

男性不妊症の診断と治療

広島市立安佐市民病院泌尿器科

三田耕司

2017.4.13

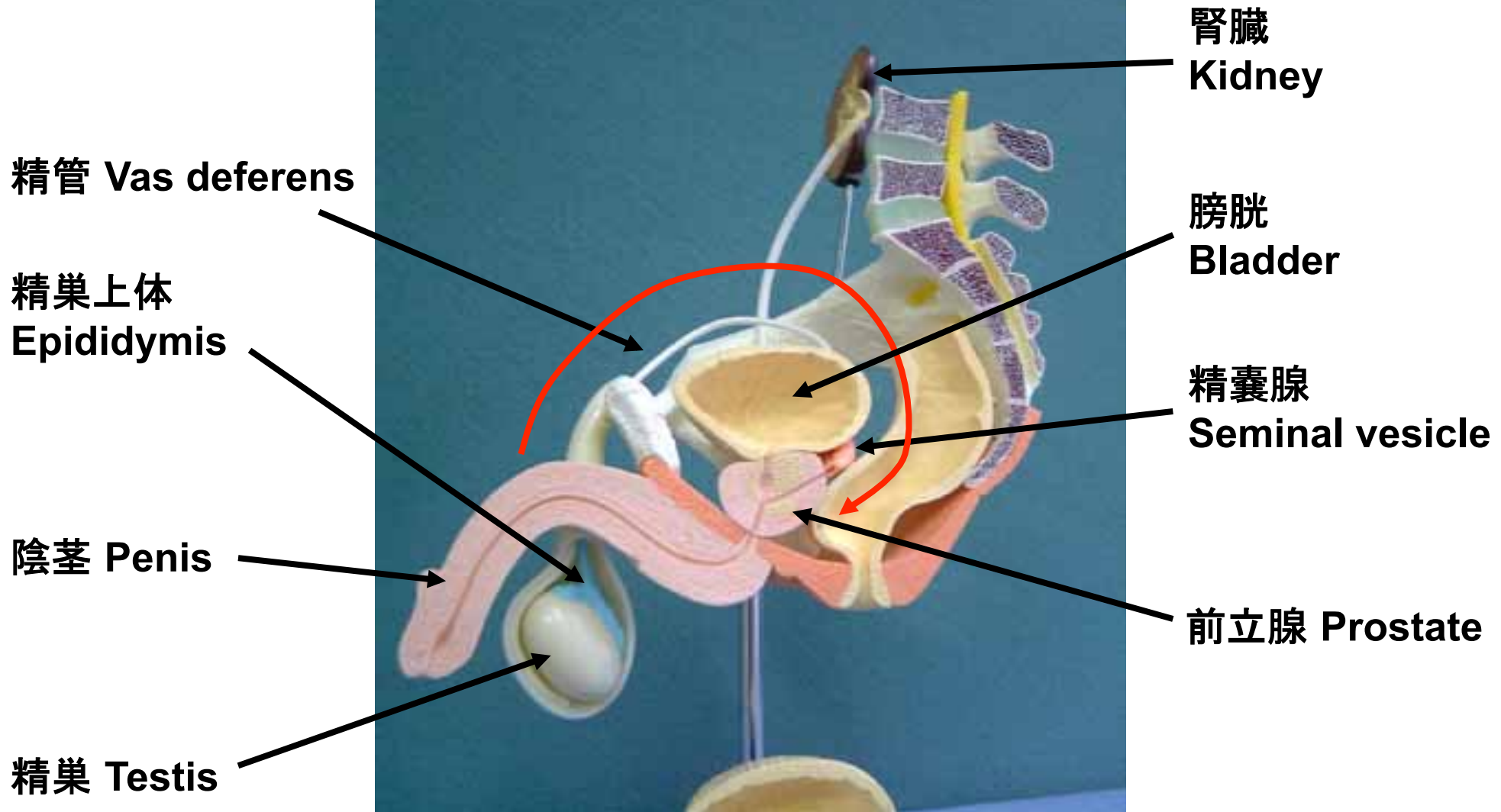
本日のAgenda

(1) 男性不妊症の疫学と病因

(2) 男性不妊症の検査

(3) 男性不妊症の治療

男性性器



男性不妊症 Male infertility

疫 学

定義: 避妊することなく通常の性交を1年間
(12ヶ月)継続的に行っているにもか
かわらず妊娠のない状態。

原発性(1次性): 精巣自体に原因あり

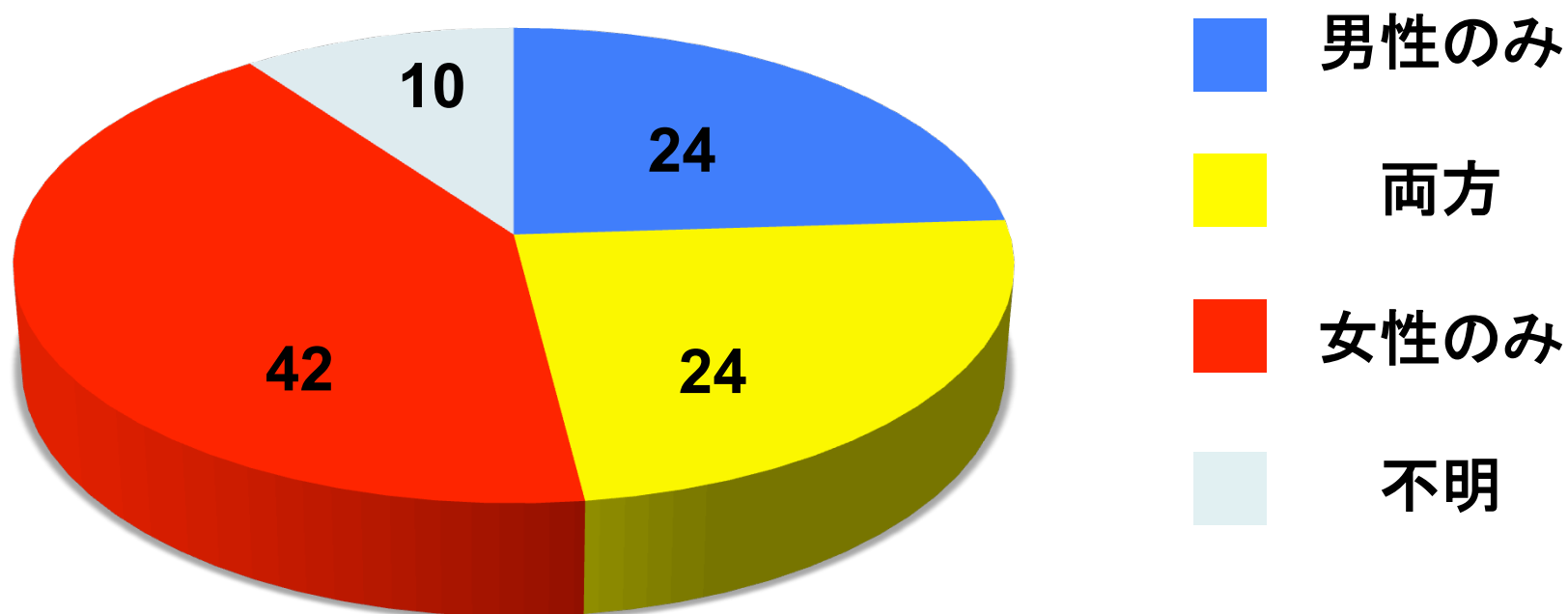
➡ **Hypergonadotropic Hypogonadism**

続発性(2次性): 視床下部や下垂体に原因あり

➡ **Hypogonadotropic Hypogonadism**

不妊の要因

挙児希望のカップルの10～15%が不妊
生殖年齢男性の0.5～1%が無精子症



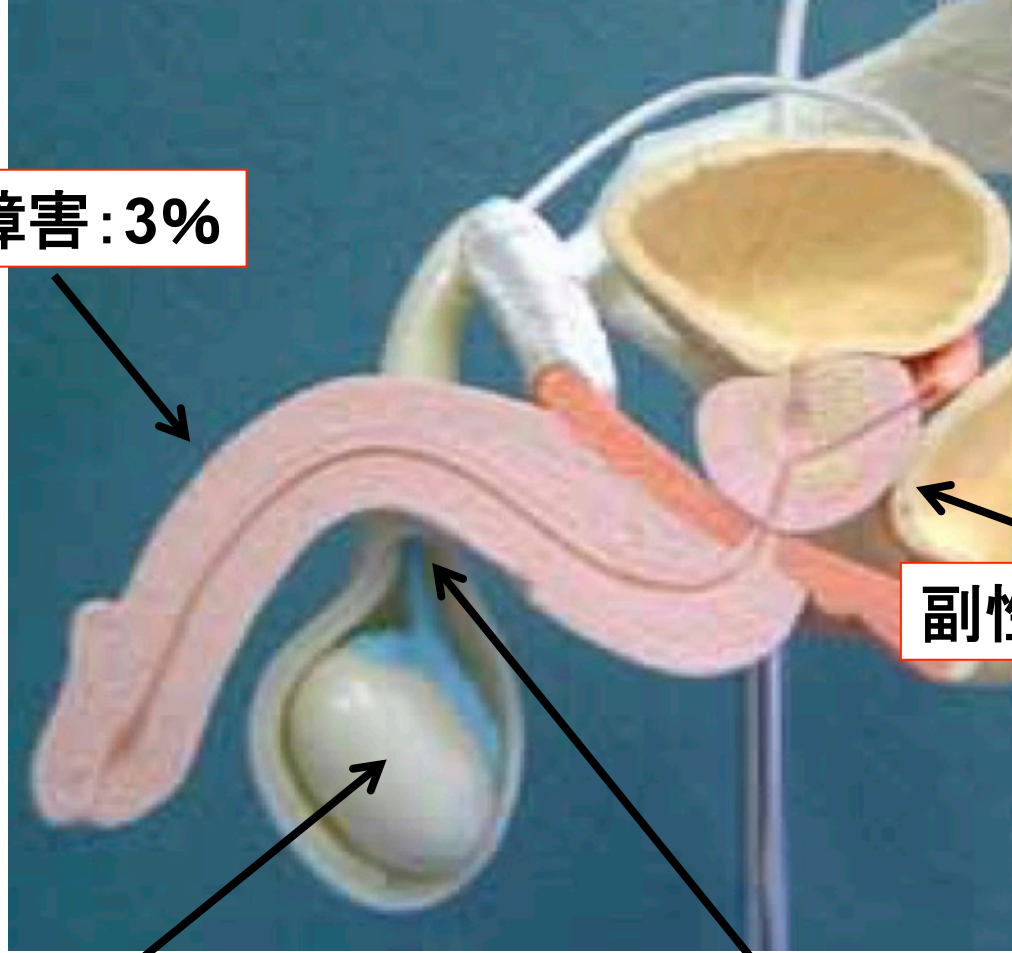
男性不妊の原因

性機能障害: 3%

副性器機能障害: 2%

造精機能障害: 90%

精路通過障害: 5%



男性不妊の原因となりうる疾患

◆ 造精機能障害

染色体異常

流行性耳下腺炎による精巣炎

精索静脈瘤

停留睪丸

放射線被曝

◆ 精路通過障害

精巣上体炎

精管欠損、精管狭窄

鼠径ヘルニア手術による精管結紮

射精管閉塞

◆ 副性器機能障害

前立腺炎

◆ 性機能障害

逆行性射精・腔内射精不能

勃起不全

本日のAgenda

(1) 男性不妊症の疫学と病因

(2) 男性不妊症の検査

(3) 男性不妊症の治療

1) 問 診

不妊歴、既往歴
生殖毒性
性機能

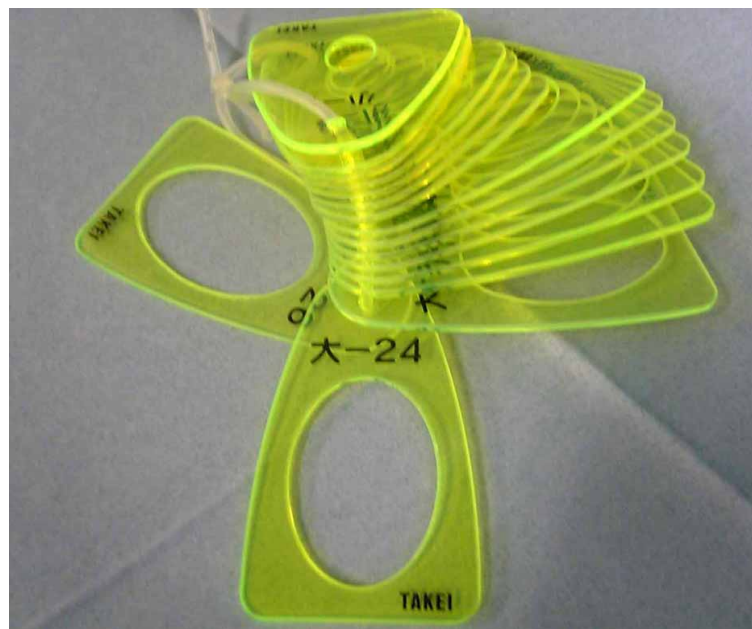
手術既往

家族歴
精巣疾患
感染症
特定疾患

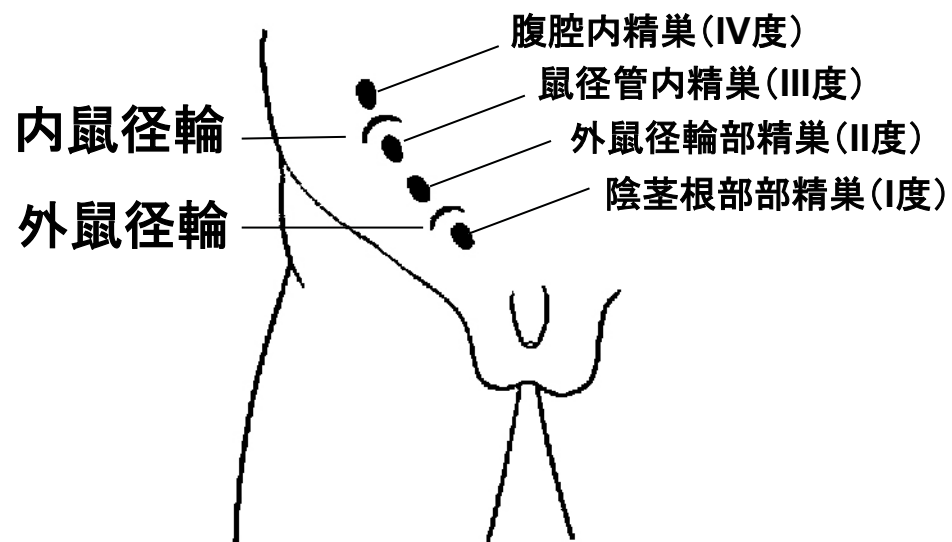
妊娠歴、パートナーの評価、全身疾患
化学物質、薬物、放射線
性欲、勃起、射精
性交の頻度、マスターベーションの頻度
鼠径ヘルニア、精巣腫瘍手術、後腹膜リンパ節、骨盤内手術
嚢胞性線維症
停留精巣、精巣外傷、精巣捻転
ムンプス、性病（淋病、クラミジア）
慢性呼吸器疾患（Kartagener症候群）、
嗅覚障害（Kallmann症候群）

2) 理学的所見

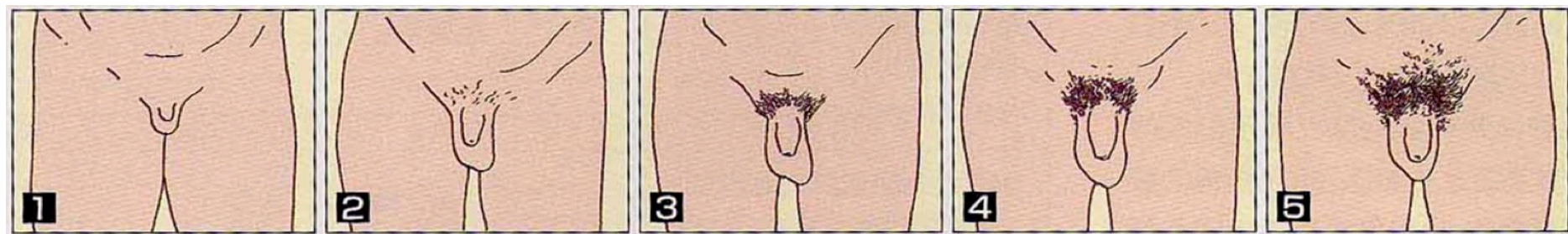
精巢容量



停留精巢の分類



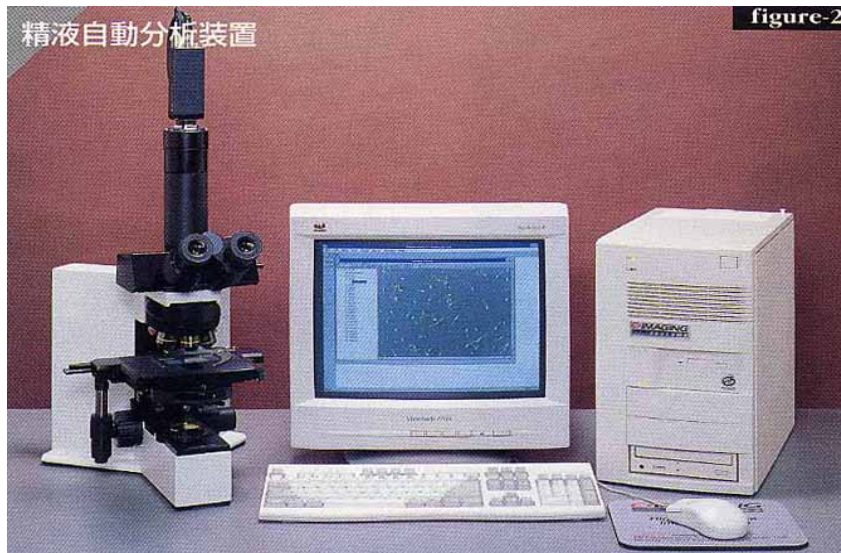
恥毛と陰茎(タナー分類)



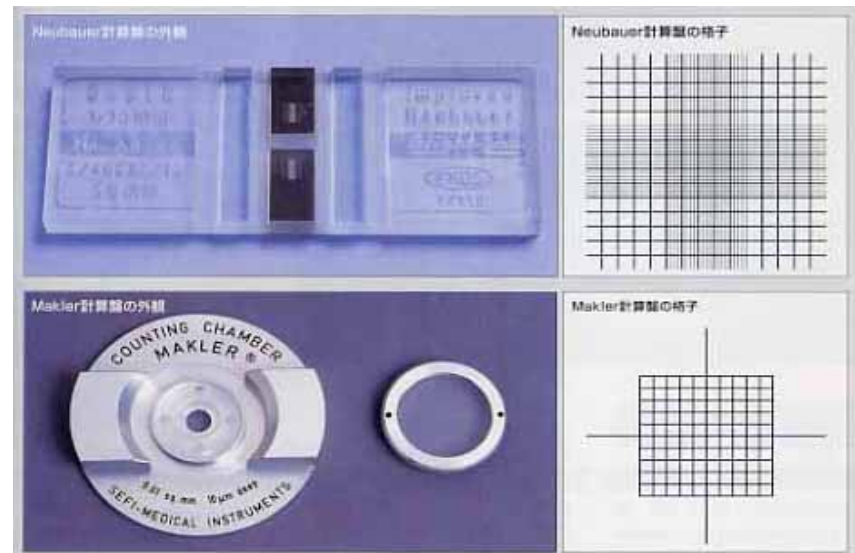
3) 精液検査

- 1) 2-7日の禁欲後、1時間以内に検査
- 2) 精液量は重量法により測定
- 3) 精液濃度と精子運動率は別々に測定
- 4) 精液濃度の測定には精子を不動化し適切な倍率に希釈し血球計算板で行う
- 5) 精子運動率測定はスライドガラスに載せカバーガラスで覆い400倍の顕微鏡下に行う
- 6) 正常形態率はDiff-Quikで染色した後strict criteriaの形態分類に準拠する

自動分析装置



精液検査(計算板)



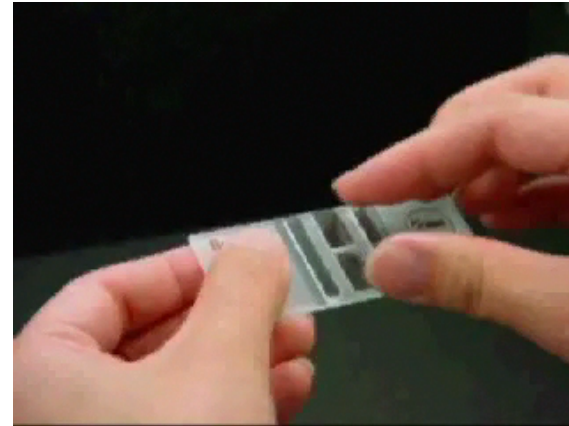
精液の取り扱いおよび測定

精液の液状化



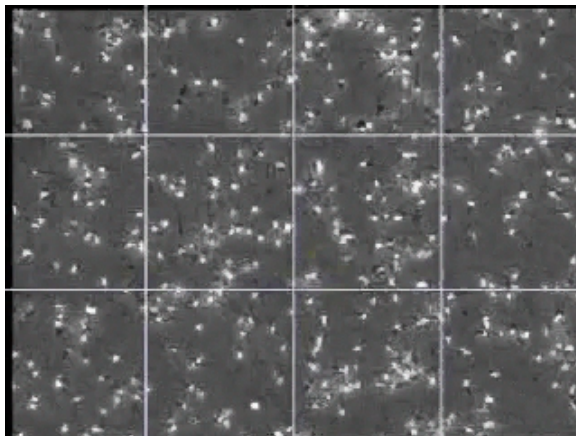
精液検査標準化ガイドラインより

計測板への滴下



精液検査標準化ガイドラインより

精子数と運動率



精液検査標準化ガイドラインより

精子の形態



精液検査標準化ガイドラインより

精子運動率測定

液化後混和して均一化した後に10 μ Lの精液をスライドグラスに乗せカバーグラスで覆い400倍の顕微鏡下で少なくとも200個以上の精子を観察し3つのタイプに分類する。

室温または37℃に温めた顕微鏡ステージでPR+NP率またはPR率を反復して測定し平均値で評価する。

1) 前進運動精子: PR (progressive motile)

急速緩慢など運動速度とは関係なく活発に直線的または大きな円を描くように動いている精子

2) 非前進運動精子: NP (non progressive motile)

前進性を欠いたさまざまな運動性を示す精子。小さな円を描くように動く。頭部の位置が変わらない程度の尾部の運動性、鞭毛運動のみが見られる精子

3) 不動精子: IM (inmotile)

動きがみられない精子

精子濃度測定

精液を1%ホルマリンまたは0.1%TritonX-100で適切な倍率に希釈し、血球計算盤を用い200倍または400位の位相差顕微鏡で計測する。

精子を認めない場合は精液を3,000g, 15分間遠心分離して精子の有無を確認する。

精子形態評価

スライドグラス上に精液塗抹標本作製し、Papanicolaou染色を行い評価する。Diff-Quik染色が一般によく用いられる。Krugerのstrict criteriaで分類する方法が推奨されている。

卵円形の頭部を示し先体が40%-70%を占め、頸部、中片部、尾部に異常を認めず、中片部細胞小滴が頭部の半分以下の場合、正常形態と判断する。

精子生存率評価

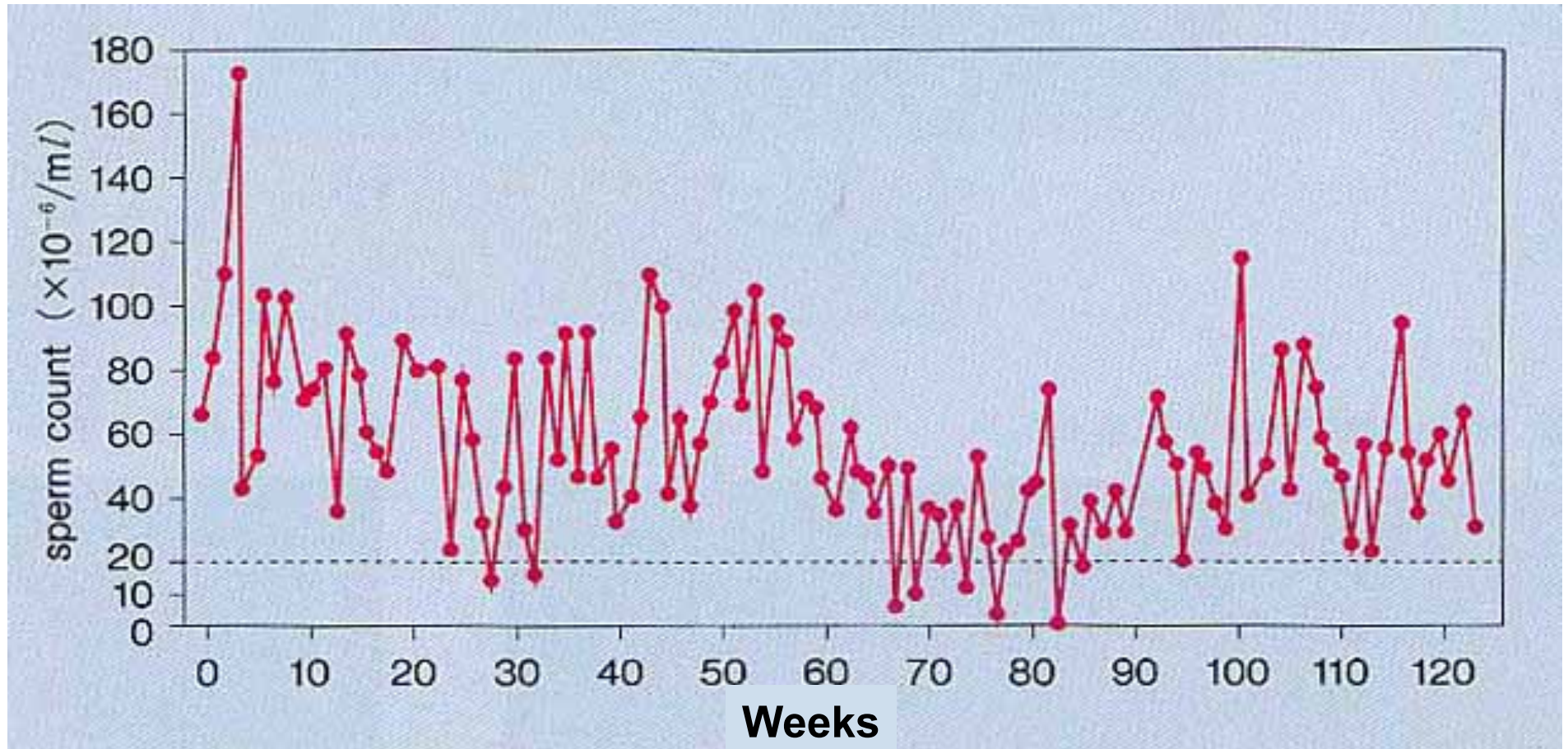
不動精子が50%以上の場合は、精液とエオジンY液を等量スライドグラス上で混和しカバーグラスで覆い400倍で顕鏡する。無染のものを生存精子、赤く染まるものを死滅精子と判定し生存率を算出する。

精液中の白血球の検出

顕微鏡による観察のみでは白血球と未熟な精細胞を鑑別することが困難なため、ペルオキシダーゼ染色で茶染した顆粒球細胞を血球計算盤を用いて200倍で顕鏡する。 1×10^6 個/ml以上の白血球を認める場合、膿精液症と診断する。

同一人物の精液所見

精液所見は変動するため3ヶ月以内に2回以上の検査が推奨される



精液所見基準値(WHO 第5版)

	正常下限値
精液量(ml)	1.5ml
pH	≥ 7.2
精子数($10^6/\text{ml}$)	15
総精子数(10^6)	39
総運動率(%)	40
前進運動率	32%(PR) 40%(PR+NP)
生存率(%)	58
正常形態率(%)	4
白血球数($10^6/\text{ml}$)	<1.0

PR: progressive motile(前進運動精子)

NP:non-progressive motile(非前進運動精子)

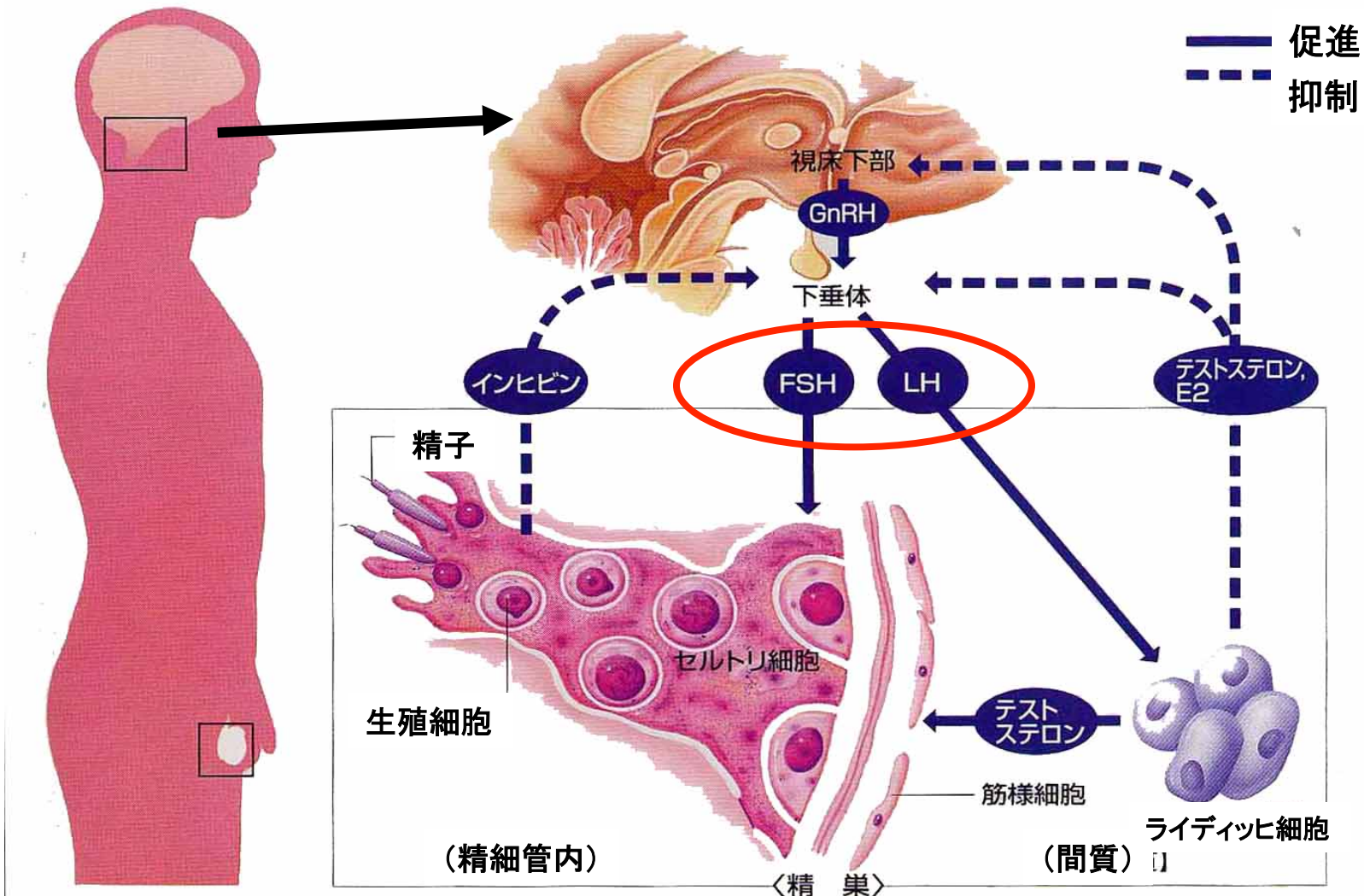
精液性状に関する表現

正常精液	Normozoospermia	全項目が基準値以上
乏精子症	Oligozoospermia	精子濃度が $15 \times 10^6/\text{ml}$ 未満
不定型無精子症	Cryptozoospermia	新鮮精液中に精子が存在しないが遠心分離により認められる
無精子症	Azoospermia	精液中に精子が存在しない
精子無力症	Asthenozoospermia	PRが32%未満、またはPR+NPが40%未満
奇形精子症	Tetratozoospermia	形態正常精子が4%未満
無精液症	Aspermia	精液を認めない
死滅精子症	Necrozoospermia	生存精子が少なく不動精子が多くを占める
乏無力奇形精子症	Oligoasthenotetrazoospermia	総精子数、前進運動率、正常形態率が全て基準値以下

PR: progressive motile, NP: non-progressive motile

4) 精巣と内分泌環境の関係

figure-4

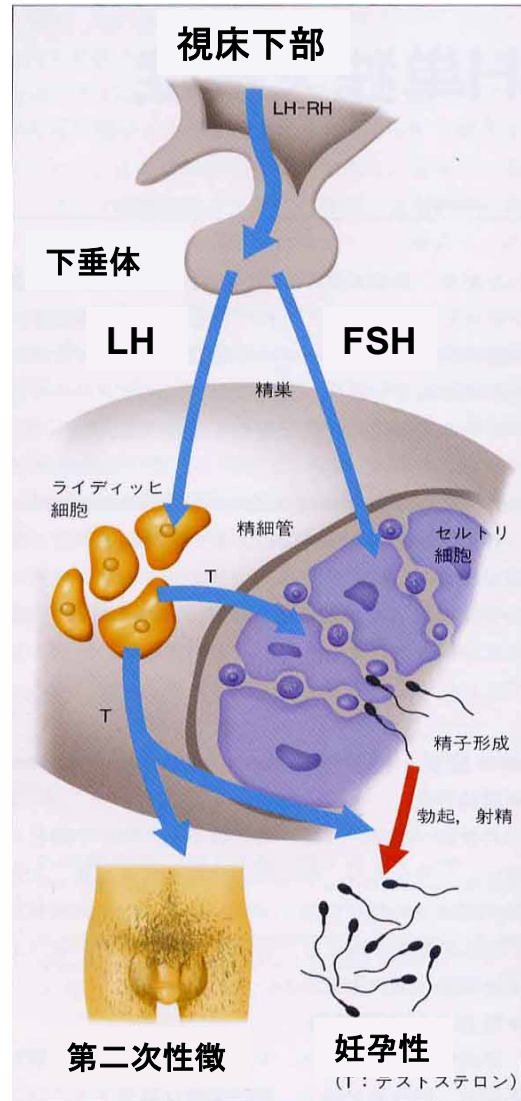


GnRH：性腺刺激ホルモン放出ホルモン LH：黄体形成ホルモン FSH：卵巣刺激ホルモン E2：エストラジオール

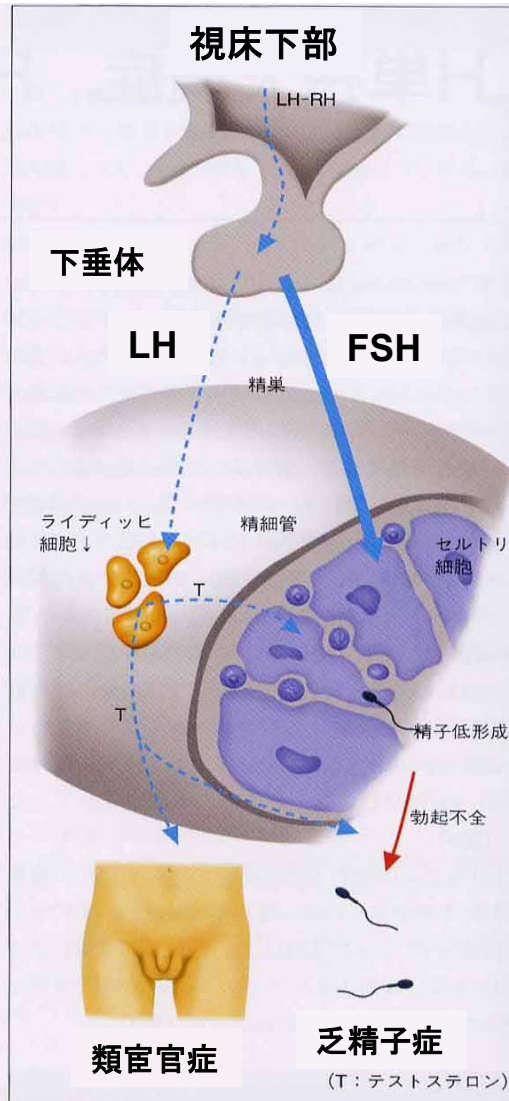
LH欠損症、FSH欠損症

正常

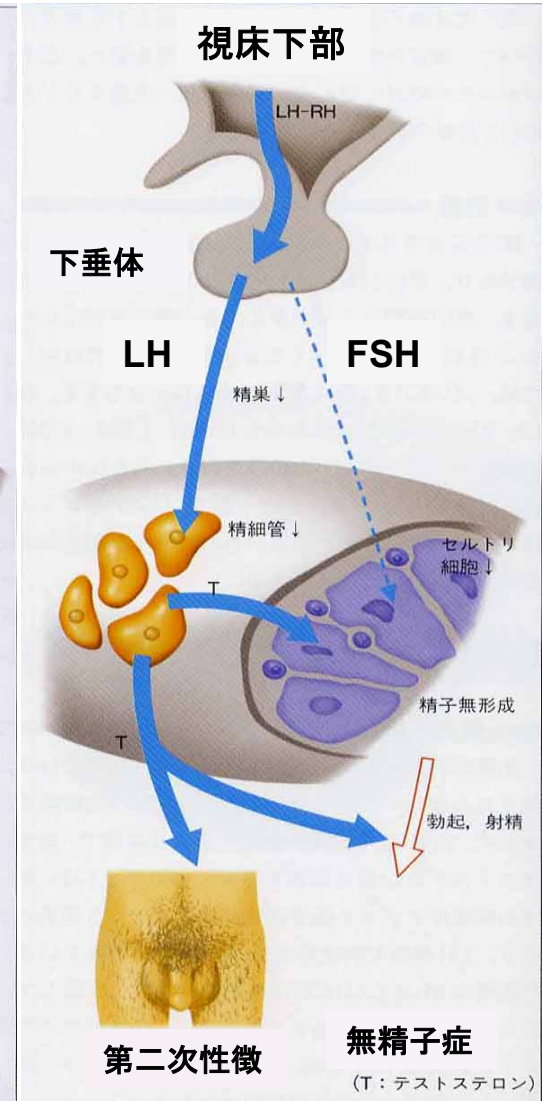
精巣



LH欠損

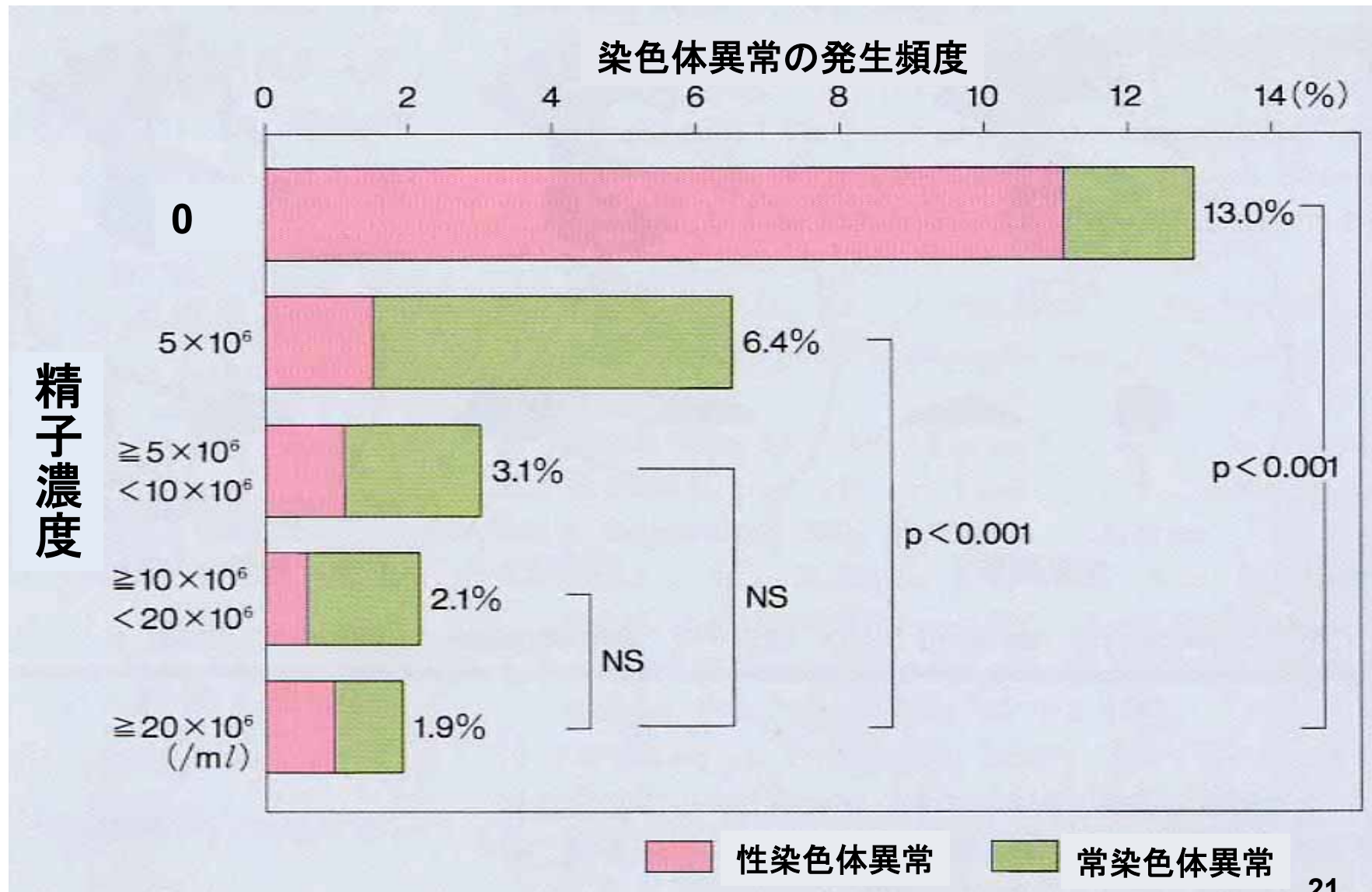


FSH欠損

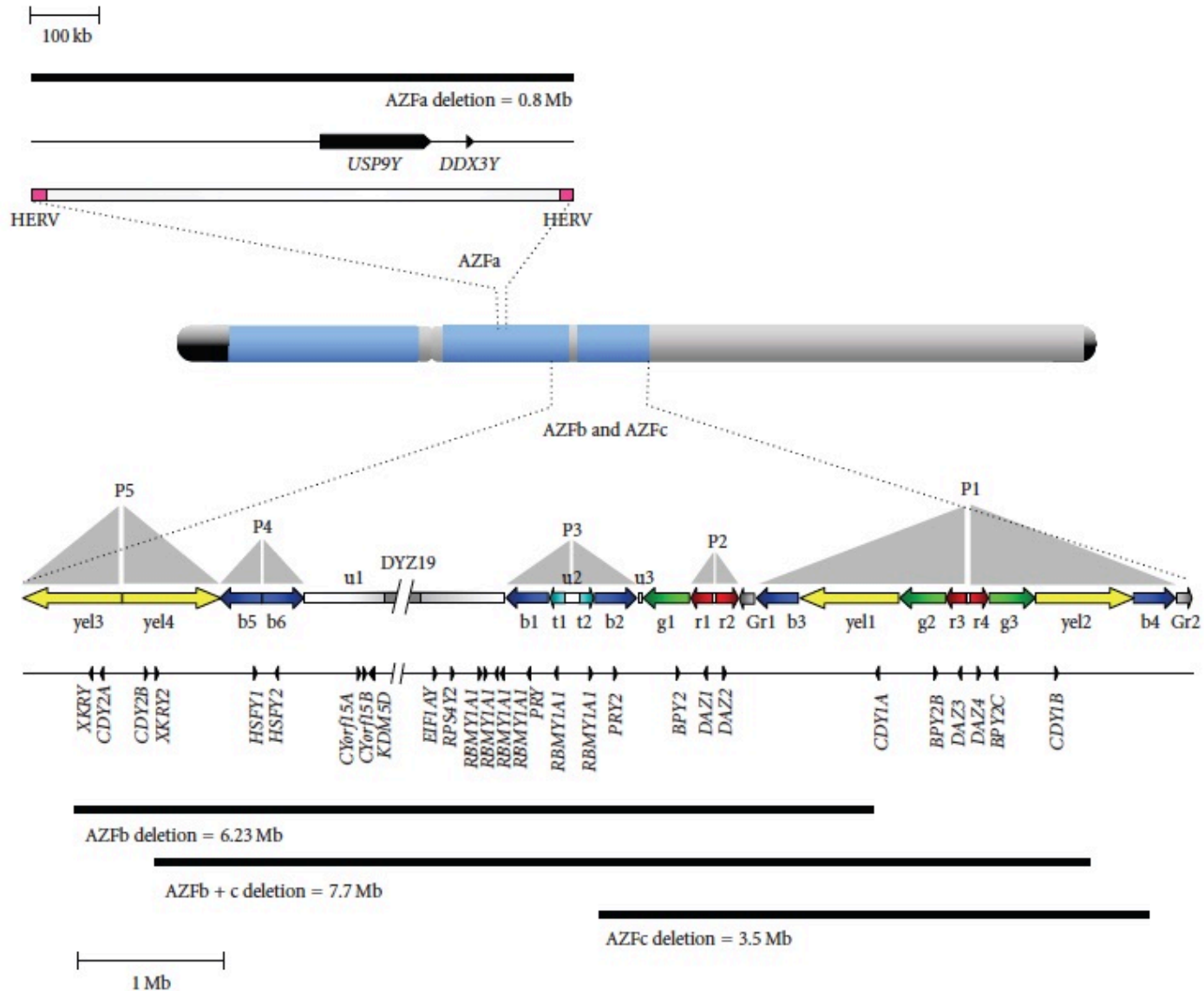


5) 染色体検査

精子濃度との染色体異常



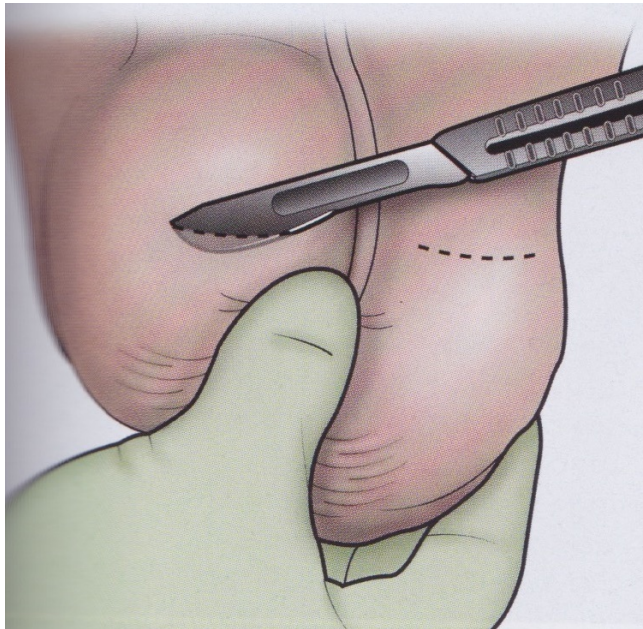
Y染色体微小欠損(AZF): 乏精子症患者の3-5%、無精子症の8-9%



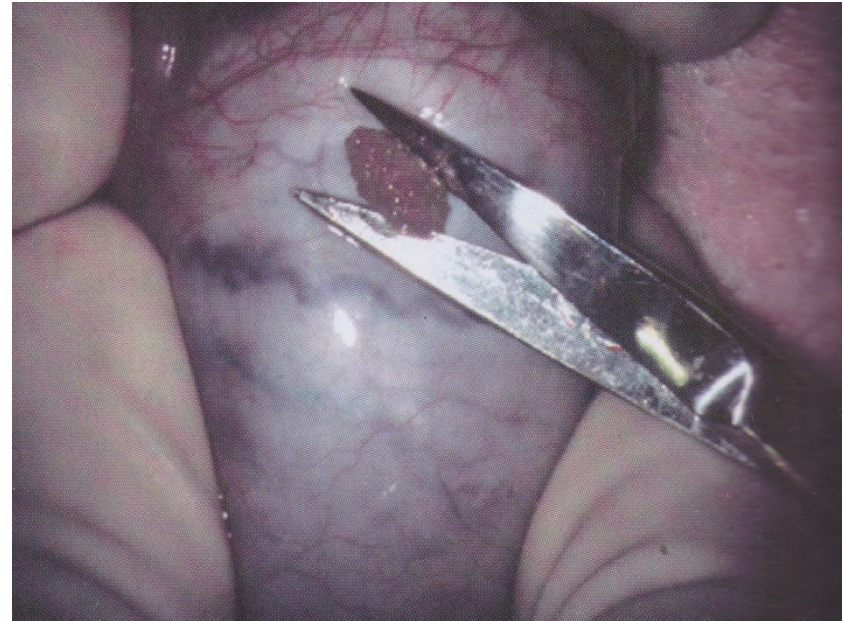
6) 精巣生検

精細胞の評価を行う

陰嚢の切開



Campbell-Walsh Urologyより



Campbell-Walsh Urologyより

精細胞の評価 (Johnson's score)

Johson's score

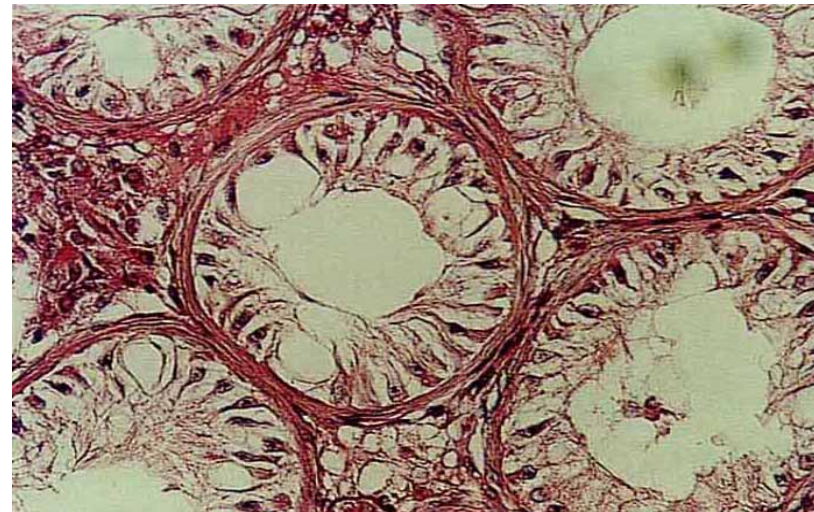
10	多数の精子を認める。精細胞の層が厚く規則正しく配列しており内腔がある
9	多数精子は認めるが精細胞の配列が不規則で内腔が狭い
8	精細管内に精子が5-10
7	精子を認めず精子細胞が多数
6	精子を認めず精子細胞が5-10
5	精子、精子細胞を認めず、精母細胞が多数
4	精子、精子細胞を認めず、精母細胞が数個
3	精粗細胞のみ
2	精細胞がなく、セルトリ細胞のみ
1	ヒアリン、線維成分のみで細胞成分なし

正常精巣組織



新図説泌尿器科学講座より

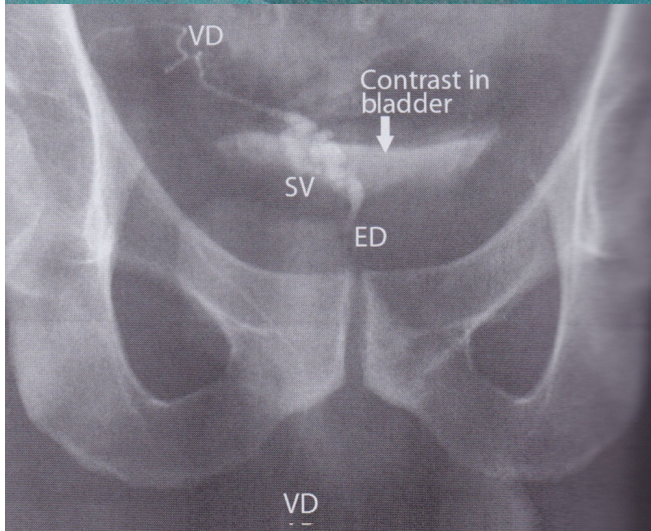
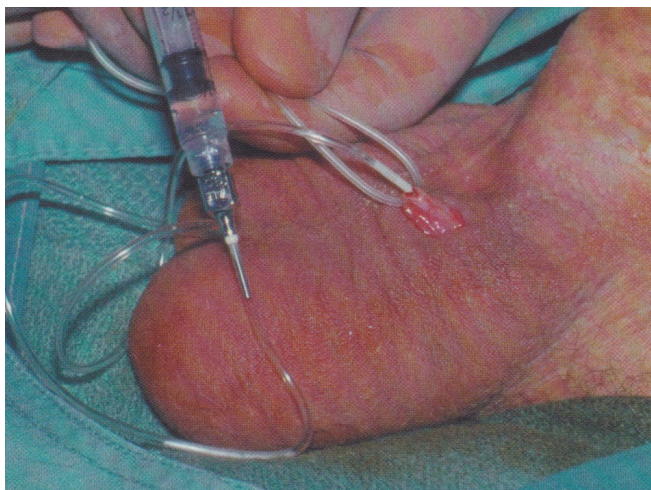
Sertoli cell only syndrome



新図説泌尿器科学講座より

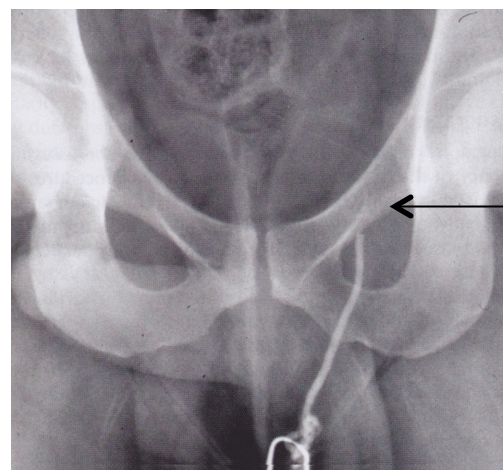
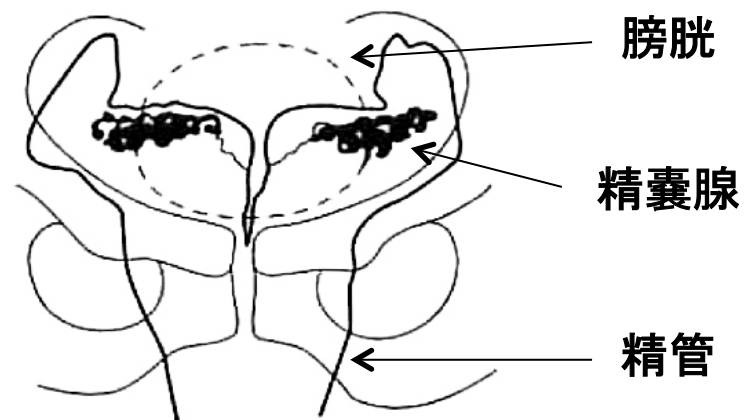
7) 精囊腺・射精管の異常

精管造影



Campbell-Walsh Urologyより

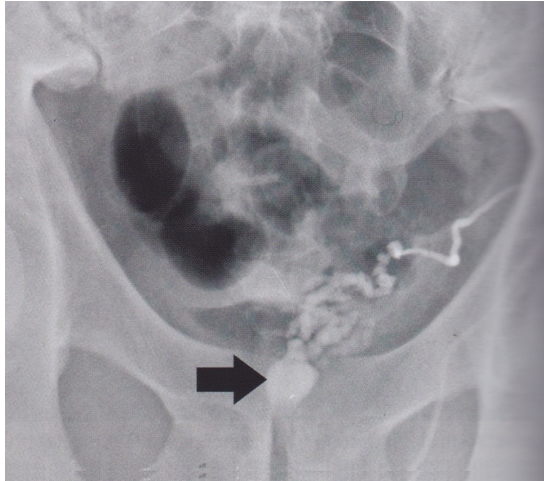
正常精管造影のシエーマ



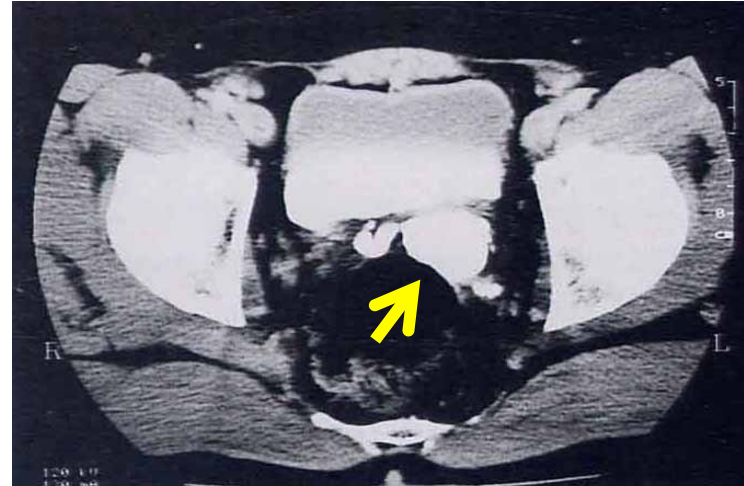
Campbell-Walsh Urologyより

射精管閉塞

射精管閉塞による精嚢の嚢胞状拡張

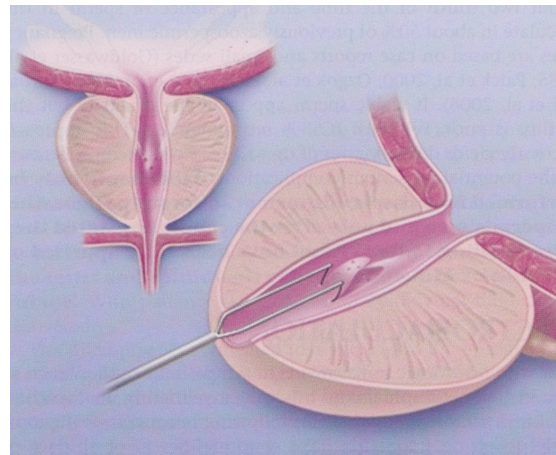


Campbell-Walsh Urologyより



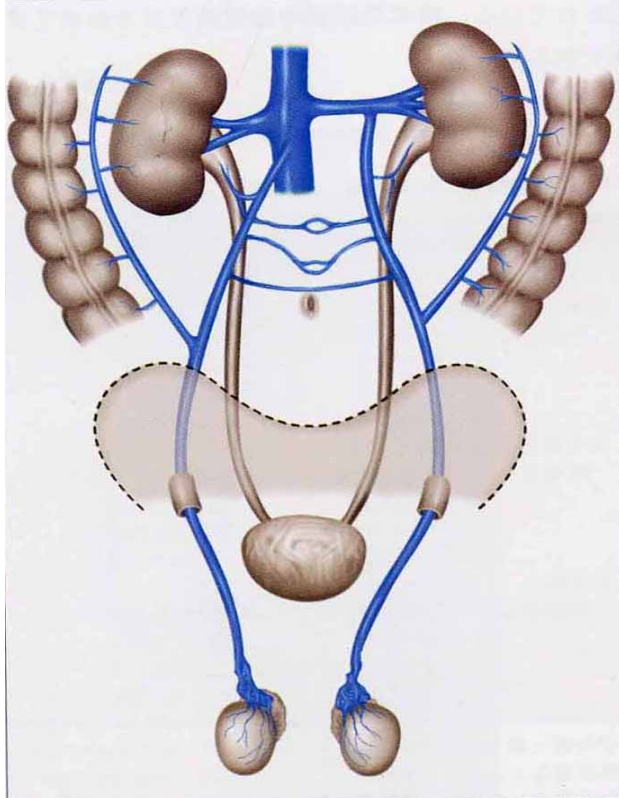
新図説泌尿器科学講座より

経尿道的切開(射精管)

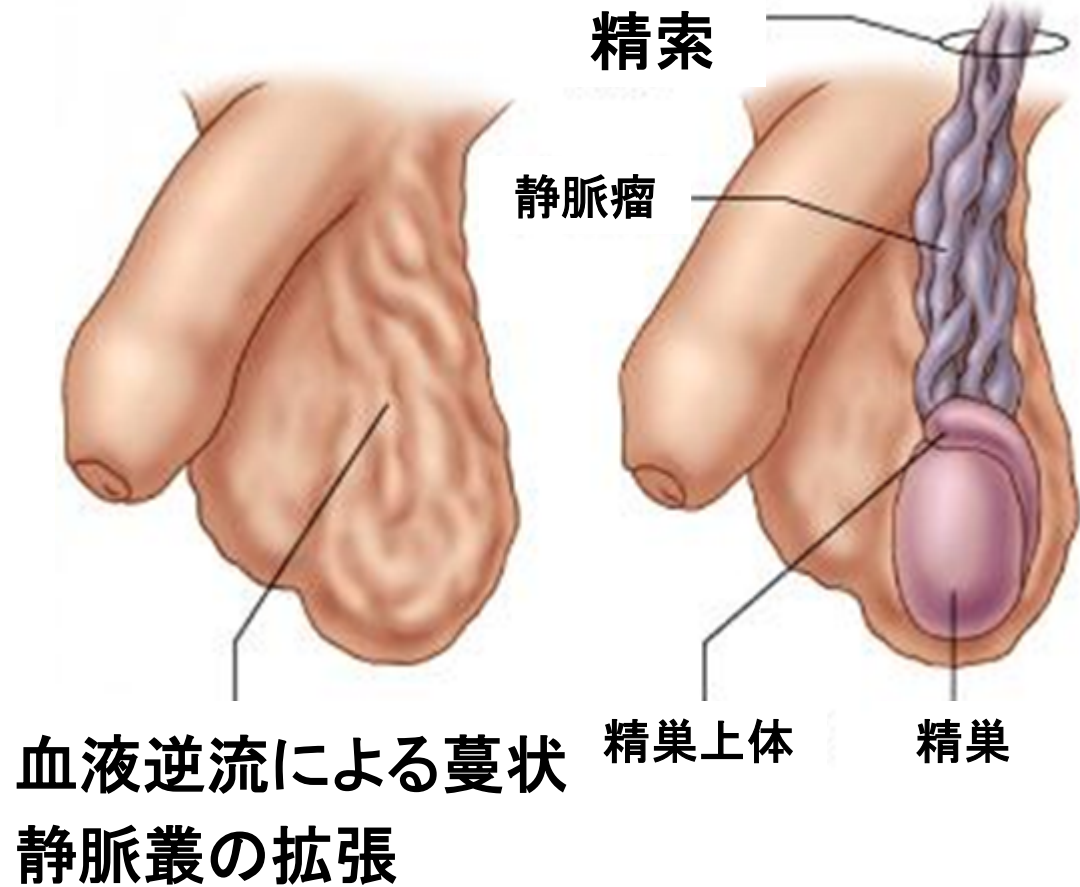


Campbell-Walsh Urologyより

8) 精索静脈瘤



新図説泌尿器科学講座より



精索静脈瘤の分類

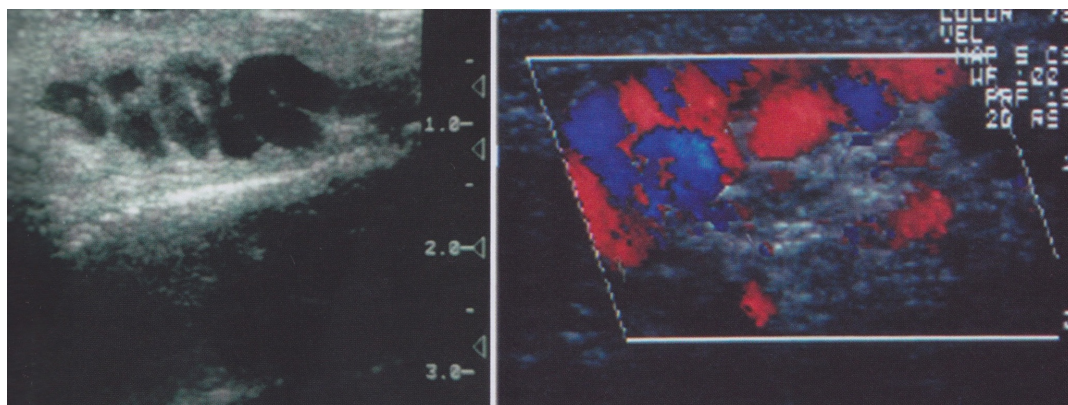
Grade 1: 立位腹圧負荷ではじめて静脈の怒張を触知

Grade 2: 立位で容易に触知できる

Grade 3: 陰囊皮膚ごしに視診で静脈瘤が見える

精索静脈瘤の補助診断

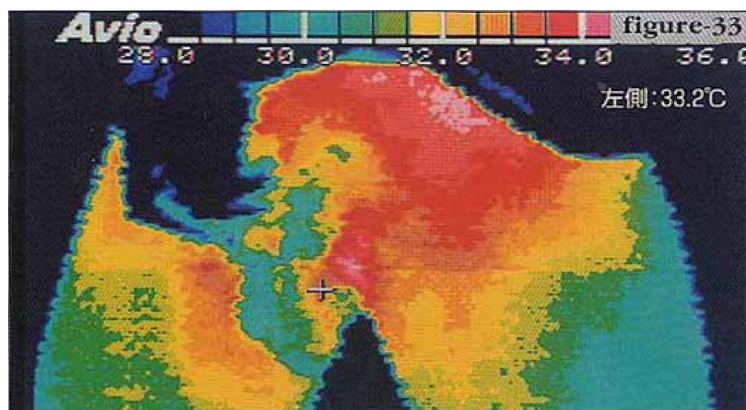
カラードップラー超音波 Color Doppler ultrasound



Campbell-Walsh Urologyより

**Valsalva負荷により
逆流する血流**

サーモグラフィー Thermography



日常診療のための泌尿器科診断学より

**体表の赤外線を検出すること
で陰囊皮膚温を測定する。**

本日のAgenda

(1) 男性不妊症の疫学と病因

(2) 男性不妊症の検査

(3) 男性不妊症の治療

男性不妊症の治療

治療の原則

- ◆ 造精機能改善やEDなどの性交障害の改善を図る
薬物療法
- ◆ 精路通過障害(閉塞性無精子症)や精索静脈瘤に
対する手術療法
- ◆ 生殖補助医療(ART: assisted reproductive
technology)

男性不妊症の治療法

1) 薬物治療

内分泌療法

先天性ゴナドトロピン欠損症

特発性の視床下部-下垂体障害

下垂体腫瘍など

→ hCG製剤、FSH製剤

男性不妊症の治療法

1) 薬物治療

非内分泌療法

活性酸素による精子のDNA障害は正常精子所見不妊男性の5%、異常精子所見不妊男性の25%に認められる

→ビタミン剤、グルタチオン、亜鉛など

漢方薬

乏精子症・精子無力症

→補中益気湯、八味地黄丸、牛車腎気丸など

男性不妊症の治療法

1) 薬物治療

性機能障害に対する薬物療法

勃起不全(ED)の薬物療法として

Phosphodiesterase 5 (PDE5)阻害剤が第一選択。

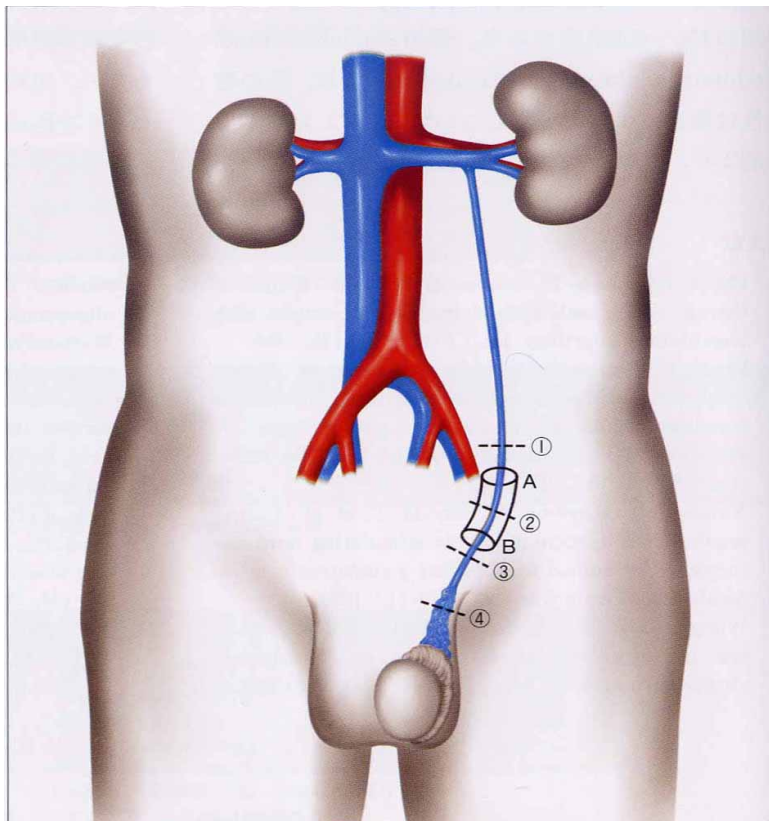
→シルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル

心因性ED

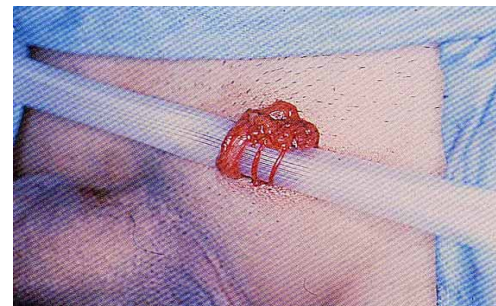
→漢方薬(八味地黄丸・牛車腎気丸など)

2) 外科治療

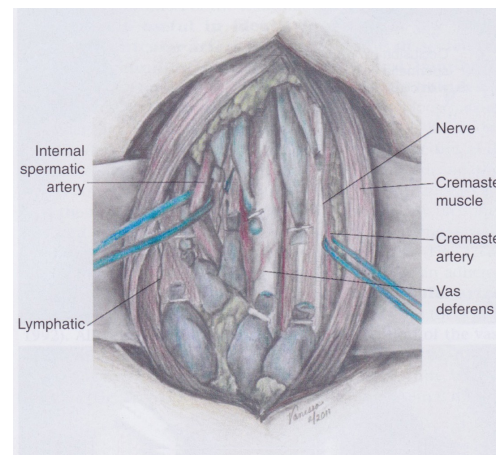
1) 精索静脈瘤に対する精索静脈瘤手術



新図説泌尿器科学講座より



新図説泌尿器科学講座より

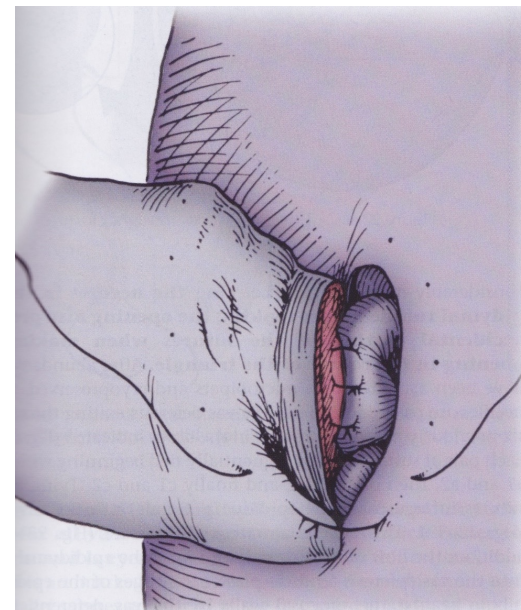
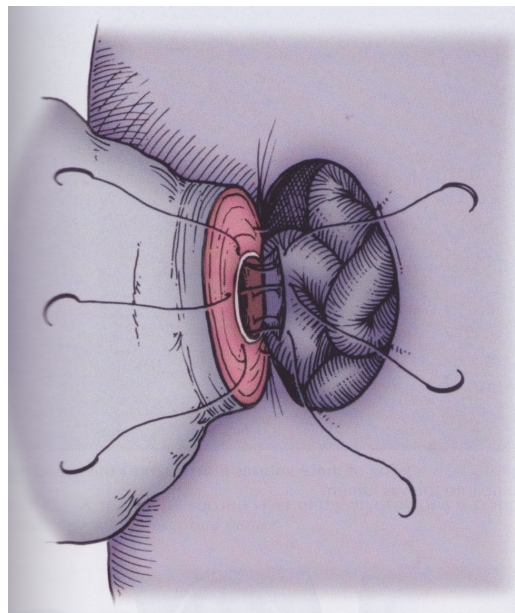
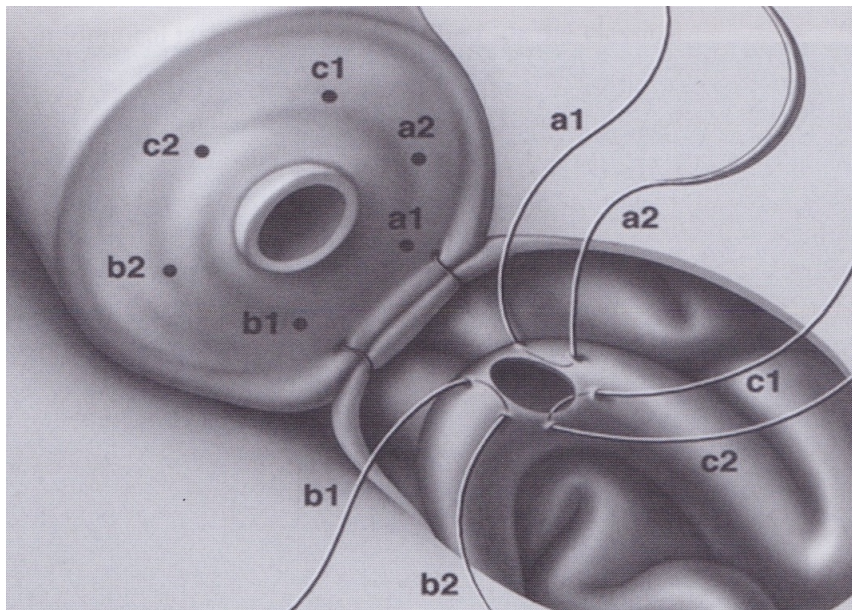


Campbell-Walsh Urologyより

内精索静脈
の結紮

2) 外科治療

2) 精路通過障害に対する顕微鏡下精路再健術

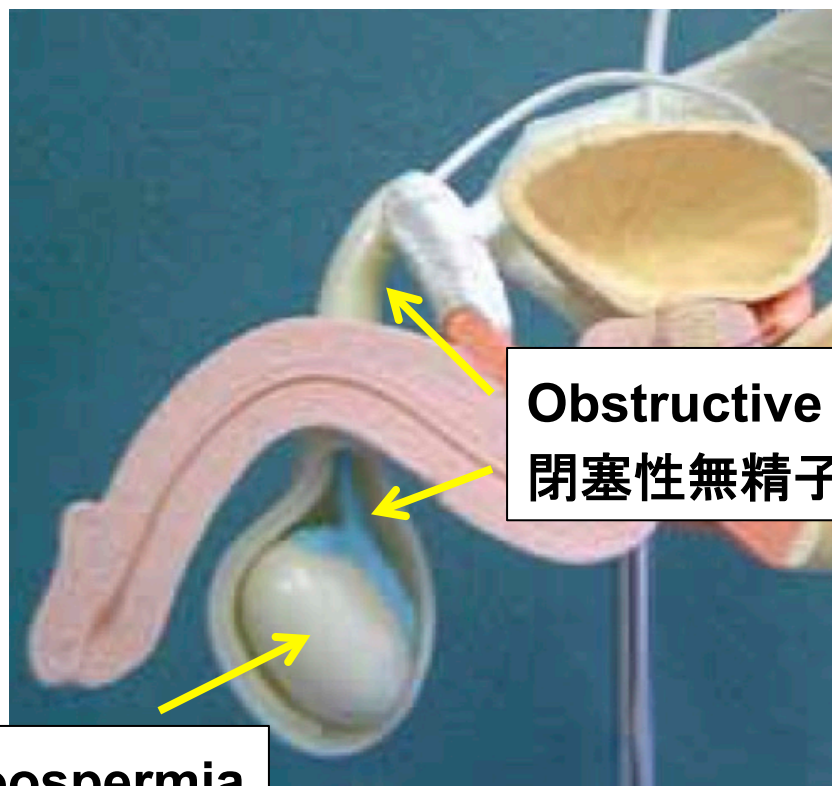


Campbell-Walsh Urologyより

2) 外科治療

3) Assisted reproductive technology(ART) 生殖補助医療

- 無精子症の場合 -



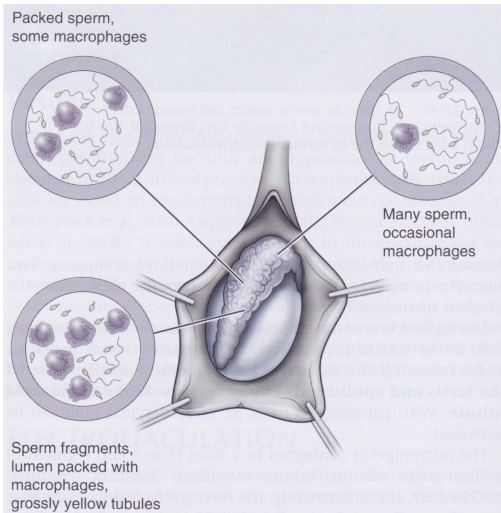
Non obstructive azoospermia
非閉塞性無精子症

Obstructive azoospermia
閉塞性無精子症

閉塞性無精子症に対する精巣上体からの精子採取

精巣上体への穿刺
(MESA: Microsurgical
epididymal sperm aspiration)

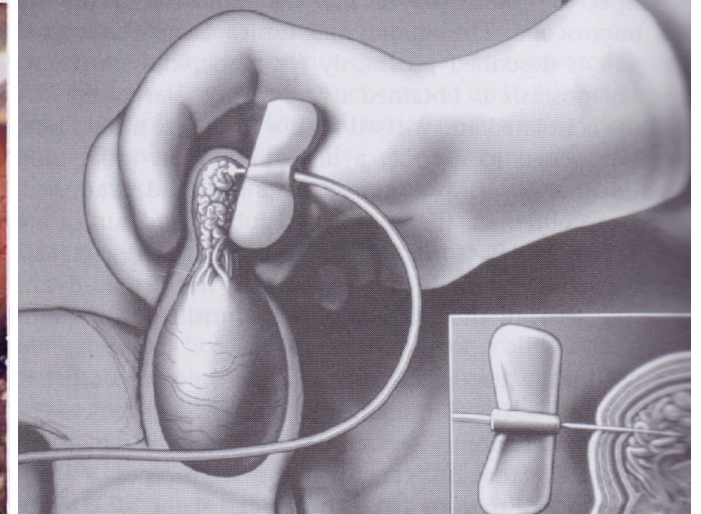
経皮的な精巣上体への穿刺
(PESA: Percutaneous
epididymal sperm aspiration)



Campbell-Walsh Urologyより



新図説泌尿器科学講座より



Campbell-Walsh Urologyより



Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)へ

非閉塞性無精子症に対する精巣内精子採取 Testicular sperm extraction (TESE)

Microdissection (MD) TESE



新図説泌尿器科学講座より



Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)へ

Klinefelter syndrome (47, XXY)における治療成績

Success of Testicular Sperm Injection and Intracytoplasmic Sperm Injection in Men with Klinefelter Syndrome

Jonathan D. Schiff, Gianpiero D. Palermo, Lucinda L. Veeck, Marc Goldstein, Zev Rosenwaks, and Peter N. Schlegel

J Clin Endocrinol Metab. 90 Nov: 6263-6267, 2005

TABLE 3. Comparison of the largest published series of TESE procedures performed on patients with Klinefelter syndrome

Ref.	Mean age (yr)	Mean FSH (IU/liter)	No. of TESE procedures	Successful sperm retrievals (%)	Clinical pregnancies
Friedler <i>et al.</i> (10)	28.7	38.3	12	5 (41.7)	4 of 10 cycles
Levron <i>et al.</i> (11)	Not reported	26.1	20	8 (40.0)	4 of 8 cycles
Vernaev <i>et al.</i> (15)	29.5	31.2	50	24 (48)	Not reported
Present series	32.8	33.2	54	39 (72)	22 of 39 cycles
Totals	37.6	32.2	136	77 (56)	30 of 57 cycles

クラインフェルター症候群など染色体異常のある患者の精
巣からも採精で受精・妊娠が可能

Take Home Message

(1) 男性不妊症の疫学と病因

男性側の原因は約50%。

造精機能障害が約90%を占める。

(2) 男性不妊症の検査

問診、理学的所見、精液検査、内分泌検査、染色体検査。無精子症例では精管造影、精巣生検の検討。

(3) 男性不妊症の治療

薬物療法：内分泌療法・非内分泌療法

手術療法：精索静脈瘤に対する手術・精路再建術

生殖補助医療(ART)：精巣上体・精巣からの精子採取