

男性不妊症に対するカリクレインの臨床評価

大阪医科大学泌尿器科学教室（主任：宮崎 重教授）

高崎 登・荻田 卓・砺波 博一

清水 篤・上野 信之

市立枚方市民病院泌尿器科（部長：岡野 准）

岡 野 准

CLINICAL EVALUATION OF KALLIKREIN
FOR MALE INFERTILITYNoboru TAKASAKI, Takashi OGITA, Hirokazu TONAMI,
Atsushi SHIMIZU and Nobuyuki UENO*From the Department of Urology, Osaka Medical School**(Director: Prof. S. Miyazaki)*

Hitoshi OKANO

*From the Department of Urology, Hirakata City Hospital**(Chief: Dr. H. Okano)*

Kallikrein was orally administered to 44 patients with male infertility at a dose of 90 or 120 KU/day for three months.

The sperm density, sperm motility and fertility index (F. I.) were improved in 51.1 %, 37.2% and 38.9% of the treated patients, respectively. Statistical analysis showed that significant improvement was noted in sperm density and F.I. between before and after the treatment, but not in sperm motility, sperm volume nor sperm morphology.

During the period of treatment, in these treated 44 patients, 4 patients (9.1%) succeeded in pregnancy.

Key words: Male infertility, Kallikrein

緒 言

カリクレインは広く体内に存在し、カリクレインーキニン系として血圧下降、平滑筋収縮、血管透過性亢進、疼痛などの生理現象に関与していることが知られており、臨床的には循環器系疾患の治療に広く応用されている。一方、カリクレインーキニン系が生殖器系にも重要な役割を演じていることが明らかになってきているが、その作用機序に関してはいまだ不明な点が多い。しかし、カリクレインの投与により精子数の増加や精子運動性の亢進が見られることが報告されており、本剤は男性不妊症に対する治療薬としても期待されている。

今回、われわれは男性不妊症患者に対してカリクレイン（Bayer 社、hogpancreatic kallikrein 製剤、1錠 10 KU）の投与を行ない、open clinical trial によって精液所見への影響について検討した。

対象ならびに方法

対象は1984年9月1日から1985年8月31日までに、大阪医科大学泌尿器科不妊外来および枚方市民病院泌尿器科不妊外来を受診した男性不妊症患者 256 名から無作為に選んだ 44 名である。その内訳（Table 1）は normozoospermia ($40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上) 4 名, oligozoospermia ($5 \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$) 26 名, absolute oligozoospermia ($5 \times 10^6/\text{ml}$ 以下) 14 名である。年齢

Table 1. 患者の内訳

項 目		例 数(44)
精子 濃度 別	Absolute oligozoospermia	14
	Oligozoospermia	26
	Normozoospermia	4
年 齢	～30歳	11
	～35歳	26
	～40歳	6
	41歳～	1
	Mean ±SD	33.0 ± 3.2
不 妊 期 間	1年以内	1
	3年以内	15
	5年以内	13
	7年以内	4
	9年以内	5
	10年以上	6
	Mean ±SD	
既往 歴	あり	23
	なし	21
前本 の 治 療 と	あり	23
	なし	21

Table 2. 判定基準^{1,2)}

運動率

著効：20%以上の増加
 有効：10%以上20%未満の増加
 不変：10%未満の増加
 悪化：10%以上の減少

精子濃度

30 × 10⁶ ml 以上の症例 30 × 10⁶ / ml 以下の症例

著効：20 × 10⁶ / ml 以上の増加 10 × 10⁶ / ml 以上の増加
 有効：10 × 10⁶ / ml 以上の増加 5 × 10⁶ / ml 以上の増加
 不変：10 × 10⁶ / ml 未満の増減 5 × 10⁶ / ml 未満の増減
 悪化：10 × 10⁶ / ml 以上の減少 5 × 10⁶ / ml 以上の減少

妊孕係数(Fertility Index, F.I.)

著効：50以上の増加
 有効：50以内25以上の増加
 不変：25以内の増減
 悪化：25以上の減少

F.I. = 精液量 ml × 精子濃度 × 運動率 / 10⁶
 = 総運動精子数 / 10⁶

は25～42歳で平均年齢は33歳であった。精液は原則として4日間以上の禁欲期間をおき、用手法により採取し、4週間ごとに検査した。全例通常の性生活を行っており、外性器は正常である。不妊期間は1～14年、平均5年であった。

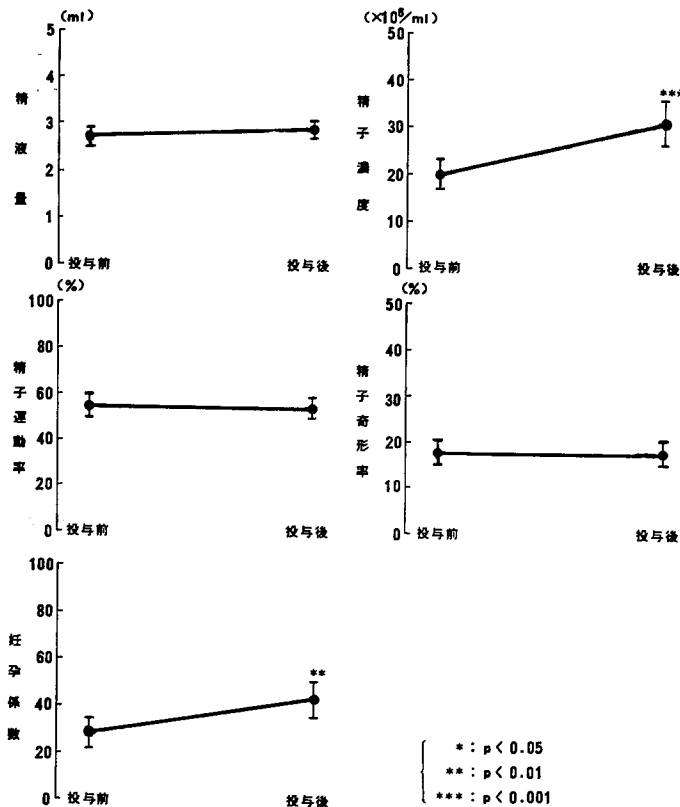
投与方法と投与量：カリクレイン1日90 KU（9錠）又は120 KU（12錠）を連日経口投与した。

効果判定：精液量、精子運動率、精子奇形率、精子濃度および妊孕係数の各項目について統計学的に検討

するとともに、精子濃度、精子運動率および妊孕係数に関しては飯塚ら¹⁾および中村ら²⁾の判定基準（Table 2）によって効果判定を行なった。

結 果

Fig. 1 はカリクレイン投与前と投与3ヵ月後における精液所見の変動を示したものである。精液量、精子運動率および精子奇形率については投与前後で変化は見られなかった。精子濃度については投与前 20.1 ±

Fig. 1. 精液所見の変動 (mean $\pm$ SEM)

3.0 $\times 10^6$ /ml, 投与後 31.3 $\pm$ 4.7 $\times 10^6$ /ml であって, 統計学的に有意 ($p < 0.001$) の増加が見られた. 妊娠係数については投与前 28.5 $\pm$ 6.0, 投与後 43.4 $\pm$ 7.1 であって, 統計学的に有意 ($p < 0.01$) の改善が見られた.

Fig. 2 は 44 症例を absolute oligozoospermia, oligozoospermia および normozoospermia の 3 群に分けて, それぞれの群について与前後の精液所見の変動を示したものである.

精液量について見ると, oligozoospermia 群では不変, absolute oligozoospermia 群および normozoospermia 群では増加傾向が見られたが, いずれも統計学的に有意の変化ではなかった. 精子運動率は normozoospermia 群でやや改善傾向が見られ absolute oligozoospermia 群および oligozoospermia 群ではやや低下傾向が見られたが, いずれも統計学的に有意の変化ではなかった. 精子濃度は各群ともに増加傾向が見られ, absolute oligozoospermia 群 ($p < 0.05$) および oligozoospermia 群 ($p < 0.01$) では統計学的にも有意の変化であった.

精子奇形率は absolute oligozoospermia 群およ

び oligozoospermia 群では低下傾向が見られ, normozoospermia 群では上昇傾向が見られたが, いずれも統計学的に有意の変化ではなかった. 妊娠係数については各群ともに改善が見られ, oligozoospermia 群では統計学的に有意 ($p < 0.01$) の変化であったが, 他の 2 群では有意の変化ではなかった.

次に, 精子濃度, 精子運動率および妊娠係数について, Table 2 に示す判定基準に従って検討した.

精子濃度については有効率 (著効+有効) は 51.1% であった. 精子運動率については有効率 (著効+有効) 37.2% であり, 妊娠係数については有効率 (著効+有効) は 38.9% であった (Table 3).

なお, 対象症例 44 例中 4 例 (9.1%) に妊娠の成立を見たが, いずれも oligozoospermia であった. また, 本剤投与によると思われる副作用は認められなかった.

考 察

カリクレインはキニノゲナーゼとしてキニノーゲンに作用して, キニンを遊離させ, 血管拡張, 細胞膜の

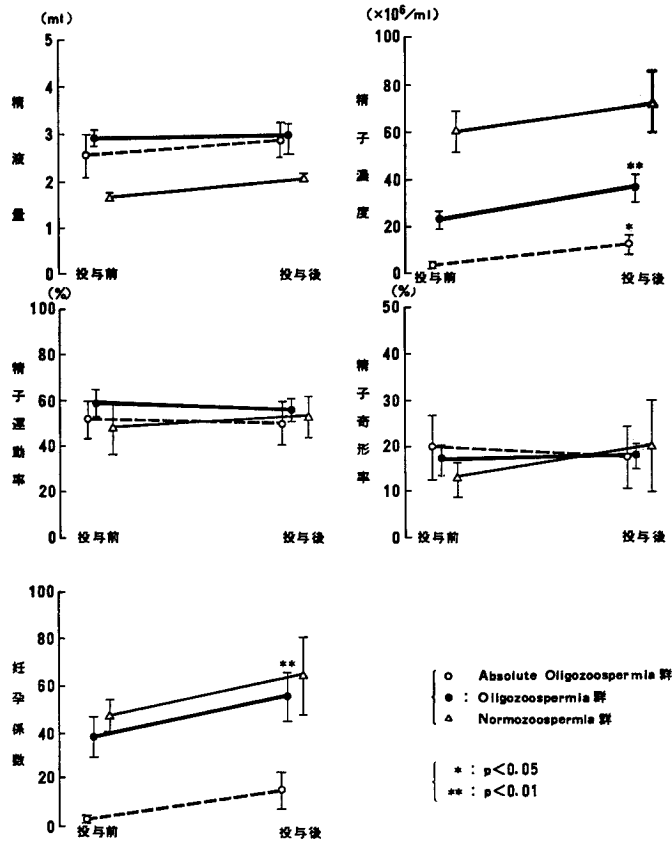


Fig. 2. 精子濃度別精液所見の変動 (mean ± SEM)

Table 3. 精子濃度・精子運動率・妊娠係数に対する成績

	著効	有効	不変	悪化	計
精子濃度	17 (39.5%)	5 (11.6%)	16 (37.2%)	5 (11.6%)	43
精子運動率	9 (20.9%)	7 (16.3%)	12 (27.9%)	15 (34.9%)	43
妊娠係数	6 (14.0%)	9 (20.9%)	27 (62.8%)	1 (2.3%)	43

透過性亢進などの生理作用を起こすことから、臨床面では循環器系疾患の治療に広く応用されている。本剤の男性不妊症に対する治療剤としての応用については、乏精子症の患者にカリクレインを投与して、造精機能の改善が見られたという Stüttgen (1973)³⁾の報告が最初で、それ以後 *in vitro* あるいは臨床的に追試が行なわれ、精子濃度の上昇、運動精子の量的質的改善、正常形態精子の増加など造精機能の改善が見られるという多くの報告⁴⁻¹²⁾がなされている。

今回のわれわれの結果では、精子濃度と妊娠係数に対するカリクレインの有効率はそれぞれ約50%と約35%で、統計学的に有意の改善が見られている。精子運

動率に対しては統計学的には有意の改善は見られなかったが、有効率は約40%と比較的高率であったこと、更に、総運動精子数を意味する妊娠係数の上昇が見られたことは運動精子数の増加を意味するものであり、これらを考慮すると諸家の報告と同様にカリクレインの投与によっての運動性の向上が見られたものと考えられる。松本ら⁶⁾は精子の運動性の向上は精子濃度の改善に負うところが多いと述べているが、われわれの成績でも精子濃度の改善が運動精子数の増加に関連していると考えられる結果であった。

カリクレインの造精機能に対する作用機序は明確ではないが、本剤は精子や精漿に対する直接作用と睾丸

組織に対する作用とを有すると考えられている。前者については、本剤の投与により精子運動率の向上、直進運動精子数の増加、精子運動速度の改善などの精子運動の質的改善がみられ、*in vitro* でも精液にカリクレインを加えると同様の結果が得られており^{7,13,14)}、本剤は精子に対する直接作用を有すると考えられている。この精子運動に対するカリクレインの直接作用の機序に関しては、カリクレインによって精漿中のキニンノーゲンからキニンが遊離され、遊離したキニンによって精子膜の透過性が亢進し、その結果精子のフルクトースや酸素などの栄養物の吸収や代謝が亢進すると考えられている^{6,10,15)}。その理由として、Schill¹⁶⁾は精液にカリクレインを加えると、精子のフルクトース消費量が増加すると報告しており、また Leidl ら⁴⁾は酸素の消費量が増加すると述べている。

また、カリクレイン投与によって精漿成分が変化し、これが精子の運動能に好影響を与えるという考え¹⁷⁾もある。

しかし、これだけではカリクレインの投与が精子濃度を改善させるということの説明としては不十分であって、睪丸組織や副睪丸組織に対する作用が造精機能の改善につながることも考えられる。ヒトでは精細胞の成熟に3カ月を要するが、Schill¹⁰⁾はカリクレイン投与3カ月後に精子の増加が見られたことから、本剤は造精機能に影響を及ぼしていると述べている。

造精機能に対するカリクレインの作用機序に関しては、本剤の投与によって睪丸や副性器の血行が改善され、その結果、局所（特に精細管）の栄養状態が改善されるという考えもある¹⁸⁻²⁰⁾。また、精管、副睪丸の精子移送機構を含めた射精機構への本剤の関与が、精子濃度の改善に役立っているという意見¹⁹⁾も見られる。一方、カリクレインの投与によって、LH および testosterone の上昇が見られたことから、本剤がホルモン動態に影響を及ぼすことによって造精機能に関与している可能性があるという考え¹²⁾もあるが、これに対しては異論^{16,17)}も見られる。

今回の90~120/day投与による成績は松本ら⁶⁾、玉舎ら²¹⁾、飯塚ら⁷⁾、田代ら¹⁷⁾の300~600 KU/dayの高単位の投与による成績に比べるとやや劣っている。飯塚ら⁷⁾は400 KU/day投与よりも600 KU/day投与のほうが高い有効率を示したと述べており、カリクレインの造精機能改善作用はdose dependentである可能性がうかがわれる。

今回のわれわれの結果では諸家の報告と同様に、本剤投与によると思われる重篤な副作用は認められず、本剤の安全性は高いと考えられるが、Hofmannら²²⁾

は副精器に炎症が存在する場合には炎症を増悪させて精液所見も悪化する場合があると報告しており、臨床応用に際しては留意する必要があるものと思われる。

結 語

44名の特発性男性不妊症患者にたいして、カリクレイン1日90~120 KUを3カ月間経口投与して、本剤の精液所見への影響について検討した。

本剤の精子濃度、精子運動率および妊娠係数に対する有効率はそれぞれ、51.1%、37.2%、32.9%であった。統計学的に見ると、薬剤投与により精子濃度および妊娠係数には有意の改善が見られたが、精子運動率、精液量および精子奇形率に対しては治療前後で有意の改善は認められなかった。

なお、44名中4名(9.1%)が妊娠に成功した。

文 献

- 1) 飯塚理八・己斐秀豊・高橋輝雄・仁科進弘：男性不妊に対するCyanocobalaminの効果。臨婦産20：488~493, 1966
- 2) 中村幸雄・浅岡 健・黒川博厚・飯塚理八：男性不妊に対するミオアクトンC注の効果。日不妊会誌18：61~66, 1973
- 3) Stüttgen G: Clinical substantiation of the effects of Kallikrein. Kininogenases-Kallikrein, 1st symposium on physiological properties and pharmacological rationale, pp. 189~193, Schattauer, Stuttgart, New York, 1973
- 4) Leidl W, Prinzen R, Schil WB and Fritz H: The effect of Kallikrein on motility and metabolism of spermatozoa in vitro. Kininogenases-Kallikrein, 2, pp. 33~40, Schattauer, Stuttgart, New York, 1975
- 5) Stüttgen G: Clinical substantiation of the effects Kallikrein. Kininogenases-Kallikrein, 1, pp. 189~198, Schattauer, Stuttgart, New York, 1975
- 6) 松本 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—高単位カリクレイン錠の有用性について—。日不妊会誌25：531~539, 1980
- 7) 飯塚理八・佐藤博久・真田利男：精液におけるKallikrein-Kinink系の意義。産婦の世界33：715~722, 1981
- 8) Ishigami J and Kamidono S: Clinical experiences with Kallikrein in male infertility.

- Kininogenases-Kallikrein, 2, pp. 155~165, Schattauer, Stuttgart, New York, 1975
- 9) Schirren C, Schill WB and Hofmann N: The influence of Kallikrein on semen parameters of subfertile patients. *Kininogenases-Kallikrein*, 2, pp. 122~127, Schattauer, Stuttgart, New York, 1975
- 10) Schill WB: Influence of Kallikrein on sperm count and sperm motility in patients with infertility problems; Preliminary results during parental and oral application with special reference to asthenozoospermia and oligozoospermia. *Kininogenases-Killikrein*, 2, pp. 129~146, Schattauer, Stuttgart, New York, 1975
- 11) Hofmann N and Horstein OP: The influence of Kallikrein on the semen of subfertile men, with particular regard to sperm morphology. *Kininogenases-Kallikrein*, 2, pp. 147~150, Schattauer, Stuttgart, New York, 1975
- 12) Fromantin M, Perin P, Gautier D and Thabaut A: Trestment of oligoasthenospermia with Kallikrein. *Kininogenases-Kallikrein*, 2, pp. 151~154, Schattauer, Stuttgart, New York, 1975
- 13) Steine R, Hofmann N, Hartmann R and Kaufmann R: The influence of Kallikrein on the velocity of human spermatozoa measured by laser doppler spectroscopy. *Kininogenases-Killikrein*, 4, pp. 229~235, Schattauer, Stuttgart, New York, 1977
- 14) Sato H and Schill WB: Temperatur dependent effect of Kallikrein, Bradikinin and Captopril on sperm motility on in vitro. *Kininogenases-Kallikrein*, 6, pp. 155~161, Schattauer, Stuttgart, New York, 1983
- 15) 光川史郎・石井延久・白井将文: 精子運動と Kallikrein. *日不妊会誌* 21: 194~196, 1976
- 16) Schill WB: Recent progress in pharmacological therapy of male subfertility-a review. *Andrologia* 11: 77~107, 1978
- 17) 田代博紹・宮本憲治・星野真希夫・吉田英機・今村一男: 男性不妊症に対する Kallikrein (TKT-100) の臨床的効果と末梢血中 LH, FSH および testosterone 値の変動について. *日不妊会誌* 30: 289~302, 1985
- 18) Rixon RH, Whitfield JF and Bayliss J: The stimulation of mitotic activity in the thymus and bone marrow of rats by Kallikrein. *Horn Metab Res* 3: 279~284, 1972
- 19) Tauber A, Petrowicz O, Erhart W, Mussellmann R and Blumel G: Experimental study in rats on the influence of Kallikrein on the testicular blood flow. *Kininogenases-Kallikrein*, 4, pp. 225~228, Schattauer, Stuttgart, New York, 1977
- 20) 斎藤誠一・熊本悦明・大野一典・丸田 浩・島本和明・飯本 攻: 男子生殖器における Kallikrein-Kinink 系の研究. *日不妊会誌* 30: 276~292, 1985
- 21) 玉舎輝彦・大野洋介・和田圭介・岡田弘二: Kallikrein の不妊症への試み. *日不妊会誌* 30: 71~79, 1985
- 22) Hofmann N and Hornstein OP: The influence of Kallikrein on the semen of subfertile men, with particular regard to sperm morphology. *Kininogenases-Kallikrein*, 2, p. 147, Schattauer, Stuttgart, New York, 1975

(1986年5月15日迅速掲載受付)