防已黄耆湯合薏苡仁湯加附子が奏功した 関節リウマチ症例

太田 博孝

独立行政法人地域医療機能推進機構秋田病院漢方内科・婦人科，秋田，〒016-0851 能代市緑町5-22

A Case of Rheumatic Arthritis Successfully Treated by Boiogito and Yokuininto with Bushi

Hiroataka OTA

Department of Kampo Medicine and Department of Gynecology, Japan Community Health care Organization Akita Hospital, 5-22 Midorimachi, Noshiro-city, Akita 016-0851, Japan

Abstract

Here I report a case of chronic rheumatic arthritis, which was successfully treated with boiogito, yokuininto and bushi, leading to complete remission. A 38 year-old woman, null gravida, has been suffering from strong pain and frequent sense of numb in both hand joints. Previous orthopedic specialist diagnosed as rheumatic arthritis. Since she had a hope of getting pregnant, she came to our outpatient clinic, seeking Kampo treatment. Clinical examination revealed a positive test of anti-CCP antibody (>200) or rheumatoid factor as 32.4. Kampo treatment was started with keishikajutsuto besides bushi, or eppikajutsuto with bushi, which were not effective sufficiently. Finally, combined agents with yokuininto and boiogito dramatically reduced pain, visual analogue scale score or CRP level, and relieved pain in bilateral hand joints, leading to complete remission. Yokuininto is applied to the cases with pains, chilliness or sense of numb in limb joints or muscles. Furthermore, boiogito is administered to the patients with edematous, painful and/or swollen joints. Both agents contain several herbal medicines with pain relieving spasmolytics, redistributing of tissue fluid or anti-inflammatory actions. From these findings, agents used in this case appear to work towards redistributing tissue fluid, easing local immune reaction or relieving pains powerfully. It is thought that combined agents with boiogito and yokuininto could be a reliable option for the treatment of rheumatic arthritis.

Key words : Kampo, rheumatic arthritis, boiogito, yokuininto, bushi

要旨

症例は38歳の女性。受診10ヵ月前より両手指関節の強い痛みとしびれを自覚した。挙児希望があり漢方治療を求め、当科を受診した。検査では抗 CCP 抗体等が陽性で、ACR/EULAR スコアは8点となり関節リウマチ (RA) と確定された。治療は桂枝加朮附湯加味方より開始し、一時手指関節痛は軽減したものの再度増悪し、治療4ヵ月目に薏苡仁湯加味方に変方し、さらに防已黄耆湯を追加合方した。同2剤併用2ヵ月後から、手指関節痛は劇的に消失し、完全寛解状態となった。薏苡仁湯は、四肢の関節や筋肉が冷え、痛く痺れる状態に、防已黄耆湯は、気虚風湿、乃ち浮腫傾向で関節の腫脹や疼痛のある例に用いられる。両剤の構成生薬には鎮痛、止癢、利水や抗炎症作用を有する生薬が多い。両方剤の併用療法は、利水を促進し局所の炎症を鎮め関節痛や筋疼痛を強力に緩和すると考えられる。本療方は RA 治療の有力な選択肢の一つになりうると考えられた。

キーワード：漢方療法、関節リウマチ、防已黄耆湯、薏苡仁湯、附子

緒言

関節リウマチ (RA) の治療は、メトトレキサートを主とした抗リウマチ薬 (csDMARDs) や生物学的製剤 (bDMARDs) の登場により大きく変貌しつつある。しかし、初期の RA で挙児希望の例などで

は、csDMARDs は禁忌であり、漢方療法は有力な選択肢となりうる¹⁾²⁾。今回、両手指関節痛を主訴とした RA 例に漢方療法が奏功した例を経験したので考察を加え報告する。

症例報告：

症 例：38歳，女性

主 訴：手指関節痛

既往歴：気管支喘息，月経困難症，アトピー性皮膚炎，反復性皮下膿瘍，石灰沈着性肩関節腱板炎。妊娠歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

嗜 好：喫煙1日2～3本。

現 症：身長151 cm，体重48.1 kg。表情普通で特記すべきことなし。血圧：103/68 mmHg，脈拍73/分，体温：36.6℃。

漢方医学的所見：

舌診では，淡白色，微白苔，湿，齒痕弱，胖大弱，瘀血弱。脈診では，浮沈中間 軟，滑，遅。腹診では，腹力3/5，圧痛なく，下腹部に膿瘍痕2カ所を認めた。

罹患関節腫脹部位：

右手：示指中手指節(MCP)，近位指節関節(PIP)

左手：示指 MCP・PIP，中指 MCP・PIP

罹患関節圧痛部位：右手示指 MCP・PIP，右手中指 MCP・PIP，左手母指 MCP，左手示指 MCP・PIP，左手中指 MCP・PIP

スコア評価：虚実スコア：46点（小山より³⁾：0～100，平均40点），冷えスコア 42点（太田より⁴⁾：0～100，平均42点），血虚スコア 25点（寺澤より⁵⁾：0～100），水滯スコア24点（寺澤より⁵⁾：0～100）
疼痛スコア：visual analogue scale(VAS)値 100であった。

臨床検査所見：

血液：WBC 6010/μl，RBC 408 x10⁴/μl，HGB 11.9 g/dl，HCT 35.3%

末梢血液像：好中球67.9%，リンパ球26.1%，単球3.0%，好酸球2.2%，好塩基球0.8%

生化学：TP 6.9 g/dl，Alb 4.6 g/dl，BUN 10 mg/dl，CRE 0.7 mg/dl，中性脂肪：56 mg/dl，TC：213 mg/dl，Na 141 mEq/l，K 4.5 mEq/l，Cl 108 mEq/l，Ca 9.2 mg/dl，LDH 165 IU/l，AST 15 IU/l，ALT 10 IU/l，GLU 79 mg/dl，CRP 0.72 mg/dl，RF 32.4 IU/ml 血沈 23/40，抗核抗体<40x，抗 CCP 抗体>200 U/ml，MMP 3 22 ng/ml

現病歴：当科受診の10ヵ月前より両手指関節の痛み，しびれと怠さを自覚した。しびれより痛みのほうが強く，疼痛の関節部位は主に MCP，PIP であった。痛みは中指，環指から始まった。起床時指がこ

わばり，天気が悪く，湿度の高い日に症状は特に強かった。痛みに対しロキソプロフェン Na 水和物を随時服用していた。

受診8ヵ月前に某整骨院を受診し腱鞘炎と診断され，テーピングによる治療を受けたが目立った改善は診られなかった。受診2ヵ月前に肩痛が出現，当院整形外科を受診した。左肩関節石灰沈着性腱板炎の診断で，メチルプレドニゾロン酢酸エステル 8 mg を局所注射し1回療法で治癒した。受診1ヵ月前に某整形外科医院を受診，血液検査から RA 初期と確定診断され，メトトレキサートによる治療を勧められた。

患者は挙児を希望したため，漢方療法を求めて当科を受診した。当院の検査では，抗 CCP 抗体が強陽性，RF 値高値，CRP は亢進し，罹患腫脹小関節数6カ所，関節炎の持続期間が6週間以上であることから ACR/EULAR⁶⁾で8点となり，RA と確定された(図1)。また，疾患活動性スコア(disease activity score：DAS28)⁷⁾は血沈値を加え，5.96となった。しかし，単純レントゲン写真で手骨の骨破壊像等の所見はなかった。

治療は，桂枝加朮附湯合加味逍遙散加附子より開始した。手指関節の疼痛は軽減したものの，両手指，特に示指，中指を十分に伸展できず，物をしっかりと握れなかった。再度疼痛が悪化したため，トラマドール塩酸塩合アセトアミノフェンを随時頓服していた。治療開始9週目に桂枝二越婢一湯（桂枝湯2包：5 g，越婢加朮湯1包：2.5 g）に変方したが，疼痛は軽減せず，ロルノキシカムを随時服用した。治療12週目，疼痛のため右手で上手に物を握れず，また継続する疼痛による心身の不調のため，易疲労感，意欲低下や下肢浮腫などの症状も出現した。検査所見では，CRP，白血球数，血沈が依然高値を示した。そこで，薏苡仁湯1日2包（5.0 g）と桂枝加竜骨牡蛎湯1日2包（5.0 g）の合方とし，附子量を3.0 g に増量した。

薏苡仁湯開始後 VAS は62まで軽減したものの，時折右股関節痛，右足第一・二趾関節痛や両側上肢肘関節痛も出現し，また依然として手指関節痛も強く，仕事上差し障りがあった。鎮痛剤としてトラマドール塩酸塩やセレコキシブで対処したが，嘔吐，めまい，冷や汗などの強い副作用を認めた。治療24週目に薏苡仁湯を1日3包（7.5 g）に増量，同時

図1 漢方による治療経過とVAS値の推移。ESR：血沈/h

に防已黄耆湯1日3包(7.5g)を追加して防已黄耆湯合薏苡仁湯とした。さらに附子量を1日4.5gまで増量した。同2剤併用後から手指痛は劇的に軽減し、鎮痛剤の使用も稀となった。検査所見でもCRPは陰性化、白血球数は低下し、血沈も正常化した。治療開始30週目頃に疼痛はほぼ消失し、完全寛解状態となった。59週目に両漢方方剤を1日各2包に、附子を3gに減量して継続内服した。現在、完全寛解状態を88週間維持している。自覚症状、レントゲン写真、CRP、血沈、白血球数、DAS 28(1.61)から、RAの再燃を示唆する徴候は認めない。

考察

関節リウマチの治療は、DMARDsの登場により劇的に変容している。本症の治療はcsDMARDsが基本とされるが、効果が不十分な場合はbDMARDに変更することが推奨される。現在では、本症の迅速な臨床的・構造的寛解が必要不可欠とされ、治療成績も格段に改善している。

しかしcsDMARDsによる治療には問題点が残る。すなわち、同剤禁忌例や治療開始の際、配慮を要す

る疾患や病態がある。例えば、メトトレキサートを代表されるcsDMARDsは、挙児希望例や妊婦、重症感染症を有する例、またな血液・リンパ系障害を有する例や、高度な呼吸器障害例では禁忌となる⁸⁾。

また、TNF阻害薬等のbDMARDでは、活動性結核を含む重篤な感染症、NYHAⅢ度以上のうっ血性心不全例や脱髄性疾患を有する例では禁忌となる⁹⁾。また治療開始後では結核や日和見感染などの有害事象が問題とされる。本例は前医でcsDMARDsによる治療を勧められたが、未婚で挙児希望が強く漢方薬による治療を希望した。

防已黄耆湯は金匱要略が原典で、金匱要略瘧疾病篇に「風湿、脈浮、身重く、汗出で悪風する者は、防已黄耆湯之を主る」とある¹⁰⁾。類聚方広義には、「防已黄耆湯は専ら肌表に水気ある者を主り、此方は表裏に水ある者を主る。故に防已・黄耆皆防已茯苓湯より多し」とある¹¹⁾。すなわち、気虚風湿を伴う、浮腫気味で四肢関節の腫脹や疼痛のある例に適応となる。実際本方剤は、関節リウマチのみならず、変形性膝関節症、神経痛などにも応用される¹²⁾。防已黄耆湯をRAに用いた報告は比較的多くみられ

表1 防已黄耆湯と薏苡仁湯の構成生薬

漢方方剂	生薬数	防已	黄耆	生姜	大棗	蒼朮	甘草	桂皮	薏苡仁	当帰	芍薬	麻黄
防已黄耆湯	6	●	●	●	●	●	●					
薏苡仁湯	7					●	●	●	●	●	●	●
生理作用	11											
鎮痛作用	10	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
止痙作用	7				○		○	○	○	○	○	○
利水作用	7	○	○	○		○		○	○			○
抗炎症作用	9	○	○	○			○	○	○	○	○	○
免疫作用	8	○	○			○	○	○	○	○	○	

る^{13)~17)}。証に従って防已黄耆湯を投与した例では67~80%に有効であったとされる¹³⁾¹⁴⁾¹⁷⁾。一方、証を考慮しない場合でも60%の例で有効であったとの報告がある¹⁸⁾。

本症例は、両手指関節痛を主訴としたが、同時に痺れや怠さを自覚し、また時折股関節痛や足趾関節痛も認めた。四診所見や問診スコアからは、虚実に偏りのない中間証と判断された。また、舌診所見から肌表に水気所見を認め、類聚方広義序文にある適応証と合致していた。また、手関節疼痛部位の発赤や骨変化はなく熱証とはいえず、実際桂枝二越婢一湯も無効であった。逆に寒証例に用いる桂枝加朮附湯では疼痛を十分に抑制できなかった。そこで薏苡仁湯合防已黄耆湯加附子に変方した結果、疼痛は劇的に軽減し完全寛解状態となった。

薏苡仁湯は明医指掌を原典とし、「手足の流注、疼痛、麻痺不仁、以て屈伸し難きを治す」とあり¹⁹⁾²⁰⁾、四肢の関節や筋肉が冷え、痛く痺れる状態に用いられる。薏苡仁湯の方証は、中間から実証よりで亜急性期から慢性期で比較的長期に経過した例が適応とされる。矢数は²⁰⁾、麻黄加朮湯、麻杏薏甘湯よりもやや重症で、同処方を用いても治らず、熱感、腫痛が消失せず、慢性に移行しつつある例が目標と述べている。本例では、発症後約10ヵ月を経過し、亜急性期から慢性期に相当し、かつ中間証、風湿痺という病態に合致し薏苡仁湯が奏功したと考えられた。

RA 症例に関して薏苡仁湯を用いた文献報告や症

例数は多くない。その中で、安田ら¹³⁾は、12例のRA患者で従来の治療薬に加え、薏苡仁湯を併用投与し、約60%に手足の疼痛やこわばり感が改善したと報告している。また小暮ら²¹⁾は、9例のRA患者に薏苡仁湯加独活羌活防風を単独または他剤併用で投与し、5例(56%)にランスバリー指数²²⁾が20%以上軽減したと報告している。薏苡仁湯単剤による治療報告もある。喜多ら²³⁾は、薏苡仁湯単剤でRAを治療し、完全寛解したと報告し、また長坂ら¹⁶⁾は、クラス1のRA例に薏苡仁湯を単独投与し、ランスバリー指数を14から2まで低下させたと報告している。

両剤の構成生薬は、極めて興味深い特徴を有する。すなわち、鎮痛、止痙(筋弛緩)、利水と抗炎症作用を有する生薬で占められている^{24)~27)}(表1)。両方剤の構成生薬計11種中、麻黄を除く10種の生薬に鎮痛作用があり、さらに附子の加味によりさらに強力な鎮痛効果を発揮したと考えられる。加えて薏苡仁湯では、7種中6種の生薬に止痙効果を持つ。また、両剤には、防已、黄耆、生姜、蒼朮、桂皮、麻黄、薏苡仁の計7種の生薬に水をさばく利水作用がある。さらに11種中9種の生薬には、様々な抗炎症効果のあることが報告されている。同時に8種の生薬には、抗菌や免疫賦活などの免疫調節作用を有することが確認されている。関節リウマチは、自己関節の滑膜組織に自己免疫系が反応し、炎症を惹起していると考えられている。以上のことから、両方剤の併用は総体として、局所の炎症を鎮め、利水を促

し、疼痛を強力に除去していると考えられた。

結論

防已黄耆湯合薏苡仁湯の併用療法は、単剤療法に比較し、複数の生薬でより強力に関節局所の利水を促進し、自己免疫反応を抑制して炎症反応を沈静化し、疼痛除去を促進していると考えられた。一方、今後関節リウマチが再燃する可能性も否定できないことから、関節リウマチ専門医と緊密に連携し、慎重にフォローアップしていくことが重要と思われた。

附記 本論文の要旨は第69回日本東洋医学会学術総会で発表したものをまとめたものである。

本稿の症例において、防已黄耆湯、薏苡仁湯、附子末は株式会社ツムラの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

- 小暮敏明. アレルギー・免疫疾患と東洋医学Ⅱ. 臨床 6. 関節リウマチの漢方治療. アレルギー・免疫 2016; 23: 404-410.
- 織部和宏. 日常診療能力を高めるための漢方活用術—関節痛. 治療 2013; 95: 1788-1791.
- 小山崇夫. 若年卵巣欠落に伴う不定愁訴と漢方療法. 漢方と最新治療 1992; 3: 245-249.
- 太田博孝, 田中俊誠, 櫛引美代子. 冷え症に対する当帰四逆加呉茱萸生薑湯の効果—冷えスコアとサーモグラフィによる評価. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2003; 20: 17-22.
- 寺澤捷年. 症例から学ぶ和漢診療学. 第1版. 医学書院, 東京 1990. 38-44, 55-65.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1580-1588.
- Fransen J, Creemers MC, Van Riel PL. Remission in rheumatoid arthritis: agreement of the disease activity score (DAS28) with the ARA preliminary remission criteria. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 1252-1255.
- 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン. 2016年改訂版 (簡易版), 日本リウマチ学会, 東京 2016. 1.
- 日本リウマチ学会生物学的製剤使用ガイドライン策定小委員会. 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用ガイドライン. 2017年改訂版 (簡易版), 日本リウマチ学会, 東京 2017. 3-5.
- 曾野維喜. 東西医学よりみた金匱要略. 第1版, 南山堂, 東京 2005. 63-65.
- 藤門医林会編. 類聚方広義解説. POD版, 創元社, 大阪 2005. 680-684.
- 秋葉哲生. 活用自在の処方解説. 第1版, ライフ・サイエンス, 東京 2009. 50-51.
- 安田正之, 塩川左斗志, 和田哲也, 他. 漢方製剤の追加併用による慢性関節リウマチの治療—桂枝加苓朮湯および薏苡仁湯. リウマチ科 1992; 7: 322-330.
- 高濱正人. 慢性関節リウマチに対する防已黄耆湯の有用性の検討. 日東医誌 1995; 45: 569-574.
- 長坂和彦, 引網宏彰, 巽武司, 他. 防已黄耆湯における慢性関節リウマチ54症例の検討. リウマチ科 2002; 27: 481-487.
- 長坂和彦, 引網宏彰, 巽武司, 他. 慢性関節リウマチ43例の検討. 日東医誌 2000; 51: 241-246.
- 大野修嗣. 防已黄耆湯: 慢性関節リウマチに対する防已黄耆湯併用療法の経済的有用性. MB Orthop 2015; 28: 101-105.
- 田中政彦, 大野修嗣, 鈴木輝彦, 他. 慢性関節リウマチに対する防已黄耆湯の有用性について. 日東医誌 1989; 40: 73-77.
- 長谷川弥人. 勿誤薬室方函口訣釈義. POD版, 創元社, 大阪 2005. 267-268.
- 矢数道明. 漢方処方解説. 第1版, 創元社, 大阪 1966. 509-514, 551-555.
- 小暮敏明, 新沢敦, 藤永洋, 他. 薏苡仁湯加味が奏功した慢性関節リウマチ患者に関する一考察. 日東医誌 2000; 51: 51-59.
- Lansbury J. Report of a three-year study on the systemic and articular indexes in rheumatoid arthritis-theoretic and clinical considerations. Arthritis Rheum 1958; 1: 505-522.
- 喜多敏明, 寺澤捷年. 漢方の治療—薏苡仁湯が奏功した慢性関節リウマチの一例. Current Therapy 1991; 9: 1536-1538.
- 鎌野俊彦. 防已黄耆湯と麻杏薏甘湯の併用が奏功している RA の症例について. 漢方診療 1992; 11: 17-21.
- 山田光胤, 丁宗鉄監修. 生薬ハンドブック. 第4版, (株)ツムラ, 東京 1994. 12-13, 36-39, 52-54, 93-95, 100-102, 114-115, 124-125, 145-147, 180-181, 188-190, 198-199.
- 丁宗鉄, 鳥居塚和生. 漢方方剤の薬効・薬理. 第1版, 医歯薬出版, 東京 2009. 753-762.
- 田中こなぎ. 整形外科漢方処方マニュアル—防已黄耆湯: 変形性膝関節症. MB Orthop 2015; 28: 15-22.