随証漢方療法で生児を獲得した卵巣機能不全不妊症 100例の漢方医学的ならびに西洋医学的解析

假野 隆司^a 土方 康世^b 清水 正彦^c
河田佳代子^d 日笠 久美^e 後山 尚久^f

a 医療法人假野クリニック, 大阪, 〒542-0073 大阪市中央区日本橋2-5-2

b 医療法人東洋堂土方医院, 大阪, 〒567-0031 茨木市春日3-11-29

c 清水医院, 佐賀, 〒843-0024 武雄市武雄町大字富岡7454-1

d 財団法人大阪漢方医学振興財団附属診療所, 大阪, 〒542-0082 大阪市中央区島之内1-20-19

e 河崎医院附属淡路東洋医学研究所, 兵庫, 〒656-0428 南あわじ市榎列掃守22-5

f 藍野学院短期大学, 大阪, 〒567-0018 茨木市太田3-9-25

Analysis of 100 Women with Infertility Due to Ovarian Dysfunction Who Succeeded in Delivering Live Children after Kampo Therapy Diagnosed by “Zheng”

Takashi KANO^a Yasuyo HIJIKATA^b Masahiko SHIMIZU^c
Kayoko KAWADA^d Kumi HIGASA^e Takahisa USHIROYAMA^f

a Medical Corporation Kano Clinic, 2-5-2 Nippombashi, Chuo-ku, Osaka 542-0073, Japan

b Toyodo Hijikata Clinic, 3-11-29 Kasuga, Ibaraki-City Osaka 567-0031, Japan

c Shimizu Clinic, 7454-1 Ooaza-tomioka, Takeocho, Takeo City, Saga 843-0024, Japan

d Traditional Chinese Foundation of Osaka, 1-20-19 shimanouchi, Chuo-ku, Osaka 542-0082, Japan

e Awaji Oriental Medicine Research attached to Kawasaki Clinic 22-5 Kamori, Enami, Minamiawaji-shi, Hyogo 656-0428, Japan

f Department of Nursing, Aino Gakuin College, 3-9-25 Oda, Ibaraki, Osaka 567-0018, Japan

Abstract

To determine the Kampo therapy indications for global infertility treatment, and the criteria for objective and rational evaluation of its efficacy, we analyzed the *sho* (Zheng), type of ovarian dysfunction, types of Western drugs used concomitantly, length of treatment, age upon pregnancy, etc., in 100 women with infertility due to ovarian dysfunction as diagnosed by Western medicine who succeeded in becoming pregnant and giving live births, after Kampo therapies diagnosed by *sho* based on *Hakko*, *Ki*, *Ketsu* and *Sui*. The diagnosis of the *sho* in these women was compared with that in 2737 control women. Their types of *sho* by frequency were *Kyo* (51%), *Shoyo* (*Hanhyo-Hanri*) (69%), *Jonetsu-Gekan* (52%), *Kigyaku* (47%), *Oketsu* (71%) and *Suidoku* (67%). When compared to the control group, the percentage of women whose *Sho* was rated as *Jitsu*, *Taiyo*, *Shoyo*, *Jonetsu-Gekan*, *Oketsu* or *Suidoku* was significantly higher. The *sho* type *Hyonetsu-Rikan* was lower. The preparation *sho*, rated on the basis of a general assessment, was most frequently *Kamishoyosan* (55%). The predominant type of ovarian dysfunction was luteal dysfunction (73%), whose frequency was significantly higher than that in the control group. Of all women studied, 46% were treated with Kampo alone and 54% were treated with Kampo + Western medicine. In terms of the percentage of each type of ovarian dysfunction, there was no significant difference between the two groups. The Western drugs used in combination with Kampo therapy were hCG preparations (33%), tergruride preparations (18%), clomiphene preparations (3%) and hMG preparations (6%). The period of treatment until pregnancy was significantly shorter in the Kampo alone group (5.0 ± 4.4 months) than in the combined therapy group (9.5 ± 6.8 months). These results allow us to make the following conclusions:

1. The type of infertility indicated for Kampo medicine is infertility due to ovarian dysfunction as diagnosed by methods of Western medicine.
2. Women who successfully became pregnant following Kampo medicine were often cases of *Shoyo* disease complicated by *sho* with *Jonetsu-Gekan*, accompanied by *Kigyaku*, *Oketsu* and *Suidoku*.
3. Uncombined Kampo medicine may be effective in cases of severe infertility.

4. If pregnancy does not occur within 5 or 6 months after the start of Kampo therapy, combined use of Western medicines should be considered.

Key words : Infertility, ovarian dysfunction, *Oketsu*, *Suidoku*, *Kamishoyosan*

要旨

目的：不妊症における漢方療法の適応は卵巣機能不全不妊症と考えられる。同疾患に対する集学的不妊治療における、漢方治療の適応を検討した。方法：卵巣機能不全不妊症患者で、随証漢方治療により、妊娠成立し生児を分娩できた漢方妊娠100症例を対象とした。1) 漢方医学的診断について、種々の疾患による不妊症症例2737例をコントロール群として比較した。両群の特徴、虚実・陰陽・表裏・寒熱(八綱)・気血水に関する診断結果をカテゴリー別に比較した。2) さらに漢方単独群46例と西洋薬併用群54例に分けて、両群の特徴を比較した。結果：1) 漢方妊娠群においてカテゴリー別に多く認められた漢方医学的特徴は虚51例、少陽(半表半裏)69例、上熱下寒52例、気逆47例、瘀血71例、水毒67例であった。コントロールと比較して、より多く認められた診断は実、太陽、少陽、上熱下寒、瘀血、水毒であり、表熱裏寒はより少なかった。基本方剤では加味逍遙散が55例と過半数を占めた。2) 漢方単独群と西洋薬併用群に卵巣機能不全症の型に差はなかった。妊娠成立までの治療期間は、漢方単独群5.0±4.4カ月、西洋薬併用群9.5±6.8カ月と前者でより短かった。結論：1) 妊娠症例には、少陽、上熱下寒、気逆、瘀血、水毒が多かった。2) 漢方療法は単独療法でも重症症例に有効な可能性がある。3) 治療6カ月以内に妊娠が成立しない場合は西洋薬の併用を考慮すべきである。4) 卵巣機能不全不妊症に対しては随証漢方療法を第一選択とした医療を行うべきである。

キーワード：不妊症、卵巣機能不全症、瘀血、水毒、加味逍遙散

緒言

不妊症に漢方療法が有効な事実は漢方臨床的に疑う余地はないが、体外受精(IVF: In Vitro Fertilization)等の生殖補助技術(ART: Artificial Reproduction Technique)を行う先端西洋医には残念な事に全く評価されていない。その理由は適応が西洋医学的に明らかにされていないこと、有効機序が西洋医学的に証明されていないことにある。「冷え症体質が治ったから妊娠した」といった説明では最先端を自負する彼等を納得させることは不可能である。このため漢方医に漢方方剤の西洋医学的な有効機序を説明する必要に迫られている。一方で、最近の西洋医学は先端治療が最終治療と誤解されて、ARTが適応を無視して行われており、不妊症治療は漢方医学、西洋医学ともに混乱している現状にあるといえる。以上の状況を踏まえて、本稿では漢方療法の適応を西洋医学と矛盾がないように定め、有効機序を西洋医学的に説明する事で、漢方療法が西洋医学を含めた集学的な不妊症治療のなかで必要不可欠である事を客観的かつ合理的に証明する事を目的として、西洋医学的に卵巣機能不全不妊症と診断された症例に随証漢方療法を行い、妊娠が成立して生児を分娩した100例の各種因子を漢方医学ならびに西洋医学的に解析考察した。

対象と方法

1) 対象群

2003年から2005年までに、医療法人假野クリニックを挙児希望で来院した不妊期間が2年以上で、卵管検査(通気、通水、子宮卵管造影; 他院検査も含む)が正常かつHuhner-test¹⁾が良好な症例のなかで、西洋医学的に卵巣機能不全不妊症と診断されて随証漢方療法を行って妊娠が成立し、生児を分娩した症例のなかから無作為に抽出した24歳から41歳(平均32.2歳)の原発性不妊症100例を対象とした。

2) コントロール群との比較

1995年から2002年に来院した22歳から51歳(平均34.7歳)の卵巣機能不全不妊症2737例²⁾³⁾をコントロールとして、両群の特徴、虚実・陰陽・表裏・寒熱(八綱)・気血水に関する診断結果をカテゴリー別に比較した。コントロール群の不妊症症例には、卵巣機能不全症だけではなく、卵管不妊症、子宮不妊症、男性不妊症も含まれている。その後のARTを含む各種治療で妊娠して生児を分娩した例、流産に終わった例、妊娠が成立しなかった例、あるいは通院中断により予後の不明な例を含めた推計である。ただし、体外受精-胚移植(IVF-ET: In Vitro Fertilization-Embryo Transfer)が適応の両側卵管閉鎖、非配偶者間人工授精(AID: Artificial Insemination of Donor)以外に治療法がない無精子症等の漢方療法が無効な症例は含まれていない。また主対象100例と重複はない。

3) 漢方単独群と西洋薬併用群の比較

表1 漢方医学的診断

	漢方妊娠群 (100例)	コントロール群 (2737例)	P 値
虚	51	1675 (61)	0.307
間	24	734 (27)	0.657
実	24	328 (12)	0.004*
太陽	4	487 (18)	0.002*
少陽	69	1278 (47)	0.015*
陽明	5	213 (25)	0.440
太陰	18	687 (25)	0.240
少陰	4	63 (2)	0.302
表	4	487 (18)	0.002*
半表半裏	69	1278 (47)	0.015*
裏	27	963 (35)	0.257
寒	25	1048 (38)	0.066
熱	15	328 (12)	0.442
表熱裏寒	3	383 (14)	0.005*
上熱下寒	52	932 (34)	0.002*
気虚	18	602 (22)	0.467
気滞	13	405 (15)	0.675
気逆	47	1067 (39)	0.305
瘀血	71	1421 (52)	0.049*
血虚	29	859 (31)	0.754
水毒	67	1332 (49)	0.044*

推計学的手法は Pearson's χ^2 検定を用いた。() はそれぞれの群の百分率を示した。*P<0.05。

漢方単独群と西洋薬併用群に分けて両群の特徴を比較した。

治療にあたっては漢方方剤単独を第一選択とした。漢方方剤は全てツムラ社製エキス顆粒を食前30分に経口服用するように指導した。高プロラクチン血症の症例についても芍薬甘草湯をファーストチョイスとした。その後、卵巣機能が改善されない場合は西洋医学的適応に従って、黄体機能不全にはhCG製剤（プロファシー®：セローノジャパン）を、卵巣機能不全にはクロミフェン（クロミッド：塩野義）とhMG（フェルティノーム®：セローノジャパン）を併用した。芍薬甘草湯によってプロラクチン値が低下しない場合にはテルグリド（テルロン®：日本シェーリング）に変更した。

4) 卵巣機能不全型の診断

月経周期症例については排卵前期（BBT-3～0 Day）の血中 estradiol 値が100pg/ml 未満で、経膈超音波診による主席卵胞最大径が1.6cm 未満の症例を卵胞発育未熟、黄体中期（BBT+5～8Day）の血中 progesterone 値が15ng/ml 未満を黄体機能不全症、1 ng/ml 未満を無排卵周期症と診断した。また無月経症例については月経周期14から21日に無月経例は卵胞ホルモン・黄体ホルモン合剤（メストラノール・ノルエチステロン合剤〈ノアルテン D®：塩野義〉

による消腿性出血初日から起算した）の血中 estradiol 値が30pg/ml 以上50pg/ml 未満の無月経症例を第Ⅰ度無月経、30pg/ml 未満の症例を第Ⅱ度無月経と診断した⁴⁾⁵⁾。今回の主対象には第Ⅱ度無月経症例は存在しなかった。

5) 漢方療法の適応

基本漢方方剤とその他の併用方剤である安中散、平胃散、大建中湯、人參湯、抑肝散は、八綱弁証法および気血水弁証法³⁾⁶⁾により虚実、陰陽、表裏、寒熱、気虚、気滞、気逆、瘀血、血虚、水毒を診断して方剤を決定した。問診はKupperman 更年期愁訴⁷⁾問診表を患者に直接記入させた。この際、黄体ホルモンの体温上昇作用によって虚実、寒熱の診断に影響を与えないように、アンケート問診は原則的に卵胞期に行なった。「瘀血」診断には経膈超音波診による子宮内外の血管像診断⁸⁾も加えた。結果的に基本方剤として処方したのは当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、人參湯であった。「陰陽」で「太陽」と診断された症例については非熱性慢性機能性疾患である本症には適応方剤がないため、気・血・水「証」を重視して少陽方剤を処方した。「少陰」についても同様に太陰方剤を処方した。また、補助剤の芍薬甘草湯は高プロラクチン血症、潜在性高プロラクチン血症⁹⁾¹⁰⁾、早発排卵

表2 基本方剤の処方率

方剤名	症例数
当帰芍薬散	19
当帰四逆加呉茱萸生姜湯	5
人參湯	1
加味逍遙散	55
桂枝茯苓丸	20
総計	100

表3 併用剤の処方率

方剤名	症例数
安中散	9
平胃散	4
六君子湯	4
大建中湯	4
人參湯	3
釣藤散	2
抑肝散	1
なし	78
総計	100

表4 漢方妊娠群とコントロール群の卵巣機能不全型の比較

	漢方妊娠群(100例)	コントロール群(2737例)	P値
黄体機能不全症	73	1257(46)	0.0072*
卵巣黄体機能不全症	14	475(17)	0.5092
無排卵周期症	9	383(14)	0.2347
第Ⅰ度無月経	4	191(7)	0.3178
第Ⅱ度無月経	0	431(16)	0.0001*

推計学的手法は Pearson's χ^2 検定を用いた。() はそれぞれの群の百分率を示した。*P<0.05。

表5 漢方単独群と西洋薬併用群の卵巣機能不全型の比較

	漢方単独群(46例)	西洋薬併用群(54例)	P 値
黄体機能不全症	32(69.6)	41(75.9)	0.877
卵巣黄体機能不全症	8(17.4)	6(11.1)	0.569
無排卵周期症＋ 第Ⅰ度無月経	6(13.0)	7(13.0)	1.000

推計学的手法は Pearson's χ^2 検定を用いた。() はそれぞれの群の百分率を示した。*P<0.05。

不妊症¹⁾、釣藤散については高血圧症を適応とした西洋医学的病名処方を行った。

〈統計処理〉

平均値の結果は平均値±標準偏差で、診断率は百分率で表記した。有意性の検定は、平均値は Student's t-検定によって、百分率は Pearson's χ^2 検定によって P 値を算定して 0.05 以下を有意差と判定した。

結果

1) 漢方医学的診断 (表1～表3)

虚実証は虚51例、間25例、実24例であった。陰陽証は太陽4例、少陽69例、陽明5例、太陰18例、少陰4例であった。

寒熱証は寒25例、熱15例、上熱下寒52例、表熱裏寒3例であった (表1)。

気・血・水証は、気証は気虚18例、気滯13例、気逆47例であった。血証は瘀血71例、血虚29例であっ

た。水毒は67例に診断された (表1)。

コントロール2737例と比較すると、生児獲得群の診断率に有意差が認められたのは、実、太陽、少陽 (半表半裏)、表熱裏寒 (低率)、上熱下寒、瘀血、水毒であった (表1)。

以上の漢方医学的診断により用いた方剤は、加味逍遙散55例、桂枝茯苓丸20例、当帰芍薬散19例、当帰四逆加呉茱萸生姜湯5例、人參湯1例であった (表2)。併用方剤の内訳は安中散9例、平胃散4例、六君子湯4例、大建中湯4例、人參湯3例、釣藤散2例、抑肝散1例であった (表3)。

2) 卵巣機能不全型の比較 (表4, 表5)

主対象の卵巣機能不全型は黄体機能不全症73例、卵巣黄体機能不全症14例、無排卵月経周期症9例、第Ⅰ度無月経4例であった。コントロールとの比較では黄体機能不全症が有意に多く (P=0.0072),

図1 治療内容

表6 妊娠成立までの治療期間

治療法	治療月数(M±SD)	P値
漢方単独	5.0±4.4	-----
西洋薬併用	9.5±6.8	0.0003*
西洋薬併用期間修正	7.5±6.7	0.0283
hCG	9.8±7.2	0.0005*
テルグリド	10.3±8.6	0.0009*
クロミフェン	10.3±7.8	0.1803
hMG	12.7±5.5	0.0087*

推計学的手法は Student's t-検定を用いた。*P<0.05。

第Ⅱ度無月経が有意に少なかった (P=0.0001) (表3)。漢方単独群においては黄体機能不全症32例 (69.6%)、卵巣黄体機能不全症8例 (17.4%)、無排卵周期症・第Ⅰ度無月経6例 (13.0%) であり、西洋薬併用群は黄体機能不全症41例 (75.9%)、卵巣黄体機能不全症6例 (11.1%)、無排卵周期症・第Ⅰ度無月経7例 (13.0%) であった。両群の各卵巣機能不全型の診断率に有意差はなかった (表5)。

3) 対象例の特徴

a 治療内容

生児分娩例100例のなかで漢方薬単独は46例であった。西洋薬の併用はhCG製剤33例、テルグリド18例、クロミフェン3例、hMG製剤6例であった。ただし、西洋医学的薬理作用を勘案してhCG製剤とテルグリド製剤、テルグリド製剤とクロミフェン、テルグリド製剤とhMG製剤の併用は重複カウントし、クロミフェンとhMG製剤、hMG製剤と

hCG製剤の併用はhMG群にカウントしたため合計数は106例になった (図1)。

b 妊娠成立時の年齢

全例は32.2±3.6歳 (M±SD)、漢方単独群は32.7±3.5歳、併用群は31.7±3.6歳であり、両群に有意差は認められなかった (P=0.0872)。

c 妊娠成立までの治療期間 (表6)

全例は7.5±6.3カ月 (M±SD)、漢方薬単独群は5.0±4.4カ月、hCG併用群は9.8±7.2カ月、テルグリド併用群は10.3±8.6カ月、クロミフェン併用群は10.3±7.8カ月、hMG併用群は12.7±5.5カ月であった。全併用群は9.5±6.8カ月であった。

漢方単独群の治療期間は全併用群と比較して有意に短期であった (P=0.0003)。症例が少なかったクロミフェン群 (P=0.1803) 以外のhCG群 (P=0.0005)、テルグリド群 (P=0.0091)、hMG群 (P=0.0087) に対しても全て有意に短期であった。ま

た、漢方単独は原則として2カ月行ない、その後、併用療法を行なったので、併用各症例から2カ月を減じた補正治療期間は 7.5 ± 6.7 カ月になるが、補正後も漢方単独群は有意 ($P=0.0283$) に短期であった。漢方単独群には治療期間一カ月 (卵胞期から投与した場合は当該周期、黄体期から投与した場合は翌周期妊娠) が8例存在し、6カ月以内の妊娠例が71.7%を占めた。

考察

不妊症の漢方治療は産婦人科の領域を超えて行われており、全ての漢方医が施療しているといっても過言ではない。しかしながら、漢方医は不妊の原因は女性にあるとの認識が強いため、治療対象の大半が女性である。加えて適応は西洋医学的に問題が多い。例えば「体外受精 (IVF) で妊娠が成立しなかった症例が漢方療法で妊娠が成立した」と、あたかも漢方療法がIVFより優れた不妊治療であると主張する漢方医すら存在する。そのような症例は著者等も多数経験している。しかし、それらの症例はIVFの適応に問題があったのである¹²⁾¹³⁾。

IVFの西洋医学的適応は卵管不妊症と人工授精 (AIH) 無効男性不妊症である。炎症や子宮内膜症で器質化した卵管閉塞が漢方薬で治癒するとは考えられない。また男性不妊症 (造精機能障害) に対して、妻に漢方療法を行って妊娠が成立するとは考えられない。IVFと漢方療法の適応は異なるのである。このため漢方療法とIVFを同列に論ずる事は意味がない。

女性不妊症には前述の卵管不妊症の他に卵巣機能不全不妊症と子宮不妊症がある。漢方方剤の適応は器質的疾患ではなく機能的疾患が原則となるから、卵巣機能不全不妊症は問題なく適応になる。子宮不妊症にも機能性の原因が存在する。子宮内膜の増殖、分泌化不全と頸管粘液の質量不全である。それらは卵巣から分泌される estrogen と progesterone に制御されている。すなわち機能的子宮不妊症は卵巣機能不全関連不妊症となるため漢方療法の適応になる。つまり漢方療法は卵胞の発育、排卵、黄体の形成、子宮内膜の増殖、分泌化、頸管粘液の分泌、成熟化などの有効作用を通じて不妊症に有効であることになる。

今回の主対象100例の虚実証の診断率は「虚」51例 (同%), 「実」24例虚証が過半数を占めた。コン

トロール2737例と比較すると「実」が有意に高率であった。この結果は、本症は「虚」が多数を占めたが漢方療法は「実」, 「間」での有効性が高い事を示唆している。

陰陽証は「少陽」が69%と過半数を占めた。「太陽」, 「少陽」の診断率はコントロールより有意に高率であった。この結果は漢方医学的に病位が進んでいない軽症症例に有効性が高い事を示している。「少陽」は表裏証では「半表半裏」に相当し、西洋医学的には疾病の主病変が中胚葉系臓器に存在すると理解されている。卵巣, 子宮は中胚葉系臓器である。

寒熱証で診断率が最も高かったのは「上熱下寒」の52%でコントロールより有意に高率であった。一方で「表熱裏寒」は有意に低率であった。以上の事実は「表熱裏寒」と比べて「上熱下寒」の原因が体質的ではなく機能的 (自律神経失調) な病況のため漢方方剤の有効性が高いと考えられた。また「上熱下寒」の改善は下垂体から分泌される gonadotropine の卵巣への循環を改善する可能性が高い。

気・血・水証では「気逆」, 「瘀血」, 「水毒」が高率であり, 「瘀血」, 「水毒」はコントロールより有意に高率であった。とりわけ、血・水病態の改善は gonadotropine だけでなく, estrogen, progesterone の卵巣から子宮への循環改善を果たすのであろう。

コントロールに含まれる卵管不妊症, 子宮不妊症, 男性不妊症の気・血・水「証」に与える影響を考えると、男性不妊症は女性の「証」に影響を与えない。また卵管不妊症と子宮不妊症の原因は炎症, 子宮内膜症である。骨盤内の器質的異常は血液等の循環動態に悪影響を与えるので、瘀血に対しては正のバイアスが加重すると考えられる。となれば、生児分娩例がそれらの症例を含むコントロールより有意に高率であった事実はより信頼性が高まると考えられる。水毒も同様な理由でコントロールに正のバイアスを加重する可能性がある。

以上を総括すると、卵巣機能不全不妊症のなかで漢方療法の有効性が高いのは虚証で「気逆」, 「瘀血」, 「水毒」を伴う「上熱下寒」の少陽病ということになる。となれば、最重要方剤は処方率が55%と過半数を占めた加味逍遙散になるのは当然の帰結である。

著者⁴⁾⁵⁾は当帰芍薬散, 加味逍遙散, 桂枝茯苓丸の“婦人科御三家”が estradiol, progesterone 分泌の亢進, 主席卵胞最大径の増大等の卵巣機能賦活作用

のみならず、子宮内膜増厚作用や頸管粘液増量作用等の卵巣関連機能賦活作用を保有することを既に報告した。それらの作用は下垂体の gonadotropine 分泌増加作用によるものではないとも明らかにした。

三方剤に共通した気・血・水作用は駆瘀血作用である。さらに当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸には利水生薬がそれぞれ三味（茯苓、沢瀉、蒼朮；ツムラ社以外のエキス剤は白朮）、二味（茯苓、蒼朮）、一味（茯苓）が含有されている。中枢の内分泌作用によらず、駆瘀血作用、利尿作用によって末梢的に果たされる有効機序を西洋医学的に考えれば、下垂体から卵巣への gonadotropine や卵巣からの子宮への estrogen と progesterone の循環改善と推論することが客観的かつ合理的である。

以上の考察で利水生薬の重要性が明らかになったが、メーカーで異なる蒼朮と白朮の差異は問題にしないでよいのだろうか。著者等は配慮すべきと考える。その理由は両者の中医薬理作用はそれぞれ「燥湿健脾」、「補脾益気」と異なり、また西洋医学的薬理作用としての抗利尿作用¹⁴⁾、血小板凝集抑制作用¹⁵⁾は今回明らかになった有効機序を考慮すると白朮に利があり、少なくとも卵巣機能不全不妊症を適応とする限り、白朮当帰芍薬散、白朮加味逍遙散の効能が高い可能性を否定できない。使い分けを含めて今後検討すべき課題であろう。

今回の生児獲得例の46例は漢方薬単独であった。その32例（70%）が卵巣機能不全型是最軽症の黄体機能不全症であった。しかし、重症の無排卵周期症、第Ⅰ度無月経も6例（13.0%）含まれており、併用率は西洋薬併用群と有意差がなかった。この事実は合証漢方方剤に西洋薬に匹敵する卵巣機能ならびに黄体機能賦活作用があることを臨床的に証明している。

以上の結論と漢方医学的有效機序に整合性はあるのだろうか。最も有効率が高かった加味逍遙散について考えてみたい。加味逍遙散は宋代の陳師文等が著した『太平惠民和劑局方』に記載された逍遙散（当帰、芍薬、茯苓、白朮、柴胡、甘草、生姜）に、明代の薛立齋が著書『内科摘要』『女科摘要』に牡丹皮、山梔子を加えて加味逍遙散として記載した方剤である。同方剤の古典的運用は曲直瀬道三が編集した『医療衆方規矩』に「逍遙散は肝脾の血虚、勞倦し、五心煩熱し、肢体の痛み、頭目昏重、心忪、頬

あかく、咽乾き、発熱、盗汗、食を減じ、臥すことを嗜、寒熱瘧の如くなるを治し、陰虚、勞嗽、肌体羸瘦、漸く骨蒸となるを治す」とあり、これらを西洋医学的に論考すると、精神・神経症状、消化機能、貧血、局所的循環不全、陰液の不足を治療すると理解可能¹⁶⁾なため、今回明らかになった西洋医学的有效機序と何ら矛盾しない。

本症への加味逍遙散の有効性は中医学的にも弁証したい。

子宮卵巣など女性生殖器は中医学では腎に属するので、卵巣機能不全がある時は色々な証に対する治療と共に常に補腎を考慮する¹⁷⁾¹⁸⁾。西洋薬でのみ妊娠成功した場合は、中医的には補腎薬として作用したと考えられる。

成功した100例は、コントロールの一般不妊群に比し、実、少陽、上熱下寒、瘀血、水毒証が多かった。少陽証が69人で最も多く、100人中55人に加味逍遙散を投与して効果があった。少陽証には三焦気機不利、つまり往来寒熱、微熱、胸脇苦満、小便不利など気滯（肝鬱）、水滯（水毒）等があるので、疏肝健脾・和血調経・瀉火の加味逍遙散が最も有効であって不思議ではない。気機阻滯から、瘀血が生じやすくなり、又子宮卵巣の瘀血は上熱下寒を生じやすいので、瘀血証、上熱下寒が多いのもうなずける。従って不妊症に2カ月のみの漢方投与と後の西洋医学的補腎を組み合わせで妊娠が成功するのは加味逍遙散証が最も多い事を示唆する。それだけ現代はストレス（肝鬱を生む）が多くその為の不妊症が多いのであろう。五行学説によると、腎と肝は親子関係にあり、互いに密接な関連を持つ。肝の病は腎に及び、補肝は補腎に通じるので、肝鬱の人に加味逍遙散を投与して疏肝（補肝）することは、補腎して後の西洋医学的補腎に反応し易くするのかもしれない。また桂枝茯苓丸や当帰芍薬散が活血・順気して上熱下寒、水毒改善に奏功して2カ月以後の西洋医学的補腎に寄与すると考えられる。

漢方薬単独群が有意に短かったのは、この群が西洋医学的補腎が不要なほど腎虚の程度が軽かったのであろうと推察する。従って短期間で妊娠したと考えられる。不妊症といっても二カ月間の漢方薬投与だけで補腎され、後の西洋医学的補腎に反応しやすくして妊娠に成功する群、漢方投与だけでは卵巣機能が改善されないときは西洋薬的補腎をして妊娠に

成功する群があるので、漢方薬を第一選択として使用することは不妊に有効な選択肢の一つである可能性がある。

不妊症の漢方療法において西洋医には“御三家”より温経湯が有名である¹⁹⁾。しかし、今回の研究では温経湯処方は一例も存在しなかった。この理由について論じたい。

温経湯の不妊症への運用はマウスの *in vitro* の下垂体灌流実験での LH-RH 分泌増加報告²⁰⁾が契機となって爆発的に処方率が高くなった経緯がある。しかし、著者は以上の報告を根拠に即ヒト不妊症に有効と考える事に漢方医学的に疑問を持っている。温経湯と同じ虚寒証で瘀血と血虚を伴う太陰病には先に有効性が証明された当帰芍薬散が適応となる。当帰芍薬散と温経湯の漢方医学的薬理作用の決定的差異は利尿作用にある。当帰芍薬散には代表的利尿方剤である五苓散に含有される四大利水生薬である茯苓、沢瀉、蒼朮（白朮）、猪苓のなかの茯苓、沢瀉、蒼朮（白朮）三味が含有されているので五苓散に匹敵する利尿方剤といえる。これに対して温経湯は以上の生薬を一味も含有していない。卵巣機能不全不妊症には以上述べてきた有効機序から考えて利尿生薬が必要である。このため「水毒」を重視すれば当然、当帰芍薬散が選択される事になる。また「寒」、「血虚」を重視した場合は当帰四逆加呉茱萸生姜湯を選択する著者の処方趣向が今回の結果に強く反映している。

近年、周期療法²¹⁾なる治療法が提唱されている。黄体期には黄体ホルモンの体温上昇作用によって体温が0.5℃程度高くなるために、相対的に卵胞期は寒証に黄体期は熱証になると考えて、卵胞期に補熱剤、黄体期に瀉寒剤を周期的に投与する漢方療法である。しかし、本治療法は生殖内分泌学的に重大な疑義がある。排卵後に黄体ホルモンが大量に分泌されるのは妊娠性を高めるための生理作用である。黄体ホルモンの温度上昇作用は卵管での卵子や胚培養の至適温度である37.0℃を維持する必然性がある。生理的な高温に対して瀉寒剤を投与すればかえって妊娠性の低下を招く。通導散等の瀉下剤は妊婦には用いるべきではない²²⁾。このため黄体期にわざわざ瀉寒剤を処方する事は漢方医学的にも問題があることになる。

今回は併用方剤を22例（22%）に処方した。その

なかの19例（86%）は安中散、平胃散、六君子湯、人参湯の健胃方剤であった。卵胞ホルモンと黄体ホルモンの基質はコレステロールであり、消化吸収機能は卵巣機能と密に関連している。ダイエットによる無月経の原因は中枢性のみならず基質の摂取不足も関係がある。消化機能の改善も不妊症治療である。

西洋薬の併用症例について漢方医学的に考察したい。最も高率に併用されたのは hCG 注射製剤であった。同製剤の西洋医学的適応は卵胞成熟無排卵周期症と黄体機能不全症である。併用症例は漢方方剤による LH 循環改善効果が充分でなかったと考えられる。FSH, LH, hCG の gonadotropine はシアル酸含有量によって血中半減期が異なる²³⁾。含有量が最も少ない LH は FSH の半分²⁴⁾であり、hCG と比較すれば12～45分と5～6時間と約1/10である²³⁾²⁵⁾。このため下垂体の分泌促進作用を伴わない漢方方剤の骨盤内循環改善作用だけでは FSH 主体の卵巣機能に比べて LH 主体の黄体機能は長期の維持が困難であるため血中半減期が長い hCG 製剤の有効性が顕著となると考えられる。ただし、漢方方剤は骨盤内循環改善作用で hCG 製剤の作用を増強する補助薬剤として作用する。LH に限らず gonadotropine 療法は駆瘀血、利尿方剤を併用することで効能が上がることになる。

次いで併用率が高かったのはテルグリド製剤²⁶⁾であった。同製剤の適応は前述したように高プロラクチン血症と潜在性高プロラクチン血症である。同症に対して著者等は芍薬甘草湯が病名処方でも有効な事実を報告²⁷⁾²⁸⁾したが、今回の生児獲得例には芍薬甘草湯を補助方剤として処方した漢方単独療法例は存在しなかった。この結果から高プロラクチン血症卵巣機能不全不妊症に対する病名芍薬甘草湯療法の治療効果は限定的と考えるべきで、芍薬甘草湯も随証療法が必要なのであろう。

クロミフェン製剤の作用機序は下垂体の gonadotropine 分泌促進²⁹⁾にある。また hMG 製剤は閉経婦人の尿から抽出した FSH 製剤のため gonadotropine 補充療法になる。いずれも下垂体の gonadotropine 分泌不全に対する治療法であり、前述した漢方療法と卵巣機能賦活作用に対する有効機序が異なる。今回、それらを併用したのは9例であり、なかでも排卵周期の黄体機能不全や卵巣黄体機能不全例は7例であった。今回の主対象のなかで排卵周期は87例

であったので、gonadotropine 療法を必要とする症例は8.0%にすぎない。以上より排卵性卵巣機能不全不妊症の大部分は随証漢方療法でカバーできると考えてよいことになる。

クロミフェンは、その抗 estrogen 作用の宿命として子宮内膜菲薄化作用や頸管粘液減少作用といった抗妊孕作用³⁰⁾³¹⁾があり、長期に漫然と投与すれば医原性不妊症の原因になる。クロミフェン、hMG 療法はあくまで無排卵や無月経症例を適応とすべきで、安易に排卵周期卵巣機能不全症を対象にすべきではない。

年齢と治療濃度の問題は重要である。漢方単独群と西洋薬併用群に有意差は認められなかった。この事実は若年故、卵巣機能不全不妊症が軽症で、高齢故重症で早期の西洋薬の併用が必要との論理が成り立たない事を示している。西洋医学においては高齢の不妊症にはより高度で濃厚な治療が必要との認識が一般化しているためステップアップ療法³²⁾の名のもとに卵管不妊症や男性不妊症の、本来の適応ではない症例に“高齢”という適応で IVF を行なう風潮が強い。しかし、加齢によって枯渇した優良卵子を増加させる治療法は存在しない。IVF で行われる hMG 療法はあくまで原始卵胞の発育治療であって優良化治療ではない。

もとより、IVF は“人工卵管”治療¹²⁾である。人工心臓や人工腎臓（透析）等の人工臓器治療の歴史の趨勢から明らかなように人工臓器が正常な実臓器の機能に匹敵することはあり得ない。むしろ人工卵管である故に、仮に優良卵子であっても胚の発育が不良化する可能性¹²⁾が高い。もちろん、漢方療法によっても卵子の優良化は不可能である。とすれば、卵巣機能不全不妊症において加齢を理由に漢方単独療法の限界を危惧して最初から西洋薬の併用を考えることは合理性に欠けることになる。あくまで年齢を問題とせず個人の適応によって治療法を選択すべきであろう。

治療期間の考察によって卵巣機能不全不妊症治療の本質を論ずる事が可能である。漢方薬単独群の治療期間は西洋薬併用群より有意に短期であった。今回の対象は最初の2カ月は漢方単独療法を原則としたため、西洋薬併用群は約2カ月のハンディキャップがあることになる。このため実質的な併用治療期間を算定して有意検定を行ったが、それでも漢方単

独群が有意に短期であった。以上の事実から、漢方単独群は軽症が多く西洋薬併用群は重症例が多いと単純に結論しがちだが、著者等の考えは異なる。卵巣機能不全の重症度を示す卵巣機能不全型を解析しても、両群の各型の診断率には有意差が認められなかった。すなわち、漢方単独群に軽症の黄体機能不全症が高率で、併用群に重症の無排卵周期症や第Ⅰ度無月経が高率ではなかったのである。

前述の漢方方剤の有効機序から考えると漢方単独群は末梢性の、併用群には中枢性の卵巣機能不全症が多いと推測される。しかし、中枢性の異常である間脳－視床下部－下垂体の FSH, LH 分泌不全が脳腫瘍、脳梗塞等の器質的異常に起因する可能性は極めて低い。少なくとも今回の主対象100例とコントロール2737例には存在しなかった。したがって大多数は機能異常である。その原因にストレス、ダイエット、ライフスタイル等の社会文化的な背景が関係している。健康な女性でも精神状態が不良な時や食事の摂取が不十分な状況下では gonadotropine 分泌を低下させて卵巣機能を抑制し、妊娠が成立しないように機能する。精神的肉体的に万全ではない状況での妊娠を回避する女性の生理的自衛反応である¹⁰⁾。

すなわち、西洋薬併用群は漢方単独群に比較して妊娠に好ましくない各種状況下にあった患者が多数を占めたのではないかと推測された。

今回、最も方剤診断率が高かった加味逍遙散の「証」には西洋医学的な心身症的な自覚症状としての不眠、易興奮、神経質、うつ気分等の Kupperman 愁訴が含まれる。現代の女性は高学歴化した結果として社会的地位があがり、専業主婦としての女性特有なストレスに加えて、従来は男性に特異的であったストレスを背負う状況に陥っている。そのような意味で卵巣機能不全不妊症は現代病といえる。先の中医学的弁証でも同様な結論が得られている。このため、心身症に有効な加味逍遙散には末梢性卵巣機能賦活作用だけでなく間脳－視床下部－下垂体系への直接作用が否定できない。より詳細な生殖内分泌学的な研究が必要であろう。

いずれにしても、卵巣機能不全症が重症との診断で、安易に治療を西洋医学的に濃厚化することは誤りである。ストレスが原因の卵巣機能不全不妊症に適応学的に問題があるステップアップ療法を根拠に IVF を行なうことになれば、医学以前の問題にな

る¹³⁾。

今後の卵巣機能不全不妊症の治療はいたずらに西洋薬に頼る事なく、漢方療法を中心に据えて、医学的なライフスタイルの指導や心理面でのケアを重視した全人的な治療が必要である。

結論

1. 不妊症における漢方療法の適応は卵巣機能不全不妊症である。
2. 同症は気逆、瘀血、水毒を伴う虚証の上熱下寒の少陽病が多い。
3. 漢方療法は重症症例に対しても単独療法で有効な可能性がある。
4. 6カ月以内に妊娠が成立しない場合は西洋薬の併用を考慮すべきである。
5. 卵巣機能不全不妊症は随証漢方療法をファーストチョイスとした全人的治療を心がけるべきである。

附記：本論文の要旨は第54, 55, 56, 57, 58回日本東洋医学会総会で発表した。

謝辞：臨床データの集積、解析に尽力してくれた医療法人假野クリニック研究秘書の橋詰淳子氏に深甚なる謝意を表する。

文献

- 1) Huhner M : The value of the spermatozoa test in sterility, Urologic and Cutaneous Review, pp587-595, ST Louis (1914)
- 2) 假野隆司, 古殿正子 : 卵巣機能不全不妊症の八綱・気・血・水「証」の分析—第一報; 虚・実—, 産婦人科漢方研究の歩み, No.22, pp112-114 (2004)
- 3) 假野隆司, 後山尚久, 新谷卓弘 : 漢方診断治療学—八綱・気・血・水, 五臓弁証法, pp1-32, ライフサイエンス, 大阪 (2005)
- 4) 假野隆司 : 最新版よくわかる不妊症と不育症の検査と治療, pp52-86, ライフサイエンス, 大阪 (1995)
- 5) 假野隆司 : 不妊症, 不育症, 更年期障害の漢方, pp37-42, 医歯薬出版, 東京 (1999)
- 6) 寺澤捷年 : 症例から学ぶ和漢診療学, pp15-66, 医学書院, 東京 (1995)
- 7) Kupperman HS, Blatt MH, Filler W : Comparative clinical evaluation of estrogenic preparation by the menopausal and amenorrheal index. J Clin Endocrinol Metab **13**, 688-703 (1953)
- 8) 假野隆司 : 経膈超音波断層法の子宮内外血管像による卵巣機能不全不妊症の瘀血診断, 漢方医学 **16**, 152-158 (1992)
- 9) Board, JA, Storazzi E, Schneider V : Nocturnal prolactin levels in fertility, Fertil Steril **36**, 720-723 (1983)
- 10) De Vane GW, Gusick : Bromocriptine therapy in normoprolactinemic women with unexplained infertility and galactorrhea, Fertil Steril **46**, 1026-1032 (1986)
- 11) 假野隆司, 古殿正子 : 早発排卵不妊症に対する芍薬甘草湯の有効性. 産婦人科漢方研究の歩み, No.21, pp69-71 (2004)
- 12) 假野隆司, 土方康世, 清水正彦, 河田佳代子, 日笠久美, 後山尚久 : 短期の随証漢方単独療法で生児を獲得した体外受精で優良卵子枯渇と診断された二症例から考察したステップアップ療法の問題点, 日東洋医誌, **58** : 853-859 (2007)
- 13) Kano T, Ushiroyama T, Ueki Minoru : Effect of traditional herbal-therapy on the infertile patients diagnosed by “Zheng” who had not become pregnant following application of contra indicated step up therapy. J Trad Med. **21**, 166-169 (2004)
- 14) 織田真智子, 中西由香, 阿部博子, 前田佳奈, 東野英明 : 蒼朮五苓散と白朮五苓散の薬理作用の比較検討, 和漢医薬誌 **17** : 115-121 (2000)
- 15) 寺澤捷年, 木村昌行, 内山祐子, 鳥居塚和生, 上野雅晴, 堀越勇, 桜川信男 : 駆瘀血剤の凝固・線溶系に及ぼす影響, 薬学誌 **103**, 313-318 (1983)
- 16) 山田光胤 : 加味逍遙散. 新・漢方処方マニュアル, pp237-245, 思文閣出版, 京都 (1991)
- 17) 中村章, 林賢濱 : エキス剤からはじめる中医産婦人科床, pp262-275, 医歯薬出版, 東京 (1999)
- 18) 趙金鐸 : 症状による中医診断と治療. 中医症状鑑別診断学中医研究院 : 神戸中医学研究会編訳, pp 187-190, 療原書店, 神戸 (1987)
- 19) 後山尚久 : 難治性不妊に対する漢方療法, 産婦治療, **85**, 558-563 (2002)
- 20) 田坂慶一, 三宅侃, 大塚志郎, 吉本泰弘, 青野敏博, 谷沢修 : 温経湯の LH-RH 分泌促進作用, 日産婦誌 **37** : 2821-2826 (1985)
- 21) 別府正志 : エキス剤を用いた中西医结合による周

- 期療法が奏効し、妊娠・出産に至った症例，伝統医学 **7**：18-20 (2004)
- 22) 中島泰三：通導散．新・漢方処方マニュアル，pp 237-245，思文閣出版，京都 (1991)
- 23) 坂元正一，水野正彦，武谷雄二監修：産科学の基礎，プリンシプル産科婦人科学，pp64，株式会社メジカルビュー社，東京 (1991)
- 24) Cotonnec JY, Porchet HC, Beltrami V, Munafo AM : Clinical pharmacology of recombinant human luteinizing hormone : Part I. Pharmacokinetics after intravenous administration to healthy female volunteers and comparison with urinary human luteinizing hormone, *Fertil Steril* **69** : 189-194 (1998)
- 25) Trinchard-Lugan I, Khan A, Porchet HC, Munafo A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human chorionic gonadotrophin in healthy male and female volunteers, *RBM Online* **4** : 106-115 (2002)
- 26) 水野正彦，藤本征一郎，五十嵐正雄，飯塚理八，水口弘司，友田豊，岡田弘二，谷澤修，青野敏博，岡村均，小川暢也，武谷雄二，森宏之，三宅侃，小林拓郎，倉智敬一：ZK31224 (terguride) の高プロラクチン血症および乳汁漏出症に対する二重盲検試験成績，基礎と臨床 **27**：2451-2476 (0993)
- 27) 假野隆司，古殿正子：高プロラクチン血症および潜在的高プロラクチン血症に対する芍薬甘草湯療法，和漢医薬学会誌 **6**：530-531 (1989)
- 28) 假野隆司：芍薬甘草湯と比較した当帰芍薬散，加味逍遙散，桂枝茯苓丸の高プロラクチン血性卵巣機能不全不妊症に対する作用，日本不妊学会雑誌 **36**：414-421 (1991)
- 29) Greenblatt RB, Barfield WE, Jungck EC, Ray AW : Induction of ovulation with MRH/41, Preliminary report. *JAMA* **178**, 225 (1961)
- 30) Maxson, W.S., Pittaway, D.E. and Herbert, C.M. Anti-estrogenic effect of clomiphene citrate correlation with serum estradiol concentrations, *Fertil. Steril.* **42**, 941-947 (1984)
- 31) Eden, J.A., Place, J. and Carter, G.D : The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume, *Obstet. Gynecol.* **73**, 187-190 (1989)
- 32) Ikuta, K., Suzuki, N., Okada, H., Hanada, F. and Yagami, Y : Estimation of the treatments on the patients of unexplained infertility, *J. Fertil. Implant.* **12**, 14-17 (1995)