

はじめに

「不妊」とは、妊娠を望む健康な男女が避妊をしないで性交をしているにもかかわらず、一定期間妊娠しないものをいう。近年、日本産科婦人科学会では、この「一定期間」について日本の社会情勢を考慮し、2年¹⁾から1年に変更した。現在、日本では不妊に悩む夫婦は増え続け5.5組に1組が不妊治療を行っていると言われている²⁾。その原因は男性側と女性側それぞれにあるが、前者では、造精機能障害、精路通過障害、副性器障害、男性性機能障害等があげられる。後者では主に卵管疎通性障害と排卵障害の二つがあげられる³⁾。中でも、女性不妊のうち最も多いのが排卵障害である。排卵障害の原因は様々だが、ストレスによる性周期の乱れはその一つと考えられる。生体は、ストレスを受けると、生体の交感神経活動が高まり、視床下部の働きを介して副腎皮質ホルモンの分泌が増加することで、子宮内膜症だけでなく、排卵障害や月経異常など様々な機能障害が引き起こされる。

臨床では当帰芍薬散や桂枝茯苓丸、加味逍遙散、温経湯などの子宮や全身の血液循環改善作用をもつ方剤がよく用いられ、その有効性が多数報告されている⁴⁾。疏肝解鬱作用や利尿作用をもつとされている方剤である柴苓湯は月経不順や排卵障害に有効であることが知られている⁵⁻¹¹⁾。しかしながら、排卵障害における柴苓湯の薬理的検討はほとんど報告されていないのが現状である。

そこで今回、強制運動ストレス負荷により卵巢周期の異常を呈したマウスを用いて柴苓湯の効果を検討した。

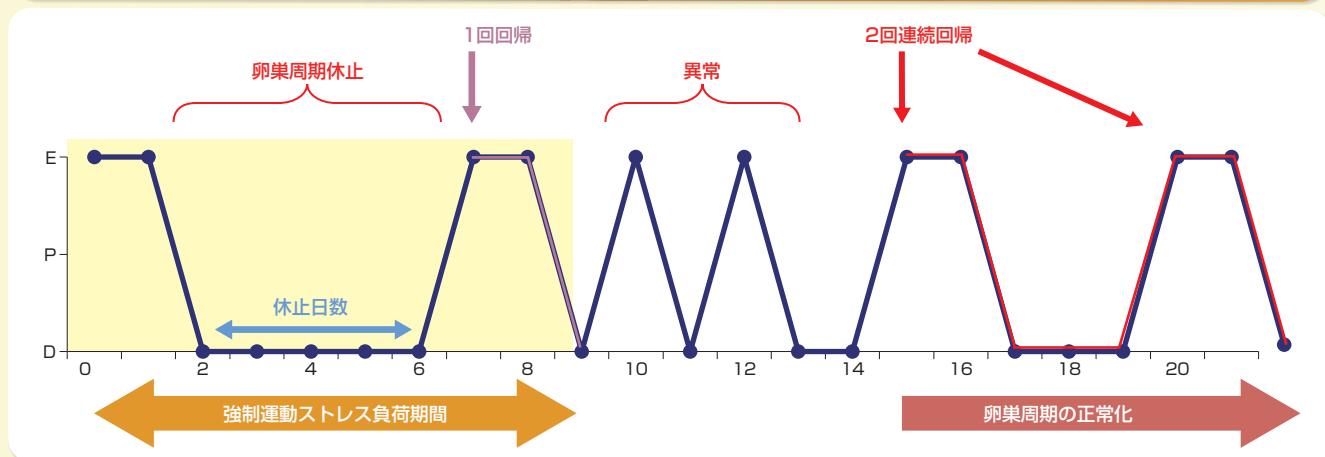
試験方法と結果

【試験 1】

マウスの卵巢周期は4～5日で、発情前期 (Proestrus : P)、発情期 (Estrus : E)、発情後期 (Metestrus : M)、発情休止期 (Diestrus : D) の四期が順に繰り返される。通常、発情前期にエストロゲンの血中濃度が増加し、その後下垂体より排卵を誘発する卵胞刺激ホルモン (LH) の大量分泌が見られ (LHサージ状分泌)、成熟卵胞の排卵を促す。本試験では強制運動ストレス負荷により崩壊した卵巢周期の正常化までの日数および強制運動ストレス負荷直後D期日数を評価した。なお、強制運動ストレスを負荷してから卵巢周期が2回連続して回復したものを卵巢周期の回復とみなし、卵巢周期の正常化とした (図1)。

【方法】 予めスメア法 (午前9 : 00-10 : 00間に実施) により判定した卵巢周期の正常なマウス (ICR系雌性、9週齢) を無作為にコントロール群 (0.5% CMC-Na溶液)、柴苓湯投与群 (500、1000mg/kg) の3群に分けた (各群n = 10)。経口投与1時間後から各群のマウスにベルト式強制走行装置 (ブレインサイエンス・イデア) を用いた強制運動 (速度17m/min、60分間) を10日間連日負荷した。経口投与は強制運動開始日から12日間行った。また、参考デー

図1 卵巢周期の定義とその判定



タとして強制運動ストレスを負荷していない群を正常群 (n=10) とした。

【結果】 強制運動ストレス負荷により、卵巢周期の異常または休止が確認された。卵巢周期の正常化までの日数はコントロール群の 16.2 ± 2.0 日に対し、柴苓湯投与群において早期回復 (500mg/kg: 10.1 ± 2.2 日; 1000mg/kg: 11.1 ± 2.1 日) が認められた。ストレス負荷直後のD期の日数はコントロール群の延長 (4.6 ± 0.6 日) に対し、柴苓湯投与群において有意な短縮 (500mg/kg: 2.6 ± 0.3 日; 1000mg/kg: 2.0 ± 0.3 日) が認められた。柴苓湯は強制運動ストレスによって誘起される異常な卵巢周期を回復させ、特に休止期の延長を有意に短縮させた (図2)。

【試験 2】

柴苓湯に配合される生薬の白朮は“安胎”作用があるといわれ、不妊症治療には白朮含有処方の効果が高い可能性が示唆されている¹²⁾。そこで、本モデルを用いて白朮の有効性を検討した。

【方法】 実験1と同様にスミア法により判定した卵巢周期の正常なマウスを無作為にコントロール群 (0.5% CMC-Na溶液)、白朮エキス投与群 (用量100, 500mg/kg) の3群に分けた (各群n=10)。方法は実験1と同様に行った。また、参考データとして強制運動ストレスを負荷していない群を正常群 (n=8) とした。

【結果】 強制運動ストレス負荷により、卵巢周期の異常または休止が確認された。卵巢周期の正常化までの日数はコントロールの 14.5 ± 2.4 日に対し、白朮エキス投与群において低下するものの (100mg/kg: 12.0 ± 2.4 日; 500mg/kg: 11.9 ± 2.2 日) 有意ではなかった。ストレス負荷直後のD期の日数はコントロール群の延長 (4.6 ± 0.7 日) に対し、白朮エキス投与群において有意な短縮 (100mg/kg: 3.8 ± 0.9 日; 500mg/kg: 2.5 ± 0.2 日) が認められた。白朮は強制運動ストレスによる卵巢周期休止期の延長を有意に短縮させた (図3)。

図2 柴苓湯の卵巢周期に対する作用

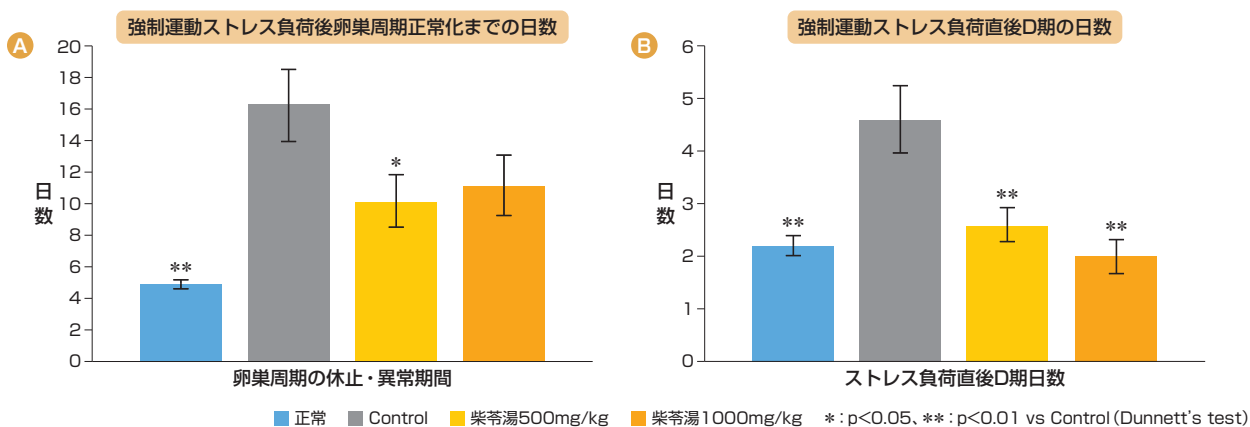
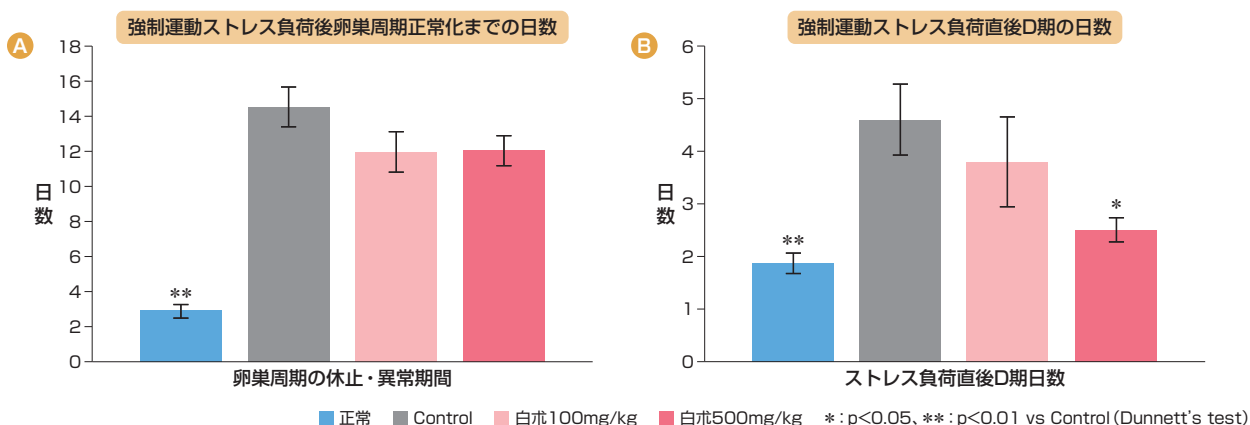


図3 白朮の卵巢周期に対する作用



考 察

柴苓湯は『世医得効方』に記載され、小柴胡湯(柴胡、半夏、大棗、黄芩、人參、甘草、生姜)に五苓散(沢瀉、猪苓、茯苓、桂皮、白朮)を加えたもの¹³⁾であり、肝鬱気滯や水滯に効果が高いといわれる方剤である。そこで本研究では、ストレス負荷により卵巢周期の異常を呈した排卵障害モデルマウスを作製し、柴苓湯の排卵障害の改善効果を検証した。また、柴苓湯には白朮柴苓湯と蒼朮柴苓湯があるが、白朮の安胎効果を期待して産婦人科では白朮柴苓湯における報告が多数なされている¹⁴⁻¹⁷⁾。排卵障害においても白朮柴苓湯の報告がなされているため、卵巢周期の異常に対する白朮の効果も併せて検討した。

本モデルは先行報告よりストレスによる視床下部のLH-RH分泌の低下を起因とするLHサージ状分泌の阻害によって誘起される第1度無月経と類似したモデルと考えられる¹⁸⁾。今回の検討では、ストレス負荷下でマウスの発情休止期の延長が認められ、柴苓湯投与群ではその有意な短縮が認められた。これより、柴苓湯は発情休止期から発情期への卵巢周期の移行を補助し、卵巢周期の回復を促したと考えられる。さらに、白朮エキスイ投与群も柴苓湯投与群と同様に休止日数の有意な短縮が認められ、卵巢周期回復への寄与が示唆された。しかし、卵巢周期正常化までの日数は柴苓湯の方の効果が高く、柴苓湯における卵巢周期の回復作用は白朮だけでなく他の生薬も関与すると考えられる。発情休止期から発情期への卵巢周期の移行はゴナドトロピン、エストラジオール、LHサージ状分泌と様々な因子が関与する。これらの因子においては今後の検討課題としたい。

また、過剰な運動は酸化ストレスを誘発し¹⁹⁾、性周期を乱して排卵障害の原因となる可能性がある²⁰⁾。柴苓湯や白朮には抗酸化作用が報告されており、柴苓湯²¹⁾や白朮²²⁾の排卵障害正常化のメカニズムとしてその抗酸化作用が寄与していることが考えられる。この点に関しても今後検討していきたい。

【参考文献】

- 1) 村尾鮎子: 不妊症女性の不妊ストレスが抑うつに及ぼす影響—夫婦関係と精神的回復力の視点から—。帝京大学心理学紀要 16: 29-43, 2012
- 2) 国立社会保障・人口問題研究所「2015 年社会保障・人口問題基本調査(結婚と出産に関する全国調査)」現代日本の結婚と出産 pp47
- 3) 林谷啓美 ほか: 不妊治療を受ける夫婦の抱える問題と支援のあり方。川崎医療福祉学会誌 19: 13-23, 2009
- 4) 戸出健彦: 不妊症における漢方療法。日産婦誌 52: N81-84, 2000
- 5) 酒井 淳 ほか: 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有用性に関する検討。臨産 54: 1330-1333, 2000
- 6) 中山 毅: クロミフェン無効な多のう胞性卵巣症候群に対し、柴苓湯の併用療法が奏効した6症例の検討。日東医誌 66, 83-88, 2015
- 7) 中山 毅: 月経不順や排卵障害に対する柴苓湯の効果。phil漢方 25: 14-15, 2009
- 8) 中山 毅: 柴苓湯による不妊症治療への可能性。Prog. Med., 30: 1193-1198, 2010
- 9) Okamoto M, et al.: Effect of Saireitou on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome, Reprod Med Biol 9: 191-195, 2010
- 10) 中山 毅: 機能性不妊症に対する、“柴苓湯”の有効性について—“当帰芍薬散”との比較検討をもとに—。産婦人科漢方研究のあゆみ 29: 93-96, 2012
- 11) 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 48: 3-5, 2014
- 12) 柳堀 厚 ほか: 蒼朮、白朮を含む方剤の違い: 交差試験から見た結果。漢方と最新治療 22: 181-183, 2013
- 13) 伊藤 良 ほか: 中医処方解説。神戸中医学会 編著。第1版: p235, 医歯薬出版株式会社 東京, 1996
- 14) Kano T, et al.: Differences in Individual Efficacy of Two Sairei-to Preparations (Soyjyutu-Sairei-to and Byakujyutu-Sairei-to) on Recurrent Spontaneous Abortions of Autoimmune Etiologies Evaluated by Antinuclear Antibody and Anticardiolipin Antibody Titers, Am J Chin Med., 38: 27-36, 2010
- 15) 西 修: 不育症に対する柴苓湯の使用経験。phil漢方 55: 18-19, 2015
- 16) 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
- 17) 多久島康司 ほか: 妊娠に伴う下肢浮腫と上部消化器症状に対する柴苓湯の有用性について—蒼朮製剤と白朮製剤の比較検討—。医学と薬学 64: 709-715, 2010
- 18) 寺脇 潔 ほか: 性周期異常モデルに対する温経湯の効果。日本東洋心身医学研究 16: 5-9, 2001
- 19) 林田はるみ ほか: 月経周期と持久性運動による唾液の酸化ストレス指標の変動。日本補完代替医療学雑誌 7: 125-128, 2010
- 20) 杉野法広: 1) 生殖機能調節における活性酸素の役割。日産婦誌 60: N-245-N-251, 2008
- 21) 小野孝彦: 腎臓内科領域の漢方治療。日東医誌 64: 10-15, 2013
- 22) Ma Qinghua, et al.: Zhongguo Laonianxue Zazhi. 26: 1658-1660, 2006