

いるようなときもありますし、内服できないことも時にあります。六君子湯に関しては非常に口当たりがよくて甘いので嫌がる子は殆どおりません。

須永 先ほどの赤ちゃんや子供が飲まないといったときに色んな工夫があるのでしょけども、やはりお母さんが飲ませようと思うか思わないかがポイントかなというのが一つと、先ほど話がありましたが大人が飲んでこんなのが良く飲めるなと思うようなのを本当にち

ゃんと飲むんですね。良くなるとペッと吐き出すぐらいになりますが、ということでお母さんがいかに飲ませるかということがポイントかと思えます。

司会(田中) それでは八木先生どうもありがとうございました。それでは最後に『自己免疫異常を伴った症例に対する柴苓湯療法の有効性に関する検討』を高桑先生お願いします。

6 自己免疫異常を伴った不育症症例に対する柴苓湯療法の有効性に関する検討

高桑 好一・横尾 朋和・大木 泉・能仲 太郎
石井 桂介・菊池 朗・田中 憲一
新潟大学大学院医歯学総合研究科(産婦人科)

田村 正毅
新潟市民病院産婦人科

Studies on the Efficacy of Japanese Modified Chinese Herbal Medicine, Sairei - to to Patients with Infertility Positive for Antiphospholipid Antibodies

Koichi TAKAKUWA, Tomokazu YOKOO, Izumi OOKI, Taro NONAKA
Keisuke ISHII, Akira KIKUCHI and Kenichi TANAKA

*Department of Obstetrics and Gynecology,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science*

Masaki TAMURA

Department of Obstetrics and Gynecology, Niigata Municipal Hospital

キーワード：抗リン脂質抗体，不育症，柴苓湯，低用量アスピリン，副腎皮質ステロイドホルモン

Reprint requests to: Koichi TAKAKUWA
Department of Obstetrics and Gynecology
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Science
1-757 Asahimachi-dori,
Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科(産科婦人科)
高桑好一

はじめに

近年、不育症、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群などの各種周産期異常の発症に自己抗体の一種である抗リン脂質抗体が関与することが注目され「抗リン脂質抗体症候群」という疾患群が認知されるに至っている。「抗リン脂質抗体症候群」に対しては、従来は副腎皮質ステロイドホルモン（以下ステロイド）と低用量アスピリンの併用療法が用いられていたが、最近では抗凝固を目的としたヘパリン、低用量アスピリン療法の使用が推奨されている。しかしながら、これらの治療法には一長一短があり、いずれもその成績には改善の余地があることも事実である。これに対し、筆者らは、ステロイドと類似の作用を有する漢方合剤である柴苓湯と低用量アスピリン、必要に応じステロイドを併用することにより、極めて良好な成果を得ている。今回の発表では、周産期異常を中心とした「抗リン脂質抗体症候群」について説明し、筆者らの行っている治療の実際について解説する。

抗リン脂質抗体と異常妊娠

若年女性に好発する SLE 合併妊娠において、流・死産、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症候群などの異常妊娠が発症しやすいことはよく知られているが、これに対し、各種異常妊娠の発症に、自己免疫異常とくに自己抗体の一種である抗リン脂質抗体が関与していることが明らかとなっている。

抗リン脂質抗体に関する最初の報告はループスアンチコアグラント（ループス循環型抗凝血素、LAC）であるが、約 20 年前 Harris らにより RIA あるいは ELISA 法による抗リン脂質抗体の測定法が報告され、一般的に測定されるようになった¹⁾。現在、抗リン脂質抗体は主として、陰性荷電のリン脂質であるカルジオリピン、フォスファチジルセリンなどを固相化した ELISA 法により測定されている。一方、抗リン脂質抗体の本体は、リン脂質と $\beta 2$ グリコプロテイン I の複合体に対する

抗体であることが指摘され、抗カルジオリピン- $\beta 2$ グリコプロテイン I の測定が行われている²⁾。また、SLE 患者で時に観察される梅毒反応の血清学的偽陽性（Biological false positive, BFP）も抗リン脂質抗体の存在を示唆する所見である。

抗リン脂質抗体が各種異常妊娠の発症要因であることを明確にするための研究として、妊娠初期の婦人に抗リン脂質抗体の測定を行い、前方視的にその予後を追跡するという検討が行われている。筆者らは 860 名を対象として妊娠初期に抗リン脂質抗体の測定を行い、60 名の陽性症例、800 名の陰性症例での妊娠予後を比較した³⁾。これにより、抗リン脂質抗体陽性群において、流産、死産、妊娠高血圧症候群などの発症率が有意に高率であることを報告した。

抗リン脂質抗体による各種異常妊娠の発症機序については、抗リン脂質抗体による血液凝固亢進とそれに基づく絨毛間腔における血栓形成の重要性が指摘される⁴⁾とともに、抗リン脂質抗体による絨毛組織の直接障害も重要であると考えられている⁵⁾⁶⁾。

抗リン脂質抗体陽性不育症症例に対する
予防的治療について

上記のように抗リン脂質抗体による各種異常妊娠の発症機序を考慮した場合、抗凝固療法のみでなく、免疫抑制療法を行うことも重要と判断される。最近の抗リン脂質抗体陽性不育症に対する治療法では、従来用いられてきたステロイド、低用量アスピリン併用療法とヘパリン、低用量アスピリン併用療法が比較され、効果は同等であるもの、ステロイドの副作用のために、後者が有用であるとの報告が認められる。しかしながら、これら 2 種類の治療法は、いずれもその成績に改善の余地があるものである。Branch らは 54 名の抗リン脂質抗体症候群症例の 82 妊娠についてランダムに治療を行い、その成績を解析した⁷⁾。治療の内容はステロイド＋低用量アスピリンが 39 妊娠、ヘパリン＋低用量アスピリンが 19 妊娠、ステロイド＋ヘパリン＋低用量アスピリンが 12 妊娠（そ

		クリティカルな時期はいつか	
		妊娠初期 (初期流産反復)	妊娠中期以降
自己免疫異常の程度は	* 弱い	妊娠前から柴苓湯服用 妊娠成立後アスピリン併用	妊娠成立後, 柴苓湯 アスピリン併用
	** 強い	妊娠前から柴苓湯服用, 妊娠成立後副腎皮質 ステロイドホルモン, アスピリン併用	

*APA弱陽性, LAC弱陽性など

**抗CL-β2GPI抗体陽性, APA強陽性, LAC強陽性など

図1 抗リン脂質抗体陽性不育症に対する治療の原則 (新潟大学産婦人科)

他の治療12妊娠)である。それぞれの群における生児獲得率は54%, 74%, 83%であったが, 前2群では重症妊娠高血圧症候群が約30%に発症し, 胎児ジストレスが約60%に認められたことを報告している。このような状況に対して, 筆者らは, 主として漢方合剤である柴苓湯および低用量アスピリンの併用療法を基本とし, 必要に応じてステロイドの併用を行っている。柴苓湯はサイコ, チョレイ, タクシャ, ニンジン, ハンゲ, ブクリョウ, オウゴン, カンゾウ, ソウジュツ, ケイヒ, タイソウ, ショウキョウの各生薬からなる漢方合剤であり, ステロイドと類似の作用を有する。その作用は利尿作用および抗炎症作用であり, 体力中等度の人, 季肋下部の苦満感, 肋骨弓下部に抵抗, 圧痛のある人に適応があるとされている。柴苓湯とステロイドの関連性については, Kimuraらはネフローゼ症候群に対する柴苓湯の使用によりステロイド剤の減量が可能であることを報告している⁸⁾。一方, Tozawaらはラットにおいて柴苓湯が内因性のACTH産生を増強することを報告している⁹⁾。

図1に筆者らの, 抗リン脂質抗体陽性不育症症例に対する治療の基本的なプロトコールを示した。治療のポイントは(1)不育症のクリティカ

ルな時期がいつか, すなわち妊娠初期の流産反復例か後期の死産例か(2)自己免疫異常の程度はどうか(抗リン脂質抗体, 抗CL-β2GPI抗体などが強陽性の例かどうかなど)であり, それぞれ, 図に示された治療法を選択している。

当科における治療成績を表1に示した。抗リン脂質抗体の測定を開始した当初, 未治療で経過を観察した症例があったが, 妊娠予後は極めて悪いものであった。これに対し, ステロイド+低用量アスピリン併用療法で妊娠予後の改善を認めしたが, Branchらの報告と同様妊娠高血圧症候群, 子宮内胎児発育遅延などの発症率は高いものであった。これに対し, 最近の柴苓湯+低用量アスピリン併用療法(抗リン脂質抗体価の低い症例に対して施行), 柴苓湯+低用量アスピリン+ステロイド療法(抗リン脂質抗体価の高い症例に対して施行)では妊娠高血圧症候群, 子宮内胎児発育遅延などの発症率は低下を認めている。特に, 既往異常妊娠症例の中でも, より重篤と判断される症例群(重症妊娠高血圧症候群, 常位胎盤早期剥離, 子癇発作, HELLP症候群などを合併し, 結果として1000g未満の超低出生体重児を出産あるいは死産した症例)に対し積極的な治療を行い, その有効性を確認している¹⁰⁾¹¹⁾。

表1 抗リン脂質抗体陽性不育症に対する治療成績 (新潟大学産婦人科)

	未治療	PSL +LDA	柴苓湯+PSL +LDA	柴苓湯 (+LDA)
妊娠例	12	19	33	40
平均年齢	29.7 ± 3.0	30.6 ± 3.8	31.5 ± 3.1	30.5 ± 3.5
平均流死産 回数	3.33 ± 1.67	3.32 ± 1.70	3.27 ± 1.70	2.60 ± 0.70
妊娠継続率	8.3% (1例)	73.7% (14例)	84.8% (28例)	77.5% (31例)
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">P<0.0005</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">P<0.000005</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">P<0.00005</div> </div>				

PSL: 副腎皮質ステロイドホルモン LDA:低用量アスピリン

おわりに

近年生殖現象と免疫との関連性に関する研究が進み、異常妊娠の病態解明、治療が進展している。抗リン脂質抗体陽性不育症もそのような疾患群のひとつであるが、その治療に漢方薬が取り入れられ有効性が確かめられている。ただし、抗リン脂質抗体が陽性の場合、治療により妊娠が継続したとしても異常妊娠となるリスクは高いものであり、その妊娠管理には十分な注意を払う必要があることを強調しておきたい。

参考文献

- 1) Hughes GRV, Harris EN and Gharavi AE: The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 13: 486 - 491, 1986.
- 2) Matsuura E, Igarashi Y, Fujimoto M, Ichikawa K, Suzuki T, Sumida T, Yasuda T and Koike T: Anticardiolipin cofactor (s) and differential diagnosis of autoimmune disease. *Lancet* 336: 177 - 178, 1990.
- 3) Yasuda M, Takakuwa K, Tokunaga A and Tanaka K: Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. *Obstet Gynecol* 86: 555 - 559, 1995.
- 4) Arakawa M, Takakuwa K, Honda K, Tamura M, Kurabayashi T and Tanaka K: Suppressive effect of anticardiolipin antibody on the proliferation of human umbilical vein endothelial cell. *Fertil Steril* 71: 1103 - 1107, 1999.
- 5) Hasegawa I, Takakuwa K, Adachi S and Kanazawa K: Cytotoxic antibody against trophoblast and lymphocytes present in pregnancy with intrauterine fetal growth retardation and its relation to anti-phospholipid antibody. *J Reprod Immunol* 17: 127 - 139, 1990.
- 6) Rote NS, Vogt E, De Vere G, Obringer AR and Ng A: The role of placental trophoblast in the pathophysiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol* 39: 125 - 136, 1998.
- 7) Branch DW, Silver RM, Blackwell JL, Reading JC and Scott JR: Outcome of treated pregnancies in women with antiphospholipid syndrome: An update of the Utah experience. *Obstet Gynecol* 80: 614 - 620, 1992.
- 8) Kimura K, Nanba S, Tojo A, Matsuoka H and

- Sugimoto T: Effect of Sairei-to on the relapse of steroid-dependent nephrotic syndrome. *Am J Chin Med* 18: 45-50, 1990.
- 9) Tozawa F, Dobashi I, Horiba N, Sakai Y, Sakai K and Suda T: Saireito (a Chinese herbal drug) decreases inhibitory effect of prednisolone and accelerates the recovery of rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr J* 45: 69-74, 1998.
- 10) Yasuda M, Takakuwa K, Higashino M, Ishii S, Kazama Y, Yoshizawa H and Tanaka K: A typical case of reproductive autoimmune failure syndrome in which a patient experienced recurrent abortion, preeclampsia, and intrauterine growth retardation. *Am J Reprod Immunol* 29: 45-47, 1993.
- 11) Takakuwa K, Ishii K, Takaki Y, Natsume N, Adachi H, Kurata H, Tamura M, Kurabayashi T and Tanaka K: Effect of Sairei-to combined with aspirin and prednisolone on four recurrent reproductive failure women who are positive for anti-phospholipid antibodies. *Am J Chin Med* 31: 659-663, 2003.

司会(窪田) ありがとうございます。質問はございませんか？それでは先生どうもありがとうございました。今回は漢方ということで21世紀の新しい柱になるのではないかという期待をこめて、外科各領域の発表をいただき聴かれた方も意義が大きかったのではないかと思います。また貴重な発表いただきました演者の方に篤く御礼申し上げてシンポジウムの方を終わりたいと思います。どうもありがとうございました。