総説

男性不妊

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室

片 山 喬

MALE INFERTILITY

Takashi Katayama

Department of Urology, Faculty of Medicine,
Toyama Medical and Pharmaceutical University

はじめに

妊娠を希望する夫婦の10~15%が不妊であると云われている¹⁾²⁾。わが国でも飯塚³⁾は全夫婦の10.9%が不妊であるとしている。こうした不妊の夫婦で、その不妊の原因が男女いずれの側にあるかという問題は社会生活上も極めて重要なことであるが、従来の文献によれば、男性側に不妊因子が見出されるのは外国で60%程度、わが国では飯塚⁴⁾の74.5%を最高として大部分が40%以上を占めているという⁵⁾。従って不妊症における男性側の責任は約半数においてみられるものと考えられ、不妊夫婦間において夫側に絶対的責任のあるもの1/3、妻側に絶対的責任のあるもの1/3、残りの1/3は双方の妊孕性低下が総合しておこったものとの見解が支持されてきた⁶⁾。近年7,570組の不妊夫婦を検索したWHOの報告(1984, 1985)⁷⁾⁸⁾によれば、女性側に異常のあるもの65%、男性側に異常のあるもの48%、両者に異常のあるものが24%であったとのことであり、男女半々の責任があるとのこれまでの見解を裏付けるものとなっている。従って不妊の診療にあたっては、これが夫婦単位の病態であることをよく認識し、配偶者双方について十分な検査を行う必要があることはいうまでもない。

男性不妊は「生殖可能年齢にある男性が授精不能の状態にあるもの」と定義されるが⁵⁾、通常は結婚後1年以上経過し、その間避妊の処置を行わないにもかかわらず妊娠成立をみない夫婦については妊孕性の低下があるものと疑い、その原因が男性側にあるか、または女性側にも男性側にもあると判明した場合、男性不妊として取扱っている。

以前とくにわが国では不妊やインポテンスなど性に関係ある疾患については、その実態の解明や研究の遅

れが目立っていたが、Andrologyという学問分野の確立により、基礎的研究の進歩とその臨床応用への道が開かれてきた。こうしたことから男性不妊の診断面ではいくつかの進歩がみられるが、治療面、とくに男性不妊の原因の多くを占める特発性造精機能障害の治療はなお決して満足すべき状態とはいえず、临床上男性不妊は難病の1つとって過言ではないであろう。

生殖における男性側の主役である精子は精巣の精細管内で形成され、精巣上体で成熟をとげ、その後capacitation, acrosome reaction (先体反応)という過程を経て卵と結合する。従って男性不妊を論ずるに当っては、こうした複雑な過程に関与する極めて多くの問題に触れなければならないわけであるが、限られた紙数の本稿では男性不妊の臨床上の新しい進歩や注目すべき2, 3の問題についてのみ述べることにする。

男性不妊の頻度と原因

男性不妊の頻度やその変動を正確につかむことは大変難しく、各施設の不妊を主訴として来院した患者数や男性外来患者総数に対するその割合などから推定しているにすぎない。従ってこうした数字は当該施設の所在地、不妊症診療に対する実績や熱意などにより異なることになる。各施設の臨床統計をみる場合、こうしたことを頭において検討することになるが、不妊を主訴として来院した患者の男性外来患者に対する比は最近の報告^{9)~17)}でみると2.4~14%と差があるのもこうした理由によるものであろう。われわれの富山医科薬科大学附属病院泌尿器科における患者数の推移を表1に示した。前述の比は13.0%で神戸大の14%に次ぎ高頻度であった。当病院は1979年10月開院という新しい病院であるので、このデータから全体を推しはかることは出来ないが、男性で不妊を主訴とする患者の数

は増加を示したのち1988, 1989の最近2年間はやや減少の傾向を示している。ただこの傾向は富山県が人口110万人程度と人口の少ない県であり、人口増加も少なく、高齢者の比率が高いという事情と関係があるものと考えられる。守殿⁹⁾は男性不妊は年々増加傾向にあるとしているが、神戸大の男性不妊外来患者数の推移では1980～1984年の間はほぼ横ばいか、やや低下傾向を示しているようにみえる。

男性不妊については各施設より臨床統計報告が出されているが、施設それぞれの特長により、精液検査の方法やその結果の分類法などにかかなりの違いがあり、

こうした結果を同じ基盤として論ずることは現状ではやや無理があるといわざるを得ない。例えば男性不妊患者中の精索静脈瘤の頻度など、診断方法、診断基準が異なると大きく異なることなどである。最近一般精液検査についてはWHOの基準¹⁸⁾¹⁹⁾が提示されており、わが国でもこうした統一基準に基いた不妊症例の全国的集計が必要となっているのではなかろうか。

正常人の精子濃度が近年減少しているのではないかと指摘がある。妊孕性を有することが明らかな男性について精子濃度を調べた報告でMacLeod & Gold²⁰⁾は1951年にその中央値を $90 \times 10^6/\text{ml}$ としているのに対し、その20年余後の1974年にNelson & Bunge²¹⁾は $40 \times 10^6/\text{ml}$ と報告し、この両者間に大きな差があることが判った。そしてこの原因として大気汚染や放射能、ストレスなどの増加が推測された。その後検討対象を見直したところ、この28年間精子濃度に有意な減少はみられなかったとの報告(MacLeod & Wang, 1979²²⁾)があり、この問題には決着がついたかに見えた。しかしその後Bostofteら²³⁾はデンマーク人で1952年と20年後の1972年の成績を比較し、精子数、精子運動率が近年有意に減少していると報告した。またHendersonら²⁴⁾はヒトの環境にはかなりの数の造精機能に障害をおこす可能性のあるtoxinがあるので、とくに職業的に日常こうしたtoxinに接する人は注意が必要であると述べていることから、長期的にみれば環境汚染が造精機能障害につながっている可能性

表1 不妊主訴患者の年度別数（富山医薬大）

	A 男性新来患者	B 不妊主訴患者	B/A 比
1979 (10月以降)	108	10	9.3%
1980	475	44	9.3
1981	556	53	12.2
1982	639	95	13.9
1983	725	121	16.7
1984	747	105	14.2
1985	723	92	12.7
1986	702	93	14.0
1987	743	112	15.1
1988	704	82	11.6
1989	607	55	9.1
計	6779	884	13.0

表2 男性不妊の原因疾患

	富山医薬大 1979, 10～1989, 12		千葉大 ¹³⁾ 1975～1980	
	例数	%	例数	%
精索静脈瘤	178	20.7	139	21.1
性染色体異常				
クラインフェルター症候群	20	2.3	26	3.9
XYY	1	0.1		
XYq-	2	0.2		
XXmale	3	0.3	1	0.2
精路閉塞、欠損	17	2.0	9	1.4
下垂体間脳異常	7	0.8	5	0.8
逆行性射精、射精障害	6	0.7	5	0.8
停留精巣	4	0.5	4	0.6
精管結紮後	2	0.2		
高プロラクチン血症	1	0.1		
immotile-cilia Syndrome			2	0.3
特発性	618	71.9	469	71.1
計	859	100.0	660	100.0

表3 精索静脈瘤が造精機能を障害する機序（伊藤²⁶⁾による）

精索静脈瘤による造精機能障害の原因	
精巣温度上昇	Davidson(1954), Hanley(1956), Zorgniotti(1973), Wilhelm(1973), Green(1984)
有害物質の精巣への逆流	MacLeod(1965, 副腎ホルモンあるいは腎代謝産物) Cohen(1975, catecholamine), 伊藤(1981, prostaglandin)
精巣代謝物質の停滞	Caldamone(1979, serotonin)
精巣の低あるいは高酸素状態	Davidson(1954), Young(1956), Donohue(1969)
精巣血流減少	Harrison(1983)
静脈拡張による精細管閉塞	Nistal(1984)
Leydig 細胞機能異常	Weiss(1978), Rodrigues-Netto(1980), Ando(1984)
副睾丸機能異常	MacLeod(1969)

も全く否定出来るわけではない。

男性不妊と確認された場合、その原因を検索する必要がある。われわれの約10年間の859例につき、その原因疾患を表2に示した。千葉大の報告¹³⁾と比較してある。一見してその割合が両施設でよく似ていることが判るが、とくに特発性のものが共に71%程度であり、精索静脈瘤の頻度も共に21%程度となっている。

この表からもみられるように男性不妊と精索静脈瘤の間には密接な因果関係があるように思われるが、そのメカニズムについてはなお不明の点が多い。大体精索静脈瘤の存在が本当に造精機能障害をおこしているのかという点についてもなお疑問をもつ者²⁵⁾もある。伊藤²⁶⁾は精索静脈瘤のある男性不妊症例ではこれを認めないものに比し、精液中精子濃度が高いところで精子運動率が比較的低いことおよび精索静脈瘤手術後の妊娠率は精索静脈瘤なしの群に比し良好であることより、精索静脈瘤は造精機能障害の一因となっているとし、そのメカニズムについては表3のような説があるとしている。われわれも術後妊娠率の上昇²⁷⁾、精巣の組織学的所見²⁸⁾、動物実験の成績²⁹⁾³⁰⁾より精索静脈瘤は造精機能障害をおこすと考えている。

表3に示した説の中では現在のところ、有害物質の精巣への逆流、精巣温度の上昇などが有力であるが、精巣の循環障害も考えられている。なお守殿ら⁹⁾³¹⁾は造精機能障害を有する左精索静脈瘤症例の右側精巣部温度が、患側の左側よりは低いが、正常対照者の右側精巣部温度に比し高いことおよび高位結紮により両側精巣温度が低下し、術後精液所見が改善したことを赤外線サーモグラフィーで証明し、精索静脈瘤が左側のみにあっても右精巣にも障害を及ぼすことの説明を温度障害説に求めている。また山口³²⁾は深部温測定で同様のことをみている。しかし伊藤³³⁾のプロスタグラン

ニズムの解明はなお今後の問題であろう。

一般精液検査について

正常に性行為を遂行出来る男性の妊孕力を知るには精液検査を行うことが必要である。これまで一般精液検査としては、一定の禁欲期間(通常5日間、WHO基準では最低48時間、7日以内)をおき、用手法により採取した精液について、(1)精液量および肉眼所見、(2)鏡検、(3)精子数、(4)運動率および活性度、(5)形態学的検査、(6)生化学的検査その他を行う(石神⁵⁾)のが普通で、これにより精液量、精子濃度、精子運動率、精子奇形率を算定することが日常診療において行われてきた。さらに施設によっては精液中諸成分の生化学的測定や副性器の感染の有無をみるため精液中の白血球、細菌などの検査が日常的に行われている。最近上述の検査の他に何らかの精子機能検査も必要とされるが、これについては次章で述べる。

一般精液検査については近年いくつかの新しい手技が導入されている。精子濃度、運動率測定には従来Thoma-Zeiss血球算定盤やNeubauer hemocytometerが使用されてきたが、現在わが国の多くの施設でMakler精子濃度計算盤(Makler's counting chamber)が用いられている。従来の方法では精液をメランジュールで稀釈する手間もかかり、手技上も誤差を生みやすいという欠点があった。Makler³⁴⁾³⁵⁾は正確な10 μ mの深さを作ることで精子を適当に拡散させ、従来精子同士が重なり合って、とくに運動性の計測上問題があった点を解決した。つまり精子運動を水平方向のみに限定しているのが特色である。Menkveldら³⁶⁾は他の2つの方法と、林田らは³⁷⁾はNeubauer hemocytometerと比較し、Makler算定盤の有用性を報告している。さらに友吉ら³⁸⁾はMakler算定盤は、(1)精液を稀釈する必要が無いので精液の粘稠度によって影響をうけない、(2)手順が簡単で検

査時間が迅速化した。(3) 精液との接触機会が少なくなり、精液を介しての感染の心配がないとの利点があると述べている。しかし柳田ら³⁹⁾はこの chamber は十分信頼出来るとしながらも、滴下する検体量が5 μ l 以下であることが必要であり、もしこれを越えるときは3分以内で分析を終えないと測定値に誤りが出ると述べており、使用上注意が必要である。

精子数の算定と精子運動能の測定には従来は算定盤上の精子を顕微鏡下で観察する direct observation method が通常行われてきたが、動きのある精子を肉眼で数えるので主観が入りやすく、とくに運動率では変動がみられ、数回数えてその平均値をとるなどの操作が必要であった。またこの方法では精子運動の質(速度や直進性など)を知ることも難しかった。

そこで精子頭部が位相差顕微鏡でみると黄色く光っていることを利用し、同一フィルム上に一定時間露出撮影したり(time-exposure photomicrography)⁴⁰⁾⁴¹⁾、短時間のうちに何回か撮影したり(multiple exposure photography[MEP])^{42)~45)}、また顕微鏡下の video 撮影を行ったり(videomicrography)⁴⁶⁾して、精子の運動性を正確に測定することが出来るようになった。われわれも MEP 法を行ってみたが、精子運動率は正確に測定出来るが、撮影後結果が出るまでに手間と時間がかかるという欠点があった。

その後これを改良してコンピューターを内蔵した精液自動分析装置が開発され、現在次のような装置が市販されており、わが国でも多くの施設で利用されている。

- 1) Cell Soft system (Cryo Resources, Inc., New York, New York)
- 2) Cell Trak (Motion Analysis Corp., Santa Rosa, California)
- 3) Hamilton-Thorn Motility Analyser (Hamilton-Thorn Research, Wenkam, Massachusetts)

われわれも Cell Soft 3000を使用しており、この方法による精子濃度(図1)、精子運動率(図2)と従来の方法の比較を示した。精子濃度はよく一致していたが、運動率は従来の方法で低いところでやや高く、高いところではやや低くデータが出る傾向がみられた。このことは Cell Soft についての Mortimer ら⁴⁷⁾の報告とよく一致している。これは精液中に混在する debris の影響とも考えられ、debris が多いと精子数が少ない場合や運動率が低いときに影響をうけると考え

図1 精子濃度の精液自動分析装置と従来の鏡検による比較

図2 精子運動率の精液自動分析装置と従来の鏡検による比較

られる。従来の方法で運動率が高いとき Cell Soft で低く出るのは、MEP 法の際にも経験したことが、肉眼での測定はどうも運動率を高く読む傾向にある、つまり運動する精子に目が行きやすいためではないかと考えられる。こうした器械を使うことの利点は正確さ、迅速性などであるが、また多施設間のデータを比較することが可能であるなどの利点がある。ただしこの点については Levine ら⁴⁸⁾は測定にあたる技師や研究室が異なると異なる値が出ることもあるので注意を要す

表4 Normal values of semen variables (WHO manual)

Volume	2.0 ml or more
pH	7.2-7.8
Sperm concentration	20×10^6 spermatozoa/ml or more
Total sperm count	40×10^6 spermatozoa or more
Motility	50% or more with forward progression (i.e. categories (a) and (b); Section 2.4.2) or 25% or more with rapid linear progression (i.e. category (a)) within 60 min after collection
Morphology	50% or more with normal morphology
Viability	50% or more live, i.e. excluding dye
White blood cells	Fewer than 1×10^6 /ml
Zinc (total)	2.4 micromol or more per ejaculate
Citric acid (total)	52 μ mol (10 mg) or more per ejaculate
Fructose (total)	13 micromol or more per ejaculate
MAR test	Fewer than 10% spermatozoa with adherent particles
Immunobead test	Fewer than 10% spermatozoa with adherent beads

ると述べている。植野ら⁴⁹⁾は HTM-2000を使用し、高度乏精子症で精子濃度が高値に出る傾向があり、これは debris のためとしている。

Mahony ら⁵⁰⁾は Cell Soft と HTM-2000を比較検討し、精子濃度、運動には差が無いが、速度や直進性の測定では差がみられたとし、Gill ら⁵¹⁾は同じくこの両機種を比較して精子濃度測定では HTM-2000が Cell Soft にまさるとしているが、精子濃度が 85×10^6 /ml 以上のところでは差がないとしている。何れにせよ debris が多く存在すると誤差を生じやすいという欠点があり、精子頭部と debris を見分ける能力をもつ機種が開発されることが期待される。

次に一般精液検査の正常値について述べてみる。この正常値とは何かということがまず問題になる。最近妻を妊娠させた男性の精液所見の平均値ないし中央値という考え方もあるが、われわれ臨床の立場からは妊娠可能限界値というものが重要で、これまで多くの意見が出されてきた。一般に最も重要視されてきた精子濃度についてみると、かつては $40 \sim 50 \times 10^6$ /ml を正常下限とする考えが多く、石神⁵⁾も 45×10^6 /ml、われわれも 40×10^6 /ml を正常下限としてきたが、近年これをもっと低い値に設定するようになった。WHO の基準¹⁸⁾は表4に示すとおりで、精子濃度 20×10^6 /ml、精子運動率50%、精子奇形率50%を正常値としている。わが国では守殿ら⁵²⁾が妊孕性の証明された正常群と男性不妊群の精液所見を比較し、精子濃度 20×10^6 /ml、総精子数 60×10^6 、運動率35%、正常形態精子率50%を日

本人男性の妊孕可能限界値としている。これを WHO の基準¹⁸⁾と比較すると総精子数と運動率に若干の差があるが精子濃度は一致している。運動率の差は用いた自動分析装置の差とも考えられ、とくに運動性に関するパラメーターは使用機種で若干変ることもあることに注意する必要がある。

なお WHO laboratory manual¹⁸⁾に種々の精液所見に対する術語が記載されているので、表5に示しておく。

精子の機能と形態

精子が期待されている機能はヒトの卵に侵入して受精現象を完遂することにあるわけであるから、ある精子がこうした機能を有するか否かは in vitro でヒトの卵に侵入して行くかどうかをみるのがよいことになる。しかしヒト卵が得難いことや倫理上の問題からこうした検査法は一般には成り立たない。また前章で述べた一般精液検査も有力ではあるが、精子機能をそのまま示しているとはいえないのである。

ヒト精子は精巢の精細管内で形成され、精巣上体で成熟をとげて射出されたのち、女性性器内で capacitation の過程を経て acrosome reaction (先体反応)をおこし、受精能を獲得することになるが、1976年 Yanagimachi ら⁵³⁾は受精能を獲得したヒト精子が透明帯を除去したハムスター卵子 (zona-free hamster egg) に侵入することを見出し、これを利用した精子機能検査が行われるようになった。これが human sperm zona-free hamster ovum penetration assay (ハムス

表5 Nomenclature for some semen variables (WHO manual)

Normozoospermia	Normal ejaculate as defined above
Oligozoospermia	Sperm concentration fewer than $20 \times 10^6/\text{ml}$
Asthenozoospermia	Fewer than 50% spermatozoa with forward progression (categories (a) and (b)) or fewer than 25% spermatozoa with category (a) movement (see Section 2.4.2)
Teratozoospermia	Fewer than 50% spermatozoa with normal morphology
Oligoasthenoteratozoospermia	Signifies disturbance of all three variables (combinations of only two prefixes may also be used)
Azoospermia	No spermatozoa in the ejaculate
Aspermia	No ejaculate

ターテスト)である。本法の術式については他に譲るが、検査数日前より PMSG・HCG により過排卵させたハムスターの卵を採取し、これを一定条件下でヒト精子と媒精し、位相差顕微鏡下に卵に侵入した精子の数(検査に用いた卵のうち何個の卵に受精がおこっているかの数)により受精能を判定するものである。Rogers ら⁵⁴⁾は本テストで妊孕性ある男性の受精率は14~100% (平均56.3%)であったのに対し、不妊男性では10%にすぎなかったとし、本テストの有用性を示した。わが国では主として婦人科領域で行われてきたが、泌尿器科側でも浜口ら⁵⁵⁾は本テストと各種精子パラメーターを比較検討し、精子侵入率と精子運動性の関連を報告している。

しかしハムスターテストは決して簡便な検査法ではない。まず常に過排卵させたハムスターを用意しておく必要があるし、受精卵の判定まで多くの手間と熟練を要する。また施行している施設により判定基準が異なっていることも本法のルーチン化を妨げている。しかし最近星ら⁵⁶⁾は常に過排卵状態のハムスターを用意しておくという繁雑さを除くため、新鮮卵の代りに凍結保存卵でもハムスターテストは同じ結果を得たと報告した。そこで教室の布施ら⁵⁷⁾は透明帯を除去した凍結保存ハムスター卵を用いた本テストを行い、他の精子パラメーターと比較検討した。図3のように精子侵入率と精子運動率の間には明らかな相関があり、精子侵入率と精子濃度、精子直進性との間にも軽度の相関がみとめられた。また正常精液所見のものと異常精液所見のものとの精子侵入率を比較してみると、前者で有意に高く(図4)、精子機能を知る方法として、凍結卵利用のハムスターテストの有用性が示唆された。透

図3 精子運動率とハムスターテスト(精子侵入率)の関係

明帯除去凍結保存ハムスター卵が市販されれば、これまでより容易に本テストを行うことが出来ることになり、日常診療に大変役立つことになろう。

とはいうもののハムスターテストの手技には受精卵の判定など熟練を要することも多く、ハムスターテストに代り得るもっと簡便な精子機能検査法が求められている。Jeyendran ら⁵⁸⁾の開発した hypoosmotic swelling test は低浸透圧下におかれた精子尾部がその細胞膜機能が正常であれば膨化をおこすという現象を応用したもので、精子膨化率が高い程妊孕性が高いとされている。すなわち「精子尾部の細胞膜機能が良好であれば、その精子の機能も正常であろう」との仮説に基づくものであり、ハムスターテストのように精子の卵への侵入といった明らかな受精能力を知るための

図4 精液所見別にみた精子侵入率

図5 精子運動率と精子膨化率の関係

テストとは根本的に異なっていることに注意する必要がある。

本法については一般精液所見が悪いもので膨化率が低い⁵⁹⁾とか、膨化率50%以下の夫の妻は妊娠成立をみなかった⁶⁰⁾などの報告もあり、一般精液所見とよく相関するという⁶¹⁾。教室の成績⁶²⁾では図5のように膨化

図6 精子侵入率と精子膨化率の関係

率と精子運動率の間にある程度の相関を認めた。また本法とハムスターテストの成績を比較すると、軽度の相関があるとするものもあるが⁶³⁾⁶⁴⁾、われわれのデータでは(図6)相関はみとめられず、Checkら⁶⁰⁾、高橋ら⁶⁵⁾も同様の報告をしている。この2つの方法は共に精子機能検査ではあるが、それぞれ質的に異った機能をみているものと考えられ、hypoosmotic swelling test がより簡便であるからといって、これをハムスターテストの代りとすることは適當ではないようである。

精子機能をみる方法の1つとして、子宮頸管粘液内の精子通過性をみる方法がある。これには in vivo 検査としての postcoital test (Huhner test) がよく知られているが in vitro 検査としての sperm cervical mucus contact test (Miller-Kurzrok test) や sperm penetration test (Kremer test) が婦人科側で広く行われてきた。精液と頸管粘液の関係をj知るための検査法の standard は WHO laboratory manual に記載されている。一方排卵前のウシの頸管粘液はヒトの排卵期頸管粘液と性状が類似し、ヒト精子をよく通過させることが知られているが、このウシ頸管粘液をガラス管に詰めたもの Penetrak (Serono 社製) が市販されるようになり、これを用いると簡便に頸管粘液中の精子の直進運動性を知ることが出来る。宮崎ら⁶⁶⁾はこの検査キットを用いてヒト精子の単位時間あたりのウシ頸管粘液中を進行する距離を測定し、精子濃度、運動率と進行距離の間に有意の相関があり、その相関は直進運動との間の方がより強いこと、Huhner test 陽

性群と陰性群の間には進行距離に有意差があることを報告している。本法は妊孕性に関連する精子機能検査法として有用であり、本検査とハムスターテストの成績が相関したとの報告⁶⁷⁾や運動率との強い関係を示す成績⁶⁸⁾も示されている。

また精子 acrosome に存在する acrosin 活性も精子機能に関係があるとされている。acrosin は精子の蛋白分解酵素で、acrosome 反応に関連を有し、精子の透明膜への結合やその膜を通過して卵に侵入する機序にあずかるという。岡田ら⁶⁹⁾は BAEE/ADH 法により精子 acrosin 活性を測定し、妊孕性を有する男性は不妊男性に比しその値が有意に高かったとした。また Koukoulis ら⁷⁰⁾も同様のことをみているが、精子 acrosin 活性は精子濃度、運動率、精子速度、直進性などとは相関せず、運動性とは直接関係がないといっている。しかし Gerhard ら⁷¹⁾は acrosin 活性が精子運動率、精子濃度、精子形態、活性、精液量などと強い相関をもち、運動率の良い患者でも postcoital test や Kremer test が不良のときは acrosin 活性も減少していたという。Kennedy ら⁷²⁾はそれまでの方法に比し、より簡便な精子 acrosin 測定法を開発し、その方法を用いて運動良好精子は acrosin 活性が高く、IVF による受精成功例は不成立例に比しこの活性が高かったとしている。本法は精子機能検査法としてもっと用いられてよい方法と考えられる。

以上いくつかの精子機能検査法について述べたが、精子の受精能を知る最も良い方法は現在のところハムスターテストであろう。しかしたとえ凍結保存卵を使用するにせよ、かなり手間と熟練を要する。ハムスターテストと関連の深いより簡便な精子機能検査法が待望される。

次に精子形態異常と不妊の関係につき若干触れておくことにする。正常人の精液中にも少数ながら形態の異常な精子が含まれており、こうした精子は恐らく妊孕性を持たないものと思われる。精子は精巣上で成熟するが、この過程が十分遂行出来なかった未熟精子も形態異常を示すことになる。一般精液検査で正常形態のものが50%以下であれば teratozoospermia と呼んでいる。

WHO の基準⁸⁾によれば、運動性の無い精子が60%を越えていれば supervital 染色を行って精子が動いてはいないが生存しているのか、死滅しているのかを鑑別する必要があるとしている。さらに精子形態を鑑別するための染色法として Giemsa, Papanicolou 変

図7 短尾症精子の走査電顕像 (×6,600)
(千葉大第2解剖学永野俊雄教授より提供をうけた)

法, Bryan-Leishman 染色をあげているが, simplified Papanicolou 染色だと精子頭部の acrosomal cap は青く、核は黄色、残りの細胞質は緑に染まってみえる。近年はこうした精子頭部の形態をコンピューターによって分類、解析する方法も開発されている^{73)~75)}。

また精子頭部が丸いいわゆる round head sperm の症例もある。Shirren ら⁷⁶⁾はこうした症例をはじめて報告しているが、round head sperm には acrosome が無いので卵内に侵入することが出来ず、精子の acrosin 活性は低い⁷⁷⁾。その他精子尾部中間部の形態異常による運動性欠如の精子の例⁷⁸⁾や精子短尾症の報告⁷⁹⁾⁸⁰⁾もある。図7に短尾症精子の走査電顕像を示す。

また外見的には正常形態だが運動性を欠く精子のため不妊となる Immotile cilia syndrome が話題となっている。本症は Afzelius ら⁸¹⁾、Pederson ら⁸²⁾によって初めて報告され、Eliasson ら⁸³⁾が命名したもので、先天的に鞭毛に異常があり、このため慢性的呼吸器感染と男性不妊をおこす疾患である。慢性副鼻腔炎、気管支拡張症、内臓逆位の3徴候を示す Kartagener 症候群との関係は Kartagener 症候群のうちごく少数を除けば immotile cilia を有するが、Immotile cilia syndrome で Kartagener 症候群を伴うものは約半数に過ぎない。

本症の精子鞭毛の微細構造の異常は単一ではなく、微小管の欠損、配列の乱れ、dynein arm の欠損、axoneme の欠損など種々のものがある。わが国では伊藤ら⁸⁴⁾の報告以後まだ少数例の報告^{85)~88)}しかないが、図8は伊藤らの報告例の精子尾部横断面の電顕像で dynein arm の欠損がみとめられる。本症は常染色体劣性遺伝を示すと云われ、兄弟例の報告もある。

造精機能障害の治療とその限界

男性不妊の原因の大多数は造精機能障害であり、従ってこの治療が極めて重要であることはいうまでもない。造精機能障害に対してはこれまで多くは経験的に種々の方法が行われてきた。このうち精索静脈瘤を伴うものに対しては、その手術療法(内精静脈高位結

図8 Immotile cilia syndrome の患者の精子鞭毛電顕像(dynein arm の欠損) (永野教授の提供による)

梨術または塞栓術)が比較的好成績をあげており⁸⁹⁾, 教室の成績²⁷⁾⁹⁰⁾も他の薬物療法に比し有意に高い妊娠率を示した。とくに他の薬物療法ではほとんど反応を示さない精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下のものでも38.8%に妊娠成立をみとめたことはこの治療の有効性を示している。

著者は約6年前造精機能障害の治療、とくに薬物療法について review⁹¹⁾したが、造精機能や精子についての基礎的研究はその後大きな発展をとげたにも拘らず、治療の面ではこの間特筆すべき進歩がみられておらず大変残念である。

薬物療法はホルモン剤と非ホルモン剤にわけられるが、現在広く用いられているものをあげれば、前者で HCG+HMG 併用療法、内因性 gonadotropin を高める clomiphene, tamoxifen, 後者で methyl- B_{12} , Kallikrein 製剤, 和漢薬などである。

まず HCG+HMG 療法であるが Schill ら⁹²⁾は本療法を3カ月以上行って精子濃度、運動率の改善をみとめ、20%に妊娠成立をみたという。しかし本療法に反応を示すのは血中 testosterone が低いものに多く、idiopathic normogonadotrophic oligozoospermia の中の限られた症例にのみ有効であったという。わが国8施設の本療法の成績⁹³⁾では総合有効率44.6%, 妊娠率12.5%で対照とした clomiphene 投与群より良く、血中 testosterone 値が高い程有効率が高かったという。しかし布施ら⁹⁵⁾は本療法の成績は clomiphene, tamoxifen に劣るとしており、われわれの成績も少数例ながら他の療法に及ばなかった。

clomiphene はよく使われているが、その成績は報告者により種々で⁹⁵⁾, 必ずしもすぐれた効果は期待出来ない。tamoxifen も期待されたが、これまでのところ必ずしも他剤よりすぐれているとはいえないようである。

methyl- B_{12} はわが国で6,000 μg /日投与の多施設による検討⁹⁶⁾⁹⁷⁾が行われているが、精子濃度 $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以下、運動率50%以下の症例で血中 LH 13.5mIU/ml 以下の正常範囲にある症例において治療効果が期待できるという。ただ後述するようにこの範囲の症例は他剤でも効果がみられることが多いようである。Kallikrein 製剤についてもこれまでよりより高単位での効果が期待されている段階である。和漢薬については補中益気湯、八味地黄丸、人参湯、牛車腎気丸などの成績が報告されているが、他に比しとくに優れているともいい難い。しかし教室で補中益気湯と Kallikrein 製剤との比較を行った⁹⁸⁾ところ、補中益気湯がすぐれているとの結果を得ている。

その他まだ一般的には行われていないが興味ある治療法として scrotal hypothermia⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾, low reactive level Laser 療法¹⁰¹⁾, α_1 -blocker と β -stimulant 併用療法¹⁰²⁾¹⁰³⁾などがある。とくに α_1 -blocker, β -stimulant 併用はヒト精細管が α 受容体刺激で収縮し、 β 受容体刺激で弛緩すること、および不妊症例の精巣精細管のくびれが精子通過障害をおこしているのではないかとの推測から発想された療法であるが、その成績の評価はなお今後に待ちたい。

多くの治療成績の報告をみると、(1) 対象症例の差、(2) 判定基準の違い、(3) とくに妊娠成立例について評価を下すときは追跡期間の差などで成績がかなり異なる。一般精液検査の治療効果判定も種々のものがあり、われわれは表6に示す基準を用いているが、かつて著者が多くの研究者の判定基準で同じデータを判定してみたところ¹⁰⁴⁾, かなりの差がみられた。従って改善率、妊娠率などをその数値だけで比較すると誤りをおかすことになりかねない。わが国だけでもとりあえず統一した治療効果判定基準を作成することが望ましい。ただこれまでの判定基準の多くは一般精液検査の成績、それも精子濃度と運動率のみから決めている。われわれは総正常精子数として、形態異常の有無も含めるようにしたが、今後は前述の精子機能検査法の何れかの結果をも含めて治療法の効果を判定すべきではないだろうか。守殿ら¹⁰⁵⁾も妊娠例の検討から、精子濃度や運動率の両者およびいずれかが改善した結果妊娠

表 6 治療効果判定基準（富山医薬大）

判定	精 子 濃 度		運 動 率	総運動精子数	総正常精子数
	20×10 ⁶ 個/ml 以下	20×10 ⁶ 個/ml 以上			
有効	10×10 ⁶ 個/ml 以上 増加	20×10 ⁶ 個/ml 以上 増加	20%以上増加	25×10 ⁶ 個 以上 増加	20×10 ⁶ 個 以上 増加
不変	10×10 ⁶ 個/ml 未 満 増 減	20×10 ⁶ 個/ml 未 満 増 減	20%未満増減	25×10 ⁶ 個 未 満 増 減	20×10 ⁶ 個 未 満 増 減
悪化	10×10 ⁶ 個/ml 以 上 減 少	20×10 ⁶ 個/ml 以 上 減 少	20%以上減少	25×10 ⁶ 個 以 上 減 少	20×10 ⁶ 個 以 上 減 少

総正常精子数＝総運動精子数－総運動精子数×奇形率

図 9 妊娠例と非妊娠例の精液所見の変動

*: p<0.05

したと思われる症例は全体の約50%にすぎず、これは両パラメーターのみでは男性の妊孕性を判定し難いことを示唆するものと述べている。

造精機能障害に対する薬物療法の効果に疑問をもつ者も無い訳ではない。というのは治療後の妊娠を追跡調査してみると、治療群と非治療群で妊娠率に差がないという報告¹⁰⁶⁾がいくつかあるからである。著者も同様のことを経験している⁹¹⁾。しかし最近の富山医薬大でのわれわれのデータ²⁷⁾では治療群が非治療群より妊娠成立率が高いという結果であった。ただわれわれのデータからみた妊娠成立が期待されるものとは

- (1) 精索静脈瘤の手術を行ったもの
- (2) 精子濃度 10～40×10⁶/ml
血中 LH 21mIU/ml 以下
血中 FSH 16mIU/ml 以下 の者
(LH、FSH の値は何れも前のキットの時のもので

ある)
(3) 3 カ月間治療してみて何らかの効果のみられたもの

図 9 は妊娠例と非妊娠例の精子パラメーターを治療前、治療 3 カ月後、妊娠 3 カ月前、妊娠直前（非妊娠例では最終検査 3 カ月前と最終検査時）でみてみたものであるが、妊娠例は最初の治療が何であれ、その 3 カ月後には精子パラメーターに改善の傾向を示していた。全体的に見ればわれわれの成績も決して満足すべきものではないが、薬物療法で効果の期待出来るものもあることを示している。

また近年 IVF-ET (in vitro fertilization and embryo transfer) や GIFT (gamete intrafallopian transfer) といった技術を用いて乏精子症でも妊娠成立をはかることが婦人科領域で行われるようになった。不妊治療の目的は妊娠成立→育児にある訳である

から、男性不妊の診療を担当する泌尿器科医の側からも婦人科と協力し、こうした生殖医学上の最新技術をも利用し、不妊に悩む夫婦の希望にこたえることが必要と考える。

おわりに

男性不妊の臨床に関連のあるいくつかの問題について述べてきたが、重要でありながら触れ得なかった多くの事項がある。

精巢機能をホルモン、ホルモン・レセプター、精巢上体機能と妊孕性獲得、副性器感染と不妊、精液中物質の意義、抗精子抗体など生殖免疫、染色体異常と精巢機能、prolactin と不妊、精路閉塞ないし欠損例に対する治療(alloplastic spermatocele や精巢上体を穿刺して得た精子による insemination, microsurgery の応用など) などである。

これまで述べてきたように、男性不妊は難病であり、診断治療ともにこれからの進歩が期待される病態であると云える。こうした進歩を引出す手段の1つとして、わが国において一般精液検査や精子機能検査の標準化をはかることおよび不妊治療効果判定基準の作成を行い、こうした同一基準に基づいた広汎な調査研究の必要性を提言したい。

貴重な症例の写真の掲載をお許し頂いた千葉大学泌尿器科島崎 淳教授、第2解剖学永野俊雄教授に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Speroff, L., Glass, R.H. and Kase, N.G.: Investigation of the infertile couple. in *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility* 3rd ed. p. 467, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1984.
- 2) Hill, L.K. and Lipsutz, L.I.: Routine evaluation of the subfertile male. in *Contemporary Management of Impotence and Infertility*, p. 213, Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1988.
- 3) 飯塚理八, 牧野恒久: 産婦人科シリーズ, No. 12, 不妊症診断のすべて, p. 6, 南江堂, 1975.
- 4) 飯塚理八: 不妊症における男性要因の研究. 産婦世界, 6, 575—578, 1954.
- 5) 石神襄次: 不妊症における男性因子・不妊症の検査. 新臨床泌尿器科全書 8B, 市川篤二, 落合京一郎, 高安久雄 編, p. 1—35, 金原出版, 1984.
- 6) 志田圭三, 浦野悦郎: 男子不妊症の臨床. 新臨床医学文庫, p. 98, 金原出版, 1967.
- 7) WHO. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction: The Radio-Immunoassay of Hormones in Reproductive Physiology. Method

Manual, 5th ed., WHO, Geneva, 1981.

- 8) WHO: Workshop on the Standardized Investigation of the Infertile Couple. MTP Press, Lancaster, 1984.
- 9) 守殿貞夫: 男性不妊の臨床—最近の話題を中心に—. 臨泌, 40, 7—17, 1986.
- 10) 木内弘道, 大田修平, 田中啓幹: 男子不妊症の臨床的観察. 日不妊会誌, 27, 170—178, 1982.
- 11) 堀 夏樹, 山崎義久, 有馬公伸, 柳川 眞, 杉村芳樹, 田島和洋, 栃木宏水, 加藤広海, 斉藤 薫, 多田 茂: 男子不妊症の臨床統計的観察. 日不妊会誌, 27, 161—169, 1982.
- 12) 山本雅憲, 三宅弘治, 欄 芳郎, 寛 英雄, 後藤百万, 高村眞一, 蔡 紹謨, 三矢英輔: 男子不妊症の臨床統計的観察. 日不妊会誌, 27, 369—376, 1982.
- 13) 布施秀樹, 皆川秀夫, 伊藤晴夫, 島崎 淳: 男子不妊症の臨床的観察. 日不妊会誌, 28, 197—204, 1983.
- 14) 中本貴久, 長藤達生, 瀬尾一史, 中原 満, 久米隆, 安川明廣: 男子不妊症の臨床統計. 泌尿紀要, 29, 885—891, 1983.
- 15) 磯山理一郎, 馬場良和, 原田宏行, 川井修一, 清水芳幸, 藤井光正, 瀧原博史, 越戸克和, 酒徳治三郎: 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). 泌尿紀要, 30, 175—182, 1984.
- 16) 金子克美, 田畑行義, 迎圭一郎, 荒井哲也, 本田幹彦, 鈴木 徹, 村橋 勲, 高崎悦司: 男子不妊症の臨床統計的観察. 日不妊会誌, 34, 229—234, 1989.
- 17) 西田秀樹, 福田和夫, 宮川征男: 男子不妊症の臨床的観察. 日不妊会誌, 34, 926—933, 1989.
- 18) WHO: WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-cervical Mucus Interaction. Cambridge University Press, Cambridge, 1987.
- 19) WHO (Comhaire, F.H., de Kretser, D., Farley, T.M.M. and Rowe, P.J.): Towards a more objectivity in diagnosis and management of male infertility. *Int. J. Androl., Suppl.* 7, 1987.
- 20) MacLeod, J. and Gold, R.Z.: The male factor in fertility and infertility. II. Spermatozoon counts in 1000 men of known fertility and in 1000 cases of infertile marriages. *J. Urol.*, 66, 436—439, 1951.
- 21) Nelson, C.M.K. and Bunge, R.Z.: Semen analysis: Evidence for changing parameters of male infertility potential. *Fertil. Steril.*, 25, 503—507, 1974.
- 22) MacLeod, J. and Wang, Y.: Male fertility potential in terms of semen quality. A review of the past, a study of the present. *Fertil. Steril.*, 31, 103—116, 1979.
- 23) Bostofte, E., Serup, J. and Rebbe, H.: Has the

- fertility of Danish men declined through the years in term of semen quality? A comparison of semen qualities between 1952 and 1972. *Int. J. Fertil.*, 28, 91—95, 1983.
- 24) Henderson, J. Baker, H.W.G. and Hanna, P.J.: Occupation-related male infertility: A review. *Clin. Reprod. Fertil.*, 4, 87—106, 1986.
 - 25) Turner, T.T.: Varicocele: Still an enigma. *J. Urol.*, 129, 695—699, 1983.
 - 26) 伊藤晴夫: 精索静脈瘤, 造精障害の病態と治療. 町田豊平編, 医学教育出版社, 1985.
 - 27) 寺田為義: 男子不妊症治療面からの問題点. 泌尿紀要, 34, 1979—1988, 1988
 - 28) 笹川五十次, 片山 喬: 精索静脈瘤の研究. 第1報. ヒト精索静脈瘤精巣の光顕的・電顕的研究. 日泌尿会誌, 27, 867—877, 1986.
 - 29) 柳 重行, 寺田為義, 片山 喬: ラットにおける実験的精索静脈瘤の睾丸におよぼす影響. 日不妊会誌, 29, 97—101, 1984.
 - 30) 笹川五十次, 片山 喬: 精索静脈瘤の研究. 第2報. ラットにおける実験的精索静脈瘤の光顕的, 電顕的研究. 日泌尿会誌, 77, 1067—1077, 1986.
 - 31) 松下全巳, 島谷 昇, 広岡九兵衛, 守殿貞夫, 岡 伸俊, 浜口毅樹, 岡田 弘, 羽間 稔, 松本 修, 石神襄次: 赤外線サーモグラフィを用いた精索静脈瘤の臨床的研究. 日不妊会誌, 30, 103—108, 1985.
 - 32) 山口政俊: 精索静脈瘤患者における睾丸部深部温測定. 日不妊会誌, 34, 207—213, 1989.
 - 33) Ito, H., Fuse, H., Minagawa, H., Kawamura, K., Murakami, M. and Shimazaki, J.: Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil. Steril.*, 37: 218—222, 1982.
 - 34) Makler, A.: A new chamber for rapid sperm count and motility estimation. *Fertil. Steril.*, 30, 313—318, 1978.
 - 35) Makler, A.: The improved ten-micrometer chamber for rapid sperm count and motility evaluation. *Fertil. Steril.*, 33, 337—338, 1980.
 - 36) Menkveld, R., van Zyl, J.A. and Kotze, T.J.v. W.: A statistical comparison of three methods for the counting of human spermatozoa. *Andrologia*, 16, 554—558, 1984.
 - 37) 林田英嗣, 石神和彦, 山川弦一郎, 磯山理一郎, 瀧原博史, 酒徳治三郎: Makler 算定盤の使用経験. 日不妊会誌, 33, 657—660, 1988.
 - 38) 友吉唯夫, 石田 章, 金 哲将: 精子濃度測定における Makler 精子濃度計算盤の効用. 泌尿紀要, 34, 1931—1933, 1988.
 - 39) 柳田 薫, 星 和彦, 月川 奏, 佐々木宏子, 遠藤力, 佐藤 章: 精液分析方法の検討 (Semen Auto Analyser による分析法と Makler counting chamber の特性). 日不妊会誌, 34, 893—901, 1989.
 - 40) Milligan, M.P., Harris, S.J. and Dennis, K.J.: The effect of temperature on the velocity of human spermatozoa as measured by time-lapse photography. *Fertil. Steril.*, 30, 592—594, 1978.
 - 41) Overstreet, J.W., Katz, D.F., Hanson, F.W. and Fonseca, J.R.: A simple inexpensive method of objective assessment of human sperm movement characteristics. *Fertil. Steril.*, 31: 162—172, 1979.
 - 42) Makler, A.: A new multiple exposure photography method for objective human spermatozoal motility determination. *Fertil. Steril.*, 30, 192—199, 1978.
 - 43) 兼子 智, 森脇千秋, 佐藤博久, 小林俊文, 飯塚理八: ヒト精子の客観的運動能解析法の開発, とくに Ficoll 溶液を用いた洗浄精子について. 日不妊会誌, 25, 491—497, 1980.
 - 44) 羽間 稔, 松本 修, 高田健一, 富岡 収, 守殿貞夫, 石神襄次: Multiple exposure photography method を用いた精子運動の研究. 第1報. 日不妊会誌, 27, 104—111, 1982.
 - 45) Kamidono, S., Hazama, M., Matsumoto, O., Takada, K., Tomioka, O. and Ishigami, J.: Study on spermatozoal motility: Preliminary report on newly developed multiple exposure photography method. *Andrologia*, 15, 111—119, 1983.
 - 46) Katz, D.F. and Overstreet, J.W.: Sperm motility assessment by videomicrography. *Fertil. Steril.*, 35, 188—193, 1981.
 - 47) Mortimer, D., Goel, N. and Shu, M.A.: Evaluation of the cell soft automated semen analysis system in a routine laboratory setting. *Fertil. Steril.*, 50, 960—968, 1988.
 - 48) Levine, R.J., Mathew, R.M., Brown, M.H., Hurtt, M.E., Bentley, K.S., Mohr, K.L. and Working, P.K.: Computer-assisted semen analysis: Results vary across technicians who prepare videotapes. *Fertil. Steril.*, 52, 673—677, 1989.
 - 49) 植野卓也, 石津和彦, 林田英嗣, 磯山理一郎, 馬場良和, 瀧原博史, 酒徳治三郎: 精子自動分析装置と顕微鏡下精子算定法との比較検討—精子濃度別各パラメーターの比較—. 日不妊会誌, 34, 465—469, 1989.
 - 50) Mahony, M.C., Alexander, N.J. and Swanson, R.J.: Evaluation of semen parameters by means of automated sperm motion analyzers. *Fertil. Steril.*, 49, 876—880, 1988.
 - 51) Gill, H.S., Van Arsdalen, K., Hypolite, J., Levin, R.M. and Ruzich, J.V.: Comparative study of two computerized semen motility analyzers.

- Andrologia, 20, 433—440, 1988.
- 52) 守殿貞夫, 岡 伸俊, 浜口毅樹, 岡田 弘, 羽間稔, 松本 修, 石神襄次: 精子パラメーターに関する臨床的研究. ホと臨床, 34, 163—170, 1986.
 - 53) Yanagimachi, R., Yanagimachi, H. and Rogers, B.J.: The use of zona-free animal ova as a system for the assessment of the fertilizing capacity of human spermatozoa. Biol. Reprod., 15, 471—476, 1976.
 - 54) Rogers, B.J., Camper, H.V., Uena, M., Lambert, H., Bronson, R. and Hale, R.: Analysis of human spermatozoal fertilizing ability using zona-free ova. Fertil. Steril., 32, 664—670, 1979.
 - 55) 浜口毅樹, 松本 修, 守殿貞夫: 男性不妊における精子授精能に関する研究—透明帯除去ハムスター卵精子侵入試験とヒト精子授精能—. 泌尿紀要, 32, 1867—1878, 1989.
 - 56) 星 和彦, 渡辺清彦, 佐々木宏子, 鳴瀬 淑, 大越美希子, 遠藤 力, 佐藤 章: 冷蔵および凍結保存ハムスター卵使用によるハムスターテスト. 日不妊会誌, 35, 182—187, 1990.
 - 57) 布施秀樹, 風間泰蔵, 寺田為義, 片山 喬, 加納宏: ハムスターテスト(凍結保存卵使用)と各種精液検査との比較検討. 日不妊会誌, 投稿中.
 - 58) Jeyendran, R.S., Van der Ven, H.H., Perez-Pelaez, M., Gravo, B.G. and Zaneveld, L.J.D.: Development of an assay to assess the functional integrity of human sperm membrane and its relationship to other semen characteristics. J. Reprod. Fertil., 70, 219—228, 1984.
 - 59) Chan, S.Y.W., Fox, E.J., Chan, M.M.C., Tsoi, W. L., Tang, L.C.H., Tang, G.W.K. and Ho, P.C.: The relationship between the human sperm hypoosmotic swelling test, routine semen analysis and the human sperm zona-free hamster ovum penetration assay. Fertil. Steril., 44, 669—672, 1985.
 - 60) Check, J.H., Epstein, F., Howroozi, K., Shanis, B.S., Wu, C.H. and Bollendorf, A.: The hypoosmotic swelling test as a useful adjunct to the semen analysis to predict fertility potential. Fertil. Steril., 52, 159—161, 1989.
 - 61) 吉野和男, 高橋健太郎, 草刈万寿夫, 内田昭弘, 白井考昭, 西垣 新, 山崎裕作, 北尾 学: 精子機能テストとしての hypoosmotic swelling test と一般精液検査との関連性について. 日不妊会誌, 34, 101—106, 1989.
 - 62) 布施秀樹, 水野一郎, 里見定信, 風間泰蔵, 寺田為義, 片山 喬: Hypoosmotic swelling test と各種精子パラメータとの関連性についての検討. 日不妊会誌, 35, 253—257, 1990.
 - 63) Coetzee, K., Kruger, T.F., Menkveld, R., Lombard, C.J. and Swanson, R.J.: Hypoosmotic swelling test on the prediction of male fertility. Arch. Androl., 23, 131—138, 1989.
 - 64) Mordel, N., Mor-Yosef, S., Margalioth, E., Shemesh, A., Samueloff, A. and Schenker, J.G.: The human sperm hypoosmotic swelling test: Its practical application and suggestions for improvement. Int. J. Fertil., 34, 355—358, 1989.
 - 65) 高橋健太郎, 草刈万寿夫, 内田昭弘, 山崎裕行, 白井考昭, 吉野和男, 北尾 学: ハムスターテストと hypoosmotic test との関連性について. 日不妊会誌, 34, 113—118, 1989.
 - 66) 宮崎豊彦, 田辺清男, 名取道也, 青木 類, 遠藤勝英, 小林俊文, 飯塚理八: ウシ頸管粘液を用いたヒト精子の運動性評価. 日不妊会誌, 32, 630—635, 1987.
 - 67) 中島敬和, 水沼英樹, 宇津木利雄, 伊吹令人, 五十嵐正雄: ウシ頸管粘液 (Penetrak) を用いたヒト精子機能の評価. 日不妊会誌, 34, 126—133, 1989.
 - 68) 伊藤直樹, 立木 仁, 南部明民, 三熊直人, 高木良雄, 梅原次男, 丸田 浩, 熊本悦明: 男子不妊症精液検査に於ける Penetrak の検討. 日不妊会誌, 34, 159—164, 1989.
 - 69) 岡田 弘, 岡本恭行, 江藤 弘, 岡 伸俊, 浜口毅樹, 羽間 稔, 松本 修, 守殿貞夫, 石神襄次: Fertile male および不妊患者の acrosin 活性に関する研究—preliminary report. 西日泌尿, 46, 1017—1021, 1984.
 - 70) Koukoulis, G.N., Vantman, D., Dennison, L., Banks, S.M. and Sherins, R.J.: Low acrosin activity in a subgroup of men with idiopathic infertility does not correlate with sperm density, percent motility, curvilinear velocity, or linearity. Fertil. Steril., 52, 120—127, 1989.
 - 71) Gerhard, I., Fröhlich, E., Eggert-Kruse, W., Klinga, K. and Runnebaum, B.: Relationship of sperm acrosin activity to semen and clinical parameters in infertile patients. Andrologia, 21, 146—154, 1989.
 - 72) Kennedy, W.P., Kaminski, J.M., Van der Ven, H.H., Jeyendran, R.S., Reid, D.S., Blackwell, J., Bielfeld, P. and Zaneveld, L.J.D.: A simple, clinical assay to evaluate the acrosin activity of human spermatozoa. J. Androl., 10, 221—231, 1989.
 - 73) Katz, D.F., Overstreet, J.W., Samuels, S.J., Niswander, P.W., Bloom, T.D. and Lewis, E.L.: Morphometric analysis of spermatozoa in the assessment of human male fertility. J. Androl., 7, 203—210, 1986.
 - 74) Moruzzi, J.F., Wyrobek, A.J., Mayall, B.H. and Gledhill, B.L.: Quantification and

- classification of human sperm morphology by computer-assisted image analysis. *Fertil. Steril.*, 50, 142—152, 1988.
- 75) Turner, T.W., Schrader, S.M., Perez-Pelaez, M., Karuhn, R.F., Van der Ven, H.H. and Jeyendran, R.S.: Morphometric and volumetric comparisons of human spermatozoa. *Arch. Androl.*, 23, 201—206, 1989.
 - 76) Schirren, C.G., Holstein, A.F. u. Schirren, C.: Über die Morphogenese rundköpfiger Spermatozoen des Menschen. *Andrologie*, 3, 117—125, 1971.
 - 77) Lalonde, L., Langlaais, J., Antaki, P., Chapdelaine, A., Roberts, K.D. and Bleau, G.: Male infertility associated with round-headed acrosomeless spermatozoa. *Fertil. Steril.*, 49, 316—321, 1988.
 - 78) 佐藤和宏, 石川博夫, 前原郁夫, 佐藤滋彰, 木村正一, 折笠精一: 精子無力症における精子の微細構造について. 第3報. 精子尾部中間部形態異常の3例. *日不妊会誌*, 33, 785—791, 1988.
 - 79) 外山芳郎, 永野俊雄, 角谷秀典, 布施秀樹, 島崎淳: 精子尾部形成不全による男子不妊症の1例, 電子顕微鏡的検討. *日本アンドロロジー学会第5回学術大会講演抄録集*, p. 68, 1985.
 - 80) 佐藤和宏, 石川博夫, 前原郁夫, 佐藤滋彰, 木村正一, 折笠精一: 精子無力症における精子の微細構造について. 第4報. 短尾精子症と思われた5例について. *日不妊会誌*, 34, 152—158, 1989.
 - 81) Afzelius, B., Eliasson, R., Johnsen, Ø. and Lindholmer, C.: Lack of dynein arms in immotile human spermatozoa. *J. Cell Biol.*, 66, 225—232, 1975.
 - 82) Pedersen, H. and Rebbe, H.: Absence of arms in the axoneme of immobile human spermatozoa. *Biol. Reprod.*, 12, 541—544, 1975.
 - 83) Eliasson, R., Mossberg, B., Camner, P. and Afzelius, B.A.: The immotile cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility. *N. Engl. J. Med.*, 297, 1—6, 1977.
 - 84) 伊藤晴夫, 皆川秀夫, 布施秀樹, 川村健二, 内藤仁, 島崎淳, 永野俊雄, 鈴木二美枝, 夜久有滋, 石川堯夫, 山口邦雄: Immotile-Cilia syndrome. *日泌尿会誌*, 73, 206—210, 1982.
 - 85) Saeki, H., Kondo, S., Morita, T., Sasagawa, I., Ishizuka, G. and Koizumi, T.: Immotile cilia syndrome associated with polycystic kidney. *J. Urol.*, 132, 1165—1166, 1984.
 - 86) 角谷秀典, 伊藤晴夫, 片海善吾, 川村健二, 布施秀樹, 島崎淳, 永野俊雄, 外山芳郎: Immotile-cilia syndrome の1例. *日不妊会誌*, 31, 132—135, 1986.
 - 87) 佐藤和宏, 石川博夫, 前原郁夫, 佐藤滋彰, 木村正一, 折笠精一: 精子無力症における精子の微細構造について. 第2報. immotile cilia syndrome の1例. *日不妊会誌*, 33, 257—260, 1988.
 - 88) 倉本博, 河野博巳, 上田豊史, 熊沢浄一: 兄弟に見られた immotile spermatozoa の2例. *西日泌尿*, 51, 677—680, 1989.
 - 89) Comhaire, F., Jecht, E.W., Schwarzeisen, L. and Van Maele, G.: Multicenter-complined results of pregnancies after non-surgical cure of varicocele. *Varicocele and Male Infertility II*. Glezerman, M. ed., 119—122, Springer-Verlag, 1984.
 - 90) 寺田為義, 里見定信, 風間泰蔵, 石川成明, 片山喬: 男子不妊症の治療成績. *日不妊会誌*, 30, 481—488, 1985.
 - 91) 片山喬: 不妊症の治療, 造精促進の薬物療法. *新臨床泌尿器科全書 8B*, 市川篤二, 落合京一郎, 高安久雄編, p. 43—69, 金原出版, 1984.
 - 92) Schill, W.B., Jünger, D., Unterburger, P. and Braun, S.: Combined hMg/hCg treatment in subfertile men with idiopathic normogonadotrophic oligozoospermia. *Int. J. Androl.*, 5, 467—477, 1982.
 - 93) 羽間稔, 他: 特発性男性不妊に対する併用療法の臨床評価. *日不妊会誌*, 29, 315—323, 1984.
 - 94) 布施秀樹, 始関吉生, 高原正信, 石井弘之, 角谷秀典, 島崎淳: 特発性男子不妊症に対する内分泌療法. *日不妊会誌*, 35, 175—181, 1990.
 - 95) 瀧原博史, 酒徳治三郎: 造精促進に対する各種治療法の検討. *ホと臨床*, 34, 178—185, 1986.
 - 96) 熊本悦明, 他: 男子不妊症に対する Mecobalamin (Ea-0302) の多施設共同研究による臨床的検討. *西日泌尿*, 50, 331—341, 1988.
 - 97) 熊本悦明, 他: Oligozoospermia に対する Mecobalamin の臨床効果—二重盲検比較試験による検討—. *泌尿紀要*, 34, 1109—1132, 1988.
 - 98) 風間泰蔵: 最近の漢方治療の話題. 男性不妊. *カレントセラピー*, 6, 1683—1686, 1988.
 - 99) Zorngiotti, A.W., Sealfon, A.I. and Toth, A.: Chronic scrotal hypothermia as a treatment for poor semen quality. *Lancet*, 1, 904—906, 1980.
 - 100) Zorngiotti, A.W., Sealfon, A.I. and Toth, A.: Further clinical experience with testis hypothermia for infertility due to poor semen. *Urology*, 19, 636—640, 1982.
 - 101) Hasan, P., Rijadi, S.A., Purnomo, S. and Kainama, H.: The possible application of low reactive level laser therapy (LLT) in the treatment of male infertility. A preliminary report. *Laser Therapy*, 1, 49—50, 1989.

- 102) Yamamoto, M., Takada, H., Hashimoto, J., Miyake, K. and Mitsuya, H.: Successful treatment of oligospermic and azospermic men with α -blocker and β -stimulator; new treatment for idiopathic male infertility. *Fertil. Steril.*, 46, 1162—1164, 1986.
- 103) 山下良孝, 永井 敦, 大枝忠史, 小浜吉照, 大橋輝久, 大森弘之: 男子不妊症に対する α -blocker, β -stimulant 併用療法の臨床的検討. *日不妊会誌*, 35, 165—169, 1990.
- 104) 片山 喬: 造精機能障害の治療に関する 2, 3 の問題. 第32回日本不妊学会総会特別講演, 1987.
- 105) 守殿貞夫, 岡 伸俊, 浜口毅樹, 岡田 弘, 羽間稔, 松本 修, 石神襄次: 男性不妊の臨床統計的観察, 特に妊娠成立例の検討. *ホと臨*, 34, 171—177, 1986.
- 106) 酒徳治三郎, 蛭田量令, 北山太一, 吉田 修: 男子不妊症の統計的観察(附. 妊娠に関する予後調査結果). *泌尿紀要*, 11, 109—114, 1965.
-