

## 男子不妊症における精漿中銅濃度

—特にホルモン療法による影響について—

名古屋市立大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大田黒和生教授)  
渡瀬 秀樹, 大田黒 和生

### COPPER CONCENTRATION IN SEMINAL PLASMA OF INFERTILE MEN: INFLUENCE OF HORMONE THERAPY ON COPPER CONCENTRATION IN SEMINAL PLASMA

Hideki WATASE and Kazuo OHTAGURO

From the Department of Urology, Nagoya City University Medical School  
(Director: Prof. K. Ohtaguro)

The copper concentration in semen was measured in 30 subjects with male sterility and in 7 normal males and the relationship with the concentration of sperms was investigated. Copper concentration in semen was also measured before and after hormone therapy in the other 10 cases.

The mean and standard deviation of seminal copper concentration in the normal males were  $89.71 \pm 80.84 \mu\text{g/dl}$ . The mean and standard deviations by sperm frequency were  $39.75 \pm 29.35 \mu\text{g/dl}$  for less than  $45 \times 10^6$  sperms/ml,  $31.93 \pm 38.20 \mu\text{g/dl}$  for less than  $15 \times 10^6$  sperms/ml and  $19.54 \pm 10.89 \mu\text{g/dl}$  for azoospermia. A significant decrease in seminal copper concentration was found with decrease in the concentration of sperms.

The copper concentration in the hormone-treated group increased 3-32 times or 11 times on the average after treatment compared with the pre-treatment values. In the ten subjects, the mean and standard deviations were  $18.30 \pm 10.49 \mu\text{g/dl}$  before treatment and  $159.80 \pm 148.81 \mu\text{g/dl}$  after treatment representing a significant post-treatment increase in seminal copper concentration.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1973-1977, 1988)

**Key words:** Copper concentration in seminal plasma, Hormone therapy

#### 緒 言

銅は精子に対し toxic に働くと考えられており、実際に、IUD の材質にも使用されている。精漿中にも微量の銅が含まれているが、その存在意義は不明である。

一方生体内では銅は、鉄代謝と強く関連する重要な金属である。女性では妊娠時に正常の 2~3 倍に達するが<sup>1)</sup>、男性でも androgen 投与により上昇が認められる<sup>2)</sup>。

今回主に特発性男子不妊症における精漿中銅濃度を測定し、精子濃度との関連、ならびにホルモン療法前と後での銅の動きについて報告する。

#### 対 象

対象は25歳から40歳までの正常男子7例、ならびに

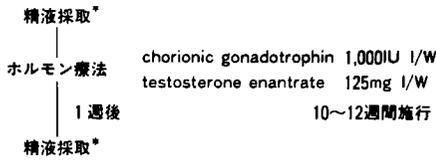
1985年1月から1987年9月の間に当科受診した特発性男子不妊症30例である。年齢は20歳から40歳までであった。

一方、ホルモン療法を施行、その前後において銅濃度を測定した症例は、27歳から34歳までの無精子症5例、乏精子症4例、精子無力症1例の10例である。

#### 方 法

精液は5日間以上禁欲後、手淫によりスピッツに採取、体温にて保温しつつ1時間以内に当科外来へ持参させた。精液検査をすると同時に、精液を遠心分離、精漿を採取した。採取された精漿は一時冷凍保存後銅を測定した。その際に亜鉛、cholesterol、fructose、acid phosphatase、prostaglandinなども測定した。

測定方法は銅は10倍希釈によるフレイムレス原子吸光法、亜鉛は100倍希釈によるフレイム原子吸光法、



\*・精液検査  
 ・精漿中銅、亜鉛、フルクトース  
 コレステロール、プロスタグランジンE、F測定

Fig. 1. ホルモン療法施行方法

cholesterol は COD, CPD 酵素法, fructose は NADPH 比色法, acid phosphatase は Babson 法, prostaglandin は RI2 抗体法により測定した。ホルモン療法を施行した10例は、治療前に精液採取後、chorionic gonadotrophin 1,000 IU, testosterone enantrate 125 mg をそれぞれ週に1回筋肉注射、これを10から12週間施行された。ホルモン療法施行後1週目に精液を採取して、同様に測定が行われた (Fig. 1)。

結 果

1. 精子濃度と精漿中銅濃度

特発性男子不妊症30例中、無精子症11例、精子濃度 1,500万/ml 未満15例、4,500万/ml 未満4例、ならびに 4,500万/ml 以上の正常男子7例の精漿中銅濃度を測定した。無精子症では平均ならびに標準偏差は  $119.54 \pm 10.89 \mu\text{g/dl}$  であった。1,500万/ml 未満では  $31.93 \pm 38.20 \mu\text{g/dl}$ 、4,500万/ml 未満では  $39.75 \pm 29.35 \mu\text{g/dl}$ 、4,500万/ml 以上の正常男子では  $89.71 \pm 80.84 \mu\text{g/dl}$  であった。正常男子と無精子症では  $P < 0.01$ 、正常男子と1,500万未満では  $P < 0.025$  と有意に低く、4,500万未満と無精子症では  $P < 0.05$ 、1,500万未満と無精子症では  $P < 0.01$  と有意に低かった (Fig. 2)。

このように、精子数の減少とともに精漿中銅濃度は有意に低値を示した。

2. ホルモン療法前と後の精漿中銅濃度

ホルモン療法を施行した10例に対し測定された。ホ

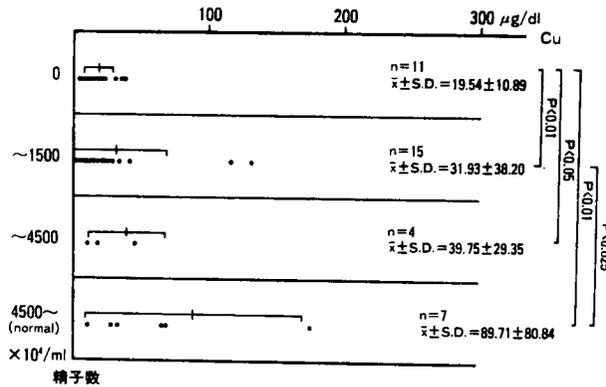


Fig. 2. 精子濃度と精漿中銅濃度の関係

Table 1. ホルモン療法施行症例

症 例	年 齢	精液所見	組織学的所見	ホルモン療法後
1 K. Y.	27	無精子症	Sertoli cell only	—
2 M. Y.	33	無精子症	Sertoli cell only	—
3 Y. N.	30	無精子症	Maturation arrest	—
4 H. K.	28	無精子症	Maturation arrest	—
5 H. I.	33	無精子症	Maturation arrest	改善
6 H. N.	33	乏精子症	—	改善
7* M. O.	30	乏精子症	Hypospermatogenesis	改善
8* K. I.	33	乏精子症	Hypospermatogenesis	改善
9 Y. N.	34	乏精子症	—	—
10 H. Y.	31	精子無力症	—	改善

\*妊娠成立

ルモン療法により精液所見が改善されたのは5例であり、うち2例において妊娠が成立した (Table 1)。

精漿中銅濃度は10例全例が約3倍から32倍まで、平均で11倍の上昇を認めた (Fig. 3)。平均値ならびに標準偏差は前が  $18.30 \pm 10.49 \mu\text{g/dl}$ 、後では  $159.80 \pm 148.81 \mu\text{g/dl}$  であった。  $P < 0.01$  で有意にホルモン療法後上昇した (Table 2)。

3. 銅以外の物質について

銅とともに同時に測定された物質中において、精子濃度と関連を示したものは cholesterol のみであった。cholesterol も精子数の減少とともに低下し、一部に有意差が認められた (Fig. 4)。

ホルモン療法前後において、銅のように一定の傾向が認められた物質はなかった。

考 察

銅は生体内に広く分布し、必須の重金属である。特に鉄代謝と深く関連しており、銅は ceruloplasmin に合成され、鉄を細胞から血漿中へ移動させる役割を果たしている。血清銅はホルモンの作用を受け、妊娠中<sup>1)</sup>あるいは estrogen 投与により上昇を示す<sup>3,4)</sup>。また、androgen によっても 2~3 割ほどの上昇を示すと報告されている<sup>2)</sup>。ホルモンの影響をこれだけ受け

る金属は他にはなく、興味を持たれるところである。

精漿中にも微量に銅が存在するが、精子に対しては toxic に作用すると考えられており<sup>5,6)</sup>、IUD の材質にも使用されている<sup>7)</sup>。しかし、実際に toxic に働く濃度は、精漿中濃度に比し高濃度であり、微量に存在している状態では、反対に有用な物質である可能性も考えられる。

われわれの測定では、正常男子に比し精子濃度が減少するとともに、精漿中銅濃度も低下した。Skandhan<sup>8)</sup>も精子濃度が低いと同様に低値を示したと報告している<sup>8)</sup>。Stankovic<sup>9)</sup>は無精子症では低値であり、乏精子症では高値であったと述べている<sup>9)</sup>。また精子濃度と精漿中銅濃度とは関係がないとの報告もある<sup>10,11)</sup>。微量に存在しているため contamination による変動も多く<sup>12)</sup>、様々な結果が出ているのが現状だろう。

ホルモン療法施行前と後では、全例に銅濃度の上昇が認められた。血清中の銅濃度では 3~4 割程度の上昇と言われているのに比べて、約 3 倍から 32 倍、平均で 11 倍ときわめて高い上昇となった。

同一症例同一条件下での測定で、10 例全例が上昇したことからみて、ホルモン療法後に精漿中銅濃度が上昇することは間違いないであろう。Stanwell-Smith<sup>13)</sup>は asthenospermia の場合、正常男子より精漿中銅濃度が高かったと報告しており、その可能性として精子の脆弱性により、精子内に存在する銅が漏出したことにより高値になったのだろうと述べている<sup>13)</sup>。しかし、ホルモン療法後も改善されず無精子症であった症例でも銅濃度が上昇していることからみて、単に精子中に含まれる銅による上昇では説明できない。おそらく前立腺などの副性器から分泌されたものと考えられる。

これは妊娠の成立した症例の経過表であるが、ホルモン療法の 3 クール目で銅濃度が上昇し、その後妊娠が確認された (Fig. 5)。10 例中 5 例において精液所相が改善し、2 例において妊娠が成立したことから考

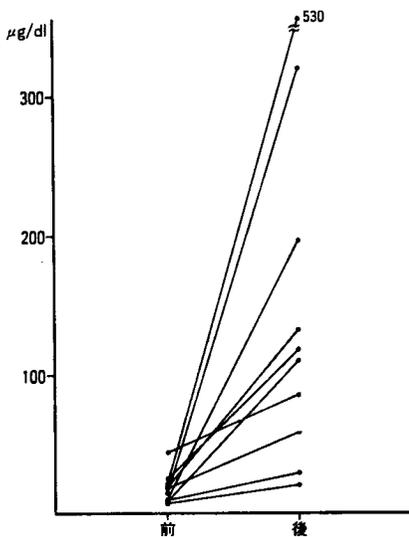


Fig. 3. ホルモン療法前後の精漿中銅濃度

Table 2. ホルモン療法前後の精漿中銅濃度

前	18.3 ± 10.49 μg/dl
後	159.8 ± 148.81 μg/dl
P<0.01	

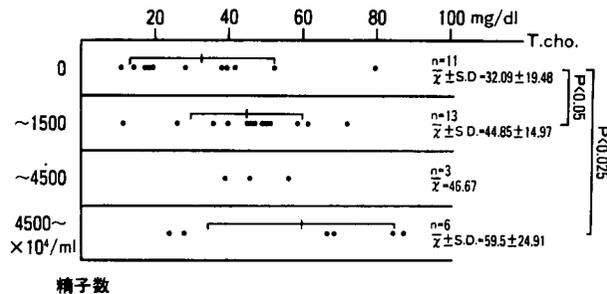


Fig. 4. 精子濃度と cholesterol の関係

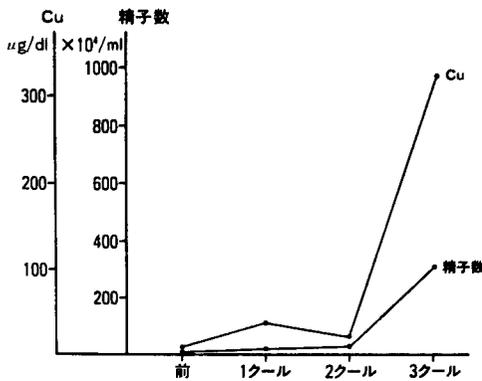


Fig. 5. ホルモン療法施行症例の精子濃度と精漿中銅濃度の動き

Table 3. ホルモン療法後の精液所見改善群及び非改善群における精漿中銅, cholesterol 濃度

	精漿中Cu濃度 ( $\bar{x} \pm S.D. \mu g/dl$ )	精漿中chol.濃度 ( $\bar{x} \pm S.D. mg/dl$ )
改善 - n=5	18.6 $\pm$ 12.8	30.4 $\pm$ 12.29
改善 + n=5	16.8 $\pm$ 5.74	60.0 $\pm$ 20.45

え、精漿中に存在する銅が精子に対し toxic に作用しているとは考えられない。しかし、銅が有用な物質かどうかは今後の問題である。

Cholesterol 値は精子濃度が低下するとともに低値を示した。Stankovic にも同様の報告をしている<sup>9)</sup>。しかし、反対あるいは関連がないとの報告もある<sup>13-15)</sup>。cholesterol は古くから前立腺液中に存在することが知られ<sup>16)</sup>、Tsugaya は青壮年に高値を示したと報告している<sup>17)</sup>。去勢 rat によって前立腺組織中の cholesterol が低下<sup>18)</sup>、さらに去勢 rat に testosterone を投与することにより cholesterol が増加するとの報告もある<sup>19)</sup>。このようなことから考えると、われわれの結果と一致しており、正常男子において高値となるものと思われる。

最後に今回のラウンド・テーブル・ディスカッションの目的であった「治療効果期待可能なものは何か」という点であるが、ホルモン療法施行した10例において、精液所見が改善した5例と改善しなかった5例について治療前の精漿中銅濃度などについて検討した。銅に関しては差が認められなかったが、cholesterol 値をみても、精液所見が改善された群では  $P < 0.025$  で有意に高く、平均では 60 mg/dl であった (Table 3)。これは正常男子の精漿中 cholesterol 値

とほぼ同じ値であった。

### 結 語

特発性男子不妊症において前立腺機能を反映していると考えられる精漿中 cholesterol 値が高い症例は、治療に反応するものと思われる。

特発性男子不妊症30例ならびにホルモン療法を施行した10例の前後において、精漿中銅濃度、cholesterol 濃度などを測定した。

1. 精漿中銅濃度は精子濃度の減少とともに有意に低下した。
2. 精漿中銅濃度はホルモン療法後有意に上昇した。
3. 精漿中 cholesterol 濃度は精子濃度の減少とともに低下した。
4. 精漿中 cholesterol 濃度が高い症例では治療効果に期待が持たれる。

### 文 献

- 1) 林 正: 産科領域における血清銅と血清 Ceruloplasmin に関する研究. 昭医学会誌 24: 233-246, 1964
- 2) Johnson NC, Kheim T and Kountz WB: Influence of sex hormones on total serum copper. Biol Med 102: 98-99, 1959
- 3) Russ EM and Raymunt J: Influence of estrogen on total serum copper and caeruloplasmin. Biol Med 92: 465-466, 1956
- 4) Mondorf AW, Mackenrodt G and Halberstadt E: Ceruloplasmin. Klin Wochenschr 49: 61-70, 1971
- 5) Loewit K: Immobilization of spermatozoa with iron. Contraception 3: 219-222, 1971
- 6) Holland MK and White IG: Heavy metals and human spermatozoa: II. The effect of seminal plasma on the toxicity of copper metal for spermatozoa. Int J Fertil 27: 95-99, 1982
- 7) Makler A and Zinder O: The effect of copper on spermatozoal motility and viability evaluated objectively with the aid of the multiple-exposure photography method. Am J Obstet Gynecol 138: 156-164, 1980
- 8) Skandhan KP and Mazumdar BN: Semen copper in normal and infertile subjects. Experientia 35/7: 877-888, 1979
- 9) Stankovic H and Mikac-Devic D: Zinc and copper in human semen. Clin Chim Acta 70: 123-126, 1976
- 10) Stanwell-Smith R, Thompson SG, Haines AP, Ward RJ, Cashmore G, Stedronska J and Hendry WF: A comparative study of zinc, copper, cadmium, and lead levels in fertile and infertile men. Fertil Steril 40: 670-677, 1983

- 11) Umeyama T, Ishikawa H, Takeshima H, Yoshii S and Koiso K: A comparative study of seminal trace elements in fertile and infertile men. *Fertil Steril* **46**: 494-499, 1986
- 12) Skandhan KP, Pandya CB and Skandhan S: Concentration of zinc, copper and cadmium in seminal plasma after prolonged storage in different types of containers. *Z Med Lab Diagn* **25**: 43-46, 1984
- 13) Huacuja L, Delgado NM, Wens CA, Reye R, Pedron N and Rosado A. Exchange of lipids between spermatozoa and seminal plasma in normal and pathological human semen. *Arch Androl* **7**: 343-349, 1981
- 14) Sebastian SM, Selvaraj S, Aruldas MM and Govindarajulu P: Pattern of neutral and phospholipids in the semen of normospermic, oligospermic and azospermic men. *J Reprod Fertil* **79**: 373-378, 1987
- 15) Srivastava A, Chopra SK and Dasgupta PR: Biochemical analysis of human seminal plasma I. fructose, ascorbate cholesterol, adenosine triphosphatase and lactic dehydrogenase. *Andrologia* **15**: 431-435, 1983
- 16) Scott WW: The lipids of the prostatic fluid, seminal plasma and enlarged prostate gland of man. *J Urol* **53**: 712-718, 1945
- 17) 津ヶ谷正行: 前立腺組織の脂質に関する生化学的研究, 第3報 前立腺の cholesterol と磷脂質における加齢, 疾患別検討. *日泌尿会誌* **74**: 179-187, 1981
- 18) Okinaka S: Total serum cholesterol levels in normal subjects in Japan. *Jpn Circ J* **29**: 505-510, 1965
- 19) Singhal AK, Bonner DP and Schaffner CP: Kinetics of testosterone induced-cholesterol synthesis in rat ventral prostate (40271). *Biol Med* **159**: 1-5, 1978

(1988年7月12日受付)