

# 柴苓湯を併用することにより妊娠し得た4症例

大谷レディースクリニック(兵庫県) 森山 俊武

不妊症は生殖年齢の夫婦の約10%にみられ、そのうち約40%は女性不妊を原因とする。もっとも多いものが排卵因子障害であり、一般的治療としてクロミフェンクエン酸塩やゴナドトロピン製剤などが用いられる。それらを投与することで高い排卵率が得られる一方で、卵巢過剰刺激や子宮内膜菲薄化などの副作用により、かえって妊娠の障害となるケースも少なくない。そのような場合に、これらの治療を相補する目的で漢方療法が用いられることが多い。柴苓湯は、疏肝解鬱作用(精神的ストレスによる自律神経調整作用)や利尿作用(水分代謝調節作用)をもつとされている漢方方剤で、産婦人科領域においては免疫異常不育症などに繋用されている。また、PCOSに対する不妊治療においても、有効性が期待できる方剤である。今回、不妊治療中の患者に柴苓湯を併用し、妊娠に至った4症例を経験したので報告する。

**Keywords** 不妊症、妊娠、子宮内膜、柴苓湯、漢方薬

## 緒言

不妊症は生殖年齢の夫婦の約10%にみられ、そのうち約40%は女性不妊を原因とする<sup>1)</sup>。もっとも多いものが排卵因子障害であり、一般的治療としてはクロミフェンクエン酸塩やゴナドトロピン製剤などが使用され、高い排卵率が得られる一方で、妊娠率については著変がないのが現状である<sup>2, 3)</sup>。また、クロミフェンクエン酸塩の抗エストロゲン作用による頸管粘液減少および子宮内膜菲薄化や、ゴナドトロピン製剤によって引き起こされる卵巢過剰刺激症候群(OHSS)による多胎妊娠などの副作用の問題もあり<sup>2, 3)</sup>、これらの治療だけでは対応しきれないものも少なくない。そのような場合に、治療を相補する目的で漢方療法が用いられることが多い。不妊症に対する漢方療法では、当帰芍薬散や桂枝茯苓丸、温経湯などの子宮や全身の血液循環改善作用をもつ方剤が使用されることが多く、その有効性が多数報告されている<sup>4, 5)</sup>。一方、柴苓湯は、疏肝解鬱作用(精神的ストレスによる自律神経調整作用)や利尿作用(水分代謝調節作用)をもつとされている方剤である。内因性ステロイド増強作用やTh1/Th2免疫バランス調整作用などの薬理作用<sup>6-8)</sup>も報告されており、産婦人科領域においては自己免疫異常不育症などに応用されている<sup>9, 10)</sup>。また、月経不順の改善や多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)などの排卵障害症例における排卵誘発効果、LH/FSH比の改善作用なども報告<sup>11-13)</sup>されており、不妊治療における有効性も期待できる方剤である。

今回、不妊症で治療中の患者に柴苓湯を併用し、妊娠に至った4症例を経験したので報告する。

## 症例提示

不妊治療の一般的治療にクラシエ柴苓湯エキス細粒(8.1g/日、分2)を併用し、妊娠に至った4症例について報告する。なお、すべての症例において、卵胞径が20mm前後になった時点で注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)を実施し、その時点での子宮内膜の厚さを測定した。

### 症例1：29歳、0経産

【現 症】身長 162cm、体重 41kg、BMI 15.6

【疾患名(診断時期)】不妊症(7ヵ月前)

【既往歴(合併症)】なし(なし)

【月 経】不整周期。持続期間・月経血量・随伴症状等は異常なし

【内分泌検査】LH 14.92mIU/mL(異)、FSH 6.69mIU/mL、LH/FSH 2.23(異)、E2 61.38pg/mL、PRL 13.45ng/mL、テストステロン 0.31ng/mL

【男性側要因】なし

【現病歴】200X年8月よりシクロフェニル(5日間)にて反応が悪くクロミフェンクエン酸塩(3日間)の追加投与や単独投与で3周期の治療を行うも、妊娠に至らず。

【経 過】開始前の子宮内膜厚8.6mm。200X年11月30日より柴苓湯、12月2日よりシクロフェニルの服用を開始。day20以降にヒト下垂体性性腺刺激ホルモン(hMG)75IUを2回追加。柴苓湯服用1ヵ月後の排卵時の子宮内膜厚は10.9mm。開始から1周期後の200X+1年1月8日、妊娠成立にて治療終了。治療期間中に副作用は認めなかった。

### 症例2：28歳、0経産

【現 症】身長 165cm、体重 55kg、BMI 20.2

【疾患名(診断時期)】不妊症(不明)

【既往歴(合併症)】他院にてPCOSと診断され治療歴あり、人工中絶1回、化学流産1回 (なし)

【月 経】不整周期。持続期間・月経血量・随伴症状等は異常なし

【内分泌検査】LH 4.54mIU/mL、FSH 4.85mIU/mL、LH/FSH 0.94、E2 22pg/mL、PRL 13.12ng/mL、テストステロン 0.48ng/mL

【男性側要因】不明

【現病歴】当院にて、200X年11月よりクロミフェンクエン酸塩(3日間)およびhMG 75IUにて治療を行うも妊娠成立せず。

【経 過】開始前の排卵時の子宮内膜厚は11.6mm。200X年12月16日より柴苓湯、12月17日よりシクロフェニル(5日間)を服用開始。12月24日よりクロミフェンクエン酸塩(3日間)を追加。柴苓湯服用開始1ヵ月後の排卵時の子宮内膜厚は10.7mm。開始から1周期後の200X+1年1月22日、妊娠成立にて治療終了。治療期間中に副作用は認めなかった。

### 症例3：32歳、0経産

【現 症】身長 158cm、体重 52.5kg、BMI 21

【疾患名(診断時期)】不妊症(1年10ヵ月前)

【既往歴(合併症)】他院にて不妊治療歴あり (なし)

【月 経】周期・持続期間・月経血量・随伴症状等は異常なし

【内分泌検査】LH 3.93mIU/mL、FSH 4.73mIU/mL、LH/FSH 0.83、E2 68pg/mL、PRL 7.2ng/mL、テストステロン 0.29ng/mL

【男性側要因】なし

【現病歴】200X年8月よりクロミフェンクエン酸塩(5日間)により治療を行うも妊娠に至らず。

【経 過】開始前の排卵時の子宮内膜厚は5.2mm。200X年10月31日より柴苓湯、11月2日よりシクロフェニル(5日間)を服用開始。柴苓湯服用開始1ヵ月後、排卵時の子宮内膜厚9.3mm。2周期目もそのまま柴苓湯服用継続しつつ、12月2日より再度シクロフェニルを5日間服用。hMG 75IUおよび150IUを1回ずつ追加。柴苓湯服用開始2ヵ月後の排卵時の子宮内膜厚は10.8mm。治療開始から2周期後の200X+1年1月6日、妊娠成立にて治療終了。治療期間中に副作用は認めなかった。

### 症例4：26歳、0経産

【現 症】身長 156cm、体重 44kg、BMI 18.1

【疾患名(診断時期)】不妊症、月経不順(1年4ヵ月前)

【既往歴(合併症)】化学流産1回 (なし)

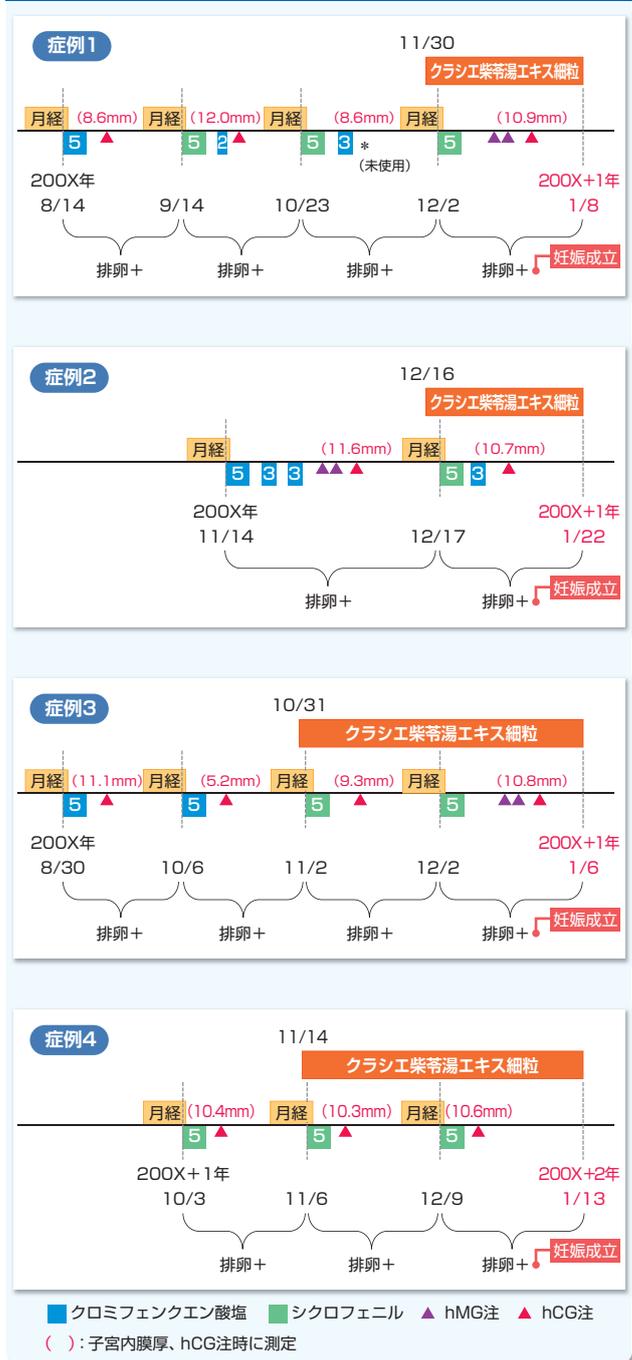
【月 経】不整周期。持続期間・月経血量・随伴症状等は異常なし

【内分泌検査】LH 5.37mIU/mL、FSH 3.78mIU/mL、LH/FSH 1.47(異)、E2 35pg/mL、PRL 36ng/mL(異)、テストステロン 0.13ng/mL

【男性側要因】不明

【現病歴】200X+1年10月よりシクロフェニル(5日間)により治療開始。

図 症例1～4の臨床経過



【経過】開始前の排卵時の子宮内膜厚は10.4mm。200X+1年11月4日より柴苓湯、11月6日よりシクロフェニルを服用開始。子宮内膜厚は柴苓湯服用開始1ヵ月後10.3mm、2ヵ月後10.6mmであった。開始から2周期後、妊娠成立にて治療終了。治療期間中に副作用は認めなかった。

## 考 察

今回、不妊症にて治療中の患者に対し、治療を補完する相加的な効果および治療の副作用軽減により、妊娠に至ることを期待して、柴苓湯の併用を試み、妊娠に至った4症例(26~32歳、いずれも未経産)を経験した。これらの妊娠症例は、クロミフェンクエン酸塩やシクロフェニル、ゴナドトロピン療法などの一般的治療により排卵は得られるものの妊娠には至らなかった症例である。

排卵後の不妊要因として重要なものの一つに子宮内膜環境が挙げられる。特にクロミフェンクエン酸塩の子宮内膜菲薄化等の副作用により、着床が阻害されている可能性が強く考えられる。また、クロミフェンクエン酸塩およびhMG製剤による排卵誘発治療により、排卵期に血中プロゲステロンの早発上昇が起り、それにより胚の質が低下して着床率・妊娠率が低下する可能性なども報告されている<sup>14)</sup>。したがって、クロミフェンクエン酸塩が適さないと考えられる場合には抗エストロゲン作用のないシクロフェニルを選択するが、排卵誘発効果が弱いため、十分な卵胞発育が得られないことも多い。今回妊娠に至った4症例中3例は、シクロフェニルと柴苓湯による治療により(クロミフェンクエン酸塩を使用せず)妊娠成立に至っており、そのうち2例はこれまで使用していたクロミフェンクエン酸塩をシクロフェニルに切り替えたものである。柴苓湯はこれまでに、単独投与でPCOS患者の57%で排卵が回復し、LH/FSH比の改善を得たという報告<sup>11)</sup>や、排卵障害患者において57.1%で排卵を認め、8例のうち5例で妊娠を認めたとの報告<sup>12, 13)</sup>もされている。今回の症例においても、排卵誘発効果が弱いシクロフェニルとの併用で十分な卵胞発育をえることができたことにより、柴苓湯に排卵誘発作用があり、シクロフェニルの排卵誘発効果を補っていた可能性が示唆される。ただし2例では卵胞の成長が遅くhMGの使用を必要としたことから、その作用はそれほど強いものではないと考えられる。

また、柴苓湯の子宮内膜に対する作用を検討する目的で、子宮内膜の厚さを測定した。その結果、柴苓湯投与前にクロミフェンクエン酸塩使用による子宮内膜菲薄化傾向が認められていた2例において、柴苓湯投与期間中は子宮内膜厚

が十分得られた。残りの2例についても子宮内膜厚菲薄化は認められなかった。少なくとも柴苓湯には子宮内膜菲薄化の副作用はなく、また十分な子宮内膜厚の維持に働く可能性も考えられる。さらに近年では子宮内膜で産生されるLIF(leukemia inhibitory factor)発現やIL-11などのサイトカインの産生量、胎児母体境界面におけるTh1/Th2免疫バランスのTh2優位な状態などが着床成立のために重要であることが明らかになってきている<sup>15)</sup>。不妊症の約30%を占める原因不明の症例の中には、このような免疫異常によるものが含まれている可能性は十分考えられる。柴苓湯にはTh1/Th2免疫バランス調整作用や炎症性サイトカイン産生抑制などの薬理作用<sup>6-8)</sup>が報告されている。また、免疫異常不育症において、自己抗体抑制などの効果で、治療手段の一つとしても広く普及している<sup>9, 10)</sup>。今回の4症例のうち2例では明らかなホルモンバランス異常は確認されていない。このような原因不明の不妊症症例における柴苓湯の投与は、子宮内のサイトカインバランスの維持などの面で着床条件を整える一助になっているのかもしれない。

柴苓湯の有用性を確証するには、今後さらなる症例集積による検討が必要であるが、一般的な治療だけではあと一歩妊娠に届かないような不妊症症例において、ホルモンバランス改善による排卵誘発作用や子宮内膜厚の維持などを期待して柴苓湯を併用することは、選択肢の一つとして積極的に試みてもよい手段であると考えられる。

## 【参考文献】

- 1) 勝又木綿子 ほか: 女性不妊, 総合臨牀, 51 (増刊号): 1634-1638, 2002
- 2) 熊澤由紀代 ほか: 産婦人科専攻医の研修 一何を教える? 何を学ぶ? (生殖医療編) 5. 排卵誘発の基本, 産科と婦人科, 76 (6): 683-687, 2009
- 3) 田中幸幸 ほか: 排卵誘発法の最近の進歩, 産婦人科治療, 83 (1): 30-33, 2001
- 4) 柴原直利: 不妊症の進歩と問題点 -不妊と漢方, 産婦人科治療, 98 (2): 169-172, 2009
- 5) 安井敏之 ほか: すぐに役立つ産婦人科漢方療法 薬の選び方と使い方, 女性不妊 - 排卵障害, 多嚢胞性卵巣症候群, 高アンドロゲン血症, 高プロラクチン血症, 黄体機能不全, 体重異常, 産婦人科の実践, 56 (7): 1011-1017, 2007
- 6) 丁 宗鐵: 方剤薬理シリーズ7 柴苓湯 (1), 漢方医学, 19 (7): 225-229, 1995
- 7) 丁 宗鐵: 方剤薬理シリーズ7 柴苓湯 (2), 漢方医学, 19 (8): 259-263, 1995
- 8) 須田俊宏 ほか: 柴苓湯が示す多様な薬理作用の臨床的意義 - 内因性ステロイド分泌調節と慢性腎炎モデルにおける線維化抑制作用, *Mebio*, 22 (4): 84-89, 2005
- 9) 假野隆司: 不育症の漢方治療, 産婦人科治療, 92 (増刊号): 683-687, 2006
- 10) 志馬千佳 ほか: 不育症と漢方, 産婦人科治療, 95 (6): 601-606, 2007
- 11) 酒井 淳 ほか: 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有用性に関する検討 特に排卵誘発について, 臨床婦人科産科, 54 (11): 1330-1333, 2000
- 12) 中山 毅: 柴苓湯による不妊症治療への可能性, *Prog. Med.*, 30 (4): 1193-1198, 2010
- 13) 中山 毅: 月経不順や排卵障害に対する柴苓湯の効果, *phil漢方*, 25: 14-15, 2009
- 14) 苛原 稔 ほか: 着床障害からみた不妊症, 不育症の内分泌環境, 産婦人科治療, 76 (2): 220-223, 1998
- 15) 堀田裕之 ほか: 着床および妊娠維持におけるサイトカインの役割, 産業医科大学雑誌, 29 (3): 291-302, 2007