

不育症治療 最前線

KANO Clinic

医療法人 假野クリニック 院長

假野 隆司 先生



1974年 大阪医科大学卒業
1982年 大阪医科大学大学院(薬理学)修了
1985年 假野クリニック開設

大阪の中心街、中央区日本橋にある「假野クリニック」は、不妊症・不育症・月経不順などの婦人科疾患の治療を専門とする。診療は、漢方の随証治療から体外受精などの最新技術を駆使した診療まで揃っており、女性にとっては心強いクリニックである。今回は、当クリニック院長である假野隆司先生をおたずねし、不育症の漢方治療を中心に話を伺った。

クリニックのポリシー

私が大阪医科大学を卒業した時は、漢方エキス製剤が薬価収載され、使われ始めた頃でした。臨床病院で更年期障害の診療を行っているときに漢方処方を知る機会を得、また、私自身の体調不良に対する漢方薬の服薬経験から、漢方薬の有用性をそれとなく感じていました。その後、大学に戻り薬理学の研究をする機会に恵まれ、漢方薬の薬理作用の研究を通してますます漢方薬に興味を覚えました。20数年前に当クリニックを開業したころから、本格的に婦人科疾患への漢方薬の臨床応用を試みるようになりました。

たとえば、不妊症の治療は、今日では体外受精を中心とした生殖補助技術による治療が広く行われていますが、当クリニックではより「自然にこだわる医療」を心掛けています。ただ、自然にこだわるというのは、何も漢方に固執するというのではなく、体外受精などの最新の西洋医学も取り入れながら

患者さんに合った最適の治療を行うということです。

そのためには、患者さんの適応（治療の医学的根拠）を正しく診断することが重要で、東洋医学、西洋医学を問わず、すべての検査・治療をメニューに加え、正しい判断ができるようにしています。先端医療と言われている治療を行ってもそのメリットが得られないこともあります。そのようなことから当クリニックでは、常に患者さんの適応を重要視し、いろいろな選択肢を示しながら、最も適切な治療法を患者さんと考えながら行うようにしています。

漢方治療の考え方

これまでの経験から、婦人科疾患の治療には漢方薬の有用性が高いと思います。しかし、漢方薬の使い方や作用機序については、必ずしも正しく理解されているとは言い難いのではないのでしょうか。

漢方理論には、中医学派、日本漢方古方派、日本漢方後世派とさまざまありますが、私は、客観性と

再現性に優れている日本漢方古方派の八綱弁証、気血水弁証に基づいた診療を行っています。実際には、視診、問診、脈診、舌診等によって「証」を診断し、漢方薬を選択しています。

漢方医学は個人差を重視します。また、漢方薬は証に従って処方しなければ、治療効果が期待できません。逆に、正しく随証療法を行うと、同じ病気でも使用する漢方薬の処方が異なることや、あるいは不妊症、高血圧や肝障害に桂枝茯苓丸を用いるというように、別の病名でありながら同じ漢方薬を使用することがよくあります。

不妊症とは

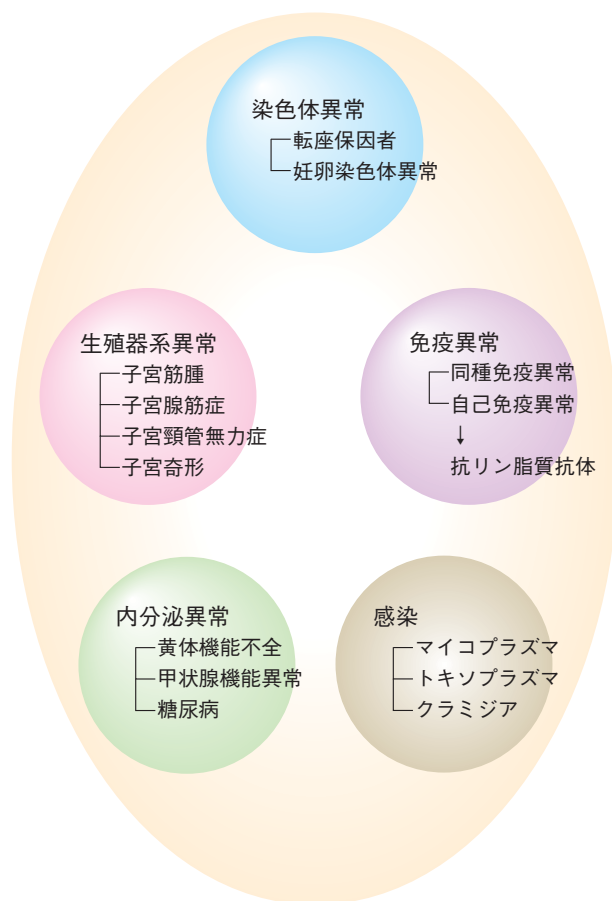
不妊症は以前は習慣流産と呼ばれ、「3回以上連続した初期流産」と定義されていました。そのため、2回の流産で婦人科を受診すると、「もう一度流産したら改めて検査をしましょう」と言われるようなこともあったようです。しかし、たとえ一度の流産でも、子宮や卵管のみならず、心にも後遺症を残し、それが新たな不妊症や流産の原因になることから、習慣流産の診断基準として流産回数を重視することは母性保護上問題があります。そのようなことから最近では、習慣流産をも含め2回以上の反復流産あるいは子宮内胎児死亡をまとめて、慣用的に不妊症と呼ぶようになってきました。

不妊症の原因は、子宮の形態異常、染色体異常などの遺伝的要因、内分泌異常、感染さらに免疫異常などが考えられ、それらの原因によって不妊症は大きく分類されています。(図1)。なかでも、免疫異常による不妊症が最近注目されています。

免疫異常による不妊症には、「同種免疫異常不妊症」と「自己免疫異常不妊症」があります。前者は母体の免疫系が母児間の免疫乖離を認識できないために胎児を近親児と誤認し、細胞性免疫的に拒絶する流産で、習慣流産の60%以上を占めています。一方、後者は母体の液性免疫反応が過剰なことによる流産であり、現在、病原性が認められている自己抗体には抗核抗体(ANA)と抗リン脂質抗体(APA)があります。

APA陽性不妊症の流産メカニズムについては不

図1 不妊症の原因



明な点もありますが、APAが血管内皮細胞に作用すると、妊娠時とくに血流が緩慢な絨毛組織も障害を受け、絨毛間腔における血栓形成が促進され、それに伴い胎児循環不全が起り流産すると考えられています。本疾患の検査としては、抗カルジオリピン抗体(ACA) IgG、IgM抗体の測定が一般的です。APAは、不妊症のみならず子宮内胎児発育遅延、妊娠中毒症などの各種周産期異常の発症にも関与していることから近年注目されている抗体の一つです。

自己免疫異常不妊症の西洋医学的治療

● ANA陽性不妊症

西洋医学的には副腎皮質ホルモンの大量投与が適応ですが、いつ妊娠するか分からない病況のなかで

慢然と副腎皮質ホルモンの長期投与を続けると、副作用が必至であり好ましくありません。しかも流産の阻止効果も低いため、現実的な治療法とは言えません。

● APA 陽性不育症

西洋医学的には低用量アスピリン療法とヘパリン療法が一般的です。いずれも血液凝固に有効な治療法ですが、低用量のアスピリンにはACA値を低下させる作用はなく、むしろ不慮の出血や催奇形性の危険性があります。また、ヘパリン療法は連日の皮下注射が必要であり、やはり現実的な治療法にはなりません。いずれの治療法も、APA陽性に起因する血液凝固を抑制する対症療法でしかなく、抗体量を下げる原因療法ではありません。

自己免疫異常不育症に対する 柴苓湯の有用性

漢方医学には不育症（免疫性習慣流産）の概念がないため、不育症の治療はもっぱら切迫流産を適応に行われてきました。代表的な方剤としては、金匱要略婦人妊娠病篇に安胎薬として記載されている当帰芍薬散が用いられてきました。しかしその後、APA陽性不育症に柴苓湯が有用であることが報告されました。また、私自身の経験によれば、当帰芍薬散の不育症に対する効果を認めていません。これらのことから、西洋医学的治療をも含め、不育症の治療法とその適応をまとめると表1に示すようになります。

表1 不育症治療の適応、有効性、禁忌

	副腎皮質 ホルモン	アスピリン ヘパリン	リンパ球 移植	柴苓湯
抗核抗体陽性	▲	×	××	○
抗リン脂質抗体陽性	▲	◎	××	◎
同種免疫異常	××	×	◎	○
自己免疫異常・同種免疫異常合併	××	△	××	○

◎：著効 ○：有効 △：有効だが不完全 ▲：有効だが現実的ではない
×：無効（臨床的あるいは薬理的に根拠がない） ××：禁忌

ではなぜ、柴苓湯が自己免疫異常不育症に有効なのでしょう。その理由として、まず漢方薬理学的な面から、柴苓湯の構成方剤である五苓散の利水作

用が子宮周辺の循環改善作用をもたらすことが考えられます。さらに西洋医学的には、小柴胡湯による妊娠に伴う免疫系のバランス調整作用が考えられます。母体にとって胎児は遺伝子の半分が父親由来の同種移植片であり、免疫的には拒絶されるべき非自己の異物ですが、胎児は拒絶されるどころか子宮の中で成長を遂げます。妊娠すると、免疫に関与するヘルパーTリンパ球(Th)であるTh1とTh2のバランスは液性免疫側(Th2側)に比重を移し、妊娠を維持するように働きます。ところが、自己免疫異常の素因(アレルギー体質)があると、免疫異常が増悪し、胎児は間接的拒絶によって流産してしまいます。それに対し、柴苓湯はTh1/Th2のバランスをTh1側、すなわち細胞性免疫側に比重を移す作用があり、結果的には液性免疫反応を抑制する働きがあります。つまり、柴苓湯は免疫異常不育症の原因療法になりうるということです。

柴苓湯の構成生薬について

漢方薬のエキス製剤はメーカーによってその構成生薬に違いがあることがあります。とくに柴苓湯の構成生薬の一つである朮には、蒼朮(キク科ホソバオケラ)と白朮(キク科オケラ)の2種類があります。このような違う生薬を使用する理由はそれぞれ根拠があったと思われます。日本漢方の考え方では、その理論が発展した元禄時代は比較的食糧事情もよかったことから、当時の吉益東洞らの「医術に補法なく瀉法のみ」という考えもあり、瀉剤的作用の強い蒼朮が重視されたことが原因と思われます。しかし、原典である傷寒雑病論に記載されているのは白朮です。そのことが、今ではエキス製剤製造メーカーによる構成生薬の違いとなっているのです。

このような構成生薬の違いは、漢方エキス製剤が薬価収載された当時はそれほど大きな問題にはなっていませんでした。しかし、最近になって両者の西洋医学的薬理作用が異なることが分かってきました。たとえば、白朮には、生体が脱水症状にある時の抗利尿作用が蒼朮に比べて顕著に認められています。さらに、不育症関連薬理作用としての線溶亢進作用や免疫作用を有することが明らかにされつつあ

ります。また、漢方的には蒼朮が比較的体力があり消化機能がよい人が適応になるのに対し、白朮は体力が低下し消化機能が弱く(脾虚)、気分が落ち込んで、多汗の人に有効です(表2)。

表2 蒼朮と白朮の漢方医学的適応

	日本漢方的適応	中医的適応
蒼朮	比較的「実」	化湿利水(水滯)
白朮	比較的「虚」、気虚、多汗、裏寒	補気健脾(気虚、脾虚)

したがって、「白朮を配合した柴苓湯(白朮柴苓湯)」と「蒼朮を配合した柴苓湯(蒼朮柴苓湯)」の2つのエキス製剤は患者さんによって使い分けをする必要があると言えます。そこで当クリニックでは、両エキス製剤による不育症の治療効果を検討したところ、極めて興味深い結果が得られました。

柴苓湯によるAPA陽性不育症治療の実際

免疫異常による不育症に対する有効性を論じるには、結果としての流産の抑制効果ではなく、その原因となっている抗体値についての検討が本質になります。柴苓湯は不妊症の方剤ではないからです。

ANAについては今回は述べませんが、当クリニックを受診した自己免疫異常不育症の患者さんのなかで、妊娠12週以内の初期流産を3回以上繰り返したACA陽性30例の患者さんに対する柴苓湯療法について検討しました。

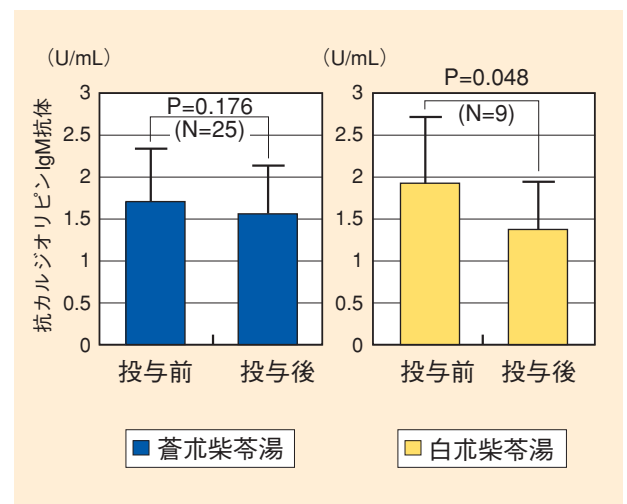
まず、蒼朮柴苓湯(9.0g/日)を2ヵ月以上投与しました。20例(66.7%)でACA IgG、IgM抗体(fetal calf serum 使用ELISA法)量が減少しました。8例の妊娠例の予後良好率は62.5%でした。10例については、蒼朮柴苓湯では抗体量の低下を認めなかったことから、2週間の休薬後に白朮柴苓湯(クラシエ薬品:8.1g/日)を投与しました。その結果、10例中9例(90.0%)に抗体量の低下を認めました。しかも妊娠例の5例の妊娠予後は全例で良好という結果でした(表3)。

またACA IgM抗体量の変化でみますと、蒼朮柴苓湯の投与では低下傾向を示しますが有意差は認め

表3 柴苓湯の抗カルジオリピンIgG、IgM抗体低下と妊娠例の予後良好率

	低下例(%)	妊娠予後良好率(%)
例数	30	13
蒼朮柴苓湯	20/30(66.7%)	5/8(62.5%)
白朮柴苓湯	9/10(90.0%)	5/5(100.0%)
合計	29/30(96.7%)	10/13(76.9%)

図2 蒼朮柴苓湯無効例に対する白朮柴苓湯の抗カルジオリピンIgM抗体値低下作用(fetal calf serum ELISA法)



られませんでしたが、蒼朮柴苓湯無効例に白朮柴苓湯を投与しますと、同抗体量は有意な低下を認めました(図2)。しかもこれらの成績はいずれも柴苓湯の単独投与の成績であることも強調しておきたいポイントです。

まとめ

これら一連の検討から、自己抗体陽性不育症、とくにAPA陽性不育症に対しては、作用機序、安全性、有効性のいずれの観点からも柴苓湯療法がファーストチョイスです。今後は、患者さんの虚実、気虚、裏寒(脾虚)、多汗症などを考慮し、蒼朮と白朮の漢方医学的な鑑別診断のもと「蒼朮柴苓湯」と「白朮柴苓湯」を使い分けることで、流産阻止率をさらに高めることが可能となり、不育症に悩む多くの女性の福音となると確信しています。