泌尿紀要29巻5号
1983年5月

男子不妊症の内分泌動態

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）
安川明廣
中原満
中野博

広島大学医学部病理学教室（主任：徳岡昭治教授）
大江一彦

HORMONE REGULATION IN MALE INFERTILITY

Akihiro YASUKAWA, Mitsuru NAKAHARA and Hiroshi NAKANO
From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director: Prof. H. Nihira)

Kazuhiro OOE
From the Department of Pathology, Hiroshima University School of Medicine
(Director: Prof. S. Tokuoka)

To study the endocrine control of spermatogenesis, we measured the concentrations of testosterone (T), luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in 77 patients with azoospermia or oligozoospermia (less than 50×10^6/ml), as well as the histological index of testicular biopsy specimens investigated.

Serum T concentration in patients with azoospermia was significantly lower than that in patients with mild oligozoospermia ($10-50\times10^6$/ml). Both serum LH and FSH were significantly higher in the patients with azoospermia or severe oligozoospermia (less than 10×10^6/ml) than in those with mild oligozoospermia.

The histologic appearance of the testis of the patients who had elevated gonadotropins was accompanied by germ cell depletion and Leydig cell hyperplasia.

These results suggest that there may be some feed-back mechanism between spermatogenesis and gonadotropin secretion and that severe functional disorder of the seminiferous tubules may inhibit Leydig cell function.

Key words: Gonadotropin, Testosterone, Spermatogenesis, Male infertility

緒　言

睾丸には精子形成に関与する精細管と，主として男性ホルモンを分泌する睾丸間質細胞（Leydig）がある．これらはそれぞれ独立した機能を有するわけではなく，いずれも下垂体性ゴナドトロピンの分泌を介する複雑な調節機構によって保持されている．したがってゴナドトロピンや男性ホルモンの分泌調節や作用機序の異常は精子形成能に異常をきたし，逆に精子形成能障害はこれらホルモンの内分泌動態にも影響をおよぼすことが考えられる．

一般に特発性男子不妊症は精細管機能障害にもとづく精子形成能障害と考えられているが，この発症機転におけるホルモンの関与は今日なお十分に解明されていない．そこで著者は精細管機能障害の原因解明と本疾患の内分泌領域における位置づけをより明確にする

目的で，精細管機能維持に関与するといわれるホルモンを中心に，その内分泌動態を検討したので報告する．

対象および方法

1. 対　象

不妊を主訴として広島大学医学部附属病院泌尿器科を受診したもののうち，理学的所見，精嚢腺造影および染色体検査などで異常のない，いわゆる特発性男子不妊症と診断された77例で，年齢は25～38歳，平均年齢は31.5歳である．対象を精子数により3群に分けて検討をおこなった．すなわち精子数 $10\sim50\times10^6$/ml のものを軽度乏精子症群（mild oligozoospermia, n＝27），精子数 10×10^6/ml 未満を高度乏精子症群（severe oligozoospermia, n＝25），精子がまったく認められない症例を無精子症群（azoospermia, n＝25）とした．各群の平均年齢はそれぞれ31.2，32.1，31.5歳で各群間の年齢分布に有意差は認めなかった．睾丸生検は高度乏精子症群（n＝15）と無精子症群（n＝15）の30例について施行した．

2. 方　法

a　精液検査

精子数の算定は原則として5日間以上の禁欲後，用手法により得られた精液を白血球算定用メランジュールを用いておこなった．

b　血中 luteininzing hormone (LH) および follicle-stimulating hormone (FSH) の測定

これらはいずれも第一ラジオアイソトープ社製キットを使用した RIA 2抗体法によりおこなった．本法における各 assay 間の変動係数はLHで13.5%，FSHで11.5%であり，本法による正常値（25～35歳の正常男子20例における平均値および標準偏差）はLHで9.8±3.2 mIU/ml，FSH で10.3±4.2 mIU/ml であった．

c　血中 testosterone (T) の測定

血清をエーテル抽出後，Nieschlag ら[1]により報告された RIA 法にしたがって測定した．本法における各 assay 間の変動係数は10.2%，assay 内変動係数は5%であった．また本法による正常男子20例（25～35歳）の平均値および標準偏差は560±135 ng/dl であった．

d　睾丸生検

原則として左側睾丸より局麻下に開放性生検をおこなった．得られた組織片を Bouin 氏液にて固定後，ヘマトキシリン・エオジン染色をおこない組織学的検索を施行した．精子形成能および睾丸間質の状態をできるだけ定量化する目的で，Johnsen の精細管スコアカウント法[2]にしたがい睾丸組織像の判定をおこなった．すなわち鏡検によりすべての精細管を観察し採点した点数の平均値を mean score (MS) とし，Leydig 細胞の状態は Leydig cell score (LS) としてあらわした．Johnsen の判定基準は Table 1, 2 に示す．

結　　果

1. 末梢血中 T, LH, FSH と精子数の関係

a　血中Tと精子数

Table 1.　Testicular biopsy score count (Johnsen, 1970)

Score 10:	Complete spermatogenesis with many spermatozoa. Germinal epithelium organized in a regular thickness leaving an open lumen
Score 9:	Many spermatozoa present but germinal epithelium disorganized with marked sloughing or obliteration of lumen
Score 8:	Only few spermatozoa present in section
Score 7:	No spermatozoa but many spermatids present
Score 6:	No spermatozoa and only few spermatids present
Score 5:	No spermatozoa, no spermatids but several or many spermatocytes present
Score 4:	Only few spermatocytes and no spermatids or spermatozoa present
Score 3:	Spermatogonia are the only germ cells present
Score 2:	No germ cells but Sertoli cells are present
Score 1:	No cells in tubular section

Table 2.　Leydig cell score (Johnsen, 1970)

Score 1:	Absence of Leydig cells
Score 2:	Definitely decreased number of Leydig cells
Score 3:	Normal amounts of Leydig cells
Score 4:	Slight to moderate hyperplasia of Leydig cells
Score 5:	Pronounced hyperplasia of Leydig cells
Score 6:	Maximal hyperplasia of Leydig cells

各群における血中Tの平均値および標準偏差は無精子症群431±195 ng/dl，高度乏精子症群465±177 ng/dl，軽度乏精子症群569±215 ng/dl であった．無精子症群と軽度乏精子症群との間に危険率5%以下で有意の差を認め，高度造精子障害では血中Tが減少する

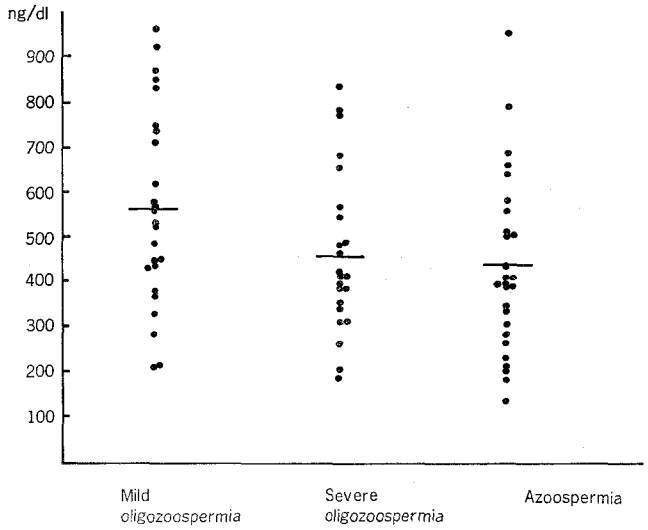

Fig. 1. Serum T levels in oligozoospermic and azoospermic patients

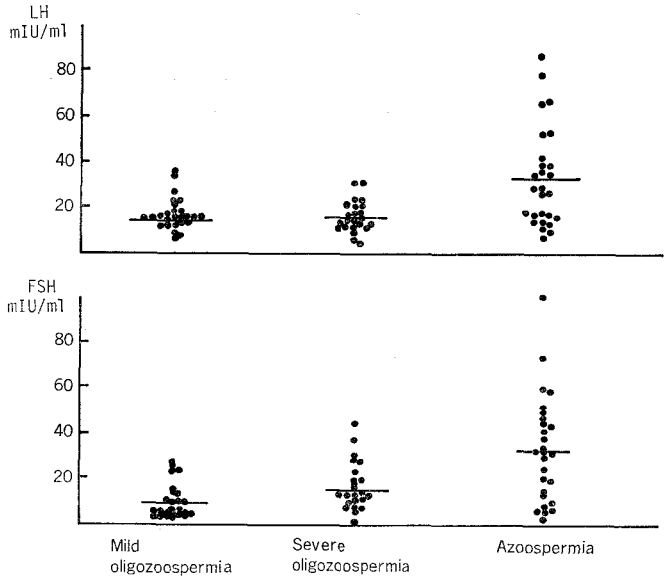

Fig. 2. Serum LH, FSH levels in oligozoospermic and azoospermic patients

ことがあきらかとなった (Fig. 1).

b 血中LHと精子数

各群における血中LHの平均値および標準偏差は無精子症群33.1±21.5 mIU/ml, 高度乏精子症群17.1±6.6 mIU/ml, 軽度乏精子症群15.7±7.0 mIU/ml であった. 血中LHは無精子症群が軽度乏精子症群, 高度乏精子症群に比較して有意の上昇を示した (Fig. 2, upper panel).

c 血中 FSH と精子数

各群における血中 FSH の平均値および標準偏差は無精子症群 33.5±23.7 mIU/ml, 高度乏精子症群 16.4±10.8 mIU/ml, 軽度乏精子症群 10.5±7.7 mIU/ml であった. 血中 FSH は精子数の減少にともない有意に上昇する傾向がみられた (Fig. 2, lower panel).

2. 睾丸組織像と血中 LH, FSH T について

a 血中LHと mean score (MS)

睾丸組織像, とくに造精機能障害と血中LHとの関連性についてみるために, 組織所見について Johnsen の精細管スコアカウント法によりMSの算出をおこな

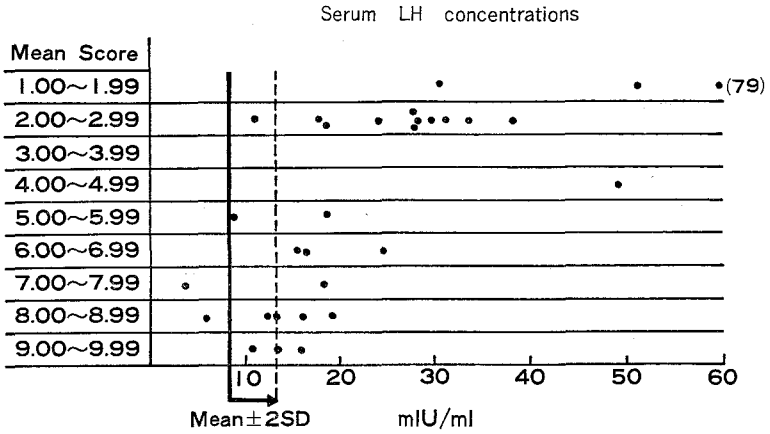

Fig. 3. Serum LH concentrations as related to testicular biopsy score count in oligozoospermic and azoospermic patients

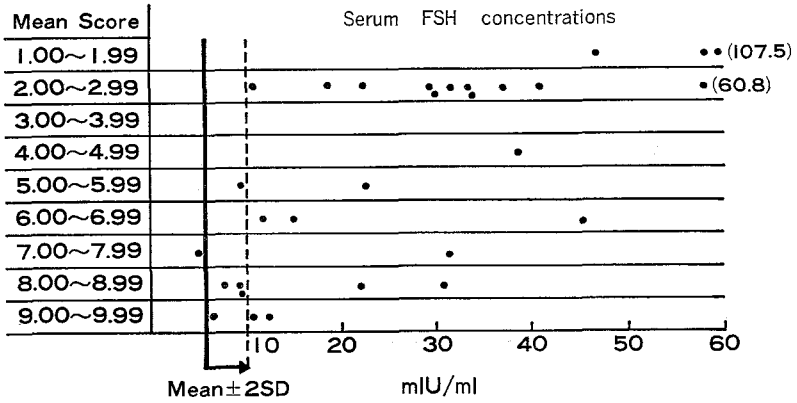

Fig. 4. Serum FSH concentrations as related to testicular biopsy score count in oligozoospermic and azoospermic patients

った．Fig. 3 はMSを1.00以上10.00未満までを9段階にわけ，高度乏精子症および無精子症の症例について得られた睾丸組織像のMSと血中LHをみたものである．

score 2 はいわゆる Sertoli only tubule であり，これらの群では血中LHは異常高値を示すものが多い．score 6～7 では精細管中に spermatid が認められる状態となるが，このころより血中LHは低下し，以後 score が正常になるにしたがって血中LHは正常値に安定する傾向を示した．

b 血中 FSH と mean score (MS)

LHと同様，MSと血中 FSH との関連性についてみたものが Fig. 4 である．血中 FSH も score 2 以下では異常高値を示すものが多く，以後 score が増すにしたがって血中 FSH は低下する傾向がみられたが，score 6～8 でも血中 FSH は高値を示す症例も認められた．

3. 造精機能障害と睾丸間質および血中ホルモン動態について

a 睾丸生検像の mean score (MS) と Leydig cell score (LS)

LSは Leydig 細胞の分化あるいは増殖の程度を示すもので，MSとの関連性をみたものが Fig. 5 である．LS 1は Leydig 細胞の欠損を示し，以後LSが増すにしたがって Leydig 細胞の増生を生じる．LS 3は正常な睾丸間質の状態を示すが，MSがさらに低下するにしたがってLSは増加することから，造精機能障害の程度が強いものでは Leydig 細胞の過形成を生じることが考えられた．

b LSと血中ホルモン値

LSと血中LH，FSH，Tの関連性をみたものが Fig. 6 である．LS 3～6にかけて血中LH，FSH はいずれも徐々に上昇しLS 6では異常高値を示した．これに対し血中Tはいずれの LS でも有意な変動は認

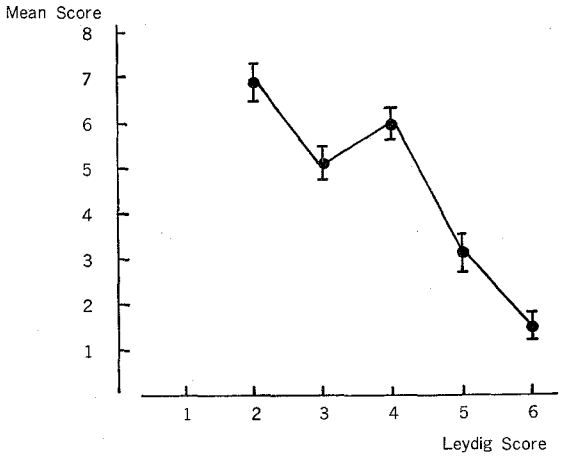

Fig. 5. The mean score of the testicular biopsy score count in relation to Leydig score

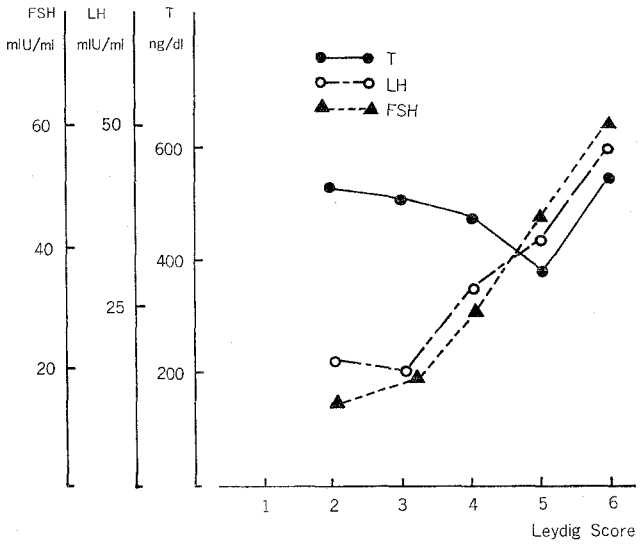

Fig. 6. Serum FSH, LH, T concentrations as related to Leydig score

められなかった.

考　　察

睾丸の機能には Leydig 細胞が営むアンドロゲンの生成と，精細管内の精細胞がおこなっている精子形成能の2機能がある．前者は下垂体性LHによって，後者は下垂体性 FSH とアンドロゲンの協力によって遂行されると考えられている.

LHの Leydig 細胞への作用機序に関して，LHは細胞膜表面にある特異的なレセプターに結合し，cyclic AMP の産生を介してステロイド生合成を促進することが知られている[3~5]．このようにして Leydig 細胞で生成されたアンドロゲン（主としてT）は精細管内にとり込まれ，精子形成能を促進するいっぽう，間脳中枢性に働きゴナドトロピン放出ホルモン（LHRH）分泌を抑制することによりLHの分泌を抑制し，常に Leydig 細胞機能を一定レベルに維持している.

精子形成に関与するホルモンにTのほかに FSH がある．FSH はTにより spermatid まで生成をとげた精子をさらに spermatozoa にまで成熟させる働きがある[6]．FSH はまた Sertoli 細胞に作用してアンドロゲン結合蛋白（androgen-bindingprotein, ABP）の生成を刺激し，この ABP の働きによって精子形成に必要なTを精細管中に取り入れる働きを持つと考えられている[7,8]．さらに FSH の分泌調節に

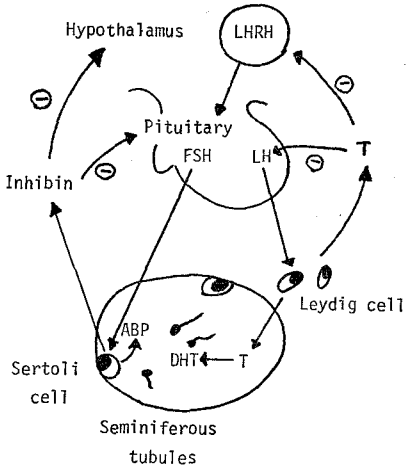

Fig. 7. Schema showing the interrelationships between gonadal functions and the hypothalamopituitary axis

関しては，その分泌が FSH 分泌抑制因子（Inhibin）によって feed-back 制御を受けることが知られている[9~10]．しかし Inhibin 以外の因子が関与することを示唆する報告もあり[12]，FSH の分泌調節はいまだ十分に解明されてはいない．このように精子形成能に関与する内分泌環境はきわめて複雑な調節機構によって保たれている（Fig. 7）．

精子数は妊孕能と精細管機能を示す指標の1つとも考えられていることから，男子不妊症の病型分類には精子濃度にもとづく分類法が一般に用いられている．しかしながら授精可能な精子数の限界についてはさまざまの説があり[13~15]，一定の基準はない．一説には $40\sim60\times10^6$/ml を正常下限濃度とする報告が多いことから，著者は精子数 50×10^6/ml 以下の症例を精細管機能障害にもとづく乏精子症と考え，さらに 50×10^6/ml 以下の精子濃度を3群にわけ，各精子濃度別群に内分泌学的検討をおこなった．

まず血中ホルモンの検討では，LHは無精子症群が軽度乏精子症群，高度乏精子症群に比較して有意の上昇を示した．しかし軽度乏精子症群と高度乏精子症群の間には有意差は認めなかった．これに対し FSH は高度乏精子症群と無精子症群が軽度乏精子症群に比較して有意の上昇を示し，精子数の減少が高度なものほど上昇する傾向が認められた．すなわちLHは精子形成能障害の高度な症例で上昇し，FSH は障害の軽度な症例でもすでに上昇していた．このLHと FSH の解離した成績はほかの報告にもみられ[16,17]，LHと FSH が精子形成能に関して異なった分泌調節機構を持つことを示唆する所見であった．

血中Tに関しては，精細管機能障害の高度な症例の中にTの低下がみられるとの報告がある[17,18]．著者の成績でも無精子症群で軽度乏精子症群に比較して血中Tは有意の低下を示した．このことは男子不妊症の中には精細管機能および Leydig 細胞機能両者の障害を含む症例が混在していることを示唆する所見であった．血中Tの低下を示す無精子症群では血中LHが異常高値を呈している場合が多いことから，Leydig 細胞内ステロイド生合成に関与する酵素系の障害が原因の1つとして考えられる．また Leydig 細胞内ステロイド生合成に関して，LHレセプターを介する自己調節機構が存在することから[5]，LHの異常高値が Leydig 細胞のLHに対する感受性を低下させたとも考えられるが，いずれも推察にとどまり今後の検討が望まれる．

ホルモンと精子形成能障害の関連をさらに詳細に追求する目的で，著者は睾丸組織標本の score count 法[2]を応用し，血中ホルモン値の検討をおこなった．精細管の硝子化，あるいは線維化を示すMS 1，および Sertoli 細胞のみからなる精細管を示すMS 2では血中LH，FSH ともに高値を示していた．これに対して score が増すにしたがって，これらゴナドトロピンはいずれも正常値に安定する傾向がみられた．

MS 1やMS 2は Klinefelter 症候群のような原発性睾丸機能障害での睾丸組織像と類似しているが，Leydig 細胞機能は Klinefelter 症候群に比較してTの生成障害は軽度であり男性ホルモン不全徴候もみられない．さらにMS 4からMS 8にかけては精上皮細胞障害の部位がそれぞれ異なることを示すが，障害の部位が精母細胞に近づくにつれゴナドトロピンの上昇が認められる．ゴナドトロピン分泌障害に基づく続発性睾丸障害型ではその障害は精子方向からおこると考えられているが[19]，特発性男子不妊症では精子形成障害のいずれの部位でもゴナドトロピンの分泌不全はみられない．このことから特発性男子不妊症の中には続発性，原発性睾丸障害と睾丸組織上一見同様の障害を示すものでも，精子形成能障害の原因には根本的に異なった要因で発生している睾丸障害が考えられた．

さらに精子形成能の Leydig 細胞への影響をみるとMS 1，MS 2では Leydig 細胞の過形成がみられた．LSが増すにしたがって血中LH，FSH が上昇することから，この睾丸間質の変化はこれらゴナドトロピンの分泌亢進にもとづく二次的変化と考えられた．

以上述べたごとく男子不妊症の背景には，精細管機能障害を中心として，Leydig 細胞機能や下垂体機能

の異常が複雑にからみあっており，男子不妊症の原因論の追究にはさらに多方面からの検討と考察を加える必要があろう．

本論文の要旨は第1回日本アンドロロジー学会において発表した．

文　　献

1) Nieshlag E and Lorioux DL: Radioimmunoassay for plasma testosterone. Z Klin Chem Klin Biochem **10**: 164～168, 1972
2) Johnsen SG: Testicular biopsy score count-A method for registration of spermatogenesis in human testes: Normal values and results in 335 hypogonadal males. Hormones **1**: 1～24, 1970
3) Dufau ML, Catt KJ and Turuhara T: A sensitive gonadotropin responsive system: Radioimmunoassay of testosterone production by the rat testis in vitro. Endocrinology **99**: 1032～1040, 1972
4) Dufau ML and Catt KJ: Gonadotropin receptors and regulation of steroidogenesis in the testis and ovary. Vitam Horm **36**: 461～592, 1978
5) Dufau ML, Cigorraga S, Baukal AJ, Sorrell S, Bator JM, Neubaver JF and Catt KJ: Androgen biosynthesis in Leydig cells after testicular desensitization by luteinizing hormaone-releasing hormone and human chorionic gonadotropin. Endocrinology **105**: 1314～1321, 1979
6) Steinberger EA, Root A, Ficher M and Smith KD: The role of androgens in the initiation of spermatogenesis in the rat. J Clin Endocrinol Metab **37**: 476～751, 1973
7) Hausson V, Weddington SC, McLean WS, Smith AA, Nayfeh SNi French FS and Ritzen EM: Regulation of seminiferous tubular function by FSH and androgen. J Reprod Fert **44**: 363～375, 1975
8) Carreau S, Drosdowsky MA, Pisselet C and Courot M: Hormonal regulation of androgen-binding protein in lamb testes. J Endocr **85**: 443～448, 1980
9) McCullagh DR: Dual endocrine activity of the testis. Science **76**: 19～21, 1932
10) Franchimont PS, Chari S, Hagelstein MI and Duraiswami S: Existence of a follicle-stimulating hormone inhibiting factor in bull seminal plasma. Nature **257**: 402～404, 1975
11) Sheth PR, Dandekar SD, Seethalakshmi N and Sheth AR: Inhibin interaction with LH-RH receptors at the pituitary level. Arch Androl **8**: 185～188, 1982
12) VanThiel DH, Shering RJ, Myers GH Jr and DeVita VT Jr: Evidence for a specific seminiferous tubular factor affecting follicle-stimulating hormones secretion in man. J Clin Invest **51**: 1009～1019, 1972
13) Nelson CMK and Bunge RG: Semen analysis: Evidence for changing parameters of male fertility potential. Fertil Steril **25**: 503～507, 1974
14) Zukerman Z, Rodriguez-Ringau LJ, Smith KD and Steinberger E: Frequency distribution of sperm counts in fertile and infertile males. Fertil Steril **28**: 1310～1313, 1977
15) Moritimer D, Templeton AA, Lenton EA and Coleman A: Semen analysis parameters and their interrelationship suspected infertile men. Arch Androl **8**: 165～171, 1982
16) Franchimont P, Millet D, Vendrely E, Letave J, Legros J and Netter A: Relationship between spermatogenesis and serum gonadotropin levels in azoospermia and oligospermia. J Clin Endocrinol Metab **34**: 1003～1008, 1972
17) Urry RL, Dougherty KA and Cocktt ATK: Correlation between follicle stimulating hormone, testosterone and 5-hydroxy indole acetic acid with sperm cell concentration. J Urol **116**: 322～323, 1976
18) 細井康男：男性不妊症の内分泌学的研究．日泌尿会誌 **72**: 544～558, 1981
19) Clermount Y and Morgentaler H: Quantitative study of spermatogenesis in the hypophysectomized rat. Endocrinology **57**: 369～382, 1955

（1982年12月14日受付）