

男性不妊の診断と治療

大阪大学医学部

泌尿器科

助手 並木幹夫, 助教授 奥山明彦

従来、不妊症と言えば女性側因子の検査や治療が主に行われてきたが、不妊夫婦において男性側因子が関与している割合は40～70%であることが明らかになるに連れて、男性不妊に対する認識が高まりつつある。とくに近年の体外受精の臨床応用を機会に、従来妊娠がかなり困難と考えられてきた高度の乏精子症例や再建困難の精子輸送路通過障害の症例なども妊娠が可能ではなくなり、男性不妊の病態解明、診断および治療の進歩が期待されている。

I. 男性不妊の病因

男性不妊の病因は表1のごとく四つに大別されるが、これらの病因が存在すれば必ず不妊を招来する（絶対的不妊, sterility）わけではなく、その程度に応じて妊孕能が低下する場合（相対的不妊, infertility）もある。一方、すべての病因が認められず、従来の精液検査では正常値を示すにもかかわらず妊娠成立をみない場合すらある。

〔1. 造精障害〕

精巣での精祖細胞より精子への分化過程の障害で、男性不妊の病因の約90%を占める。

1) 特発性

造精障害に起因する男性不妊の約70%は基礎疾患が明確でない特発性不妊症であるが、その治療法を考えるうえで潜在的病因の探索は重要であり、最近アンドロゲン受容体の異常やFSH受容体の異常などが報告されている。

2) 精索静脈瘤

造精障害を病因とする不妊症の15～20%を占め、腎静脈から精巣への血液の逆流により静脈瘤が形成され、精巣内温度が上昇することが造精障害の主因と考えられている。

外科的治療により大部分の症例が根治し、精子所見の改善率は50～70%、妊娠率は30～50%と他の病因による男性不妊に比し治療成績は良好である。

3) 停留精巣

停留精巣を放置すると造精機能が進行性に障害されることは知られているが、幼少時に精巣固定を行った場合でも両側停留精巣では約80%の症例が不妊症になると報告されており、先天的な精細管の機能障害が示唆される。

4) 内分泌障害

間脳-下垂体-性腺系の内分泌腺の機能障害があれば、必然的に造精機能の低下が起こる。先天的に機能不全が起これば二次性徴も現われず、体型からも内分泌系異常と診断できる。汎下垂体機能不全の一症状として現われる場合とKallman症候群のごとく性腺

（表1）男性不妊の病因

- | | |
|------------------------------|-------------|
| 1. 造精障害 | |
| a. 特発性 | f. 物理・化学的因子 |
| b. 精索静脈瘤 | g. 免疫性因子 |
| c. 停留精巣 | h. 精巣炎 |
| d. 内分泌障害 | i. その他 |
| e. 染色体異常 | |
| 2. 精子輸送路通過障害 | |
| a. 先天性（精管欠損、精囊、精巣上体發育不全 など） | |
| b. 炎症後閉塞（精管炎、精巣上体炎 など） | |
| c. 医源性（ヘルニア修復術後、停留精巣固定術後 など） | |
| 3. 副性器の炎症 | |
| 4. 性機能不全 | |
| a. 性交障害 | b. 射精障害 |

刺激ホルモンのみ選択的分泌障害を来し造精障害が起こる場合がある。二次性徴が正常に発現した後、後天的に下垂体機能不全に起因する陰萎や不妊症が起こった場合、下垂体腫瘍が疑われる。性機能低下は下垂体腫瘍独特の症状である頭痛や視野狭窄に先んじて認められる場合もあり、早期診断のうえで重要である。副腎性器症候群やクッシング症候群、甲状腺機能低下症等の内分泌疾患でも不妊症を招来させることが知られている。

5) 染色体異常

性染色体の構成異常による造精障害はまれではない。真性半陰陽や男性仮性半陰陽などは外性器異常など不妊症以外の主訴で診断されるが、Klinefelter症候群では不妊を主訴として来院することが多い。精巣が小さく硬く、無精子症の症例では本症も念頭に入れて染色体検査を施行すべきである。ダウン症候群などの常染色体異常においても高頻度に造精障害が認められるという報告もある。

6) 物理・化学的因子

高温環境での就業は造精障害を招来する可能性がある。また、放射線被曝は造精障害のみならず遺伝的影響についても注意しなければならない。薬物による造精障害としては、カドミウムが知られているほか、抗癌剤の中には精細管に障害を与えるものも少なくない。

7) 免疫性因子

精巣、精液、精子の諸成分を抗原とする抗体の産生により造精障害、精子凝集傾向の増加、受精能の低下が招来される。

8) 精巣炎

耳下腺炎性精巣炎による造精障害はよく知られている。他の一般細菌による精巣炎はまれであるが、時に精巣上体炎より波及して起こる。

9) その他

その他、慢性腎不全など精巣機能低下を併発する疾患は多いが、不妊を主訴とする場合はまれである。

〔2. 精子輸送路通過障害〕

精巣容積がほぼ正常であるにもかかわらず、高度の乏精子や無精子の場合疑われる。先天性の原因としては精管の欠損や精嚢、精巣上体の发育不全などがあり、後天的には精巣上体や精管の炎症後の閉塞がある。また、医原性にヘルニアや停留精巣の術後に起こる場合も少なくない。

〔3. 副性器の炎症〕

精嚢、前立腺に炎症が起こると、病原微生物により、精子の活動性が低下（運動率の低下）が引き起こされる場合がある。マイコプラズマ、サイトメガロウイルス、クラミジア等が原因菌として考えられている。

〔4. 性機能不全〕

勃起不全は心因性に起こる場合が多いが、時に内分泌的異常によっても起こり、この場合造精障害を伴うことが多い。また糖尿病や骨盤神経障害にても勃起不全や射精障害は起こる。また、逆行性射精は経尿道的膀胱頸部切除や後腹膜リンパ節摘出後にも起こる場合がある。

Ⅱ. 男性不妊の診断

前項で述べた病因を考慮しながら、問診、理学的診察、一般的検査を行い、必要に応じて特殊検査も併用する(表2)。

〔1. 問診〕

不妊期間、配偶者の妊孕能力のほか、既往歴（停留精巣やヘルニアの手術、副性器や精巣の感染症、熱性疾患など）や職業歴（高熱環境、放射線被曝など）を聞く。また腎機能

障害、糖尿病や神経疾患等の有無も問診するとともに、必要に応じて検査する。

〔2. 理学的診察〕

身体、外陰部(陰毛や外性器の形態など)の視診のみで、内分泌的異常や染色体異常などが推測される。精巣サイズは orchimeter により測定し極端に小さい症例では Klinefelter 症候群や先天的内分泌疾患などを疑う。逆に正常な精巣サイズにもかかわらず無精子症の場合、精路通過障害を疑う。左右差があれば立位怒責させた状態で精索静脈瘤の有無を確認する。精巣上体や精管、直腸触診にて前立腺、精嚢も触診することにより感染症の有無や先天異常が判明する。

〔3. 一般的検査〕

1) 臨床検査

検尿は下部尿路、副性器の感染症の有無を知るために必要で、時には前立腺マッサージ後の検尿も行う。生化学的検査では腎機能、肝機能、糖尿病の有無などを調べる。

2) 内分泌的検査

血中テストステロン、LH、FSH は間脳-下垂体-性腺系の状態を知るために必須で、治療方法を選択するうえでも参考になる。

3) 精液検査

男性不妊症の診断や経過観察には不可欠で、造精機能を知る最も直接的な検査法である。精液検査は通常数日禁欲の後行うことが望ましい。精液は20分以上室温で放置均一化してから検査を行うが、2時間以上放置すると運動率が低下する。標準精液量は2～4 ml で、粘稠な灰色がかかった黄色調であり、黄色調が強い場合は膿球の存在が疑われる。精子数は一般に精子濃度で表わされる。最近では Makler 計算盤を用い、精子運動率も同時に測定する。コンピューターを応用した自動精液検査装置も開発されている。妊孕可能限界の精子濃度は我が国では従来 $40 \times 10^6/\text{ml}$ とされていたが、最近では $20 \times 10^6/\text{ml}$ とする考えが大勢を占めつつある。正常精子の運動率は60%以上であり、人工受精などを行う場合は精子濃度より運動率の方が重要な factor である。また全運動精子数(精液量×精子濃度×精子運動率)も妊孕性と密接に関係すると言われている。奇形精子が増加すると妊孕性が低下する。正常妊孕能を有するためには奇形率は20%以下とされる。精液中に病原微生物が存在すると精子の奇形率の増加や運動率の低下が認められる。また精子凝集が認められる場合は精子運動率が低下する。凝集傾向が強い場合には抗精子抗体の検査が必要である。

〔4. 特殊検査〕

一般検査のみで病因が不明の時や、治療方針を決定する目的で行う。

1) 精液の生化学的検査

正常精漿は精嚢由来の分泌液(50～65%)、前立腺分泌液(30～40%)および精巣・精巣上体由来の分泌液(3～5%)により構成されており、受精能には、正常な精子のみならず正常な精漿も必要と考えられている。各副性器を代表して表3の物質が測定されており、これらの物質の異常により副性器の

(表2) 男性不妊の診断

1. 問診
2. 理学的診察
3. 一般的検査
 - a. 臨床検査
 - b. 内分泌的検査(下垂体-性腺系)
 - c. 精液検査
4. 特殊検査
 - a. 精液の生化学的検査
 - b. 精子機能テスト
 - c. 精管精嚢造影
 - d. 精巣生検
 - e. その他(抗精子抗体、染色体、内分泌的検査)

(表3) 精液の生化学的パラメーター

	由 来	正常値
フルクトース	精 嚢	150mg%以上
クエン酸	前立腺	250～800mg%
酸フォスファターゼ	前立腺	200～800U/ml
遊離カルニチン	精巣上体	4mg%以上

異常が診断できる。

2)精子機能テスト

一般精液所見が正常であるにもかかわらず男性不妊である症例では精子の受精能に問題がある場合がある。そこで最近、ヒト精子の受精能を測定する精子機能テストとして、透明帯除去ハムスター卵に対するヒト精子の侵入試験（ハムスターテスト）や Hypoosmotic swelling test (Swelling test) が用いられている。

3)精管精囊造影

精子輸送路通過障害や副性器の異常が認められる場合施行する。

4)精巣生検

高度の乏精子症や無精子症の場合、病因解明、治療方針決定や予後判定のため精巣生検を施行する場合がある。

5)その他

抗精子抗体検査、染色体検査、内分泌的検査などは疑われる基礎疾患に応じて施行される。

（表4）男性不妊の治療薬剤

1. 内分泌治療剤
hCG, hMG, 酢酸クロミフェン
2. 非内分泌治療剤
 - a. アミノ酸
L-グルタミン, アルギニン
 - b. 酵素剤
ATP, Co-Q₁₀
 - c. 血行改善剤（細胞賦活剤）
カリジノゲナーゼ, ビタミンB₁₂, ビタミンE
 - d. 漢方薬
八味地黄丸, 人參湯, 補中益気湯, 牛車腎気丸

Ⅲ. 男性不妊の治療

1)造精障害

原因の解明とその除去に努めるが Klinefelter 症候群や精巣炎などによる無精子症などは予後不良である。一方、精索静脈瘤は外科的治療により50～70%に精液所見の改善、20～50%に妊娠の成立がみとめられる。特発性に対して用いられている薬剤を表4に示す。内因性ゴナドトロピン値が高値の場合は内分泌治療剤はあまり効果が期待できない。通常いくつかの薬剤と併用して用いることが多いが、治療成績はあまり芳しくなく（表5）、薬剤の選択方法、投与方法などについてさらに研究が期待される。乏精子症例に対し従来より AIH が行われてきたが、将来的には現在卵管性不妊などに用いられている IVF-ET や GIFT 法なども用いられる可能性がある。

2)精子輸送路通過障害

精子輸送路再開通術はマイクロサージェリーの導入に従い発展しつつある。術式は障害の部位と範囲に応じて決定され、精管精管吻合術、精巣上体精管吻合術、人工精液瘤造設術などが行われる。

3)副性器の障害

前立腺、精囊、精巣上体の感染症により精液所見の悪化を示す症例に対し、抗生剤・消炎剤を投与する。

4)性機能異常

射精障害に対しては人工精液瘤造設術、逆行性射精に対しては洗浄精子による AIH などが行われる。

（表5）特発性造精障害の薬物療法
（大阪大学、健保連大阪中央病院 1981～1986年）

	対象数	平均精子濃度	有効例 (%)	妊娠成立例 (%)
hCG	45	24×10 ⁶ /ml	19 (42%)	6 (13%)
hCG+hMG	78	21×10 ⁶ /ml	41 (53%)	20 (26%)
hCG+hMG+非内分泌剤 (2～3剤)	204	17×10 ⁶ /ml	91 (45%)	41 (20%)
酢酸クロミフェン	42	5×10 ⁶ /ml	12 (29%)	2 (5%)
酵素剤+血行改善剤	196	14×10 ⁶ /ml	80 (41%)	25 (13%)
血行改善剤+漢方薬	140	13×10 ⁶ /ml	51 (36%)	17 (12%)

結 語

男性不妊症は一般的に予後不良の疾患とみなされ、病因の検索を行うことなく投薬のみなされている場合が少なくない。しかし、発症機序に対応した適切な治療により精液所見の改善、妊娠の成立が可能となる。産婦人科と併行した泌尿器科学的検索の必要性を強調したい。