

男性不妊症に対する牛車腎気丸の効果

滋賀医科大学泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）

高山 秀則・小西 平・神波 照夫・若林 賢彦
渡辺 仁・林田 英資・友吉 唯夫

CLINICAL EFFECTS OF GOSHAJINKIGAN FOR MALE INFERTILITY

Hidenori TAKAYAMA, Taira KONISHI, Teruo KOUNAMI,
Yoshihiko WAKABAYASHI, Jin WATANABE,
Hideshi HAYASHIDA and Tadao TOMOYOSHI

From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science

(Director: Prof. T. Tomoyoshi)

No study has been reported of the effects of Goshajinkigan on male infertility.

Thirty infertile male patients were orally given Goshajinkigan at a daily dose of 5.0 g for three months or more.

Sixteen of these patients showed significant improvement in sperm motility. Ten cases showed effective increase in sperm count.

Only one patients became pregnant during the period of administration of this drug.

Laboratory examination showed no significant change in serum LH, serum FSH or prostaglandin E in seminal fluid.

These results suggest that administration of TSUMURA-Goshajinkigan is effective as therapy for male infertility, but how this drug may be involved in promoting fertility should be investigated in future.

Key words: Male infertility, Chinese drug therapy, Goshajinkigan

緒 言

原因不明のいわゆる特発性造精機能障害による男性不妊症に対する治療には確立されたものは現在のところなく、西洋医学的な薬物療法にも限界があり、今後の治療および治療薬が待たれる現状においては、漢方療法を応用することは有益なことと思われる。

近年、男性不妊症に対する漢方療法の有効性が、人参湯、八味地黄丸、補中益気湯などの使用により認められている。八味地黄丸の組成にゴシツ、シャゼンシの成分を加えた牛車腎気丸もさらに男性不妊症に対して有効であるのではないかと考えられ、特発性精巣造精障害による男性不妊30症例にツムラ牛車腎気丸の投与をおこない、ある程度の有効性を認めたので報告する。

研究方法および対象

滋賀医科大学病院泌尿器科を受診した男性不妊症例中、不妊期間が2年以上で、女性側に不妊原因の認められない夫婦のうち、精液所見にて精子無力症、乏精子症を呈した男性不妊と診断された30症例を対象とした (Table 1)。

これらの症例の内訳は精液所見において、精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上であるにもかかわらず精子運動率が40%以下の精子無力症3例、精子濃度 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以下の乏精子症27例である。投与方法は、牛車腎気丸 (本品 5.0 g 中、ジオウ 5.0 g, ゴシツ 3.0 g, サンシユ 3.0 g, サンヤク 3.0 g, シャゼンシ 3.0 g, タクシャ 3.0 g, ブクリョウ 3.0 g, ボタンピ 3.0 g, ケイヒ 1.0 g, 加工ブシ末 1.0 g の割合の混合生薬により

Table 1

Case No.	Age	Volume (ml)		Count ($\times 10^6/ml$)		Motility (%)		FSH (mIU/ml)		LH (mIU/ml)		PGE (n:ng/ml,p:pg/ml)	
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	28	7.0	7.5	<1	3	30	80	24.4	24.3	20.7	31.4	10170n	
2	30	2.0	2.5	2	6	50	70	13.1	11.3	22.0	23.7	1810n	
3	33	5.0	6.0	60	62	30	30	4.7	3.6	7.4	11.1		
4	36	2.5	2.8	35	36	40	35	15.9	17.7	18.8	16.4		
5	28	3.0	4.5	9	16	30	70	10.3	10.5	19.7	13.2		
6	29	5.0	5.0	4	4	60	80	34.1	38.4	31.0	27.6		
7	27	4.5	4.0	3	2	25	10	17.7	21.8	26.8	16.7		
8	35	6.0	5.5	5	6	20	50	24.0	14.5	18.7	11.1		
9	35	6.0	5.0	8	13	50	60	6.9	10.6	7.4	13.5	2938p	880n
10	32	3.0	3.0	8	12	25	20	11.3	11.8	6.8	21.8		
11	36	3.2	4.0	11	11	60	70	23.5	30.4	25.3	35.2	2983p	26750n
12	29	5.0	5.0	6	7	40	30	13.7	13.2	15.4	14.7		
13	29	5.0	4.0	9	7	15	20	5.6	6.0	13.5	14.5		
14	30	5.0	5.0	15	28	20	40	7.2	10.1	8.6	14.9		
15	32	4.0	4.5	6	10	50	50	4.3	8.5	17.6	11.8		
16	44	2.5	2.6	8	13	20	50	15.6	18.9	30.3	23.8	4662p	
17	36	4.2	4.0	<1	2	5	40	7.2	7.9	9.3	9.5	36065n	
18	37	6.0	6.5	10	13	40	50	17.2	20.2	28.4	24.4	1390p	1592n
19	29	3.0	4.0	<1	3	5	5	72.9	51.1	30.9	50.0	7632n	
20	41	3.0	3.0	9	20	80	80	16.1	18.3	13.7	15.6	12275n	
21	33	5.0	4.0	51	55	40	45	4.0	8.8	7.3	11.2	2400n	
22	30	5.0	4.0	18	24	50	60	11.1	12.3	14.8	18.1	1800n	7200n
23	28	3.5	4.0	28	48	70	70	10.8	11.1	17.9	12.6	11250n	
24	34	3.0	4.0	2	2	20	30	17.5	17.1	19.5	18.3	560n	7969n
25	33	5.0	5.5	13	18	60	60	21.9	20.8	20.5	19.5		
26	33	4.0	5.0	2	2	30	70	8.0	12.2	11.2	15.3		
27	32	4.5	4.0	24	40	70	70	8.9	9.3	18.1	12.0	16380n	
28	31	3.0	3.0	2	6	40	45	13.8	12.4	14.3	16.2	11460n	
29	35	6.0	6.2	45	142	40	90	9.7	8.4	15.1	12.3	2240n	
30	29	6.0	5.0	37	35	40	50	11.1	12.4	23.2	18.8	9050n	5293n

得た乾燥エキス粉末 2.0 g を含有) を 1 日 2 回, 1 回 2.5 g を食前に投与し, 投与期間は 3 カ月以上とした。また, 本剤投与前にはほかの薬物療法をおこなっていた症例では, 少なくとも 1 カ月間以上の休薬期間をおいて, 本剤の投与を開始した。

本剤の効果判定には, 投与前・後の精液検査にて精子量, 精子運動率, 精子数を指標とし, 亀井ら¹⁾による判定基準に基づき判定した。すなわち, 次のような効果判定をおこなった。

- 精液量; 著効: 2.0 ml 以上の増加
 有効: 1.0 ml 以上, 2.0 ml 未満の増加
 不変: 1.0 ml 未満の増減
 減少: 1.0 ml 以上の減少
- 運動率; 著効: 20%以上の増加
 有効: 10%以上, 20%未満の増加
 不変: 10%未満の増減

減少: 10%以上の減少

精子数; 著効: $1,000 \times 10^4/ml$ 以上の増加

有効: $500 \times 10^4/ml$ 以上, $1,000 \times 10^4/ml$ 未満の増加

不変: $500 \times 10^4/ml$ 未満の増減

減少: $500 \times 10^4/ml$ 以上の減少

精液検査は 5 日以上の禁欲期間後に施行し, 投与前は 2 回以上の測定値の平均値をとり, 投与後は原則として 3 カ月後の検査値をもって判定した。

なお, 本剤の作用機序についてはほとんどわかっていないので, 投与前後における血清 LH, FSH の測定をおこない, また一部の症例では精液中の prostaglandin E (PGE) の測定も試みた。PGE の測定は射精後 1~2 時間後の精液を 800 g/min 10 分間遠心後, 精漿を $-20^{\circ}C$ に凍結し, 北里バイオケミカル・ラボラトリーズによっておこなわれた。なお, 現在の

ところ 精液中の PGE の正常値も報告者により異なる状態なので、不妊を主訴に来院したが、精液検査にて精液量 3.0 ml 以上、精子濃度 $50 \times 10^6/\text{ml}$ 以上、運動率80%以上の正常所見を呈した精液（したがって妊孕性には正常とは言えないかも知れない）をコントロール群として PGE を測定した。

本剤投与による副作用については患者の訴え、あるいは問診によりチェックした。

結 果

症例および投与前後における検査値は Table 1 に示した。

1) 精液量の変化

著効は1例もなく、有効が1例あったのみで、ほかはすべて効果はみられなかった。

2) 運動率の変化

Table 2 に示すごとく、30 例中、著効9例、有効7例（有効率53%）で、投与前運動率20~60%のものに効果が認められ、運動率20%未満のものでも1例に著効例があった。投与前より悪化をきたした例も1例存在した。

3) 精子数の変化

Table 3 に示すごとく、30 例中、著効5例、有効5例で、計10例に効果が認められたが、20例（67%）には無効であった。投与前精子数が $10 \times 10^6/\text{ml}$ 以下では18例中4例（22%）の有効性しか認めないが、これ以上の精子数のものでは12例中6例（50%）に有効であり、投与前の精子数が多いものに対して反応性がよいことがわかった。

4) 妊娠例

症例27の1例のみに妊娠が成立した。この例では精子運動率は不変であったが、精子数において投与前 $24 \times 10^6/\text{ml}$ であったものが、3カ月後に $40 \times 10^6/\text{ml}$ と増加し、反応性が良好であったため投薬を続け、投与後6カ月に妊娠を認めた。

5) ホルモン値の変動

牛車腎気丸投与前後の血中 LH、FSH 値の測定をおこなった。その結果 LH は投与前の平均値は $17.8 \pm 1.30 \text{ mIU/ml}$ 、投与後は $18.5 \pm 1.55 \text{ mIU/ml}$ で、FSH は投与前 $15.4 \pm 2.32 \text{ mIU/ml}$ 、投与後 $15.8 \pm 1.78 \text{ mIU/ml}$ と有意の変動は認められなかった。

精液中の PGE を正常精液所見の6例に測定した結果は4,990~139,000 ng/ml（平均32,600 ng/ml）であった。不妊症例では16例において測定したが、1.4~36,065 ng/ml（平均6,978 ng/ml）と正常群に比し低値を示す傾向を認めたが、きわめてばらつきが大きく、また症例数も少ないので有意差については結論を出せない。

また、不妊症例中6例においては投与前後における PGE を測定したが、Table 1 にみるごとく投与後において増加の傾向を認めたが、ばらつきが大きく結論を出せなかった。

6) 副作用

2例において投与後、軽度の胸やけ、あるいは胃部不快感を訴え、1例に食欲亢進を認めたほかは副作用を思わせる訴えはみられなかった。

考 察

最近、泌尿器科領域においても各種漢方薬が使用されるようになってきたが、男性不妊症に対しても人参湯²⁻⁴⁾、八味地黄丸^{5,6)}、および両者の併用療法⁷⁻⁹⁾、補中益気湯¹⁰⁾の使用報告があり、その有効性が認められているが、牛車腎気丸の報告はまだみられない。牛車腎気丸は八味地黄丸の組成にゴシツ、シャゼンシの成分が加わったもので、その適応症には下腹痛、腰痛、しびれ、老人のかすみ目、かゆみ、排尿困難、むくみなどがあげられている。したがって、この薬剤の特異性男性不妊症に対する薬理学的作用およびその有効性

Table 2. Therapy effect on sperm motility

Motility (%)	No. of cases	Remarkably effective	Effective	No change	Decrease
0-19	3	1		2	
20-39	10	6	1	2	1
40-59	11	1	5	4	
60-79	5	1	1	4	
over 80	1			1	
Total	30	9	7	13	1

Table 3. Therapy effect on sperm count

Count ($\times 10^4/\text{ml}$)	No. of cases	Remarkably effective	Effective	No change	Decrease
under 1,000	18	1	3	14	0
1,000-2,000	5	1	2	2	0
over 2,000	7	3	0	4	0
Total	30	5	5	20	0

については不明であるが、八味地黄丸類似の作用があるものと考えられ、使用が試みられた。八味地黄丸は滋養強壯精作用のあること⁵⁾や、造精機能や精子運動能に影響のあることが報告されている。吉田⁶⁾は精子無力症や中等度乏精子症例に対して精子運動率や精子濃度に著明な改善を認め、高度乏精子症例にも改善例をみたと報告しており、三浦⁷⁾も精子濃度、精子運動率に有意の改善をみたと報告し、また、投与後の testosterone 値の有意の上昇をみたことから、八味地黄丸は精細管のみならず、間細胞にも影響をおよぼすのではないかと推察している。血清 LH, FSH に対する八味地黄丸の投与前後における測定結果では有意の変動は認められなかったとの報告⁸⁾があり、われわれの結果も同様であり、牛車腎気丸も血清 LH, FSH 値に影響を与えなかった。

精液中の prostaglandin (PG) は血清中含有量 50 ng/l に比し、きわめて高濃度に存在し、300~400 mg/l のオーダーであることが知られている¹¹⁾。しかし、PG と男性不妊との関係についてはあきらかではなく、精液中の PGE が正常に比し、不妊男性では有意に低値であるという報告¹¹⁻¹³⁾があるが、その解釈については不明である。また、精子の運動や代謝に関係しているともいわれているが¹⁴⁾、その機序についてはあきらかでない。われわれも精液中の PGE をコントロール群と不妊群において測定したが、両群においてかなりの測定値のばらつきがあり、不妊群において低値の傾向は認められたが、結論は出せない。また、牛車腎気丸投与前後における PGE の値は増加するもの、低下するものと一定の傾向を認めず、PGE への影響の判定はできなかった。PGE はある条件下では PGB に変化するともいわれ¹¹⁾、測定条件による検討も重要であると考えられた。

精液所見に対する薬物治療による効果判定には現在のところ、一定の基準がなく、報告者の結果とわれわれの結果とをそのまま比較することは問題があるが、自験例では精子運動率において53%の有効性を、精子数の増加において33%の有効性を認めた。また、精子運動率の有効性は投与前20~60%のものにもっとも効果的に認められ、精子数の増加は投与前 10×10^6 /ml 以上の症例に多く認められ、 10×10^6 /ml 未満の症例では有効症例は14例中4例(22%)と少なかった。治療の究極の目的はやはり自然妊娠の成立にあるので、自験例では1例に妊娠を認めたのみであるので、この目的に対して決して有効であったとは言いがたい。男性不妊症に対する薬物療法の効果は妊娠率という観点から未治療群よりもかならずしもすぐれていないとい

う報告^{15,16)}もあり、妊娠達成という意味において薬物療法は今後ますます改良される必要がある。

結 語

男性不妊症患者中、無力精子症3例、乏精子症27例の計30症例に対して牛車腎気丸を3カ月以上投与し、その臨床的效果を検討し、つぎのような結論を得た。

- 1) 精子運動率に対して53%の症例に有効性を認めた。
- 2) 精子数は33%に有効な増加を認め、ことに精子濃度 10×10^6 /ml 以上の症例に有効であった。
- 3) 妊娠成立は30例中1症例のみであった。
- 4) 臨床検査として血清 LH, FSH, 精液中 prostaglandin E を測定したが、本剤投与前後において有意の変動は認められなかった。
- 5) 牛車腎気丸は男性不妊症の治療薬剤として有効であり、使用する価値があると考えられる。しかし、作用機序については今後あきらかにされる必要がある。

文 献

- 1) 亀井 清・中村幸雄・吉村泰典・飯塚理八・村田高明：不妊領域における漢方薬療法による治験。産婦の世界 32：731~736, 1980
- 2) 志田圭三・島崎 淳・浦野悦郎：男子不妊症治療(第3報)一朝鮮人参有効成分粗エキス剤 パナボライドの造精促進効果について。日不妊会誌 16：166~173, 1971
- 3) 石神襄次・斉藤 博・守殿貞夫：男性不妊に対するパラボライドの治療効果について。日不妊会誌 16：381~385, 1971
- 4) 石神襄次：ニンジンの臨床応用：生理化学作用と関連して (1)乏精子症とニンジン。代謝 10：590~595, 1973
- 5) 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
- 6) 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：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。泌尿紀要 30：97~102, 1984
- 7) 亀井 清・中村幸雄・吉村泰典・飯塚理八・村田高明：不妊領域における漢方薬療法による治験。産婦の世界 32：731~736, 1980
- 8) 亀井 清：男性不妊：精液不良に対する人参湯と八味地黄丸の効果。産婦の世界 34：118~121, 1982

- 9) 西澤芳男：男性不妊症に対する漢方療法効果 1) 人参湯と八味地黄丸併用効果. 泌尿紀要 **30** : 265~273, 1984
- 10) 光川央郎・石川博夫・木村正一・折笠精一：男子不妊患者に対する補中益気湯の使用経験. 第27回日本不妊学会学術講演会, 1982
- 11) Svanborg K, Bygdeman M, Eneroth P and Bendvold E Quantification of prostaglandins in human seminal fluid, Prostaglandins **24** : 363~375, 1982
- 12) Bygdeman M, Fredricsson B, Svanborg K and Samuelson B : The relation between fertility and prostaglandin content of seminal fluid in man. Fertil Steril **21** : 622~629, 1970
- 13) Collier JG, Flower RL and Stanton SL : Seminal prostaglandins in infertile men. Fertil Steril **26** : 868~871, 1975
- 14) Kelly RW : Prostaglandin in semen; Their occurrence and possible physiological significance. Int J Androl **1** : 188~200. 1978
- 15) 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結果）. 泌尿紀要 **11** . 109~114, 1965
- 16) 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** : 55~62, 1983

(1984年6月7日迅速掲載受付)