

男性不妊症患者に対する TKT-100 (kallidinogenase 製剤) の使用経験

東邦大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 安藤 弘教授)

牧 昭夫・松橋 求・高波真佐治

村上 憲彦・三浦 一陽・中山 孝一

白 井 将 文・安 藤 弘

CLINICAL EXPERIENCE OF TKT-100, A HIGH-UNIT KALLIDINOGENASE PREPARATION, IN MALE STERILITY

Akio MAKI, Motomu MATSUHASHI, Masaharu TAKANAMI, Norihiko MURAKAMI,
Kazukiyo MIURA, Koichi NAKAYAMA, Masafumi SHIRAI and Ko ANDO

From the Department of Urology, Toho University School of Medicine

(Director: Prof. K. Ando)

TKT-100, a high-unit kallidinogenase preparation, was orally given to 21 patients who had male sterility, at the daily dose of 6 tablets for 3 to 4 months. As a result, sperm density was increased in 14 of the patients (66.7%), sperm motility was improved in 17 (81.0%), and the sperm motility efficiency index (SMEI) was raised in 16 (76.2%). A modification of the Eliasson Score was used for bulk measurement of seminal quality. The score was improved in 16 of the patients (76.2%). Impregnation was successful in 4 patients (19.0%). These results suggest that TKT-100 is effective for treating substantial male sterility.

Key words: Kallidinogenase, Male sterility, Semen, Sperm

緒 言

男性不妊症の治療法として、従来よりさまざまな薬物の投与が試みられており、それらの薬物のうちには、かなりの効果をあげているものもあるがいまだに決定的な薬剤がないのが現状である。

近年、kallidinogenase (Kallikrein) 製剤が男性不妊症患者の精子運動や精子数の改善に効果があるとする報告が数多くみられるようになった。そこで、われわれは従来使用されてきたものよりも高単位の kallidinogenase (Kallikrein) 製剤 (TKT-100) を男性不妊症患者に投与し精液所見改善の有無を検討してみたのでその成績について報告する。

TKT-100 の性状

TKT-100 は、東宝薬品工業株式会社より提供を受

けた kallidinogenase 製剤で、1錠中 kallidinogenase 100 K.U. を含む高単位製剤である。その薬理作用は、循環ホルモン剤として毛細血管の拡張作用により、末梢循環障害や栄養障害を改善させることができるとされており、循環器疾患などにひろく応用されている。

投与対象ならびに投与方法

TKT-100 の投与対象は、最近不妊症を主訴として東邦大学附属大森病院リプロダクションセンター (泌尿器科部門) を受診した乏精子症患者および精子無力症患者の21例である。これら患者の年齢は、29~44歳、平均年齢は33.8歳である。なおこれら21例はすべて primary (idiopathic) male sterility であり、副性器の異常や varicocele などの合併症もなかった。

TKT-100 の投与量は、1日 600 K.U. を分3で全

Table 1 Guideline for estimating semen qualities
(modification of Eliasson score)

Sperm Density (10^6 /ml)	Score	Sperm Morphology (% normal)	Score
≥ 60	0	≥ 60	0
40-59	1	50-59	1
20-39	3	40-49	3
< 20	10	< 40	10
Sperm Motility (%)	Score	Sperm Motile Efficiency Index	Score
≥ 60	0	≥ 70	0
50-59	1	50-69	1
31-49	3	31-49	3
≤ 30	10	≤ 30	10
Strong Agglutination =		3	

The sum of the score is used for the following classification : ≤ 1 = normal ; 2-4 = doubtful ; 5-10 = pathological ; 10 = severely pathological

例に単独投与した。投与期間は、最低3カ月間で、最高4カ月間投与した。

効果判定法

この種の薬剤の投与試験でつねに問題になるのが効果の判定基準である。そこで、われわれはより客観的な判定基準を設定し、効果の判定をおこなった。その判定方法は、当教室で従来から用いている精液の総合判定基準 (Eliasson score¹⁾ の変法) である。この精液の総合判定基準は、精子濃度、精子運動率、精子形態などの各項目を score で表示し、その score の総和より精液を総合的に評価するものである²⁾ (Table 1)。

以下その総合判定法を簡単に述べる。

sperm density

従来の方と変わりなく、Thoma 血球計算盤で算出し、Eliasson score に準じ、精液 1 ml 中に精子数が 60×10^6 以上を正常 score 0、 $40 \sim 59 \times 10^6$ を score 1、 $20 \sim 39 \times 10^6$ を score 3、それ以下を score 10 とした。

sperm morphology

精子の形態をみるため精子を染色して観察したが、その染色法としては、eosin-nigrosin staining technique³⁾ を用いた、この染色法は、精子の形態のみならず精子の生死をも同時に判定できるという特徴があり、簡単に施行でき、日常診療に十分使用できるものである。この方法により、精子の形態が正常形60%以上を score 0、50~59% を score 1、40~49% を score 3、39% 以下を score 10 とした。

sperm motility

検査の主観に左右されることが大きいので Eliasson は各 score 間にあらかじめ誤差範囲を定めているが、われわれは、一応この誤差範囲を利用せず、60%以上

sperm motility のあるものを score 0、50~59% を score 1、31~49% を score 3、30% 以下を score 10 とした。なお sperm motility 測定用の chamber は、精子の運動制限および顕微鏡の焦点距離などの関係から depth 0.02 mm のものを使用した²⁾。

sperm motile efficiency index (SMEI) 精子運動能指数

sperm motility は、測定者による主観が大きく関与し、誤差が生じることは前述したが、さらに従来の sperm motility 測定法では、精子の運動の質がまったく考慮されていない点に難点がある。すなわち微弱運動、回施運動、尾部のみの運動という直接妊娠と関係のないと考えられる運動を示す精子もすべて運動精子として算出されてしまうことである。このような観点からわれわれは、妊娠に関与すると言われている直進性運動を示す精子のみを算定する方法をおこなっている。測定方法は、精子数算定と同様に、白血球測定用メランジュールを用い、精液を生理的食塩水で20倍に希釈し、Thoma 血球計算盤の小四分画の任意の一辺上 1 mm 間を通過する精子を指向性は問題とせず1分間正確に算定する。この算定数を Thoma 血球計算盤の最小80区画内の精子数で除し、その数値を100倍した値を sperm motile efficiency index (SMEI) 精子運動能指数とした。この SMEI を Eliasson score の motility grade に置きかえ、光川⁴⁾ の scoring と同じく 70 以上を score 0、50~69 を score 1、31~49 を score 3、30 以下を score 10 と定めた。なお SMEI と妊娠率との間にはきわめて高い相関があることは、光川⁴⁾ の報告により明らかである。

sperm agglutination

精液中にときに観察される sperm agglutination は、Eliasson の scoring にしたがって高度のものを score

Table 2 Change of semen conditions before and after administration of TKT-100

Case No.	Age	semen volume (ml)		sperm density ($\times 10^6$ /ml)		sperm morphology (% normal)		sperm motility (%)		SMEI		sperm agglutination (strong +)		(modified Eliasson score) total score		Pregnancy
		before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	before	after	
1	32	1.9	1.8	27	37	65	67	35	42	7.4	47.0	—	—	16	9	+
2	34	4.0	4.2	79	65	61	72	3	70	1.27	0	—	—	20	20	
3	38	2.2	2.4	24	20	62	65	50	63	37.5	100.0	—	—	7	3	
4	34	3.6	3.4	12	65	35	62	56	50	25	166.2	—	—	31	1	+
5	44	0.9	1.5	11	98	60	55	74	40	102.7	77.6	—	—	10	4	
6	40	1.4	2.0	26	18	66	63	56	55	61.5	72.2	+	—	8	11	
7	31	4.5	3.4	19	52	68	73	61	73	94.7	152.3	—	—	10	1	+
8	29	2.8	2.7	8	6	63	69	5	53	25	100	—	—	30	11	
9	35	3.2	3.6	15	19	62	65	41	45	86.7	73.7	—	—	13	13	
10	31	3.5	2.5	5	11	64	60	49	71	60	72.7	—	—	14	10	
11	27	2.2	2.7	10	11	72	81	43	69	40	90.9	—	—	16	10	
12	29	4.6	5.2	3	4	65	63	20	18	0	25	—	—	30	30	
13	39	1.0	1.3	51	52	63	69	35	50	30.8	41.2	+	+	10	8	
14	33	1.9	1.5	20	20	69	75	31	42	25	20	—	—	16	16	
15	29	1.4	1.7	23	20	59	68	53	65	47.8	135	—	—	8	3	
16	34	1.8	2.1	21	52	65	70	40	52	85.7	53.4	+	—	9	3	
17	32	4.4	3.8	27	39	65	63	52	65	77.8	100.0	—	—	4	3	
18	32	5.2	5.5	1	17	63	68	10	45	68.2	76.5	—	—	21	13	+
19	35	1.8	1.6	6	2	68	65	28	51	33.3	50.0	—	—	23	14	
20	33	2.4	2.6	20	113	63	55	45	80	25	70.8	—	—	16	1	
21	38	3.2	2.8	25	46	65	63	12	38	4	10.8	—	—	23	14	

3 として加算した。

以上の5項目の score を加算し、score の総和が1以下の精液を正常、2～4を異常が疑われる、5～10を病的、11以上を高度の病的状態として判定した。この精液判定基準にしたがって、TKT-100 の投与前後

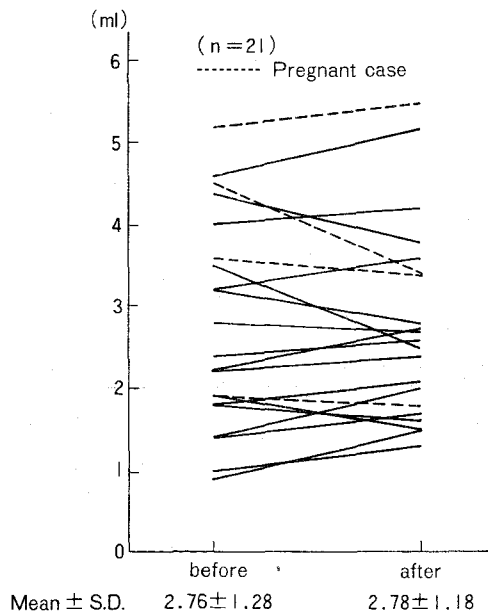


Fig. 1 Change of semen volume
Statistical analysis ; N.S.

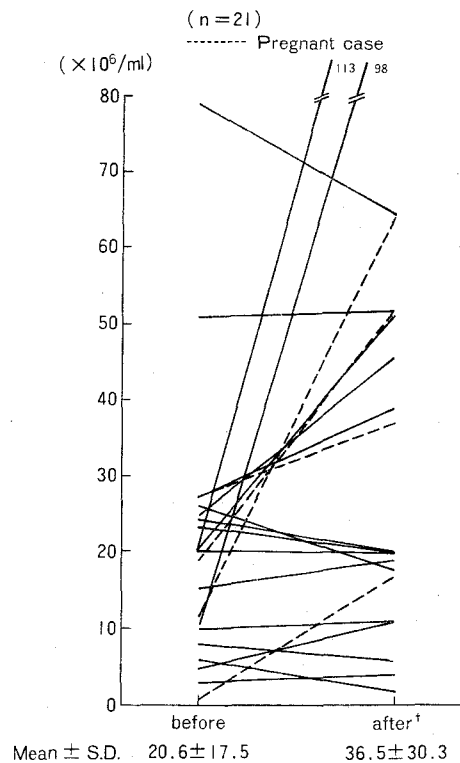


Fig. 2 Change of sperm density
Statistical analysis ; $^*P < 0.05$

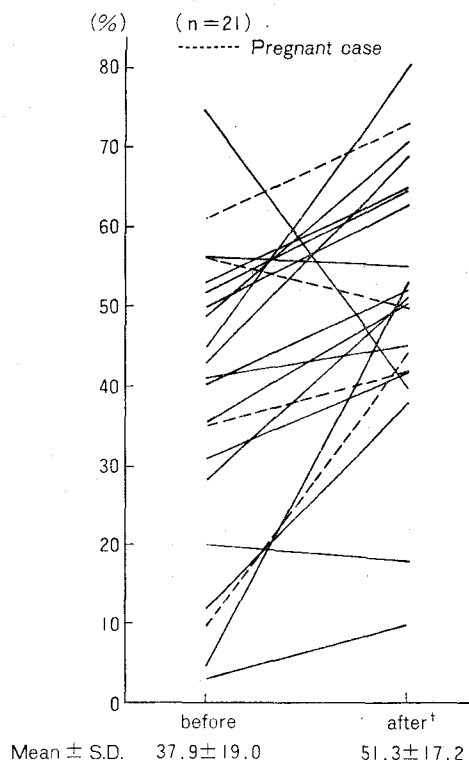


Fig. 3 Change of sperm motility
Statistical analysis ; $^{\dagger}P < 0.025$

における精液の変化よりその薬効を評価してみた。

結 果

TKT-100 投与前後の semen volume, sperm density, sperm morphology, sperm motility, SMEI, sperm agglutination およびそれらの scoring の総和である total score の各項目を Table 2 に表示した。

semen volume

TKT-100 投与前後の精液量の変化では、投与前の平均値が 2.76 ± 1.87 ml, 投与後の平均値は 2.78 ± 1.18 ml と特別な差異はみられず、統計的にも有意差はみられなかった (Fig. 1)。

sperm density

TKT-100 投与前後の精子濃度をみると Fig. 2 のごとく、21例中14例 (66.7%) に精子濃度の増加がみられ、これら21例の TKT-100 投与前の平均値は $20.6 \pm 17.5 \times 10^6/\text{ml}$ であったものが、投与後には平均 $36.5 \pm 30.3 \times 10^6/\text{ml}$ と増加を示し、統計的にも $P < 0.05$ で有意の増加がみられた。

sperm morphology

精子形態をみると、投与前の % normal の平均値は

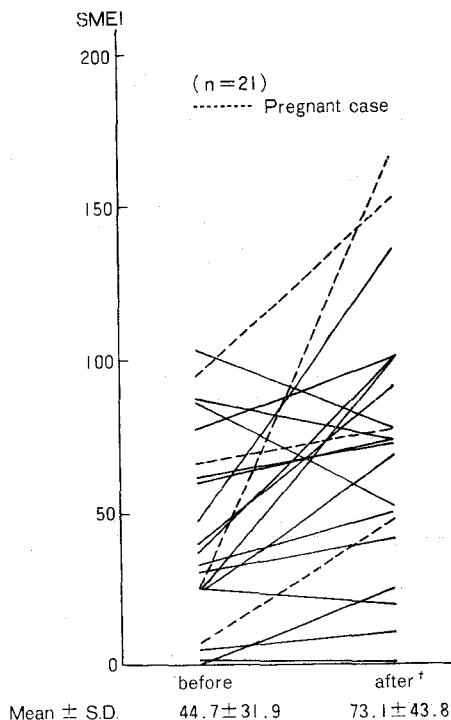


Fig. 4 Change of sperm motile efficiency index
Statistical analysis ; $^{\dagger}P < 0.025$

$63.0 \pm 7.1\%$ であったものが、TKT-100 投与後は平均 $66.2 \pm 6.2\%$ と軽度の改善傾向をみたが、統計的には有意差はみられなかった。

sperm motility

TKT-100 投与前後の精子運動率の変化は、Fig. 3 に示したごとくであり、21例中 TKT-100 投与により運動率が改善したものは、17例 (81.0%) である。またこれら21例の TKT-100 投与前の平均運動率は $37.9 \pm 19.0\%$ であったものが、投与後の平均運動率は $51.3 \pm 17.2\%$ と増加を示し、統計的にも $P < 0.025$ と有意差をもって改善していた。

sperm motile efficiency index (SMEI)

Fig. 4 に TKT-100 投与前後の SMEI の変化を示したが、SMEI は TKT-100 投与により21例中16例 (76.2%) に改善がみられた。そして、これら21例の投与前の SMEI の平均値は、 44.7 ± 31.9 であったものが、投与後には平均 73.1 ± 43.8 と増加しており、統計的にも $P < 0.025$ をもって有意に改善していた。

sperm agglutination

精子凝集は、Table 1 に示したように投与前には3例に認められたが、投与後には1例に認められたのみ

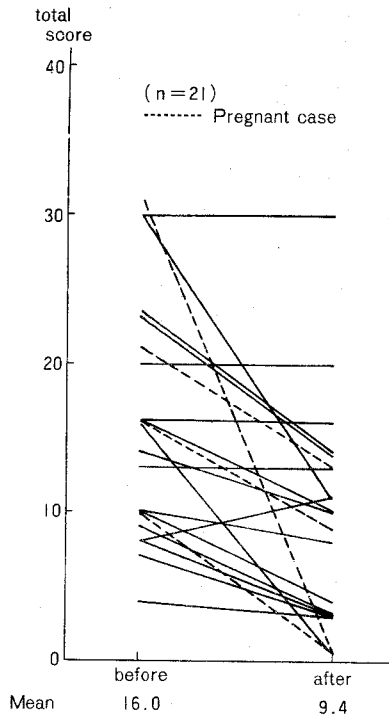


Fig. 5 Change of total score

である。

total score

Fig. 5 は、前述のような各項目別の score を総和した total score の変化を示したものである。TKT-100 投与により total score は21例中16例 (76.2%) に改善がみられた。残りの5例のうち4例は、投与前後の score に変化がなく、1例は若干の score の悪化をみた。これら21例の投与前の total score の平均値は、16.0であったが、投与後には平均9.4と改善していた。

pregnancy

対象症例21例のうち、投与開始後3～4カ月の間に4例 (19.0%) (症例 No. 1, 4, 7, 8) に妊娠の成立をみた。これらの妊娠例のいずれにも、total score の著明な改善が認められた。

hormone

TKT-100 の投与前後で、血中 testosterone, FSH, LH, および prolactin の測定をおこなったが、いずれにも変動は認められなかった。

side effect

本剤投与前後に、血液一般・肝機能・腎機能検査を実施したが、いずれも正常値を越える変動は観察されなかった。そのほか、異常な症状を訴えた症例も認め

られなかった。

考 察

キニン遊離酵素 kininogenase (kallidinogenase) は、1925年、Frey ら^{5,6)}によって尿中血圧下降物質として発見された、この kininogenase (kallidinogenase) は、酵素として作用し、血漿 α_2 -グロブリンに属する kininogen (kallidinogen) を kinin (kallidin) にする作用がある。これらは、kininogenase-kinin (kallikrein-kinin) 系として末梢血管拡張血管透過性亢進、平滑筋収縮などの生理作用を有することが明らかにされている。

最近、この kininogenase-kinin 系が生殖に重要な役割を演じていることが明らかにされてきた。kininogenase 製剤による精子数・精子運動率の改善の試みは、過去多数の研究者によっておこなわれてきた。Schill ら⁷⁾、Leidl ら⁸⁾、光川⁹⁾、Steiner ら¹⁰⁾、Bratanov ら¹¹⁾ により *in vitro* の精子運動の改善が報告されている。また臨床的には、Stüttgen¹²⁾、Hofmann ら¹³⁾、Schill ら^{14,15)}、Lunglmayr ら¹⁶⁾、Tauber ら¹⁷⁾、Homonnai ら¹⁸⁾、Schirren¹⁹⁾、松本²⁰⁾ によって精子数および精子運動率の改善が報告されている。

このように、kallidinogenase 製剤が臨床的に有効であることは明らかであるが、その作用機序として、kallidinogenase 製剤は、kininogenase-kinin 系に関与し、睪丸・副睪丸の細動脈および毛細血管の拡張作用により末梢循環障害や組織栄養障害を改善することにより、あるいは、精子の膜の透過性に変化を与え、fructose などの栄養物の吸収を亢進させたり⁹⁾、細胞内の cyclic AMP 濃度の増大から示唆される細胞内代謝系を促進して、精子数を増加させたり精子運動率を促進させることが考えられる。

また、Schill ら¹⁵⁾は、kallidinogenase 製剤投与により血中 LH と testosterone の有意な上昇を認めたと報告している。このように kallidinogenase 製剤は、下垂体一生殖腺に影響を与え、精子形成と副睪丸の精子成熟に作用することが考えられる。しかし、その真の作用機序はいまだ不明である。

今回、われわれは高単位 kininogenase 製剤である TKT-100 投与前後の semen analysis をおこなった結果、sperm density, sperm motility, SMEI のそれぞれに統計的有意差をもって改善した結果を得、これらは、諸家の報告とほぼ一致した結果となった。しかし、TKT-100 投与前後における血中 testosterone, FSH, LH, prolactin には、変動はみられず、Schill ら¹⁵⁾の成績とは一致をみなかった。

最後に kininogenase 製剤の投与による妊娠成功率について記述すると、松本²⁰⁾は妊娠率 30.8%, Schill²¹⁾は妊娠率 37.8% とかなり高率であるが、われわれの妊娠率は 19.0% とやや低率であった。この成績は差異はいろいろあろうが、主たる原因の1つは観察期間が短いと思われる。

結 語

われわれは、21例の男性不妊症患者に対して、高単位 kallidinogenase 製剤である TKT-100 を1日6錠、3カ月から4カ月間投与した。その結果、sperm density, sperm motility, sperm motile efficiency index (SMEI) に統計的有意差をもって改善が認められた。また、精液総合判定法による total score も改善し、21例中4例 (19.0%) に妊娠の成立をみた。

以上の臨床実験成績より、TKT-100 の投与は、男性不妊症患者に対しかなりの効果があり、今後男性不妊症の治療薬剤として評価に値する薬剤であると考えらる。

(なお本論文の要旨は、第84回日本不妊学会関東部会において報告した。)

文 献

- 1) Eliasson R: Analysis of semen. In: Progress in infertility. ed. by Behrmann SJ, Kistner RW second ed., p.691~713, Little, Brown, Boston, 1975
- 2) 三浦一陽: ヒト精液の評価・臨泌 35: 452~454, 1981
- 3) Emilson LBV, Dougherty KA, Cockett ATK et al: Simultaneous determination of human sperm morphology and viability. Simple office technique. Urology 11: 488~491, 1978
- 4) 光川史郎: 精子運動の新測定法, 精子運動の臨床的検討. 日泌尿会誌 70: 1221~1231, 1979
- 5) 浅野 修: 基礎と臨床 1: 5, 1975
- 6) 鈴木友二: 日本臨床 8: 2860, 1978
- 7) Schill WB, Falco OB, Haberland GL: The possible role of kinins in sperm motility. J Fertil 19: 163~167, 1974
- 8) Leidl W, Prinzen R, Schill WB, Fritz H: The effect of Kallikrein on motility and metabolism of spermatozoa in vitro. Kininogenases-Kallikrein 2: 33~40, Schattauer, Stuttgart-New York, 1975
- 9) 光川史郎・石井延久・白井将文: 精子運動と Kallikrein. 日不妊誌 21: 195~197, 1976
- 10) Steiner R, Hofmann N, Hartmann R, Kaufmann R: The influence of Kallikrein on the velocity of human spermatozoa measured by laser-doppler-spectroscopy. Kininogenases-Kallikrein 4: 229~235, Schattaner, Stuttgart-New York, 1977.
- 11) Bratanov K, Somlev B, Doychery M, Tornyo A, Efremora V: Effect of Kallikrein on bull sperm motility in vitro. J Fertil 23: 73~75, 1978
- 12) Stüttgen G: Clinical substantiation of the effects of Kallikrein. Kininogenases-Kallikrein, P.189~198, 1973
- 13) Hofmann N, Schönverger A, Gall H: Untersuchungen zur Kallikrein-Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen, Z Hautkr 50: 1003~1012, 1975
- 14) Schill WB: Influence of Kallikrein on sperm count and sperm motility in patients with infertility problems: preliminary results during parenteral and oral application with special reference to asthenozoospermia and oligozoospermia. Kininogenases-Kallikrein 2: 129~146, Schattauer, Stuttgart-New York, 1975
- 15) Schill WB, Krizic A, Rjosk H: Determination of various semen parameters and sex hormone levels in subfertile men during Kallikrein therapy. Advances in experimental medicine and biology. 120A: 537~546, 1979
- 16) Lunglmayr G: Spermienmotilität unter Kallikrein. Wein Ikin Wschr 88: 709~711, 1976
- 17) Tauber PF, Propping D, Niesel A, Kurz E, Zaneveld LJD: Effect of Kallikrein treatment on the composition of human split ejaculates. Kininogenases-Kallikrein 4: 237~254, Schattauer, Stuttgart-New York, 1977
- 18) Homonnai ZT, Shilon M, Paz G: Evaluation of semen quality following Kallikrein treatment. Gynecol Obstet Invest 167: in press. 1978
- 19) Shirren C: Kallikrein in der Andrologie, Vol. 6 Fortschritt der Andrologie. Grosse, Berlin, 1978
- 20) 材本 修・羽間 稔・高田健一・富岡 収・守殿貞夫・石神襄次: 男性不妊とカリクレイン. 日不妊誌 25: 113~121, 1980

- 21) Schill WB: Kallikrein as a therapeutical means in the treatment of male infertility. Kininogenases-Kallikrein 4: 251~280, Schattauer, Stuttgart-New York, 1977

gart-New York, 1977

(1981年1月11日迅速掲載受付)



アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

健保略称 強ミノC

●作用
抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、インターフェロン誘起作用、および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量
1日1回、1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。
慢性肝疾患には、1日1回、40mlを静脈内に注射。年齢、症状により適宜増減。

●適応症
アレルギー性疾患(喘息、蕁麻疹、湿疹、ストロフルス、アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒、薬物過敏症、口内炎。
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
※使用上の注意は、製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には **グリチロン** 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

会社 ミノファーゲン製薬本舗(〒160)東京都新宿区新宿3-1-12