加味帰脾湯，芎帰膠艾湯が有効であった 小児不応性血球減少症の一例

野上 達也^{ac} 渡り 英俊^a 藤本 誠^{ac}
金原 嘉之^a 北原 英幸^a 三澤 広貴^a
柴原 直利^b 嶋田 豊^a

a 富山大学大学院医学薬学研究部和漢診療学講座，富山，〒930-0194 富山市杉谷2630

b 富山大学和漢医薬学総合研究所漢方診断学分野，富山，〒930-0194 富山市杉谷2630

c 新潟厚生連上越総合病院内科和漢外来，新潟，〒943-0172 上越市大道福田616

A Case Report of Successful Treatment with Kamikihito and Kyukikyogaito for Refractory Cytopenia of Childhood

Tatsuya NOGAMI^{ac} Hidetoshi WATARI^a Makoto FUJIMOTO^{ac}
Yoshiyuki KANEHARA^a Hideyuki KITAHARA^a Hiroki MISAWA^a
Naotoshi SHIBAHARA^b Yutaka SHIMADA^a

a Department of Japanese Oriental Medicine, Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

b Department of Kampo Diagnostics, Institute of Natural Medicine, University of Toyama, 2630 Sugitani, Toyama 930-0194, Japan

c Department of Japanese Oriental Medicine, Internal Medicine, Joetsu General Hospital, 616 Daidoufukuda, Niigata 943-0192, Japan

Abstract

An eight-year-old girl was referred and admitted to our hospital with the chief complaint of purpura on her lower legs. Blood tests revealed pancytopenia, and bone marrow findings showed marrow hypoplasia. Refractory cytopenia of childhood (RCC) was diagnosed based on the central diagnostic system of the Myelodysplastic Syndrome Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. Immunosuppressive therapy was performed with the administration of rabbit antithymocyte globulin, methylprednisolone and cyclosporin A, but it was not effective. Eight months after admission to our hospital, Kampo treatment was started based on traditional Kampo diagnosis. After treatment with oral administration of kamikihito and kyukikyogaito, her pancytopenia gradually improved. Erythrocyte transfusion was discontinued after 2 months, and concentrated platelet transfusion also became unnecessary after 3 months. As a result of improvement in pancytopenia, her white blood cell count, hemoglobin value, and platelet count reached almost normal levels after 16 months. The scheduled bone marrow transplantation was canceled. The action mechanisms of kamikihito and kyukikyogaito for RCC are not clear, and their effective rates are also unknown. However, Kampo treatments are less invasive, inexpensive, and have few side effects. We believe that Kampo medicine is a therapeutic method that should be actively attempted in cases of RCC with poor response to standard treatment.

Key words : refractory cytopenia of childhood, kamikihito, kyukikyogaito, pancytopenia, Kampo medicine

要旨

症例は8歳の女児。末梢血にて汎血球減少を認め、日本小児血液学会の中央診断システムにて小児不応性血球減少症（refractory cytopenia of childhood ; RCC）と診断された。標準的な免疫抑制療法が行われたが無効であり、頻回の赤血球輸血および血小板輸血を必要とするため骨髄移植が予定された。当院小児科入院8ヵ月後に漢方治療が開始され、加味帰脾湯エキスと芎帰膠艾湯エキスの投与により徐々に汎血球減少症は改善し、2ヵ月後には赤血球輸血を中止し、3ヵ月後に血小板輸血も不要となった。その後も順調に汎血球減少は改善し、16ヵ月後にはほぼ正常化し、骨髄移植は中止された。加味帰脾湯，芎帰膠艾湯のRCCに対する作用機序は明らかでなく、その有効性も未知である。しかし、漢方治療は低侵襲性で安価であり、副作用も少ないことから、標準治療への反応が悪いRCCに対して積極的に試みるべき治療法であると考えられる。

キーワード：小児不応性血球減少症，加味帰脾湯，芎帰膠艾湯，汎血球減少症，漢方治療

緒言

小児不応性血球減少症（refractory cytopenia of childhood; RCC）は比較的新しい疾患概念であり，骨髓芽球5%未満，末梢血芽球2%未満で持続的な汎血球減少症を来す骨髓異形成症候群の一つに分類される疾患である¹⁾。一般に抗胸腺細胞グロブリン（antithymocyte globulin: ATG），メチルプレドニゾン（methylprednisolone: mPSL），シクロスポリン（cyclosporin A: CsA）による免疫抑制療法が行われ，重症例は骨髓移植の適応ともなる²⁾³⁾。一方，加味帰脾湯と芎帰膠艾湯は本邦で古来より貧血や出血性疾患の治療に用いられてきた漢方方剤で，今日ではエキス製剤も薬価収載されており，保険診療の場で幅広く用いられている。今回，加味帰脾湯エキスと芎帰膠艾湯エキスの投与により汎血球減少症が改善したRCCの症例を経験したので報告する。

症 例：8歳，女児。

主 訴：倦怠感，鼻出血，四肢の紫斑。

現病歴：X年4月に鼻出血，四肢の紫斑を発症し，当院小児科に紹介受診となった。初診時の血液検査で汎血球減少症を認め，骨髓生検では骨髓低形成の所見を認めた。日本小児血液学会の再生不良性貧血・骨髓異形成症候群中央診断の結果，骨髓異形成症候群小児不応性血球減少症と診断とされた。遺伝子検査では46XXで遺伝子変異を認めなかった。Niemeyerらの推奨に従い標準的な免疫抑制療法としてATG（Thymoglobulin®; Sanofi K. K., Tokyo, Japan）3mg/kg/日を5日間，mPSL 2mg/kg/日を7日間投与後漸減中止，およびCsA 5-7.5mg/kg/日の投与が行われた²⁾。しかしながら，治療反応性は乏しく頻回の赤血球と濃厚血小板輸血を要した。6ヵ月の経過観察の結果，免疫抑制療法は無効と判断され，X+1年6月に骨髓移植が予定された。X年12月，漢方治療の併用を希望して当科を受診した。

当科初診時現症：身長123cm，体重23.6kg，血圧80/60mmHg，脈拍83/min，体温36.7℃，血算はWBC 1470/ μ l（Neut 39.4%，Eos 1.4%，Baso 0.0%，Lymph 47.6%，Mono 11.6%），RBC 190万/ μ l，Hb 6.1g/dl，Ht 17.2%，PLT 1.1万/ μ l，網状赤血球3.7万/ μ l。

漢方医学的所見：顔色は不良でありやや黄色味を帯びた顔貌をしていた。全体的に華奢な印象を受け，長期入院中であることもあり活気に乏しく抑うつ的にみえた。脈候はやや浮，虚実中間，やや弦。腹候は腹力中等度，右胸脇苦満，臍上悸を認めた。舌候は淡白紅色で微白苔を認めた。

臨床経過：初診時に加味帰脾湯エキス5gを開始し，X+1年2月より芎帰膠艾湯エキス6gを併用した。当初は変化に乏しかったが，7週後より白血球数が増加傾向となり，以後は2000/ μ l以上を維持できるようになった（図1）。次いで赤血球数，ヘモグロビン値の低下が緩やかになり，徐々に血小板の減少速度が低下した。汎血球減少症は徐々に改善し，X+1年2月より赤血球輸血，3月より濃厚血小板輸血は共に不要となった。このため予定されていた骨髓移植は延期となった。X+1年11月にはWBC 5640/ μ l（Neut 55.0%，Eos 4.4%，Baso 0.4%，Lymph 33.5%，Mono 6.7%），RBC 423万/ μ l，Hb 13.7g/dl，Ht 39.9%，PLT 8.6万/ μ l，網状赤血球6.3万/ μ lと改善し，X+2年5月にはPLT 12.3万/ μ lと血小板もほぼ正常化し，以後，加味帰脾湯エキスと芎帰膠艾湯エキスを継続し良好に経過している。骨髓移植は中止となった。治療薬，赤血球輸血，血小板輸血およびヘモグロビン値，末梢血血小板数，末梢血網状赤血球数の推移を示す（図2）。

考察

本症例においては，免疫抑制療法が漢方治療開始8ヵ月前に行われていることから，汎血球減少症の改善は免疫抑制療法の効果であり，加味帰脾湯，芎帰膠艾湯の投与時期が偶然に回復時期と重なっただけという可能性は否定できない。稀に免疫抑制療法の効果が6ヵ月を過ぎて現れてくる例があることも知られている。しかしながら，漢方治療の開始時期と汎血球減少症の改善の時期との関係から，我々は加味帰脾湯，芎帰膠艾湯が有効であったと考えた。

RCCに対する漢方治療の報告は本疾患の概念の確立が比較的新しいためか，我々が検索した範囲では認められなかったが，RCCと臨床的に異同が問題となる再生不良性貧血についての症例報告は比較的多くみられる。小児例に限っても六君子湯の有効

図1 臨床経過1 白血球数の推移

加味帰脾湯、芍婦膠艾湯を開始後、速やかに白血球数は改善した。

ATG：抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin), mPSL：メチルプレドニゾロン (methylprednisolone), CsA：シクロスポリン (cyclosporine A), WBC：白血球数 ($\times 10^2/\mu\text{l}$)

図2 臨床経過2 ヘモグロビン値、血小板数、網状赤血球数の推移

加味帰脾湯、芍婦膠艾湯を開始後、2ヵ月後からヘモグロビン値は上昇傾向となり、3ヵ月後から上昇傾向となった。

ATG：抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin), mPSL：メチルプレドニゾロン (methylprednisolone), CsA：シクロスポリン (cyclosporine A), RBC：赤血球製剤, PC：血小板製剤, Hb：ヘモグロビン値 (g/dl), PLT：血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$), RET：網状赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)

例2例⁴⁾⁵⁾人參養榮湯有効例1例⁶⁾十全大補湯と小柴胡湯併用の有効例1例⁷⁾の報告があり、さらに本症例で用いた加味帰脾湯の有効例も2例報告されている⁸⁾⁹⁾。

加味帰脾湯は内科摘要の薛氏医案を原典とする帰脾湯に柴胡と山梔子を加えた処方である¹⁰⁾。薛氏医案には「帰脾湯思慮脾ヲ傷リ、血ヲ摂スルコト能ハズシテ血妄リニ行クコトヲ致シ、或ハ健忘怔忡、驚悸盗汗シ、或ハ心脾痛ミヲ作シ、嗜臥シテ食少ナク、大便調ハズ、或ハ肢体重ク痛ミ、月経調ハズ、赤白ノ帶下アリ、或ハ思慮脾ヲ傷リテ瘧痢ヲ患フヲ治ス」とあり、その後「加味帰脾湯、即チ前方二柴胡、山梔子ヲ加フ」と収載されている¹⁰⁾。大塚敬節らの「漢方診療の実際」には「此の方は心悸亢進、健忘、不眠、出血等を目標として用ひる。元来虚弱體質の者、或は病後の衰弱せる時などに、過度に精神を勞し、その結果右の如き症状を發する場合によい。患者は顔面蒼白、總べて貧血の状を呈し、脈も弱く、腹も軟弱で一般に元氣が甚だしく衰えたものに用ひてよく奏効する。」と記載されており¹¹⁾、血液疾患の項目では貧血、白血病、バンチ氏病の治療薬として帰脾湯が挙げられている。このようなことから、加味帰脾湯は血液疾患に幅広く用いられており、特発性血小板減少性紫斑病^{12)~14)}、骨髓異形成症候群¹⁵⁾¹⁶⁾、全身性エリテマトーデス¹⁷⁾、化学療法による骨髓抑制¹⁸⁾、パルボウイルス感染症後の血小板減少症¹⁹⁾、鉄欠乏性貧血²⁰⁾などに対する有効性が報告されている。

一方、芎歸膠艾湯は金匱要略を原典とする処方であり、「師の曰く、婦人漏下の者有り、半産の後、因って続いて下血、都て絶えざる者有り、妊娠下血する者有り。仮令ば、妊娠し腹中痛むを胞阻と為す。膠艾湯之を主る。」と記載されている²¹⁾。本処方は大塚敬節らの「漢方診療の実際」には「此方は諸出血續いて、貧血の状を呈するものを目標として種々の場合に用ひられる。」と記載されており²²⁾、貧血、紫斑病に用いるとされている¹¹⁾。近年の報告では血液疾患に対する有効例の報告は我々が検索した範囲ではみられず、出血性疾患における出血症状の軽減が得られた再発性の結膜下出血、色素性絨毛結節性滑膜炎の有効例が報告されている²³⁾²⁴⁾。

本症例においては加味帰脾湯エキスと芎歸膠艾湯エキスを併用したため、汎血球減少症の改善にどち

らの方剤が有効であったかについては明らかではないが、臨床経過からいずれも有効であり、併用することにより相乗的な効果があった可能性が考えられる。

漢方医学的に本症例は気虚、血虚の著しい病態であり、人參養榮湯や十全大補湯を考慮すべき病態であった可能性もある。実際に再生不良性貧血に対しては前述したように両方剤の有効例がそれぞれ報告されている⁶⁾⁷⁾。本症例では患者の精神症状に注目し、加味帰脾湯を選択した。加味帰脾湯は医方集解に「思慮過度ニシテ心脾ヲ勞傷シ」とあるように五臓の心と脾への作用が強いとされる方剤である²⁵⁾。人參養榮湯や十全大補湯に比較して抑うつ、不安、不眠などの精神症状が目立つ症例によいとされ、本症例では長期入院のためもあつてか小児特有の明るさや快活さが乏しく、抑うつ的に見えたことが加味帰脾湯を選択した理由である。主観的な印象ではあるが、本症例は汎血球減少症が改善する前に加味帰脾湯の投与により表情が明るくなり、診療中に笑顔が見られるようになったと感じられた。

加味帰脾湯、芎歸膠艾湯のRCCに対する薬理作用についてはRCCの発症機序が解明されていないこともあり不明だが、加味帰脾湯、芎歸膠艾湯を構成するいくつかの生薬では動物実験で造血作用が報告されている。まず両方剤に含まれる当帰は5-fluorouracilを用いた骨髓抑制モデルマウスにおいてエリスロポエチンを介さずインターフェロン γ を抑制するなど、サイトカインを介して未成熟赤血球を増加させる作用があることが知られており²⁶⁾、これが貧血の改善効果の機序の一つである可能性がある。また加味帰脾湯の構成生薬である黄耆や人參についても造血作用が検討されており、黄耆は造血微小環境を改善して骨髓造血を促進すること²⁷⁾、人參は骨髓造血を増強し、5-fluorouracilを用いた骨髓抑制モデルマウスにおいて骨髓再構築を促進することが示されている²⁸⁾。さらに芎歸膠艾湯の構成生薬である芍薬と地黄は血中のエリスロポエチン濃度をあげ、ヘモグロビン合成の初期に関わる肝臓でのアミノレブリン酸脱水物の活性を増加させることが報告されている²⁹⁾。本症例では上記のような個々の生薬の持つ造血作用が総合的に効果を發揮して汎血球減少症が改善したと推測されるが、加味帰脾湯、芎歸膠艾湯ともに方剤単位での造血作用に関する効果の検討

はほとんど行われておらず、今後研究すべき課題と考える。

また RCC の標準的な治療として ATG, mPSL, CsA を用いた免疫抑制療法が行われるが, ATG は T 細胞表面抗原に強い親和性を有し T 細胞の障害作用を持っており³⁰⁾, シクロスポリンは主にヘルパー T 細胞に作用しカルシニューリン活性を阻害することでインターロイキン-2 などのサイトカイン産生を抑制する³¹⁾。T 細胞の機能を調整することが RCC の治療に有用であることが分かるが, 加味帰脾湯の構成生薬の一つである柴胡の主要成分 sakosapinin-d が PKC θ , JNK, および NF- κ B を介して T 細胞活性化を阻害することが報告されており³²⁾, これが本症例において加味帰脾湯が有効であった機序の一つである可能性がある。さらに, マウスにおいて加味帰脾湯の経口投与が羊赤血球に対する抗体産生を促進したとの報告や³³⁾, 加味帰脾湯の経口投与により慢性特発性血小板減少症患者の抗血小板抗体の減少を認めたとの報告もあり¹⁴⁾, 加味帰脾湯が RCC 患者においても何らかの免疫調整作用を有している可能性は高い。こちらも今後さらに研究すべき課題であると考ええる。

加味帰脾湯, 芎帰膠艾湯の RCC に対する作用機序は明らかでなく, その有効率も不明である。しかし, 漢方治療は低侵襲的で安価な治療であり副作用も多くないことから, 標準的治療に対する反応性が不良な症例においては積極的に試みてよい治療方法と考える。今後さらに症例を蓄積し, より信頼度の高い検討を行っていく必要がある。

付記 本症例において加味帰脾湯はツムラ加味帰脾湯エキス顆粒, 芎帰膠艾湯はツムラ芎帰膠艾湯エキス顆粒をそれぞれ用いた。

本論文の要旨は第68回日本東洋医学会学術総会(名古屋, 2017年6月2日-6月4日)で報告した。

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

講演料等: 野上達也, 柴原直利(株式会社ツムラ)

研究費・助成金などの総額: 野上達也(一般財団法人日本漢方医学教育振興財団), 柴原直利(平成27年度及び平成28年度和漢薬バイオテクノロジー委託研究, 富山県)

奨学(奨励)寄附などの総額: 野上達也, 渡り英俊, 藤本誠, 金原嘉之, 北原英幸, 三澤広貴, 柴原直利, 嶋田豊(株式会社ツムラ)

文献

- 1) Mufti GJ, Bennett JM, Goasguen J, et al. Diagnosis and classification of myelodysplastic syndrome: International Working Group on Morphology of myelodysplastic syndrome (IWGM-MDS) consensus proposals for the definition and enumeration of myeloblasts and ring sideroblasts. *Haematologica* 2008; 93: 1712-1717.
- 2) Niemeyer CM, Kratz CP. Paediatric myelodysplastic syndromes and juvenile myelomonocytic leukaemia: molecular classification and treatment options. *Br J Haematol* 2008; 140: 610-624.
- 3) 長谷川大輔, 真部淳. 小児不応性血球減少症 2010年における最新の知見. *日本小児血液学会雑誌* 2010; 24: 161-167.
- 4) 甲賀正聡. 再生不良性貧血の1例. *現代東洋医学* 1985; 6: 122-124.
- 5) 甲賀正聡. 再生不良性貧血の1例. *現代東洋医学* 1986; 7: 123-125.
- 6) 老田誠, 豊島経康, 児島美朝, 他. 人參養榮湯が著効を呈した再生不良性貧血の2症例. *道南医学会誌* 1993; 28: 118-120.
- 7) 服部浩佳, 堀越泰雄, 天野功二, 他. Cyclophosphamide, total body irradiation, total lymphoid irradiation および antithymocyte globulin の前処置にて非血縁者間骨髄移植を行った重症型再生不良性貧血の1例. *日本小児血液学会雑誌* 1996; 10: 127-131.
- 8) 畑江芳郎, 武田武夫, 飯塚進, 他. 加味帰脾湯が有効と思われた小児再生不良性貧血例. *小児科診療* 1993; 56: 1266-1270.
- 9) 岡敏明, 坂田葉子, 鈴木豊, 他. 加味帰脾湯が奏効した再生不良性貧血の1例. *Methylprednisolone* パルス療法に関連した大腿骨頭壊死合併例. *臨床小児医学* 1998; 46: 133-135.
- 10) 小山誠次. 帰脾湯及び加味帰脾湯の出典. *日東医誌* 1996; 47: 469-475.
- 11) 大塚敬節, 矢数道明, 木村長久, 他. 漢方診療の実際. 南山堂書店, 東京 1941. 304-305.
- 12) 櫻川信男. 【血液・造血器疾患の薬物治療】特発性血小板減少性紫斑病(ITP)に対する漢方製剤 加味帰脾湯の効果. *医学と薬学* 1998; 40: 442-447.
- 13) Hirano A, Ueoka H. [Successful treatment of an elderly patient with idiopathic thrombocytopenic purpura accompanied with chronic subdural hematoma, using a Chinese herbal medicine, EK-49, and ascorbic acid]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2001; 38: 224-228.
- 14) Yamaguchi K, Kido H, Kawakatsu T, et al. Effects of kami-kihi-to (jia-wei-gui-pi-tang) on autoantibodies in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Chin Med* 1993; 21: 251-255.

- 15) 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 2003; 54: 377-381.
- 16) 野上達也, 南澤潔, 引網宏彰, 他. 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 2009; 56: 1711-1715.
- 17) 河上千尋, 村田卓士, 三宅宗典, 他. 血小板減少のみが持続している全身性エリテマトーデス疑診の1例. 小児科診療 2003; 66: 167-169.
- 18) 徳毛敬三. 再発卵巣がんにおける GEM 単剤投与に伴う血小板減少症に対し加味帰脾湯が有効であった1例. 日東医誌 2015; 66: 321-326.
- 19) 望月端吾, 椿淳子, 富彦高, 他. 【血液疾患】ヒトパルボウイルス B19感染後に発症した急性特発性血小板減少性紫斑病の1例. 小児科臨床 1998; 51: 2147-2150.
- 20) 丹羽邦明, 酒向隆博, 山口陽子, 他. 帝王切開術後の貧血に対する“加味帰脾湯”の効果の検討. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2010; 27: 48-50.
- 21) 大塚敬節主講. 金匱要略講和. 第1版, 創元社, 大阪 1979. 494-495.
- 22) 大塚敬節, 矢数道明, 木村長久, 他. 漢方診療の実際. 南山堂書店, 東京 1941. 305.
- 23) 玉嶋貞宏. 再発性の結膜下出血予防にきゅう帰膠艾湯が有効であった1症例を通して考える. 東静漢方研究室 2009; 32: 14-16.
- 24) 木村和也, 川原康弘. 色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVS) にきゅう帰膠艾湯が有効であった1症例. 痛みと漢方 2011; 21: 95-97.
- 25) 矢数道明. 漢方後世方要方解説. 第6版, 医道の日本社, 横須賀 1959. 184-189.
- 26) Hatano R, Takano F, Fushiya S, et al. Water-soluble extracts from *Angelica acutiloba* Kitagawa enhance hematopoiesis by activating immature erythroid cells in mice with 5-fluorouracil-induced anemia. *Exp Hematol* 2004; 32: 918-924.
- 27) Zhu XL, Zhu BD. Mechanisms by which *Astragalus membranaceus* injection regulates hematopoiesis in myelosuppressed mice. *Phytother Res* 2007; 21: 663-667.
- 28) Raghavendran HR, Sathyanath R, Shin J, et al. *Panax ginseng* modulates cytokines in bone marrow toxicity and myelopoiesis: ginsenoside Rg1 partially supports myelopoiesis. *PLoS One* 2012; 7: e33733.
- 29) Lee HW, Kim H, Ryuk JA, et al. Hemopoietic effect of extracts from constituent herbal medicines of Samul-tang on phenylhydrazine-induced hemolytic anemia in rats. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6179-6185.
- 30) Tsuge I, Kojima S. Comparison of antibody specificities of four anti-thymocyte/anti-lymphocyte globulin products. *Current Therapeutic Research* 1995; 56: 671-677.
- 31) 西薬子. ネオーラルカプセル・内用液 (シクロスポリン・マイクロエマルジョン前濃縮物製剤) の薬理学及び薬物動態学的特徴と臨床効果. 日本薬理学雑誌 2001; 118: 107-115.
- 32) Leung CY, Liu L, Wong RN, et al. Saikosaponin-d inhibits T cell activation through the modulation of PKC θ , JNK, and NF-kappaB transcription factor. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 1920-1927.
- 33) 桜川信男, 塩崎有宏. 加味帰脾湯のマウス免疫能に及ぼす影響. 和漢医薬学会誌 1992; 8: 492-493.