

LOH 症候群に対するテストステロン 補充療法に起因した男性不妊症

助川 玄, 辻 祐治
恵比寿つじクリニック

RISK OF MALE INFERTILITY DUE TO TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY FOR LATE-ONSET HYPOGONADISM (LOH)

Gen SUKAWA and Yuji TSUJI
Ebisu Tsuji Clinic

Testosterone replacement therapy is widely used for the treatment of late-onset hypogonadism (LOH). However, because exogenous testosterone can suppress the hypothalamic-pituitary-gonadal axis through negative feedback, testosterone replacement therapy may lead to secondary spermatogenic failure and subsequent infertility. We report our experience with male infertility in patients who had received testosterone for LOH. Six of the 4,375 patients who visited our clinic for infertility evaluation had received testosterone replacement therapy for LOH. In these patients, testosterone was administered for 3 to 12 months. In 5 of these 6 patients, blood levels of gonadotropins were markedly suppressed, suggesting hypogonadotropic hypogonadism. In the remaining 1 patient, blood luteinizing hormone and follicle stimulating hormone levels were within the standard reference ranges, but the testosterone level was elevated. Semen findings in these patients ranged from azoospermia to severe oligospermia. Testosterone administration was immediately stopped in all patients. Of the 3 patients who needed prompt recovery of spermatogenesis, 2 received human chorionic gonadotropin (hCG) injection and 1 received clomiphene orally. Semen findings were significantly improved in all patients, except one who was treated with hCG for only one month. Although recovery of spermatogenesis is generally favorable after cessation of testosterone replacement therapy, the recovery period is highly variable among patients. Clinicians treating LOH must recognize that testosterone administration is contraindicated in men who desire to maintain future fertility. LOH patients who wish to preserve fertility should be considered for treatment with clomiphene or hCG.

(Hinyokika Kiyo 66 : 407-409, 2020 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_66_11_407)

Key words : Infertility, Testosterone replacement therapy, LOH

緒 言

加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) は「加齢によるアンドロゲンの緩徐な低下に伴う症状を呈する状態」と定義され, その治療にテストステロン補充療法が広く行われている¹⁾. 外因性テストステロンの投与は視床下部-下垂体-性腺系の抑制により造精機能を低下させることが知られており²⁾, 挙児の希望がある男性に対してはテストステロンの使用は禁忌とされるが, 最近 LOH 症候群に対するテストステロン補充療法が安易に行われる傾向にあり, さらに適応外の治療も加わって, 同療法が原因となった男性不妊症が増加している²⁾. われわれが経験したテストステロン補充療法に起因した造精機能障害による男性不妊症症例について報告し, LOH 症候群診療の現状に注意を喚起したい.

対 象 と 方 法

2013年5月~2020年1月の間に, 当院の男性不妊症

外来を受診した4,375症例のうち, LOH 症候群の診断でテストステロン補充を施行されていたことが判明したのは7例であったが, うち1例はテストステロン投与を1回受けたのみであったので除外し, 6例の患者背景や治療経過を検討した.

結 果

6例の当院初診時の年齢は36~60歳 (中央値: 46歳) で, 妻の年齢は30~40歳 (中央値: 37歳) であった. 6例のうち3例は泌尿器科で, 3例は内科でテストステロン補充療法を施行されていた. テストステロン補充療法開始前の遊離テストステロン値が確認できた5例のうち2例は11.8 pg/ml 以上であり, 36歳の1例と合わせて3例が補充療法の適応基準を満たしていなかった (Table 1).

テストステロン補充の期間は3カ月~1年で, デポ剤の注射を2~3週間おきに受けていたが, 用量などの詳細については不明であった. 当院受診時の内分泌学的検査では1例を除き血中のLH, FSHは抑制され

Table 1. Patient characteristics

年齢	妻年齢	補充開始時 遊離テスト ステロン値 (pg/ml)	テストステロン 補充期間	治療科	受診時内分泌検査			
					LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	テストステロン (ng/dl)	
1	36	39	11.5	9 カ月	内科	0.1	0.1	421.2
2	44	40	6.4	3 カ月	内科	0.1	0.1	191.4
3	44	37	14.5	12カ月	泌尿器科	0.1	0.3	393.7
4	60	30	不明	6 カ月	内科	0.2	0.5	1,380.7
5	57	37	12.7	4 カ月	泌尿器科	1.0	1.2	1,563.5
6	48	34	4-5	7 カ月	泌尿器科	2.2	2.9	544.6

Table 2. Semen parameters before and after cessation of testosterone replacement therapy

	初診時精液所見			治療	治療後精液所見		
	精液量	精子濃度	精子運動率		精液量	精子濃度	精子運動率
1	3.9 ml	10個/全視野	0 %	hCG 療法 1 カ月	5.6 ml	33個/全視野	18 %
2	1.0 ml	無精子		hCG 療法 1 カ月	0.6 ml	400万/ml	33 %
3	2.7 ml	5 個/全量	0 %	テストステロン中止のみ 5 カ月	4.0 ml	5,800万/ml	58 %
4		採精できず		テストステロン中止のみ		再診なし	
5	1.9 ml	50万/ml	4 %	クロミフェン療法 1 カ月	1.0 ml	900万/ml	24 %
6	3.9 ml	50万/ml	30 %	テストステロン中止のみ 4 カ月	3.9 ml	4,300万/ml	47 %

ており、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の状態にあり、残りの1例もゴナドトロピンは基準値内にあったが、血中テストステロンは高値で外因性テストステロンの作用と判断された。精液所見は、採精できなかった1例を除き、無精子症～精子濃度50万/ml と合わせて不良であった (Table 2)。

全例で直ちにテストステロン補充を中止したが、LOH 症候群関連症状の出現はなかった。症例4はその後の再診がなく、治療経過の観察が出来ていない。不妊治療に向けて精液所見の迅速な改善の必要があった3例のうち1例はクロミフェン 50 mg/日の内服、2例は hCG 5,000 IU の自己注射を週3回施行した。それぞれ精液所見の改善をみたが、WHOによる精液検査の最低基準値を超えたのは2例のみで、1例は hCG 療法1カ月で50万/ml 以下の精子濃度には改善なかったが、前進運動精子が出現したため顕微授精となった (Table 2)。

考 察

LOH 症候群は加齢に伴うアンドロゲン低下による多臓器機能障害であり、QOL の改善、維持のためテストステロンの補充が行われるが¹⁾、テストステロンやアンドロゲン系蛋白同化ステロイドなどのアンドロゲン薬の投与は視床下部一下垂体一性腺系を抑制し、GnRH の分泌低下に引き続くゴナドトロピンの減少から、後天性の低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の原因となることが知られている²⁾。アンドロゲン薬投与による後天性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症で

は、血中テストステロン値は維持されるが、ネガティブフィードバックによるゴナドトロピンの抑制が精巣内テストステロンを低下させ、精子形成が高度に抑制されて男性不妊症となる²⁾。

健常男性の造精機能へのテストステロンの作用については、男性避妊薬開発における臨床試験データが報告されており、WHO の研究班は271人の被検者に対しテストステロンを週1回投与すると、6カ月で65%が無精子症となったが、投与中止により84%は精子濃度が2,000万/ml まで上昇し、46%は治験開始前の精液所見まで回復したと報告している³⁾。Kim らはテストステロン中止後に投与前の精液所見までに回復する比率を6カ月以内で54%、12カ月以内で83%、2年経過すると100%としているが⁴⁾、造精機能回復の個人差は非常に大きく、使用した薬剤、投与量、投与期間、症例の年齢に影響され、精液所見の改善をみないこともある²⁾。さらに LOH 症候群においては造精機能についても障害されている可能性が高く、テストステロン補充を中止しても健常男性より造精機能の回復はさらに不良であることが推測される。すでにテストステロン補充療法を施行されている状況では、造精機能障害が LOH 症候群によるものなのか、外因性テストステロンによる低ゴナドトロピン性性腺機能低下によるものなのかは判断できず、テストステロン中止後の造精機能の回復を観察するしかないが、今回の6症例のうち症例1は1カ月間の経過観察では精子数の増加がなく、テストステロン補充前からの造精機能障害の可能性はある。

アンドロゲン薬投与による後天性ゴナドトロピン性性腺機能低下症では、ほとんどの症例でアンドロゲン薬中止後4~12カ月で無精子症や高度乏精子症は改善するとされる⁵⁾。しかし、LOH 症候群に対するテストステロン補充療法の適応は40歳以上であるため、その妻も妊孕性の低下を来す年齢に達している場合が多く (Table 1)、数カ月であっても不妊治療が滞ることは切実な問題である。そのため、より速やかな造精機能の回復に向けた治療が必要となるが、アンドロゲン薬によるネガティブフィードバックで視床下部-下垂体-性腺系が抑制されている状況では、Rahnemaらが提唱するように、アンドロゲン薬の中止と同時に選択的エストロゲン受容体調節薬 (クロミフェンなど) を投与開始し、経過をみて hCG を併用するのが良いものと考えられる⁶⁾。今回の症例のうちでも1例は hCG 投与1カ月で全視野レベルの精子数に変化はなかったが、前進運動精子が出現したため顕微授精に進んでいる。

一方、挙児を希望する男性の年齢が上昇しており、LOH 症候群で治療適応と判断されるが挙児希望もあるという症例を診療する機会も増えている。このような症例では、LOH 症候群の治療のために血中テストステロンを上昇させる必要があるが、造精機能を維持するには精巣内テストステロンの低下を避けねばならず、クロミフェンや hCG の使用を検討するべきである^{4,7)}。

米国では LOH 症候群に対するテストステロン補充療法の1/3 近くが適応外であることが指摘されているが⁸⁾、今回の6例のうちでも1例は年齢が40歳未満、2例は遊離テストステロン値が11.8 pg/ml 以上であり、半数は補充療法の適応とならない症例であった¹⁾。わが国でも LOH 症候群が「男性更年期障害」として一般に知られるところとなり、テストステロン補充療法が泌尿器科のみならず、内科、美容外科などで広く行われるようになり、適応外のテストステロン投与が増えていることが推測される。テストステロン補充療法を受けている患者は自らそれを明らかにしない傾向があり、さらに OTC のいわゆる精力剤にもテストステロンが配合されているものがある。米国生殖医学会は男性不妊外来において喫煙、飲酒とともにアナボリックステロイド使用について確認することを推奨しているが⁹⁾、加えてテストステロンの使用についても問診が必要と考える。

結 語

LOH 症候群に対するテストステロン補充療法に起因する造精機能障害が原因となった男性不妊症を6例経験した。全例でテストステロン投与を直ちに中止し、5例では精液所見は顕著に改善したが、1例は1カ月間の観察では精子数の増加は確認されなかった。

挙児希望男性へのテストステロン投与は禁忌であることを忘れてはならない。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会/日本 Men's Health 医学会「LOH 症候群診療ガイドライン」検討ワーキング委員会編：加齢男性性腺機能低下症候群 (LOH 症候群) 診療の手引き。じほう、東京、2007
- 2) McBride JA and Coward RM: Recovery of spermatogenesis following testosterone replacement therapy or anabolic-androgenic steroid use. *Asian J Androl* **18**: 373-380, 2016
- 3) World Health Organisation Task Force on methods for the regulation of male fertility: contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men. *Lancet* **336**: 955-959, 1990
- 4) Kim ED, Crosnoe L, Bar-Chama N, et al.: The treatment of hypogonadism in men of reproductive age. *Fertil Steril* **99**: 718-724, 2013
- 5) Nangia AK: Anabolic steroid abuse: a paradox of manliness. *Fertil Steril* **101**: 1247, 2014
- 6) Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, et al.: Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril* **101**: 1271-1279, 2014
- 7) Kim ED, McCullough A and Kaminetsky J: Oral enclomiphene citrate raises testosterone and preserves sperm counts in obese hypogonadal men, unlike topical testosterone: restoration instead of replacement. *BJU Int* **117**: 677-685, 2016
- 8) Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, et al.: Evaluation and management of testosterone deficiency: AUA Guideline. *J Urol* **200**: 423-432, 2018
- 9) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. *Fertil Steril* **103**: e18-e25, 2015

(Received on June 1, 2020)
(Accepted on July 14, 2020)