鉄剤の消化管副作用により治療困難であった鉄欠乏性貧血に漢方治療が奏効した一例

津田篤太郎^a 渡辺 浩二^b 矢数 芳英^c

a 聖路加国際病院リウマチ膠原病センター, 東京, 〒104-8560 中央区明石町9-1

b 渡辺産婦人科医院, 埼玉, 〒355-0221 比企郡嵐山町菅谷249-98

c 東京医科大学病院麻酔科, 東京, 〒160-0023 新宿区西新宿6-7-1

Kampo Treatment for Intractable Iron-Deficiency Anemia Due to Gastrointestinal Side Effects of Oral Iron Supplement

Tokutaro TSUDA^a Koji WATANABE^b Yoshihide YAKAZU^c

a Immuno-Rheumatology Centre, St. Luke's International Hospital, 9-1 Akashi-cho, Chuo-ku, Tokyo 104-8560, Japan

b Watanabe OB-GY clinic, 249-98 Sugaya, Ranzan-machi, Hiki-gun, Saitama 355-0221, Japan

c Department of Anesthesiology, Tokyo Medical University, 6-7-1 Nishishinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 160-0023, Japan

Abstract

Iron deficiency anemia is the most frequently experienced anemia in common daily practice. It is often difficult to treat due to gastrointestinal side effects of iron drugs. We report a difficult case of iron-deficiency anemia with intolerance to oral iron supplementation, which was resolved by concomitant use of Kampo.

Thirty-five-year-old woman visited us because of menoxenia continuing since she was 17 years old. Although tokishakuyakusan with kakobushimatsu (processed aconite root powder) had been administered, remarkable anemia such a low hemoglobin (Hb) level (7.8 g/dL) was observed. After we added an oral iron agent for 5 months, the hemoglobin level increased to 12.8 g/dL, and epigastric discomfort appeared. Therefore, we discontinued iron agent and switched to Kampo monotherapy, but anemia gradually worsened again. Following intravenous iron infusions could not improve the iron deficiency state.

Then we administered ryokeijutsukanto with kojimatsu (ginseng powder) and lower dose of oral iron agent than before, with reference to sinshato described in "Sokeitei Ijishogen" written by Nan'yo Hara. After administration, Hb and serum ferritin level improved from 11.6 g/dL and 4.0 ng/mL to 12.3 g/dL and 32.0 ng/mL, respectively. After that, the iron metabolism marker kept stable, although the oral iron agent had been further reduced.

The main indications of sinshato are palpitation, shortness of breath, dizziness and edema according to the original text. These symptoms can be interpreted as ones related to anemia. In our case, it was suggested that prescription composition of sinshato promoted iron absorption and improved anemia.

Key words : gastrointestinal side effects of iron drugs, iron-deficiency anemia, sinshato, tokishakuyakusan

要旨

鉄剤の消化管副作用に対して漢方治療が効果的であった一例を経験したので報告する。症例は35歳女性。17歳時より月経不順が続くため当科を受診した。当帰芍薬散加附子を投与したが、ヘモグロビン7.8 g/dlと著しい貧血を認めたため経口鉄剤を併用した。5ヵ月間併用して12.8 g/dlに改善したが、食思不振が出現し鉄剤を中止した。その後、貧血は再び増悪、静注鉄剤も使用したが鉄欠乏状態の改善に至らず、原南陽「叢桂亭医事小言」記載の鍼砂湯を参考にして、苓桂朮甘湯加紅参末に鉄剤を減量して投与した。投与前後でヘモグロビン11.6→12.3 g/dl、フェリチン4.0→32.0 ng/mlと改善し、その後、鉄代謝マーカーは安定的に推移している。鍼砂湯は動悸・息切れ・めまい・浮腫を主な適応とし、いずれの症状も貧血による諸症状と解釈できる。当症例では鍼砂湯の処方構成が鉄分の吸収を促し貧血を改善させた可能性が示唆された。

キーワード : 鉄剤の消化管副作用, 鉄欠乏性貧血, 鍼砂湯, 当帰芍薬散

序論

鉄欠乏性貧血は一般的な日常診療で最も頻繁に経験される貧血である。わが国では20歳～40歳代女性のうち、ヘモグロビン値 (Hgb) 12 g/dl 未満の割合が18.8%、血清鉄 (Fe) 40 µg/ml 未満の割合が20.8%におよび¹⁾、全女性のほぼ5人に一人が鉄欠乏性貧血の状態にある。

鉄欠乏症の治療の第一選択は経口鉄剤であるが、嘔気や下痢など消化管への副作用が多くみられる。その頻度は、製剤によって違いがあり、また統計によっても異なる。薬剤の添付文書では大体数パーセント程度であるが、40%以上に出現するとしている統計²⁾もある。

一般的な副作用対策としては、経口鉄剤の食後投与や、制吐剤などとの併用が考慮されるが、鉄剤服用を続けることが難しいケースは少なくない。したがって、静注製剤が検討されるが、その都度、静脈ラインの確保が必要となり煩雑である。一方、漢方医学では、鉄分を含む処方として鍼砂湯が知られている。鍼砂湯は原南陽 (1753–1820) が創製した処方で、茯苓・桂枝・朮・甘草の苓桂朮甘湯の構成に、人参・牡蛎・鍼砂 (鉄粉) を加えたものである。経口鉄剤の消化管副作用に対し、鍼砂湯を参考にして漢方治療を試みたところ、効果的であった一例を経験したため報告する。

症例

症例は35歳女性。主訴は月経不順である。既往歴・家族歴に特記すべき事項は無い。現病歴は17歳時より月経周期が不順で、月経量も時に多い月がある。来院前直近の2回の月経は、10日目より4日間、80日前より5日間で、いずれも凝血塊を伴い量が多かった。毎年、婦人科検診に通っているが、器質的異常を指摘されたことは無く、無治療で経過を観察されている。

その他の自覚症状としては、手足の冷え、立ちくらみ、乗り物酔いしやすい、という症状があり、便通はやや便秘傾向 (2日に一回の排便) で時々緩下剤を服用している。食欲・排尿には異常は無く、頭痛・めまい・火照り感・口渴などの症状は無い。

舌候は淡白でやや胖大、脈候は沈・微、腹候は軽度の両側胸脇苦満を認め、臍上悸・右臍傍圧痛・軽度の下肢浮腫を認めた。水滯・瘀血に冷えを伴っているため、当帰芍薬散エキス7.5 g/日 (分3食前)

および加工附子末1.5 g/日 (分3食前) を処方した。

初診より3ヵ月後のX年6月、軽度の息切れ・倦怠感の訴えがあり、採血を施行したところ、Hgb 7.8 g/dl, MCV77.5 fl, Fe14 µg/dl と鉄欠乏性小球性貧血の所見であった。そこでクエン酸第I鉄50 mg 錠を1錠/日で処方した。同年11月、Hgb は12.8 g/dl, Fe94 µg/dl に回復し、貯蔵鉄の指標であるフェリチン値も25 ng/ml と保たれていたため、鉄剤を中止し、貝類やレバーペーストなど鉄分を多く含む食品を摂るよう指導した。

しかし、鉄剤服用中より軽度の胃部膨満感・食思不振が出現、X+1年1月、のぼせ感も出現した。舌候は淡白で湿っており、脈候は沈・微。腹候は両側胸脇苦満・心下痞・臍上悸・両側臍傍圧痛を認め、瘀血・気逆・水滯に脾気虚を伴っていると判断し、漢方処方を加味逍遙散エキス7.5 g/日、補中益気湯エキス7.5 g/日をそれぞれ隔日で交互に処方とした。

X+1年5月、Hgb10.2 g/dl, Fe13 µg/dl, フェリチン値4.0 ng/ml と低下したため、シデフェロン100 mg 静注を行ったが、鉄代謝指標は回復せず、X+2年3月に再度シデフェロン50 mg を静注したがほとんどで無効であった (Figure 1)。

そこで、X+2年9月、鍼砂湯の処方構成を念頭に、漢方処方を苓桂朮甘湯エキス7.5 g/日 (分3食前)、および紅参末1.5 g/日 (分3食前) に変更し、クエン酸第I鉄 (50 mg 錠) を隔日で一錠食後に投与した。胃部膨満感や食思不振を感じることなく服用が可能で、2ヵ月後の鉄代謝指標は著しく改善した (Table 1)。その後、X+2年12月よりクエン酸第I鉄50 mg を週二回投与に減量しているが、指標は良好な値を保っており、のぼせ感の症状も軽快した。

考察

鉄剤の消化管への副作用については、鉄剤が腸管内腔や粘膜内で酸化した際に放出される活性酸素種 (ハイドロキシラジカル) が組織を障害し、嘔気や下痢などの症状を惹起するとされる³⁾。鉄剤を腸溶錠にしておけば上腹部不快感が軽減することが期待されるが、鉄剤は酸化してイオン化しない限り吸収されないため、腸溶錠にした場合は吸収効率が下がる可能性がある。

当帰芍薬散は従来の研究⁴⁾で、活性酸素種を還元する作用が知られており、鉄剤による消化管副作用

Figure 1 症例の経過

Table 1 苓桂朮甘湯加紅参末投与前後の鉄代謝マーカー値

検査項目	苓桂朮甘湯加紅参末 投与前	苓桂朮甘湯加紅参末 投与 2 か月後
血清鉄 (μg/dl)	42	67
UIBC (μg/dl)	393	268
ヘモグロビン (g/dl)	11.6	12.3
MCV (fl)	85.7	90.5
フェリチン (ng/ml)	4.0	32.0

を改善していた可能性があるが、後に使用した苓桂朮甘湯加紅参末では鉄剤の隔日投与、あるいは週二回投与というわずかな量で鉄代謝を改善させており、鉄の吸収効率を高めている可能性が考えられる。

鍼砂湯の原典「叢桂亭医事小言・卷之七」によれば、「虚悸短気、眩暈虚煩、並びに黄胖を理する方」と適応が述べられている⁵⁾。現代医学的に考えれば、動悸や息切れ、立ち眩みや不快感などは貧血の症状と捉えることができ、黄胖すなわち浮腫については、貧血による高拍出性心不全であるとみなされうる。しかし、血色素が鉄分をもとに合成され、鉄分が不足すると貧血になるという知識がなかった時代に、

鍼砂を使用した処方が考案された理由は何であったか。

多紀元堅「薬治通義」(1839)によれば⁶⁾、「心神守を失えば、龍骨・牡蠣、以て之を収固す。諸逆上衝すれば、朱砂・鐵粉、以て之を墜圧す。」(卷八・鎮法治法)とある。すなわち、気の逆上を強力に抑えるため、鉱物系の生薬が選用されたことがわかる。しかし、「薬治通義」では李時珍「本草綱目」(1596)の記載を引用して「多服すべからず。恐らく心胃を傷る」と警告している。当時から鉄剤の消化管副作用は知られており、そのために人参や茯苓など脾胃の虚を補う生薬が鍼砂湯に配されていると

考えられる。

本症例では、最初は当帰芍薬散加附子と鉄剤を併用し、後に苓桂朮甘湯加紅参末に減量した鉄剤を併用した。前半では見られていた消化管症状は後半では消失しており、鍼砂湯の処方構成を参考にしたエキス剤の運用が、本来の適応である気逆による症状を改善させただけでなく、鉄吸収の効率も高めている可能性が示唆される。

附記 当帰芍薬散・補中益気湯・加味逍遙散・苓桂朮甘湯・紅参末は株式会社ツムラの医療用エキス顆粒（それぞれ TJ-23, TJ-41, TJ-24, TJ-39, TJ-3020）を用いた。加工附子末は、加工ブシ末「三和生薬」®（S-01）を用いた。

本論文に関連し、開示すべき利益相反（COI）状態にある企業・組織や団体

津田篤太郎：講演料等（株式会社ツムラ）

引用文献

- 1) 厚生労働省ホームページ. 平成26年国民健康・栄養調査報告. <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/h26-houkoku.html>, (参照2017-12-16).
- 2) Palacios S. The management of iron deficiency in menometrorrhagia. *Gynecological Endocrinology* 2011; 27: 1126-1130.
- 3) Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, et al. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197.
- 4) Ueda Y, Komatsu M, Hiramatsu M. Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine, Toki-Shakuyaku-San (TJ-23). *Neurosciences* 1995; 21: 75-79.
- 5) 原南陽. 叢桂亭医事小言 卷之七藏方. 近世漢方医学書集成19, 大塚敬節, 矢数道明 (責任編集), 名著出版, 東京 1979. 327-328 (7表—7裏).
- 6) 多紀元堅. 薬治通義 卷第八. 近世漢方医学書集成111, 大塚敬節, 矢数道明 (責任編集), 名著出版, 東京 1983. 313-314 (19表—19裏).