臨床報告

非代償性肝硬変の難治性腹水に 茵陳蒿湯合五苓散料が奏効した一例

角藤 裕 清水 元気 山岡傳一郎

愛媛県立中央病院漢方内科, 愛媛, 〒790-0024 松山市春日町83

A Case of Refractory Ascites with Liver Cirrhosis Successfully Treated by the Combination of Inchinkoto and Goreisan (Inchinkoto-Go-Goreisan)

Hiroshi KAKUTO Genki SHIMIZU Denichiro YAMAOKA

Department of East Asian Traditional Medicine Ehime Prefectural Central Hospital, Kasuga-machi, 83 Matsuyama, Ehime 790-0024, Japan

Abstract

We report on a case of ascites with liver cirrhosis due to hepatitis B virus (HBV) that was successfully treated with a combination of inchinkoto and goreisan (inchinkoto-go-goreisan). Our patient, a 58-year-old woman had neglected her chronic B hepatitis and diabetes mellitus, and had not been treated with medication. She was admitted to our hospital because of severe jaundice and the ascites, which were noted when she consulted us for traumatic neck pain. Though we administered human albumin with diuretics, e.g. the combination of furosemide and spironolactone, the ascites did not improve. After administering a combination of inchinkoto and goreisan decoction, however, the ascites decreased rapidly within a month. In this case, we found that an inchinkoto-go-goreisan decoction was more effective than an inchinkoto decoction or a goreisan extract. This suggests that the effects of Gardenia and Rheum they are made from can be significant.

Key words : ascites, jaundice, liver cirrhosis, inchinkoto, goreisan

要旨

B型肝炎に伴う非代償性肝硬変により生じた治療抵抗性の腹水に対し茵陳蒿湯と五苓散料が奏効した一例を経験した。症例は58歳女性。B型慢性肝炎と糖尿病を無治療で放置しており、外傷に伴う頸部痛で受診した際に黄疸と腹水を指摘され入院した。フロセミドやスピロラクトンといった利尿薬の効果に乏しく、アルブミン補充でも腹水のコントロールが不良であったが、茵陳蒿湯合五苓散料を煎薬にて投与したところ1ヵ月余りの間に速やかに改善した。茵陳五苓散料（煎薬）あるいは五苓散エキスと比較し明らかに効果があったと思われる、特に山梔子や大黃の作用が重要であったと考えられた。

キーワード：腹水、黄疸、肝硬変、茵陳蒿湯、五苓散

緒言

B型慢性肝炎から肝硬変へと進行し、非代償期になると低アルブミン血症、腹水貯留、黄疸が出現するようになる。現在B型肝炎ウイルスに対しては抗ウイルス薬やPEG-IFNなど有効性に優れた治療法が開発されているが、非代償期の腹水や黄疸に対する優れた治療法は確立していない。今回、B型肝炎による非代償性肝硬変に伴う難治性腹水に対し、茵陳蒿湯合五苓散料の煎じ薬が奏効した一例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

症例

患者：58歳 女性

主訴：頸部痛、腹部膨満感

既往歴：糖尿病、B型肝炎

家族歴：特記事項無し

現病歴：X-5年頃から糖尿病とB型慢性肝炎を他院で指摘され、一時期治療を受けていたが自己判断で中断し放置されていた。X-1年11月末、自宅にて転倒して側頭部を打撲し当院を受診された。頸椎捻挫を疑われ対症療法の方針となっていたが、こ

図1 腹囲と体重の経過

入院中の腹囲と体重の推移を図に示す。茵陳蒿湯五苓散料を投与開始後、徐々に腹水と体重が減少した。

の時点で明らかな黄疸と腹水を認め、またHbA1C (JDS) 8.2%と高血糖も合併しておりX年1月4日緊急入院となった。インスリン導入およびエンテカビルを開始した。メチシリン感受性黄色ブドウ球菌(MSSA)による化膿性脊椎炎を合併していることが判明し抗生剤治療を併用した。合併する肝硬変については、入院時より水分と塩分制限をし、フロセミド60 mg/日とスピロノラクトン75 mg/日の内服併用で利尿を試みたが、低Alb血症と低Na血症が進行し改善が得られなかった。随時腹水穿刺排液を試み、またアルブミン25%50 ml×2本とフロセミド20 mg1Aの点滴を3日間投与しても改善しないため、漢方薬を考慮することとした。

西洋医学的所見：意識清明、見当識障害なし。血圧155/75 mmHg。全身に黄疸を認め、腹水著明。心音・呼吸音は異常を認めなかった。顔面及び体幹に毛細血管拡張、及び手掌紅斑を認めた。四肢浮腫なし。体重50.4 kg、腹囲86.2 cm、TP 9.0 g/dL、ALB 1.6 g/dL、T-Bil 3.2 mg/dL、D-Bil 2.4 mg/dL、AST 48 IU/L、ALT 26 IU/L、ChE 51 IU/L、γ-GT 212 IU/L、BUN 19.0 mg/dL、Cr 0.45 mg/dL、Na

120 mEq/L、K 4.0 mEq/L。

漢方医学的所見：中肉中背の女性であるが腹部は膨満し蛙腹。全身に黄疸あり顔面に細絡が目立つ。舌は歯痕なし、暗赤色、舌苔薄い。舌の静脈怒張なし。脈は沈で有力。便秘気味。

経過：黄疸と腹水の所見から、茵陳蒿湯散料(煎じ薬)を考えX年1月21日より投薬を開始した。その後患者からエキス剤への変更の要望があり1月28日より五苓散エキス(ツムラ、7.5 g/日)としたが特に変化は見られなかった。便秘を合併していることから、下剤の入った処方と考え2月4日より茵陳蒿湯合五苓散料(煎じ薬)へと変更した。その後アルブミン点滴と腹水穿刺を1度ずつ行った。これまではアルブミン投与や腹水穿刺排液の後、間もなく腹水貯留が再燃していたが、茵陳蒿湯合五苓散料を開始して以降は徐々に腹囲が減少していた。体重も右肩下がりとなり、4月18日の時点で体重43.4 kg、腹囲69 cmまで改善し、以後はプラトーの状態となり安定した(図1)。経過中のAST、ALT、総ビリルビン(T-Bil)、コリンエステラーゼ(ChE)、アルブミン(Alb)、クレアチニン(Cr)、血小板

図2 生化学検査データの推移①

総ビリルビン、ASTは入院後速やかに改善し基準値を維持できている。ALT、クレアチニン値は経過中を通して基準値内であった。アルブミンは緩やかな改善が認められたが基準値は大きく下回っていた。血小板数は変動が大きく、コリンエステラーゼは低値のままであったがわずかに改善の傾向も認められた。

(Plt)の推移を別に示す(図2, 図3)。その後5月15日の退院に際し茵陳蒿湯エキス(ツムラ, 7.5g/日)と五苓散エキス(ツムラ, 7.5g/日)併用への切り替えとなり、治療後数年経った平成27年1月現在も服薬中であるが、以後は腹水の再発を見ていない。

考察

非代償性肝硬変に伴う腹水貯留に対しては、通常ループ利尿薬やスピロノラクトンが使用されるが、大量或いは長期の利尿薬の使用は電解質異常を招きやすく、また肝性脳症などのリスクもある。また低アルブミン血症に対してはアルブミン補充を行うこともあるが、保険診療上の制約もあり医療経済的にも多用できる処置ではない。今回、漢方を併用し著しい効果を認め、治療選択肢の一つとしての有用性が示唆された結果となった。本症例では入院直後よりエンテカビルを併用されているが、エンテカビルによるHBV-DNA量の減少から肝機能の改善に至るまでは一定の期間を要すると考えられる。エンテカビルの効果について検証した研究についてもその調査期間は概ね12週から48週と比較的長期であり¹⁾²⁾,

治療開始後3ヵ月以内での腹水の急速な改善がエンテカビルの効果であるとは考えにくい。なお、図2, 図3に示すように入院後早期にASTと総ビリルビン値の改善が認められているが、これは抗生剤による感染症の治療や補液による脱水等全身状態の改善によるものと考えerるほうが自然である。腹水消失後、長期に安定していることについてはエンテカビルの効果も含めてのことであることを補足しておく。

本邦において、肝硬変に限らず腹水に対する漢方方剤といえば五苓散加減あるいはその合方が代表的であるが、その他にも分消湯³⁾や大建中湯⁴⁾、九味檳榔湯⁵⁾などで改善した経験や、肝癌合併例であるが防已椒目葶藶大黃丸料⁶⁾が有効であった例なども報告されている。本症例においても、肝硬変に伴う黄疸と腹水ということで、当初は病名漢方的な発想で茵陳五苓散料(煎薬)の処方を開始した。しかし、茵陳五苓散料(煎薬)あるいは五苓散エキスによって症状が改善しないため、便秘を伴うこととMSSA敗血症ということで裏に熱があるであろうとの推測から、清熱作用と通便作用を期待して茵陳蒿湯と五苓散料の合方としたところ著効を示したものである。

図3 生化学検査データの推移②

総ビリルビン、ASTは入院後速やかに改善し基準値を維持できている。ALT、クレアチニン値は経過中を通して基準値内であった。アルブミンは緩やかな改善が認められたが基準値は大きく下回っていた。血小板数は変動が大きく、コリンエステラーゼは低値のままであったがわずかに改善の傾向も認められた。

茵陳蒿湯は茵陳蒿、大黃、山梔子の3つの生薬で構成され、『金匱要略』黄疸病脈証并治第十五に「穀疸之爲病，寒熱不食，食即頭眩，心胸不安，久久發黃，爲穀疸。茵陳蒿湯主之。」とあり⁷⁾，黄疸に対する代表方剤として長らく用いられている。また『傷寒論』辨陽明病脈証并治第八に陽明病で裏に瘀熱があり黄疸を呈するものに使用せよとある。茵陳蒿に含まれる capillarisin は利胆作用を有する他，capillene や capillin 等複数の作用物質と協調して肝細胞 apoptosis の抑制に働くことで肝細胞保護に働くことが明らかになっている⁸⁾。ラットに茵陳蒿湯を投与して肝の線維化の抑制が認められた研究もあり⁹⁾，慢性肝障害に対する茵陳蒿湯の有効性が現代医学的にも少しずつ証明されてきている。

茵陳蒿湯合五苓散が茵陳五苓散と異なる点は大黃と山梔子を含む点であり，本症例ではこの差が有効性の差になったのではと考察する。大黃は『藥徴』に「主通利結毒也。故能治胸滿，腹滿，腹痛，及便秘，小便不利。旁治發黃，瘀血，腫脹。」とあり¹⁰⁾，中医学的に見ても①瀉熱通腸，②清熱瀉火・涼血解毒，③行瘀破積，④清化濕熱¹¹⁾とあり，その示すと

ころは概ね一致する。即ち，ただの下剤ではなく，熱を冷まし瘀血や水滯を改善し解毒作用を有する生薬といえる。本邦では慢性肝障害には柴胡剤や，気血兩虚を考慮して十全大補湯などの補剤がよく使用される傾向にあるが，肝硬変のように罹病期間が長期にわたり，また組織の線維化を伴う場合には駆瘀血剤を併用することがしばしば考慮される。大黃は前述のように通便作用に伴い瘀血を改善する効果があるため，より有効であったことが考えられる。一方，山梔子は同じく『藥徴』において「主治心煩也。旁治發黃。」とあり，また『本草備要』にまとめられた記載も心熱を冷まし煩を治す他，黄疸を改善するものとされている¹²⁾。中薬学の立場でも概ね同様に清熱作用をもつ生薬として位置づけられる。基礎研究においても，山梔子に含まれる geniposid の代謝産物である genipin もまた肝細胞の apoptosis の抑制に働くことで肝細胞保護に働くことがわかっている⁹⁾。本症例ではエンテカビルを併用しており，また肝機能やアルブミンがそれほど改善していない段階から腹水が著明に改善しており，geniposid・genipin の作用が直接的に関与しているかどうかは

不明である。一方、山梔子は genipin による腸間膜静脈硬化症の副作用を発症しうるとの報告があり¹³⁾ 処方の際には注意が必要である。

本症例は非代償性肝硬変に MSSA による敗血症、化膿性脊椎炎、糖尿病と非常に重大な疾患を合併していたわけであるが、その割に患者本人は体力があり元気な方であった。したがって、正気の虚がそれほど顕著でなく、むしろ裏熱および瘀血の存在が病態の中心であったのではないかと推測する。故に、五苓散のみ、或いは清熱作用はあるものの茵陳五苓散では不十分で、大黄と山梔子を加え十分に清熱、駆瘀血、通便をはかることで効果があったと考察した。一方、茵陳蒿湯単独でも有効であった可能性もあるが、難症痼疾を大黄と山梔子で“突き動かす”ことで五苓散の利水効果も生きてくることを期待し、今回は五苓散をそのまま残すこととした。寒熱や虚実を見極め補瀉のバランスをとることの重要性がよく経験できた一例である。なお、退院後数年以上にわたり症状の再発なく、また電解質異常などの問題もなく経過していることもまた漢方治療の素晴らしさであること申し添えておきたい。

結語

非代償性肝硬変で西洋医学的治療にて管理の困難な腹水に対し漢方治療が奏効した一例を報告した。

附記 今回使用した煎薬の構成生薬および産地

茵陳蒿湯合五苓散料：沢瀉 6 g (中国)、茯苓 4.5 g (中国)、猪苓 4.5 g (中国)、白朮 4.5 g (黒竜江省)、桂皮 3 g (ベトナム)、茵陳蒿 8 g (日本)、山梔子 3 g (中国)、大黄 2 g (中国)

茵陳五苓散料：沢瀉 6 g (中国)、猪苓 5 g (中国)、茯苓 5 g (中国)、白朮 5 g (黒竜江省)、桂皮 3 g (ベ

トナム)、茵陳蒿 6 g (日本)

利益相反 (COI) に関して開示すべきものなし。

文献

- 1) Ye XG, Su QM. Effects of entecavir and lamivudine for hepatitis B decompensated cirrhosis : meta-analysis. World J Gastroenterol 2013 Oct ; 19(39) : 6665-6678.
- 2) Liaw YF, Raptopoulou-Gigi M, Cheinquer H, et al. Efficacy and safety of entecavir versus adefovir in chronic hepatitis B patients with hepatic decompensation : a randomized, open-label study. Hepatology 2011 ; 54 : 91-100.
- 3) 大塚敬節. 症候による漢方診療の実際. 第 5 版, 南山堂, 東京 2000. 164-169.
- 4) 盛岡頼子. 大建中湯投与後に腹水の消失をみた肝硬変の 1 例. 日東医誌 1999 ; 49 : 845-849.
- 5) 松崎茂. 漢方エキス剤による治療が奏効した高度の腹水と浮腫を伴う重症アルコール性肝障害の一例—九味檳榔湯の運用を中心に—. 日東医誌 1999 ; 50 : 261-266.
- 6) 木村豪雄. 肝癌に伴う腹水に対する防己椒目葶藶大黃丸料の一使用経験. 日東医誌 2003 ; 54 : 951-956.
- 7) 日本漢方協会学術部編. 傷寒雜病論. 東洋学術出版社, 千葉 1981. 169.
- 8) 持田智. 特集・肝胆脾疾患の漢方治療とエビデンス 基礎的研究—茵陳蒿湯. 肝胆脾 2002 ; 44 : 335-339.
- 9) Inao M, Mochida S, Matsui A, et al. Japanese herbal medicine Inchin-ko-to as a therapeutic drug for liver fibrosis. J Hepatol 2004 ; 41 : 584-91.
- 10) 吉益東洞. 藥徴・続藥徴. 日本漢方医学研究所, 東京 1980. 145-150.
- 11) 神戸中医学研究会編著. 中医臨床のための中薬学. 東洋学術出版社, 千葉 2011. 178-180.
- 12) 汪昂著, 寺師睦宗訓. 臨床百味 本草備要 増訂版. 泰生堂, 東京 1996. 212-214.
- 13) 内藤裕史. 腸間膜静脈硬化症と漢方生薬・山梔子との関係. 日本医師会雑誌 2013 ; 142 : 585-591.