

男性不妊症に対する新しい内分泌治療

大阪大学大学院臓器制御医学専攻器官制御外科講座（泌尿器科）（主任：奥山明彦教授）

松宮清美

NEW METHOD OF ENDOCRINE THERAPY FOR MALE INFERTILITY

Kiyomi MATSUMIYA

From the Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

We undertook a prospective trial to compare the efficacy and adverse effects of a gonadotropin releasing-hormone analogue (GnRHa) and clomiphene citrate therapy for idiopathic normogonadotropic oligoasthenozoospermia (INOA). Fifty-nine newly-diagnosed INOA patients were randomly allocated to treatment with GnRHa or clomiphene citrate. Efficacy was assessed by measuring changes in semen parameters prior to and after 3 months of treatment. Thirty-six INOA patients underwent GnRHa therapy with 15 µg of diluted buserelin acetate given once a day intranasally, and 23 INOA patients were treated with 50 mg of clomiphene citrate daily by oral administration. The mean sperm density in the GnRHa group increased from $13.7 \times 10^6/\text{ml}$ to $22.1 \times 10^6/\text{ml}$ ($p < 0.01$), while the mean sperm density did not change significantly in the group treated with clomiphene. Similarly, the mean sperm motility increased from 35.9% to 43.9% in the GnRHa group ($p < 0.05$), but did not significantly change in the clomiphene group. No adverse effects were observed in either group. This GnRHa treatment protocol can be administered on an outpatient basis and is hoped to be of benefit to INOA patients.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 541-543, 2004)

Key words: Male infertility, Endocrine therapy, GnRH analogue

はじめに

特発性乏精子症精子無力症は男性不妊外来の中でもっとも大きな割合を占めており、その治療成績の向上には大きな意味があると考えられる。本症に対する薬剤療法はホルモン剤と非ホルモン剤に大きく分けられるが、いまだ確立されたものはないのが現状である。本症に対する内分泌刺激療法として、経験的にゴナドトロピン製剤や抗エストロゲン剤が用いられてきた。特発性正ゴナドトロピン性乏精子症無力症に対する内分泌刺激療法について、われわれの施設で行っている新しい治療について述べたい。

背景とゴナドトロピン放出ホルモンアナログ GnRH analogue (GnRHa) 少量経鼻投与療法の考え方

現在まで内分泌刺激療法として、抗エストロゲン製剤であるクエン酸クロミフェン内服治療やゴナドトロピン製剤 hCG/hMG (human chorionic gonadotropin/human menopausal gonadotropin) 間欠注射法を中心に使用されてきたが¹⁾、その煩雑さや副作用の点からは満足すべきものではない。この特発性正ゴナドトロピン性乏精子症精子無力症に対する内分泌刺激

療法に、GnRHa を用いようとする方法である。GnRH の合成に成功したのが1971年であるが、これを内分泌刺激療法に応用しようとする試みはその直後よりなされてきた²⁾ GnRH あるいは GnRHa を用いた低ゴルトロピン性精巣機能低下症に対する過去の治療報告では、GnRH 5~100 µg を90~120分毎に皮下注する方法が試みられている³⁻⁵⁾ いずれも良好な治療成績を示し有効性は確認されたものと考えて差しつかえない。ただ、実際の治療としては、特性ポンプを装着する必要がある負担が大きく一般化に至らなかった。特発性乏精子症に対して施行されたものでは、連日投与法、週2回皮下注法などが試みられ、有効であったとの報告も見られる^{6,7)} これらの方法も頻回の注射など患者負担が大きく臨床に用いるには抵抗があると思われる。以上のように、一部有効性は確認されたものの注射法しかなく、その施行上の煩雑さから一般化されるに至らなかった。最近、GnRHa の経鼻投与製剤の開発がなされ、本法はこれを利用しようとするものである。しかし、これは下垂体の受容体に down regulation を起こさせることにより medical castration を目的としたものであった。このため、GnRHa を受容体に down regulation を起こさない程度に少量投与することによって持続的に刺激し続け

ようとするのが本療法の考え方である。経鼻投与できる薬剤は2種類あるがこのうち半減期の短い(約66分) buserelin を用いることとした。

投与量設定

過去の報告では GnRHa 15~30 μg の投与を行っていたことから、投与量の設定のためにまず経鼻投与 15 μg の反応性を検討した。男性健常ボランティア9名に 15 μg 経鼻単回投与を行い血中ゴナドトロピンの反応を投与2時間後まで観察した。この結果、LH の反応値の平均は投与1時間後にピークに達し、2時間では下降傾向を示した。ピーク値は投与前値の約1.8倍であり、生理的な LH の拍動性分泌のピーク値と同レベルであった。このことから、治療のための投与量を 15 μg と決定した。健常人に投与した場合には頭痛などの副作用を認めなかった。

経鼻 GnRHa 少量持続療法

1) 対象

健常人における検討で投与量を決定した後、臨床的に GnRHa の経鼻投与治療を試み、同時期にクロミフェンを用いて治療した群と比較検討した。本療法の適応とした条件は、未治療であり、精子数で $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、FSH が正常上限の1.5倍以下。精索静脈瘤などの他の原因疾患を有さない特発性のものとした。十分な説明を行って同意をえられた患者を、無作為に GnRHa 群と clomiphene 群に割り付けた。

2) 治療法

特発性正ゴナドトロピン性乏精子症精子無力症の患者に GnRHa (Buserelin) 15 μg を連日経鼻投与した (GnRHa 群)。なお、投与時間は原則就寝前を指示した。Buserelin の経鼻投与は市販製剤では一噴霧で 150 μg になるように設定されているため、同じ噴霧器を用いることとして、原液を清潔操作で10倍希釈して投与した。10倍希釈による薬剤効果と安定性については6カ月目まで追跡したが、いずれにも変動を認めなかった。対象は同時期に受診し、クロミフェン内服治療を受けた患者とした (clomiphene 群)。

3) 効果判定

治療前に最低2回の精液検査を行い、もっとも良いものを治療前値とし、治療後の成績は3カ月後のみを治療後の値とした。治療効果の判定は、精液検査所見の精子濃度と運動率の変動で判定した。精液検査は同じ手法を用いて、同じ1人の検者が測定した。

4) 結果

成績の詳細を Table 1 に示すが、精子濃度、精子運動率の両方ともに GnRHa 群で3カ月後に有意差をもって増加を認めた。Clomiphene 群では変動に有意差を認めなかった。なお、GnRHa 群では3例の妊

Table 1. 経鼻 GnRH 少量持続療法の成績

	治療前	治療後 (3カ月後)
Buserelin acetate (n=36)		
精子濃度	13.7 \pm 8.9	22.1 \pm 18.1 (p<0.01)
運動率	33.8 \pm 17.2	41.6 \pm 20.2 (p<0.05)
Clomiphene citrate (n=23)		
精子濃度	19.0 \pm 13.1	21.5 \pm 14.6 (ns)
運動率	35.0 \pm 19.1	39.3 \pm 22.2 (ns)

濃度 ($10 \times 10^6/\text{ml}$), 運動率 (%)

娠成立をみた。したがって、特発性正ゴナドトロピン性乏精子症精子無力症に対して経鼻 GnRHa 少量持続投与法は有効な治療法となりうる可能性があると思われる。副作用の出現は両群ともに認めなかった。

考 察

経鼻 GnRHa 少量持続投与法は、特発性正ゴナドトロピン性乏精子症精子無力症に対する内分泌刺激療法の変法として分類されるものである。現在まで内分泌刺激療法は、自己注射が認められていないだけでなく保険適応にもなっていない hCG/hMG 注射法や、効果の定まっていないクロミフェン療法が行われてきた。注射法にあっては頻回の通院を余儀なくされ、痛みを伴うことから治療継続のコンプライアンスが問題であった。事実、男性不妊症初診患者の追跡不能例は多くの施設で非常に多いのが現状である。本法の利点としては、自費診療で行っても希釈して増量することから決して高額にはならないこと、自宅で施行できることから頻回の通院が不要なこと、痛みを伴わないことなど多くの利点がある。このため、生産年齢にある男性不妊患者には、内分泌刺激療法を行う場合には治療のコンプライアンスの面から非常にメリットが大きいものと思われる。

本法の前提は経験的な内分泌刺激療法の延長にあることから、有効性についてはさらに検討を要するものと思われる。現在まで、内分泌刺激療法の中では厳密な有効性試験で有効性を証明された治療法はなくいまだに経験的治療とされている。本法が定着するためには、GnRHa に対する反応性からの適応症例の選別、また個人によって反応性が異なることから投与量の設定法などを詰める必要があると考えられる。今後、さらに多数例で本法の成績が確認されたならば、今後刺激療法の一環となりうると思われる。

結 語

補助生殖技術が全盛の現在、男性不妊症に対する診断・治療は見過ごされているきらいがある。本法が男性不妊症を見直す一助になることを切に期待する。

文 献

- 1) Schill WB and Michalopoulos M: Treatment of male infertility disturbances. *Drugs* **28**: 263-280, 1984
- 2) Badenoch DF, Waxman J, Boorman L, et al.: Administration of a gonadotropin releasing hormone analogue in oligozoospermic infertile males. *Acta Endocrinol* **117**: 265-267, 1988
- 3) Morris DV, Adeniyi-Jones R, Wheeler M, et al.: The treatment of hypogonadotropic hypogonadism in men by the pulsatile infusion of luteinizing hormone-releasing hormone. *Clin Endocrinol* **21**: 189-200, 1984
- 4) Morris DV, Abdulwahid NA, Armar A, et al.: The response of patients with organic hypothalamic-pituitary disease to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy. *Fertil Steril* **47**: 54-59, 1987
- 5) Berezin M, Weissenberg R, Rabinovitch O, et al.: Successful GnRH treatment in a patient with Kallmann's syndrome, who previously failed HMG/HCG treatment *Andrologia* **20**: 285-288, 1988
- 6) Aparicio NJ, Sxwarzstein L, Turner EA, et al.: Treatment of idiopathic normogonadotropic oligoasthenospermia with synthetic luteinizing hormone-releasing hormone. *Fertil Steril* **27**: 549-555, 1976
- 7) Badenoch DF, Waxman J, Boorman L, et al.: Administration of a gonadotropin releasing hormone analogue in oligozoospermic infertile males. *Acta Endocrinol* **117**: 265-267, 1988

(Received on December, 17, 2003)
(Accepted on December, 20, 2003)