

自己免疫異常を有する着床障害に対する 柴苓湯の有効性

小埴医院（茨城県） 小埴 清

【目的】 自己免疫異常を有する着床障害に対する柴苓湯の有効性を検討した。**【方法】** 抗核抗体（ANA）、抗カルジオリピン抗体（ACA）IgG、ACA IgMのいずれかが陽性の、自己免疫異常を有する着床障害78例に、柴苓湯（白朮配合）の単独投与を6～18ヵ月間行った。**【結果】** 柴苓湯投与後において、ANA、ACA IgG/IgM各抗体価の低下、 $E_2 \cdot P_4$ およびLeukemia Inhibitory Factor（LIF）値の上昇、子宮内膜組織の状態の改善が認められた。**【結論】** 白朮配合の柴苓湯は、自己免疫異常を有する着床障害に有効であることが示唆された。**Keywords** 着床障害、自己免疫異常、柴苓湯、白朮

緒言

機能性不妊症の原因の1つに自己免疫異常による着床障害が挙げられるが、これは自己免疫異常不育症の延長線上に位置するとも考えられる。柴苓湯は、不妊・不育症治療に臨床応用されている漢方薬であるが、自己抗体量低下作用がすでに明らかにされ、とくに自己免疫異常不育症に対する有効性が示唆されている¹⁻³⁾。今回、自己免疫異常を有する着床障害に対する柴苓湯の有効性を検討した。なお、漢方エキス製剤には同名の処方でも製造メーカー毎に配合生薬の構成が異なるケースがある。柴苓湯もまたそれに該当する処方であり、白朮配合の製剤と蒼朮配合の製剤が存在するが、本検討では白朮配合の柴苓湯を用いた。

対象と方法

対象は、ANA陽性（160倍以上（FA法））、ACA IgG陽性（10.0U/mL以上（ELISA法））、ACA IgM陽性（8.0U/mL以上（ELISA法））のいずれかに該当し、自己免疫異常による着床障害が疑われる患者で、柴苓湯投与に同意を得られた78例である。対象患者に、柴苓湯（クラシエ薬品、KB-114、8.1g/日・分2）の単独投与を6～18ヵ月間行い、柴苓湯投与前後において、ANA、ACA IgG/IgM各抗体価の推移、黄体（着床）期のホルモン値（ $E_2 \cdot P_4$ ）、子宮内膜状況（Leukemia Inhibitory Factor（LIF）、組織変化）、妊娠・流産の有無について観察した。

統計解析は、抗体価とホルモン値（群内比較）およびLIF値はpaired t-test、ホルモン値（群間比較）はone-way ANOVAならびにTukey-Kramer methodを用いて行い、いずれも危険率 $p < 0.05$ の場合に統計学的有意差ありとした。

結果

1. 患者背景

患者背景を表に示す。平均年齢は 36.0 ± 5.4 歳、陽性抗体はANA 30例、ACA IgG 40例、ACA IgM 56例（重複あり）であった。

今回は習慣性流産とは診断されない着床障害も対象としたため、未経妊の症例も含まれる。

2. 自己抗体価

ANA、ACA IgG/IgMは、いずれも柴苓湯投与後で有意な低下が認められた（図1）。

表 患者背景

年齢(歳)	36.0 ± 5.4	
BMI	24.9 ± 3.1	
陽性抗体(重複あり)(例)	ANA	30
	ACA IgG	40
	ACA IgM	56
経妊回数(例)	0回	20
流産回数(例)	1回	28
	2回	24
	3回	6

Mean $\pm$ SD

3. 黄体(着床)期のホルモン値

ホルモン値はE₂、P₄ともに、柴苓湯投与後において有意な上昇が認められた(図2)。また患者を、結果的に妊娠維持できたもの(妊娠維持群)、妊娠したが後に流産となったもの(妊娠流産群)、妊娠が成立しなかったもの(妊娠不成立群)の3群に分類し、柴苓湯投与後のホルモン値について群別に比較検討したところ、妊娠維持群のP₄値は妊娠流産群に比し有意に高かった(図3)。

4. LIF

LIF値は、柴苓湯投与前より投与後で有意な上昇が認められた(図4)。

5. 子宮内膜組織

子宮内膜組織変化を調査したのは36例であった。36例中23例(63.9%)で、柴苓湯投与後に黄体期の子宮内膜組織中の間質拡大と腺管縮小等がみられ、子宮内膜組織の状態改善が得られた。代表的な2例の写真を提示する(図5)。

6. 妊娠・流産の有無

妊娠・流産の有無について調査できた48例の結果を提示する(図6：次頁参照)。妊娠し維持できたもの(妊娠維持群)は19例(39.6%)、妊娠したが後に流産となったもの(妊娠流産群)は6例(12.5%)、妊娠が成立しなかったもの(妊娠不成立群)は9例(18.8%)、妊娠が成立しなかったもの(妊娠不成立群)は9例(18.8%)。

図3 柴苓湯投与後の黄体(着床)期のホルモン値 妊娠状況別

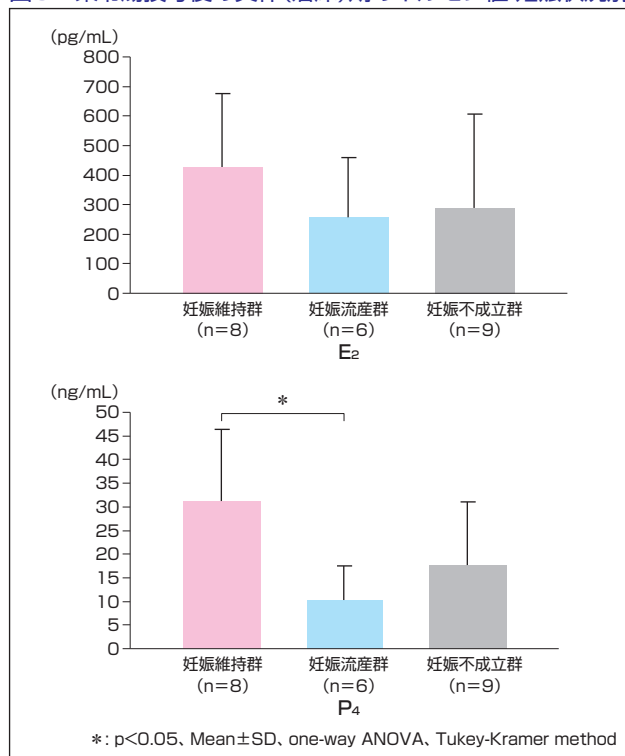


図4 LIF

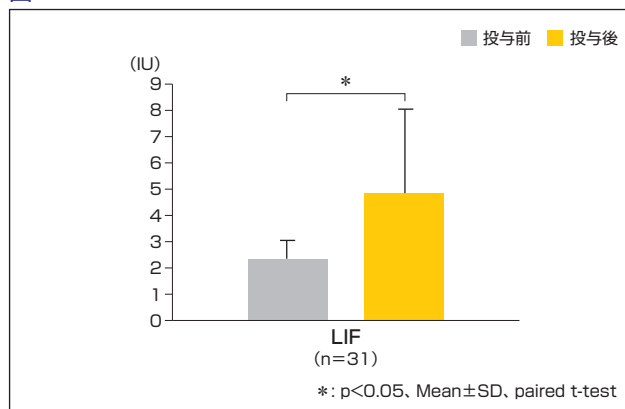


図1 自己抗体価

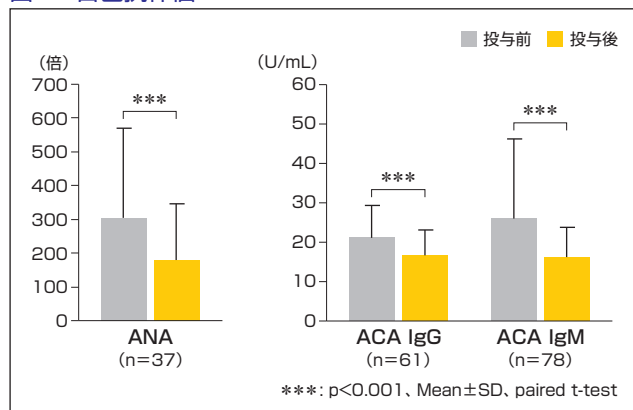


図2 黄体(着床)期のホルモン値

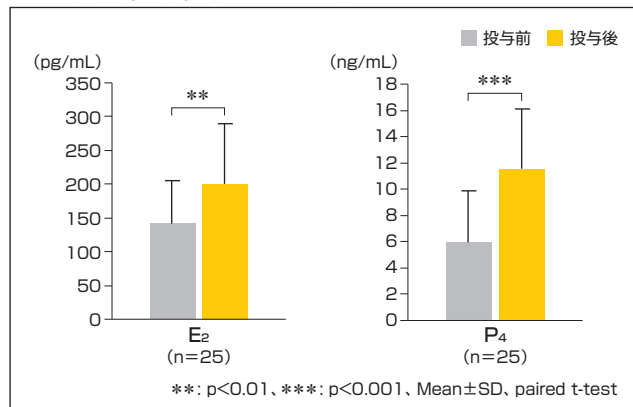
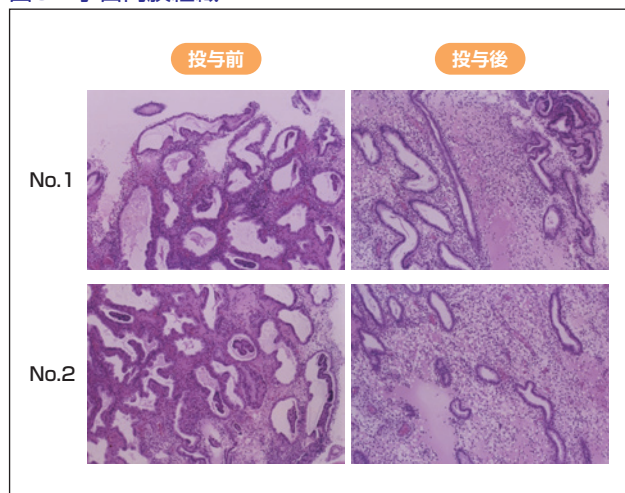


図5 子宮内膜組織



の(妊娠不成立群)は23例(47.9%)で、妊娠率は52.1%、流産率は24.0%であった。

7. 安全性

78例中、1症例で投与3ヵ月目にAST(GOT)、ALT(GPT)上昇の軽微な肝機能障害が出現したが、投与中止により2週間で改善したため、再投与を開始した。その後の肝機能に異常は認めなかった。

考 察

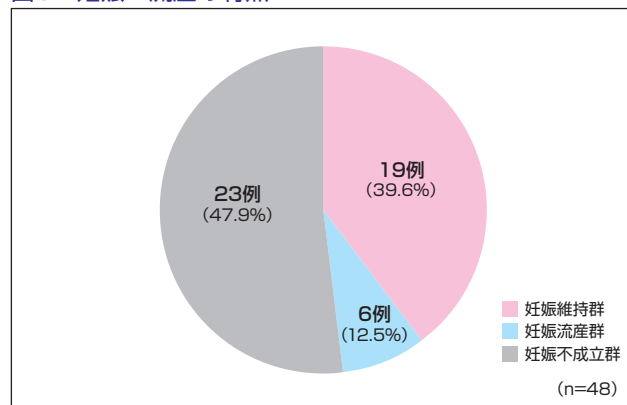
本検討より、柴苓湯(白朮配合)は、自己免疫異常を有する着床障害に有効であることが示唆された。今回、柴苓湯投与によりANA、ACA IgG/IgM 陽性患者の自己抗体価が低下し、黄体(着床)期のホルモン動態の改善とLIF値の上昇、子宮内膜状況の改善が認められた。この結果より、柴苓湯による着床障害改善の機序は、自己抗体価の低下による子宮内膜内の微小血管における血栓形成予防および血流動態改善効果から、ホルモンレセプターの活性が誘導されたと推定される。抗体量低下の機序については、Fujiiら⁴⁾はTh1/Th2サイトカインバランス調整作用によると報告している。また、白朮にはTh2サイトカインの1つであるIL-5の低下作用が報告されている⁵⁾。抗核抗体・抗リン脂質抗体が陽性の自己免疫異常を有する患者の免疫バランスは、Th2優位に過剰シフトしていると考えられ、自己免疫異常を呈する着床障害患者における柴苓湯の免疫バランス是正作用には白朮が深く寄与している可能性が高い。IL-6サイトカインのファミリーであるLIFは、柴苓湯投与によりTh2過剰状態を抑制することにより上昇したと推定される。

LIF値の上昇と子宮内膜間質および腺上皮の状態改善により、着床環境が良好に整ったと考えられる。

妊娠率および流産率に対する柴苓湯の影響については、本検討は対照群がないため言及できないものの、今後非投与群との比較検討を行い、報告予定である。

わが国で製造販売されている医療用医薬品の柴苓湯エキス製剤は、ツムラ社とクラシエ社の2つがあるが、両者は配合生薬の構成が異なる。1つは「朮」の違いであり、ツムラ社の製剤は蒼朮(キク科ホソバオケラ)、クラシエ社の製剤は白朮(キク科オケラ)が配合されている。もう1つの違いは使用生薬量の違いである。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であるが、クラシエ社の製剤は五苓散構成生薬量がツムラ社の製剤に比し沢瀉は20%、それ以外の生薬は50%多い。白朮・蒼朮は各々生薬単体として、また配合

図6 妊娠・流産の有無



処方としても薬理作用・臨床的有効性に差異を認めたとする報告が実際に存在する^{3, 5-9)}ことから、上記2点の相違点は軽視しがたいものである。筆者も配合生薬構成の差異による両柴苓湯の効能差については検討課題としたい。

【参考文献】

- 1) 田中栄一 ほか: 自己抗体陽性不育症患者に対する柴苓湯の有用性に関する臨床的検討. 日産婦会誌 47: 421-424, 1995.
- 2) 假野隆司 ほか: 抗核抗体価と抗カルジオリピン抗体量を指標とした自己免疫異常不育症に対する柴苓湯療法の有効機序の検討. 日東医誌 59: 699-705, 2008.
- 3) 假野隆司 ほか: 抗カルジオリピン抗体陽性不育症に対する蒼朮柴苓湯ならびに白朮柴苓湯の随証療法による抗カルジオリピン抗体量低下作用. 新薬と臨牀 58: 125-130, 2009.
- 4) 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.
- 5) 山岡康利 ほか: 白朮 (Atractylodes rhizome) と蒼朮 (Atractylodes lancea rhizome) の小腸上皮間リンパ球に対する作用の特徴に関する検討. 医学と生物学 152: 277-285, 2008.
- 6) 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下に対する六君子湯の作用. 日東医誌 64: 150-159, 2013.
- 7) 名取通夫 ほか: 漢方における白朮と蒼朮の検討. 日東医誌 47: 419-424, 1996.
- 8) 織田真智子 ほか: 蒼朮五苓散と白朮五苓散の薬理作用の比較検討—利水作用を中心として—. 和漢医薬学会誌 17: 115-121, 2000.
- 9) 假野隆司 ほか: 生児出生例から考察した卵巣機能不全不妊症に対する加味逍遙散の蒼朮製剤と白朮製剤の個体的効能差. 新薬と臨牀 57: 384-388, 2008.