

多嚢胞性卵巣症候群に対する 柴苓湯の有用性

横浜市立大学大学院医学研究科 産婦人科学 生殖生育病態医学 榊原 秀也 岡本 真知

漢方による多彩な診療が行われてきた産婦人科領域において、柴苓湯は大変よく使われている方剤であり、妊娠高血圧症候群、不育症など様々な症状に対し処方されている。ここでは、多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の卵巣機能に対する柴苓湯の臨床効果を検討されている横浜市立大学大学院の榊原秀也先生と岡本真知先生に、柴苓湯によるPCOS治療の現状と今後の可能性を伺った。

多嚢胞性卵巣症候群と漢方

多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic Ovary Syndrome; 以下PCOS)は、最も発現率の高い内分泌疾患の1つです。生殖年齢女性の5~10%が罹患すると言われ、不妊および月経障害を引き起こし、卵巣機能障害の幅広い徴候および症状を含みますが、その原因は未だ不明です。

PCOSに対する一般的な治療法としては、ホルモン補充療法やクロミフェンクエン酸塩(以下クロミフェン)投与方法が実施されています。しかし、それらの方法でも必ずしも排卵するとは限らず、また排卵が起きたとしても、強制的な排卵であるために過排卵のリスクがあります。PCOSに対してはその他に肥満の改善、インスリン抵抗性改善薬(メトホルミン塩酸塩)やステロイド剤(プレドニゾロン)の投与、腹腔鏡下卵巣多孔術、補助生殖医療の適用等、様々な手段がとられていますが、いずれも決定的な治療法ではありません。

PCOSに対する漢方薬の効果は、芍薬甘草湯や温経湯、柴苓湯などで既にいくつか報告されてい

ます。たとえば芍薬甘草湯では、PCOSに対する有効性について検討し、妊娠した患者の平均血清テストステロン値が投与前と比較して投与12週後には35%低下し、投与24週後の黄体形成ホルモン/卵巣刺激ホルモン(LH/FSH)比は投与前と比較して有意に低かったという報告があります¹⁾。

柴苓湯は以前より内因性ステロイドホルモン様作用があるといわれており、今回もこの作用を期待し、柴苓湯による自然排卵法の確立と、そのことによる治療上の選択肢の拡大をめざし、PCOSへの柴苓湯の効果を検討しました²⁾。

多嚢胞性卵巣症候群に対する 柴苓湯の臨床的検討

対象と方法: 日本産科婦人科学会診断基準によってPCOSと診断された患者24例を対象として、柴苓湯を3ヵ月間投与しました。黄体形成ホルモン(LH)、卵巣刺激ホルモン(FSH)、プロラクチン(PRL)、テストステロン(T)、エストラジオール(E2)、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、コルチゾールの変化を投与前後で測定するとともに、基礎体温にて排卵を確認し

ました。その後、対象を排卵群(n=21)と無排卵群(n=3)に分け血中LH値を比較し、さらに肥満群(n=6)と非肥満群(n=18)の間の排卵率および血中LH値も比較しました。なお患者背景を表1に示します。

表1 PCOS患者背景

年齢(歳)	26.8 ± 4.9	
	20-29	16
	≥ 30	8
身長(cm)	156.8 ± 7.0	
体重(kg)	56 ± 13.4	
BMI(kg/m ²)	22.7 ± 4.8	
	≥ 25	6
	< 25	18
妊娠歴	あり	4
	なし	20
月経周期	正常	0
	異常	24
治療歴	なし	24

数値は平均値±標準偏差

結果: 結果は次の通りです。

● 24例中21例で排卵が回復

柴苓湯投与3ヵ月後では、PCOS患者24例中21例(87.5%)に排卵の回復が認められました。またク

ロミフェン治療抵抗性の患者でも4例中3例が柴苓湯投与により排卵が誘発されました。

● 血中LH値が有意に低下

柴苓湯の投与開始からわずか1ヵ月後に、血中LH値、血中FSH値、LH/FSH比は有意に低下しま

した(それぞれ $P<0.001$ 、 $P<0.05$ 、 $P<0.05$)(**図1**)。血中テストステロン値は有意な変化を示しませんでした。また、PRL、E2、ACTH、コルチゾールなど他のホルモンの値に有意差は認められませんでした(データ示さず)。

なお排卵群と無排卵群で柴苓湯

投与前後の血中LH値を比較したところ、排卵群では投与開始から1ヵ月の時点で血中LH値は有意に低下していました。無排卵群においての低下は有意ではありませんでした(**図2**)。

● 非肥満群では排卵率が高く、血中LH値が有意に低下

非肥満群における排卵率(94.4%)は高く、肥満群の排卵率(66.7%)を上回っていました(**表2**)。

図1 血中LH値、FSH値、LH/FSH比、テストステロン値への柴苓湯の影響

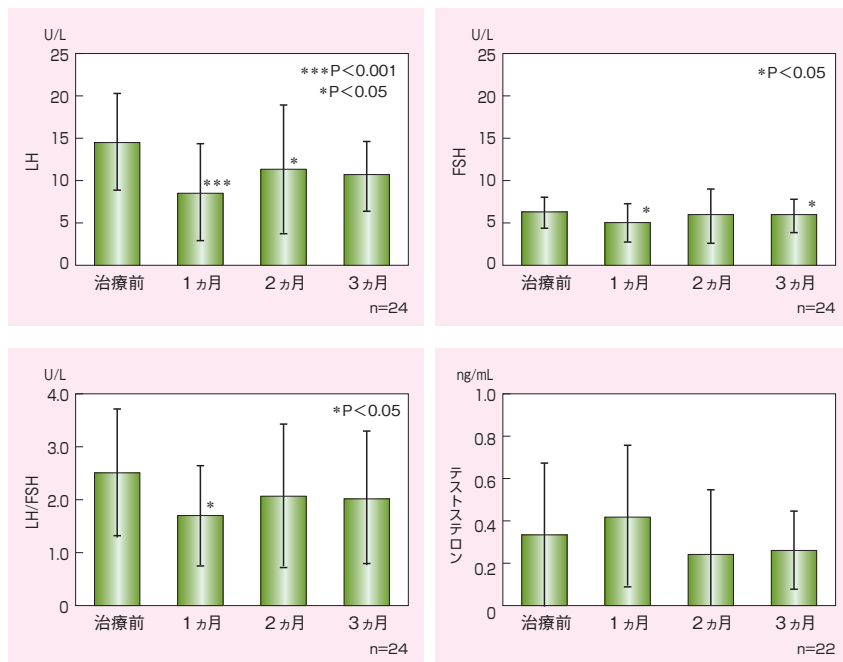


表2 肥満群及び非肥満群における排卵率

	肥満群 (n=6)	非肥満群 (n=18)
排卵(+)	4	17
排卵(-)	2	1
排卵率(%)	66.7	94.4

非肥満群における血中LH値は柴苓湯投与後に有意に低下しましたが、肥満群における低下は有意ではありませんでした(**図3**)。

図2 排卵群及び無排卵群における血中LH値

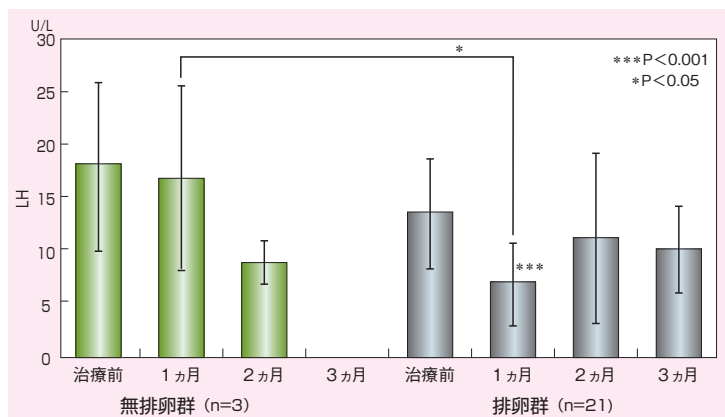
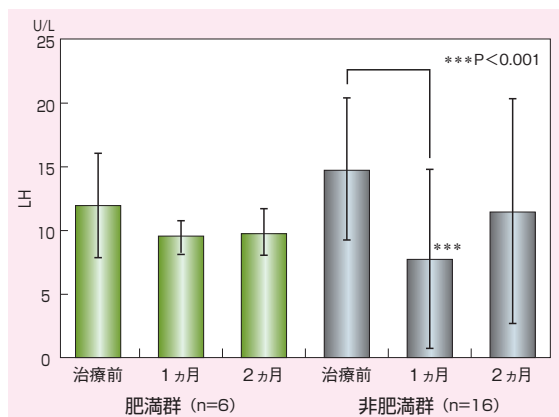


図3 肥満群及び非肥満群における血中LH値



● 単一卵胞の発育傾向が見られ OHSS 及び多胎妊娠は 認められず

排卵群では単一卵胞の発育傾向が見られました。卵巣過剰刺激症候群 (Ovarian Hyperstimulation Syndrome ; OHSS) あるいは多胎妊娠等の副作用は認められませんでした。

柴苓湯の作用機序について の考察

従来、柴苓湯は内因性ステロイドと類似した作用を示すと考えられており、実際、ネフローゼ症候群、慢性腎炎、気管支喘息及び関節リウマチの治療においては、柴苓湯使用によってステロイド剤の離脱や減量が可能だと言われています³⁾⁴⁾。

しかし今回の検討では、柴苓湯の作用機序は血中LH値の低下を伴うもので、期待していたプレドニゾロンのようなステロイド様作用によるものではありませんでした。血中LH値低下の機序は不明ですが、われわれは、柴苓湯にはおそらく視床下部-下垂体-卵巣

軸における正及び負のフィードバック反応において、生理的バランスが整うように性腺刺激ホルモン放出ホルモン (GnRH) パルス制御因子を調整する作用があると推察しています。

単一卵胞発育促進の重要性

自然排卵時の卵巣では、月経周期の10日ほど前に多嚢胞卵胞状態からの選択が起きて、1個の単一卵胞が形成されます。PCOSとはそのような選択が起きず停滞してしまう状態ですが、他方、ホルモン補充療法やクロミフェン投与方法によるPCOS治療では、過排卵状態により多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群が発生することが懸念されます。

PCOS治療の実践においては、単一卵胞発育を促す方法が求められている訳ですが、柴苓湯による治療中、われわれは単一卵胞を観察することができ、挙児希望のあった患者6例のうち、2例が妊娠しました。

柴苓湯による多嚢胞性 卵巣症候群治療の可能性

今回の検討によって、柴苓湯は血中LH値を低下させ、排卵を誘発させることがわかりました。とりわけ非肥満患者にて著しい改善が見られました。PCOS患者の多くが肥満である海外と較べると日本では非肥満患者の割合が多いため、日本における柴苓湯の有用性はより高いと考えられます。

また今回の結果により、クロミフェン抵抗例でも柴苓湯の有用性があることが示唆されました。現段階では例数が少ないのですが、クロミフェン抵抗例に柴苓湯と併用でクロミフェンを投与すると排卵する症例もみられます。クロミフェンと柴苓湯併用による相乗効果によるものと考えられ、さらなる臨床的な検討が望まれます。

女性に不妊の可能性が広がることは、少子化時代における社会的損失となりかねません。さらなる基礎研究によって柴苓湯の作用機序を同定することが求められているのではないのでしょうか。

引用文献

- 1) Takahashi K, Kitao M : Effects of TJ-68 (shakuyaku-kanzo-to) on polycystic ovarian disease. Int J Fertil Menopausal Stud 39 (2) : p69-76, 1994.
- 2) Okamoto M, Sakakibara H, et al: Effects of Saireito on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol 9(4) : p191-195, 2010.
- 3) Liu XY : Therapeutic effect of chai-ling-tang (sairei-to) on the steroid-dependent nephrotic syndrome in children. Am J Chin Med. 23 (3-4) : p255-260, 1995.
- 4) 野間剛ほか : 気管支喘息小児の末梢血リンパ球におけるダニ抗原特異的IL2反応性誘導に与える漢方方剤 柴朴湯、小青竜湯、及び柴苓湯の処理効果及びその比較検討. アレルギー 45(5) : p494-532, 1996.