

# 浮腫を併発した不妊女性に対する 柴苓湯の臨床効果

浜松医科大学医学部附属病院 産婦人科 (静岡県) 中山 毅

月経不順や排卵障害を有する不妊女性患者に対して、浮腫を指標として柴苓湯を用いた。73%で浮腫は明らかに軽減し、月経周期の正常化を31%に、排卵周期の回復を43%に認め、さらに性腺刺激ホルモンのうち、LH/FSH比が有意に低下していた。特に多嚢胞性卵巣症候群を併発する患者の60%に排卵を確認でき、浮腫を指標とした柴苓湯の投与が有効ではないかと推察した。

**Keywords** 柴苓湯、浮腫、不妊症、月経不順、多嚢胞性卵巣症候群

## 緒言

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であり、往来寒熱、胸脇苦満といった柴胡剤の証と、口渴、浮腫などの水滯を呈する諸症に用いられる方剤である。後山の報告では、不妊女性患者の証は、肝気鬱結、瘀血さらに水滯を認めることが多いとされる<sup>1)</sup>。水滯は風寒湿などの外的因子、気虚、瘀血または腎の異常により、水の停滯や偏在を来した状態である<sup>2)</sup>。不妊女性は、ストレスから肝気鬱血を認めるほか、水滯の主たる症状である浮腫を認める場合も多いことから、不妊女性に対する柴苓湯の浮腫に対する効果の検討を行い、副次効果として月経不順、排卵障害に対する影響につき、性腺刺激ホルモン値、月経周期や排卵障害の変化を指標として検討した。

## 対象と方法

2005年4月から2018年3月までに、挙児希望を主訴として来院し、月経不順や排卵障害を有した女性不妊患者のうち、浮腫を認めた性成熟期女性を対象とした。浮腫は全身、局所の皮下脂肪に水分が貯留した臨床兆候とし、肝性、腎性、心性、薬剤性浮腫といった内科疾患に伴う浮腫でないことを問診で確認。浮腫の臨床症状を認め、漢方療法を希望された45例(表1)に対し、柴苓湯エキス細粒(クラシエ)8.1g/分2を4~12週間投与した。柴苓湯投与前、4週時における浮腫の自覚症状の変化を、井浦らが作成した浮腫スコア(0:なし、1:軽度、2:下腿のみ、3:下肢全体、4:全身)をもとに調査した。

さらに投与前後の性腺刺激ホルモン(LH、FSH、LH/

FSH比)値および月経周期、排卵の有無について調査を行った。性腺刺激ホルモン値は、月経周期3~5日の卵胞期初期に血液検査で確認し、基礎体温および経膈超音波検査にて月経周期および排卵の有無を確認。投与12週までに月経周期が38日以内になったもの、排卵を認めたものを、それぞれ月経周期回復、排卵確認とした。また柴苓湯を投与した5周期までの累積妊娠率を調査した。多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovarian syndrome: PCOS)と診断された13例について、月経周期の変化、排卵例の変化も別に検討を行った。

投与前と4週後の浮腫スコア値が減少した33例を浮腫改善群、スコア値が不変ないしは増加した12例を浮腫無効群と区分し、各群における年齢、BMI、PCOSの割合、冷

表1 患者背景

年齢(歳)	~20	1例
	21~30	8例
	31~40	34例
	41~	2例
	平均±SD	31.7±4.3
BMI	~17.9	1例
	18.0~24.9	39例
	25.0~	5例
	平均±SD	22.4±1.4
月経周期(日)	39~60	21例
	61~90	20例
	91~	4例
排卵	あり	8例
	なし	37例
冷え症	あり	26例
	なし	19例
PCOSの合併	あり	13例
	なし	32例

えの自覚症状の割合、投与前および投与4週後の性腺刺激ホルモン(LH、FSH、LH/FSH比)値、一般不妊治療による累積妊娠率について比較検討した。統計学的処理は、性腺刺激ホルモン値の推移ではpaired t-test、浮腫改善群と浮腫無効群の比較はMann-Whitney U-testおよびKruskal-Wallis testを用いた。

## 結果

柴苓湯投与後33例(73.3%)で、浮腫スコアの低下をみた。柴苓湯投与前後の浮腫スコアは、それぞれ $2.5 \pm 1.4$ 、投与4週後が $1.4 \pm 1.2$ であり、明らかに投与後のスコアが低値であった( $p=0.008$ )。性腺刺激ホルモン値については図1に示す通りであり、投与前、投与4週後のLH値(mIU/mL)が $8.1 \pm 0.9$ 、 $6.5 \pm 1.6$ 、FSH値(mIU/mL)が $8.4 \pm 1.1$ 、 $8.0 \pm 1.0$ であり、有意な変化はなかったが、一方で、LH/FSH比はそれぞれ $1.0 \pm 0.4$ 、 $0.8 \pm 0.1$ であり、投与後に有意に低下していた( $p=0.037$ )。月経周期の変化は表2に示す通りで、14例(改善率31.1%)で月経周期が正常化していた。さらに排卵については、無排卵であった37例のうち16例(排卵率43.2%)が排卵周期となった(図2)。また柴苓湯投与後16例(35.6%)が一般不妊治療にて妊娠成立した。いずれも単胎妊娠であった。PCOSを併発した13例の検討では、月経周期の正常化を4例(30.1%)

図1 柴苓湯投与前後の性腺刺激ホルモン値の推移

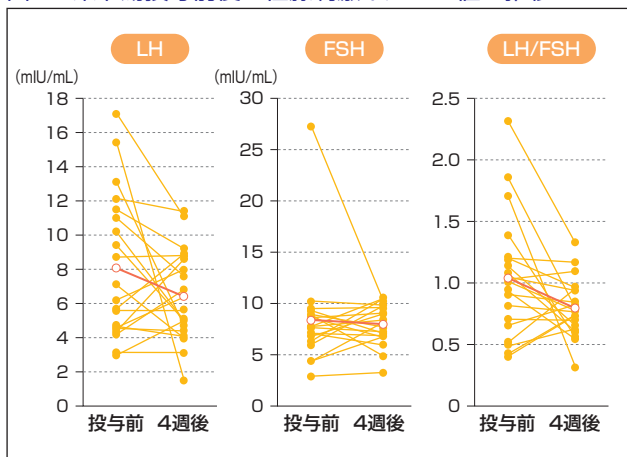


表2 柴苓湯内服後 月経周期の変化

		投与後(日周期)			
		91~	61~90	39~60	~38
投与前(日周期)	91~	3	1		
	61~90		8	8	5
	39~60		5	7	9

で確認し、無排卵だった10例のうち6例(60.0%)で排卵をみるようになった(表3)。

浮腫改善群33例および浮腫無効群12例の比較は表4の通りであった。年齢において浮腫改善群が $32.0 \pm 4.9$ 歳、浮腫無効群が $35.0 \pm 3.7$ 歳であり、浮腫改善群が若年であった( $p=0.031$ )。その他、BMI、冷えの有無、PCOSの合併、投与前後のLH値、FSH値、LH/FSH比、累積妊娠率に明らかな差はなかった。

なお、柴苓湯に起因すると考えられる明らかな有害事象はみなかった。

## 考察

柴苓湯は体力中等度の、胸脇苦満などの柴胡剤の証のほか、浮腫や尿量減少といった水滯による諸症を治す方剤で

図2 柴苓湯内服後 排卵の変化

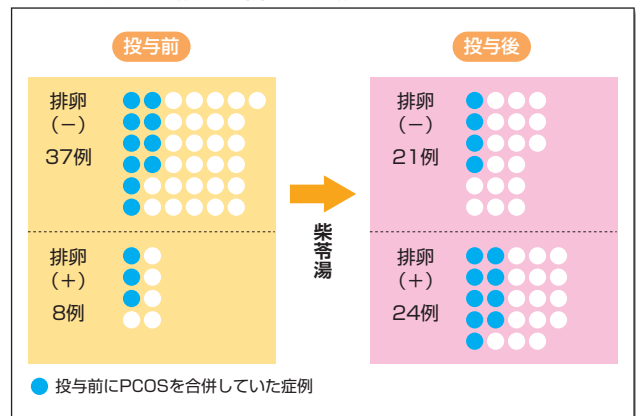


表3 PCOSを併発した13例の排卵の推移

	柴苓湯 投与前	柴苓湯 投与後
排卵(-)	10	4
排卵(+)	3	9

表4 浮腫改善群と浮腫無効群での比較

評価項目	浮腫改善群 33例	浮腫無効群 12例	p-value
年齢(歳)	$32.0 \pm 4.9$	$35.0 \pm 3.7$	$p=0.031$
BMI	$22.4 \pm 3.2$	$22.6 \pm 2.2$	N.S.
冷え(+ )の合併	21例(63%)	5例(42%)	N.S.
PCOSの合併	11例(33%)	2例(17%)	N.S.
LH値(mIU/mL)	投与前	$8.6 \pm 3.3$	$9.9 \pm 3.5$
	投与後	$7.5 \pm 2.5$	$8.1 \pm 3.7$
FSH値(mIU/mL)	投与前	$7.2 \pm 1.9$	$7.7 \pm 2.9$
	投与後	$7.6 \pm 2.2$	$7.7 \pm 2.9$
LH/FSH比	投与前	$1.2 \pm 0.5$	$1.3 \pm 0.5$
	投与後	$1.0 \pm 0.5$	$1.1 \pm 0.5$
妊娠例	13例(39%)	3例(25%)	N.S.

ある。効能・効果として水瀉性下痢、急性胃腸炎、暑気あたりや浮腫が挙げられ、臨床的にはネフローゼ症候群<sup>3)</sup>、慢性肝炎で軽度の浮腫を認める状態<sup>4)</sup>、ウイルス性の急性胃腸炎<sup>5)</sup>、滲出性中耳炎<sup>6)</sup>、ステロイドホルモンとの併用(減量や副作用の緩和)<sup>7-8)</sup>など多岐に渡る。産婦人科領域では、不育症<sup>9)</sup>や妊娠浮腫<sup>10)</sup>といった周産期に用いられるほか、月経不順や排卵障害、さらにはPCOSに対する臨床報告もみられる<sup>11-12)</sup>。in vitroの検討により、柴苓湯にアロマトーゼ阻害作用があるといった研究報告<sup>13)</sup>もあり、卵巣機能不全に対する効果も期待される。女性不妊患者は水滯や肝気鬱血を呈することが多く、柴苓湯を投与する局面がしばしばあったことから、今回柴苓湯の浮腫への臨床効果をもとに、月経不順や排卵障害、PCOSに対する副次効果につき後方的検討を試みた。

73%の不妊女性患者で、柴苓湯内服後の浮腫スコアの推移から、明らかに浮腫が軽減していた。今回検討の対象となった症例はいずれも月経不順を有する女性不妊患者であるが、浮腫の改善に伴い31%の患者で月経周期が38日以内と正常周期に回復し、無排卵を認めた37例のうち16例(43%)の患者で排卵周期を確認できた。性腺刺激ホルモン値では、明らかにLH/FSH比が低下していた。そこで、PCOSを併発した13例につき月経周期の改善率、排卵率を検討したところ、それぞれ30%、60%であり、特に排卵周期に回復した症例を多く確認できた。それゆえ臨床症状として浮腫を認め、さらに無排卵を伴うPCOSを認める女性不妊患者に対して、柴苓湯が有効な選択肢となり得るのではないかと注目している。

さらに柴苓湯による浮腫の改善例と無効例について比較も行った。年齢因子においてのみ、浮腫改善例が有意に多かったことより、若年の不妊女性ほど浮腫の改善が見込まれるのかもしれない。一方でBMIや冷えの合併、PCOS合併、性腺刺激ホルモン、妊娠率については、両群に差はなかった。症状としての浮腫は柴苓湯の適応として投与のきっかけになるが、不妊女性の卵巣機能の改善に浮腫の推移は必ずしも相関しないのではないかと考えている。また自覚症状としての冷えやPCOSの合併例は、浮腫が改善している例が比較的多い印象であった。柴苓湯は水滯と肝気鬱血を治す方剤である。浮腫を認める冷え患者には当帰芍薬散を用いるが、ストレスから自律神経の不調を来し、冷えを感じている場合には、浮腫を指標に柴苓湯を考慮するという鑑別法の存在が示唆された。

## 【参考文献】

- 1) 後山尚久: 不妊診療における漢方の役割. 産婦人科治療 83: 45-50, 2001
- 2) 寺澤捷年: 症例から学ぶ漢方診療学. 医学書院, 第3版: 60-72, 2012
- 3) 千葉茂実 ほか: 微小変化型ネフローゼ症候群に対する柴苓湯の長期投与について. 漢方医学 17: 208-211, 1993
- 4) 佐々木大輔 ほか: 慢性肝炎に対するカネボウ柴苓湯エキス細粒の有効性の検討 封筒法比較試験による調査. Prog. Med. 9: 2923-2937, 1989
- 5) 橋本 浩: 小児のウイルス性胃腸炎に伴う嘔吐に対する五苓散及び柴苓湯注射投与の比較検討. 漢方医学 25: 73-75, 2001
- 6) 田中久夫: 滲出性中耳炎に対する柴苓湯の有効性. Prog. Med. 16: 907-909, 1996
- 7) 松田彰史 ほか: 自己免疫性肝炎に対する柴苓湯(TJ-114)の治療効果について ステロイドの減量と副作用の軽減. 診断と治療 81: 911-915, 1993
- 8) Fukunishi Shinya, et al.: 自己免疫性肝炎の高齢女性における柴苓湯の併用療法による副腎皮質ステロイドの退薬 (Co-Administration of Saireito Enabled the Withdrawal of Corticosteroids in an Elderly Woman with Autoimmune Hepatitis. Intern. Med. 55: 43-47, 2016
- 9) 吉田壮一: NK細胞活性高値不妊症患者への柴苓湯の有効性の検討. phil漢方 70: 20-21, 2018
- 10) 善方裕美: 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. phil漢方 76: 22-24, 2019
- 11) Sakai Atsushi, et al.: 多嚢胞性卵巣症候群の柴苓湯による排卵誘発. Endocr. J. 46: 217-220, 1999
- 12) 中山 毅: クロミフェン無効な多嚢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
- 13) 道原成和 ほか: 柴苓湯の多嚢胞性卵巣症候群に対する作用機序の検討. phil漢方 36: 26-28, 2011