

NK細胞活性高値不妊症患者への柴苓湯の有効性の検討

医療法人雄社会よしだレディースクリニック内科・小児科（広島県） 吉田 壮一

妊娠の成立、維持機構において、黄体期から妊娠初期に増加する子宮NK細胞の適切な活性調節は重要であると考えられている。また、NK細胞の機能異常は、着床障害による不妊、あるいは流産や不育症の原因となることが報告されている。NK細胞活性高値の体外受精反復不成功例、反復・習慣流産症例への柴苓湯の投与により免疫の正常化を図り継続妊娠にいたった症例を提示する。

Keywords 柴苓湯、NK細胞活性高値不妊症、不育症、着床不全

はじめに

子宮NK細胞は黄体期から妊娠初期に増加し、その活性が適切に調節されることが、妊娠の成立、維持機構において重要であると考えられている。一方、NK細胞の機能異常は着床障害による不妊、あるいは流産、不育症の原因となることが報告されている¹⁾。当院では、NK細胞活性高値の体外受精反復不成功例、反復・習慣流産症例に柴苓湯を投与し、免疫の正常化を図る試みを行っている。加療により継続妊娠にいたった症例を提示する。

対象と方法

同意の得られた、体外受精反復不成功例（Gardner分類3BB以上の胚を2回以上移植するも妊娠にいたらなかった症例）と反復・習慣流産症例でNK細胞活性を測定した。42%以上の高値であった症例に、クラシエ柴苓湯エキス細粒（KB-114、8.1g/日、分2）とプレドニゾロン（プレドニン[®]、5～10mg/日、分1～2）の投与を行った。

結果

対象となった3例の柴苓湯投与前後におけるNK細胞活性値の推移を表にまとめた。

症例1 38歳

【主 訴】 挙児希望

【既往歴・合併症】 橋本病（レボチロキシンナトリウム水和物：チラーヂン[®]S錠25μg/日内服）、左卵巣チョコレート嚢胞、右卵管周囲癒着の疑い

【経過】 他院にてタイミング指導、人工授精を行うも妊娠にいたらずX年7月当院受診。上記処方で甲状腺機能は

正常化しており、その他ホルモン検査は異常なかった。超音波検査、子宮卵管造影で上記を認めた。同年11月より採卵2回、新鮮胚移植1回および凍結融解胚移植を2回施行するも妊娠にいたらなかった。翌年11月NK細胞活性が54.0%であったため、柴苓湯、プレドニン[®]の内服を開始した。1.5ヵ月後の再検査では29.3%と正常化していた。内服を継続し、ホルモン補充周期で凍結融解胚盤胞移植を行い妊娠、分娩にいたった。

症例2 26歳

【主 訴】 挙児希望、反復流産

【既往歴・合併症】 4ヵ月前、稽留流産のため流産手術、橋本病（チラーヂン[®]S錠25μg/日内服）

【経過】 X年12月、挙児希望のため当院受診。甲状腺機能検査で抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗サイログロブリン抗体陽性、TSH高値のため橋本病と診断、上記処方を行い甲状腺機能は正常化した。その他のホルモンに異常はみられなかった。子宮卵管造影で、双角子宮を認めたが、両側卵管の疎通性は良好であった。

男性要因もあり、人工授精を8周期施行するも妊娠にいたらなかった。翌年6月1回目の体外受精、新鮮胚移植を行い、妊娠にいたるも稽留流産となり流産手術を行った。反復流産のため絨毛染色体検査を行ったところ正常核型（46, XY）であったため流産原因を精査した。ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピンIgG、IgM、β2GPI複合体はいずれも陰性、プロテインS、プロテインCを含む血液凝固検査も正常であった。NK細胞活性が63.9%と

表 柴苓湯投与前後のNK細胞活性値

	投与前	投与後	投与期間
症例1	54.0%	29.3%	1.5ヵ月
症例2	63.9%	48.0%	2ヵ月
症例3	44.3%	37.8%	2ヵ月
		16.0%	3年8ヵ月

高値のため、柴苓湯とプレドニン®の内服を行い、NK細胞活性が48.0%にまで低下、ホルモン補充周期での凍結融解胚盤胞移植で妊娠継続、分娩にいたった。

症例3 39歳

【主 訴】 挙児希望、習慣流産

【既往歴・合併症】 高プロラクチン血症、黄体機能不全、潜在性甲状腺機能低下症

【経 過】 X年6月、挙児希望のため受診。高プロラクチン血症、抗甲状腺抗体は陰性であったがTSH高値のため潜在性甲状腺機能低下症の診断でカベルゴリン(カバサー®0.25mg、週1回)、チラーチン®S錠25~100μg/日で加療を行った。タイミング指導で2回化学流産がみられ、黄体ホルモン製剤並びにヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)注射による黄体ホルモン補充を行うも2回流産した。

反復流産となるため、流産手術、絨毛染色体検査を行った。結果は46, XXで母体細胞混入の可能性も考えられたため他の流産原因を検査した。ループスアンチコアグラン、抗カルジオリピンIgG、IgM、β2GPI複合体はいずれも陰性、プロテインS、プロテインCを含む血液凝固系に異常はみられなかった。NK細胞活性が44.3%と軽度高値であったため柴苓湯を処方した。X+2年1月NK細胞活性は37.8%に正常化した。柴苓湯内服を継続し5月に子宮内に胎嚢を認めるも11mmで発育停止、待機的に胎嚢排出を待った(3回目流産)。6月の検査でNK細胞活性が52.9%に再上昇していたため、柴苓湯とプレドニンを併用し引き続きタイミング指導を行った。9月に再度妊娠が確認されたが、胎嚢は28mmで発育停止、胎児心拍も確認できず流産手術、絨毛染色体検査を行った(4回目流産)。結果は47, XY, +16(16トリソミー)で胎児要因であったため同処方続けた。X+3年11月に妊娠成立するも13mmで胎嚢の発育は停止した(5回目流産)。流産手術、絨毛染色体検査を行い、46, XXの結果であったため流産原因を再検索したが異常はみられず、NK細胞活性も30.0%に正常化していた。X+4年4月に妊娠を確認したが、CRL: 14.6mmで胎児心拍停止した(6回目流産)。流産手術、絨毛染色体検査の結果は47, XY, +14(14トリソミー)であった。7月に行ったNK細胞活性検査で16.0%まで低下していたため、柴苓湯、プレドニン®を中止し、当帰芍薬散に変更した。その後8月に妊娠反応陽性となり妊娠8週まで黄体ホルモン補充、当帰芍薬散の内服を行った。現在、妊娠17週で妊娠継続中である。

考 察

今回、NK細胞活性高値の不妊症患者に対して柴苓湯を

投与し、2例についてはNK細胞活性の低下が認められ、妊娠が成立した。残る1例は柴苓湯を投与するも胎児要因で2回流産し、1回は原因不明であったことから、NK細胞活性の著明な低下を確認後、当帰芍薬散に変更して経過を観察中である。

柴苓湯の不育症への有効性については広く認知されており、多数の報告がなされている。柴苓湯にはTh1/Th2サイトカインバランス調整作用があり、これにより自己抗体価が減少すると報告されている²⁾。これを受けて小嶋は自己免疫異常による着床障害に対する柴苓湯の有効性を検討し、柴苓湯投与により自己抗体価の有意な減少およびホルモン値やLIF(Leukemia Inhibitory Factor)の有意な上昇、子宮内膜組織の状態改善を報告している^{3), 4)}。一方、同種免疫異常に対しては假野がγδT細胞に注目して検討を行い、症例数は少ないものの、Vδ1/Vδ2が生児獲得例で流産例よりハイレベルに維持されることを明らかにしたが、NK細胞活性は確認していない⁵⁾。今回確認できたNK細胞活性の低下に対しては柴苓湯のもつステロイド様作用が寄与したと考えられる。また、構成生薬の柴胡には抗ストレス作用があることから、長引く不育症治療で生じたストレスを緩和したことで女性ホルモンが十分に分泌されて効果が高まった可能性も考えられる。

NK細胞活性高値例に対してはイントラリピッド療法やステロイド療法、ピシバニール療法などが行われるが、漢方薬の当帰芍薬散や加味逍遙散もNK細胞活性高値の患者に有効であることが報告されている⁶⁾。また、当帰芍薬散は自己免疫異常および同種免疫異常に対しては臨床的に有効ではないが⁷⁾、流産抑制作用があるとの報告もあり⁸⁾、これらの漢方処方を使い分けることで不育症治療に貢献できると考えられる。

【参考文献】

- 1) 平成20~22年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)総合研究報告書、分担課題: 本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究
- 2) 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
- 3) 小嶋 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
- 4) 小嶋 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—流産防止効果と染色体分析—. phil漢方 63: 19-21, 2017
- 5) 假野隆司: 不妊症と不育症を対象とした随証療法と病名療法の適応に関する西洋医学的論考. 日東医誌 58: 24-29, 2007
- 6) 米澤理可 ほか: 末梢血NK活性高値を示す不育症・習慣流産患者に対する漢方療法併用の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 29: 81-85, 2012
- 7) 假野隆司 ほか: 当帰芍薬散は免疫不育症に臨床的に有効か?. 日東医誌 59: 273-277, 2008
- 8) 藤井達也 ほか: 流産と漢方—免疫学的視点からのアプローチ. 産婦人科漢方研究のあゆみ 34: 20-23, 2017