

Etretinate のヒト精子形成能におよぼす影響

東京大学医学部泌尿器科学教室（主任：新島端夫教授）

鈴木 明・福谷 恵子・簗和田 滋
原 慎・篠原 充・岩動 孝一郎
新島 端 夫

東京大学医学部皮膚科学教室（主任：久木田淳教授）

山田 清・石橋 康正

EFFECTS OF ETRETINATE ON SPERMATOGENESIS
AND ENDOCRINE PARAMETERS FUNCTION IN MANAkira SUZUKI, Keiko FUKUTANI, Shigeru MINOWADA,
Makoto HARA, Mitsuru SHINOHARA, Koichiro ISURUGI
and Tadao NIJIMA*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo**(Director: Prof. T. Nijima)*

Kiyoshi YAMADA and Yasumasa ISHIBASHI

*From the Department of Dermatology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo**(Director: Prof. A. Kukita)*

Nine adult men with psoriasis were treated orally with 50–75 mg/day aromatic retinoid, etretinate for more than 3 months. Semen analyses as well as measurement of serum levels of LH, FSH, prolactin, testosterone and estradiol were performed before and every month during the therapy for 3 months or more in order to study the effects of the drug on male reproductive function. Average sperm concentration at 2 months after the treatment by the drug was higher than the untreated value, although this was statistically not significant due to greater variations. Decrease in sperm count during the therapy was observed only in one patient. Sperm concentration of this case, however, was recovered and increased to higher levels after 6 months on the drug. No change was found in other semen parameters including sperm morphology. All hormone levels remained unchanged except for prolactin which increased. We conclude that etretinate did not cause suppression of spermatogenesis nor impairment of sperm motility or morphology as far as shown by the present observation periods.

Key words: Etretinate, Spermatogenesis, Psoriasis

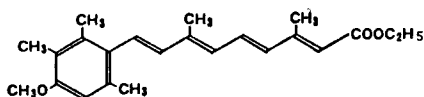
は じ め に

近年、皮膚科領域においてビタミン A 類似体である etretinate が広く使用されている。etretinate は、種々の皮膚角化異常症に対し有効と報告され、とくに乾癬に対しての有効性については、多くの文献がある¹⁻³⁾。また、ビタミン A の上皮に対する作用に関連

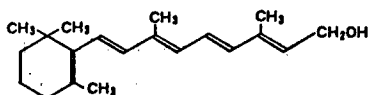
して、上皮性腫瘍に対する抗腫瘍効果も期待される薬剤である⁴⁾。しかし、副作用として、催奇形性が認められるため⁵⁾、本剤の投与は妊娠中および妊娠の可能性のある女性に対しては禁忌となっている。今回、われわれは、男子 etretinate 服用患者に対し、精液検査、内分泌検査を施行し、精子形成能に対する影響を中心に検討したので報告する。

対象と投与方法

対象症例は、東大病院皮膚科にて乾癬の診断をうけ、etretinate を投与された9例の男子患者である。患者年齢は18歳から62歳までで平均年齢は40歳であった。全症例とも皮膚疾患が認められる他は、理学的に異常なく、睪丸、副性器にも異常所見を認めなかった。9名中2名は独身であったが、既婚の7名はすでに子供を有していた。etretinate としては、Fig. 1の構造式をもつ日本ロシュ株式会社製の薬剤を用いた。乾癬治療の目的で、etretinate を原則として50 mg/day の経口投与にて開始したが、重症例では75 mg/day で治療を開始している。また、投与量は皮膚症状の程度により適宜増減されたが、全員少なくとも3カ月以上は本剤による治療を継続した。



Etretinate



Vitamin A

Fig. 1. Chemical structures of etretinate and vitamin A.

検査方法

全対象例に etretinate 投与前、および投与後1カ月、2カ月、3カ月目に東大泌尿器科内分泌外来にて精液検査、内分泌検査を施行した。

精液検査は、3～5日間の禁欲期間をおいたのち、用手法にて精液を採取し、精液量、精子濃度、運動率、活性率、奇型率を算出した。同時に、内分泌検査として、血中 luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), testosterone (T), prolactin (PRL), estradiol (E_2) を測定した。以上のホルモンは三菱油化メディカルサイエンス社にてラジオイムノアッセイ法にて測定された。なお、データの検定は Wilcoxon's test によりおこなった。

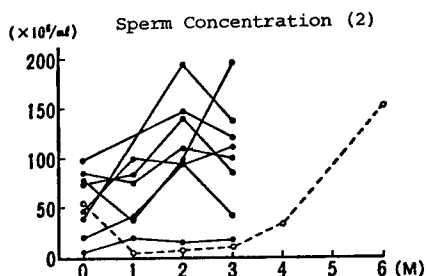
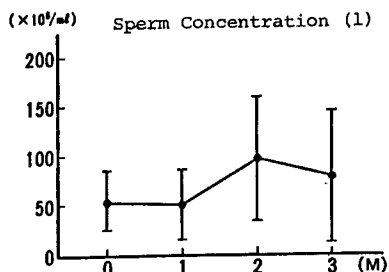


Fig. 2. (1) Mean ($\pm$ SE) of sperm concentrations in 9 patients with psoriasis before and during treatment with etretinate. (2) Sperm concentrations of individual patients before and during the therapy. Data of a patient who showed temporary decrease in sperm count is indicated by a dotted line.

成績

9症例の治療前、および etretinate 投与中の精子濃度の変動および各時期の平均値を Fig. 2 に示した。9例中3例に乏精子症が認められ、2例は $34 \times 10^6/\text{ml}$ と $21 \times 10^6/\text{ml}$ の軽度乏精子症、1例は $6 \times 10^6/\text{ml}$ の高度乏精子症であった。治療前の平均精子濃度は $54 \times 10^6/\text{ml}$ であったが、etretinate 服用により、精子濃度は全体として増加傾向が認められた。とくに服用後2カ月目の平均精子濃度は $97 \times 10^6/\text{ml}$ と増加している。しかし統計上の有意差は認められなかった。特異な経過を示した1例を下段のグラフに点線で示した。この症例は、治療前は $53 \times 10^6/\text{ml}$ の正常精子数であったが、etretinate 服用開始後1カ月目に精子濃度がほぼ0まで低下した。しかし皮膚疾患治療のため etretinate を服用しつづけたところ、徐々に精子濃度は回復した。この症例はとくに6カ月目まで経過をみたが6カ月後には $156 \times 10^6/\text{ml}$ と正常精子濃度まで上昇している。

精液量は全経過を通じ2.9 ml で変化を認めなかった。運動率も治療前50.2%，治療3カ月後52.1%で変化を認めなかった (Fig. 3)。

活性率は治療前38.4%，治療3カ月後38.8%と変化

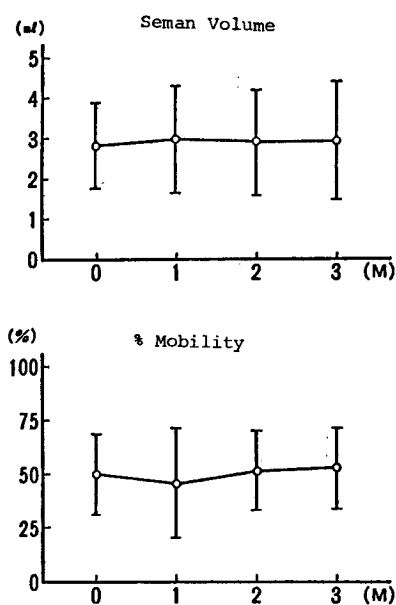


Fig. 3. Mean ($\pm$ SE) of ejaculate volumes (top) and percent motility (bottom) of spermatozoa in 9 patients before and during the therapy.

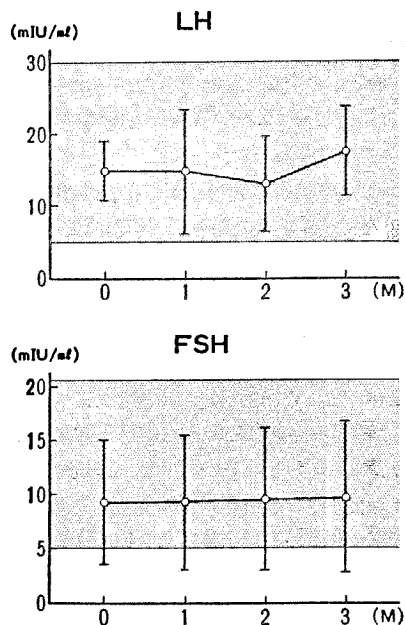


Fig. 5. Mean ($\pm$ SE) of serum luteinizing hormone (top) and follicle stimulating hormone levels (bottom) in 9 patients before and during the therapy. Normal ranges of adult men are shown by shaded area.

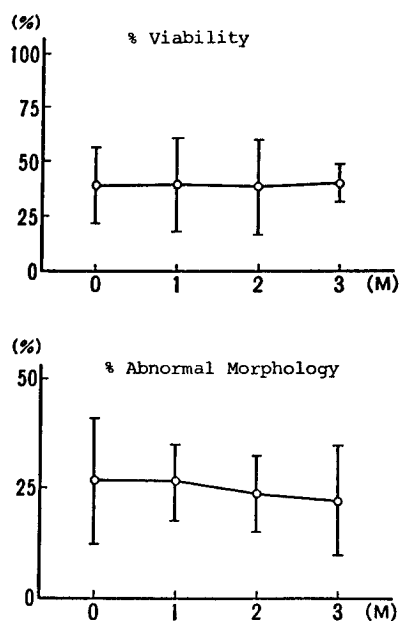


Fig. 4. Mean ($\pm$ SE) of percent viable (top) and percent abnormal morphology (bottom) of spermatozoa in 9 patients before and during the therapy.

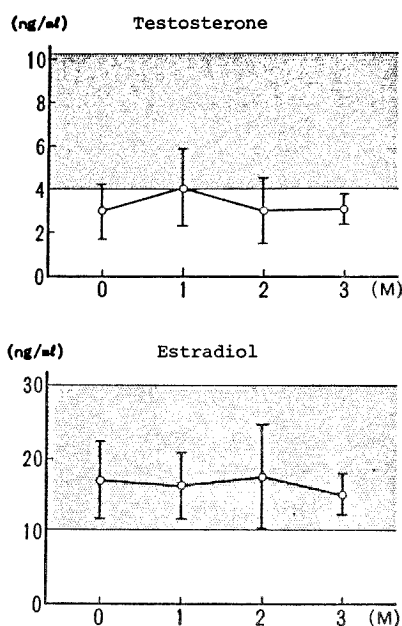


Fig. 6. Mean ($\pm$ SE) of serum testosterone (top) and estradiol (bottom) levels in 9 patients before and during the therapy. Normal range of adult men are shown by shaded area.

を認めなかった。奇型率も治療前25.6%, 治療3カ月後22.8%と変化を認めず, etretinate 服用のためと思われる異常精子の増加は認められなかった (Fig. 4)。

LH は, 治療前 15.4 mIU/ml, 治療3カ月後 17.3 mIU/ml と変化を認めなかった。

FSH は治療前 9.2 mIU/ml, 治療3カ月後 9.6 mIU/ml と変化を認めなかった (Fig. 5)。

Testosterone は etretinate 服用前 3.1 ng/ml, 治療3カ月後 3.4 ng/ml で変化を認めなかった。estradiol は治療前 16.7 ng/ml, 治療3カ月後 14.7 ng/ml で変化を認めなかった (Fig. 6)。

Prolactin は, 全症例で増加を示した。治療前 9.7 ng/ml, 治療1カ月後 14.3 ng/ml, 2カ月後 15.7 ng/ml, 3カ月後 13.9 ng/ml であった。前値に比較して1, 2カ月目の値は危険率5%以下で, 3カ月目の値は1%以下で有意に増加を認めた (Fig. 7)。

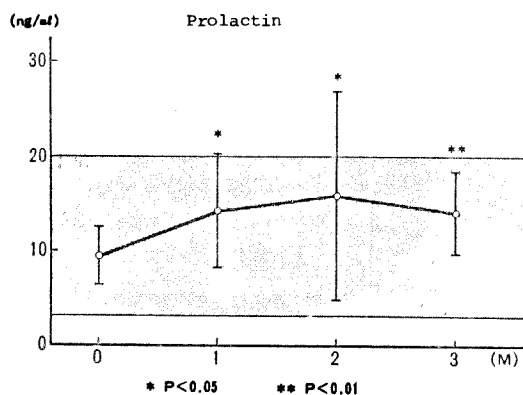


Fig. 7. Mean ($\pm$ SE) of serum prolactin levels in 9 patients before and during the therapy. Normal range of adult men is shown by shaded area. Asterisks represent significant difference from the pretreatment value.

考 察

Etretinate の生殖機能への影響としては, 本剤が動物実験において催奇形性をもつこと, および本剤による治療中の妊婦に骨奇形の胎児が認められたとの報告がある⁵⁻⁷⁾。本剤の睾丸機能, 特に精子形成能への障害としては1980年, Tsambaos らがモルモットに etretinate を投与し, その睾丸に対する組織学的影響を研究している⁸⁾。それによると etretinate 投与動物では, 精子形成能の減弱および成熟精子の欠乏をとともなう精細管直径の縮小, 精子形成細胞上皮組織破壊と剝離を認めるが, この変化は可逆的で投与終了後6週

で精細管の形態は正常化すると報告している。しかし, これは etretinate の治療法から考えるときわめて大量の投与量であった。いっぽう, 1981年に Schill らは, etretinate を乾癬患者に対して投与し, 精液検査をおこなっている¹⁰⁾。彼らによると etretinate 服用後, 精子濃度は増加してゆく傾向があり, 運動率, 奇型率にも変化のないことより, 少なくともヒトの精子形成能には障害を与えないと報告している。今回, われわれも乾癬患者に対し etretinate を投与して, 精子形成能を調べてみたところ, 精子濃度に関しては, etretinate を服用することにより, 増加する傾向が認められた。しかし, 1例にのみ一過性に精子濃度が減少し6カ月後に正常化した例が認められた。なぜこのような特異な経過をとったかは, 現在のところ説明困難である。今後の研究課題と思われる。運動率, 奇型率に関しては etretinate を服用しても, なんらの変化を認めなかった。治療前後の血中 LH, FSH, testosterone, estradiol に変化は認められなかったが, prolactin のみが増加した。その原因は不明であるが, prolactin が男子生殖機能と密接な関係をもつという報告がある¹¹⁾ので興味をもたれる。今回のわれわれの試みでは, 9例と症例が少ないこと, 対象症例の年齢のバラツキが大きかった3カ月と観察期間が短いという問題点はあるが, 本条件下でみる限り本剤服用の乾癬患者に対する精液検査上, 性腺に関する血中ホルモンの測定上障害を与えないことが示された。

結 語

Etretinate 服用の男子乾癬患者に対し, 精液検査, 内分泌検査を施行し本剤の精子形成能に与える影響について検討し, 若干の文献の考察を加えて報告した。治療量の etretinate は3カ月までの投与および観察では乾癬患者の造精機能に障害を与えないと考えられた。

本論文の要旨は, 第3回日本アンドロロジー学会において報告した。

文 献

- 1) 石橋康正: Retinoid, 特にその臨床効果について。日皮会誌 91: 1619~1629, 1981
- 2) 北島康雄: 角層とビタミンA。皮膚病診療 3: 670~674, 1981
- 3) 倉員正俊・占部治邦: Etretinate (経口レチノイド) による皮膚疾患の治療。皮膚科の臨床 23: 1643~1648, 1981
- 4) Mayer H, Bollag W, Hanni R and Rüegg

- R: Retinoids, a New class of compounds with prophylactic and therapeutic activities in oncology and dermatology. *Experientia* **34**: 1105~1119, 1978
- 5) 萩原洋子・尾立冬樹・肥田野信 Etretinate の副作用について. *皮膚科の臨床* **23**: 1661~1665, 1981
- 6) Hummler H and Schüpbach ME: Studies in Reproductive toxicology and mutagenicity with Ro10-9359. Orfanos CE et al, *Retinoids*, 49~59, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981
- 7) Happle R and Nicedwork A: Cytogenetic studies in patients treated with oral retinoid Ro 10-9359. In Orfanos CE et al, *Retinoids*, 61~65, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981
- 8) Obe G and Tsambaos D: Chromosomal analysis in patients treated with the aromatic retinoid Ro 10-9359. Orfanos CE et al, *Retinoids*, 67~70, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981
- 9) Tsambaos D, Hundeiker M, Mahrle G and Orfanos CE: Reversible spermatogenese-störung durch aromatisches retinoid bei meerschweinchen. *Arch Dermatol Res* **267**: 153~159, 1980
- 10) Schill WB, Wagnes A, Nikolowski J and Plewig G: Aromatic retinoid and 13-Cis-retinoic acid: Spermatological investigations. Orfanos CE et al, *Retinoids*, 389~395, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1981
- 11) Thorner MO, Rogol AD, Evans WS, Nunleg WC and Macleod RM: The effects of pro-ductive on gonadel function in man. Central and peripheral regulation of prolactin function, 271~284, Raven Press, New York, 1980
- 12) Török L: Spermatological examinations in males treated with etretinate cunliffe WJ and Millar AJ, *Retinoid Therapy*, 161~164, MTP Press, Lancaster UK, 1984

(1985年4月18日受付)