

## 男子不妊症に対する Methylcobalamin (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) と Clomiphene citrate の併用療法の経験

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・馬場 良和・原田 宏行  
川井 修一・清水 芳幸・藤井 光正  
藤澤 章二・瀧原 博史・越戸 克和  
酒 徳 治 三 郎

### CLINICAL EXPERIENCE OF METHYLCOBALAMIN (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) / CLOMIPHENE CITRATE COMBINED TREATMENT FOR MALE INFERTILITY

Riichiro ISOYAMA, Yoshikazu BABA, Hiroyuki HARADA,  
Shuichi KAWAI, Yoshiyuki SHIMIZU,  
Mitsumasa FUJII, Shoji FUJISAWA,  
Hiroshi TAKIHARA, Yoshikazu KOSHIDO and Jisaburo SAKATOKU  
*From the Department of Urology, Yamaguchi University School of Medicine*  
(Director: Prof. J. Sakatoku)

Infertile men (excluding azoospermia) were divided into three groups to test methylcobalamin (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) + clomiphene citrate (Clomid) treatment. Group M: CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> (1,500 μg/day, daily, for 8 to 60 weeks), Group C: Clomid (25 mg/day for 25 days followed by a 5-day rest period, for 8 to 48 weeks), and Group MC: CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> + Clomid (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>: 1,500 μg/day, daily and Clomid: 25 mg/day for 25 days followed by a 5-day rest period, for 12 to 24 weeks) semen analysis was conducted before and after these administrations.

Judging by our criteria, 60.0% (24/40) of the cases in Group M, 71.4% (25/35) in Group C, and 66.7% (8/12) in Group MC were improved. However, in patients whose sperm concentrations were over 10×10<sup>6</sup>/ml, 61.9% (13/21) of the cases in Group M, 69.2% (9/13) in Group C, and 80.0% (4/5) in Group MC were improved.

Therefore, CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> + Clomid treatment was successful for patients whose sperm concentrations was over 10×10<sup>6</sup>/ml.

**Key words:** CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>/Clomid combined treatment, Male infertility

#### 緒 言

男子不妊症は多くの場合、睾丸の造精機能障害<sup>1-3)</sup>であるが、その病因は多岐にわたり、明確でないことが多く、病態はいまだすべてが明らかにされているわけではない。それゆえ、治療は薬物療法が中心となっているが、治療薬剤を的確に選択することは困難を伴い、また確実に有効な薬剤というものが見あたらない

今日において、日常臨床においては、その選択に苦悩しているのが現状である。

われわれは、投与期間が長くなりかねたこれらの薬剤において、投与方法が簡便で、副作用も少ないと思われる薬剤として、非内分泌学的療法剤と考えられている methylcobalamin (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) の使用経験を既に報告した<sup>4)</sup>。しかし CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> もすべての症例に対して有効というわけにはいかない。そこで、更に十分

な効果を期待して、内分泌学的療法剤と考えられ、以前より広く使用されている clomiphene citrate (Clomid) との同時併用を試みた。CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> と Clomid の併用療法は、これまでに報告を見ていないので、最近の Clomid 療法、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 療法も含め比較検討し、若干の知見を得たので報告する。

## 対 象

対象は、不妊の主訴にて当科を受診した、精子濃度  $40 \times 10^6/\text{ml}$  未満の乏精子症及び、精子運動率 60% 未満の精子運動率の低下<sup>9)</sup>している症例 87 例で、年齢は 24 歳から 40 歳までの平均 31.6 歳であり、精子濃度  $10 \times 10^6/\text{ml}$  未満の高度乏精子症 48 例、精子濃度  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以上  $40 \times 10^6/\text{ml}$  未満の軽度乏精子症 32 例、精子濃度  $40 \times 10^6/\text{ml}$  以上の 7 例であり、精子濃度  $40 \times 10^6/\text{ml}$  以上の例は全例精子運動率低下の症例である。

## 方 法

方法は、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>, 1,500  $\mu\text{g}/\text{day}$  3 分割連日投与、期間 8~60 週を M 群、Clomid 単独 25 mg/day, 25 日間連日投与後 5 日間休薬、期間 8~48 週を C 群、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 1,500  $\mu\text{g}/\text{day}$  3 分割連日投与と同時に Clomid, 25 mg/day, 25 日間連日投与後 5 日間休薬の両者同時併用投与、期間 12~24 週を MC 群とし、投与方法はすべて経口投与とした。

M 群 40 例 (平均 31.8 歳)、C 群 35 例 (平均 31.8 歳)、MC 群 12 例 (平均 30.7 歳) とし、投与開始前及び、開始後 8 週以後に精液検査を施行した。また対象を精子濃度  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以上の例に限った場合も検討した。

## 成 績

### I. 全症例の成績

判定の基準は、前回の報告<sup>4)</sup>と同様とし、精子運動率で投与前値より 10% 以上増加したものと並びに、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。

#### 1) 精子濃度 (Fig. 1)

精子濃度では、3 群とも投与前後では有意の差はなかったが、M 群、C 群で投与後に高値を示す傾向にあり、3 群とも平均値は投与後値のほうが高かった。そのうち投与前値より後値が高かった例は、M 群で 40 例中 25 例 (62.5%)、MC 群 12 例中 9 例 (75.0%)、C 群 35 例中 25 例 (71.4%) であり、精子濃度での判定は、M 群で有効 20 例 (50.0%)、不変 17 例 (42.5%)、悪化 3 例 (7.5%)、MC 群で有効 6 例 (50.0%)、不変 5 例 (41.7%)、悪化 1 例 (8.3%) であり、C 群では有効 20 例 (57.1%)、不変 12 例 (34.3%)、悪化 3 例 (8.6%) であった。精子濃度での有効率は 3 群ともほぼ同じであるが、投与前値を上回った例は、MC 群が 75.0% と一番多かった。

#### 2) 精子運動率 (Fig. 2)

精子運動率では 3 群とも有意の差はないが、投与前値を上回った例は、M 群では 20 例 (50.0%)、MC 群 6 例 (50.0%)、C 群で 21 例 (60.0%) であり、精子運動率による判定では、M 群有効 14 例 (35.0%)、MC 群有効 6 例 (50.0%)、C 群有効 16 例 (45.7%) であり、有効率はほぼ 3 群とも同じであるが、MC 群が一番多かった。

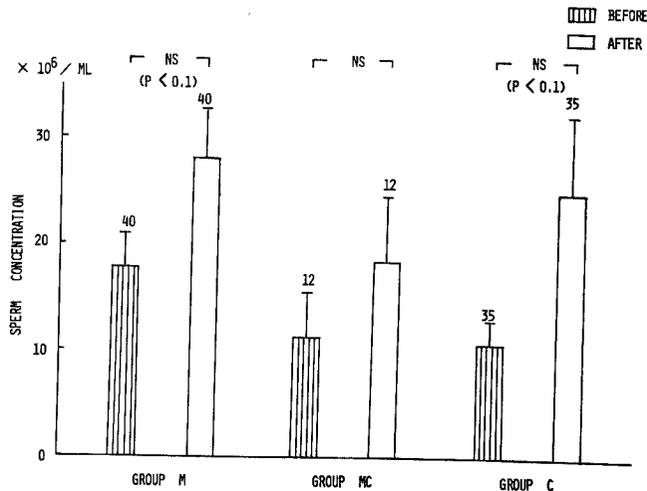


Fig. 1. Changes of sperm concentration (mean  $\pm$  SE)

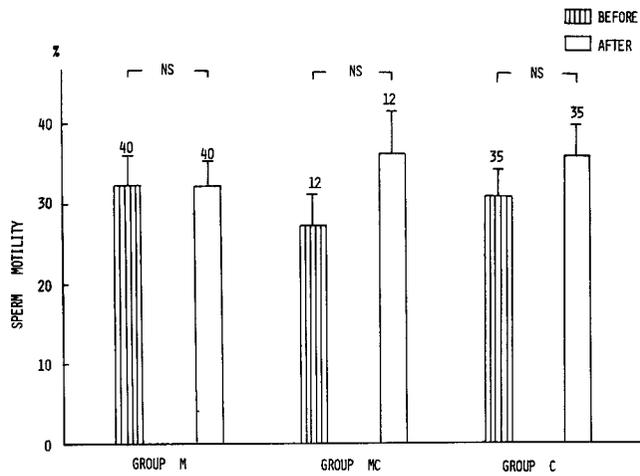


Fig. 2. Changes of sperm motility (mean±SE)

Table 1. Overall result

|          | OVER ALL RESULT |            |              | TOTAL |
|----------|-----------------|------------|--------------|-------|
|          | IMPROVED        | UNCHANGED  | DETERIORATED |       |
| GROUP M  | 24 (60.0%)      | 13 (32.5%) | 3 (7.5%)     | 40    |
| GROUP MC | 8 (66.7%)       | 3 (25.0%)  | 1 (8.3%)     | 12    |
| GROUP C  | 25 (71.4%)      | 7 (20.0%)  | 3 (8.6%)     | 35    |

Table 2. Improved cases

| AREA OF IMPROVEMENT | NO. OF IMPROVED CASES |           |            |
|---------------------|-----------------------|-----------|------------|
|                     | GROUP M               | GROUP MC  | GROUP C    |
| SPERM CONCENTRATION | 10 (25.0%)            | 2 (16.7%) | 9 (25.7%)  |
| SPERM MOTILITY      | 4 (10.0%)             | 2 (16.7%) | 5 (14.3%)  |
| BOTH OF ABOVE       | 10 (25.0%)            | 4 (33.3%) | 11 (31.4%) |
| TOTAL               | 24 (60.0%)            | 8 (66.7%) | 25 (71.4%) |

## 3) 総合判定 (Table 1)

総合判定では、有効率は3群ともほぼ同じ程度であるが、C群、MC群、M群の順に高く、悪化率は、ほぼ3群とも同程度であり、MC群で悪化率が増すことはなかった。

## 4) 有効例 (Table 2)

有効例の内訳では、精子濃度、精子運動率ともに有効であったものの割合は、MC群、C群、M群の順に高かった。

II. 精子濃度  $10 \times 10^6/ml$  以上の症例

次に精子濃度  $10 \times 10^6/ml$  以上の例に限って検討した。この場合、対象はM群 21例 (平均32.6歳)、MC

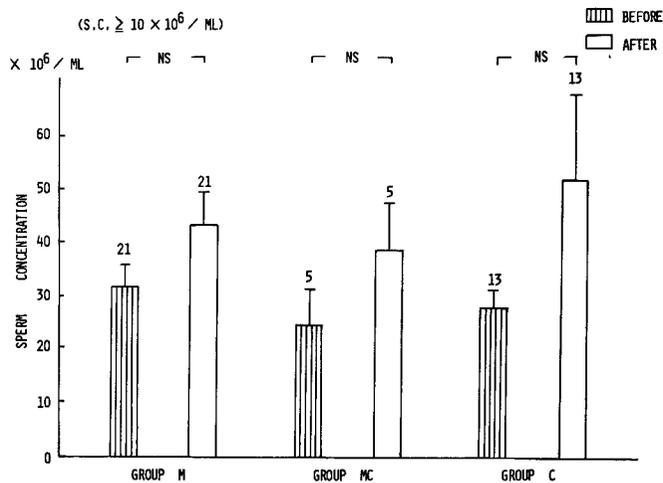


Fig. 3. Changes of sperm concentration (excluding patients with sperm concentration under  $10 \times 10^6/\text{ml}$ ): (mean  $\pm$  SE)

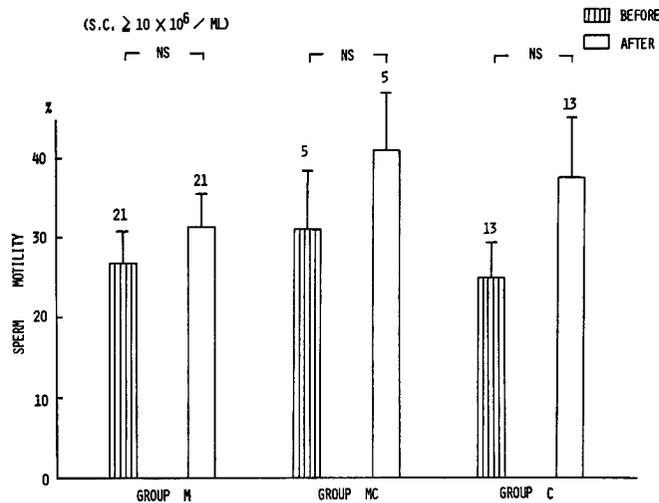


Fig. 4. Changes of sperm motility (excluding patients with sperm concentration under  $10 \times 10^6/\text{ml}$ ): (mean  $\pm$  SE)

群5例(平均33.2歳), C群13例(平均33.4歳)である。

#### 1) 精子濃度 (Fig. 3)

精子濃度では, 3群とも有意の差はないが, 平均値は投与後のほうが高く, 投与後値が前値を上回った例は, M群21例中12例(57.1%), MC群5例中4例(80.0%), C群13例中8例(61.5%), とMC群が一番高い割合を示しており, 精子濃度での有効率はM群9例(42.8%), MC群2例(40.0%), C群6例(46.2%)とほぼ3群と同じ程度であり, 悪化はC群に1例認められたのみであった。

#### 2) 精子運動率 (Fig. 4)

精子運動率では3群とも有意の差はないが, 平均値では3群とも投与前値を上回り, 投与後値が前値を上回った例は, M群12例(57.1%), MC群3例(60.0%), C群9例(69.2%)とC群が一番多く, 精子運動率での有効率はM群9例(45.0%), MC群3例(60.0%), C群8例(61.5%)とMC群, C群ではM群より高い割合を示している。

#### 3) 総合判定 (Table 3)

総合判定では, 有効率はMC群80.0%, C群69.2%, M群61.9%の順に高く, M群, C群では, 全対象での有効率とほぼ同じ程度であるが, MC群では, 全対象の有効率よりもはるかに高値を示している。な

Table 3. Overall result (excluding patients with sperm concentration under 10×10<sup>6</sup>/ml)

|          | OVER ALL RESULT (S.C. ≥ 10 × 10 <sup>6</sup> / ML) |           |              | TOTAL |
|----------|--|-----------|--------------|-------|
|          | IMPROVED   | UNCHANGED | DETERIORATED |       |
| GROUP M  | 13 (61.9%)   | 8 (38.1%) | 0 (0%)       | 21    |
| GROUP MC | 4 (80.0%)  | 1 (20.0%) | 0 (0%)       | 5     |
| GROUP C  | 9 (69.2%)  | 3 (23.1%) | 1 (7.7%)     | 13    |

Table 4. Improved cases (excluding patients with sperm concentration under 10×10<sup>6</sup>/ml)

| AREA OF IMPROVEMENT | NO. OF IMPROVED CASES (S.C. ≥ 10 × 10 <sup>6</sup> / ML) |           |           |
|---------------------|--|-----------|-----------|
|                     | GROUP M  | GROUP MC  | GROUP C   |
| SPERM CONCENTRATION | 4 (19.0%)  | 1 (20.0%) | 1 (7.7%)  |
| SPERM MOTILITY      | 4 (19.0%)  | 2 (40.0%) | 3 (23.1%) |
| BOTH OF ABOVE       | 5 (23.9%)  | 1 (20.0%) | 5 (38.4%) |
| TOTAL               | 13 (61.9%)   | 4 (80.0%) | 9 (69.2%) |

お、悪化はC群に1例認めるのみで、MC群での悪化例は認めなかった。

#### 4) 有効例 (Table 4)

その有効例の内訳は、精子濃度、精子運動率ともに有効だったものは、C群が5例(38.4%)と一番多く、精子運動率のみの改善はMC群で2例(40.0%)と一番多かった。

## 考 察

現在、男子不妊症に対する治療は、本症が睾丸の造精機能障害である場合が多い<sup>1-3)</sup> ために薬物療法が行なわれる機会が多い。薬物療法剤にも種々あるが、主に、非内分泌学的療法剤と内分泌学的療法剤とに分けて考えると理解しやすい。非内分泌学的療法剤として、主なものに vitamin B<sub>12</sub><sup>6,7)</sup>, kallikrein 製剤<sup>8,9)</sup> Co Q 製剤<sup>10,11)</sup> などがあるが、最近 vitamin B<sub>12</sub> のうちでも methylcobalamin (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) が注目されており、われわれの成績<sup>4)</sup> を含め若干の報告<sup>12,13)</sup> が認められている。

CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> は、ヒトでの男子不妊症への明確な作用

機序はいまだ不明であるが当科の報告を含め CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 投与前後において、末梢血中の LH, FSH, testosterone に変動を見なかったことから、下垂体系内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と予想されている。実際臨床においては、われわれの投与量<sup>4)</sup> では CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> による副作用を認めておらず、石神<sup>14)</sup> も述べているように男子不妊症に対する第1次選択剤は非内分泌学的療法剤が適しているとの考えから、われわれも CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> を第1次選択剤として、しばしば使用している。投与量に関する問題はあるが、その効果はいまだ完全なものではなく、そのみでは十分な満足を得られていない。

また、内分泌学的療法剤としては、clomiphene citrate (Clomid 療法)<sup>15,16)</sup>, testosterone (Rebound 療法)<sup>17,18)</sup>, 及び両者の併用 (testosterone-clomiphene 療法)<sup>19)</sup>, HCG/HMG 療法<sup>20,21)</sup> などがあるが、Clomid はこのうち最も投与が簡便で、副作用も少なく、当科<sup>3)</sup> をはじめ、従来より多く施行されている<sup>22)</sup>。その作用機序はヒト男子不妊症においては、やはりい

まだ明確ではないが、内分泌学的機序を介するもの<sup>23)</sup>と一般には考えられている。Clomid は、非内分泌学的療法剤に次ぐ第2次選択剤として使用される機会も多く、その効果は有効との報告<sup>15,16,24)</sup>も多いが、やはり確実に有効というわけにはいかず、十分な効果が得られているとはいえない。

実際臨床上、初回の治療が無効な例に対しては、次の確かな治療方針を打ち出すことに苦渋するものである。こういった場合、同系統の他剤<sup>7-11)</sup>に変更し、個々の患者にとってはまだ投与されていない薬剤による治療を試みるか、最近若干の報告<sup>25,26)</sup>が見られるように、漢方薬が試みられる場合も多いと考える。われわれは、それらの薬剤にも十分興味を抱いてはいるが、従来より使用に馴れており、投与が簡単で、しかも長期服用が常となるこの種の薬剤において、副作用が少ないということ、効果に対して既に定評があることより、methylcobalamin (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) と clomiphene citrate (Clomid) との同時併用を考えた。両剤ともにヒト男子不妊症における作用機序は、いまだ明確ではないが、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> は非内分泌学的に、Clomid は内分泌学的にと、作用機序を異にするものとの感触があり、単独では完全とはいえない効果も、両剤を併用することにより、いっそうの効果が期待できるものと考え、現在までに両剤の併用は報告を見ていないが、あえて若干の症例に試みた。

その結果、今回の症例全体では CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>/Clomid 併用療法と両剤それぞれの単独療法では有効率に大差を認めなかったが、精子濃度 10×10<sup>6</sup>/ml 以上の症例においては、有効率80%と併用療法では両剤それぞれの単独療法より高い有効率を示した。このことは、例数が少ないことと、併用群には、第2次あるいは第3次選択剤として使用された例が含まれていることを考慮にいれても、十分に興味ある結果であり、確実な決め手のない男子不妊症の治療において、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>/Clomid 併用療法は十分に考慮されるべき方法であると考えられる。

CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>/Clomid 併用療法を第1次選択として、いきなり施行することには問題を感じるが、男子不妊症の治療目的が挙児にあり、精液所見のいっそうの改善が望まれることを考えるとき、また患者への侵襲及び、治療への時間的負担を考えると、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>/Clomid 併用療法は、作用機序及び、その効果が相加的作用か相乗的作用かはいまだ明らかではないが十分に価値のある有効な手段と考えている。

なお、投与期間を通じて、特に臨床的に副作用と思われるものは認めなかった。

今後症例数を重ね、適応や投与量、投与方法、投与期間及び効果、副作用など、また、妊娠の有無などについても更に検討する必要はあるが、その効果には期待をよせるものである。

## 結 語

山口大学医学部泌尿器科学教室において、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>/Clomid 併用療法、CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 単独療法、Clomid 単独療法について、投与前後に精液検査を施行し、判定基準により比較検討した結果、精子濃度 10×10<sup>6</sup>/ml 以上の例では CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>/Clomid 併用療法は有効率80.0%と CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub> 単独療法、Clomid 単独療法よりも高い有効率を示した。

本稿の要旨は、1984年8月25日、第22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) 酒徳治三郎・蛭多量令・北山太一・吉田 修：男子不妊症の統計的観察（附 妊娠に関する予後調査の結果）。泌尿紀要 11：109～114, 1965
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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：男子不妊症に対する Methylcobalamine (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) の使用経験。泌尿紀要 30：581～586, 1984
- 5) 酒徳治三郎：男子不妊症。小泌尿器科書、第3版、pp. 192～194, 金芳堂、京都、1982
- 6) Sharp AA and Witts LJ：Seminal vitamin B<sub>12</sub> and sterility. Lancet 2：779, 1962
- 7) 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
- 8) 光川史郎・石井延久・白井将文：精子運動と Kallikrein. 日不妊会誌 21：195～197, 1976
- 9) Schill WB：Improvement of sperm motility in patients with asthenozoospermia by kallikrein treatment. Int J Fertil 20：61～63, 1975

- 10) 石神襄次・古玉 宏・谷村実一・定延和夫：男子不妊症に対する Co enzyme Q<sub>7</sub> の効果について. 日不妊会誌 **11** : 336~348, 1966
- 11) 松橋 求・牧 昭夫・高波真佐治・村上憲彦・三浦一陽・中山孝一・白井将文・安藤 弘：男子不妊症に対する Co-enzyme Q<sub>10</sub> の臨床効果について. 西日泌尿 **45** : 577~582, 1983
- 12) 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
- 13) 奥山明彦・園田孝夫：男子不妊症に対するメチコパール® (Methylcobalamin) 投与の経験. 基礎と臨床 **17** : 1771~1774, 1983
- 14) 石神襄次：男子不妊症の治療. 臨泌 **31** : 475~483, 1977
- 15) Paulson DF and Wacksman J : Clomiphene citrate in the management of male infertility. J Urol **115** : 73~76, 1976
- 16) Paulson DF : Cortisone acetate versus clomiphene citrate in pre-germinal idiopathic oligospermia. J Urol **121** : 432~434, 1979
- 17) 酒徳治三郎：男性ホルモンによる「はねかえり現象」Rebound Phenomenon について. 京都医誌 **9** : 133~137, 1958
- 18) Lamensdorf H, Compere D and Begley G : Testosterone rebound therapy in the treatment of male infertility. Fertil Steril **26** : 469~472, 1975
- 19) 瀧原博史：特発性男子不妊症患者に対する Testosterone-Clomiphene 投与療法. 日不妊会誌 **25** : 101~111, 1980
- 20) 奥山明彦・水谷修太郎：男子不妊症の治療経験第一報 HCG/HMG の併用について. 泌尿紀要 **26** : 563~566, 1980
- 21) 羽間 稔・守殿貞夫・石神襄次・熊本悦明・丸田浩・大野一典・志田圭三・山中英寿・大島博幸・根治壮治・竹内信一・今村一男・吉田英機・岩動孝一郎・園田孝夫・奥山明彦・酒徳治三郎・清水芳幸・川井修一：特発性男性不妊に対する hMG-hCG 併用療法の臨床評価. 日不妊会誌 **29** : 315~323, 1984
- 22) 布施秀樹・皆川秀夫・伊藤晴夫・島崎 淳：男子不妊症の臨床的観察. 日不妊会誌 **28** : 197~204, 1983
- 23) Pamela JS and Ramon PM : The use of Clomiphene citrate in male infertility. J Urol **131** : 425~429, 1984
- 24) Rönberg L : The effect of clomiphene citrate on different sperm parameters and serum hormone levels in preselected infertile men : a controlled double-blind cross-over study. Int J Androl **3** : 479~486, 1980
- 25) 奥山明彦・並木幹夫・園田孝夫・林 知厚：男子不妊症に対する八味地黄丸および人参湯の効果. 泌尿紀要 **30** : 409~413, 1984
- 26) 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** : 458~465, 1984

(1985年11月9日受付)