

# 排卵障害を有する挙児希望症例に対する クロミフェン療法と柴苓湯併用効果の検討

産婦人科クリニックさくら（神奈川県） 桜井 明弘、佐野 麻利子、桜井 加那子、相澤 知美

排卵障害の原因の一つである多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の治療にはクロミフェンクエン酸塩（CC）によるCC療法が選択されることが多いが、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群などの副作用を呈することがある。そこで、排卵誘発や流産予防などの効果を有する柴苓湯とCC療法の併用効果を、CC単独群を対照に比較検討したところ、柴苓湯を併用することにより流産率の低下を示唆する結果が得られた。

**Keywords** 柴苓湯、不妊、排卵障害、多嚢胞性卵巣症候群

## 緒言

現在国内外で、避妊をせずに1年以上妊娠に至らないカップルを不妊症と定義している。不妊原因は実に多岐にわたり原因は男女にあるが、女性因子の中に排卵障害がある。排卵障害にも多くの原因と病態があり、無排卵の病態を呈する場合には絶対的に妊娠が不可能である。

排卵障害の原因にその責任部位から卵巣性、視床下部性などがあるが、最も知られている一つに、若年層に多い多嚢胞性卵巣症候群（Polycystic ovary syndrome：PCOS）がある。

排卵障害の治療は、これも原因によって様々だが、下垂体性卵巣機能不全を除き、効果がみられるクロミフェンクエン酸塩（Clomiphene citrate：CC）を投与するクロミフェン療法（以下、CC療法）が第一選択とされることが多い。その一方でCC療法に抵抗する症例も少なくなく、その際CCは投与量を増やすことで効果も増加するが、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群、子宮頸管粘液の減少や子宮内膜の菲薄化といった副作用を呈することがあり、投与量の設定に苦慮する。

そこで排卵誘発や流産予防などの効果を持つ柴苓湯を、CC療法に併用する効果を検討した。

表1 患者背景

投与法	例数	うちPCOS	年齢(歳)	BMI	不妊期間(月)	治療前			
						LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)	T(ng/dL)	PRL(ng/mL)
C群 CC50mg/d、 D5-5d	56例	16例 (28.6%)	31.4±3.4	20.6±2.8	10.9±13.0	7.0±4.3	5.4±1.4	36.7±24.2	13.9±8.3
S群 上記にクラシエ 柴苓湯8.1g/d、 連日併用	33例	18例 (54.5%)	31.4±4.0	21.2±3.4	12.2±17.4	9.9±6.1*	5.5±1.2	38.4±16.3	13.6±8.2

Student t-test, C群 vs S群, \* : p<0.05

## 対象と方法

2015年4月から2018年12月まで、排卵障害を呈する挙児希望症例を、同意を得た上で順に割り振り、CC 50mg/日単独（C群）と柴苓湯 8.1g/日併用（S群）に分けて、投与開始から3周期の排卵の有無、妊娠率について検討した。患者背景を表1に示す。

C群56例、S群33例で年齢、BMI、不妊期間に、またFSH、テストステロン、プロラクチン値にも有意差はなかったが、投与前のLH値のみ、それぞれ7.0±4.3mIU/mL、9.9±6.1mIU/mLとS群で有意に高かった。LH高値が診断基準の一つであるPCOSの割合が、C群16例（28.6%）、S群18例（54.5%）とS群に多かったため、LH値に有意差があったものと考えた。

C群はCC 50mgを月経開始日5日目から5日間、朝食後に内服投与した。S群はC群と同様にCC 50mgを投与し、クラシエ柴苓湯8.1gを朝夕食前に分けて連日投与した。

## 結果

図1に各群の第1、2、3周期の排卵率を、図2に妊娠率を示した。

図1 排卵率

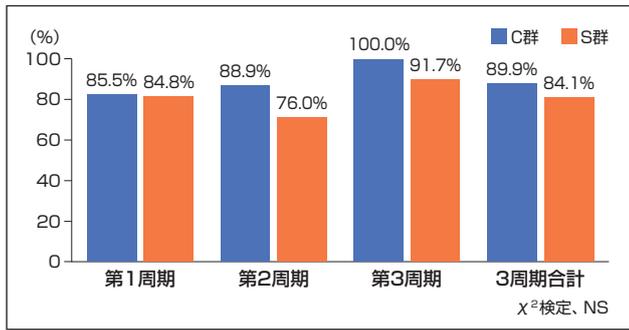
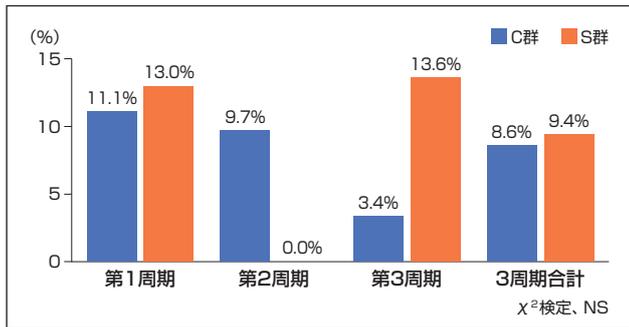


図2 妊娠率



各周期のC群、S群の排卵率、妊娠率に有意差はなかったが、どの周期においてもC群の排卵率が高い傾向で、また妊娠率は3周期合計でS群が高い傾向だった。

表2に、各周期の排卵症例の排卵日と排卵卵胞数を示した。排卵日には有意差がなかったが、C群のほうが第2、3周期に約1日ずつ排卵が早い傾向があった。また第1周期の排卵卵胞数はC群が有意に多く、第2周期も同様の傾向だった。

図3に、各周期の流産率を示した。これも有意差はみられなかったものの3周期の合計では、33.3%、16.7%と、S群の流産率が低い傾向だった。

## 考察

対象は順に割り振ったが途中脱落例や不完全症例があったため、背景に偏りが出て、症例数とPCOSの割合に差がみられている。なお、両群ともに、CC、柴苓湯による副作用を訴えた例はなかった。

結果はC群で排卵卵胞数が第1周期で有意に多く、また排卵率が高く排卵日が早い傾向は、S群に排卵障害の程度がより重いとされるPCOSの割合が多かったのも原因の一つと考えられる。

妊娠率には両群間で有意差はなかったが、S群で流産率が低い傾向だった。S群で併用した柴苓湯には、LH低下作用<sup>1, 2)</sup>、アロマトマーゼ阻害作用<sup>3)</sup>による排卵誘発効果の他、抗凝固作用<sup>4)</sup>、ステロイド増加作用による流産予防の機序が考えられている。多嚢胞性卵巣が多かったS群でも

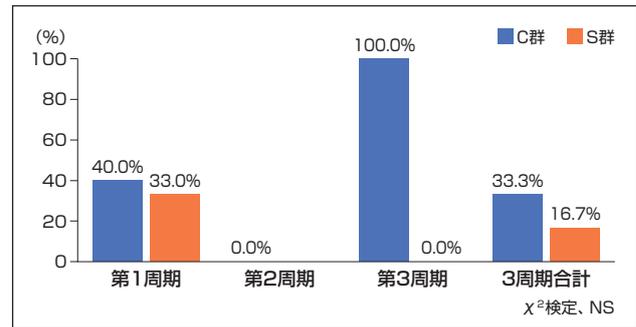
表2 排卵日と排卵卵胞数

	排卵日		
	第1周期	第2周期	第3周期
C群	18.4±4.2	17.5±3.5	16.9±2.7
S群	18.8±4.0	18.8±3.5	17.9±1.9

	排卵卵胞数		
	第1周期	第2周期	第3周期
C群	1.4±0.8*	1.3±0.6	1.2±0.5
S群	1.0±0.2	1.1±0.3	1.2±0.5

Mann-Whitney U test, C群 vs S群, \* : p<0.05

図3 流産率



C群と同等の排卵誘発効果がみられたのは、LH低下作用を有する柴苓湯の併用効果かも知れず、また流産率が低い傾向も流産予防が期待される柴苓湯の効果かもしれない。

PCOSが不育症と関与していると報告されているが<sup>5)</sup>、多くはCC療法が単独で行われており、柴苓湯併用により、流産率を低下させる可能性が示唆された。

排卵障害例ではCCが無効な症例では、上で述べたCCの増量以外に、ステロイドや抗アンドロゲン作用を有するスピロラクトンの併用、またより排卵誘発効果の高いゴナドトロピン製剤の併用や切り替え、さらに高度生殖医療へのステップアップや、PCOSでは腹腔鏡下に卵巣多孔術を行われることがある。これらの治療はCC単剤に比べて副作用やコストの負担、また身体への侵襲を強いるものであり、その前に柴苓湯を併用するのも安全性やコストの上で、また流産予防の可能性からも有用と考えた。

## 【参考文献】

- 1) Okamoto M, et al.: Effects of Saireito on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol* 9: 191-195, 2010
- 2) Sakai A, et al.: Induction of ovulation by Sairei-to for polycystic ovary syndrome patients. *Endocr J* 46: 217-220, 1999
- 3) 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
- 4) Matsuda H, et al.: Pharmacological study on Panax ginseng C. A. Meyer. III. Effects of red ginseng on experimental disseminated intravascular coagulation. (2). Effects of ginsenosides on blood coagulative and fibrinolytic systems. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 34: 1153-1157, 1986
- 5) Zehravi M, et al.: Polycystic ovary syndrome and reproductive health of women: a curious association. *Int J Adolesc Med Health* 2021 Apr 21. Online ahead of print.