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

- 流産防止効果と染色体分析-

小塙 医療法人 小塙医院(茨城県)

従来より検討を重ねてきた、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について、今回は さらに、流産防止効果に関する比較検討を行った。柴苓湯は、自己抗体価の低下やLIF値の上昇、子宮内膜組織 の状態改善に加え、ホルモン分泌の適正化および染色体正常例の流産防止効果といった多彩な作用をもたらす 可能性が示唆された。

Keywords 柴苓湯、流産防止効果、自己免疫異常、着床障害

緒言

自己免疫異常を有する着床障害に対して柴苓湯を投与 することにより、抗核抗体(ANA)、抗カルジオリピン抗 体(ACA) IgG、IgM値を低下させ、着床に重要なサイトカ インであるLeukemia Inhibitory Factor (LIF) 値の上昇を 来たしたことを以前に報告した」。今回はさらに、同様の 症例における流産防止効果を柴苓湯非投与群と比較検討 したので報告する。

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102例である。そのうち48例に患者 の同意を得た上で柴苓湯(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、柴苓湯の投与を行わ なかった54例を対照群とした。

各群における黄体(着床)期のホルモン(E2、P4)動態、 妊娠の有無と継続について観察検討した。流産例において は流産組織をFISH法ならびにPCR法にて染色体分析を施 行した。

妊娠初期不正出血症例に対しては、柴苓湯ならびに他剤 との止血および流産防止効果を比較検討した。

1. 患者背景

患者背景を表に示す。

2. 黄体(着床)期のホルモン動態

柴苓湯投与群と対照群各11例における排卵後1日目から

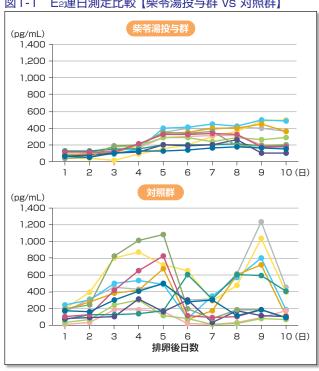
10日目までのホルモン測定値を図1に示す。対照群には女 性ホルモン+黄体ホルモン混合(エストラジオール+ジド ロゲステロン錠)を投与した。

E2値(図1-1)は対照群で著明な上昇が認められたが、6、

表 患者背景

		柴苓湯投与群(n=48)	対照群(n=54)	
年齢(歳)		35.0±6.1	33.1±8.4	
BMI		32.1±4.6	22.4±2.4	
抗体価 異常(例) (重複あり)	ANA	19	36	
	ACA IgG	29	11	
	ACA IgM	31	21	
妊娠・流産 回数(例)	0回	16	32	
	10	14	13	
	2回	9	5	
	3回	6	4	
	不明	3	0	

E2連日測定比較【柴苓湯投与群 vs 対照群】 図1-1



7日目に低下した後に再度急上昇し、変動が激しかった。 それに比して柴苓湯投与群は全体的に低値であるが基準 値を満たしており、10日目まで安定傾向にあった。

P4値(**図1-2**) は柴苓湯投与群で排卵後3日目より10日目まで上昇傾向にあり、下降した症例はほとんどなかった。 一方対照群では2日目より早期に上昇が起こるものの、7、8日目をピークに下降傾向を示した。

3. 妊娠・流産の有無

各群の妊娠・流産の有無を治療法(タイミング法、人工 受精(AIH)、体外受精(IVF)、顕微授精(ICSI))ごとに**図2** に示す。

統計学的な有意差は認められないまでも、IVF群を除く すべての治療群で妊娠継続例の比率が柴苓湯投与群で高 かった。

図1-2 P4連日測定比較【柴苓湯投与群 vs 対照群】

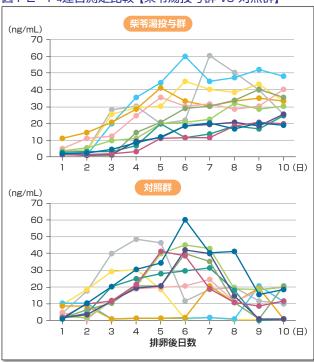


図2 妊娠・流産の有無



4. 流産例の染色体分析

流産例のうち、染色体分析を行うことができたものの分析結果を図3に示す。柴苓湯投与群では4例中3例に染色体異常を認め、1例が正常であった。一方対照群では12例中5例が正常であった。分析実施症例数が少ないものの、柴苓湯投与群と比較して対照群で染色体正常例の流産が多い傾向を認めた。なお、検出された染色体異常の種類に群間での差は認めなかった(図4)。

5. 妊娠初期不正出血症例に対する柴苓湯投与効果 (他剤との比較検討)

妊娠後子宮不正出血を起こし、超音波画像にて胎嚢周囲血腫が確認できた症例に対する止血・流産防止のための各種薬剤の効果を図5に示す。柴苓湯と止血剤(カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸)、黄体ホルモンを併用した5例のうち4例が止血し、1例の流産に留めている。アスピリン投与例では7例中3例で出血が持続し、4例が流産の結果となった。

図3 流産例の染色体分析結果

	治療法	検査 実施例	染色体 正常例	染色体 異常例	正常率(%)
柴苓湯 (+)	AlH	1	0	1	0
	タイミング	1	1	0	100
	IVF	1	0	1	0
	ICSI	1	0	1	0
	計	4	1	3	25.0
柴苓湯 (-)	AIH	4	2	2	50
	タイミング	2	2	0	100
	IVF	3	0	3	0
	ICSI	3	1	2	33.3
	計	12	5	7	41.6

図4 流産例で検出された染色体

【染色体異常例】

	治療法	染色体異常		
柴苓湯 (+)	AIH	1例	46XY, Bp-par	
	IVF	1例	72XXX, +(3)+(6)+(8)	
	ICSI	1例	46XX, inc(5)	
柴苓湯 (-)	AIH	2例	48XX, +(13)+(18) 46XY, (18)+, (21)-	
	IVF	3例	49XY, +(5)+(8)+(17) 48XX, +(13)+(18) 70XXX, +(3)	
	ICSI	2例	47, XX, +21[2]/46, XY[3] 47, XY, +7[8]/46, XY[12]	

【染色体正常例】 全て 46XY(n=6)

図5 妊娠初期不正出血症例に対する 柴苓湯投与効果検討(他剤との比較検討)

	柴苓湯 単独 (n=6)	柴苓湯 +止血剤 (n=3)	アスピリン 製剤 (n=7)	柴苓湯 +止血剤 +黄体ホルモン (n=5)	黄体ホルモン 単独 (n=3)
妊娠維持 +出血持続	1/6	0/3	3/7	0/5	1/3
妊娠維持 +止血	3/6	3/3	0/7	4/5	1/3
流産	2/6	0/3	4/7	1/5	1/3

考 察

以前、自己免疫異常による着床障害が疑われる患者にお いて、柴苓湯を6~18ヵ月間投与することにより、ANAや ACA IgGおよびIgMが有意に低下し、黄体期のE2やP4が 有意に上昇したことを報告した10。今回は同様の症例にお けるE2およびP4の排卵後連日測定を行い柴苓湯非投与群 と比較したところ、群間で異なる傾向が見られた。女性ホ ルモンと黄体ホルモンを投与した対照群においてはE2、 P4ともに急激な上昇を認めたが、測定期間中に大きな変 動が見られた。一方、柴苓湯投与群では急激な上昇は見ら れないものの、徐々に上昇してゆく傾向を認め、大幅な変 動は見られなかった。通常、P4は少量から分泌され、黄 体期初期から中期、後期にかけて徐々に上昇する傾向にあ り、着床が成立しなければ下降する。着床していれば上昇 したまま維持される。E2、P4レセプターの許容量は個体 によって決まっており、ホルモン補充療法によって過剰に 補充されるとネガティブフィードバックが働き、急激な下 降が起こることが推察される。一方柴苓湯投与例では急激 な変動は見られておらず、ホルモンレセプターの活性化が 誘導された可能性があると推察される。既報口で示したよ うに、柴苓湯投与により子宮内膜の間質が増大したため E2、P4レセプターが増加している可能性もあり、感受性 が高まったことでホルモンの取り込みが良好になった可 能性がある。着床環境における安定した胚着床を考えた場 合、ホルモンの急激な変動は好ましくなく、上昇もしくは 維持(恒常性)が必要とされるため、柴苓湯投与は良好な経 過をもたらしたと考えられる。柴苓湯によるホルモン値上 昇に対する作用メカニズムは不明であるが、先に述べたホ ルモンレセプターの感受性亢進のほか、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などが考えられる。

また今回、妊娠初期不正出血例に対して、出血に対しては止血剤と黄体ホルモン、止血剤投与による血栓形成促進に対しては柴苓湯が予防的に働いたと思われた。血栓ができると上流血管が膨張・破綻し、出血の原因となる。さらにそれが血腫となると血小板凝集阻止や線溶系が働き悪循環を来たす。出血の継続は患者の不安感をあおり子宮の異常収縮を引き起こす原因となりうるため、胚の排除、進行性流産の原因につながりかねない。これらのことから出血予防のための止血剤、血栓形成亢進の予防のための柴苓湯、さらには胎嚢の発達のための黄体ホルモンの補充が妊

娠継続のために必要と考える。

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であり、小柴胡湯には Th1系サイトカインの誘導作用2)が、五苓散に含有される 自朮にはTh2サイトカインの一つであるIL-5の産生抑制 作用3)が報告されている。妊娠を維持するためにはTh1と Th2のバランスが重要であり、どちらに傾いても流産の原 因となりうるが、柴苓湯はこれらの配合によりTh1/Th2 サイトカインバランスを適正に調整すると考えられる。今 回、治療法ごとの妊娠予後を柴苓湯非投与群と比較したと ころ、統計学的な有意差は見られないまでも、IVF群を除 いたすべての治療群で妊娠継続例の比率が柴苓湯投与群 で高く、また、投与群と比較して対照群で染色体正常の流 産が多い傾向を認めた。既報の自己抗体価低下作用を併せ て考えると、柴苓湯投与により免疫学的寛容が誘導された ことにより、正常染色体胚に対する親和性が高まったこと が正常例の流産を最低限に防ぐ結果に繋がったのだと筆 者は考えている。ただし、これを裏付けるには検討症例数 が少ないため、さらなる検討が必要と思われる。

これまでの検討から、自己免疫異常を有する着床障害患者に対して柴苓湯は、自己抗体価の低下やLIF値の上昇、子宮内膜組織の状態改善に加え、ホルモン分泌の適正化および染色体正常例の流産防止効果といった多彩な作用をもたらす可能性が示唆された。今後はTh1/Th2のサイトカインバランスを含めた観点から、柴苓湯の作用メカニズムについてさらなる検討を行いたい。

〔参考文献〕

- 小塙 清: 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. phil漢方 60: 28-30, 2016
- 2) 渡辺賢治: 免疫・アレルギー疾患の漢方治療. 漢方と免疫・アレルギー 23: 126-146, 2010
- 3) 山岡康利 ほか: 白朮 (Atractylodes rhizome) と蒼朮 (Atractylodes lancea rhizome) の小腸上皮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