

筋力増強目的のサプリメントに含まれたテストステロンによる無精子症の1例

A Case of Azoospermia Caused by Exogenous Testosterone Contained in Muscle-Building Supplements

北山 玲子¹ 片野美菜子¹ 中川 亮¹ 中野 瑛理¹ 藤田 裕彰¹
岸田 達朗¹ 黒田晋之介² 竹島 徹平² 田中 雄大¹

REIKO KITAYAMA¹, MINAKO KATANO¹, RYO NAKAGAWA¹, ERI NAKANO¹, HIROAKI FUJITA¹, TATSURO KISHIDA¹,
SHINNOSUKE KURODA², TEPPEI TAKESHIMA², YUDAI TANAKA¹

¹Medical Park Shonan, 1-24-7 Shonandai, Fujisawa, Kanagawa 252-0804, Japan

²Department of Urology, Reproduction Center, Yokohama City University Medical Center, 4-57 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama, Kanagawa 232-0024, Japan

要旨:症例は21歳男性。不妊期間は3ヶ月だが、妻が41才と高齢のため、妊検査を希望して夫婦で不妊外来を受診した。スクリーニングの精液検査で高度乏精子症を認め、体外受精を開始したが、採卵当日の精液中に精子を認めず未受精卵凍結となった。その後男性不妊外来を受診し、精巣萎縮、精索静脈瘤 grade3、高テストステロン血症、低ゴナドトロピン血症を認めた。さらに問診で、筋力増強目的に複数のサプリメントを海外から個人輸入しており、このうちの一つにテストステロンが含まれていたことが判明した。そこで、テストステロン含有のサプリメントを中止し、その他のサプリメントの摂取量も2~3割程度まで減量させたところ、およそ2ヶ月後に内分泌学的所見が正常化し、4ヶ月後には精液所見が正常化したため、サプリメントに含まれていたテストステロンによる造精機能障害であったと考えられた。インターネットを介して海外製のサプリメントを入手することが容易な時代であり、副作用について知識がないままの安易な使用が懸念される。また、内服薬を誤ってもサプリメントは申告されない可能性がある。産婦人科医師は初診時に、妻のみならず夫にも詳細な問診を怠らないようにするとともに、サプリメントや健康食品の摂取についても確認することが望ましい。

キーワード:薬剤性造精機能障害, テストステロン, 無精子症

ABSTRACT: A couple visited our facility because of a three-month infertile period. The husband was a 21-year-old male, with an unremarkable medical history. Sperm analysis revealed severe oligozoospermia. The couple decided to undergo an in vitro fertilization program. Despite four oocytes being obtained in the first oocyte retrieval, no sperm was found and the unfertilized oocytes were frozen without ICSI. The husband was then referred to a male infertility clinic. Grade three testicular varix was found. A blood test showed a high testosterone level, and a detailed questionnaire revealed that the man loved muscle training and had taken many kinds of supplements for the purpose of body building. Most of them were imported products and one of the ingredients appeared to be testosterone. He stopped taking the supplement which contained testosterone, and cut intake of the other supplements down to 20 to 30% of previous levels. His hormone level improved about two months later and his sperm count also dramatically increased four months after reducing supplement intake. We speculate that the supplements he was taking contained testosterone which would harm gonadotropin secretion. Today, it is possible to import all kinds of supplements via the internet without accurate knowledge of their contents. Also, patients tend not to tell doctors or nurses about supplement intake because they don't think of them as medication, rather as a kind of daily food. We would like to emphasize not to forget to ask not only about medication but also daily supplement practice.

Key words: drug-induced impaired spermatogenesis, testosterone, azoospermia

受付日: 2020年11月8日 / 受理日: 2020年12月10日

¹メディカルパーク湘南: 〒252-0804 神奈川県藤沢市湘南台1-24-7
TEL: 0466-41-0331 FAX: 0466-41-0332
e-mail: ktreiko3@gmail.com

²横浜市立大学附属市民総合医療センター 生殖医療センター泌尿器科

緒 言

本邦では、サプリメントの行政的な定義はなく、食品に分類されている。販売元の情報を頼りに「食品だから安全」という安易な意識で利用されることも多いと思われるが、副作用や安全性に関して情報が乏しい。また、海外から輸入されているサプリメントのなかには、日本国内では医薬品に分類される成分を含むものもある。今回、筋力増強目的に使用した海外製サプリメントにテストステロンが含まれており、可逆性の無精子症を呈した一例を経験したので報告する。

症 例

症例は21歳男性。身長178 cm、体重78 kg、ボディビルダー。既往歴および喫煙歴はない。2019年12月に結婚したが、妻が結婚時に41歳と高齢であった。2019年10月から2020年1月の間に妊娠努力を行ったが妊娠には至らず、早期の不妊検査を希望して2020年1月に夫婦で当院に受診した。初回の精液検査で精液量4.0 ml、精子数6個/全視野、運動精子数3個/全視野と高度乏精子症を認め、当院男性不妊外来で精査加療の方針となった。

妻は結婚以前に1回流産既往、2回中絶既往があった。女性因子の検査では、クラミジア抗体IgG(+/-)、IgA(+)以外に特記すべき異常を認めなかった。夫および妻に対してアジスロマイシン内服による治療を行った。アンチミュラー管ホルモン値は1.10 ng/mlだった。

高度乏精子症および妻の年齢より、ARTから開始する方針とした。男性不妊外来の初診までに期間があったため、先に採卵の希望があった。ICSIは可能と考え、クロミフェンおよびhMGによる排卵誘発を行い4個採卵したが、当日採取した精液内に精子を認めず、無精子症の所見であったため、未受精卵凍結となった。

2020年3月に男性不妊外来を初診した。問診にて、患者は週4回の高負荷の筋肉トレーニングを行っており、筋力増強目的にプロテイン、アミノ酸、クレアチン、マルチビタミン等多数のサプリメントを海外から輸入し摂取していることが判明した。身体所見では、精巣萎縮(精巣容積:右10 ml、左8 ml)および左精索静脈瘤grade3の所見があった。ビタミンE製剤および補中益気湯の内服が開始され、精子凍結を複数回行ってもICSIが困難であればTESEを検討する方針となった。その後行なわれた精子凍結では、初回は精子を認めず、2回目は精子数1個/全視野、3回目も精子を認めなかった。一方で、初診時の内分泌学的検査において、テストステロン23.8 ng/ml、E₂ 98.3 pg/ml、LH0.3 mIU/ml、FSH0.3 mIU/ml、

PRL17.5 ng/mlと、テストステロンおよびE₂の異常高値を認め、ゴナドトロピンは著しく抑制されていた。このため、摂取しているサプリメントにテストステロンやその他の蛋白同化ステロイドが含まれていると推測された。末梢血リンパ球による染色体Gバンド検査では46, XYだった。2回目の男性不妊外来受診時にサプリメントについて再度確認すると、このうちの一つにテストステロンが含まれていることが判明した。採血結果が伝えられ、サプリメントの減量・中止が指導された。

患者は全てのサプリメントの中止には当初は強い難色を示したが、妻が説得した結果、テストステロン含有のサプリメントを中止し、その他のサプリメントも摂取量をそれまでの2~3割程度までに減量した。減量開始1ヶ月後から徐々に精液所見の改善を認めた。4回目の精子凍結所見は、精液量5.2 ml、精子濃度 $0.2 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率100%であった。5回目の精子凍結所見は、精液量4.0 ml、精子濃度 $1.6 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率63%と、凍結精子を用いたICSIが可能と判断し、採卵再開の方針とした。2020年5月採卵(2回目)では、精液量2.8 ml、精子濃度 $1.7 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率29%にて、採卵1個に対し新鮮精子を用いてICSIを行い胚盤胞1個を得た。同時期に行った内分泌学的検査にて、テストステロン4.64 ng/ml、E₂ 27.9 pg/ml、LH2.18 mIU/ml、FSH1.38 mIU/ml、PRL7.6 ng/mlとテストステロン、E₂について著明な改善を認めた。また、それに伴ってFSH、LHの上昇を認めた(図1)。同年6月採卵(3回目)では精液量2.5 ml、精子濃度 $5 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率84%とさらに改善を認め、採卵3個に対しICSIで3個受精、2個の胚盤胞を得た。同年7月採卵(4回目)では、精液量1.6 ml、精子濃度 $36 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率83%と精液所見は正常化しており、採卵2個のうち未熟卵を除く1個に対しICSIを行い、胚盤胞1個を得た。治療経過中の精液所見の推移を別図に示す(図2)。同年8月、ホルモン補充周期にて凍結融解胚移植を行ったが着床に至らなかったため、今後は残りの凍結胚移植を継続する方針である。

考 察

本症例では、男性不妊の原因となる精索静脈瘤も併存していたが、筋力増強目的に摂取していた海外製サプリメントの減量に伴い精液所見が著明に改善したことから、サプリメントに含まれていたテストステロンにより造精機能障害をきたした事例であったと考えるべきであり、内分泌学的検査結果の推移もそれを裏付けている。

薬剤性造精機能障害をきたすものとして、抗がん剤、ホルモン剤(アンドロゲン、エストロゲン)、抗てんかん薬、

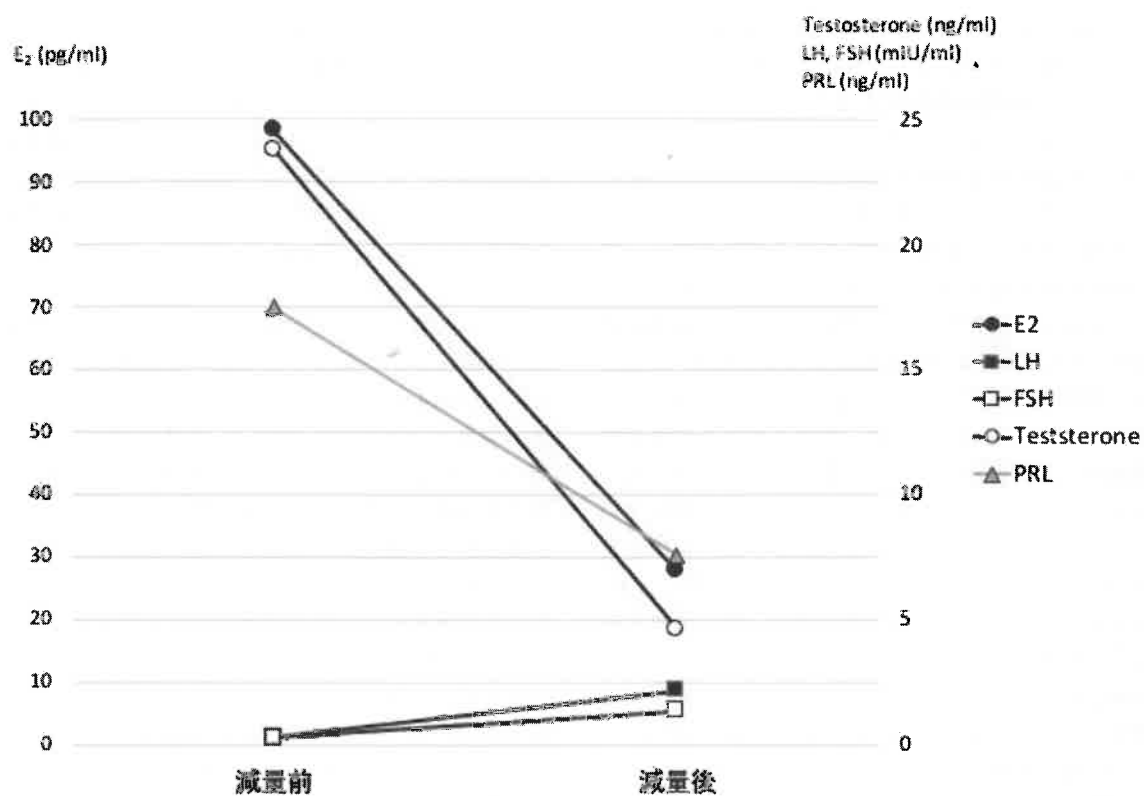


図1 サプリメント減量前後のホルモン値推移

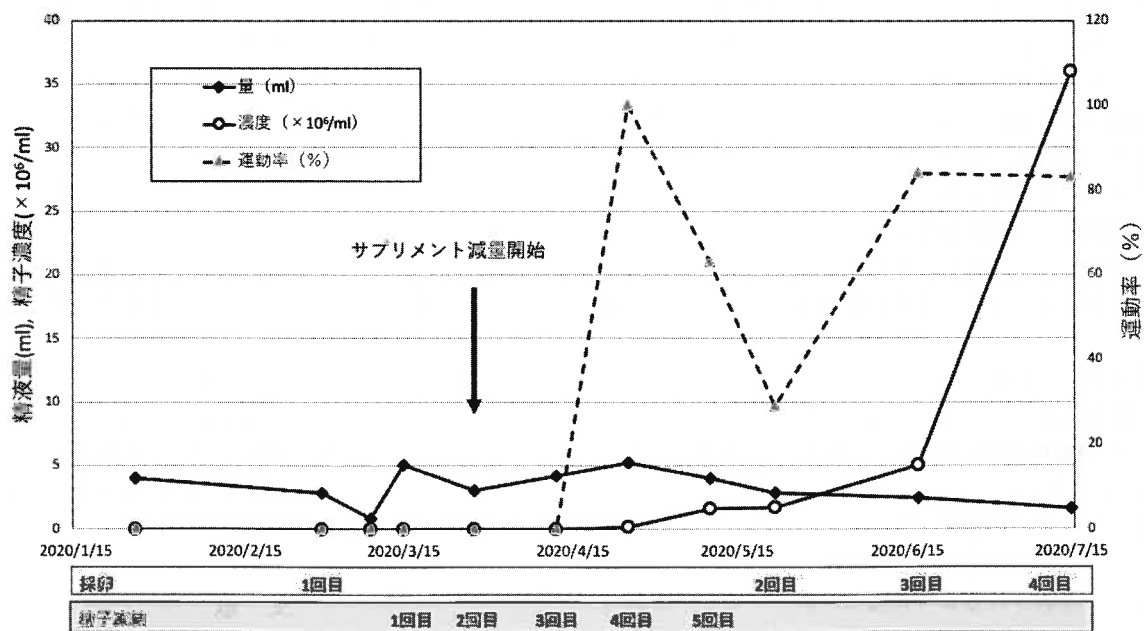


図2 精液所見の推移

向精神薬, H1 および H2 ヒスタミン受容体拮抗薬, 抗菌薬, 降圧薬などが知られている¹⁾。他にも, 脱毛症の自費治療に用いられる 5 α 還元酵素阻害薬や, クロウン病や潰瘍性大腸炎の治療に用いられるサラゾスルファピリジンによっても, 可逆性の造精機能障害をもたらすことが報告されている^{2, 3)}。こうした薬剤は, 慢性疾患に対して比較的長期間にわたって薬剤が投与される場合が多い。我が国の男性不妊の調査研究 (2016 年 3 月 厚生労働省・湯村班) によると, 男性不妊の疾患別内訳は, 造精機能障害 82.4% (うち特発性 42.1%, 精索静脈瘤 30.2%) が最多であり, 性機能障害 13.5%, 閉塞性精路障害 3.9%, その他 0.2% であった⁴⁾。本症例は, 抗がん剤以外の薬剤性造精機能障害に相当し, 調査での頻度は 0.5% であった。

テストステロンは, 注射製剤として男性更年期障害の治療に用いられる。外因性テストステロンは, 視床下部下垂体-生殖器系の内分泌ホルモンを介して FSH, LH, 精巣内テストステロンのレベルを下げて, 精子形成を抑制する⁵⁾。健康な男性 399 人にエナント酸テストステロン 200 mg を 1 週ごとに筋肉内注射して避妊効果を検証した研究では, 精子濃度が 5, 3, 1 および 0 $\times 10^6$ /ml に達するのに要した期間の中央値がそれぞれ, 52, 68, 75 および 100 日間であったと報告されている。また, 避妊希望がなくなり注射を終了した 321 人のうち 193 人 (64%) が精子濃度 $\geq 20 \times 10^6$ /ml に, 103 人 (34%) がベースラインの精子濃度に回復し, 精子濃度 $\geq 20 \times 10^6$ /ml およびベースラインの精子濃度に回復するのに要した期間の中央値はそれぞれ 112 日間と 203 日間だった。本症例でも精子濃度 $\geq 20 \times 10^6$ /ml に回復するまでにおよそ 4 ヶ月間を要しており, 報告と一致する⁶⁾。国内では, 外因性テストステロンによる無精子症や乏精子症の報告は少なく, 検索し得た範囲では男性更年期障害に対するテストステロン補充療法による 3 例と, ダイエット目的に使用されたテストステロンジェルによる 1 例のみで, いずれも会議録だった。

テストステロン類似の作用を持ち, 内服でも安定した薬効を得るために人工的に合成されたものが蛋白同化ステロイド (Anabolic-androgenic steroid: 以下 AAS) と総称される。テストステロンや AAS は, その筋肉肥大効果から, 運動選手やボディビルダーにドーピング薬剤として濫用されることが問題となってきた。現在のプロスポーツ界では厳しく規制されるようになったが, 一方で, これらのアンドロゲン製剤はスポーツ愛好家や一般層の間にも需要が広がり, 米国では 300 万人もの使用者がいるとされている⁷⁾。Sagoe らは, 医療目的以外の AAS 使用について 187 の研究を元にメタ解析を行い, 男性の 6.4% が使用経験を持つと報告している⁸⁾。本症例でも, 全ての

サプリメントの成分が確認できてはいないため, その他のサプリメントに AAS が含まれていた可能性は否定できない。テストステロンや AAS の筋肉肥大効果は, 用量依存性であるため過剰摂取を招きやすく, 過剰摂取による副作用として, 肝障害, 高血圧, 女性化乳房, 痤瘡などのほか, 精巣萎縮や精子形成抑制を引き起こすことも報告されている。Shankara-Narayana らは, 93 人の男性を対象に, 市販のアンドロゲンを現在も使用する 41 人, 3 ヶ月以上前に使用歴のある 31 人, 使用経験のない 21 人の 3 群に分けて調査を行った。現在使用群では, 精子濃度中央値 4×10^6 /ml, 運動率 $29 \pm 4\%$, 過去使用群では精子濃度中央値 210×10^6 /ml, 運動率 $50 \pm 4\%$, 非使用群では, 精子濃度中央値 203×10^6 /ml, 運動率 $57 \pm 5\%$ と, 現在使用群で有意な精子形成抑制を認めたが, 一方で過去使用群と非使用群に有意差を認めなかった⁹⁾。AAS による造精機能障害もテストステロンと同様に可逆的であり, 中止後 4~12 ヶ月で精液所見が正常化すると報告されている¹⁰⁾。

筋力増強目的に使用したサプリメントによる造精機能障害の報告は, これまでのところ国内では認めない。しかし, インターネットを介して海外からサプリメントを個人輸入することが容易になっており, 諸外国のように今後は我が国でも一般層に使用が広がっていけば, テストステロンや AAS による造精機能障害の症例に遭遇する可能性がある。インターネットで検索すれば, 筋肉増強を謳うサプリメントは数多くあり, なかには正しい成分表示がなされておらず, テストステロンや AAS 含有に気がつかないまま使用する例や, 造精機能障害を起こすリスクについて知らないまま使用している例もあると推察される。挙児希望する不妊夫婦はまず産婦人科を受診するため, 妻の問診や診察が中心となりやすく, 夫については詳細な問診がとられないまま治療が進められていくことも多い。本症例のように, 病院処方薬ではなくサプリメントについては自己申告がなされない可能性がある。初診にあたる産婦人科医師は, 不妊原因の約半分が男性に存在することを踏まえ, 男性不妊と関連するような既往歴・手術歴・薬歴についての問診を怠らないとともに, サプリメントや健康食品の摂取状況も確認することが望ましいと考えられた。

文 献

- 1) 林 哲夫: 薬剤性造精機能障害, 日本臨牀 別冊内分泌症候群 (第 2 版) II, pp. 326-329, 日本臨牀社, 2006.
- 2) 朝倉 博孝: 薬剤性造精機能障害, 日本臨牀 別冊内分泌症候群 (第 3 版) III, pp. 118-123, 日本臨牀社, 2019.

- 3) Sands, K., Jansen, R., Zaslau, S., Greenwald, D.: Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 41: 821–834, 2015.
- 4) 湯村 寧: 厚生労働省子ども・子育て支援推進調査研究事業 我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究. https://www.yokohama-cu.ac.jp/news/2016/dr3e64000009pzm-att/20160822_h27kourou_yumura.pdf (閲覧日 2020.10.15).
- 5) Nieschlag, E., Vorona, E.: Mechanisms in endocrinology: medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur. J. Endocrinol.*, 173: 47–58, 2015.
- 6) World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility: Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertil. Steril.*, 65: 821–829, 1996.
- 7) Osta, R.E., Almont, T., Diligent, C., Hubert, N., Eschwege, P., Hubert, J.: Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin. Androl.*, 26: 2, 2016.
- 8) Sagoe, D., Molde, H., Andreassen, C.S., Torsheim, T., Pallesen, S.: The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann. Epidemiol.*, 24: 383–398, 2014.
- 9) Shankara-Narayana, N., Yu, C., Savkovic, S., Desai, R., Fennell, C., Turner, L., Jayadev, V., Conway, A., Kockx, M., Ridley, L., Kritharides, L., Handelsman, D.J.: Rate and extent of recovery from reproductive and cardiac dysfunction due to androgen abuse in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 105: 1827–1839, 2020.
- 10) Rahnema, C.D., Lipshultz, L.I., Crosnoe, L.E., Kovac, J.R., Kim, E.D.: Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil. Steril.*, 101: 1271–1279, 2014.