

男子不妊症における八味地黄丸の使用経験

赤心クリニック 所長 泌尿器科 内島 豊

キーワード

- 男子不妊症
- 特発性造精機能障害
- 精子運動率
- 八味地黄丸

男子不妊症の大部分を占める特発性造精機能障害に対しては、様々な内分泌療法及び非内分泌療法が行われているが、確立された治療法といえるものは少ない。今回、当クリニックで多く用いている八味地黄丸の服薬効果を検証したところ、特にやせ型の症例での精子運動率の改善が大きく、その有用性の高さが示唆された。

はじめに

男子不妊症の原因には、精子形成障害、精路障害などがあるが、ほぼ80%以上の症例が原因不明(特発性)で、不妊治療の限界となっている。不妊の原因としては多因子の関与が示唆されており、坂本ら¹⁾によると、特発性造精機能障害に対する薬物療法は精液検査所見や妊娠率の改善に対する明確な有効性が示された治療法は少なく、たぶんに経験的なものが主体で、内分泌療法(ゴナドトロピン療法、抗エストロゲン療法など)や非内分泌療法(カリジノゲナーゼ製剤、ATP・コビデカレノン等の酵素剤など)があるが、有効率にはかなりの幅がある。また漢方治療でも、精子濃度や運動率に対する有効率は0~約70%とかなりの差を認めている²⁾(表)。当クリニックでは漢方治療として補中益気湯や八味地黄丸を主に使用している。

表 漢方薬の精子濃度および運動率に対する有効率

薬剤名	精子濃度 (%)	精子運動率 (%)
補中益気湯	32 ~ 70	22 ~ 63
八味地黄丸	21 ~ 50	0 ~ 50
牛車腎気丸	不変 ~ 67	不変 ~ 14
柴胡加竜骨牡蛎湯	46 ~ 58	65 ~ 67

対象および方法

平成21年1月より12月までに、当院不妊外来を受診し特発性と考えられた82症例のうち無精子症例を除く50症例に対して、実証・虚証とは別にBMI (Body Mass Index) を利用して(1) BMI 25以

上、(2) BMIが25未満で18.5以上、(3) BMI 18.5未満の3群に分けて、八味地黄丸6g/日を最低3ヵ月内服していただき興味ある結果を得たので報告し、合わせて八味地黄丸の不妊症例への投与につき若干の考察を加えた。症例はいずれも精子濃度が $20 \times 10^6/\text{mL}$ 未満で $10 \times 10^6/\text{mL}$ 以上、精子運動率が50%未満の症例である。(1)群は8例、(2)群は32例、(3)群は10例であった。

結果

八味地黄丸の投与前後で精子濃度・運動率の測定をおこなった。精子濃度については、治療前より $10 \times 10^6/\text{mL}$ 以上増加を示した症例は(1)群で1例、(2)群で3例、(3)群で0例であった。いずれの群でも精子濃度が減少した症例は認めなかった。精子運動率では治療前より運動率が20%以上の改善を認めたのは(1)群で0例、(2)群で5例、(3)群で4例であり、いずれの群でも運動率が低下した症例は認めなかった(図1、図2)。

図1 精子濃度

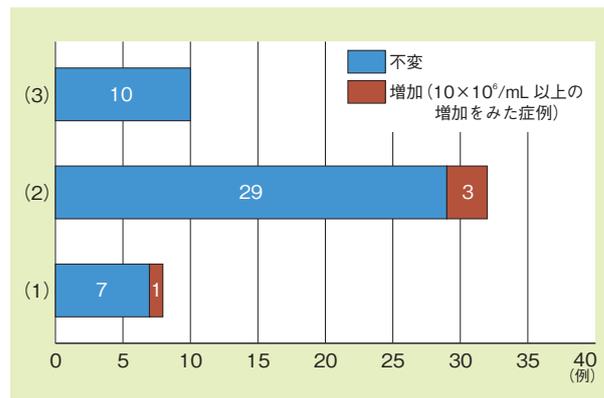
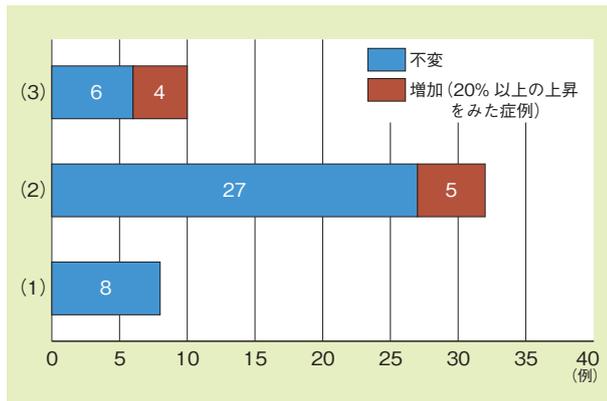


図2 精子運動率



考察

漢方薬の処方箋は証の判定により行うことが原則(随証治療)である。男子不妊症は虚証の状態¹⁾と考えられているが、一般泌尿器科医にとって証の判定は困難である。今回、虚証の特徴である「細くてキャシャな体型」に着目し、虚証の有無とBMIは必ずしも一致はしないが、BMIを基準として八味地黄丸の服薬効果について判定した。

精子濃度については八味地黄丸の服用では各群に差はなかったが、運動率に関してはBMIが低値、いわゆるやせ型の症例に改善を認めた症例が多かった。

不妊症例に対する治療はホルモン治療が主に行われてきたが、その効果は限定的であり、下垂体機能不全あるいは精巣機能不全などの症例に限られることが多い。また非内分泌治療も、精巣への血流増加作用、Sertoli細胞機能の亢進、精子エネルギー代謝の改善などを目的として使用されるが、やはり効果は限定的である。八味地黄丸は泌尿器科疾患に日常広く使用されている。男子不妊症例についても三浦ら³⁾は、精子濃度、精子運動率、精子運動能指数に有意な改善を認めたと報告し、奥山ら⁴⁾も八味地黄丸投与例での精子濃度、運動率の改善が酢酸クロミフェン投与例を上回ったと報告している。内藤ら⁵⁾も有効率は軽度の乏精子症で60.6%、高度乏精子症で43.8%としている。また椎名ら⁶⁾は、自験例と同じ虚証を示す「臍下不仁」を有する男子不妊症に八味地黄丸が有効であると報告している。

八味地黄丸の作用機序としては、八味地黄丸投与後の精液所見の改善が、4から8週と比較的早期にみられることから、精母細胞より精子細胞への過程以降に作用することが考えられている。またラット精巣の*in vitro*実験で、八味地黄丸の添加により、

精巣組織内のテストステロン濃度の有意な増加が報告されており、ハムスター精巣上体細胞培養系でも、八味地黄丸は細胞増殖促進効果が報告されている。雄ラット性腺系に与える影響を検討した坂本⁷⁾によると、テストステロン投与による前立腺および精囊腺のチミジンキナーゼ(TK)活性増加が八味地黄丸の同時投与で50%抑制されたことから、八味地黄丸は男性ホルモン存在下では抗男性ホルモン作用を示す一方、八味地黄丸の単独長期投与では直接前立腺に働いて前立腺TK活性を増加させる弱男性ホルモンとして作用することも示唆されている。また八味地黄丸の長期投与で幼若ラット前立腺から分離されたTKアイソザイムはdCTP (deoxy-cytidine triphosphate)による活性阻害を受けにくく、DNA合成に密接に関与し、八味地黄丸が細胞増殖作用を有すると示唆されている。谷垣ら⁸⁾によると、ラットに八味地黄丸を投与すると精巣重量が増加し、抗がん剤により造精機能障害を作成したラットでは、受容体型チロシンキナーゼの遺伝子発現を調節し、精巣機能障害を軽減する可能性も報告されている。さらに経口投与により、アドリアマイシンによる造精機能障害の改善もマウスで報告されている。

まとめ

漢方薬は、泌尿器科領域でも広く使用されている。特に八味地黄丸は排尿異常を示す症例に多く使用される。今回は証の確認の代わりにBMIを基準とし、虚証と思われる男子不妊症例に使用して精子運動率に有用であると考えられ、特に顕著な副作用もなかった。

【参考文献】

- 1) 坂本英雄ほか：男性不妊症の主要疾患と治療 非内分泌療法 岩本晃明、松田公志編 男性不妊症の臨床 p122-126.
- 2) 布施秀樹ほか：現在頻用されている漢方治療の有効性 *Pharma Medica* 18 : p93-98, 2000.
- 3) 三浦一陽ほか：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 *泌紀* 30 : p97-102, 1984.
- 4) 奥山明彦ほか：男子不妊症に対する八味地黄丸及び人参湯の効果 *泌紀* 30 : p409-413, 1984.
- 5) 内藤善文ほか：乏精子症に対する八味地黄丸の効果 *和漢医薬誌* 1 : p46-47, 1984.
- 6) 椎名正樹ほか：精液性状不良に関する人参湯と八味地黄丸の使用経験 とくにAIH併用症例に関して *日本不妊学会雑誌* 30 : p303-307, 1985.
- 7) 坂本忍ほか：ラット前立腺チミジンキナーゼ活性に与える八味地黄丸の影響 第58回日本内分泌学会秋季学術大会抄録集 1985.
- 8) 谷垣礼子ほか：造精機能障害モデルマウスにおける分化因子の動向と漢方薬の劇的効果 第22回産婦人科漢方研究会学術