

精索静脈瘤の Update

川崎医科大学総合医療センター泌尿器科

杉山 星 哲*・原 綾 英・上原 慎 也

(受付日 : 2023 年 2 月 1 日)

抄録 :

近年の著しい生殖補助医療 (assisted reproductive technology : ART) の進歩と, 本邦における少子化問題の解決の一助として, 生殖医療一般が社会的に注目されている。

不妊症の原因の約半数が男性因子であり, 造精機能障害の頻度が最も多い。精索静脈瘤は, 造精機能障害を呈する代表的疾患であり, 治療可能な疾患として重要である。これまで精索静脈瘤の治療意義については, 様々な議論がなされてきたが, 現在では, 正確な診断を行い, 適切な症例に手術を行うことにより, 精液所見の改善ならびに妊孕性の向上に寄与することがわかっている。われわれ泌尿器科にとって, subclinical な症例に対し, overtreatment しないことが極めて重要である。

本稿では, 診断方法・基準および手術適応について解説するとともに, 当院の精索静脈瘤の治療成績を提示し, 最新の知見について解説したい。
(西日泌尿, 85 : 312-316, 2023)

キーワード : 精索静脈瘤, 顕微鏡下低位結紮術, 男性不妊症, 精液検査所見, 治療成績

緒 言

近年の著しい ART の進歩と本邦における少子化問題の解決の一助として, 生殖医療一般が社会的に注目されている。さらに, 2022 年 4 月からの不妊治療全般の保険適応化に伴い, その注目はさらに加速している。男性不妊症の原因の 90 % は造精機能障害であるが精索静脈瘤はその代表疾患の一つである。一般男性の約 20 % に認められ, その多く (75 %) は正常な造精機能を有する一方, 男性不妊患者の約 30 % で本症を認める¹⁾。また, 精索静脈瘤は初回不妊の 35-40 % に, 二人目不妊の 45-81 % に認められるともいわれている²⁾³⁾。精索静脈瘤の治療意義については 2003 年の Lancet での meta-analysis で男性不妊症に対する精索静脈瘤根治術の妊娠および出産への貢献が疑問視されてから⁴⁾⁵⁾, 現在に至るまで様々な議論がなされてきた。近年では, study design の優れた randomized clinical trial がなされるよ

うになり, その治療の有用性が証明されつつある⁶⁾⁷⁾。精索静脈瘤根治術を行うことで自然妊娠のみならず, intra cytoplasm sperm injection (ICSI) での妊娠, 出産へも寄与するとの報告が散見されるが⁸⁾, 未だ, ART 自体の成績への影響については一定の見解は得られていない。今後は, ART 自体の成績がさらに向上していくと予想され, 精索静脈瘤の不妊治療における位置付けが課題となってくるだろう。いずれにしても, 我々泌尿器科医にとって, 精索静脈瘤の診断, 治療機会が増加していくことが予想される。本稿では, 当院の精索静脈瘤の治療成績を提示するとともに, 診断方法・基準, 手術適応など最新の知見について解説したい。

診断方法・基準

診察は仰臥位及び立位での視触診で行う。立位で, 視診および触診にて静脈瘤がなければ Valsalva 負荷で触診可能かを判定する¹⁾。静脈瘤の grade 判定は Dubin and Amelar grading system を用いて行う (Table 1)⁹⁾。また, 診断の補助として立位で超音波検査も行う場合がある。超音波検査では血管径の測定やカラードプラー法を用いて血液の乱流や腹圧時の逆流を観察する。静脈の

* 〒700-8505 岡山県岡山市北区中山下二丁目6番1号
TEL 086-225-2111, FAX 086-232-8343
E-mail s.kin@med.kawasaki-m.ac.jp

最大拡張径が3.5 mm 以上の場合、臨床的意義のある静脈瘤と診断されることが多い¹⁰⁾。カラードプラー法により静脈瘤の grade 分類を提唱しているグループも存在する (Table 2)¹¹⁾。当科では精索静脈瘤の診断は視触診及び必要に応じて超音波検査を行い、総合的に評価している。我々は普段から精索静脈瘤の正確な診断を行うことで subclinical な症例を手術しないように常に心がけて診療に臨んでいる。

手術適応

精索静脈瘤の治療適応に関して本邦ではガイドラインは存在せず、施設によって適応が様々であり一定していないのが現状である。海外では米国生殖医学会 (American Society for Reproductive Medicine : ASRM) や欧州泌尿器科学会 (European Association of Urology : EAU) のガイドラインにおいて、推奨される手術基準が設けられている。ASRM では妊娠を希望するカップルの男性パートナーに静脈瘤がある場合、①明らかな静脈瘤であること、②カップルが不妊症を自覚していること、③女性パートナーの妊孕性が正常もしくは治療可能な状態であり、年齢的な猶予があること、④精液検査所見に異常があること、以上の条件を全てもしくはいくつかを満たせば手術を推奨している。また、現時点で妊娠を希望していないカップルにおいても①男性パートナーが明らかな静脈瘤であること、②精液検査に異常があること、③将来的に妊娠を希望すること、④疼痛症状を持つこと (必要条件ではない)、といった条件を満たせば手術が推奨される¹²⁾。一方、EAU のガイドラインでは①不妊期間が2年以上であること (精索静脈瘤以外に不妊症をきたす原因がない場合)、②精液検査

が異常であること、③明らかな静脈瘤症例であること、の条件を満たした場合、手術適応としている¹²⁾。我々の施設では現在、精液検査が異常かつ Grade2 以上の症例、不妊期間が1年以上の症例を手術適応としている。今後は本邦においても、精索静脈瘤の治療適応に関するガイドラインの作成が必要であると考ええる。

手術法

精索静脈瘤の手術法は、1949 年に Palomo 氏¹³⁾により高位結紮術 (Palomo 法) が紹介されて以降、現在は低位結紮術、高位結紮術、腹腔鏡手術に大別される (Fig. 1)。高位結紮術は鼠径管より上で静脈の処理をするため、側副経路が残存し再発しやすい。また、腹部の筋組織の切開を行うため術後の回復が遅く、その他の手術より劣ると考える¹⁴⁾。腹腔鏡下手術においては高位結紮術と比較し再発率や陰嚢水腫発生率は改善されたものの、全身麻酔下での手術となるため低位結紮術と比較し侵襲的な手術と言える。以上から再発率及び、陰嚢水腫発生率において一番優れ、手術の侵襲性も少ない顕微鏡下手術のアプローチ方法は high inguinal, inguinal, subinguinal とあるが我々の施設では主に局所麻酔で施行可能な顕微鏡下低位結紮術 (subinguinal アプローチ) を行っている。理由としては再発率、陰嚢水腫発生率が少ないこと、内精系、外精系のどちらの静脈にも対応可能であること、subinguinal アプローチのため局所麻酔下で行うことができ創も小さく侵襲性が低いことである。しかしながら、subinguinal アプローチは上記のように利点の多い理想的な手術である一方で、顕微鏡操作の難易度が高く、修練度に時間を要する。その観点から顕微鏡操作が比較的行いやすい high inguinal アプローチ法を取り入れている施設も存在する¹⁶⁾。現在、我々は不妊治療を行う患者は社会活動性の高い年齢層であるため侵襲性がより少なく、早期の社会復帰が可能な subinguinal アプローチを行っている¹⁷⁾。

Table 1 Dubin and Ameler grading system for varicocele.

Grade	
0	Subclinical
1	立位 Valsalva 負荷で触診可能
2	立位で容易に触診可能
3	陰嚢、精索の視診のみで診断可能

Table 2 Ultrasound grading of varicoceles.

Grade	
1	Valsalva 負荷時に鼠径部の静脈に逆流を認める。
2	仰臥位で血管拡張なし。立位で精巣の上部血管が拡張する。Valsalva 負荷で精巣上部に逆流を認める。
3	仰臥位で血管拡張なし。立位で精巣の下部血管が拡張する。Valsalva 負荷で精巣下部に逆流を認める。
4	Valsalva 負荷で逆流を認め、仰臥位で血管の拡張を認める。
5	Valsalva 負荷なしで逆流と血管の拡張を認める。

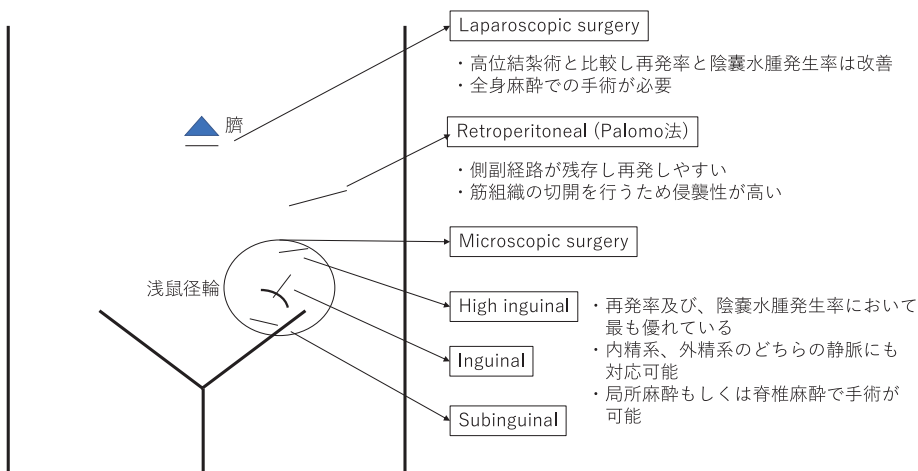


Fig. 1 Incision lines of each of the different approaches

Table 3 Demographic and clinical findings of oligozoospermia patients

患者数 (例)	55
患側 (例)	左側: 51, 両側: 4
Grade II (例)	23
Grade III (例)	28
年齢	35 (24-58)
妻年齢	33 (21-43)

年齢及び妻年齢の数値は中央値 (最小値 - 最大値) で記載

当院における乏精子症症例における手術成績と他施設との比較

当院における手術成績を示す (Tables 3-5)。対象は2010年4月から2020年5月までに当科でsubinguinalアプローチを施行した乏精子症の精索静脈瘤患者のうち、追跡可能であった55症例について検討を行った。精液検査の比較は術後3カ月目の初回検査を用いた。

術後3カ月目に精液検査を行った55例 (無精子症患者を除く) を対象に精液検査及び妊孕性の影響に関して臨床的検討を行った (川崎医科大学倫理委員会承認番号: 5837-00)。

患者背景は、患側は左側が51例、両側が4例であった。Grade IIが23例、Grade IIIが28例であった。患者の年齢中央値 (最小値 - 最大値) は35歳 (24-58)、妻の年齢中央値 (最小値 - 最大値) は33歳 (21-43) であった (Table 3)。

術前後の精液検査所見をTable 4に示す。精液検査の結果は中央値 (最小値 - 最大値) で記した。群間の比較にはWilcoxon signed-rank testを用いた。P<0.05を

有意差ありとした。統計解析にはエクセルアドインソフト Statcel4を用いた。

精液量及び正常形態率には変化は見られなかったが濃度、前進率、総運動精子数、総前進精子数、総正常形態精子数において、有意な改善を示した (p<0.05)。55例中37例 (67%) に妊娠を認めた。37例の妊娠方法をTable 5に示す。当科の方針で積極的なstep-upを推奨しているため、自然妊娠が5例、人工授精が4例、体外受精が28例という結果であり、自然妊娠は少ない傾向にあった。

この十数年で、数多くの文献にて精索静脈瘤とその治療が精液検査に及ぼす影響について報告されてきた。例えば最近では、Dariaら¹⁸⁾が精索静脈瘤の治療を行った121人の患者を対象に術前後の精子の形態学的変化や精液検査の比較を行い、その有用性について報告しており、今回の我々の検討においても同様の所見を得た。また、複数のrandomized clinical trialがなされ、触知可能な精索静脈瘤患者に対して、手術の有用性がほぼ確立したと言えよう⁶⁾¹⁹⁻²¹⁾。現在、精索静脈瘤の治療前後の評価としては、保険診療では精液検査のみである。精液検査は、ややばらつきの多い検査であり、また質的評価については言及できない。BiomarkerとしてDNA fragmentation index (DFI) が出現し、保険診療外ではあるが徐々に浸透しつつあり²²⁾、さらなる臨床データの蓄積に期待したい。また、DFI以外のmolecular markerの探求も引き続き行われるべきであり、これらが、手術適応へ応用される時代が来ることを望んでいる。

結 語

今回の我々の検討でも、諸家の報告と同様、乏精子症

Table 4 Comparison of preoperative and postoperative (after 3months) semen parameters in the patients
n=55

精液検査	術 前	術後3カ月	p 値
液量 (ml)	3.7 (0.8-8.5)	3.2 (0.6-10.3)	0.17
濃度 (万 /ml)	793 (25-1523)	2140 (30-11400)	<0.001
運動率 (%)	36.8 (1.8-75.0)	49.0 (2.0-87.0)	0.02
前進率 (%)	4.0 (0-28.6)	5.5 (0-33.3)	0.02
正常形態率 (%)	2.0 (0.6-6.9)	2.6 (0.5-30.0)	0.10
総運動精子数 (匹)	697.4 (43.2-5188.4)	2137.8 (22.0-22710)	<0.001
総前進精子数 (匹)	96.0 (0-943.2)	321.1 (0-10704.0)	0.004
総正常形態精子数 (匹)	43.2 (1.5-265.2)	112 (1.1-10260)	0.04

Wilcoxon signed-rank test

精液検査の数値は全て中央値（最小値 - 最大値）で記載

Table 5 Pregnancy ratio and use of ART after varicocelectomy

	妊娠
カップル (組)	37/55 (67 %)
妊娠方法	
自然 / タイミング法	5
人工授精	4
体外受精 (顕微受精含む)	28

を伴う精索静脈瘤患者において、手術は良い適応であることが示された。精索静脈瘤に対して、正確な診断と的確な治療を行うことによって、不妊症カップルの治療の選択肢を増やすことが可能になるであろう。今後は精索静脈瘤の臨床診断と手術適応について啓発を行うことで over diagnosis となる症例を減らし、適切な症例に治療が行われること、また、ART 介入と精索静脈瘤治療の立ち位置が明瞭化されることに期待したい。さらに、精液検査に代わる最も適した治療効果を示せる predictor の出現にも期待したい。

文 献

- 1) Masson, P. and Brannigan, R. E.: The varicocele. Urol. Clin. North Am. **41**: 129-144, 2014.
- 2) Gorelick, J. I. and Goldstein M.: Loss of fertility in men with varicocele. Fertil. Steril. **59**: 613-616, 1993.
- 3) Jarow, J. P. et al.: Incidence of varicoceles in men with primary and secondary infertility. Urology. **47**: 73-76, 1996.
- 4) Evers, J.L. and Collins, J.A.: Assessment of efficacy of varicocele repair for male subfertility: a systematic review. Lancet. **361**: 1849-1852, 2003.
- 5) Evers, J. L. and Collins, J. A.: Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. Cochrane

Database Sys. Rev. 2012.

- 6) Abdulaziz, B. and Armand, Z.: Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. Eur. Urol. **60**: 796-808, 2011.
- 7) Emma, P. and Nussbaumer, S.: Surgical or radiological treatment for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database Sys. Rev. 2021.
- 8) Kirby, E. W. et al.: Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. Fertil. Steril. **106**: 1338-1343, 2016.
- 9) Dubin, L. and Ameler, R. D.: The varicocele and infertility. In: Dubin L, Amelar RD, eds. Male infertility. Philadelphia, PA: Saunders: 57-68, 1977.
- 10) Sakamoto, H. et al.: Color Doppler ultrasonography as a routine clinical examination in male infertility. Int. J. Urol. **13**: 1073-1078, 2006.
- 11) Liguori, G. et al.: Color Doppler ultrasound investigation of varicocele. World J. Urol. **22**: 378-381, 2004.
- 12) Anand, S. and Edward, D. K.: The significance of clinical practice guidelines on adult varicocele detection and management. Asian J. Androl. **18**: 269-275, 2016.
- 13) Palomo, A.: Radical cure of varicocele by a new technique; preliminary report. J. Urol. **61**: 604-607, 1949.
- 14) Ghanem, H. et al.: Subinguinal microvaricocelectomy versus retroperitoneal varicocelectomy: comparative study of complications and surgical

- outcome. *Urology*. **64**: 1005-1009, 2004.
- 15) Cayan, S. et al.: Treatment of palpable varicocele in infertile men: A metaanalysis to define the best technique. *J. Androl.* **30**: 33-40, 2009.
 - 16) 白石晃司・他: 精索静脈瘤に対する顕微鏡下 high inguinal アプローチによる精索静脈結紮術: 西日本泌尿器科 **74**: 483-491, 2012.
 - 17) 原 綾英・他: 男性不妊症における精索静脈瘤の現況 当院での手術法と治療成績を踏まえて: 西日本泌尿器科 **77**: 195-201, 2015.
 - 18) Daria, M. et al.: Improvement of sperm morphology after surgical varicocele repair. *Andrology*. **9**: 1176-1184, 2021.
 - 19) Agarwal, A. et al.: Efficacy of varicolectomy in improving semen parameters: new meta-analytical approach. *Urology*. **70**: 532-538, 2007.
 - 20) Birowo, P. et al.: The effects of varicolectomy on the DNA fragmentation index and other sperm parameters: a meta-analysis. *Basic Clin. Androl.* **30**: 15, 2020.
 - 21) Agarwal, A. et al.: Impact of varicocele repair on semen parameters in infertile men: a systematic review and meta-analysis. *World J. Mens Health* Published online 10, 2022.
 - 22) Yuyang, Z. et al.: Effect of varicocele on sperm DNA damage: a systematic review and meta-analysis. *Andrologia*. **54**: e14275, 2022.

VARICOCELE UPDATE

SEITETSU SUGIYAMA, RYOEI HARA AND SHINYA UEHARA

Department Urology, Kawasaki Medical School General Medical Center, Okayama, Japan

Abstract :

Fertility treatment has attracted considerable social attention due to the development of assisted reproductive technology (ART) and a declining birthrate. Male factors are involved in about 50 % of infertility cases and almost of them are spermatogenesis dysfunction. The varicocele is one of the most considerable diseases in patients with spermatogenesis dysfunction. The importance of radical treatment for varicocele in males with infertility as a contributor to pregnancy and childbirth has been widely discussed for a decade. Finally, it has become clear that radical treatment for varicocele can contribute to both improvement of semen analysis and pregnancy under the true diagnosis and surgical indication. It is very important for urologist to avoid the overtreatment for the patients with subclinical varicocele. In this report, we describe the therapeutic outcomes that we experienced following our treatment of varicocele and explain the latest diagnostic approaches and surgical indications.

(*Nishinohon J. Urol.* **85**: 312-316, 2023)

key words : varicocele, varicolectomy, male infertility, semen analysis, outcome
