半夏厚朴湯が著効した脳出血既往のある 持続性吃逆の2症例

原田 佳尚

東京都立広尾病院脳神経外科, 東京, 〒150-0013 渋谷区恵比寿2-34-10

Two Cases of Persistent Hiccups with a Previous History of Cerebral Hemorrhage, Successfully Treated with Hangekobokuto Extract

Yoshinao HARADA

Department of Neurosurgery, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital, 2-34-10 Ebisu, Shibuyaku, Tokyo 150-0013, Japan

Abstract

We report our experience with two patients who had a previous history of cerebral hemorrhage and presented with persistent hiccups. Hangekobokuto was found to be effective in these patients. Case 1 was a 49-year-old man with a history of cerebral hemorrhage who experienced persistent hiccups as a result of pulmonary aspiration that occurred while he was admitted to the hospital for heat stroke. Abdominal palpation revealed epigastric resistance and tenderness. Metoclopramide and shakuyakukanzoto were administered without any amelioration of the symptoms, but the symptoms disappeared 1 hr after changing the drug regimen to hangekobokuto. Case 2 was a 64-year-old man who experienced persistent hiccups 28 days after suffering a cerebral hemorrhage. Abdominal palpation revealed epigastric resistance and tenderness and a lack of resistance at the lower abdomen. Because a regimen of metoclopramide and shakuyakukanzoto was similarly ineffective, we changed the drug regimen to hangekobokuto, and the symptoms subsequently disappeared 7 hr after administration. The symptoms did not recur in either patient following treatment. Hangekobokuto can be effective in cases of persistent hiccups is worth considering as a treatment option.

Key words : hiccups, cerebral hemorrhage, hangekobokuto, shakuyakukanzoto

要旨

脳出血の既往がある患者の持続性吃逆に対して半夏厚朴湯が奏効した2症例を経験したので報告する。症例1は49歳男性で、脳出血の既往があり、熱中症から誤嚥を契機に持続性吃逆となった。腹診所見で心下痞硬を認めた。塩酸メトクロプラミドと芍薬甘草湯を投与したが改善なく、半夏厚朴湯に変更すると1時間後に症状消失した。症例2は64歳男性で、脳出血から28日後に持続性吃逆となった。腹診所見で心下痞硬と小腹不仁を認めた。同様に塩酸メトクロプラミドと芍薬甘草湯が無効であったため、半夏厚朴湯に変更すると7時間後に症状消失した。いずれもその後再発せず経過した。持続性吃逆に対して半夏厚朴湯の有効性が期待され、投与を検討する価値があると考えられた。

キーワード : 吃逆, 脳出血, 半夏厚朴湯, 芍薬甘草湯

緒言

吃逆とは、不随意かつ間欠的な横隔膜、肋間筋の痙攣様収縮によりもたらされる一連の現象である。臨床的に問題とされるものは数分以上持続する吃逆であり、これらは次の3つに大別される¹⁾。

吃逆発作 (A hiccup bout) : 数分から48時間まで持続するもの

持続性吃逆 (Persistent hiccups) : 48時間以上1ヵ

月未満のもの

難治性吃逆 (Intractable hiccups) : 1ヵ月以上持続するもの

発生原因は心因性、器質性ともにあるが、後者については脳血管障害、脳腫瘍、狭心症、心膜炎、肺炎、胃潰瘍、抗がん剤、アルコール中毒など多岐にわたる。吃逆に付随する食欲不振、嘔吐、不眠などが患者の日常生活に影響を及ぼし問題となる。今回、

Fig. 1

DWI

T1WI

T2WI

MRA

頭部 MRI：

DWI で新規虚血性病変は認めず，MRA では主幹動脈は保たれ異常血管は認めない。

右被殻は T1WI で低信号，T2WI は辺縁に低信号を伴う高信号の癥痕化した脳出血の所見。

左被殻は T1WI，T2WI とともに低信号であった。

持続性吃逆に対して半夏厚朴湯が奏効した症例を経験したので報告する。

症例 1：49歳，男性

主 訴：意識障害

既往歴：両側被殻出血，症候性てんかんに対して当科外来通院

現病歴：2014年8月X日，自宅で倒れて動けなくなっていたところを家族が発見し救急要請された。救急隊現着時の意識レベルは Japan Coma Scale (JCS) II-30，部屋は冷房が作動しておらず，体温は40℃で熱中症による全身状態の悪化を疑われ当院に救急搬送された。血液生化学検査では BUN 28.9 mg/dl，Cre 1.7 mg/dl と脱水による軽度腎機能障害を認めた。以上の経過と所見から日本救急医学会熱中症分類²⁾におけるⅢ度の熱中症の診断で入院加療となった。

入院後経過：救急外来から補液を開始し入院後に意識レベルと脱水は改善した。第2病日から経口摂取で食事を再開した。ペースト状の食事は問題なかったが全粥で誤嚥した。

熱中症を契機とした誤嚥であるが，既往に両側基底核の脳出血病変があり，仮性球麻痺による嚥下障害が顕在化した可能性が考えられた。誤嚥した後から食事形態を当院の嚥下対応食（主食は全粥，副菜は食材自体をほぐし，刻み，柔らかく調理し，口腔内でばらつかないようあんでとじたもの）に変更した。また看護師の指導のもとで食事し，その後に誤嚥は認めなかったが，第4病日に吃逆が出現した。

半夏厚朴湯投与時現症：意識レベル JCS I-1，Glasgow Coma Scale (GCS) = E4V4M6。体温36.7℃，血圧147/96 mmHg，脈拍100/分，整。身長176 cm，体重69 kg。両上下肢 Manual Muscle Test (MMT) 5，立位保持ができ，杖歩行が可能であった。血液生化学所見は BUN 13.2 mg/dl，Cre 1.0 mg/dl で腎機能は改善しており，ほか血算も含めて異常なし。

頭部 MRI：右被殻に T1 強調画像 (T1WI) で低信号，T2 強調画像 (T2WI) は辺縁に低信号を伴う高信号の癥痕化した脳出血の所見を認めた。左被殻は T1WI，T2WI とともに低信号であった。拡散強調画像 (DWI) で新規虚血性病変は認めなかった。以上の所見は外来経過観察時と比較して著変なかった。MRA では主幹動脈は保たれており，明らかな異常血管は認めなかった (Fig. 1)。

漢方医学的所見：脈は浮実。舌は淡紅色で白苔があり，やや胖大し歯痕と舌下静脈の怒張を認めた。腹力は充実し，心下痞硬を認めた。軟便が1日に1または2回あった。

治療と経過：第4病日から出現した吃逆が自然消失しなかったため塩酸メトクロプラミド注射液（プリンペラン®）10 mg の点滴投与を試みたが1時間程度で再発した。次に芍薬甘草湯エキス7.5 g/日を内服開始した。これも同程度の効果しか認められなかった。経過中に血液生化学検査で血清 K が3.7 mEq/l から3.2 mEq/l まで低下したため偽アルドステロン症を危惧し芍薬甘草湯を中止とした。中止後血清 K は3.6 mEq/l まで速やかに改善した。第11病

Fig. 2

入院時

投与時

投与時(左前頭葉出血部)

頭部 CT (半夏厚朴湯投与時) :

左被殻出血術後、左視床出血は吸収傾向であった。

前頭葉皮質下出血は第20病日に新たに出血したもので高吸収域であった。

右側脳室前角にはドレーンが留置されている。

日に半夏厚朴湯エキス7.5 g/日を開始したところ、7日間止まらなかった吃逆が内服後1時間で消失した。内服による電解質異常は認めず、5日間で廃薬としたが、自覚症状の咽と胸の痞え感が取れ、その後も再発なく経過した。

症例2 : 64歳, 男性

主 訴 : 意識障害

既往歴 : 陳旧性ラクナ梗塞, 高血圧症

現病歴 : 2014年11月X日, 工作中に意識障害となり職場で救急要請された。救急隊現着時の意識レベルはJCS : III - 300, 血圧200/120 mmHg, 左目の瞳孔散大を認めた。当院に救急搬送され頭部 CT 検査を施行したところ, 左視床および被殻に出血を認め, さらに脳室内に出血が穿破し急性水頭症を合併した所見であった (Fig. 2)。被殻出血と脳室内穿破に対して緊急開頭血腫除去術および両側脳室ドレナージ術を施行し入院加療となった。

入院後経過 : 第2病日に吃逆が出現し, 自然消失しなかったため塩酸メトクロプラミド (プリンペラン®) 15 mg/日を内服開始した。それでも治まらない場合は芍薬甘草湯エキス2.5 gの頓用で対応することとした。その後も間欠的に出現することはあったが長期に持続することなく経過した。

第3病日に人工呼吸器からの離脱を試みたが舌根沈下と気道狭窄のため再挿管となった。第9病日に再度抜管したが有効な換気の継続は困難と判断し気管切開術を施行した。

術後脳出血は吸収傾向であったが, 第18病日に深部静脈血栓症 (DVT) を合併したためヘパリン化を開始し IVC フィルターを挿入した。APTT は DVT 発症時と比較し1.8倍程度で調整し血圧は安定していたが, 第20病日に新たに左前頭葉皮質下に脳出血を発症した。出血により水頭症が増悪したため右脳室ドレナージ術を施行した。

第28病日, 昼の経管栄養投与後から吃逆が出現した。塩酸メトクロプラミドと芍薬甘草湯でも治まらず48時間以上遷延したため持続性吃逆と診断した。

半夏厚朴湯投与時現症 : 意識レベル JCS II - 10, GCS = E3V1TM5。体温36.8℃, 血圧108/66 mmHg, 脈拍98/分, 整。身長170 cm, 体重64 kg。右上下肢 MMT2, 全介助, 経鼻胃管から栄養投与血算, 血液生化学所見に異常なし。

頭部 CT (半夏厚朴湯投与時) : 左被殻出血術後で, 左視床出血は吸収傾向であった。左前頭葉皮質下出血は比較的新しく高吸収域であった。右側脳室前角にはドレーンが留置されている (Fig. 2)。

漢方医学的所見 : 脈は浮で虚実間, 舌は暗赤色で薄い白苔があり, 軽度の歯痕を認めた。腹力中等度で, 心下痞鞭と小腹不仁を認めた。軟便と泥状便が中等量から多量にみられた。

治療と経過 : 塩酸メトクロプラミドおよび芍薬甘草湯でも治まらない持続性吃逆に対して半夏厚朴湯エキス7.5 g/日を開始した。内服開始から7時間後に吃逆は停止した。心下痞鞭は残存するも, その後

の再発なく1週間で廃薬とした。

考察

吃逆は横隔膜や肋間筋など呼吸筋の痙攣と考えられており、最近では動物実験により延髄疑核腹側外側部分の網様体を刺激すると吃逆が誘発されることから、吃逆反射の中樞が網様体内に存在すると考えられている。吃逆の反射弓は舌咽神経咽頭枝が求心路で、延髄孤束核や疑核近傍の網様体を刺激して、横隔神経や迷走神経の遠心路へ出力され、横隔膜収縮と声帯閉鎖が同期して起こると考えられている³⁾。一方で脳血管障害による吃逆の検討から、脳幹から視床に至る部位以外の病変でも吃逆が生じうるとの報告もあり、吃逆の発症機序についてはいまだ完全には解明されていない。

症例1は熱中症を契機とした誤嚥が先行した吃逆であるが、既往に両側基底核の陳旧性脳出血があり仮性球麻痺が潜在していた可能性があった。症例2は基底核と前頭葉それぞれの脳出血後に吃逆を起こしたことから、吃逆反射中樞が存在する延髄よりも高位であるが、いずれも発生原因に脳出血病変の関与が考えられた。

吃逆の一般的治療として、綿棒による口蓋垂や咽頭の刺激、冷水のうがいや飲水、息ごらえ、眼球圧迫、頸動脈洞圧迫などが経験的に行われている。また薬物療法として、西洋薬ではメトクロプラミド、クロルプロマジン、ハロペリドール、クロナゼパム、バクロフェンなどがある。芍薬甘草湯など漢方薬が有効であることもよく知られており、大塚敬節ほかの「漢方診療医典」には呉茱萸湯、橘皮竹茹湯、柿蒂湯、小承気湯が記載されている⁴⁾。

吃逆に対するいずれの薬剤の作用機序についても不明な点は多く、非薬物療法と同じく経験的に使用されているのが現状である。

芍薬甘草湯については脳疾患に関連した吃逆に対する症例報告がすでに多数存在する。なかでも宮上は⁵⁾脳血管障害後、脳腫瘍術後、脳挫傷後の難治性吃逆15例に対して芍薬甘草湯7.5g/日投与で開始後4日以降7日以内に15例中8例(53%)が消失し、10日以内に12例(80%)が完全消失、最終的に10日以降で全例消失に至ったと報告している。選択理由として証を問わずに使用できること、即効性が期待できることを挙げている。

作用機序については芍薬の有効成分である peoni-

florin が骨格筋内の Ca^{2+} の細胞流入を抑制し、甘草に含まれる glycyrrhizin が K^{+} の流出を促進する。これらが神経筋接合部のアセチルコリン受容体に作用し筋弛緩作用を発現し、横隔膜の攣縮による吃逆に効果があると考えられている⁶⁾。

まず上記報告を踏まえて芍薬甘草湯を投与したが効果不十分であった。次に漢方診療医典に記載された方剤について検討した。

橘皮竹茹湯は金匱要略に「噦逆は橘皮竹茹湯之を主る」とあり、有持桂里は本方を推奨して、吃逆であれば原因の如何を問わず、また脈と腹の様子にかかわらず、これを用いて効があるとし⁴⁾、芍薬甘草湯と同様に証を問わずに使用できる。これこそ吃逆に対する第一選択と考え試してみるべきであったが、当院で入院患者に対して煎じ薬を処方できない都合から断念した。

吃逆が持続していたとき2症例はいずれも軟便傾向であった。呉茱萸湯は裏寒による吃逆に効果があるとされ検討に値するが、手足の冷えなく、脈証も異なるため選択しなかった。瀉下剤である小承気湯は腹満があって便秘するものの吃逆に使用する処方であり適応なしと判断した。

改めて心下痞鞭に着目した。心下痞鞭が投与目標となる代表的な方剤として半夏瀉心湯が挙げられる。村松⁷⁾が半夏瀉心湯を用いて延髄外側症候群による吃逆を消失させた報告をしており、投与を考慮したが、吃逆出現時には少なからず咽頭の違和感があると考え半夏厚朴湯についても検討した。半夏厚朴湯の使用目標として心下痞鞭は一般的ではないが、心下痞の記載は散見される⁸⁾。心窩部の痞えの自覚症状である心下痞と、他覚的な心窩部の硬い抵抗感である心下痞鞭では漢方医学的所見として異なるが、和田東郭は「蕉窓方意解」で「按ズルニ此方中脘痞満手ヲ以テ按スルニ心下鞭満上ミ胸中ニ迫リ氣舒暢セズ鬱悶多慮ノ症ニ用ユベシ(中略)唯心下閉塞スルニ因テ胸中心下ニ飲ヲ畜ヘ或ハ嘔逆惡心ヲナシ或ハ痰涎壅盛氣急或咽中常ニ炙臍ノ如キモノアル様ニ覺ヘテ咯スレドモ出ズ嚥メドモ下ラザル様ニ覺ユル等ノ症アリ是皆心下痞鞭ヨリ発スルノ症ナリ」と述べている。半夏厚朴湯の使用目標について腹診所見の重要性に触れ、中脘痞満(上腹部の痞えと膨満感)があり、腹診では心下鞭満を認め、鬱鬱と悶え、思い悩むことが多い者に用いる。心下部が閉塞するこ

とで、胸中から心下部に水飲を蓄え、悪心嘔吐し、喀痰が盛んに出て息切れし、咽の中に常に炙った肉片のようなものがあるように感じ、吐き出そうにも出ず、飲み込んでも下らないという症状が起こる。これらは皆、心下痞鞭をもとに発する症状であるという⁹⁾¹⁰⁾。これより心下痞鞭は半夏厚朴湯の参考所見として考慮され得ると考えた。

半夏厚朴湯の原典は金匱要略婦人雜病に「婦人、咽中炙癰有るが如きは、半夏厚朴湯之を主る」とある。浅田宗伯は勿誤藥室方函口訣において「気剤の権輿であり、梅核気だけでなく、諸気疾に活用してよい。金匱要略、備急千金要方の説にしばられて婦人のみに用いるのは誤りである」としている。

構成生薬は半夏、厚朴、茯苓、蘇葉、生姜の5種類の組み合わせで、半夏と茯苓は胃内停水を去り、気をめぐらし、厚朴は筋の緊張、痙攣を緩解し、腹満を治し、よく気分のうっ滞を疎通して半夏の働きを助けるとされる。

漢方診療医典の吃逆の処方解説に「厚朴には筋肉の痙攣や緊張を治する効果があること」と記され⁴⁾、薬理学的にも厚朴には含有成分の magnocurarine にクラーレ様筋弛緩作用、抗痙攣作用、magnolol および honokiol には鎮静、運動抑制、中枢性筋弛緩作用、抗胃潰瘍作用、抗菌作用、 β -eudesmol には神経筋接合部遮断作用などがあるとされる¹⁰⁾¹¹⁾。

吃逆は噦ともいわれ、気逆の症状のひとつである。吃逆という声帯閉鎖と横隔膜収縮が同期して起こる現象を症状として咽中炙癰、心下痞または心下痞鞭と捉え、半夏厚朴湯が随証治療に適った方剤であると考えた。以上から半夏厚朴湯を選択したところ速やかに効果が見られ、症状消失に寄与したものと考えられた。

結論

脳出血の既往がある患者の持続性吃逆に対して半夏厚朴湯が奏効した2症例を経験した。持続性吃逆に対して半夏厚朴湯が治療の選択肢の一つとなる可能性が示された。

附記 本報告で使用した芍薬甘草湯および半夏厚朴湯はすべてツムラ社の医療用漢方エキス製剤を用いた。

利益相反 (COI) に関して開示すべきものなし。

文献

- 1) 竹本毅. シャっくり (吃逆) の診断と治療. 総合臨床 2009; 58: 1618-1620.
- 2) 日本救急医学会 熱中症に関する委員会. 熱中症の実態調査—日本救急医学会 Heartstroke STUDY 2012最終報告—. 日本救急医学会雑誌 2014; 25: 846-862.
- 3) 有島英孝, 菊田健一郎. 難知性シャっくり (吃逆) を生じた延髄背側の播種性転移性脳腫瘍. 臨床神経学 2011; 51: 279-280.
- 4) 大塚敬節, 矢数道明, 清水藤太郎. 漢方診療医典. 第6版, 南山堂, 東京 2001. 121-122.
- 5) 宮上光祐. 脳神経外科領域における外来漢方, 吃逆の漢方治療. Modern Physician 2008; 28: 275-279.
- 6) 木村正康. 芍薬甘草湯による骨格筋の弛緩作用. 漢方医学 2011; 35: 154-155.
- 7) 村松慎一. 半夏瀉心湯投与後, 吃逆が消失した延髄外側症候群の1例. 日東医誌 1993; 44: 37-41.
- 8) 高山宏世. 腹証図解漢方常用処方解説. 第28版, 三考塾, 東京 2001. 204-205.
- 9) 和田東郭. 蕉窓方意解. 近世漢方医学書集成16, 名著出版, 東京 1979. 134-137.
- 10) 稲木一元. 臨床医のための漢方薬概論. 第1版, 南山堂, 東京 2014. 583-588.
- 11) 竹谷孝一, 鳥居塚和生. パートナー生薬学. 第2版, 南江堂, 東京 2012. 140-141.