

# 子宮内細菌叢の結果不良な不妊患者への 人參養栄湯の使用経験

蔵本ウイメンズクリニック (福岡県) 大塚 未砂子、蔵本 武志

少子化対策の一環として生殖補助医療 (ART) が保険適用となり、不妊治療のハードルは低くなりつつある。一方でARTに進むも着床障害をきたすケースもある。近年、子宮内細菌叢が不妊治療における妊娠転帰に影響しうることが報告されるようになり、その正常化が妊娠率の改善につながる可能性を示唆する報告もある。当院では子宮内細菌叢の正常化に人參養栄湯が効果的であった症例を経験した。そこで、人參養栄湯が卵子・着床能に何らかの影響を及ぼし得る可能性について考察した。

**Keywords** 不妊症、着床障害、子宮内細菌叢、人參養栄湯

## 緒言

日本産科婦人科学会では「挙児希望があり避妊しない状態で1年間妊娠しない場合を不妊症」と定義している。挙児希望患者が婦人科を受診すると、ホルモン検査や子宮卵管造影、精液検査などのスクリーニング検査を受け、大きな異常がなければタイミング法や人工授精(一般治療)から開始する。妊娠しない場合は生殖補助医療(ART。体外受精や顕微授精)に進むことになる。2022年4月よりARTが保険診療(42歳以下、回数制限など様々な制限あり)となり、全国で受診者数が増加している。ARTに進んだが胚移植を2回行っても妊娠しない場合を反復着床障害と呼ぶ。着床障害の原因検索のための検査の一つに子宮内細菌叢の検査がある。

子宮内細菌叢の検査は次世代シーケンサー(NGS解析)で行う方法がある。通常の細菌培養と比べ培地の影響による検出の偏りがなく詳細な検索が可能である。乳酸桿菌(*Lactobacillus*: 以下、*Lac*)が90%以上ある状態が妊娠しやすく生児獲得率も上昇するとされている。この検査は反復着床障害、反復流産、子宮鏡で慢性炎症の所見があった場合などに行われる(2024年2月現在、先進医療となっている)。

当院で2018年~2023年の間に子宮内細菌叢のNGS解析を行った932件のうち、正常常在菌である*Lac*が0%と非常に不良な結果だったのは109件だった。0%の人は正常化するのに時間がかかる印象があるが、子宮内細菌叢の正常化に人參養栄湯が効果的だったと思われる症例があったため報告する。

## 症例1 年齢30代後半 不妊期間6年、経妊5回経産1回

タイミング法で妊娠出産歴1回、流産歴4回あり。当院で採卵、胚質は不良で胚凍結はD3胚1個のみであった。融解胚移植を行い妊娠したが流産。その後も採卵するが胚質不良で胚凍結できないことが続いた。某年に採卵、全体的な胚質は不良であったが、D3胚1個と胚盤胞1個を何とか凍結できた。反復不成功と習慣流産のため、融解胚移植の前に子宮内細菌叢を含めた検査を勧めた。子宮内細菌叢の結果は*Lac* 0%、*E.coli* 56%の結果であった。慢性子宮内膜炎の起炎菌は*E.coli*であった。クラブラン酸カリウム/アモキシシリン水和物+アモキシシリン水和物製剤750mg/日、7日間内服後プロバイオティクス製剤の膣錠7日間挿入(以下、推奨治療-1)を行った。冷えやだるさは常にあるとのことで、人參養栄湯の処方も行った。1ヵ月半後に再検査を行ったが*Lac* 94%と著明に回復していた。「人參養栄湯はメンタルに効いた。小さいことを気にしなくなり強気で行けるようになった」とのことで人參養栄湯内服続行を希望された。その後の融解胚移植では妊娠しなかったが、再度行った採卵では以前より胚発生がよく、Fair(中等度グレード)の胚盤胞を1個凍結できた。人參養栄湯内服続行で体調良いとのことで融解胚移植を行い妊娠したが、残念ながら流産された。

## 症例2 年齢30代半ば 不妊期間9年、経妊0回経産0回

原因不明不妊にて他院で採卵1回、胚移植4回するも妊娠しないため当院受診した。当院でも体外受精を行い29個採卵、うち16個が正常受精した。しかし胚質はFair(中等度)以下で良好胚はできず、結果的にD3胚1個と胚盤胞2個を凍結した。他院反復不成功のため融解胚移植する前に子宮内細菌叢を含めた検査を勧めた。子宮内細菌叢の結果はLac 0%、Gardnerella(以下、Gar) 52%、Atopobium(以下、Ato) 11%の結果であった。慢性子宮内膜炎の起炎菌はなかった。推奨治療-1を行った。2ヵ月後に再検査を行ったがLac 0%でほとんど改善なく、クリンダマイシン塩酸塩カプセル 600mg/日7日間内服後プロバイオティクス製剤の膣錠7日間挿入(以下、推奨治療-2)を行った。人参養栄湯で子宮内細菌叢の改善が早かった人がいると説明したところ希望されたため、人参養栄湯を処方し、プロバイオティクス製剤を継続投与した。さらに2ヵ月半後再再検を行い、子宮内細菌叢は正常化したため融解胚移植(胚盤胞1個移植)を行い妊娠した。妊娠経過良好で産科に転院し、その後出産した。

## 症例3 年齢30代後半 不妊期間1年、経妊1回経産1回

一般不妊治療希望で初診され、不妊のスクリーニング検査で異常なく原因不明不妊の診断でタイミング法5回、人工授精5回行ったが妊娠されなかった。ARTにステップアップし採卵、胚凍結、初回の融解胚移植で妊娠出産後、第2子希望で再度受診された。以前の凍結胚を3回胚移植したが妊娠しなかったため再度採卵。D3胚1個と胚盤胞4個凍結保存した。良好胚盤胞を融解胚移植したが妊娠しなかった。反復不成功のため、融解胚移植の前に子宮内細菌叢を含めた諸検査を勧めた。初回の子宮内細菌叢の結果はLac 0%、Ato 36%、Gar 35%の結果であった。慢性子宮内膜炎の起炎菌はなかった。推奨治療-1を行い、2ヵ月後に再検査を行ったがLac 39%、Streptococcus 52%(以下、Str)で、慢性子宮内膜炎の起炎菌はStrであった。推奨治療-2を行った。人参養栄湯で子宮内細菌叢の改善が早かった人がいると説明したところ希望されたため、人参養栄湯も処方した。さらに1ヵ月後再再検を行い、子宮内細菌叢はUltra Low(ほとんど菌が検出されない状態)で抗生剤治療不要、プロバイオティクス製剤のみ推奨の結果であった。融解胚移植を行い妊娠した。妊娠経過良好で産科に転院し、その後出産した。

## 症例4 年齢30代半ば 不妊期間2.5年、経妊0回経産0回

不妊症のスクリーニング検査希望で初診。男性因子が判明したため顕微授精となった。採卵し、D3胚1個と胚盤胞4個凍結した。融解胚移植を2回行ったが妊娠しなかった。反復不成功のため3回目の融解胚移植の前に子宮鏡検査や子宮内細菌叢を含む諸検査を勧めた。初回の子宮内細菌叢の結果はLac 0%、Ato 73%、Str 24%であり、慢性子宮内膜炎の起炎菌はStrであった。推奨される治療を行い、人参養栄湯で子宮内細菌叢の改善が早かった人がいると説明したところ希望されたため、人参養栄湯も処方した。「人参養栄湯内服始めてから便通が良くなった」とのことだった。1ヵ月後に再検査を行ったがLac 60%、Ato 25%で、正常化はしていなかったが改善を認めた。慢性子宮内膜炎の起炎菌は検出されなかった。推奨される治療と人参養栄湯併用を継続し、さらに1ヵ月半後再再検を行い、Lac 81%とMild(検出される菌が少ない状態)で抗生剤治療不要、プロバイオティクス製剤のみ推奨の結果であった。融解胚移植を行ったが不良胚だったこともあり妊娠されず、排卵誘発方法を変えて再度採卵、融解胚移植を行い妊娠した。妊娠経過良好で産科に転院した。

## 症例5 年齢30代前半 不妊期間5年、経妊2回経産0回

片側卵管閉塞、男性因子のため他院で2回採卵、顕微授精を行われた。3回胚移植を行い2回妊娠したが2回とも流産だった。転居のため当院を初診し、当院でも採卵・顕微授精を行い良好胚盤胞を凍結できた。反復流産のため子宮内細菌叢の検査を勧めた。初回の結果はLac 0%、Gar 43%、Ato 19%の結果であった。慢性子宮内膜炎の起炎菌はなく、推奨される治療を行った。1ヵ月後に再検査を行ったがLac 0%、Gar 45%、Ato 20%と、ほとんど変化を認めなかった。推奨治療-2を行った。再再検するべきか、せずに融解胚移植を行うか相談に受診された。子宮内細菌叢の正常化確認後の胚移植で妊娠率が上がること、人参養栄湯で子宮内細菌叢の改善が早かった人がいることを説明したところ希望されたため、人参養栄湯を処方した。加えてプロバイオティクス製剤の継続膣内投与も行った。さらに1ヵ月半後再再検を行い、子宮内細菌叢はLac 92%と改善した。融解胚移植(胚盤胞1個移植)を行い妊娠した。妊娠経過良好で産科に転院となった。

今回報告したいずれの症例でも薬剤による副作用はなかった。

表 子宮内細菌叢検査でのLacの割合

	初回検査	再検	人參養榮湯併用治療後の再再検
症例1	0%	—	94%
症例2	0%	0%	99.89%
症例3	0%	39%	Ultralow(菌がほとんどいない)
症例4	0%	—	60%→81%(Mild菌自体が少ない)
症例5	0%	0%	92%

## 考 察

従来子宮内は無菌と考えられてきたが、1989年に子宮内膜を採取・培養し、Lacなどが分離したという報告<sup>1)</sup>や、1995年に摘出後の子宮から得られたサンプルを培養し子宮内に細菌叢が存在することを証明した報告<sup>2)</sup>があり、現在は子宮内にも細菌叢があることが知られている。

子宮内細菌叢については比較的新しい研究分野であるため、未解明の部分も多い。膣内細菌叢に関する研究は多数存在するが、子宮内細菌叢と関連するとも一致しないとも言われている<sup>3)</sup>。膣内細菌叢では*Lactobacillus crispatus*が産生するD-Lactic acidが膣内pHを下げて膣炎の起炎菌の発育を抑制し<sup>4, 5)</sup>、膣内細菌叢がLac優位でなく他の細菌が優位な状態では、性行為感染症(HIV、淋菌、クラミジア、トリコモナス、HSV、HPV、梅毒など)、膣カンジダ症、尿路感染症、骨盤内炎症、早産のリスクが高まると報告されている<sup>6)</sup>。

子宮内細菌叢については、2016年に不妊治療における妊娠転帰に影響しうることが初めて報告された<sup>7)</sup>。その報告ではLac優位でない不妊患者はLac優位な子宮内細菌叢を持つ患者に比べ、着床率・妊娠率・出生率全て有意に低下していた。日本における子宮内細菌叢と不妊症に関する最初の報告は2018年で、Lac優位な子宮内細菌叢を持つ患者の割合は体外受精の患者で38%、非体外受精患者で73.9%、健康ボランティアで85.7%であった<sup>8)</sup>。Lacの割合が低い患者では細菌叢を正常化させることで妊娠率の改善が期待できる。

膣内細菌叢や子宮内細菌叢の研究では、どのような人がLacの割合が低くなるのか、食事内容や睡眠時間等の生活習慣に関係しているのか、などはわかっていない。実際にLacの割合が低かった患者の生活習慣を聴取すると、睡眠時間も様々で一定の傾向はなく、食生活も、食事をほとんど摂らないひどいものから、和食中心で発酵食品も積極的

に取り入れている完璧な食生活の人まで様々であった。

人參養榮湯内服で子宮内細菌叢の正常化が早くなっている症例が存在することは、子宮内細菌叢の悪化が免疫の低下と関係している可能性も示唆している。腸内細菌叢においては、「腸内細菌叢が腸管免疫系に影響を与えている」<sup>9, 10)</sup>「腸内細菌叢が全身免疫系に影響を与えている」<sup>11)</sup>という報告がある。子宮内細菌叢に関しても免疫との関係があるののではないかと、という推測はあるもののまだ研究は進んでいない。

子宮内細菌叢の結果が不良だった患者に20人以上人參養榮湯を処方しているが、飲めなかった症例は1例だけと、意外にも少ない結果であった。現代の不妊患者は昔よりも体力や免疫力などが低下しているのかもしれない。

人參養榮湯を内服後体調の改善を自覚できた症例では、再度採卵したときに以前よりも胚質(受精卵のグレード)が改善している症例が見られた。漢方薬が卵子や着床能に何らかの影響を及ぼしうる可能性があることは、興味深いことだと考えられる。

## 【参考文献】

- 1) Hemsell DL et al: J Reprod Med 34: 872-874, 1989
- 2) Moller BR et al: AOGS 74 (3): 216-219, 1995
- 3) 角田 肇 (ほか): 女性性器感染症の発生機序に関する研究 - 性器並びに周囲組織の常在細菌叢について - . 日本産婦人科学会雑誌 35: 437-445, 1983
- 4) Witkin SS et al: Influence of vaginal bacteria and D- and L-lactic acid isomers on vaginal extracellular matrix metalloproteinase inducer: implication for protection against upper genital tract infection. mBio 4:e00460-13, 2013
- 5) Manhanzva, MT et al: Inflammatory and antimicrobial properties differ between vaginal *Lactobacillus* isolates from South African women with non-optimal versus optimal microbiota. Sci. Rep. 10: 6196, 2020
- 6) France M et al: Towards a deeper understanding of the vaginal microbiota. Nature microbiology 7: 367-378, 2022
- 7) Moreno et al: Am J Obstetr Gynecol 215: 684-703, 2016
- 8) Kyono K et al: Reproductive med Biol 17: 297-306, 2018
- 9) 種本 俊 (ほか): 腸内細菌叢と免疫の関わり. Jpn.L.Clin.Immunol. 40 408-415, 2017
- 10) Obata Y et al: Epigenetic modifications of the immune system in health and disease. Immunol.Cell Biol. 93: 226-232, 2015
- 11) 長谷耕二: 腸内細菌による免疫制御. モダンメディア. 63: 36-41, 2017