泌尿紀要27巻4号
1981年4月

男子不妊症の治療経験

第2報：HCG, HMG 各剤の投与量と妊孕性の予後について

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）
奥　山　明　彦
園　田　孝　夫

大阪労災病院泌尿器科（部長：水谷修太郎博士）
水　谷　修太郎

EXPERIENCES IN THERAPY FOR MALE STERILITY

REPORT 2: DOSES OF HCG/HMG AND PROGNOSIS FOR FERTILITY

Akihiko OKUYAMA and Takao SONODA
From the Department of Urology, Osaka University Medical School, Osaka, Japan
(Director: Prof. T. Sonoda, M. D.)

Shutaro MIZUTANI
From the Department of Urology, Osaka Labour-Injuiry Hospital, Osaka, Japan
(Director: S. Mizutani, M. D.)

HCG and HMG were administered for idiopathic male sterilities (noneunuchoidal hypospermatogenesis) to evaluate the change of the sperm counts. 161 cases were divided into four groups (groups 1–4) and between each group no significant differences exsisted in volume of testicle and levels of serum LH, FSH and testosterone.

In group 1, which consisted of 17 cases of azoospermia and 16 cases of oligozoospermia (lower than 30×10/ml), 5,000 IU of HCG was administered one time a week, in group 2, which consisted of 33 cases of azoospermia and 50 cases of oligozoospermia, 3,000 IU of HCG and 75 IU of HMG were administered each one time a week, in group 3, which consisted of 14 cases of azoospermia and 16 cases of oligozoospermia, 3,000 IU of HCG and 75 IU of HMG were administered one time and three times a week respectively and in group 4, which consisted of 5 cases of azoospermia and 10 cases of oligozoospermia, 75 IU of HMG was administered three times a week. Each regimen was continued from three to fourteen months.

For results of therapy, 7 cases (21%), 34 cases (41%), 20 cases (66%) and 2 cases (13%) showed increases of sperm counts in each group. In all groups, cases of oligozoospermia had more responses than these of cases of azoospermia.

緒　　言

妊孕能力の障害された症例に対して外的に human chorionic gonadotropin（以下 HCG と略す）を投与し，妊孕能力の改善を追求する努力は決して新しいものでなく，これまでにもその投与方法，投与量について種々の試みが加えられてきたが，これは HCG が薬理学的に LH 作用を有し睾丸性 androgen 作用を介して妊孕能力の改善に寄与する理論に立脚する[1]．ゴナドトロピンのうち，human menopausal gonadotropin（以下 HMG と略す）は FSH 作用を有し，男性不妊の症例に対して HCG とともに併用され，

臨床結果が検討されており，特に下垂体剔除術後のような中枢性内分泌障害を有するものに対してはきわめて好成績が報告されている[2]．われわれは前報にて，いわゆる特発性と考えられる男子不妊症に対して，HCG，HMG の併用投与を試み，その成績の概要，特に加療前の血中 LH, FSH 値，睾丸容積との関係を検討した[3]．今回は，HMG HCG，両剤の投与量と妊孕性の予後との関係を検討し，2, 3 の知見を得たので述べてみたい．

対象および方法

対象は，不妊を主訴として，1976年1月より1977年10月までの間に大阪大学医学部附属病院泌尿器科を訪れ，理学所見，検尿，尿路および内性器レ線学的検査，睾丸生検術，染色体検査などから，いわゆる特発性男子不妊症と診断された 161 例であり，年齢は24～33歳平均年齢は31.2歳である．精液検査は志田の方法にもとづき[4]精漿 1 ml 中の精子数 30×10^6/ml 以下のものを乏精子（92例），精子を認めぬものを無精子とした(69例)．両側睾丸容積を orchiometer（武井社製)にて求めた後，血清 LH, FSH および testosterone 値をそれぞれ，radioimmunoassay 法により求めた[5,6]．加療薬剤の投与方法および投与量については対象を無作為に 4 群（Group I～IV）に分類，各群について，つぎの方法にて加療した．Group I（33例）に対しては HCG 5,000 国際単位を週 1 回筋肉内投与した．Group II（83例）に対しては HCG, 3,000 国際単位に加えて HMG 75 国際単位（ヒュメゴン® 日本オルガノン社製，1 管中 HMG 75 国際単位，LH 50 国際単位含有）を週 1 回同時に筋肉内投与した．Group III（30例）に対しては，HCG 3,000 国際単位週 1 回筋肉内投与に加えて，HMG 75 国際単位を週 3 回隔日に筋肉内投与した．また Group IV（15例）に対しては HMG 75 国際単位を週 3 回隔日に筋肉内投与した．加療期間は 3 カ月間から14カ月間であり，妊娠の成立をみないものに対しては少なくとも 6 カ月間同一方法にて加療した．加療期間中は 3～6 週間に 1 度づつ精液検査を施行し，加療終了時の精子数の変化で評価した．一方，正常な精液所見を呈する24～34歳，平均31.2歳の男性15名を選択し，これを正常群として両側睾丸容積の測定，血清 LH, FSH および testosterone 値を求めた．症例は無作為に各 group に分類したが，年齢，左右睾丸容積，血清 LH, FSH および testosterone 値について group 別に有意差の有無を検討した(Table 1)．

年齢：各 group 間および正常群との間に有意差を認めない．

左右睾丸容積：各 group の無精子症例，乏精子症例を問わず，かつ左右とも正常群に比較して有意の減少がみられる．各group および正常群について左右差をみとめえないが，乏精子症に比較して無精子症の方が，より減少傾向が著明である．ただし，各 group 間には，いずれについても有意差を認めない．

血清 LH, FSH：血清 LH については，各 group 間および正常群との間に有意差を認めない．また各 group の乏精子症，無精子症との間にも一定した傾向を認めない．血清 FSH については各 group 間には有意差を認めないが，各 group ともに正常群に比較

Table 1. Ages, testicular volumes, serum gonadotropins and testosterones in male sterilities and normal adult males.

Categories	Sperm counts	Cases (n)	Ages (mean±SD)	Testicular volumes (ml) Rt	Lt (mean±SD)	Serum gonadotropins (mIU/ml) LH	FSH (mean±SD)	Serum testosterones ng/ml (mean±SD)
Group I	azoospermia	17	31±3	9±4	9±3	20±6	33±6	4.2±1.8
	oligozoospermia	16	30±4	10±2	10±3	18±5	31±10	5.0±1.4
	total	33	30±6	10±4	10±5	19±4	32±7	4.8±1.3
Group II	azoospermia	33	32±4	9±2	9±3	16±6	34±4	4.5±2.0
	oligozoospermia	50	31±5	10±5	10±2	19±3	32±6	4.8±1.8
	total	83	31±6	10±6	10±5	18±5	33±4	4.7±1.6
Group III	azoospermia	14	30±3	10±4	9±2	20±3	33±8	4.8±1.5
	oligozoospermia	16	29±3	10±3	10±2	16±5	30±6	5.0±2.2
	total	30	29±4	10±2	10±3	19±5	32±9	4.9±1.7
Group IV	azoospermia	5	30±2	10±4	9±3	17±3	33±4	4.6±1.2
	oligozoospermia	10	31±2	10±2	10±3	19±2	32±3	4.9±2.0
	total	15	31±3	10±2	10±4	18±3	33±3	4.8±1.8
normal adult males		15	31±4	13±3	13±4	17±5	20±5	5.2±1.3

Table 2. Changes on sperm counts by HCG and HMG administration in male sterilities.

Categories	Sperm Counts	Cases (n)	Effect on sperm counts: normalized (%)	improved but not normal (%)	not improved (%)
Group I	azoospermia	17	0	2	15
	oligozoospermia	16	1	4	11
	total	33	1 (3%)	6 (18%)	26 (79%)
Group II	azoospermia	33	3	6	24
	oligozoospermia	50	11	14	25
	total	83	14 (17%)	20 (24%)	49 (59%)
Group III	azoospermia	14	3	6	5
	oligozoospermia	16	7	4	5
	total	30	10 (33%)	10 (33%)	10 (33%)
Group IV	azoospermia	5	0	1	4
	oligozoospermia	10	0	1	9
	total	15	0 (0%)	2 (13%)	13 (87%)

して有意に高値である．各 group の無精子症は乏精子症に比較して統計学的有意差は認めないものの，一般に高値を示す傾向がある．

血清 testosterone：各 group 間および正常群との間に統計学的有意差を認めないものの，各 group の無精子症は一般に低値を示す傾向がある．以上のことから，正常群とは異なるものの両側睾丸容積，血清 LH, FSH, testosterone に関しては各 group 間には有意差がないものと考えられる．

加えて，加療前後に，一般検血，肝機能検査を行ない，全症例について変動を観察した．

結　　果

Group I では正常数に至ったもの1例（3%），改善したもの6例（18%），両者を加えて7例（21%）であり，無精子症，乏精子症のおのおのについて検討すれば，無精子症では改善したものが2例見られるのみであり，一方乏精子症では，正常数に至ったもの1例，改善したもの4例と無精子症に比較して良好である．

また正常数に至った1例は加療前の精子数の平均が 25×10^6/ml 5カ月間の加療後 50×10^6/ml を示した．Group II では正常数に至ったもの14例（17%），改善したもの20例（24%），両者を加えて34例（41%）と Group I に比較して成績良好である．無精子症，乏精子症のおのおのについて検討すれば，無精子症33例中，正常化したもの3例（9%），改善したもの6例（18%），両者を加えて9例（27%）であるのに比較し，乏精子症では50例中，正常化したもの11例（22%）改善したもの14例（28%），両者を加えて25例（50%）と無精子症に比較して成績良好である．Group III では正常数に至ったもの10例（33%），改善したもの10例（33%）両者を加えて20例（66%）と，対象数が異なるものの group II に比較して良好である．無精子症，乏精子症のおのおのについて検討すれば，無精子症例中，正常化したもの3例（21%），改善したもの6例（43%），両者を加えて9例（64%）であるのに比較して，乏精子症では16例中，正常化したもの7例（44%），改善したもの4例（25%），両者を加え

Table 3. Statistical evaluations on effect of sperm conts in each groups. (U-test of Mann-Whitney's method)

Azoo + Oligozoospermia

	Group II	Group III	Group IV
Group I	Z=2.18 *	Z=3.86 ***	Z=0.66
Group II		Z=2.50 *	Z=2.14 *
Group III			Z=3.41 ***

Azoospermia

	Group II	Group III
Group I	Z=1.30	Z=3.05 **	Z=0.40
Group II		Z=2.30 *	Z=0.39
Group III			Z=1.66 +

Oligozoospermia

	Group II	Group III
Group I	Z=1.49	Z=2.44 *	Z=1.22
Group II		Z=1.64	Z=2.33 *
Group III			Z=2.91 **

(+ : P<0.1, * : P<0.05, ** : P<0.01, *** : P<0.001)

て11例（69％）と無精子症に比較して有意差を認めない．ただし正常化したものについては前者が21％，後者が44％と後者が良好な成績を示している．Group IV では，他の Group に比較して対象数が少ないが，正常化したものはなく，改善したもの2例（13％）を認めるのみで，成績不良であった（Table 2）．さらに以上の結果を Mann-Whitney 法に基づく U-test にて，各グループ間における統計学的有意性を検討した（Table 3）．副作用に関しては Group I, Group II の乏精子症の各1例について治療開始約1カ月後に軽度の女性化乳房をみとめたが約1カ月間の体薬で消失し，その後再度継続加療しえた．また加療後の末梢血液像，肝機能検査に異常をみたものはなかった．

考　　察

今回，加療の対象とした男子不妊症は，noneunuchoidal normogonadotropic oligo-azoospermia と称されるものであり，正常群に比較して FSH がやや高値を呈するが，Klinefelter 症候群のような hypergonadotropic hypogonadism とは異なり，また，ゴナドトロピン単独欠損症のごとき，hypogonadotropic hypogonadism とも異なり，現時点では判明していない原因で造精障害が進行する範疇に属するものと考えられ，本論文では，便宜上，これを特発性男子不妊症と称した．造精障害は性ホルモンに依頼した機序で営まれていることは周知であるが，本症には大きな内分泌学的障害がみられない点が特徴であり，これが加療する上での大きな問題点となっている．antiestrogen 製剤，androgen 製剤，tissue hormone-releasing proteinase 製剤の投与も実験的に試みられているが，その効果に関しては一定した見解はみられない[7~9]．本論文では，前報で述べたごとく，HCG 投与によって Leydig cell を刺激して精細管周囲の testosterone 濃度を高め，さらに sertoli cell の分泌機能および精細管中の testosterone 濃度を高める一方，HMG の germ cell の分化に対する効果をも勘案し，単独投与の群と，両剤併用の群について検討した．HCG を1回筋肉内投与すると，約6時間で最高血中濃度に至り，30時間前後で半減するといわれるが，血中 testosterone 値は24時間前後より増加を始め，72～120時間で最高血中濃度に至り，その後24～48時間は著減しないことが知られており[10]，組織中の testosterone 濃度も末梢血中濃度にほぼ相関すると考えれば，週1回の HCG 投与は合目的であると考えられる．一方筋肉内投与された HMG は投与後8時間で最高血中濃度に達し，70時間前後で半減すると考えられ，HMG を連日あるいは隔日投与すれば蓄積加算効果が期待できる[11,12]．男性不妊に対する HCG または HMG の単独使用も試みられているが，前者では，比較的良好な治療成績も報告されているが一方精細管基底膜障害に由る二次的な造精障害も指摘され[13,14]，他方後者のみの単独使用も試みられているが，本剤のみでは造精機序に大きく関与する Leydig cell, Sertoli cell の賦活がみられず，HCG の併用が望ましいとする見解が強い[15,16]．自験例についても，各剤の単独使用について否定的見解を物語っている．HCG, HMG の併用に当っては，文献的には HCG が週3,000～5,000国際単位，HMG が週150～225国際単位使用されているものが多いが，対象選択の問題およびコントロールの問題などから成績はさまざまであり，大体25～50％の改善をみていると考えられる[17]．自験例の併用群中，group II では，上記に類似するものであり，また group III ではややうわまわっている．造精の詳細な機序，とくに FSH の作用機序は，なお不明な点が多いが，今回の成績を今後の臨床上の糧にして行きたい．

結　　語

1. いわゆる特発性男子不妊症（Eunuchoidal normogonadotropic hypospermatogenesis）161例を無作為に4群に分類し，それぞれ異なった量の HCG と HMG 投与し妊孕性の予後を比較検討した．
2. 4群間には，年齢，加療前の左右睾丸容積，血清 LH, FSH, testosterone について有意差を認めていない．
3. 加療成績は，HCG を週1回3,000国際単位とともに HMG を週3回75国際単位ずつ使用した group が最も良好で（有効症例66％），続いて HCG とともに HMG を週1回75国際単位使用した group が前者に続き（有効症例41％），HCG および HMG 単独使用したものは一般に不良であった（有効症例はそれぞれ21％，13％）．また一般に無精子症に比較して乏精子症に反応良好なものが多く認められた．
4. 副作用については2例に一過性，軽度の女性化乳房を認めた．

文　　献

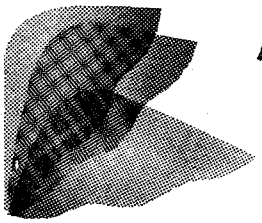
1) Steinberger, E.: Physiol. Rev., **51**: 1, 1971.
2) Mancini, R. E. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **29**: 467, 1969.
3) 奥山明彦・水谷修太郎：泌尿紀要，**26**: 563,

1980.
4) 志田圭三：ホと臨床, **2**：50, 1954.
5) Aono, T. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **35**：535, 1972.
6) 吉見輝也・ほか：臨床科学 シンポジウム, **12**：113, 1972.
7) Paulson, D. F.: Fertil. Steril., **28**：1226, 1977.
8) Charny, Ch. W. and Gordon, J. A.: Fertil. Steril., **29**：64, 1978.
9) Kienitz, T. and Schill, W. B.: Fortschr. Med., **95**：2102, 1977.
10) Okuyama, A. et al.: Arch. Androl., **6**：75, 1981.
11) 青野敏博・ほか：産と婦, **44**：614, 1977.
12) Yen, S. S. C. et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **28**：1763, 1968.
13) Dorner, G. et al.: Fertil. Steril., **11**：457, 1960.
14) Maddock, W. O. and Nelson, W. O.: J. Clin. Endocrinol. Metab., **12**：985, 1952.
15) Schwarzstein, L.: Male Fertility and Sterility. Mancini, R. E. and Martini, Eds., 567, Academic Press, London, 1974.
16) Paulsen, C. A., Espeland, D. H. and Michals, E. L.: The Human Testis Rosemberg, E. and Paulsen, C. A. Eds, 547, plenum press, New York, 1970.
17) Schill, W. W.: Andrologia, **11**：77, 1979.

(1980年11月28日受付)

健保適用

慢性肝疾患の
肝機能異常を改善する……



▶適応症 「慢性肝疾患における肝機能異常の改善」
とくに，GOT，GPT，γ-GTPの改善効果が著しい。

健保略称
強ミノC

▶用法・用量 1日1回，40mlを静脈内に注射する。
年齢，症状により適宜増減する。

■グリチルリチン製剤
強力ネオミノファーゲンシー
包装 20ml 5管・30管，5ml 5管・50管，2ml 10管・100管
➡使用上の注意などについては，添付文書をご参照下さい。
●内服薬 グリチロン錠二号
包装 100錠，1000錠，5000錠
合資会社 ミノファーゲン製薬本舗 〔〒160〕東京都新宿区新宿3-1-12