Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele

阪本，祐一

(Degree)
博士（医学）
(Date of Degree)
2008-04-09
(Resource Type)
doctoral thesis
(Report Number)
乙2999
(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002999

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

氏　　名	阪本　祐一
博士の専攻分野の名称	博士（医学）
学　位　記　番　号	博ろ第 2037 号
学位授与の　要　件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の　日　付	平成 20 年 4 月 9 日

【 学位論文題目 】

The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele(精索静脈瘤の男性不妊症患者における酸化ストレスの検討)

審　査　委　員

主　査　　教　授　丸尾　　猛
　　教　授　黒田　嘉和
　　教　授　西尾　久英

（緒言）精索静脈瘤は男性不妊症の原因の一つであるとされているが、造精機能障害や不妊に至る病態は完全には解明されていない。その病態として、精巣の高温度状態、精巣の低酸素状態、および精巣への代謝物質の逆流などが報告されてきたが、近年、酸化ストレスの関与も示唆されている。また精索静脈瘤の手術治療成績に関しては、精液状態および妊娠率における改善を認める報告がある一方で、改善を実証できないとする報告もある。

男性不妊の原因の一つに、精液中の活性酸素種などの酸化力と抗酸化力との間の不均衡によって、精子が酸化ストレスに曝された状態となり、DNA が損傷されることがあげられる。いくつかの研究では精索静脈瘤を有する患者では精液中に高度な酸化ストレス状態を示しており、造精機能障害が酸化ストレスと関連があることが示唆されている。

酸化ストレスを評価する多くの種類のマーカーが報告されると同時に、精液における酸化ストレスも検討されてきている。我々は最近、精巣中の 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) を測定し、精索静脈瘤を有する不妊症患者は酸化ストレスを受けていることを実証した。精子は、グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼおよびスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) のような抗酸化能力を持っている。また、酸化ストレスの平衡状態にサイトカインが関与している可能性も示唆されている。通常の精液検査のパラメーターと異なり、精子 DNA 損傷は生物学的な変化が少なく、精子 DNA 損傷における改善を示すことで精索静脈瘤手術の治療効果に対し、より大きな信用を与えると考えられる。

本研究では、臨床的に男性不妊患者の精漿中の酸化ストレスおよびサイトカインの検討、および精索静脈瘤手術前後の酸化ストレス、サイトカインおよび DNA 損傷の変化につき検討した。

（方法）今回の研究では、神戸大学病院泌尿器科男性不妊外来を受診した 73 例の男性不妊グループに、正常コントロールとして 30 例を加えた合計 103 例について検討を行った。無精子症 28 例、乏精子症 30 例（静脈瘤あり 15 例、静脈瘤なし 15 例）、正常精液 45 例（静脈瘤あり 15 例、静脈瘤なし 30 例）の精漿中の酸化ストレス物質の一酸化窒素 (nitric oxide: NO)、DNA 酸化ストレスマーカーの 8-OHdG、脂質酸化ストレスマーカーの Hexanoyl-lysine (HNL)、抗酸化能評価の SOD 活性、サイトカイン IL-6、IL-8、TNF-αを ELISA 法にて測定した。静脈瘤 Grade II または Grade III の症例に対して両もしくは左内精静脈低位結紮術を施行し、術後 6 ヶ月後の評価は上記測定に加えて精子の TUNEL 染色にて DNA 損傷を測定した。

（結果）無精子症患者の精漿中 HEL 濃度および SOD 活性は、正常群よりも有意に高値であり、乏精子症患者の精漿中 NO、HEL、8-OHdG 濃度、および SOD 活性は正常群よりも有意に高値であった。精索静脈瘤を有する正常精液所見の患者の精漿中 NO 濃度および SOD 活性は、正常群より有意に高値であった。無精子症患者において、Sertoli cell only 症候群 (SCO) 患者の精漿中 NO および 8-OHdG 濃度は maturation arrest (MA) の患者よりも有意に高値であった。乏精子症患者では、精索静脈瘤を有する患者の精漿中 NO および HEL 濃度は、精索静脈瘤のない患者より有意に高値であった。精索静脈瘤を有する患者の精漿中 NO、HEL 濃度および SOD 活性は、正常群に比し、有意に高値であった。精漿中の 8-OHdG 濃度は、精索静脈瘤を有する患者と有さない患者間に有意差を認めなかった。

サイトカインの測定においては、乏精子症を有する患者の精漿中の IL-6 濃度は、正常群よりも有意に高値であった。乏精子症患者においては、精索静脈瘤を有する患者の精漿中の IL-6 濃度は、精索静脈瘤のない患者より有意に高値であった。精索静脈瘤患者では IL-6 濃度は正常群に比し有意に高値であった。精索静脈瘤を有する患者の精漿中の IL-8、および TNF α濃度は、正常群との有意差を認めなかった。

精索静脈瘤術前後の精液パラメーターを比較したとき術後 6 か月後の精子濃度は術前に比べて有意に改善した。しかし、運動率、および奇形率に有意な差を認めなかった。精索静脈瘤手術前後を比較した時、術後の精漿中 NO、HEL、8-OhdG 濃度および SOD 活性に、またインターロイキンでは、IL-6、IL-8 および TNF α濃度に有意な減少を認めた。精索静脈瘤患者の精漿中 NO、HEL 濃度および SOD 活性は、正常群中より有意に高く、術後の精漿中 NO、HEL レベルおよび SOD 活性は、正常群に比べて有意差を認めなかった。精子の TUNEL 染色では、術前と比較して、TUNEL 陽性率は術後に有意に減少を示した。

（結論）精索静脈瘤を持つ患者の精漿は過度の酸化ストレス状態にあり、内精静脈低位結紮術により精漿中の酸化ストレスは減少し、精子の DNA 損傷を改善することが示唆された。

神戸大学大学院医学系研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2040 号	氏 名	阪本 祐一
論文題目 Title of Dissertation	The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele 精索静脈瘤の男性不妊症患者における酸化ストレスの検討		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 副 査 Vice-examiner 副 査 Vice-examiner	丸尾 猛 黒田嘉和 西尾久英	
審査終了日	平成 20 年 3 月 12 日		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

（緒言）精索静脈瘤は男性不妊症の原因の一つであるとされているが、造精機能障害や不妊に至る病態は完全には解明されていない。その病態として、精巣の高温度状態、精巣の低酸素状態、および精巣への代謝物質の逆流などが報告されてきたが、近年、酸化ストレスの関与も示唆されている。また精索静脈瘤の手術治療成績に関しては、精液状態および妊娠率における改善を認める報告がある一方で、改善を実証できないとする報告もある。

男性不妊の原因の一つに、精液中の活性酸素種などの酸化力と抗酸化力との間の不均衡によって、精子が酸化ストレスに曝された状態となり、DNA が損傷されることがあげられる。いくつかの研究では精索静脈瘤を有する患者では精液中に高度な酸化ストレス状態を示しており、造精機能障害が酸化ストレスと関連があることが示唆されている。

酸化ストレスを評価する多くの種類のマーカーが報告されると同時に、精液における酸化ストレスも検討されてきている。我々は最近、精巣中の 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)を測定し、精索静脈瘤を有する不妊症患者は酸化ストレスを受けていることを実証した。精子は、グルタチオンペルオキシダーゼ、カタラーゼおよびスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)のような抗酸化能力を持っている。また、酸化ストレスの平衡状態にサイトカインが関与している可能性も示唆されている。通常の精液検査のパラメーターと異なり、精子 DNA 損傷は生物学的な変化が少なく、精子 DNA 損傷における改善を示すことで精索静脈瘤手術の治療効果に対し、より大きな信用を与えると考えられる。

本研究では、臨床的に男性不妊患者の精漿中の酸化ストレスおよびサイトカインの検討、および精索静脈瘤手術前後の酸化ストレス、サイトカインおよび DNA 損傷の変化につき検討した。

（方法）今回の研究では、神戸大学病院泌尿器科男性不妊外来を受診した 73 例の男性不妊グループに、正常コントロールとして 30 例を加えた合計 103 例について検討を行った。無精子症 28 例、乏精子症 30 例（静脈瘤あり 15 例、静脈瘤なし 15 例）、正常精液 45 例（静脈瘤あり 15 例、静脈瘤なし 30 例）の精漿中の酸化ストレス物質の一酸化窒素(nitric oxide: NO)、DNA 酸化ストレスマーカーの 8-OHdG、脂質酸化ストレスマーカーの Hexanoyl-lysine (HNL)、抗酸化能評価の SOD 活性、サイトカイン IL-6、IL-8、TNF-α を ELISA 法にて測定した。静脈瘤 Grade II または Grade III の症例に対して両もしくは左内精静脈低位結紮術を施行し、術後 6 ヶ月後の評価は上記測定に加えて精子の TUNEL 染色にて DNA 損傷を測定した。

（結果）無精子症患者の精漿中 HEL 濃度および SOD 活性は、正常群よりも有意に高値であり、乏精子症患者の精漿中 NO、HEL、8-OHdG 濃度、および SOD 活性は正常群よりも有意に高値であった。精索静脈瘤を有する正常精液所見

の患者の精漿中 NO 濃度および SOD 活性は、正常群より有意に高値であった。無精子症患者において、Sertoli cell only 症候群(SCO)患者の精漿中 NO および 8-OHdG 濃度は maturation arrest (MA)の患者よりも有意に高値であった。乏精子症患者では、精索静脈瘤を有する患者の精漿中 NO および HEL 濃度は、精索静脈瘤のない患者より有意に高値であった。精索静脈瘤を有する患者の精漿中 NO、HEL 濃度および SOD 活性は、正常群に比し、有意に高値であった。精漿中の 8-OHdG 濃度は、精索静脈瘤を有する患者と有さない患者間に有意差を認めなかった。

サイトカインの測定においては、乏精子症を有する患者の精漿中の IL-6 濃度は、正常群よりも有意に高値であった。乏精子症患者においては、精索静脈瘤を有する患者の精漿中の IL-6 濃度は、精索静脈瘤のない患者より有意に高値であった。精索静脈瘤患者では IL-6 濃度は正常群に比し有意に高値であった。精索静脈瘤を有する患者の精漿中の IL-8、および TNFα濃度は、正常群との有意差を認めなかった。

精索静脈瘤術前後の精液パラメーターを比較したとき術後 6 か月後の精子濃度は術前に比べて有意に改善した。しかし、運動率、および奇形率に有意な差を認めなかった。精索静脈瘤手術前後を比較した時、術後の精漿中 NO、HEL、8-OhdG 濃度および SOD 活性に、またインターロイキンでは、IL-6、IL-8 および TNFα濃度に有意な減少を認めた。精索静脈瘤患者の精漿中 NO、HEL 濃度および SOD 活性は、正常群中より有意に高く、術後の精漿中 NO、HEL レベルおよび SOD 活性は、正常群に比べて有意差を認めなかった。精子の TUNEL 染色では、術前と比較して、TUNEL 陽性率は術後に有意に減少を示した。

（結論）精索静脈瘤を持つ患者の精漿は過度の酸化ストレス状態にあり、内精静脈低位結紮術により精漿中の酸化ストレスは減少し、精子の DNA 損傷を改善することが示唆された。

本研究は、精索静脈瘤患者に対する内精静脈低位結紮術が精漿の酸化ストレス状態に及ぼす影響を検討したものであり、従来明らかでなかった DNA 酸化ストレスマーカー、脂質酸化ストレスマーカー、サイトカイン IL-6、IL-8、TNF-αの動態から、内精静脈低位結紮術が精漿中酸化ストレスを減少させ、精子の DNA 損傷を改善することが示し、価値ある集積であると認める。よって、申請者は学位（医学）を得る資格を有すると判定する。