

特発性男子不妊症に対する HCG-HMG 併用療法について

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

水谷 雅巳・森山 浩之
三田 憲明・藤原 英祐
山崎 彰彦・米田 健二
相模 浩二COMBINED ADMINISTRATION OF HUMAN CHORIONIC
GONADOTROPIN AND HUMAN MENOPAUSAL
GONADOTROPIN TO IDIOPATHIC MALE INFERTILITYMasami MIZUTANI, Hiroyuki MORIYAMA,
Noriaki SANDA, Eisuke FUJIWARA, Akihiko YAMASAKI,
Kenji YONEDA and Koji SAGAMI*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director: Prof. H. Nihira)*

Clinical experiences of HCG-HMG therapy for 56 cases of idiopathic male infertility were studied. Serum levels of LH, FSH and testosterone were measured before therapy. Sperm density improved in 25% of all cases. In the low FSH group, sperm density showed a high rate of improvement. The basal FSH was the best indicator to predict the prognosis of fertility. Additional measurements of LH and FSH response to GnRH gave further information on the prospect of fertility.

Key words: Idiopathic male infertility, HCG-HMG therapy

緒 言

不妊をきたす男性側因子はきわめて多岐にわたっている。しかし臨床的に認められる男子不妊症の大部分はその病因を明らかにできない、いわゆる特発性不妊である。著者は前報にて特発性男子不妊症に対し human chorionic gonadotropin (HCG), human menopausal gonadotropin (HMG) の併用を試み、両剤の投与量と妊娠性の予後との関係、および内分泌環境に及ぼす影響について報告した¹⁾。今回は HCG-HMG 療法の適応決定を目的とし、治療前の内分泌動態と妊娠性の予後との関係を検討した成績を述べる。

対象および方法

対象は1981年10月から1984年12月の間に広島大学医

学部附属病院泌尿器科で診察した特発性男子不妊症の56例である。56例中27例に HCG (ゴナドトロピン 帝国臓器) 1,000 IU, HMG (パーゴナル 帝国臓器) 75 IU を、12例に HCG 1,000 IU, HMG 150 IU を、17例に HCG 2,000 IU および HMG 150 IU をそれぞれ週1回の筋肉内注射で連続12週以上投与した。治療前後に精子数濃度を算定し、1,000万/ml 以上の増加を認めた症例を有効と判定した。

精子数濃度の算定は5日間以上の禁欲後に、用手法をより得られた精液を白血球算定用メランジュールを用いて行なった。治療前の血中 testosterone, LH, FSH を以下の方法で測定するとともに、症例の一部に LH-RH 負荷試験を行ない治療効果と内分泌動態との関係について検討した。

1. 血中 testosterone の測定

血清 1 ml をエーテルで抽出後に、T-11 α -hemi-

succinate-BSA を抗原として得られた抗体を使用して測定した。

2. 血中 LH および FSH の測定

第1ラジオアイソトープ社製キットによる RIA 2 抗原法で測定した。

3. LH-RH 負荷試験

FSH 基礎値が 6.1~14.5 mIU/ml の症例を対象としたが、治療前に施行できたのは4例であった。早朝空腹時に採血した後に合成 LH-RH 100 μ g を静注して15, 30, 60, 90, 120分後に採血し、LH と FSH を RIA 2 抗体法で測定した。

結 果

1. 治療前の精子数濃度

精子数 $10 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$ のものを軽度乏精子症、 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満を高度乏精子症、精子がまったく認められない症例を無精子症とすると、軽度乏精子症は18

例 (32%)、高度乏精子症は20例 (36%)、無精子症は18例 (32%) であった。治療後に精子数濃度が 1,000 万/ml 以上増加した有効例は、全体でみると56例中14例 (25%) であった。治療前の精子数濃度別にみると有効例の割合は軽度乏精子症では33%、高度乏精子症では40%で、無精子症群に有効例はみられなかった。

2. 治療前血中ホルモン値と妊娠性の予後

血中 testosterone 値は有効群と無効群との間に差がみられないが、LH と FSH については有効群に低値を示す傾向がみられた。この傾向は FSH においてより明確であるが、統計学的には有意差を認めない (Fig. 1)。妊娠能を有する正常男子20例 (25~35歳) について同様の方法で測定した血中 FSH 値は 10.3 ± 4.2 mIU/ml であり、Mean $\pm$ SD を中心に3群、すなわち FSH 値が 6.1 mIU/ml 未満の低値群、6.1~14.5 mIU/ml の標準値群、14.5 mIU/ml 以上の高値群に分類して有効率を検討した (Fig. 2)。

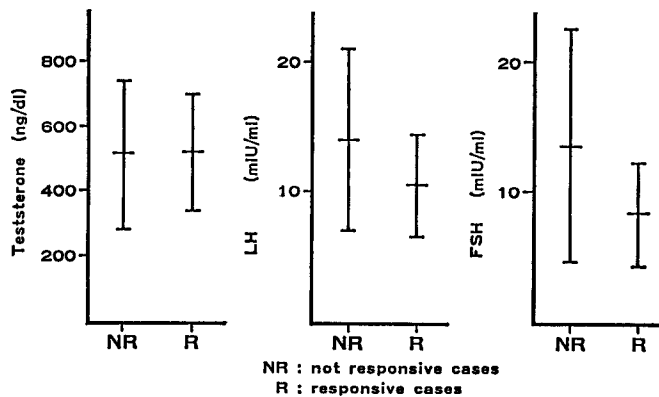


Fig. 1. Pre-treatment hormone levels in responsive and not responsive cases to HCG/HMG therapy

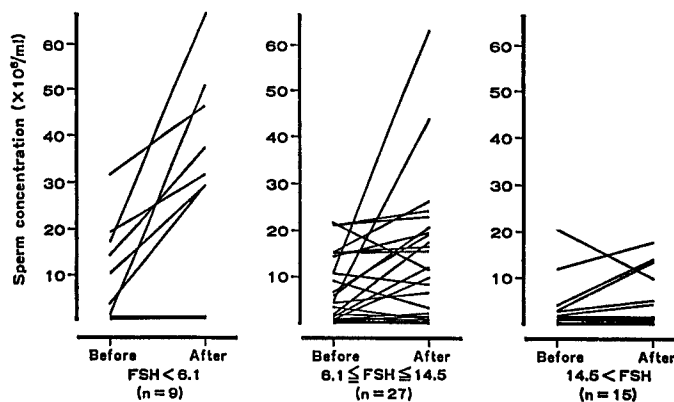


Fig. 2. Changes of sperm concentration by HCG/HMG therapy

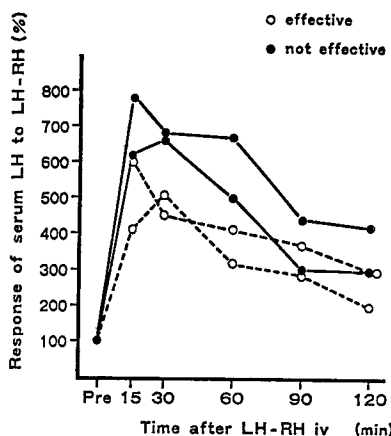


Fig. 3. LH responses to LH-RH in effective and not effective cases

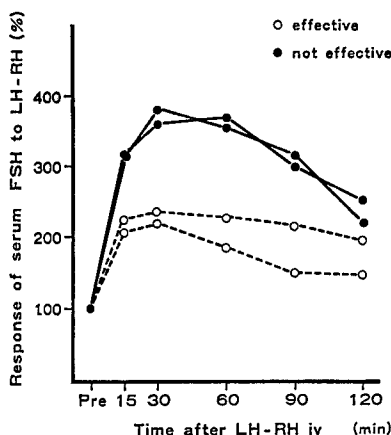


Fig. 4. FSH responses to LH-RH in effective and not effective cases

低値群では9例中7例(78%)が有効、3例に妊娠が成立した。逆に高値群では15例中1例(7%)にのみ軽度改善がみられた。標準値群は27例中6例(22%)に有効を認め、2例に妊娠が成立した。以上の結果からFSH値による予後推測がある程度可能であることがわかった。しかし中間の成績を示した標準値群が症例の約半数を占めており、この中から適応症例を選択することを目的として可能な4例にLH-RH負荷試験を行なった。

3. LH-RH 負荷試験と予後

標準値群(FSH: 6.1~14.5 mIU/ml)のうち4例にLH-RH負荷試験を行ない、LHとFSHを経時的に測定した。LH、FSHともに有効例では反応が相対的に悪く、特にFSHで明らかな差がみられた(Fig. 3, 4)。症例は少ないが、FSHの最高値が

3倍以上に増加した症例ではHCG-HMG療法の予後は不良と推測できる。

4. HCG, HMG 各薬剤量と治療効果

今回はHCG 2,000 IU, HMG 150 IUのグループを追加して検討したが、投与量による効果の差はみられなかった。

5. 妊娠成立例の経過

妊娠が成立したのは有効14例中の5例で、1例は5カ月で流産した。いずれの症例も妊娠成立と同時に治療を中止したが、その後に精液検査を行ないえたのは3例である。この全例が $50 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の精子数濃度を示し、治療中止後に減少する傾向はみられなかった。

考 察

今回、治療の対象とした男子不妊症はKlinefelter症候群のようなhypergonadotropic hypogonadismや、ゴナドトロピン欠損症のごときhypogonadotropic hypogonadismと異なり、normogonadotropic infertilityと称されるものである。ゴナドトロピン分泌障害にともなう睪丸機能不全症に対するHCG-HMG併用療法は、すでに高く評価されている²⁾。

またnormogonadotropic infertilityの中でもrelative hypogonadotropic infertilityに分類されるものは、HCG-HMG併用療法の効果が充分期待できると報告されている³⁾。著者もretrospectiveに検討した結果、治療前の血中LH、FSH値が低い症例に有効例が多く、特にFSHで強い傾向がみられた。著者の施設で測定した妊娠能を有する正常男子の血中FSHの平均値および標準偏差は $10.3 \pm 4.1 \text{ mIU/ml}$ であり、6.1~14.5 mIU/mlを標準値とした⁴⁾。

今回の検討において標準値以下の症例では78%の有効率を示し、逆に標準値以上ではわずか7%に軽度改善が得られたのみである。血中FSH値が睪丸組織像によく反映することはすでに報告されているが、LH-RH負荷試験を行なうことによってrelative hypergonadotropic infertilityを除外することが可能となる。

次は、薬剤投与期間の問題であるが、治療開始から12週の時点で無効であった症例は、その後治療を継続しても改善がみられなかった。一方、有効例では6カ月以内に精子数濃度が最高に達しており、それ以上の改善は認められなかった。また著効例では治療中止後もほぼ最高値の精子数を維持していた。妊娠が成立した場合にHCG単独の維持療法が必要であるという意見もあるが⁵⁾、著者の経験では維持療法は不要と考

えられた。

結 語

1. 血中 LH, FSH 測定, および LH-RH 負荷試験によって, HCG-HMG 療法の適否を決定することができた. すなわち (1) LH, FSH が低値である症例が本治療法の適応となる. 逆に高値を示した場合, その効果は期待できない. (2) LH, FSH が標準値の場合には, LH-RH 負荷試験によって relative hypergonadotropic group と relative hypogonadotropic group に分類することができ, relative hypogonadotropic group において良好な反応が得られた.

2. 治療効果を得るためには, 3 カ月以上の薬剤投与が必要である. また 6 カ月間投与して精子数濃度に改善がない症例は, 他の治療に移行するのがよい.

3. 妊娠成立症例を含む著効例では, 治療中止後 1 年以上経過しても精子数の減少はみられなかった.

文 献

1) 安川明廣・中原 満・久米 隆・室本哲男・水谷

雅巳: 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

2) 岩動孝一郎: Gonadotropin deficiency による男子 hypogonadism 症例に対する hCG/hMG 併用療法についての検討. 日不妊会誌 28: 189 ~ 196, 1983

3) Vermeulen A: Hormonal treatment of male infertility. In Aspects of Male Infertility (Edited by White, R. de Vele), pp.210~219, Williams & Wilkins, Baltimore, 1982

4) 安川明廣・中原 満・中野 博・大江一彦: 男子不妊症の内分泌動態. 泌尿紀要 28: 485~491, 1983

5) Glezerman M and Lunenfeld B: Treatment of male infertility. In Disturbances in Male Fertility (Edited by Bandhauer, K. and Frick, J.), pp. 287~300, Springer-Verlag, Berlin, 1982

(1985年12月26日受付)