

核酸前駆物質 AICA orotate (AICAMIN) による男性不妊の治療

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：石神襄次教授）

森		昭
原		信 二
西 垣	定	雄
長 久	謹	三

AICA OROTATE, A NUCLEIC ACID PRECURSOR, IN THE TREATMENT OF MALE STERILITY

Akira MORI, Shinji HARA, Sadao NISHIGAKI and Kinzo CHOKYU

From the Department of Urology, Osaka Medical College

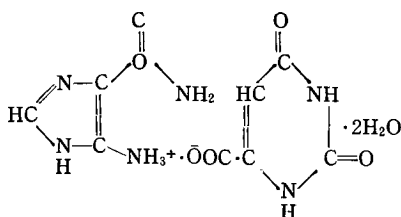
(Director : Prof. J. Ishigami, M. D.)

AICA orotate (AICAMIN), a nucleic acid precursor, was used for the treatment of male sterility. Therapy with AICAMIN in doses of 600 mg/day administered orally was carried out for 4-10 weeks.

1. Of 10 cases of oligozoospermia, 6 showed an increase in sperm counts and 4 were irresponsive to the treatment. Sperm motility was slightly improved in 6 cases.
2. In all 4 cases of azoospermia treated, spermia did not appear in the seminal fluid.
3. Of the 4 cases of necrozoospermia and asthenozoospermia, 1 showed a moderate increase in motility of the sperm and 3 were irresponsive to the treatment.
4. Five cases of oligozoospermia were treated with a combination of AICAMIN and gonadotropic hormone preparations. The result was that the number of the sperm increased in all cases. The effect of this agent was remarkable especially in 2 cases.
5. No changes were observed in urinary 17-KS, urinary gonadotropin, and plasma cholesterol values before and after the administration of AICAMIN.

I 序

AICAMIN は核酸前駆物質 4-Amino-5-imidazolecarboxamide orotate (略称AICA-orotate) で、その成分及び性状は次の如くである。



類白色結晶性粉末で、無臭、殆んど無味、280°C 前後で分解する。また水には難溶、有機溶媒に殆んど不溶である。

近時、いわゆる核酸前駆物質の臨床的応用が多くの興味をもつて迎えられるようになり、すでに pyrimidine 系については Orotic acid が数年来広く臨床に応用されている。核酸前駆物質の臨床応用面は肝疾患或は血液疾患その他において、とくに細胞の再生促進に期待がかけられているわけで、細胞の再生に核酸の合成がその前提として重要であることは云うまでもない。この際、単に pyrimidine 系単独の合成

を促すよりは、同時に purine 系核酸の合成をも促すことが、より合理的であることは容易に首肯し得る。

AICAMIN は、purine 系核酸前駆物質である AICA と、pyrimidine 系核酸前駆物質である Orotic acid の結合体で、この点理想的な薬剤といえる。そしてこれは容易にヒト及び動物の組織核酸に取込まれることが、各種の実験によつて証明されている。

叙上の如く本剤は purine 系、pyrimidine 系の両核酸前駆物質からなるため、核酸代謝のアンバランスを招来することなく、核酸に取込まれることにより蛋白、脂質、糖質などの代謝を是正亢進し、かつ purine 系及び pyrimidine 系 nucleotide へ高度に利用されることが判明している。

今回我々は、乏精子症及び無精子症の治療に本剤を試用し、かなりの臨床効果を取め得た。

以下その概略を述べる。

Ⅱ. 治療目的及び方法

AICAMIN を乏精子症及び無精子症に投与し、その精液所見を改善しようとした試みは、凡そ以下の様な理由及び目的による。

衆知の様に、成熟精子の構成主体は、desoxyribo 核酸 (DNA) と、protamine, histone などの塩基性蛋白質の結合した desoxyribo 核蛋白質であると云われる。さらに、精液及び精漿は、果糖、蛋白質、アミノ酸、脂質、蛋白分解酵素、磷酸分解酵素など、精子代謝エネルギーの基質となる多くのものを含有している。従つて、精子合成素材である核蛋白質の生合成機転において、なんらかの欠陥があつた場合、当然精子形成障害が生じても差支えない。また、精液及び精漿における化学的物質或は諸種の酵素系の代謝過程の不全は、精子活性度に重大な影響をあたえるものと思推される。核蛋白質の合成機転、代謝機構は複雑であり、個々の症例でその具体的機序を把握するわけにはいかないが、Weir & Leuchtenberg (1957)、坂倉 (1961) の報告では、精子の desoxyribo 核酸は病的事態にあつてはその量が少く、かつ各精子間の偏差が大であると云われている。

以上の様な場合、核酸前駆物質を投与することにより、組織核酸への利用、さらには蛋白、脂質、糖質その他酵素系の代謝異常を是正し、ひいては精液所見の改善を期待するのは合理的な一手段と云えよう。

AICAMIN による男性不妊の治療対象としては、不妊期間2年以上、精路に通過障害がなく、かつ睾丸生検像では精細胞の分裂機転が不完全ながらも認められる、即ち治療効果の充分期待し得る症例をえらんだ。その内訳は、精子数 $40 \times 10^6/\text{cc}$ 以下のいわゆる乏精子症15例、無精子症4例である。また精子運動性を全く欠如するか、或は極めて不良のいわゆる精子死滅症 (Necrozoospermia)、精子無力症 (Asthenozoospermia) 4例をも対象とした。

これらの症例中には、現在まですでに種々の治療をうけたにも拘らず、精液所見の改善を認め得なかつたものも含まれている。

治療方法は、本剤投与前2回の精液検査によりその所見を見録し、その直後より原則として連日 AICA-MIN 600mg 内服投与した。また1部の症例では性腺刺激ホルモンの併用投与をおこなつた。

投与期間は4~10週間とし、治療前後の精液所見を比較検討した。また1部では治療期間中も2週毎に精液検査をおこない、効果の推移を観察した。

更に治療前後の血清コレステロール値、尿中17-KS 値、尿中ゴナドトロピン排泄値を測定し、その変動を比較した。

Ⅲ 治療成績

1. 乏精子症に対する効果

10例の治療成績の概略は表1に要約した(5例は性腺刺激ホルモン併用投与例であるため別項に記載する)

まず精子濃度に対する効果についてみると、治療により精子数が $20 \times 10^6/\text{cc}$ 以上増加した著効例は2例(症例2, 3)、 $1 \sim 19 \times 10^6/\text{cc}$ の増加を示したものの4例(症例1, 4, 5, 6)、不変3例(症例8, 9, 10)、1例(症例7)は逆に減少を示した。症例3に対する本剤の効果は極めて印象的で、わずか6週間の治療で、極めて高度の乏精子症であつたものが充分妊孕可能域に急増を示した。本例はその後来院せず、遠隔成績を明らかにし得ないのは遺憾である。

運動率に対する効果では、20%以上の増加を認めたものはわずか1例(症例1)で、他は不変或は軽度の増加を示したが、これは測定誤差範囲内のものと考えてよく、有効とは考えられない。

症例2は治療期間中も2週目毎に精液所見を観察し得た症例で、以下その治療経過の概略を述べる。

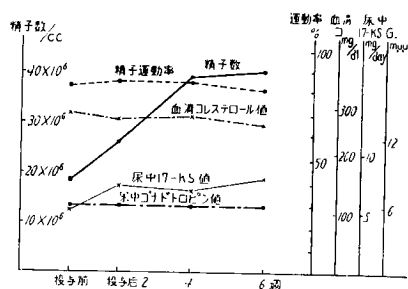
症例2, 28才、不妊期間3年、既往歴に特記すべきものはない。性生活は正常で、外陰性器、体型などに異常はない。睾丸生検所見はいわゆる造精機能低下

表1 乏精子症に対する AICAMIN の治療効果

症 例	不妊期間	睾丸生検所見	投与方法 (mg×週)	精 子 数 (/cc)		運 動 率 (%)	
				治 療 前	治 療 後	治 療 前	治 療 後
1 M. K.	3	hypospermatogenesis	600×4	13×10 ⁶	32×10 ⁶	56	84
2 S. K.	3	"	600×4	18×10 ⁶	40×10 ⁶	82	80
3 T. H.	5	"	600×6	1×10 ⁶	120×10 ⁶	74	90
4 I. N.	3	"	600×10	16×10 ⁶	28×10 ⁶	76	80
5 T. I.	2	"	600×8	24×10 ⁶	32×10 ⁶	90	90
6 K. T.	4	"	400×4	28×10 ⁶	42×10 ⁶	86	90
7 I. Y.	4	"	600×4	24×10 ⁶	18×10 ⁶	60	60
8 M. G.	5	"	600×4	18×10 ⁶	18×10 ⁶	72	86
9 S. O.	4	"	600×6	10×10 ⁶	10×10 ⁶	75	80
10 A. M.	2	normospermatogenesis	600×5	38×10 ⁶	38×10 ⁶	55	55

(hypospermatogenesis) の状態である。精路X線撮影で通過障碍を認めない。尿中17-KS値5.8mg/day, 尿中ゴナドトロピン値6 m.u.u. で、ともにやや低値を示した。治療前の精液所見は、精子数18×10⁶, 運動率82%である。AICAMIN 1日600mg, 2週間連日投与後では精子数26×10⁶, 運動率85%となり、更に4週間後では精子数38×10⁶, 運動率85%, 6週後40×10⁶, 82%と改善され、subfertile の状態となつ

図1 症例2 28才, 乏精子症



た。現在なお投与を継続し経過を観察中である。本例における治療前、中及び後の尿中17-KS値, 尿中ゴナドトロピン値, 血清コレステロール値及び精液所見の推移は図1に示した如くである。

2. 無精子症に対する効果

無精子症4例に使用し、精子の出現を期待したが、全例ともに無効であつた。なお症例1, 2, 3は本剤投与以前すでに各種の治療をうけ、精液所見に改善の認められなかつた症例である。本剤による治療経過の概略は表2に示した。

3. 精子死滅症, 精子無力症に対する効果

精子運動率の改善効果をみる目的で、精子運動性を全く欠如するいわゆる精子死滅症1例, 運動率が10%以下ときわめて不良のいわゆる精子無力症3例に本剤を投与した。その成績は表3に示す如くである。

4例中3例はなんらの反応も示していない。1例(症例4)のみは、治療後2週間で約20%, 4週間で10%, 計30%の上昇をみたが、その後の治療では不変

表2 無精子症に対する AICAMIN の効果

症例	不妊期間	睾丸生検所見	投与方法 (mg×週)	精 液 中 精 子	
				治 療 前	治 療 後
1 T. K.	4	hypospermatogenesis	600×6	0	0
2 N. T.	4	germ cell arrest	600×6	0	0
3 Y. U.	6	hypospermatogenesis	600×4	0	0
4 G. T.	2	germ cell arrest	600×4	0	0

で, fertile の域に達しないまま治療を中止した。

しかしこの4例では, 3例に軽度であるが精子数の増加が認められた。

4. 乏精子症に対する AICAMIN 性腺刺激ホルモン ホルモンの併用療法効果

5例に試みた。使用した性腺刺激ホルモン製剤は強力ゴナドトロピン (Gonagen forte) 及び妊馬血清性ゴナドトロピン (Anteron) の2種である。治療方法及び経過の概略は表4に一括した。

表3 精子死滅症・精子無力症に対する AICAMIN の効果

	症例	不妊期間	睾丸生検所見	投与方法 (mg×週)	精子数 (/cc)		運動率 (%)		備 考
					治療前	治療後	治療前	治療後	
1	N.T.	2	normal	600×4	100×10 ⁶	100×10 ⁶	5	5	精液中果糖635mg/dl 慢性前立腺炎
2	I.T.	3	—	600×6	120×10 ⁶	130×10 ⁶	0	0	
3	A.M.	2	hypospermatogenesis	600×8	32×10 ⁶	40×10 ⁶	10	10	
4	S.G.	3	—	600×10	40×10 ⁶	48×10 ⁶	8	43	

表4 乏精子症に対する AICAMIN, 性腺刺激ホルモンの併用療法効果

症 例	不妊期間	睾丸生検所見	治 療 方 法	精子数 (/cc)		運動率 (%)	
				治療前	治療後	治療前	治療後
1	H.T.	4	germ cell arrest (r) hypospermatogenesis(1) AICAMIN 600×5週 Gonagen forte 1000 I.U. 2/週×8週	1/数視野	28×10 ⁶		56
2	S.T.	7	— AICAMIN 600mg×6週 P.M.S. 2000 I.U. 2/週×4週	42×10 ⁶	130×10 ⁶	70	80
3	I.H.	3	normal AICAMIN 600mg×4週 P.M.S. 1000 I.U. 2/週×6週	32×10 ⁶	42×10 ⁶	80	80
4	S.K.	4	— AICAMIN 600mg×4週 P.M.S. 2000 I.U. 2/週×4週	28×10 ⁶	34×10 ⁶	68	84
5	T.A.	6	hypospermatogenesis AICAMIN 400mg×6週 Gonagen forte 1000 I.U. 2/週×6週	20×10 ⁶	48×10 ⁶	55	60

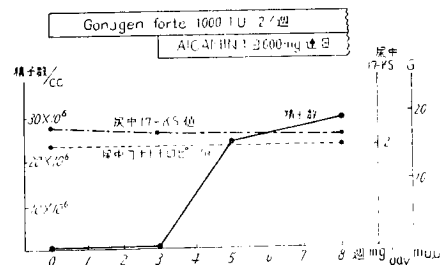
なお, AICAMIN の効果判定に正確を期するため, 5症例はともに従来男性ホルモン療法, 性腺刺激ホルモン療法, 甲状腺ホルモン療法をうけ, 何れも無効に終った症例を選んだ。

結果は極めて良好で, 全例に精子数の増加を認めた。とくに症例1, 2は顕著な改善成績が得られた。以下代表的症例を略述する。

症例1. 30才, 不妊期間は4年である。外診では右側睾丸は陰嚢内になく, 鼠径部に触知される。左側睾丸は大きさ, 硬度は正常で陰嚢内にある。性生活は正常で, その他体型などに異常はない。右側停留睾丸と診断し, 同根治手術を施行, 併せて両側睾丸生検法を実施した。右側生検所見はいわゆる germ cell arrest の状態を, 左側では hypospermatogenesis を示した。精液所見では極めて高度の乏精子症で, 精子は数視野に1ヶを認めるに過ぎない。尿中値尿中 17-KS 値

17.6mg/cay, 尿中ゴナドトロピン値 12muu で何れも正常である。本例は術後10日目より強力ゴナドトロピン (Gonagen forte) 1000I.U. 週2回, 3週間投与したが精液所見は不変であつた。そこで AICAMIN 1日 600mg を連日併用投与したところ, 2週後では精子数 24×10⁶ と急激に増加し, 更に5週後では 28×10⁶ と劇的な改善成績が得られた。現在なお治療を継続中である。本例の治療経過を図2に示す。

図2 症例1 30才 乏精子症



症例 5. 34才, 不妊期間は6年である. 性生活は正常で, 外陰性器, 体型などに全く異常を認めない. 既往歴では, 10年前淋疾に罹患したが副睾丸炎は併発していないと云う. 本例は過去2年間不定期に男性ホルモン, 甲状腺ホルモン (L-Triiodothyronine) などの投与をうけたが, 精液所見は不変である. AICAMIN 1日 400mg 連日内服投与, 併せて Gonagen forte 1000 I.U. 週2回注射をおこなった. 精子数は治療前 20×10^6 , 治療後3週で 45×10^6 , 6週で 48×10^6 となり, その後の治療では改善が認められない. 現在その妻に対して配偶者間人工授精をおこない妊娠成立を期

待している.

5. AICAMIN 投与による尿中 17-KS 値, 尿中ゴナドトロピン値の変動

叙上の症例中, 12例について本剤投与前後の尿中 17-KS 値, 尿中ゴナドトロピン値を測定し, 値の変動を観察した. 両者とも殆んど変動は示していない (表5)

なお血清コレステロール値についても同様の観察をおこなった. 少数例であるためと, 病的値を示す症例がないためか, 値の変動は殆んど認め得なかつた.

表5 AICAMIN 投与前後の尿中 17-KS 値, 尿中ゴナドトロピン値の変動

症 例	尿 中 17-KS 値 (mg/day)		尿中ゴナドトロピン値 (m.u.u.)	
	投 与 前	投 与 後	投 与 前	投 与 後
1 M.K.	11.4	10.6	24	24
2 S.K.	5.7	8.0	6	6
3 T.H.	12.3	14.6	24	24
4 I.N.	3.6	4.2	6	6
5 T.I.	11.6	12.5	12	12
6 K.T.	4.4	4.8	6>	6>
7 I.Y.	7.8	9.4	12	12
8 M.G.	9.9	11.6	6>	6>
9 S.O.	13.1	9.4	12	12
10 H.T.	17.6	16.5	12	12
11 S.T.	12.5	18.5	24	24
12 I.H.	4.4	11.1	6	6

Ⅳ. 総括及び考按

核酸前駆物質 AICA orotate (AICAMIN) による男性不妊の治療成績を概述した.

乏精子症では, 精子数の増加と云う点で, 著効2例, 有効4例, 不変乃至減少4例で, 有効率60%を示した. 運動率の改善と云う点では期待した効果はなく, 僅か1例のみが28%の上昇を示したに過ぎない

無精子症は4例に使用したが, 全例に精子の出現を認め得なかつた. 本剤に限らず, 現在の治療薬剤で, 無精子症の治療がいかに至難であるかを示している.

精子運動性の賦活効果を, 精子死滅症及び無

力症4例について観察した. 4例中3例は治療効果がなく, 1例は30%の上昇をみたが, それ以上への改善効果は認め得なかつた. しかし精子活性は精子自体の activity は勿論, 精囊腺, 前立腺の病的変化も阻害因子として主要な部分を占めており, とくに精子死滅症, 精子無力症のように精子運動性の極めておるい症例ではその感が深い したがって, この実験成績から直ちに本剤の精子活性賦活効果を否定するのは早計で, なお充分な症例について検索を重ねる必要があると思われる.

本剤を性腺刺激ホルモンと併用投与した成績は極めて優秀であつた. 即ち乏精子症5例で

は、著効2例、有効3例で、全例にその効果が認められた。とくに著効2例の治療経過には注目すべきものがあり、うち1例は充分な妊孕可能域に達せしめた。実験的な裏付けもなく、また少数例のため最終的な推測はさし控えるが、このことは、本剤投与が性腺刺激ホルモンに対する睾丸の感应性を昂進せしめるのではないかと推測される。今後本剤の使用方法に1つの指針を与えるものとしていささか興味深い

本剤投与前後の尿中 17-KS 値、尿中ゴナドトロピン値の変動を観察したが、前者の値の推移には有意の差はなく、後者では全く不変であった。血清コレステロール値についても少数例であるが値の変動は認めなかった。

以上、少数例ではあるが、AICAMIN による男性不妊の治療ではかなり良好な成績が得られた。とくに乏精子症の精子濃度の改善と云う点では予期以上の効果が観察された。また本剤と性腺刺激ホルモンとの併用療法については、今後も更に検討する必要があると考える。

妊娠成立例は遺憾ながら未だに経験していない。これは本剤による治療の日がいまなお浅いこともその1因であるが、自験例のうち4例ではその可能性が多分にあり、向後経過を観察し続けたいと考えている。

核酸前駆物質の臨床面への応用は、今後ますます広い領域へ進展するであろうことは想像に難くない。性腺に関しても、詳細な内分泌、代謝機構が漸次解明されつつあり、この方面に対する本剤の応用も、更に一層の期待をもつてよいと思う。

なお、AICAMIN による男性不妊の治療は現在も継続、観察中であり、その成績は後報の予定である。更に本剤の雄性々腺に及ぼす影響についても現在実験的に検索中で、この結果も次の機会に報告したいと考えている。

V. 結 語

核酸前駆物質 AICA orotate (AICAMIN) による男性不妊の治療成績を概述した。

1. 乏精子症における精子濃度に対する効果では、10例中著効2例、有効4例、無効4例

で、有効率60%を得た。精子運動性ではとくに著明な改善効果は認められなかった。

2. 無精子症4例では、全例に精子の出現を認め得なかった。

3. 精子死滅症及び精子無力症4例では、1例が運動率の上昇を認めたが、他はすべて不変であった。

4. 性腺刺激ホルモン併用例では、全5例ともに精子濃度の改善効果を認めた。全例ともに既往に種々の療法をうけ、何れも無効に終った症例であり、この事実は今後本剤の使用方法に1つの指針を与えるものとして興味深い。

5. 本剤投与前後の尿中 17-KS 値、尿中ゴナドトロピン値に有意の変動は認められなかった。

(恩師石神教授の御指導、御校閲を謝す)

(本研究に対し、種々の御厚誼をいただいた藤沢薬品工業株式会社に対し深謝する)

文 献

- 1 志田・日本泌尿器科全書、8: II, 274, 1961.
- 2 坂倉・第13回日産婦学会総会; 1961.
- 3 Weir, D. R. & Leuchtenberg, C.: Fertil. & Steril., 8 373, 1957
- 4 沢崎他: 第1回 AICA 研究会, 1962.
- 5 飯塚他: 第1回 AICA 研究会, 1962.
- 6 森他: 第1回 AICA 研究会, 1962.
- 7 沢崎他・日不妊会誌、8: 105, 1963.