

特発性男子不妊症における hCG/hMG 剤の併用について

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
久	米		隆
室	本	哲	男
水	谷	雅	己

COMBINED ADMINISTRATION OF HUMAN CHORIONIC
GONADOTROPIN AND HUMAN MENOPAUSAL
GONADOTROPIN TO IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

Akihiro YASUKAWA, Mitsuru NAKAHARA, Takashi KUME,
Tetuo MUROMOTO and Hanami MIZUTANI

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Director: Prof. H. Nihira)

Changes in sex hormone levels, testicular volume and sperm count during hCG/hMG therapy were studied in 44 cases of idiopathic male infertility. These patients were divided into two groups and treated for 12 weeks. In group I, which consisted of 5 cases of azoospermia, 10 cases of severe oligozoospermia ($<10 \times 10^6/\text{ml}$) and 12 cases of mild oligozoospermia ($10-50 \times 10^6/\text{ml}$), 1,000 IU of hCG and 75 IU of hMG were both administered once a week. In group II, which consisted of 3 cases of azoospermia, 7 cases of severe oligozoospermia and 7 cases of mild oligozoospermia, 1,000 IU of hCG and 150 IU of hMG were both administered once a week. After 12 weeks, increase in sperm count was observed in 7 cases (26%) in group I and 4 cases (24%) in group II. Pregnancy was ensued in 4 cases in group I. There was no significant changes in testicular volume or sex hormone levels during hCG/hMG therapy.

Key words: Idiopathic male infertility, Gonadotropin therapy, Sex hormones, Sperm count

緒 言

中枢性内分泌障害などによる特発性睾丸機能障害に基づく造精子能の低下は、human chorionic gonadotropin (hCG) の補充療法によって再び造精子能の回復が得られる。このことは LH と FSH がともに睾丸での精細管機能保持に必須のホルモンであることを示唆する¹⁾。他方、男子不妊症の大部分のものは原因不明の精細管機能障害に基づく造精子能の低下により、その妊孕性が失われたもので、これらに対する

有効な治療法はみられない。

今日、われわれは特発性男子不妊症に対して、hCG, human menopausal gonadotropin (hMG) の併用を試み、加療前後の精子数、睾丸容積と加療中の血中 testosterone, LH, FSH および prolactin (PRL) を測定し、hCG, hMG 併用療法の内分泌環境と精細管機能に及ぼす影響について検討した。

対象および方法

対象は特発性男子不妊症として、1981年10月より

1983年1月の間に広島大学医学部附属病院泌尿器科で診療した44例である。hCG, hMG の投与方法および投与量については対象を無作為に2群(Group I, II)に分類し、加療をおこなった。すなわち G-I (27例, 平均年齢 32.1歳) に対しては hCG 1,000 IU (ゴナトロピン® 帝国臓器), hMG 75 IU (パーゴナル® 帝国臓器) を週1回同時に筋肉内投与した。G-II (17例, 平均年齢 30.6歳) に対しては, hCG 1,000 IU, hMG 150 IU を週1回同時に筋肉内投与した。投与期間は両群とも12週間とし, 治療前および治療後に精液検査と睪丸容積を測定した。血中 testosterone, LH, FSH および PRL の測定は治療前, 治療開始4, 8, 12週後に採血したものを血清分離後 -20℃で凍結保存し, それぞれ RIA 法により測定した。

睪丸容積は那須ら²⁾の考案による睪丸測定器を使用し, 左側睪丸容積をもって睪丸容積とした。精子数の算定は5日間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。血中 testosterone の測定は, testosterone-11 α -hemisuccinate-BSA を抗原として得られた抗体を用い, 血清をエーテル抽出後 RIA 法で測定した。FSH および LH は第1ラジオアイソトープ社製キットを, PRL はミドリ十字社製キットをそれぞれ使用した2抗体法 RIA で測定した。

結 果

1) 血中 testosterone

G-I の治療前の testosterone の平均値は 494.5 ng/dl, G-II では 464.3 ng/dl と両群間では有意差なく, 加療後4, 8週でも testosterone 基礎値には著明な変動はみられず, 治療後12週ではそれぞれ 464.3 ng/dl, 401.6 ng/dl であった (Fig. 1)。

2) 血中 FSH

G-I の治療前の FSH の平均値は 14.3 mIU/ml, G-II では 10.0 mIU/ml であり, 治療後12週でそれぞれ 13.2 mIU/ml, 9.8 mIU/ml となった。本治療開始4, 8週では, 両群で FSH がやや低下する傾向がみられたが, 統計学的な有意差は認められなかった (Fig. 2)。

3) 血中 LH

G-I の治療前の LH の平均値は 16.2 mIU/ml, G-II で 16.8 mIU/ml と両群間で有意な差は認められず, 本治療後も LH の基礎値にはいずれの群においても有意な変動はみられなかった (Fig. 3)。

4) 血中 PRL

G-I の治療前の PRL の平均値は 254.2 μ IU/ml,

G-II で 263.3 μ IU/ml と両群間で有意な差は認められなかった。治療開始4, 8週後では両群で血中 PRL はやや減少し, 12週後では再び上昇する傾向がみられたが, いずれも治療前基礎値と有意な差は認められなかった。 (Fig. 4)

5) 精子数濃度 (Fig. 5)

精子数 $10 \sim 50 \times 10^6$ /ml のものを軽度乏精子症, 精

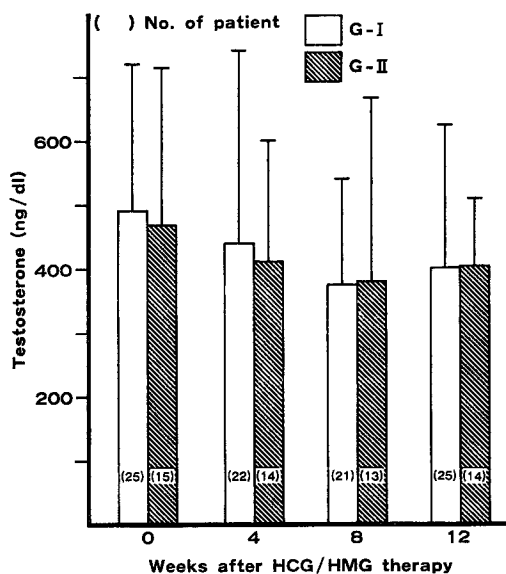


Fig. 1. Changes of serum testosterone levels by hCG/hMG therapy in male infertilities

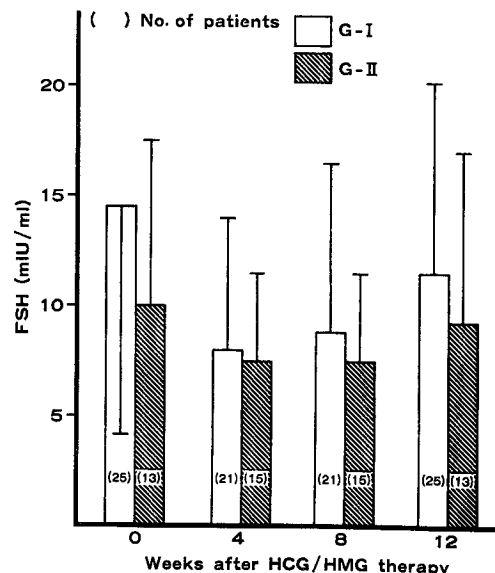


Fig. 2. Changes of serum FSH levels by hCG/hMG therapy in male infertilities

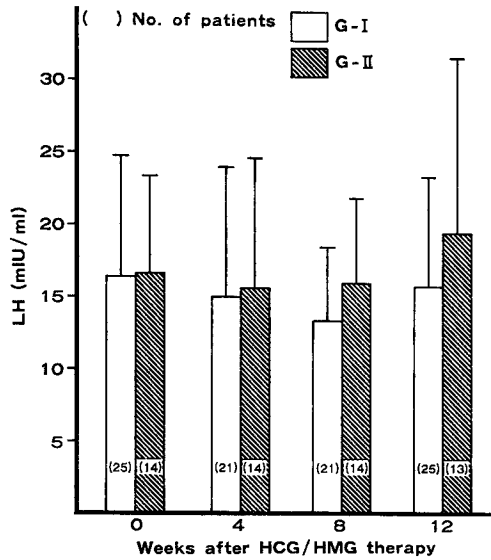


Fig. 3. Changes of serum LH levels by hCG/hMG therapy in male infertilities

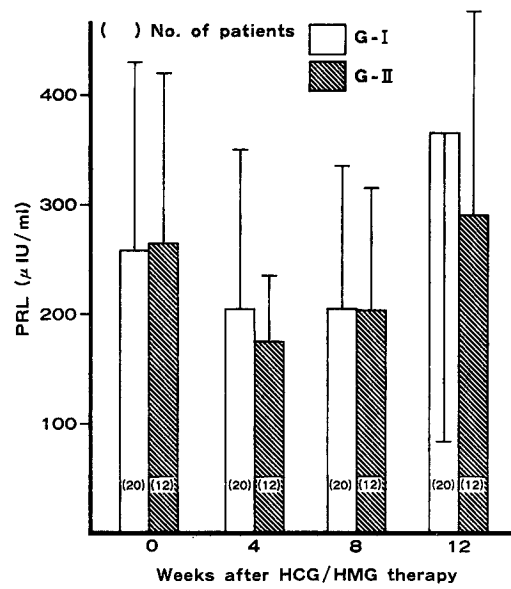


Fig. 4. Changes of serum prolactin levels by hCG/hMG therapy in male infertilities

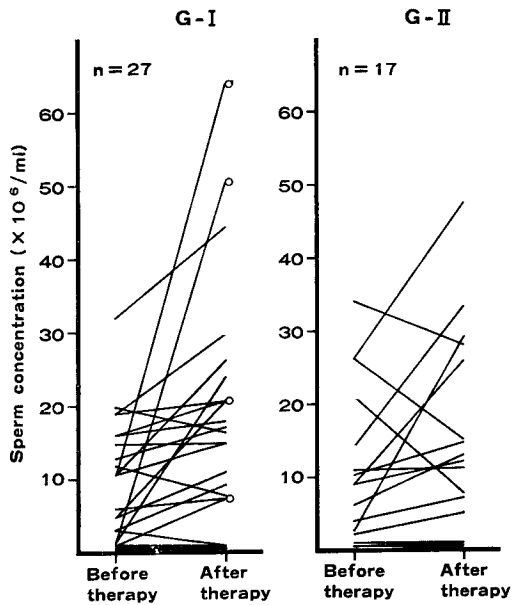


Fig. 5. Changes of sperm concentration by hCG/hMG therapy in male infertilities

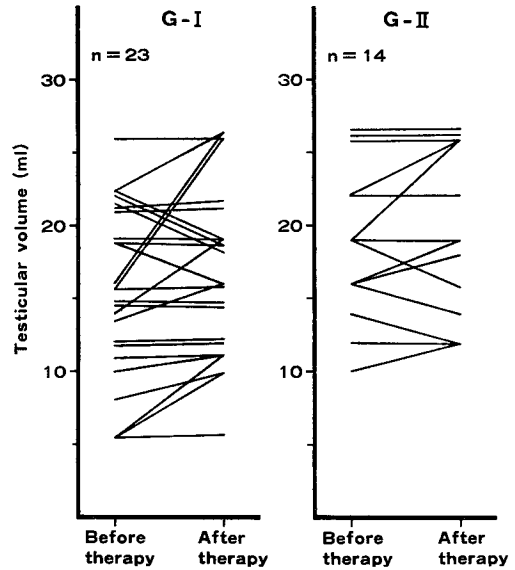


Fig. 6. Changes of testicular volume by hCG/hMG therapy in male infertilities

子数 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満を高度乏精子症、精子がまったく認められない症例を無精子症とすると、治療前の無精子症は G-I で27例中5例 (19%), G-II で17例中3例 (18%), 高度乏精子症は G-I で27例中10例 (37%), G-II で17例中7例 (41%), であり軽度乏精子症は G-I で27例中12例 (44%), G-II では17例中7例 (41%) を占めていた。本治療後、精子数濃度が治療前値に比べ $1,000/\text{ml}$ 以上の改善が得られたものは、G-I で27例中7例 (26%), G-II で17例中4例 (24%) であった。精液所見で改善が認められた G-I の7例の治療前の内訳は軽度乏精子症4例、高度乏精子症3例であった。また、G-II の4例では軽度乏精子症2例、高度乏精子症2例であった。両群ともに無精子症については、本治療によっても精液所見の改善はまったく認められなかった。

6) 睪丸容積 (Fig. 6)

G-I の治療前の睪丸容積の平均値は 15.6 ml 、G-II で 18.6 ml と両群間で有意差なく、治療後には G-I 16.8 ml 、G-II で 19.5 ml といずれもやや増加する傾向が認められたが、統計学的には有意差はみられなかった。

考 察

精細管における造精子能に関して、内分泌学的には下垂体性 gonadotropin の睪丸性 androgen 分泌調節と、これらの精細管への作用発現機構が重要な役割をはたすことが知られている。gonadotropin の LH は Leydig 細胞の receptor に、FSH は Sertoli 細胞の receptor に特異的結合することにより、前者は testosterone の生成促進と、後者は androgen-binding-protein などの生物活性物質を生成する^{3,4)}。精細管における精子形成能の活性化はこの過程が重要ともいえるが、germ cell から正常精子に至るには今日なお不明の点が多く、男子不妊症の原因は複雑であり有効な治療法もみられないのが現状であろう。著者はいわゆる特発性男子不妊症の睪丸組織像と LH、FSH、testosterone の関連について、精細管機能障害が高度になれば LH、FSH の分泌亢進と Leydig 細胞での testosterone 生成抑制がみられることから、Leydig 細胞の LH に対する感受性の低下が示唆されることを報告した⁵⁾。このことから今回、われわれはこれら hormone 値には異常がみられず、高度な精細管機能障害をともしなわれないと考えられる特発性男子不妊症を対象に hCG と hMG の併用療法を試みた。

続発性睪丸機能不全で hCG の補充療法をおこなう

場合、血中 testosterone が正常範囲内の値に維持できるように hCG 投与量を決定するが、一般的には hCG $1,000 \sim 5,000 \text{ IU}$ を週1~2回筋注する方法がとられている。短期に大量の hCG をくりかえし投与することは Leydig 細胞の hCG receptor の感受性を低下させるので⁶⁾、hCG の投与量はできるだけ少ない量で、しかも有効な Leydig 刺激効果が得られるように、決定すべきであろう。さらに hCG $1,500 \text{ IU}$ の1回筋肉内投与でも Leydig 細胞の十分な刺激効果が発揮でき、その作用時間も4~5日間は持続するとの報告もみられ⁷⁾、われわれは今回、hCG の投与量を週1回、 $1,000 \text{ IU}$ と決めた。

Steinberger⁸⁾ によれば FSH は testosterone 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。この意味では臨床的に hCG 単独よりも、hCG と hMG を併用した方が造精機能の改善には効果があると考えられる。原発性男子不妊症に対する hMG 剤の投与についてみると、hCG と併用した場合には hMG $75 \sim 150 \text{ IU}$ を週1~3回投与し、3~4ヵ月継続する方法が多く用いられている⁹⁾。ここで問題となるのは、hMG の FSH 作用効果を示す biological な指標となる有効な手段が現在のところ開発されていないことである。したがって男子不妊症における FSH 投与の有効性については、その精子所見の改善度や妊娠性の予後で検討せざるをえない。われわれが今回使用した週1回 hMG 75 IU または 150 IU 投与量は hCG のような根拠に基づいたものでなく、文献上散見される投与量のうち、最少投与量を算定し、これとその2倍量の FSH を hCG と併用することにより、治療効果について検討した。

まず、本治療の内分泌環境について、血中 testosterone の変動についてみると、治療後の testosterone 値は治療後に比較して両群間で変化はみられなかった。このことは hCG 投与量が $1,000 \text{ IU}$ と比較的少なく、投与間隔も1週ごとであり、hCG により Leydig 細胞が刺激を受けたとしても、1週後には細胞内 steroidogenesis は投与前の状態に再びなるものと考えられた。LH も testosterone と同様に変化は認められず、下垂体 LH と睪丸の Leydig 細胞の feedback 機構に本治療は大きな影響を及ぼさないと考えられた。血中 FSH は両群において治療開始4、8週後でやや低下する傾向を示したが、FSH の分泌調節が spermatogenesis と関連があることから⁹⁾、この時点で精細管機能になんらかの変化を起こしたためとも考えられる。

PRL は間脳で FSH-RH 分泌を促進し、睪丸では steroid 合成系に 関与する 酵素を 活性化し、さらに Leydig 細胞の LH-receptor をも増加させる作用が知られている。また Spermatozoa の運動性を亢進するといわれているが¹⁰⁾、造精子過程に 関与する PRL の役割については知られていない。他方、男子不妊症の中に高 PRL 血症を呈するものもいるといった報告もあり¹¹⁾、造精子過程を抑制する可能性も示唆されているが、前述したように精細管における PRL の役割は不明な点が多く、PRL の作用機序を知ることは今後に残された課題といえる。hCG と hMG の併用療法により、PRL の基礎値が4、8週後にやや低下し12週後では再びもとにもどる傾向がみられた。

PRL の分泌調節には ① serotonergic 機構、② 視床下部の分泌抑制因子 (prolactin inhibiting factor, PIF)、③ PRL 自身による short feed back 機構、④ estrogen の PRL 分泌細胞の刺激効果、⑤ dopamine の PRL 分泌抑制作用などが上げられているが¹²⁾、造精子過程の PRL の分泌調節への関与については知られていない。今回投与した外因性 hCG と hMG が、これらの調節機構にどのような影響をおよぼす可能性があったかを知ることはできなかった。

hCG と hMG 併用療法により、治療後睪丸容積がやや増加する傾向がみられたが、これは gonadotropin の精細管直接刺激作用が本治療法によって、もたらされたものと考えられる。

最後に本治療法の精液所見に及ぼす効果についてみると、1,000万/ml 以上増加した症例を有効とすると G-I で有効例 26%, G-II では 24% であり、fertile となった症例は G-I の 4 例 (15%) だけであった。このことは妊孕性をもたらしには hCG, hMG 剤の投与量とともに治療期間が問題となることも考えられるが、特発性男子不妊症の背景因子には、gonadotropin 依存性のほかに、内分泌以外の因子で精細管機能障害を有する原発性睪丸機能障害が多く含まれていると考えられた。

結 語

1. いわゆる 特発性男子不妊症に対して、hCG, hMG の併用療法を施行し、性ホルモン、睪丸容積と精子数におよぼす影響について検討した。

2. 投与方法および投与量については対象を無作為に 2 群に分類、Group I に対しては hCG 1,000 国際単位と hMG 75 国際単位を週 1 回筋肉内投与した。Group II に対しては hCG 1,000 国際単位と hMG 150 国際単位を週 1 回筋肉内投与した。

3. 両群間には、年齢、加療前の睪丸容積、血清 LH, FSH, testosterone, prolactin について有意差を認めていない。

4. 治療開始12週後、精子数濃度が治療前値に比べ 1,000 万/ml 以上の改善が得られたものは Group I で 26%, Group II で 24% であり、治療期間中に妊娠成立が得られたものは Group I の 4 例 (15%) であった。

5. 血清 LH, testosterone, prolactin 基礎値には治療期間中有意な変動はみられなかった。

6. 睪丸容積は治療前後で有意な変化は認められなかった。

なお、本論文の要旨は第 2 回アンドロロジー学会において発表した。

文 献

- 1) Rosenberg E : Clinical studies of gonadotropins in the male. *Pharmac Ther C* 2 : 1~16, 1977
- 2) 那須誉人・滝原博史・平山 嗣・城戸克和・酒徳治三郎 : 新しい睪丸測定器 (orchidometer) について。日不妊会誌 24 : 12~25, 1979
- 3) Dutau ML and Catt KJ : Gonadotropin receptors and regulation of steroidogenesis in the testis and ovary. *Vitam Horm* 36 : 461~592, 1978
- 4) Carreau S, Drosowsky MA, Pisselet C and Courrot M : Hormonal regulation of androgen-binding protein in lamb testes. *J Endocr* 85 : 443~448, 1980
- 5) 安川明廣・中原 満・中野 博・大江一彦 : 男子不妊症の内分泌動態。泌尿紀要 29 : 485~491, 1983
- 6) Risbridger GP, Robertson DM and de Kretser DM : The effects of chronic human gonadotropin treatment on Leydig cell function. *Endocrinology* 110 : 138~145, 1982
- 7) Smals AGH, Pieters GEFM, Drayer JIM, Benraad TJ and Kloppenborg PWC : Leydig cell responsiveness to single and repeated human chorionic gonadotropin administration. *J Clin Endocrinol Metab* 49 : 12~14, 1979
- 8) 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
- 9) Van Thiel 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
- 10) Hermanns U and Haffz ESE: Prolactin and Male reproduction. Arch Androl 6: 95~125, 1980
- 11) Segal, S, Yaffe H, Laufer N and Ben-danid M Male hyperprolactinemia: effects on fertility. Fertil Steril 32: 556~561, 1979
- 12) 井林 博: プロラクチン分泌異常症. ホと臨床 26: 999~1006, 1978
- (1983年10月27日迅速掲載受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

健保略称 強ミノC

●作用

抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量

1日1回, 1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。

症状により適宜増減。

慢性肝疾患には, 1日1回, 40mlを静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症

アレルギー性疾患(喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管

※使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチル 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

社

合資
会社

ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7