



TITLE:

乏精子症および無精子症の血中 FSHとLH

AUTHOR(S):

小松, 洋輔; 友吉, 唯夫; 永山, 洋一

CITATION:

小松, 洋輔 ...[et al]. 乏精子症および無精子症の血中FSHとLH. 泌尿器科
紀要 1973, 19(5): 457-462

ISSUE DATE:

1973-05

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/121517>

RIGHT:

乏精子症および無精子症の血中 FSH と LH

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 加藤篤二教授)

小 松 洋 輔 友 吉 唯 夫

京都大学医学部内科学教室第2講座 (主任: 深瀬政市教授)

永 山 洋 一

PLASMA FSH AND LH IN OLIGOZOOSPERMIA AND AZOOSPERMIA

Yosuke KOMATSU and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. T. Kato, M. D.)*

Yoichi NAGAYAMA

*From the Department of Internal Medicine, the Second Division, Faculty of Medicine,
Kyoto University (Chairman: Prof. M. Fukase, M. D.)*

Plasma FSH and LH were determined by radioimmunoassay on six normozoospermic men, twelve oligozoospermic (sperm concentration less than $40 \times 10^6/\text{ml}$) and thirty-four azoospermic. Klinefelter's syndrome and obstructive azoospermia were excluded from this study.

Plasma FSH of the azoospermic group (18.1 mIU/ml) was significantly higher than that of the normozo-oligozoospermic group (11.1 mIU/ml).

Azoospermic men having no germ cells on testicular biopsy showed plasma FSH as high as 21.0 mIU/ml. Those having germ cells, however, showed no significant increase of FSH compared with the normozo-oligozoospermic group.

There was no correlation between testicular biopsy score count and plasma FSH.

Plasma LH of the azoospermic men without germ cells on testicular histology was 27.6 mIU/ml which was significantly higher than that of the normozo-oligozoospermic group (18.2 mIU/ml). Plasma LH of the azoospermic men without germ cells showed positive correlation with their plasma FSH.

From the above results, it might be suggested that FSH inhibiting factor originating from the germ cells probably gives suppression on production of FSH whereas androgen on release of FSH.

緒 言

睾丸による下垂体性 gonadotropin 分泌の調節は、Leydig 細胞より分泌される testosterone が negative feedback により、LH の分泌を抑制していることは確実であるが^{1,2)}、FSH 分泌の調節にかんする睾丸の役割は、従来より、種々の仮説があるが、なお明らかにされていない。

FSH は精細管に作用し、造精機能を促すことから、FSH と精上皮細胞の間に、LH と Leydig 細胞におけるような独立した feedback 制御の存在が想定され、これを支持するような成績も、これまで、多く報

告されてきた³⁻⁹⁾。しかしながら、これらの成績の多くは、生物学的測定法による gonadotropin 値に基づいており、FSH、LH の分離測定が正確におこなわれているとはいえない。

近年、鋭敏な radioimmunoassay によって、血中 FSH、LH の分離測定が可能となり、この方法によるヒトの造精機能と血中 FSH、LH との関連を検討した報告にも接するようになった¹⁰⁻¹³⁾。しかし、その成績は一致したものではない。

今回、われわれも、男子不妊症患者を対象として、radioimmunoassay によって、血中 FSH、LH を測定し、造精機能と血中 FSH、LH level との関連

を検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

不妊を主訴として来院した男子 52 例を血漿 FSH, LH 測定の対象とした。精子数別の内訳は正常精子数 ($40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上) 6 例, 乏精子症 ($40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下) 12 例, 無精子症 34 例である。臨床的に精路の閉塞によると考えられる無精子症, Klinefelter 症候群, 下垂体性睾丸機能低下症は対象より除外した。年齢は正常群, 乏精子症群では平均 31.3 才, 無精子症群では, 平均 30.9 才である。

血漿 FSH, LH の測定は microtiter plate を solid phase として用いる radioimmunoassay¹⁴⁻¹⁶⁾ によった。

無精子症群については, 全例, 睾丸生検をおこない, その組織学的所見を定量化し, 血漿 FSH との関係を検討した。組織学的所見の定量的評価は Johnsen¹⁷⁾ の testicular biopsy score count を用いた。

結 果

1) 血漿 FSH (Fig. 1, Table 1)

血漿 FSH は正常精子数群および乏精子症群の平均 11.1 mIU/ml にくらべて, 無精子症群では, 平均 18.1 mIU/ml と有意の高値が認められた。無精子症群について, その睾丸の組織学的所見を testicular biopsy score count により, 平均得点 2.00 以上の群

Table 1. Plasma FSH (mIU/ml)

Normozoospermia (6)	11.1±4.6
Oligozoospermia (12)	11.2±6.0
Azoospermia (34)	18.1±7.3*
mean score count	
2.00>	21.0±6.1*
2.00<	14.5±7.1

$p^* < 0.01$

と 2.00 以下の群に分けて, 血漿 FSH を検討すると, 平均得点 2.00 以上の群では, 正常群, 乏精子症群との間に有意差を認めないのに対して, 平均得点 2.00 以下の群では平均 21.0 mIU/ml と有意の高値を示した, すなわち, 無精子症群で FSH が高値を示すのは, 睾丸組織に精上皮細胞を欠く群であり, 少なくとも, 精祖細胞以上の精上皮細胞が存在する無精子症群では正常群, 乏精子症群との間に有意の差を認めなかった。

2) 血漿 LH (Fig. 2, Table 2)

正常精子数群および乏精子症群の平均 18.2 mIU/ml と無精子症群の平均 23.0 mIU/ml の間に有意の差を認めなかった。無精子症群のうち, 睾丸の組織学的所見の平均得点が 2.00 以下の群では, 平均 27.6 mIU/ml であり, これは正常群, 乏精子症群に比べ

Fig. 1 plasma FSH

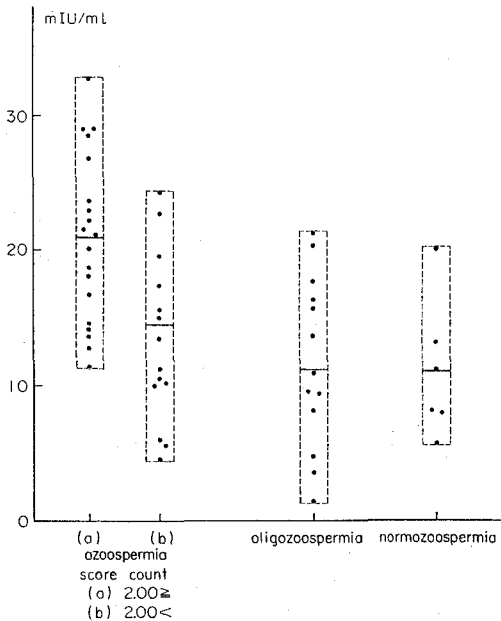


Fig. 2 plasma LH

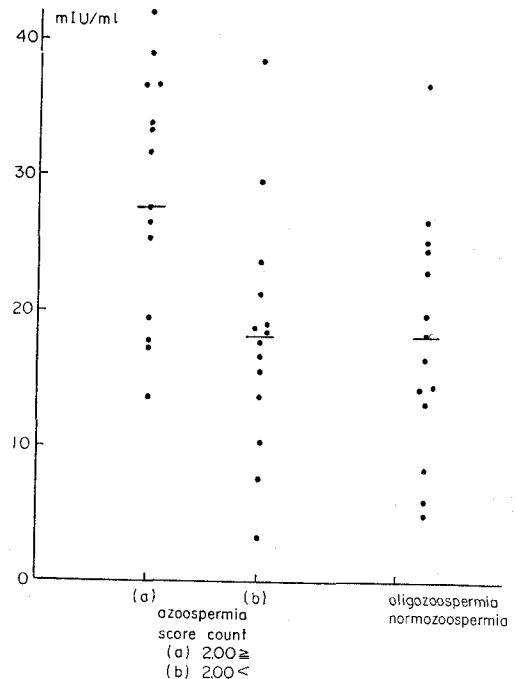


Table 2. Plasma LH (mIU/ml)

Normozoospermia (4)	} 18.2±7.2
Oligozoospermia (10)	
Azoospermia (29)	23.0±11.1
mean score count	
2.00>	27.6±9.5*
2.00<	18.1±5.9

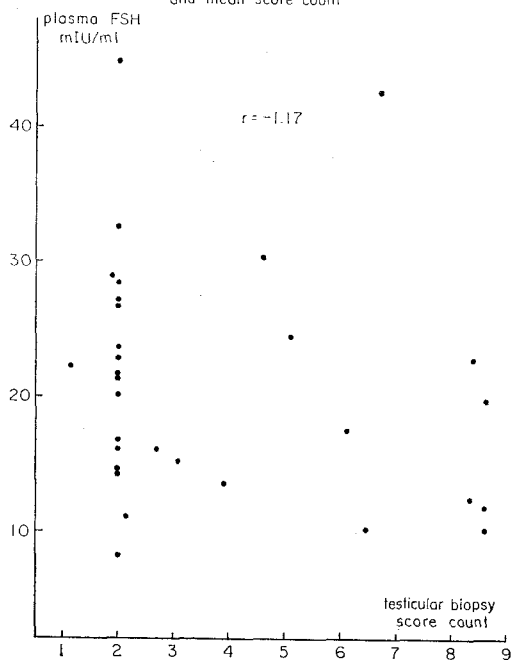
p* < 0.01

て、有意に高い値を示した。しかし、平均得点 2.00 以上の群では、正常群、乏精子症群との間に有意の差を認めなかった。すなわち、睾丸組織に精上皮細胞が存在しない群のみ、血漿 LH が高い値を示した。

3) 血漿 FSH と睾丸組織学的所見との関係 (Fig. 3)

無精子症 34 例について、血漿 FSH と生検による睾丸組織学的所見との関係を検討した。無精子症の睾丸組織は Johnsen の平均得点法によれば、1.16 から

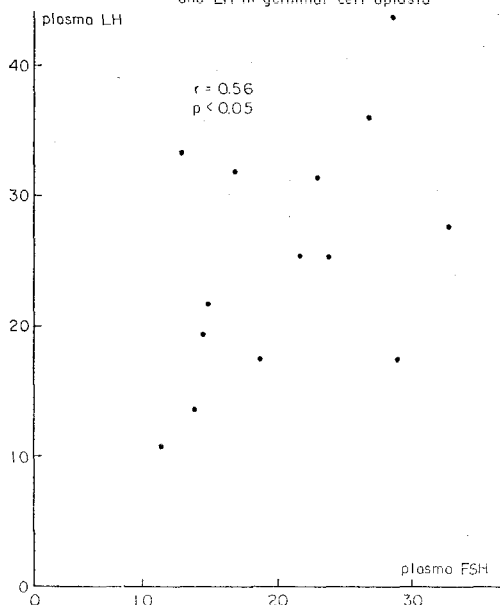
Fig. 3 correlation between plasma FSH and mean score count



8.69 の間に分布した。血漿 FSH を縦軸に、平均得点を横軸にとると、Fig. 3 のごとくである。【両者の間に有意の相関性を認めなかった。精細管機能の低下とともに、血漿 FSH が上昇するという関係はなかった。

4) germinal cell aplasia における血漿 FSH と LH の関係 (Fig. 4)

Fig. 4 correlation between plasma FSH and LH in germinal cell aplasia



血漿 FSH, LH がともに増加が認められた睾丸組織の平均得点が 2.00 以下の群は組織学的には germinal cell aplasia に相当するが、二つの群における血漿 FSH と LH の関係は Fig. 4 のごとくである。両者の間に正の相関関係が存在する (r=0.56, p<0.05)。

考 察

従来、睾丸と下垂体 FSH 分泌の間には、LH-Leydig 細胞系とは独立した feedback 制御機構が存在すると考えられてきた。inhibin 説¹⁸⁾がその代表的な仮説である。FSH の作用部位である精細管内より、FSH の分泌を抑制する物質—inhibin—が産生されるのではないかと仮定された。その産生部位としては、精上皮細胞^{19,21)}、Sertoli 細胞²⁰⁾、あるいは、精子細胞、精子と接触した Sertoli 細胞⁹⁾ が推測された。inhibin の本態については、estrogen または、estrogen 類似物質に求める説があるが、確証はなく、不明とされてきた。このほか、feedback 機構を考えず、精上皮細胞によって、FSH が代謝利用されるという utilization theory^{22,23)}によって、精細管機能と FSH level の関係を説明することも試みられた。

これらの仮説は、いずれも、ヒトの造精機能障害時において、gonadotropin 分泌の増加があるという成績に基づいて考えられてきたものである。Heller ら²³⁾、Hilfrich ら⁷⁾、Johnsen^{4,6,9)} は精液所見、あるいは、睾丸組織学的所見から、造精機能の低下とともに、尿中総 gonadotropin が増加する成績を、生物検定によ

って報告した。さらに、生物検定による LH, FSH の分離測定では、Paulsen^{5,24)} が放射線による精細管障害の人体実験で、血漿 testosterone, 尿中 estrogen, 尿中 LH が不変であるにもかかわらず、尿中 FSH が増加することを記載した。

しかしながら、一方では、乏精子症については、尿中 gonadotropin は増加しないという成績²⁵⁻²⁷⁾ も報告されており、生物検定による方法では、ヒト造精機能と gonadotropin との相関については必ずしも一致したものではない。ことに FSH と LH に分けて検討された成績が乏しく、上述の仮説の根拠としては、じゅうぶんなものとは考えられない。

radioimmunoassay による、この方面の検討は、最近、Rosen ら¹²⁾、Leonard ら¹¹⁾、Franchimont ら¹³⁾ Wide & Kjessler (1969)³⁸⁾ によって報告された。Rosen ら¹²⁾ は精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症 14 例、無精子症 3 例の特発性造精機能障害群で血中 FSH は高い値を示し、精子数と FSH 値との間に負の相関関係があると述べている。いっぽう Leonard ら¹¹⁾ は精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症 60 例で、Franchimont ら¹³⁾ は同様の基準の乏精子症 32 例について、血中 FSH の上昇を認めていない。精子数と FSH 値の間の相関は、両者ともに否定し、Rosen ら¹²⁾ の成績とは異なった結果を報告している。無精子症では、Franchimont ら¹³⁾ は、その睾丸生検の組織学的所見で、精子細胞以上の精上皮の発育がない場合に、FSH の上昇が認められ、精子細胞、精子が存在する場合には、FSH は正常という成績を示している。Leonard ら¹¹⁾ は、無精子症で FSH の上昇を認めているが、少数例であり、詳細な分析を欠いている。また、尿中 FSH と睾丸生検組織の定量評価との関連を検討しているが相関性を認めていない。血中 LH については、Rosen ら¹²⁾、Franchimont ら¹³⁾ はともに、乏精子症、無精子症において、異常を認めていない。しかし Wide & Kjessler³⁸⁾ は 219 例の不妊男子を精子濃度によって無精子症群、高度乏精子症群 ($< 20 \times 10^6$)、軽度乏精子症群 ($> 20 \times 10^6$) にわけ、尿中 LH 量を比較したところ無精子症群と軽度乏精子症群のあいだには有意の差がみられたという。

われわれの成績では、血漿 FSH は無精子症群で、正常群および乏精子症群に比較して、有意の差が認められた。そこで、無精子症群の睾丸組織学的所見を定量化することによって、FSH 値と精上皮の障害の程度との関連を求めたが、精上皮の発育段階が低下するとともに FSH 値が上昇するという相関性を認めることができなかった。しかしながら、睾丸組織の定量値よ

り、精祖細胞以上の精上皮が存在する群と、精上皮が存在しない群に分けて、FSH 値を比較すると、後者は有意に高値を示したが、前者は正常群、乏精子症群と差がないことがわかった。これらの結果は Franchimont ら¹³⁾ の成績に近いものであるが、Franchimont らは精子細胞以上の精上皮の存否が FSH 上昇の有無の境界となるとしている点は、われわれの成績とは一致しない。また、血漿 LH は、やはり、無精子症のうち、精上皮を欠く群で、高い値を示し、かつ、この群では血漿 FSH 値との間に正の相関関係が認められた。

FSH の制御機構に関して、Rosen ら¹²⁾ は testosterone のほかに、精上皮に由来する FSH 制御因子を想定し、inhibin 説を支持している。Franchimont ら¹³⁾ は Sertoli 細胞が FSH 制御因子を産生するという Johnsen⁹⁾ の説に近い立場をとっている。精子細胞の発育分化のさいに、Sertoli 細胞に与えられた物質が Sertoli 細胞内で、FSH 影響下に FSH 制御因子に変化すると考えている。Johnsen⁹⁾ は Sertoli 細胞で Leydig 細胞に由来する前駆物質から産生される estrogen が FSH 制御物質であると推定している。精子との接触、あるいは residual body の貪食によって、刺激されると Sertoli 細胞が FSH 分泌を抑制するにじゅうぶんな estrogen を分泌するようになると考えている。Leonard ら¹¹⁾ はこれらの説とは異なった立場をとり、精上皮は FSH 制御には無関係であるとし、FSH 分泌を制御する独立した場を考えている。Sertoli 細胞またはこれと精細管壁が、この場に相当するのではないかと述べている。

以上のように、いずれにしても、これらの報告者は、FSH の分泌抑制には、testosterone 以外に FSH 分泌抑制因子が存在することを唱えている。

いっぽう正常男子に少量の testosterone を投与した場合、血中 FSH と LH に対して、その影響が異なることが報告された。Perterson ら²⁸⁾ は testosterone propionate 25 mg, 1 回筋注、Franchimont¹⁰⁾ は同じく 50 mg 筋注、Heller ら³⁰⁾ は同じく 100 mg/日、5 日間筋注、Swerdloff ら²⁹⁾ は fluoxymesterone 50 mg/日、4 日間経口投与によって、血中 LH は抑制されるが、FSH は抑制されないことを報告した。

動物実験においても、去勢ラットで、testosterone 投与が、同様に FSH, LH に対して分離した作用を示すことが報告された^{32,33)}。

これらの成績は testosterone のみが FSH 分泌抑制因子ではないことを支持するもう一つの論拠となっている。

これに対して, testosterone によって, 正常男子, また去勢ラットで FSH, LH とともに抑制されることも報告されている³²⁾.

Gay ら³³⁾ はこれらの testosterone の中枢抑制効果の相反する成績について, LH と FSH の移出機構では, testosterone に対する感受性の差があるということと説明しようとしている. Bogdanove ら³⁴⁾ は FSH 放出機構に対して, testosterone の効果が LH のそれに比べて時間的に遅れると述べた. 去勢ラットの testosterone に対する反応は去勢ラットの下垂体が生理的な状態ではないので, 正常な反応とは見なされないことも指摘されている³³⁾. さらに, 経口 androgen 剤 (fluoxymesterone) の testosterone 作用の強さについても, 考慮する必要があると考えられる³⁵⁾.

Steinberger ら³⁶⁾ は去勢ラットと停留睾丸ラットの下垂体 FSH, LH 含量の経口的な変化を観察し, 下垂体 FSH, LH 含量を産生量と放出量の差であるとみなした. 去勢後の FSH 含量の経時的な変化は, 著減→正常→著増の pattern を示した. これは, 去勢直後, FSH の血中放出過剰による下垂体内含量の減少が起こり, 次いで産生量が増加して, 含量は正常化から, しだいに増加する. 停留睾丸では FSH 含量のゆるやかな増加をみた. これらの結果から, Leydig 細胞の分泌物は FSH の下垂体から血中への放出を抑制し, 精上皮細胞に由来する要素は下垂体における FSH の産生を抑制しているという仮説を提唱した. この仮説は, また, Swerdloff ら³⁷⁾ が示した幼若ラットの停留睾丸における血中 FSH の増加の pattern によっても支持される. 停留睾丸ラットでは, 性成熟期に達しても, 血中 FSH は去勢ラットのそれよりも, 上昇しない. これは, 停留睾丸ラットの Leydig 細胞より分泌される testosterone によって, FSH の血中への放出が, ある程度抑制されるためと考えられる.

われわれの成績から, 二つの可能性を考えることができる. Steinberger ら³⁶⁾ の仮説に従うと, 精上皮の存在しない群にみられる血中 FSH の増加は, 精上皮の欠如によって, 下垂体における FSH 産生が増加し, これらの血中への放出を抑制するのにじゅうぶんな testosterone 分泌がないために起こるのではないかと考えられる. この群では同時に血中 LH の増加がみられることも, この可能性を示唆すると思う. この点については, 血中 testosterone level の面からも, 検討を加えることが必要であろう. さらに, いま一つは, われわれが対象とした男子不妊症群では, 下垂体-性腺系の feedback 機構そのものに障害があるのではな

いかという点である, 精上皮-FSH 系, Leydig 細胞-LH 系に正常の feedback がはたらいっていない可能性も考慮しなければならないと思う. 逆に, これが造精機能障害の原因になっていることも考えられる. したがって, これまでの諸家の成績が一致しないことも, 男子不妊症群が性腺-下垂体系の feedback 機構を考える対象として, 適当なものではないことに起因する可能性もある.

結 語

造精機能障害に基づくと考えられる男子不妊症を対象として, 血漿 FSH, LH を測定し, つぎの結果を得た.

- 1) 血漿 FSH は, 精子数正常群および乏精子症群に比較して, 無精子症群では有意の増加が認められた.
- 2) 無精子症群について, その睾丸の組織学的所見と血漿 FSH との関係を見ると, 睾丸に精上皮の存在しない群にのみ, 血漿 FSH の有意の増加が認められた.
- 3) 精上皮の各発育段階と血漿 FSH との間には相関関係を認めなかった.
- 4) 血漿 LH についても, 無精子症群のうち, 精上皮の存在しない群にのみ, 有意の増加があった.
- 5) 精上皮の存在しない群では, 血漿 FSH と LH の間に正の相関関係が存在した.

稿を終るに臨み, 加藤篤二教授のご校閲を深謝する. 本論文の要旨は第 17 回日本不妊学会総会 (高知市, 1972) において小松が口演発表し, また第 61 回日本泌尿器科学会総会 (千葉市, 1973) において友吉が口演発表した.

文 献

- 1) Greep, R. O.: Sex and Internal Secretions, p 240, The Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1961.
- 2) Ramirer, V. O. and McCann, S. M.: Endocrinology, **76**: 412, 1965.
- 3) Heller, C. G., Paulsen, C. A., Mortimore, G. E., Junck, E. C. and Nelson, W. O.: Proc. N. Y. Acad. Sci., **55**: 685, 1952.
- 4) Johnsen, S.G.: Acta Endocr., Suppl., **90**: 99, 1964.
- 5) Paulsen, C.A.: Nucl. Sci. Abst., **21**: No 408, 1967.
- 6) Johnsen, S. G.: Acta Endocr., **64**: 193, 1970.
- 7) Hilfrich, H. J. and König, A.: Klin. Wschr., **48**: 947, 1970.

- 8) Johnsen, S. G. : Acta Endocr., **67** : 756, 1971.
- 9) Johnsen, S. G. : The Human Testis, p 231, Plenum Press, New York-London, 1970.
- 10) Franchimont, P. : Münch. Med. Wschr., **112** : 2303, 1970.
- 11) Leonard, J. M., Leach, R. B., Couture, M. and Paulsen, C. A. : J. Clin. Endocr., **34** : 209, 1972.
- 12) Rosen, S. W. and Weintraub, B. O. : J. Clin. Endocr., **32** : 410, 1971.
- 13) Franchimont, P., Millet, D., Vendrely, E., Letawe, J., Legros, J. J. and Netter, A. : J. Clin. Endocr., **34** : 1003, 1972.
- 14) 永山洋一・中野裕・深瀬政市 : 日内泌会誌, **47** : 681, 1972.
- 15) 深瀬政市・中野裕・永山洋一 : 内科宝函, **19** : 79, 1972.
- 16) 永山洋一・小林きみえ・中野裕・深瀬政市 : 日内泌会誌, **47** : 918, 1972.
- 17) Johnsen, S. G. : Hormones, **1** : 1, 1970.
- 18) Paulsen, C. A. : Text Book of Endocrinology, 3rd. Ed. p 400, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1962.
- 19) McCullagh, E. P. and Schaffenberg, C. A. : Ann. N.Y. Acad. Sci., **55** : 674, 1952.
- 20) Howard, R. P., Sniffen, R. C., Simmons, F. A. and Albright, F. : J. Clin. Endocr., **10** : 121, 1950.
- 21) Allanson, M. and Deansely, R. : J. Endocrinol., **24** : 453, 1962.
- 22) Heller, C. G. and Nelson, W. O. : Rec. Prog. Hormon Res., **3** : 229, 1948.
- 23) Heller, C.G. Paulsen, C.A., Montimore, C.E., Junck, E. C. and Nelson, W. O. : Ann. N. Y. Acad. Sci., **55** : 685, 1952.
- 24) Paulsen, C. A. : Gonadotropins, p 163, Geron-X, Inc., Los Altos, California. 1968.
- 25) Nelson, W.O. : Fertil. Steril., **1** : 477, 1950.
- 26) Sniffen, R. C., Howard, R. P. and Simmons, F.A. : J. Clin. Endocr., **10** : 121, 1950.
- 27) Howard, R. P., Sniffen, R. C., Simmons, F. A. and Albright, F. : Arch. Path., **50** : 285, 1950.
- 28) Perterson, N.T., Midgley, A.R. and Jaffee, R. B. : J. Clin. Endocr., **29** : 1473, 1968.
- 29) Swerdloff, R. S. and Odell, W. D. : Lancet **2** : 683, 1968.
- 30) Heller, C.G., Morse, H. C., Su, M. and Rowley, M. J. : The Human Testis, Plenum Press, p 249, NewYork-London, 1970.
- 31) Gay, V. L. and Bogdanove, E. M. : Endocrinology, **84** : 1132, 1969.
- 32) Swerdloff, R. S., Walsh, P. C., Fortin, R. F., Santos, E., and Odell, W.D. : Clin. Res., **18** : 125, 1970.
- 33) Gay, V. L. and Dever, N. W. : Endocrinology, **89** : 161, 1971.
- 34) Bogdanove, E.M. : Anat. Rec., **157** : 117, 1967.
- 35) 小松洋輔・友吉唯夫・岡田謙一郎 : 泌尿紀要, **15** : 663, 1969.
- 36) Steinberger, E. and Duckett, G. E. : Endocrinology, **79** : 912, 1966.
- 37) Swerdloff, R. S., Walsh, P. C., Jacobs, H. S. and Odell, W.D. : Endocrinology **88** : 120, 1971,
- 38) Wide, L and Kjessler, B: Acta endocrinol., **62** : 229, 1969.

2月号訂正

小松・友吉論文 p.163 左段下より22行目

12-trisomy → 21