

診 療

自己抗体陽性不育症患者に対する柴苓湯の有用性に
関する臨床的検討

山形県立河北病院産婦人科

田中 栄一 高橋 俊文 大野 勉 小田 隆晴

Clinical Study on the Usefulness of Sairei-to for the Infertile
Patients with Positive Autoantibody

Eiichi TANAKA, Toshifumi TAKAHASHI, Tsutomu OHNO and Takahare ODA

Department of Obstetrics and Gynecology, Yamagata Prefectural Kahoku Hospital, Yamagata

Key words: Infertility • Sairei-to • Autoantibody

緒 言

近年、不育症の原因の一つとして、自己免疫異常が注目されている^{1)~4)}。治療法としては免疫抑制を目的とした副腎皮質ステロイド、あるいは抗凝固を目的としたアスピリン少量投与が試みられ、その有効性が報告されている³⁾。しかし、妊娠時における長期投与に対しては、ステロイドの副作用のみならず、催奇形性やアスピリンによる分娩時出血量の増大、常位胎盤早期剥離の発症頻度の増加などの問題があり、必ずしも推奨される薬剤とはいえないのが現状である⁴⁾。我々は、不育症

のうち自己抗体陽性を示し、自己免疫的機序によると思われる反復流産および習慣流産の患者に対し、ステロイドやアスピリンと類似の作用を有するとされる漢方製剤柴苓湯を投与し、免疫学的パラメーターの推移の解析を行い、妊娠予後に対する影響について検討した。

対象と方法

平成3年12月から平成6年1月までに受診した不育症患者のうち反復流産および習慣流産の患者112例に対し、その原因を明らかにすべく、表1に示した臨床検査を施行した⁵⁾。これらの不育症の

表1 臨床検査項目

患者背景	カルテ番号、氏名、生年月日、身長、体重、妊娠歴、既往歴、現病歴、家族歴
血液型検査	ABO, Rh, 不規則抗体
血液生化学検査	特に血小板、Hb値、Ht値、HbA1cなど
凝固系検査	PT, APTT, ATⅢなど
免疫学的検査	抗DNA抗体*, 抗核抗体* 抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体)* ループス抗凝血素(LAC)* 血清梅毒反応, 免疫グロブリン, 補体(C3, C4, CH50) トキシプラズマ抗体
血中ホルモン測定	E2, PRL, LH, FSH, 甲状腺ホルモンなど
染色体検査	夫婦共に施行
子宮卵管造影	頸管無力症, 子宮筋腫, 子宮奇形, 子宮発育不全
腹腔鏡検査	場合により施行

*印の臨床検査項目において異常値を示した症例を対象とした。

表2 対象と方法

【対象】 不育症のうち反復あるいは習慣流産と診断され、その背景に自己免疫的な機序が考えられる患者。

【方法】

1. 妊娠希望又は妊娠診断時より妊娠36週まで柴苓湯エキス細粒(カネボウ EK-114)を1日3包(計8.1g)投与する。
2. ほかの漢方薬の併用は行わない。
3. 免疫抑制剤, ステロイド剤, アスピリンの使用は原則として控える。
4. 臨床検査値, 妊娠経過, 生児検査, 副作用の有無を総合的に検討し, 有用性を評価する。

うち, その背景に自己免疫的な機序が考えられる35症例に対し, 薬物治療の同意を得たのち, その治療として柴苓湯エキス細粒(カネボウ EK-114)(8.1g/日)を投与した(表2)。

結 果

表3に示したように, 抗核抗体陽性(蛍光抗体間接法で血清希釈倍数40倍以上を陽性とした)の患者は反復および習慣流産症例112例中, 26例にみられ抗核抗体陽性率は23.2%であった。また自己抗体陽性例35例のうち, 抗DNA抗体陽性(RIA硫酸塩析法で7IU/ml以上を陽性とした)は3例,

ループス抗凝血素陽性(希釈プロトロンビン法で検出された場合を陽性と判定した)は5例, 抗カルジオリピン抗体陽性(IgG抗体, IgM抗体ともにELISA法で1.0以上をいずれも陽性とした)は2例であり, 自己抗体陽性例のうちでは抗核抗体陽性例の頻度が最も高かった(35例中26例, 74.3%)。自己抗体価の推移について検討してみると, 柴苓湯内服により抗核抗体陽性の26例中17例(65.4%)に抗体価下降/陰性化がみられ, 表4に示すように抗核抗体価下降/陰性化群は, 抗体価不変群(9例)より妊娠率が高く, 流早産率は低かった。抗DNA抗体陽性群とループス抗凝血素陽性群にも柴苓湯内服による抗体価下降/陰性化例が散見された。また抗カルジオリピン抗体陽性例は2症例とも抗体価は不変であった。また妊娠予後について検討したところ抗DNA抗体陽性群, ループス抗凝血素陽性群および抗カルジオリピン抗体陽性群いずれにも妊娠例や正期産に至った症例がみられたが, 抗体価の推移との相関性に関しては症例数が少なく, 検討できなかった。

また, 抗核抗体陽性例, 抗DNA抗体陽性例およびループス抗凝血素陽性例での柴苓湯内服後の抗

表3 柴苓湯投与による自己抗体陽性反復(習慣)流産患者の抗体価の推移と妊娠予後

検 査 項 目	陽性例	自己抗体価の推移		妊 娠 予 後	
抗核抗体 (ANA)	26例	抗体陰性化	6例	妊娠: 5例 うち正期産 流産	4例 1例
		抗体価下降	11例*	妊娠: 9例 うち正期産 流産	7例 2例
		抗体価不変	9例	妊娠: 6例 うち正期産 流産 **早産	2例 2例 2例
抗DNA抗体	3例	抗体陰性化	2例*	妊娠: 1例 うち正期産	1例
		抗体価不変	1例	妊娠: 0例	
ループス抗凝血素 (LAC)	5例	抗体陰性化	3例	妊娠: 2例 うち正期産	2例
		抗体価不変	2例	妊娠: 1例 うち正期産	1例
抗CLIgM抗体 抗CLIgG抗体	2例	抗体価不変	2例	妊娠: 1例 うち正期産	1例

*重複症例(1名)正期産に至った。 **IUGR 1名を含む

抗CL: 抗カルジオリピン

表4 柴苓湯投与における抗核抗体陽性群26例の抗体価の変動と妊娠率, 流早産率

	妊 娠 率%	流早産率%
抗体価下降/陰性化群 (n=17)	82.4%(14/17)	21.4%(3/14)
抗体価不変群 (n=9)	66.7%(6/9)	66.7%(4/6)

() 内は症例数

表5 抗体価下降/陰性化までの期間

検 査 項 目	抗体価下降/陰性化までの期間	
抗核抗体(ANA)	2 カ月	2 例
	3 カ月	3 例
	4 カ月	3 例
	5 カ月	4 例
	6 カ月	5 例
抗 DNA 抗体	3 カ月	1 例
	6 カ月	1 例
ループス抗凝血素 (LAC)	3 カ月	1 例
	5 カ月	1 例
	6 カ月	1 例

体価下降/陰性化するまでの期間は, 表5のように2カ月から6カ月を要した。

一方, 柴苓湯内服の対象となった35例について, 本人に対する副作用や, 出生児に異常はみられなかった。

考 察

柴苓湯は, 柴胡剤の代表的方剤である小柴胡湯と, 利尿剤である五苓散の合方であり, 口渴, むくみ, 尿量減少, 暑気あたり, 急性胃腸炎などに使われ, 産婦人科領域では, 妊娠悪阻や妊娠中毒症に使われていた⁶⁾。

近年, 柴胡剤の抗アレルギー作用, BRM (biological response modifier) に似た免疫調整作用, 抗炎症作用, ステロイド作用や抗凝固作用などが解明されるに及び, その臨床応用としてアレルギー性疾患, 慢性肝炎, ネフローゼ症候群, 気管支喘息, 自己免疫性疾患などの治療薬として用いられ, ステロイド投与量の減量や離脱を可能にするなどその有効性が報告されるようになった⁷⁾⁸⁾。

一方, 抗核抗体を初めとする各種自己抗体が膠原病では出現するが, 近年, 免疫血清学的診断法

の進歩により, 臨床症状はなくとも検査所見より自己免疫異常が認められる, いわゆる潜在性自己免疫疾患の発見率が上昇しており, たとえば抗核抗体においては生殖年齢婦人の約5~10%が陽性といわれている¹⁾。代表的な自己免疫性疾患であるSLE合併の妊婦において流産を繰り返す例が多くみられることは以前より知られていたが, 最近, 原因不明の不育症患者における抗核抗体を初めとする自己抗体陽性者数の割合が, 健常婦人に比べて高いという報告が散見されるようになってきた²⁾。すなわち, 自己抗体陽性不育症患者には, subclinicalな免疫機構の破綻が存在し, 母体側のもつこの免疫異常の病態が妊娠の成立と維持に不利な要因になっているといわれる³⁾。その機序として生体内局所においては, 血小板, 血管内皮細胞などに作用し, 血小板の凝集および血管の収縮を惹起し, 血栓を形成することが推察されており, 妊娠した場合には, 胎盤の絨毛間腔の血栓形成により流産, 妊娠中毒症, IUGRなどを発症せしめると考えられている。このような不育症に対する治療法としては, 免疫抑制療法として副腎皮質ステロイドや抗凝固療法としてアスピリン内服が一般的であるが, 前述した柴苓湯の薬理作用を考えると, 柴苓湯が副腎皮質ステロイドやアスピリンに代わりうることが可能でないかと我々は推察した⁵⁾⁹⁾。

そこで自己抗体陽性反復(習慣)流産患者に対し, 柴苓湯を投与し, 約3年にわたり免疫学的パラメーターの推移を解析し, 妊娠予後に対する影響について検討した。その結果, 柴苓湯内服により妊娠予後は改善され, 正期産に至った症例がみられるようになった。さらに興味深いことに抗核抗体陽性患者のうち, 柴苓湯療法によっても抗核抗体価が不変であった9例のうち, 6例が妊娠したものの, 4例(44.4%)は, 流産に至り, 正期産に至ったのは2例のみ(22.2%)であったのに対し, 柴苓湯療法により抗核抗体価下降/陰性化した17例においては, 11例(64.7%)が正期産に至っている。よって柴苓湯療法により抗核抗体価下降/陰性化した症例は, 流産しにくく, 妊娠予後が改善されるが, 抗体価が不変である場合, 妊娠はす

るものの7割近くが流早産に至ることが示され、柴苓湯は、抗核抗体価を減少、陰性化させる作用のほかに、妊娠予後を改善させる作用を有することが強く示唆された。なお柴苓湯内服終了後に抗核抗体価が再び上昇する症例が4例みられた事実(現在経過観察中)も柴苓湯が自己抗体価下降/陰性化になんらかの機序により影響を与える可能性を示唆させた。

また、今回の対象は、反復(習慣)流産という既往歴を有する、あくまでも subclinical な免疫異常をもつ症例であり、SLE 合併症例や自己免疫疾患を基礎疾患として有する症例では、プレドニンやアスピリンを第1選択薬として使用すべきであろう⁹⁾。

一方、今回の検討では、本人に対する副作用や、出生児に異常はみられなかったが、我々のプロトコルでは柴苓湯内服が長期間にならざるを得なかった。ステロイドやアスピリンに比べ、柴苓湯が文献的にも安全であるとはいえ、構成生薬の半夏は、古典的には慎用薬に属するという考え方もあり¹⁰⁾、長期間投与の問題に関しては、今後の検討課題となろう。

なお、本論文の要旨については、第46回日本産科婦人科学会学術講演会(一般講演392, 日産婦誌 46:S-293)に

おいて報告をした。

文 献

1. 中塚幹也, 吉田信隆, 長谷川淳, 錦織恭子, 平野由紀夫, 片山隆章, 新谷恵司, 野間 純, 清水健治, 工藤尚文, 関場 香. 不妊・不育症例における抗核抗体スクリーニングの検討. 日産婦誌 1993; 45: 431-436
2. 光田信明. ループスアンチコアグラントと妊娠. 産婦進歩 1993; 45: 661-662
3. 八神喜昭, 花田征二. 習慣流産. 周産期医学 1991; 21(臨時増刊号): 18-20
4. 青木耕治. 不育症—その対策のすべて 17 自己免疫疾患の評価. 臨婦産 1991; 45: 59-61
5. 田中栄一, 高橋俊文, 大野 勉, 小田隆晴. 柴苓湯内服により正期産に至った抗核抗体陽性不育症患者の1例. 山形県病雑誌 1994; 28: 62-65
6. 藤井美樹. 重要処方解説(98), 柴苓湯. 漢方医学講座 49 東京: ツムラ, 1991; 12-20
7. 丁 宗鉄. 柴胡のステロイド作用の増強効果について. 現代東洋医学 1993; 14: 611-612
8. 伊東俊夫. 柴苓湯投与が有効であった全身性エリテマトーデスの1例. 日本東洋医学雑誌 1992; 42: 349-351
9. 井出哲正. 習慣流産と漢方. 産婦人科の世界 1990; 42(増刊号): 237-242
10. 田中栄一. 長期安静入院中の妊婦の諸症状に対するツムラ半夏厚朴湯の使用経験. 漢方医学 1993; 17: 169-172

(No. 7594 平6・12・16受付)