



## Oral clonidine advances advances spermatogenesis in oligozoospermic patients with spermatogenetic maturation arrest

|       |  |
|-------|--|
| メタデータ | 言語: Japanese<br>出版者: 浜松医科大学<br>公開日: 2013-08-27<br>キーワード (Ja):<br>キーワード (En):<br>作成者: 寺田, 央巳<br>メールアドレス:<br>所属: |
| URL   | <a href="http://hdl.handle.net/10271/307">http://hdl.handle.net/10271/307</a>                                  |

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

|       |   |         |             |
|-------|---|---------|-------------|
| 学位記番号 | 医博論第 406号   | 学位授与年月日 | 平成17年10月21日 |
| 氏名    | 寺田 央 巳  |         |             |
| 論文題目  | Oral clonidine advances advances spermatogenesis in oligozoospermic patients with spermatogenetic maturation arrest<br>(クロニジンの経口投与は精子形成過程において成熟停止を来した乏精子症患者の造精機能を促進させる) |         |             |

博士(医学) 寺田 央 巳

## 論文題目

Oral clonidine advances spermatogenesis in oligozoospermic patients with spermatogenetic maturation arrest  
(クロニジンの経口投与は精子形成過程において成熟停止を来した乏精子症患者の造精機能を促進させる)

## 論文の内容の要旨

[はじめに]

造精機能障害は病理組織学的診断上、hypospermatogenesis、maturation arrest、およびSertolicele only syndromeに大別される。これらのうちhypospermatogenesisは造精過程の各段階の細胞が全体的に減少しているものであり、これまで内分泌療法などの薬物治療の対象とされてきた。一方、造精過程の細胞がある段階を境として、突然に成熟を停止してしまうmaturation arrestや造精過程の細胞が認められないSertoli cell only syndromeに対しては適切な治療法がなく、生殖補助医療(assisted reproductive technology: ART)に依存しているのが現状である。そこで、今回、maturation arrestを対象として、growth hormone(GH)分泌能を間接的に把握するため、GH刺激試験である塩酸クロニジン(clonidine)負荷試験を施行し、本負荷試験および精巣生検の病理組織学診断の結果からarrestの段階を推察するとともに、負荷試験に過大な反応を示した症例についてclonidineを用いた治療を行い、その治療効果についても検討した。

[材料ならびに方法]

GH刺激試験として $\alpha$ 2刺激薬であるclonidineを用いてmaturation arrest症例におけるGH分泌能と不妊症の関連性について検討した。浜松医科大学泌尿器科不妊外来で、男性不妊症と診断した10million/ml以下の乏精子症および無精子症のうち、病理組織学的診断がmaturation arrestを呈した症例で、負荷試験に対するinformed consentが得られた75例(乏精子症55例、無精子症20例)を対象にし、妊孕性の確認されている健康成人男性25例をコントロール群とした。clonidine負荷試験は、まず早朝空腹時に15分間の安静臥床後、負荷試験前の血圧測定をおこない、LH、FSH、testosterone、PRL、free-testosterone、TSH、DHEA、somatomedine C / insulin like growth factor I(SMC / IGF-I)、insulin like growth factor binding protein 3(IGFBP3)およびGH測定用の血液サンプルを採取した。さらに15分間安静臥床し、clonidine 0.015mgを経口投与し、負荷時、30、60、90、120分の血液サンプル採取と血圧測定を行った。対照試験としてL-arginine負荷試験をおこなった。なお、clonidine負荷試験に10倍以上の過大な反応を示した症例を対象に、informed consentを得た上で、経口的にclonidine 0.015mgを投与し、その治療効果についても検討した。

[結果]

対象症例のG-バンド法を用いた性染色体の分析結果は全例46XYであった。精巣容量は日本の男性の標準範囲内であり、精巣生検の病理組織学的診断はすべてmaturation arrestであった。内分泌検査の結果はすべて正常範囲内であった。負荷試験による血圧の低下は20mmHg以下と軽度であり、終了後30分以内に検査前値に復した。負荷試験の結果、無精子症20例と乏精子症14例は低反応であったが、乏精子症の41例はコントロール群より過大な反応を示した。これらの症例における病理組織学所見でarrestを示した段階がすべてlate stage(減数分裂以降でのarrest)であったことに注目し、これら41例に対し、経口clonidine治

療を行った結果、精子数が12-79million/mlまで増加するとともに運動率が有意に改善した。最終的に10例の妻において正常妊娠を確認した。他の31例は生殖補助医療(ART)が行われ、8例が配偶者間人工受精(AIH)、16例が卵細胞質内精子注入法(ICSI)により妊娠が確認された。

#### 〔考察〕

造精機能はおもにFSHとtestosteroneの刺激を必要とし、GHが思春期の導入において重要な役割を果たしているが、思春期以降の精子形成に対する役割については未だ議論の多いところである。精巣におけるGHの働きにはIGF-1の存在が必要であり、GHはSertoli細胞、secondary spermatocyte、early spermatidに存在するType-1 IGF-I receptorを介してIGF-Iの産生を促進しbinding proteinとともにLeydig cellに存在するLH-receptorの増幅作用を起こすことが判明した。これはGH欠乏時にhCGが刺激され、cAMPを介したLH surgeを起こし、Leydig細胞におけるsteroidgenesisを制御していることから理解されている。特にcAMPは減数分裂後のgerm cellの分化に重要である。一方でGHはFSHとは相乗的に働く。このFSHの作用は、inhibin、FSH-receptor数、cAMPの反応により制御されSertoli細胞を介した精細管の成熟を促進して、GHとともに造精機能の導入および維持を行うと考えられる。以上から、clonidineに対する過大な反応を示すことは、late stageでarrestを起こした症例において、GHもしくはGH-RHシステムに若干の障害が起こしている可能性が示唆され、これらの症例においては、経口clonidine治療法により精子濃度および精子運動性の改善が期待される。さらに精子細胞の成熟の過程においてはGHが造精機能、特に減数分裂期において重要な働きを担っていることが示唆される。

#### 〔結論〕

精細胞の成熟過程においてGHは造精機能に必要である。clonidine負荷試験は、精巣生検を行わなくてもGHに対する反応性から造精機能障害の段階が推察できるとともに、本剤を用いた治療が有効と考えられる男性不妊症患者の判定を可能にする有用な検査である。治療効果としては、clonidine負荷試験に過大な反応を示した症例において精子数の増加と運動率の改善が期待される。

## 論文審査の結果の要旨

造精機能障害は病理組織学的診断上、hypospermatogenesis、maturation arrestおよびSertoli cell only syndromeに大別される。これらのうちhypospermatogenesisは造精過程の各段階の細胞が全体的に減少しているものであり、これまで内分泌療法などの薬物治療の対象とされてきた。一方、造精過程の細胞がある段階を境として、突然に成熟を停止してしまうmaturation arrestや造精過程の細胞が認められないSertoli cell only syndromeに対しては適切な治療法がなく、生殖補助医療(assisted reproductive technology: ART)に依存しているのが現状である。申請者らは、maturation arrestを対象として、growth hormone (GH)分泌能を間接的に把握するため、GH刺激試験である塩酸クロニジン(clonidine)負荷試験を施行した。また本負荷試験および精巣生検の病理組織学診断の結果からarrestの段階を特定するとともに、負荷試験に過大な反応を示した症例についてclonidineを用いた治療を行い、その治療効果についても検討した。

申請者らは以下の結果を得た。

- (1) 対象症例のG-バンド法を用いた性染色体の分析結果は全例46XYであった。また内分泌検査の結果はすべて正常範囲内であった。
- (2) 精巣容量は日本の男性の標準範囲内であり、精巣生検の病理組織学的診断はすべてJohanson's score count 12のmaturation arrestであった。
- (3) clonidine負荷試験の結果、無精子症症例20例と乏精子症14例は低反応であったが、乏精子症の41例は投与後60分で血中GHが10mg/ml以上の良好な反応を示した。
- (4) これらの症例における病理組織学所見でarrestを示した段階がすべてlate stage(減数分裂以降でのarrest)であったことに注目し、これら41例に対し、経口clonidine治療を行った結果、精子数が12-79million/mlまで増加するとともに運動率が有意に改善した。
- (5) clonidineに良好な反応を示した41例中10例において自然妊娠を確認した。他の31例は生殖補助医療(ART)が行われ、8例が配偶者間人工受精(AIH)、16例が卵細胞質内精子注入法(ICSI)により妊娠が確認された。

以上の結果から注目すべき点として3つが挙げられる。第1に精細胞の成熟過程においてGHは造精機能に必要であると考えられること、第2にclonidine負荷試験は、精巣生検を行わなくてもGHに対する反応性から造精機能障害の段階が推察できること、同時に、本剤を用いた治療が有効と考えられる男性不妊症患者の選定に有用な検査であること、第3に治療効果として、clonidine負荷試験に過大な反応を示した症例において精子数の増加と運動率の改善が期待されることを示したことである。これらの点から本研究は、重要な報告といえる。

この研究に対し、審査委員会は次のような質問を行った。

- 1)  $\alpha$ 受容体刺激薬であるclonidineを用いた理由と、その作用機序について
- 2) 精巣におけるGHの作用機序について
- 3) clonidine負荷試験によりGHの欠損症の鑑別が可能か否かについて
- 4) 精子数の基準値と測定回数について
- 5) clonidine負荷試験に対する反応性の有意差、検定法、反応時間について
- 6) clonidine負荷試験に対するGH反応の中間群の存在について
- 7) Early arrestでは反応性が低く、late arrestでは反応性が高くなる理由について
- 8) clonidine治療後による血中GH, IGF-1値の変動と、治療効果判定について
- 9) arginine負荷試験におけるarginine投与量について
- 10) clonidine治療後の精漿中のGH, IGF-1濃度について
- 11) GHの継続治療、継続期間と治療効果の関連について
- 12) 治療中止症例における精子数の変化について
- 13) 治療効果について証明法、たとえば精巣病理組織変化等について
- 14) 治療後の精子数の増加と、妊娠可能な精子数について

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 金 山 尚 裕  
副査 右 藤 文 彦 副査 中 村 浩 淑