

各種性障害者に対する男性ホルモン (Testoviron, Testoviron-Depot) 及び絨毛性性腺刺激ホルモン (Primogonyl) の効果

(精嚢 X 線像, 睪丸組織像, 尿中 17-KS に及ぼす影響に就て)

京都大学医学部泌尿器科教室 (稲田教授)

講 師 石 神 襄 次
助 手 酒 徳 治 三 郎
副 手 ト 部 敏 人

The Effect of the Male Sex Hormone (Testoviron) and the Gonadotropic Hormone (Primogonyl) on the Various Sexual Disturbances.

(Observation on the seminal vesicles, the testicular tissues and 17-KS in urine.)

Joji ISHIGAMI M.D.

Jisaburo SAKATOKU

Toshito URABE

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University
(Director: Prof. T. Inada)*

11 cases of the various sexual disturbances, (3 of Azospermia, every 2 of Oligospermia, Impotentia coeundi, every one of Atrophia testis, Germ-cell aplasia.) were treated by Testoviron and Primogonyl. 4000-500 mg of Testoviron and 3000-4800u of Primogonyl were injected for 3-6 months. 3 cases of them were injected only Testoviron or Primogonyl and others were given both hormones.

5 cases of them were observed on the development of the seminal vesicles by X-ray picture. The seminal vesicles improved from simple straight juvenile form to good developed complicated adult form by these hormone injections.

The testicular tissues were observed before and after treatment by the biopsy on 8 cases. Disturbed spermiogenesis recognized before treatment improved to normal stage after treatment of these hormone and these improvement were more distinctly on the injections of the both hormone

than these simple injection.

Azospemia caused by Atomic bombing casualty at Hiroshima and Germcell aplasia had no changed on the histological picture of the testicular tissues by these treatment.

17-KS in urine were counted on 9 cases before and after treatment. While 17-KS in urine showed lower level before treatment in almost cases of them, they increased normal or hyper count after treatment.

I 緒 言

内分泌物質、特に性ホルモンに対する研究は近來長足の進歩をとげ、此等ホルモン製剤の合成の成功は高単位の製剤の投与を容易ならしめると共に各種疾患に対しても、従来の製剤では期待し得なかつた著しい効果を示すに至つた。男性に於ける各種性障害に対するホルモン治療に就ても最近数多くの報告が行われ、現在迄治療効果なしとされた疾患群に対しても可成の成績が得られつつある。然し、従来男性性障害者の診断及び分類は臨床家によつてまちまちであり、Heller and Maddock, Nelson 等の新しい分類が報告されてはいるが未だ統一されたものとは云い難い。又治療効果の判定に就てもその基準が一定せず、患者の主訴又は体格の変化等のみによつて決定されており確実な判定を期し難い。

一方性ホルモンの生物学的影響の一つとして、睪丸組織像の変化、精嚢腺の肥大の認められる事は古くから知られており、特に精嚢腺肥大作用は鶏冠肥大作用と共に男性ホルモン量測定の基準として用いられている。然るに人類に於て男性ホルモンの投与が精嚢腺に及ぼす影響に就ても報告は余の寡聞未だこれを知らない。我々は数年来各種男性性障害者（性器不全症、男子不妊症等）に対し、男性ホルモン（Testosteron-17-propionat, テストビロン、Testosteron-enantat, テストビン・デポー等）、及び絨毛性腺刺激ホルモン（primogonyl）（以上 Schering 製剤）を投与し此等患者の精嚢 X 線像、睪丸組織像、尿中の 17-KS 量に就て投与前後の状態を経過的に観察し、興味ある結果を得たので茲に報告する。

II 実験方法

治療患者は全て治療開始前に精液検査（摂取可能の場合）、性器の發育状態等と共に、精嚢 X 線撮影、睪丸の組織学的検査及び尿中 17-KS の測定を行い、又経過中にも逐次上記検査を行つてその間の各々の変化を観察した。精嚢 X 線撮影は全て陰嚢皮膚切開により経輸精管的に造影剤を注入して行い、同一陰嚢切開創より睪丸被膜に小切開を加えて圧出された実質を小彎剪刀により切除、切除後被膜のみカットグートにより縫合する方法を行つた。睪丸組織切除に際しては所謂 Biopsy needle を用いての穿刺法も行つたが、穿刺によつて得られた組織片の小到過ぎて確実な診断を下し得ない場合があり、又上記方法によつて何等睪丸組織に多大な損傷を加える事なく同一睪丸に対しても数回の切除が可能である為最近は専ら上記

方法を行つている。尚精嚢 X 線撮影に際してはその都度造影剤を経輸精管的に注入して撮影を行つた（以上輸精管造影剤注入は柳原氏法により、又睪丸組織切除術は Columbia 大学 E. Engle 教授の示唆による所が大きい）。17-KS 測定に際しては患者の 24 時間の全尿を蓄尿せしめ、その中の 17-KS 量を測定した。測定法は三宅氏法に準じて行つた。

男性性障害者に対するホルモン剤の投与方法並びに投与量は未だ決定的な解決は下されていないが、前述二種のホルモンを疾病によつて単独或は併用して投与した。投与量も各疾患の程度及び治療効果によつて変化せしめた。詳細は表に示す如くである。今代表的な症例の 2, 3 を述べて観察の基準としたい。

III 症 例

- (i) ○父○秀○ 23 才 男子

(別表)

症 例	年 令	診 断	治療剤並びに投与量	観察経過	治 療 効 果			判 定
					精囊X線像	睪丸組織像	尿中17-KS	
1	23才	類 宦 官 症	Testoviron ; 1300mg Primogonyl; 4200u	10ヶ月	肥 大	造精機転 間質組織 共に好転	3.31mg/dl ↓ 9.06mg/dl	著 効
2	34才	睪丸萎縮症	Tesoviron-Depot; 1800mg Primogonyl; 3000u	6ヶ月	著明に肥大	造精機転 好 転	8.57 ↓ 12.60	著 効
3	26才	類 宦 官 症	Testoviron-Depot ; 4000mg Primogonyl; 4800u	8ヶ月	4ヶ月迄 著変なし	造精機転 軽度好転	1.11 ↓ 12.50	有 効
4	34才	無精子症 (原爆被災)	Testoviron-Depot; .900mg	3ヶ月	初回より 成人型	不 変	10.74 ↓ 未 検	無 効
5	30才	陰 萎 症	Testoviron ; 500mg	5ヶ月	初回より 成人型	不 変	4.04 ↓ 16.7	自 有 効 的 に 効
6	41才	無精子症	Testoviron-Depot; 1500mg	12ヶ月	肥 大	造精機転 好 転 精子を生ず	3.68 ↓ 9.86	著 効
7	35才	乏精子症	Testoviron ; 1000mg Primogonyl; 1800u	3ヶ月	初回より 成人型	造精機転 好 転	7.16 ↓ 8.03	有 効
8	33才	陰 萎 症	Primogonyl ; 3600u	3ヶ月	未 検	基底膜の纖 維化縮少	未 検	有 効
9	45才	無精細胞症	Primogonyl ; 1800u Testoviron ; 1000mg	6ヶ月	初回より 成人型	不 変	9.06 ↓ 10.5	無 効
10	34才	無精子症	Primogonyl ; 4800u Testoviron-Depot ; 3000mg	7ヶ月	初回より 成人型	造精機転 間質纖維 共に好転	8.07 ↓ 16.35	有 効
11	29才	乏精子症	Testoviron ; 1000mg	4ヶ月	初回より 成人型	未 検 但し精液中 精子数増加	12.5 ↓ 19.7	有 効

生来健康にして著患を知らず且身体の發育も正常であつたが思春期になつても外部性器が發育せず来院した。

身長、体重などは正常であるが、皮下脂肪の發育は著しい。陰茎は包莖で極めて短小である(長さ3.0cm)直腸触診に於ても前立腺は殆どふれ得ない。両側精囊共に極めて細少にして精囊全体が成人の輸精管末端部の拡大度にも達していない。主管は両側共にやや屈曲しているが分岐は短かく且単純である(附図1)。睾丸は両側共に小指頭大に過ぎず組織学的に精細管は一樣に狭少であつて腔内は精原細胞により満されるのみで小児の状態に止まつており、精母細胞、前精子細胞への分裂は認め得ない(附図2)。尿中17-KSは3.3mg/dlと極めて低値である。下垂体の変化を検する為、トルコ鞍のX線撮影を行つたがX線学的には異常を認めない。類宦官症の診断の下に以後Testoviron 50mg 毎10日1本宛計10本500mg投与を行つた。投与後尿中17-KSは9.86mg/dlと著明に増加し、外陰部の状態もやや改善されたが尚満足すべき状態に至らず又精囊X線像も著しい変化を認め得なかつた。よつてその後Primogonyl 300u 1週1回ずつを上記Tertoviron投与と併用した所症状は全体として極めて改善され、陰部の發育も著明に増大した。Primogonyl 4200u, Testoviron 計1300mg投与した10ヶ月後に再び精囊X線撮影及び睾丸組織検査を行つた。精囊は前回に比し著しく肥大し精管末端部も大である。両側共に造影剤の充満度が不足のため末端迄の陰影は認められず充分な所見は得られないが全体として著明に肥大した主管が認められる。憩室の発達は尚充分でないが、両側共に成人の精囊像に近い程度に達している事が判明した(附図3)。睾丸組織に於ては生殖細胞は前回に比し分化の傾向を示し、精祖細胞より分化した精母細胞が多数認められるが前精子細胞への分化は認められない。然し全体として明らかに成人化への移行が認められる(附図4)。尿中17-KSは9.06mg/dlと依然として標準値を保っている。即ちこの症例はTestovironのみの注射によつて外観の若干の發育を認めたが満足すべき程度にいたらずPrimogonylの併用によつて著しい効果を認めた例である。

(ii) 権○竹○ 34才 男子

生来頑健にして著患を知らない。思春期後外部性器の發育が他人より小なる事に気付いたが、性欲はあり且自淫の経験もあつたと云う。28才にして結婚したが現在迄子供なく且性生活も充分でなく1~2ヶ月に辛うじて1回性交しうる程度である。

栄養良く、体格も正常の發育を示すが、陰茎は小さく(長さ5.5cm)且包莖を示す。睾丸も小さいが正常の範囲を出ない。精囊X線像は両側共に房状の分岐を示すが全体として短小であり、特に左側は造影剤の注入充分ならざる為か小指頭大の塊状陰影を示すのみである(附図5)。睾丸組織像は基底膜に軽度の線維化とヒアリン変性を認め、造精機能は低下し、成熟した精子は認められない。間細胞は所々に存在するが数は少い。尿中17-KSは12.6mg/dlで正常値を示す。下垂体は形態的にX線上異常を認めない(附図6)。類宦官症に近い軽度性器不全症としてTestoviron Depot 150mg及Primogonyl 300u注射を毎15日投与し、6ヶ月後計Testoviron-Depot 1800mg及びPrimogonyl 3000u注射後再検した。精囊は前回に比し著明に肥大し且屈曲も著しく完全な成人型を示し、その顕著な肥大は注目に値する。殊に極めて短小であつた左側精囊は主管が著明に屈曲延長して前回に比し全く違つた像の如き観を呈している。但憩室の複雑な分岐は認められない(附図7)。睾丸組織像も前回見られた線維化の状態は減少し、造精機能はやや回復し、一部に精子細胞を認める。間細胞も前回より増し形態的にも改善が認められる(附図8)。以上所見を裏付ける如く患者の性的状態の回復を訴えている。

(iii) 最○善○ 26才 男子

生来健康であつたが思春期に至つても性器の發育が充分でなく且身体全体が脂肪性に肥満し、幼児をそのまま大きくした如き外観を呈している。Libidoも自覚した事がない。精囊X線像にて精囊は両側共に極めて細い且単純な主管を認めるのみである。両側共に末端が二三樹枝状に分岐しているが憩室と称すべき状態には達していない(附図9)。睾丸組織像にては精細管の管腔は極めて小にして、1,2層の単純な精原細胞を認めるのみで造精機能は認められない。所謂Germ cell arrestの状態である(附図10)。尿中17-KS 1.11mg/dl。Tertoviron-Depot 250mg 毎15日1回計2000mg投与、4ヶ月後外性器の状態はやや増大したが脂肪肥満性の体質は変化を認めず、精囊X線像も著変を認めない(附図11)。又睾丸組織も多少造精現象の改善を認めるが満足すべき状態ではない(附図12)。

尿中17-KSのみは12.05mg/dlと著明な増加を認める。よつて更にPrimogonyl 300u 1週1回投与をTestoviron-Depot 250mg 毎15日1回投与と併用し4ヶ月続けた所、症状は全般としてTestoviron-Depot単独の場合に比し著明に改善され、体質的にも

脂肪沈着の減退が認められた。然し遺憾乍ら其の後精囊 X 線像及び睪丸組織を再検する機会を得ない。

(iv) 伊○武○ 34 才 男子

広島にて原爆に被災。被災後 2 年目に結婚。結婚后 7 年経過するも子供に恵まれない。性慾其他性機能は正常である。妻は婦人科的に異常を認めない。体格・外部性器には何等異常を認めない。精囊 X 線像は十分に發育した葡萄状の陰影を示すが造影剤の充満が不均一にして精囊分泌液の排泄が不充分である事が

推測される。睪丸は全体として完全な線維化を示し、管腔全体が結締組織によつて充満されている。間質細胞は部分的に認められるが充分ではない。然し尿中 17-KS は 10.74mg/dl と大体正常値を示している。Testoviron-Depot 150mg 毎 15 日 3 ケ月投与後睪丸組織を再検したが著変を認めない。其の後來院せず詳細は不明であるが上記睪丸組織の著明な改善は望み得ないものと思われる。

IV 總括並びに考按

上記症例の他、我々臨床に於て性機能障害と認めた症例、即ち類宦官症、無精子症、乏精子症、陰萎症等に対し Testoviron, Testoviron-Depot, 及び Primogonyl を投与して治療を行つた。一部は各々単独、一部は両者を併用して 3~12 ケ月の経過を観察したが結果は表に示す如くである。即ち、全体として精囊は X 線上単純なる幼弱型が發育した肥大像として認められ、睪丸組織では特に造精機転に顕著な改善を認めた。又尿中 17-KS 値も何れも上昇を示している。先づ各種対象に就て投与によつた影響を述べてみたい。

精囊 X 線像に就ては、類宦官症其他性器發育不全症に於て精囊が他の副生殖腺同様単純なる幼弱型に止まつている事は古来知られた事実である。余も先に類宦官症の 1 例に於てその精囊 X 線像が極めて単純な幼弱型を示している事を報告した。今回我々が治療前後に於て精囊 X 線像を検し得た例は 5 例であるが、その内 3 例は投与後著明な精囊腺の肥大と主管の屈曲、憩室の發育を認めた。3 例中 2 例は Testoviron, Primogonyl 併用例、1 例は Testoviron 単独使用例であるが明らかに前 2 者に於て肥大は高度であつた。投与前既に成人型を示した 1 例及び高度の下垂体機能障害を併うと思われる 1 例に於ては著変を認めなかつたが、後者の場合、投与量の如何によつては更に改善が期待し得るのではないかと考えられる。一般的に云つて、下垂体機能の高度の障害を併わない場合は男性ホルモンのみによつても精囊像の肥大は期待出来るが、睪丸組織に間質細胞の存在した場合はゴナドトロピンの併用によつて効果は一層顕著となる。又二次的且可逆的睪丸障害の場合は特に併用の効果は著しいと考えられる。

睪丸組織像に就ては性器不全症の場合、睪丸の組織学的変化が男性ホルモンの投与により改善される事は諸家の認める所である。然し、疾患が睪丸自体の障害に起因した場合はその改善は余り期待し得ないものとされている。我々の経験した症例中治療の前後に於て同一睪丸より組織学的検索を行ひ得た 10 例に就て云えば次の如くである。一般に Testoviron, 又は Testoviron-Depot のみの注射によつても造精機転は著明に好転し、治療前精原細胞のみ認めた例に於ても精母細胞、前精子細胞への分裂過程を認めるにいたつている。乏精子症に於ては間腔中央に迄見られた精原細胞が基底膜周辺に止まり正規の發展を示す様になる。然し所謂無精子症に於て造精機転の途中で分裂の止まつていたものが治療によつて精子形成迄好転し得た例は 1 例のみであつた。男性ホルモン単独投与によつても間質細胞は幾分形態的に改善されるが顕著でなく、Primogonyl の併用によつて初めて著明な好転が認められる。特に線維化された間質が核に富んだ且間質細胞を含む結締組織に変化するものが認められ

る。脚細胞に就ては、治療前後による変化は明らかでないが、治療前精原細胞のみによつて充満されて殆んど認め得なかつた脚細胞が治療後造精機転の改善に伴つて明らかに存在を認め得た例も経験した。原爆被災によると思われる無精子症に於ては睾丸組織像は全然好転されず、組織変化が不可逆の状態にある事が明らかである。又無精細胞症の1例に於ても Testoviron 及び Primogonyl の投与によつても精原細胞肥は出現を認め得なかつた。然し一般的に男性ホルモンの投与によつて改善不能と見られた下垂体に起因しない性器不全症に対して睾丸組織像の改善を見た点は興味深い。

尿中 17-KS 値に就ては性器不全症に於て尿中 17-KS 値の低下を見る事がある事実は既に知られている。然し周知の如く尿中 17-KS 値が睾丸のステロイドのみならず副腎皮質のステロイドにも由来し然も後者が男子に於ては 3/5 を占める事実から考えても此の値のみによつて性器不全、睾丸機能障碍の状態を推測する事は妥当でない。余等が本測定と共に精囊 X 線像、睾丸組織像の検索を行つた一因も茲に存する。既ち、尿中 17-KS 値を論ずる場合は副腎皮質初め其の他内分泌系統全体に亘る考察の下に行われねばならない。然し茲に於ては余等の経験した症例に於て男性ホルモン並びにゴナドトロピン投与によつてその尿中 17-KS 値が如何に変化するかを観察した。尿中 17-KS は治療前大多数の自験例に於て低値を示し Testoviron 等の投与によつて正常値又は過正常値に達した。Primogonyl 単独投与によつて尿中 17-KS 値の上昇は若干見られるが、Testoviron 及び Testoviron-Depot 投与による上昇の方がはるかに顕著であつた。一般に Depot 剤投与の場合は投与後 1 週間目頃より 17-KS 値は上昇し、投与後約 20 日間持続し、投与を中絶すればそのその後漸次低下する。殊に精囊の著明に肥大した症例に於て 17-KS 値も顕著に増加し、又睾丸組織の造精機転の改善を見たに拘らず精囊像の肥大を認めなかつた例では大した上昇を認めなかつた事は興味ある事実と考えられる。

以上男性性障害者に対し男性ホルモン (Testoviron 及び Tertoviron-Depot) 絨毛性性腺刺激ホルモン (Primogonyl) を投与し、その精囊 X 線像、睾丸組織像、尿中 17-KS 値に及ぼす影響に就て観察した。疾患の種類、程度又投与量及び投与の割合等によりその効果に多少の差は認められるが、大部分の症例に有効に作用せしめ得た。従来性腺刺激ホルモンとしては主として下垂体前葉性ゴナドトロピンが広く用いられている。此は下垂体前葉に由来し、其以外に ACTH, TSH (Thyroid stimulating hormone), Prolactin 等を含み、Gonadotropin としても FSH, LH の 2 種を分ち得る。FLH は ICSH (Interstitial cell stimulating hormone) と云われ睾丸実質に刺激的に作用する事は周知の事実である。然し此の LH, FSH の分離は現在の不可能であり、両者の比率に関しても不明の状態である。我々が臨床的に本剤を性障害者に利用する場合には ICSH 以外の他の要素による影響も考慮に入れなければならない。絨毛性ゴナドトロピンは胎盤に由来したホルモンであり、此の生理作用は LH、即ち ICSH に近く男性の性機能障碍に対する応用としては前者にまさるものと考えられる。我々は症例の治療に当つては上述の 3 症候を各単独に検すると共に此等 3 者間の相関関係、又治療による 3 者の影響の差異に就ても検した。折々精囊腺の肥大は他の副生殖腺同様第 2 次性徴時に於て外部性器の発育と平行して顕著な発育を示す。然し下垂体に何等かの障碍があつて睾丸への作用が行われず、第 2 次性徴が阻止された場合には精囊腺は幼弱型のまゝに止まるものと考えられる。我々の症例に於ても精囊腺が尚幼弱型のまゝ止まっている数例を経験した。此等は下垂体機能不全による所謂 Hypogonadotropic の性器

不全症と思われる。此等の症例には一般にゴナドトロピンが有効であるが落合も述べる如くゴナドトロピンのみでの治療効果は不充分であり、男性ホルモンの併用によつて初めて顕著な効果を期待し得た。又反対に男性ホルモン投与のみによつても充分な成果は得られていない。此等の症例は大部分間質組織の線維化と共に造精機転に障害を認めたが、此等の変化も両者の併用によつて可成の改善を認める事が出来た。又一方精嚢腺の成人化を示すに拘らず睾丸組織上造精機転に障害を認めた症例では大部分に於てその尿中 17-KS 値は正常であり、所謂 Hypergonadotropic の性障害症と考えられる。落合、志田等は此等下垂体由来でない性器不全症にはゴナドトロピンの作用は無効であり、男性ホルモンのみによる補治療法のみが適応であると述べているが、我々の症例に於ても不可逆の状態に達した数例に於てはゴナドトロピンの効果は期待し得なかつた。然し軽度の造精機転の障害を示した数例に於ては精嚢像、尿中 17-KS 値に何等異常を認めなかつたに拘らず男性ホルモンの治療効果がゴナドトロピンによつて増強する事実を認め得た。此の事実は睾丸の機能が下垂体のみに依存しておらず、その他の高位の内分泌腺の機能障害によつても影響される事み示唆するものとして興味深い。此の点は性器不全症の分類にも関係する事柄であり他の機会に論じたい。斯くの如く各疾患に対して三つの異つた症候を検してその相関関係を検した事は各種の性障害の原因を窮明する一助となり又従来半盲目的に行われていたホルモン治療に何等かの方向を与え得るものと思推される。

V 結 論

各種男性性障害者に対し男性ホルモン (Testoviron, Testoviron-Depot), 絨毛性ゴナドトロピン (Primogonyl) を投与し、精嚢 X 線像、睾丸組織像、尿中 17-KS 値に及ぼす影響に就て検した。両種ホルモン剤投与による此等 3 徴候の改善の度合は疾患の種類により又ホルモン剤の投与量、両種の投与の比率等により興味ある差を認めるが、一般に適正治療により幼弱精嚢 X 線像は成人化への移向を示し、睾丸組織像に於ては造精機転並びに間質組織改善を認め、又尿中 17-KS 値も上昇を示した。

文 献

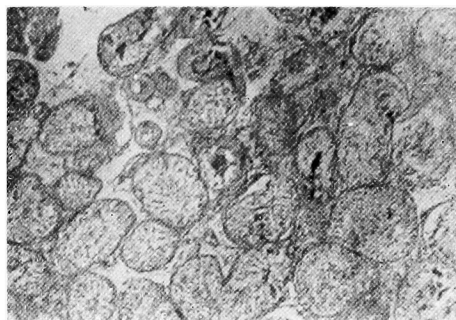
- 1) Engle, E. . 広島医学, 2: 219, 1949.
- 2) Koch, F. C. . J. of Urol., 41: 2, 1939.
- 3) Robert, V. Day : J. of Urol., 41: 2, 1939.
- 4) 石神 : 広島医学, 3: 7, 8, 1950.
- 5) Heller, C. G. & Nelson, W. O. : J. Clin. Endocrinol, 8: 345. 1948.
- 6) 落合 : 臨皮泌, 7: 803, 1953.
- 7) 志田 : 臨皮泌, 7: 803, 1953.
- 8) 志田 : ホと臨床, 1: 40, 1953.
- 9) Hagedorn, H. : 日独臨床, 6: March, 1954.
- 10) Schering, A. G. . 日独臨床, 6: March, 1954.
- 11) 志田 : ホと臨床, 3: 158, 1955.
- 12) 志田 : ホと臨床, 3: 52, 1955.
- 13) 石神 : 手術, 4: 1, 1950.

附図 1



症例 1. 23 才 類宦官症
精囊 X 線像 (治療前)

2



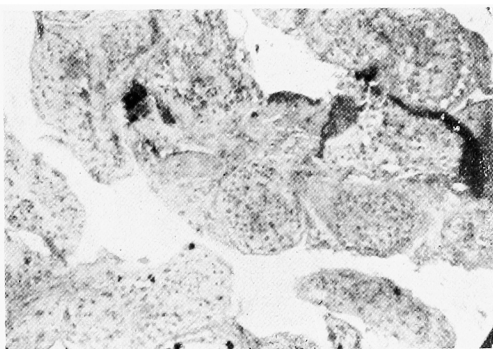
同 左
睾丸組織像

3



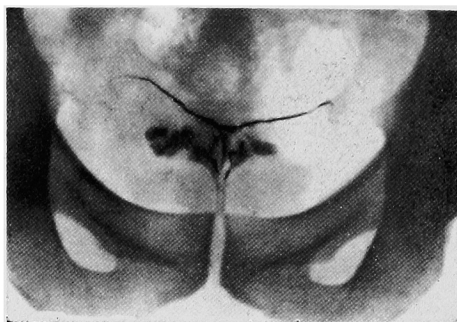
同上 治療 10 月後精囊 X 線像

4



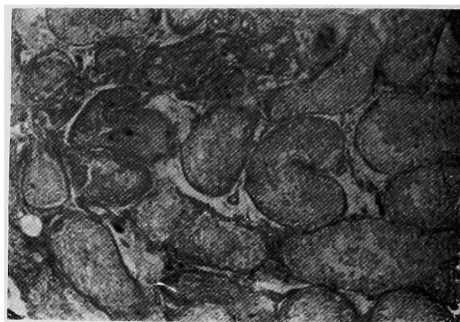
同左 睾丸組織像

5



症例 2. 34 才 睾丸萎縮症
精囊 X 線像 (治療前)

6



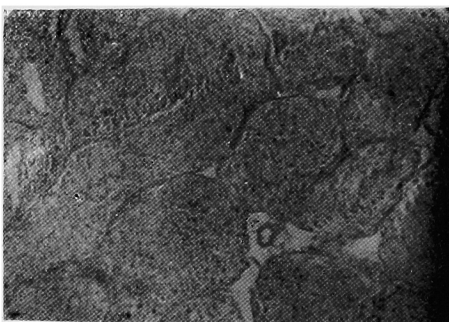
同左 睾丸組織像

7



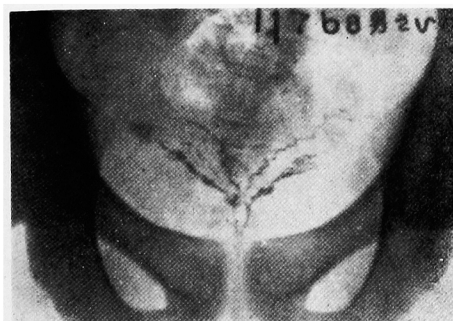
同上 治療 6 ヶ月後精囊 X 線像

8



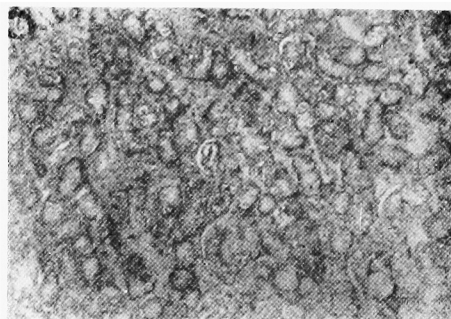
同左 睾丸組織像

9



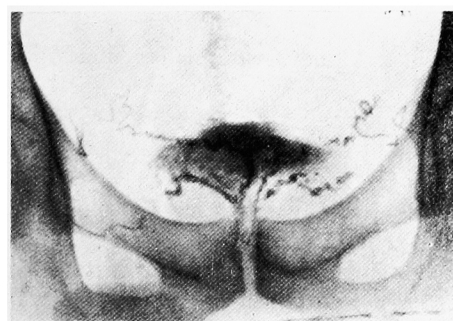
症例 3 26才 類宦官症
精囊 X 線像 (治療前)

10



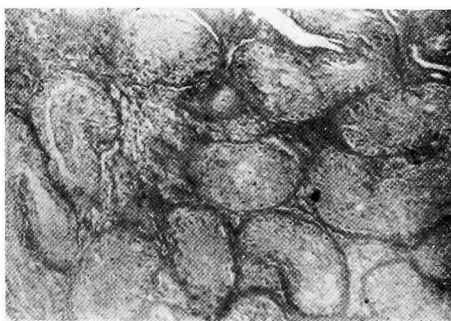
同左 睾丸組織像

11



同上 治療4ヶ月後精囊 X 線像

12



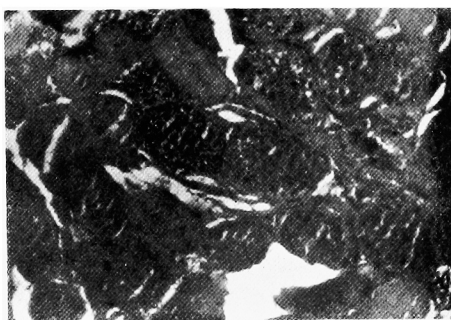
同左 睾丸組織像

13



症例 4 34才 無精子症 (原爆被災)
(治療前)

14



同左 睾丸組織像