

特発性男子不妊症に対する hMG-hCG 療法の有効性と 精巣 FSH レセプターの相関について

大阪大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 園田孝夫教授)

並木 幹夫, 中村 正広, 奥山 明彦, 園田 孝夫

健康保険組合連合会大阪中央病院泌尿器科 (部長: 藤岡秀樹)

土井 裕, 松井 孝之, 藤末 洋

竹山 政美, 藤岡 秀樹

林泌尿器科医院 (院長: 林 知厚)

林 知厚

TESTICULAR FOLLICLE-STIMULATING HORMONE RECEPTORS AND EFFECTIVENESS OF HUMAN MENOPAUSAL GONADOTROPIN-HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN TREATMENT IN IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

Mikio NAMIKI, Masahiro NAKAMURA,

Akihiko OKUYAMA and Takao SONODA

From the Department of Urology, Osaka University Medical School

(Director: Prof. T. Sonoda)

Yutaka DOI, Takayuki MATSUI, Hiroshi FUJISUE,

Masami TAKEYAMA and Hideki FUJIOKA

From the Department of Urology, Osaka Central Hospital

(Chief: Dr. H. Fujioka)

Tomoatsu HAYASHI

From Hayashi Urological Clinic

(Chief: Dr. T. Hayashi)

To investigate the relationship between testicular follicle stimulating hormone (FSH) receptors and the effectiveness of human menopausal gonadotropin (hMG-hCG) treatment in idiopathic male infertility, 48 infertile men were examined. Most of the 14 patients without detectable testicular high affinity FSH receptors did not show any increase in sperm count after the hMG-hCG treatment, whereas 23 of the 34 patients with FSH receptors responded to the treatment. In patients with FSH receptors, patients with a middle or high Johnsen's score count responded more than those with a low score count did.

From the above results, it seems that both the presence or absence of testicular FSH receptors and the histological appearance of spermatogenesis predict responsiveness to hMG-hCG treatment in infertile men.

(Acta Urol. Jpn. 34: 957~961, 1988)

Key words: Idiopathic male infertility, Testicular FSH receptors, hMG-hCG treatment

緒 言

Human menopausal gonadotropin-human cho-

ronic gonadotropin (hMG-hCG) 療法は特発性男子不妊症の治療に用いられてきたが^{1,2)}, その有効性については若干の議論もある³⁾. また, hMG-hCG

療法の有効性に予測できる確実な基準もほとんど不明である。

最近われわれは、精巣 follicle-stimulating hormone (FSH) レセプターの異常が男子不妊症における造精障害の一因と成り得ると報告したが⁴⁾、今回は精巣 FSH レセプターと hMG-hCG 療法の治療成績との関係を検討した。

対 象

対象は精液検査および種々の内分泌検査などにて特発性男子不妊症と診断した23歳より45歳までの48症例で、まずこれらの患者より 100 mg 程度の精巣組織を生検にて採取、一部は Bouin 液固定後、Hematoxylin & Eosin 染色を行い、組織学的な造精障害の程度を Johnsen の score count⁵⁾ で評価した。残りの組織は -80°C で凍結保存後、FSH レセプター測定に用いた。

精巣 FSH レセプターの測定はすでに報告した方法⁵⁾ に従って行ったので簡単に述べる。すなわち凍結保存されていた生検精巣組織を解凍、細切後、homogenize し、ナイロンメッシュ (No. 60) を通した後、10,000 g で30分間遠心した。沈渣を 0.01 M phosphate buffered saline (PBS)-0.1% bovine serum albumin (BSA) (pH 7.5) にて suspend し、その 10 mg 組織相当を種々の濃度の $[^{125}\text{I}]$ hFSH と混ぜ final volume は 500 μl とし、 25°C で20時間 incubate した。incubation 終了後 3 ml の buffer を加え反応を止め、bound hormone と free hormone を 10,000 g、10分間遠心にて分離した。沈渣の放射活性を測定し、total binding とし、non-specific binding は上記 incubation を200倍量の hMG 存在下で行い決定した。specific binding は total binding より non-specific binding を差し引いて求めた。上記条件で測定された種々の $[^{125}\text{I}]$ hFSH 濃度における specific binding を Scatchard plots により分析し、FSH レセプターの親和定数 (K_a) と最大結合部位数 (B_{max}) をもとめた。すでに報告した⁵⁾ とおり、通常精巣には affinity の異なる2つの FSH binding site が存在するが、今回用いた $[^{125}\text{I}]$ hFSH の濃度の範囲では low affinity binding site の算出はやや不正確であると考えられたため、high affinity binding site についてのみ本研究において検討した。

Fig. 1 に本研究のスケジュールを示した。精液検査および種々の内分泌検査などにて特発性男子不妊症と診断した後、精巣生検を行い Johnsen の score

count に基づく組織学的な grading と FSH レセプター測定にて high affinity FSH レセプターの有無を調べた。その後 hMG 150 IU, hCG 2,000 IU を毎週投与し、6カ月後精液検査を行い治療成績を判定した。効果判定基準は、当科を含めた全国8施設の共同研究で特発性男子不妊症に対する hMG-hCG 療法の臨床評価を行ったさいに使用した基準¹⁾ に従った (Table 1)。

結 果

48症例を組織学的な造精障害度により (Johnsen の score count に従い) 3群 (High score count 群: score count 8~10, Middle score count 群: score count 4~7, Low score count 群: score

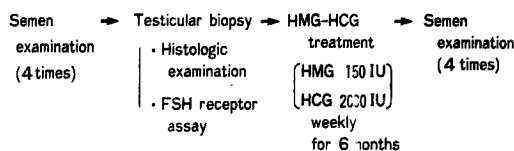


Fig. 1. Schedule of the present study

Table 1. 効果判定基準

乏精子症例

- (1) 著 効……精子濃度が $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上に回復したものと並びに治療前値より $20 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の増加が認められたもの。
- (2) 有 効……治療前値より $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の増加が認められたもの。
- (3) や、有効…… $10 \times 10^6/\text{ml}$ までにはいたらなかったが治療前値と比較して増加が見られたもの。
- (4) 無 効……治療前値と比較して変化がみられないもの。
- (5) 悪 化……治療前値より減少したものと。

無精子症例

- (1) 著 効…… $15 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の精子が認められたもの。
- (2) 有 効…… $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の精子が認められたもの。
- (3) や、有効……精子の出現が見られたもの。
- (4) 無 効……変化なし。

〔別開表・日不妊会誌
29: 315, 1984.
による〕

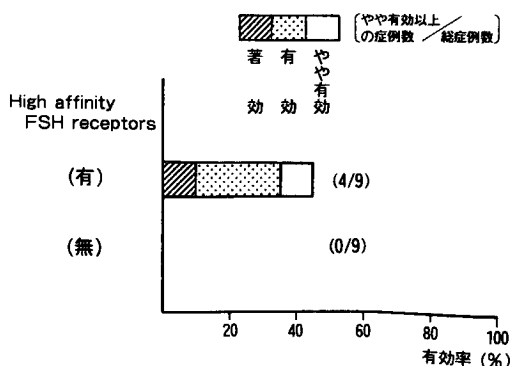


Fig. 2. Johnsen's score count 別治療効果 (Low score count 18 症例)

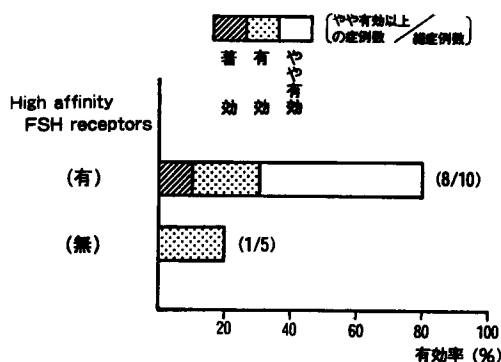


Fig. 3. Johnsen's score count 別治療効果 (Middle score count 15 症例)

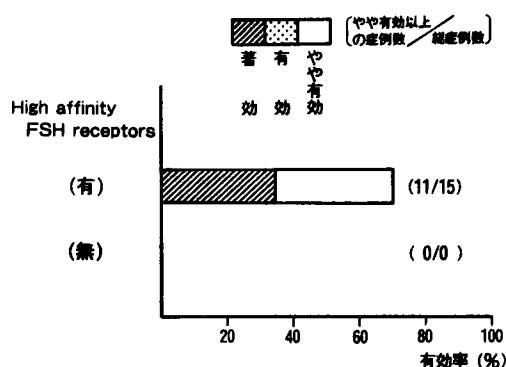


Fig. 4. Johnsen's score count 別治療効果 (High score count 15 症例)

Table 2. Effect of hMG-hCG treatment on spermatogenesis in 48 infertile men. a: Statistically different from serum FSH in patients with testicular FSH receptors at $p < 0.01$ (t-test).

No. of patients	Testicular FSH receptors with high affinity	Serum hormone levels (Mean $\pm$ SD) FSH (IU/ml)	LH (IU/ml)	Testosterone (ng/ml)	No. of patients with increase in sperm count
34	present	18.4 $\pm$ 13.9	20.7 $\pm$ 17.6	6.07 $\pm$ 2.71	23 (68%)
14	absent	30.3 $\pm$ 10.8 ^a	26.1 $\pm$ 9.5	5.52 $\pm$ 2.33	1 (7%)

Table 3. Effect of hMG-hCG treatment on spermatogenesis in 34 infertile men with high affinity testicular FSH receptors. a: Statistically different from hormone levels in patients with high Johnsen's score count at $p < 0.05$ (t-test).

Johnsen's score count	No. of patients	Serum hormone levels (Mean $\pm$ SD) FSH (IU/ml)	LH (IU/ml)	Testosterone (ng/ml)	No. of patients with increase in sperm count
High (score count 8-10)	15	12.1 $\pm$ 9.7	13.2 $\pm$ 8.7	7.17 $\pm$ 3.31	11 (73%)
Middle (score count 4-7)	10	20.9 $\pm$ 10.2 ^a	26.5 $\pm$ 17.5 ^a	6.04 $\pm$ 2.11	8 (80%)
Low (score count 2-3)	9	26.4 $\pm$ 19.1 ^a	26.8 $\pm$ 24.9 ^a	6.52 $\pm$ 2.27	4 (44%)

count 2~3) に分けた (score count 1 は対象より除外). 組織学的な造精障害の高度な Low score count 群は18例で, high affinity FSH レセプターは9例に存在し, 残り9例ではレセプターは検出されなかった. hMG-hCG 療法の治療効果は high affinity レセプターが存在した9例では1例が著効, 2例が有効, 1例がやや有効, 無効5例で, 総有効率 (著効+有効+やや有効の症例数/総症例数) 44%であった. 一方, レセプターを有しない9例は全例無効であった (Fig. 2). 造精障害中等度の Middle score count 群は15例で, このうち10例に high affinity FSH レセプターは存在し, 10例中著効1, 有効2, やや有効5で総有効率80%であった. 一方 high affi-

nity FSH レセプターを有しない5例では, 4例が無効であったが, 1例は有効であった (Fig. 3). なおこの有効症例は low affinity FSH レセプターは有していた. 軽度造精障害の High score count 群は15例で, 全例 high affinity FSH レセプターを有し, 著効5例, やや有効6例で, 総有効率73%であった (Fig. 4).

以上の結果を high affinity FSH レセプターの有無別にまとめ, それぞれの治療前の血清ホルモンレベル, hMG-hCG 療法の有効率を比較した (Table 2). 48症例中34例が high affinity FSH レセプターを有し, これらの症例の約2/3で hMG-hCG 療法が有効であった. 一方 high affinity FSH レセプターを有

しない14症例では1例以外全例 hMG-hCG 療法が無効であった。血清ホルモンレベルの比較では LH と testosterone は両群間で統計学的に有意差を認めなかったが、血清 FSH は high affinity FSH レセプターを有しない群の方が有意に高値を示した。

High affinity FSH レセプターを有する34症例を score count 別にさらに3群に分け、血清ホルモンレベルおよび治療成績を比較した (Table 3)。Low score count 群の治療成績は44%で、他の2群より低かった。Middle score count 群の血清 FSH, LH は High score count 群より有意に高値を示したが、hMG-hCG 療法の治療成績は共に同等に良好であった。

考 察

特発性男子不妊症の治療には種々の薬剤が使用されてきたが⁷⁻⁹⁾、使用薬剤の選択基準および投与方法は大部分が一定したものがなく経験的であり、その治療成績も一定せず必ずしも満足できるものではなかった。今回われわれは、最も一般的な治療法の一つである hMG-hCG 療法の適応を決定する目的で、精巣 FSH レセプターの有無と hMG-hCG 療法の有効性の関係を検討した。

精巣 high affinity FSH レセプターを有した症例では約2/3の症例で hMG-hCG 療法はやや有効以上の治療効果を認めた。一方、high affinity FSH レセプターを有しない症例では1例 (7%) にのみ有効であった。high affinity FSH レセプターを有しない症例群の血清 FSH はレセプターを有する症例群より有意に高値であったが、この程度の FSH 値で精巣 FSH レセプターが occupancy や down-regulation¹⁰⁾ により全く検出されなくなる可能性は少ないと考えられる。実際今回の対象症例の中で血清 FSH が 30 mIU/ml 以上でありながら high affinity FSH レセプターを認め、かつ hMG-hCG 療法に反応した症例が数例存在した (data not shown)。内因性の FSH をレセプターより解離させる操作¹¹⁾ の後レセプターを測定した方が好ましかったが、今回のシリーズでは行わなかった。ただし今回の対象外で血清 FSH が 30 mIU/ml 以上を示した3例で occupied レセプターを測定したところ total レセプターのわずか 10~15%を示したのみであった (data not shown)。high affinity FSH レセプターを有さないにもかかわらず、1症例が hMG-hCG 療法が有効であった理由は、low affinity FSH レセプターの意義も含めてその解釈は不明である。

High affinity FSH レセプターを有する症例の中では、組織学的な造精障害の高度な Low score count 群では hMG-hCG 療法の有効率は他の2群と比し低く、精子数が増加した症例でも妊娠が成立した症例は存在しなかった (ただし、今回の検討では、女性側の因子も関与してくる妊娠率については詳細に検討していない)。血清 FSH レベルは Middle score count 群では Low score count 群と同様に High score count 群より高値を示したが、Middle score count 群より High score count 群では hMG-hCG 療法の有効率に有意差は認めなかった。

以上の結果から、精巣 FSH レセプターの有無および組織学的な造精障害の程度は hMG-hCG 療法の有効性と非常に相関していることが判明した。一方、血清 FSH レベルについては最近 LH-RH 負荷試験なども併用して hMG-hCG 療法の有効性の予見に有用であるとの報告²⁾ もあるが、今回の検討では必ずしも有効率との相関を見出し得なかった。よって精巣生検は現時点では男子不妊症の診断に有用な手段と考えられる。

結 語

1) 48例の特発性男子不妊症患者の生検精巣組織の FSH レセプターを測定し、hMG-hCG 療法の治療成績との相関を検討した。

2) High affinity FSH レセプターを認めた34症例では約2/3の症例に hMG-hCG 療法が有効であったが high affinity FSH レセプターを有しない14症例では1例以外無効であった。

3) High affinity FSH レセプターを有する症例の中では、組織学的な造精障害が高度な症例では中等度ないし軽度の症例より hMG-hCG 療法の有効性が低かった。またこれらの症例間では血清 FSH レベルは hMG-hCG 療法の有効性と相関しなかった。

稿を終えるにあたり human FSH を提供して頂いた米国 National Pituitary Program Dr. Raiti に謝意を表します。本論文の要旨は第30回日本不妊学会総会 (東京) にて発表した。

文 献

- 1) 羽間 稔, 守殿貞夫, 石神襄次, 熊本悦明, 丸田 浩, 大野一典, 志田圭三, 山中英寿, 大島博幸, 根岸壮治, 竹内信一, 今村一男, 吉田英機, 岩動 孝一郎, 園田孝夫, 奥山明彦, 酒徳治三郎, 清水 芳幸, 川井修一: 特発性男性不妊に対する hMG-hCG 併用療法の臨床評価。日不妊会誌 29: 315

- 323, 1984
- 2) 水谷雅巳, 森山浩之, 三田憲明, 藤原英祐, 山崎彰彦, 米田健二, 相模浩二: 特発性男子不妊症に対する hCG-hMG 併用療法について. 泌尿紀要 **32**: 51-54, 1987
 - 3) Schill WB, Jungst D, Unterburger P and Braun S: Combined hMG/hCG treatment in subfertile men with idiopathic normogonadotrophic oligozoospermia. *Int J Androl* **5**: 467-477, 1982
 - 4) 並木幹夫, 中村正広, 奥山明彦, 園田孝夫, 竹山政美, 藤岡秀樹, 林 知厚: 特発性男子不妊症における精巣 FSH レセプターについて. 泌尿紀要 **34**: 951~955, 1988
 - 5) Johnsen SG: Testicular biopsy score count-A method for registration of spermatogenesis in human testis: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormone* **1**: 2-25, 1970
 - 6) 並木幹夫, 中村正広, 奥山明彦, 園田孝夫: ヒト精巣 FSH レセプター測定法について. 泌尿紀要 **34**: 945~949, 1988
 - 7) Schill WB: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility A review. *Andrologia* **11**: 77-107, 1979
 - 8) Steinberger E and Rodriguez-Rigau LJ: Treatment of male infertility. In *Oligozoospermia: Recent Progress in Andrology* (Edited by Frajese, G., Hafez, E.S.H., Conti, C. and Fabbrin, A.) pp. 407-412, Raven Press, New York, 1981
 - 9) 守殿貞夫: 特発性男子不妊. 造精障害の病態と治療 (町田豊平編) p 141-157, 医学教育出版社, 東京, 1985
 - 10) O'Shaughnessy PJ and Brown PS: Reduction in FSH receptors in the rat testis by injection of homologous hormone. *Mol Cell Endocrinol* **12**: 9-15, 1978
 - 11) Chen YDI and Payne AH: Regulation of testicular LH receptors by homologous hormone: In vitro studies on receptor occupancy and receptor loss. *Biochem Biophys Res Comm* **74**: 1589-1596, 1977

(1987年5月1日受付)