

乏精子症に対する補中益気湯の臨床的効果について

昭和大学医学部泌尿器科学教室（主任：今村一男教授）

吉田英機・谷藤匠
桜井秀樹・田代博紹
小川肇・今村一男

CLINICAL EFFECTS OF CHINESE HERB MEDICINE (HOCHU-EKKI-TO) TO INFERTILE MEN

Hideki YOSHIDA, Takumi TANIFUJI, Hideki SAKURAI,
Hirotsugu TASHIRO, Hajime OGAWA and Kazuo IMAMURA
From the Department of Urology, School of Medicine, Showa University
(Director: Prof. K. Imamura)

Hochu-Ekki-To, a Chinese herb medicine, was administrated orally to 45 patients with primary male infertility due to oligozoospermia (sperm density was below 40 million/ml) for over 12 weeks.

After the treatment, significant increases in sperm concentrations, rate of motility and total counts of normal spermatozoa, which was calculated as seminal volume by sperm density and by rate of normal form of spermatozoa, were observed, especially, in the group of moderate oligozoospermia (sperm density was ranged from 20 to 40 million/ml).

In the clinical effect, the rate of pregnancy was 20.0% (9/45) and the rate of clinical efficiency was 51.1% (23/45). No changes of laboratory examinations were observed.

We conclude that this Chinese herb medicine is more effective for the treatment of oligozoospermia, especially moderate oligozoospermia, without any serious side effects.

Key words: Oligozoospermia, Chinese herb medicine, Hochu-ekki-to

緒 言

男性不妊症の原因としては、①造精機能の障害、②精子輸送路の障害、③副性器障害、④その他、に分類される。このうち最も多いものは、睾丸が障害を受けるような特別な先天的、あるいは後天的原因が見あたらないのに造精機能が障害されている、いわゆる特発性造精機能障害であり、全体の約80%を占めている。しかしその治療法はいまだ確立されておらず、治療に際して困難をきわめることが多い。治療法のパターンとしてはまず非内分泌療法から開始するのが一般的であり、その後内分泌療法が行われる。しかしいずれも治療期間は長期にわたることが多いため、より副作用の少ない薬剤が望まれる。そこでわれわれは、副作用

が少ないとされている漢方薬に着目し、その一つとして、八味地黄丸の内服療法を試み、精液所見の改善とその臨床的有用性を確認した^{1,2)} 更に今回、同じ漢方薬剤である補中益気湯の使用を試み、精液所見の変化やその臨床的有用性について検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象及び方法

症例は1982年12月より1984年3月までに昭和大学医学部泌尿器科不妊外来を訪れた男性不妊症患者のうち精子濃度 $40 \times 10^6/ml$ 以下の乏精子症と診断された45例を対象とし、これらを更に精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 以上の軽度乏精子症群30例と、精子濃度 $10 \times 10^6/ml$ 未満の高度乏精子症群15例の2群に分類した。

Table 1. 補中益気湯の組成と薬効

生薬名・分量	薬効
人參 4g	強壯, 強心, 補精, 鎮静, 健胃, 抗糖尿薬
白朮 4g	健胃, 利尿, 止瀉, 整腸, 止汗
黄耆 4g	緩和強壯薬, 止汗, 利尿薬
当帰 3g	補血, 強壯, 鎮痛, 鎮静薬
陳皮 2g	芳香性健胃, 鎮嘔, 鎮咳, 祛痰, 発汗薬
大棗 2g	緩和, 強壯, 利尿, 鎮痙薬
柴胡 2g	解熱, 消炎, 鎮静薬
甘草 1.5g	鎮咳, 祛痰, 解毒, 緩和, 鎮痛, 鎮痙, 矯味薬, 消化性潰瘍, アジソン氏病
生姜 0.5g	芳香性健胃, 矯味薬
升麻 1g	解熱, 消炎薬

Table 2. 臨床的効果判定基準 (総正常精子数より)

著効: 妊娠成功
有効: 軽度乏精子症: 200%以上改善 高度乏精子症: 400%以上改善
以上を“臨床的有効”と判定する
軽度乏精子症: 精子濃度 10~40million/ml
高度乏精子症: 精子濃度 10million/ml未満

年齢は24歳から44歳, 平均 32.8 ± 3.3 歳 (Mean \pm S.D.) であり不妊期間は1年から15年, 平均 4.6 ± 2.7 年 (Mean \pm S.D.) であり, これらの患者の妻は全例とも婦人科的精査により健常であることが確認されている。

今回使用した漢方薬は, Table 1 に示したカネボウ補中益気湯エキス顆粒で, 本剤を1日 6g, 分3にて12週間から20週間の経口投与を行った。

精液検査は治療前に2回以上施行し, その最も良い値を前値とし, 投与開始後は原則として4週間ごとに行い, 対比する投与後の精液所見としては, 8週以後で最も良い値を示した時期の所見を用いた。また, 治療効果の判定については, 総正常精子数を算出し Table 2 に示した臨床的効果判定基準により行った。総正常精子数とは, 精液量 \times 精子濃度 \times 運動率 \times 正常精子率で算出した。ただし高度乏精子症群については精子濃

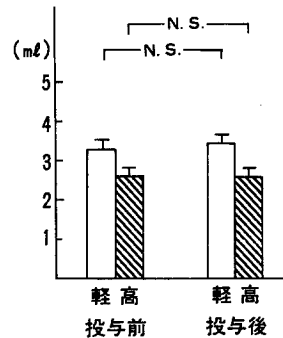


Fig. 1. 精液量

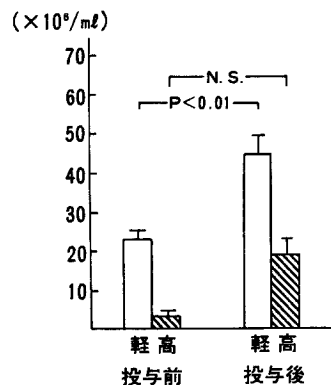


Fig. 2. 精子濃度

度が $10 \times 10^6/ml$ 以上に改善しなかった場合は有効とは判定しなかった。また推計学的処理は, Student の paired t-test を用いた。

結 果

以下 Fig. 中, (Fig. 1~3, 6~9) の軽度乏精子症群を「軽」とし, 高度乏精子症群を「高」と略記した。また数値は Mean \pm S.E で表示した。

I 精液所見

A) 精液量 (Fig. 1)

精液量の投与前全症例平均値は, $3.0 \pm 0.2 ml$ であったのに対し, 投与後 $3.2 \pm 0.2 ml$ であり, 投与前後の差はほとんどみられなかった。

B) 精子濃度 (Fig. 2)

精子濃度については, 全症例の平均値は投与前 $16.7 \pm 1.7 \times 10^6/ml$ が投与後 $36.2 \pm 5.2 \times 10^6/ml$ と有意 ($P < 0.001$) に改善された。このうち軽度乏精子症群では有意 ($P < 0.001$) に改善したが, 高度乏精子症群では推計学的には有意な変化は認められなかった。

C) 総精子数 (Fig. 3)

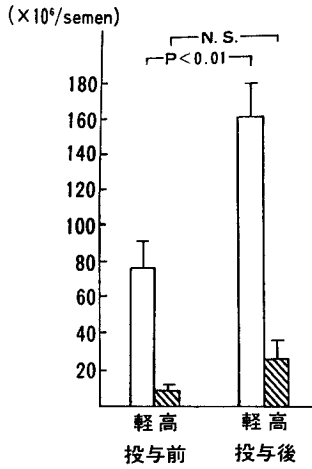


Fig. 3. 総精子数

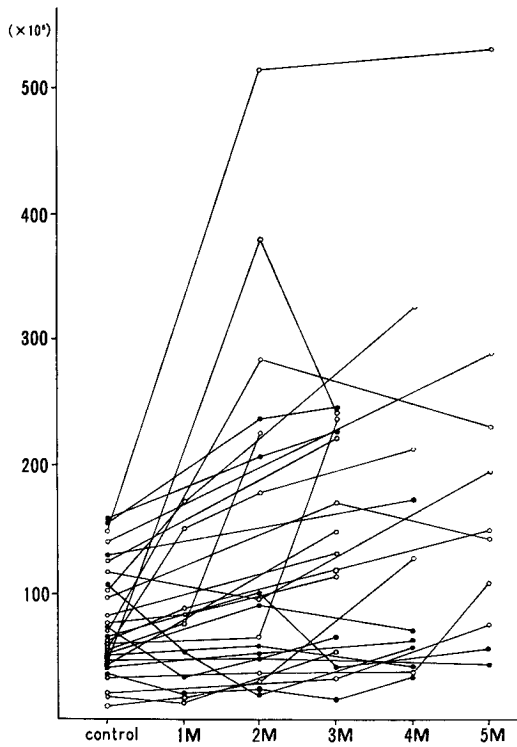


Fig. 4. 軽度乏精子症群における総精子数の変化 (○; 有効, ●; 無効)

総精子数については、全症例では投与前 $54.6 \pm 7.0 \times 10^6/\text{semen}$ が投与後 $120.0 \pm 17.1 \times 10^6/\text{semen}$ となり有意 ($P < 0.001$) に改善された。軽度乏精子症群では有意 ($P < 0.001$) に改善したが、高度乏精子症群では有意の差は認められなかった。

個々の症例における総精子数の推移について、軽度

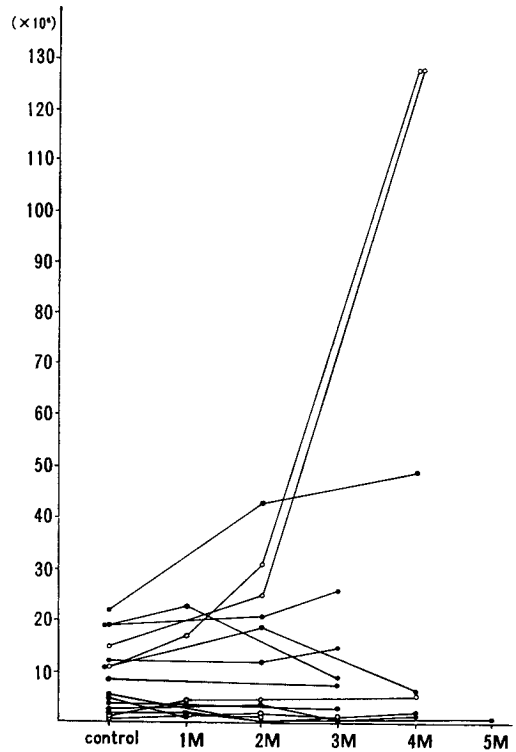


Fig. 5. 高度乏精子症群における総精子数の変化 (○; 有効, ●; 無効)

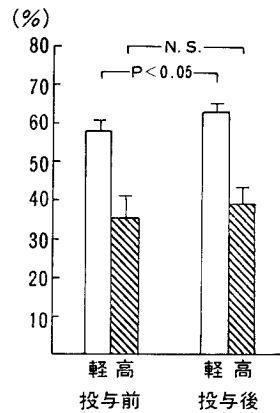


Fig. 6. 運動率

乏精子症群 (Fig. 4) と高度乏精子症群 (Fig. 5) とに分けて検討してみると、改善の程度は軽度乏精子症群で良く、かつ総精子数の増加も本剤投与後8週以後で見られる症例が多かった。

D) 運動率 (Fig. 6)

精子の運動率については、全症例では投与前 $51.3 \pm 2.8\%$ が投与後 $55.9 \pm 2.7\%$ と有意 ($P < 0.05$) に改善

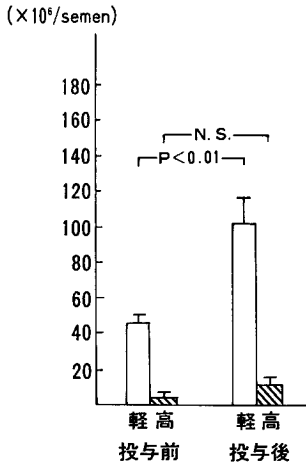


Fig. 7. 総運動精子数

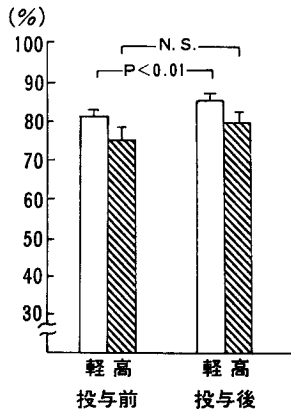


Fig. 8. 正常精子率

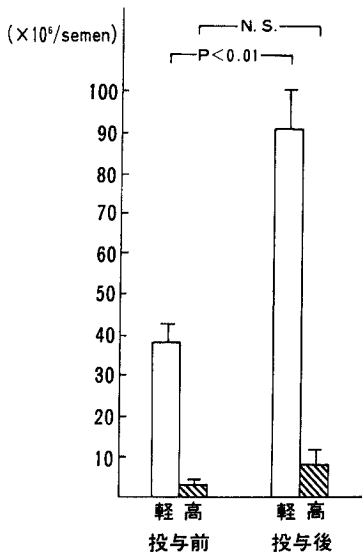


Fig. 9. 総正常精子数

した。このうち軽度乏精子症群では、投与前後で有意 ($P < 0.05$) に改善したが、高度乏精子症群では有意な変化は認められなかった。

E) 総運動精子数 (Fig. 7)

総運動精子数については、全症例では投与前 $32.2 \pm 4.5 \times 10^6/\text{semen}$ が投与後 $76.2 \pm 11.4 \times 10^6/\text{semen}$ と有意 ($P < 0.001$) に改善が認められた。しかし高度乏精子症群では有意な差は認められなかった。

F) 正常精子数 (Fig. 8)

正常精子数については、全症例では投与前 $80.2 \pm 1.2\%$ が投与後 $84.8 \pm 1.0\%$ と有意 ($P < 0.001$) に改善が認められた。特に軽度乏精子症群で有意 ($P < 0.001$) に改善した。

G) 総正常精子数 (Fig. 9)

総正常精子数については、全症例については投与前 $26.8 \pm 37 \times 10^6/\text{semen}$ が投与後 $66.6 \pm 10.3 \times 10^6/\text{semen}$ と有意 ($P < 0.001$) に改善が認められた。このうち軽度乏精子症群では有意 ($P < 0.001$) に改善が認められたが、高度乏精子症群では推計学的には有意な差は認められなかった。

II 臨床的評価について (Table 3)

個々の症例の精液所見の変化を指標とした前述の効果判定基準により、臨床的評価を行ったところ、全症例45例中妊娠成功例は9例 (20.0%)、臨床的有効 (妊娠成功例と有効症例の和) は23例 (51.1%) であった。このうち高度乏精子症群では1例が妊娠に成功した。この1例は、35歳の会社員で、不妊期間は2年半であり、投与前精子濃度は $6 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率40%、総正常精子数 $3 \times 10^6/\text{semen}$ であったが、14週目に妊娠に成功し、そのときの精子濃度は $40 \times 10^6/\text{ml}$ 、運動率は50%、総正常精子数は $48 \times 10^6/\text{semen}$ であり精液所見の著明な改善を示していた。また、軽度乏精子症群においては30例中9例 (26.7%) が妊娠に成功し、臨床的有効率は63.3%であった。

副作用に関しては、自覚症状、血液一般、生化学検査において何ら著変を認めなかった。

考 察

近年、漢方薬が保険適用となったことから泌尿器科領域においても、前立腺肥大症³⁾や尿路結石⁴⁾に八味地黄丸、猪苓湯などの治療効果が報告されている。男性不妊症に対しても、治療期間が長期にわたることから、より副作用の少ないものとして漢方薬が使用されるようになり、われわれの行った八味地黄丸^{1,2)}以外に高山ら⁵⁾は牛車腎気丸を、また光川ら⁶⁾はツムラ補中益気湯の投与を試み、その有用性を報告している。

Table 3. 臨床的評価

	著効 (妊娠)	有効	やや有効	無効	計	妊娠率	臨床的 有効率
軽度	8	11	3	8	30	26.7%	63.3%
高度	1	3	1	10	15	6.7%	26.7%
合計	9	14	4	18	45	20.0%	51.1%

そこで今回、われわれは光川らの用いたツムラ補中益気湯ではなく、カネボウ補中益気湯の内服療法を試みた。その結果、補中益気湯投与により、軽度乏精子症群では臨床的有效率63.3%、妊娠率26.7%、高度乏精子症群では、臨床的有效率26.7%、妊娠率6.7%であり、光川らによる結果とほぼ同様、男性不妊症に対し有効な薬剤であると思われた。

補中益気湯には、抗ストレス作用（人参⁷⁾、柴胡⁸⁾、大棗⁹⁾、甘草）、新陳代謝機能促進作用（柴胡¹¹⁾、人参¹²⁾）があるとされており、また志田ら¹³⁾は朝鮮人参から分離した prostisol について睾丸における蛋白合成促進作用を明らかにするとともに造精機能低下患者において造精機能の改善効果を報告している。また、光川ら⁶⁾は補中益気湯の各構成生薬と精液との incubation の結果、柴胡が精子の運動を保持する作用を有すると報告している。今回のわれわれの検討からも、男性不妊症に対し有効な薬剤との結果を得たが、これは一つには、補中益気湯の抗ストレス作用によるとも考えられた。すなわち男性不妊症患者は子供ができないという精神的なストレスを受けている可能性が大であり、補中益気湯の投与により、ストレス状態から解放され、さらに種々な環境に好影響を与えているとも考えられる。

また、補中益気湯構成生薬中の黄耆¹⁴⁾、当帰¹⁵⁾は末梢血管を拡張し、血行を改善するといわれており、本剤の投与により精巣における血行が改善され、その結果、精液所見の改善を認めたとも考えられる。

他の漢方薬同様、本剤の薬理作用についての十分な説明はなされていないが、臨床的にみれば、本剤は男性不妊症、特に軽度乏精子症に対する初期療法として、使用を試みても価値は大いにあると思われる。

今後更に症例を増やし検討するとともに、内分泌環境に対する影響についても検討を加えたい。

結 語

精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症患者45例（精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の軽度乏精子症群30例、精子濃度 $10 \times 10^6/\text{ml}$ 未満の高度乏精子症群15例）に対し、カネボウ補中益気湯1日6g、12週間から20週間

の内服療法を試み、精液所見の変化や臨床的効果について検討し、以下の結果を得た。

1. 本剤投与前後の精液所見の変化として、精液量にはほとんど変化は認められなかったが、軽度乏精子症群では、精子濃度、総精子数、運動率、総運動精子数、正常精子率及び精液量×精子濃度×運動率×正常精子率で算出した総正常精子数において、本剤投与後、推計学的に有意な改善を認めた。高度乏精子症群ではやや改善傾向を認めたものの推計学的に有意の変化は示さなかった。
2. 総正常精子数の変化を指標とした効果判定基準により臨床的評価を行った結果、全症例中妊娠成功例は9例（20.0%）であり、臨床的有效（妊娠成功例と有効症例の和）と認められた症例は23例（51.1%）であった。このうち軽度乏精子症群では、妊娠成功8例（26.7%）、臨床的有效19例（63.3%）であったのに対し、高度乏精子症群では、妊娠成功1例（6.7%）、臨床的有效4例（26.7%）であった。
3. 本剤投与期間中、自覚症状、血液一般、生化学的検査において何ら著変を認めなかった。
4. 以上のことより、カネボウ補中益気湯の内服療法は、特に軽度乏精子症に対して有効であり、特別な副作用も認めず、長期投与も可能であると思われた。

本論文の要旨は第90回日本不妊学会関東地方部会において発表した。

文 献

- 1) 吉田英機：男性不妊。産婦の世界 34（増刊）：114～117, 1982
- 2) 内藤善文・吉田英機・今村一男：乏精子症に対する八味地黄丸の効果と末梢血中ホルモン値の変動について。日不妊会誌 30(2)：8～14, 1985
- 3) 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
- 4) 栗田 孝：尿路結石。日本医師会雑誌 90：1351～1356, 1983
- 5) 高山秀則・小西 平・神波昭夫・若林賢彦・渡辺

- 仁・林田英資・友吉唯夫：男性不妊症に対する牛車腎気丸の効果。泌尿紀要 30：1685～1689, 1984
- 6) 光川史郎・木村正一・石川博夫・折笠精一：男子不妊症患者に対する補中益気湯の使用経験。日不妊会誌 29(4)：50～57, 1984
- 7) 日合 奨・横山弘臣・大浦彦吉：薬用人参サボニンの下垂体・副腎皮質系刺激作用。和漢薬シンポジウム 12(33)：33～37, 1979
- 8) 柴田 丸：サイコの薬理作用。代謝 10(増刊)：687～694, 1973
- 9) 山原條二・金真理子・沢田徳之助・藤村 一：生薬の生物活性成分に関する研究(第1報)。生薬誌 28：33～37, 1974
- 10) Schulze E, Franke R and Keller：Über die Wirkungen von Succs liquiritiae. Dtsch Med Wschr 17：716～719, 1954
- 11) Yamamoto M, Kumagai A and Yamamura Y：Structure and action of Saikosaponins isolated from Bupleurum falcatum L. Arzneim Forsch 25：1240～1243, 1975
- 12) Yamamoto M, Takeuchi N, Kumagai A and Yamamura Y：Stimulatory effect of panax ginseng principles on DNA, RNA, protein and lipid synthesis in rat bone marrow. Arzneim Forsch 27：1169～1173, 1977
- 13) 志田圭三・島崎 淳・浦野悦郎：男子不妊症治療(第3報)。日不妊会誌 16(2)：44～51, 1971
- 14) 寺田文次郎・高橋富雄・漢薬黄耆の抗高血圧性成分に就て。日薬物誌 25：27～28, 1984
- 15) 林 元英：紫根および当帰の薬理学的研究(第1報)。日薬理誌 73：177～191, 1977

(1985年6月6日受付)