総説

男子不妊症治療の最前線

名古屋大学医学部泌尿器科学教室

山 本 雅 憲

MODERN TRENDS OF TREATMENT IN MALE INFERTILITY

Masanori Yamamoto

Department of Urology, Nagoya University School of Medicine

はじめに

近年のめざましい基礎科学の発展と, Andrology という学問分野の確立によって, 男子不妊症の治療は, 格段の進歩を遂げた。しかし, なお, 男子不妊症の大部分を占める¹⁾, 特発性造精機能障害に対する治療は, 臨床上, 最も困難なものであり, 現在でも有効な治療法は見い出されていないのが現状である。男子不妊症の治療は, 非外科的治療, 外科的治療, Assisted reproduction (人為的援助による生殖の完遂) の3つに, 大きく分けられる。これらの内で, 近年 mass media を通じて, 様々な成果が報道されている, assisted reproductive technology については, 成績が安定し, 技術が確立したものから, いまだ実験的医療の域をでないものまで, 過去10年における, 技術革新のめざましさには, 目を見張るものがある。本総説においては, 男子不妊症治療の歴史的な背景と, 現時点における治療の最前線, そして将来への展望について概説したい。

男子不妊症の治療においては, まず患者が果してその治療にレスポンスするかどうかを事前に引きわめておく事が非常に重要である。原発性の造精機能障害, すなわちテストステロン値が低く, LH, FSH, が上昇しているような場合, たとえばクラインフェルター症候群のようなものは, 治療には反応しない。そして治療に反応しないもう一つの群というのは, 精巣生検で高度の精上皮形成障害を示す症例である。すなわち血中の FSH レベルが正常値の2倍以上に上昇し, 精巣容積が10ml 以下の無精子症においては, 治療に反応する見込みはない。こうした不妊患者とその配偶者に対しては, 出来るだけ早く予後に関して知らせるべきであり, いざずらに期待をいだかせてはならない。従ってこのような不妊患者に対しては, 養子をとるか, あるいは AID を行うかのどちらかを決定しなければならない。

表1 男子不妊症の治療法

1. Medical Treatment
2. Surgical Treatment
3. Experimental Therapy
4. Noncoital Reproduction:
New Areas of Treatment

トリートメントレジメンとして, 薬物療法にしるあるいは外科的療法にしる, 治療の目的というのは造精機能と, 精子の機能の改善であり, そして究極的には妊娠率の向上をめざしたものでなければならない。しかし, 比較対照試験によって, 有効性が証明された治療法というのは, ほんの数えるほどしかなく, 多くはコントロールの設定が不適切であったり, あるいは症例数が少なかったり, あるいは効果の判定規準が人為的であったりして信頼できるデータとはならないものが多い。

表1に見られるように, これまでは男子不妊症の治療としては, 薬物療法及び外科的療法が主体をなしてきた。しかし最近, さまざまなテクノロジー, 及び基礎科学の発達により, 新しい治療法が試みられるようになった。こうした実験的医療の中には, 動物実験の域を出ないものもあり, 又臨床応用されても成功率が低い, あるいは少数の特殊なグループの間でしか行われないというような治療法もある。それは例えば人工精液瘤の造設²⁾, 電気刺激による射精の誘発³⁾, あるいは陰のうの低温度化 (scrotal hypothermia)⁴⁾⁵⁾ といったような医療を意味する。

夫婦間の性交渉によらずに育児を得る方法として, AIH (Artificial insemination by husband) が古くから行われていたが, 女性不妊症の究極の治療法として登場してきた, 体外授精, 凍結受精卵, 顕微授精といった生殖技術の進歩の波が, 難治性の男子不妊症治療の

表2 非外科的治療法

Therapies designed to improve spermatogenesis
1. Gonadotropin Therapy
2. Clomiphene
3. Tamoxifen
4. Testolactone
5. Testosterone Rebound Therapy
6. Bromocriptine
7. Pulsatile GnRH Therapy
Treatment designed to improve sperm function
1. Antibiotics
2. Sperm Washing and Swim up Technique
Treatment of immunologic infertility
Nonspecific treatment

表3 ギナドトロピン療法

a. Infertile Men with Hypogonadotropic Hypogonadism
hCG, 1500 IU 2-3 times/week for 4-6 months
hMG 75 IU twice weekly after hCG priming
b. Infertile Men with Renal Failure
hCG alone
c. Infertile Men with Isolated FSH Deficiency
Long-term high-dose hCG/hMG therapy
d. Infertile Men with Leydig Cell Dysfunction
hCG may work in patient who remains infertile after varicocele ligation
e. Infertile Men with Normal Gonadotropin Secretion
hCG works in patient with evidence of oligoasthenospermia.
Results are conflicting.

場にも押し寄せるに及んで、我々泌尿器科医もこの分野に関する知識と理解が必要になる時代がやってきたといえる。

非外科的治療

表2に示すように、非外科的治療として、まず造精機能の改善をめざしたものとしては、spermatogenesisが本来視床下部下垂体系のホルモンによってコントロールされていることから、内分泌療法が主体となる。精子の機能改善をめざした治療法としては、尿路性器系の感染症の治療、精子の洗浄やswim up法がある。免疫学的不妊に対しては、ステロイド剤の使用やAIHが行われる。非特異的な治療法というのは、作用機序が明らかではなく、経験的に用いられている治療法である。各種のビタミン、漢方薬あるいは、カリクレインのような循環改善剤、ATP、アミノ酸といったように、いずれもある程度の効果は示すものの妊娠率の向上につながるような劇的な効果を示す

ものは皆無といえる。

1. ホルモン剤による治療

1) Gonadotropin 製剤 (表3)

(a) ギナドトロピン治療というのは、視床下部下垂体系に異常のある時に行って始めて効果があらわれるものである。治療としてはLH用の作用を示すHCGとFSH用の作用を示すHMGの併用療法が主体をなすが、HCG単独で用いるか、あるいはHMGと併用するかは、ギナドトロピン分泌のFailureが、いつの時点で発生したかによる。すなわちハイポギナドトロピック、ハイポギナディズムが思春期後に生じた場合にはHCG単独療法で充分であるが、これが思春期前に生じた場合には、spermatogenesisを刺激する為にさらにHMGが必要になる⁸⁾⁷⁾。現在までのところHCG、あるいは、HMGの至適投与量に関するコンセンサスはないが、多くの施設では、HCGに関しては1,500から2,000単位を週3回、HMGの場合は50から150単位を週2回投与している。

(b) 腎不全患者においては、視床下部下垂体系の異常から様々な程度のハイポギナディズムが出現してくる⁸⁾。カナールらはこうした患者に対する治療法としては、HCG単独で充分だとしている⁹⁾。透析を必要としないmildな腎不全の患者においては、HCG治療によって勃起能と造精機能の改善が期待できる。HCG単独療法にレスポンスするものは、ハイポギナドトロピック、ハイポギナディズムが思春期後に発生したものである。彼らの精巣は、思春期前に充分なFSHの刺激を受けている為HCG単独治療で充分である。

(c) Isolated FSH deficiencyとは、FSHのみの分泌障害であり、LHの分泌は正常とされている極めて稀な疾患である¹⁰⁾。こうした症例に対しては長期間ハイドーズのHCG、HMG投与が必要である¹⁰⁾。しかしながら長期間のFSHによる刺激は、FSHリセプターのdown regulationを引き起こす可能性があり、十分な注意が必要である¹¹⁾。抗エストロゲン製剤である、クロミヘンの投与はLHおよびFSHの上昇をきたすため、これによる治療もこうした症例においては、有効であることが多い。

(d) 精索静脈瘤の術後もなお不妊が持続する場合は、Leydig cellの機能障害が存在すると考えられる。こうした症例に対しては、HCGによる治療が有効である場合が多い。すなわちLH-RHテストでLHの増大が認められるような症例は、HCG治療の適応といえる¹²⁾¹³⁾。

Mehan らは、術後もなお不妊を訴える 5 例の無精子症を含む 40 例に対し、HCG 5,000 単位筋注を計 10 回施行した¹³⁾。その結果 1 例の無精子症に、妊娠の成立をみ、35 例中 24 例で精液所見が改善し、このうち 17 例が妊娠に成功したという¹³⁾。

(e) ギナドトロピンの分泌が正常な人に対してまでもギナドトロピン治療を行う価値はあるであろうか。HCG 治療の目的というのは、これが直接レイディッシュ細胞に働いて、精巣内テストステロン濃度を上昇させ、そして造精機能の改善につなげるという事である。さらには、精巣上体における精子の成熟、あるいは精子の運動性の獲得ということにも、このアンドロゲンレベルの上昇が関与してくる。従ってギナドトロピン分泌が正常である不妊患者における HCG 治療の適応というのは、明らかに *asthenozoospermia* が認められる乏精子症という事になる。治療成績については、ネガティブデーター^{14)~16)}とポジティブデーター^{17)~24)}が混在しており一定の結論はでていない。

2) Clomiphene

クロミヘンは、抗エストロゲン剤であり、視床下部からの GnRH の放出を促進させる作用があり、男子不妊症の治療として過去最も普通に用いられてきた薬剤であった。クロミヘン療法に関しては過去多くの報告があるが²⁵⁾²⁶⁾、その結果に関しては一定の結論は出ていない。最近 Sokol らは、1988 年の *Fertility and Sterility* 誌に、コントロール群を設定した臨床試験の結果を発表した²⁷⁾。彼らは、クロミヘン治療が、精液所見の改善あるいは妊娠率の向上にはつながらない事を示した。このデーターは *double-blind, controlled, randomized, prospective study* により得られたものであり、臨床研究としては非常によくデザインされたものである。彼らは 23 例の不妊患者を対象として、クロミヘンの効果を調べた。これらの患者はいずれも、合併症がなく、又精神的疾患もない事が確認されており、精液検査では、精子数が 50 万~2,000 万であり、精子形態は正常で、精子の運動性も 10% を越えていた。さらに LH、FSH、テストステロン及びプロラクチンの値も全て正常であり、そして女性側に問題がないことも確認してあった。このような不妊患者を約 3 カ月間のコントロール期間をおいてから、治療群と未治療群に無作為に割り付けた。治療は、クロミヘン 1 日、25mg を、一年間投与し、対照群にはプラシーボを与えた。その結果、クロミヘン治療群での妊娠率は 9%、一方プラシーボの群では 44% であった。そしてこの 2 つ

の群の間にはハムスター卵精子侵入率、及び精液所見に関して、有意な差は認められなかったとしている。従って通常の薬用量でのクロミヘン治療は、男子不妊症に対して無効であることを示した²⁷⁾。この結果は症例数が少ないため、なお議論のあるところではある。しかし、クロミヘンそのものが高価な薬であり、又大量投与で造精機能が障害されることなどから、投与症例はテストステロン値が低いものに限るべきであろう。

3) Tamoxifen

タモキシヘンはクロミヘンと同様に、抗エストロゲン剤であるが、クロミヘンに比べてエストロゲン作用が弱い為に、クロミヘンよりも有効ではないかと考えられた薬剤である。しかしこの薬剤には、二重盲検法により有効性が証明されたデータが欠けており²⁸⁾、効果の程については明らかではない。

4) Testolactone

テストラクトンは、抗エストロゲン剤ではないが、内因性のアロマターゼ活性を抑制する。従って、テストラクトンはアンドロゲンからエストロゲンへの変換を抑制する。この結果血中のエストロゲンレベルが低下し、テストステロンレベルが上昇する。投与量は 1~2 g/日である。乏精子症に対する治験で精子数の増加をみたという報告もあるが、二重盲検試験で有効性にはなかったとする報告もある²⁹⁾。

5) Testosterone rebound therapy

テストステロンを慢性的に長期にわたって投与すると下垂体系が抑制される、そしてこの時点で、テストステロンの投与を中止すると、リバウンドサージといって下垂体からの LH の放出が促進され、その結果スベルマトジェネシスを刺激することになる。Charny らは、*testosterone enanthate* 200mg の週 1 回筋注を 20 回続けたのちに投与を中止した。この治療法で精子数の改善が、20% から 70% に認められ、妊娠率も 14% から 40% であったとしている³⁰⁾³¹⁾。しかしこの治療法では約 4% のリスクで永久的造精機能不全が生ずるとされている。すなわち回復しない無精子症というような事態が発生しうる場合もあり、適応は、慎重に選ぶべきであり、決して第一選択の治療法とすべきではない。

6) Bromocriptine

ブロモクリプチンは抗プロラクチン剤であり、高プロラクチン血症に伴う不妊症に対しては有効である³²⁾。Segal らの報告では、高プロラクチン血症による

不妊の頻度は不妊症患者全体の約4%に認められるとしており、プロモクリプテン投与で妊娠に至った例は、約30%であったとしている³²⁾。しかし、高プロラクチン血症を伴わない不妊症に対する有効性は証明されていない。

7) Pulsatile GnRH therapy

GnRH, パルスatileセラピーに関しては、まだ臨床研究が初期の段階であり、データそのものが不足している。あるプレリミナリーなレポートではこの治療により精子数の上昇が約70%に認められ、運動率の改善もほぼ同じ程度にあり、妊娠率は24%であったとしている³³⁾。

2. Pyospermia

pyospermia とは精液中に $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の多核白血球を認める病態であり、副性器の炎症の存在を意味する。診断に際しては、immature germ cell との鑑別

が重要であり、精液中の顆粒球 elastase 値が診断と治療効果の評価に用いられている³⁴⁾。白血球は主に前立腺に由来すると思われるので、pyospermia に対しては、慢性細菌性前立腺炎に準じた抗菌剤療法を行う必要がある。我々は、テトラサイクリンあるいは、ST 合剤を3ヵ月投与することになっている。これにより感染症が消失し、精子の運動性も回復してくることが示されている³⁵⁾。

3. Semen processing

一方バクテリア以外のある種の物質も又精子の機能に対して悪影響を及ぼす可能性がある。それらの正確な本質は、いまだ不明であるが、それらの物質を取りのぞく為に精子の洗浄法、swim-up technique 及び percoll 法などが開発された。swim-up 法は、以下のように行う。液化した精液に対し、BWW 液あるいは Ham 液等の medium を加えたのち、2 回遠心する。つ

図1 精子洗浄法。上段は一般的な精子洗浄法であり、中段は、swim-up テクニックを示しており、下段は、パーコール法の手順を示している。

表4 AIHの適応

A. Preinsemination sperm preparation with washing and swim-up, or percoll.
B. Indication
a. Oligozoospermia
b. Immunologic infertility
c. Poor postcoital test
d. Men with hypospadias and paraplegia
e. Retrograde ejaculation
C. AIH with cryopreserved sperm.
Probability of pregnancy of aih with postthaw sperm is 50%.

いで、上清をすて、残った、sperm pelletを再懸濁する。これにさらにmediumを加え、37℃で1時間半incubationする。この間に、底に沈殿した精子のうち活動性の良好なものが上層の方へと移動してくる。これがいわゆるswim-upといわれる現象である。このようにして得られた、運動性及び形態において良好な精子を採取して人工授精に供する(図1)。percoll法と言うのは、液化した精液をpercoll液上に層積させ、遠心後、上層に残存した精漿およびpercoll液を除去する。沈殿部分に良好な精子が存在するので、これを再懸濁して人工授精に供する(図1)。このようにsperm processingを行うと、精子数は減少するものの、授精能は明らかに増大する³⁶⁾。

4. AIHの適応(表4)

1) 精液性状の不良な場合

精子減少症、精液寡少症、精子運動率の低い症例などである。一般的に言って、精子濃度2,000万/ml以下、精液量0.5ml以下、精子運動率50%以下で、他に不妊要因の認められない例は、AIHの適応とされている。

2) 免疫学的不妊

男性側、女性側共にルーチンの不妊検査で異常は認められないが、長期間不妊状態が継続している場合は、免疫学的不妊の可能性がある。女性の頸管粘液中に抗精子抗体が認められる場合もあり、このような症例でもAIHにより妊娠が成立する例もあり、妊娠への手段としてAIHを施行する意義はあると考えられる。

3) 性交後試験陰性例

精液性状は正常だが、精子の頸管内上昇が妨げられている例、あるいは、上昇精子は存在するが極めて少数で、運動性の認められない症例などである。

4) 性交障害

尿道下裂、勃起不全、あるいは射精障害により、精

液が陰内に至らない場合もAIHの適応になる。

5) 逆行性射精

本症においては、膀胱内の精子を回収し、人工授精を行う。重曹投与で尿のpHをおおよそ8.0にし、マスターベーション前に排尿ないし導尿で膀胱を空虚にしておく。射精後カテーテルを挿入し、重曹加生理食塩水で洗浄する。洗浄水を採取後遠心し、精子を濃縮させ、授精に供する。

6) 精子の凍結保存

化学療法あるいは放射線療法施行後に無精子症になることがあり、そのような症例では事前に、精子を凍結保存しておき、治療終了後に解凍し、AIHを行うことがある。しかし、すべての精子が凍結、解凍の過程に耐えられるわけではなく、また授精能を維持できるわけでもない。従って、たとえ凍結前に正常な授精能が証明されている精子であっても、解凍後の妊娠率は50%以下である³⁷⁾³⁸⁾。

5. 免疫学的不妊の治療

原因不明の不妊の一部に免疫機構が関与することが想定されるが、その証明は難しい。血清あるいは精液中に、精管結さつ後にみられるような抗精子抗体が検出されれば、ステロイド治療の適応となる。抗精子抗体の発見頻度は不妊男子で3~6%程度と報告されている³⁹⁾。predonisone³⁹⁾、predonisolone⁴⁰⁾、methylpredonisolone^{41)~44)}、dexamethasone⁴⁵⁾などの報告があるが、有効性に関しては不明である。最近、predonisoloneとplaceboを比較した成績でpredonisolone投与群の方が妊娠率が高かったとの報告がある⁴⁶⁾。もし女性側の血清や頸管粘液中に抗体が認められれば、6カ月はコンドームを使用し、抗原刺激の消失をはかる。ステロイドの投与が必要な場合もある。

6. 非ホルモン剤による治療

現在まで、不妊治療に有用であると報告された薬剤はいくつかあるが、多くは経験的であり、placeboを対照薬とした二重盲検試験で有効と判定された薬剤は少ない。たとえ有効と判定された薬剤であっても、症例数、対象症例の選択基準、精液検査法、治療効果の判定基準などに統一性がないため、有効、無効を一概に論ずる事が出来ないのが現状である。

過去十年の間、生殖生理学の基礎的研究は、長足の進歩をとげたにも拘らず、必ずしもその成果が新しい薬物療法の開発に反映されているとは言えず、この分野での特筆すべき研究報告は見当たらない。非ホルモ

表5 外科的治療法

1. Varicocele Ligation
2. Vasovasostomy
3. Epididymovasostomy
4. Transurethral Resection of the Ejaculatory Duct

ン剤としては、kallikrein⁴⁷⁾、mecobalmin⁴⁸⁾、 α -blocker と β -stimulant の併用⁴⁹⁾、漢方薬⁵⁰⁾などが用いられているが、詳しくは片山らの総説⁵¹⁾を参照していただきたい。

外科的治療

男子不妊症においては、原因不明の特発性男子不妊症が大部分を占めるが、約20%は基礎疾患が明らかなものである。この中には表5に示すような、手術療法によって改善しうるものも存在する。尿道下裂などの陰茎の奇形や、尿道狭さくなどの精液輸送路の障害に基づくものも手術により妊孕可能となる。停留精巣も早期に固定術を行えば造精機能を獲得することができる。精索静脈瘤に対する手術療法は最も一般的である。閉塞性無精子症に対する外科的治療としては、精管精管ふん合術、精管精巣上体ふん合術、射精管口の経尿道的切除術等がある。

1. 精索静脈瘤に対する手術

精索静脈瘤は健康男子の15%にみられるのに比べ、不妊症患者では19~41%と発現頻度が高い⁵²⁾。術後の精液所見の改善率が50~80%、妊娠率が約30~40%と報告されているため⁵²⁾本症に対する手術は最も一般的におこなわれている。しかし精索静脈瘤に対して根治術を行う事が適切な治療法かどうかについては、歴史的に幾つかの議論があった。すなわち薬物療法と外科的療法でその成績を比較してみる必要があり、これに関して1978年に Rodriguez-Rigau ら⁵³⁾が薬物療法の役割について再検討している。その結果彼らは二つの治療法の間に妊娠率において差がない事を報告した⁵³⁾。ついで Cockett⁵⁴⁾あるいは Rodrigues-Netto ら⁵⁵⁾の報告でも両者間に有意差がない事が示されている。1984年の Rodrigues の報告ではたしかに外科的治療を行った群の方が妊娠率は高い。しかし両者の間に統計学的な有意差はなかった。この有意差がないということに関して、多くの泌尿器科医は納得しない。なぜなら不妊専門医の多くは非常に多数の臨床経験を持っており、精索静脈瘤を持つ不妊症患者に対しては、手術を進め続けるからである。そこで Nilsson は、精索静脈瘤に対して治療を行った群と治療を行わない群

とで妊娠率を比較した⁵⁶⁾。その結果両群の間に、妊娠率において差は認められず、むしろ治療を行わない群の方が妊娠率が高いと言う結果であった。同じような観察は、Baker⁵⁷⁾、Vermeulen⁵⁸⁾らによってもなされている。従って、手術を行うことによって利益を得られる患者群というのはどういう人達であるかという事を、手術前にある程度選別する必要がある。現在までのコンセンサスとしては、そのような患者群というのは、両側の精巣容積が正常で、中等度の乏精子症すなわち、精子数が800万から2,000万の間にあるもので、FSH の値が正常かあるいは、わずかに上昇している程度のものであり、感染症の合併がなく、さらに年齢が30歳以前であることとされている。奇妙な事には精液所見の poor なもののほど予後は良好である。FSH のベースラインのレベルがかなり上昇している、あるいは GnRH の刺激に対して FSH のレスポンスが高いものは手術を行っても妊孕性を獲得する確立は低いと考えた方がよい。Hudson ら⁵⁹⁾は多くの蓄積したデータから判断して GnRH テストの結果、LH の上昇が正常なものは術後精液所見が改善する可能性は低く、GnRH の刺激によって正常以上の LH のレスポンスを示すものは術後精液所見が改善する可能性が高い事を示した⁵⁹⁾。精索静脈瘤においては、軽度の Leydig 細胞の機能低下があっても、ベースラインの LH やテストステロンレベルには異常は認められない。このような機能低下は、GnRH を用いた、誘発試験を行い、LH の過剰反応が認められる場合に初めて明らかとなる。従って精索静脈瘤の術後もなお不妊が持続する場合は、Leydig 細胞の機能低下が持続していると考えられるため、GnRH テストを行うべきである。もし LH の過剰反応が認められた場合は、Leydig 細胞への刺激を目的として HCG 療法を行うことは、理にかなっていると言える。精索静脈瘤の手術法に関しては、現在では、内精静脈の高位結さつ術が最も一般的に行われている。肥満体の患者や、筋肉の著明に発達している患者に対しては、Inguinal approach による手術法も行われる。術式や合併症について述べることは、本総説の目的ではないので割愛するが、最近ではこの開放手術に変わる方法として経皮的血管カテーテルによる塞栓術が行われている⁶⁰⁾⁶¹⁾。塞栓物質としては、金属コイル、bucrylate, detachable balloon などが用いられている。経皮的塞栓術は、アメリカよりもヨーロッパにおいて、よりポピュラーに行われている。この方法は側副路に関する情報をもとに的確な部位に塞栓でき、

局所麻酔のみで侵襲が少ないという利点はあるにせよ、長期にわたる合併症に関するデータが乏しいという欠点がある。成功率も70%程度であり、再発率は5%と報告されている⁵²⁾。

腹腔鏡手術に代表される最小侵襲手術の流れは、ご多分に漏れず泌尿器科領域にも押し寄せており、あらゆる開放手術に取って変わるかのような感を与えている。腹腔鏡下に内精静脈を結さつする試みも、既に幾つかなされている^{62)~64)}。しかしながら、このような方法がはたして開放手術よりも優ると言えるであろうか。経費、有効性、合併症、手術時間などさまざまな側面からの厳しい評価を待つべきであり、単に trendy であるからと言って、技術が未熟なままに、直ちにこのような術式に飛びつくことは、かえって、開放手術の頻度を増すだけであり、必ずしも患者の利益につながるとはいえまい。

2. 精管精管ふん合術

避妊法としての精管切断術後に再開通を希望する場合、あるいは小児期のそけいヘルニア根治術に伴うと考えられる精管の閉塞による無精子症に対する精路再建術として本法が行われる。最近の microscopic technique の導入により、肉眼的なふん合術に比べて良好な成績が報告されている⁶⁵⁾。Cosら⁶⁶⁾の報告では、両手術法による術後の精子出現率にはさほど差はないが、妊娠率に関しては、microsurgery のほうが優るとしている。手術用顕微鏡下に手術野を拡大したほうが、watertight な縫合がより確実に行えるため成功率も高くなると思われる。しかし、二重縫合のほうが一層縫合よりも妊娠成立率が高いという確実な証拠はなく、したがって手術時間を短縮する意味からも、一層縫合で十分とする意見の方が多い⁶⁵⁾。詳細な手術法に関しては割愛するが、一般的に言って精管ふん合術後、精液に精子が出現する確率は閉塞の期間にもよるが約90%とされている。しかし妊娠率の平均は約60%であ

図2 精管精巢上体吻合における二つの術式を示している。B-Eは、端端吻合を示しており、F-Lは、端側吻合を示している。

る。この30%のギャップの説明として以下の原因が考えられている。まず第一は、長期にわたる精管の閉塞によって、精管内圧の上昇が精巣内に波及し、造精機能が障害されている可能性である。第二は、精巣上体機能の異常により、精子の成熟が阻害されることが考えられる。第三は、部分的な精管の挟さくによる精子の輸送の障害である。第四は、女性側の因子の問題であり、第五は抗精子抗体の関与である。これに関しては、血清中の抗体よりも精漿中の抗体の方が、術後の妊娠率の低下とより強く関連しているといわれている⁶⁷⁾。

3. 精管精巣上体ふん合術

炎症、先天性の要因、精管切断術後、外傷などが原因で、精巣上体管に閉塞が生ずる。このような場合には、精管精巣上体ふん合術の適応となる。顕微鏡下に正確に精巣上体管と精管をふん合する術式は、極めて高度の技術と熟練を要する。図2のB~Eは、精巣上体管と精管の端端ふん合を示しており、F~Lは端側ふん合を示している。技術的には後者の方が容易である。顕微鏡を用いない場合は、精巣上体と精管の間に、側側ふん合によるろう孔形成が一般的に行われる⁶⁸⁾。手術成績に関しては、無論顕微鏡下手術の方が優っている。肉眼的手術の場合の妊娠率は、報告者によりばらつきはあるものの、約10%前後である⁶⁸⁾。それに対して、顕微鏡下手術による妊娠率は、30%を越えている⁶⁸⁾。

4. 射精管閉塞に対する経尿道的切除術

精路閉塞の原因のひとつとして、射精管そのものの閉塞がある。近年超音波診断の進歩に伴い、経直腸的超音波検査による射精管の閉塞が確認されるようになった⁶⁹⁾⁷⁰⁾。射精管閉塞の原因としては、前方腺のう胞や、淋病、非特異的尿道炎などがある。精液所見では、精液量が1ml以下と少なく、精のうの分泌液を欠くため精液中の果糖値が低い。さらに、精液成分はほとんど前立腺液で占められるため、pHは6.0~7.0と酸性を呈する。したがって、酸性低精液量の無精子症あるいは高度の乏精子症で、精巣容積及びFSHが正常で、両側の精管が触れるときは、本疾患を疑うべきである。治療としては、精管造影を行った後に、直ちに碎石位とし、経尿道的射精管切除術を行う。その際、かなり深い切除、すなわち verumontanum の完全な切除が必要である⁷¹⁾。しかし注意すべき事は、深く切除しすぎて直腸や、尿道括約筋を損傷しない事である。精管より注入したインジゴカルミンの流出が認められれば、切

表6 実験的医療

1. Alloplastic Spermatocoele
2. Electroejaculation Chemical Ejaculation
3. Scrotal Hypothermia
4. Epididymal Micropuncture
5. Microfertilization

除は十分であることを意味する。この治療法の成績に関しては、症例数が少ない為予後に関しては不明である。

実験的医療

学術と技術の高度化、細分化、社会的諸条件の近代化、複雑化などの文明的潮流のなかで、今や現代医学の学術と技術は人間の自然の在り方にまで深く影響し、生殖という人間誕生の根底までも人為的に制御しようとしている。表6に示したようにさまざまな実験医療は、そのような流れの中で生まれて来たものであるが、いずれも現段階では、治療効果の確実性に乏しいものばかりである。これらの中には、いわば神の摂理を無視して、人為的に生殖行為を完遂させようとする実験技術も含まれており、こうした医療を正しく、かつ人間性の尊重の上に行うためには、厳しい倫理観と人間の生命に対するより深い理解が求められる。

1. 人工精液瘤

無精子症のうち、先天性精管欠損症を原因とするものは約10%である。また後天的な障害による広範囲な精路閉塞も無精子症の約10%を占めている。これらの内、精巣生検で正常な造精機能を示すもの、あるいは成熟した精子が精巣上体内に認められるものは、人工精液瘤を造設することによって利益を得られる可能性がある。人工精液瘤の材質に関しては初期には、saphenous vein の graft などが用いられたが⁷²⁾、数週間で内部が硬化してしまうため、Kelami⁷³⁾や Wagenknecht⁷⁴⁾⁷⁵⁾らの報告に見られるような、シリコン性のプロステシスが現在最もよく用いられている。成績に関しては、ヨーロッパで3例の妊娠例があり⁷²⁾⁷³⁾⁷⁶⁾、米国では130例に試みられ、7例の妊娠成立をみたが、出産にまで至った例はわずかに4例であった⁷⁷⁾。我が国では3例の妊娠例が報告されている⁷⁸⁾。このように人工精液瘤の成績が極端に悪い理由は、人工精液瘤そのものが精子に対して不利な環境を提供するからである。具体的には、以下のような因子が考えられている⁷⁹⁾。第一は、人工精液瘤造設後、時間の経過と共に、回収液中の精子数が徐々に減少することである。

これは、精巣上体管の閉塞や、人工精液瘤内部の閉塞に起因しており、従って三浦らが述べるように、人工精液瘤造設後は3カ月以内に精子を回収したほうがよいように思われる⁷⁸⁾。第二は、精巣上体管を切開するために、精子成熟に必要な精巣上体管内部の微細にして精緻な微小環境^{80)~82)}が破壊されることである。この為、精子成熟が阻害され、精子の妊娠能が低下する結果となる。第三は、精巣上体管が開放されることにより、blood-epididymal barrier が破壊され、それまで閉鎖系を保っていた管内の精子が免疫システムに晒され、抗精子抗体の産生が促進されることである。第四は、人工精液瘤内部を生理的食塩水で洗浄するため、蛋白成分の希釈効果により、精子が運動を開始し、エネルギーを消費することにより、回収時には活性の低下した精子しか得られなくなることである。こうした人工精液瘤の様々な欠点を克服するために、その材質、デザイン、内部環境の維持に関する基礎的な研究が幾つかの施設で進行している⁷⁹⁾。理想的な人工精液瘤の条件は、長期間に渡って精子の回収が可能であり、精子成熟の為の良好な微小環境が維持され、そして患者に不快感を与えずに、何度も穿刺、吸引が行えるという事である。このような人工精液瘤が開発されれば、体外授精、あるいは顕微授精の技術を併用することにより、妊娠成功率は飛躍的に上昇するものと思われる。従って、人工精液瘤の臨床試用を進める前に、基礎研究の確実な進展を待つべきであろう。

2. 人工射精

脊髄損傷後、あるいは後腹膜リンパ節かく清術後に、全く射精が起こらなくなった症例においては、人工的に射精液を採取する試みが必要となる。人工射精には、以下の二つの方法がある。

1) 電気刺激法による人工射精

本法を最初に人間に応用したのは、Horne ら⁸³⁾であり、1948年であった。電気刺激の方法は、手に装着した刺激用双極電極を肛門より挿入し、前立腺部から精のう部を刺激する。電気刺激の条件は周波数100Hz、刺激幅2ms、電圧2~15V である⁸⁴⁾。小谷らによると、本法により得られた精液で人工授精を行い妊娠に成功したのは、内外の文献上わずかに6例であるとしている⁸⁵⁾。

2) クモ膜下腔注入法による人工射精

比較的確実に射精を誘発する手段として、クモ膜下腔への薬物の注入、すなわちネオスチグミンの注入法がある。この方法は、1971年 Guttmann ら⁸⁶⁾によって

考案された。患者を横臥位とし、第4~5腰椎で腰椎穿刺を行う。ネオスチグミンを0.25mg~1mg の幅でゆっくりと注入する。注入後は頭部を挙上し、ベッド上安静を保つ。通常1時間から数時間後に勃起とともに射精が無意識的に起こる。間隔をおいて数回起こることもある。しかしこの方法は副作用として一過性高血圧による頭痛、おう吐、おう気などを伴うことがあるので、速やかに点滴、降圧剤などで対応する必要がある⁸⁴⁾。Lipshultz ら⁸⁷⁾は、これらの反応をソジウムニトロプルシッドを用いて予防する方法を発表している。しかしながら、脊損患者には造精機能障害例が多く、また神経因性膀胱に伴う尿路感染症による副性器の感染も合併するため、本法による妊娠成功率はわずかである⁸⁴⁾。

3. Scrotal hypothermia

精巣の温度が上昇する事により、精上皮に障害が生ずる事は精索静脈瘤や停留精巣の患者において認められる現象である。従って精巣の温度を下げる事により造精機能の改善をめざすという発想はそれなりに理解できる。Zorgniotti らは25人の不妊患者にこの方法を試みた。彼らは陰のうを冷やすデバイスを12時間から16時間使用し、平均して約2.2度温度を下げたとしている。11例の妊娠例(44%)があり、妊娠までの平均期間は14週であったとしている⁸⁸⁾。この非侵襲的な治療の効果に関しては、科学的な論拠に乏しいため、なお十分な検討が必要である。しかし、プレリミナリーなデータとしては非常におもしろいものと言える。

4. Epididymal micropuncture

前述したように、先天性精管欠損症に対する人工精液瘤の成績があまりにも悪いため、これに変わる方法として、精巣上体より直接精子を採取して、体外授精、あるいは顕微授精を行おうという試みがなされている。この方法での最初の成功例は、1985年の Temple-Smith らの症例である⁸⁹⁾。ついで Silber らが、21例にこの方法を試み、11例の受精を報告している⁹⁰⁾。しかし、これらのうち何例が着床し妊娠に至ったかについては不明である。彼らはいずれも精巣上体管を切開し、流れ出る液体をツベルクリン針のような細い針で吸引し、体外授精に供している。しかしこの方法ではどんなに丁寧に止血を試みても、血液の混入は避けられない。混入した血液成分は精子の妊娠能を著しく障害するため、これらの方法での妊娠成功率は低いと考えられる。そこで血液の混入を防いで、クリーンなサンプルを得るために、図3に示すような、微小穿刺法によ

図3 精巣上体管への微小穿刺を模式的に示したものである。

る精巣上体管内液採取法が考案された。Schlegelらは、1991年のトロントにおけるアメリカ泌尿器科学会でこの方法を初めて発表した⁹¹⁾。穿刺用ガラス針として、先端直径が130ミクロン程度のものを作製し、顕微鏡下に穿刺し、精巣上体管内液を採取する。得られる液体量は、数マイクロリットルから多いときには100マイクロリットルにまで達する。採取した液体を直ちに、Ham F-10で希釈し、鏡検後運動性の良好な精子が多数得られれば、体外授精あるいは顕微授精に供する。通常最初に穿刺を行う部位は、拡張し、黄色を呈する精巣上体管である。この部で精子の運動性が悪ければ、さらに近位の精巣上体管を穿刺し、運動性の良好な精子が得られるまで、異なる部位への穿刺を繰り返し行う。彼らの報告では、23例中5例に妊娠が成立した(22%)としている⁹¹⁾。これらのうち、3例は、精巣上体の頭部、体部、尾部が存在する先天性精管欠損症であり、1例は体部、尾部の欠損であり、残りの1例は尾部の欠損を伴っていた。妊娠成功例では、いずれも精子の運動率は、30%以上であり、精子数も $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上であった⁹¹⁾。筆者も、同様の方法で顕微授精と組み合わせて数回試みたが、本稿作成時点ではまだ妊娠例はない。

5. 顕微授精

体外授精—胚移植をはじめとする配偶子操作の技術は、不妊治療のひとつの選択肢としてようやく定着した感がある。日本産婦人科学会の調査によれば1990年秋の時点で660人が体外授精などの生殖医療によって出生し、1歳までの身体発育状況は、自然妊娠のそれと差が無いことが明らかになっている。従って、女性不妊のほとんどは、生殖技術の進歩により、治療可能な状況となっているといっても過言ではない。

これに対して、外科的治療の対象外の男子不妊症の

予後は、有効な薬物療法が存在しないことと相俟って相変わらず不良である。精子の授精能力が極端に低い場合は体外授精を行ってもほとんど授精しない。体外授精を成功させるための必要最低限の精液所見は、精子濃度が $5 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率は30%以上である。

そこで精液所見がこの基準をしまわるような、難治性の男子不妊症に対する究極の治療法として、顕微授精が登場し、我が国でも既に妊娠出産例が報告され、各地でその臨床応用がすすめられている。

受精に際しての最大の関門は透明帯である。精子がこの関門を通過するためには、先体反応を起こして透明帯融解酵素を放出する必要がある。精子の受精能力とはいわば透明帯を貫通する能力であり、言い換えれば、先体反応を正常に起こす能力である。この能力に欠けた精子を受精に導くためには、透明帯を人為的に除去するか、あるいは、人為的に透明帯を越えて精子を卵細胞の近くにおいてやるかのどちらかの方法をとる必要がある。顕微授精では、そうした目的の為に、透明帯開孔術、囲卵くう内精子注入、卵子内精子注入

図4 透明帯に小孔をあけた後、媒精する方法である。

図5 マイクロピペットで、透明帯の一部を切除後、媒精する方法である。

図6 卵卵腔 (perivitelline space) への精子の注入を示している。

図7 卵子内へ直接精子を注入する方法を示している。

の三つの方法が考えられている。

1) 透明帯開孔術

マイクロマニピュレーターとマイクロピペットを用いて透明帯に小孔を作る方法である。これには、図4のように、単純に穴をあける方法 (zona drilling) と、図5のように透明帯の一部を切除する方法 (partial zona dissection) とがある。透明帯開孔術後の卵子は通常の体外授精と同様、前培養した運動精子と共に培養される。精子はこの穴を通して卵卵腔に入る。そしてその中の先体反応を誘起した精子だけが受精する。本術式は卵子細胞質に触れないため安全で、かつ精子の人為的選択の問題が介在しないため、倫理的にも問題の少ない方法と思われる。本法での受精率は、Cohen らの報告では13%前後とされている⁹²⁾。

2) 卵卵腔内精子注入 (subzonal injection of sperm)

本法はマイクロピペットを用いて数個の精子を卵卵腔に注入する方法である (図6)。成功の条件は、精子の処理法であり、いかにして先体反応を誘起した精子を選択するかである。先天的に運動性の無い精子 (immotile cilia syndrome) であっても、この方法で

受精可能とされている。しかし本法は、精子の人為的選択の可能性が生ずるため、倫理面での問題が残されている。Cohen らの報告ではこの方法による受精率は、30%であり、透明帯開孔術のそれよりも高い。しかし、着床、妊娠率は19%に過ぎず、成功率はそれほど高くはないといえる⁹²⁾。

3) 卵子内精子注入 (microinjection of sperm into cytoplasm) (図7)

一個の精子を直接卵子内に注入する方法は、まさに男子不妊症に対する究極の治療法といえよう。理論的には、死滅した精子であっても、術後の卵子を化学的に活性化することにより、受精を起こさせることは可能とされている。しかし、卵子細胞質に直接操作を加えるため、安全性に問題があり、さらに精子の人為的な選択という倫理的問題も残されている。Soon-Chye Ng らは、38例にこの方法を試みたが、妊娠例は無かったと報告している⁹³⁾。将来、卵子の活性化の方法が改良され、安全に細胞質内注入が行われるようになれば、臨床応用も進むものと思われる。

いわゆるマスコミでは、顕微授精法は、難治性の男

子不妊症に対する究極の治療法であるかのように、バラ色のイメージでとらえられ報告されている。しかし、本法は条件の悪い精子を使って高度な技術を駆使しなければならないため、自ずとその治療効果に限界が生ずる。不妊治療の本来の目的である、妊娠、出産をもって、成功とするならば、我が国に於ける顕微授精の成功率は、5%以下であり、決してバラ色の治療法ではないことを銘記すべきである。

将来の技術革新により、顕微授精の治療成績は向上すると思われるが、本法は人類史上初めての人の手で人を創造する技術であり、適応を拡大した濫用は絶対に避けなければならない。従って、その実施にあたっては、厳しい実施基準に従う必要がある。生殖技術の発展にどこで歯止めをかけるかは、社会全体の倫理観によって決められねばならない。それは、人間とは何かという根底に対する問いかけにほかならないのである。

おわりに

男子不妊症治療の現状と将来への展望について述べてきたが、全体の20%を占める外科的治療の対象となる症例を除けば、男子不妊症の予後は未だに不良であると言わざるをえない。特に、患者にとって、最も負担の少ない治療法である、薬物療法に関しては、過去10年の目覚ましい生殖生理学の発展にも拘わらず、有効な治療法が見いだされていないのが現実であり、日常の診療において空しさを感じているのは、筆者だけではなからう。

一方、生殖操作技術の進歩は急速であり、本来家畜の品種改良や増産のために開発された体外授精の技術は、人類にも応用され、既に女性の不妊治療として定着したといえる。本法の適応が男子不妊症にまでひろげられ、さらに、凍結受精卵、そして顕微授精にまで至った生殖技術の発展は、不妊夫婦にとってひとつの福音となった。しかし生命誕生に至る神秘的過程を統制することは、いわば神の領域であり神の業（わざ）である。人類が神に代って、その業を正しく、かつ人間性の尊重の上に施行するためには、人間、そして生命に対するより深い理解と厳しい倫理感が必要である。今こそ、医療従事者だけではなく、社会全体が生命技術と倫理に関する議論を深める時期にきていることを認識すべきである。

文 献

- 1) Sigman, M., Lipshultz, L.I. and Howards, S.S.: Evaluation of the subfertile male. in *Infertility*

- in the Male. Lipshultz, L.I. Howards, S.S., eds., p. 179, Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, 1991.
- 2) Wagenknecht, L.V., Weitze, K.H. and Hoppe, L. P.: Microsurgery in andrologic urology. II. Alloplastic spermatocele. *J. Microsurg.*, 1, 428—435, 1980.
- 3) Ohl, D.A., Denil, J., Bennett, C.J., Randolph, J. F., Menge, A.C. and McCabe, M.: Electroejaculation following retroperitoneal lymphadenectomy. *J. Urol.*, 145, 980—983, 1991.
- 4) Zorgniotti, A.W., Sealfon, A.I. and Toth, A.: Chronic scrotal hypothermia as a treatment for poor semen quality. *Lancet*, 1, 904—906, 1980.
- 5) Zorgniotti, 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.
- 6) Finkel, D.M., Phillips, J.L. and Snyder, P.J.: Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.*, 313, 651—655, 1985.
- 7) Levalle, O., Bokser, L. and Pacenza, N.: Restoration and maintenance of spermatogenesis by hCG therapy in patients with hypothalmo-hypophyseal damage. *Andrologia*, 16, 303—309, 1984.
- 8) Lim, V.S. and Fang, V.S.: Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hypothalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation. *Am. J. Med.*, 58, 655—662, 1975.
- 9) Canale, D., Barsantini, S., Minervin, R., Fiorentini, L., Barsotti, G. and Menchini-Fabris, G.F.: Human chorionic gonadotropin treatment of male sexual inadequacy in patients affected by chronic renal failure. *J. Androl.*, 5, 120—124, 1984.
- 10) Al-Ansari, A.A., Khalil, T.H., Kelani, Y. and Mortimer, C.H.: Isolated follicle-stimulating hormone deficiency in men: Successful long-term gonadotropin therapy. *Fertil. Steril.*, 42, 618—626, 1984.
- 11) Namiki, M., Okuyama, A., Sonoda, T., Miyake, A., Aono, T. and Matsumoto, K.: Down-regulation of testicular follicle-stimulating hormone receptors by human menopausal gonadotropin in infertile men. *Fertil. Steril.*, 44: 710—712, 1985.
- 12) Dubin, L. and Amelar, R.D.: Varicocelectomy as therapy in male infertility: A study of 504 cases. *Fertil. Steril.*, 26, 217—220, 1975.

- 13) Mehan, D.J. and Chehval, M.J.: Human chorionic gonadotropin in the treatment of the infertile man. *J. Urol.*, 128, 60—63, 1982.
- 14) Maddock, W.O. and Nelson, W.O.: The effect of chorionic gonadotropin in adult men: Increased estrogen and 17-ketosteroid excretion, gynecomastia, Leydig cell stimulation and seminiferous tubule damage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 12: 985—1007, 1952.
- 15) Margalioth, E.J., Laufer, N., Persitz, E., Gaulayev, B., Shemesh, A. and Schenker, J.G.: Treatment of oligoasthenospermia with human chorionic gonadotropin: Hormonal profiles and results. *Fertil. Steril.*, 39, 841—844, 1983.
- 16) Sherins, R.J.: Clinical aspects of treatment of male infertility with gonadotropins: Testicular response of some men given hCG with and without pergonal. in *Male Fertility and Sterility, Proceedings of the Sero Symposium*, vol. 5. p. 545—565, Academic Press, New York, 1974.
- 17) Pusch, H.H., Purstner, P. and Haas, J.: Treatment of asthenozoospermia with hCG. *Andrologia*, 18, 201—207, 1986.
- 18) Dorner, G., Moch, G. and Zabel, H.: The "overproduction effect" of the testes after cessation of human chorionic gonadotropin administration in men with oligoasthenospermia. *Fertil. Steril.*, 11, 457—464, 1960.
- 19) Glass, S.J. and Holland, H.M.: Treatment of oligospermia with large doses of chorionic gonadotropin: A preliminary report. *Fertil. Steril.*, 14, 500—506, 1963.
- 20) Futterweit, W. and Sobrero, A.J.: Treatment of normogonadotropic oligospermia with large doses of chorionic gonadotropin. *Fertil. Steril.*, 19, 971—976, 1968.
- 21) Misurale, F., Cagnazzo, G. and Storace, A.: Asthenospermia and its treatment with hCG. *Fertil. Steril.*, 20, 650—653, 1969.
- 22) Szollosi, J., Meszaros, G. and Sas, M.: Gonadotropin treatment of pathospermic patients. *Int. Urol. Nephrol.*, 16, 259—263, 1984.
- 23) Homonnai, Z.T., Peled, M. and Paz, G.F.: Changes in semen quality and fertility in response to endocrine treatment of subfertile men. *Gynecol. Obstet. Incest.*, 9, 244—255, 1978.
- 24) Chehval, M.J. and Mehan, D.J.: Chorionic gonadotropins in the treatment of the subfertile male. *Fertil. Steril.*, 31, 666—668, 1979.
- 25) Ross, L.S., Kandel, G.L., Prinz, L.M. and Auletta, F.: Clomiphene treatment of the idiopathic hypofertile male: High-dose, alternate-day therapy. *Fertil. Steril.*, 33, 618—623, 1980.
- 26) Abel, B.J., Carswell, G. and Elton, R.: Randomised trial of clomiphene citrate and vitamin C for male infertility. *Br. J. Urol.*, 54, 780—784, 1982.
- 27) Sokol, R.Z., Petersen, G., Steiner, B.S., Swerdloff, R.S. and Bustillo, M.: A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. *Fertil. Steril.*, 49, 865—870, 1988.
- 28) AinMelk, Y., Belisle, S. and Carmel, M.: Tamoxifen citrate therapy in male infertility. *Fertil. Steril.*, 48, 113—117, 1987.
- 29) Clark, R.V. and Sherins, R.J.: Clinical trial of testolactone for treatment of idiopathic male infertility. *J. Androl.* 4, 31, 1983(abstract).
- 30) Charny, C.W. and Gordon, J.A.: Testosterone rebound therapy: A neglected modality. *Fertil. Steril.*, 29, 64—68, 1978.
- 31) Rowley, M.J. and Heller, C.G.: The testosterone rebound phenomenon in the treatment of male infertility. *Fertil. Steril.*, 23, 498—504, 1972.
- 32) Segal, S., Yaffe, H., Laufer, N. and Ben-David, M.: Male hyperprolactinemia: Effects on fertility. *Fertil. Steril.*, 32, 556—561, 1979.
- 33) Gross, K.M., Matsumoto, A.M., Berger, R.E. and Bremner, W.J.: Increased frequency of pulsatile luteinizing hormone-releasing hormone administration selectively decreases follicle-stimulating hormone levels in men with idiopathic azoospermia. *Fertil. Steril.*, 45, 392—396, 1986.
- 34) Wolff, H. and Anderson, D.J.: Evaluation of granulocyte elastase as a seminal plasma marker for leukocytospermia. *Fertil. Steril.*, 50, 129—132, 1988.
- 35) 佐藤和宏, 折笠精一, 前原都夫: 男性不妊症における膿精液症 (pyospermia) の診断と治療について. *日不妊会誌*, 35, 568—572, 1990.
- 36) Russell, L.B. and Rogers, B.J.: Improvement in the quality and fertilization potential of a human sperm population using the "rise" technique. *J. Androl.*, 8, 25—33, 1987.
- 37) Barkay, J. and Zukerman, H.: Further developed device for human sperm freezing by the twenty minute method. *Fertil. Steril.*, 29, 304—308, 1978.
- 38) Scammell, G.E., White, N., Stedronska, J., Hendry, W.F., Edmonds, D.K. and Jeffcoate, S. L.: Cryopreservation of semen in men with

- testicular tumour or Hodgkin's disease: Results of artificial insemination of their partners. *Lancet*, 2, 31—32, 1985.
- 39) Rumke, P. and Hellinga, G.: Autoantibodies against spermatozoa in sterile men. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 32, 357—363, 1959.
 - 40) Halim, A., Antoniou, D., Lane, J. and Blandy, J.: The significance of antibodies to sperm in infertile men and their wives. *Brit. J. Urol.*, 46, 65—67, 1974.
 - 41) Shulman, S.: Treatment of immune male infertility with methylprednisolone. *Lancet*, 2, 1243, 1976.
 - 42) Shulman, S., Harlin, B., Davis, P. and Reyniak, J.V.: Immune infertility and new approaches to treatment. *Fertil. Steril.*, 29, 309—313, 1978.
 - 43) Shulman, S., Harlin, B. and Davis, P.: New method of treatment of immune infertility. *Urology*, 12, 582—586, 1978.
 - 44) Shulman, S., Mininberg, D.T. and Davis, J.: Significant immunologic factors in male infertility. *J. Urol.*, 119, 231—234, 1978.
 - 45) De Almeida, M. and Soufir, J.C.: Corticosteroid therapy for male autoimmune infertility. *Lancet*, 2, 815—816, 1977.
 - 46) Hendry, W.F., Hughes, L. and Scammell, G.: Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet*, 335, 85—88, 1990.
 - 47) Schill, W.-B.: Treatment of idiopathic oligozoospermia by kallikrein: Results of double-blind study. *Arch. Androl.*, 2, 163—170, 1979.
 - 48) 熊本悦明, 丸田 浩, 石神囊次: 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.
 - 49) Yamamoto, M., Takaba, 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.
 - 50) 風間泰蔵: 最近の漢方治療の話題—男性不妊. *Current Therapy*, 6, 1683—1686, 1988.
 - 51) 片山 喬, 布施秀樹, 寺田偽義, 風間泰蔵, 里見定信: 男子不妊症の薬物療法. *泌尿器外科*, 4, 771—775, 1991.
 - 52) Pryor, J.L. and Howards, S.S.: Varicocele, *Urol. Clin. North Am.*, 14, 499—513, 1987.
 - 53) Rodriguez-Rigau, L.J., Weiss, D.B., Zukerman, Z., Grotjian, H.E., Smith, K.D. and Steinberger, E.: A possible mechanism for the detrimental effect of varicocele on testicular function in man. *Fertil. Steril.*, 30, 577—585, 1978.
 - 54) Cockett, A.T.K., Urry, R.L. and Dougherty, K. A.: The varicocele and semen characteristics. *J. Urol.*, 121, 435—436, 1979.
 - 55) Rodrigues-Netto, N. Jr., Fakiani, E.P. and Lemos, G.C.: Varicocele: Clinical or surgical treatment? *Int. J. Fertil.*, 29, 164—167, 1984.
 - 56) Nilsson, S., Edvinsson, A. and Nilsson, B.: Improvement of semen and pregnancy rate after ligation and division of the internal spermatic vein. Fact or fiction? *Br. J. Urol.*, 51, 591—596, 1979.
 - 57) Baker, H.W.G., Burger, H.G., de Kretser, D.M., Hudson, B., Rennie, G.C. and Straffon, W.G.E.: Testicular vein ligation and fertility in men with varicoceles. *Br. Med. J.*, 291, 1678—1680, 1985.
 - 58) Vermeulen, A. and Vandeweghe, M.: Improved fertility after varicocele correction: Fact or fiction? *Fertil. Steril.*, 42, 249—256, 1984.
 - 59) Hudson, R.W., Perez-Marrero, R.A., Crawford, V.A. and McKay, D.E.: Hormonal parameters of men with varicoceles before and after varicocelectomy. *Fertil. Steril.*, 43, 905—910, 1985.
 - 60) Halden, W. and White, R.I. Jr.: Outpatient embolotherapy of varicocele. *Urol. Clin. North Am.*, 13, 137—144, 1987.
 - 61) Morag, B., Rubenstein, Z.J. and Goldwasser, B.: Percutaneous venography and occlusion in the management of spermatic varicoceles. *Am. J. Radiol.*, 143, 635—640, 1984.
 - 62) Aaberg, R.A., Vancaillie, T.G. and Schuessler, W.W.: Laparoscopic varicocele ligation: A new technique. *Fertil. Steril.*, 56, 776—777, 1991.
 - 63) Winfield, H.N., Donovan, J.F., See, W.A., Loening, S.A. and Williams, R.D.: Urological laparoscopic surgery. *J. Urol.*, 146, 941—948, 1991.
 - 64) Matsuda, T., Hori, Y., Higashi, S., Oishi, K., Takeuchi, H. and Yoshida, O.: Laparoscopic varicocelectomy: A simple technique for clip ligation of the spermatic vessels. *J. Urol.*, 147, 636—638, 1992.
 - 65) Yarbrow, E.S. and Howards, S.S.: Vasovasostomy. *Urol. Clin. North Am.*, 14, 515—526, 1987.
 - 66) Cos, L.R., Valvo, J. and Davis, R.S.: Vasovasostomy. Current state of the art. *Urology*, 22, 567—575, 1983.
 - 67) Matson, P.L., Jink, S.H. and Masters, J.R.W.: The incidence and influence upon fertility of

- antisperm antibodies in seminal fluid following vasectomy reversal. *Int. J. Androl.*, 12, 98—103, 1989.
- 68) Thomas, A.J. Jr.: Vasoepididymostomy. *Urol. Clin. North. Am.*, 14, 527—538, 1987.
 - 69) Belker, A.M. and Steinbeck, G.S.: Transrectal prostate ultrasonography as a diagnostic aid for ejaculatory duct obstruction. *J. Urol.*, 144, 356—358, 1990.
 - 70) Abbitt, P.L., Watson, L. and Howards, S.S.: Abnormalities of the seminal tract causing infertility: Diagnosis with endorectal sonography. *A.J.R.*, 157, 337—339, 1991.
 - 71) Weintraub, C.M.: Transurethral drainage of the seminal tract for obstruction, infection and infertility. *Br. J. Urol.*, 52, 220—225, 1980.
 - 72) Schoysman, R.: La creation d'un spermatocoele artificiel das les agenesis du conal degerent. *Bul Soc R Belge Gynecol. Obstet.*, 38, 307—312, 1968.
 - 73) Kelami, A., Rohloff, D., Affeld, K., Schroter, A. and Blomh, B.: Alloplastic spermatocoele: Insemination from epididymal reservoir. *Urology*, 10, 317—319, 1977.
 - 74) Wagenknecht, L.V., Weitze, K.H., Hoppe, L.P., Krause, D., Leidenberger, F.A., Becker, H., Schutte, B., Holstein, A.F. and Schirren, C.: New developement in surgical andrology: Alloplastic spermatocoele. *Invest. Urol.*, 17, 432—434, 1980.
 - 75) Wagenknecht, L.V., Klosterhalfen, H. and Schirren, C.: Microsurgery in andrologic urology. I. Refertilization. *J. Microsurg.*, 1, 370—376, 1980.
 - 76) Jimenez-Cruz, J.F.: Artificial spermatocoele. *J. Urol.*, 123, 885—886, 1980.
 - 77) Belker, A.M., Jimenez-Cruz, D.J.G. and Kelami, A.: Alloplastic spermatocoele. Poor sperm motility in intraoperative epididymal fluid contraindicates prosthesis implantation. *J. Urol.*, 136, 408—409, 1986.
 - 78) 三浦一陽: 逆行性射精・人工射精・人工精液瘤。泌尿器科 Mook・インポテンス診療の実際, 北川龍一, 吉田 修, 白井将文 編, p. 122, 金原出版, 1992.
 - 79) Turner, T.T.: On the development and use of alloplastic spermatocoeles. *Fertil. Steril.*, 49, 387—385, 1988.
 - 80) Turner, T.T.: On the epididymis and its function. *Invest. Urol.*, 16, 311—321, 1979.
 - 81) Orgebin-Crist, M.C.: Studies on the function of the epididymis. *Biol. Reprod.*, 1, 155—175, 1969.
 - 82) Moore, H.D.M., Hartman, T.D. and Pryor, J.P.: Development of oocyte-penetrating capacity of spermatozoa in human epididymis. *Int. J. Androl.*, 6, 310—318, 1983.
 - 83) Horne, H.W.: Fertility studies in the human male with traumatic injuries of the spinal cord and cauda equina. *New Eng. J. Med.*, 239, 959—961, 1948.
 - 84) 三浦一陽: 逆行性射精・人工射精・人工精液瘤。泌尿器科 Mook・インポテンス診療の実際, 北川龍一, 吉田 修, 白井将文 編, p. 119—121, 金原出版, 1992
 - 85) 小谷俊一, 大村政治, 伊藤祐一, 成島雅博: 電気刺激による人工射精(第1報), *日災医誌*, 37, 26—30, 1989.
 - 86) Guttmann, L. and Walsh, J.J.: Prostigmin assessment test of fertility in spinal man. *Paraplegia*, 9, 39—51, 1971.
 - 87) Lipshultz, L.I., McConnell, J. and Benson, G.S.: Current concepts of the mechanisms of ejaculation: Normal and abnormal states. *J. Reprod. Med.*, 26, 499—507, 1981.
 - 88) Zornigotti, A.W. and Sealfon, A.I.: Scrotal hypothermia: New therapy for poor semen. *Urology*, 23, 439—441, 1984.
 - 89) Temple-Smith, P.D., Southwick, G.J. and Yates, C.A.: Human pregnancy by in vitro fertilization (IVF) using sperm aspirated from the epididymis. *J. In Vitro Fert. Embryo. Transfer.*, 2, 119—122, 1985.
 - 90) Silber, S., Ord, T. and Borrero, C.: New treatment for infertility due to congenital absence of vas deferens. *Lancet*, 2, 850—851, 1987.
 - 91) Schlegel, P., Gilbert, B., Alkani, M., Malther, H., Talansky, M. and Goldstein, M.: Micropuncture of the human epididymis: Therapeutic applications for infertile men. *J. Urol.*, 145, 242A, 1991.
 - 92) Cohen, J., Alikani, M., Malter, H.E., Adler, A., Talansky, B.E. and Rosenwaks, Z.: Partial zona dissection or subzonal insertion: microsurgical fertilization alternatives based on evaluation of sperm and embryo morphology. *Fertil. Steril.*, 56, 696—706, 1991
 - 93) Ng, S.-C., Bongso, A. and Ratnam, S.S.: Microinjection of human oocytes: A technique for severe oligoasthenoteratozoospermia. *Fertil. Steril.*, 1117—1123, 1991.