臨床報告

骨髓異形成症候群による貧血・血小板減少に 十全大補湯加膠飴が奏効した 1 例

貝沼茂三郎^{ab} 迎 はる^b 古庄 憲浩^{ab}
海野 麻美^b 白土 基明^c 村田 昌之^a
林 純^{ab}

a 九州大学病院総合診療科, 福岡, 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

b 九州大学大学院感染環境医学, 福岡, 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

c 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学, 福岡, 〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1

A Case Of Anemia and Thrombocytopenia with Myelodysplastic Syndrome Successfully Treated with Juzentaihoto and Malt Sugar

Mosaburo KAINUMA^{ab} Haru MUKAE^b Norihiro FURUSYO^{ab}
Mami UNNO^b Motoaki SHIRATSUCHI^c Masayuki MURATA^a
Jun HAYASHI^{ab}

a Department of General Internal Medicine, Kyushu University Hospital, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan

b Department of Environmental Medicine and Infectious Diseases, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan

c Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Science, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan

Abstract

We report the case of a 76-year-old woman diagnosed with refractory anemia arising from myelodysplastic syndrome. Vitamin K 2 was administered, but pancytopenia continued to progress. At the initial visit to our department, her white blood cell count was 2150/ μ L, hemoglobin (Hb) was 9.6 g/dL and platelet count was 2.3×10^4 / μ L. Juzentaihoto was administered for Qi and blood deficiency. A dosage of shimotsuto was increased from 3 to 5 g, and juzentaihoto was changed to ogikenchuto go shimotsuto, but the anemia did not improve. Juzentaihoto was again administered, and the dosage of shimotsuto was increased to 6 g. Malt sugar, 10 g, was added to the decoction, after which her Hb and platelet count markedly increased. There was no significant difference between pre- and post-treatment bone marrow findings. It is possible that malt sugar enhances the hematopoietic function of juzentaihoto.

Key words : myelodysplastic syndrome, juzentaihoto, Malt sugar

要旨

症例は76歳女性。骨髓異形成症候群の1病型である不応性貧血 (refractory anemia : RA) と診断されビタミンK 2 製剤の投与を受けていたが、汎血球減少が進行するため当科を受診。初診時、白血球数2150/ μ L、ヘモグロビン値9.6 g/dL、血小板数2.3万/ μ Lであった。気血両虚を目標として十全大補湯を投与し、四物湯の各成分を3 g から5 g まで増量、さらに黄耆建中湯合四物湯に転方したが貧血は改善しなかった。その後再び十全大補湯に転方し、四物湯の各成分を6 g に増量、さらに膠飴10 g を加味した。その結果、ヘモグロビン値、血小板数は著明に増加した。治療前後での骨髓所見には大きな変化が認められなかったが、膠飴を加えることにより十全大補湯の造血作用が増強される可能性が示唆された。

キーワード : 骨髓異形成症候群, 十全大補湯, 膠飴

緒言

骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome : MDS) は後天的な造血幹細胞の質的異常に起因するクローン性血液疾患で¹⁾、高齢者に好発する難治

性の造血器疾患である。MDS の治療は、国際予後スコアリングシステム (IPSS : international prognostic scoring system)²⁾などのリスク分類、年齢, performance status (PS), 治療法のリスク, QOL など

により治療方針が決められている。その中で低リスク群では支持療法単独，サイトカイン療法，蛋白同化ステロイド剤，免疫抑制療法などが行われているが，治療効果は一定していない。著者らは十全大補湯に膠飴を加味したことにより血球減少が改善した高齢者の MDS の一例を経験したので報告する。

症例

症 例：76歳女性

主 訴：食思不振，気分不良。

既往歴，家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：X 年 5 月より汎血球減少が出現し，当院血液内科にて，骨髓穿刺より骨髓異形成症候群の RA と診断された。高齢であり，芽球も少ないため，ビタミン K2 製剤の内服のみで経過観察されていた。その後も貧血や血小板減少が進行したため，漢方治療を希望し，同年 8 月当科を受診した。

初診時現症：身長150 cm，体重46 kg，BMI20.4，体温36.3℃，脈拍数80回/分整。眼球結膜に貧血を認めたが，それ以外に身体所見で異常所見を認めなかった。また初診時の検査成績は，WBC2150/ μ L，RBC267 $\times 10^4$ / μ L，Hb9.6 g/dL，PLT2.3 $\times 10^4$ / μ L と汎血球減少を認めたが，血液像では芽球を認めなかった。その他には軽度の肝障害，高コレステロール血症を認めた（表1）。

漢方医学的所見：自覚症状では暑がりの寒がり，長風呂はできない，足裏が火照る，首から上に汗をかきやすい，食欲はないが無理して食べている，排便1回/日，排尿5～6回/日，夜間尿1回，不眠のため入眠導入剤使用，気力がない，物事に興味がわからない，爪がもろい，あざになりやすい，足がむくむ。

他覚所見：顔色不良はないが，皮膚乾燥を認めた。脈候は浮沈中間，虚実間，やや小。舌候は淡紅舌で腫大，歯痕を認めず，やや湿潤した中等度の白黄苔に被われていた。腹候では腹力は軟弱，両側腹直筋の緊張を認め，軽度の右胸脇苦満，心下悸，臍上悸を認めた。

臨床経過：本症例の MDS は IPSS では intermediate-1 (INT-1) と診断された。漢方医学的には暑がりの寒がりであるが，長風呂はできないことから強い裏寒の存在は認められないこと，気力がない，物事に興味がわからない，爪がもろい，あざになりやすい，皮膚乾燥，貧血などの所見より気血両虚の病態

表1 初診時検査所見

<血算>		<生化学>	
WBC	2150 / μ L	TP	7.2 g/dL
Neut	35.3 %	Alb	4.3 g/dL
Lym	56.3 %	T-Bil	0.4 mg/dL
Mono	6.5 %	AST	32 U/L
Eos	1.9 %	ALT	22 U/L
Baso	0.2 %	ALP	271 U/L
RBC	267 $\times 10^4$ / μ L	γ -GTP	87 U/L
Hb	9.6 g/dL	T-cho	222 mg/dL
Ht	30.0 %	TG	137 mg/dL
MCV	112.4 fL	BUN	12 mg/dL
MCH	36.0 pg	Cr	0.57 mg/dL
MCHC	32.0 %	Na	140 mEq/L
PLT	2.3 $\times 10^4$ / μ L	K	4.4 mEq/L
Ret	14 %	Cl	105 mEq/L
<凝固系>		LDH	207 U/L
Fib	299 mg/dL	BS	103 mg/dL
PT	101 %		
APTT	29.6 秒		

と考へて十全大補湯を煎じ薬で処方した。またその後も貧血が進行したため，十全大補湯の中で四物湯の構成生薬である当帰，芍薬，川芎，熟地黄を各3 g から5 g まで増量した。しかし胃もたれなどの胃腸障害が出現したため，四物湯の各構成生薬を一旦3 g に減量した後，ヘモグロビン値が8.5 g/dL から7.6 g/dL まで低下したため，再び5 g まで増量した。しかしその後もヘモグロビン値が7.2～7.3 g/dL と低下した。X+1 年2月，腹証にて両側腹直筋の異常緊張があり，腹力が軟弱なこともあわせて十全大補湯を黄耆建中湯に変更し，四物湯を合方することとした。さらに再び四物湯の構成生薬を各3 g から5 g まで増量した。胃腸障害は出現しなかったが，貧血，血小板減少はさらに進行したため，同年5月と6月に濃厚赤血球，血小板の輸血がそれぞれ2回行われた。そこで黄耆建中湯合四物湯は無効と判断し，再び十全大補湯に転方し，四物湯の各構成生薬を各6 g に増量し，さらに脾胃の虚状が強いと考え，膠飴10 g/日を煎薬に加えることとした。膠飴を加えたところ，四物湯の各構成生薬を各6 g にしても，胃腸障害が出現することなく，内服を継続することができた。その後，ヘモグロビン値が次第に増加し，11 g/dL 前後まで増加し，また血小板数も4万台/ μ L 前後を推移するようになった。そこでX+2 年7月より四物湯の各構成生薬を各5 g に減量したが，その後もX+3 年3月までヘモグロビン値11 g/dL 以上，血小板数5万/ μ L 以上を維持した（図1）。なおX 年7月とX+3 年に施行した骨髓穿刺所見を

図1 臨床経過

骨髓はやや過形成で、赤芽球の増加が見られる

少数の多角赤芽球などの異型が認められる

図2

骨髓は低形成で、赤芽球の割合はやや低下している

赤芽球の異形成はほとんど認めない

図3

比較すると、治療後にはM/E比がやや増加していたが、大きな変化は見られなかった(図2, 図3, 表2)。

<十全大補湯加方による指標成分の違いに関する検討>

材料と方法

1. 3種類の煎液の調製

①十全大補湯(基本方剤), ②十全大補湯(四物湯増量), ③十全大補湯(四物湯増量)+膠飴10gの3種類の煎じ薬について、以下の煎法で調製した。

①十全大補湯の生薬組成は、熟地黄3g, 川芎3g, 芍薬3g, 桂皮3g, 黄耆3g, 当帰3g, 炙甘草1.5g, 茯苓3g, 白朮3g, 人参3g。

②十全大補湯(四物湯増量)の生薬組成は熟地黄6g, 川芎6g, 芍薬6g, 桂皮3g, 黄耆3g, 当帰6g, 炙甘草1.5g, 茯苓3g, 白朮3g, 人参3g。

上記の煎じ薬に水600mLを入れて、ウチダの漢方煎じ器で約60分間かけて約半量(300mL)になるまで煎じた。煎液は茶こしにガーゼ2枚を用いてろ過し試料溶液とした。③は煎液をろ過した後、膠飴10gを加えて溶かし試料溶液とした。得られた試料溶液3種はメンブランフィルターでろ過しHPLCを用いて分析した。

2. 試験装置と分析条件

HPLCは日立製作所のL-7000シリーズを使用した(ポンプ:日立L-7100, Photodiodearray検出器:日立L-7450, オートサンプラー:日立L-7200, インターフェイス:日立D-7000)。カラムはMightysil RP-18 GP S, 4.6φ×150mm, 5μm(関東化学株式会社)を使用した。移動相は、最初の5分間は移動相(A) 0.5mol/Lリン酸二水素ナトリウム/アセトニトリル混液(9:1)を流した後、次に65分間かけて移動相(B) 0.5mol/Lリン酸二水素ナトリウム/アセトニトリル混液(1:1)へ直線にグラジュエントをかけて分析した。カラム温度は40℃, 流量は0.8mL/minと設定した。

結果

図4～図6にグラジュエントによる3D-HPLCのクロマトグラムを示した。3処方とも6種類の指標となる成分(Ferulic acid, Paeoniflorin, Liquirtin, Liquirtigenin, Cinnamic acid, Glycyrrhizic acid)を検出した。本分析の結果からは明確な差は認められなかった。

考察

白血病移行のリスク評価のために作成されたIPSSで、lowもしくはINT-1に分類される群は、白血病移行よりも造血不全に基づく易感染性、易出血性、難治性貧血が生命予後やQOLに大きな影響

表2 骨髓所見

	X年5月	X+3年1月
有核細胞数(/ μ L)	19.5×10^4	3.5×10^4
巨核球数(/ μ L)	22	0.0
骨髓系(%)	24.0	35.2
赤芽球(%)	47.6	47.6
M/E比	0.5	0.75
骨髓芽球(%)	0.4	0.0
染色体(トリソミー-8)	0個/20細胞	2個/20細胞

図5 十全大補湯（四物湯増量）の3 D-HPLC クロマトグラム

を与えることから、低リスク群 MDS と呼ばれている。さらに高齢者(>65歳)低リスク MDS に対する治療は、有効な治療手段がないため、輸血や顆粒球コロニー刺激因子投与などの支持療法が主体となっている。輸血は最も確実な治療手段であり、輸血のみで長期生存する例も少なくないが、輸血に伴う感染症のリスクや鉄過剰症、あるいは同種抗体による血小板輸血不応状態が出現する可能性がある。本症例も当科受診後、徐々に貧血や血小板減少が進行したため、一時的に輸血を必要としたが、もし漢方治療が奏功しなかった場合には、頻回の輸血が必要になり、QOL の低下や、輸血に伴うさまざまなリスクを負うことになった可能性が高い。

これまで MDS に対する漢方治療をする報告は、多施設症例集積研究による人參養榮湯の報告のみであるが、RA に対するヘモグロビン値、血小板数、顆粒球数に対する改善効果（やや有効以上：ヘモグロビン1.0 g/dL 以上の増加、血小板数 $20 \times 10^3/\mu$ L 以上の増加、顆粒球 $500/\mu$ L 以上の増加）は、各々 15.9%、14.5%、8.1%であった³⁾。それ以外では十

図4 十全大補湯の3 D-HPLC クロマトグラム

図6 十全大補湯（四物湯増量）+ 膠飴の3 D-HPLC クロマトグラム

全大補湯、加味婦脾湯および柴胡四物湯を投与した症例報告があるが、低リスク MDS において、漢方薬がしばしば有用な選択枝になり得る^{4)~8)}。本症例では、軽度の胸脇苦満が認められたため、柴胡剤も鑑別に挙げられたが、気血両虚を目標として十全大補湯あるいは人參養榮湯を鑑別に挙げた。十全大補湯は四君子湯（人參、白朮、茯苓、甘草）と四物湯（当歸、芍薬、川芎、熟地黄）に黄耆と桂皮を加えた方剤で、人參養榮湯は四君子湯と四物湯の合方から川芎を去り、陳皮、遠志、五味子、桂皮、黄耆を加えた方剤である。両方剤は共に和剤局方を原典とし、気血両虚を目標とするが、人參養榮湯は「脾肺俱二虚シ、(中略)、気血虚シテ諸症ヲ現スヲ治ス」とあり、十全大補湯と比較して気血両虚で呼吸器症状を伴う場合に用いられることが多い。しかし本症例では呼吸器症状を伴っておらず、気虚に加え血虚の所見も強く認められたため、四物湯を構成生薬に含有されている必要があると考えられた。以上のことから十全大補湯を選択し、さらに十全大補湯の中で四物湯の各構成生薬を各5gまで増量し投与した

が、十全大補湯（四物湯増量）だけでは無効であった。

膠飴はもち米を蒸し、麦芽で糖化させたものだが、名医別録には「味甘微温。主補虚之，止渴，去血。」とあり，また古方薬議には「虚之ヲ補イ，気力ヲ益シ，痰ヲ消シ，嗽ヲ止メ，五臓ヲ潤ス。」と記載されていることから，膠飴には気血両虚を補う働きがあると考えられる。また金匱要略婦人産後病脈証治第二十一には「千金内補当帰建中湯，治婦人産後，虚羸不足，腹中刺痛不正，吸吸少気，或苦小腹中急，摩痛引腰背，不能食飲，（中略）若大虚，加膠飴六両」とあり，当帰建中湯の適応病態で，虚状が強い場合には膠飴を加えると記載されている。また膠飴の加味に関しては黒川らが，建中湯類で消化器症状などの効果が不十分な場合に，膠飴の加味がよい場合があると報告している⁹⁾。本症例で用いた十全大補湯も建中湯も同じ補剤に分類されと考えられ，虚状が強い場合は膠飴を加味することで，症状の改善につながる可能性がある。また十全大補湯は四物湯・四君子湯・黄耆建中湯の合方から膠飴，生姜，大棗を減じた方剤と考え，膠飴を加えた十全大補湯は，黄耆建中湯と四物湯の合方に，さらに四君子湯を加えたこととなる。ゆえに十全大補湯加膠飴は黄耆建中湯合四物湯よりも補気作用がさらに強化されたことになり，これにより血球減少が改善した可能性もある。

さらに本症例では膠飴の加味による有効成分の相違を検討するため，十全大補湯単独投与群，四物湯の構成生薬を増量したもの，さらに膠飴を加えた3群に関して HPLC を用いて比較検討したが，3群間に有意な差は認められなかった。3 D-HPLC で検出が難しい微量成分や，人参のギンセノシド，黄耆のアストラガロシドなど特徴的な紫外線吸収を持たない成分に違いがあると考えられた。

十全大補湯および四物湯はそれぞれに造血作用が報告されているが，膠飴についてはその報告はない^{10)~13)}。しかし本症例では膠飴を加味することで四物湯の各構成生薬を減量しても，貧血や血小板減少の進行が認められていないことから，膠飴は十全大補湯としての造血作用を増強した可能性がある。十全大補湯の造血作用としては，造血幹細胞への刺激物質であるオレイン酸，エライジン酸，リノレイン酸の存在¹⁰⁾，腸管パイエル氏板細胞における T 細

胞活性を通じた造血因子産生増加作用が報告されている¹¹⁾。田畑ら¹⁴⁾は膠飴の消化機能を建立する能から膠飴を含む薬方には建中湯の名があり，膠飴は建中湯の立役者であると解説している。十全大補湯投与前後で行った骨髓所見では，赤芽球数の減少がみられ無効造血が改善したと考えられた。また，十全大補湯による腸管免疫の活性化による造血促進作用の報告もあり，こうした機序が関与した可能性がある。

今後は MDS だけでなく再生不良性貧血などの造血幹細胞の異常に対しても，十全大補湯で効果が不十分な場合，膠飴を加味することで相乗効果をあげることができるのか検討する必要がある。

謝辞 十全大補湯の分析をしていただいた小太郎漢方製薬株式会社吉田雅昭氏に対して，心より謝意を表します。

附記 本稿の要旨は第35回日本東洋医学会九州支部学術総会（平成21年11月1日，福岡）において発表した。

本症例で用いた処方構成生薬（単位：g）と集散地は以下の如くである。

十全大補湯：人参3.0 g（中国・吉林省），白朮3.0 g（中国・黒竜江省），茯苓3.0 g（中国・安徽省），炙甘草1.5 g（中国・甘肅省），当帰3.0 g（中国・浙江省），芍薬3.0 g（中国・安徽省），川芎3.0 g（日本・北海道），熟地黄3.0 g（中国・河南省），黄耆3.0 g（中国・陝西省），桂皮3.0 g（ベトナム）。

黄耆建中湯：黄耆4.0 g，桂皮4.5 g，芍薬9.0 g，生姜1.0 g（中国・雲南省），大棗4.5 g（中国・河南省），炙甘草3.0 g，膠飴20.0 g（ウチダ漢薬自社製造）。

参考文献

- 1) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol, 51, 189-199, 1982
- 2) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohya-shiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood, 89, 2079-2088, 1997
- 3) 宮崎保，内野治人，木村郁郎，斉藤英彦，柴田昭，高久史磨，永井清保，仁保喜之，松田保，三浦亮，今村雅寛，北村聖，堀田知光：骨髓異形成症候群に対する

- 人参養榮湯 (EK-108) の臨床的有用性, 臨床医, 10, 173-188, 1994
- 4) 永井賢司, 南三郎: 十全大補湯が著効を示した骨髓異形成症候群の1症例, 漢方医学, 28, 70-72, 2004
- 5) 玉嶋貞宏: 十全大補湯投与により輸血不要となった高齢低リスク骨髓異形成症候群2症例, 漢方医学, 29, 170-174, 2005
- 6) 堺澤和泉: 骨髓異形成症候群に十全大補湯が著効した1例, 漢方医学, 30, 22, 2006
- 7) 関義信: 加味帰脾湯により血液所見と全身状態の改善を認めた, 輸血後ヘモクロマトーシスを併発した骨髓異形成症候群の一例, 日東医誌, 54, 377-381, 2003
- 8) 野上達也, 南澤潔, 引網宏彰, 嶋田豊: 随証治療が奏功している骨髓異形成症候群の一例, 漢方の臨床, 56, 1711-1715, 2009
- 9) 黒川貴代, 佐藤弘: 加膠飴により効果がみられた症例の検討, 日東医誌, 60, 313, 2009
- 10) Hisha H, Yamada H, Sakurai MH, Kiyohara H, Li Y, Yu C, Takemoto N, Kawamura H, Yamaura K, Shinohara S, Komatsu Y, Aburada M, Ikehara S: Isolation and identification of hematopoietic stem cell-stimulating substances from Kampo (Japanese herbal) medicine, Juzen-taiho-to. Blood, 90, 1022-1030, 1997
- 11) T. Hong, T. Matsumoto, H. Kiyohara, H. Yamada: Enhanced production of hematopoietic growth factors through T cell activation in Peyer's patches by oral administration of Kampo (Japanese herbal) medicine, "Juzen-Taiho-To". Phytomedicine, 54, 353-360, 1998
- 12) 萩本裕子, 林純, 山路浩三郎, 上野久美子, 角田恭治, 柏木征三郎, 牧野和隆, 大石了三: Interferon の副作用軽減に対する十全大補湯の効果, 漢方診療, 15, 28-31, 1996
- 13) 小島暁, 江崎宣久, 井上昌輝, 柳沢久美子, 菅原ゆかり: 補益作用の研究 (第3報) 四物湯の貧血ラットにおける骨髓造血促進作用, 和漢医薬学雑誌, 12, 229-234, 1995
- 14) 田畑隆一郎, 千田五月, 蓮村幸克: 膠飴物語, 漢方の臨床, 54, 292, 2007