹患以前に起こっていたものかは不明であった。また、全7例中、症例4を除く6例では精液検査の測定が精巣炎罹患より6カ月以内と比較的急性期であり、前述の⁹⁾とおりライディッシュ細胞機能低下に伴う造精機能障害がみられたがその後の精液検査では片側例では4例、両側例では2例で精子濃度の改善を、また片側例3例、両側例2例で運動率の改善を認めている。また、症例4は発症より17年と罹患から長期間経過しているものの、ビタミンB12やビタミンE投与が寄与しているかは不明であるが初診より6カ月後の精液所見では精子濃度・運動率ともに著明に改善がみられている。

以上より、ムンプス精巣炎は急性期では造精機能障害を来しうるものの、可逆的であり、無精子症や精巣萎縮を来すほどの高度造精機能障害に至ることは少なくなっている。これは、適切な初期対応（局所冷罨、ガンマグロブリン・インターフェロン・消炎鎮痛剤投与、二次感染に対する予防的抗菌薬投与など）を行うことにより高度な精巣萎縮および造精機能障害をある程度軽減できているものと推測される。回復に要する期間は急性期より数カ月～12カ月程度と考えられている⁹⁾。また、罹患後長期間経過しても造精機能は可逆的であると考えられた。両側罹患例の無精子症1例（症例5）は、初診時は未婚であったものの経過中に結婚し挙児希望であったため補助生殖医療（ART）として体外受精を数回施行するも妊娠に至らなかった。非内分泌療法としてビタミンB12を1,500 μ g/日で内服継続した。罹患後32カ月で精液所見も徐々に回復がみられ、その18カ月後に体外受精で妊娠に至った。時間の経過とともに造精機能回復が回復したこと、およびビタミンB12による精巣内代謝活性化が要因として考えられた。同症例は体外受精（IVF）によるムンプス精巣炎罹患後の無精子症の妊娠成立例であったが、無精子症を来したムンプス精巣炎に対し精巣内精子採取および顕微授精（TESE-ICSI）を施行し妊娠に至った症例も散見される¹¹⁻¹³⁾。Yeniol¹⁴⁾ら

はムンプス精巣炎患者18例に対し、1年後に精巣生検を行った結果、7例（38.8%）では精細管の完全萎縮が起こっており3例（16.6%）では10%の萎縮、8例（44.6%）では組織学的に精細管の萎縮は見られなかったと述べている。以上より、ムンプス精巣炎罹患後の精細管障害は不均一に進行しており、一部の精細管では精子形成が十分行われていると考えられる。その結果、ムンプス精巣炎罹患後の高度乏精子症および無精子症症例においても、TESEを含めたARTの果たす役割が大きいことが示唆された。また、本検討において、その他の症例については妊娠の転帰は追跡不能であった。今後さらなる症例数の蓄積とともに詳細な病歴聴取および治療経過・転帰の追跡が必要であると考えられた。

結 語

ムンプス精巣炎は精巣炎急性期ほど高度の造精機能障害を来している傾向があったが無精子症に至る例は稀であった。高度の造精機能障害が生じてても可逆的に改善し自然妊娠に至った例も観察された。自然妊娠困難例でも補助生殖医療を行うことにより妊娠は可能であった。今後もムンプス精巣炎罹患後に高度の造精機能障害を認める症例で、自然妊娠や配偶者間人工授精（AIH）にて妊娠困難例では補助生殖医療を推奨する動機となると考えられた。

本論文の要旨は第54回日本生殖医学会学術集会において報告した。

文 献

- 1) Saito K, Suzuki K, Noguchi K, et al.: Semen cryopreservation for patients with malignant or non-malignant disease: our experience for 10 years. *J Urol* **94**: 513-520, 2003
- 2) World Health Organization: WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 5th edition 21-36, 2010
- 3) Philip J, Selvan D and Desmond AD: Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility? *BJU Int* **97**: 138-141, 2006
- 4) Casella R, Leibundgut B, Lehmann K, et al.: Mumps orchitis: report of a mini-epidemic. *J Urol* **158**: 2158-2161, 1997
- 5) Berhrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, et al.: Nelson Textbook of Pediatrics, 17th edn. Philadelphia: Saunders, 2004
- 6) Bartak V: Sperm count, morphology, and motility after unilateral mumps orchitis. *J Reprod Fertil* **32**: 491-493, 1973
- 7) Ku JH, Kim YH, Jeon YS, et al.: The preventive effect of systemic treatment with interferon-alpha2B for infertility from mumps orchitis. *BJU Int* **84**: 839-

- 842, 1999
- 8) Tarantino L, Gioglio A, de Stefano G, et al.: Echo color Doppler findings in postpubertal mumps epididymo-orchitis. *J Ultrasound Med* **20**: 1189-1195, 2001
 - 9) Adamopoulos D, Lawrence D, Vassilopoulos P, et al.: Pituitary-testicular interrelationships in mumps orchitis and other viral infections. *BMJ* **1**: 1177-1180, 1978
 - 10) 今本 敬, 鈴木啓悦, 神谷直人, ほか: 男性不妊症患者におけるムンプス精巣炎の検討. *日不妊会誌* **47**: 13-17, 2002
 - 11) Lin YM, Hsh CC and Lin JS: Successful testicular sperm extraction and fertilization in an azoospermic man with postpubertal mumps orchitis. *BJU Int* **83**: 526-527, 1999
 - 12) Bakircioglu ME, Erden HF, Bayazit N, et al.: Microdissection testicular sperm extraction outcomes in different etiological patterns of nonobstructive azoospermia. *Fertil Steril* **88**: S391-S392, 2007
 - 13) 増田 裕, 稲元輝生, 東 直人, ほか: 両側ムンプス精巣炎後の無精子症に対して Microdissection TESE により精子を採取した 1 例. *泌尿紀要* **57**: 529-530, 2011
 - 14) Yeniyol CO, Sorguc S, Minareci S, et al.: Role of interferon-alpha-2B in prevention of testicular atrophy with unilateral mumps orchitis. *Urology* **55**: 931-933, 2000

(Received on June 24, 2014)
(Accepted on February 19, 2015)