

就任講演

男子不妊症治療の現況および展望

布施 秀 樹

富山医科薬科大学医学部医学科泌尿器科学教室

はじめに

不妊症は夫婦単位の病態であり、不妊症を論ずる際には男女両性から検討することが望ましいが、ここでは泌尿器科側よりみた不妊症治療の現況および問題点について当科の成績を交えて概説する。

病 因

妊娠を希望する夫婦の10~15%が不妊といわれており従来の文献によると不妊症における男性側の責任は約1/2といわれている。しかし、一般精液検

査での精子濃度や精子運動率が正常で男性側は異常ないとされた症例において、ハムスターテスト、精子膨化試験、先体反応誘起能検査などの各種精子機能検査¹⁻⁸⁾で異常を認めるものがかなりあり、不妊カップルでの男性側が原因である割合は従来考えられている以上に高い可能性がある。

男子不妊症の原因として造精機能障害、精路通過障害、副性器障害および性機能障害があげられるが前2者が臨床上重要である。造精機能障害はその多くは原因不明の特発性のものであり、それに対して各種ホルモン剤や非ホルモン剤が投与されるが(表1)、精液所見の改善率、妊娠率は10~30%であり、

表1 男子不妊症に対する薬物療法

1. 特発性造精機能障害に対して

- (1) ホルモン剤
- 1) Gonadotropin hCG/hMG
 - 2) Androgen
Androgen 少量療法 weak androgen (mesterolone) など
Androgen 大量療法 rebound 現象の応用
 - 3) Antiestrogen 内因性 gonadotropin 分泌亢進
Clomiphene citrate, Tamoxifen
 - 4) Aromatase inhibitor
Testolactone
 - 5) LH-RH および LH-RH analog
 - 6) T₃
- (2) 非ホルモン剤
- 1) Kallidinogenase 製剤 (Kallikrein)
 - 2) Vitamin B₁₂ 製剤 (Methyl-B₁₂)
 - 3) Pentoxifyllin
 - 4) α -blocker + β -stimulant
 - 5) 漢方療法 補中益気湯, 八味地黄丸, 牛車腎気丸
 - 6) その他 ATP., Vit. E, CoQ₁₀, 塩酸ニカルジピン, Zn など

2. 精索静脈瘤患者の造精機能障害に
プロスタグランディン合成酵素阻害剤
3. 高プロラクチン血症による造精機能障害に
bromocriptine
4. 膿精液症を伴う場合に
抗生物質, 抗菌剤
5. 免疫が関与する場合に
ステロイド剤

その成績は芳しいものとはいえない。一定期間治療しても改善しない例では人工授精 (Artificial insemination with husband's semen, AIH) や体外受精も考慮される。治療成績の向上のためにはその原因解明が不可欠であるが、ひとつの突破口として最近では分子生物学的手法により精子形成にかかわる遺伝子の解析もおこなわれつつある。従来より Y 染色体長腕に精子形成にかかわる遺伝子が存在すると推測されていたが、最近、Y 染色体特異的 DNA プローブを用いて無精子症患者の末梢血リンパ球 DNA 分析をおこなったところ、Y 染色体長腕の locus DYS7C 付近に微小な欠損を認める症例が約 15% 存在すると報告された^{9, 10)}。現在この遺伝子のクローニングが進行中であり、クローン化できれば少なくともこの遺伝子異常による男子不妊症については DNA レベルで診断できることになり、将来的には治療法の進歩につながる可能性がある。我々もそれに向けて不妊症患者において DNA 分析をおこなっている。一方、精索静脈瘤による造精機能障害や精路通過障害によるものでは、手術療法により比較的良好な成績が期待される。

精 索 静 脈 瘤

精索静脈瘤は造精機能障害を惹起し男子不妊症の原因となることが知られている。実際、精索静脈瘤の治療後に著明な精液所見の改善をみ、妊娠に至る症例を日常診察にてたびたび経験する。精索静脈瘤

が造精機能を障害する機序については未だ定説はないが、有力なものとして有害物質の精巣への逆流、精巣内温度上昇など直接精細胞を傷害するいくつかの因子があげられてきた (表 2)。我々はヒトにおいて腎より逆流したプロスタグランディンが造精機能障害を引き起こすことを推測した¹¹⁾。また精子形成過程にアンドロゲンの存在が必須であることを考えると精索静脈瘤によりまず Leydig 細胞が障害され、アンドロゲン分泌不全により造精障害をきたす可能性もあり、臨床データではそれを示唆するものもあるが、我々はラットに実験的精索静脈瘤を作製し、それより Leydig 細胞を分離培養し検討したところ hCG に対する反応性が障害され (図 1)、この反応性低下は hCG リセプターの数の減少によることを *in vitro* にてはじめて実証した¹²⁾。しかし、造精機能障害が Leydig 細胞の機能障害の出現する前におこっていたことより、この Leydig 細胞の機能障害は造精機能障害の原因ではないことが示唆された。いずれにせよ、精索静脈瘤による造精機能障害のメカニズムは不明といってもよく、実験的精索静脈瘤はその解明に向けて格好のモデルと考えられ、諸種検討を加えていきたい。

1) 診断

触診が本症診断の基本であり、数分間立位をとり Valsalva 法をとったあと丁寧に触診することが重要である。温かい部屋で陰囊の弛緩した状態で触診するのが望ましい。

表 2 精索静脈瘤が造精機能を障害する機序

精索静脈瘤による造精機能障害の原因	
精巣温度上昇	Davidson(1954), Hanley(1956), Zorngiotti(1973), Wilhelm(1973), Green(1984)
有害物質の精巣への逆流	MacLeod(1965, 副腎ホルモンあるいは腎代謝産物) Cohen(1975, catecholamine), 伊藤(1981, prostaglandin)
精巣代謝物質の停滞	Caldamone(1979, serotonin)
精巣の低あるいは高酸素状態	Davidson(1954), Young(1956), Donohue(1969)
精巣血流減少	Harrison(1983)
静脈拡張による精細管閉塞	Nistal(1984)
Leydig 細胞機能異常	Weiss(1978), Rodrigues-Netto(1980), Ando(1984)
精巣上体機能異常	MacLeod(1969)

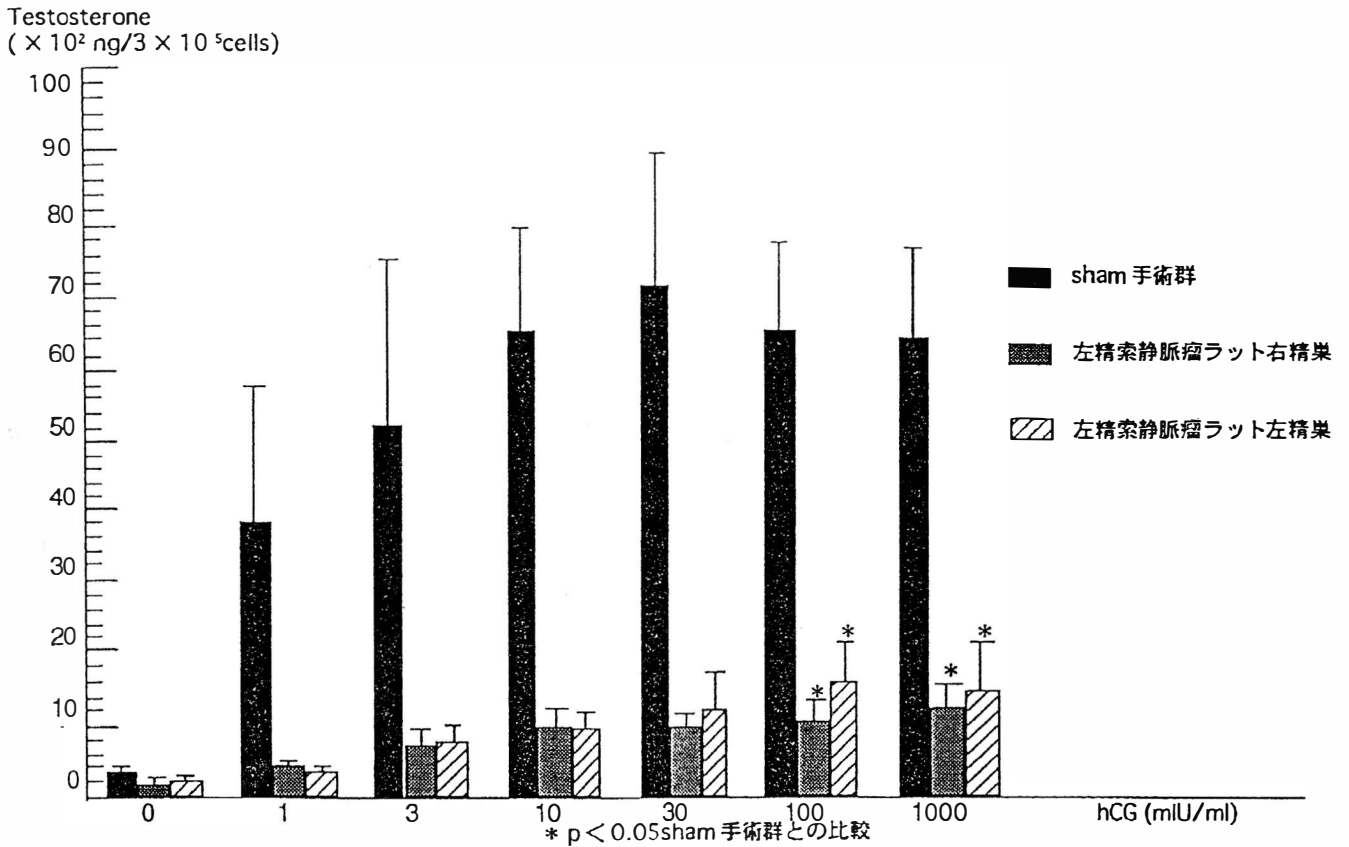


図1 部分結紮後4週目のラット精巣より採取した分離 Leydig細胞のhCGに対する反応性 (mean±SE)

各種補助検査法のうち、gold standardとされているのが逆行性内精静脈造影であり確診につながる。検査の侵襲が大きいため、造影剤の注入方法によっては偽陽性の可能性もあることが問題である。

陰囊シンチグラフィーは逆流そのものを評価できる検査法であり、当科でも触診で精索静脈瘤を認める全例に施行しているがラジオアイソトープを使用するため施行できる施設に限られ、被爆を伴うなど短所も持ち合わせている。我々のデータでは偽陰性率が比較的高い印象があるが、術後成績の推測に有用であった¹³⁾。

静脈瘤が高温になることから陰囊部の温度分布を測定して診断する陰囊サーモグラフィーは、非侵襲的で簡便な検査法であるが、血流を直接反映していないなどの短所がある。最近我々は超音波カラードップラー法を用いて本症を診断している。本法は非侵襲的で簡便な検査法であり、血流を画像で捉えることができ、その流量を客観的に測定できるという特性がある¹⁴⁻¹⁶⁾。触知できない精索静脈瘤いわゆる subclinical varicocele の診断にも威力を発揮する。

77名の患者に同方法による陰囊部超音波断層法を施行し、左側に触知する精索静脈瘤を有する患者21例のうち9例(43%)に右側に subclinical varicocele を認めた。

2) 治療

不妊を主訴とするもののほか、思春期ないし思春期前に発見された精索静脈瘤は症状のあるもの、同側の精巣の萎縮をみるもの等を手術適応としている。前述した subclinical varicocele の手術適応については未だ一定の見解はない。我々の成績では subclinical varicocele の造精機能への影響は少なく、今のところ手術適応はないと考えている。

精索静脈瘤の治療は静脈血が陰囊内蔓状静脈叢に逆流するルートである内精静脈を遮断することにある。内精静脈へのアプローチとして内精静脈を高位ないし低位で結紮する方法、経皮的血管カテーテルにより内精静脈を塞栓させる方法などがある。最近の症例では minimally invasive surgery ということで患者に対してなるべく低侵襲な手術で入院期間

表3 精路通過障害の治療

精管閉塞	精管精管吻合術 (vasovasostomy)	} 精路再建術
精巣上体管閉塞	精管精巣上体管吻合術 (vasoepididymostomy)	
射精管閉塞	経尿道的射精管開口術	
先天性精管欠損、再開通術困難例 (吻合術の度重なる失敗・狭窄部分が長いなど)	人工精液瘤 顕微鏡的精巣上体精子採取 (microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA) 経皮的精巣上体精子採取 (percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA) 精巣精子採取 (testicular sperm extraction, TESE)	} 体外受精 施行

も短くてすむように腹腔鏡を使用して内精静脈を結紮する腹腔鏡下内精静脈高位結紮術を当科では施行している¹⁷⁾。開放手術での高位結紮術では動脈も同時に結紮することが多いが本法では視野が拡大されるため血管を剥離する際に動脈温存が比較的容易であり、精巣動脈の同定が困難な時は塩酸パパペリンの散布により拍動の増強をはかることにより見いだしうる。動脈温存による術後成績については現在検討中で、もし、好成績とすると、低侵襲に加えて本法の意義が増す。

なお、低位結紮術は再発の少ないこと、局所麻酔でも施行が可能で侵襲が少ないなどの利点があるので今後試みる価値はあると考えている。

精路通過障害

病因に即した治療が困難なことの多い男子不妊症のなかで、精路通過障害は、精路再建術や体外受精などの生殖補助技術の応用により、妊孕性の回復が期待できる。以下その診断と治療について要点を述べる。

1) 診断

両側精路閉塞による閉塞性無精子症の診断は比較的容易である。無精子症で精巣容積が正常で血中FSH値が正常の場合は、本症の可能性が高い。しかし、精巣容積、FSH値が正常でも spermatogenic arrest のことがあり、精巣生検による成熟精子の確認がその診断には必要である。逆行性射精とは射精後の尿沈渣での精子の有無により鑑別される。精管切断術、鼠径ヘルニア手術、精巣上体炎などの既

往歴によりある程度精管ないし精巣上体閉塞の部位を推定できる。射精管閉塞ないし先天性精管精囊欠損は精漿中フルクトース値、経直腸的超音波断層法により診断可能である。精管精囊造影はそれによる二次的閉塞を引き起こす可能性もあり、その適応は少ない。

2) 治療 (表3)

1. 経尿道的射精管開口術

経尿道的に前立線部尿道の精丘を cold knife にて切開して射精管を開放させる。この時、精管造影でメチレンブルーを注入しておくことと射精管に到達したことが明瞭となる。経直腸的超音波断層法でモニターして施行すればより安全に行える。当科での成績では、半数に術後精子の出現を認め、そのうち、妊娠に至った症例も認めた。

2. 精管精管吻合術および精管精巣上体管吻合術

精管精管吻合術は、手術用ルーペによる方法、顕微鏡下に行う方法があるが後者のほうの成績が良好であり、我々の施設でも術後100%の精子出現率であり、58%の例に妊娠をみており、きわめて好成績である。二層縫合法と一層縫合法とがあるが、いずれも粘膜粘膜縫合を確実にすることが肝要である。我々は一層縫合法をさらに簡略化した方法を取り手術時間を短縮化した。内腔に大きな差がある場合は、10-0ナイロン糸を用いて8針縫合、9-0ナイロン糸で8針縫合する二層縫合のほうが粘膜接合の面より望ましい。手術手技の簡略化、手術時間の短縮化のためのレーザーを用いた方法や fibrin glue を使った方法もあり今後有望な方法と考えられる。精管精管吻合術の成績に及ぼす因子として、切断端の

sperm granulomaの有無，精管切断術後の経過年数，手術時精管中極端よりの精子の有無等が関与するとの報告があるが，一定の結論はない。精管精巣上体管吻合術は肉眼的におこなう fistula technique と顕微鏡下の端々あるいは端側吻合術がある。我々の成績では fistula technique では精子の出現をみたものはなく，やはり顕微鏡下の方がよい。端々吻合では Silber の specific tubule 法があるが¹⁹⁾，手技的にむずかしく我々は後者の方法をとっている。

3. 人工精液瘤造設術

人工精液瘤を精巣上体に設置する

方法も行われているが，必ずしも良好な運動精子の回収が十分できないこと，精子が回収できる期間が短いことより，A I Hにより妊娠にいたる症例は本邦でも数例しかなく，我々の経験でも7例に施行したが精子は回収できるものの挙児にいたったものはなかった。回収した精子を凍結保存しておくか，あるいは体外受精を用いるなどの工夫が必要と思われる。

4. 精巣上体ないし精巣精子採取，体外受精

精巣上体精子採取，体外受精という方法は本邦では我々が最初に施行した方法であるが，図2の如く，腰椎麻酔下に精巣上体の被膜に切開を加え，顕微鏡下に精巣上体より精子を採取し（Microsurgical epididymal sperm aspiration, MESA），体外受精に供する。精子に血液が付着するとその受精能が

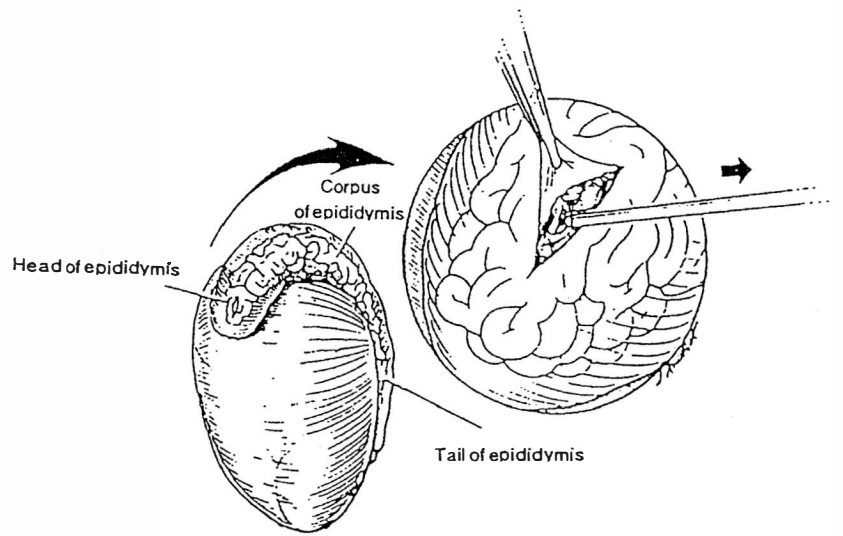


図2 精巣上体精子採取法

低下するのでそれに注意しながら行う。なお，精巣上体は精子成熟の場でありそれを通過した精子のみが受精能を有すると考えられており，精巣上体部の精子が体外受精とはいえ受精することは矛盾した現象といえなくもないが，それについては紙面の都合上ここでは触れないこととする。採取された精子は3層パーコール法にて精製後，4～6時間培養する。その後，媒精し体外受精を行う（図3）。我々は体外受精法としては，運動良好精子が十分採取できた時は，Gamete intrafallopian transfer (GIFT)を行っている。採取精子数が多くない時は，顕微授精を適応とするが，最近ではその中でも受精率が高い Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) を施行している。その結果，原疾患によっても若干異なるが妊娠率は30～40%の好成績をえており²⁰⁾，他施設でのそれより良好である。低侵襲な方法として経皮的な方法（Percutaneous epididymal sperm aspiration, PESA）も試みている。一方，精巣輸尿管の閉塞例など精巣上体より精子が採取できない例では精巣より直接精子を採取する方法（Testicular sperm extraction, TESE）を施行する。本法による受精率，妊娠率はMESAないしPESAでの成績と差はない。いずれにせよ，精巣上体ないし精巣精子を用いた体外受精はカップルに対し負担が大きいことより，最近では，それを軽減する目的で採取した精子あるいは胚を凍結保存する試みがなされており，それらを用いても同様の受精率

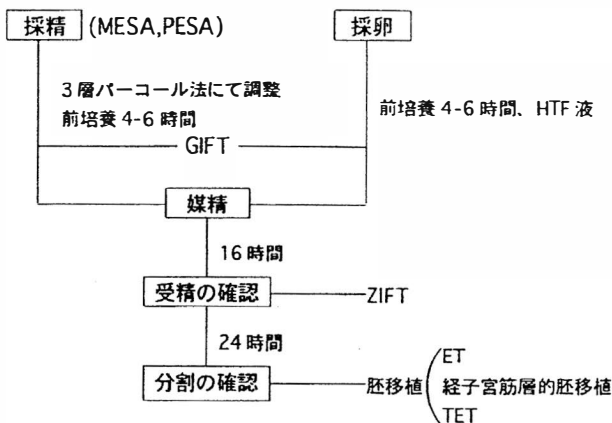


図3 精巣上体精子を用いた体外受精

および妊娠率が得られる。

精路通過障害を有する症例を治療するに際して夫婦の愛情につつまれた自然妊娠が理想と考えられるので、精路再建術や射精管開口術により精液所見の正常化と自然妊娠を得ることが第一目標といえる。一方、精路再建術の失敗例やそれが不可能な例に対しては、精巣上体や精巣精子の利用により妊娠率の向上をはかるのが望まれる。その際、女性側の年齢と体外受精の成功率とが関係しているとされることより、時期を逸しないように婦人科側とも密に連携をもって行うことが大切であろう。

お わ り に

近年の顕微授精などの生殖補助技術の進歩に伴い、無精子症や高度乏精子症患者にも拳児を得る可能性が膨らんだ。しかし、自然妊娠は誰もが望むところであり、精索静脈瘤や精路通過障害に対する手術成績は比較的良好であることよりその治療が第一選択といえる。男子不妊症の病因の大部分を占める特発性造精機能障害の病因については不明な点が少なく、精子形成にかかわる遺伝子についての研究はその緒についたばかりといっても過言はなく、その発展が待たれる。それにより本症の病因解明がすすみ、それを踏まえた治療法の進歩につながることを期待したい。

文 献

- 1) Fuse H., Kazama T. and Katayama T.: Relationship between hypoosmotic swelling test, semen analysis, and zona free hamster ovum test. *Arch. Androl.* **27**: 73-78, 1991.
- 2) Fuse H., Kazama T. and Katayama T.: Hypoosmotic swelling test in patients with varicocele. *Arch. Androl.* **27**: 149-154, 1991.
- 3) Fuse H., Iwasaki M., Kazama T. and Katayama T.: Comparative diagnostic markers: cervical mucus penetration test / hypoosmotic swelling test / zona-free hamster penetration test / routine semen analysis. *Mol. Androl.* **4**: 355-361, 1992.
- 4) Fuse H., Okumura A., Sakamoto M., et al.: Acrosome-reacted sperm in infertile and fertile men using the triple-stain technique. *Arch. Androl.* **30**: 41-45, 1993.
- 5) Fuse H., Okumura A., Kazama T. and Katayama T.: Comparison of resazurin test results with various sperm parameters. *Andrologia* **25**: 153-157, 1993.
- 6) Fuse H., Ohta S., Sakamoto M., et al.: Hypoosmotic swelling test with a medium of distilled water. *Arch. Androl.* **30**: 111-116, 1993.
- 7) Fuse H., Ohta S. and Katayama T.: Varicocelectomy: changes in resazurin reduction test. *Arch. Androl.* **31**: 49-54, 1993.
- 8) Fuse H., Iwasaki M. and Katayama T.: Correlation between the hypoosmotic swelling test and various sperm function tests. *Int. J. Fertil.* **38**: 311-315, 1993.
- 9) Reijo R., Alagappan R. K., Patrizio P. and Page C. D.: Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome. *Lancet* **347**: 1290-1293, 1996.
- 10) Pryor L. J., Kent F. M., Muallem A., et al.: Microdeletions in the Y chromosome of infertile men. *N. Engl. J. Med.* **336**: 534-539, 1997.
- 11) Ito H., Fuse H., Minagawa H., et al.: Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil. Steril.* **37**: 218-222, 1982.
- 12) Kazama T., Fuse H. and Katayama T.: Effect of experimental left varicocele on testosterone production by rat Leydig cells. *The 14th World Congress on Fertility and Sterility, 1992, 11, Caracas.*
- 13) Fuse H., Nozaki T., Sakamoto M., et al.: Sequential scrotal scintigraphy for the

- study of varicocele. Arch. Androl. in press.
- 14) McClure R. D., Khoo D., Jarvi K. and Hricak H.: Subclinical varicocele: The effectiveness of varicocelectomy. J. Urol. **145** : 789–791, 1991.
- 15) Geatti O., Gasparini D. and Shapiro B.: A comparison of scintigraphy, thermography, ultrasound and phlebography in grading of clinical varicocele. J. Nucl. Med. **32** : 2092–2097, 1991.
- 16) Aydos K., Baltaci S., Salih M., et al.: Use of color doppler sonography in the evaluation of varicoceles. Eur. Urol. **24** : 221–225, 1993.
- 17) Fuse H., Okumura A., Sakamoto M., et al.: Laparoscopic varicocele ligation. Int. Urol. Nephrol. **28** : 91–97, 1996.
- 18) Fuse H., Kimura H. and Katayama T.: A modified one-layer microsurgical vasovasostomy in vasectomized patients. Int. Urol. Nephrol. **27** : 451–456, 1995.
- 19) Silber S.J.: Microscopic vasoepididymostomy: Specific microanastomosis to the epididymal tubule. Fertil. Steril. **30** : 565–571, 1978.
- 20) Fuse H., Michikura Y., Kato O., et al.: Microsurgical epididymal sperm aspiration and in vitro fertilization for the treatment of unreconstructable obstructive infertility. J. Urol. submitted.