

男子性腺機能失調症に対する Durotest の応用

第 1 報

大阪医科大学皮膚泌尿器科教室

教 授	石	神	襄	次
助 手	山	本		治
副 手	水	口	宗	男
研究生	吉	田	秀	政

The Use of Durotest in Male Hypogonadism (Part 1)

Jōji ISHIGAMI, Osamu YAMAMOTO, Muneo MIZUGUCHI and Hidemasa YOSHIDA

*From the Department of Urology, Osaka
Medical College, Takatsuki, Japan*

The level of urinary 17-KS, number of spermatozoa, motion rate of spermatozoa rate of spermatozoa, rate of malformation, fructose content, fructolytic activity, adrenal function, spermatocystography, and histological study of the testicle have been performed before and after single administration of Durotest on 8 cases of male hypogonadism, a case of each adiposogenital dystrophy eunichoidism, bilateral testicular atrophy, sexual impotence, azoospermia, and 3 cases of oligozoospermia.

Long acting Durotest was extremely effective in the bilaterally orchidectomized patients, the patients with bilateral testicular atrophy, or such cases of eunichoidism in which excretion of male hormone from the testicle was completely absent due to irreversible dysfunction of the testicle. It has been experienced that the number of spermatozoa in the semen was transiently decreased after the administration of Durotest in the patients with hormonal unbalance and with male infertility, especially oligozoospermia, but soon after the marked rebounding phenomenon of the spermatozoa and an increase in the spermatozoa were noted, consequently the patient became to have minimal ability of conception. The level of urinary 17-KS was rapidly fallen right after the injection of Durotest, which was followed by marked elevation of the level. Marked improvement of subjective symptom of the patient, especially strengthening of sexual desire and pleasant feeling was evident, which appeared sooner and lasted longer than any other drug.

I 緒 言

各種内分泌物質、特に性ホルモンの合成の成功と共に高単位の製剤の投与が容易となり、之によつて各種性機能障害者の治療に就ても数多くの報告がなされている。又同時に疾患によつては長時間持続性のホルモン剤の投与が必要と

なり各種 Depot 剤の発現を見た事は周知の事実である。

我々は最近長期持続 性男 性ホルモン Durotest の提供を受け各種男子性腺機能失調症(性器不全症, 男子不妊症等)に対し本剤を応用し, その臨床経過を観察すると共に投与前後に

於ける尿中 17-KS 精液中果糖量, 精子数, 副腎機能検査等を検査する機会を得たので茲に報告する. 尚基礎的実験として海猿及び家兎を用いて, 本剤投与による精囊腺重量, 尿中 17-KS の消長に就ても検査し, 他の男性ホルモン剤と比較検討をも行つたが此の点に就ては次の機会に報告する.

II 実験方法

Durotest は長期持続性男性ホルモンとして製作されたもので Testosterone acetate 10mg, T.n-valerate 20mg, T. undecenoate 60mg の混合製剤で計 90mg を一アンプルとしたものであるが, 一部は同様の割合に混じられた 270mg の製剤をも使用した.

本剤によつて治療した患者は脂肪性器症候群, 類宦官症, 両側睪丸萎縮, 陰萎症各 1 例及び精子症 3 例, 無精子症 1 例計 8 例である. 治療患者は全て治療前に精液検査, 性器の發育状態と共に精囊 X 線撮影, 睪丸組織学的検査, 副腎機能検査, 及び尿中 17-KS の測定を行い, 又投与後 1 週~20 日間の間隔で経過を追つてその間の各々の変化を観察した. 精液検査としては精子数, 運動率, 奇型率の他果糖量及びその分解能に就ても測定した. 患者の主訴及び外性器の変化にも注意を払つた事は勿論である. 投与間隔は大体 20 日~4 週間とし, 疾患によつては更に短縮した場合もあった. 先づ症例の経過を概述して観察の基準としたい.

III 症 例

I 倉○ 29 才男子 脂肪性器症候群

生来健康であつたが思春期に至つても尚性器の發育が充分でなく且身体全体が脂肪性に肥満している. Libido は多少自覚するが極めて弱い. 睪丸組織像に於ては精細管の管腔は極めて小さく, 単純な精祖細胞を認めるのみでそれ以上の分裂過程は存在していない. 間質は結締織に富み, 変形の間質細胞を少数認め, 恰も幼児の睪丸組織の状態に止まつている. 尿中 17-KS 6.9mg/dl でやや低値を示し, 副腎機能は Thorn's Test で 19% と極めて低い値を示している. 本患者にあつては, その後視力障害を訴え, 脳血管撮影の所見をも含めて下垂体腫瘍の診断の下に同摘出術を施行した. 下垂体に存在する腫瘍は Craniopharyngioma であつたが全摘出は不可能で内容液の穿刺のみに止めた. 術後患者の経過は順調で視力は急速に改善され且尿中 17-KS も漸次増加した. 術後 Hypogonadotropic Hypogonadism と推定し絨毛性ゴナドトロピン連続投与を行つたが全身所見, 睪丸組織像には

著変を認めない為本剤 90mg を注射した. 注射後 1 週目頃より患者は著明な性慾の亢進を訴えたが初回注射後 10 日目尿中 17-KS 3.2 mg/dl と却つて低下を示している. 第 1 回注射後 20 日目に再び同量投与したがその頃より外性器の状態は漸次發育を示し陰毛の發生を認めるに至つた. 第 2 回注射時には尿中 17-KS 7.0 mg/dl と初回に比し寧ろ高値を示すに至つてゐる. 更に 20 日後第 3 回注射を行い, 計 270mg 投与, 初回投与より 80 日目の今日陰茎は著明に大きくなり陰毛の發生も密となり体格も脂肪沈着が減少して小児様顔貌も幾分改善されている. 自淫により始めて精液の採取に成功したが精液中精子は認められず果糖量は 828mg/dl と高値を示している. その後更に本剤及び各種ゴナドトロピンを併用して経過を観察しているが上記各種症状は改善の度を増しつつある.

II 川○○ 25 才 二次的睪丸萎縮症

思春期になつて睪丸が特に小なるに気付き医師により精液検査を受けた所, 無精子症を指摘されて来院した. 性慾は存在するが極めて弱い. 右鼠径部に停留睪丸を認め且左側睪丸は小指頭大に萎縮している. 外性器の發育はやや小であるが正常の範囲内と考えられる. 精囊 X 線像は単純ではあるがこれも大体正常像を示している. 二次的睪丸萎縮を考え病歴を精査したが原因と思われるものを訴えない. 左側睪丸の組織学的検査を行うも正常睪丸組織像は認められず, 結締織のみよりなる集塊を認めるにすぎない. 絨毛性ゴナドトロピン療法を行うも右側睪丸下降は認められないため, 右睪丸固定術を行い, 同時に本剤の投与を行つた. 投与前尿中 17-KS は 10.6mg/dl Thorn's Test 62.7% で大体正常値であつた. 本剤 90mg 投与 10 日後尿中 17-KS 6.5 mg と一旦低下したが 30 日目には 7.5mg/dl とやや回復し 40 日目には 10.6mg/dl と治療前と同値を示した. 精液中果糖量は治療前 573mg/dl 治療 30 日後 600mg/dl と有意の差を認めない. 自覚症状としては注射開始後 4 日目頃より患者は全身の爽快感を訴え且現在迄経験しなかつた早朝勃起を認めるに至つた. 此の症状は 30 日目第 2 回注射迄持続した. 90mg 投与後睪丸の大きさには異常を認めないが陰毛はやや増加し密となり陰茎にも軽度の増大が認められる.

III 田○ 40 才 陰萎症

数年前より何等誘因なく性慾の減退を訴え, 早朝勃起は勿論夫婦生活も月 1 回辛うじて行える程度である. 外性器に著変を認めず, 精囊 X 線像はやや拡大し, 睪丸組織像は正常であるが尿中 17-KS は 6.5mg/dl で低値を示している. 精液中精子数は 1350×10^4 ,

症 例	年 令	病 名	投与量及び間隔	諸 検 査 の 変 動				効 果
				尿 中 17-KS	精 子 数	Thorntes	精液中果糖	
I 倉 ○	29	脂肪性器 症 候 群	20日 20日 90mg—90mg—90mg 計270mg	前 10日目 20日目 6.9—3.2—7.0 mg/dl	(—)	19%	828 mg/dl	⊕
II 川 ○	25	二次的畢 丸萎縮症	30日 90mg—90mg 計180mg	前 10日目 30日目 10.6—6.5—7.5— 40日目 10.6 mg/dl	(—)	62.7%	30日後 573mg/dl —600 mg/dl	⊕
III 田 ○	40	陰 萎 症	90mg 計90mg	前 10日目 20日目 6.5—2.5—11.9 mg/dl	$1350 \times 10^4/\text{cc}$	64%	139mg/dl	⊕ 40日まで 脱落症状 なし
IV 竹 ○	27	類宦官症	4W 4W 270mg—270mg—270mg 計810mg	前 10日目 20日目 6.2—2.3—10.3 mg/dl	(—)	57%	—	⊕ 外性器の 發育顯著
V 小 ○	30	乏精子症	30日 90mg—90mg 計180mg	前 10日目 40日目 8.4—4.2—10.5 mg/dl	20日後 $1500 \times 10^4/\text{cc} \rightarrow \bigcirc$ 60日後 $/\text{cc} \rightarrow 4000 \times 10^4/\text{cc}$	50%	765mg/dl	⊕
VI 才 ○	30	乏精子症	30日 180mg—90mg 計270mg	前 10日目 20日目 14.2—2.0—11.9 mg/dl	$900 \times 10^4/\text{cc} \rightarrow 20$ 日後 $10^4/\text{cc} \rightarrow 1000 \times 10^4$ 40日後 $/\text{cc} \rightarrow 1500 \times 10^4/\text{cc}$	—	555mg/dl	⊕
VII 中 ○	32	乏精子症	40日 180mg—90mg 計270mg	前 10日目 40日目 12.2—1.2—11.5 mg/dl	2500× $10^4/\text{cc} \rightarrow 800 \times 10^4/$ 40日後 $\text{cc} \rightarrow 2000 \times 10^4/\text{cc}$	41.6%	735mg/dl	不 明
VIII 正 ○	29	無精子症	180mg 計180mg	前 10日目 30日目 9.5—4.5—10.5 mg/dl	(—)	50%	854mg/dl	—

れないが尿中 17-KS は 10.5mg/dl と投与時より上昇を示している。以後数回精液検査を行つたが未だ精子を認めるには至っていない。

IV 総括及び考按

以上投与症例の経過を概述したが全例に自覚的又は他覚的に本剤投与によると思われる種々の反応を認め得た。抑々男子性腺機能失調症に男性ホルモンを投与する場合には基本的に二つの場合が考えられる。即ち第一の場合は畢丸の不可逆的障礙又は欠損があつて男性ホルモンの畢丸よりの分泌が完全に欠除し、その脱落現象が認められる場合で、此の際は持続的に長期間男性ホルモンを投与する必要がある。大部分の類宦官症、両側畢丸剔除術後、両側畢丸の萎縮等が此の範疇に属する。此の場合是一般成人として必要なる男性ホルモンを平均して血中に維持せしめる事が必要となり、本剤の如く長期間持続性のホルモンは極めて便利と考えられる。自験例第 I, II, IV 例は全て此の目的によつて投与されたもので殊に第 4 例は附図に示す如く外性

器の發育も顯著に認められ極めて有効であつたと考えられる。男性ホルモン投与の第 II の場合は所謂衝擊療法とも称すべき方法であつて、個体に何等かのホルモンアンバランスのある場合、此に男性ホルモンを投与する事によつてこの不平衡を改善せしめる目的で行われるものである。男子不妊症特に乏精子症に対して行われる投与は此の目的によるものである。

此の際精液中精子数は一度著明に減少するがその後回復して投与前の数を上廻る状態となる。所謂跳ね返り現象(Rebound phenomenon)として一般に知られている現象であるが自験例の第 V, VI, VII 例は何れも本現象を認め得た。特に第 V 例は跳ね返りによつて精子数は $1500 \times 10^4/\text{cc}$ より $4000 \times 10^4/\text{cc}$ と増加し自然受孕可能の最低域に迄達せしめ得た事は注目に値する。短期日の為第 VII 例の如く完全な Rebound 迄認められなかつた症例もあるが何れも多少共精子数の改善を認める事が出来た。

他の男性ホルモン剤との比較は現在迄の症例

果糖量は 139mg/dl で共に正常値を示している。先づ絨毛性ゴナドトロピンの連続投与を行つたが症状は改善されず且全身倦怠感をも訴えるに至つたので本剤の投与に変更した。Durotest 90mg 投与後 4 日目頃より早朝勃起を訴え、且全身の爽快感、性慾の亢進を訴えるに至り以後経過を観察しているが、初回注射後 40 日目の今日尚脱落症状は訴えていない。尿中 17-KS は注射 10 日目 2.5mg/dl と著しく低下したが、その後増量して注射 20 日目には 11.9mg/dl と初回値を上廻る値を示していた。

IV 竹○ 28才 類宦官症

思春期に至つても外性器の發育の未熟なるに気付いたが、放置しておいた所その後も發育を示さず且全体として女性型の体格を示す事に気付いて来院した。性慾はあるが性経験はない。体格は女性型で四肢末端の軽度の延長を認め且軽度の女性乳房を認める。精囊 X 線像は極めて単純な幼弱型を示し睪丸組織所見としては狭小なる精細管に精祖細胞を認めるのみで所謂 Spermatogenic arrest の状態である。間質細胞も乏しく且全体にヒアリン化が著明である。下垂体の X 線撮影に於て形態的異常は認めない。尿中ゴナドトロピン値は寧ろ増加し、副腎機能も正常である。類宦官症の内 Hypergonadotropic Hypogonadism と診断し、年令の点も考慮して本剤の連続投与を施行した。初回 270mg 筋注尿中 17-KS 値はその他の症例同様一旦 6.2mg/dl より 2.3mg/dl と低下したが投与 2 週間目には 10.3mg/dl と増加し以後 4 週間目迄同程度の値を示している。4 週間毎に 270mg づつ単独投与を行つた所、最初殆んど認められなかつた外陰部の陰毛は著しく發育し且陰茎も最初の幼児型より發育して増大が明らかに認められる。以後同様投与を継続して経過を観察中であるが副作用は認められない。

V 小○ 30才 乏精子症

結婚後 5 年を経過するも子供に恵まれず、夫人は産婦人科的に異常を認めないと云われた。外性器に異常なく性生活も正常である。精液検査によつて精子数 $1500 \times 10^4/cc$ 運動率 65% で乏精子症の状態を呈し、果糖量も 765mg/dl と高値である。尿中 17-KS 8.4mg/dl Thoron's Test 50% で何れもやや低い。本剤 90mg 単独投与 10 日目 17-KS は 4.2mg と減少し 20 日目の精子数は殆んど 0 迄減少した。然し投与 2 カ月目精液再検によつて精子数は $4000 \times 10^4/cc$ 迄増加し自然授精可能の限界に達したその後尚経過を観察中である。

VI オ○ 30才 乏精子症

結婚後 4 年になるが未だ子供を得ず、夫人は産婦人

科的に異常を認めていない。外性器の發育は正常で性生活にも異常を訴えていない。精囊 X 線像はやや単純な主管を示すが精管の閉塞狭窄等は認められない。睪丸組織は大体正常であるが一般に造精機転に乏しい傾向がある。精液検査精子数 $900 \times 10^4/cc$ 運動率 50% 奇型率 10% で精子は全体としてやや運動性に乏しい。精液中果糖量は 555mg/dl、尿中 17-KS は 2.0mg/dl で大体正常値を示している。本剤 180mg を筋注し経過を観察した。注射後 10 日目尿中 17-KS は 2.0mg/dl と著しく低下したが 20 日目には 11.9mg/dl とやや増量を示した。然し精液中精子は消失して認められない。30 日目更に 90mg を投与し、第 2 回投与後 20 日目精液中精子 $1000 \times 10^4/cc$ とやや増加し、同 40 日目には $1500 \times 10^4/cc$ と更に増加の傾向を示している。勿論現在の所、配偶者に受胎の微候はないが、精液中精子数から云えば配偶者間人工授精可能の域に迄達せしめ得たと考えられる。

VII 中○ 32才 乏精子症

結婚後 6 年になるが未だ子を得ない。夫人は産婦人科的に正常である。性生活に異常を認めず外性器の發育も正常である。精囊 X 線像に異常を認めない。睪丸組織像では精子形成過程はやや低下するが精子迄の分裂は明らかに認められる。精液中精子数 $2500 \times 10^4/cc$ 運動率 80% で乏精子症の状態である。尿中 17-KS 12.2mg/dl Thorn's Test 41.6% で副腎機能の低下が認められる。本剤 180mg 単独投与し 10 日後尿中 17-KS は 1.2mg/dl と著しく低下し 20 日後精子数も $800 \times 10^4/cc$ と減少した。40 日目尿中 17-KS 11.5mg/dl と殆んど正常に復し、精子数も $2000 \times 10^4/cc$ と回復したが更に本剤 90mg を投与し第 1 回投与時と同様の経過をとつているが現在の所第 2 回目の跳ね返り現象を示す迄にいたつておらず効果は不明である。

VIII 正○ 29才 無精子症

結婚後 3 年になるも子供を得ない。性生活は一般にやや低下しており、性慾もあまり強くないと云う。夫人は産婦人科的に異常を認めない。精囊 X 線像は寧ろ肥大像を示すが睪丸組織像では精細管基底膜の肥厚を認め精祖細胞は存在するが精母細胞は少く精子細胞及び精子は全く認められない。所謂造精機転阻止の状態である。間質にはヒアリン化を認め、間質細胞も少いが細胞の形態には異常を認めない。尿中 17-KS 9.5mg/dl とやや低い。精液中精子は認められず、果糖量は 854mg/dl と高値を示している。本剤 180mg を単独投与した所、患者の自覚症状は 4～5 日目頃より顕著な性慾亢進を訴えたが尿中 17-KS は 10 日目 4.5mg/dl と低い。30 日目精液検査を行つたが精子は認めら

のみでは明らかにし得ないが患者の自覚症状(性慾の亢進, 全身爽快感等)は一般に他剤に比し短期間に現れ4~5日目には発現する事, 又尿中 17-KS の低下が他剤に比し速やかで且高度であるが何れも30~40日目には回復し寧ろ上昇を示す点が印象的であつた。然し自覚症状の脱落は単独注射の際少くとも30日以後に於て漸く現れ長期持続の可能性を想像せしめられる。尙基礎的な比較及び本剤中の三種の Androgen 効力の比較等に就ては海溟及び家兎を

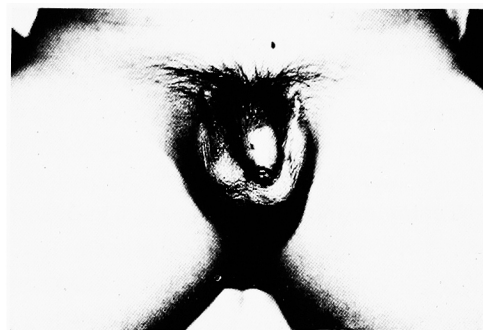
用いて実験を行つており次の機会に報告したい。

V 結 論

男子性腺機能失調症8例(脂肪性器症候群, 類宦官症両側睪丸萎縮, 陰萎症各1例乏精子症3例無精子症1例)に対して Durotest を単独投与し脱落症状の改善, 外性器の發育の他, 乏精子症3例に明らかに精子の跳ね返り現象を認め得た。



第IV例 Durotest 投与前



第IV例 Durotest 270mg 4週間隔
3回投与後(初回投与3ヶ月目)