臨床報告

混合性結合組織病に対する人參
養栄湯の有用性について田中 政彦 小俣 浩 鈴木 輝彦
大野 修嗣 土肥 豊Effect of Ninjinyouei-to in Patients
with Mixed Connective Tissue Disease (MCTD)Masahiko TANAKA Hiroshi OMATA Teruhiko SUZUKI
Shuji OHNO Yutaka DOHI

M. D., The 2nd Department of Internal Medicine, Saitama Medical School, 38, Morohongo, Moroyama,
Iruma-gun, Saitama 350-04, Japan

An attack of Raynaud's Phenomenon (RP) is characterized by blanching of the fingers in response to cold or emotional stimuli.

We analyzed the effect of ninjinyouei-to on RP in patients with MCTD. Subjects in this study comprised 19 patients, two males and 17 females, with a mean age of 38 years, and a mean duration of disease of 57.6 months. The study was performed at a time when RP occurred frequently in our country, that is in the period from November 1992 to March 1993.

We administered 9.0g of ninjinyouei-to to each case for four weeks and measured the surface skin temperature of the hands before and after medication with a thermograph using a Thermoviewer-JTG 3300.

There was a significantly higher temperature on the left first finger-tip after medication. Our thermographic findings in this study demonstrate a quantitative efficacy of ninjinyouei-to on RP in MCTD.

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 45, 351-357, 1994
(accepted 17 Jan, 1994)

緒言

四肢先端の小動脈が発作性に収縮し、指趾末節を中心とした皮膚色調が間欠的に変化し、蒼白、紫藍、鮮紅色に呈色するものは一般にレイノー現象としてよく知られている¹⁾。このレイノー現象

を認める一群はレイノー症候群として総括され、基礎疾患に基づくもの(二次性レイノー症候群)とそれを見出し得ないもの(Raynaud病)とに大別される。厚生省「系統的血管病変」研究班による集計²⁾では、総数1335例中男性340例(25.5%)、女性995例(74.5%)と約1:3で女性に多

医, 埼玉医科大学第2内科, 埼玉, 〒350-04 埼玉県入間郡毛呂山毛呂本郷38
[1994年1月17日受理]

表1 人參養榮湯の薬理作用

	ジオウ	トウキ	ビャクジュツ	ブクリョウ	ニンジン	ケイヒ
1) 血液凝固抑制作用	○	○	○	○	○	
2) 末梢血管拡張作用		○				○
3) 抗炎症作用		○	○			○
4) 心循環改善作用					○	
5) 抗血栓作用						○
6) 利尿作用	○		○	○		○

く、3年以上の経過で基礎疾患が発見されず、レイノー病とみなされたものは407例 (30.5%)、膠原病に伴うものももっとも多く652例 (48.8%)、ついで振動工具使用によるもの136例 (10.2%)、胸郭出口症候群25例、神経疾患4例の順であった。

一方各種膠原病のなかでは、混合性結合組織病 (Mixed Connective Tissue Disease 以下 MCTD)、強皮症においてレイノー現象は必発で、その主要症状でもある。これらの疾患においては、レイノー現象に伴う局所循環不全により疼痛を生じること多いため、特に冬期においては臨床上の大きな課題である。

現在では、薬物療法としてプロスタグランディンE製剤、カルシウム阻害剤、 α 受容体遮断剤などが用いられ、また漢方方剤としては当帰四逆加芎藭生姜湯^{3,4)}、牛車腎気丸⁵⁾、自家製・桂枝茯苓丸⁶⁾などの報告があり、今後の展開が期待される。

人參養榮湯は血虚を改善する四物湯と気虚を改善する四君子湯を合方し、桂枝、黄耆を加えた十全大補湯よりセンキュウを去り、陳皮、遠志、五味子を加えた処方である。血虚は全身のあるいは局所的な栄養不足状態と、これに伴う内分泌調節異常、循環異常、自律神経系の失調などに相当すると考えられ、MCTD症例のレイノー現象はこの血虚と考えられる部分が多いと考えられる。また遠志には抗ストレス潰瘍作用¹¹⁾が認められ、五味子の主要成分である schizandrin, gomisin A などは中枢性にも作用しトランキライザー様の鎮静作用¹²⁾をも有するとされている。

図1 関心領域

表2 レイノー現象の改善率 (n=19)

著明改善	改善	やや改善	不変	悪化
5	7	2	5	0
26%	37%	11%	26%	0
74%				

したがって人參養榮湯は血液凝固抑制作用、末梢血管拡張作用のある生薬を配し、抗炎症作用、抗血栓作用を有する生薬をも含み、加えて鎮静作用、自律神経調節作用も存在すると考えられる (表1)。

今回は表1に示すような様々な生薬を配する人參養榮湯を用い、MCTDのレイノー現象に対する有用性を中心に検討を加えた。

43 Y. F.

図2 サーマグラフィ

対象および方法

対象は MCTD 19例, 男女比 2 : 17, 平均年齢は 38.3歳, 平均罹病期間 57.6カ月であった。

方法は人参養栄湯エキス顆粒 (医療用) 9.0gを 3分服とし, 4週間の連続投与とした。投与前後において, レイノー現象の出現頻度を含む臨床症状, 種々の検査データを比較検討することにした。

た。なお, 試験期間中は既に投与されているステロイド剤および非ステロイド系抗炎症剤などは変更しないこととし, 血管作動性薬剤は一切使用しないこととした。

レイノー現象の評価は, レイノー日記をもとに一週間の平均レイノー現象回数により判定した。レイノー現象およびそれに伴う四肢局所の疼痛の消失した者を著明改善, レイノー現象の出現回数

図3 右第Ⅰ～Ⅴ指皮膚温

図4 左第Ⅰ～Ⅴ指皮膚温

およびその程度が人参養榮湯投与前の1/2以下に改善しているものを改善, 症状に変化ないものを不変, 改善と不変の間をやや改善, レイノー現象の出現回数の増したものおよびその程度が悪化したものを悪化とした。

またサーモビューアー JTG 3300 (日本電子) を

用いて人参養榮湯投与前後の皮膚温を測定したが, 比較検討のために関心領域を各指尖部(第1指よりⅠ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ領域)および手背中央部(P領域)に設定し, その領域の左右の平均値をもって検討した(図1)。またⅠ～P領域の平均も検討対象とした。

表3 左第1指皮膚温の変化

Case	Pre(A)	Post(B)	(B)-(A)	
1	34.1	36.0	1.9	改善
2	34.3	31.9	-2.4	悪化
3	27.7	29.9	2.2	著明改善
4	33.9	33.6	-0.3	不変
5	34.5	35.8	1.3	改善
6	33.2	33.7	0.5	不変
7	32.1	32.5	0.4	不変
8	34.8	35.2	0.4	不変
9	28.9	33.7	4.8	著明改善
10	32.6	33.2	0.6	やや改善
11	35.0	34.1	-0.9	やや悪化
12	32.9	36.0	3.1	著明改善
13	33.8	34.9	1.1	改善
14	34.8	32.3	-2.5	悪化
15	30.3	33.0	2.7	著明改善
16	34.2	36.0	1.8	改善
17	30.3	31.1	0.8	やや改善
18	29.7	30.0	0.3	不変
19	31.2	31.4	0.2	不変

平均 32.5 ± 2.22 33.4 ± 1.97 0.8 ± 1.97

測定条件は30分間の安静後に測定することにし、無風、室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ とした。

得られたデータの統計処理は signed rank sum test, Wilcoxon T-test によった。

試験期間はレイノー現象が多発する期間、すなわち1990年11月1日より1991年3月30日および1991年11月1日より1992年3月30日までの2シーズンとした。

結 果

表2に人参養栄湯投与前後で比較したレイノー現象の改善率を示した。著明改善5例、改善7例、やや改善2例で、やや改善以上の改善率は19例中14例(74%)であった。不変が5例(26%)に認められた。悪化例は認められなかった。

図2に実際のサーモグラフを示した。43歳の女性例であるが、人参養栄湯投与後に改善を認めた改善例である。上段が投与前、下段が投与後のものであり、第1指、第2指において明らかな改善が認められる。

図3・4には、サーモグラフィー上の関心領域の皮膚温を人参養栄湯投与前後で比較して示した。まず図3においては、右手のI～V指それぞれの関心領域の値を、投与前・後の平均値 $\pm 2\text{SD}$ で示してある。どの指尖部においても投与後の平均皮膚温は上昇しており、改善している様にみえるが、推計学的有意差は認められなかった。

同様に図4に左手についてまとめて示した。第1指領域において投与後に有意な皮膚温の上昇が認められた($P < 0.05$)。

手背部および全領域の平均では、いずれも投与後に皮膚温の上昇を認めるものの、推計学的有意差は認められなかった。

次に、有意差の認められた左第1指領域の皮膚温について詳しく見てみると(表3)、投与前の平均が $32.5 \pm 2.22^\circ\text{C}$ 、投与後が $33.4 \pm 1.97^\circ\text{C}$ であり、全体で 0.9°C の上昇を認めている。

4例において 2°C 以上の皮膚温上昇を認め、これらを著明改善と判定した。 1°C 以上の皮膚温上昇を認めた症例は改善と判定したが、4例に認められた。 1°C 未満、 0.6°C 以上の皮膚温上昇をやや改善と判定したが、2例に認められた。従ってやや改善以上の改善率は19例中10例、53%であった。

人参養栄湯投与前後の皮膚温の変化が $\pm 0.5^\circ\text{C}$ の症例が6例認められ、これらは不変と判定した。自覚症状としては悪化と表現されない症例ながら、サーモグラフィー上は 2.0°C 以上も皮膚温低下を認めた症例が2例認められた。

人参養栄湯投与前後における血算、尿、生化学および免疫血清学的諸検査値は、有意な変動はなく異常を認めなかった。

副作用としては、食前服用にて軽度の胃腸障害を1例に認めたが、食後服用に変更することにより継続投与が可能であった。

考 案

レイノー現象の病態生理については、二次性のものについて若干の考察がある⁷⁾⁸⁾にせよ、Raynaud病については未知のままである。近年、その臨床的意義の詳細は不明であるが、血清中エ

ンドセリンがレイノー現象を有する患者群で上昇していることが報告されている⁹⁾。

レイノー現象は病態生理が不明であろうとも、現実には指趾の皮膚潰瘍を生ずるほどの血流障害を惹起しうる病態であり、そのために様々な治療が試みられ、また実施されている。カルシウム阻害剤であるニフェジピンやジルチアゼム、 α 受容体遮断剤であるプラazosin、セロトニンの S_2 受容体遮断剤であるケタンセリンなどは、いずれもレイノー現象患者の自覚症状の約2/3を改善し⁹⁾、レイノー現象に対する有用性が確立している薬剤である。しかしながら、ニフェジピンではめまいや顔面潮紅が、プラazosinでは起立性低血圧(脱力、発汗、めまいなど)などがときに生じることがあり、場合によっては使用しにくいのも事実である。そしてケタンセリンの検討では、血流を比較するとコントロール群との間に差をみとめない。

今回のデータではレイノー現象の改善率は、自覚症状で74%であり、ニフェジピンやプラazosinよりむしろ良好であった。また副作用が殆どないだけ、使いやすさの点では、人参養栄湯のほうが優ると考えられる。

また今回はサーモグラフィーによる評価において、左第一指のみではあるが、有意な改善を証明することができた。このことは、レイノー現象に対する人参養栄湯の効果を定量化したという意味で、特筆されるべき事柄と考える。他の関心領域においても皮膚温上昇傾向が認められ、今後症例を重ねれば、これらの領域においても有意差を証明できるのかもしれない。

我々は試験期間を秋から冬(11月—3月)に設定したが、この期間が山間部においても平野部においてもレイノー現象の多発する期間であることが示されている¹⁰⁾。今回の我々のデータは正にこの期間中におけるデータであり、臨床的有用性をより確固たるものとするデータとなったのではないだろうか。

総 括

混合性結合組織病(MCTD)における人参養栄

湯の有用性について、特にレイノー現象(レ現象)を中心に検討を加えた。試験期間は文献上もレ現象が多発する11月1日より翌年の3月30日までとした。レ現象改善率は、やや改善以上が74%で、悪化例は認めなかった。サーモグラフィーでは、ほぼ全関心領域において人参養栄湯投与後の皮膚温は上昇傾向で、左第1指の関心領域において有意な皮膚温の上昇が認められた。

文 献

- 1) Raynaud AGM: De l'asphie locale et de la gangrene symetrique des extremités. Rignoux, Paris, 1862 (cited in Allen EV, Barker NW, and Hines EAJr: Peripheral vascular disease), 3rd ed. WB Saunders Company, Philadelphia p. 125, 1962
- 2) 三島好雄: レイノー症候群, リウマチ, 23, 370-375, 1983
- 3) 桑原泰則, 出浦あかね, 宮下久子, 他: 振動障害患者に対する温泉浴と漢方薬の併用効果。下呂病院年報, 18, 111-115, 1991
- 4) 小野孝彦, 松本克彦, 西本 隆, 他: 膠原病の末梢循環障害に対する当帰四逆加呉茱萸生姜湯の効果。和漢医薬学会誌, 3, 77-82, 1986
- 5) 寺沢捷年, 松田治己, 今田屋章, 他: 自家製・桂枝茯苓丸の臨床効果に関する研究。日本東洋医学雑誌, 35, 131-136, 1984
- 6) Coffman JD: Pathogenesis and treatment of Raynaud's phenomenon. Cardiovasc Drugs Ther, 4, 45-51, 1990
- 7) 佐川 昭, 天崎吉晴, 勝俣一見, 他: 膠原病に合併するレイノー症状に対する Beraprost sodium 錠の効果。リウマチ科, 2, 578-588, 1989
- 8) 八幡和明: サーモグラフィーによる末梢循環動態解析の臨床応用。Biomedical Thermography, 6, 185-188, 1986
- 9) Biondi ML, Marasini B, Bassani C, et al.: Increased plasma endothelin levels in patients with Raynaud's phenomenon. N Engl J Med, 324, 1139-1140, 1991
- 10) 河村容子, 藤田節也, 吉田英世, 井奈波良一, 岩田弘敏: レイノー現象発作と気温との関係, 日温気物医誌, 56, 235-242, 1993
- 11) 川崎幹夫, 代田 寛: 向神経性天然薬物の探索におけるマウス拘束水侵ストレス潰瘍法の応用, 生薬誌, 35(2), 96-102, 1981
- 12) 前田信也, 須藤和彦, 油田正樹, 池谷幸信, 田口

平八郎, 吉岡一郎, 原田正敏: 五味子の薬理学的
研究 (第1報) Gomisin A および Schizandrin の

一般薬理作用, 薬誌, 101, 1030-1041, 1981

要旨 MCTD 症例における人參養榮湯の有用性について, 特にレイノー現象 (レ現象) を中心に検討を加えた。対象は MCTD 19例, 男女比 2 : 17, 平均年齢38歳, 平均罹病期間57.6 カ月である。方法は人參養榮湯エキス顆粒 (医療用) 9.0g を3分服とし, 4週間の連続投与とした。試験期間はレ現象が多発する11月1日より翌年の3月30日までとした。投与前後において, レ現象を含む臨床症状, 種々の検査データを比較検討し, またサーモビュアーを用いて投与前後の皮膚温も測定した。比較検討のため関心領域を設定し, その平均値を統計処理した。レ現象改善率は, やや改善以上が74%で, 悪化例は認めなかった。サーモグラフィーでは, ほぼ全関心領域において皮膚温は上昇傾向で, 特に左第Ⅰ指関心領域では有意な皮膚温の上昇が認められた ($P < 0.05$)。