

男子不妊症に対する Methylcobalamin ($\text{CH}_3\text{-B}_{12}$) の使用経験

山口大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 酒徳治三郎教授)

磯山理一郎・川井 修一・清水 芳幸・原田 宏行

瀧原 博史・馬場 良和・酒徳治三郎

CLINICAL EXPERIENCE OF
METHYLCOBALAMIN ($\text{CH}_3\text{-B}_{12}$) FOR MALE INFERTILITYRiichiro ISOYAMA, Shuichi KAWAI, Yoshiyuki SHIMIZU, Hiroyuki HARADA,
Hiroshi TAKIHARA, Yoshikazu BABA and Jisaburo SAKATOKU

From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine

(Director: Prof. J. Sakatoku)

$\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ was administered daily ($1,500 \mu\text{g/day}$, for 4 to 24 weeks) to 26 infertile male patients who visited our clinic from January to December, 1982. It was not administered, however, to patients with azoospermia.

Semen analysis was conducted from 8 weeks after the administration of $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$. Sperm concentration increased in 10 cases (38.4%), total sperm counts increased in 14 cases (53.8%), sperm motility increased in 13 cases (50.0%) and total motile sperm count increased in 13 cases (50.0%). Semen volume, however, could not be evaluated due to wide variation.

Serum LH, FSH and testosterone were unchanged.

Judging by our criteria, 11 cases (42.3%) improved, 11 cases (42.3%) were unchanged and the remaining 4 cases (15.4%) had aggravated.

Key words: Male infertility, Methylcobalamin

緒 言

男子不妊症は泌尿器科診療において、しばしば経験され、原因となる要因も多岐にわたるが、多くの場合造精機能障害であり^{1,2)}、薬物療法が治療の中心となっている。これらの治療薬剤も要因によって選択されるべきだが、男子不妊症の要因は非常に複雑で、いまだあきらかでない点も多く、必ずしも満足すべきものではない。薬物療法は内分泌学的療法と非内分泌学療法に大別されるが、最初の試みとして、まず非内分泌学的療法が多くの場合おこなわれる。しかし、精細胞の分裂増殖および発育に対する核酸代謝からの検討はいまだ充分になされておらず、その観点にたった治療法も明確なものがないのが現状である。このような薬剤のひとつとして、古くから悪性貧血や各種神経疾患に使用されてきた Vitamin B_{12} (以下 V-B_{12} と略す)

が考えられる。 V-B_{12} はヒト血清中では, cyanocobalamin (CN-B_{12}), hydroxocobalamin (OH-B_{12}), methylcobalamin ($\text{CH}_3\text{-B}_{12}$), 5,6-dimethyl-benzimidazolyl cobamide coenzyme (DBCC) の4種が知られており, $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ は生体内で補酵素活性を有するといわれている³⁾。最近, 核酸代謝に関与しているといわれる $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ ⁴⁾ の男子不妊症に対する効果が注目され^{5,6)}、当科においても $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ を男子不妊患者に使用し、若干の知見を得たので報告する。

対 象

対象は1982年1月から同年12月まで当科を受診した男子不妊症患者のうち無精子症を除いた26例で、精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の高度乏精子症11例, $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の軽度乏精子症11例, $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上4例であった。なお, $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の

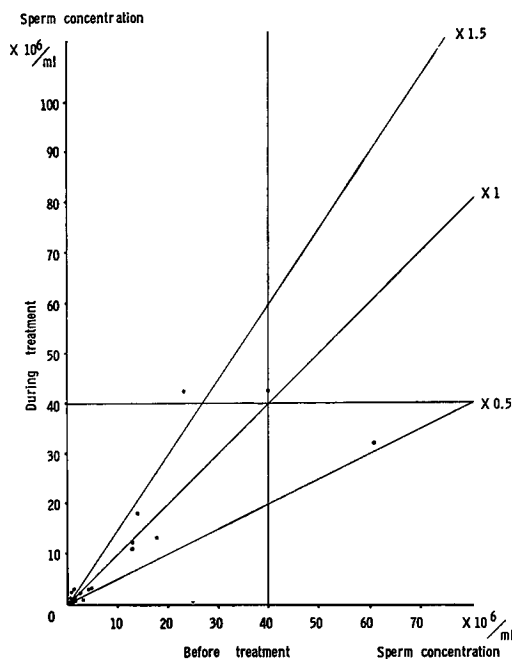


Fig. 1. Changes of sperm concentration after $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administration

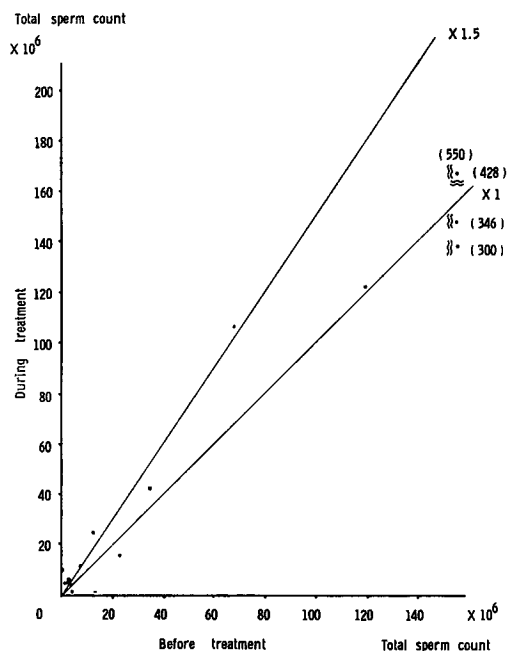


Fig. 2. Changes of total sperm count after $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administration

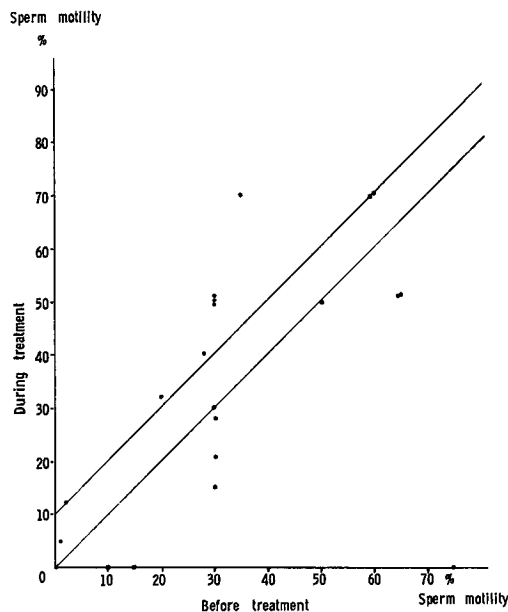


Fig. 3. Changes of sperm motility after $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administration

4例は精子運動率60%以下であった。患者年齢は25歳から40歳、平均31.4歳である。

投与方法は $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ 1, 500 $\mu\text{g/day}$ を3分割連日

内服投与し、投与期間は4週から24週、平均17.8週である。投与開始前および、開始後8週以後に精液検査にて、精液量、精子濃度、総精子数、精子運動率、総運動精子数を測定した。また、一部症例では末梢血中 LH, FSH, Testosterone を RIA 法にて測定し検討を加えた。

判定の基準として、精子運動率で投与前値より10%以上増加したものならびに、精子濃度では投与前値の50%以上増加したものを有効とし、精子濃度が投与前値の1/2未満となったものを悪化とし、それら以外を不変とした。

成 績

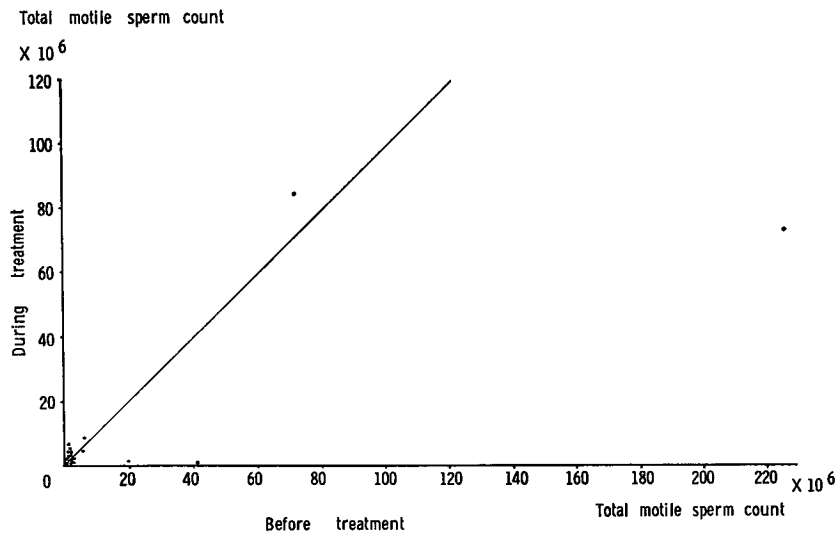
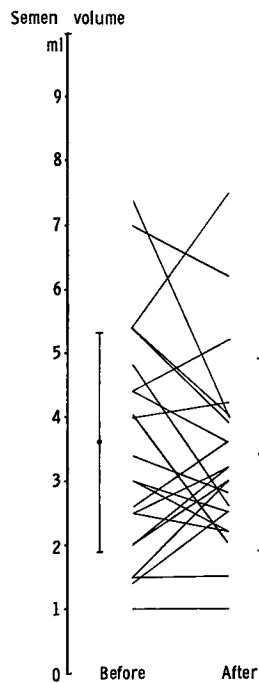
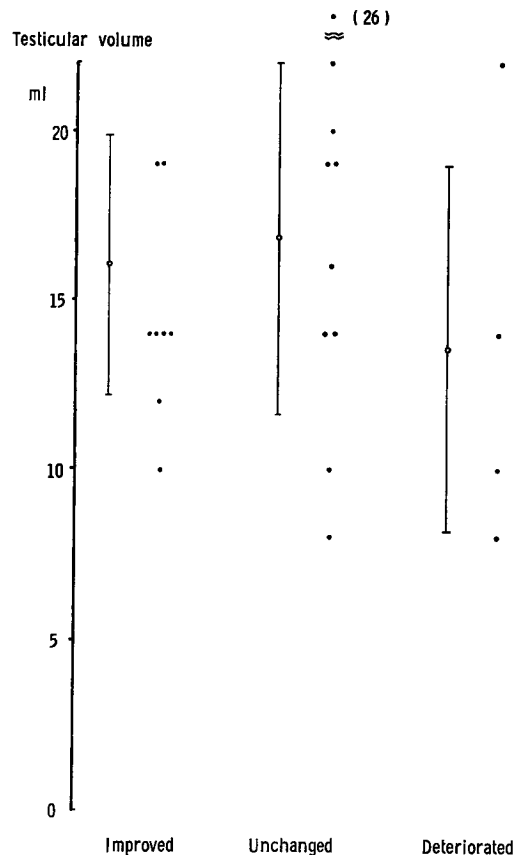
1) 精子濃度 (Fig. 1)

投与前後の精子濃度は、投与前値より増加したものが10例(38.4%)そのうち有効5例(19.2%)であった。悪化4例(15.4%)のうち1例は vasopididymostomy 後の症例で、手術の影響もあると考えられる。

2) 総精子数 (Fig. 2)

総精子数では、投与後14例(53.8%)に増加がみられ、投与前値の50%以上の増加を示したものが8例(30.8%)にみられた。

3) 精子運動率 (Fig. 3)

Fig. 4. Changes of total motile sperm count after $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administrationFig. 5. Changes of semen volume after $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administrationFig. 6. Testicular volume before $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administration divided according to the effect of $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$

投与後の精子運動率は、投与前より13例（50％）に増加がみられ、有効9例（34.6％）であった。

4) 総運動精子数 (Fig. 4)

投与後13例（50％）に総運動精子数の増加をみた。

5) 精液量 (Fig. 5)

精液量は、投与前後では増減さまざまで、一定の傾

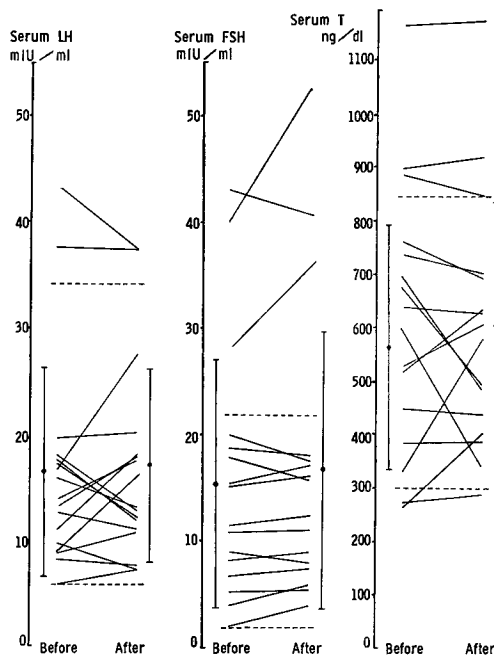


Fig. 7. Changes of serum LH, FSH and testosterone after $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administration (broken lines : normal range)

向は認めなかった。

総合判定にて、有効11例 (42.3%)、不変11例 (42.3%)、悪化4例 (15.4%) であった。

6) 睪丸容量 (Fig. 6)

投与前の睪丸容量を打ち抜き式 Orchidometer⁷⁾ で測定し、投与結果と比較したが、とくに差を認めなかった。

7) ホルモン (Fig. 7, 8)

投与前後の末梢血中の LH, FSH, Testosterone をRIA 法にて測定したが、投与前後において変化を認めなかった。また、投与前の末梢血中 FSH 値を有効例と非有効例で比較したが、平均値はほぼ同じであった。

8) 効果判定

(1) 総合判定 (Table 1)

判定基準にしたがった総合判定では、有効11例 (42.3%)、不変11例 (42.3%)、悪化4例 (15.4%) であった。

(2) 有効例 (Table 2)

有効例のうち分けは、精子濃度のみ改善2例 (7.7%)、精子運動率のみ改善6例 (23.1%)、両者の改善3例 (11.5%) で、合計11例 (42.3%) に有効であった。

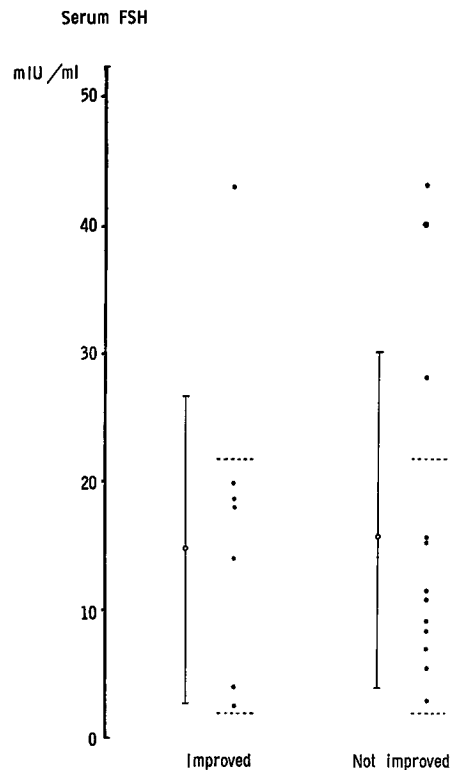


Fig. 8. Serum FSH before $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administration divided according to the effect of $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ (broken lines : normal range)

考 察

男子不妊症に対する V-B_{12} の効果は悪性貧血症に V-B_{12} を投与すると悪性貧血のみならず精液所見も改善したと Sharp が1962年⁸⁾ に報告して以来、若干の報告⁹⁻¹¹⁾ がみられるが、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ を男子不妊症に投与、検討した報告^{5,6)} は少ない。精細胞の分化増殖には下垂体系を介した内分泌学的機序¹²⁾ だけでなく、核酸合成の関与^{13,14)} も検討されねばならない。 V-B_{12} は葉酸を介して、DNA, RNA 代謝への関与^{15,16)} が示唆されている。今回われわれは男子不妊症患者に $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ を投与し、効果を検討した。その結果、 $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ は精子数、精子濃度、精子運動率、総運動精子数を増加させると思われる。また、精液量においては、増加させるとの報告⁶⁾ もあるが、今回のわれわれの知見では一定の変化はみられなかった。投与前後において、従来の報告⁶⁾ とおり、血清中の LH, FSH, Testosterone に変動をみなかったことから、やはり $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ は、下垂体系内分泌学的機序を介したのではなく、直接精細胞系に核酸代謝を介して作用するもの

Table 1. Overall results of $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ administration

	Overall result		
	Improved	Unchanged	Deteriorated
No. of cases	11	11	4
%	42.3	42.3	15.4

Table 2. Improved cases

Area of improvement	No. of improved cases	%
Sperm concentration	2	7.7
Sperm motility	6	23.1
Both of above	3	11.5
Total	11	42.3

と考えられる。なお、投与期間中を通じてとくに副作用と思われるものはなかった。今回の結果から $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ は男子不妊症に有用な薬剤と思われるが、今後、症例数をかさね、適応や投与量、投与期間などの検討が必要と考えられる。

結 語

山口大学医学部泌尿器科学教室において、1982年1月から12月までに、男子不妊症患者26例に $\text{CH}_3\text{-B}_{12}$ を投与し、効果を検討した結果、数子数、精子濃度、精子運動率、総運動精子数に増加を認め、判定基準により、有効11例（42.3%）、不変11例（42.3%）、悪化4例（15.4%）であった。

本稿の要旨は、1983年8月27日、第21回日本不妊学会中国・四国支部総会において報告した。

文 献

- 1) 清水芳幸・永田一夫・越戸克和：男子不妊症の統計的観察および妊娠に関する追跡予後調査。泌尿紀要 25：1293～1296, 1979
- 2) 磯山理一郎・馬場良和・原田宏行・川井修一・清水芳幸・藤井光正・瀧原博史・越戸克和・酒徳治三郎：男子不妊症の統計的観察および妊娠に関する追跡予後調査(その2)。泌尿紀要 30：175～182, 1984
- 3) 鈴木紘一・池田友久・遠田 稔・田中信夫・内野治人：ヒトの血清および尿中のビタミン B_{12} 形態ならびにメチルコバラミンの筋肉内投与後の生体内運命、とくに血清および尿中 B_{12} の存在形態について。ビタミン 42：198～202, 1970

- 4) Beck WS, Goulian M and Kashket S The role of vitamin B₁₂ in deoxyribonucleic acid synthesis: Studies of a model megaloblast. Trans Assoc Am Physicians 128: 343~361, 1965
- 5) 木村正一・光川史郎・松田尚太郎・石川博夫・折笠精一: 乏精子症の精子数, 精子運動率に対する methylcobalamin の効果. 日不妊会誌 26: 408~413, 1981
- 6) 奥山明彦・園田孝夫: 男子不妊症に対するメチコバール® (Methylcobalamin) 投与の経験. 基礎と臨床® 17: 1771~1774, 1983
- 7) 那須誉人・瀧原博史・平山 嗣・越戸克和・酒徳治三郎: 新しい睪丸測定器 (Orchidometer) について. 日不妊会誌 24: 12~15, 1979
- 8) Sharp AA and Witts LJ Seminal vitamin B₁₂ and sterility. Lancet 2: 779~980, 1962
- 9) 酒徳治三郎・蛭多量令・北山太一・吉田 修・清水幸夫・高山秀則: 男子不妊症の薬物療法. 泌尿紀要 12: 799~807, 1966
- 10) Blair JH, Stearns HE and Simpson GM: Vitamin B₁₂ and fertility. Lancet 1: 49~50, 1968
- 11) Halim A, Antoniou D, Leedham PW, Blandy JP and Tresidder GC: Investigation and treatment of the infertile male. Proc R Soc Med 66: 373~378, 1973
- 12) 谷風三郎: 男子不妊にかんする内分泌学的研究. 泌尿紀要 26: 947~954, 1980
- 13) Heller CG and Clermont Y: Kinetics of the germinal epithelium in man. Recent Progr Hormone Res 20: 545~575, 1964
- 14) 寺田雅生: 睪丸機能の研究 (IV) 精子発生不全睪丸の精細胞 DNA 合成能の研究. 日泌尿会誌 64: 949~970, 1973
- 15) Das KC and Hoffbrant AV Studies of folate uptake by phytohaemagglutinin-stimulated lymphocytes. Br J Haematol 19: 203~221, 1970
- 16) 中沢恒幸・小宮英靖・菅野剛史 ビタミン B₁₂ および葉酸欠乏食飼育シロネズミの脊髄神経細胞内 RNA, DNA の動態 (予報). ビタミン 42: 275~279, 1970

(1983年12月20日迅速掲載受付)