

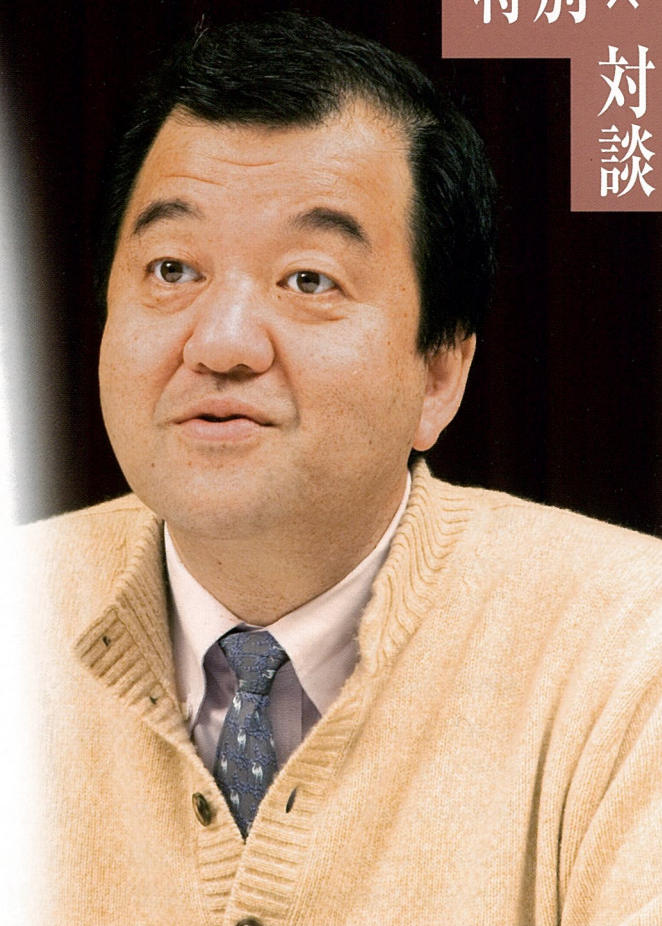


医療法人假野クリニック 院長

假野 隆司 先生

漢方エキス製剤使い分けの重要性

「抗リン脂質抗体陽性不妊症を中心に」



京都府立医科大学
東洋医学講座 准教授

三谷 和男 先生

医療用漢方薬が薬価収載された経緯は複雑である。さらに中には同一処方名の漢方エキス製剤でありながら、その構成生薬の種類や含有量に違いがあるものも存在する。これまで、それらの違いについてはあまり明確にされることはなかったが、エキス製剤の違いと臨床効果について、産婦人科疾患で検証を重ねておられる假野隆司先生をお迎えして、漢方エキス剤の使い分けの重要性についておうかがいした。

最近の産婦人科診療

三谷 假野先生は産婦人科がご専門ですが、産婦人科といえばその代表的な疾患として「更年期障害」を思い浮かべます。しかし、先生は最近、更年期障害の診療を止められたとお聞きしました。まず、その理由についておうかがいします。

假野 以前は、更年期障害の患者さんを数多く診て

いました。更年期障害といえば、ほてり、冷え、肩こり、頭痛というような自律神経失調症様の訴えが中心であり、随証療法をしっかり行えば漢方薬単独でも十分に治療効果が認められる病態でした。しかし、最近、眠れない、イライラするといった心身症様の症状を訴える患者さんが多くなりました。当然、漢方薬の有用性は高いのですが、このような症状をメインとする更年期障害患者さんの診察には、どうしても時間が長くなる傾向があります。

一方、私にはもともと不妊症や不育症の患者さんが多いという現実がありました。不妊症で悩んでいる女性は第一線で働いている方が多く、忙しい仕事の合間をぬって受診されます。限られた時間のなかで、更年期障害の患者さんの診察に長い時間を割いていると、忙しい不妊症患者さんの治療に支障を来しかねなくなるとというのが、更年期障害の診療を止めるようになった理由です。しかし、その結果、不妊症や不育症の診療にはこれまで以上に集中することができるようになりました。

三谷 なるほど、更年期障害の患者さんの病態の変化が、先生の診療形態も変えたということですね。それでは、精力的にご診療されておられる不妊症と不育症について、基礎的なことから教えていただきたいと思います。

假野 不妊症と不育症は混同されていることが少なくありません。不妊症は英語ではinfertilityといい、正常な性生活が行われているにも関わらず2年間妊娠が成立しない病態です。一方、不育症は英語でrecurrent abortionといい、妊娠が成立しても習慣的に流産する病態です。両者は明らかに異なる病態ですので、その治療についても明確に分けて考えるべきです。



1983年 鳥取大学医学部 卒業
1984年 大阪大学医学部医学研究科大学院 入学
1986年 和歌山県立医科大学神経病研究部 研究生
1992年 木津川厚生会加賀屋病院 勤務
1998年 同病院 院長
2003年 京都府立医科大学東洋医学講座 准教授

不妊症の病態と治療の実態

三谷 不妊症にはどのような病態分類があり、西洋医学的にはどのような治療が行われているのでしょうか。

假野 不妊症は、まず女性不妊症と男性不妊症に大別され、前者はさらに排卵障害等の卵巣機能不全不妊症と、それに関連した子宮内膜や頸管粘液分泌異常等の子宮機能不全不妊症、さらには器質的異常を主体とした子宮・卵管不妊症に分類されます。

不妊症の西洋医学的治療は、STEP UP療法が一般的です。最初はヒューナーテスト（自然性交によって頸管粘液に精子が進入しているかの検査）正常を前提として、排卵誘発剤であるクロミフェンを使用したタイミング療法を行います。ところが、クロミフェンは避妊薬として開発されたという経緯から6ヵ月以上服用すると頸管粘液減少作用、子宮内膜菲薄化などの抗妊孕作用が必発します。前者によってヒューナーテストが不良化しますので、人工授精（AIH）にSTEP UPすることになります。しかし、AIHは子宮内膜菲薄化には対応できません。もともとAIHは妊娠率が悪いので、最終的には体外受精にSTEP UPされることになります。

このように、最初は自然妊娠が可能と判断された症例が、最終的には卵管不妊症や重症男性不妊症が適応である体外受精を行うという適応学的に整合性に欠ける治療が行われている現状にあります。

三谷 そのようなことから不妊症に悩まされている女性が漢方治療を求めるケースが多いわけですね。では不妊症の漢方治療はどのように行われているのでしょうか。

假野 卵巣機能不全不妊症の漢方治療は、当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸の婦人科“御三家”漢方薬が中心になります。“御三家”は微妙に異なる駆瘀血作用と利水作用による骨盤内の循環改善作用で卵巣機能（卵胞発育、排卵、黄体機能）を改善します。同作用はクロミフェンには劣りますが、頸管粘液減少作用、子宮内膜菲薄化作用等の抗妊孕作用がありません。

以上の理由から、私は卵巣機能不全に起因した不妊症にクロミフェンをファーストチョイスにすることは反対です。漢方療法から始めるべきなのです。漢方療法が無効な場合はヒト閉経性腺刺激ホルモン（hMG）を使用すべきでしょう。なぜならばhMGは閉経期女性の尿に存在する、人体に存在するという意味では、漢方薬より自然のホルモンで、先の抗妊孕作用がないからです。

不育症の病態と 西洋医学的治療の実態

三谷 不育症についてはいかがでしょうか。

假野 不育症は染色体異常（転座）、自己免疫異常、同種免疫異常などに大別されます（表1）。自己免疫異常不育症は液性免疫の過剰が原因で、病原自己抗体としては抗核抗体、抗リン脂質抗体が明らかになっています。同種免疫異常不育症は母体の免疫機構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認識して、細胞性免疫的に拒絶する習慣流産です。

わが国では国民の遺伝子の多型性が少ないために同種免疫異常不育症は欧米より頻度が高く、不育症の半分以上を占めています。

表1 不育症の原因による分類

生殖器系異常	- 子宮筋腫 - 子宮腺筋症 - 子宮頸管無力症 - 子宮奇形
染色体異常	- 転座保因者 - 妊卵染色体異常
内分泌異常	- 黄体機能不全 - 甲状腺機能異常 - 糖尿病
感染	- マイコプラズマ - トキソプラズマ - クラミジア
免疫異常	- 同種免疫異常 - 自己免疫異常

三谷 欧米とわが国で免疫異常による不育症の病態に違いがあるというのにも興味深いですね。ところで、不育症は西洋医学的にはどのように治療されているのでしょうか。

假野 染色体異常不育症は病因的には治療法はありませんが、転座数が多い場合は着床前診断による体外受精が行われます。自己免疫異常不育症は西洋医学的には副腎皮質ホルモン療法が適応になりますが、プレドニンにして1日あたり30～50mgの大量投与が必要なことが明らかになっています。いつ妊娠するかわからない病況のなかでこのような大量投与を行えば副作用の発現は必至ですから、現実的な治療とはいえません。

抗リン脂質抗体陽性の場合には低用量アスピリンないしヘパリン療法が広く行われています。本治療は同抗体による絨毛血管での血栓形成を抑制する治療法です。しかし、同抗体の病原性は血栓形成だけではなく、絨毛、胚、卵子に対する直接障害作用、凝固第Ⅻ因子減少作用が明らかになっています。両療法は切迫流産時には流産のリスクを高めます。ヘパリンは連日の皮下注射が必要で自己注射は医師法上の問題があります。さらに、アスピリンには動物実験で骨の催奇形性の報告があるため安全性にも問題があります。いずれにしても、抗体量減少作用がない治療は原因的治療とはいえません。同種免疫異常不育症に対しては夫リンパ球移植が適応になります。

抗リン脂質抗体陽性不育症に対する 漢方治療の有用性

三谷 不育症に対する西洋医学的な治療法はどれをとっても多くの問題点を抱えているということですが、不育症の治療に漢方薬の使用を考えつかれたきっかけは、どのようなことでしたか。

假野 不妊症の治療が成功して、ようやく妊娠が成立したにも関わらず、流産を繰り返す患者さんの落胆ぶりをみて、習慣流産（不育症）に興味を持ちました。30年前のことです。



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 院長

1981年にイギリス人医師のティラーが不育症に夫リンパ球移植が有効であるとの論文を発表しました。私は同療法を採用しようと考えましたが、リンパ球分離の技術的問題の克服に時間を要し、臨床応用できたのは1987年になりました。これによって流産阻止率は上がりましたが、同療法の適応は同種免疫異常不育症であって自己免疫異常不育症には禁忌でした。

その後、新潟大学から抗リン脂質抗体陽性不育症に漢方薬の柴苓湯が有効であることが発表されました。漢方医である私はすぐに飛びつきました。

三谷 柴苓湯が抗リン脂質抗体陽性不育症の治療に有効であるとのことですが、その機序について、先生はどのように考えておられるのでしょうか。

假野 柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤です。西洋医学理論を取り入れた漢方医学的な解釈では、五苓散の利水作用が子宮周辺の循環改善を果たし、小柴胡湯の妊娠に伴う免疫系バランス調節作用で自己免疫異常不育症に有効と考えられてきました。

その有効機序が西洋医学の基礎医学的に証明されました。Th1/Th2サイトカインバランス調整理論です。妊娠が成立すると細胞性免疫（同種免疫）と関係したTh1サイトカイン分泌を抑制して液性免疫（自己免疫）と関係したTh2サイトカイン分泌を相対的に亢進します。つまり液性免疫が優位になります。蒼朮が配合された柴苓湯はTh1サイトカイン分泌を促進させるのに対してTh2サイトカイン分泌には影響を与えません。この結果として相対的に液性免疫（自己免疫）を抑制する作用を果すことになります。

三谷 なるほど。柴苓湯は副腎皮質ステロイドと違い、不育症の原因療法になりうるということですね。ところで、先生はこのような柴苓湯の効果が、医療用に発売されている柴苓湯のエキス製剤で異なるということを最近発表されていますが、そのことについて詳しく教えてください。

柴苓湯エキス製剤は メーカーによって異なる

假野 柴苓湯に限らず、医療用の漢方エキス製剤には、同一の処方名であるにもかかわらずメーカー間で構成生薬やその含有量が異なるものが多数あります。なかでも私が注目していますのは構成生薬である「朮」の違いです。

三谷 「朮」には、生薬的に蒼朮と白朮があり、先生が今ご指摘されたように各メーカーで用いている「朮」が異なります。しかし、「傷寒論」や「金匱要略」、

「神農本草経」でも、「朮」と記載されているだけで、蒼朮、白朮と区別されて記載されていません。

ところが、江戸時代になって、吉益東洞が「補」よりも「瀉」が必要という考えに基づき、「朮」については補う力が強い白朮よりも、瀉する作用のある蒼朮を使用すべきと判断しました。それ以来、わが国では吉益東洞の流れをくむ古方派を中心として、蒼朮を使用することが多くなったという経緯があります。しかし、蒼朮と白朮は生薬としても異なることから、当然、臨床的にも異なる作用を示すことが考えられます。

假野 蒼朮と白朮が臨床的に異なる作用を示すことは、「二朮湯」というエキス製剤があることから歴史的に明らかですね。

三谷 そうですね。「二朮湯」は肩こりの特効薬ですが、蒼朮で外胚葉系の水をさばき、白朮で内胚葉系の水をさばくことで、骨格筋の緊張をほぐすだけではなく、内胚葉系つまり消化管機能にもよい影響を与えることが期待され、この両者が相まって肩こりの特効薬となっていると思われます。

假野 そのとおりだと思います。

実は、不育症に対する柴苓湯の効果についても、蒼朮が配合された柴苓湯（以下、蒼朮柴苓湯）から白朮が配合された柴苓湯（以下、白朮柴苓湯）に切り替えることで、不育症患者さんの抗体価や流産阻止率が大きく改善することを経験しました。そこで、改めて両者の違いを検証するために、臨床検討を重ねました。

三谷 どのような方法で検討されたのでしょうか。

抗リン脂質抗体陽性不育症に対する 蒼朮柴苓湯と白朮柴苓湯の 随証療法による検討

假野 柴苓湯エキス製剤はメーカーによって蒼朮と白朮の違いや構成生薬の含有量が異なるため、臨床効果が異なることが予想されていました。また、その適応にあたっては、漢方医学的な「証」も異なることが考えられるため、より確実な臨床効果を期待するには随証療法を行う必要があると考えました。

そこで、今回、抗リン脂質抗体陽性不育症に随証療法を行い、病名投与との抗体量減少効果の違いを検討しました。具体的には、当院を受診された抗リン脂質抗体陽性不育症患者26例（12週以内の初期流産を3回以上繰り返した症例）を対象にしました。方法は、患者の証を弁証し、「実」、非「裏寒」、非「気虚」と診断された12例には蒼朮柴苓湯（9.0g/日）を、

「虚」、「裏寒」、「気虚」と診断された14例には白朮柴苓湯(8.1g/日)をそれぞれ2ヵ月間投与し、その前後で抗リン脂質抗体価を測定しました。

その結果、抗カルジオリピン抗体の低下率は、蒼朮柴苓湯では75.0%(9/12)でしたが、白朮柴苓湯では92.9%(13/14)でした(図1)。さらに注目すべきことは、蒼朮柴苓湯投与で抗カルジオリピン抗体の低下を認めなかった3例について、その後、白朮柴苓湯に切り替えたところ全例で低下を認めました。また、柴苓湯投与前後の抗カルジオリピン抗体量の推移については、蒼朮柴苓湯でも低下傾向を示しましたが、白朮柴苓湯では有意な低下を認めました(図2)。

図1 柴苓湯の随証療法による抗カルジオリピン抗体量の低下率

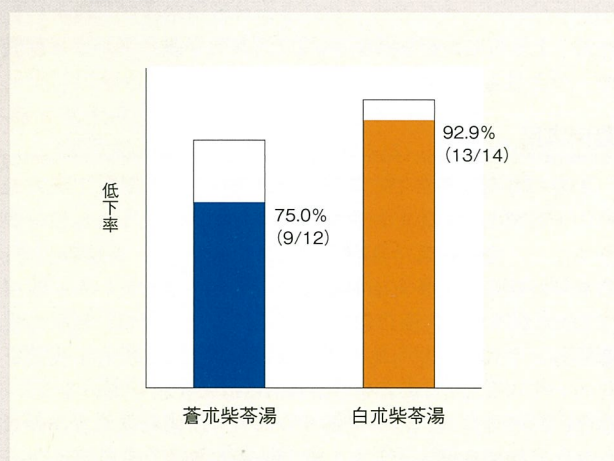
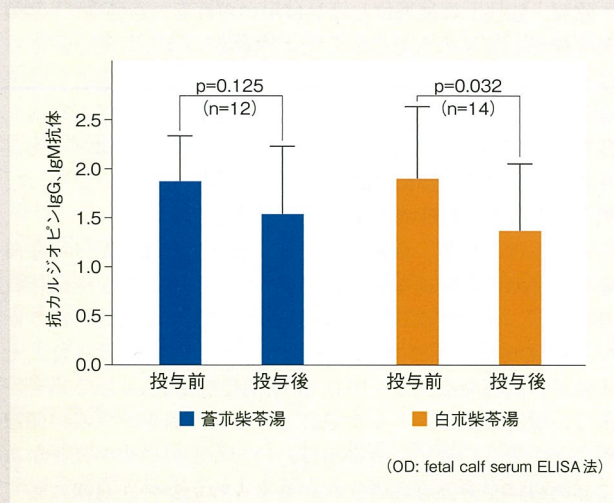


図2 柴苓湯投与前後での抗カルジオリピン抗体量の変化



三谷 異なる生薬を用いた同一処方名のエキス製剤では、その臨床効果についてもある程度差があるだろうということは予想されていましたが、これほどまでに明確な違いがあるということは驚きですね。どちらのエキス製剤がよい・悪いという問題ではなく、2つの柴苓湯を使い分ける必要があるということでしょうか。

假野 そのとおりだと思います。

三谷 産婦人科領域の病態のように内胚葉系の水をさばく必要がある時は、白朮柴苓湯が必要でしょう。それに対し、整形外科領域などで外胚葉系の水をさばく必要がある時は蒼朮柴苓湯の方が効果的ということですね。

假野 さらに柴苓湯エキス製剤の構成生薬の含有量をみると、白朮柴苓湯の方が、蒼朮柴苓湯よりも朮はもちろん、五苓散の生薬が多く含まれています(表2)。薬理学の基本として、薬の効能は用量に依存することであることを考えれば、このことも念頭において使い分ける必要があると思います。

表2 柴苓湯エキス製剤の構成生薬の違い

構成生薬	A社	B社
柴胡	7.0	7.0
半夏	5.0	5.0
黄芩	3.0	3.0
大棗	3.0	3.0
人參	3.0	3.0
甘草	2.0	2.0
生姜	1.0	1.0
沢瀉	6.0	5.0
猪苓	4.5	3.0
茯苓	4.5	3.0
朮	4.5(白朮)	3.0(蒼朮)
桂皮	3.0	2.0

数値は1日分の構成生薬量(g)

三谷 柴苓湯以外にも、葛根湯や桂枝茯苓丸でも、同一処方名でありながら、構成生薬の含有量に違いがあるものはいくつかあります。たとえ同じ処方名であってもエキス製剤にするとすべて同じであるという考えではなく、臨床的な使い分けの必要性などを詳しく検討する必要があるのかもしれない。

假野 私は産婦人科医の一人として、漢方薬による不育症の原因療法がわが国の少子化対策の一助になるものと確信しています。そのためにも、産婦人科診療に携わる多くの先生方さらには、保険審査をされる先生方にも、柴苓湯の効果と朮の異なるエキス製剤の使い分けをご理解いただきたいと思います。そして、不育症治療に柴苓湯が保険適応となり、不育症に悩む患者さんの福音となることを切望しています。

三谷 本日は、不育症の漢方治療を通して、柴苓湯の使い分けの必要性を明確なデータに基づいて示していただきました。また、漢方薬本来の随証療法の重要性も示していただき大変参考になりました。ありがとうございました。