

男性不妊患者に対する ATP, Citrulline, Aspartic Acid 投与の影響

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任 宮崎 重教授)

谷 村 実 一
定 延 和 夫
西 村 保 昭

大阪医科大学医化学教室 (主任 上田巖夫教授)

長 谷 川 汪*

EFFECTS OF ATP, CITRULLINE AND ASPARTIC ACID ON SEMEN OF PATIENTS WITH MALE INFERTILITY

Jitsuichi TANIMURA, Kazuo SADANOBU and Yoshiaki NISHIMURA

From the Department of Urology, Osaka Medical College
(Chairman : Prof. S. Miyazaki, M. D.)

Hiroshi HASEGAWA

From the Department of Biochemistry, Osaka Medical College
(Director : Prof. I. Ueda, M. D.)

Sixty-five cases of male infertility were treated by administration of ATP, citrulline, and aspartic acid, either alone or in combination.

1) Out of 22 cases to which 500 mg of citrulline was administered per day, 11 showed remarkable increase of sperm count and 5 showed improvement of sperm motility. Five couples succeeded in pregnancy in this group.

2) Continuous administration of aspartic acid, 450 mg daily, resulted in decrease of both sperm count and motility.

3) Administration of ATP, 120 mg daily, produced remarkable increase of sperm count in 9 of 17, and improvement of sperm motility in 4 of 17. One succeeded in pregnancy.

4) To seven cases in which ATP alone gave unsatisfactory result, both aspartic acid (450 mg per day) and ATP (120 mg per day) were administered.

Obvious increase of sperm count was observed in 4 of 7.

5) To the group in which ATP or citrulline were not effective, both of them were administered in combination; and sperm count increased in 4 of 7.

From above results, it was speculated that some of the compounds related to the ornithine cycle were of significance in spermatogenesis.

結 言

arginine の精子形成作用に関しては、すで

に種々の報告がある。Holt¹⁾等は健常人に arginine 欠乏食を9日間投与した結果、精子数は正常の1/10に低下し、正常食を投与して精子数が回復したと報じ、巻野²⁾は家兎を用いての実

* 現同大学第3内科学教室

験で, arginine 欠乏食投与群は睪丸の精子形成が低下していたと報告している。これに反し, Williams^{3,4)}等は, 家兎を arginine 欠乏食と正常食とで飼育した場合, 両者の間には差異が認められなかったと反論している。著者の一人谷村は, 人精液中の free-arginine 量および bound-arginine (蛋白由来の arginine) 量を測定し, 精子数と bound-arginine 量, 運動率と free-arginine 量との間には負の有意の相関が認められ, arginine は精子形成および運動能に関与しているものと推測し報告した。そして更に睪丸組織が正常で精のう腺撮影で通過障害を認めない男性不妊患者に, arginine 塩酸塩を 1 日 500mg 経口連続投与した結果, ほとんど全例に精子数ならびに運動能の改善を認めた。次いで arginine 以外の amino 酸も精子形成ならびにその運動能に関与するか否かを検討する目的で, lysine および tryptophan を 1 日 500mg 経口連続投与した結果, 投与前後の精子数ならびに運動率に有意の変化が認められず,

amino 酸の中でも, arginine が精子形成能ならびに運動能に関し, 特に生理的意義を有するのではなかろうかと推測するに至った。体内に摂取された arginine の一部は ornithine cycle に示されるごとく, arginine の作用により尿素を生成するとともに ornithine に移行し, また一部は transaminidase の作用により creatine の形成に関与することは衆知のごとくである。この事実から, 今回男性不妊患者に対して ornithine cycle に関与している数種の物質の中 ATP, citrulline, aspartic acid を投与し, 興味ある結果を得たので報告する。

研究対象ならびに方法

不妊を主訴として, 本院泌尿器科外来を訪れた患者の中, 睪丸生検により睪丸組織が正常であり, 精のう腺撮影で通過障害を認めなかった患者延べ65例に対して ATP 1 日 120mg, citrulline 1 日 500mg, aspartic acid 1 日 450mg を経口的に連続投与し, 4 日間の禁欲を保った後, 精液を 2 週間ごとに用手法により採取し, 精子数ならびにその運動率の変動を観察した。

Table 1 Influence of Citrulline Administration on Sperm Count & Motility.

Case No.	Before		Total Dose	After		Reference
	Count	Motility		Count	Motility	
1	6 × 10 ⁶ /ml	70%	14,000mg	38 × 10 ⁶ /ml	70%	Preg.
2	80 × 10 ⁶	1	14,000	95 × 10 ⁶	0	
3	18 × 10 ⁶	90	7,000	77 × 10 ⁶	40	
4	36 × 10 ⁶	70	7,000	47 × 10 ⁶	70	
5	32 × 10 ⁶	70	7,000	71 × 10 ⁶	80	
6	0.25 × 10 ⁶	100	14,000	59 × 10 ⁶	40	
7	12 × 10 ⁶	60	14,000	61 × 10 ⁶	80	Preg.
8	6 × 10 ⁶	70	21,000	52 × 10 ⁶	40	
9	19 × 10 ⁶	40	14,000	68 × 10 ⁶	80	
10	11 × 10 ⁶	60	7,000	32 × 10 ⁶	50	Preg.
11	4 × 10 ⁶	0	7,000	6 × 10 ⁶	0	
12	6 × 10 ⁶	90	14,000	9 × 10 ⁶	80	Preg.
13	38 × 10 ⁶	60	14,000	45 × 10 ⁶	80	
14	5 × 10 ⁶	80	14,000	17 × 10 ⁶	90	
15	0.6 × 10 ⁶	50	7,000	1.2 × 10 ⁶	0	
16	2 × 10 ⁶	30	7,000	3.5 × 10 ⁶	40	
17	0.15 × 10 ⁶	0	7,000	0.15 × 10 ⁶	0	
18	12 × 10 ⁶	0	7,000	3.5 × 10 ⁶	20	
19	12 × 10 ⁶	50	14,000	6 × 10 ⁶	90	
20	12 × 10 ⁶	50	28,000	7 × 10 ⁶	90	
21	18 × 10 ⁶	90	7,000	98 × 10 ⁶	80	
22	9 × 10 ⁶	80	14,000	63 × 10 ⁶	60	Preg.

実験成績

i) Citrulline 投与群

arginine は体内において ornithine を經由して citrulline に移行し、この citrulline は体内において蛋白合成には関与しないが、ornithine cycle では重要な役割を果す事実が知られている。ornithine cycle における代謝と造精機能との関係をさらに究明する目的で男性不妊症患者に citrulline を腸溶錠にして1日500mg 経口連続投与した。投与前後の精子数、運動

率および総投与量は Table 1 に示すごとくであり、22例中11例に精子数の著明な増加、5例に運動率の改善、5例においては妊孕に成功した。

ii) Aspartic acid 投与群

ornithine cycle においては、aspartic acid は arginosuccinic acid の形成に関与するものであるが、aspartic acid を1日450mg 経口連続投与を行なった結果は、Table 2 に示すごとくで、投与後全例に精子数の減少ならびに運動率の低下をきたしている。

Table 2 Influence of Aspartic Acid Administration on Sperm Count & Motility.

Case No.	Before		Total Dose	After	
	Count	Motility		Count	Motility
1	5 × 10 ⁶ /ml	20%	6,300mg	0.5 × 10 ⁶ /ml	0%
2	58 × 10 ⁶	30	6,300	42 × 10 ⁶	10
3	5 × 10 ⁶	20	12,600	0.5 × 10 ⁶	0
4	25 × 10 ⁶	90	18,600	10 × 10 ⁶	20
5	7.5 × 10 ⁶	90	6,300	5.2 × 10 ⁶	70

iii) ATP 投与群

ATP の作用機転は種々あるが、ornithine cycle においては citrulline および aspartic acid が arginosuccinic acid に移行する際に ATP を必要とし、さらに ornithine から citrulline の生成反応に必要な carbamyl phosphate の形成にも ATP が必要であることが知られている。そこで男性不妊症患者に対し、

ATP を1日120mg 連続経口投与し投与前後の精子数、運動率と投与量との関係を観察した結果は Table 3 に示したごとくである。すなわち、17例中9例に精子数の増加、4例に運動率の改善を認め、1例においては妊孕に成功している。

iv) Aspartic acid と ATP 併用投与群

男性不妊症患者に対し、aspartic acid 1日450mg 経

Table 3 Influence of ATP Administration on Sperm Count & Motility.

Case No.	Before		Total Dose	After		Reference
	Count	Motility		Count	Motility	
1	13 × 10 ⁶ /ml	40%	1,680mg	55 × 10 ⁶ /ml	40%	Preg.
2	58 × 10 ⁶	30	1,680	92 × 10 ⁶	40	
3	43 × 10 ⁶	10	3,360	85 × 10 ⁶	10	
4	49 × 10 ⁶	50	1,680	77 × 10 ⁶	50	
5	15 × 10 ⁶	50	3,360	32 × 10 ⁶	70	
6	15 × 10 ⁶	50	1,680	41 × 10 ⁶	80	
7	49 × 10 ⁶	40	1,680	73 × 10 ⁶	90	
8	62 × 10 ⁶	50	5,040	33 × 10 ⁶	50	
9	0	0	3,360	1 × 10 ⁶	60	
10	1 × 10 ⁶	50	1,680	0	0	
11	2 × 10 ⁶	0	3,360	2 × 10 ⁶	0	
12	30 × 10 ⁶	0	1,680	30 × 10 ⁶	0	
13	81 × 10 ⁶	10	1,680	83 × 10 ⁶	20	
14	2 × 10 ⁶	33	1,680	21 × 10 ⁶	40	
15	13 × 10 ⁶	60	5,040	0.2 × 10 ⁶	0	
16	9 × 10 ⁶	10	1,680	6 × 10 ⁶	40	
17	5 × 10 ⁶	60	1,680	10 × 10 ⁶	70	

Table 4 Influence of Aspartic acid & ATP Administration on Sperm Count & Motility.

Case No.	Before		Total Dose	After	
	Count	Motility		Count	Motility
1	20 $\times 10^6$ /ml	5%	ATP 1,680mg ASP 6,300	54 $\times 10^6$ /ml	10%
2	27 $\times 10^6$	70	3,360 12,600	59 $\times 10^6$	80
3	4 $\times 10^6$	30	3,360 12,600	13 $\times 10^6$	40
4	0	0	3,360 12,600	5 $\times 10^6$	0
5	34 $\times 10^6$	90	3,360 12,600	95 $\times 10^6$	90
6	2.5 $\times 10^6$	25	1,680 6,300	0.5 $\times 10^6$	50
7	6 $\times 10^6$	50	1,680 6,300	6 $\times 10^6$	10

口連続投与した結果、投与後全例に精子数の減少ならびに運動率の低下をきたした。一方, aspartic acid から arginosuccinic acid に移行するに際しては、多量の ATP を必要とする。したがって、aspartic acid と ATP を併用投与すれば、ATP 単独投与の場合よりもいっそう効果があるのではなかろうかと考えられたので、主として ATP 単独投与で十分な効果が得られなかった症例に対して、aspartic acid 1日 450mg と ATP 1日 120mg を併用投与した。その結果、投与前後の精子数、運動率、投与量は Table 4 に示すごとく、7 例中 4 例に精子数の増加を認めた。

v) ATP と Citrulline 併用投与群

ATP および citrulline は、それぞれ精子形成に対し有効に作用することはすでに述べたが、これらを併用投与すれば、おのおのを単独に投与した場合よりもさらに有効であろうと考えられる。そこで主として ATP 単独、および citrulline 単独投与によって満足な効果が得られなかった症例に対し、ATP 1日 120mg と citrulline 1日 500mg を併用連続経口投与してみた。その結果は Table 5 に示すごとく、4 例中 3 例に精子数の増加が見られ、その中の 1 例において妊娠に成功している。

Table 5 Influence of Citrulline & ATP Administration on Sperm Count & Motility.

Case No.	Before		Total Dose	After		Reference
	Count	Motility		Count	Motility	
1	6 $\times 10^6$ /ml	90%	ATP 1,680mg Cit. 7,000	50 $\times 10^6$ /ml	70%	Preg
2	10 $\times 10^6$	70	5,040 21,000	45 $\times 10^6$	80	
3	7 $\times 10^6$	90	1,680 7,000	5 $\times 10^6$	60	
4	10 $\times 10^6$	80	3,360 14,000	59 $\times 10^6$	90	

考 按

男性不妊症の原因については、従来主として内分泌の不均衡に主眼がおかれてきた。しかし、男性不妊症患者の血清中ならびに尿中 hormone は現在行なわれている測定方法では、異常が認められない場合が多く、生検による睪丸組織にも異常を認めない場合が少なくない。そこで著者らは、男性不妊症を栄養生化学的見地から治

療しようと考え、精液中の amino acid 特に arginine に注目した。緒言に述べたごとく、arginine は精子形成能ならびに運動能に対し特に生理的意義を有するのではなかろうかと推測される。arginine の体内における代謝は、Fig. 1 に示すごとく、citrulline と aspartic acid から ATP が作用して arginosuccinic acid となり、更に arginosuccinase により

Arginine Metabolism

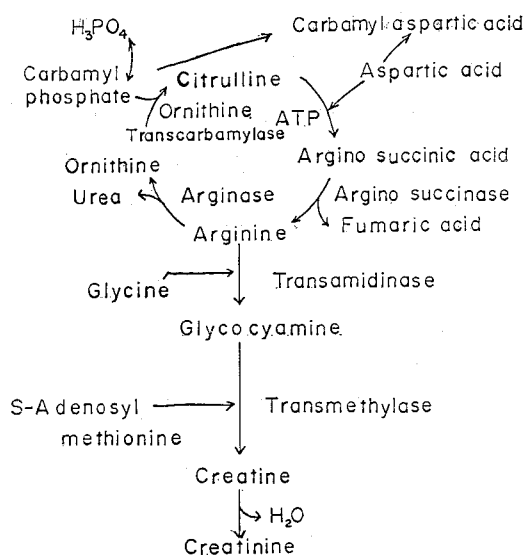


Fig. 1

arginine と fumaric acid となる。一方 arginine は, transamidinase 作用によって glyco-cyammine となり, また arginase の作用で ornithine と urea となる。われわれは, この代謝過程に関係する薬剤を男性不妊症患者に投与し, arginine の造精機能ならびに運動能におよぼす作用を検討してみた。すでに報告したごとく⁷⁾ ornithine 1 日 500mg 経口連続投与群においては, 少数例ではあるが男性不妊症患者では投与後全例に精子数の減少ならびに運動率の低下を認め, 更に投与を続けても回復がみられなかった。これに反し, 健常者と考えられた症例では, 投与後 2 週間で精子数の減少ならびに運動率の低下をきたしたが, 更に投与を続けると 4 週後頃から漸次増加が見られた。このことから, 健常者と男性不妊症患者とでは, 精子形成過程の代謝が異なることも考えられ, また, 精子形成ならびに運動能に関して, ornithine は arginine と同一作用を有しないとも考えられる。一方 citrulline は蛋白合成には関与しないが, ornithine cycle の代謝には重要な役割を果たすことが知られている。そこで, citrulline 1 日 500 mg を腸溶錠にして投与した結果, 約半数に精子数の増加が見られ, 運動率も改善される傾向が見られた。そして, この 22 例

中 5 例において妊娠に成功した。ATP 投与群においては, 17 例中 9 例に精子数の増加, 4 例に運動率の改善が見られ, この中の 1 例において妊娠に成功した。aspartic acid 1 日 450mg 投与例においては投与後全例に精子数の減少ならびに運動率の低下を認めたが, 主として ATP 単独投与で満足な効果が得られなかった症例に ATP と aspartic acid を併用投与すると, 精子数の増加が見られた。aspartic acid は ATP との併用により単独投与の場合とはその作用機序が異なるとも考えられる。また ATP と citrulline をおのおの単独投与して満足すべき効果がみられなかった症例に対し, 両者を併用投与すると, 4 例中 3 例に精子数の増加が認められ, この中の 1 例においては妊娠に成功した。両者の作用は造精機能をより高めるものと考えられる。

以上男性不妊症患者に, ornithine cycle に関与する数種の薬剤を投与して, 造精機能を検査した結果, arginine, citrulline, ATP は造精機能を高め, aspartic acid は逆に低下させることを認めた。また, ornithine は造精機能を減弱させる場合もある。このように, ornithine cycle に関する薬剤を投与することにより, 精子数ならびにその運動率が変化する事実から, ornithine cycle に関与する物質の数種のものは精子形成能との間には密接な関係があるものと推測された。

結 語

今回われわれは, 男性不妊症患者延べ 65 例に対し ATP, citrulline, aspartic acid をそれぞれ単独または併用投与し, 次の結果を得た。

1. citrulline 単独投与群

citrulline 1 日 500mg 経口連続投与して 22 例中 11 例に精子数の著明な増加, 5 例に運動率の改善をみ, この中 5 例においては妊娠に成功した。

2. aspartic acid 単独投与群

aspartic acid 1 日 450 mg 経口連続投与して, 投与後全例に精子数の減少, 運動率の低下を認めた。

3. ATP 単独投与群

ATP 1日 120mg 投与して、17 例中 9 例に精子数の著明な増加、4 例に運動率の改善を見、この中 1 例においては妊娠に成功した。

4. aspartic acid と ATP 併用投与群

主として ATP 単独で満足すべき効果が得られなかった症例に、aspartic acid 1日 450mg と ATP 1日 120mg 併用投与して 7 例中 4 例に精子数の明らかな増加を認めた。

5. ATP と citrulline 併用投与群

ATP および citrulline をおのおの単独投与して十分な効果が得られなかった症例に対し、ATP 1日 120mg と citrulline 1日 500mg を併用し、経口連続投与した結果、7 例中 4 例に精子数の増加を認めた。

6. ornithine cycle に関与する物質の中の数種のを投与して、投与後精子数ならびに運動率が変化する事実から ornithine cycle の中の数種の物質と造精機能の間には密接なる関係があるものと推測された。

本論文の要旨は1967年10月25日第11回日本不妊学会

総会において発表した。

最後に終始本研究に協力頂いた加藤氏、古山氏（興和新薬株式会社）に深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Holt, L. E. Jr. Albanese, A., Shettles, L. B., Kajdi, C. and Wangerie, D. M. : Fed. Proc., **1** : 116, 1942.
- 2) Makino, H. : Medical Journal of Osaka University, Japanese Edition, **6**: 233~241, 1954.
- 3) Williams, H. L. and Watson, E. M.: Rev. Can. Biol., **3** : 426~441 1944.
- 4) Williams H. L. and Watson, E. M.: Urol. and Cuta. Rev., **49** : 739~742, 1942.
- 5) J. Tanimura : Bulletin of the Osaka Medical School: vol. 13. No. 2: 76~83, 1967.
- 6) J. Tanimura : Bulletin of the Osaka Medical School: vol. 13, No. 2: 84~89, 1967.
- 7) J. Tanimura : Bulletin of the Osaka Medical School: vol. 13, No. 2: 90~100, 1967.

(1968年4月9日 特別掲載受付)