

使用芳香環轉化酶抑制劑來治療性腺功能低下之男性不孕症

鄭裕生醫師

國立成功大學醫學院附設醫院泌尿部主治醫師

根據已知的人類生理機轉，我們知道睪固酮和其他的男性賀爾蒙會透過芳香環轉化酶(aromatase)作用在性腺外周邊組織或者是睪丸組織而轉換為女性荷爾蒙 estrogen 及其衍生物。而 estrogen 本身對於上游的促性腺激素(gonadotropins)的生成有負向回饋的機制。另一方面，科學家使用分子生物的技术，證實在大鼠的睪丸細精小管中，不論是 primary spermatocytes、round spermatid 或者是 spermatozoa 都有 estrogen receptor 存在。更有甚者，從 primary spermatocytes 時期就已經可以偵測到芳香環轉化酶的活性和 mRNA，進入 round spermatid 時期開始還進一步偵測到芳香環轉化酶蛋白質的存在，而且一直保存到 spermatozoa 時期。同樣的人類的精蟲也有測出有 aromatase 和 estrogen receptor 的存在，但是究竟這些 estrogen 在男性造精的過程中扮演什麼樣生物的功能和意義，目前還不很清楚。但是根據上述的研究結果，我們可以推敲出，對於性腺功能低下的男性不孕患者，如果給予芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)，會減少 estrogen 及其衍生物的生成，也就減少了對上游的促性腺激素(gonadotropins)的負向回饋，理論上應該可以刺激睪丸的活性，及增加睪丸內睪固酮之濃度。根據這樣的推論，文獻上於是使用芳香環轉化酶抑制劑(aromatase inhibitor)來治療男性不孕症，市場上這些藥物包括了 Testolactone (商品名:Teslac)、Anastrozole (商品名:Arimidex) 和 Letrozole (商品名:Femara)。

回顧幾篇關於使用芳香環轉化酶抑制劑來治療男性不孕症的文獻。事實上，早在 1989 年就有使用芳香環轉化酶抑制劑 Testolactone 來治療 idiopathic oligozoospermia 的紀錄，這是個雙盲隨機取樣的臨床試驗，總共有 25 個不孕病人進入這樣試驗，實驗組投予病人口服每天 2 gm Testolactone，經過八個月的時間，發現和對照組比較，在服用 Testolactone 的過程中，病人體內的 estradiol 和 testosterone 濃度並沒有變化。對於精液的品質和後來的懷孕成功率，也沒有改善。

2002 年，在 Journal of urology 卻報告了一個令人振奮的結果，總共有 140 個 testosterone 和 estradiol 比值不正常的男性不孕症病人，接受了每天口服投與 100 到 200 mg 的 Testolactone 或者是每天口服投與 1 mg Anastrozole，結果發現：有使用芳香環轉化酶抑制劑的組別，後來 testosterone 和 estradiol 比值會增加(5.3 versus 12.4 and 7.2 versus 18.1)；而 oligospermia 的病人，經過芳香環轉化酶抑制劑治療後，精蟲濃度會增加(5.5 versus 11.2 M/ml and 5.5 versus 15.6 M/ml)。

另一個最有趣的報導則是發表在 2008 年，對於嚴重肥胖的男性不孕症病人，使

用芳香環轉化酶抑制劑(Anastrozole)來治療，Anastrozole 抑制病患體內過多的 estradiol 濃度，而使病患的睪固酮，FSH，LH 濃度回到正常，而且會改善造精功能。

2009 年，在 Journal of urology 報告了對於睪固酮低下的 Klinefelter 症(47, XXY)的不孕男性，如果使用 HCG 或 Clomiphene citrate 無效，使用這種芳香環轉化酶抑制劑來治療，有機會可以成功的使配偶受孕。

同樣的在 2009 年，在 Fertility and Sterility 發表了一個病例報告，指出一位 31 歲 NOA(非阻塞性無精蟲症)男性使用 Letrozole 四個月，睪丸切片結果居然會回復正常造精功能。

綜觀目前所知道的文獻報告，我們嘗試做以下歸論，希望能對某些男性不孕患者，提供另一個治療的契機：(1)如果男性不孕患者體內的 testosterone 濃度小於 300ng/dL，或者是 testosterone 和 estradiol 比值過低，可以嘗試使用 Testolactone: 100~200 mg/day; Anastrozole: 1 mg/day; Letrozole: 2.5 mg/day or qod 來治療。不過臨床上的效果可能還是要以更嚴謹的實驗設計和更長時間的觀察，才能更客觀的呈現，也才能符合實證醫學的精神。(2) 我們對於男性不孕症病患體內荷爾蒙數值的評估，除了原本的 FSH，LH，Total testosterone 和 Prolactin 以外，應該要加入 Estradiol 數值的測定，才能更全面來下診斷。