

厚生科学研究補助金（子ども家庭総合研究事業）
分担研究報告書

男性不妊の実態及び治療等に関する研究
男性不妊のホルモン療法について

研究協力者 石川博通 東京歯科大学市川総合病院泌尿器科助教授

研究要旨

参加 10 施設のホルモン療法の成績について検討した。1997 年および 1998 年の 2 年間に 49 例に対してホルモン療法が行われており、投与薬剤の内訳はクエン酸クロミフェン 50mg 19 例（28～40 歳、平均 31.2 歳）クエン酸クロミフェン 25mg 24 例（28～47 歳、平均 33.5 歳）、hCG および hMG 5 例（22～46 歳、平均 31.8 歳）テストステロン 1 例（30 歳）という結果であった。投与例の多かったクエン酸クロミフェンの治療成績は以下のごとくであった。すなわち精液所見をみると、精子濃度は 50mg 及び 25mg 投与の両群で投与後有意に増加していた。精子運動率は 50mg 投与群で投与後有意な増加がみられた。血清ホルモン値に関しては、LH および FSH 値が両群において投与後有意に上昇しており、テストステロン値は 25mg 投与群で上昇していた。妊娠は hCG-hMG 投与群で 1 例、クエン酸クロミフェン投与群で 6 例（50mg 3 例、25mg 3 例）が確認された。

A 研究目的

ここまで男性不妊の研究状況、男性不妊の原因および患者の受診状況等に関して検討を行い、その成果を報告してきた。今回は参加 10 施設における治療状況を調査し、各研究協力者がそれぞれひとつの治療法の成績について詳細に検討した。この結果から男性不妊患者個々におけるより合理的な治療法を導きだすことを目的とした。

B 研究方法

本研究ではホルモン療法について各施設の調査結果を分析した。

1、調査表の配布

各施設に調査表を配布して、(1) 使用薬

剤、(2) 治療前後の精液所見（精子濃度、精子運動率、精子奇形率、精液量）、(3) 治療前後の血清ホルモン値（LH、FSH、プロラクチン、テストステロン）および(4) 妊娠の有無について記載するように依頼した。

2、対象患者

1997 年および 1998 年の 2 年間にホルモン療法を行った患者のうち、以下の条件を満たすものを対象とした。(1) 過去 4 ヶ月以内に不妊症に関して薬物療法を受けていない患者、(2) 配偶者に産婦人科的異常のない患者、(3) 3 ヶ月以上ホルモン治療を続けられた患者

3、統計学的分析

統計学的分析には t - 検定を用いた。

C 研究結果

1、使用薬剤

参加施設全体で 49 例に対してホルモン療法が行われた。投与された薬剤およびその例数は、クエン酸クロミフェンが 43 例（50mg 19 例、25mg 24 例）、hCG および hMG が 5 例、テストステロンが 1 例という結果であった。

2、治療前後の精液所見の変動

クエン酸クロミフェン投与群について検討した結果以下のような成績であった。50mg 投与群では、精子濃度 $9.54 \pm 12.97 \times 10^6 / \text{ml}$ から $46.34 \pm 60.97 \times 10^6 / \text{ml}$ に、精子運動率は $29.92 \pm 10.88\%$ から $46.00 \pm 18.96\%$ に変動した。また精子奇形率は $33.77 \pm 22.05\%$ から $34.77 \pm 19.74\%$ に、精液量は $3.74 \pm 2.08\text{ml}$ から $3.33 \pm 1.52\text{ml}$ になった。精子濃度 ($p < 0.01$) および精子運動率 ($p < 0.005$) は治療後有意に増加した。

25mg 投与群では、精子濃度は $29.15 \pm 27.45 \times 10^6 / \text{ml}$ から $40.14 \pm 39.89 \times 10^6 / \text{ml}$ に、精子運動率は $32.33 \pm 18.40\%$ から $36.91 \pm 21.80\%$ になった。また精子奇形率は $36.17 \pm 24.49\%$ から $32.39 \pm 25.49\%$ に、精液量は $3.27 \pm 1.42\text{ml}$ から $3.13 \pm 1.31\text{ml}$ になった。精子濃度は、治療後有意に増加していた ($p < 0.05$)。

3、治療前後のホルモン値の変動

クエン酸クロミフェン投与群について検討した結果以下のような成績であった。50mg 投与群での治療前の LH, FSH 値は、 $3.71 \pm 2.23\text{mIU} / \text{ml}$ および $5.15 \pm 1.94\text{mIU} / \text{ml}$ であり、治療後はそれぞれ $10.55 \pm 4.20\text{mIU} / \text{ml}$ および $13.98 \pm 6.44\text{mIU} / \text{ml}$ となり有意に増加していた

($p < 0.005$)。プロラクチン、テストステロン値は $15.15 \pm 5.85\text{ng} / \text{ml}$ および $4.49 \pm 1.36\text{ng} / \text{ml}$ からそれぞれ $10.73 \pm 7.11\text{ng} / \text{ml}$ および $10.99 \pm 11.21\text{ng} / \text{ml}$ になったが、有意差はなかった。

25mg 投与群の治療前の LH, FSH、テストステロン値は、 $3.14 \pm 1.60\text{mIU} / \text{ml}$ 、 $5.90 \pm 2.92\text{mIU} / \text{ml}$ 、 $4.45 \pm 1.26\text{ng} / \text{ml}$ であり、治療後それぞれ $5.99 \pm 3.50\text{mIU} / \text{ml}$ ($p < 0.05$)、 $9.40 \pm 6.29\text{mIU} / \text{ml}$ ($p < 0.01$)、 $6.50 \pm 2.20\text{ng} / \text{ml}$ ($p < 0.005$) と有意に増加した。またプロラクチン値は 12.07 ± 7.80 から 12.20 ± 10.99 と変動したが有意差はなかった。

4、妊娠成績

hCG hMG 投与群で 1 例の妊娠が認められた（妊娠率 20.0%）。クエン酸クロミフェン投与群では 50mg 群および 25mg 群で 3 例ずつの妊娠例があった（妊娠率 15.7% および 12.5%）。

D 考察

10 施設で行われた 49 例のホルモン療法のうち 43 例（87.8%）とほとんどの症例にクエン酸クロミフェンが使用されていた。これは各研究協力者が経験的に hCG, hMG を中心とした他の薬剤の治療成績が悪いこと認識しているためと思われる。このクエン酸クロミフェンは、視床下部のレセプタにおいてエストロゲンおよびアンドロゲンと競合することによって、負のフィードバック機構を阻害してゴナドトロピン分泌を刺激するものである。このため男性不妊患者に投与するとゴナドトロピンおよびアンドロゲン値が上昇する結果、精子形成能が促

進されるものと考えられる。今回の成績で妊娠率は、比較的良かったもの両投与群で精子濃度が投与後有意に増加し、50mg群では精子運動率も増加していた。これに加えて両投与群でのホルモン値も理論に合致した変動をみせた。このことから本剤は評価に値する薬剤と思われるため、今後症例を増やし年齢、精巣容量、治療前の精液所見および血清ホルモン値等をパラメータとした層別分析を行い、適応症例をより明確

にする必要があると考えられる。

E 結論

参加 10 施設で行われたホルモン療法について検討した結果クエン酸クロミフェン投与の有用性が確認された。適応症例について詳細に検討することが今後の課題である。