

特発性男子不妊症に対するクエン酸クロミフェン 投与の治療成績

三重大学医学部泌尿器科学教室（主任：川村寿一教授）

林 宣男, 杉村 芳樹, 堀 夏樹, 山本 逸夫
田島 和洋, 栃木 宏水, 川村 寿一

CLOMIPHENE CITRATE THERAPY FOR IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

Norio HAYASHI, Yoshiki SUGIMURA, Natsuki HORI,
Itsuo YAMAMOTO, Kazuhiro TAZIMA, Hiromi TOCHIGI
and Juichi KAWAMURA

*From the Department of Urology, Mie University School of Medicine
(Director: Prof. J. Kawamura)*

Clomiphene citrate therapy was performed on 30 patients with idiopathic male infertility, who were intractable to non-hormonal therapy. Clomiphene citrate was administered orally at a dose of 25 mg per day for 25 days with 5 days of rest following Paulson's protocol, and we favorable results were obtained: Both sperm count and sperm motility improved in 11 cases (36.7%). Odera's score count decreased in 14 cases (46.7%), which were judged as effective. The wives of 4 patients treated by this therapy became pregnant. After this therapy, the serum levels of luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, testosterone and prolactin were 1.90, 1.81, 1.89 and 1.22 times higher, respectively. These findings indicate that clomiphene citrate therapy is an effective for idiopathic male infertility, but we need to consider that the sudden and marked elevation of serum testosterone level by this therapy might affect male accessory sex organs such as the prostatic gland which shows androgen dependency later in life.

Key words: Idiopathic male infertility, Clomiphene citrate

緒 言

男子不妊の大多数は、特発性男子不妊症であり、原因や治療法は確立されていない。現在、薬物療法が中心であり、非内分泌療法と内分泌療法に大別することができる。当教室においても薬物療法、特に漢方薬を中心とする非内分泌療法を優先して治療を行っている。しかし、これらすべての薬物療法が無効な症例は少なくなく、治療に苦慮する機会にたびたび遭遇する。そこで、これら難治症例に対し、最近、緒家の報告で有効な治療法と考えられつつあるクエン酸クロミフェン（以下クロミッド）治療を試みたので、治療成績および治療前後のホルモン変動を報告する。

対 象

対象症例は、1984年10月より1985年10月までに三重

大学泌尿器科教室不妊外来通院中の非内分泌療法が無効な特発性男子不妊症30例である。非内分泌療法としては、八味地黄丸・人參湯を中心とする漢方薬や kallikrein - vitamin 複合剤・ATP 製剤などが併用された。その治療期間は、4ヵ月から68ヵ月で平均23.1ヵ月であった。

投与方法は、Paulson らの提唱した 25 mg/day を25日間連続内服後5日間休薬とする方法で、投与開始後3ヵ月目に効果判定を行った。治療が有効な症例は、このプロトコルで治療を6ヵ月間継続した。

治療効果は、治療前後の精子数および精子運動率により判定した。精液検査は5～7日間の禁欲後、用手法で精液を採取させ、採取後30分以上、120分以内に液化したものを精液検査した。精子数は血球計算盤で運動率は direct observation method で算定した。

治療効果の総合判定は、精子数と運動率を点数で総

Table 1. 精液所見の Score (小寺の判定基準)

Score	精子濃度($\times 10^6$)	精子運動率(%)
0	$60 \leq$	$60 \leq$
1	$40 \leq < 60$	$40 \leq < 60$
3	$20 \leq < 40$	$20 \leq < 40$
7	$0 \leq < 20$	$0 \leq < 20$
10	0	0
※判定		
$0 \leq \text{Total score の変動}$		: 無効
$-7 < \text{Total score の変動} < 0$		: 有効
$\text{Total score の変動} \leq -7$		: 著効

Table 2. 精子濃度および精子運動率の判定基準

精子濃度	10×10^6 未満の増加	無効
	$10 \sim 10^6$ 以上 20×10^6 未満の増加	有効
	20×10^6 以上の増加	著効
精子運動率	10% 未満の増加	無効
	10% 以上 20% 未満の増加	有効
	20% 以上の増加	著効

Table 3. 精子数 ($\times 10^6/\text{ml}$) による効果判定

	著効例	有効例	無効例
高度乏精子症 ($0 < < 20$)	3	2	7
中等度乏精子症 ($20 \leq < 40$)	2	2	9
軽度乏精子症 ($40 \leq < 60$)	0	1	3
正常 ($60 \leq$)	1	0	0
計	6/30 (20.0%)	5/30 (16.7%)	19/30 (63.3%)

Table 4. 精子運動率 (%) による効果判定

	著効例	有効例	無効例
0 %	1	0	0
$1\% \leq < 20\%$	4	1	5
$20\% \leq < 40\%$	2	3	10
$40\% \leq < 60\%$	0	0	4
計	7/30 (23.3%)	4/30 (13.3%)	19/30 (63.3%)

合判定する Eliasson, 三浦らの判定法の変法である小寺の判定法を用いた (Table 1). さらに Table 2 の基準で精子数と運動率を別に評価した.

また, クロミッド治療にともなうホルモンの変動を調べるために, 治療前後で採血し, LH, FSH, testosterone, prolactin を RIA 法で測定した. なお, 採

血は午前10時~12時までに行った.

成 績

1) 非内分泌療法が無効であった特発性男子不妊症 30例の精子数による内訳は, 高度乏精子症12例, 中等度乏精子症13例, 軽度乏精子症4例, 正常精子数症例が1例であり, 精子数に関する効果判定は著効6例 (20.0%), 有効5例 (16.7%), 無効19例 (63.3%) で, 有効率は36.7%であった (Table 3). この結果より, 治療前の精子数と治療効果の間に相関はみられなかった.

2) 精子運動率による対象の内訳は, 運動率が0%の症例が1例 (3.3%), 1%以上20%未満の症例が10例 (33.3%), 20%以上40%未満の症例が15例 (50.0%) 40%以上60%未満の症例が4例 (13.3%) であり, 精子運動率に関する効果判定は著効7例 (23.3%), 有効4例 (13.3%), 無効19例 (61.6%) で有効率は36.9%であった (Table 4). 治療前の精子運動率が1%以上20%未満の症例に治療成績が良く, 40%以上60%未満の症例で成績が悪かった.

3) 小寺の score による総合判定では, score の変動が-10点から8点までの範囲でみられ, 著効3例 (10.0%), 有効11例 (36.7%), 無効16例 (53.3%) で有効率は46.7%であった.

4) 治療前後の gonadotropin (LH・FSH) および testosterone を全例で, prolactin を19例 (63.3%) で測定し比較した. 治療前後の LH は 18.1 ± 7.2 mIU/ml から 32.6 ± 20.5 mIU/ml へ, FSH は 11.1 ± 4.6 mIU/ml から 19.7 ± 13.9 mIU/ml へと, testosterone は 522 ± 187 ng/dl から 908 ± 285 ng/dl へ, prolactin は 11.0 ± 5.36 ng/ml から 13.7 ± 15.6 ng/ml へと増加していた. また, 治療前の測定値で後の測定値を除いて変動係数を求めると (Table 5), LH, FSH, prolactin においては総合判定による有効群と無効群の間に差はみられなかった. しかし, testosterone では, 統計学的有意差は示さなかったものの無効群に比べ有効群で増加率が高いように思われた.

Table 5. クロミッド治療前後のホルモンの変動係数 (mean $\pm$ s.d.)
変動係数 = (治療後のホルモン値)/(治療前のホルモン値)

	有効群 (n=14)	無効群 (n=16)	全体 (n=30)
LH	1.81 ± 1.12	2.00 ± 1.40	1.90 ± 1.25
FSH	1.82 ± 0.91	1.80 ± 0.88	1.81 ± 0.88
Testosterone	2.09 ± 0.81	1.71 ± 0.55	1.89 ± 0.70
Prolactin	$*1.35 \pm 1.03$	$**1.24 \pm 1.12$	$***1.22 \pm 3.68$

* : n = 8, ** : n = 11, *** : n = 19

5) 副作用では, LH・FSH が 50 mIU/ml 以上を示す高 gonadotropin 血症は有効群で 1 例 (7.1%), 無効群で 3 例 (18.8%) に認められたが, 吐気, めまい, アレルギー症状, うつ病, 女性化乳房などは認められなかった。

6) クロミッド治療での妊娠に至った症例は 30 例中 4 例 (13.3%) であった。

考 察

合成非ステロイド薬剤であるクエン酸クロミフェンは, 無排卵婦人に排卵を惹起させる作用があることを Greenblatt¹⁾ により報告されて以来, 排卵誘発剤として注目を浴びるようになった。本化合物は, 抗エストロゲン作用とエストロゲン作用の両面を持つユニークな薬剤である。小林ら²⁾によると低用量では下垂体 Gonadotropin の産生・放出を促進し, 高用量ではエストロゲン分泌の盛んな機能卵巣を有する場合には抗エストロゲン作用を示すが, エストロゲン分泌のない未熟卵巣や卵巣欠如の場合にはエストロゲン作用を示すと述べている。

泌尿器科領域においても, 有効な治療法が確立していない特発性男子不妊症に 1960 年代中頃より使用され, 比較的良好な成績をあげている。その作用機序は, 視床下部と下垂体のエストロゲンレセプターでエストロゲンと競合し, LH-RH・FSH-RH や gonadotropin の分泌を高める。その結果, LH に反応した Leydig 細胞で testosterone の産生が高まり, FSH により精子細胞は成熟が促進される。

クロミッドはさまざまな投与量 (1~400 mg) および投与期間 (3~24 カ月) で試されてきた。現在では, 50 mg/day 以下の少量投与の成績が良好であるといわれているが, 投与期間については結論がでない。投与量について 50 mg/day では Palti³⁾ は 25%, Schellen⁴⁾ は 64%, 25 mg/day では Paulson⁵⁾ は 88%, Jones⁶⁾ は 75%, Check⁷⁾ は 75%, 5 mg/day では Ansari⁸⁾ は 100%, 小寺⁹⁾ は 54% と報告している。われわれは 25 mg/day の投与量で精子濃度および運動率がそれぞれ 36.7%, 総合判定が 46.7% の精液改善率を得, 角谷¹⁰⁾ の報告した 25 mg/day・12 週連続投与での精子濃度 37%, 運動率 22% の改善率とほぼ同じであった。しかし, 緒家の報告より改善率がやや低く, その理由として治療対象が新鮮例でないことや治療前の血清 FSH・LH 値で対象を選択しなかったことが考えられる。血清 FSH 値の高い症例は睾丸機能が極度に低下し, クロミッド治療や HCG/HMG 治療の有効率が低いことは以前より報告されてい

る⁸⁻¹¹⁾。Sorbie¹¹⁾ は患者の適切な選択が, この治療法の成功の鍵を握っていると述べ, 選択の一手段として gonadotropin-releasing hormone test をあげている。この患者選択の問題は今後の大きな課題であると思われる。

クロミッド治療による血清 gonadotropin の有意な上昇は, HCG/HMG 治療と異なり特徴的¹²⁻¹⁴⁾である。われわれの研究でも治療後の血清 LH・FSH・testosterone 値は有意に上昇していた。しかし, 緒家の報告と同じくホルモンの上昇率において有効群と無効群との間に有意差はみられず, 治療効果の指標としては不十分であった。

長期の副作用を考えると, 短期間に血清 testosterone 値が 2 倍近く上昇するという事実は, 男性ホルモン依存性臓器である前立腺や精囊腺などの副生殖器官への影響が心配される。Berry¹⁵⁾ は前立腺肥大症の成長は 20 歳代にすでに始まっていると述べている。クロミッド治療の対象である男性不妊症患者の大多数は 20~30 歳代であり, このような前立腺の異常増殖疾患が initiate される時期に男性ホルモンを急激に上昇させることには慎重であるべきである。しかし, 治療法が確立していない特発性男子不妊症に対し有効であるクロミッド治療は捨て難く, その問題点を最小限に抑えるために, 治療効果を短期間で効果判定し, かつ長期投与を避けるなどの検討が必要であると思われる。

結 語

難治性の特発性男子不妊症例に対しクロミッド治療を試みた結果, 精子濃度および運動率でそれぞれ 36.7%, 総合判定で 46.7% と比較の高い有効率が得られた。さらに, 治療前後で血清 LH・FSH・testosterone 値は, 1.90, 1.81, 1.89 倍の著明な上昇がみられ, 今後この治療法を行ううえで急激なホルモンの変動に伴う影響を考慮すべきであると思われる。

本論文の要旨は, 第 74 回日本泌尿器科学会総会で発表された。

文 献

- 1) Greenblatt RB, Roy S and Mahesh VB: Induction of ovulation. *Am J Obst Gynec* 84: 900-912, 1962
- 2) 小林文彦, 三宅 有: Clomiphene citrate のラット下垂体卵巣系に対する作用。日内分泌誌 43: 858-871, 1967
- 3) Palti Z: Clomiphene therapy in defective spermatogenesis. *Fertil Steril* 21: 838-843, 1980
- 4) Schellen TCM: Clomiphene treatment in

- male infertility. *Int J Fertil* **27**: 136-145, 1982
- 5) Paulson DF and Wacksman J: Clomiphene citrate in management of male infertility. *J Urol* **115**: 73-76, 1976
- 6) Jones TM, Fang VS, Rosenfield RL and Schoenberg HW: Parameters of response to clomiphene citrate in oligospermic men. *J Urol* **124**: 53-55, 1980
- 7) Check JH: Improved semen quality in subfertile males with varicocele-associated oligospermia following treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* **33**: 423-426, 1980
- 8) Ansari AH, Wieland RG and Klein DE: Cisclophene citrate in the management of oligospermia. *J Urol* **108**: 131-133, 1972
- 9) 小寺重行, 池本 庸, 桂井清人, 稲葉善雄, 町田豊平: 特発性男子不妊症に対するクエン酸クロミフェン少量長期投与の治療成績. *日不妊会誌* **28**: 177-183, 1983
- 10) 角谷秀典, 川村健二, 伊藤春夫, 島崎 淳, 村上信乃: 特発性男子不妊症のホルモン療法. *日不妊会誌* **30**: 97-102, 1985
- 11) Sorbie PJ and Perez-Marrero R: The use of clomiphene citrate in male infertility. *J Urol* **131**: 425-429, 1984
- 12) Micic S and Dotlic R: Evaluation of sperm parameters in clinical trial with clomiphene citrate of oligospermic men. *J Urol* **133**: 221-222, 1985
- 13) 安川明廣, 中原 満, 久米 隆, 室本哲男, 水谷雅己: 特発性男子不妊症における hCG/hMG 剤の併用について. *泌尿紀要* **30**: 279-284, 1984
- 14) 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, 今日一男, 吉田英機, 岩崎孝一郎: 特発性男子不妊症に対する hMG/hCG 併用療法の臨床評価. *日不妊会誌* **29**: 315-323, 1984
- 15) Berry SJ, Coffey DS, Walsh PC and Ewing LL: The development of human benign prostatic hyperplasia with age. *J Urol* **132**: 474-479, 1984

(1987年4月8日受付)