

特発性造精機能障害に対する漢方療法

富山医科薬科大学泌尿器科学講座 (主任: 布施秀樹教授)

古谷 雄三, 明石 拓也, 布施 秀樹

TREATMENT OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE FOR IDIOPATHIC MALE INFERTILITY

Yuzo FURUYA, Takuya AKASHI and Hideki FUSE

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Several Chinese herbal medicines have been used to treat patients with idiopathic male infertility and have been reported to improve semen quality. The clinical efficacy of these medicines was reviewed. The therapeutic effect of Hochu-ekki-to based on the pretreatment traditional diagnosis (Sho) was examined. Three months after the administration of Hochu-ekki-to, the semen count and motility significantly increased in comparison with pretreatment values. When the patients were classified into 3 categories based on "Sho", Hochu-ekki-to was effective in semen motility in patients with vacuity pattern (Kyo-Sho). Seminal plasma soluble Fas (sFas) levels before and three months after the administration of drug were analyzed. Seminal plasma sFas level elevated significantly after the administration of Hochu-ekki-to. After the administration of Hochu-ekki-to, seminal plasma sFas levels significantly correlated with sperm concentration. To make the best use of traditional medicine, it is important to give medication according to the traditional diagnosis (Sho).

(Acta Urol. Jpn. 50 : 545-548, 2004)

Key words: Idiopathic male infertility, Traditional Chinese medicine, Sho, Cytokines

緒 言

男性不妊症の原因は多岐にわたり、複雑な病態を呈するが、なかでも病因が不明である特発性造精機能障害が多くを占める。特発性造精機能障害の治療法は多岐にわたるが、近年非内分泌療法として漢方製剤が用いられ、比較的良好な成績が報告されている¹⁻³⁾。漢方薬は種々の成分よりなり、その薬理作用も組成成分単独では抗ストレス作用、細胞増殖作用、ステロイド様作用など種々の作用を有することがわかっている。また比較的副作用が少ないこともあり、様々の原因を有すると思われる特発性男性不妊症の治療薬として効果が期待される。そこで、特発性男性不妊症に用いられる漢方薬についてその治療成績を中心に概説する。

I. 特発性男性不妊症に用いられる漢方薬

漢方薬は多くの成分より構成されており1例として男性不妊症にもっとも用いられていると思われる補中益気湯、八味地黄丸と柴胡加竜骨牡蛎湯の成分とその副作用をTable 1に示した。一般に、男性不妊症という病態は漢方医学的立場からみると虚証の状態と考えられており、本症に対しては虚証患者に適応とされる補中益気湯や八味地黄丸などが投与されることが多い。しかし、実際には必ずしも虚証とはいえないような患者もおり、一律に虚証に適応のある漢方薬を投与

Table 1. 男性不妊症に用いられる主な漢方薬の組成と副作用

漢方薬	構成生薬	副作用
補中益気湯	人参, 甘草, 大棗, 生姜, 当帰, 柴胡, 陳皮, 升麻, 蒼朮, 黄耆	偽アルドステロン症, 発疹, 胃部不快感, 肝機能障害
八味地黄丸	地黄, 修治附子末, 茯苓, 山薬, 沢瀉, 牡丹皮, 桂皮, 山茱萸	発疹, 胃部不快感, 心悸亢進
柴胡加竜骨牡蛎湯	柴胡, 半夏, 生姜, 竜骨, 牡蛎, 桂皮, 黄芩, 茯苓, 大棗, 人参	発疹, 胃部不快感, 肝機能障害

することは適切ではない可能性がある。本来、漢方薬を投与する場合は「証」を判定して薬剤を選択することが望まれ、それにより治療効果の向上が期待できるものと思われる。ここでは、特発性男性不妊症に使用されるもののうち補中益気湯と柴胡加竜骨牡蛎湯について述べ、合わせてわれわれの治療成績について述べる。

II. 補中益気湯

本剤には男性ホルモン増強作用、強壯作用、免疫賦活作用、血管拡張作用、蛋白質合成促進作用、抗ストレス作用などがあるとされる。本剤による治療成績については以前より多くの報告があり、精子濃度および精子運動率の改善度についてはそれぞれ32~67%、

22～63%となっており^{1,2,4-6)}、風間ら²⁾は penetrak 値の改善を報告しており、特に精子の運動性の改善に効果が期待できるものといえる。

そこで当科の不妊外来において一般精液検査で精子濃度2,000万/ml未満あるいは精子運動率50%未満であった特発性男子不妊症55例に対して補中益気湯を3カ月間投与し、一般精液検査、精子自動分析装置セルソフトシリーズ3000による運動能の解析および種々の精子機能検査による評価を治療前後で行い、虚証、虚実間証および実証において治療成績に違いがみられるかどうかを検討した。本来は、漢方医学的立場より、望診、聞診、問診、切診などにより「証」を判定することが望ましいが、簡便法としてアンケート法によりスコアを算出し、虚証、実証を評価した (Fig. 1)。補中益気湯投与例では治療前の実虚スコアは虚証11例、虚実中間証19例、実証25例であり、予想どおり虚証例は少なかった。精子濃度はすべての証で増加したが、どれも有意な増加ではなかった。精子運動率も上昇したが、虚証例のみで有意に上昇した (Fig. 2)。

それでは何故補中益気湯は精子濃度および精子運

動率の改善に有用なのだろうか。Amano ら⁷⁾は in vitro において健常者の精液に本剤を添加したところ対照に比べ精子運動率の低下が防げたと述べている。

また山中ら⁸⁾も in vitro において抗精子抗体による免疫的負荷をかけた状態で運動性精子に本剤を添加し、運動性の経時的变化をみると、精子運動率が本剤投与群において有意に良好であり、本剤に精子保護作用があると述べている。Nakayama ら⁹⁾は培養ハムスター精巣上体細胞に対して補中益気湯は蛋白合成を促進し、その結果精巣上体において精子の機能を成熟させるのではないかと述べている。以上は in vitro の実験であるが、漢方薬は通常、経口投与され、消化管での吸収、さらに代謝を経て標的臓器に達し薬効が現れるという観点より、田代¹⁰⁾は本剤を投与された健常男性より得られた精漿を精液に添加し、それに精子運動能促進作用のあることを報告している。

精漿中には種々のサイトカインが存在し、精子の機能に重要な作用をおよぼしている¹¹⁾ また男性不妊症患者の精漿中 soluble Fas, interleukin-6 濃度は変動していることが報告されている¹²⁾。そこで補中益

0点	10点
1. 病人として元気がない方である	病人として元気のある方である
2. 虚弱体質または貧血体質	筋肉質または固太り気味の体質
3. 話し方に力と張りが無い	話し声に力と張りがある
4. 疲れやすいほうである	疲れることはない
5. 人より汗をかき易い方である	人より汗をかかない方である
6. 食欲不振、動悸する	食欲旺盛、動悸なし
7. 下痢気味、大便量多い (1日2回以上)	便秘気味、大便量少ない (2-3日に1回)
8. 飲酒すると時々下痢する	のみすぎても下痢しない
9. 尿量が多い、尿の回数が多い	尿量が少ない、尿の回数が少ない
10. 咳をするとき弱々しい	咳をするとき力強く激しい

Fig. 1. 実虚問診表

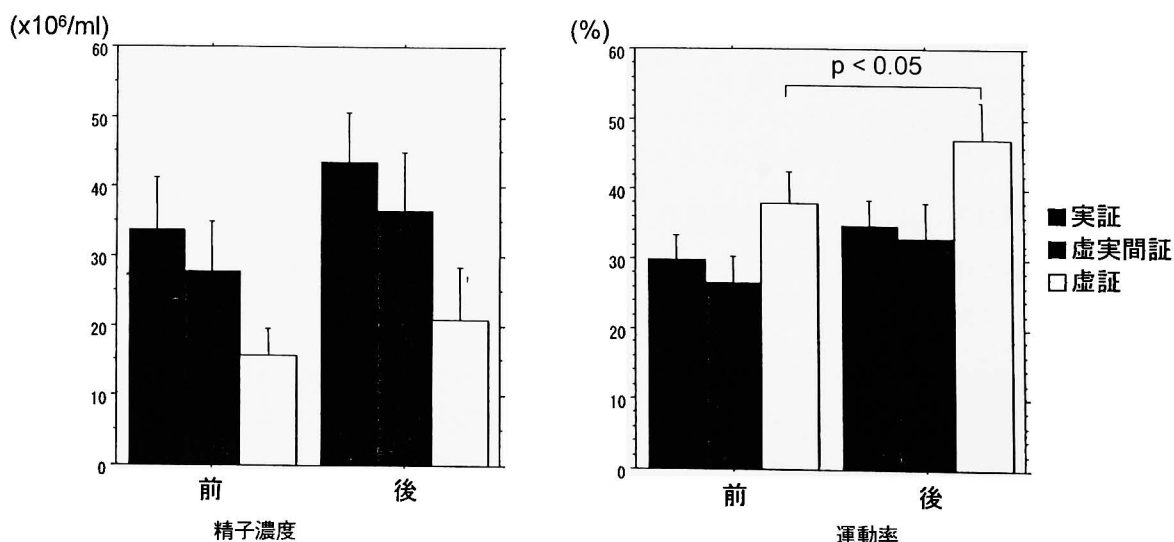


Fig. 2. 補中益気湯投与前後の精子濃度、運動率の変化

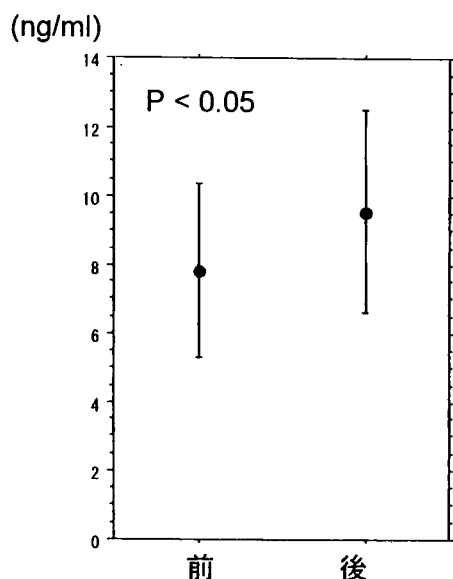


Fig. 3. 補中益気湯投与前後の精漿中 soluble Fas の変化

気湯投与により精漿中精漿中サイトカイン濃度が変動していないかをみたとところ soluble Fas 濃度は漢方薬投与により有意に上昇した (Fig. 3). Fas は精漿中のアポトーシス誘導に関与しており¹³⁾, Fas と拮抗作用を示す soluble Fas の濃度が補中益気湯投与により上昇するのは興味深い現象である. 漢方薬投与により精漿中の種々のサイトカインが影響を受けているのかもしれない.

Ⅲ. 柴胡加竜骨牡蛎湯

本剤は比較的体力があり, 心悸亢進, 不眠などの精神症状のある患者で, 病態としては実証に有効と考えられている. 本剤による精子濃度および精子運動率に対する有効率は, 諸家の報告^{3,14,15)}では, それぞれ 46~58, 65~67% である. われわれの成績では実証例 15 名に柴胡加竜骨牡蛎湯を投与すると, 投与例では精子濃度は $43.2 \pm 41.7 \times 10^6/\text{ml}$ より 66.1 ± 64.9 ($p < 0.01$) に, 運動率は $29.5 \pm 13.9\%$ より $37.1 \pm 20.8\%$ ($p < 0.05$) と有意に上昇した. 比較的早期に精子運動率の改善がみられたことより, 本剤が精巣よりも精巣上体に作用する可能性もあり, 特に精子運動率の低下した精子無力症などに適応となるのかもしれない. 柴胡加竜骨牡蛎湯の精子機能改善の機序は不明であるが, ストレス緩和作用のほか精漿中のサイトカインの変動などの作用も考えられる. 今後の検討を待ちたい. 上記の結果も踏まえて当科では現在, 特発性男性不妊症に対する漢方薬投与は原則として証に応じた処方している.

結 語

男性不妊症に用いられる漢方薬について概説し, 当

科の治療成績を述べた. 補中益気湯は特発性造精機能障害患者の精液所見改善に有用であり, 特に虚証をしめす患者に有用であった. 漢方薬は組成成分単独の薬理作用はある程度解明されているものの成分同士の相互作用, それが人体内でどのような作用を示すか未知の点も多い. 漢方薬投与前後の精漿中の物質たとえばサイトカイン濃度などを比較することによりその作用の解明の一助となるかもしれない. 将来的には前向きは無作為臨床試験が必要であろう. また漢方薬投与の基本は随証療法, すなわち患者の「証」に応じた薬物の投与にあるが, 現実には西洋医学を学んだものにとってその判定は困難であり, 問診により算出したスコアなどで評価するのも 1 つの方法かと考えられる. より簡便で客観性のある判定方法の確立が望まれる. 実証を示す特発性造精機能障害患者に柴胡加竜骨牡蛎湯を投与したが, 精子濃度, 運動率とも改善をみた. 適切に「証」を判定し, それに沿って漢方薬を選択することで一層の治療成績の向上が期待されるものと思われる.

文 献

- 1) 布施秀樹, 岩崎雅志: 現在頻用されている漢方治療の有効性. *Pharm Med* **18**: 93-98, 2000
- 2) 風間泰蔵, 高峰利充, 水野一郎, ほか: 男性不妊症における実虚証判定と補中益気湯の効果について. *日不妊会誌* **41**: 151-158, 1996
- 3) 大橋正和, 石川博通, 西山 徹, ほか: 男子不妊症に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の使用経験. *泌尿器外科* **9**: 209-211, 1996
- 4) 岩崎雅志, 村上康一, 野崎哲夫, ほか: 特発性男子不妊症における補中益気湯の治療成績. *西日泌尿* **63**: 241-245, 2001
- 5) 秋山道之進, 大枝忠史, 秋山博伸, ほか: 男性不妊患者に対する補中益気湯の使用経験. *西日泌尿* **59**: 442-446, 1997
- 6) 井上 剛, 河田 淳, 林 英学, ほか: 補中益気湯の頓服投与による精子機能への影響. *日受精着床会誌* **14**: 173-176, 1997
- 7) Amano T, Hirata A and Namiki M: Effects of Chinese herbal medicine on sperm motility and fluorescence spectra parameters. *Arch Androl* **37**: 219-224, 1996
- 8) 山中幹基, 北村雅哉, 岸川英史, ほか: 運動精子における補中益気湯の直接効果. *日泌尿会誌* **89**: 641-649, 1998
- 9) Nakayama T, Goto Y, Natsuyama S, et al.: Accelerating effects of kampo medicines on protein synthesis in cultured hamster epididymal cells. *Jpn J Fertil Steril* **39**: 278-282, 1994
- 10) 田代眞一: 漢方薬はなぜ効くのか—補中益気湯と男性不妊を中心に. 第12回泌尿器科漢方研究会講演集, 55-78, 1994
- 11) Rutanen EM: Cytokines in reproduction. *Ann*

- Med **25**: 343-347, 1993
- 12) Furuya Y, Akashi T and Fuse H: Soluble Fas, interleukin (IL)-6 and IL-8 levels in the seminal plasma of infertile males. Arch Androl **49**: 449-452, 2003
- 13) Koji T, Hishikawa Y, Ando H, et al.: Expression of Fas and Fas ligand in normal and ischemia-reperfusion testes: involvement of the Fas system in the induction of germ cell apoptosis in the damaged mouse testis. Biol Reprod **64**: 946-954, 2001
- 14) 平松正義, 前原郁夫, 高橋 勝, ほか: 男性不妊患者に対する柴胡加竜骨牡蛎湯, 補中益気湯療法の経験. Pharm Med **11**: 264-266, 1993
- 15) 石川博通, 兼子 智, 小嶋 清: 男性不妊における選択的漢方療法. 泌尿器外科 **12**: 241-245, 1999

(Received on December 8, 2003)
(Accepted on December 18, 2003)