

男子不妊症に対するプロスタグランディン 合成酵素阻害剤の効果

千葉大学医学部泌尿器科学教室（主任：島崎 淳教授）

布 施 秀 樹
皆 川 秀 夫
伊 藤 晴 夫
島 崎 淳

THE EFFECTS OF PROSTAGLANDIN SYNTHETASE INHIBITOR ON MALE INFERTILITY

Hideki FUSE, Hideo MINAGAWA, Haruo ITO and Jun SHIMAZAKI

From the Department of Urology, School of Medicine, Chiba University

(Director: Prof. J. Shimazaki)

From August 1979 to August 1981, 272 patients with the chief complaints of sterility visited our University Hospital.

Flurbiprofen was administered to 40 of the 164 cases of idiopathic male sterility. Flurbiprofen of 120 mg was administered daily for 3 consecutive months. Drug use was discontinued in 2 cases because of severe digestive symptoms.

Semen findings were compared before and after the medication. In the cases with sperm concentration over $10 \times 10^6/\text{ml}$, sperm concentration and motility were improved in 26.9% and 23.1%, respectively.

In the cases with sperm concentration under $10 \times 10^6/\text{ml}$, sperm concentration and motility were effective in 8.3% and 25.0%, respectively.

LH and FSH levels in blood were not different between before and after the administration.

On the other hand, testosterone level in blood tended to increase a little, but not with statistically significance.

Digestive symptoms and skin eruption were found in 4 cases and one, respectively.

Key words: Male infertility, Prostaglandin synthetase inhibitor

緒 言

男子不妊症に対して従来、各種薬剤が用いられてきたが、いずれも決定的効果をあげているとはいえない。最近、Padrón¹⁾らは、プロスタグランディン合成酵素阻害剤の投与が有効とした。今回われわれも、プロスタグランディン合成酵素阻害剤のフルビプロフェンを投与したので、その成績を報告するとともに、若干の文献的考察を加えた。

対象ならびに方法

1979年8月より1981年8月までに千葉大学医学部附属病院泌尿器科に不妊を主訴に来院した患者は、272人であった。特発性男子不妊症患者は、164例で、そのうち無精子症を除いたものより無作為に40例を選び、観察期間を3カ月として、フルビプロフェン（フローベン®）を投与した。2例は胃腸症状が強く、投与を中止した。残り38例は、観察期間中、投与が可能で

あった。

患者の既往歴、家族歴に特記すべきことなく、年齢は、22~40歳、平均30.5歳、結婚から来院までの期間は、1年9カ月から10年1カ月、平均4年3カ月であった。フルビプロフェンを1日120mg分3で投与し、投与の前後に精液検査を施行した²⁾。一部の例は、観察期間後も継続投与した。なお胃潰瘍予防のため、塩酸セトラキサート(ノイエル[®])を1日600mg分3で投与した。精液所見を、無精子症、精子濃度が $10 \times 10^6/ml$ 未満の高度乏精子症、 $10 \times 10^6 \sim 30 \times 10^6/ml$ の中等度乏精子症、 $30 \times 10^6 \sim 50 \times 10^6/ml$ の軽度乏精子症および $50 \times 10^6/ml$ 以上の正常精子濃度のものに分類した²⁾。症例は、高度、中等度、軽度乏精子症および正常のものが、それぞれ12例、14例、10例、2例であった。精子運動率は、50%以上のものを正常とし

たが、正常1例、不良37例であった。治療効果を飯塚ら²⁾の基準にしたがって精子濃度および運動率を著効、有効、不変、悪化とした。また精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 以上のものとそれ未満のものとの2群に分け、それぞれの群の治療効果もみた。血中LH、FSHおよびテストステロンを投与前後に測定した。

結 果

- 1) 精液量：治療の前後で差はなかった。
- 2) 精子濃度：投与後やや増加傾向を示したが、有意の差ではなかった。精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 以上のものでは、著効6例、有効1例と計7例、26.9%に効果をもとめた。 $10 \times 10^6/ml$ 未満の例では、8.3%にのみ効果をもた (Table 1)。Fig. 1 は各例の精子濃度を経時的にプロットしたものである。先に述べたごとく

Table 1. 治療効果 (精子濃度)

治療群効果	$10 \times 10^6/ml$ 以上の群	$10 \times 10^6/ml$ 未満の群	計
著効	6(23.1%)	1(8.3%)	7(18.4%)
有効	1(3.8%)	0(0%)	1(2.6%)
不変	14	11	25
悪化	5(19.2%)	0(0%)	5(13.2%)
計	26	12	38

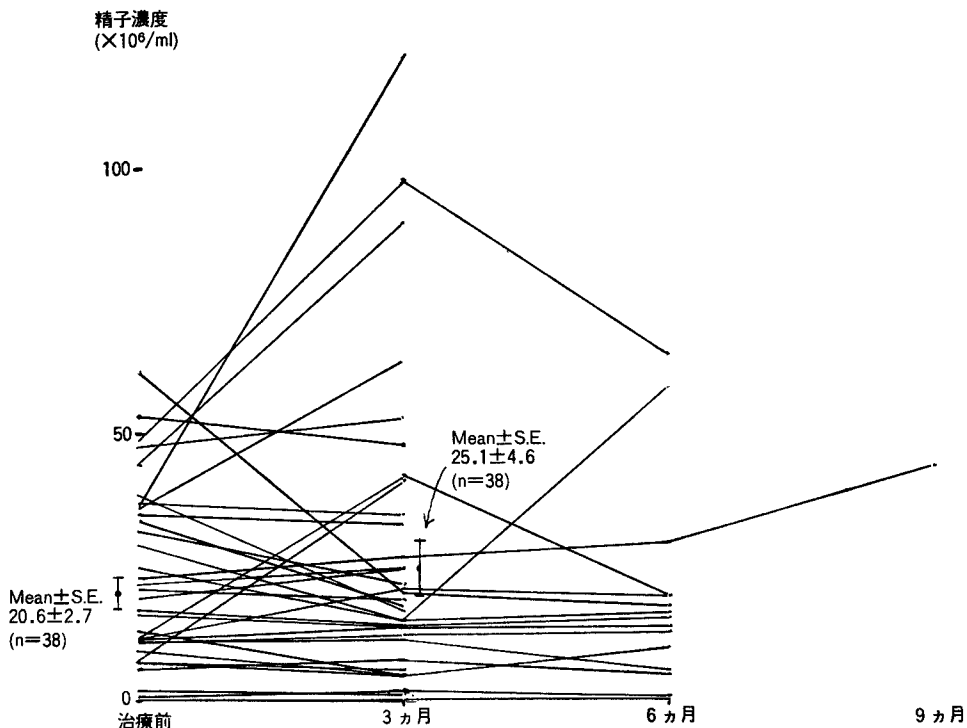


Fig. 1. 治療前後の精子濃度

Table 2. 治療効果（精子運動率）

治療群 効果	10×10 ⁶ /ml以上の群	10×10 ⁶ /ml未満の群	計
著効	3(11.5%)	1(8.3%)	4(10.5%)
有効	3(11.5%)	2(16.7%)	5(13.2%)
不変	19	7	26
悪化	1(3.8%)	2(16.7%)	3(7.9%)
計	26	12	38

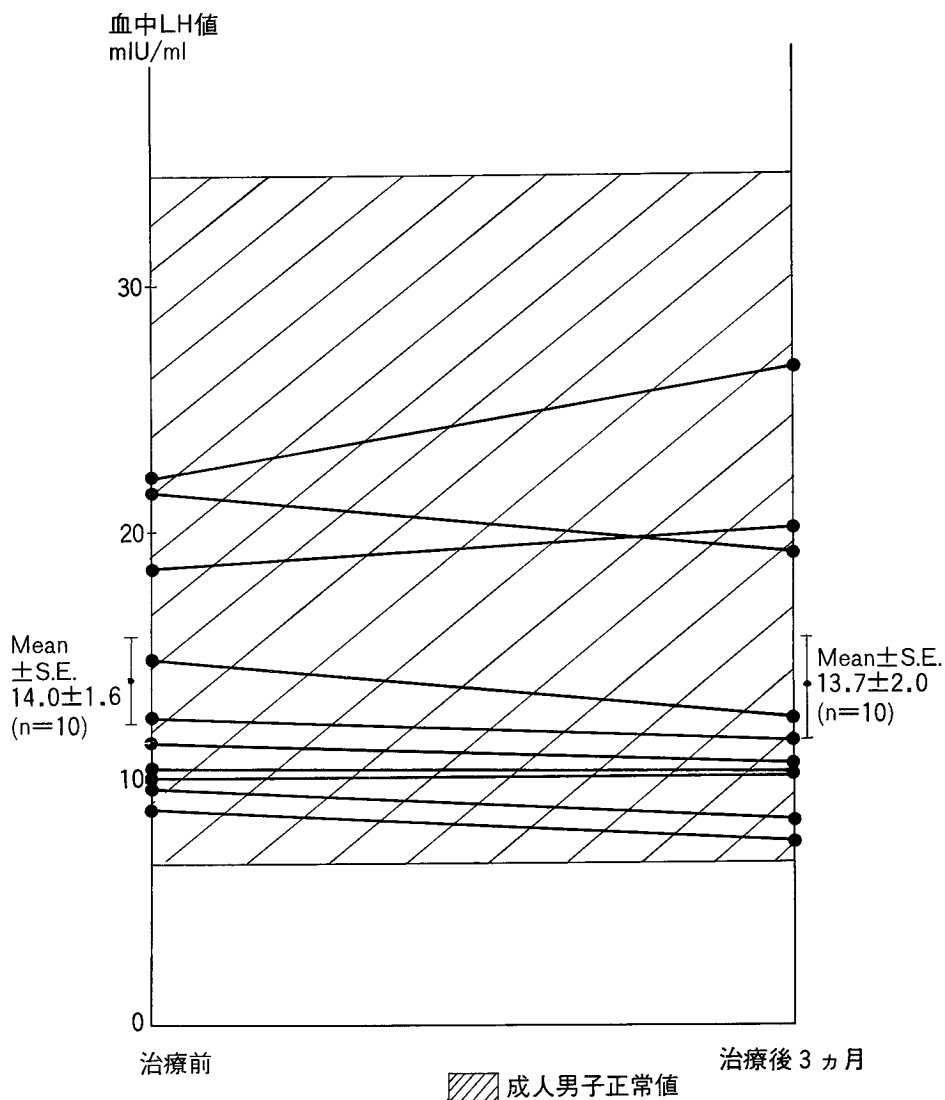


Fig. 2. 治療前後の血中LH値

3ヵ月までで6例が著効を示した。6ヵ月ないし9ヵ月で、はじめて著効をみたものは、2例であった (Fig. 1).

3) 精子運動率：投与3ヵ月後に増加傾向を示した
が有意のものではなかった。精子濃度が 10×10⁶/ml

以上の群は、6例、23.1%に効果をもとめた。10×10⁶/ml 未満の群では、25.0%が有効ないし著効であった (Table 2).

4) 血中LH, FSH, テストステロン値：血中LH
およびFSH値は、投与前後に差はなかった (Fig. 2,

3). 血中テストステロン値は、やや増加傾向を示したが、統計学的に有意の差ではなかった (Fig. 4).

5) 妊娠: 1例のみに本剤服用中、妊娠の成立をみた。

6) 副作用: 4例に胃腸症状をみた。そのうち2例は投与を中止した。1例に皮膚の発疹をみとめた。

考 察

プロスタグランディン合成酵素⁴⁾および不活化酵素^{5,6)}をラット睪丸に認めること、またヒト精液中には、他のどの組織よりも高濃度にプロスタグランディンが

存在する⁷⁾ことなどよりプロスタグランディンが男子性機能と密接に関係していることは疑いないと思われる^{8,9)}。

精液中のプロスタグランディンの役割は、あきらかではないが、Didolkar ら¹⁰⁾は、*in vitro*で、プロスタグランディン E₂が果糖の消費を高め、精子運動率を増加させたという。しかし、精液中プロスタグランディン濃度と精子運動率とは、相関性がないという^{11,12)}。精子の運動性は、他の因子によっても影響をうけるためであろう。ちなみに自験例では、プロスタグランディン合成酵素阻害剤により、運動率が増加した。

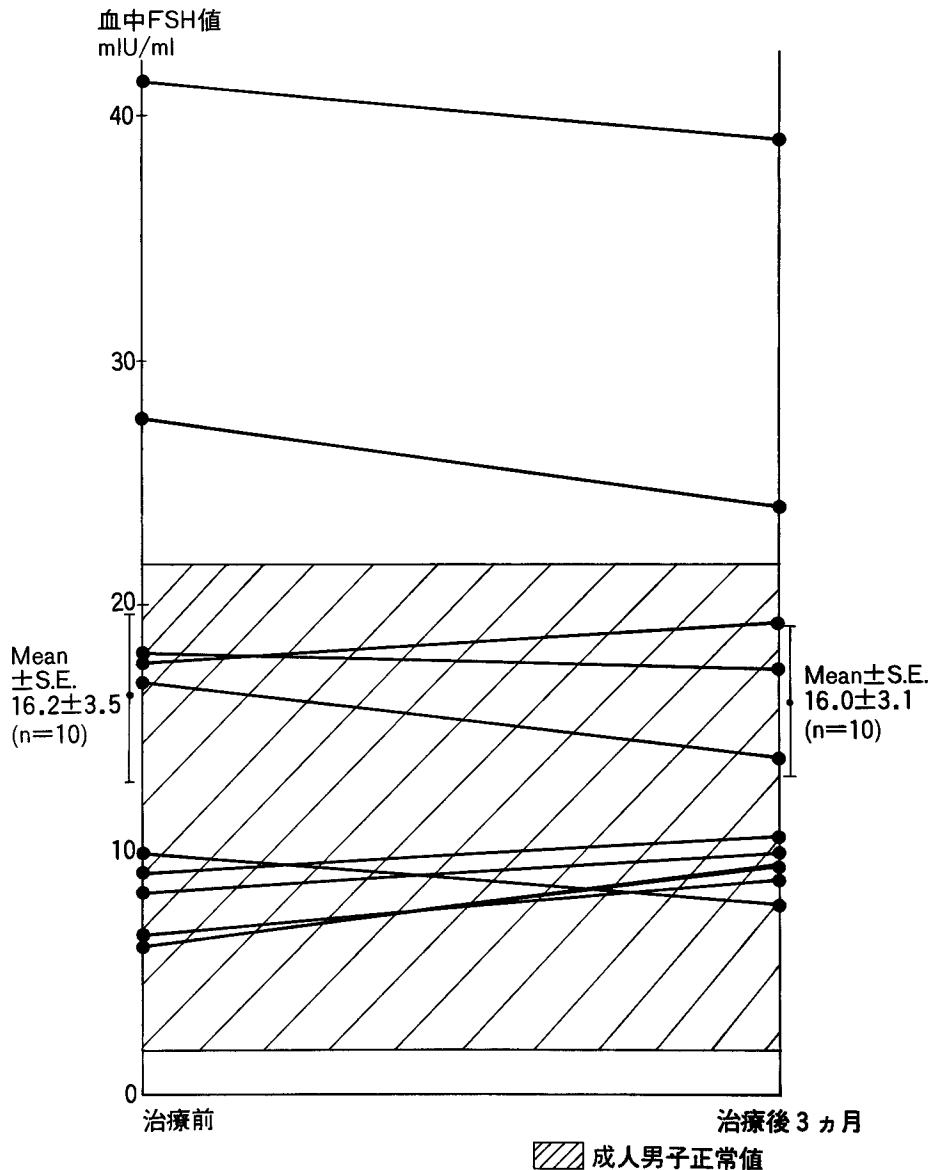


Fig. 3. 治療前後の血中 FSH 値

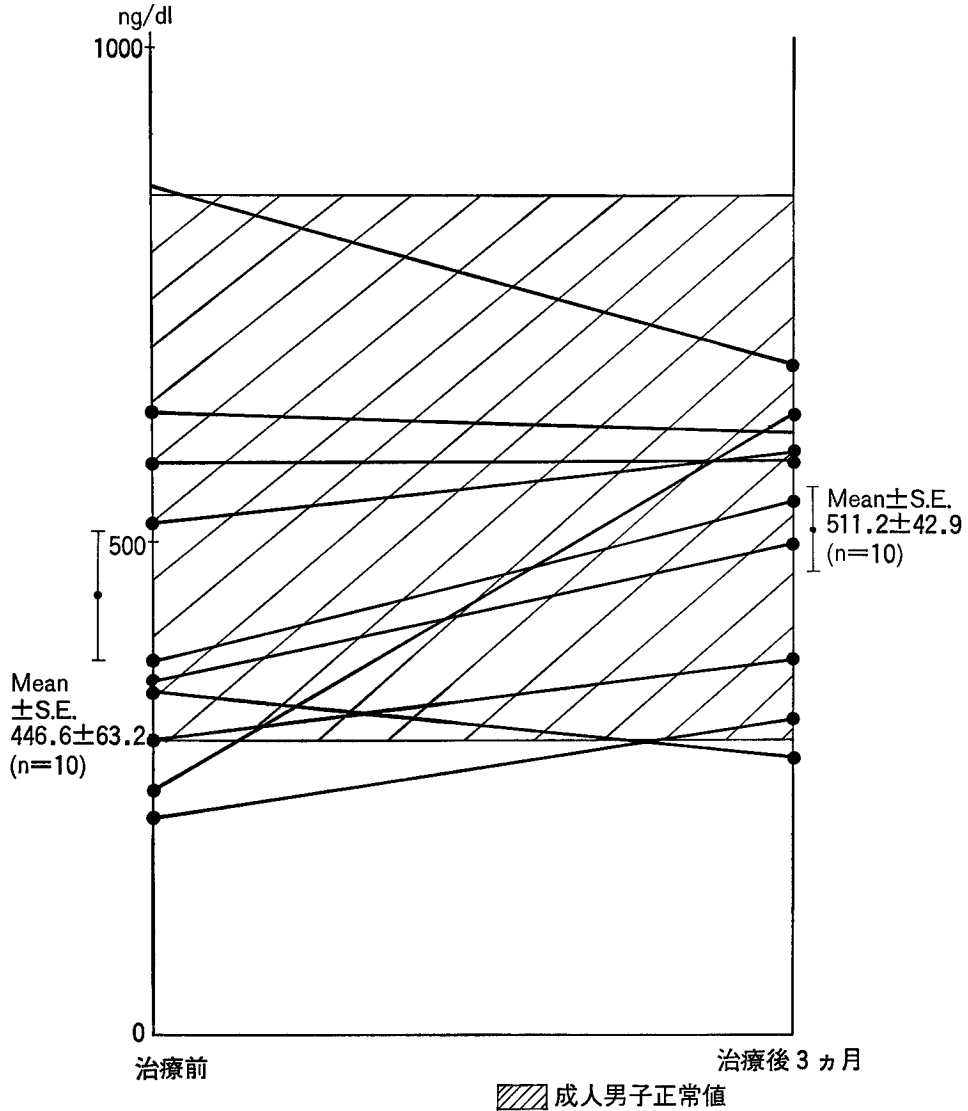


Fig. 4. 治療前後の血中テストステロン値

つぎに精液中プロスタグランジンは、女性内性器の収縮性に影響を与えて妊孕性に関与している可能性がある¹³⁾。oligozoospermia で妊孕性のある例は、プロスタグランジンが増加し、normozoospermia で不妊のものは、プロスタグランジン低値という¹¹⁾。プロスタグランジン合成酵素阻害剤は、この点に関して、逆効果になりうる。しかし自験例では、本剤投与後、血中テストステロンが増加傾向にあったことより、それは相殺されるかもしれない。精液中プロスタグランジン濃度は、テストステロン依存性とされているからである¹⁴⁾。自験例では、1例に配偶者の妊娠をみた。

第3に精子の輸送にプロスタグランジンが作用するという。睾丸内精子は、運動性を欠くため、その移動は、おもに分泌液の流れによると思われる。さらに睾丸被膜および精細管の収縮にもより、そこにプロスタグランジンが作用する可能性がある。副睾丸にも作用し、精子の副睾丸通過時間を短縮させ、その成熟を阻害するという¹⁵⁾。

プロスタグランジンは、睾丸の造精機能および内分泌機能にも影響を与える。造精機能は、抑制されるとするものが多い。Saksena ら¹⁶⁾は、プロスタグランジン F_{2α} をウサギ陰嚢内に注入し、睾丸重量の減少および異常精子の出現をみた。Tierney ら¹⁷⁾は、

プロスタグランディン E₂ および F_{2α} をラットに投与し, preleptotene, pachtene spermatocyte および stage 7 spermatid の減少をみたという。

プロスタグランディンの睾丸への作用機序について新しい知見が加わった。プロスタグランディン F_{2α} が LH のレイデッヒ細胞への作用を抑制し, そのテストステロン産生を低下させるという¹⁵⁾。いっぽう, プロスタグランディン合成は, アンドロゲン依存性であるので¹⁶⁾, プロスタグランディン F_{2α} は, レイデッヒ細胞への LH 作用をネガティブ・フィードバック調節していることになる。したがってプロスタグランディン合成酵素阻害剤は, レイデッヒ細胞よりのテストステロン分泌を高め, 造精機能を促進させることになろう。

以上, プロスタグランディンの男子性機能への影響は, 多岐にわたる。しかも, その作用部位により促進的に働くかあるいは逆に作用する。したがってプロスタグランディン合成酵素阻害剤の効果は, その相和としてあらわれる。

実際, Padrón ら¹⁷⁾ は, 乏精子症例にインドメサゾン投与した。その結果を飯塚ら³⁾ の基準で判定すると, 精子濃度が40.9%, 精子運動率が36.4%の有効率であった。自験例では, さらに10倍のプロスタグランディン合成酵素阻害作用をもつフルルビプロフェンで, それぞれ20.6%, 23.7%の成績であり, Padrón ら¹⁷⁾ のそれらに劣る結果であった。

ちなみに他の薬剤の効果を, 同様の基準でみてみると, 日根野ら²⁰⁾ は, カルナクリンで, 精子濃度で47.0%, 精子運動率で35.7%の有効率とし, 前者は, 本剤の2倍以上を示している。また西村ら²¹⁾ は, ATP で, 精子濃度あるいは運動率のいずれかが改善したものが, 41%としている。つぎに, 当教室例²⁾ のビタメジンは, 精子濃度で31%, 精子運動率で24%の例に有効であり, ユベラは, それぞれ32%, 23%, クロミノドは, 22%, 20%の改善率であった。

以上より本剤は, 他剤と比較し, その治療成績が優れているとはいえ, また副作用の強いこともあり, 他剤無効例に投与するととどまるかもしれない。投与対象の選択が必要であろう。

最近, Ito ら²²⁾ は, 精系静脈瘤による造精機能障害は, 腎からのプロスタグランディンの逆流が原因としている。自験例では, 臨床的に精系静脈瘤は存在しなかったが, ドップラー法などにより subclinical な静脈瘤の有無を検索するのも興味深いことかもしれない。Subclinical な静脈瘤を有する例が, それを欠く例に比べて本剤に対する有効率が高ければ, Ito らの説を

裏付けることになるであろう。

結 語

特発性男子不妊症患者40例に対してプロスタグランディン合成酵素阻害剤フルルビプロフェンを投与したので, その成績を報告した。

本論文の要旨は第83回日本不妊学会関東地方部会にて発表された。

文 献

- 1) Padrón R S and Nodarse M : Effect of indomethacin on semen of infertile men. *Int J Andro* 2 : 110~116, 1979
- 2) 布施秀樹・皆川秀夫・伊藤晴夫・島崎 淳 : 男子不妊症の臨床的観察. *日不妊会誌* 28 : 197~204, 1983
- 3) 飯塚理八・己斐秀豊・高橋輝雄・仁科進弘 : 男性不妊に対する Vitamedin の効果. *臨婦* 20 : 41~47, 1966
- 4) Ånggård E, Lärsson C and Samuelsson B : The distribution of 15-hydroxyl prostaglandin dehydrogenase and prostaglandin-4¹³-reductase in tissues of swine. *Acta Physiol Scand* 81 : 396~404, 1971
- 5) Nakano J, Montague B and Darrow B : Metabolism of prostaglandin E₁ in human plasma, uterus and placenta, in swine ovary and in rat testicle. *Biochem Pharmacol* 20 : 2512~2514, 1971
- 6) Ellis L C, Johnson J M and Hargrove J L : Prostaglandins in cellular biology (ed. Ramwell, P. W., et al), p 385, Plenum Press, New York, 1972
- 7) Horton E W : Hypotheses on physiological roles of prostaglandins *Physiol Rev* 49 : 122~161, 1969
- 8) Patrono C and Canete-Soler R : The prostaglandin system and male fertility, In : Oligospermia: Recent progress in andrology, edited by Frajese, G. et al., p 167, Raven Press, New York, 1981
- 9) 伊藤晴夫・布施秀樹・皆川秀夫・村上光右・島崎 淳 : 泌尿器疾患 (男子不妊症). *臨床成人病* 10 : 1953~1959, 1980
- 10) Didolkar A K and Roychowdhury D : Effects

- of prostaglandins E-1, E-2, F-1 α and F-2 α on human sperm motility. *Andrologia* **12** : 135~140, 1980
- 11) Gstöttner Von H, Seifert B, Liedtke M-P, Beissert M, Thümmeler R und Müller R : Die Bedeutung der primären Prostaglandine für die menschliche Fertilität. *Dermatol Monatsschr* **164** : 560~563, 1978
- 12) 伊藤晴夫：男子不妊症の研究（第4報）プロスタグランディンとくに男子不妊症との関係について。日不妊会誌 **13** : 33~41, 1968
- 13) Charbonell B Prostaglandines et Reproduction. *Sem Hôp Paris* **51** : 2793~2804, 1975
- 14) Skakkebaek NE, Kelly RW and Corker CS: Prostaglandin concentration in the semen of hypogonadal men during treatment with testosterone. *J Reprod Fert* **47** : 119~121, 1976
- 15) Hib J, Ponzio RO and Vilar O : Effect of chronic treatment with prostaglandin E2 on male rat fertility. *Andrologia* **11** : 326~330, 1979
- 16) Saksena SK and Lau In-Fai : Temporary sterility induced by intrascrotal deposition of silastic-polyvinylpyrrolidone-prostaglandin F_{2 α} tubes in the rabbit : Effect on fetal survival after regain of fertility. *Fertil Steril* **32** : 340~344, 1979
- 17) Tierney WJ, Daly IW and Abbatiello ER : The effect of prostaglandins PGE₂ and PGF_{2 α} on spermatogenesis in adult male Sprague-Dawley rats. *Int J Fertil* **24** : 206~209, 1979
- 18) Chantharaksri U and Fuchs AR : PGF_{2 α} regulation of LH action on testicular testosterone production. *Adv Prostaglandin Thromboxane Res* **8** : 1313~1315, 1980
- 19) Bartke A and Koerner S : Androgenic regulation of the concentration of prostaglandin F in the male reproductive system of rats and mice. *Endocrinology* **95** : 1739~1743, 1974
- 20) 日根野 卓・谷風三郎・守殿貞夫・石神巖次：男性不妊に対するカルナクリンカプセルの使用経験。新薬と臨床 **27** : 2171~2174, 1978
- 21) 西村隆一・岩崎 皓・木下裕三・野口和美・高井 修道：男子不妊症の臨床的観察。日不妊会誌 **24** : 205~211, 1979
- 22) Ito H, Fuse H, Minagawa H, Kawamura K, Murakami M and Shimazaki J: Internal spermatic vein prostaglandins in varicocele patients. *Fertil Steril* **37** : 218~222, 1982

(1984年3月29日受付)