

## 男性不妊に於ける Liothyronine FK-300 の治療に就て

大阪医科大学泌尿器科学教室

教授 石 神 襄 次  
大学院学生 原 信 二

## Liothyronine (FK-300) in the Treatment of Male Infertility

Prof. Dr. Jyoji ISHIGAMI, M. D. and Dr. Shinji HARA, M. D.

Department of Urology, Osaka Medical College

1) L-Triiodothyronine (FK-300) was given to 12 patients of male infertility, 3 of azoospermia and 9 of oligospermia. There was an increase in sperm count observed in 8, a rise in sperm motility in 7, and the wife of the highly oligospermic men conceived.

2) The mechanism of action upon the sexual gland of this agent is still unknown, but is considered due to its action upon the spermatogenesis, especially upon the development of the spermatids, and also to its influence on the Thyroidal-Pituitary-Sexual gland system as referred to by Evans and Simpson, etc.

3) No differences of significance were noted in its effect between a group of euthyroidism, and a group of hypothyroidism, though this may be due to the scarcity in number of experimental cases.

## 1. 緒 言

男性不妊に対する甲状腺製剤の治療は可成古くから実施検討されている。然しその効果に就ては有効とする者、無効とする者まちまちで未だ確定的な結論には達していない。

最近、従来の甲状腺乾燥末に代る強力な物質の分離、製剤化が成功し、男性不妊に対する甲状腺剤療法も当然再検討を必要とする状態となっている。我々は男性不妊に関する研究の一環として、造精機能と甲状腺機能の相関関係に就て種々の人体的、動物的実験を行い、その成績の一部は、第11回中部日本泌尿器科連合地方会の席上著者の一人石神が特別講演として報告した。併、新甲状腺製剤たる Liothyronine による男性不妊に対する治療に就ては、本邦でも既に百瀬等<sup>1)</sup>の報告があり、本剤が活動精子数の増加に有効である事が知られている。我々は昨年来藤沢薬品工業株式会社より本剤たる (FK-300) 錠の提供を受け 各種男性不妊患者に応用

し、且2, 3の基礎的実験にも使用して興味ある結果を得たので茲に報告する。

## 2. 実験方法

治療対象としては本学泌尿器科外来に不妊を主訴として来院せる者で精路に何等障害を認めず、且精液検査の結果、無精子症或は乏精子症と判定した12例に対し本剤の内服投与を行つて経過を観察した。此等患者の年齢は28才~39才であり、全て既婚者で結婚後の年数は3~10年に及んでいた。又全てその配偶者は産婦人科的診察を受け受孕可能の状態にある事が認められている。

我々は本剤投与前に全例に対し甲状腺機能検査、精液検査、睾丸生検を行い、投与後の成績と比較検討した。甲状腺機能検査としては基礎代謝、24時間値の  $I_{131}$  Uptake、血清 P.B.I. を測定し、精液検査は禁欲5日後、用手法によつて採取し精子数、精子運動率、果糖量に就て測定し且正確を期する為2回以上の精液検査によつて判定した。精子数に就ては Farris の基準に従い  $40 \times 10^6/cc$  を Subfertility とし、又運動率は採取後液化するのを待つて鏡検測定した。睾丸生

第 1 表

症 例	辜 丸 生 検 像	尿中 17-KS mg/day	Thorn T. 減少率%	精 液 所 見			P. B. I. r/dl	I-131- Upt. /24hrs	B.M.R. %	
				精子数 /cc	運動率%	果 糖 mg/dl				
1	S. A.	Hypospermatogenesis	17.24	57.1	4×10 <sup>6</sup>	56.3	435	5.21	2.57	+ 4
2	K. T.	Germcell Aplasia	14.2	72.5	0	0	337	4.62	10.1	+ 7
3	K. K.	Hypo.	8.95		20×10 <sup>6</sup>	78.9	406	9.35	14.5	+12
4	M. S.	Hypo.	5.28		0	0	355	6.5	9.0	+ 8
5	M. M.	Hypo.	16.21	57.1	1×10 <sup>6</sup>	81.0	403	5.8	13.6	+12
6	Y. O.	G. A.	11.61		0	0	332	6.78	6.9	+ 8
7	Y. T.	Hypo.	23.05	57.0	0.5×10 <sup>6</sup>	76.0	283	4.62	3.8	+12
8	S. Y.	Hypo.	21.27	80.0	24×10 <sup>6</sup>	42.3		3.64	4.6	-16
9	T. S.	G. A.	7.62	88.9	0	0		6.24	14.2	+29
10	T. H.	Hypo.	12.64	56.2	28×10 <sup>6</sup>	35.2	408	6.2	13.4	+14.6
11	T. O.	Hypo.	16.24		32×10 <sup>6</sup>	34.4				-12
12	A. I	Hypo.	23.08		0.5×10 <sup>6</sup>	48.9				+ 4
13	M. S.	Hypo.	8.95		19×10 <sup>6</sup>	56.4				- 4
14	S. N.	Hypo.	8.68		1/数10視	45.5				+16

検法としては採取組織を Bouin 氏液にて固定，ヘマトキシリンエオジン重染色を施行した。又内分泌機能の相関関係を知る目的で全症例に尿中 17-KS 排泄値を測定し，又一部症例には副腎機能検査として Thorn Test 氏を行つた。

投与方法：Liothyronine の投与方法としては Far-ris 等<sup>2)</sup>は 1 日 5~25γ, Taymor, M. L. et al<sup>3)</sup>は 50~125γ, 百瀬等<sup>1)</sup>は 5~20γ を使用したと報告している。我々は最初 1 日 5γ 内服投与し，その後漸次増量

して最大 25γ に及ぼしめた。投与期間は 6 週~16 週間使用した。

### 3. 実験結果

先づ患者を甲状腺機能の状態から 2 群に分つて各々に対する治療効果を検討した。即ち，基礎代謝，I<sub>131</sub> Uptake 血清 P.B.I. の何れかが低値を示してをり，精子数が 40×10<sup>6</sup>/cc 以下で正常乃至運動率の低下の認められるものを Hypometabolic 群（第 1 群）と

第 2 表 第 1 群 (Hypometabolic 群)

No.	Patients Name	Initial B.M.R.	Initial I <sup>131</sup> Uptake	Initial P.B.I.	Dosis of Liothy- ronine γ/day	Dura- tion in Weeks	Sperm		Motility (%)							
							Initial CT/cc	Final CT/cc	Before				After			
									80	60	40	20	20	40	60	80
1	S. A.	+ 4	2.57	5.21	5~15	9	4×10 <sup>6</sup>	8×10 <sup>6</sup>	██████████							
2	Y. O.	+ 8	6.9	6.78	5~20	12	0	0	None							
3	S. Y.	-16	4.6	3.64	5~15	10	24×10 <sup>6</sup>	42×10 <sup>6</sup>	██████████							
4	T. O.	-12	—	—	5~15	16	32×10 <sup>6</sup>	40×10 <sup>6</sup>	██████████							
5	M. B.	- 4	—	—	5~20	10	19×10 <sup>6</sup>	23×10 <sup>6</sup>	██████████							

し、上記全ての甲状腺機能が正常であるが精子数の  $40 \times 10^6/cc$  以下で運動率も正常又は低下しているものを Eumetabolic 群 (第2群) とした。

第1群 (Hypometabolic 群) では第2表に示す如く、5例に対し本例の治療を行ったが、5~20 $\gamma/day$  を9~16週間にわたって投与し5例中4例に精子数の増加を認めた。無効であった1例は睾丸生検に於て性

細胞欠如 (Germcell aplasia) の像を示していたものでかかる高度の変化に於ては本剤による効果は認められなかつた。精子運動率に於ては3例に増加を認めている。一般に精子数の増加は症例によつて可成個人差が認められるが症例3, 4の如く本剤の治療によつて妊孕可能な限界とされる  $40 \times 10^6/cc$  以上に達し得た事は注目される事実である。

第3表 第2群 (Eumetabolic 群)

No.	Patients Name	Initial B.M.R.	Initial I-131 Uptake	Initial R.B.I.	Dose of Liothyronine	Duration in Weeks	Sperm		Motility (%)							
							Initial CT/cc	Final CT/cc	Before				After			
									80	60	40	20	20	40	60	80
1	K.T.	+7	10.1	4.62	5~15	6	0	0	None							
2	K.K.	+12	14.5	9.35	5~15	12	$20 \times 10^6$	$25 \times 10^6$	████████████████████							
3	M.M.	+12	13.6	5.80	5~15	10	$1 \times 10^6$	$1 \times 10^6$	████████████████████							
4	T.S.	+29	14.2	6.24	5~20	7	0	0	None							
5	T.H.	+14	13.4	6.45	5~25	12	$28 \times 10^6$	$36 \times 10^6$	████████████████████							
6	A.I.	+26	—	—	5~20	10	$0.5 \times 10^6$	$30 \times 10^6$	████████████████████							
7	S.N.	+16	—	—	5~25	12	数10視野に1ヶ	$10 \times 10^6$	████████████████████							

第2群 (Eumetabolic 群) では第3表に示す如く7例に対し投与した。5~25 $\gamma/day$  を6~12週間投与し、7例中4例に精子数の増加、及び運動率の改善を認めた。無効の2例は第1群の場合と同様睾丸生検像に於て性細胞欠如の状態であり、かかる高度の不可逆的変化とも見られる病像を呈した症例に対しては本剤を以てしても治療効果の望み得ない事を示している。又症例3に於ては本剤の投与を行うも精子数の改善を認めず、却つて運動率の低下すら招来している。然し症例7の如く、後述する様に治療前種々の治療によつても尚数視野に1ヶの精子しか認められなかつたものが本剤の投与によつて著明な改善を認め、遂に妊孕に成功した症例も存在している。今代表的症例の治療経過を概述すれば次の如くである。

代表症例

S.Y. (第1群) 30才、教員。不妊期間4年性生活には異常なく、既往歴に特記すべき疾患を認めない。睾丸生検像では Hypospermatogenesis を示し、尿中 17-KS 値は 21.27mg/day と寧ろ高値を示している。Thorn Testでは減少率80%で正常である。治療

前に行つた精液検査2回の平均では、精子数  $24 \times 10^6/cc$  で Subfertility に属し、射精30分後の運動率は 50.9%である。甲状腺機能は3種の検査共に低下の傾向を認めるが、これによる所謂 Hypometabolic な症状は認められない。本剤を毎日 5 $\gamma$  4週間投与後精液検査を行つた所、精子数  $26 \times 10^6/cc$  運動率も 62.5% と何れも軽度の増加を認めるが有意の差とは認め難い。そこで更に本剤 10 $\gamma/day$  4週間投与した。投与後の精子数  $32 \times 10^6/cc$ 、運動率 72.6% と増加を示し、次で 15 $\gamma/day$ 、2週間投与後、精子数は  $42 \times 10^6$  と著明に増加し relative fertility の状態に近づいたが、運動率は又 64.2% と治療前よりは改善されているが、前回に比し減少の傾向を示した。尚その後、20 $\gamma/day$  を連続投与して経過を観察中である。投与中、神経症状、胃腸障碍等の副作用は認められなかつた。

S.N. (第2群) 31才、公務員。不妊期間3年、性生活に異常なく既往歴にも特記すべきものは無い。外診上、左陰囊部に軽度の腫張を認め、触診により蔓状索状物をふれるが圧痛はない。左精索静脈瘤と診断し同根治術を施行すると同時に睾丸生検法をも行つた。

睾丸生検像は Hypospermatogenesis の状態であり、一部に間質の硝子化も認められた。尿中 17-KS 値は 8.68mg/day とやや低値を示すが甲状腺機能は B.M.-R.+16 で正常である。精液所見、精子数は数10視野に1~2ヶの精子を認めるのみで運動率も30.0%と低値である。本症例に対しては本剤による治療に先立ち、上記手術後より Vitamin E (100mg) 1週3回筋注、H.C.G.+P.M.S. 混合製剤、(各々100uづつ含有のもの) 週2回の割合で注射し約3ヶ月に亘つて経過を観察したが運動率に於て46.5%とやや改善を認めたが精子数は依然前回同様数10視野に1~2ヶしか認めなかつた。そこで本剤を 5 $\gamma$ /day 投与し、投与3週間後、精子数は数視野に1ヶ、運動率は62.3%。次で 15 $\gamma$ /day 3週間投与後精子数  $3 \times 10^6$ /cc、運動率 58.0%。更に 20 $\gamma$ /day 3週間投与後、精子数  $3 \times 10^6$ /cc 運動率 64.9%。25 $\gamma$ /day 3週間投与後には精子数  $10 \times 10^6$ /cc 運動率 69.3%となり、同検査後、間もなく治療継続中妊孕の成功を見た。妊孕成立時の精子数に就ては検査する機会を得なかつたが恐らく更に可成の増加が想像されるものである。

#### 考 按

1925年 Crew 等が甲状腺 Hormon が性機能に好影響を及ぼす事を発表して以来、男性不妊に対しても甲状腺乾燥末が使用され、その効果に就ては種々の報告が認められる。そして本剤の応用は一応試みるべき治療法であるとされて来た。Tyler (1953)<sup>4)</sup> は如何なる薬物療法によつても効果の期待し得ない造精機能低下に対して有効に作用すると述べ、本邦に於ても山口<sup>5)</sup> の同様の報告がある。然し従来用いられた甲状腺製剤はその乾燥粉末が大部分であり、その他の薬剤に於てもその効果は、一様でなく、此の点に尚研究の余地が残されていた。

最近甲状腺内分泌学の進歩と共に種々優秀なる甲状腺 Hormon が発見されるに至つた。即ち、Gross, J. 及び Pitt-Rivers (1952)<sup>6,7)</sup> は正常人及び甲状腺機能の亢進せる患者の血漿から或る物質を分離し L-triiodothyronine と名付けた。此の物質は L-thyroxin より強力な作用を示し又発現が迅速で持続時間が短いところから甲状腺 Hormon の活性型とされ、酸素消費を速やかに高める点から甲状腺機能低下に広く使用されつつある。一方男性不妊に対しても本

剤による治療が在来の甲状腺剤に比し極めて優秀な事が認められて来た。即ち Farris<sup>1)</sup> は、Subfertility の20例、relative fertility の5例に1日 5 $\gamma$  宛2週間投与し、以後2週間毎に 12.5, 25, 50 $\gamma$  と増量した結果 subfertile のものでは14例に活動精子数及び精子速度が増加し、内7例は relative fertile となり、5例に妊孕の成功をみ、又 relative fertile に於ても同様精子数の増加を認めている。Reed et al<sup>8)</sup> も男性不妊患者に本剤を使用し Farris 同様、活動精子数、精子速度の改善を見たと報告し、又 Horrax (1958)<sup>9)</sup> は精子数の増加は勿論の事、運動率に於ても10%の増加を認め、更に無精子症5例中2例に効果を見たと報告している。Taymor 等<sup>3)</sup> (1958) は男性不妊患者を精液所見と基礎代謝の成績から3群に分ち、即ち基礎代謝が低く、(B.M.R.-10%以下)、正常精子数 ( $40 \times 10^6$ /cc 以上)、運動率減少 (35%以下) のものを第1群、基礎代謝低く且精子数、運動率並に減少のものを第2群、基礎代謝は正常であるが精液所見の悪いものを第3群とし、此等に本剤の治療を行つて比較した結果、第1群に於て著明な改善をみたと報告している。本邦に於ても百瀬は男性不妊12例(無精子症4例、乏精子症8例)に本剤を投与し無精子症1例、乏精子症4例に活動精子数の増加を認めている。以上諸家の報告から男性不妊に対する Liothyronine の効果を要約すると、1) 活動精子数の増加、2) 精子速度の増加、3) 此等の効果は所謂 Hypometabolic な者により顕著である。4) 精子数は  $20 \sim 40 \times 10^6$ /cc 以上の者に於て効果が特に著しい。の4つがあげられる。

我々は本剤を無精子症3例、乏精子症9例計12例に投与したのであるが表に示す如く乏精子症8例は何れも程度の差はあれ精子数の増加を見、27例に運動率の増加を認めた。無精子症3例は何れも睾丸生検像で性細胞欠如を示してをりその他の治療によつても精子の再現は恐らく期待し得ないと考えられる。以上の結果は大体上記諸家の報告と同様の傾向を示しているが、基礎代謝その他甲状腺機能の正常群と低下群と

に於ては Taymor の述べる如き効果に差は認められなかつた。然し尚症例数が少きため此の点は今後尚検討を要すると考えられる。然し上述症例の如く、精子数が数10視野に1ケと云う殆んど無精子症に近い状態の者に於てしかも、ビタミンE、性腺刺戟 Hormon 療法によつても全く改善されなかつたものが本剤の投与によつて精子数、運動率の急激な改善をみ、遂に妊娠にも成功した事は極めて興味深い事実と考えられる。本剤の副作用としては心悸亢進、狭心症呼吸困難、頭痛等を訴えると報告しているが我々の投与した症例にはかかる訴えはきかれなかつた。

尚我々は性腺機能特に造精機転と甲状腺機能との関係を明らかにする目的で2-3の基礎的実験を行い興味ある結果を得ている。詳細は他編(原著)にゆずるが下垂体剔出ラツテに対し各種性腺刺戟ホルモンのみ投与した場合と、これに liothyronine を併用した場合とでは睾丸組織像に有意の差が認められた。即ちゴナドトロピン単独投与では睾丸重量も増加し、他覚的には非剔出ラツテと大差を認めないが、睾丸組織像に於て特に造精機転阻止の状態が認められ、此に反し本剤併用群に於ては精子形成が充分に認められた。即ち本剤投与群に於てのみ精祖細胞より精子迄の全分裂過程が認められ、ゴナドトロピンのみ投与した場合は精母細胞、或は精子細胞迄の分裂は認められてもそれ以上の即ち、精子形成の最後の段階が認められていない。此の事実は本剤が此の分裂過程に何等かの酵素的役割を示すものとも考えられ極めて興味深く今後追求すべき点と考える。

## 結 語

1) 男性不妊患者12例(無精子症3例、乏精子症9例)に L-triiodothyronine (FK-300) 錠を投与し8例に精子数の増加を、7例に運動率の上昇を認め、高度の乏精子症1例に妊娠の成立をみた。

2) 本剤の性腺に及ぼす機序は不明であるが、造精機転特に精子への分裂過程に作用し、且 Evans and Simpson 等の述べる甲状腺一下垂体一性腺の関連性にも影響するものと考えられる。

3) 甲状腺機能の正常群と低下群とでは尚少数のためか効果に有意の差は認めなかつた。

## 文 献

- 1) 百瀬・他：男性日不妊会誌，5：7，22，1960.
- 2) Farris, E. J. & Colton, S. W. J. Urol., 79：863，1958.
- 3) Taymor, M. L., & Selenkow, H. A. : Fertil. & Steril., 9：6，560，1958.
- 4) Tyler, E.: Fertil. & Steril., 4: 218, 1953.
- 5) Gross, J. and Pitt-Rivers : Lancet, 1 : 439, 1952.
- 6) 山口・産と婦，22：910，昭30.
- 7) Gross, J. and Pitt-Rivers : Lancet, 1 : 593, 1952.
- 8) Reed, D. C., et al : J. Urol., 79: 5, 868, 1958.
- 9) Horrax, T. M.: J. Urol., 80: 1, 49, 1958.