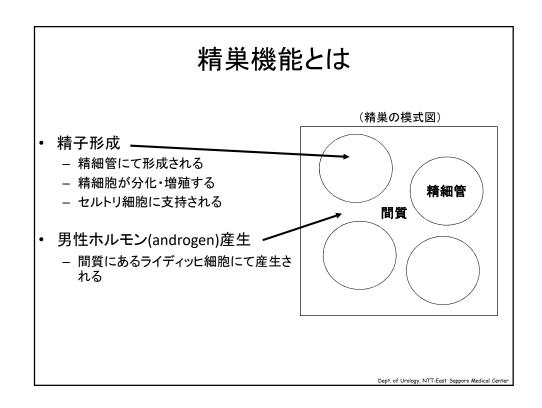
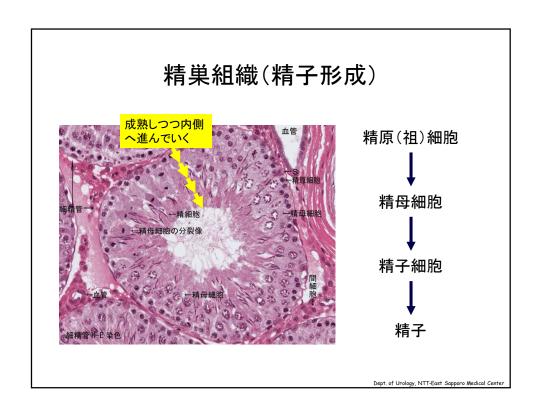
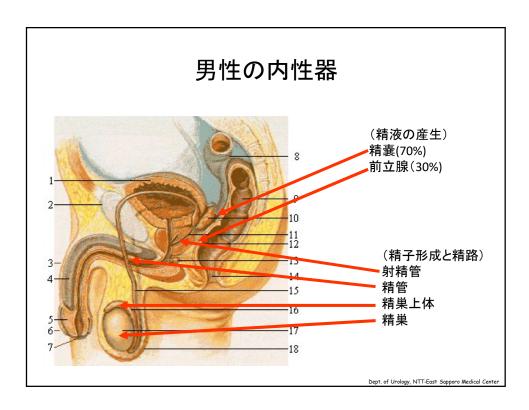
2024/10/04 札幌医科大学講義

精巣機能とその異常 ~精巣機能障害と男性不妊症~

NTT東日本札幌病院泌尿器科 伊藤直樹





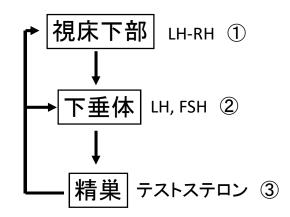


精巣機能とは

- 精子形成:父親となるために必要 (Fatherhood)
 - 欠如した場合: 男子不妊症
- 男性ホルモン産生: 男となるために必要 (Manhood)
 - 欠如した場合: 2次性徴(陰毛発育、外性器発育、 射精、声変わりなど)の欠如、性機能障害 (Erectile dysfunction: ED)

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

精巣機能の発現(思春期)



いずれのレベルに異常があっても2次性徴が欠如する。

精巣機能障害の診断

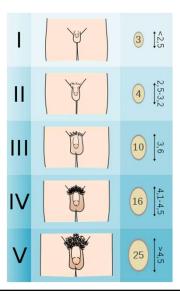
- ・ 問診:2次性徴(思春期)の有無、既往歴
- 診察:陰毛、陰茎、精巣、前立腺
- 内分泌学的検査
 - LH, FSH, テストステロン基礎値
 - LH-RH test: LH, FSHの反応性を見る(下垂体機能 検査)
 - hCG test: テストステロンの反応性を見る(精巣機能検査)
 - hCG: ヒト胎盤性ゴナドトロピン(LH作用を有する)
- 精液検査

男子思春期の変化

- 精巣の増大と陰嚢の変色(タナー段階II)
- 陰茎の長大化(男性器のタナー段階III)、陰茎の付け根から陰毛が発生
- 精通の発生。初めての射精で、白濁液。
- 声変わりの発生 約1オクターブ程低くなる。声変わりしかけている時は 声がかすれて出ないことが多い。
- 腋毛・髭・体毛の発生(陰毛のタナー段階Ⅳ)
- (勃起時に)包皮が自然に後退し、陰嚢・包皮の黒みが完全に大人になる。(男性器のタナー段階V)
- 体格の男性化:肩幅が広くなる、筋肉の発達
- 顔面の変化(女性に比べて著明に現れ、顔面骨がより発達し、眉弓骨が 隆起する)
- 心理面での変化:身体の大きな変化に対する戸惑い、羞恥心、子供から 大人への過渡期(甘えが許されない)

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

男子器の成熟(タナー分類)



低ゴナドトロピン性精巣機能低下症

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Cen

低ゴナドトロピン性精巣機能低下症(原因)

- 原因
 - 特発性低ゴナドトロピン性類宦官症(視床下部)
 - Prader-Willi synd.
 - 性腺機能不全(Hypogonadism)、筋緊張低下 (Hypotonia)、知能障害(Hypomentia)、肥満 (Obesity),15q11-13欠損
 - Laurence-Moon-Biedl synd.(視床下部性)
 - •性腺機能不全、知能障害、肥満、奇形(多指)、網膜色素変性
 - 下垂体腫瘍、頭部外傷(視床下部、下垂体性)

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

低ゴナドトロピン性精巣機能低下症(症状)

- 思春期前に発症している場合
 - 思春期徴候がおとずれない(二次性徴の欠落)
 - 15~16歳になっても声変わり、陰茎増大、陰毛発育、射精などがない
- ・ 思春期後に発症した場合
 - 原因は脳腫瘍、外傷
 - 性欲の喪失、髭が伸びない、勃起・射精障害

低ゴナドトロピン性精巣機能低下症(検査所見)

- 身体所見
 - 陰毛欠如、矮小陰茎、小さな精巣、前立腺はほと んど触れない
- 内分泌所見
 - LH, FSH, テストステロンは測定感度以下
 - LH-RH test: 多くは視床下部性であり、理論的には反応するが、LH, FSHの上昇は不良
 - hCG(LH作用) test: 反応するがテストステロンの上 昇は不良

hCG: human chorionic gonadotropin(ヒト絨毛性ゴナドトロピン)

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

低ゴナドトロピン性精巣機能低下症(治療)

- 目的: Manhood, fatherhoodの獲得
- ・ゴナドトロピン補充療法が基本
 - LH-RHの持続皮下投与
 - LH(hCG:ゴナトロピン®)+FSH(ゴナールF®)併用療法(週に1~3回の皮下注射が必要)
 - 特定疾患に指定されている

hCG: human chorionic gonadotropin(ヒト絨毛性ゴナドトロピン)

低ゴナドトロピン性精巣機能低下症(治療)

- テストステロン補充療法
 - ゴナドトロピン療法に対する反応性が悪い場合考慮する
 - Manhoodを早急に獲得することは患者のQOL向 上にきわめて重要である(テストステロン補充を 行うと、急速に声変わり、髭などが出現し、男らし くなる)
 - エナルモンデポー125mgを2週に1回筋注
 - 骨端線の閉鎖を促進するので、身長発育には十分注意する。

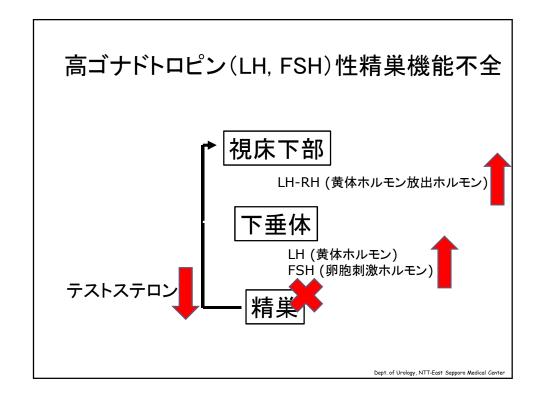
Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

思春期遅発症

- 14歳までに精巣増大が認められない。
- 性器成長開始から完成までに5年以上かかっている。
- 低ゴナドトロピン性精巣機能不全症との鑑別が難しい。
- 二次性徴の程度、身長等を総合的に評価しホルモン補充療法を考慮する。
- 患児の身体的劣等感などQOLに配慮する

高ゴナドトロピン性精巣機能低下症

精巣機能に異常があり、視床下部・下垂体へのフィードバックがかからず、ゴナドトロピンが上昇している病態



高ゴナドトロピン性精巣機能低下症

- Klinefelter症候群
- 原発性精巣機能不全
- Mumpus精巢炎
- 薬剤性(抗癌剤)
- ・放射線への暴露
- 男子不妊症

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

高ゴナドトロピン性精巣機能低下症(症状)

- 低ゴナドトロピン性精巣機能低下症ほど男性 化徴候が全く欠落することは稀。
- 症状は男性ホルモンの産生能障害の程度による
- 男性ホルモンがある程度維持されていると、 全く症状がなく、不妊症に対する精査中に偶 然発見されることもある

高ゴナドトロピン性精巣機能低下症(治療)

- ・テストステロン補充療法
 - テストステロンデポー(2週間毎筋注):日本で最 もよく使用されている
 - 経口剤: 肝機能障害の少ないものは未承認
 - 経皮剤(パッチ、ジェル):日本では未承認
- ゴナドトロピン補充療法は当然無効

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

Klinefelter症候群

- ・染色体:47XXY(2本以上のX、1本以上のY)
- ・約800人に1人
- 種々の程度の類宦官症、小さな精巣、女性化乳房、不妊症(無精子症)、悪性腫瘍(乳癌、精巣外胚細胞腫瘍)
- テストステロンは低下~正常、LH FSHは上昇
- 診断は染色体検査(要informed consent)
- 治療: 男性ホルモン補充療法、精巣内精子採取術(Testicular sperm extraction: TESE)

抗癌剤投与による精子形成能障害

- 生殖年齢男性に対する抗癌剤治療精巣腫瘍、白血病、悪性リンパ腫
- 抗癌剤投与中は全例無精子症となる
- 治療後、精子形成は回復するが、回復の程度 は治療前の状態に依存する
- 治療後1年間は避妊したほうがよいとされている
- 小児に対する抗癌剤治療の将来的な妊孕能 への影響は不明

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

思春期早発症

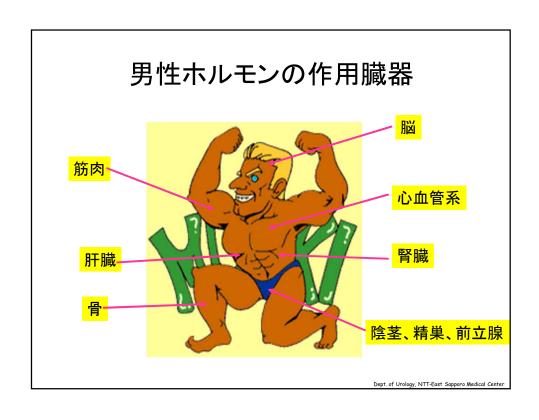
2-3年早く2次性徴が開始する状態

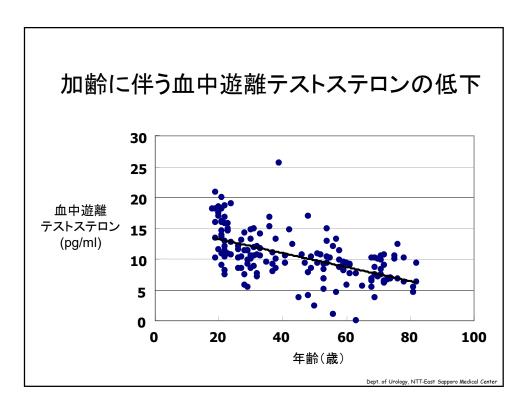
思春期早発症

- 視床下部・下垂体が早くに活動を始めてしまう中枢性が最も多い。
- 視床下部・下垂体の近くの腫瘍性もある。
- 9歳以下で精巣の大きさが3-4 ml以上になった時は要注意
- 10歳前に陰毛、11歳前にひげや声変わりを認める。
- 一時的に身長が伸びた後、小柄のままで成長が停止する。
- 幼い年齢で陰毛、声変わりなどが出現するために、本人や周囲が戸惑う心理社会的問題が起きる。
- 治療: 低身長を防ぐ、男性化を抑えるためにテストステロン産生を抑制する(LH-RHアナログ投与)。

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

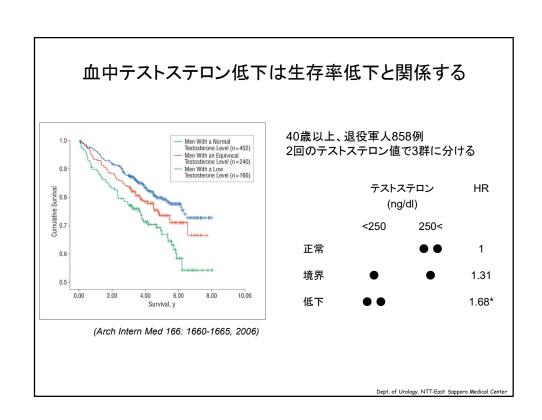
男性更年期障害



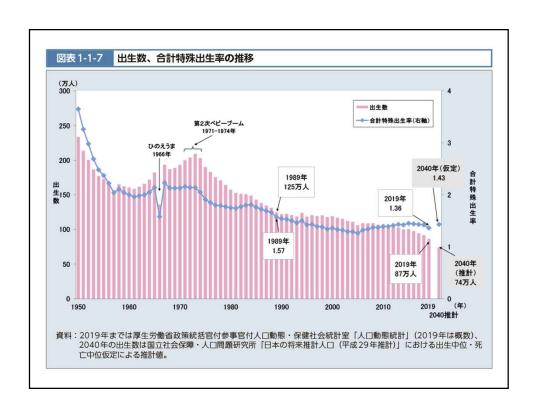


男性ホルモン低下により出現する症状

- 性欲低下、性機能低下、射精消失
- 不妊
- ・ 抑うつ、注意力低下、イライラ感
- 筋力低下、骨密度低下
- 体毛減少
- 倦怠感、調子が悪い
- 女性化乳房、ほてり
- 記憶力、認知力低下

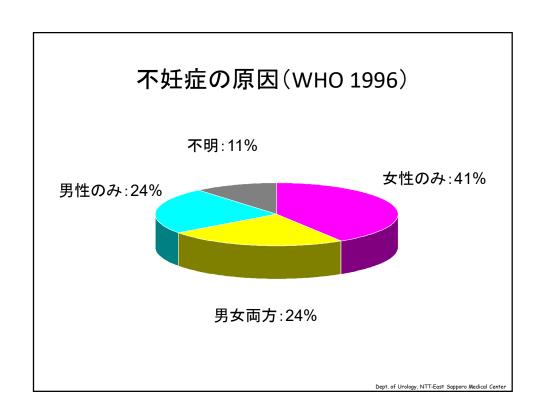


男性不妊症 -病態、診断、治療について-



不妊症とは

- 通常の性交渉を有するカップルにおける1年間の妊娠率は約90%:1年で妊娠なければ不妊症と診断。
- 不妊カップル:約15%(6-7組に1組)

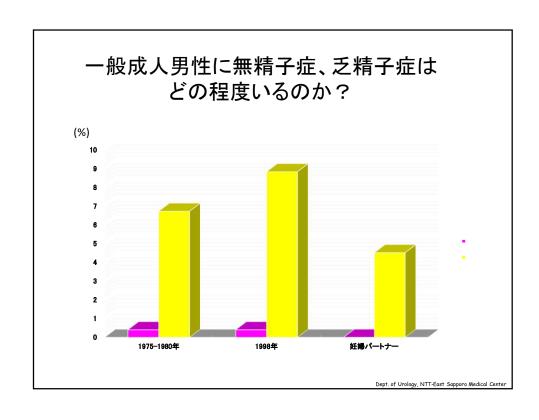


精液検査の基準値(WHO 2021)

精液量	1.4ml以上
精子濃度	1600万/ml以上
精子運動率	前進+非前進運動精子 42%以上 もしくは前進運動精子 30%以上
精子正常形態	Kruger's strict criteriaで4%以上
精子生存率	54%以上

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Cente

一般成人男性の精子数はどの程度か (万/ml) 12000 10000 8000 4000 2000 1975-1980年 1998年 E##バートナー





男性不妊症の原因=問診のポイント

- 既往歴(幼少時)
 - 停留精巣、思春期遅延、精巣捻転⇒NOA、Oligo
- 既往歴(成人)
 - 糖尿病、脊髄損傷⇒勃起、射精障害
 - 感染症:性感染症、精巣上体炎⇒OA、ムンプス精巣炎⇒NOA
 - 癌:抗癌剤、放射線⇒NOA
- 手術歴
 - 精巣固定術(停留精巣)⇒NOA、Oligo
 - ソケイヘルニア⇒OA
 - 精管結紮(パイプカット)⇒OA
 - 後腹膜リンパ節郭清(精巣癌)⇒射精障害
- - タガメット(ヒスタミンH2受容体拮抗薬:胃潰瘍治療):抗男性ホルモン作用
 - 抗うつ薬、抗精神病薬
- 精巣毒性
 - 殺虫剤、重金属、放射線、タバコ、ステロイドなど

OA: 閉塞性無精子症、NOA: 非閉塞性無精子症、Oligo: 乏精子症

男性不妊症の分類

- 無精子症(閉塞性•非閉塞性)
 - 精子がいない
- 乏精子症(精子数1500万/ml未満)
 - 精子が少ない
- 精子無力症(精子運動率40%未満)
 - 精子の動きが悪い
- 膿精液症(白血球100万/ml以上)
 - 精液が感染してる
- 性機能障害
 - 勃起しない
- 射精障害
 - 精液がでない、膣内射精できない

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

原因不明な場合

が多い

男性不妊症:診断、治療の流れ

- 精液検査:正常
 - 勃起、逆行性射精、射精障害を確認
- 無精子症
 - 閉塞性?非閉塞性:FSHと精巣容積(正常:15ml以上)から診断
 - 閉塞性無精子症:精路再建、射精管閉塞解除手術、TESE
 - 非閉塞性無精子症: MD-TESE
- 乏精子症、精子無力症
 - 精索静脈瘤あれば手術
- 低ゴナドトロピン性精巣機能不全症:ホルモン補充療法
- 上記以外は人工授精(IUI)、体外受精や顕微授精をお勧めする
- 治療効果のevidenceが認められている薬剤、サプリメントはない

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

無精子症とは

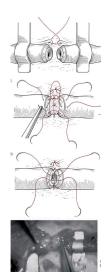
- 多くの場合、精液量は正常(1.5ml以上)だが、精液中に精子が認められないもの
- 遠心分離し、沈渣に精子が認められないことを確認する
 - 500g 15分間遠心
- 閉塞性と非閉塞性とに分けられる
 - 病態は全く異なるので鑑別診断が重要

閉塞性無精子症

- 精巣での精子形成は正常だが、精路の閉塞、欠損があるもの
- 精巣容積は正常
- 血中FSH, テストステロンは正常
- ・ 精管の閉塞
 - 精管結紮(パイプカット)後
 - 鼠径ヘルニア術後
 - 射精管閉塞(精液量も減少、1.0ml以下)
 - 精巣あるいは精巣上体レベルでの閉塞
- ・ 精管の欠損
 - 先天性両側精管欠損症
- 外科的に治癒可能な場合が多い

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Cente

閉塞性無精子症に対する治療



- ✓ 精管精管吻合術
 - ✓ 精管結紮後
 - ✓ 鼠径ヘルニア術後

精管:内腔が狭い

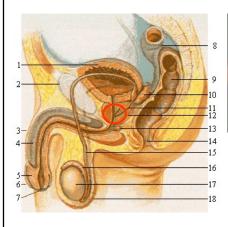
内腔:10-0ナイロン、6針 筋層:9-0ナイロン、6針

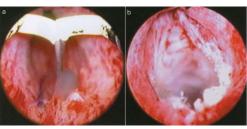
非常に難しい

片側2時間(切るのは5分)

閉塞性無精子症に対する治療

射精管閉塞に対する経尿道的射精管開放術





切開中 (精液が出てきた)

開放後

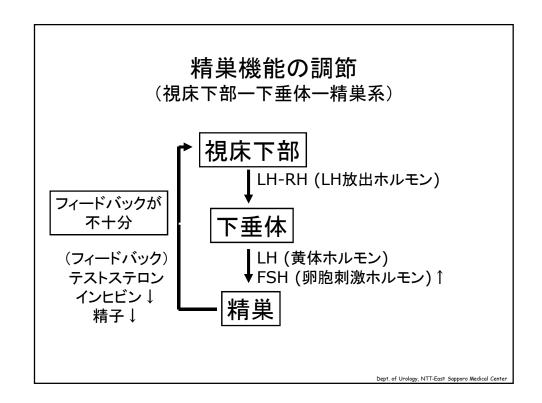
Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

閉塞性無精子症に対する治療

- 先天性両側精管欠損症
 - 精路再建は不可能
 - 精巣内精子採取術(TESE)しかない
 - 採取した精子を用いて顕微授精(ICSI)行う

非閉塞性無精子症

- ・ 精巣での精子形成が不良
- ・ 精巣容積が小さい
- 血中FSHが上昇、テストステロンは正常
- Y染色体の微小異常が認められる場合が多い
- クラインフェルター症候群も疑う
 - 精巣容積は非常に小さい
- 精巣内精子採取術 (TESE) を行う
 - 精子が得られた場合は顕微授精 (ICSI) を行う

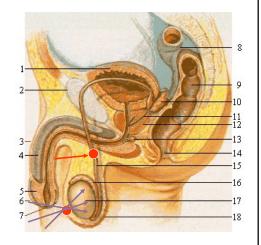


精巣内精子採取術 (Testicular sperm extraction:TESE)

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

Needle TESE

- 閉塞性無精子症(OA)が疑 われる場合勧めている
- 局所麻酔
- 18G needleで組織採取
- 片側精巣に施行
- 日帰り外来手術

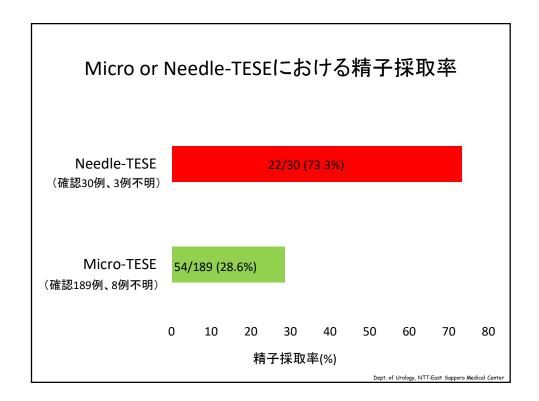


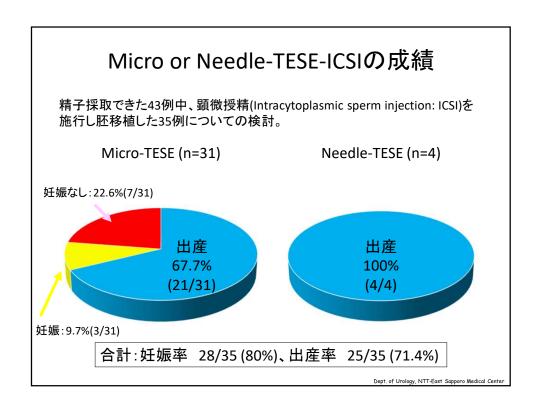
Micro(microdissection)-TESE

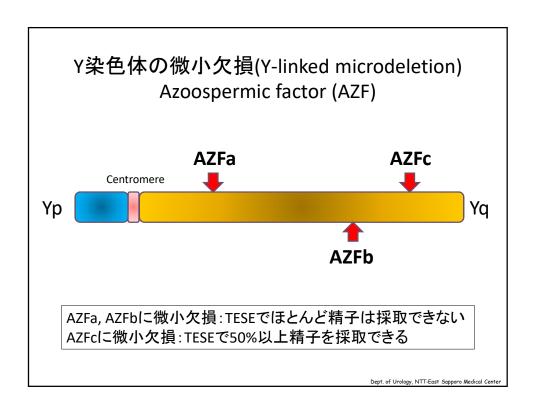
- 非閉塞性無精子症が疑われる場合に勧めている
- ・ 脊椎あるいは全身麻酔
- ・ 両側精巣に施行
- 2泊3日入院











乏精子症、精子無力症に対する治療

- 原因として精索静脈瘤が最も多い
- ・ 精索静脈瘤以外の原因は明らかではない
- 有効な薬物療法はない
- 精索静脈瘤が認められなければ人工授精、体外受 精や顕微授精を勧める

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Center

精索静脈瘤



- 精巣静脈が逆流している状態。静脈血が停滞し陰嚢温度が上昇する。その結果精子数が減少したり精子運動率が低下する。
- ・ 陰嚢温度は33-34℃
- 治療は逆流を止めるため に精巣静脈を全て結紮・切 断する。

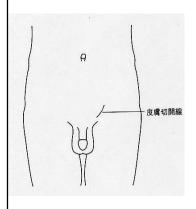
一精索静脈瘤一

- 男性不妊症の約4割に認められる
 - 妊孕能を有する男性でも1割に認める(ほとんどグレード1)
- ・ 90%は左側
- ・ グレード分類
 - グレード1:立位かつ腹圧をかけると認める
 - グレード2:立位で認めるグレード3:臥位で認める
- 治療による精液所見の改善:約70%
- ・ 治療による妊娠率:40-50% 最近の臨床研究では1年後の妊娠率が手術群で60%、非手術 群で10%

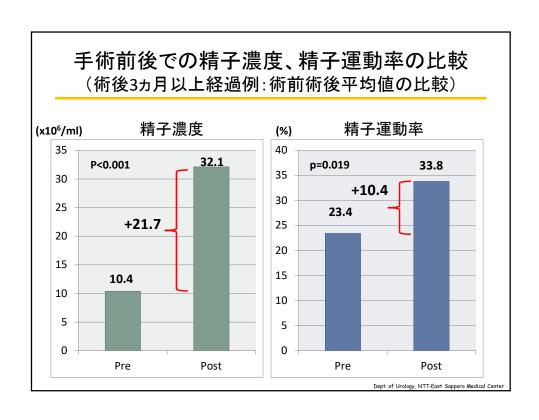


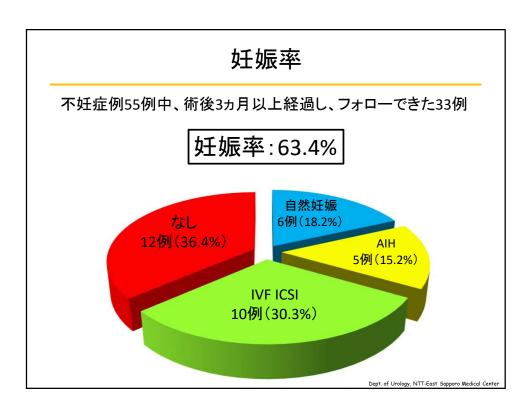
Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Cente

精索静脈瘤に対する顕微鏡下低位結紮術



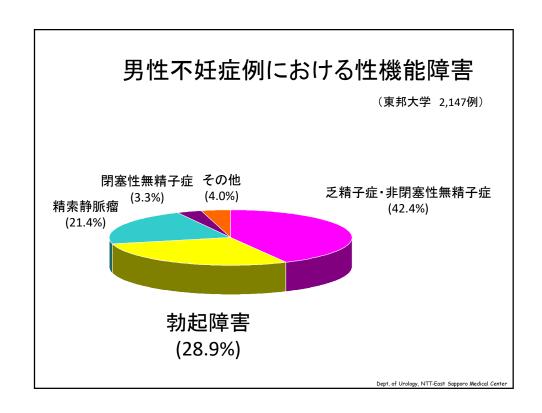
- ▶ 外そけい輪上に約3cmの皮膚切開
- ▶ 静脈を全て結紮切断
- ▶ 動脈とリンパ管は可能であれば温存
- ▶ 精管は動脈を付着させて温存
- ▶ 手術時間:30-60分





膿精液症

- 定義 (WHO):精液1ml中に100万個/以上の白血球の存在
- 原因:前立腺炎と考えられるが、会陰部不快感、排尿痛、頻 尿などの有症状者は少ない
- 白血球が産生する活性酸素 (ROS)が妊孕性・運動率を低下させるとする説があるが明らかではない
- 原因菌:マイコプラズム、クラミジア
- 治療
 - ニューキノロン薬、ST合剤、テトラサイクリンなど4週間
 - 精液所見の改善: 40-80%
 - 治療による妊娠率の向上は不明



男性不妊症における射精障害

- 逆行性射精
 - 射精感あるが、精液が出てこない。膀胱側へ射精される。
 - 病態:膀胱頸部機能不全
 - DM、脊髄損傷、骨盤内手術
 - 治療:抗うつ薬(アモキサン、トフラニール)
 - ハッチキス法:マスターベーション後に膀胱内精液を回収
- 膣内射精障害
 - 妻とのsexで射精できない
 - 近年、急増している(タイミング法が契機)
 - マスターベーション方法の誤り

ART時代

- ART: Assisted Reproductive Technology
- 補助生殖技術
- 具体的には顕微授精
- 極論を言えば1匹の精子で妊娠可能
- 2022年4月から保険適応が拡大された
- ART時代の泌尿器科医の役割は??

ART時代における泌尿器科医の役割

- 閉塞性無精子症に対する精路再建術
- 非閉塞性無精子症に対する精巣内精子採取術 (TESE)
- 精索静脈瘤に対する根治術
- 性機能不全 (ED)に対する精査・治療
- 逆行性射精の治療(アモキサン or 精子回収)
- 低ゴナドトロピン性精巣機能低下症の治療

Dept. of Urology, NTT-East Sapporo Medical Cente

男性不妊症診療の問題点

- 不妊カップルの約半数が男性側原因による認識がない
- 悪性疾患ではないが、精神的・社会的に重大な問題。
- 不妊症診療に対する熱意、治療選択は夫婦の人生観によって異なるため十分なInformed consentが必要。
- (男性は)仕事が忙しく、来院しにくい(女性も)。
- 性生活の情報も重要。ED、射精障害も十分確認する必要がある。
- 非閉塞性無精子症では遺伝子異常が関与している可能性がある。遺伝カウンセリングも重要である。
- Micro-TESEで精子採取できなかった場合、本人の精神的ダメージはかなり大きい。