

男性不妊症患者に対する八味地黄丸の臨床効果について

東邦大学医学部泌尿器科学教室（主任：安藤 弘教授）

三浦 一陽・松橋 求・牧 昭夫

高波真佐治・藤尾 幸司・中山 幸一

白井 将文・安藤 弘

CLINICAL EXPERIENCE OF HACHIMIJIOGAN
FOR MALE INFERTILITY PATIENTSKazukiyo MIURA, Motomu MATSUHASHI, Akio MAKI,
Masaharu TAKANAMI, Koji FUJIO, Koichi NAKAYAMA,
Masafumi SHIRAI and Ko ANDO*From the Department of Urology, Toho University School of Medicine
(Director: Prof. K. Ando)*

We treated 53 patients for male infertility with TSUMURA-Hachimijiogan given as a daily dose of 7.5 g for 144 days on the average. The sperm density was improved by administration to $10 \times 10^6/\text{ml}$ or more in 22 patients (41.5%) and lowered to $10 \times 10^6/\text{ml}$ or more in only 2 patients (3.8%). The sperm motility was improved by 10% or over in 29 patients (54.7%) as compared with 5 patients (9.4%) in whom it was lowered by 10% or more.

The sperm motile efficiency index (SMEI) was improved in 40 (75.5%) of the 53 patients.

Statistically significant differences were noted in the improvement in sperm density, sperm motility and SMEI. By contrast, there was no difference in semen volume, sperm morphology or sperm agglutination between the pre- and post-treatment periods.

During the period of treatment, the wives of 4 patients (7.5%) conceived children.

These results suggest that TSUMURA-Hachimijiogan is effective for male infertility to a certain extent and that clinical trials on its use for male infertility may be meaningful.

Key words: Hachimijiogan, Male infertility

緒 言

男性不妊患者のいわゆる特発性造精機能障害に対する薬物療法には、大別してホルモン療法と非ホルモン療法とがあるが、現在では first choice として、まず非ホルモン系の薬物から投与するのが一般的である。しかしながら、これら薬物療法の効果にも限界があり、いずれの薬物療法も十分満足する段階ではない。

最近、薬理学的な面からは十分解明されていないが、

各種疾患に対して効果をあげ、注目されつつある漢方製剤のツムラ八味地黄丸を男性不妊症患者に使用する機会を得たのでその臨床成績について報告する。

対象ならびに投与方法

対象は、東邦大学大森病院リプロダクションセンター泌尿器科部門に1982年4月より1983年3月までに不妊を主訴として来院した男性不妊症患者53例である。これらの患者は精液検査や諸検査の結果、乏精子症および精子無力症患者と診断されたもので特発性の男性

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

不妊症に属し、副性器の異常や精索静脈瘤の合併例は除外されている。初診時年齢は24~44歳、平均33.3歳であった。

投与方法は全症例に対し、ツムラ八味地黄丸を1日量7.5g分3で単独投与した。投与期間は平均144日であった。

効果の判定

効果の判定方法は、当教室で従来より用いている精液の総合判定基準である東邦大法 (Eliasson score¹⁾ の変法) を使用した。この判定基準は、精子濃度、精子運動率、精子運動能指数、精子形態、精子凝集の各項目を score で示し、その score の総和をもって精液を総合的に評価するものである²⁾。以下その総合判定を簡単に述べる (Table 1)。

1. Sperm density

従来の精子数算定法と同じく、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 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。

2. Sperm morphology

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

3. Sperm motility

sperm motility の測定にあたっては検者の主観に

左右されやすいので、Eliasson は各 score 間にあらかじめ誤差範囲を設定しているが、著者は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。そして、sperm motility 測定用の chamber は、精子の運動制限や顕微鏡の焦点距離などの問題があるので、depth 0.02 mm のものを使用した。

4. Sperm motile efficiency index

(SMEI : 精子運動能指数)

sperm motility の測定結果は検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、精子運動の質がまったく考慮されていない点に難がある。このような観点から、著者は妊娠に関与するとい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採用している。測定方法は、精子濃度算定と同様に白血球算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边上 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) とした。この SMEI を Eliasson score の motility grade に置き換え、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、すでに光川⁴⁾ の報告によりあきらかにされている。

5. Sperm agglutination

精液中に時に観察される sperm agglutination を

Eliasson の scoring に準じて高度のものを score 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判定する。

以上が著者のおこなっている精液の総合判定基準であるが、この精液判定基準に従って、ツムラ八味地黄丸の投与前後における精液の変化を観察し、その効果を検討した。

結 果

1. Semen volume

八味地黄丸投与前後の精液量の変化を観察した。投与前の平均値は 3.22 ± 1.78 ml であったが、投与後 3.32 ± 1.65 ml と微増した。しかし、両者間には統計学的有意差は認められなかった。

2. Sperm density

八味地黄丸投与前後の変化をみると Fig. 1 のごとくである。投与前精子濃度の平均値は $(21.9 \pm 19.7) \times 10^6/\text{ml}$ であったが、投与後は $(30.6 \pm 31.2) \times 10^6/\text{ml}$ と改善を示し、統計学的にも $P < 0.01$ で有意の差が認められた。いっぽう、投与後 density が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上改善したものは、53例中22例(41.5%)で、逆に $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上悪化を示したものは2例(3.8%)であった。残りの29例は $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以内の変動であった。

3. Sperm motility

八味地黄丸投与後の精子運動率の変化は Fig. 2 に示すごとくである。投与前の精子運動率の平均値は $41.2 \pm 21.4\%$ であったが、投与後は $52.3 \pm 20.5\%$ と改善を示し、統計学的にも $P < 0.001$ で有意の差が認められた。また投与後の精子運動率が10%以上の改善を示したものは、53例中29例(54.7%)で、逆に10%以上悪化をみたものは5例(9.4%)であった。

4. Sperm motile efficiency index (SMEI)

八味地黄丸投与前後の SMEI の変化を、Fig. 3 に示した。投与前の SMEI の平均値は、 34.9 ± 25.7 であったが、投与後は、統計学的に $P < 0.001$ で有意の差が認められた。これらの症例中 SMEI が10以上改善したものは、53例中23例(43.4%)で、逆に10以上悪化したものは4例(7.5%)であった。また多少の改善をみたものは53例中40例(75.5%)であった。

5. Sperm morphology

八味地黄丸投与後の精子形態の変化を観察した。正常形態を示す精子の割合は、投与前 $64.3 \pm 5.3\%$ であ

ったが、投与後も $65.7 \pm 6.5\%$ と、ほとんど差がなく、統計学的にも有意の差はみられなかった。

6. Sperm agglutination

精子の凝集に関しては、投与前4例に高度の凝集をみているが、投与後も全例同じ現象が観察された。

7. Total score

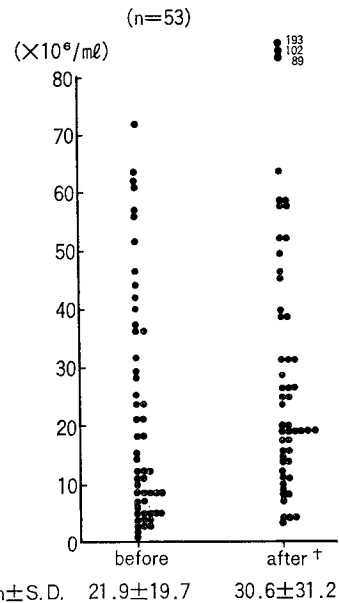


Fig. 1. Change of sperm density
Statistical analysis: $\dagger P < 0.01$

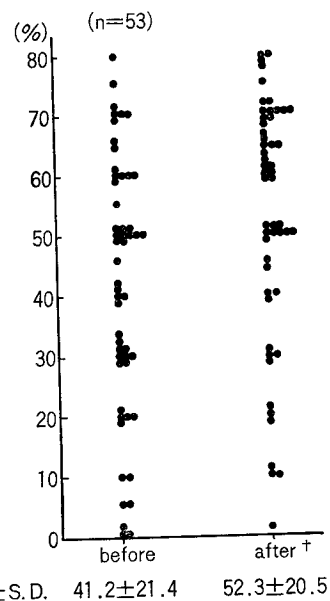


Fig. 2. Change of sperm motility
Statistical analysis: $\dagger P < 0.001$

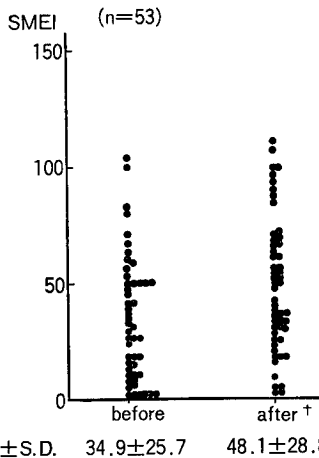


Fig. 3. Change of sperm motile efficiency index
Statistical analysis: $+P<0.001$

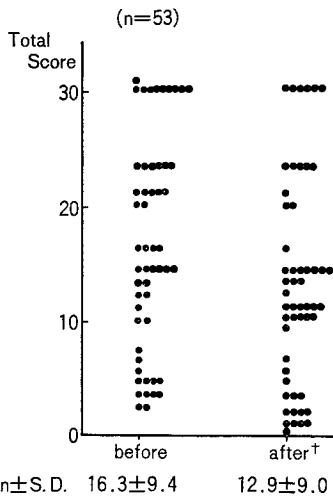


Fig. 4. Change of total score
Statistical analysis: $+P<0.001$

前述の各項目別の score の総和である total score の変化を Fig. 4 に示した。53 例の投与前の total score の平均は 16.3 ± 9.4 であったが、投与後は平均 12.9 ± 9.0 と改善を示した。これは統計学的にも $P<0.001$ で有意の差があった。いっぽう、total score が改善したものは 53 例中 34 例 (64.2%)、悪化したもの 8 例 (15.1%)、不変であったもの 11 例 (20.8%) であった。また、著者の total score による判定基準で、八味地黄丸投与後、total score が少なくとも 1 段階以上改善したものは 53 例中 11 例 (20.8%) で、そのうちわけは、異常が疑われる状態より正常に復したものが 3 例、病的状態から正常に改善したものが 1 例あり、また、病的状態より異常が疑われる状態へ改善

したものが 1 例、高度の病的状態から正常に回復したものが 1 例あった。いっぽう、高度の病的状態から異常が疑われる状態へと改善したものが 1 例、高度の病的状態から病的状態まで回復したものが 4 例あった。逆に八味地黄丸投与後、総合判定基準で精液の所見が、より高度な病的状態へと悪化したものが 2 例 (3.8%) みられた。そのうちわけは異常が疑われる状態から病的状態へと移行したものが 1 例、病的状態から高度の病的状態へと変化したものが 1 例であった。

8. Hormone

八味地黄丸投与前後の血中 LH, FSH, Prolactin, testosterone 値の測定をおこなった。その結果 testosterone の平均値のみ投与前、 6.18 ± 2.40 ng/ml であったが投与後は 7.05 ± 2.82 ng/ml と上昇し $P<0.01$ で有意差を示した。そのほかは、いずれも投与前後値に有意の変動は認められなかった。

9. Side effect

八味地黄丸投与後、異常な自覚症状の訴えはなかった。また、投与前後に血液一般検査、血液生化学検査を施行したが、すべて正常値内の変動であった。

10. Pregnancy

対象 53 例のうち、この期間に妊娠の成立をみたものは 4 例 (7.5%) であった。これらの症例はいずれも八味地黄丸投与後に total score の改善を示した (Table 2)。

その他の症例の中にも total score の改善度よりみて、ちかちか妊娠可能と考えられる症例も数例あり、今後の follow-up が必要である。

考 察

最近、漢方薬の効果が見直され、泌尿器科領域でも、各種漢方薬剤が使用されるようになってきた。

八味地黄丸も、そのうちの一薬剤であるが、この薬剤は過去 2,000 年来、多方面での臨床経験を経て今日まで伝えられてきた薬剤である⁵⁾。八味地黄丸は、地黄 (ジオウ) を主成分として山茱萸 (サンシュユ)、山藥 (サンヤク)、沢瀉 (タクシャ)、茯苓 (ブクリョウ)、牡丹皮 (ボタンピ)、桂皮 (ケイヒ)、加工附子末 (加工ブシ末) という 8 種の生薬で構成されており、その適応症には腎炎、糖尿病、陰萎、坐骨神経痛、腰痛、膀胱炎、前立腺肥大症、高血圧などがあげられている。

しかし、最近まで薬理的な面からの研究は、ほとんどおこなわれていなかったのが実状であったが、この数年間、排尿困難に対するこの薬剤の薬理的な効果が検討されるようになってきた⁶⁻⁸⁾。

Table 2. Pregnant cases

Cases (Age)	Semen analysis		Volume(ml)		Density (10 ⁶ /ml)		Motility(%)		S. M. E. I		Total Score	
			pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.	pre.	post.
Case 1 (44)			2.0	1.8	72	193	60	78	38.9	52.8	3	1
Case 2 (30)			2.3	2.5	37	49	5	40	0	2.0	23	14
Case 3 (29)			2.5	3.1	4	26	30	50	50.0	39.2	21	14
Case 4 (32)			2.2	3.5	32	26	70	70	65.8	80.8	4	3

しかし、八味地黄丸の造精機能や、精子活動性に対する作用機序は、いまだあきらかではない。吉田⁹⁾は、中等度の乏精子症や精子運動率の低下している精子無力症に対して著明な改善がみられ、また、高度の乏精子症例でも25%に効果が認められたと報告している。また、大山¹⁰⁾は八味地黄丸投与がインポテンス患者に対して76.9%の高率で有効であったと報告している。このような男性不妊症やインポテンス患者に効果が得られた作用機序として、八味地黄丸の構成成分のうち地黄、山薬、山菜萸に含まれる滋養強壯強精作用が効果を発揮したものと推測されている^{9,10)}。

今回、著者も、治療困難とされている特発性の男性不妊症患者に対し、薬理的に確たる根拠はないが、前述の諸家の報告を追試する目的で、ツムラ八味地黄丸の投与をおこない造精機能や精子運動に対する影響を観察しようと考えた。その結果、sperm density や sperm motility および SMEI に有意な改善をみ、とくに精子の活動面に著明な改善をみた。また、著者のより客観的な精液の総合判定法によっても、他の薬剤におとらない改善度を示し、当初の予想以上の好結果を得た。この事実は八味地黄丸の滋養強壯強精作用が、精系細胞に直接作用したか、あるいは精子活動の改善をみた点より、吉田の言う副性器に及ぼすならんかの作用が働いた結果であることも考えられる。

今回の臨床実験において著者は投与開始後の短期間の精液検査はおこなっていないので吉田の言う服用開始後早期の精液所見の改善については証明できなかった。また、高度の乏精子症患者（sperm density が $1 \times 10^6/\text{ml}$ 以下）の25人に対する八味地黄丸投与結果では、ほとんど改善例をみなかった。

つぎに正常範囲内の変動ではあるが、本剤の投与後に testosterone 値が上昇したことは、本薬剤が精細管のみでなく、間質細胞にも影響を及ぼしていることが

推察された。

結 語

著者は、53例の特発性男性不妊症患者に対して、ツムラ八味地黄丸を1日7.5g、平均144日間投与した。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を認めた。また、著者の精液総合判定法による total score も改善を示し、53例中4例(7.5%)に妊娠の成立をみた。

以上の臨床治験成績より、ツムラ八味地黄丸は男性不妊症患者に対して有効であり、今後男性不妊症の治療薬剤として使用する価値があるものと考えられる。

文 献

- 1) Eliasson R: Analysis of semen. In: Progress in infertility. ed. by Behrmann SJ, Kistner RW second ed., 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 and Cockett ATK. 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) 矢数道明: 漢方処方解説: 452~458, 創元社, 大阪, 1966
- 6) 栗田 孝・八竹 直・秋山隆弘・南 光二: 排尿障害に対する保存的治療について一特にツムラ八

- 味地黄丸の検討. 泌尿紀要 25:395~404, 1979
- 7) 新島端夫・上野 精・河辺香月: 前立腺肥大症の自覚症状改善に対する八味地黄丸の効果. 泌尿紀要 25:977~982, 1979
- 8) 浦田英男・浜野耕一郎・多田 茂・森 幸夫・波部英夫・森 脩・大串典雅・永野道夫: 前立腺肥大症における八味地黄丸の使用による排尿動態の観察. 泌尿紀要 25:983~990, 1979
- 9) 吉田英機: 男性不妊症に対する漢方療法(ツムラ八味地黄丸). 漢方医学 5:12~15, 1981
- 10) 大山武司・前川正信・柏原 昇: インポテンス患者における八味地黄丸の効果. 泌尿紀要 28:493~497, 1982
- 11) 藤平 健: 八味地黄丸. 漢方医学講座 2:28~32, 1977

(1983年7月28日迅速掲載受付)

前立腺肥大にともなう排尿障害に

非必須アミノ酸配合による排尿障害治療剤

ハラプロスト®

健保適用

〔成分〕

1カプセル中……L-グルタミン酸 265mg
L-アラニン 100mg
日局アミノ酢酸 45mg

〔適応症〕

前立腺肥大にともなう排尿障害、残尿および残尿感、頻尿。

〔用法・用量〕

通常1回2カプセルを1日3回経口投与する。
なお、症状により適宜増減する。

〔包装〕 500cap. 1000cap.

*使用上の注意は製品添付文書等をご参照ください。



日研化学株式会社

東京都中央区築地5-4-14 ☎104