

男子副性器分泌物と酵素

II 不妊患者精液酵素活性におよぼす19-Methylandrostan-
17 β -ol-5-on の影響

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

石 部 知 行
田 戸 治

MALE ADNEXAL ORGAN SECRETION AND ENZYMES

II. EFFECT OF 19-METHYLANDROSTAN-17- β -OL-5-ON ON THE ENZYME
ACTIVITY OF SEMINAL FLUID IN PATIENTS WITH STERILITY

Tomoyuki ISHIBE and Osamu TADO

*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine**(Director : Prof. T. Kato, M. D.)*

The effect of oral administration of Mesterolone, at the dosage of 30 mg a day, was evaluated concerning seminal fluid findings, liver functions and serum proteins in 20 patients with oligo- and azospermia, who visited the Department of Urology of Hiroshima University Hospital and was confirmed to be free from gonadal dysfunction, endocrine disorder and passage disturbance of the seminal tract.

- (1) Many patients showed increases in number of spermatozoa, seminal total protein, fructose activity, LDH activity and TAP activity after treatment.
- (2) No harmful effect was noted on liver functions.
- (3) Increase serum total protein level was not recognizable.

近時泌尿器科領域においても不妊の問題が注目されるようになり、不妊の原因の40～60%は男性側にその原因があるとされている。この際治療としては性器、副性器に畸型がなく、下垂体、副腎皮質機能も正常と目される場合、主として男性ホルモン療法が用いられ効果をあげて来た。この場合ステロイド製剤の肝臓での不活性化が問題とされ、男性ホルモン製剤はすべて非経口的に投与されて来た。これに対し最近ドイツシェーリング社より開発された新アンドロゲン 19-Methylandrostan-17 β -ol-5-on（以下 Mesterolone と略す）は経口的に使用出来るもので、比較的短期間の観察であるが、男子原発性不妊症に対し、これを用いた際の精液所見の変化について報告する。

実 験 法

対象は当科外来で不妊を主訴として来院した乏精子症、無精子症患者の20例である。この場合性腺機能不全Klinefelter 症候群、睾丸萎縮、性器畸型などや内分泌異常を認めるもの、さらに精子通過障碍のあるものは除いた。これら不妊患者に対し毎日 Mesterolone（1錠中に 10mg 含有）の3錠を毎食後経口投与した。検査項目は精液については量、数、運動率、蛋白量（Biuret 法）、Fructose 活性（Roe 改良法）乳酸脱水素酵素（以下 LDH と略す）活性（Jatron の Kit）、アルカリフォスファターゼ（以下 AIP と略す）活性（石津製薬の Kit）、Leucinaminopeptidase（以下 LAP と略す）活性（DAC 法）、酸フォスファターゼ（以下 TAP と略す）活性（石津製薬の Kit）を、また血清については蛋白量（以下 TP と略す）（Biuret 法）、A/G、全コレステロール（Zak-Henley 法）

CCF (Hanger 法), TTT (MacLagan 法), GPT (Reitman 法) を検討した。なおこの際遠沈にもとづく精子崩壊といったことについては考慮を払っていないが、遠沈は2,000回転20分間行なった。

実験成績

表に示す如くであり精液量に対する効果は、30%以上の増加を示したもの (Aと略す) が20例中2例 (10%)、逆に30%以上減少を示したもの (Bと略す) 3例 (15%)、30%以内の変化にすぎないもの (Cと略す) は15例 (75%) で精液量に対する影響はないといえる。精子数に対する効果はA 8例 (40%)、B 5例 (25%)、C 7例 (35%) であり、精子数をやや増加させた。運動性については10例中A 1例 (10%)、B 9例 (90%) と運動性に対する影響はなかった。精漿中全蛋白量は17例中A 3例 (17%)、B 1例 (6%)、C 13例 (77%) とやや増加するものが多かった。

精漿中の酵素活性について検討した結果、フラクトースは17例中A 4例 (24%)、B 2例 (12%)、C 11例 (64%) であった。LDH 活性は検討した15例ではA 7例 (41%)、B がなかったことは Mesterolone は LDH 活性を高めるように働くことを示すものである。ALP 活性に対する変化は15例でこれをみたがA、B、Cのいずれもほぼ同数であった。LAP に対する影響はA 5例 (45%)、B 4例 (40%) と両者間に明らかな差を認めなかった。TAP に対する影響は14例でこれをみるとA 4例 (29%)、B 1例 (7%)、C 9例 (64%) を示した。

表1 精液所見に対する Mesterolone の影響

	症例数	30%以上 例増加	30%以上 例減少	30%以内 例の変動
1) 量	20	2	3	15
2) 数	20	8	5	7
3) 運動性	10	1	0	9
4) 精漿総蛋白量	17	3	1	13
5) フラクトース	17	4	2	11
6) LDH	15	7	0	8
7) ALP	15	5	6	4
8) LAP	10	5	4	1
9) TAP	14	4	1	9

表2 血液所見に対する Mesterolone の影響

	症例数	0.2以上 例増加	0.2以上 例減少	0.2以内の 例変動
1) 総蛋白	20	2	3	15
2) A/G	14	0	2	12

表3 肝機能に対する Mesterolone の影響

	症例数	改善例	悪化例	不変例
1) CCF	20	0	0	20
2) TTT (2単位以上)	19	0	0	19
3) GPT (5単位以上)	20	0	0	20
4) 総コレステロール 20%以上	16	0	0	16

血清中の CCF, TTT, GPT を治療前後において検討したが、この示標のいずれにおいても1日 30mg 2カ月間毎日投与では全く変化しなかった。また同時に検討した TP, A/G に対してもほとんど影響を示さなかった。

考 按

不妊症の原因の1つとして下垂体性 GTP とともに男性ホルモンの不足があげられている。Mesterolone は Progestin 作用が弱く、また中枢抑制作用も少ない主として男性ホルモン作用をもつステロイド製剤である。以下同一条件ではないが、教室の田辺が Testosterone および PMS でもって男性不妊を治療した成績と比較してみたい。この方法は一般に今日もっとも広く男性不妊に対し用いられているホルモン療法で、その内容は Testosterone heptanate (以下 TH と略す) 100mg を20日に一度と、PMS 1,000 i. u. を週2回皮下に約60日を1クールとして行なうものである。

精液は精子の輸送に役立つため極端に少ない場合には不妊の原因になるといわれる。われわれの場合 Mesterolone 投与によって30%以上増加したものは20例中3例 (15%) であり、田辺の42例中20例 (47%) に比しやや劣るといえ、ドイツシェーリング社の臨床実験でみられた 0cc が 2.8~3.5cc に増加したような症例を経験しなかった。精子数は少なくとも妊娠した例が報告され、厳密な意味では妊娠との関係はないともいえるが、やはり正常の数に近いことが好ましいのはいうまでもない。われわれの場合 Mesterolone 投与により A は20例中8例 (40%) であり、田辺の25例中15例 (60%) に比しやや劣るが、かなり有効であるといえる。運動性は精子が卵と結合するために必要でこれに対

表 4

	精									漿				血				清		
	量 ml	数 /ml	運動性 %	総蛋白 g %	フラクトース mg %	LDH w u	ALP KAU	LAP GRU	TAP×10 ² KAU	総蛋白 g %	A/G	CCF	TTT	総コレステロール mg %	GPT					
症例 1 (33才)																				
9月16日	2.5	16×10 ⁴	0	4.2	214.5	1390	18		28.5	8.4	1.3	—	3	227	20					
11月14日	1.2	1×10 ⁶	0	4.0	200.0	1380	15	3300	21.8	7.8	1.4	—	2	220	18					
症例 2 (34才)																				
10月11日	2.8	25×10 ⁶	43	3.52	384.6	2580	39	2700	32.8	7.2	1.8	—	2	205	13					
11月15日	2.2	28×10 ⁶	60	4.1	400.0															
12月 5 日	2.7	49×10 ⁶	60	3.5	527.4	4200	24	1680	29.8	7.1	1.4	—	3	185	15					
症例 3 (31才)																				
9月23日	5.5	1×10 ⁵		1.65	197.8	2080	45	2820	73	7.0	1.1	—	4	194	14					
10月13日	5.8	2.5×10 ⁶		3.55																
11月 4 日	5.0	3×10 ⁶		2.15	239.6	2660	18	1425	60	7.3	1.1	—	4	170	15					
症例 4 (33才)																				
10月22日	3.0	0		2.4	118.4	1960	51	5000	40	7.3	1.0	—	2	234	12					
12月19日	2.4	0		2.5	113.2	1960	60	3500	88	7.3	1.1	—	2	198	16					
症例 5 (33才)																				
9月20日	2.8	2×10 ⁶	60			2600	33			8.2		—	2	195	18					
10月 4 日	2.5	5×10 ⁶	60			3220	30	6930	43											
10月20日	3.4	7×10 ⁶				3060	33													
11月29日						4200	18	3375	45	8.3		—	2	188	17					
症例 6 (35才)																				
9月10日	1.9	1.7×10 ⁶		3.5	306.6	660	15	825		7.4	1.2	—	3		16					
10月11日	2.8	1.6×10 ⁶		3.4	220.0															
10月28日	1.0	1/G		3.2	293.4															
11月20日	2.2	0.5×10 ⁶		2.9	298.8	1340	13			7.3	1.2	—	2		17					
症例 7 (38才)																				
9月29日	2.6	20×10 ⁶	70	2.8	150.0	2280	45	2830	73	7.3	1.4	—	2	190.0	19					
10月20日	3.3	28×10 ⁶	70	4.2	112.4															
11月31日	3.8	30×10 ⁶		4.0	192.2	2660	48	4200	48	7.3	1.2	—	3	211.2	19					
症例 8 (32才)																				

石部・田戸：男子副性腺分泌物と酵素 II

症例 9 (32才)	9月16日	2.5	29×10 ⁶	80	3.5	325.1	2030	42	2360	62	7.6	1.2	—	2	195	10
	9月25日	2.0	22×10 ⁶	70	3.5	405.3	2120	18	1650	57	7.3	1.2	—	2	190	12
症例 10 (34才)	9月16日	2.0	6×10 ⁶	50			2940	12	3840	46	7.6	1.4	—	1	207	11
	10月22日	2.5	15×10 ⁶	50			3080	25	5250	48	7.5	1.4	—	2	213	14
症例 11 (35才)	10月2日	3.8	0		3.4	247.6	1520	18	1650	59	7.1	1.2	—	2	234	15
	10月27日	2.7	2~3/G		3.3	186.8	2060	30	1160	60	7.1	1.3	—	2	225	15
症例 12 (29才)	10月26日	1.4	0		2.6	324.5					7.0	1.1	—	2		13
	11月16日	0.8	0		3.2											
症例 13 (31才)	12月13日	0.8	0		2.9	365.5					7.1	1.1	—	2		16
	9月26日	1.0	2×10 ⁶		4.2	55.5	2940	12	3840	46.2	7.2	1.2	—	3	243	16
症例 14 (28才)	10月24日	0.8	6.2×10 ⁵													
	11月22日	0.5	7.8×10 ⁵		4.0	128.6	3060	27	5280	48	7.2	1.2	—	2	207	14
症例 15 (32才)	10月5日	1.8	43×10 ⁶	64	3.0	380.2	1820	19	2150	22.8	7.3		—	2	218	13
	11月11日	1.7	32×10 ⁶		3.1	241.2										
症例 16 (35才)	12月1日	1.8	18×10 ⁶	70	4.4	250.0	4550	30	4950	48	7.4		—	2	194.5	14
	9月22日	1.5	0		3.95	267.0	1820	33	3650	45	7.3		—	3	228	18
症例 17 (33才)	10月26日	1.7	0		2.5	315.4	2020	21	3880	86	7.1		—	4	243	22
	9月24日	5.5	35×10 ⁶	60			2580	27	1680	29.2	7.4	1.47	—		206	15
症例 18 (33才)	9月29日	3.0	27×10 ⁶	40												
	10月14日	5.7	46×10 ⁶	60			4200	39	2700	32.8	7.6	1.5	—		194	14
症例 19 (33才)	10月26日	4.8	28×10 ⁶		3.9	384.6	3220	36	850	55.8	7.2		—	3	192	18
	11月15日	4.0	35×10 ⁶		3.5	426.4					7.3		—	3	174	16
症例 20 (33才)	9月28日	2.0	18×10 ⁶	50	4.8	369.8	3400	36	1000	41.4	7.3	1.2	—	4	204	15
	10月14日	2.0	23×10 ⁶		4.5	319.8					7.2		—	3		

11月30日 症例 18 (32才)	1.5	23×10^6	60	4.9	289.0					7.2	1.2	—	4	217	17
11月24日	6.0	0		4.0	252.8	2800	23	1425	36.5	7.2		—	3		15
12月13日	6.7	0		3.6	353.0					7.4		—	3		15
12月13日 症例 9 (32才)															
10月18日	1.0	0		4.0	202.2	2540	26	2600	44.2	7.2		—	2		12
11月6日	2.4	1~2/G		3.5	217.6							—	2		15
12月23日	1.3	0		3.0	271.4					7.1		—			
12月23日 症例 20 (27才)															
10月23日	3.5	2×10^6	90	3.5	238.2	1960	49.5	5000	40	7.3	1.7	—	3	195	14
11月19日	2.8	12×10^6	90	3.6	297.5	2020	21	3860	84.6	7.2	1.7	—	3	189	12

する Mesterolone の効果は10例中1例(10%)に30%以上の増加をみたが、田辺の場合25例中13例(52%)に増加が見られている。

Wicklund, 高橋などは蛋白が精子運動, 受精, 粘稠度に好影響を与えたとした。田辺は不妊群で低値を示すものが多いが, ホルモン投与による影響ははっきりしないとした。他方坂倉は蛋白量と運動性は無関係としている。Mesterolone 投与を行なった場合Aが17例中3例(18%)であったことは蛋白量に対するはっきりした影響はないといえる。

フラクトースはグルコースの少ない精液中で精子運動のエネルギー源としてその意義はなお明らかでないにしても重要なもので, この活性はアンドロゲン投与量と比例して増加することが Grayhack などをはじめとして多く報告されている。田辺も無精子症でこの活性が低く, 治療により増加するとし, 彼の場合42例中30例(72%)と過半数に増加を認めた。われわれの検討した例では17例中A4例(25%)にすぎなかった。このことを男性ホルモン活動状態を示す指標としてフラクトース活性が役立つとする坂倉などの意見に従えば Mesterolone 1日30mg のアンドロゲン作用は田辺の場合に比し弱いと考えられる。

LDH が不妊群, 特に無精子症ではその活性が弱く, また isozyme 上でも Kaplan のM型の占める割合の増加することをわれわれは報告して来た。このことは LDH 活性が性ホルモンによってうごくことを示すものであると考えられ Grayhack も LDH 活性と TAP 活性との間に相関があると報告している。Mesterolone 投与による LDH 活性の変化は15例中Aは7例(44%)であった。このことは Grayhack によると Mesterolone が男性ホルモン作用を有するといえる成績である。

AIP はやはり解糖系に関与する点より精液中の主要成分であると考えられるのかかわらず, あまり注目されていない。われわれは不妊患者についてこれを検討し精子数との間にはっきりした関係のないことを明らかにした。また Mesterolone 投与を行なった場合特有な変化を

示さなかったことは精液中での本酵素は性ホルモンによって一定の変動をとらないのであらうと考えられる。

LAP は exopeptidase に属するものであるが、精液中での意義については明らかでない。われわれが不妊患者について調べた結果無精子症で、これが増加することを知った。Mesterolone 投与による変動は一樣でなく多くの酵素活性指標が低値を示す無精子症患者で LAP が高い活性を示したのは興味ある成績である。

TAP は前立腺分泌液中に多く含まれ、クエン酸などと共に男性ホルモンによってその活性が高まるのが Mann, Kirk などにより報告されて来た。不妊群における TAP 活性の意義について Delary は無意味であるとし、渡辺, Gutman は不妊群で低いとし、また金子は逆に不妊群で高いと一定した見解はない。われわれの検討した成績では精子数の少ないものの方が低い TAP 活性を示し、渡辺, Gutman などの成績に一致した。Mesterolone 投与を行なった場合14例中Aは3例(21%)のみで Mann などの成績からみて本剤の1日30mg 経口投与では TAP 活性の増加を来すような作用は少ないと考える。

以上の臨床実験の成績は Mesterolone 投与がこれまでの TH および PMS の併用療法に比しやや弱い精子数、精液中 TP, フラクトース活性, LDH 活性, TAP 活性の増加を示すといえる。これらの事実は患者の治療前のアンドロゲンレベルがはっきりしていないためなんともいえないが、非経口投与に比し、その作用が弱いと報告されているように1日30mg ではこれまでの TH, PMS 療法に比し、その男性ホルモン作用はなお比較的弱いと考えられる。確実に人間で男性ホルモン作用をすべての示標に期待するためにはもっと大量の投与を行なう必要があると考える。しかしこの場合、逆に睾丸萎縮を来す危険も Droskin などにより報告されているので投与量については注意が必要である。しかしまた本実験が rebound を検する時間をとっていないので示標上不利な点がそのまま出ていることも成績判定に際し注意が

必要であると考える。

性ホルモン投与時の肝障害については古くより注目され、われわれもかかる事実を前立腺癌の治療において経験し報告して来た。また教室における不妊患者長期治療例でもわれわれの過去検討した41例中2例にかかる副作用を認めた。一方 Mesterolone 経口投与による肝障害は1日30mg 2カ月ぐらいの投与によっては全くみられなかった。

ラットでの実験で Mesterolone が蛋白同化作用を示すと報告されているが、同時に検討した血清 TP, A/G の変化でみる限りこれを裏づける事実はなかった。

なお本実験は症例も少なく睾丸の治療後の生検および内分泌学的検査を行っていないので今後この点からの検討も必要と考える。

結 語

広大泌尿器科を訪れた性腺異常、内分泌異常、精子通過障害を有しない乏精子症、無精子症患者20例に対し Mesterolone 1日30mg 経口投与し精液所見、肝機能、血清蛋白量などの面よりその効果を検討した。

1) 精子数、精液中 TP, フラクトース活性, LDH 活性, TAP 活性の増加がかなりの症例にみられた。

2) 肝機能に対する障害はみられなかった。

3) 血清蛋白量の増加は期待出来ない。

終るにあたり恩師加藤教授の御指導、御校閲を感謝すると共に、試供品の提供を受けた日独薬品に感謝いたします。

文 献

- 1) Droskin, S. : Proc. Soc. Exptl. Biol. d. Med., **54** : 111, 1943.
- 2) Grayhack, J. T. & K. Kropp : J. Urol., **86** : 142, 1961.
- 3) Grayhack, J. T. & Kropp, K. : Trans. Amer. Ass. Genitourinary Surg., **5** : 6, 1964.
- 4) 坂倉啓夫・金子宣淳他：ホと臨床, **11** : 149, 1963.
- 5) Kirk, J. E. : J. Gerontol., **3** : 98, 1948.

- 6) Kirk, J. E. : Urol. d. Cutan. Rev., **53** : 608, 1949.
- 7) Kirk, J. E., Eisenstein, A. & MacBryde, C. M. : J. Clin. Endocr., **12** : 338, 1952.
- 8) Mann, T. : The Biochemistry of Semen, N. Y. John Wiley & Sons, 1964.
- 9) Reitman, S. & Frankel, S. : Amer. J. Clin. Path., **28** : 56, 1957.
- 10) 高橋美行：日本不妊会誌, **5** : 264, 1960.
- 11) 田辺泰民：泌尿紀要, **11** : 1217, 1965.
(1967年2月23日特別掲載受付)