ず、やはり補助生殖医療に頼っているのが現状であった。また補助生殖医療の現状は 68 例（IVF：2 例、ICSI：66 例）に施行され、受精率は 67.5%、妊娠率は 35.3%(24/68)、流産は 2 例であり、増加の一途である。

A．研究目的

男女のどちら側に原因があっても妊娠が成立しないので、不妊の場合は夫婦同時に検査を行うことが理想である。そのような観点から男性側に原因のある不妊症の本邦における実態については今だ不明な点が多いので、その実態を知る目的で全国調査を行った。また男性不妊の診断や治療に中心的な役割を果たしている全国 10 の大学病院を対象にその診断や治療面などの最近の動向を知る目的で調査検討を行った。

B．研究方法

1998 年は 1997 年のアンケート調査で自分の病院で男性不妊を治療していると回答があった施設に不妊患者数のみを答えて頂く調査を行った。

また、男性不妊症の診断や治療に中心的役割を果たしている全国 10 の大学病院泌尿器科（千葉大学、東京歯科大学市川総合病院、昭和大学、東邦大学、聖マリアンナ医科大学、大阪大学、関西医科大学、神戸大学、富山医科薬科大学、鳥取大学）の研究協力者の代表が男性不妊症の診断や治療面として 1．非ホルモン療法、2．ホルモン、3. 炎症性疾患、4．精索静脈瘤、5. 閉塞性無精子症、6. 射精障害、7. 逆行性射精、8. 勃起障害、9. クエン酸シルデナフィル（バイアグラ®）療法、10. ＭＥＳＡ，ＴＥＳＥの 10 項目に分担し調査した。

C．研究結果

Ⅰ. 全国調査

1998 年は 1997 年に自分の施設で男性不妊の診療をしている 256 施設に 1998 年の新患数、男性新患数、男性不妊新患数を調査した。回収施設は 130 病院で回収率は 50.8% であった。1998 年 1 年間の泌尿器科外来総新患数は 191,940 例で、このうち男性新患総数は 125,782 例(65.5%)であり、男性不妊症患者は 4,611 例っであった。泌尿器科外来新患に対し男性不妊症患者の占める率は 2.4%、泌尿器科男性患者に対しては 3.7%の頻度であった。また病院の規模による男性不妊症の占める頻度　(男性新患に対して)は、病床数 1,001 以上で 6.3%、501-1,000 で 4.6%、201-500 で 2.9%、100-200 で 1.1%、100 未満で 0.8%となり、1997 年と同様に病床数が少なくなるとともに男性不妊患者数の診療率が低下していた。

Ⅱ. 全国 10 大学の研究協力者の結果

1.　男性不妊患者の発生頻度

10大学病院泌尿器科を1998年に訪れた男性不妊症患者は1,203例で、その原因のうち精巣因子は967例(80.4%)で、このうち原因不明(特発性)が599例(49.8%)を占めていた。また原因の明らかなものとしては精索静脈瘤311例(25.9%)にみられた。また、精路因子は164例(13.6%)で他は精機能障害(射精障害、勃起障害など)が、72例(6.0%)であった。詳しい内容は表1に記載した。

2. 男性不妊に対する治療法

治療面では1997ー1998年の2年間2,545例に対し研究協力者が治療を10部門に分け詳細な検討を行った。まず特発性造精機能障害に対しては薬物療法が主であり、そのうち非ホルモン療法が大多数であった。このうち3ケ月以上同一薬剤を服用できたものを対象とした。解析可能は154例であった. このうち単剤治療92例・2剤併用治療32例・3剤併用治療16例・4剤併用治療13例・5剤併用治療1例であった。単剤治療はVit. B12 38例・補中益気湯 25例・カリクレイン製剤 11例・柴胡加竜骨牡蛎湯 7例・桂枝茯苓丸 5例・牛車腎気丸 3例・Vit. E、セルニルトン、八味地黄丸それぞれ1例であった。2剤併用治療はカリクレイン製剤+補中益気湯 14例・カリクレイン製剤+Vit. B12 13例・ Vit. B12+補中益気湯、カリクレイン製剤+牛車腎気丸、カリクレイン製剤+セルニルトン、補中益気湯+牛車腎気丸、Vit. B12+Vit. C それぞれ1例であった。3剤併用治療はカリクレイン製剤+ Vit. B12+補中益気湯 6例・カリクレイン製剤+ Vit. E+補中益気湯 3例・ Vit. E+ Vit. C+グルタチオン 2例・Vit. E+ Vit. C+柴胡加竜骨牡蛎湯、Vit. E+ Vit. B12+Vit. C、 Vit. E+ Vit. B12+補中益気湯、Vit. E+ Vit. B12+桂枝茯苓丸、 Vit. B12+補中益気湯+セルニルトンそれぞれ1例であった。4剤併用治療はカリクレイン製剤+ Vit. B12+ Vit. E+補中益気湯 13例であった。5剤併用治療はカリクレイン製剤+ Vit. B12+ Vit. E+補中益気湯+コウジン末 1例であった。

精液所見の変化では単剤治療例の精子濃度・精子運動率・精子奇形率・精液量の中央値は、治療前後でそれぞれ 28×10^6/ml→28×10^6/ml・37%→38.4%・33%→40%・3ml→3mlに変化した。2剤併用治療例ではそれぞれ 31.3×10^6/ml→40×10^6/ml・34.4%→40.5%・28.5%→28%・3.8ml→3.3mlに変化した。3剤併用治療ではそれぞれ 21×10^6/ml→52×10^6/ml・28%→50%・26%→20%・4.8ml→5mlに変化した。4剤併用治療ではそれぞれ 40×10^6/ml→45×10^6/ml・33%→33%・12%→15%・3.7ml→3.5mlに変化した。妊娠率は単剤治療例では13%(自然妊娠6例、AIHによる妊娠6例)、2剤治療例では16%(自然妊娠5例)、3剤治療例では6%(自然妊娠1例)、4剤治療例では8%(自然妊娠1例)であった。

ホルモン療法では解析可能症例は49例であった。クエン酸クロミフェンの使用が多く43例 (25mg/day:24例、50mg/day:19例)で妊娠は6例、hCG・hMGは5例で、テストステロンは1例であった。クエン酸クロミ

フェン投与群について検討した結果以下のような成績であった。

50mg 投与群では、精子濃度 9.54±12.97×10^6／ml から 46.34±60.97×10^6／ml に、精子運動率は 29.92±10.88%から 46.00±18.96%に変動した。また精子奇形率は 33.77±22.05%から 34.77±19.74%に、精液量は 3.74±2.08ml から 3.33±1.52ml になった。精子濃度（$p<0.01$)および精子運動率（$p<0.005$）は治療後有意に増加した。25mg 投与群では、精子濃度は 29.15±27.45x10^6／ml から 40.14±39.89x10^6／ml に、精子運動率は 32.33±18.40%から 36.91±21.80%になった。また精子奇形率は 36.17±24.49%から 32.39±25.49%に、精液量は 3.27±1.42ml から 3.13±1.31ml になった。精子濃度は、治療後有意に増加していた（$p<0.05$)。

治療前後のホルモン値の変動ではクエン酸クロミフェン投与群について検討した結果以下のような成績であった。50mg 投与群での治療前の LH,FSH 値は，3.71±2.23mIU／ml および 5.15±1.94mIU／ml であり，治療後はそれぞれ 10.55±4.20mIU／ml および 13.98±6.44mIU／ml となり有意に増加していた（$p<0.005$)。プロラクチン、テストステロン値は 15.15±5.85ng／ml および 4.49±1.36ng／ml からそれぞれ 10.73±7.11ng／ml および 10.99±11.21ng／ml になったが、有意差はなかった。25mg 投与群の治療前の LH ,FSH、テストステロン値は、3.14±1.60mIU／ml、5.90±2.92mIU／ml、4.45±1.26ng／ml であり，治療後それぞれ 5.99±3.50mIU／ml（$p<0.05$)、9.40±6.29mIU／ml（$p<0.01$)、6.50±2.20ng／ml（$p<0.005$）と有意に増加した。またプロラクチン値は 12.07±7.80 から 12.20±10.99 と変動したが有意差はなかった。

妊娠成績では hCG - hMG 投与群で 1 例の妊娠が認められた（妊娠率 20.0%)。クエン酸クロミフェン投与群では 50mg 群および 25mg 群で 3 例ずつの妊娠例があった（妊娠率 15.7%および 12.5%)。

また精路の炎症性疾患である膿精液症患者については 60 例に解析できた。受診時年齢は 25～49 歳で平均 34 歳であった。また、受診時における不妊期間は 10～143 ヶ月で平均 40 ヶ月であった。60 例中 58 例は抗生物質を中心とした治療を受けており、この 58 例について治療前後の精液所見を比較した。治療前後の 精液量 は 2.7±1.6 から 2.7±1.6ml、精子濃度は 73±57 から 55±52x10^6/ml、精子運動率 は 35±17 から 45±20%(P<0.006)、精子奇形率 は 51±23 から 47±22 と抗生物質内服により精液量、精子濃度、精子奇形率には有意な変化はなかったが、精子運動率は有意に改善し治療効果が認められた。58 例のうち、観察期間中に妊娠が成立した症例は 8 例あり、一部の症例で治療の有効性が確認された。これらの 8 症例と、妊娠が確認できなかった他の 50 症例を比較検討した。半数近くの症例が途中で来院しなくなり十分経過を追えなかった

ことから、妊娠成立に関連する因子はほとんどみられず、今回の結果では不妊期間および血液中FSH値と妊娠成立の有無との間に有意差が認められた。受診時における不妊期間が短く、FSHが低値の症例では、治療により妊娠に至る症例が多いということになり、今後の膿精液症診療の参考になる結果が得られたと判断した。

手術療法では精索静脈瘤患者に対し内精静脈結紮手術を行ったのは251例であった。患者の年齢は23ー46才、平均33.6才で、不妊期間は1ー156カ月、平均44.1カ月であった。術式は高位結紮術122例、低位結紮術93例、腹腔鏡下手術31例、経皮的塞栓術4例、不明1例であった。手術側は左側のみ206例、両側44例、右側のみ1例である。精索静脈瘤以外に異常が無く、精索静脈瘤手術以外に治療が行われておらず、術前と術後3カ月以降に精液検査が行われた症例で、手術前後の精液所見を比較したところ、精子濃度は34.9±40.4→57.4±58.5×10^6/ml、運動率は35.7±17.6→46.7±19.0%、総運動精子数は40.3±55.3→103.9±180.1×10^6/mlであった。精子濃度、運動率、総運動精子数は統計学的に有意に改善していた。手術後の妊娠は58例に有り、無しは103例、不明が90例であった。妊娠例の内訳は自然妊娠34例、AIHによる妊娠9例、IVFによる妊娠1例、ICSIによる妊娠10例、不明4例であった。術後1年以内に妊娠した症例では自然妊娠19例、AIHによる妊娠2例、ICSIによる妊娠4例、不明1例と自然妊娠が多かったのに対し、術後1年以降に妊娠した症例では自然妊娠3例、AIHによる妊娠5例、IVFまたはICSIによる妊娠6例、不明1例と補助生殖医療による妊娠が多かった。手術後の累積妊娠率は1年18.1%、2年49.0%で、精索静脈瘤以外に異常が無く、薬物療法や補助生殖医療などの精索静脈瘤手術以外の治療が行われず、妻側の妊孕性に異常がない症例に限ると1年25.0%、2年38.4%であった。また術後合併症は有り7例に有り、合併症の内訳は精索静脈瘤の持続・再発4例、精巣水瘤1例、精巣上体炎1例、不明1例であった。

次に閉塞性無精子症の治療であるが年齢は24〜58歳（mean±SD：36.9±0.9)、閉塞期間は12〜540ヶ月（mean±SD：206.6±16.4）で、原因はパイプカット後が39例（50.6%）、幼小児期のソ径ヘルニア手術時の精管結紮が21例（27.3%）、先天性精管欠損症4例(5.2%)、その他が13例（16.9%）であった。内分泌検査所見や精液量や精巣組織所見には特に異常なかった。治療は精巣上体管精管吻合が12症例、精管精管吻合が47例、その他が4例であった。一方、これに加えて補助生殖技術が計7例に施行された（TESE-ICSI:4例,射精精子のICSI：3例)。このうち受精が7例に認められた。内訳はTESE-ICSIが3例、射精精子のICSIが1症、自然妊娠が3例にあり、妊娠は6例に認めた（TESE-ICSIが2例、射精精子のICSIが1例、自然妊娠が3例)。また出産は4例に認めた(TESE-ICSIが1例、自然

分娩が３例)。

勃起機能障害のため、正常な性交が行えず、子供に恵まれない患者に対して行われている治療および効果を検討した。85 例のうち 57 例に治療が行われ、27 例で PGE1 や抗うつ薬が投与され、16 例で勃起障害に対して効果をみとめ、1 例に妊娠をみた。陰圧勃起補助具が 16 例に使用され 12 例で同様の効果を認め、1 例では妊娠も認めた。陰茎弯曲症が原因の 5 例について陰茎形成術が施行され、いずれも効果を認めたが、妊娠には至らなかった。静脈手術は 4 例に施行され、1 例に効果を認めたが、妊娠例はなかった。他には陰茎絞扼リングが 4 例に使用されているが、2 例の勃起障害に対する効果のみであった。1 例で精神科による家庭療法が施行され勃起障害に対しては効果を認めた。一方、28 例はカウンセリングのみであったが、カウンセリングにて 1 例妊娠した。

勃起障害に対しては 1999 年 3 月末に発売されたクエン酸シルデナフィル（バイアグラ®）が投与され、その効果が期待されたので今回短期間であるが 10 大学の現状を調査した。評価可能症例は 84 例で高い改善率を示し、性交頻度の増加が 68 例(81.0%)、挿入頻度の改善が 59 例(70.2%)、膣内射精頻度の改善が 53 例(63.1%)と著明な勃起障害の改善であった。短期間であるが 6 例に妊娠が確認されている。

一方、射精障害は治療が困難で補助生殖医療に頼っているのが現状である。射精障害に対して集積された症例は 7 施設から 38 症例であった。平均年齢は 36.5 歳(22-50)、パートナーの平均年齢は 32.1 歳（23-44）であった。不妊期間は平均 54.8 月（1-165）であり、長い傾向であった。原疾患としては薬剤性 6 例、外傷 4 例、糖尿病 2 例が多く、他は原因不明であった。障害の程度としては射精ありが 21 例、射精なしが 17 例であった。射精ありの内訳は、マスターベーションで射精可能が 13 例、不可能が 8 例であり、射精なしの内訳は、射精感ありが 10 例、射精感なしが 7 例であった。治療では、薬物療法は 5 例、内分泌療法は 3 例に施行されていたが、効果を認めなかった。妊孕性に関する治療としての授精法では AIH 11 例、ICSI 6 例、電気射精 4 例、用手法 3 例、髄腔内注射 3 例、フィゾスチグミン 1 例であった。射精障害はやはり治療が困難で補助生殖医療に頼っているのが現状であり、妊娠例 4 例のうち ICSI が 3 例で不明が 1 例であった。

逆行性射精患者は 24 例であり、平均年齢 35 歳(21-46 歳)（中央値３４歳)であった。逆行性射精の原因としては原因不明である特発性は 11 例（45.8%）が最も多く、ついで糖尿病が９例（37.5%）であった。後腹膜疾患として後腹膜腫瘍が１例、精巣腫瘍リンパ節郭清術が２例の計３例、骨盤内手術（腎移植）１例であった。

治療例は 23 例、未治療例は 1 例であった。薬物療法では順行性射精回復を目的とした薬物療法の第一選択症例は 23 例中１４例（60.9%）であり、使用薬物は全例に塩酸イ

ミプラミン（25-60mg/day）を使用していた。順行性射精の出現は５例（35.7%）、無効例は９例（64.3%）であった。順行性射精回復後の経過として２例がAIHを、TESE-ICSIが１例、IVF予定が１例、経過観察中が１例であった。AIHを無効９例中６例に実施し、AIH後１例にICSIを追加施行し、１例は今後TESE-ICSIを予定としている。無効症例中３例はAIHを施行せずに、２例は内服薬治療で経過観察中、１例はTESE-ICSI予定である。射精後尿から精子回収を試みたのは23例中16例（69.6%）で、内訳は薬物治療後の７例、薬物治療未実施の９例であり、AIHまで施行したのは13例であった。射精後尿中精子を回収するための培養液として、培養液未使用が１例、生食が１例、ハンクス液が６例、TMPA液が５例、HTF液が２例、不明が１例であった。順行性射精精液あるいは射精後尿中精子によるAIH症例は15例で、平均施行回数は５±５回（1-20回）、中央値４回であった。

ICSI実施は３例、そのうち２症例はAIH施行後に行い、１症例は薬物療法後にTESE-ICSIを行った。ICSI施行回数として１症例は４回、２症例は１回ずつであった。妊娠は23例中３例（13.0%）であった。妊娠を得た方法は順行性射精によるAIHで１例、ICSIではTESEと回収精子とによる２例であった。

最後に10大学における男性不妊に対し補助生殖医療がどの位行われているかについて調査した。検討した患者数は121例（平均年齢は33.7歳）で対象疾患は閉塞性無精子症32例、非閉塞性無精子症89例であった。MESA は11例が閉塞性無精子症に対してのみ行われ、精子回収率は81.8%（9/11）であり、TESEは閉塞性無精子症が21例、非閉塞性無精子症が89例であった。TESEでの精子回収率は閉塞性無精子症で100%（21/21）、非閉塞性無精子症（勃起・射精障害を含む）で40.4%（36/89）であった。使用された補助生殖技術はIVFは2例、ICSIは66例で、受精率67.5%、妊娠率35.3%（24/68）、流産は2例（8.3%）であった。非閉塞性無精子症におけるTESE-ICSIのみでは受精率65.9%、妊娠率33.3%（12/36）、流産は2例（8.3%）であった。また上記とは別に性染色体異常のクラインフェルター症候群17例にもTESE-ICSIは応用され6例（35.3%）で精子が採取でき、4例の妊娠（内1例流産）を確認し、2例の健常児を得た。TESEは無精子症の精子回収法として画期的なものであり、今後も増加すると予想される。

D．考察

本邦での男性不妊の実態を調査したところ、1998年の調査では、1997年の施設数の約半数の回収率にもかかわらず男性不妊症患者は4,611名と患者の割合が増加しており、この結果は積極的に男性不妊の診療をしている施設からのより積極的な回答が多かったものと考えられる。

また男性不妊患者の泌尿器科外来新患総

数や泌尿器科男性新患数に占める率をみると1996年ー1998年でみると毎年率が高くなっており、年々男性不妊患者の治療を受ける率が高くなっているようである。

一方、1998年の調査で病院の規模による男性新患だけでみる男性不妊症の占める率は病床数の多い病院ほど1996年、1997年と同様に男性不妊症患者を診療する率が高くなっている。

次に10大学病院の研究協力で男性不妊症の病因、治療法を調査したが、1997ー1998年2年間では男性不妊症患者数は2,545名で、全国調査の総計10,474名に対し実に24.3%の男性不妊患者を診察した事になる。

10大学病院の不妊症の原因では、やはり精巣因子が多く約8割を占めていた。精巣因子のうち1,161例（45.6%）が原因不明と高率であり、男性不妊の治療の困難さがうかがえる。また、原因の明らかなものでは精索静脈瘤が733例(28.8%）で、目立っている。その次の頻度として精路通過障害精路の炎症、性機能障害、染色体異常の先天性疾患となっている。これは1998年の症例とほぼ同じ結果であった。

次に治療面では、特発性造精機能障害に対しては非ﾎﾙﾓﾝ療法の薬物療法がほとんどで単剤か2剤投与で妊娠率が13%、16%と高率であった。ホルモン療法はそのほとんどが健康保険が適応でないため施行率は低かったが今回の調査でクエン酸クロミフェン50mg/day投与の効果が目立った。手術療法としてはほとんどが精索静脈瘤症例に対し行なっており、2年経過で48%の満足すべき妊娠率を得ている。また精路再建術も精路閉塞症に対し高率に手術を施行しているが満足すべき妊娠率を得ておらず補助生殖医療に頼っている。

その他、治療面で目立つことは最近では精巣上体精子採取（MESA）は麻酔の関係で入院治療となるためか1997-1998年では少数例に行われており、変わって局所麻酔で出来る精巣内より精子を回収し顕微授精を行うTESE-ICSIが、精巣因子や精路閉塞や性機能障害例に盛んに用いられるようになっている。1997-1998年ではMESAが11例に対しTESEは110例に行われていた。このことからも今後、精巣因子に対しても積極的に射精精子のICSIが行われると考えられる。また閉塞性無精子症はもとより非閉塞性無精子症や精子死滅症や勃起・射精不全症に対し、ますますTESE-ICSIが多用されるのではないかと考えられ、生殖医療も革命的な時代へ突入すると推察される。

E．結論

1997-1998年の全国調査の回答より、推定して現在男性不妊症で泌尿器科で診療を受けているのは、全国で10,000人位と推定される。

補助生殖医療の出現により、男性不妊症の治療は革命的な時代へ突入すると考えられる。しかし補助生殖医療の乱用は今後の課題とも考えられる。

男性不妊症は特殊な難治性疾患であり、

治療を受けやすい施設、できれば夫婦で診察を受けられるような施設が急務である。

F．研究発表

1．論文発表

1) 三浦一陽：男性不妊症の診断と治療, 産婦人科治療, 78:4, 420-425, 1999.

2) 三浦一陽：EDと薬剤, 臨床と研究、76：5, 870-874, 1999.

3) 三浦一陽：射精障害の分類と病態, 臨床成人病, 29:6, 743-746, 1999.

2．学会発表

1）クエン酸シルデナフィル（バイアグラ®）による男性不妊治療, 第120回日本不妊学会関東地方部会, 東京, 1999. 6

2) 精路再建術後、約47%に自然妊娠の可能性, 第44日本不妊学会総会, 東京, 1999, 11

3) hCG・hMG療法にて自然妊娠したKallmann症候群の1例, 第121回日本不妊学会関東地方部会, 東京, 1999. 2

表 1. 男性不妊症の病因と診断結果(１０大学病院の合計)

Ⅰ.不妊症患者の総数(1998.1~12)	1,203 例
Ⅱ.不妊患者の原因	
精巣因子	
先天性 (Klinefelter 症候群など)	39 例
間脳・下垂体 (Kallmann 症候群など)	6 例
精索静脈瘤	311 例
原因不明(特発性)	599 例
その他	12 例
精路因子	
先天性(精管欠損など)	27 例
通過障害(精管結紮術後、ヘルニア手術後など)	69 例
炎症	55 例
その他	13 例
精機能因子	
射精障害	39 例
性交障害	33 例
その他	0 例

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
研究協力者研究報告書

男性不妊の実態及び治療等に関する研究
膿精液症の治療

研究協力者　　市川　智彦　　千葉大学医学部泌尿器科講師

研究要旨

10大学病院泌尿器科ならびに関連病院泌尿器科の不妊外来を受診した男性不妊症患者のうち、膿精液症を呈し治療を受けた症例に対する実態調査を行い、男性不妊診療の現況と診療について検討した。対象症例は60例であり、抗生物質内服による治療を行った58例について、精液所見の変化や妊娠成立の有無について検討した。これらの症例では、精子濃度に異常を認めなかったが、精子運動率が低下しており、また精子奇形率も高い傾向にあった。薬物療法により、精液中の白血球数が減少し、精子運動率も有意に増加した。観察期間中に妊娠を確認できたものは8例有り、確認できなかった50例と比較検討した。初診時の年齢、治療期間、FSHを除く内分泌検査所見、治療前・後における精液所見、治療による精液中白血球数の変化と妊娠の成立には明らかな有意差を認めなかった。不妊期間は妊娠症例で有意に短く、血液中FSH値も妊娠症例の方が有意に低値であった。

膿精液症では精子運動率が低下しており、治療により運動率が改善し一部の症例では妊娠に至っていることから、男性不妊症の原因の一つであることが示された。不妊期間や血液中FSH値が妊娠の有無に関連していた事から、これらの値も膿精液症患者の診療に参考となることが示された。

A.　研究目的

泌尿器科を受診する男性不妊症患者のうち、膿精液症を呈した症例に対する診断や治療などについて調査し、男性不妊症診療の現況を明らかにするとともに、今後の診療のあり方について検討することを目的とした。

B.　研究方法

1997年1月～1998年12月の2年間に、10大学病院泌尿器科ならびに関連病院泌尿器科を受診した男性不妊症患者のうち膿精液症を呈し、治療を受けた60名を対象とした。これらの患者に対して行った、精液検査、内分泌検査、薬物治療について調査し、検討した。

C.　研究結果と考察

1)　治療前後の精液所見

60例の受診時年齢は25～49歳で平均34歳であった。また、受診時における不妊期間は10～143ヶ月で平均40ヶ月であった。60例中58例は抗生物質を中心とした治療を受けており、この58例について治療前後の精液所見を比較した（表1）。

表1　治療前後の精液所見

	治療前	治療後	有意差
精液量（ml）	2.7±1.6	2.7±1.5	無
精子濃度（x10^6/ml）	73±57	55±52	無
精子運動率（%）	35±17	45±20	P=0.006 *
精子奇形率（%）	51±23	47±22	無

平均±SD（n=58）。　*：有意差有り（tテスト）。

治療前の精液量や精子濃度の平均値はWHOの基準（それぞれ、≧2.0ml、≧20x10^6/ml）よりも良好であったが、精子運動率は35±17%と同基準（≧50%）よりも不良であった。精子奇形率もやや高い傾向に有ったがWHOの基準である70%未満よりは低値であった。抗生物質内服により精液量、精子濃度、精子奇形率には有意な変化はなかったが、精子運動率は有意に改善し、治療効果が認められた。

2)　妊娠症例と非妊娠症例の比較

58例のうち、観察期間中に妊娠が成立した症例は8例あり、一部の症例で治療の有効性が確認された。これらの8症例と、妊娠が確認できなかった他の50症例を比較検討した（表2）。受診時の年齢、治療期間、内分泌所見のうちLH、プロラクチン、テストステロンと妊娠成立との間には明らかな相関はみられなかった。また治療前・治療後の精液所見、治療による精液中白血球数の変化と妊娠成立との間にも有意な相関は認められなかった。しかし、半数近くの症例が途中で来院しなくなり十分経過を追えなかったことから、男性不妊症の実態調査の難しさがあらためて示された。今回の検討では不妊期間および血液中FSH値と妊娠成立の有無との間に有意差が認められた。受診時における不妊期間が短く、FSHが低値の症例では、治療により妊娠に至る症例が多いということになり、今後の膿精液症診療の参考になる結果が得られたと判断した。

D.　結論

1. 膿精液症では精子運動率が低下しており、治療により運動率が改善し一部の症例では妊娠に至っていることから、男性不妊症の原因の一つであることが示された。

2. 治療による妊娠成立については、十分な観察期間がとれず評価が難しかったが、一部の症例では治療が有効であることが示された。
3. 不妊期間や血液中FSH値が妊娠の有無に関連していたことから、これらの値も膿精液症患者の診療に参考となることが示された。

表2　妊娠症例と非妊娠症例の比較

	妊娠	非妊娠	有意差
症例数	8	50	
年齢（歳）	33±3	35±5	無
不妊期間（月）	22±10	44±29	p=0.039*
治療期間（週）	19±32	8±6	無
内分泌所見			
LH (mIU/ml)	2.7±1.0	3.7±1.9	無
FSH (mIU/ml)	3.4±1.4	6.4±3.6	p=0.024*
ﾌﾟﾛﾗｸﾁﾝ (ng/ml)	8.7±6.9	6.4±6.1	無
ﾃｽﾄｽﾃﾛﾝ (ng/ml)	4.4±0.9	4.7±2.1	無
治療前精液所見			
精液量 (ml)	3.2±1.4	2.6±1.6	無
精子濃度 ($x10^6$/ml)	92±71	70±55	無
精子運動率 (%)	39±14	35±18	無
精子奇形率 (%)	41±25	53±23	無
治療後精液所見			
精液量 (ml)	3.5±1.3	2.6±1.5	無
精子濃度 ($x10^6$/ml)	62±45	54±54	無
精子運動率 (%)	53±11	44±21	無
精子奇形率 (%)	42±25	49±22	無
治療による精液中白血球数の変化**			
	2.3±0.9	2.0±0.8	無

平均±SD。　*：有意差有り（t テスト）。　**：消失を1、減少を2、不変を3、増加を4として数値化し算出。

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

男性不妊の実態及び治療等に関する研究
男性不妊のホルモン療法について

研究協力者　石川博通　東京歯科大学市川総合病院泌尿器科助教授

研究要旨

参加10施設のホルモン療法の成績について検討した。1997年および1998年の2年間に49例に対してホルモン療法が行われており、投与薬剤の内訳はクエン酸クロミフェン50mg - 19例（28 - 40歳、平均31.2歳）クエン酸クロミフェン25mg - 24例（28 - 47歳、平均33.5歳）、hCGおよびhMG - 5例（22 - 46歳、平均31.8歳）テストステロン - 1例（30歳）という結果であった。投与例の多かったクエン酸クロミフェンの治療成績は以下のごとくであった。すなわち精液所見をみると、精子濃度は50mg及び25mg投与の両群で投与後有意に増加していた。精子運動率は50mg投与群で投与後有意な増加がみられた。血清ホルモン値に関しては、LHおよびFSH値が両群において投与後有意に上昇しており、テストステロン値は25mg投与群で上昇していた。妊娠はhCG-hMG投与群で1例、クエン酸クロミフェン投与群で6例（50mg - 3例、25mg - 3例）が確認された。

A　研究目的

ここまで男性不妊の研究状況、男性不妊の原因および患者の受診状況等に関して検討を行い、その成果を報告してきた。今回は参加10施設における治療状況を調査し、各研究協力者がそれぞれひとつの治療法の成績について詳細に検討した。この結果から男性不妊患者個々におけるより合理的な治療法を導きだすことを目的とした。

B　研究方法

本研究ではホルモン療法について各施設の調査結果を分析した。

1、調査表の配布

各施設に調査表を配布して、(1) 使用薬剤、(2) 治療前後の精液所見（精子濃度、精子運動率、精子奇形率、精液量）、(3) 治療前後の血清ホルモン値（LH,FSH,プロラクチン、テストステロン）および (4) 妊娠の有無について記載するように依頼した。

2、対象患者

1997年および1998年の2年間にホルモン療法を行った患者のうち、以下の条件を満たすものを対象とした。(1) 過去4ヶ月以内に不妊症に関して薬物療法を受けていない患者、(2) 配偶者に産婦人科的異常のない患者、(3) 3ヶ月以上ホルモン治療を続けられた患者

3、統計学的分析

統計学的分析にはt－検定を用いた。

C　研究結果

1、使用薬剤

参加施設全体で 49 例に対してホルモン療法が行われた。投与された薬剤およびその例数は、クエン酸クロミフェンが 43 例（50mg - 19 例、25mg - 24 例）、hCG および hMG が 5 例、テストステロンが 1 例という結果であった。

2、治療前後の精液所見の変動

クエン酸クロミフェン投与群について検討した結果以下のような成績であった。50mg 投与群では、精子濃度 9.54±12.97×10^6／ml から 46.34±60.97×10^6／ml に、精子運動率は 29.92±10.88%から 46.00±18.96%に変動した。また精子奇形率は 33.77±22.05%から 34.77±19.74%に、精液量は 3.74±2.08ml から 3.33±1.52ml になった。精子濃度（$p<0.01$)および精子運動率（$p<0.005$）は治療後有意に増加した。

25m g 投与群では、精子濃度は 29.15±27.45 x 10^6／ml から 40.14±39.89x10^6／ml に、精子運動率は 32.33±18.40%から 36.91±21.80%になった。また精子奇形率は 36.17±24.49%から 32.39±25.49%に、精液量は 3.27±1.42ml から 3.13±1.31ml になった。精子濃度は、治療後有意に増加していた（$p<0.05$)。

3、治療前後のホルモン値の変動

クエン酸クロミフェン投与群について検討した結果以下のような成績であった。50mg 投与群での治療前の LH,FSH 値は，3.71 ± 2.23mIU ／ ml および 5.15 ± 1.94mIU／ml であり，治療後はそれぞれ 10.55 ± 4.20mIU ／ ml および 13.98 ± 6.44mIU／m l となり有意に増加していた（$p<0.005$)。プロラクチン、テストステロン値は 15.15±5.85ng／ml および 4.49±1.36ng／ml からそれぞれ 10.73±7.11ng／ml および 10.99±11.21ng／ml になったが、有意差はなかった。

25mg 投与群の治療前の LH ,FSH、テストステロン値は、3.14±1.60mIU／ml、5.90±2.92mIU／ml、4.45±1.26ng／ml であり，治療後それぞれ 5.99±3.50mIU／ml（$p<0.05$)、9.40±6.29mIU／ml（$p<0.01$)、6.50±2.20ng／ml（$p<0.005$）と有意に増加した。またプロラクチン値は 12.07±7.80 から 12.20±10.99 と変動したが有意差はなかった。

4、妊娠成績

hCG - hMG 投与群で 1 例の妊娠が認められた（妊娠率 20.0%)。クエン酸クロミフェン投与群では 50mg 群および 25mg 群で 3 例ずつの妊娠例があった（妊娠率 15.7%および 12.5%)。

D　考察

10 施設で行われた 49 例のホルモン療法のうち 43 例（87.8%）とほとんどの症例にクエン酸クロミフェンが使用されていた。これは各研究協力者が経験的に hCG, hMG を中心とした他の薬剤の治療成績が悪いこと認識しているためと思われる。このクエン酸クロミフェンは、視床下部のレセプタおいてエストロゲンおよびアンドロゲンと競合することによって、負のフィ - ドバック機構を阻害してゴナドトロピン分泌を刺激するものである。このため男性不妊患者に投与するとゴナドトロピンおよびアンドロゲン値が上昇する結果、精子形成能が促

進されるものと考えられる。今回の成績で妊娠率は、比較的低かったもの両投与群で精子濃度が投与後有意に増加し、50mｇ群では精子運動率も増加していた。これに加えて両投与群でのホルモン値も理論に合致した変動をみせた。このことから本剤は評価に値する薬剤と思われるため、今後症例を増やし年齢、精巣容量、治療前の精液所見および血清ホルモン値等をパラメ－タとした層別分析を行い、適応症例をより明確にする必要があると考えられる。

E　結論

参加 10 施設で行われたホルモン療法について検討した結果クエン酸クロミフェン投与の有用性が確認された。適応症例について詳細に検討することが今後の課題である。

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
（総括・分担）研究報告書
わが国における生殖補助医療の実態とその在り方
分担研究：男性不妊の実態及び治療等に関する研究

研究協力者　渡辺政信

研究要旨

男性不妊症の原因の一つである逆行性射精治療における生殖補助医療の関わりを調査するために全国10施設における1997年度と1998年度の逆行性射精患者を集計し、原因、治療法などについて報告する。逆行性射精患者は２４例、平均年齢３５歳であった。原因の内訳として、原因不明な特発性が11例（45.8%）と最も多く、次いで糖尿病性が９例（37.5%）、後腹膜疾患３例、骨盤内手術１例に分類された。未治療の１例を除いた２３例の治療内容を分析した。順行性射精の回復を目的とした薬物療法の症例は14例（60.9%）であり、順行性射精出現例は５例（35.7%）だが自然妊娠は得られなかった。ＡＩＨは15例に行なわれ、平均５回施行され、順行性射精精液を用いた妊娠が１例（6.7%）であった。ICSIは３例に行なわれ、妊娠は２例（66.7%）に得られた。逆行性射精患者の治療においては自然妊娠を得ることは難しく、AIHでも妊娠率は低くいことが判明した。ICSIの妊娠率は高く、逆行性射精症の治療ではICSIが重要な地位を今後占めていくものと考えた。

A研究目的

男性不妊症でも原因に応じた治療法が選択されるが、それぞれの治療法においても選択肢の一つとして生殖補助医療が実施されており、男性不妊治療の実態を把握する必要がある。とくに逆行性射精症の治療では生殖補助医療が利用されることが多いと考えられる。本報告書では、全国10施設における1997年度と1998年度の男性不妊症患者のうち逆行性射精症例の治療法などについてまとめ、本疾患における生殖補助医療の位置づけを明らかにすることを目的とした。

B研究方法

1997年１月から1998年12月の２年間に当大学泌尿器科を含めた東邦大学、千葉大学、東京歯科大学市川総合病院、聖マリアンナ医科大学、大阪大学、関西医科大学、神戸大学、富山医科薬科大学、鳥取大学の全10施設の泌尿器科を受診した男性不妊症患者のうち逆行性射精症例を対象とした。逆行性射精症例の数、年齢、精液量、原因、精子回収するための治療法（薬物治療、射精後尿からの精子回収法）、精子回収後の治療法（AIH、IVF-ET、ICSI等）、妊娠について調査した。

C研究結果

１．患者数と年齢

逆行性射精患者は24例であり、平均年齢35歳（21-46歳）（中央値３４歳）であった。

２．原因と精液量

原因不明である特発性は11例（45.8%）が最も多く、ついで糖尿病が９例（37.5%）であった。後腹膜疾患として後腹膜腫瘍が１例、精巣腫瘍リンパ節郭清術が２例の計３例、骨盤内手術（腎移植）１例であった（表１）。精液量０mlが17例（70.8%）、微量な精液が射精される１ml以下の症例は７例（29.2%）

であった。

表１　逆行性射精の原因

原因	例（%）
糖尿病	9（37.5）
骨盤疾患（腎移植）	1（4.2）
後腹膜疾患	3（12.5）
（後腹膜腫瘍、精巣腫瘍リンパ節郭清術）	
特発性	11（45.8）

3．治療法

治療例は23例、未治療例は1例であった。

1）薬物療法

順行性射精回復を目的とした薬物療法の第一選択症例は23例中１４例（60.9%）であり、使用薬物は全例に塩酸イミプラミン（25-60・/日）を使用していた。順行性射精の出現は５例（35.7％）、無効例は９例（64.3%）であった。順行性射精回復後の経過として２例がAIHを、testicular sperm extraction（TESE）を用いたICSIが１例、IVF予定が１例、経過観察中が１例であった。AIHを無効９例中６例に実施し、AIH後１例にICSIを追加施行し、１例は今後TESEによるICSIを予定としている。無効症例中３例はAIHを施行せずに、２例は内服薬治療で経過観察中、１例はTESEによるICSIの予定である。

2）射精後尿中精子回収法

（1）射精後尿から精子回収を試みたのは23例中16例（69.6%）、内訳は薬物治療後の7例、薬物治療未実施の9例であり、AIHまで施行したのは13例であった。

（2）精子回収時の培養液種類：射精後尿中精子を回収するための培養液として、培養液未使用が１例、生食が１例、ハンクス液が６例、TMPA液が５例、HTF液が２例、不明が１例であった。

4．ＡＩＨと生殖補助医療

順行性射精精液あるいは射精後尿中精子によるAIH症例は15例で、平均施行回数は５±５回（1-20回）、中央値４回であった。

ICSI実施は３例、そのうち２症例はAIH施行後に行い、１症例は薬物療法後にTESEによICSを行った。。ICSI施行回数として１症例は４回、２症例は１回ずつであった。

5．妊娠

妊娠は23例中３例（13.0%）であった。妊娠を得た方法は順行性射精によるAIHで１例、ICSIではTESEと回収精子とによる２例であった（表２）。

表２　治療法と妊娠例

治療法	例数	妊娠例
薬物療法	１４	0
AIH	１５	1
ICSI	3	2

D考察

逆行性射精発症の機序として内尿道口閉鎖を支配する下腹神経の障害あるいは内尿道口の組織障害が考えられる１）。神経異常をきたすものとして糖尿病、骨盤内手術、後腹膜リンパ節郭清術や腹部大動脈瘤などの後腹膜疾患などがあり、内尿道口の障害として経尿道的前立腺切除術（TUR-P）が代表的である。原因不明な特発性のものもある。永田ら２）の１９９４年度泌尿器科の射精障害疾患の集計によると、逆行性射精の原因として糖尿病が最も多く67%、２位はTUR-Pで17%であった。１９８６年以前の妊娠成功例の集計１）であるが糖尿病性逆行性射精は

19.0%であった。本集計では特発性が45.8%、次いで糖尿病が37.5%であり、調査対象が男性不妊症のためTUR-P例は0であった。今後も糖尿病性逆行性射精の増加が予想される。

順行性射精回復を目的とする代表的な薬剤である塩酸イミプラミンを本集計施設でも使用し、回復例は35.7%であったが自然妊娠はない。しかし、その精液によるAIHで1例妊娠が得られており、簡単に良い状態の精子を獲得できる薬物療法は最初に試みる治療法であろう。

AIHは15例に実施されたが妊娠例は1例である。射精後の膀胱からの精子を回収するために培養液や回収手順を工夫し妊娠例が報告[2,3]されているが、本集計では精子回収時に種々の培養液が用いられているが、そのAIHでは妊娠例はなかった。今回射精後尿の回収精子の状態を集計検討していないが、精子回収してもAIHを実施してない症例もあり、さらに今後TESEによるICSI予定例、IVF予定例などがあることから、回収精子の質、量が充分でない症例の存在が推測され、生殖補助医療の高い必要性が潜在しているだろうと考えた。本報告書の妊娠3例中2例ともICSIによる妊娠例であり、Okadaら[4]も指摘しているように質の良い精子回収する工夫をするとともに生殖補助医療が治療の重要な選択肢となっていくと考えた。

E 結論

逆行性射精の原因として特発性についで糖尿病の頻度が高かったことは、今後も糖尿性逆行性射精の増加の可能性が考えられる。順行性射精回復目的の内服治療では無効例も多く、回復しても自然妊娠には至らないため、妊娠を得るためにはAIH、IVFが必須手段である。膀胱内から精子が回収できてもAIHによる妊娠率は低く、AIHよりICSIを第一選択とする症例が増えていくことが予想され、生殖補助医療が大きな位置を占め、泌尿器科医と産婦人科医との連携がさらに必要となるだろう。しかし薬物治療による順行性射精回復による簡単な精子回収もあり、さらにそれを用いたAIHによる妊娠もあるため薬物療法も試みるべきである。

参考文献

1 永井敦他：日不妊会誌、41：89-94、1996
2 三浦一陽（1991）逆行性射精、図説泌尿器科学講座4、吉田修他編、第1版、グロビュー社、東京、pp259-260
3 Isikawa,H et al : Jpn.J.Steril.,41:365-369.1996
4 Okada,H et al : J.Urol.,159:848-850,1998

F 研究発表

なし

G 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究費補助金（こども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

男性不妊の実態及び治療(精路閉塞症)に関する研究

分担研究者：馬場克幸　聖マリアンナ医科大学泌尿器科学教室

研究要旨：男性不妊症の原因の１つである精路閉塞症の原因，内分泌所見，精巣組織所見，精液所見改善度，治療，妊娠率等について大規模な調査結果の報告はなく，不明な点が多い．そこで今回，不妊治療を積極的に行っている１０大学にアンケート調査を行い，日本における精路閉塞症の実態調査を行った．

A.　研究目的

男性不妊患者のうち，精路閉塞症についての実態調査を行った．

B.　研究方法

1997 年 1 月から 1998 年 12 月まで，不妊症を主に扱っている１０主要大学泌尿器科(東邦大学，関西医科大学，神戸大学，大阪大学，千葉大学，東京歯科大学市川病院，昭和大学，鳥取大学，富山医科薬科大学，聖マリアンナ医科大学）にアンケートを行い，回答の得られた精路閉塞症患者８０症例について，原因，内分泌所見，精巣組織所見，精液所見改善度，治療，妊娠率等について調査した．

C.　研究結果

年齢：24～58 歳（mean±SD：36.9±0.9)
閉塞期間：12～540 ヶ月
(mean±SD：206.6±16.4)
原因：　Vasectomy　39 例（50.6%）
Herniorrhaphy　21 例（27.3%）
先天性精管欠損症 4 例（　5.2%）
Others　13 例（16.9%）
内分泌検査所見：
FSH　6.4±0.5 mIU/ml
LH　3.5±0.3 mIU/ml
E2　26.1±1.5 ng/ml
T　4.2±0.2 ng/ml
free T　16.6±1.1 ng/ml
精液量：　2.6±0.2 ml
精管内精子形態：
Motile sperm　17 例（34%）
Immotile sperm　21 例（42%）
A few sperm head 2 例（ 4%）
No sperm　10 例（20%）
精巣組織所見：
Normal spermatogenesis　21 例（47.7%）
Hypospermatogenesis　32 例（52.3%）
精液所見術後経過：
精子濃度：
1 ヶ月後　11.4±3.4 x 10^6/ml
3 ヶ月後　20.6±6.9 x 10^6/ml
6 ヶ月後　23.4±7.4 x 10^6/ml
9 ヶ月後　27.0±6.6 x 10^6/ml
12 ヶ月後　25.4±10.2 x 10^6/ml
精子運動率　：
1 ヶ月後　9.6±3.9 %
3 ヶ月後　32.6±6.2 %
6 ヶ月後　29.2±6.7 %
9 ヶ月後　32.3±6.3 %
12 ヶ月後　34.7±10.4 %
総運動精子数：
1 ヶ月後　6.1±4.1 x 10^6/ml
3 ヶ月後　20.5±8.2 x 10^6/ml
6 ヶ月後　24.2±12.5 x 10^6/ml
9 ヶ月後　29.9±10.7 x 10^6/ml
12 ヶ月後　16.1±8.0 x 10^6/ml
治療：　Epidydimovasostomy　12 症例
Vasovasostomy　47 症例
Others　4 症例

ART(補助生殖技術)の施行：計 7 例に施行された．
TESE＋ICSI　4 症例
ICSI　3 症例

受精：７症例に認めた．

TESE＋ICSI	３症例
ICSI	１症例
Natural	３症例

妊娠：　６症例に認めた．

TESE＋ICSI	２症例
ICSI	１症例
Natural	３症例

出産：　４症例に認めた．

TESE＋ICSI	１症例
ICSI	０症例
Natural	３症例

D.　考察

男性不妊症の原因の１つである精路閉塞症の患者背景および治療成績の実態調査を行った．精液所見は，術後２ヶ月でWHOの正常下限である20x106/ml以上となり，運動率も 20～30%を認めた．また，術後１２ヶ月の時点でもこの精液所見を維持していた．手術した６３例のうち，出産できたのは４例（6.3%）であり，そのうち自然妊娠によるものが３例であった．ARTの問題点を考慮すると，自然妊娠を期待できる精路再建術は，精路閉塞症の最初の治療として十分検討されるべきであり，精路再建術の検討をすることなく安易なARTへの選択は慎むべきと考えた．

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

男性不妊の実態及び治療等に関する研究

研究協力者 松宮　清美　大阪大学大学院医学系研究科講師

研究要旨

昨年度は、わが国における男性不妊症の実数、病因、治療内容、妊娠率を調査した。これをもとに、最近の男性不妊症の疾患ごとに対する生殖補助医療の現状の調査を行った。調査方法は、男性不妊症を診断、治療法別に分けて、班員研究者 10 施設の症例を集積解析した。当施設の担当は射精障害であり、7 施設から 38 症例の詳細を集計した。昨年度の調査結果では全症例の 3％以下であり、全体に占める割合としては少数である。本疾患においても、採精法の進歩によってTESE を施行される症例が多数を占めた。これに伴って、ICSI 施行症例もかなり存在し、本疾患の治療における生殖補助技術の有用性が示唆されたものと考えられた。

A. 研究目的

生殖補助技術の急速な展開は男性不妊症の臨床にも大きなインパクトを与え、その治療法を変貌させてきており、いまだその変化の途上にあると思われる。ただ、男性不妊症といっても診断としては多岐にわたり、また、同一診断名であっても画一された治療法だけではなく、いくつかの治療法が存在する。したがって、男性不妊症の中で生殖補助技術の関与、意義は診断や治療法ごとに異なっていることが考えられ、今回、男性不妊症の中でも診断あるいは治療法別に生殖補助技術の実態、成績を調査した。この結果から、診断・治療法ごとの生殖補助技術のあり方を検討する資料としたい。

B. 研究方法

班員研究者施設 10 施設に、射精障害症例に関する詳細な記載用紙を配布し、共通するフォーマットで症例を集計した。集計用紙を回収、各項目ごとに解析を行った。なお、症例集計用紙には個人名を記載せず、個人情報としては集積されないように配慮した。

C. 研究結果

集積された症例は 7 施設から 38 症例であった。患者平均年齢は 36.5 歳（22-50）、パートナーの平均年齢は 32.1 歳（23-44）であった。不妊期間は平均 54.8 月（1-165）であり、長い傾向であった。原疾患としては薬剤性 6 例、外傷 4 例、糖尿病 2 例が多く、他は原因不明であった。障害の程度としては“射精あり”が 21 例、“射精なし”が 17 例であった。射精ありの内訳は、“マスターベーションで射精可能”13 例、“不可能”8 例であり、射精なしの内訳は、“射