臨床報告

プレドニゾン加療中の重症筋無力症患者の 不眠症に対して柴胡加竜骨牡蠣湯が奏効した1例

中江 啓晴^a 熊谷由紀絵^b 小菅 孝明^b^a 平塚共済病院神経内科, 神奈川, 〒254-8502 平塚市追分9-11^b 小菅医院・横浜朱雀漢方医学センター, 神奈川, 〒231-0868 横浜市中区石川町1-11-2

An Insomniac Patient Case with Myasthenia Gravis under Treatment with Prednisolone Successfully Treated with Saikokaryukotsuboreito

Yoshiharu NAKAE^a Yukie KUMAGAI^b Takaaki KOSUGE^b^a Department of Neurology, Hiratsuka Kyosai Hospital, 9-11 Oiwake, Hiratsuka, Kanagawa 254-8502, Japan^b Kosuge Clinic and Yokohama Suzaku Kampo Igaku Center, 1-11-2 Ishikawacho, Naka-ku, Yokohama, Kanagawa 231-0868, Japan

Abstract

Benzodiazepines are frequently used for the treatment of insomnia, although these drugs cause dose-related centrally mediated respiratory depression. Moreover, benzodiazepines are contraindicated in patients with myasthenia gravis, so treating myasthenia gravis patients with insomnia is difficult.

A 67-year-old woman developed myasthenia gravis on December 20XX. Her myasthenia gravis went into remission with oral high-dose prednisolone medication and plasma exchange, after which her oral prednisolone medication was continued. On January 20XX+2, she suffered from insomnia. She had poor sleep quality, nocturnal awakenings and middle-of-the-night insomnia. She had high abdominal resistance and fullness, tenderness, and discomfort of the hypochondrium. She was treated with saikokaryukotsuboreito and could then sleep comfortably soon afterwards.

According to the *Shang Han Lun*, saikokaryukotsuboreito is effective for susceptibility to fright and delirious speech. Although our patient had no psychological symptoms such as these, an abdominal palpation examination led to diagnosis of a *Sho* (indication) for saikokaryukotsuboreito. So we started therapy with saikokaryukotsuboreito and her insomnia began improving immediately. To our knowledge, this is the first report of an insomnia patient with myasthenia gravis successfully treated with saikokaryukotsuboreito. Saikokaryukotsuboreito is not contraindicated in patients with myasthenia gravis. Thus we conclude that saikokaryukotsuboreito is effective and safe for insomnia patients with myasthenia gravis.

Key words : myasthenia gravis, insomnia, corticosteroid, saikokaryukotsuboreito

要旨

【緒言】重症筋無力症ではベンゾジアゼピン系睡眠薬は中枢性の呼吸抑制のため使用禁忌となっており、不眠治療には難渋することが多い。【症例】患者は67歳女性、主訴は不眠。X年12月に重症筋無力症を発症、プレドニゾン大量内服、血漿交換療法を施行し寛解状態となった。X+2年1月から不眠症が出現した。X+2年4月から充実した腹力、胸脇苦満をもとに柴胡加竜骨牡蠣湯エキスを開始したところ、内服直後から快適に眠れるようになった。

【考察】本例では柴胡加竜骨牡蠣湯の原典に記載されている煩驚、譫語などの精神症状を認めなかったが、腹診所見を重視して治療を行い不眠症が改善した。重症筋無力症患者の不眠症に対して柴胡加竜骨牡蠣湯が有効であったとする報告はなく、本症例は貴重と考えた。【結語】柴胡加竜骨牡蠣湯は重症筋無力症患者の不眠症に対する治療選択肢の一つとなりうる。

キーワード：重症筋無力症、不眠症、副腎皮質ステロイド、柴胡加竜骨牡蠣湯

緒言

重症筋無力症は神経筋接合部のシナプス後膜に存在するアセチルコリンレセプターに対しての自己抗

体の反応により、易疲労性を主体とする筋無力症状を呈する疾患である。眼周囲の筋肉に対する筋疲労現象が高頻度に認められ、全身の筋力低下を呈し、

重症例では呼吸不全に至ることもある疾患である。特に眼周囲の筋肉に局限した筋力低下を呈するものは眼筋型と呼ばれている。重症筋無力症には眼筋型と全身型があるが、眼筋型で発症した患者の50-60%は全身型への移行がみられ、その多くは2年以内に移行する。また抗アセチルコリンレセプター抗体が陽性であることは眼筋型から全身型への移行リスクとなる¹⁾。

不眠症の治療薬としてはベンゾジアゼピン系睡眠薬が主流を占めている²⁾。重症筋無力症患者が不眠を訴えることは多いが、重症筋無力症ではベンゾジアゼピン系睡眠薬は中枢性の呼吸抑制のため本邦では使用禁忌となっているため不眠治療には難渋することが多い³⁾。また、ステロイド投与患者ではその半数以上に不眠症が出現することがある⁴⁾。今回、プレドニゾロン加療中の重症筋無力症患者の不眠症に対して柴胡加竜骨牡蠣湯が奏効した1例を報告し、若干の考察を加える。

症例

患者：67歳女性

主訴：眠れない

既往歴：気管支喘息、重症筋無力症

家族歴：特記事項なし

現病歴：X年12月末に眼瞼下垂、左目の上転制限が出現した。X+1年1月初めに当科入院、抗アセチルコリンレセプター抗体0.7 nmol/lと陽性、テンシロンテスト陽性、反復刺激検査で眼輪筋の3 Hz, 5 Hz 刺激で waning を認めた。臨床症状、検査所見から重症筋無力症（眼筋型）と診断された。胸部CTでは胸腺腫はなく、胸腺腫大も認めなかった。ピリドスチグミン内服を開始したが眼瞼下垂は悪化、自力での開眼は困難となった。1月末からもともと気管支喘息のため内服していたプレドニゾロンを5 mg/日から漸増、80 mg/5 mg の隔日投与とした。全身型への移行はなく眼筋型ではあったが、ピリドスチグミン、プレドニゾロン内服のみでは改善が得られず難治性であった。3月初旬に単純血漿交換療法を施行したところ、眼瞼下垂、眼球運動障害のいずれも改善し、3月中旬に自宅退院となった。プレドニゾロンは漸減したがX+2年1月から不眠症が出現した。重症筋無力症があるためベンゾジアゼピン系睡眠薬は禁忌であり、漢方治療を行うこととした。

西洋医学的所見：身長144.6 cm、体重56.0 kg。血圧132/67 mmHg、脈拍84/min、体温36.0℃であった。一般内科学的所見、神経学的所見に異常は認めなかった。プレドニゾロンを25 mg/5 mg で隔日内服していた。

漢方医学的所見：やや肥満気味の女性。脈診ではやや沈で、実の脈であった。舌診では白苔と舌下静脈の怒張を認めた。腹診では腹力は4/5程度と充実しており、胸脇苦満と臍下不仁を認めた。二便に異常はなかった。

経過（図1）：患者は眠ることはできるが頭の中が眠っている感じではなく、頭がさえているようで熟睡できないと訴えた。また寝つきはよいが午前2時に排尿のため中途覚醒し、その後3時間近く入眠できないと訴えた。X+2年4月に、腹診所見から柴胡加竜骨牡蠣湯エキス（ツムラ、5.0 g/日）朝夕食前内服を開始した。内服直後から快適に眠れるようになり、熟眠感が得られるようになった。また午前2時に排尿のため中途覚醒してもその後30分で入眠できるようになり、睡眠時間を以前よりも2時間以上長く確保できるようになった。重症筋無力症の症状に変化はなく、また腹診を含めた漢方医学的所見も変化はなかった。X+2年10月に患者が内服を自己中断したところ、服薬中止後1週間で午前2時に排尿のため中途覚醒すると、そのまま朝まで入眠困難となった。このため患者自身が内服を再開、内服開始後4日目から再び中途覚醒しても30分で入眠できるようになった。患者の希望により内服を継続している。

考察

柴胡加竜骨牡蠣湯の原典は傷寒論である。傷寒論・太陽病中篇に「傷寒八九日、之を下し、胸満煩驚、小便不利、譫語、一身ことごとく重く、転側すべからざる者は、柴胡加竜骨牡蠣湯之を主る。」⁵⁾と記載されている。柴胡加竜骨牡蠣湯の構成生薬は柴胡5.0 g、黄芩2.5 g、半夏4.0 g、人参2.5 g、竜骨2.5 g、牡蠣2.5 g、茯苓3.0 g、桂皮3.0 g、大棗2.5 g、生姜1.0 gである。このうち柴胡は君薬、黄芩は臣薬、半夏、人参、竜骨、牡蠣は佐薬、茯苓、桂皮、大棗、生姜は使薬とされている。柴胡には疏肝解鬱、理気、清熱透表、昇発清陽の作用がある。黄芩には清熱燥湿、瀉火解毒、涼血止血、安胎の作用がある。半夏には降逆止嘔、燥湿化痰の作用がある。人参には大

不眠症

プレドニゾン (隔日内服)	40mg /5mg	35mg /5mg	30mg /5mg	25mg /5mg	20mg /5mg	17.5mg /5mg	15mg /5mg	14mg /5mg	13mg /5mg	12mg /5mg	11mg /5mg
柴胡加竜骨牡蠣湯 エキス	5.0g										5.0g
X+2年	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11(月)

図1 本例の経過

補元気，補脾益肺，生津，安神，昇提の作用がある。竜骨には平肝潜陽，熄風止癇，安心定驚，定悸，収斂固澁の作用がある。牡蠣には平肝潜陽，熄風止癇，安心定驚，定悸，収斂固澁，制酸止痛の作用がある。茯苓には利水滲湿，健脾，安神的作用がある。桂皮には温中補陽，散寒止痛の作用がある。大棗には補脾益胃，養宮安心，薬性緩和の作用がある。生姜には辛温解表，化痰燥湿，温中止嘔，解毒の作用がある⁶⁾。柴胡加竜骨牡蠣湯は肝胆の熱が心に移り，心神不安状態になり，神経過敏となっている状態が基本目標である⁷⁾。

不眠症は，睡眠の質あるいは量が不十分な状態が長時間持続しているものと定義され，不眠症は症状別に入眠障害，中途覚醒，熟眠障害，早朝覚醒の4つに分類される⁸⁾。本例の不眠症は熟眠障害が基礎にあり，これに中途覚醒とその後の入眠障害が加わっていた。

本例では柴胡加竜骨牡蠣湯の原典に記載されている煩驚，譫語などの精神症状を認めなかったが，4/5程度と充実した腹力，胸脇苦満という腹診所見を重視して柴胡加竜骨牡蠣湯を選択した。他の柴胡剤も鑑別処方として挙げられたが，腹力が大柴胡湯の証よりも弱くかつ小柴胡湯の証よりも強かったこと，また四逆散で特徴的である腹皮拘急が見られなかったことから柴胡加竜骨牡蠣湯が適切と考えた。重症筋無力症ではベンゾジアゼピン系睡眠薬は中枢性の呼吸抑制のため本邦では使用禁忌となっており³⁾，重症筋無力症患者の不眠症は漢方治療のよい適応と考えられる。

不眠症に対する漢方治療としては酸棗仁湯，帰脾湯，加味帰脾湯，抑肝散，抑肝散加陳皮半夏，柴胡加竜骨牡蠣湯，桂枝加竜骨牡蠣湯，竹茹温胆湯，三黄瀉心湯，黄連解毒湯，四逆散，柴胡桂枝乾姜湯，三物黄芩湯，人參養榮湯，平胃散などが知られてお

り⁹⁾¹⁰⁾，不眠症に対する柴胡加竜骨牡蠣湯の報告例も散見される^{11)~14)}。本例の不眠症はプレドニゾンにより誘発された可能性が考えられたが，ステロイドに伴う不眠症に対する漢方治療は検索しえた限りでは認められなかった。また，検索しえた限りでは重症筋無力症の不眠に対する漢方治療の報告は酸棗仁湯の1例報告のみであった¹⁵⁾。重症筋無力症患者の不眠症に対して柴胡加竜骨牡蠣湯が有効であったとする報告はなく，本症例は貴重と考えた。

結語

プレドニゾン加療中の重症筋無力症患者の不眠症に対して柴胡加竜骨牡蠣湯が奏効した1例を報告した。重症筋無力症ではベンゾジアゼピン系睡眠薬が禁忌であり，不眠症の治療に難渋するが，腹診所見から柴胡加竜骨牡蠣湯を選択することで安全に治療することができた。重症筋無力症患者の不眠症に対する柴胡加竜骨牡蠣湯の有効性が示唆された。

文献

- 1) 越智一秀，郡山達男，松本昌泰：重症筋無力症－病態解明と診療の進歩 病型別臨床像 成人眼筋型重症筋無力症，Clin Neurosci, 26, 976-978, 2008
- 2) 中川博幾，伊崎公徳：不眠に対する睡眠薬の選択とその評価 不眠症治療薬剤の副作用とその対策－benzodiazepine系睡眠薬を中心に－，薬局, 46, 539-542, 1995
- 3) 本村政勝，白石裕一，吉村俊朗，辻畑光宏：薬物と神経筋障害，診断と治療の進歩Ⅱ．筋肉・末梢神経に影響を及ぼす薬物3．神経・筋接合部に影響を及ぼす薬物，日本内科学会雑誌, 96, 1604-1607, 2007
- 4) 武本千恵，土井晶子，原田七穂，伊東里華，徳永みどり，太田みゆき，蔵本佳子，阿部一男：ステロイド剤投与時における不眠について，医薬ジャーナル, 36, 2849-2853, 2000
- 5) 大塚敬節：臨床応用 傷寒論解説, 279-282, 創元社，大阪, 1966
- 6) 高山宏世編著：漢方常用処方解説（新訂34版），228-229, 日本漢方振興会漢方三考塾，東京, 2005
- 7) 中田敬吾：処方解説シリーズ（26）柴胡加竜骨牡蠣湯，

- 漢方研究, 374, 54-60, 2003
- 8) 三島和夫：睡眠障害 睡眠のメカニズムとその障害, 薬局, 62, 3271-3277, 2011
- 9) 三浦於菟：漢方診療のイロハーこれから漢方導入を考えている一般医のための基本と実践ー睡眠障害, 治療, 91, 1688-1690, 2009
- 10) 西村 甲, 渡辺賢治：漢方医学講座 第15回 不眠症の漢方治療, 内科専門医会誌, 18, 92-96, 2006
- 11) 玉田耕一：ベンゾジアゼピン系薬剤の依存離脱を目的とした漢方製剤の使用経験, 日本東洋心身医学研究, 18, 28-31, 2004
- 12) 溝部宏毅, 新井 信, 盛岡頼子, 岡部竜吾：続女子医大雑話11 (148) 気管支喘息に柴朴湯ほか, 漢方の臨床, 53, 1365-1369, 2006
- 13) 溝部宏毅, 新井 信, 久米由美, 盛岡頼子, 岡部竜吾：続女子医大雑話43 (180) 過敏性腸症候群に半夏瀉心湯ほか, 漢方の臨床, 56, 1013-1016, 2009
- 14) 稲永和豊：診療メモ (その1) 不眠症を中心に, 九州神経精神医学, 49, 70-72, 2003
- 15) 佐々木石雄：重症筋無力症における睡眠障害に対し酸棗仁湯が有効であった1例, 日本東洋医学雑誌, 62別冊号, 170, 2011