

## Oligozoospermia に対する Mecobalamin の臨床効果

— 二重盲検比較試験による検討 —

熊本 悦明<sup>1)</sup>, 丸田 浩<sup>1)</sup>, 石神 襄次<sup>2)</sup>, 守殿 貞夫<sup>2)</sup>, 折笠 精一<sup>3)</sup>  
 木村 正一<sup>3)</sup>, 山中 英寿<sup>4)</sup>, 栗原 寛<sup>5)</sup>, 小磯 謙吉<sup>6)</sup>, 岡田 耕市<sup>7)</sup>  
 根岸 壮治<sup>8)</sup>, 新島 端夫<sup>9)</sup>, 大島 博幸<sup>10)</sup>, 町田 豊平<sup>11)</sup>, 穂坂 正彦<sup>12)</sup>  
 広川 信<sup>13)</sup>, 島崎 淳<sup>14)</sup>, 白井 將文<sup>15)</sup>, 今村 一男<sup>16)</sup>, 吉田 英機<sup>16)</sup>  
 阿曾 佳郎<sup>17)</sup>, 三宅 弘治<sup>18)</sup>, 片山 喬<sup>19)</sup>, 友吉 唯夫<sup>20)</sup>, 園田 孝夫<sup>21)</sup>  
 大森 弘之<sup>22)</sup>, 田中 啓幹<sup>23)</sup>, 酒徳治三郎<sup>24)</sup>, 大井 好忠<sup>25)</sup>

CLINICAL EFFICACY OF MECOBALAMIN IN  
TREATMENT OF OLIGOZOOSPERMIA

—RESULTS OF DOUBLE-BLIND COMPARATIVE CLINICAL STUDY—

Yoshiaki KUMAMOTO, Hiroshi MARUTA, Jōji ISHIGAMI,  
 Sadao KAMIDONO, Seiichi ORIKASA, Masaichi KIMURA,  
 Hidetoshi YAMANAKA, Hiroshi KURIHARA, Kenkichi KOISO,  
 Kōichi OKADA, Takeharu NEGISHI, Tadao NŪJIMA,  
 Hiroyuki ŌSHIMA, Toyohei MACHIDA, Masahiko HOSAKA,  
 Makoto HIROKAWA, Jun SHIMAZAKI, Masahumi SHIRAI,  
 Kazuo IMAMURA, Hideki YOSHIDA, Yoshio ASO,  
 Kōji MIYAKE, Takashi KATAYAMA, Tadao TOMOYOSHI,  
 Takao SONODA, Hiroyuki ŌMORI, Hiroyoshi TANAKA,  
 Jisaburō SAKATOKU and Yoshitada Ōi

The clinical efficacy of mecobalamin in the treatment of male infertility was investigated by means of a multicenter collaborative study with 25 participating institutions. The study was carried out as a double-blind, comparative trial using three administration groups: 6,000  $\mu\text{g}$  of mecobalamin per day, 1,500  $\mu\text{g}$  of mecobalamin per day and a placebo group for 12 wk. The following results were obtained.

1. The total number of evaluated subjects was 375, consisting of 125 in the 6,000  $\mu\text{g}/\text{day}$  mecobalamin group, 124 in the 1,500  $\mu\text{g}/\text{day}$  mecobalamin group and 126 in the placebo group. There were no significant differences among the three administration groups in terms of the patient's background factors.

2. When all of the patients were analyzed, there were no statistically significant differences among the three administration groups in terms of the efficacy in relation to the sperm count or the motility rate.

1) 札幌医科大学, 2) 神戸大学医学部, 3) 東北大学医学部, 4) 群馬大学医学部,  
 5) 伊勢崎市民病院, 6) 筑波大学医学部, 7) 埼玉医科大学, 8) 春日部  
 市立病院, 9) 東京大学医学部, 10) 東京医科歯科大学医学部, 11) 東京慈恵会  
 医科大学, 12) 横浜市立大学医学部, 13) 藤沢市民病院, 14) 千葉大学医学部,  
 15) 東邦大学医学部, 16) 昭和大学医学部, 17) 浜松医科大学, 18) 名古屋大学  
 医学部, 19) 富山医科薬科大学医学部, 20) 滋賀医科大学, 21) 大阪大学医学  
 部, 22) 岡山大学医学部, 23) 川崎医科大学, 24) 山口大学医学部, 25) 鹿児島  
 大学医学部 泌尿器科

3. However, it was decided to perform a more detailed analysis of the therapeutic efficacy in patients whose pretreatment sperm counts were  $20 \times 10^6/\text{ml}$  or less. The reasons for this decision were two-fold: 1) There was a large degree of fluctuation in patients whose pretreatment sperm counts showed a mean value of more than  $20 \times 10^6/\text{ml}$  for two or more determinations, and it was surmised that this fluctuation might have masked any therapeutic effect in those cases. 2) The WHO definition of oligozoospermia was recently decided as a sperm count of  $20 \times 10^6/\text{ml}$  or less.

Accordingly, we found that, in cases with a sperm count of  $20 \times 10^6/\text{ml}$  or less, a motility rate of 50% or less and a serum LH level of  $\leq 13.5 \text{ mIU/ml}$  but within the normal range, the number of patients whose sperm count became normal as a result of the administration was significantly ( $p < 0.05$ ) larger in the groups administered mecobalamin than in the placebo group.

The patients who satisfied the above conditions for the sperm motility rate and serum LH level represented 30.2% of the oligozoospermic patients having a sperm count of  $20 \times 10^6/\text{ml}$  or less.

Further studies were carried out to determine how the three principal parameters (sperm count, motility and serum LH level) defining the severity of impairment of spermatogenesis might be varied so that a therapeutic effect could be recognized in a broader range of cases. By analyzing the results in various patient subgroups defined by different combinations of the three parameters, the scope of oligozoospermia cases in which a therapeutic effect could be anticipated became somewhat broader than the subgroup defined above. Thus, an additional 26.9% of the oligozoospermia patients with a sperm count of  $20 \times 10^6/\text{ml}$  or less came to be included in the responding cases. The total responders in this study therefore amounted to 57.1% of the patients with a sperm count of  $20 \times 10^6/\text{ml}$  or less.

4. The administration of mecobalamin did not cause any serious side effects in these patients, and the drug was thus confirmed to be highly safe.

5. On the basis of the above findings, it is surmised that mecobalamin, administered in a dosage of  $6,000 \mu\text{g}/\text{day}$ , can be expected to provide therapeutic efficacy in the treatment of oligozoospermia patients with a sperm count of  $20 \times 10^6/\text{ml}$  or less and a motility rate of 50% or less, and also having a serum LH level of  $\leq 13.5 \text{ mIU/ml}$  but within the normal range. These conditions are very similar to those comprising the current WHO definition of oligozoospermia.

(Acta Urol. Jpn. 34: 1109~1132, 1988)

**Key words** : Oligozoospermia, Double-Blind Study, Mecobalamin

## はじめに

乏精子症の治療は HCG, HMG, テストステロン, クロミフェンなどを用いる内分泌療法とカリクレイン, アミノ酸製剤, ビタミン剤, 漢方薬などによる非内分泌療法に大別することができる。しかし, これらの療法もいまだ充分満足すべき効果がえられているとはいえず, 今後も新しい薬剤の検討が痛感されている。しかもその際問題なのは今までの薬効評価が正確な比較試験により行われたものは極めて少なく, すでに報告されている各種薬剤の治療効果もどの程度評価してよいか躊躇せざるを得ない点である。

そこで今回, 乏精子症に対する薬剤の治療効果を Placebo を対照とする厳正なる多施設二重盲検試験により, Placebo 投与でどの程度の変動が生ずるかの検討も含めた薬剤の治療効果検討を試みた。検討対象とした薬剤はビタミン B<sub>12</sub> の中で最も活性が強いと

いわれる Mecobalamin (以下 Methyl-B<sub>12</sub>) である。ビタミン B<sub>12</sub> が乏精子症治療剤として注目されたのは乏精子症の合併した悪性貧血例に本剤を投与したところ貧血の改善とともに精子数の増加が見られたと報告されてからである<sup>1)</sup> また, 木村ら<sup>2)</sup>, 押尾ら<sup>3)</sup> はラットまたはマウスの実験的精巣障害モデルに Methyl-B<sub>12</sub> を投与したところ, Spermatogenesis の改善を認めたと述べ, 基礎的な面からも Methyl-B<sub>12</sub> の有効性を報告している。

さらに臨床的検討の形で, われわれも男子不妊症に対する治療効果を Methyl-B<sub>12</sub> 6000  $\mu\text{g}$  と, 120  $\mu\text{g}$  (active Placebo) で open trial ながら比較試験による多施設共同研究を行い, 6000  $\mu\text{g}$  に有意に高い臨床効果を得ている<sup>4)</sup>。

以上のような観点から, Placebo 群および Methyl-B<sub>12</sub> 6000  $\mu\text{g}$ , 1500  $\mu\text{g}$  投与群による二重盲検試験を実施し, Methyl-B<sub>12</sub> の乏精子症に対する有効性を検討

した。ことに成績解析において乏精子症の持つ背景因子との関連性を検討し、興味ある知見を得たのでそれらの点について報告する。

### 対象および方法

#### 1) 対象

Table 1 に示した 25 施設の参加機関を受診した乏精子症患者のうち、2 回以上の精液検査で平均精子数が  $40 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例を対象とした (1 回のみものは除外した)。ただし、200 万/ml 以下、または運動率 0% のものは除いた。なお、 $40 \times 10^6/\text{ml}$  以上でも運動率 50% 以下の低運動率症例は含めた。

次のような症例は除外した。

- (1) 本トリアル開始前 3 カ月以内に各種ホルモン剤または非ホルモン製剤の投与を受けている症例。
- (2) 睾丸容積が両側とも Orchidometer で 8 ml 以下の症例。
- (3) 精液中白血球数 5 個以上/HPF 認められて性器感染症を合併またはその可能性のある症例。
- (4) ゴナドトロピン分泌低下、その他の内分泌学的

的障害を合併する症例。

- (5) 精路通過障害、精索静脈瘤、停留睾丸およびその他重篤な合併症を有する症例。

#### 2) 方法

##### (1) 比較検討方法

昭和 60 年 1 月より 61 年 6 月までに研究参加施設に来院した対象症例 396 例を Methyl-B<sub>12</sub> 6000  $\mu\text{g}/\text{day}$  投与群, Methyl-B<sub>12</sub> 1500  $\mu\text{g}/\text{day}$  投与群, Placebo 投与群の 3 群に無作為的に割り付けた。割り付けその他のコントローラーは山本皓一、清水直容両博士に依頼し、薬剤の識別不能性を含む試験の公平性に関する保証を得た。

検討可能症例は、高用量投与群 (6000  $\mu\text{g}/\text{day}$ : 以下 H 群と記載する) 125 例, 低用量投与群 (1500  $\mu\text{g}/\text{day}$ : 以下 L 群と記載する) 124 例, Placebo 投与群 (以下 P 群と記載する) は 126 例であった。

なお、除外症例は 21 例でその内訳を Table 2 に示した。

使用薬剤は Methyl-B<sub>12</sub> 2000  $\mu\text{g}$  錠, 500  $\mu\text{g}$  錠, および、それぞれと同じ大きさの識別不能の Placebo 錠を作成し 1 日 3 回 1 錠ずつ服用, 12 週間投与を施行した。

Table 1. 参加施設および共同研究者

施設名	研究者	研究者	研究者
札幌医科大学	熊本悦明*	丸田 浩**	斉藤誠一
東北大学	折笠精一	木村正一**	佐藤和宏
群馬大学	山中英寿	伊藤善一	今井強一
伊勢崎市民病院	栗原 寛	深堀能立	
筑波大学	小磯謙吉	石川博通	
埼玉医科大学	岡田耕市	内島 豊	
春日部市立病院	根岸壮治		
東京大学	新島端夫	岩動孝一郎	篠原 充
東京医科歯科大学	大島博幸**	東 四雄	
東京慈恵会医科大学	町田豊平	小寺重行	池本 庸
横浜市立大学	穂坂正彦	岩崎 皓	
藤沢市民病院	広川 信	岩本晃明	
千葉大学	島崎 淳	伊藤晴夫	布施秀樹
	角谷秀典		
東邦大学	白井将文	三浦一陽	
昭和大学	今村一男	吉田英機**	
浜松医科大学	阿曾佳郎	田島 惇	
名古屋大学	三矢英輔	三宅弘治	
富山医科薬科大学	片山 喬	寺田為義	
滋賀医科大学	友吉唯夫	高山秀則	
大阪大学	園田孝夫	奥山明彦	
神戸大学	石神襄次*	守殿貞夫**	松本 修
	岡田 弘	轟澤正人	
岡山大学	大森弘之	大橋輝久	入江 伸
川崎医科大学	田中啓幹	木内弘道	
山口大学	酒徳治三郎**	瀧原博史	磯山理一郎
鹿児島大学	大井好忠	池田耕治	

(いずれも泌尿器科)

\*代表世話人 \*\*効果判定委員

Table 2. 除外例および解析対象例

	H	L	P	計	検定
回収症例数	132	130	134	396	
除外例					
全く来院せず	7	5	7	19	N.S.
重複投薬	0	1	1	2	
解析対象例	125	124	126	375	N.S.
安全性のみ評価可能症例	12	12	5	29	N.S.
精子数効果判定可能症例	99	101	110	310	N.S.
運動率効果判定可能症例	81	85	82	248	N.S.

(2) 観察項目と評価時期

精液検査は投薬前2回以上行うこととした。

各種検討項目および検討施行時期をまとめて Fig. 1 に示した。

(3) 薬剤治療効果判定

薬剤の治療効果は主として精子数の改善に重点を置いたが、同時に運動率の改善、および全般改善度を主治医の判定により、Table 3 のような基準で判定した。

効果の判定は各種推計学的方法で行った。なお、それらの評価判定は判定委員会をもうけ、開票前にすべての症例の評価を確定した。

臨床効果の解析はコントローラー委員会および判定委員会の依頼によりエーザイ(株)にて行った。検定は $\chi^2$ 検定, Fisher-test, U test, Wilcoxon test, および sign-test によった。

結 果

1) 対象症例の背景因子

各群それぞれの各種背景因子の詳細は Table 4 にまとめたが、3群間に本治療効果判定に著しい影響を

	前1回目	前2回目	投薬開始日	4週	8週	12週	後6ヶ月
Ea-0302 投与期間							
精液所見							
精液量	○	○	○	○	○	○	
精子数	○	○	○	○	○	○	
運動率	○	○	○	○	○	○	
奇形率	○	○	○	○	○	○	
白血球数	△	△	△				
禁欲期間	○	○	○	○	○	○	
薬丸容量	△	△	△				
血中ホルモン	△	△	△				○
臨床検査	△	△	△				○
副作用				○	○	○	
効果判定							
精子数							○
運動率							○
全般改善度							○
概括安全度							○
有用度							○
妊娠の有無							○
フォローアップレター							○

○印: 必須観察項目

△印: 前1回目, 前2回目, 投薬開始日のうち, いずれか1回測定する。

Fig 1. 観察項目と評価時期

およぼすと考えられる差は認められなかった。

なお、対象の精子数別に LH, FSH 値の分布をまとめると Table 5 のごとくになり、精子数の減少と共に LH および FSH の上昇がみられた。ことに精子数  $20 \times 10^6/ml$  以下の群での上昇が著しかった。

さらに LH と FSH との相関を検討してみたところ、Fig. 2 のごとくかなり高い相関が認められた。

Table 3. 効果判定基準

1) 精子数改善度 (投与前値が $40 \times 10^6/ml$ 以下のものに対して判定する) 投与前値の平均と比較し、投与終了後4段階で判定する。 (1) 著明改善…精子数が治験前値より $20 \times 10^6/ml$ 以上増加したもの。 (2) 改善…精子数が治験前値より $10 \times 10^6/ml$ 以上増加したもの。 (3) 不変…精子数が治験前値と比較して $\pm 10 \times 10^6/ml$ 未満の変動のもの。 (4) 悪化…精子数が治験前値より $10 \times 10^6/ml$ 以上減少したもの。
2) 運動率改善度 (投与前値が50%以下のものに対して判定する) 投与前値の平均と比較し、投与終了後4段階で判定する。 (1) 著明改善…運動率が治験前値に比べ、2段階以上改善したもの。 (2) 改善…運動率が治験前値に比べ、1段階改善したもの。 (3) 不変…運動率が治験前値と比較して変化のないもの。 (4) 悪化…運動率が治験前値に比べ、1段階以上悪化したもの。
3) 全般改善度 精子数および運動率に対する治療効果を総合的に判定し、5段階で判定する。 1. 著明改善    2. 改善    3. やや改善    4. 不変    5. 悪化    6. 判定不能
4) 有用度 全般改善度および概括安全度を総合して5段階で判定する。 1. 極めて有用    2. 有用    3. やや有用 4. 有用性なし    5. 好ましくない    6. 判定不能

Table 4. 背景因子

項目		H	L	P	全体	U	χ <sup>2</sup>	( )%							
全体		125	124	126	375										
年齢	~24	2(2)	4(3)	1(1)	7(2)										
	25~29	26(21)	26(21)	22(17)	74(20)										
	30~34	57(46)	53(43)	58(46)	168(45)										
	35~39	36(29)	34(27)	37(29)	107(29)										
	40~44	3(2)	7(6)	7(6)	17(5)										
	45~	1(1)	0(0)	1(1)	2(1)										
平均±S.D.		32.6±3.9	32.7±4.3	33.2±4.0	32.8±4.1										
結婚年齢	~19	0(1)	1(1)	0(0)	1(0.3)										
	20~24	20(15)	18(15)	11(9)	49(13)										
	25~29	62(50)	66(53)	66(52)	194(52)										
	30~34	37(30)	29(23)	41(33)	107(29)										
	35~	5(4)	8(6)	7(6)	20(5)										
	不明	1(1)	2(2)	1(1)	4(1)										
平均±S.D.		28.1±3.5	28.0±3.6	28.0±3.6	28.2±3.7										
不妊期間															
年齢	~2年未満	28(22)	18(15)	16(13)	62(17)										
	2~4 "	41(33)	52(42)	52(41)	145(39)										
	4~6 "	22(18)	21(17)	23(18)	66(18)										
	6~8 "	13(10)	11(9)	17(13)	41(11)										
	8~10 "	13(10)	12(10)	11(9)	36(10)										
	10~	7(6)	9(7)	6(5)	22(6)										
	不明	1(1)	1(1)	1(1)	3(1)										
	平均±S.D.		4.2±2.9	4.4±3.1	4.4±2.8	4.4±2.9									
	配偶者の背景	年齢 ~19	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	H/P +								
		20~24	12(10)	8(6)	5(4)	25(7)									
25~29		50(40)	41(33)	43(34)	134(36)										
30~34		41(33)	50(40)	50(40)	141(38)										
35~39		8(6)	11(9)	12(10)	31(8)										
40~		3(2)	1(1)	1(1)	5(1)										
不明		11(9)	13(10)	15(12)	39(10)										
平均±S.D.		29.5±4.1	29.7±3.6	30.4±3.7	29.9±3.8										
妊娠経験		無	116(93)	112(90)	115(91)	343(91)									
有		6(5)	10(8)	11(9)	27(7)										
不明	3(3)	2(2)	0(0)	5(1)											
配偶者の背景															
産婦人科の所見	異常無	98(78)	101(81)	99(79)	298(79)										
	異常有	17(14)	13(10)	18(14)	48(13)										
	不明	10(8)	10(8)	9(7)	29(8)										
既往歴	無	94(75)	108(87)	105(83)	307(82)	H/L *									
	有	31(25)	16(13)	21(17)	68(18)										
既往療歴	無	93(74)	102(82)	106(84)	301(80)	H/P +									
	有	32(26)	22(18)	20(18)	74(20)										
率	~8	4(3)	2(2)	2(2)	8(2)	H/L *									
	9~10	6(5)	14(11)	8(6)	28(7)										
	11~12	19(15)	12(10)	15(12)	46(12)										
	13~14	16(13)	21(17)	18(14)	55(15)										
	15~16	24(19)	34(27)	32(25)	90(24)										
	17~18	10(8)	17(14)	11(9)	38(10)										
	19~20	19(15)	10(8)	19(15)	48(13)										
	21~22	9(7)	4(3)	5(4)	18(5)										
	23~24	9(7)	2(2)	5(4)	16(4)										
	25~	3(2)	5(4)	8(6)	16(4)										
不明	6(5)	3(2)	3(2)	12(3)											
平均±S.D.		16.2±4.4	15.4±4.0	16.3±4.4	16.0±4.3										
精液量	~1.0	3(2)	2(2)	3(2)	8(2)										
	1.1~2.0	17(14)	18(15)	20(16)	55(15)										
	2.1~3.0	41(33)	44(36)	32(25)	117(31)										
	3.1~4.0	30(24)	31(25)	38(30)	99(26)										
	4.1~5.0	19(15)	20(16)	19(15)	58(15)										
	5.1~	15(12)	9(7)	14(11)	38(10)										
平均±S.D.		3.3±1.4	3.3±1.3	3.3±1.3	3.3±1.3										
精液中白血球数 (投与開始日の数)															
5/H P F未満		92(7)	86(69)	85(67)	263(70)										
	5/H P F以上	2(2)	7(6)	9(7)	18(5)										
不明		31(25)	31(25)	32(25)	94(25)										
投与前(×10 <sup>6</sup> /ml)															
精子数	~500	12(10)	11(9)	8(6)	31(8)										
	501~1000	28(22)	33(27)	27(21)	88(23)										
	1001~2000	32(26)	31(25)	40(32)	103(27)										
	2001~3000	22(18)	21(17)	26(21)	69(18)										
	3001~4000	13(10)	14(11)	16(13)	43(11)										
	4001~5000	5(4)	4(3)	3(2)	12(3)										
	5001~6000	4(3)	1(2)	3(2)	8(2)										
	6001~7000	3(2)	3(1)	1(1)	7(2)										
	7001~	6(5)	5(4)	2(2)	13(3)										
	不明	0(0)	1(1)	0(0)	1(0.3)										
平均±S.D.		2403±2433	2205±2433	2043±1557	2217±2113										
投与前(%)															
運動率	~10	5(4)	6(5)	5(4)	16(4)										
	11~20	14(11)	13(11)	16(13)	43(11)										
	21~30	26(21)	23(19)	13(10)	62(17)										
	31~40	23(18)	28(23)	21(17)	72(19)										
	41~50	19(15)	21(17)	26(21)	66(18)										
	51~60	23(18)	14(11)	23(18)	60(16)										
	61~70	8(6)	13(11)	15(12)	26(7)										
	71~	7(6)	6(5)	7(6)	20(5)										
	平均±S.D.		37.8±18.2	37.2±17.9	40.7±18.8	38.5±18.3									
	投与前(10 <sup>6</sup> /ml)														
運動精子数	~250	32(26)	28(23)	29(23)	89(24)										
	251~500	18(14)	30(24)	22(18)	70(19)										
	501~1000	37(30)	31(25)	33(26)	101(27)										
	1001~1500	16(13)	18(15)	21(17)	55(15)										
	1501~2000	10(8)	8(7)	11(9)	29(8)										
	2001~2500	6(5)	3(2)	5(4)	14(4)										
	2501~3000	2(2)	3(2)	4(3)	9(2)										
	3001~3500	3(2)	1(1)	1(1)	5(1)										
	3501~	1(1)	2(2)	0(0)	3(1)										
	平均±S.D.		900±1093	834±1038	835±695	856±955									
LH	~7.5	8(6)	10(8)	6(5)	24(6)										
	7.6~10.5	21(17)	22(18)	27(21)	70(19)										
	10.6~13.5	32(26)	28(23)	32(25)	92(25)										
	13.6~16.5	19(15)	23(19)	20(16)	62(17)										
	16.6~19.5	17(14)	17(14)	20(16)	54(14)										
	19.6~22.5	16(13)	10(8)	7(6)	33(9)										
	22.6~	10(8)	11(9)	11(9)	32(9)										
	不明	2(2)	3(2)	3(2)	8(2)										
	平均±S.D.		15.63±8.32	14.51±5.94	14.45±6.30	14.87±6.94									
	FSH	~6.0	27(22)	23(19)	25(20)	75(20)									
6.1~8.5		26(21)	37(30)	31(25)	94(25)										
8.6~11.0		26(21)	22(18)	22(17)	70(19)										
11.1~13.5		10(8)	14(11)	21(17)	45(12)										
13.6~15.0		7(6)	8(6)	5(4)	20(5)										
15.1~17.5		12(10)	6(5)	10(8)	28(7)										
17.6~		15(12)	11(9)	9(7)	35(9)										
不明		2(2)	3(2)	3(2)	8(2)										
平均±S.D.		11.10±7.02	10.41±7.02	10.47±6.63	10.66±6.39										
テストステロン															
~300		13(10)	17(14)	12(10)	42(11)										
	301~400	16(13)	20(16)	21(17)	57(15)										
	401~500	30(24)	30(24)	36(29)	96(26)										
	501~600	25(20)	21(17)	20(16)	66(18)										
	601~700	19(15)	15(12)	20(16)	54(14)										
	701~800	10(8)	7(6)	3(2)	20(5)										
	801~900	4(3)	8(6)	7(6)	19(5)										
	901~	6(5)	3(2)	4(3)	13(3)										
	不明	2(2)	3(2)	3(2)	8(2)										
	平均±S.D.		538.0±195.4	510.0±194.8	511.1±180.9	519.9±190.4									

(コントロール委員会による) +: P<0.1 \*: P<0.05.

Table 5. 投与前精子数と LH, FSH

LH値	投与前精子数 (×10 <sup>6</sup> /ml)				FSH値	投与前精子数 (×10 <sup>6</sup> /ml)			
	≤10	10< ≤20	20< ≤40	40<		≤10	10< ≤20	20< ≤40	40<
~ 7.5	9 (8)	4 (4)	10 (9)	1 (3)	~ 6.0	21(18)	16(16)	26(24)	12(32)
7.6~10.5	20(17)	17(17)	25(23)	8(21)	6.1~ 8.5	18(15)	24(24)	40(36)	12(32)
10.6~13.5	15(12)	29(29)	34(31)	14(37)	8.6~11.0	17(14)	27(27)	17(16)	9(24)
13.6~16.5	24(20)	16(16)	12(11)	10(26)	11.1~13.5	14(12)	16(16)	13(12)	2( 5)
16.6~19.5	14(12)	19(19)	19(17)	2( 5)	13.6~15.0	9( 8)	6( 6)	4( 4)	1( 3)
19.6~22.5	14(12)	11(11)	7( 6)	1( 3)	15.1~17.5	13(11)	7( 7)	6( 6)	2( 5)
22.6~	22(19)	5( 5)	3( 3)	2( 5)	17.6~	26(22)	5( 5)	4( 4)	0( 0)
平均±S.D.	17.1±9.2	14.5±5.0	13.2±5.5	13.6±5.3	平均±S.D.	13.5±8.9	10.1±4.5	9.0±4.1	7.9±3.5

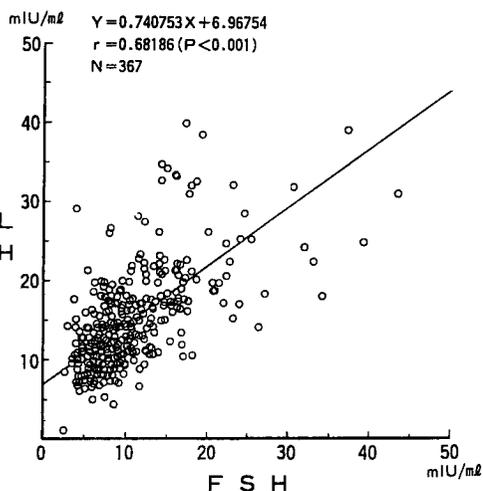


Fig. 2. 乏精子症例の LH と FSH の相関

また、投与前精子数と運動率との関連性を Table 6 にまとめたが、精子数の減少にしたがい運動率の低下傾向が認められた。

2) 全治療対象での治療効果-Placebo 群での精子数増加の問題

全治療対象症例における効果を精子数・運動率改善度、全般改善度および有用度で検討したものを Table 7 に示す。表にみられるごとく各群間の治療効果には有意差は認められなかった。

また投与前後の精子数の増減を各治療群別に経時的に検討したものを Fig. 3 に示したが、やはりH群、L群、P群の3群間に精子数増減による有意の差は認められなかった。しかし興味あることは Placebo 投与前群においても8週目、12週目において治療前値より有意の精子数増加が認められたことである。この事実は、おそらく患者が検査なれして用手射精による精液採取が上手になり、回を経るにしたがい精子数/mlの上昇をきたしたことも一因と考えられた。

3) 治療前精子数が 20×10<sup>6</sup>/ml を超える症例での精子数のバラツキ

それぞれの症例の精子数は、禁欲期間を3日間としても何回か検査を繰り返すと採取条件によりかなり変動する。その変動幅を治療前の平均精子数別にまとめてみたものが Fig. 4 であるが、精子数が 20×10<sup>6</sup>/ml を超える症例ではその精子数変動の幅が極めて大きいことが明らかである。そのように変動幅が大きい

Table 6. 治療前における精子数と運動率の関係

		投 与 前 精 子 数 (×10 <sup>6</sup> /ml)									計
		≤ 5	5 < ≤10	10 < ≤20	20 < ≤30	30 < ≤40	40 < ≤50	50 < ≤60	60 < ≤70	70 <	
投 与 前 運 動 率 (%)	≤10	5	6	1	3	2	1	0	0	1	19
	10< ≤20	4	13	10	6	5	3	0	0	4	45
	20< ≤30	11	17	13	9	6	3	1	1	2	63
	30< ≤40	3	14	17	11	5	3	2	0	2	57
	40< ≤50	0	20	18	14	5	0	2	3	1	63
	50< ≤60	2	8	22	13	10	0	0	0	0	55
	60< ≤70	1	3	5	8	5	2	1	0	1	26
	70<	2	2	5	0	1	0	0	0	1	11
計	28	83	91	64	39	12	6	4	12	339	
運動率平均 Mean ±S.D.		29.2 ±19.5	35.2 ±16.8	43.2 ±16.9	42.0 ±16.4	41.8 ±20.0	32.3 ±18.8	42.0 ±12.5	39.3 ± 9.6	32.4 ±24.11	
中央値		25	35	45	45	45	27.5	38.5	43.5	27.5	

Table 7. 全症例についての治療効果

精子数効果判定

評価 群	著明 改善	改善	不変	悪化	判定 不能	合計	累積改善率 (%)					累積改善率 (%)		悪 化 率 %	検 定 結 果			
							0 20 40 60 80 100					著明 改善 以上	改善 以上		U 検 定	χ <sup>2</sup> 検 定		
							著明 改善 以上			改善 以上						著明 改善 以上	改善 以上	悪化
H	12	16	63	8	0	99						12.1	28.3	8.1	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
L	13	22	63	3	0	101						12.9	34.7	3.0				
P	15	24	64	7	0	110						13.6	35.5	6.4				

運動率効果判定

評価 群	著明 改善	改善	不変	悪化	判定 不能	合計	累積改善率 (%)					累積改善率 (%)		悪 化 率 %	検 定 結 果			
							0 20 40 60 80 100					著明 改善 以上	改善 以上		U 検 定	χ <sup>2</sup> 検 定		
							著明 改善 以上			改善 以上						著明 改善 以上	改善 以上	悪化
H	14	18	34	15	0	81						17.3	39.5	18.5	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
L	19	13	32	21	0	85						22.4	37.6	24.7				
P	16	20	31	15	0	82						19.5	43.9	18.3				

全般改善度

評価 群	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	合計	累積改善率 (%)					累積改善率 (%)			悪 化 率 %	検 定 結 果					
								0 20 40 60 80 100					著明 改善 以上	改善 以上	やや 改善 以上		U 検 定	χ <sup>2</sup> 検 定				
								著明 改善 以上			改善 以上							やや 改善 以上		著明 改善 以上	改善 以上	やや 改善 以上
H	10	20	23	48	10	0	111						9.0	27.0	47.7	9.0	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	
L	9	22	21	49	10	0	111						8.1	27.9	46.8	9.0						
P	9	35	17	48	9	0	118						7.6	37.3	51.7	7.6						

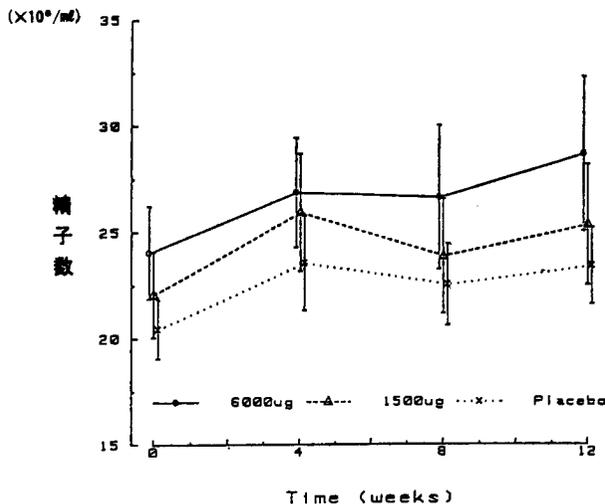
有用度

評価 群	極めて 有用	有 用	やや 有 用	有用性 なし	好まし くない	判 定 不 能	合計	累積改善率 (%)					累積改善率 (%)			悪 化 率 %	検 定 結 果				
								0 20 40 60 80 100					極めて 以上	有用 以上	やや 有用 以上		U 検 定	χ <sup>2</sup> 検 定			
								極めて 以上			有用 以上							やや 有用 以上		極めて 以上	有用 以上
H	9	23	30	48	2	1	113						8.0	28.3	54.9	1.8	N.S.	P>L +	N.S.	N.S.	N.S.
L	6	25	25	52	4	0	112						5.4	27.7	50.0	3.6					
P	16	30	19	50	6	0	121						13.2	38.0	53.7	5.0					

+: P<0.1

と、検査日による変動が治療効果を上回る幅になっている可能性が高い。しかも、最近 WHO を中心に精子数が  $20 \times 10^6/\text{ml}$  を超えるものは正常とみなし、乏精子症として治療の対象とするものは  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下とするという考えになりつつある。

そのような観点から考えて治療効果検討の対象は、 $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下に絞ることが現時点においては臨床妥当なものと考えられる。そこで以下の検討は、 $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の乏精子症について種々の解析を試みることにする。



例数 H	125	94	89	92
L	124	88	92	97
P	126	102	97	95
Wilcoxon 検定 (群間比較)	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

増減	群	投与前平均	4 週	8 週	12 週
(投与後-投与前)	H	24.04±2.18	26.87±2.60	26.69±3.43	28.75±3.66
	L	22.06±2.02	25.93±2.78	23.91±2.73	25.39±2.87
	P	20.44±1.39	23.54±2.23	22.56±1.95	23.43±1.81
(×10 <sup>6</sup> /ml)					

MEAN ± S.E.

検定: Wilcoxon test

H: 6000 $\mu$ g L: 1500 $\mu$ g P: Placebo

Fig. 3. 治療後の精子数の経時的変化 (全体)

なお、上述のデータから考えると、治療前検査が1回のみ症例はやはり治療効果評価判定に大きくなるいが生ずる可能性もあり、以後の検討には2回以上の検査を施行し、平均値のとれた症例にかぎって検討を行うことにする。

4) 精子数 20×10<sup>6</sup>/ml 以下の症例での検討

平均精子数 20×10<sup>6</sup>/ml 以下の症例群につき、3治療群間の治療効果の検討をまとめたのが Table 8, および Fig. 5 である。3群間に有意な治療効果の差は認められなかったが、Fig. 5 にみられるごとく各群における治療前の精子数の変動幅は極めて小さくなった。

5) 精子数 20×10<sup>6</sup>/ml 以下の症例での層別検討

以上のごとく全体としての治療効果の3群間比較では群間にまったく差が認められなかったため、精子発生能と高い関連性があると思われる背景因子、すなわち、FSH, LH および運動率と治療効果との関連を以

下のごとく層別分析を行ってみた。

5)-1 FSH による層別

Fig. 6 は治療前の FSH 値別に治療効果を検討したものである。

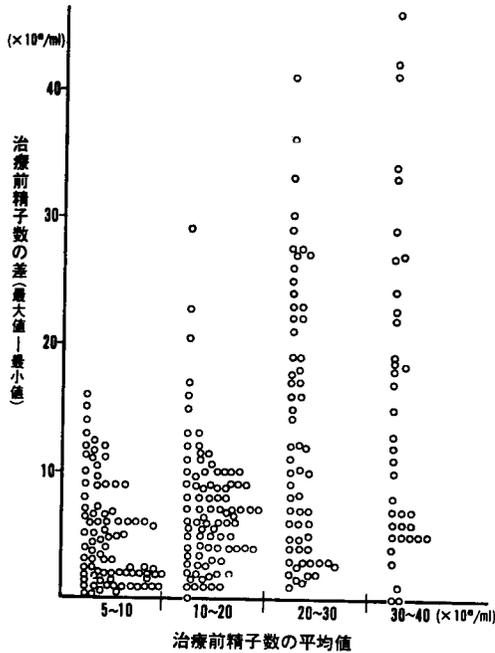
治療前 FSH により特に有意差は見られないものの、FSH ≤ 8.5 (mIU/ml: 以下単位略す) でH群はP群に比しやや高い改善率を示している。ただL群はむしろP群より改善率が低かった (Fig. 6)。

5)-2 LH による層別

Fig. 7 に示すごとく、LH についても治療前の LH 値別に治療効果を検討してみると、やはり特に有意差は認められないものの、LH ≤ 13.5 (mIU/ml: 以下単位略す) で特に著明改善例でややH群が優れる改善率を示す傾向が認められた (Fig. 7)。

5)-3 運動率による層別

Fig. 8 は治療前の精子数、運動率別に治療効果を検討したものである。図のごとく、運動率の低い30%



治療前の平均精子数を横軸に、各症例の精液検査における精子数の変動を縦軸にとり検討したものである。20×10<sup>6</sup>/mlを超える症例では、検査ごとの変動が大きくなるのが、明らかである。

Fig. 4. 投与前の精子数の変動

以下の群においては、薬剤投与群がP群に比し高い精子数改善効果を認めた。

5)-4 LH による層別×運動率による層別

Table 8. 治療前精子数 20×10<sup>6</sup>/ml 以下および 10×10<sup>6</sup>/ml 以下の治療効果精子数効果判定

条件: 投与前精子数 ≤ 20 × 10<sup>6</sup>/ml

評価 群	著明 改善	改善	不変	悪化	判定 不能	合計	累積改善率 (%)			検 定 結 果			
							累積改善率 (%)		悪 化 率 %	U 検 定	χ <sup>2</sup> 検 定		
							著明 改善 以上	改善 以上			著明 改善 以上	改善 以上	悪化
H	7	9	45	2	0	63	11.1	25.4	3.2	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
L	5	11	41	0	0	57	8.8	28.1	0.0				
P	6	14	40	2	0	62	9.7	32.3	3.2				

条件: 投与前精子数 ≤ 10 × 10<sup>6</sup>/ml

評価 群	著明 改善	改善	不変	悪化	判定 不能	合計	累積改善率 (%)			検 定 結 果			
							累積改善率 (%)		悪 化 率 %	U 検 定	χ <sup>2</sup> 検 定		
							著明 改善 以上	改善 以上			著明 改善 以上	改善 以上	悪化
H	4	4	27	1	0	36	11.1	22.2	2.8	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
L	3	6	28	0	0	37	8.1	24.3	0.0				
P	1	4	24	1	0	30	3.3	16.7	3.3				

上述のように3パラメーターのそれぞれにおいて、条件によっては群間にある程度改善度に差があり、ことに LH と運動率においてその傾向が強く認められた。そこで、その両因子をあわせた条件での治療効果の分析を行ってみた。

両背景因子組合せのうち、LH 条件を変えて運動率がいかに治療効果に影響を与えるかを検討したのが Fig. 9 である。

イ) LH ≤ 15.0, ≤ 14.5, さらに ≤ 14.0 でも、運動率 ≤ 30% で H 群は P 群に比し有意に優れる治療効果を認めた。

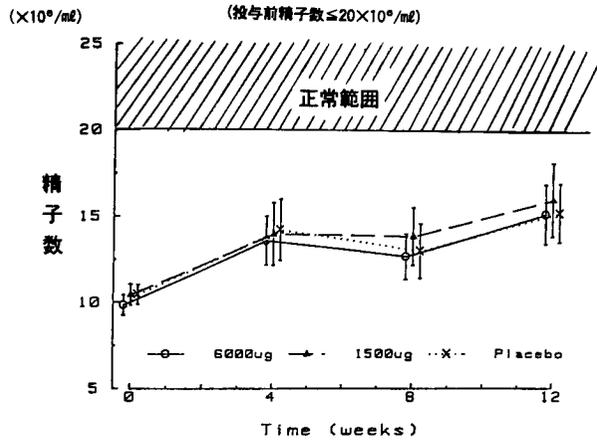
ロ) LH ≤ 13.5 では運動率 ≤ 50% で薬剤投与群、特に H 群が P 群に比し有意もしくは有意の傾向で優れた精子数改善効果を示した。

以上のごとく、LH 値が高くなるにつれて、治療効果に有意差が見られるのは運動率の低い症例群に限定されていくことがわかる。

次に、逆に運動率を変えて、LH 値がいかに精子数治療効果に影響を与えるかを検討したところ、次のごとくなる (Fig. 10)。

イ) 運動率 ≤ 30% では、LH ≤ 15.0 以下すべての群において H 群は P 群に比し有意の治療効果が認められる。

ロ) 運動率 ≤ 40% および ≤ 50% では、LH ≤ 13.5 以下で H 群は P 群に比し有意の傾向の治療効果が認められる。



例数 H	69	50	51	52
L	64	42	46	52
P	64	53	49	50
Wilcoxon 検定 (群間比較)	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.

増減の平均 (投与後-投与前) ( $\times 10^6/ml$ )	群	投与前	4週	8週	12週
(投与後-投与前) ( $\times 10^6/ml$ )	H	$9.85 \pm 0.60$	$13.57 \pm 1.42$ P<0.05	$12.65 \pm 1.33$ N.S.	$15.14 \pm 1.74$ P<0.01
	L	$10.45 \pm 0.63$	$13.95 \pm 1.82$ P<0.05	$13.83 \pm 1.68$ N.S.	$15.98 \pm 2.15$ P<0.01
	P	$10.47 \pm 0.57$	$14.21 \pm 1.78$ N.S.	$12.99 \pm 1.60$ N.S.	$15.21 \pm 1.71$ P<0.05

MEAN  $\pm$  S.E. H: 6000 $\mu$ g L: 1500 $\mu$ g P: Placebo  
 検定: Wilcoxon 検定

Fig. 5. 治療後の精子数の経時的変化

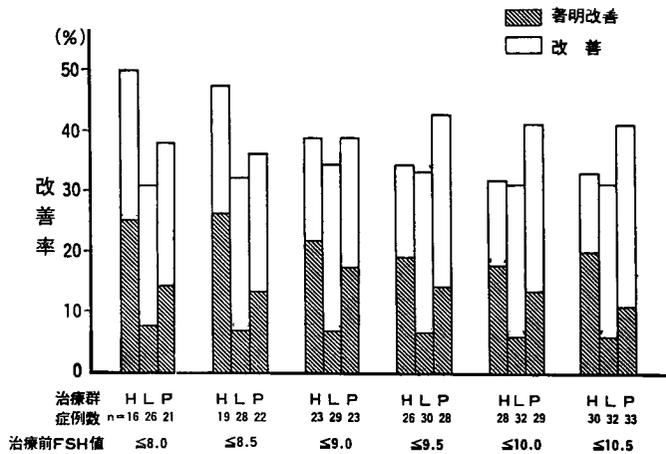


Fig. 6. 治療前 FSH 値別にみた精子数の治療効果  
 (条件: 投与前精子数  $\le 20 \times 10^6/ml$ )

ハ) 運動率  $\le 60\%$  では,  $LH \le 13.0$  でも有意差は認められなかった。  
 以上のごとく, 運動率が高くなるにつれ, 治療効果

に有意差がみられるものは LH 値が低いものに限定されていくことがわかる。

6) 精子数  $10 \times 10^6/ml$  以下での検討

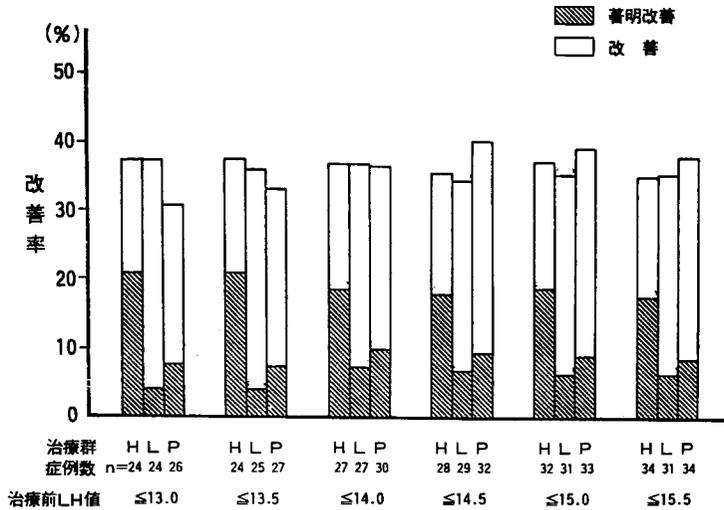


Fig. 7. 治療前 LH 値別にみた精子数の治療効果 (条件: 投与前精子数 $\leq 20 \times 10^6/ml$ )

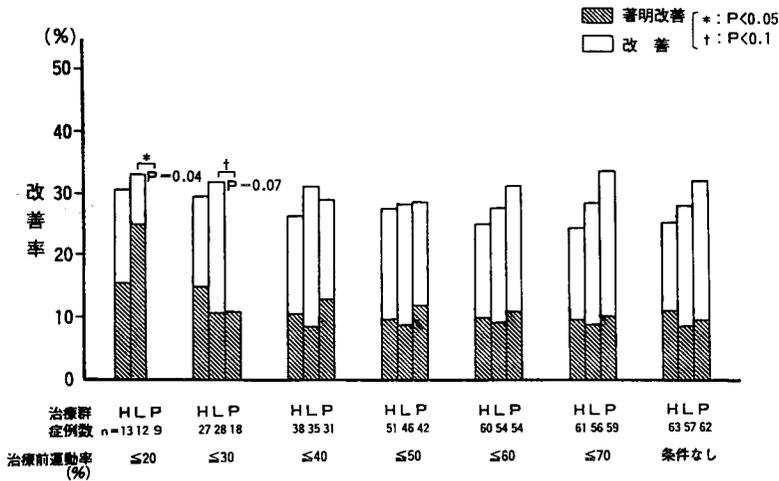


Fig. 8 治療前運動率別にみた精子数の治療効果 (条件: 投与前精子数 $\leq 20 \times 10^6/ml$ )

6)-1 全体での検討

以上の検討より, 精子発生能障害のより強い, 運動率の低い症例で有効性が高いという所見がえられたことから, 検討対象を精子数が  $10 \times 10^6/ml$  以下の高度の乏精子症に限定して上記と同様な検討を試みた。

Table 8 下段に示すごとく, 精子数  $10 \times 10^6/ml$  以下の全症例での 3 群比較ではやはり有意な差は認められなかった。

6)-2 LH による層別×運動率による層別

そこで前述したものと同様に LH および運動率の 2 条件での層別検討を行ってみた。

まず LH 条件を変えて運動率が精子数治療効果に

どのような影響を与えるか検討したところ Fig. 11 に示すごとく,

イ) LH $\leq 13.5$  および  $\leq 14.0$  では, 運動率  $\leq 60\%$  で H 群は P 群に比し有意に優れる傾向を示し治療効果を認めた。

ロ) LH $\leq 14.5$  では, 運動率 $\leq 50\%$  で H 群は P 群に比し有意に優れる傾向を示し治療効果を認めた。

ハ) LH $\leq 15.0$  では, 運動率 $\leq 40\%$  で有意に優れる傾向を示し治療効果を認めた。

LH が高くなるにしたがい, 運動率条件が低いものに有意な治療効果が認められているが, 前述した精

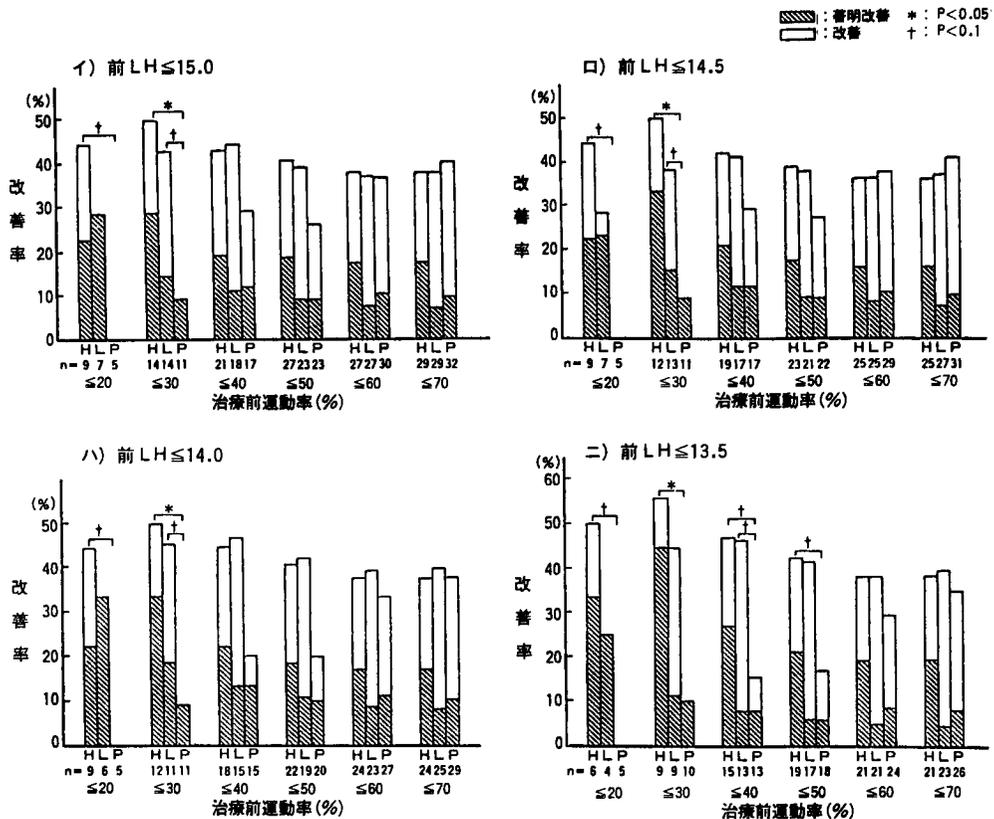


Fig. 9. 治療前運動率と精子数効果判定 (条件: 投与前精子数 ≤ 20 × 10<sup>6</sup>/ml)

子数が ≤ 20 × 10<sup>6</sup>/ml の場合よりもやや運動率の高い症例においても、有意差がでていることは興味深い所見と考える。

次に運動率条件を変えて LH がどのような影響を与えるかを検討した (Fig. 12)。

- イ) 運動率 ≤ 30% では、LH ≤ 15.5 で H 群は P 群に比し、有意な治療効果を認めた。
- ロ) 運動率 ≤ 40% では、LH ≤ 15.0 で H 群は P 群に比し、有意な治療効果を認めた。
- ハ) 運動率 ≤ 50% では、LH ≤ 14.5 で H 群は P 群に比し、有意な治療効果を認めた。
- ニ) 運動率 ≤ 60% では、LH ≤ 14.0 で H 群は P 群に比し、有意な治療効果を認めた。

以上運動率が高くなるにつれ、治療効果に有意差がでるのは LH 値の低い群に限定されていくことが示されている。

この場合においても、前述の精子数 20 × 10<sup>6</sup>/ml 以下での検討よりも LH 値の限定条件の幅が広がっていることがわかる。

### 7) 精子数 × 運動率 × LH 値の積での解析

以上の成績をまとめる意味で、精子数、運動率および LH 値の 3 条件をそれぞれ変化させた時治療効果が有意となる条件を、より有意傾向のつよく出る H 群と P 群との比較で立体的にまとめたのが Fig. 13 である。

治療効果が有効となる条件として LH 値と運動率とではやや反比例的な関係が認められ、対象を運動率が 50% よりさらに低い、たとえば 30% 以下のものに限定すると、LH 値は 13.5 mIU/ml より高値の 15.0 mIU/ml までの症例でも p < 0.05 で有意の有効性があるという成績になっていた。そして精子数をより高度の乏精子症 10 × 10<sup>6</sup>/ml 以下に限定すると、運動率や LH の条件はさらにゆるみ、かなり広い範囲の症例で Methyl-B<sub>12</sub> の治療効果が、Placebo 投与群より有意の傾向ではあるが高いという結果になった。

20 × 10<sup>6</sup>/ml 以下の乏精子症症例の中で、治療効果が P 群に比して有意 (p < 0.05) になる対象は H 群の 22.2% になる。有意の傾向 (p < 0.1) を示すものまで

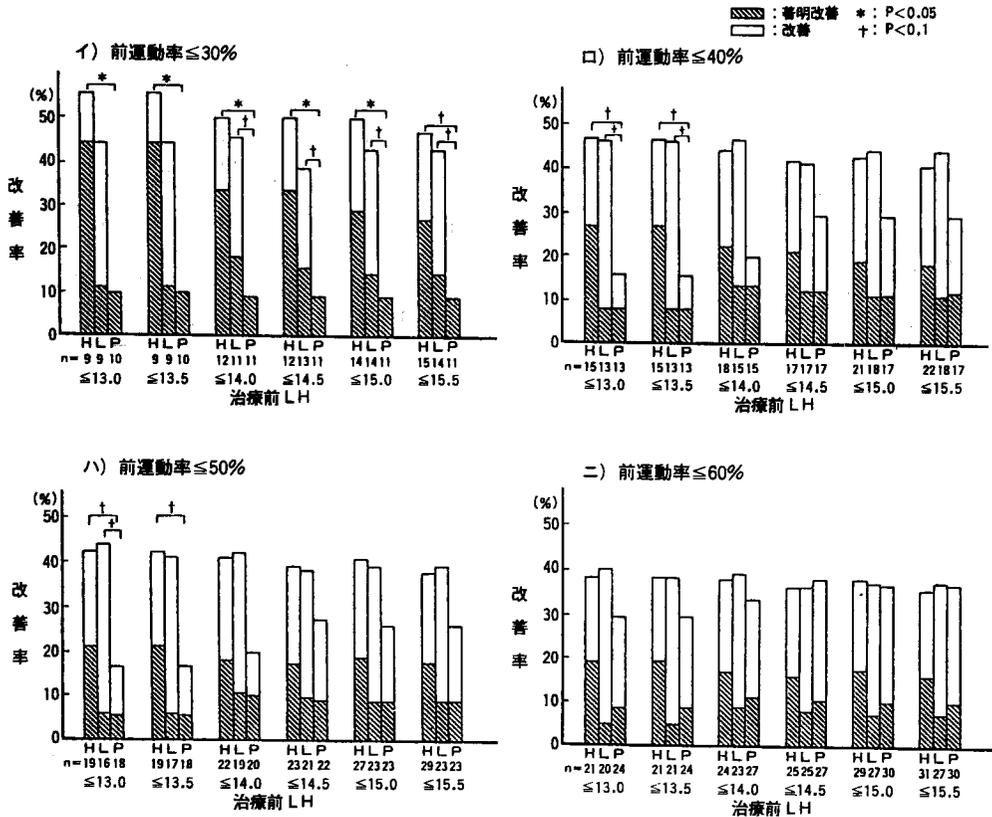


Fig. 10. 治療前 LH と精子数効果判定 (条件: 投与前精子数  $\leq 20 \times 10^6/\text{ml}$ )

含めると H 群の 39.7% がその中に入る。

さらに対象を  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の乏精子症に限ると、 $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下とした場合より有意になる LH や運動率の条件がゆるみ、かなり広範に有効域がひろがること示されている。その結果、治療効果が有意の傾向と出る背景因子をもつ群は  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例群の 69.4% が入ることになる。これを上記の  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の有効域に加えると、Fig. 13 に示すように LH と運動率からみた有効域はさらにひろがり、 $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の全症例数の 57.1% がこの有効域に入ることになる。

これらの結果から考えると、Methyl-B<sub>12</sub> は LH がほぼ正常範囲 (上限 13.5~15.5 mIU/ml) にあり、かつ運動率が 30~50% の範囲の局所的代謝障害性乏精子症において治療効果が明確に出ることが示唆された。

#### 8) 精子数 × 運動率 × FSH の積での検討

FSH は LH より治療効果への関連性が弱いようにみえたが、FSH についても前述の LH と同様な

検討を試みた。LH の場合に比して治療効果に関与している条件が少ないが、H 群と P 群間の比較でまとめたのが Fig. 14 である。FSH と運動率および精子数 3 者の積で有意の治療効果の出る条件を示しているが、精子数が  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例では P 群に比し有意に治療効果を認めた条件はなく、有意の傾向 ( $p < 0.1$ ) となるのは FSH 値 8.5 mIU/ml 以下で運動率 30% の群であり、これは  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例の 11% であった。

精子数が  $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例では有意 ( $p < 0.05$ ) となる症例は FSH 値 10.0 mIU/ml 以下なら運動率 70% 以下、FSH 値 11.0 mIU/ml 以下なら運動率 40% 以下でみられ、 $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例の 33.3% が有効域に入った。有意の傾向 ( $p < 0.1$ ) となると FSH 値 11.0 mIU/ml 以下、運動率 70% 以下が入り、 $10 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例の 38.9% が入った。

FSH と運動率の組み合わせからみた有効域に入るものは精子数  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の乏精子症群全体からみると、有意の傾向と出る範囲も含めてその症例群の

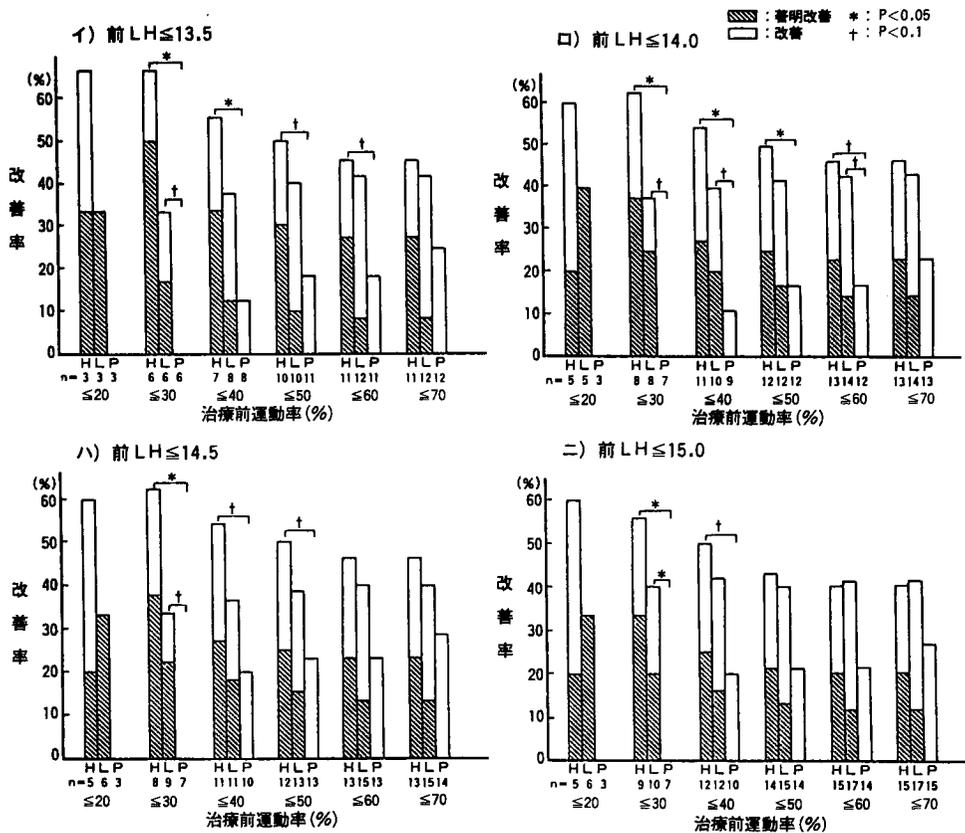


Fig. 11. 治療前運動率と精子数効果判定 (条件：投与前精子数 ≤ 10 × 10<sup>6</sup>/ml)

25.4%にあたる。

このように FSH 値もある程度治療効果に対し影響を与えているのは確かであるが、LH より影響が少ないことが示唆された。LH と FSH との間にはかなり高い相関性があることから、FSH の影響は LH の変化に付随したものと解釈できる。

9) LH 13.5 以下、精子数 20 × 10<sup>6</sup>/ml 以下、運動率 50% 以下の群での治療効果比較

WHO によると治療対象となる乏精子症は精子数 20 × 10<sup>6</sup>/ml 以下、運動率 60% 未満とされている。今回の種々のデータからは LH 値がほぼ正常上限以下で精子数 ≤ 20 × 10<sup>6</sup>/ml、運動率 ≤ 50% の群において治療効果が認められている。20 × 10<sup>6</sup>/ml 以下の乏精子症群の中でこの条件に入るものは全症例の 30.2% にあたる。ただ、精子数、運動率、LH のそれぞれの条件を少しずつ厳しくすると逆に他の条件がゆるい範囲でも治療効果がでることが明らかになった。これはちょうど WHO の条件にほぼ一致する乏精子症群が本薬剤で治療に有意に反応するということになる(運動

率 50% 以下で有意の傾向、30% 以下で有意)

そこでもっとも典型的な精子数 ≤ 20 × 10<sup>6</sup>/ml、運動率 ≤ 50%、LH ≤ 13.5 という条件の症例において、効果判定基準 (Table 3) により判定を行ったものを Table 9 に示した。

精子数効果判定は、H群において改善度 42.1% (19 例中 8 例)、L群 41.2% (17 例中 7 例) に対し、P 群では 16.7% (18 例中 3 例) と低く、危険率 p < 0.1 (U 検定) で H 群が P 群に有意に優れた傾向を示す成績となった。

〔精子数正常化率〕

治療による精子数の増加をより臨床的な立場から検討するため、治療前と治療後の精子数を比較し、乏精子症条件の 20 × 10<sup>6</sup>/ml 以上の正常値に回復改善した割合をまとめたのが Fig. 15 である。

精子数が 20 × 10<sup>6</sup>/ml 以上に上昇した症例 (正常化) をみると、H 群では 19 例中 8 例 (42%) に、L 群では 17 例中 7 例 (41%) に正常化が認められた。これに比し P 群では 17 例中わずか 1 例 (5.9%) にのみ改

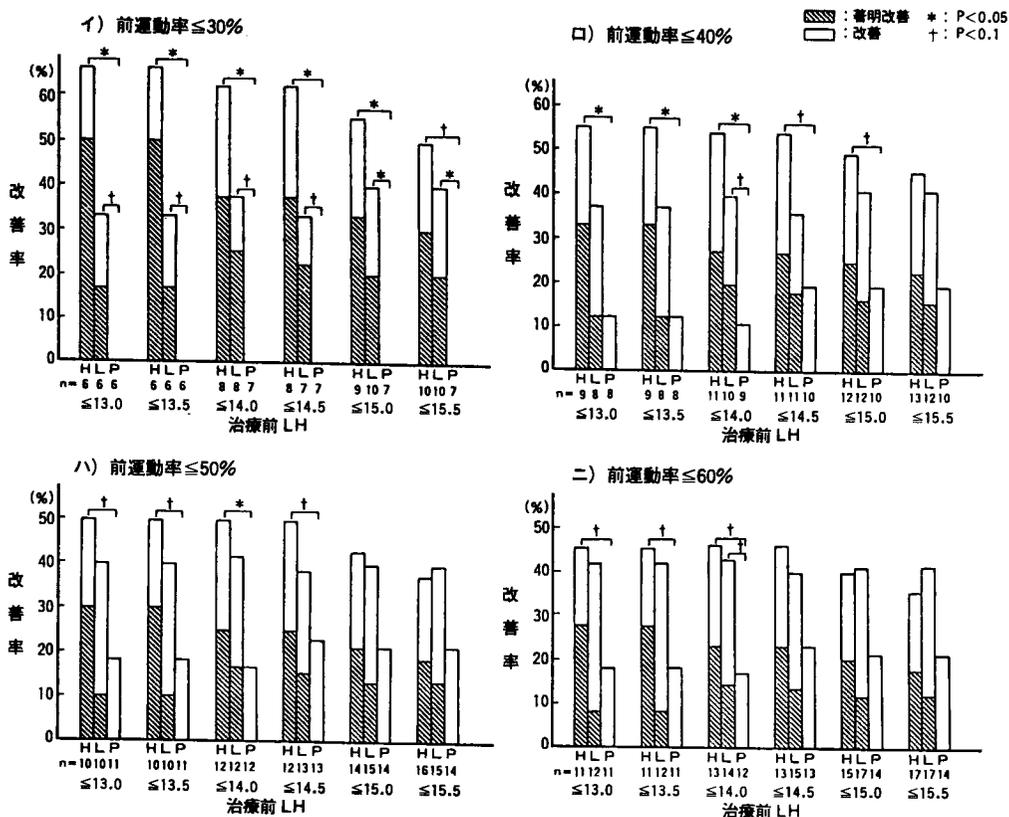


Fig. 12. 治療前 LH と精子数効果判定 (条件: 投与前精子数 ≤ 10 × 10<sup>3</sup>/ml)

善が認められ、 $\chi^2$  検定でH群, L群はともにP群に比し有意 (p < 0.05) の治療効果を示していた。正常化率でみると薬剤の有意性がより明確に示されている。

〔経時的精子数変化〕

このような薬剤の治療効果が薬剤投与開始後どの時期から出現するかを経時的に検討するため、投与前後の精子数の増減をまとめたのが Fig. 16 である。図にみられるごとく、LH ≤ 13.5 mIU/ml, 運動率 ≤ 50% という条件下では各群とも前値がほぼ 10 × 10<sup>6</sup>/ml 前後である。P群は治療経過中ほとんど変動はみられない。しかし、Methyl-B<sub>12</sub> 投与群では12週目においてL群で 17 × 10<sup>6</sup>/ml, H群で 19.75 × 10<sup>6</sup>/ml と有意の精子数改善 (L群 p < 0.05, H群 p < 0.01) を認めた。とくにH群が前値の2倍弱になり、平均値でも正常値の 20 × 10<sup>6</sup>/ml にはほぼ達するほどの改善をみていることは注目すべきことと考えている。

〔経時的運動精子数および正常精子数変化〕

次に本条件下における運動精子数について同様の検

討を行ったのが Fig. 17 である。

また奇形精子を除く形態が正常な精子、すなわち正常精子数で検討したのが Fig. 18 である。Fig. 15 にみられた薬剤投与効果が、運動精子数および正常精子数でより著明にみられていることは臨床上興味ある所見と考えられる。

〔運動率効果判定〕

前述した条件 (精子数 ≤ 20 × 10<sup>6</sup>/ml, 運動率 ≤ 50%, LH ≤ 13.5) で運動率に対する効果判定を Table 10 に示したが、群間に有意な差はみられなかった。

〔全般改善度〕

精子数および運動率から治療効果を判定した全般改善度は、やや改善以上がH群で73.7%, L群で52.9%, P群38.9%とH群, P群において p < 0.1 で有意の傾向が見られた (Table 10)。

同時に悪化例がH群5.3%, L群11.8%, P群22.2%と改善度判定とは逆にP群が、有意ではないが高い悪化率を示しているのは興味ある点である。

10) 副作用

20=精子数 $\leq 20 \times 10^6 / ml$   
 10=精子数 $\leq 10 \times 10^6 / ml$

(mIU/ml)

LH 運動率 (%)	13.0	13.5	14.0	14.5	15.0	15.5	16.0	16.5
30	10 P<0.05 20 P<0.05	10 P=0.08 20 P=0.09	10 P=0.07	10 P=0.07				
40	10 P<0.05 20 P=0.06	10 P<0.05 20 P=0.06	10 P<0.05	10 P=0.06	10 P=0.08	N. S.	N. S.	N. S.
50	10 P=0.07 20 P=0.07	10 P=0.07 20 P=0.07	10 P<0.05	10 P=0.08	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
60	10 P=0.09	10 P=0.09	10 P=0.07	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.	N. S.
70	10 P=0.09	N. S.	N. S.	N. S.				

治療効果が期待できる対象

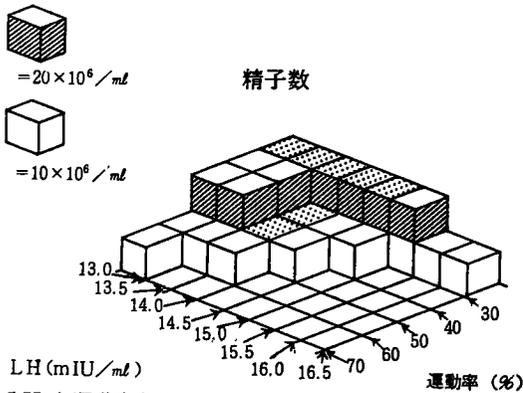


Fig. 13. LH と運動率条件からみた治療効果が期待できる対象

本薬剤による治療期間中の副作用を Table 11 に示したが、重篤な臨床的副作用は認められなかった。

次に臨床検査値について投与前後で検査しえた症例についてまとめたのが Table 12 である。ほとんどの検査項目について特記すべき変動は認められなかった。

それらの所見をもとに主治医が判定した概括安全度は危険率  $p < 0.1$  でむしろ P 群に副作用出現率が高いとの結果となり、少なくとも本剤の安全性に問題はないと判定された (Table 13)。

(Table 4, 7, 12, 13, Fig. 3 はコントローラー委員会, Table 8~10, Fig. 4~18 は判定委員会の依頼によりエーザイ (株) にて集計・解析を行った。)

考 察

男子不妊症の治療はホルモン療法と非ホルモン療法

に分けることができるが、これらの治療成績については報告によりさまざまである。ことに非ホルモン療法については治療効果や臨床上的有用性に関して以前から議論のあるところであった。

このように議論が分かれる原因のひとつは、男子不妊症の病因そのものが複雑多岐にわたっているので、すべての男子不妊症をある一種の治療薬で治療してもなかなか効果があがらず、このことがさまざまな結果を生む原因になっていると考えられる。しかし、もうひとつの原因としては、男子不妊症の治療効果に関する報告で control 群をおいた比較試験がほとんど行われていないことも評価を確立しえない原因になっている。

そこで今回われわれは Placebo 投与群を含めた二重盲検比較試験により薬剤の効果を検討した。

その結果まず注目されたことは Placebo 投与群に

20=精子数 $\leq 20 \times 10^6/ml$

10=精子数 $\leq 10 \times 10^6/ml$

		(mIU/ml)							
FSH	運動率 (%)	8.0	8.5	9.0	9.5	10.0	10.5	11.0	11.5
30	10	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	N.S.
	20	P=0.06	P=0.06						
40	10	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P=0.06	P<0.05	N.S.
	20								
50	10	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P=0.06	P=0.06	N.S.	N.S.	N.S.
	20								
60	10	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P=0.06	P<0.1	N.S.
	20								
70	10	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P<0.05	P=0.06	P<0.1	N.S.
	20								

治療効果が期待できる対象

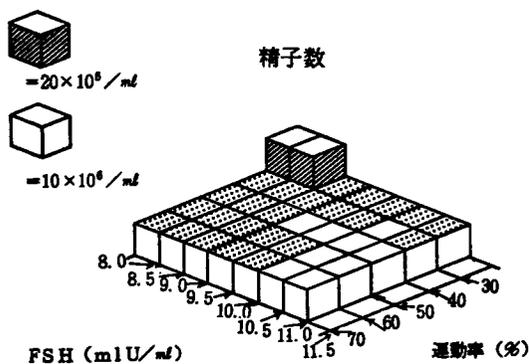


Fig. 14. FSH と運動率条件からみた治療効果が期待できる対象

Table 9. 治療前精子数 $\leq 20 \times 10^6/ml$ , 前運動率 $\leq 50\%$ , 前 LH $\leq 13.5$  群の治療成績  
精子数効果判定

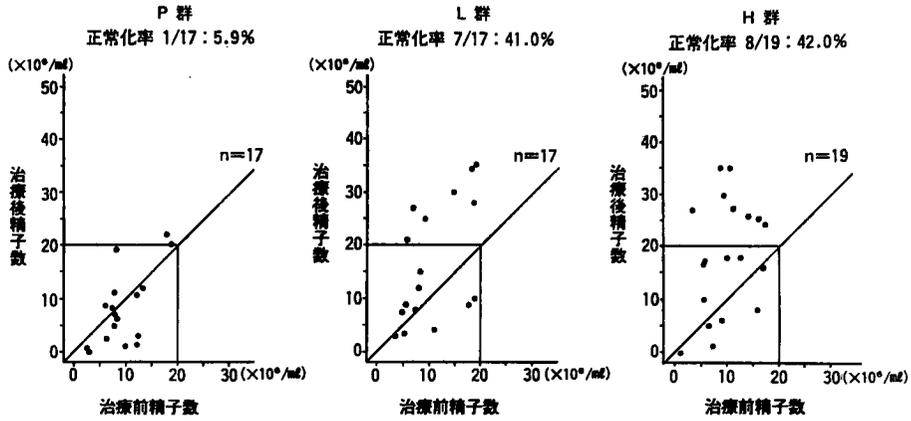
評価 群	著明 改善	改善	不変	悪化	判定 不能	合計	累積改善率 (%)			悪化 率 %	検 定 結 果		
							0 20 40 60 80 100				U 検 定	Z <sup>2</sup> 検 定	
							著明 改善 以上	改善 以上				著明 改善 以上	改善 以上
H	4	4	11	0	0	19	21.1	42.1	0.0	H>P +	N.S.	N.S.	N.S.
L	1	6	10	0	0	17	5.9	41.2	0.0				
P	1	2	14	1	0	18	5.6	16.7	5.6				

+ : P<0.1

おいても検査慣れ, たとえば精液採取の熟練化などにより治療経過中にあたかも改善効果が認められるかのような所見が得られたことである. Fig. 5 に示すごとく精子数  $20 \times 10^6/ml$  以下の群で Placebo でも投

与12週で有意 ( $p < 0.05$ ) の精子数増加が証明されているのである. これはきわめてきびしい事実を提示しており, 微妙な精液採取という臨床検査では治療効果を判定するには, 必ず Placebo 群を置いた二重盲検法

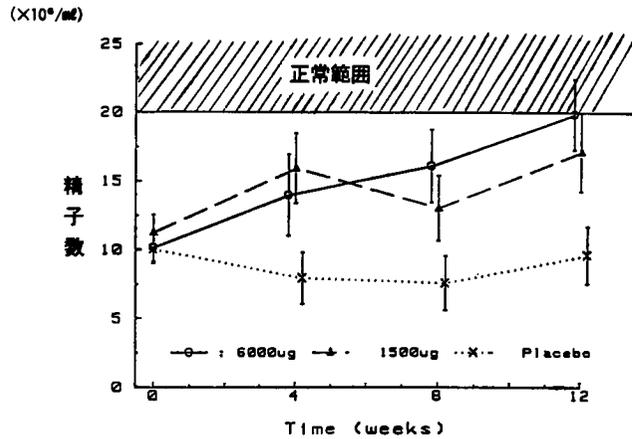
(条件: 精子数  $\leq 20 \times 10^6/ml$ , 運動率  $\leq 50\%$ , LH  $\leq 13.5$ )



$\chi^2$ 検定 (正常化率): H > P (P < 0.05), L > P (P < 0.05)

Fig. 15. 治療前後の精子数の正常化率

(投与前 LH  $\leq 13.5$ , 前精子数  $\leq 20 \times 10^6/ml$ , 前運動率  $\leq 50\%$ )



例数 H	21	17	16	14
L	19	14	18	16
P	19	16	12	12
Wilcoxon 検定 (群間比較)	N.S.	* L > P	* H > P	* H > P + L > P

+ : P < 0.1 \* : P < 0.05

増減の平均 (投与後 - 投与前) ( $\times 10^6/ml$ )	群	投与前	4 週	8 週	12 週
	H	10.15 $\pm$ 1.02	13.96 $\pm$ 2.96 N.S.	16.04 $\pm$ 2.64 N.S.	19.75 $\pm$ 2.57 P < 0.01
	L	11.25 $\pm$ 1.30	15.90 $\pm$ 2.53 N.S.	12.98 $\pm$ 2.36 N.S.	17.04 $\pm$ 2.86 P < 0.05
	P	10.02 $\pm$ 1.03	7.91 $\pm$ 1.88 N.S.	7.54 $\pm$ 1.98 N.S.	9.56 $\pm$ 2.08 N.S.

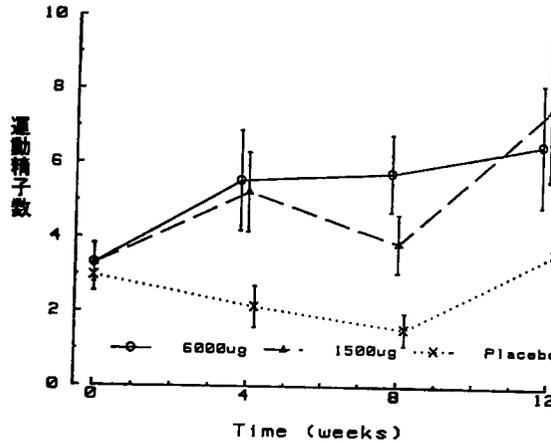
MEAN  $\pm$  S.E.

検定: Wilcoxon 検定

H : 6000 $\mu$ g L : 1500 $\mu$ g P : Placebo

Fig. 16. 治療後の精子数の経時的変化

( $\times 10^6/ml$ ) (投与前 LH $\leq 13.5$ , 前精子数 $\leq 20 \times 10^6/ml$ , 前運動率 $\leq 50\%$ )



例数 H	21	17	16	14
L	19	14	18	16
P	19	16	12	12
Wilcoxon 検定 (群間比較)	N.S.	+H>P *L>P	**H>P *L>P	N.S.

+: P<0.1 \* : P<0.05 \*\* : P<0.01

増減の平均 (投与後-投与前) ( $\times 10^6/ml$ )	群	投与前	4 週	8 週	12 週
	H	3.31 $\pm$ 0.53	5.54 $\pm$ 1.35 N.S.	5.76 $\pm$ 1.04 P<0.01	6.55 $\pm$ 1.64 P<0.05
L	3.30 $\pm$ 0.52	5.23 $\pm$ 1.07 N.S.	3.87 $\pm$ 0.79 N.S.	7.50 $\pm$ 1.90 P<0.05	
P	2.97 $\pm$ 0.43	2.15 $\pm$ 0.56 N.S.	1.55 $\pm$ 0.44 P<0.05	3.64 $\pm$ 1.29 N.S.	

MEAN $\pm$ S.E. H: 6000 $\mu$ g L: 1500 $\mu$ g P: Placebo  
検定: Wilcoxon 検定

Fig. 17. 治療後の運動精子数の経時的変化

による比較試験を行わなければ, 薬剤の有効性を正確に証明出来ないことが明らかになったといえよう。

さて, 乏精子症に対するホルモン製剤にはゴナドトロピン注射剤, テストステロン剤および下垂体性ゴナドトロピン分泌促進剤(クロミフェン)の3群に大別できる。

理論的にはゴナドトロピン分泌低下例にはゴナドトロピン製剤の治療が有効と考えられるが, 現実的な問題として注射を週2回長期間継続することは患者の社会活動から考え困難なことが多く, 十分なコンプライアンスのもとに効果を検討することは容易でない。そのため, 臨床効果も十分に検討されているとはいえない<sup>5,6)</sup>。

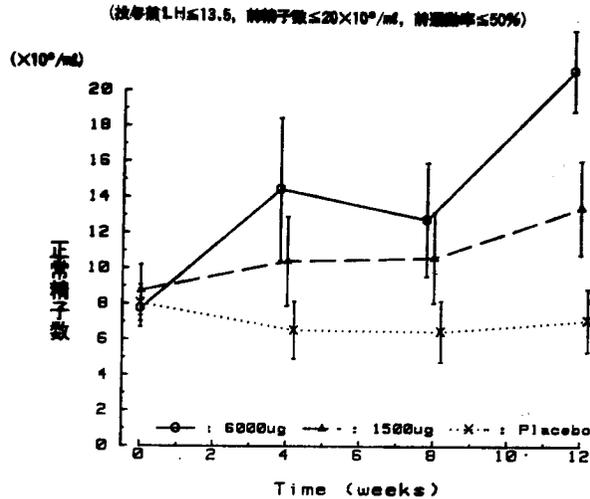
またテストステロン製剤を用いた rebound 効果による臨床成績も必ずしも有効でなく, ときに投与方法の過誤による精子数抑制後の rebound 性上昇をみないといった例もあり, 良好な治療法として評価は確立

していない<sup>7,8)</sup>。

そのため現在では経口投与可能な clomiphene citrate が一般に使用されている。しかし, Paulsen<sup>9)</sup>によれば治療前の FSH が正常域 (10.8 mIU/ml $\pm$  2SD 上限 18.9 mIU/ml) 以上と高い例 (Primary germinal hypofertility 群) では FSH 正常群 (Pregerminal hypofertility) に比較して治療効果が著しく劣ると報告しており, 治療前 FSH 値による症例選別の必要性が示唆されている。

一方, 非ホルモン製剤による治療も過去各種薬剤で検討が行われているが, 現在までのところ二重盲比較試験により治療成績を厳密に検討した報告は少ない<sup>10-12)</sup>。

Shill<sup>10)</sup> はカリクレインの乏精子症 (精子数  $\leq 40 \times 10^6/ml$ ) に対する二重盲比較試験で 600 Unit/day, 7週投与で精子数および運動率の有意な増加を認めたと報告しているが, その他の薬剤で二重盲比較試験



例数 H	14	11	11	7
L	14	9	13	11
P	18	16	11	12
Wilcoxon 検定 (群間比較)	N.S.	+H>P	N.S.	**H>P +H>L +L>P

+ : P<0.1    \*\*: P<0.01

増減の平均 (投与後-投与前) (×10 <sup>6</sup> /ml)	群	投与前	4週	8週	12週
	H	7.75±1.04	14.47±4.04 N.S.	12.80±3.21 N.S.	21.26±2.30 P<0.05
	L	8.77±1.43	10.41±2.52 N.S.	10.64±2.57 N.S.	13.48±2.66 P<0.05
	P	8.04±1.04	6.52±1.61 N.S.	6.46±1.72 N.S.	7.09±1.78 N.S.

MEAN ± S. E.    H : 6000μg    L : 1500μg    P : Placebo  
検定 : Wilcoxon 検定

Fig. 18. 治療後の正常精子数の経時的変化

で有意な成績をえた報告はない。

乏精子症が発生する機序には、睾丸内の精子発生機序を動かす Androgen の不足、または精子の栄養を支配する Sertoli 細胞自身の内分泌性によらない代謝機能障害が考えられる。

しかし、Sertoli 細胞機能障害が高度となれば当然の結果として FSH 分泌上昇がおり、また Leydig 細胞の分泌障害が高度となれば LH の分泌が上昇する訳である。そして、そのような feedback 機序の変化をおこすほどの機能障害が睾丸組織内 Sertoli 細胞や Leydig 細胞に起った症例では治療による改善は非常に困難と考えられる。Paulson らは前述のように FSH 高値の Primary germinal hypofertility 例ではクロミフェンの治療効果が悪いことを報告している。

また LH が上昇している不妊症は吉田らにより精細管内テストステロン濃度が低下していると報告され

ており<sup>13)</sup>、テストステロン低下は当然 Spermatogenesis の低下にむすびつく訳である。今回のわれわれのデータでも LH 値の上昇をみるような症例では治療効果がみられないという結果になった。このような知見から考えると、LH の上昇をみない程度の軽微な局在的精子発生障害例に Methyl-B<sub>12</sub> の代謝促進効果が期待できると考えられる。

木村ら<sup>2)</sup>は adriamycin 投与で作成した実験的精巣障害ラットに Methyl-B<sub>12</sub> を投与し、精子発生能の回復度からその作用機序が DNA 合成を介することを示唆した。また、山川ら<sup>14)</sup>は adriamycin 精巣障害ラットにおいてフローサイトメトリー法による DNA 分画の測定を行い、Methyl-B<sub>12</sub> が 1c spermatid 分画を増加させることを認めた。押尾ら<sup>3)</sup>は同じく adriamycin 精巣障害マウスに Methyl-B<sub>12</sub> を投与し、精子数、精子運動率、運動精子数、精細管直径が用量依存的に改善し、さらに運動性良好な成熟精子

Table 10. 治療前精子数 $\leq 20 \times 10^6/ml$ , 前運動率 $\leq 50\%$ , 前 LH $\leq 13.5$  群の治療成績  
運動率効果判定

評価 群	著明 改善	改善	不変	悪化	判定 不能	合計	累積改善率(%)					累積改善率 (%)		悪化 率 %	検 定 結 果				
							0	20	40	60	80	100	著明 改善 以上		改善 以上	U 検 定	$\chi^2$ 検 定		
																	著明 改善 以上	改善 以上	悪化
H	5	4	4	6	0	19						26.3	47.4	31.6					
L	5	2	5	5	0	17						29.4	41.2	29.4	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.	
P	4	2	5	6	0	17						23.5	35.3	35.3					

全般改善度

評価 群	著明 改善	改善	やや 改善	不変	悪化	判定 不能	合計	累積改善率(%)					累積改善率 (%)			悪化 率 %	検 定 結 果					
								0	20	40	60	80	100	著明 改善 以上	改善 以上		やや 改善 以上	U 検 定	$\chi^2$ 検 定			
																			著明 改善 以上	改善 以上	やや 改善 以上	悪化
H	1	3	10	4	1	0	19						5.3	21.1	73.7	5.3	N.S.	N.S.	N.S.	H>P	N.S.	
L	2	4	3	6	2	0	17						11.8	35.3	52.9	11.8				+		
P	1	3	3	7	4	0	18						5.6	22.2	38.9	22.2						

+ : P<0.1

Table 11. 副作用発現症例

薬剤	組	番号	年齢	副作用の内容	程 度	発現日	処置・経過	本剤との 因果関係	担 当 医 コ イ ン ト
H	32-4	35	35	胃がつかえる感じがする	軽症度	8週後	NGD 3 g 投与 発現14日目に 軽快	関連ないともい えない	軽微の症状で、薬との関連性は不 明
H	40-3	33	33	上眼瞼のケイレン	軽症度	3週後	投薬中止 軽快	関連ないらしい	服用を中止することにより自然に 消失す
P	40-5	36	36	全身の発疹	中等度	2週後	投薬中止 発現7日目に 消失す	多分関連あり	服用を中止し、抗アレルギー剤 投与により改善す
P	52-2	38	38	鼻出血	中等度	1週後	投薬中止 中止後3日目に 消失す	多分関連あり	内服後1週後より鼻の不快感あり 軽度よくと血液が付着する程度の 鼻出血あり、そのまま2週内服を 続けたが出血が同程度に続き3週 目に自分で内服中止、中止後3日 目から症状が消失した。9週目に 来院してこの話を聞き一応投薬中 止した
P	68-2	28	28	会陰部に硬結がふれる	軽症度	5週後	投薬中止 アロベン、オノ プロン、ノイ エルを投与 発現12日目に 軽快	多分関連あり	服用5週目頃より会陰部に硬結が 出現 投薬中止により徐々に改善みられ るも、開始8週後より来院せず、 消退は不明

も増加したことを報告している。

これらの実験結果から Methyl-B<sub>12</sub> の造精機能に対する作用は精子形成の過程における spermatogonia から preleptotene spermatocytes までの DNA 合成, pachytene spermatocytes の RNA 合成に関与する機能をより亢進させることにより精細胞の分裂と成熟が刺激されると推察される<sup>15,16)</sup>。

本剤を男子不妊症に投与した臨床検討でも、多くの施設で有効な成績をえたと報告がされており<sup>18-21)</sup>、われわれも多施設共同治験を行い乏精子症に対する Methyl-B<sub>12</sub> の治療効果を認めたので、今回多施設二

重盲検比較試験を実施した訳である。

ところで治療対象となる乏精子症の限界をいくらにすべきかは常に問題となってきたが、われわれは一応 trial の条件として  $40 \times 10^6/ml$  以下を対象とした。

男子不妊症診断基準としての精子数については、かつて Macomber ら (1929年) は  $60 \times 10^6/ml$  未満とされていたが、年とともに低い精子数がとられるようになり、Amelar ら (1973年) は  $40 \times 10^6/ml$ , Macleod ら (1951年) は  $20 \times 10^6/ml$  未満, Smith ら, Zukerman ら (1977年) はさらに  $10 \times 10^6/ml$  未満と報告している。また、一方 Van ら (1975年), Smith ら

Table 12. 臨床検査 (測定値の推移)

項 目	薬剤	投 与 前	投 与 後		投与前値からの変動(例数)				検 定			
			例数	Mean±S.E.	例数	Mean±S.E.	-	O	+	Total	Wilcoxon-test	sign-test
L (mIU/ml)	H	H	123	15.6±0.8	87	15.3±0.8	45	0	42	87	N.S.	N.S.
		L	121	14.5±0.5	93	14.2±0.6	49	0	43	92	N.S.	N.S.
		P	123	14.5±0.6	96	15.0±0.7	48	2	46	96	N.S.	N.S.
F (mIU/ml)	S	H	123	11.1±0.6	87	11.2±0.8	45	1	41	87	N.S.	N.S.
		L	121	10.4±0.6	93	10.6±0.7	47	3	42	92	N.S.	N.S.
		P	123	10.5±0.5	96	10.8±0.7	53	2	39	94	N.S.	N.S.
テストステロン (ng/ml)	H	H	123	538.0±17.6	87	518.1±20.9	44	0	43	87	N.S.	N.S.
		L	121	510.0±17.7	93	491.3±18.7	44	1	47	92	N.S.	N.S.
		P	123	511.6±16.3	95	473.8±17.0	53	2	39	94	N.S.	N.S.
赤 血 球 数 (×10 <sup>4</sup> /ml)	H	H	100	494.6±3.5	83	493.5±3.9	36	0	43	79	N.S.	N.S.
		L	90	493.8±3.9	78	493.0±4.6	40	1	29	70	N.S.	N.S.
		P	94	485.9±4.4	90	486.5±4.3	38	0	43	81	N.S.	N.S.
白 血 球 数 ( /ml)	H	H	100	6004.0±158.4	83	6053.0±200.6	38	2	39	79	N.S.	N.S.
		L	90	5988.9±140.4	78	5988.5±161.1	32	3	35	70	N.S.	N.S.
		P	94	6366.0±169.1	89	6194.4±161.7	42	3	35	80	N.S.	N.S.
ヘモグロビン量 (g/ml)	H	H	100	15.2±0.1	83	15.2±0.1	37	6	36	79	N.S.	N.S.
		L	90	15.2±0.1	78	15.2±0.1	25	6	39	70	N.S.	N.S.
		P	94	15.1±0.1	90	15.2±0.1	36	1	44	81	N.S.	N.S.
ヘマトクリット値 (%)	H	H	100	45.1±0.3	83	45.2±0.3	36	0	43	79	N.S.	N.S.
		L	90	44.9±0.4	78	45.2±0.4	35	1	34	70	N.S.	N.S.
		P	94	44.5±0.5	90	44.8±0.4	28	5	48	81	N.S.	*
G O T	H	H	104	20.4±1.3	87	21.0±1.4	34	6	43	83	N.S.	N.S.
		L	103	22.1±2.9	86	19.6±0.9	29	9	44	82	+	N.S.
		P	107	19.7±0.7	97	19.0±0.8	41	9	41	91	N.S.	N.S.
G P T	H	H	104	22.5±2.4	87	24.0±3.8	44	5	34	83	N.S.	N.S.
		L	103	21.3±1.6	86	20.9±1.7	29	9	44	82	N.S.	N.S.
		P	106	20.0±1.2	97	21.2±1.5	36	8	46	90	+	N.S.
A I - P (KA)	H	H	19	6.4±0.4	14	6.8±0.5	8	1	5	14	N.S.	N.S.
		L	19	6.5±0.3	16	6.6±0.3	12	0	4	16	N.S.	+
		P	16	6.4±0.3	15	6.5±0.4	5	0	8	13	N.S.	N.S.
A I - P (IU)	H	H	74	92.7±4.5	63	89.7±4.1	29	4	26	59	N.S.	N.S.
		L	72	96.8±5.1	59	91.3±4.5	26	2	26	54	N.S.	N.S.
		P	78	91.8±3.9	70	87.5±3.9	30	2	34	66	N.S.	N.S.
A I - P (BL)	H	H	11	2.7±0.5	10	2.8±0.5	4	3	3	10	N.S.	N.S.
		L	11	2.9±0.6	10	2.9±0.6	7	1	2	10	+	N.S.
		P	12	2.9±0.6	10	2.6±0.6	5	1	4	10	N.S.	N.S.
L D H	H	H	104	217.2±7.7	87	223.7±8.6	31	0	52	83	+	*
		L	100	226.9±9.5	83	235.8±9.1	34	0	45	79	N.S.	N.S.
		P	107	228.2±8.5	95	216.5±8.5	50	2	37	89	N.S.	N.S.
B U N	H	H	103	14.2±0.3	87	14.3±0.3	35	11	36	82	N.S.	N.S.
		L	102	14.4±0.3	85	14.3±0.3	40	8	33	81	N.S.	N.S.
		P	107	15.0±0.7	97	15.1±0.9	40	12	39	91	N.S.	N.S.
血清クレアチニン (mg/dl)	H	H	104	1.0±0.0	87	1.0±0.0	32	22	29	83	N.S.	N.S.
		L	102	1.0±0.0	85	1.0±0.0	27	17	37	81	N.S.	N.S.
		P	106	1.1±0.1	97	1.1±0.1	32	28	31	91	N.S.	N.S.

N.S.:有意差なし +: P&lt;0.1 \*: P&lt;0.05

(1977年), Rodriguez-Rigau (1987年) は  $1 \times 10^6/\text{ml}$  未満での妊娠例を報告している。

このような流れの中で最近 WHO は精液所見が2カ月以内に行った精液検査で、精子数がいずれも  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下、精子運動率60%未満である症例を乏精子症として定義し、治療対象としている (Belsey

et. al. 1980年)<sup>22</sup>。

われわれの今回の個人別精子数の変動幅を検討したところでは投与前の平均精子数  $>20 \times 10^6/\text{ml}$  の場合は変動幅がかなり大きいことが明らかになり、 $20 \times 10^6/\text{ml}$  以上の変動を示すものも少なかった。この変動幅は薬剤治療効果による薬効を相殺するに十分な

Table 13. 概 括 安 全 度

評価 群	副作用 なし	軽度の 副作用	中等度の 副作用	高度の 副作用	合 計	副作用 発現%	検 定 結 果	
							U検定	χ <sup>2</sup> 検定
H	123 (98.4)	2 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	125 (100)	1.6		
L	124 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	124 (100)	0	L > P +	N.S.
P	123 (97.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	2 (1.6)	126 (100)	2.4		

+ : P &lt; 0.1

ほどの変動であり、精子数が  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以上の場合の治療効果を正確に検討することはあまり適当でなく、成績が一定しないきらいがある。しかも  $20 \times 10^6/\text{ml} \sim 40 \times 10^6/\text{ml}$  は正常の変動域でもある可能性が高い。

その事実が、とりもなおさず WHO の乏精子症の判定基準となったともいえる訳である。

そこで、 $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下を乏精子症として、その症例群における Methyl-B<sub>12</sub> の治療効果を検討してみると運動率50%以下のもので、ゴナドトロピン（ことに LH）が正常値内に迫る症例群が本剤の治療に反応することが明らかになった。

ちなみに成人男子の血中 FSH および LH の正常範囲を平均  $\pm 1\text{SD}$  と規定すると熊本ら<sup>23)</sup>の検討では FSH  $5.3 \pm 2.0 \text{ mIU/ml}$ , LH  $10.5 \pm 3.2 \text{ mIU/ml}$  であった。〔平均  $\pm 2\text{SD}$ 〕の範囲になると、episodic secretion による変動が高い異常高値群も単回検査の場合、この範囲に入ってきていることも少ない訳で正常群をやや厳格にとると〔平均  $\pm 1\text{SD}$ 〕群に限定せざるを得ない。

精子数  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の乏精子症で Methyl-B<sub>12</sub> 6000  $\mu\text{g}$  投与で Placebo 群に比し有意に改善するものは、Fig. 13 に示されるごとくその症例群の22%、有意の傾向まで含めると57.1%に改善がみられている。

なお、副作用についてはこのような多数の症例で検討したにもかかわらず重篤なものは1例もなく、通常男子不妊症には3カ月以上にわたって薬剤投与が行われるが、本剤は十分長期投与に耐えうる安全性の高い薬剤であることが確認された。

われわれのトライアルは先に行ったオープントライアルの成績を二重盲検比較試験を用いて厳密に評価し、本剤の乏精子症治療剤としての有用性と臨床効果のえられる条件を設定しえたと考えらる。

## 結 語

男子不妊症に対する Methyl-B<sub>12</sub> の有用性を25施設

参加のもとに、6000  $\mu\text{g}/\text{日}$  投与群、1500  $\mu\text{g}/\text{日}$  投与群、Placebo 投与群の12週間投与による二重盲検比較試験により検討し、以下の結果を得た。

1. 解析対象症例は6000  $\mu\text{g}/\text{日}$  投与群125例、1500  $\mu\text{g}/\text{日}$  投与群124例、Placebo 投与群126例、計375例であり、背景因子は3群間に差を認めなかった。

2. 全症例では精子数、運動率に対する効果は3群間に有意の差は認めなかった。

3. しかし、治療前の2回以上の検査で平均精子数が  $20 \times 10^6/\text{ml}$  より大きい症例では変動幅が大きく、それが治療効果を大幅に上廻る可能性があること、最近 WHO で治療対象となる乏精子症を精子数  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下と規定したことから、 $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の症例について治療効果の検討を試みた。

$20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の群でかつ運動率50%以下、LH 13.5 mIU/ml 以下の正常範囲にとどまる症例群では、精子数の正常化した症例が Placebo 群に比して6000  $\mu\text{g}$  群、1500  $\mu\text{g}$  群で有意 ( $p < 0.05$ ) に多く認められた。

これはこの条件に該当する  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下の乏精子症群の30.2%の症例にあたった。

さらに精子発生障害度を規定する精子数、運動率、および LH 値の3パラメーターを変化させながら治療効果が有効となる条件を検討したところ、1つの条件を変化させるとそれにつれて他の条件も変動を示すため、治療効果を期待しうる条件群は上述の3条件に合致したものよりややひろがり、乏精子症例の26.9%にあたるものがさらに有効域に入り、計57.1%の症例で治療効果が期待できる結果となった。

4. 本剤投与による重篤な副作用は認めず、安全性の高い薬剤であることが確認された。

5. 以上から Methyl-B<sub>12</sub> とくに6000  $\mu\text{g}/\text{日}$  投与は、WHO が規定した治療対象となる乏精子症条件に近い、精子数  $20 \times 10^6/\text{ml}$  以下、運動率50%以下の症例のうち、LH 13.5 mIU/ml 以下の正常範囲にある症例群において治療効果が期待できるものと考えらる。

Methyl-B<sub>12</sub> (Ea-0302) および Placebo 製剤はエーザイ株式会社から提供を受けた。

### 文 献

- 1) Sharp AA and Witts LJ: Seminal vitamin B<sub>12</sub> and sterility. *Lancet* 2: 779, 1962
- 2) 木村正一, 折笠精一: 制癌剤投与ラットの Spermatogenesis に対する Mecobalamin の効果. 基礎と臨床 18: 575, 1984
- 3) 押尾 茂, 毛利秀雄, 尾崎 覚, 大川 功, 田島鉄弥: 実験的精巣障害マウスの精巣機能に及ぼすメコバラミンの影響. 日不妊会誌 33: 174, 1988
- 4) 熊本悦明, 石神襲次, ほか: 男子不妊症に対する Methylcobalamin (Ea-0302) の多施設共同研究による臨床検討. 西日泌尿 50: 331, 1988
- 5) Sherins RJ: Clinical aspects of treatment of male infertility with gonadotropins (Mancini, R.E. and Martini, L., Eds) p. 545, Academic Press, 1974
- 6) 谷風三郎, 守殿貞夫: 特発性男性不妊症に対するゴナドトロピン治療. 日不妊会誌 23: 107, 1978
- 7) Charny CW and Gordon JA: Testosterone rebound therapy: A neglected modality. *Fertil Steril* 29: 64, 1978
- 8) Joel CA: The spermiogenetic rebound phenomenon and its clinical significance. *Fertil Steril* 11: 384, 1960
- 9) Paulson DF: Clomiphene citrate in the management of male hypofertility: Predictors, for treatment selection. *Fertil Steril* 28: 1226, 1977
- 10) Schill WB: Treatment of idiopathic oligozoospermia by kallikrein: Results of a double-blind study. *Arch Androl* 2: 163-170, 1979
- 11) 石神襲次, 守殿貞夫, 志田圭三, 百瀬剛一, 片山喬: 乏精子症におけるバナボナイト錠, テストステロンプロピオネート, プラセボの二重盲検試験. 臨床評価 5: 205, 1977
- 12) Pryor JP, Blandy JP, Evans P, Chaput DE, Saintonge DM, Vsherwood M: Controlled clinical trial of arginine for infertile men with oligozoospermia. *Br J Urol* 50: 47, 1978
- 13) Yoshida K, Joseph AL, Takahashi J, Stephen JW, Oshima H, Philip T: Studies of the human testis. XVI. Evaluation of Multiple Indexes of Testicular Function in Relation to Advanced Age, Idiopathic Oligospermia, Varicocele. *Fertil Steril* 38: 712, 1982
- 14) 山川弦一郎, 酒徳治三郎, 尾崎 覚, 田島鉄弥, 磯山理一郎, 林田英嗣, 山口政俊, 馬場良和, 原田宏行, 川井修一, 瀧原博史: 実験的ラット精巣 DNA 合成障害におよぼすメコバラミンの効果. 日本泌尿器科学会発表, 1987
- 15) 寺田雅生: 睾丸機能の研究 (IV) 精子発生不全睾丸の精細胞 DNA 合成能の研究. 日泌尿会誌 64: 949, 1973
- 16) Soderstrom KO: Characterization of RNA synthesis in mid-pachytene spermatocytes of the rat. *Exp Cell Res* 102: 237, 1976
- 17) 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, 1981
- 18) 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 Methylcobalamin (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) の使用経験. 泌尿紀要 30: 581, 1984
- 19) 岡田 弘, 藤沢正人, 岡本恭行, 岡 伸俊, 浜口毅樹, 羽間 稔, 松本 修, 守殿貞夫, 石神襲次: 乏精子症患者に対するメチルコバラミン (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) の臨床的検討. 日泌尿会誌 77: 701, 1986
- 20) 飯塚理八, 小林俊文, 末岡 浩, 小嶋 清, 兼子智, 藤井明和, 井上正人, 小林善宗, 広井正彦, 小田隆晴, 平山寿雄, 新井正夫, 中居光生, 巽英樹, 浜口 宏, 林 方也, 玉田太朗, 小沼誠一: Methyl-cobalamin (CH<sub>3</sub>-B<sub>12</sub>) の男子不妊症に対する投与成績. 産婦人科の世界 38: 171, 1986
- 21) 大橋輝久, 永井 敦, 入江 伸, 大橋洋三, 古川雅人, 山下良孝, 東條俊司, 武田克治, 大森弘之: 特発性男子不妊症に対する Methylcobalamin の検討. 日不妊会誌 32: 200, 1987
- 22) Belsey MA, Eliasson R, Callegos AH, Moghissi KS, Paulsen CA and Prasad MRN (eds.): *Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction*. Singapore, Press Concern, 1980
- 23) 熊本悦明, 丸田 浩: 成人男子の性機能関連ホルモンの正常値, 第60回日本内分泌学会総会発表, 1987

(1987年11月2日迅速掲載受付)