

平成9年度厚生省心身障害研究
「不妊治療の在り方に関する研究」

男性不妊についての国内文献の収集分析

(分担研究：男性不妊の実態及び治療に関する研究)

分担研究報告書

研究協力者：東邦大学医学部泌尿器科学第一講座 三浦一陽

【要約】

最近10年間(1988年～1997年)の日本国内における泌尿器科外来患者統計論文114件を収集した。また最近15年間(1982年～1996年)に発表された日本国内の男性不妊症患者の統計論文40件を調査した結果、次のような結論が得られた。

1) 泌尿器科外来統計の発表論文の内、82論文が統計の対象となり416,338名の泌尿器科外来患者の内、男性患者は222,499名(53.4%)であった。この内男性不妊症患者は10,906名で泌尿器科全患者の2.62%、泌尿器科男性患者の4.90%を占めていた。

2) 男性不妊症患者統計の内、対象となった論文は19論文で男性不妊症例は10,149症例で、この内、原因不明の特発性の男性不妊が6,942症例(68.4%)を占めていた。一方、原因の明確なものでは精索静脈瘤が2,265名(22.3%)と最も多く、次いで閉塞性無精子症が380名(3.7%)であった。また最近、検査が容易に出来るようになってきた染色体異常による男性不妊症例が239名(2.4%)と昔の発表より、圧倒的に増加しており、今後も男性不妊症の原因としての染色体異常が増加するものと考えられる。

3) 男性不妊症の診断面では超音波の発達や、CT、MRIの出現により、精索静脈瘤や生殖器系の奇形の発見が容易にできるようになったと考えられる。

4) 男性不妊症の治療面では、最近の報告でみるとホルモン療法や非ホルモン療法に特に目立った治療法の出現はないが、精索静脈瘤に対しては腹腔鏡下内精静脈結紮が1995年頃まで盛んに試みられていたが、最近では鼠径部より行う顕微鏡下内精静脈低位結紮術が、術後の精巣水腫の発生を防止する方法として、多くの施設で行われるようになってきた。また閉塞性無精子に対しても顕微鏡下手術の発達により生理的な回復が可能になってきた。

【見出し語】

男性不妊 日本国内文献 分類と分析

【研究方法】

泌尿器科における男性外来患者の内、男性不妊症の発現頻度は2.4～14%¹⁻⁹⁾と各施設により異なる。また不妊の責任率はわが国においては不妊夫婦が泌尿器科と婦人科でと別々に診察されており、両者間の交

流が乏しく、泌尿器科医よりみた男性側の責任率と婦人科医よりみた責任率に差が生じる。わが国では男性側の責任率は飯塚¹⁰⁾の74.5%と最大で、その他は40%以上¹¹⁾と報告者によりまちまちである。一方、男性不妊症の原因はさまざまであり、精巣での造精機能障害によるもの、精子の輸送路(精路)の通過障害、精巣上体や前立腺や精囊といった副性器の先天異常や機能障害あるいは性交不能や射精障害など多方面に及んでいる。またその治療面においても、いかに精液の改善がみられても不妊夫婦にとって妊娠出産が成立しなければ無意味なわけで、夫婦同時に診察と治療を行わなければならない場合もあり、他の病気と異なった特徴と困難さがある。

今回、わが国における最近の男性不妊症の頻度、原因疾患、治療などについて国内文献を中心に考察を行った。

1. 国内文献の収集

1988年～1997年の日本国内において男性不妊症の頻度がどうなっているかをメドラインシステムを用いて、一般泌尿器科外来患者統計114論文を調査し、その内、統計に利用できる82論文より泌尿器科疾患に占める男性不妊患者の率と泌尿器科男性外来患者に占める率を調査した。

一方、最近15年間に発表された男性不妊患者の原因別疾患、53論文について検討した結果、19の施設より発表された論文より集計を試みた。また男性不妊患者の頻度を調査中にわが国における男性不妊症治療の内服療法、外科療法の遍歴についても調査してみた。

2. 男性不妊症の原因疾患

本研究では1982年～1996年の15年間に10,149例の男性不妊患者を調査の対象としているので、これら症例の原因疾患について述べる。

3. 男性不妊の治療法

男性不妊症には原因の不明な特発性造精機能障害の患者が大半を占めているため、その治療法は大変困難である。現在行われている治療は精巣の状態を改善する試み、射出精液を改善させる試みなどがある。また最近では精巣上体あるいは精巣内精子を利用した補助的生殖技術(assisted reproductive technology:ART)が盛んに行われるようになってきているので、このような面についても調査した。

【結果】

1. 泌尿器科外来患者に占める男性不妊患者の割合

最近10年間(1988年～1997年まで)に発表された泌尿器科外来患者統計は114で、その内82について検討できた。まず泌尿器科の総外来患者数は416,338名で、男性患者は222,499名(53.4%)であった。この内、男性不妊患者は10,906名で泌尿器科総外来患者の2.62%を占め、男性患者の内の4.90%が男性不妊患者であっ

た。この数値は発表論文の全ての割合であり、特に男性不妊の診断治療に力を入れている施設から見ると少ないが1970年代の発表論文からみると男性不妊患者の発現頻度は増加している。一方、男性不妊症の診断治療を特に研究している施設では男性患者の10%かそれ以上となっている。

2. 男性不妊症の原因疾患の分類

1988年～1997年の10年間に男性患者統計のあった19論文^{1-9,12-21)}からの調査では表1のごとくであるが、原因分類ではほとんどの症例は精巣での造精機能障害であり、この内、造精障害がどうして発生したのかわからない、いわゆる特発性の造精機能障害例が6,942例(68.4%)と男性不妊症の約7割も占めていた。

造精機能障害の原因の内、先天的なものとしては染色体異常239例(2.4%)を占め、この内クラインフェルター症候群が、かなりの頻度を占める。次いで停留精巣の成人までの放置例32例(0.3%)であった。

次に後天的な造精機能障害を来す原因には、精索静脈瘤の合併が特に注目される。表1に示したように2,265例(22.3%)ときわめて高率に本症を合併していた。その他、昔より流行性耳下腺炎に伴う精巣炎がしばしば問題になっていたが、実際には43例(0.4%)とそれほど多くはない。

閉塞性無精子症の発生頻度は380例(3.7%)であったが、その原因は文献により詳しく書いてあるものが少なく、完全な文献的な調査はできなかったが、先天的には精管欠損や精囊奇形がみられ、後天的には幼小児期に鼠径ヘルニアの手術を受けた時に両側精管を過って結紮されてしまった症例も多くみられた。また両側精巣上体炎の後遺症や原因不明の精管狭窄もみられている。その他、前立腺炎や逆行性射精例も少数見られた。一方、性交障害に伴う不妊症もかなりの頻度で見られると思われるが、不妊症の原因にしている施設としていない施設があり、文献的な調査はできなかった。

3. 男性不妊症に対する治療の動向

1980年以前にはATP VTM(B_{1,6,12}), PMS(pregnant mare serum), TDG(testosterone+DHEA+PMS+HCG)などが使用されていた。1980年代に入り Precoll, Ficollを用いた洗浄精子のAIH, 高単位のカリクレイン製剤により妊娠率が上昇したとの報告が目立ってきた。また、Pentoxityllie(トレンタル[®]), Methylcobalamin(メチコバル[®]), クエン酸クロミフェン(クロミッド[®])等の治療薬の効果も多数報告されている。1980年代中頃より不妊治療に漢方薬が多施設で使用されるようになり、八味地黄丸, 補中益気湯, 牛車腎気丸などの投与効果についての論文も多数発表されてきた。1986年にはParcoll攪拌密度勾配法による運動精子の人工授精(以下AIHと略す)や1987年には男性不妊症患者に対する体外受精(IVH-ET), 1990年になり閉塞性無精子症に対し精巣上体精子や精巣精子を利用した顕微受精ICSI(intra cytoplasmic sperm injection, 以下ICSIと略す)が行われるようになってきた。

以上のような治療法をまとめてみると、1)精液の状態を改善させる治療法、この内には薬物療法や精索静脈瘤や閉塞性無精子症に対する外科的治療法などが含まれており、2)射出された精液を改善させる方法、3)逆行性射精の精子回収法などに分類される。

【考察】

泌尿器科外来患者に占める男性不妊症患者の割合では、その発現頻度は2.4~14%¹⁹⁾と各施設により異なる。特に男性不妊の治療を専門に行っているところでは割合が高く、筑波大学附属病院²²⁾では11.8%、富山医科薬科大学附属病院¹⁶⁾では13.0%で神戸大学附属病院⁷⁾では14%と、他病院の4.90%より圧倒的に多かった。

我々の施設での泌尿器科の1996年の外来患者新患数は2,743名で男性患者が2,002(73.0%)名、この内男性不妊症が374名で泌尿器科患者全体の13.6%、男性患者の18.7%を占めていた。また性機能障害を訴えて来院した患者の中にも、それが男性不妊症の原因となっている場合が多く、我々はこのような症例は性機能外来で別個に診察しているので表1には加えていないが、我々が過去15年間に経験した性機能障害を訴えて来院した3,523患者の内919例(26.1%)が新婚の性機能障害であり、広い意味での男性不妊症と考えられた²³⁾。この事実より性機能障害で発生する不妊症を加えると男性不妊症患者は、実際には、もっと高い割合になるものと予想される。

男性不妊症の原因疾患の分類で、特に目立つのは、精索静脈瘤の患者数が昔の文献の割合より多くなってきている。また最近では染色体検査もルーティンに検査できるようになり、染色体異常による不妊の著明な増加がみられる。一方、閉塞性無精子症では、あまり割合の増加はないが、その原因は文献により詳しく書いてあるものが少なく完全な文献的な調査はできなかったが、相変わらず小児期鼠径ヘルニア手術による精管結紮例が多くみられている。そこで自験例を対象にして検討してみると閉塞性無精子症患者と診断した症例は203例で男性不妊症例中の4.6%で、原因疾患は表2に示すごとくであった²¹⁾。これは他施設の頻度とあまり変化がないと考えられた。

男性不妊症に対する治療の動向であるが、生殖先端技術の目覚ましい発展により、ここ数年で大きく変化してきた。

1. 精液の状態を改善させる治療法

1)薬物療法

薬物療法には内分泌療法と非内分泌療法があるが、現在のところ、両者間には特に効果の上で差はみられない。

内分泌療法には、まずゴナドトロピン療法があるが、精巣の萎縮があり、かつFSHおよびLHの上昇した症例にはあまり効果が期待できない。ゴナドトロピン療法には人絨毛性性腺刺激ホルモン(HCG)とヒト閉経期性腺刺激ホルモン(HMG)の併用注射療法が行われている。内服療法としてはクエン酸クロミフェン、クエン酸タモキシフェンを使用する。一方、男性ホルモンのテストステロン大量投与により、中止後のね返り現象を利用した方法もある。以上のような内分泌療法を行う場合にはホルモンの測定値を参考にし、検討すべきである。またホルモン剤は、その投与方法や長期間使用することにより精巣に非可逆的な変化をもたらす危険性もあるので慎重を要する。その他高プロラクチン血症による男性不妊症にはプロモク

リブチンの投与が有効である。

非内分泌療法としては、各種ビタミン(B₁₂, E), アミノ酸, 核酸前駆物質, coenzyme(Q₇とかQ₁₀), カリクレイン製剤などが投与され、精液の改善をみている。また補中益気湯, 八味地黄丸, 牛車腎気丸, コウジン末などの漢方薬も効果が認められている。

以上のような薬物療法にて妊娠まで至る症例は自験例では数%に過ぎず、諸家の報告でも同様な結果である。

2)外科療法

外科療法には造精機能障害の約30%近くを占める精索静脈瘤に対する手術と、精子輸送路(精路)の閉塞に対する手術が主に行われている。その他に最近では、顕微授精の発達により精巣上体よりの精子採取や精巣内精子採取などの手術法も行われている。

精索静脈瘤に対する手術では、本疾患は腎静脈から精巣(内精)静脈への血液の逆流により陰嚢内に血液がうっ滞した状態で、精巣静脈の解剖学的要因で90%以上が左側にみられる。次に精索静脈瘤の存在が精子形成能に障害となる因子としては、血液うっ滞による陰嚢内温度の上昇と、それに伴う精巣温度の上昇が造精機能を悪化させるという説が有力であり、その他にも種々の精巣に障害を及ぼす説がある。いずれにせよ精索静脈瘤の合併は、さまざまな因子が精子形成能に障害を与えたと考えられる。

精索静脈瘤の診断技術の向上とともに、男性不妊症の原因に占める割合が各施設ともに増加してきた。これは超音波検査、サーモグラフィー、MRI等の検査の普及によるものであろう。

実際の手術方法には観血的手術として臍部位の傍腹直筋切開にて後腹膜腔より内精静脈のみを結紮する高位結紮術と、内鼠径輪より約2cm頭側で腹筋群を分けて後腹膜に入り、内精血管群を一括して結紮するPalomo法がある。この場合、栄養血管は精管動脈のみとなるので、時に精巣萎縮を呈する場合がある。また最近では、局麻下に外鼠径輪の部で精索を創外に出し手術用顕微鏡を用いて精巣動脈周囲の静脈を確実に結紮し動脈、リンパ管、神経を温存し精管動静脈も確実に温存する低位結紮術が行われるようになってきた。本法での再発は稀で精巣萎縮の危険も少なく、今後、精索静脈瘤の手術の主流になるものと考えられる²⁴⁾。一方、局麻下に特殊なカテーテルで右鼠径静脈より下大静脈・左腎静脈・左内精静脈へと選択的に挿入し、選択的に内カテーテルを挿入し、塞栓物質の金属コイルや瞬間接着剤で塞栓する方法、無水エタノールを注入して内精静脈の硬化術を行う²⁵⁾。以上のような方法は熟練を要し、また側副血行路の存在するものは塞栓や硬化術が困難である。その他に腹腔鏡下に内鼠径輪に入る手前で内精血管群の精巣動脈を温存し内精静脈だけをクリッピングする腹腔鏡下内精静脈結紮術がある²⁴⁾。

閉塞性無精子症に対する治療には精巣上体管精管吻合術、精管精管吻合術、射精管切開術などがある。このような精路の再建術が成功すれば生理的な状態で永久的に男性不妊より開放される。しかし、精路の再建術が困難な症例には、顕微鏡下に精巣上体管からの吸引術 microsurgical epididymal sperm aspiration(以下MESAと略す)にて精子を採取し、AIHはもとより、体外受精を含めた補助的生殖技術 assisted reproductive technology(ART)への応用を行わなければならない。また最近ではMESAが行えない症例には精

巢内精子回収法 testicular sperm extraction(以下TESEと略す)を行い、その精子をICSIすることが一般的になってきた。

精巣上体管より直接吸引による精子採取法(MESA)は、顕微鏡下に精巣上体管から穿刺吸引するが、我々の行っている方法はHTF培養液0.5mlの入った注射器に細い延長チューブを用い、その先に27Gの注射針を付け、顕微鏡下に微小な血管を避けながら精巣上体漿膜を開き精巣上体管を露出する。この場合、精巣上体管に直接刺入し、吸引してもわずかししか吸引できないので、我々は精巣上体管を切開し、その周囲をマッサージして精巣上体管液を十分に創外にだし吸引している。この方法では血液の混入はまったくなく活発な精子が回収できる。なお術者が顕微鏡を使用しながら精巣上体管液の流出した部位に針を置き、助手がモニターテレビを見て吸引のタイミングを計れば、技術的になんら問題はない。次に、採取した精巣上体液は swim up法にて良好精子を集め、ICSIに用いる。しかし、MESAを行う場合には腰椎麻酔が必要となり、入院を要するという難点がある。

精巣内精子回収法(TESE)はSchoysmanら²⁶⁾によって精巣内精子を使ったICSIによる受精、妊娠が報告されて以来、MESAを行っても精子が回収できない症例、精巣上体の欠損した症例、非閉塞性無精子症でも精巣生検で精子の存在が確認された症例、射精障害例などには精巣内の精子を採取してICSIが行われるようになってきた。精巣内の精子は精巣上体を通過していないため、運動性はあったとしても卵透明帯通過能や卵細胞膜融合能は有していない可能性があるためICSIを行う必要がある。Silberら²⁷⁾はMESA-ICSIとTESE-ICSIとを比較しているが、受精率でみると前者が45%で後者が46%、分割率では前者が68%で後者が65%、妊娠継続率では前者が50%で後者が43%とほぼ同様な成績であったと述べている。つまり、TESE-ICSIを実施することにより、すべての閉塞性無精子症より精巣内精子が回収できる。また非閉塞性無精子症でも精巣生検で精子の存在が確認されれば治療可能となった。

以上のように10年前であれば拳児を得る可能性がなかった閉塞性無精子症の症例に対してもTESE-ICSI、MESA-ICSIの発達により拳児が得られるようになり、このような生殖先端技術を利用して不妊に悩む夫婦の希望に添えることが、ひいては小児化社会に少しでも貢献できるのではないかと考えられた。

2. 射出された精液を改善させる治療法

射出された運動率の悪い精子を一定時間精子培養液で培養して受精能獲得を促進させる試みや、パーコール密度勾配法²⁸⁾などを用いて乏精子症患者の精液から運動性の良い精子を回収し、これを人工授精する試みなどが考えられ臨床に應用されている。

3. 逆行性射精の精子回収方法²⁹⁾

精液が膀胱に射精される症例には精子培養液100mlで数回膀胱洗浄後、100mlの培養液を膀胱内に注入したまま、直ちに自慰をさせてオーガムスに達した後に排尿させ、精液と培養液の混入した排尿液を3,000回転、10分間遠沈し、最下層より約1mlの沈殿液を回収し、精液検査で受精可能と判断した場合には

人工授精に供する。著者らは上記の方法で、現在までに5例の妊娠に成功している。

【文献】

- 1) 堀 夏樹,他:男子不妊症の臨床統計的観察,日本不妊学会誌,27:161-169,1982.
- 2) 木内弘道,他:男子不妊症の臨床的観察,日本不妊学会誌,27:170-178,1982.
- 3) 山本雅憲,他:男子不妊症の臨床統計的観察,日本不妊学会誌,27:369-376,1982.
- 4) 布施秀樹,他:男子不妊症の臨床的観察,日本不妊学会誌,28:197-204,1983.
- 5) 中本貴久,他:男子不妊症の臨床統計,泌尿器科紀要,29:885-891,1983.
- 6) 磯山理一郎,他: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),泌尿器科紀要,30:175-182,1984.
- 7) 守殿貞夫:男性不妊の臨床—最近の話題を中心に—,臨床泌尿器科,40:7-17,1986.
- 8) 金子克美,他:男性不妊症の臨床統計的観察,日本不妊学会誌,34:229-234,1989.
- 9) 西田秀樹,他:男性不妊症の臨床的観察,日本不妊学会誌,34:926-933,1989.
- 10) 飯塚理八:不妊症における男性要因の研究,産婦人科の世界,6:575-578,1954.
- 11) 石神襄次:不妊症における男性因子の検査,新臨床泌尿器科全書8B,市川篤二,落合京一,高安久雄編, p.98,金原出版,1967.
- 12) 石川博道,他:男子不妊症の臨床統計学的検討,日本不妊学会誌,29:329-335,1984.
- 13) 堀 夏樹,他:男子不妊症の臨床統計的観察(II),日本不妊学会誌,31:127-131,1986.
- 14) 武島 仁,他:男子不妊症患者における精索静脈瘤の臨床的検討,日本不妊学会誌,31:524-539,1986.
- 15) 吉井慎一,他:過去5年間の男子不妊症の臨床統計,日本不妊学会誌,34:454-459,1989.
- 16) 片山 喬:男性不妊,日本泌尿器科学会誌,81:1287-1301,1990.
- 17) 野俣浩一郎,他:男性不妊症の統計,産科と婦人科,57:1289-1293,1990.
- 18) 今西 治,他:男性不妊の臨床統計的観察,日本不妊学会誌,36:281-289,1991.
- 19) 石田 章,他:男性不妊症の臨床統計的検討,日本不妊学会誌,38:109-115,1993.
- 20) 柴原浩章,他:当科における男性不妊症治療成績の検討,産婦人科の進歩,45:354-362,1993.
- 21) 三浦一陽,他:男性不妊の診断と治療,産婦人科治療,75:20-26,1997.
- 22) 石川博道,他:男性不妊の定義と臨床統計,Perinatal Care,10:240-243,1991.
- 23) 沈 明:新婚インポテンスに関する研究,IMPOTENCE,8:1-11,1993.
- 24) 奥野 博,他:精索静脈瘤の診断と治療,臨床泌尿器科,50:471-477,1996.
- 25) 三浦一陽:特発性精索静脈瘤に関する研究,第2報,精巣静脈の逆流防止術と治療成績,日泌尿会誌,75:1236-1243,1984.
- 26) Schoysman,R.et al:Pregnancy after fertilization with human testicular spermatozoa.Lancet,342:1237,1993.
- 27) Silber,S.J.et al:High fertilization and pregnancy rate after intracytoplasmic sperm injection with spermatozoa

obtained from testicle biopsy. Hum Reprod, 10:148-152, 1995.

28) 兼子 智:精子洗浄濃縮法. 日本アンドロロジー学会第5回学術講演抄録集, 20-21, 1986.

29) 三浦一陽:逆行性射精の精子採取法(膀胱内の精子回収), 日本不妊学会編, 新しい生殖医療技術のガイドライン, 金原出版, 東京, 1996, pp. 119-125.

表1. 男性不妊症の原因疾患
(1982~1996年. 15年間の19施設の発表論文より)

疾患名	患者数	%
造精機能障害		
特発性造精機能障害	6,942	68.4
精索静脈瘤	2,265	22.3
染色体異常	239	2.4
クラインフェルター症候群 (その他の染色体異常含む)		
耳下腺炎性精巣炎	43	0.4
両側停留精巣放置	25	0.3
悪性腫瘍術後	4	
閉塞性無精子症 (造精機能正常)	380	3.7
前立腺炎	89	0.9
下垂体異常 (腫瘍含む)	25	0.2
逆行性射精	69	0.7
その他	61	0.6
計	10,149	100.0

表2. 閉塞性無精子症 (造精機能正常) の原因疾患
総不妊患者: 4,428名 (1978~1996年. 19年間)

疾患名	患者数	%
両側精管欠損	62	30.5
鼠径ヘルニア手術時精管結紮	54	26.6
原因不明の両側精管狭窄	20	9.9
両側精巣上体炎 (結核性・STDを含む)	16	7.9
精嚢奇形を含む精嚢部狭窄	8	3.9
その他 (手術、外傷など)	6	3.0
不明 (SVG通過良好)	37	18.2
計	203	100.0

東邦大学大森病院リプロダクションセンター



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



【要約】

最近 10 年間(1988 年～1997 年)の日本国内における泌尿器科外来患者統計論文 114 件を収集した。また最近 15 年間(1982 年～1996 年)に発表された日本国内の男性不妊症患者の統計論文 40 件を調査した結果、次のような結論が得られた。

1)泌尿器科外来統計の発表論文の内、82 論文が統計の対象となり 416,338 名の泌尿器科外来患者の内、男性患者は 222,499 名(53.4%)であった。この内男性不妊症患者は 10,906 名で泌尿器科全患者の 2.62%、泌尿器科男性患者の 4.90%を占めていた。

2)男性不妊症患者統計の内、対象となった論文は 19 論文で男性不妊症例は 10,149 症例で、この内、原因不明の特発性の男性不妊が 6,942 症例(68.4%)を占めていた。一方、原因の明確なものでは精索静脈瘤が 2,265 名(22.3%)と最も多く、次いで閉塞性無精子症が 380 名(3.7%)であった。また最近、検査が容易に出来るようになってきた染色体異常による男性不妊症例が 239 名(2.4%)と昔の発表より、圧倒的に増加しており、今後も男性不妊症の原因としての染色体異常が増加するものと考えられる。

3)男性不妊症の診断面では超音波の発達や、CT、MRI の出現により、精索静脈瘤や生殖器系の奇形の発見が容易にできるようになったと考えられる。

4)男性不妊症の治療面では、最近の報告でみるとホルモン療法や非ホルモン療法に特に目立った治療法の出現はないが、精索静脈瘤に対しては腹腔鏡下内精静脈結紮が 1995 年頃まで盛んに試みられていたが、最近では鼠径部より行う顕微鏡下内精静脈低位結紮術が、術後の精巣水腫の発生を防止する方法として、多くの施設で行われるようになってきた。また閉塞性無精子に対しても顕微鏡下手術の発達により生理的な回復が可能になってきた。