

妊娠中の蛋白尿、浮腫に対する柴苓湯の効果

～妊娠高血圧腎症の予防的意義について～

よしかた産婦人科(神奈川県) 善方 裕美

柴苓湯は利尿作用を有し、効能・効果に“むくみ”が記載されている漢方薬であり、五苓散とともに産科医が妊娠後期の浮腫に対して処方する機会が多い。しかも、抗炎症作用、内因性ステロイド増強作用を有することが基礎研究で明らかにされており、臨床において慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群などの腎障害にも応用されている。

そこで、妊娠中の蛋白尿、浮腫に対する柴苓湯の効果について、当院で柴苓湯を妊娠期に処方した63名と産後に処方した5名を対象に後方視的に検討したところ、いずれの観察項目においても改善効果が認められ、妊娠高血圧腎症の発症予防としての可能性も示唆された。

Keywords 柴苓湯、妊娠高血圧腎症、蛋白尿、浮腫

緒言

妊娠中、とくに妊娠後期は蛋白尿、浮腫を認めることが多い。蛋白尿については妊娠高血圧症候群：Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP)の初期症状になることがあり、産婦人科診療ガイドライン産科編2017では、尿定性検査1+で高血圧が併発している場合、また1+が連続、もしくは2+以上の場合、尿中定量の蛋白/クレアチニン検査(P/C比)を行い腎症に注意した管理が勧められている。蛋白尿 300mg/day以上、P/C>0.3でHDPの診断となり入院管理が必要となる。一方、浮腫は増大した妊娠子宮が大腿動静脈を圧迫することや、アルドステロン、コルチゾールなど水分貯留のホルモンが分泌されることにより引き起こされる。古典的に妊娠中毒症と言われていた時

表 患者背景

処方適応(n)*重複あり	
蛋白尿	44
浮腫	30
妊娠週数(n)	
32週以前	2
32～35週	3
35～37週	9
37～40週	47
40週以降	2
産後	5
投与期間(日：平均±SD)	
妊娠期	10.7±7.2
蛋白尿	10.7±6.8
浮腫	10.9±8.5
産後	14.0±2.2

代には、浮腫も症状の一つであったが、周産期疾患(常位胎盤早期剥離、子癇発作、HELLP症候群)との関連がないためHDPに浮腫は入らない。

柴苓湯は“むくみ”が効能・効果に記載されており、五苓散とともに産科医が妊娠後期の浮腫に対し処方する機会が多い漢方薬である。慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群などの腎障害への有用性が認められており多数の報告があるが¹⁻³⁾、妊娠期の使用についての報告は稀少である。

対象と方法

2018年4月～2019年3月の間に、当院で柴苓湯を処方した患者102名のうち、妊娠期に処方した63名と産後に処方した5名(合計68名)を対象に、年齢、処方適応、妊娠週数、投与期間、効果について後方視的に検討した。評価方法としては、投与前と服用終了時に蛋白尿・浮腫について、無い状態を「0」とし、±を「1」、1+を「2」、2+を「3」と数値での段階で評価した。

結果

全体の平均年齢は33.3±5.5歳、妊娠期の方(産後を除く)の平均年齢は33.7±4.4歳であった。処方適応と妊娠週数、投与期間を表に示す。投与時期は満期である妊娠37週から出産予定日までが最多であり、次は35週以降であった。蛋白尿と浮腫で投与期間に差はなかった(Student t-test : n.s.)。蛋白尿、浮腫が軽度出現している時期には

経過観察し、次の2週間後の妊婦検診で症状が軽減していない場合に処方されていた。産後は全例浮腫に対して処方されており、産後4日目から2週間服用していた。

投与前と服用終了時の蛋白尿と浮腫の変化を図1、2に示す。蛋白尿、浮腫ともに有意な改善を認めており (paired t-test ; $p < 0.001$)、蛋白尿の改善は顕著であった。

妊娠期投与の63名中、妊娠高血圧腎症が要因と考えられる胎児機能不全にて緊急帝王切開となった症例は9名 (14.3%)であった。当院において調査時期の全分娩に対する帝王切開率 (絨毛羊膜炎による胎児機能不全に対する緊急帝王切開、帝王切開術既往や骨盤位などの予定帝王切開を含む) は5.1%であり、HDP症例であることから高率

図1 蛋白尿の変化

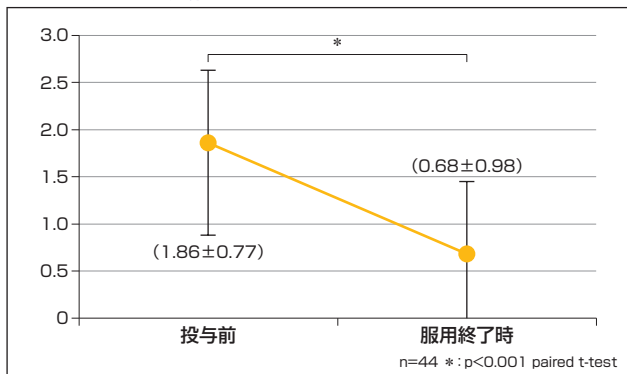


図2 浮腫の変化

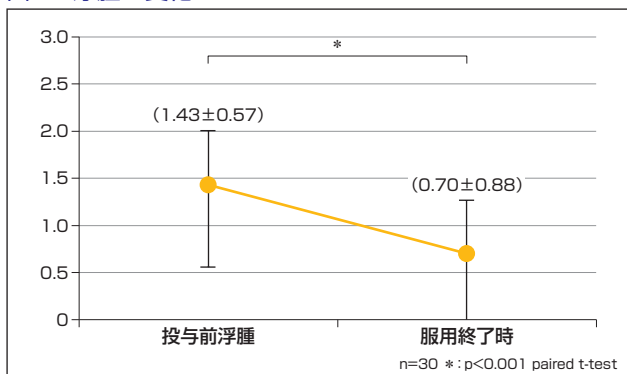
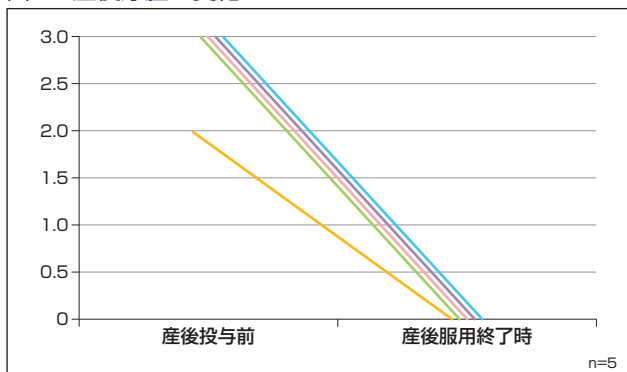


図3 産後浮腫の変化



だったと考えられる。

産後の浮腫に対する効果は5名すべてが2週間の服用で浮腫の消失を認めており、産後は著効していた。(図3)

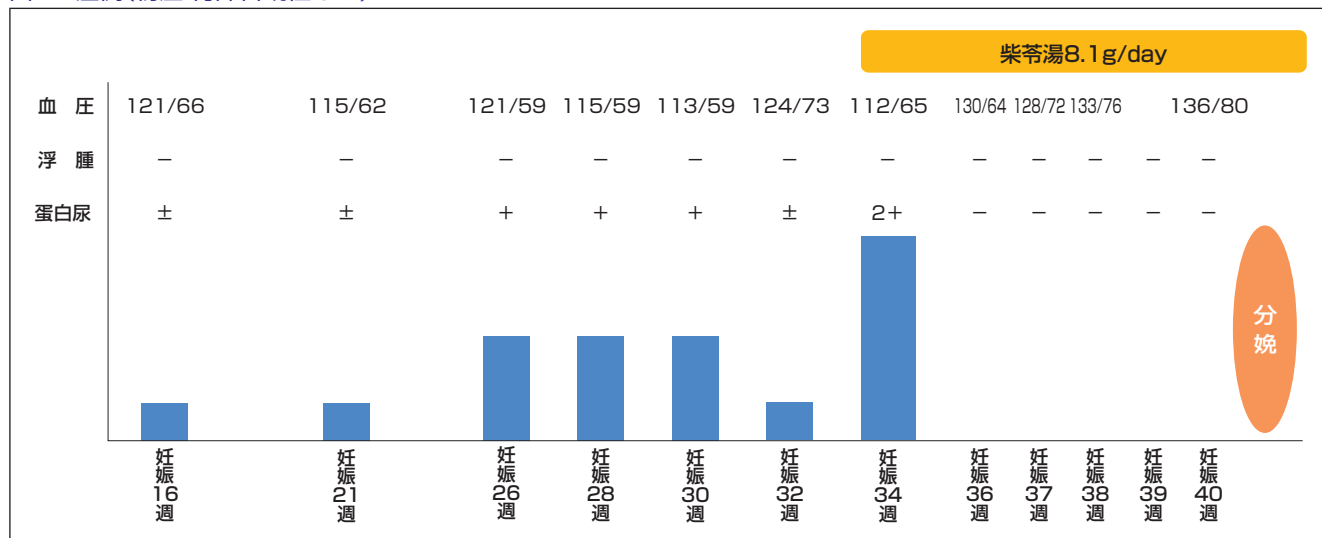
考察

柴苓湯は、五苓散と小柴胡湯の合剤であり、利尿作用に加えて抗炎症作用、内因性ステロイド増強作用があることが基礎研究で明らかにされている。柴胡の薬理成分であるサイコサポニンによる副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 分泌促進、ACTH前駆体のPOMCmRNA発現増加がみられ、内因性ステロイド分泌亢進の成分であることが解明された^{4, 5)}。また、サイコサポニンはメサンギウム増殖抑制、腎系球体の線維化抑制効果を持ち^{6, 7)}、腎障害の進行を食い止める可能性がある。臨床的にも高血圧腎症に対する有効性が示されている^{1, 2)}。レニン-アンジオテンシン系降圧薬は腎症の進行を抑える効果は少なく、高血圧腎症のみならず糖尿病早期腎症に対しても、腎症の進行抑制の補完治療として柴苓湯が期待されている。

妊娠中の浮腫、蛋白尿については防己黄耆湯が“妊娠腎”の適応として知られ、有効性が報告されており⁸⁾、当院での柴苓湯と同様に、蛋白尿の減少効果がみられているが、血圧降下作用は認めなかった。妊娠期の柴苓湯に関する報告は、妊娠中毒症の定義であった時代のものでプリミティブではあるが存在し^{9, 10)}、柴苓湯の使用例として参考になる。当院の検討も同様であるが、リミテーションとして投与開始時期が症状発現時期である妊娠37週以降が多いので、HDP病態の進行を抑制するかどうかの言及はされていない。しかし、蛋白尿の改善効果は顕著であった。HDPの病態メカニズムとして、胎盤形成期の問題が示唆されているが、いまだ明らかではなく、柴苓湯の様々な薬理作用がHDPの進行を抑制する可能性はありえる。

今回の調査の中で柴苓湯が奏効した症例の中から著効例を図4(次頁参照)に示す。初産、腎臓病既往なし、妊娠21週より蛋白尿出現、徐々に悪化傾向を示した。妊娠26週6日P/C < 0.3、血清クレアチニン0.4mg/dL、妊娠34週6日にて蛋白尿2+となり、柴苓湯を処方。2週間服用後、蛋白尿は消失した。長期の蛋白尿持続があったため、蛋白尿消失後も柴苓湯を服用継続し、妊娠40週4日に正常経膈分娩となった。柴苓湯服用後から分娩まで、蛋白尿は出現しなかった。血圧は40週1日の最後の妊婦検診時に136/80mmHgであったが、それまでは正常域であった。

図4 症例(初産 腎障害既往なし)



結語

妊娠期の蛋白尿、浮腫に対し柴苓湯は有効であった。柴苓湯の薬理作用からは、妊娠高血圧腎症の発症予防として投与できる可能性もあり、投与開始時期、期間など、今後の検討課題にしたい。

【参考文献】

- 1) 日ノ下文彦 ほか: 高血圧性腎症における柴苓湯の臨床的意義に関する研究. 医学と薬学 68: 999-1006, 2012
- 2) 頼岡徳在: 腎疾患の漢方薬RCT. 漢方と最新治療 15: 117-122, 2006
- 3) 小野孝彦 ほか: 柴苓湯が奏効したネフローゼ症候群の2例: 微小変化型と膜性腎症. 日東医誌 60: 73-80, 2009
- 4) Iwai I, et al: Stimulatory effect of Saireito on proopiomelanocortin gene expression in the rat anterior pituitary gland. Neuroscience Letters 157: 37-40, 1993
- 5) Dobashi I, et al: Central administration of saikosaponin-d increases corticotrophin-releasing factor mRNA levels in the rat hypothalamus. Neuroscience Letters 197: 235-238, 1995
- 6) 成田光陽 ほか: 内科領域における漢方治療の現況 慢性腎炎、ネフローゼ症候群. 診断と治療 77: 1489-1494, 1989
- 7) Kitamoto M, et al: Sairei-to ameliorates rat peritoneal fibrosis partly through suppression of oxidative stress. Nephron Exp Nephrol 117:71-81, 2011
- 8) 中山 毅 ほか: 妊娠中の母体の体重増加や浮腫、蛋白尿に対する“防己黄耆湯”の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 28: 46-49, 2011
- 9) 吉沢浩志 ほか: 妊娠中毒症に対する柴苓湯の臨床的有用性の検討. 日産婦新潟地方部会誌 55: 4-13, 1989
- 10) 合阪幸三 ほか: 妊娠中毒症と漢方療法. 産婦人科治療 60: 652-655, 1990