

男子不妊症に対する経口男性ホルモン剤 Mesterolone の効果について

東北大学医学部泌尿器科学教室（主任：矢野仙太郎教授）

白 井 将 文*
竹 内 睦 男**
佐々木 桂 一**

EFFECT OF MESTEROLONE ON MALE STERILITY

Masafumi SHIRAI, Mutsuo TAKEUCHI and Keiichi SASAKI

*From the Department of Urology, Tohoku University, School of Medicine, Sendai
(Director: Prof. S. Shishito, M. D.)*

Oral administration of androgen has not been used extensively due to the weak androgenic and spermatogenic action as well as to side effect to the liver function. Recently, 1α -methyl- 5α -androstane- 17β -ol-3-one was developed. This androgen is said to be effective upon oral administration. The drug was administered to 40 men with oligospermia to study if there is any suppressive action on gonadotropin.

Administration of 30mg a day, total of 900~6,000mg increased the concentration of spermatozoa in 60%, and the rate of motility and number of motile spermatozoa in 47.5% and 50% respectively. Pregnancy developed in 4 cases. Findings suggestive of central inhibiting action of this drug were observed in 7. In 5 cases, azoospermia appeared after administration of 1,900~6,800 mg, while a decrease in number of motile spermatozoa was seen in 2 cases given 900 and 4900 mg respectively. Immediately after the discontinuation of the drug or during the marked decrease of motile spermatozoa, the urinary gonadotropin decreased remarkably. These findings suggest some central inhibiting action by this drug. In these cases with decrease of spermatozoa, increase was again noted after discontinuation of the drug for 2 to 5 months. Application of rebound phenomenon might make this drug even more useful.

はじめに

Mesterolone(1α -methyl- 5α -androstane- 17β -ol-3-one) は経口的に有効な androgen であり, 17α -methyltestosterone と同様 androgen 作用は弱い肝機能におよぼす影響はきわめて少ないと同時に中枢抑制作用もきわめて弱いことが明らかにされている^{1,2)}.

われわれは本剤を男子不妊症患者に投与し

精機能におよぼす影響を検索した結果きわめて有効な薬剤であることを認めており, その成績についてはすでに報告³⁾したが, そのご40例の乏精子症患者に本剤を投与し, その中枢抑制作用についても検討を加えたので報告する.

治療対象ならびに治療方法

1) 治療対象: 不妊を主訴として来院し当科不妊外来において男子不妊症と診断された者のうち, 乏精子症患者40例を無差別的に選び本剤の治療対象とした.

2) 投与方法: 1週間の禁欲後精液検査を施行して精液所見を確認し, 本剤を1日 30 mg 連日, 合計

* 講師

** 研究生

Table 1. 症例 (I)

症 例	年 令	治 療 前 精 液 所 見			投 与 量 ×10mg	治 療 後 精 液 所 見			判 定
		精 子 数 ×10 ⁴	運動率%	運動精子数 ×10 ⁴		精 子 数 ×10 ⁴	運動率%	運動精子数 ×10 ⁴	
1	33	400	48	192	100	600	33	198	—
2	35	400	19	76	200	600	17	102	—
3	29	2,100	57	1,197	190	5,200	64	3,328	卅
4	33	2,200	42	924	300	1,600	53	848	—
5	32	1,800	43	774	490	10,100	73	7,373	卅
6	35	1,200	62	747	90	3,600	64	2,304	卅
7	30	1,300	48	624	200	1,800	48	864	—
8	27	400	38	152	570	200	32	64	—
9	30	2,600	38	988	600	5,300	29	1,537	+
10	28	900	0	0	190	4,100	65	2,665	卅
11	29	5,300	38	2,014	100	5,100	62	3,162	卅
12	38	300	6	18	210	1,600	30	480	—
13	32	3,100	54	1,674	290	3,900	69	2,691	卅
14	34	4,800	68	3,264	100	3,800	71	2,698	—
15	30	1,100	51	561	220	2,100	53	1,113	—
16	28	400	29	116	200	1,300	45	585	—
17	36	3,100	52	1,612	220	3,400	59	2,006	—
18	23	2,700	46	1,242	100	5,800	69	4,002	卅
19	34	4,100	55	2,255	100	6,300	42	2,646	—
20	32	4,100	48	1,968	90	9,900	63	6,237	卅

卅：著効，卅：有効，+：若干有効

Table 2. 症例 (II)

症 例	年 令	治 療 前 精 液 所 見			投 与 量 ×10mg	治 療 後 精 液 所 見			判 定
		精 子 数 ×10 ⁴	運動率%	運動精子数 ×10 ⁴		精 子 数 ×10 ⁴	運動率%	運動精子数 ×10 ⁴	
21	30	200	10	20	300	400	30	120	—
22	31	2,200	36	792	200	3,200	46	1,472	+
23	28	600	42	252	100	3,600	73	2,628	卅
24	27	3,600	38	1,368	180	3,700	46	1,702	—
25	34	1,600	51	816	120	1,900	60	1,140	+
26	25	700	40	280	280	400	63	252	—
27	35	2,300	56	1,288	120	3,600	46	1,656	—
28	32	3,300	66	2,178	150	6,000	72	4,320	卅
29	26	2,700	66	1,782	120	4,800	62	2,976	卅
30	33	0	17	0	160	200	21	42	—
31	34	300	9	27	310	700	38	266	—
32	32	1,700	32	544	560	4,700	69	3,243	卅
33	27	600	21	126	360	1,200	33	396	—
34	30	1,800	63	1,134	180	5,600	66	3,696	卅
35	31	5,100	57	2,907	240	2,400	30	720	—
36	29	3,400	58	1,972	90	6,400	66	4,224	卅
37	33	100	2	2	180	1,000	24	240	—
38	38	2,900	33	957	240	3,100	55	1,705	+
39	29	1,200	49	588	160	2,300	71	1,633	卅
40	32	100	1	1	580	200	3	6	—

卅：著効，卅：有効，+：若干有効

900～6,000 mg を投与し、投与前後および投与中止をした患者については中止後の精液所見を比較検討した。

治療成績

1) 治療効果の判定基準：精子濃度については投与前と比較して精子数が 1 ml 当り 20×10^6 以上増加したものを著効、 10×10^6 以上 20×10^6 未満の増加を有効、 5×10^6 以上 10×10^6 未満を若干有効、 5×10^6 未満の増加ないし減少を示したものを無効と判定した。

つぎに運動率については投与前より 50% 以上増加したものを著効とし、30～49% を有効、10～29% を若干有効、10% 未満の増加ないし不変あるいは減少を示した症例を無効とした。

つぎに妊孕力の点より運動精子数(精子数×運動率)に対する効果の判定基準は投与前と比較して運動精子数が 20×10^6 以上増加したものを著効とし、 10×10^6 以上 20×10^6 未満の増加を有効、 5×10^6 以上 10×10^6 未満の増加を若干有効、 5×10^6 未満の増加ないしは不変または減少を示したものを無効と判定した。

以上のごとき判定基準にしたがって本剤の投与をおこなった40例の治療効果はつぎのごとくである。

2) 治療成績 (Table 1, 2)：まず精子濃度に対する効果についてみると Table 3 に示すごとく著効14例で35.0%，有効5例12.5%，若干有効5例12.5%，無効16例で40%であった。

つぎに運動率に対する効果は Table 4 のごとくで著効1例2.5%，有効3例7.5%，若干有効15例37.5%，無効21例52.5%で有効率47.5%であった。

Table 3. 精子濃度に対する効果

判 定	症 例 数
著 効	14 (35.0%)
有 効	5 (12.5%)
若 干 有 効	5 (12.5%)
無 効	16 (40.0%)

Table 4. 運動率に対する効果

判 定	症 例 数
著 効	1 (2.5%)
有 効	3 (7.5%)
若 干 有 効	15 (37.5%)
無 効	21 (52.5%)

Table 5. 運動精子数に対する効果

判 定	症 例 数
著 効	10 (25.0%)
有 効	5 (12.5%)
若 干 有 効	5 (12.5%)
無 効	20 (50.0%)

Table 6. 妊娠成立症例

症例	年令	精 液 所 見	治療前	妊娠時	判定
3	29	精 子 数 ($\times 10^4$)	2,100	5,200	(卅)
		運 動 率 (%)	57	64	(一)
		運動精子数 ($\times 10^4$)	1,197	3,328	(卅)
8	27	精 子 数 ($\times 10^4$)	400	200	(一)
		運 動 率 (%)	38	32	(一)
		運動精子数 ($\times 10^4$)	152	64	(一)
19	34	精 子 数 ($\times 10^4$)	4,100	6,300	(卅)
		運 動 率 (%)	55	42	(一)
		運動精子数 ($\times 10^4$)	2,255	2,646	(一)
36	29	精 子 数 ($\times 10^4$)	3,400	6,400	(卅)
		運 動 率 (%)	58	66	(一)
		運動精子数 ($\times 10^4$)	1,972	4,224	(卅)

つぎに妊孕力の点より運動精子数に対する治療効果についてみると、著効10例25.0%，有効5例12.5%，若干有効5例12.5%，無効20例50.0%であった (Table 5)。

これら40例の乏精子症患者のうち妊娠の成立がみられたものは症例3, 8, 19, 36の4例である。これら妊娠成功例の治療前と妊娠が成立したと推定される前後の精液所見を比較検討してみると Table 6 に示すごとく運動精子数に対する効果が著効と判定されたものの2例、無効と判定されたものの2例に妊娠が成立している。

つぎに中枢抑制作用についてみると40例中7例に中枢抑制効果と思われる所見が得られた。すなわち本剤投与経過中に症例5においては1 ml あたりの運動精子数が 49×10^6 、症例36は 11×10^6 減少し、症例8, 30, 31, 37, 40の5例は無精子状態となった。しかしいずれの症例も2ヵ月から5ヵ月間の休薬により精子の再出現あるいは増加を認めている (Table 1, 2)。これら精子数の高度減少を示した7例の休薬開始直後の尿中 gonadotropin を測定してみると Table 7 に示すごとく1例をのぞいていずれも著明な減少が認められ中枢が抑制されていることがわかった。なお gona-

Table 7. 精子数の高度減少を示した症例の尿中 gonadotropin 測定値

症 例	F S H	L H
5	807	7.27
8	undeterminable*	undeterminable*
30	"	"
31	"	"
36	167	"
37	undeterminable*	"
40	"	1.887

* 測定不能なぐらいに低下

dotropin の測定法は FSH は Steelman-Pohley 法⁴⁾, LH は Parlow 九嶋変法⁵⁾ によった.

考 按

Mesterolone の臨床治療成績についてみると, Schirren⁶⁾ は後天性の Leydig 細胞不全による男子不妊症あるいはインポテンスの12症例に本剤を1日20mg, 4週間以上投与し, 精液中の果糖は全例正常値まで増加し, 精子数は6例に増加がみられたと述べている. また高田ら⁷⁾ は無精子症5例, 乏精子症9例, 類宦官症1例, Klinefelter 症候群1例, 性交不全症4例に本剤1日30mg, 30日間を1クールとして投与したところ無精子症, 類宦官症, Klinefelter 症候群ではほとんど効果がみられず, 乏精子症では射精量の増加, 精子数の増加, ことに運動率の改善をみ, 性交不全症例では効果不明であったと述べている. また小松ら⁸⁾ は13例の男子性腺不全患者と12例の造精機能障害患者に本剤を1日30mg ないし60mg 投与した結果男子性腺不全患者に対しては著効1例, 有効4例, やや有効6例, 無効1例, 不明1例であり, 造精機能障害患者に対しては有効1例, やや有効1例, 無効7例, 不明3例であったと報告している.

われわれの成績では mesterolone 1日30mg 総量900~6,000mg の投与により精子濃度に対しては60%に有効, 運動率および運動精子数に対してはそれぞれ47.5%, 50.0%有効であり, 4例に妊娠の成立をみた.

つぎに本剤の中枢抑制作用について Neumann ら⁹⁾ は実験的に gonadotropin 分泌抑制を睾丸機能抑制, 排卵抑制などで検討した結果, 皮下投与した場合は testosterone propionate と同程度認められるが, 経口投与では中枢抑制作用をおこすには17 α -methyltestosterone の10倍量を必要としたと述べている. また Laschet ら¹⁰⁾ も除睾術を受けた男性や閉経後の婦人の

ような hypergonadotropic な状態にあるものに対して本剤を1日60mg, 10ヵ月間も投与したがなんら gonadotropin 分泌抑制効果を認めなかったと述べているが, 自験例においては7例に中枢抑制作用と思われる所見が得られた. すなわち5例は1,900~6,800mg の投与により無精子状態となり, 2例は900mg, 4,900mg の投与により, それぞれ 11×10^3 , 49×10^3 の運動精子数の減少がみられ, 休業直後, すなわち高度減少時直後の尿中 gonadotropin 排泄量を測定してみると1例を除いていずれも著明に減少していることがわかった. 以上のことより本剤は諸家が述べているごとく中枢抑制作用が全く認められないということはなく, ある程度有するものと考えねばならない. またこれら精子数の減少した症例も2~5ヵ月間の休業により増加が認められることより, このような rebound phenomenon を利用する治療法も考えられ, 実際に酒徳ら¹¹⁾ は rebound させることを目的として8例の乏精子症患者に本剤を投与したところ5例に効果を認めており mesterolone はこのような治療法にじゅうぶん役立つ薬剤であることを認めている.

このように本剤を使用する場合には常に中枢抑制効果をじゅうぶんに考慮し, 精液の状態や gonadotropin の状態に注意しながら使用する必要がある.

む す び

不妊を主訴として来院し当科不妊外来で男子不妊症と診断された患者のうち今回は中枢抑制効果をみる目的で乏精子症患者のみ40例を無差別的に選び mesterolone 1日30mg 連日, 総量900~6,000mg を投与したところ精子濃度に対しては60.0%に有効, 運動率および運動精子数に対してはそれぞれ47.5%, 50.0%に有効であり4例に妊娠の成立をみた. いっぽう中枢抑制効果は7例にみられ, これらの症例の尿中 gonadotropin 排泄量は1例をのぞいていずれも著明な減少を示した. しかしこれら精子数の減少を示した症例も2~5ヵ月間の休業により精子数の増加がみられ rebound phenomenon が認められた.

(稿を終るにのぞみご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師宍戸仙太郎教授に心より感謝いたします. また尿中 gonadotropin 分画測定にさいし種々ご協力くださいました秋田大学医学部産婦人科学教室福島峰子助教授に感謝いたします. なお本論文の要旨は第15回日本不妊学会総会において発表した.)

文 献

- 1) Schirren, C.: Neue Ergebnisse der Andrologie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 569, 1965.
- 2) Schirren, C.: Zschr. Urol. **58**, 541, 1965.
- 3) 竹内陸男・ほか：日不妊会誌, **15**: 139, 1970.
- 4) Steelman, S.L. & Pohley, F.M.: Endocrinol., **53**: 604, 1953.
- 5) 九嶋勝司・福島峰子：ホと臨, **14**: 791, 1966.
- 6) Schirren, C.: Arzneimittelforschung, **16**(4): 463, 1966.
- 7) 高田元敬・ほか：西日泌尿, **31**: 278, 1969.
- 8) 小松洋輔・ほか：泌尿紀要, **15**: 663, 1969.
- 9) Neumann, F. et al.: Arzneimittelforschung, **16**(4): 455, 1966.
- 10) Laschet, U. et al.: Arzneimittelforschung, **16**(4): 469, 1966.
- 11) 酒徳治三郎・ほか：薬物療法, **1**: 1079, 1968.
(1972年3月28日特別掲載受付)