

男子不妊症に対する八味地黄丸および人参湯の効果

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

奥山 明彦・並木 幹夫・園田 孝夫

健康保険組合大阪中央病院泌尿器科（部長：林 知厚）

林 知 厚

EFFECTS OF HACHIMIJIHOGAN AND NINJINTOH
ON FERTILITY IN MALES WITH STERILITY

Akihiko OKUYAMA, Mikio NAMIKI and Takao SONODA

*From the Department of Urology, Osaka University Medical School**(Professor: T. Sonoda)*

Tomoatsu HAYASHI

*From the Department of Urology, Kenkohoken-kumiai Osaka Chuou Hospital**(Chief: T. Hayashi)*

The effects of TSUMURA HACHIMIJIHOGAN (TJ-7) and TSUMURA NINJINTOH (TJ-32) on patients with the complaint of male sterility due to both or either oligozoospermia or asthenozoospermia were evaluated in comparison with the effects of clomiphene citrate.

TJ-7 was administered in 7.5 g doses three times a day for 4 months to 23 patients with oligozoospermia and 20 patients with asthenozoospermia. Sperm count was improved in 5 of the patients (21%) with oligozoospermia and sperm motility was improved in 10 of the patients (50%) with asthenozoospermia.

TJ-32 was administered in 5.1 g doses three times a day for 4 months to 26 patients with oligozoospermia and 20 of the patients with asthenozoospermia. Sperm count was improved in 8 of the patients (31%) with oligozoospermia and sperm motility was improved in 9 of the patients (45%) with asthenozoospermia.

Both TJ-7 and TJ-32 were more effective in sperm count and motility than clomiphene citrate. No side effects or abnormal laboratory data including serum LH, FSH, testosterone, estradiol and prolactin were observed in any cases.

Key words: Hachimijihogan, Ninjintoh, Sterility

緒 言

男子不妊症は泌尿器科の診療において頻回に遭遇する疾患のひとつであるがその原因鑑別にあたっては間脳下垂体性腺系の内分泌失調に起因する睾丸および副性器異常によるものと精路通過障害、さらに非内分泌性の造精障害に分ければ考えやすいように思う。頻度

的には後者のものがもっとも高くその大多数を特発性精子形成不全症と呼ばれる疾患が占めている。

本疾患には間脳下垂体性腺系の大きな失調はなく進行性に精細胞系障害を招来するものでありその名が示すごとく発症機序、発症年齢の詳細は不明であるが、これまでに内分泌学的および非内分泌学的な加療が加えられてきている¹⁾。男子不妊症は妊娠および育児

を治療目的とすることはいうまでもないが男性サイドからの妊孕性に関しては精子数および精子運動率が2大要素となっている。今回、著者は精子数、精子運動率の所見改善を目的として、特発性精子形成不全症の症例にツムラ八味地黄丸およびツムラ人參湯を投与のうえ酢酸クロミフェン（クロミッド®）投与のものと比較検討したので、その知見をのべたい。

対 象

不妊を主訴として1982年5月より1983年3月までの11カ月間に大阪大学医学部附属病院泌尿器科および健康保険組合大阪中央病院泌尿器科を訪れた男子70例である。すべて精液検査所見にて1 ml中の精子数 5×10^6 以上 20×10^6 未満の乏精子所見および精子運動率15%以上60%未満の運動率低下所見の双方またはいずれかを満足する所見を示しており、病歴、理学的所見、尿所見、尿路および精路線学的所見、血中各種内分泌学的所見、睪丸組織像および染色体所見からいわゆる特発性精子形成不全症と呼称される範疇に属するものである。年齢は26~40歳までであり原則的に過去に内分泌学的加療歴を有するものは対象から除外した後、対象を無作為に3群に分類、それぞれ便宜上ツムラ八味地黄丸群（TJ-7群と略す）、ツムラ人參湯群（TJ-32群と略す）およびクロミッド群（C群と略す）の3群に分類した。TJ-7群は28例であり、このうちには精子減少例が23例、運動率低下例が20例含まれており、TJ-32群は27例であり、このうちには精子減少例が26例、運動率低下例が20例含まれており、またC群は15例であり、このうちには精子減少例が15例、運動率低下例が14例含まれている。

方 法

TJ-7群に対しては八味地黄丸（ツムラ八味地黄丸®、

津村順天堂提供、本品5.0g中にジオウ6.0g、ブクリョウ3.0g、サンシュユ3.0g、ボタンビ2.5g、サンヤク3.0g、タヤクシ3.0g、ケイヒ1.0g、加工ブシ末0.5gの割合で混合した生薬の乾燥エキス粉末2.0gを含有）を4カ月間にわたり1日7.5g3分割投与した。

TJ-32群に対しては人參湯（ツムラ人參湯®, 津村順天堂提供、本品5.0g中にカンゾウ3.0g、ソウジュツ3.0g、ショウキョウ3.0g、ニンジン3.0gの割合で混合した生薬の乾燥エキス粉末1.0g含有）を4カ月間にわたり1日5.1g3分割投与した。またC群に対しては、酢酸クロミフェン（クロミッド®, 塩野義製薬）を3カ月間にわたり1日50mg早朝投与した。TJ-7、TJ-32の投与例に対してはそれぞれ13例、12例睪丸生検術を施行し、精細管の内状についてJohnsenのscore countを求め群間の比較検討を加えた。薬剤の効果を判定する目的で投与前および投与終了後それぞれ2回精液検査をおこない、精子数および精子運動率を求め比較検討した。また上記精液所見のほかに末梢血液像、血中電解質像および生化学像、血中ゴナドトロピン（LH、FSH）、血中性ステロイド（testosterone、estradiol）およびプロラクチンの各内分泌値を求め投与前後について比較検討を加えた。薬剤の副作用については消化器症状、薬剤過敏などについてそれぞれ数項目を設け、1~2カ月に1度の受診のつど問診調査、さらにTJ-7、TJ-32の薬剤投与適性と薬効の関連を知るため自覚症状の推移についてFig.1のような項目を設定し、投与前後に患者を問診記入した（Fig.1）。

効果判定：精子数についてはその絶対増加数を基準にTable1のごとく著効、有効、やや有効、不変、悪化の5段階に分類、なお参考までに投与前の精子数 10×10^6 以上の症例に限定して増加比率を基準にTa-

症状の種類	左記のような症状がありますか
1. 下半身に脱力感を感じることがありますか。	あり ・ なし
2. 下半身に痛みまたは、しびれを感じることがありますか。	あり ・ なし
3. 疲れを感じることがありますか。	あり ・ なし
4. 足の裏にほてりを感じますか。	あり なし
5. よくのどが渇きますか。	あり なし
6. 腰が痛みますか。	あり ・ なし
7. 尿が出にくいと感じますか。	あり なし
8. 性欲の減退を感じますか。	あり なし
9. おしっこをする時、痛むことがありますか。	あり ・ なし
10. 夜間にトイレに行くことがありますか。	あり なし

Fig. 1

ble 2 のごとく 5 段階に分類した。精子運動率については絶対増加量を基準に Table 3 のごとく著効、有効、やや有効、不変、悪化の 5 段階に分類した (Table 1 ~ 3)。

結 果

精子数：絶対精子数を基準とした 5 段階の評価にも

Table 1. 精子数に関する効果判定基準

著 効	：精子数 $40 \times 10^6/\text{ml}$ 以上に増加したもの。
有 効	：精子数が投与前と比較して $10 \sim 35 \times 10^6/\text{ml}$ 増加したもの。
やや有効	：精子数が投与前と比較して $5 \sim 10 \times 10^6/\text{ml}$ 増加したもの。
不 変	：精子数が投与前と比較して $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以内の増加または減少のもの。
悪 化	：精子数が投与前と比較して $5 \times 10^6/\text{ml}$ 以上減少したもの。

Table 2. 精子数増加比率に基づく効果判定基準

著 効	：精子数が投与前に比較して 100 % 以上増加したもの。
有 効	：精子数が投与前に比較して 60 ~ 100 % 増加したもの。
やや有効	：精子数が投与前に比較して 20 ~ 60 % 増加したもの。
不 変	：精子数が投与前に比較して 20 % 以内の増加または減少したもの。
悪 化	：精子数が投与前に比較して 20 % 以上減少したもの。

Table 3. 精子運動率に関する効果判定基準

著 効	：精子運動率が 80 % 以上に改善したもの。
有 効	：精子運動率が 70 ~ 80 % に改善したもの。
やや有効	：精子運動率が 60 ~ 70 % に改善したもの。
不 変	：精子運動率が 60 % 以下であるか、投与前と比較して 10 % 以下の減少であったもの。
悪 化	：精子運動率が投与前と比較して 10 % 以上減少したもの。

Table 4. 精子数の変化

	TJ-7	TJ-32	C
著 効	1 (4%)	1 (4%)	0 (0%)
有 効	0 (0%)	6 (23%)	0 (0%)
やや有効	4 (17%)	1 (4%)	2 (13%)
不 変	15 (65%)	16 (62%)	11 (74%)
悪 化	3 (14%)	2 (7%)	2 (13%)
合 計	23	26	15

とづく、TJ-7 群では著効 1 例 (4%)、やや有効 4 例 (17%) であり、両者の合計 5 例 (21%) が有効であったと考えられる。また不変 15 例 (65%)、逆に悪化は 3 例 (14%) であった。TJ-32 群では著効 1 例 (4%)、有効 6 例 (23%)、やや有効 1 例 (4%) であり 3 者の合計 8 例 (31%) が有効であったと考えられ、TJ-32 群が TJ-7 群をうわまわる成績を示している。また不変 16 例 (62%)、逆に悪化は 2 例 (7%) であった。C 群ではやや有効 2 例 (13%) 無効 11 例 (74%) および悪化 2 例 (13%) であり TJ-7 および TJ-32 をしたまわった成績を示していると考えられる (Table 4)。精子数 10×10^6 以上の症例に限定した増加比率を基準とした 5 段階評価にもとづく、TJ-7 群では著効 1 例 (6%)、有効 2 例 (12%)、やや有効 5 例 (30%) であり 3 者の合計 8 例 (47%) が有効であったと考えられる。また不変 4 例 (22%)、逆に悪化 5 例 (30%) であった。TJ-32 群では著効 5 例 (26%)、有効 4 例 (21%) であり、両者の合計 9 例 (47%) が有効であったと考えられ TJ-7 群と比較的同一傾向であるものの、有効以上のしめる割合が TJ-7 群をうわまわっている。C 群では有効 2 例 (19%) であり、有効例は前 2 群よりも少ない。また不変 5 例 (44%)、悪化 4 例 (37%) であり前 2 群に比較して悪化例の頻度が高い。また以上 3 群については投与前の精子数に関して統計学的有意差検定を加えたがいずれの間にも有意差を見出ししていない (Table 5)。

精子運動率：TJ-7 群では著効 1 例 (5%)、有効 4 例 (20%)、やや有効 5 例 (25%) であり 3 者の合計 10 例 (50%) が有効であったと考えられる。また不変 8 例 (40%)、逆に悪化 2 例 (10%) であった。

TJ-32 群では著効 1 例 (5%)、有効 4 例 (20%)、やや有効 4 例 (20%) で 3 群の合計 9 例 (45%) が有効であったと考えられる。また不変 9 例 (45%)、逆に悪化 2 例 (10%) であり、精子運動率の改善に関しては TJ-7、TJ-32 とも約半数が有効であったと考えられる。C 群では有効 2 例 (14%)、やや有効 2 例 (14%)

Table 5. 精子数の増加比率 ($10 \times 10^6/\text{ml}$ 以上の症例)

	TJ-7	TJ-32	C
著 効	1 (6%)	5 (26%)	0 (0%)
有 効	2 (12%)	4 (21%)	2 (19%)
やや有効	5 (30%)	0 (0%)	0 (0%)
不 変	4 (22%)	8 (42%)	5 (44%)
悪 化	5 (30%)	2 (11%)	4 (37%)
合 計	17	19	11

Table 6. 精子運動率の変化

	TJ-7	TJ-32	C
著 効	1 (5%)	1 (5%)	0 (0%)
有 効	4 (20%)	4 (20%)	2 (14%)
やや有効	5 (25%)	4 (20%)	2 (14%)
不 変	8 (40%)	9 (45%)	6 (43%)
悪 化	2 (10%)	2 (10%)	4 (29%)
合 計	20	20	14

%)で両者の合計4例(29%)が有効であったと考えられる。また不変6例(43%),逆に悪化4例(29%)であり有効例の頻度が前2群より低く,逆に悪化例の頻度が高い。また以上3群については投与前後の精子運動率に関して統計学的検討を加えたがいずれの間にも有意差を見出しえない(Table 6)。

組織学的所見・score countはTJ-7, TJ-32ともscore count 8.0から9.8までであり,各群の平均値はそれぞれ8.7, 8.6であり2群間に有意差をみとめない。

血中各種ホルモン値:血中 LH, FSH, プロラクチン, testosterone, estradiol について投与前後の比較検討および各群間の有意差の有無につき比較検討したが, C群の血中 LH および testosterone 値に投与後軽度の低下傾向を認めるほかはまったく有意差をみとめない。

副作用:TJ-7, TJ-32, Cの各群にそれぞれ1, 2, 1例,投与期間中消化器症状を訴えた症例が存在したが,既往歴から上記各剤に起因するものとは考えがたく投薬を継続した。

また投与後再度施行した末梢血液像,電解質像および生化学像において著効をみとめた症例は存在しない。

自覚症状の推移:治療終了後漢方医学的にレトロスペクティブな(体格・年齢などを中心に)解析を試みたが,有効例と無効例の間には目立った差異はなかった。自覚症状の変化の有無に関して2群に分け,有効・不変(悪化)例の頻度を検討したが統計学的有意差はみとめなかった。

考 察

今回われわれが使用した TJ-7, TJ-32のうち, TJ-32についてはその主要含有成分のひとつである朝鮮人参に関する生理化学的な動物実験がおこなわれており,朝鮮人参の抽出成分である prostisol がラットの肝腎において核酸・蛋白合成促進作用を有すること,また骨髓細胞においても脂質代謝および DNA 生合

成に対して促進的に作用することが証明されている^{2,3)}。かかる人参の生理学的作用にもとづき,男子不妊症に対してこれを投与し造精機能の促進を計ろうとする試みはこれまでも加えられてきており,精子数に対しては40~70%の有効例が,また精子運動率に対しては45~75%の有効例が報告されている^{4,5)}。従来,男子不妊症に対する治療としては精路通過障害に対する再建術,精索静脈瘤に対する高位結紮術などの外科的なものと各種薬剤投与による内科的なものに大別し,投与薬剤には内分泌作用を有し間脳下垂体性腺系を介して作用をするものと直接精細胞系に作用するかまたは睾丸の血行改善作用を有し精細胞の分化増殖促進作用をもつ非内分泌的なものに分けられる。

今回著者が使用した TJ-7, TJ-32 はともに投与前後の内分泌学的諸値からも内分泌的作用はないと考えられ, TJ-32 の主要成分のひとつである朝鮮人参には上記生理学的作用が証明されていることから TJ-32 は睾丸の精細胞系または Sertoli 細胞に対して直接作用し核酸,蛋白合成促進作用を有すると考えられる。いっぽう, TJ-7 は八味腎気丸とも称され,泌尿器および生殖器全体の機能低下に対して大変有効であることが原典に記載されており,有効成分の検討が加えられているが朝鮮人参における prostisol のような有効成分の抽出はまだなされていない⁶⁾。今回われわれは TJ-7, TJ-32 の有効性を評価するにあたり,クロミッド使用症例をコントロールとして比較検討したが, TJ-7, TJ-32 は,精子数精子運動率のいずれについてもクロミッドを大幅にうまわる成績を示しており, TJ-7, TJ-32 の両者を比較検討すれば TJ-7 よりも TJ-32 がやや良好な成績を示している。また過去の文献に比較すれば運動率についてはほぼこれを踏襲しているものの精子数については大幅に上まわっている。著者はこれを対象選択上の問題と考え,一定数以上の精子数を有する対象にのみ限定して,再評価したところ,ほぼ過去の文献に一致した成績を得た。

現在,男子不妊症とくに特発性精子形成不全に起因するものに対しては内分泌および非内分泌的な多種の薬剤が使用され,またその効果が報告されているが,睾丸生検術,内分泌を含む諸データから,最近では投与適性の評価が加えられている。漢方薬においても病証診断によって薬剤の種類,投与量が決定されておりこれにもとづいた適性投与をすれば今回の成績もさらに上回るものになると期待されるが,漢方の適性についてはわれわれは未熟者であり症例の精液所見,内分泌学的諸値,および睾丸の生検像によってのみで投与適応を決めざるをえなかったことをつけ加えたい。

結 語

1. 特発性精子形成不全に起因する男子不妊55例に対して, TJ-7 または TJ-32 を4カ月間にわたって投与し, 妊孕性のうち精子数, 精子運動率に関して酢酸クロミフェン投与15症例と比較検討した.

2. TJ-7 では精子数および運動率に改善をみたものがそれぞれ21%, 48%存在し, また TJ-32 ではそれぞれ31%, 47%存在し, いずれも酢酸クロミフェン投与群を大幅に上回った.

3. TJ-7 および TJ-32 のいずれの投与に際しても特記すべき副作用をみとめなかった.

文 献

- 1) 石神襄次：男性不妊の治療. 臨泌 31 : 475~483, 1977
- 2) 大浦彦吉：朝鮮人参成分 (*prostisol*) の生化学的

実験的研究. 日本臨床 25 : 185~195, 1967

- 3) 山本昌弘・武内 望・熊谷 朗・山村雄一：Prostisol (朝鮮人参有効成分) の骨髓細胞, コレステロール, 蛋白および DNA 生合成に及ぼす影響について. 日本血液学会誌 32 : 18, 1969
- 4) 志田圭三・島崎 淳・浦野悦郎：男子不妊症治療 (第3報) —朝鮮人参有効成分粗エキス (パナボライド) の造精促進効果について—. 日本不妊会誌 16 : 166~173, 1971
- 5) 石神襄次・斎藤 博・守殿貞夫：男性不妊症に対するパナボライドの治療効果について. 日不妊会誌 16 : 381~385, 1971
- 6) 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. 産婦人科の世界 34 : 118~121, 1982

(1983年11月24日迅速掲載受付)