

養巢方による早発卵巣不全治療の臨床観察

朱曉娟、張曉金 復旦学報医学版,2019,46(4):519-523,528.

一. 概要

目的：漢方養巢方と西洋薬エストラジオールの治療により早発卵巣不全患者のホルモンと卵胞発育の観察。

方法：早発卵巣不全 87 例をランダムで対照組と治療組に分け、治療組は単純に養巢方のみで治療、対照組はエストラジオール 2 mg 生理周期治療、1 コース 3 か月。両組のホルモン値、卵胞発育と Kupperman 症状評価の変化を観察。

結果：治療組は更年期症状 Kupperman 症状評価、FSH、LH ホルモン値が増加、卵胞発育、妊娠率が対照組より優れている ($p < 0.01$)。治療組の治療前後を比較すると、ホットフラッシュ、不眠、感覚異常及び情緒不安定、疲労、動悸、性生活、泌尿器系感染等が改善されており、治療組と対照組を比較すると、不眠、疲労の改善が顕著であった。

結論：漢方養巢方は早発卵巣不全に対しての治療効果が顕著であり、ホルモン治療のみより優れる。

卵巣備蓄機能とは卵巣皮質に卵胞発育、受精できる成熟卵胞になる能力のことをいう。この能力は卵巣内の卵胞数と質で決まる。卵巣備蓄機能の低下は、卵巣期初期に FSH $> 10\text{U/L}$ 、或いは両側卵胞数 < 5 個との状態で、早発卵巣不全までは 1 ~ 6 年間かけて徐々に悪化が進み、女性生殖能力に大きなダメージを与える。

西洋医学の治療は、主にホルモン治療であるが、卵巣機能減退は逆転できない。しかし漢方はこの治療に対して優勢に効果が現れ、患者の臨床状態に応じて修正してきた養巢方は、卵巣機能減退の生理不順及びそれを引き起こす不妊に一定の効果を有する。

本論文は自作養巢方が卵巣機能減退の患者に臨床観察と効果を検討、以下の方法と結果を報告する。

二. データ

a. 一般データ：2017 年 1 月 ~ 2018 年 3 月復旦大学附属産婦人科病院の卵巣機能減退患者 87 例、年齢 17 ~ 40 歳、ランダムで治療組 43 例と対照組 44 例を分け、3 か月治療観察、4 か月追跡調査。両組患者の年齢・罹患期間・病状・体重・生理状況・結婚妊娠出産状況は統計学上の差別がなし ($p < 0.05$)。

グループ	年齢 (歳)	罹患期 間(年)	体重 (KG)	生理周 期遅延 回数	生理周 期短縮 回数	生理周 期不規 則回数	生理 量過 少	生理 量過 多	不正 出血
治療 組 43 例	32.72± 5.37	2.89± 1.91	53.93± 5.95	10	13	6	19	10	5
対照 組 44 例	32.76± 4.86	2.83± 1.86	54.02± 6.02	9	14	8	20	9	5

グループ	未婚	既婚	未妊娠	妊娠	流産 2 回以上	流産 1 回	10≤ FSH< 25	25≤ FSH< 40
治療組 43 例	2	41	26	15	7	2	37	6
対照組 44 例	3	41	27	14	7	1	38	6

b.診断基準：《実用婦人科内分泌学（第2版）》と《婦人科内分泌疾患検査項目選択及び応用》により、卵巣機能減退の基準を以下に定めた

①年齢 18～40 歳、正常生理周期 2 年以上、その後に生理量減少、或いは生理希発、生理時不順、閉経、不妊；随伴症状は足腰だるい、煩躁易怒、疲労等の閉経前後の症状。

②10IU/L<FSH<40 IU/L

c.排除基準：以下の状況 1 つあれば排除

①先天性生殖器異常、或いは後天性器質性異常あり、卵巣手術を受けてから卵巣機能減退。

②心脳血管・肝腎等全身疾患者。

③乳腺或いは生殖器官が良性・悪性腫瘍で手術治療が必要な者。

④他の内分泌疾患罹患者、例え高プロラクチン血症、クッシング症候群。

⑤3 か月以内にホルモン服用、或いは放射線や化学療法を受ける者。

⑥多種類薬のアレルギー者。

⑦時間通り服用できず、追跡できず、効果判断できず、データ欠乏者。

三. 治療方法

治療組に養巢方（補腎陰陽、健脾益腎、活血寧心）：

養巢方は早発卵巣不全の弁証論治と病機を踏まえ、《傳青主女科》の益経湯と《広嗣要語》の大造丸を基礎として作成した。

君薬：紫河車 10 g（大補気血、益精）、鹿角 12 g（温腎壮陽、生精益血）、亀板 12 g（退虚熱潜陽、養血補心）。

臣薬：熟地黄 15 g（滋腎養陰）、麦門冬 12 g（潤肺益胃清心）、白朮 15 g（養陽明経）、茯苓 15 g（健脾化痰）、肉苁蓉 15 g（益精血、補腎陽）。

佐薬：黄耆 15 g・当帰 12 g（益気養血）、遠志 12 g・知母 15 g・黄柏 12 g（寧心清心火、交通心腎）。

使薬：川芎 9 g（活血行気、祛風止痛、開鬱燥湿）。山薬 15 g。

生理周期 < 24 日の者に、茜草 15 g、海螵蛸 15 g を追加。

生理中に止め、連続 3 か月服用。

対照組に生理 5 日目からエストラジオール 2 mg 服用、毎日 1 錠（前半 14 日間は暗紅色のエストラジオール 2 mg、後半 14 日間は黄色のエストラジオール 2 mg + ジドロゲステロン 10 mg）、生理中に止め、連続 3 か月服用。

四. 観察指標

a. FSH、LH、E2 は生理、或いはホルモン撤退後出血の 3～5 日目に肘静脈血 2 ml を取り、放射免疫測定法で測定。治療前と治療後初めの生理周期に 1 回ずつ測定。

b. 治療期間中に BBT 高温期の持続日数を記録、薬を飲んでから 5～7 日後に、膣経由超音波検査を毎週 1～2 回行い、卵胞直径（FD） ≥ 14 mm になったら一日置き行い、更に子宮内膜厚さ（Em）、卵巣最大長さ・横・前後径、両側卵巣内 ≥ 12 mm の卵胞数とその卵胞直径を測定、その測定状態によりタイミングを指導する；尿 HCG 検査で妊娠を確認。

c. 更年期症状 Kupperman 症状評価。

治療前後に票を記入、症状評価 = 基本点数 × 程度点数。

半定量法：無症状 0 点、軽度症状 1 点、中度症状 2 点、重度症状 3 点。

統計学方法：統計ソフト SPSS22.0 による統計分析する。治療組と対照組の差を t 検定で分析。

五. 結果

a.治療前後ホルモン値の比較 治療組と対照組を比べ、治療組の血清 FSH の降下程度は対照組より統計学に意味あるが ($p < 0.01$)、E2 に有意差はなかった。また治療組の FSH と LH 治療後の降下程度の差も統計学に意味ある ($p < 0.01$)。対照組の治療前後にも E2 の差は統計学に有意差はない。

これらの事から、漢方は FSH と LH の値を減らす事ができ、ホルモン治療のみの対照組との差は統計学上に意味があり、漢方療法はホルモン療法のみより FSH と LH 値を改善できる。

グループ	FSH (IU/L)		LH (IU/L)		E2 (pg/ml)	
	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
治療組	12.86 ±	9.02 ±	7.77 ±	4.42 ±	55.36 ±	56.12 ±
	3.96	4.10	4.19	4.50	33.36	49.36
対照組	13.07 ±	11.50 ±	10.43 ±	7.08 ±	63.44 ±	73.79 ±
	3.15	4.02	8.26	7.49	88.33	89.84

b.症状改善 治療組の治療後に、生理周期が正常になる者は 29 例、生理量少の 19 例の中に 10 例が改善、生理量多 10 例の中に 5 例が改善、不正出血 5 例の中に 5 例が改善。

c.治療前後の妊娠率の比較 (治療 3 か月、その後に追跡 3 か月)

グループ	妊娠数	化学流産	自然流産
治療組 治療 2~3 か月目	5	1	1
治療組 追跡 4~6 か月目	8	1	2
対照組 追跡 4~6 か月目	1	—	—

漢方療法はホルモン療法より妊娠率高いと示した。

d. 治療前後の子宮内膜厚さと卵胞発育の比較

グループ	子宮内膜厚さ		最大卵胞大きさ		卵胞 12 mm 超えた数	
	治療前	治療後	治療前	治療後	治療前	治療後
治療組	6.55 ±	7.57 ±	11.59 ±	18.45 ±	2.23 ±	2.72 ±
	3.11	3.86	4.01	3.05	0.89	0.62
対照組	6.48 ±	7.95 ±	11.45 ±	12.93 ±	2.21 ±	2.35 ±
	2.63	2.08	3.88	3.51	0.72	0.59

両組治療前の子宮内膜の厚さ、最大卵胞大きさ、卵胞 12 mm 超えた数の差は、統計学上意義なし。対照組は、治療後は治療前より内膜厚さが増加 ($p < 0.01$)。治療組の治療後の最大卵胞大きさ、卵胞 12 mm 超えた数は治療組治療前・対照組治療後と比べ、その差は統計学上意義がある ($p < 0.01$)。従って、漢方は卵胞発育を顕著に改善でき、妊娠率をアップ

できる。

e.治療前後 Kupperman 症状評価の比較

症状	治療組治療前	治療組治療後	対照組治療前	対照組治療後
潮熱	0.67±0.94	0.14±0.64	0.72±1.01	0.20±0.89
不眠	1.13±0.91	0.11±0.32	1.11±0.99	0.28±0.43
感覚異常	0.18±0.39	0.02±0.15	0.20±0.41	0.07±0.33
気分変動	0.63±0.98	0.12±0.33	0.63±0.93	0.20±0.51
鬱	0.20±0.59	0.05±0.21	0.27±0.66	0.09±0.29
めまい	0.14±0.55	0.02±0.15	0.16±0.57	0.05±0.21
疲労	1.53±1.05	0.04±0.21	1.54±1.04	0.27±0.49
変形性関節症	0.14±0.56	0.02±0.16	0.16±0.58	0.05±0.23
頭痛	0.25±0.75	0.02±0.15	0.23±0.68	0.04±0.21
動悸	0.47±0.85	0.02±0.15	0.54±0.87	0.09±0.29
蟻走感	0.14±0.56	0.02±0.16	0.16±0.57	0.05±0.21
性生活	0.41±0.81	0.07±0.25	0.36±0.87	0.06±0.26
尿路感染	0.32±0.77	0.07±0.25	0.34±0.77	0.11±0.32

* 治療前の Kupperman 症状評価には、治療組 14.80±7.01、対照組 15.5±6.20、その差は統計学意義なし、両組を比べることができる。

* 治療後の Kupperman 症状評価には、治療組 5.90±3.50、対照組 10.02±6.0、その差は統計学意義ある (p<0.01)。

* 治療組の治療前後に、潮熱・不眠・感覚異常・情緒不安定・疲労・性生活・尿路感染の差は統計学意義あり、漢方はこの症状改善に効果ある。

* 対照組と比べ、治療組は不眠・疲労の改善の差は統計学的意義がある。

f.副作用

治療期間に両組の副作用は胃の不快感、胸張る、歯茎張る、下痢等がある。その中で治療組では、胃の不快感 5 例、胸張る 1 例、歯茎張る 2 例、下痢 3 例；対照組胃の不快感 5 例、胸張る 6 例。両組共酷い副作用はなし。

六. 結論

以上の結果をまとめると、漢方療法はホルモン療法より①FSH と LH の値、②Kupperman 症状評価、③不眠・疲労、④卵胞発育と妊娠率等を改善できる。従って、漢方療法はホルモン療法より早発卵巣不全に効果が顕著であり、副作用が少なく、安全性が高いことがいえるので、臨床応用に広げていきたい。