

柴苓湯併用により35歳以上妊娠率は上昇するのか？

独立行政法人 地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター 産婦人科 (埼玉県)
谷垣 礼子、前原 真理、柳本 茂久、金田 佳史、伊藤 仁彦

不妊外来を受診する年齢が年々上昇しているのは周知の事実であり、不妊治療界の高齢と言われた35歳以上は、もはや「ふつう」となりつつある。

35歳以上の最も多い不妊原因は、卵巣の加齢による女性ホルモンの分泌低下、および卵の質の低下にある。卵胞発育の悪い患者に対しクロミフェンクエン酸塩を投与することもあるが、その副作用により子宮内膜が菲薄化し、より一層妊娠から遠ざかるジレンマに悩むことがある。今回、通院中の不妊症患者に柴苓湯を投与し、妊娠率および子宮内膜に対する影響を検討した。

Keywords 柴苓湯、35歳以上妊娠、妊娠率

緒言

不妊外来を受診する年齢が年々上昇しているのは周知の事実である。女性の社会進出を後押しする政府の政策もあり、40歳を超えて不妊外来を受診する患者はまれではなくなった。不妊治療界の高齢と言われた35歳以上は、もはや『ふつう』となりつつある。

妊娠率は、年齢とともに低下するのは明らかであり、たとえ妊娠しても流産率は高く、挙児までの道のりが厳しい状況であることは以前と変わりはない。閉経年齢も45～55歳に女性の8割が閉経するといわれており、それは以前と変化はない。仕事も一段落し、経済的にも社会的にも充実し、様々な事情で35歳以降に不妊外来へ来院される。体外受精に望みを託している患者も多いが、そもそも卵管障害のために開発された技術なので、実際の治療には限界がある。そのような状況に対応するため、不妊治療を担当する医師は、様々な知恵と工夫を凝らし、少しでも妊娠、挙児を求める女性の願いをかなえるべく日夜努力している。

卵子の加齢性変化に対する試みは、これまでも様々な方法で行われてきた。その一つとして漢方を併用されている医師も多い。以前より当帰芍薬散や桂枝茯苓丸、温経湯などは、子宮や全身の血流改善により妊娠に対する有効性およびそのメカニズムに対する研究が報告されている^{1,2)}。一方、柴苓湯は精神的ストレスによる自律神経調整作用や利尿作用(水分代謝の調整作用)を持つ漢方である。内因性ステロイド増強作用があり、自己免疫性不育症領域で主に

使用されてきた。近年、多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic Ovary Syndrome: PCOS) の治療に用いられるクロミフェンクエン酸塩 (CC) による最大の副作用である子宮内膜の菲薄化に効果があるとの報告がある³⁾。35歳以上の最も多い不妊原因は、卵管因子ではなく卵巣の加齢による女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)の分泌低下および卵の質の低下にある。卵胞発育の悪い35歳以上の患者に対し、クロミフェンクエン酸塩を投与することもあるが、その副作用によって、内膜が菲薄化し、より一層妊娠から遠ざかるジレンマに悩むことも多い。

今回、われわれは当院通院中の不妊症患者に柴苓湯を投与し、その妊娠率および子宮内膜に対する影響を検討したので報告する。

対象と方法

対象症例は、当院に通院された不妊症患者38例である。平均年齢 37.8 ± 3.7 歳。PCOSの診断でクロミフェンクエン酸塩(クロミッド®)1日1錠50mg 5日間内服した25例うち柴苓湯8.1g/日(分2)連日内服群15例、柴苓湯非内服群10例、および原因不明不妊症のうち柴苓湯8.1g/日(分2)連日内服した群13例である。柴苓湯についてインフォームドコンセントを行い、同意を得た患者を対象とした。

なお、柴苓湯内服群はトコフェロール酢酸エステル(ユベラ®)1.5g/日(分3)およびアスコルビン酸・パントテン酸カルシウム(シナール®)3g/日(分3)を併用服用している。

結 果

クロミフェンクエン酸塩内服者全体(25例)の妊娠率は32.0%、妊娠した症例の平均年齢 36.9 ± 3.2 歳、流産率は15.4%であった。クロミフェンクエン酸塩内服群のなかで柴苓湯内服群の妊娠率は40.0%、柴苓湯非内服群の妊娠率は20.0%であった。

柴苓湯内服者全体(28例)の妊娠率は39.3%、35歳以上の妊娠率は30.0%であった。柴苓湯内服期間は、平均 3.9 ± 2.7 ヵ月、妊娠症例の柴苓湯内服期間は平均 4.4 ± 2.8 ヵ月であった。

考 察

クロミフェンクエン酸塩は、PCOSの患者の治療薬として頻用される薬物である。PCOSにみられる多卵胞の成長を抑え、単一卵胞の成長を促進し、保険適用もあるため、第一選択薬として頻用されている。しかし、一方で子宮内膜の菲薄化などの作用により、着床障害の一因ともなる。また、クロミフェンクエン酸塩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期上昇が起こり、それにより胚の質が低下し着床率・妊娠率が低下する可能性なども報告されている⁴⁾。今回柴苓湯を内服していない周期に内膜菲薄化傾向のある症例のうち、妊娠した2症例では、柴苓湯を内服した周期で十分な内膜厚が得られており、他にも同様な報告がされている³⁾。また、クロミフェンクエン酸塩内服群で、柴苓湯内服群における妊娠率が非内服群よりも高値であった。クロミフェンクエン酸塩と柴苓湯の関係についてはまだ研究段階だが、両者を併用するのは有効であると考えられた。

クロミフェンクエン酸塩の内膜菲薄化作用を回避するため、アロマターゼ阻害剤を使用し、妊娠する例も多い。しかし、この薬剤は、乳がんの治療薬として開発された薬剤で、不妊治療としての保険適用がなく、患者へのさらなる負担ともなり、患者へのインフォームドコンセントにも苦慮することがしばしばある。近年、柴苓湯に、クロミフェンクエン酸塩抵抗例での排卵や単一卵胞の発育傾向が報告されている⁵⁾。アロマターゼ阻害作用が認められたとの報告もあり⁶⁾、柴苓湯は、不妊症患者への負担軽減になることも期待される。

社会への女性の進出とともに、35歳以上不妊治療患者は増え続けるばかりである。

加齢による妊孕性低下の原因は、表に示した通りである。この中で、形態学的異常については、手術療法や体外受精など医師の介入により治療ができる可能性が高い。しかし、間脳・下垂体系の老化による排卵機構の障害、卵巣の加齢による変化、子宮内膜の胚受容性低下に対しては、現在研究段階であり、妊孕性を大きく下げている主な原因である。

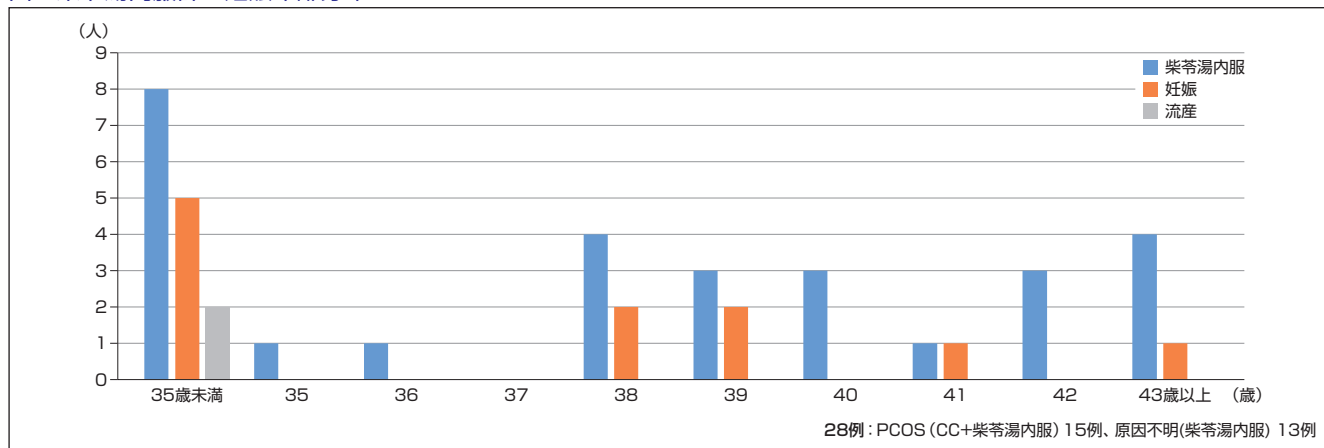
年齢とともに妊娠率は低下し、体外受精においても37歳を境に妊娠率が急激に低下するといわれている⁷⁾。日本生殖医学会によると生殖補助医療(ART)での35歳妊娠率は23.4%で、40歳では13.6%であるが、生産率では35歳で17.3%、40歳では8.1%である(2012年)。加齢により、流産率が上昇し生産児を得る率は低下する。これには、加齢による顆粒膜機能の低下、特にステロイド産生能の低下や子宮内膜の胚受容性低下に起因する可能性が示唆されている⁸⁾。柴苓湯の流産予防効果については以前より知られており、柴苓湯に含まれる人參、茯苓などが流産予防で用いられるヘパリンと同様の抗凝固作用を示すことを報告している⁹⁾。また柴苓湯には非自己の移植片である胎児の拒絶を抑制するblocking factor産生を促進する免疫賦活作用があると推測されている。近年では子宮内膜で産生されるLIF(Leukemia inhibitory factor)発現や胎児母体境界面におけるTh1/Th2免疫バランスが着床成立のために重要であることがわかっている¹⁰⁾。柴苓湯は、Th1サイトカイン分泌を増加させるが、Th2サイトカイン分泌に変化を与えないために相対的に液性免疫を下げることで、結果的に自己抗体産生を抑制するといわれている¹¹⁾。また、構成生薬である甘草が、肝におけるコルチコステロンの代謝を抑制し、ステロイドを増強するなどの報告がある¹²⁾。このように、流産、着床に関する柴苓湯の有効性については数多くの研究報告がある。今回の検討では、柴苓湯の内服により、35歳以上の妊娠率は30%と一般的な体外受精での35歳妊娠率25%と比較しても高く、流産は35歳以上の症例ではみられなかった(図)。35歳以上不妊症患者において、柴苓湯の流産予防や着床促進作

表 加齢による妊孕性低下の原因(女性因子)

1	形態学的異常のリスクの増大(卵管炎、子宮筋腫、子宮内膜症)
2	間脳・下垂体系の老化による排卵機構の障害
3	卵巣の加齢による変化 1) 卵の質の低下 2) 顆粒膜細胞の機能低下 3) 卵の染色体異常の増加
4	子宮内膜の胚受容性低下

小池浩司「日本産婦人科学会誌」52巻9号より抜粋

図 柴苓湯内服群の妊娠年齢分布



用は有効である可能性が示唆された。

また、不妊治療に通院する35歳以上の患者は、なかなか達成できない希望と、先が見えない将来、仕事との狭間で思い苦しみ、不安との葛藤の中で精神的不安定になっていく患者も少なくない。不妊症の「証」については、約65%が虚証であり実証は10%に満たなかったとの報告がある¹³⁾。35歳以上の不妊症患者においては、多くは虚証であるように思われる。気血水異常では、気虚が32%、気滯が37%、血虚が61%との報告がある¹³⁾。腹診でも「肝鬱気滯」「瘀血」「水毒」の病態が多くを占めており、柴胡剤や駆瘀血剤が選択される。今回、妊娠症例での柴苓湯投与期間は平均4.4ヵ月であったが、1～8ヵ月と一定しなかったことより、投与積算量と妊娠には因果関係はなく「証」を見極めることが大切であると思われた。

柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合方である。少陽病変に対して、柴胡は少陽の部位の気機を通暢すると共に少陽半表半裏の邪を外に透解し、黄芩は少陽の鬱熱および鬱変した胆火を清し、半夏と生姜は和胃降逆し、人参・甘草・生姜は補中益気し、邪気を外達させるのを助けるとされる¹⁴⁾。不妊症患者にみられる肝鬱気滯へは、柴胡が疏肝解鬱し、黄芩は胆熱を清し、気機をめぐらせ、半夏と生姜が和胃降逆し、人参・甘草・生姜は補脾し、肝気横逆に対応すると思われる。長期間にわたることも少なくない不妊治療では、ストレスを抱えていない患者はいない。西洋医学的治療の限界を、東洋医学の治療と併せて行えるのも日本独特の不妊治療の効用であると思われる。

柴苓湯の有用性を検証するには、さらに今後の基礎および臨床研究が望まれる。漢方は、大きな副作用が少ない分、症状に対する効果が分かりにくいとか、長期に服用しなければ効果が出ないといまだに思っている患者も多い。

私の臨床経験上、服用に対する効果発現は、あながち長期服用でしか得られないとは思わない。妊娠までの限られたリミットの中で、最大限の効果を求める不妊治療患者は、これからも増え続けるだろう。柴苓湯は、35歳以上で妊娠に至らなかった患者への一助となることが期待される。

【参考文献】

- 1) 柴原直利: 不妊と漢方. 産婦人科治療 102: 775-780, 2011
- 2) 西村 甲: 漢方羅針盤22 月経異常. Clin Mag 476: 47-50, 2009
- 3) 森山俊武: 柴苓湯を併用することにより妊娠し得た4症例. phil漢方 No.48: 3-5, 2014
- 4) 苛原 稔 ほか: 着床障害からみた不妊症、不育症内分泌環境. 産婦人科治療 76: 220-223, 1998
- 5) Okamoto M et al.: Effects of Saireito on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol 9: 191-195, 2010
- 6) 道原成和 ほか: 柴苓湯の多嚢胞性卵巣症候群に対する作用機序の検討. phil漢方 No.36: 26-28, 2011
- 7) 小池浩司: 高齢不妊夫人の問題点② 卵巣機能不全. 日本産科婦人科学会雑誌 52: N278-281, 2000
- 8) Pellicer A et al.: Effects of aging on the female reproductive system. Hum Reprod. 10: 77-83, 1995
- 9) Matsuda H et al.: Pharmacological study on Panax ginseng C. A. Meyer. III. Effects of red ginseng on experimental disseminated intravascular coagulation. (2) Effects of ginsenosides on the blood coagulative and fibrinolytic systems. Chem Pharm Bull 34: 1153-1157, 1986
- 10) 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: 291-302, 2007
- 11) Fujii T et al: Theoretical basis for herbal medicines, Tokishakuyaku-san and Sairei-to, in the treatment of autoimmunity-related recurrent abortion by correcting T helper-1/T helper-2 balance. Am J Reprod Immunol 44: 342-346, 2000
- 12) 熊谷 朗 ほか: 甘草の生化学—特にグリチルリチン・グリチルレチン酸の作用機序について. 現代東洋医学 2: 38-45, 1981
- 13) 村田高明: 不妊症と漢方. 産婦人科治療 58: 693-702, 1989
- 14) 室賀一宏 ほか: 柴苓湯. phil漢方 No.48: 12-13, 2014