特発性精索静脈瘤

第1報 睾丸機能について

	奥	山	明	彦
大阪大学医学部泌尿器科学教室	武	本	征	人
(主任: 園田孝夫教授)	板	谷	宏	彬
	水	谷	修	太 郎
市立芦屋病院泌尿器科	吉	田	隆	夫
(部長: 宮川光生博士)	小	出	卓	生
	宮	川	光	生
大阪大学医学部癌研究施設腫瘍代謝部門	松	本	圭	史
(主任: 松本圭史教授)				

IDIOPATHIC VARICOCELE

Report 1. Testicular Function

Akihiko Okuyama, Masato Takemoto, Hiroaki Itatani and Shutaro Mizutani

Department of Urology, Osaka University Hospital

(Director: Prof. T. Sonoda)

Takao Yoshida, Takuo Koide and Mitsuo Miyagawa

Department of Urology, Ashiya City Hospital

(Chief: M. Miyagawa)

Keishi Matsumoto

Institute for Cancer Research, Osaka University Medical School

(Director: Prof. K. Matsumoto)

Seventeen cases of varicocele with disturbance of spermatogenesis were studied for volume of bilateral testes, sperm count, histology of bilateral testes, plasma testosterone on HCG (10,000 i.u./M², i.m.), and plasma LH and FSH on LH-RH (100 µg/M², i.m.). Volume of left testis in all cases and right testis in nine cases were lower than that of normal Japanese males. Spermatograms were oligospermia (n=6) and azoospermia (n=11). Histology of bilateral in all cases were from 5 to 9 on Johnsen's score count. In comparison of score count between left and right, left disturbances were more remarkable in seven cases, but inverted pictures were existed in two cases. There was a significant linear correlation between volume of left testis and score count of left testis ($r=0.70$, $p<0.01$). Plasma testosterone and response on HCG were not lower in statistics between normal adult males, but increases on HCG were smaller in cases with low score count than cases with high score count. Plasma LH and FSH, both basal and on LH-RH were not higher in statistics than normal adult males. FSH seemed significant inversed linear correlation with score count from left testis ($r=-0.57$, $p<0.02$).

緒 言

精索静脈瘤のうち特発性のものは頻度が高く, 泌尿器科医が日常の診察で頻繁に遭遇する疾患と考えられるが¹⁰⁾, 本症の臨床上的問題の一つとして, 以前より造精障害の合併が指摘されている¹²⁾. 我々は造精障害を有する特発性左側静脈瘤17例について, 睾丸機能を知ること

を目的に, 両側睾丸容積の測定, 精液検査, luteinizing hormone releasing hormone (以下 LH-RH と略す) 負荷テスト, human chorionic gonadotropin (以下 HCG と略す) 負荷テストおよび両側睾丸生検術を行い, 2, 3の知見を得たので述べてみたい。

対 象

昭和50年10月より昭和52年6月までの間、不妊を主訴として大阪大学医学部附属病院、および市立芦屋病院を訪れた男子のうち、左側に精索静脈瘤を認め、精液検査にて乏精子あるいは無精子の所見をみた24~40歳の17例を対象とした。いずれも尿路性器結核、睾丸炎および熱性疾患の既往を有さず、一般検尿、排泄性腎盂レ線像および尿道膀胱レ線像に異常所見無く、末梢血リンパ球培養にて常染色体、性染色体ともに正常である。

方 法

立位にて静脈瘤の程度をⅠ度からⅢ度までに分類⁹⁾，患側，反対側睾丸容積は触診にて睾丸標準計測器（武井医科光器製作所製）より求めた¹⁹⁾。精液検査は1週間の間隔で3回施行，1ml中の精子数はその平均値を用いた。1×10⁶/ml以上40×10⁶/mlを乏精子，1×10⁶/mlに満たぬものを無精子とした²³⁾。安静下に採血し，血中 testosterone（以下Tと略す），luteinizing hormone（以下LHと略す），および follicle stimulating hormone（以下FSHと略す）を求めたのち，合成 LH-RH（第一製薬提供，DB 2021）を体表 1m² 当り 100μg を静脈内負荷し，負荷後15分，30分，60分，120分に採血し，血中 LH，FSH を求めた。LH-RH 負荷テスト終了直後 HCG（帝國臓器製，ゴナトロピン）を体表 1m² 当り 10,000 単位を筋内内負荷し，負荷後4日目（約92時間後）に採血し，血中Tを求めた。また睾丸生検術は左側のみ施行した1例の他は全例両側に施行した。陰嚢部小切開にて得た切除組織は，Bouin 氏液に固定後ヘマトキシリン，エオジンにて染色，検鏡したが，精細管の障害程度については Johnsen の testicular biopsy score count にもとづき10段階に分類した¹⁵⁾。コントロールとして，正常

なる精液所見を有する男子9名を選択し，上記の要領で LH-RH 負荷テストおよび HCG 負荷テストを施行した（Table 1）。検体は血清分離後，-20~30℃に凍結保存し，血中 LH，血中 FSH は2抗体法による radioimmunoassay 法にて²⁶⁾，また血中Tも radioimmunoassay 法にて求めた²⁹⁾。

結 果

- 1) 精索静脈瘤の程度：Ⅱ度7例，Ⅲ度10例であり，年齢との関係を検討すると，30歳以前では9例中Ⅱ度5例（56%），Ⅲ度4例（44%）とⅡ度が過半数を占めるのに対し，31歳以降では8例中Ⅱ度2例（25%），Ⅲ度6例（75%）と逆にⅢ度が過半数を占める（Table 2）。
- 2) 患側，反対側睾丸容積：患側睾丸はいずれも正常下限以下であり，特に6例（症例3，7，8，9，13，14）では正常平均値の1/2以下と萎縮が著明であつた。反対側睾丸については13例が正常下限以下であり，特に患側睾丸の萎縮が著明であつた6例中4例（症例3，8，13，14）では，正常平均値の1/2かそれ以下と患側同様に萎縮が著明であつた。患側，反対側を比較検討すると12例は患側が小さく，反対側が小さいものは認められなかつた。精索静脈瘤の程度と患側睾丸容積との関係を比較検討したところ，特に睾丸の萎縮が著明なものはⅢ度のものが多くみられ，またⅡ度のものでは軽度萎縮のものが多くみられた。年齢と患側，反対側睾丸容積を比較検討したが，加齢に応じた萎縮傾向は認められなかつた（Table 2）。
- 3) 精子数：11例は無精子所見であり，また精子の認められるものもすべて乏精子所見である。精子の認められるものは患側，反対側とも睾丸の萎縮が軽度である

Table 1 Normal Adult Males (n=9)

Case	Age	HCG test (T. ng/ml)		LH-RH test (LH, FSH mIU/ml)			
		Basal T.	on HCG	Basal LH	Maximum LH	Basal FSH	Maximum FSH
1	26	4.0	8.8	16	32	14	18
2	26	5.9	8.4	23	59	28	56
3	26	8.5	13.9	6	37	10	48
4	27	8.1	11.8	29	86	28	76
5	27	2.8	8.4	12	42	22	30
6	28	3.1	7.4	10	26	6	12
7	29	3.3	9.0	22	38	18	26
8	30	4.5	8.9	26	52	12	18
9	30	4.6	7.3	23	38	32	38

Table 2 Idiopathic Varicocele (n=17)

Case	Age	Grade	Volume of Testes		Sperm count (×10 ⁶ /ml)	Histology of Testes		HCG Test.(T. ng/ml)		LH-RH Test (LH, FSH mIU/ml)			
			Lt	Rt		Lt	Rt	Basal T.	on HCG	Basal LH	Maximum LH	Basal FSH	Maximum FSH
1	24	Ⅱ	9	14	6	8	9	4.0	9.4	30	104	13	21
2	24	Ⅱ	10	15	20	9	9	4.5	10.3	31	140	30	52
3	28	Ⅲ	6	6	0	7	5	3.3	7.3	33	180	47	164
4	29	Ⅱ	9	12	0	8	*	2.0	7.0	19	110	31	69
5	29	Ⅱ	10	13	0	9	9	4.6	9.3	9	30	9	60
6	29	Ⅲ	8	10	10	9	9	3.5	11.0	16	30	22	74
7	29	Ⅲ	5	8	0	6	8	3.7	5.3	18	45	26	92
8	30	Ⅲ	5	5	0	6	5	6.9	8.3	104	211	76	414
9	30	Ⅱ	7	10	0	7	8	5.5	9.7	57	175	36	59
10	31	Ⅲ	9	9	5	8	9	4.2	11.6	74	151	28	74
11	32	Ⅱ	10	13	0	8	8	4.9	9.3	38	112	28	67
12	33	Ⅲ	10	10	10	7	9	5.1	10.5	6	28	19	22
13	34	Ⅲ	5	7	0	6	8	8.5	10.3	41	290	44	161
14	35	Ⅲ	5	7	0	6	8	3.7	3.3	40	151	35	153
15	35	Ⅱ	7	11	3	9	9	3.4	8.8	8	42	15	22
16	39	Ⅲ	9	12	0	8	8	3.5	5.2	48	87	32	46
17	40	Ⅲ	8	9	0	8	8	6.8	10.0	37	114	22	60

が、精索静脈瘤の程度あるいは年齢との間には一定した関係は認められない (Table 2).

4) 睪丸組織所見 (Fig. 1～Fig. 4) : 全例, 患側, 反対側睪丸ともに score 9 以下であり, 患側睪丸について検討すれば spermatozoa を認める score 8, 9 のものが12例 (71%), score 7 以下のものが5例 (29%) であり, score count と年齢との間には一定した関係は認められないが, 患側睪丸容積との間には正の相関がみられる (Fig. 5). また精索静脈瘤の程度との関係を比較検討するならば, Ⅱ度のものではⅢ度のものに比較して一般に組織学的障害が軽い. 反対側睪丸について検討すれば, score 8, 9 のものが14例 (88%), score 7 以下のものが6例 (12%) であり, score count と年齢との間には一定した関係は認められない. また同一症例について患側, 反対側を比較検討するならば, 患側の障害が反対側に比較して著明であるものが7例 (43.7%), 反対側の障害が患側に比較して著明であるものが2例 (症例, 3, 8.) (12.5%), 差を認めぬものが7例 (43.7%) であり, 一般には患側により高度の障害をみる傾向があるものの, 逆に反対側により高度の障害をみる症例もみられた. 精細管基底膜のヒアリン化が著明なものが2例 (症例3, 8) みられたが, いずれも score 8 以下と精細管の障害が著明な症例である. また間質に Leydig cell の増殖をみる症例が2例 (症例3, 8) みられたが, いずれも精細管の障害が著明な症例であつた.

5) 血中Tおよび反応値: 血中Tは2.0～6.9ng/ml, Mean±SD 4.6±1.6ng/ml と個体差が著明であるが, コントロールと比較して有意差を認めない.

また年齢, 精索静脈瘤の程度, 両側睪丸容積および睪丸組織像のそれぞれとの間にも一定した関係を認め得ない. Tの反応値は3.3～11.6ng/ml, Mean±SD 8.6±2.3 ng/ml と個体差が著明であるが, コントロールと比較して有意差を認め得ない. 微量ながら低下した1例 (症例14) を除けば, 他は1.0ng/ml 以上の増加をみており, このうち12例は4.0ng/ml 以上の増加をみている. 反応量と年齢, 精索静脈瘤の程度, 両側睪丸容積および両側睪丸組織像のそれぞれとの間には, 一定した統計学的関係を認め得ないが, 各個体について検討すれば, 少なくとも一侧の組織学的な score が9であるものはいずれも5ng/ml 以上の反応量がみられており, 逆に減少するかあるいは反応量が2ng/ml と他と比較して少量であつたものの5例中4例 (症例7, 8, 13, 14) は, 両側睪丸容積の減少および両側睪丸の組織学的障害が著明であつた.

6) 血中LHおよび最大反応値: 血中LHは6～104 mIU/ml と個体差が著明であるが, コントロールと比較して有意差を認めない. 年齢, 精索静脈瘤の程度, 両側睪丸容積, 両側睪丸組織像および血中Tのそれぞれとの間には, 一定した統計学的関係を認め得ない. 最大反応値は28～290mIU/ml と個体差が著明であるが, いずれ

Fig. 1 症例 3 左睪丸組織像

Fig. 3 症例 8 左睪丸組織像

Fig. 2 症例 3 右睪丸組織像

Fig. 4 症例 8 右睪丸組織像

Fig. 5 Correlation between Score Count of Lt. testis and Volume of Lt. Testis

Fig. 6 Correlation between Score Count of Lt. testis and Plasma FSH

も有意と考えられる反応をみている。

7) 血中 FSH および最大反応値: 血中 FSH の基礎値は 9~29mIU/ml と個体差が著明であるが、コントロールとの間には有意差を認めない。年齢、精索静脈瘤の程度、両側睾丸容積および血中Tのそれぞれとの間には、一定した統計学的関係を認めないが、患側睾丸の score count との間には負の相関がみられる (Fig. 6)。最大反応値は 21~414mIU/ml と個体差が著明であるが、いずれも有意と考えられる反応をみている。各症例について検討すれば、他に比較して高反応値を呈した5例 (症例3, 7, 8, 13, 14) は、いずれも両側睾丸容積の減少が著明であり、両側睾丸の score count は低値を示す傾向をみた。

考 按

陰嚢内における蔓状静脈の異常拡張である精索静脈瘤が、いかなる機序をもつて造精障害を招来するかについては、現在もなお議論の対象となつている⁶⁾¹⁴⁾。この点

に関する見解のうちで主要なものとして、睾丸の温度調節障害説、副腎内分泌物質による睾丸の薬理学的障害説、睾丸に対する酸素供給障害説があげられている。まず、睾丸の温度調節障害説であるが、これは精細管上皮細胞が温度変化に対して脆弱であるという、古典的な学説にもとづいている¹⁸⁾。本症についても陰嚢内温度測定が試みられており、患側と反対側間の有意差²⁾²⁷⁾、あるいは本症と正常者および特発性不妊症間の有意差²⁷⁾、更には、外科的に本症を治療せしめると温度低下をみること²⁾が報告されており、これらはいずれも造精障害が精索静脈瘤による熱調節障害に帰結している。次に副腎代謝物質の薬理学的障害説であるが、本症では患側腎静脈血が睾丸静脈中へ逆流することが線的に証明されており⁹⁾、腎静脈血および副腎静脈血の睾丸静脈への流入部位の位置関係から、副腎内分泌物質が睾丸静脈中へ逆流し、その薬理学的作用によつて造精機能が障害されるとするものである。睾丸静脈血中のステロイドホルモンおよびカテコールアミンが測定されており、正常者睾丸静脈血および患者の末梢血濃度と比較検討されている⁶⁾⁷⁾。特にカテコールアミンはその薬理学的性質上、睾丸中の動静脈を収縮させ、睾丸の血行障害を招来するといわれている⁶⁾。酸素供給障害説であるが、精索静脈瘤による睾丸内の動静脈のうつ血のため、血中酸素濃度の低下、炭酸ガス濃度の上昇、pHの低下を生じ、睾丸組織の代謝障害を惹起するというものである⁴⁾。患者睾丸の精細管には組織学的に arrest of the spermatid stage, sloughing of immature spermatogenic cell が特徴的なものとしてあげられているが¹¹⁾¹⁴⁾、なかには精細管中に Sertoli cell のみしか認めぬ極めて高度障害のものも存在する¹¹⁾。自験例のうちにも、精細管中にかなり数の精子を認めるものから、ごく少数の精祖細胞しか認めないものまでみられ、個体差が著明であることが示唆された。また高度障害例中には、基底膜の硝子様変化を認めるものがあり、かかるものでは血中 FSH が高値を呈する傾向がみられた。

また患側睾丸の score count と睾丸容積の間には正の相関がみられたが、これは睾丸容積の大部分を精細管が占める事実と合致したものと考えられた。本症には反対側睾丸にも精細管の障害がみられることが以前より指摘されており、その機序として両側睾丸静脈間には互いに交通があり、患側睾丸静脈へ逆流した腎静脈血は、交通路を経て反対側静脈血中へも混入し、前述の副腎内分泌物質の薬理学的障害説にもとづいて、反対側睾丸も障

害されるとする見解があるが¹³⁾、詳細は明らかでない。両側の障害程度は一般には患側が著明であるが¹⁴⁾、しかし程度差を認めぬとするもの¹¹⁾、逆に反対側に著明な症例も報告されている¹⁴⁾。自験例についても、患側がより著明な症例は7例にすぎず、他は両側同程度か、逆に反対側により著明であつた事実は興味深いことと考えられる。間質の変化について記載した文献は少いが、自験例中にみられた如く、Leydig cell の増殖を有する症例が報告されている¹¹⁾。

近年、本症についても血中 LH、FSH および血中 T が測定されている^{8) 21) 22) 25)}。血中 LH、FSH および LH-RH 負荷後の反応値については、コントロールとの間の統計学的有意差は否定されている²²⁾。特発性不妊症では、尿中 FSH の高値⁶⁾、および血中 FSH と精子数間の逆相関⁷⁾が指摘されており、自験例では、血中 LH、FSH の有意な高値こそ認めぬものの、血中 FSH と患側睾丸の score count の間に負の相関を認めた。また精細管障害の高度なものでは、LH-RH 負荷によつて血中 FSH に著明な反応をみたが、これは精細管の障害が、negative feed back 機構によつて間脳下垂体系の活発な作動状態を惹起、LH-RH 負荷によつて下垂体に備蓄された多量のゴナドトロピンが分泌されたものと考えられる。血中 T については低下を指摘するものと²¹⁾、有意差なしとする二説があるが^{22) 25)}、性生活に障害を有するものでは低値を呈し、かかるものに対して外科的に本症を治療させると、血中 T は上昇をみたとする報告もある⁶⁾。自験例では、睾丸間質細胞予備機能を併せ知るために HCG を1回大量負荷し、負荷後4日目の血中 T を求めたが²⁰⁾、いずれについてもコントロールとの間に有意差を認め得なかつた。しかしながら、精細管の障害が高度である症例では、他の症例に比較して低反応量であつた。以上の点から、本症の中には障害が精細管のみにとどまらず、間質細胞にも障害を有するものが存在する事実が示唆された。精索静脈瘤の程度は睾丸機能障害の指標にはなり得ず、正確な把握をするためには、両側睾丸容量測定、両側睾丸生検術、LH-RH 負荷テストおよび HCG 負荷テストが必要と考えられた。なお自験例の妊孕性の予後については統報にて述べる予定である。

結 語

1) 特発性左側精索静脈瘤17例に対して、その睾丸機能を知ることを目的として両側睾丸容積の測定、精液検査、LH-RH 負荷テスト、HCG 負荷テストおよび両側

睾丸生検術を施行した。

2) 患側睾丸容量はいずれも正常値の下限以下であり、このうちには特に萎縮の著明なものが6例みられた。また反対側睾丸も正常値下限以下のものが12例存在し、このうちには特に萎縮の著明なものが4例存在した。同一症例について両側差を検討したが、13例が患側の減少が著明であり、他は両側差を認めなかつた。

3) 精液検査では6例が乏精子症であり、11例が無精子症であつた。

4) 精細管の組織学的評価には Johnsen の score count を用いたが、1例を除き全例、両側睾丸ともに score 9 以下であり、患側睾丸容積と score count の間には正の相関関係を認めた。同一症例について患側、反対側を比較検討したが、患側に著明なものが7例、反対側に著明なものが2例、両側差を認めぬものが7例であつた。また基底膜のヒアリン化、間質の Leydig cell の増殖をみるものがそれぞれ2例みられた。

5) 血中 LH は個体差が著明であるものの、コントロールとの間には有意差は認めず、また血中 FSH についてもコントロールとの間には有意差を認めなかつたが、血中 FSH は患側睾丸の score count との間に負の相関を認めた。また睾丸の組織学的障害の高度なものでは、FSH が高反応値を呈した。

6) 血中 T および反応値はコントロールとの間に有意差を認めなかつたが、睾丸の組織学的障害の強いものでは、他に比較して HCG 負荷後の反応量が少なかつた。

7) 精索静脈瘤の程度は、睾丸機能障害の指標となり得なかつた。しかし精細管の障害著明なものでは一般に高度の精索静脈瘤をみた。

稿を終るにあたり、御指導および御校閲を賜つた恩師園田孝夫教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Aafjes, J.H., van der Vijver, J.G.M., Docter, R. and Schenck, P.E.: *Acta Endocrinol.*, **86**, 651, 1977.
- 2) Agger, P.: *Fertil. Steril.*, **22**, 286, 1971.
- 3) 青野敏博, 宮崎正敏, 南川淳之祐, 三宅 侃, 衣笠隆之, 倉智敬一, 松本圭史: *日内分泌誌*, **50**, 1265, 1974.
- 4) Brown, J.S., Dubin, L. and Hotchkiss, R.S.: *Fertil. Steril.*, **18**, 46, 1967.
- 5) Christiansen, P.: *Acta Endocrinol.*, **78**, 192, 1975.
- 6) Cohen, M., Plaine, L. and Brown, J.S.: *Fertil. Steril.*, **26**, 1243, 1975.

- 8) Comhaire, F. and Vermeulen, A.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **40**, 824, 1974.
- 9) Comhaire, F., Monteyne, R. and Kunnen, M.: Fertil. Steril., **27**, 694, 1976.
- 10) Donahue, R.E. and Brown, J.S.: Fertil. Steril., **20**, 32, 1967.
- 11) Dubin, L. and Hotchkiss, R.: Fertil. Steril., **20**, 50, 1969.
- 12) Dubin, L. and Amelar, R.D.: Fertil. Steril., **22**, 469, 1971.
- 13) Etriby, A.A., Ibrahim, A.A., Mahmoud, K.Z. and El-haggag, S.: Fertil. Steril., **26**, 1013, 1975.
- 14) Ibrahim, A., Awad, H., El-haggag, S. and Mitawi, B.: Fertil. Steril., **28**, 663, 1977.
- 15) Johnsen, S.G.: Hormones, **1**, 2, 1970.
- 16) Johnson, D.E., Pohl, D.R. and Correa, H.R.: South, Med. J., **63**, 34, 1970.
- 17) Macleod, J.: Fertil. Steril., **16**, 735, 1965.
- 18) Moore, C.R.: Endocrinology, **8**, 493, 1924.
- 19) 中村 亮: 日泌尿会誌, **52**, 172, 1961.
- 20) 奥山明彦: 日泌尿会誌へ投稿中.
- 21) Raboch, J. and Stárka, L.: Fertil. Steril., **22**, 152, 1971.
- 22) Schiff, I., Wilson, E., Newton, R., Shane, J., Kates, R., Ryan, K.J. and Naftolin, F.: Fertil. Steril., **27**, 1059, 1976.
- 23) 志田圭三: ホと臨床, **2**, 50, 1954.
- 24) 鈴木良徳: 日泌尿会誌, **58**, 1105, 1967.
- 25) Swerdloff, R. and Walsh, P.C.: Fertil. Steril., **26**, 1006, 1975.
- 26) 吉見輝也, 中井義勝, 遠藤治郎, 河野 剛, 吉本祥生: 臨床化学シンポジウム, **12**, 113, 1972.
- 27) Zorogniotti, A.W. and Macleod, J.: Fertil. Steril., **24**, 854, 1973.

(1978年2月27日受付, 特別掲載)