臨床報告

肝硬変に伴う肝性脳症に対する
大黃の効果

日笠 久美

Efficacy of Daio for Liver Cirrhosis with Hepatic Encephalopathy

Kumi HIGASA

M. D, Department of Internal Medicine, Nishimuko Hospital, 2-4-13, Mukomotomachi, Amagasaki-shi, Hyogo 661, Japan

I experienced two patients with liver cirrhosis accompanied by hepatic encephalopathy whose signs and symptoms improved with Kampo medicine, mainly using Daio.

Case 1 was that of a 54-year-old female patient who visited my department because of ascites caused by liver cirrhosis and chronic nephritis. Bunsho-to-kekko-kagen was administered, which subsequently cleared the ascites. However, her level of consciousness was depressed concomitantly with the development of constipation. Hyperammonemia was also noted. Daio was added to this Kampo formulation with the doses being increased gradually. When the dose of Daio reached 10 g, constipation improved, and the level of consciousness returned to normal.

Case 2 was a 68-year-old female patient with liver cirrhosis and hypertension. She felt very giddy and had hyperammonemia. Shichimotsu-koka-to (15 g) was administered, increasing the dose of Daio powder up to 5 g. Blood ammonia concentrations decreased in proportion to an increase in the dose of Daio. Amino acid composition was not affected.

It seems that Daio decreases ammonia directly as well as indirectly via its cathartic action and its antibacterial action against intestinal bacteria. Further, its sedative effect is probably related to the improvement of cerebral signs and symptoms.

Key words: Daio, liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, hyperammonemia, Fischer ratio

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 45, 393-399, 1994
(accepted 9 Feb., 1994)

緒言

肝性脳症とは、高度な肝機能障害により精神神経症状を呈してくる症候群で、非代償期肝硬変の代表的合併症として知られている。肝実質機能の障害で、消化管より吸収された窒素性物質が肝臓で代謝されないことや、門脈圧の亢進により、肝

内外血管系に短絡路が形成され、門脈内の中毒性物質が大循環に流入することが原因と考えられている。その結果アンモニアを含む中毒性物質が生体内に蓄積し、中枢神経系の機能が障害される。浸透圧下剤のラクツロースや非吸収性抗生物質、分枝鎖アミノ酸製剤などが対症療法として使用されるが、有用な漢方療法の報告は少ない。今回肝

性脳症を示した2例の肝硬変に対して、大黃を中心とした漢方治療で、症状の改善が見られたので報告する。

症 例

症例1：54歳，女性。

主 訴：全身のむくみ。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和63年12月に全身にむくみが出現し，某病院を受診。肝硬変および慢性腎炎による蛋白尿を指摘され加療受けていたが，利尿剤による口渴，全身倦怠感が強く，薬を勝手に中止したところ再び全身の浮腫が著明となり，平成元年3月より漢方治療希望して来院し，入院となる。

初診時現症：身長 152cm，体重 60kg，舌象は淡紅，胖，白苔やや厚い。脈象は滑，細。

腹症は腹部全体に膨満し，腹水を著明に認める。顔色は茶白色，貧血様。クモ状血管腫が胸部，腹部に著明で，下肢に浮腫も認められる。

初診時臨床検査所見(表1)：ICGが高く，コリソエステルアゼの減少，A/G および血小板の減

少などを認め，肝硬変パターンとなっている。また蛋白尿や血尿を認め，軽度のクレアチニンクリ

表1 症例1の初診時の臨床検査所見

肝機能検査		腎機能検査	
T-Bil	0.5mg/dℓ	BUN	15mg/dℓ
D-Bil	0.2mg/dℓ	CRN	0.7mg/dℓ
ZTT	17.3U	UA	6.0mg/dℓ
TTT	11.4U	Na	144mEq/ℓ
GOT	77IU/ℓ	K	4.0mEq/ℓ
GPT	35IU/ℓ	Cl	106mEq/ℓ
ALP	96IU/ℓ	TP	6.2g/dℓ
LDH	392IU/ℓ	ALB	2.1g/dℓ
LAP	62IU/ℓ	A/G	0.51
γ-GTP	19IU/ℓ	Ccr	78
CHO-E	0.27 ΔPH	脂質検査	
ICG	53%	T-CHO	191mg/dℓ
HBsAg	(-)	Trigl	81mg/dℓ
HCVAb	(+)	一般検尿	
一般検血		潜血	2+
RBC	233×14 ⁴ /mm ³	蛋白	2+
WBC	32×10 ² /mm ³	胃内視鏡	
Hb	7.6g/dℓ/mm ³	食道静脈瘤を認める	
PLT	7.5×10 ⁴ /mm ³

図1 症例1のCT スキャン

分消湯血鼓加減
(万病回春 鼓脹門)

図2

アランスの低下や貧血がみられる。また胃内視鏡にて食道静脈瘤を認めた。

入院時 CT スキャン (図1) : 中程度の腹水および脾腫を認める。

治療および経過①(図2) : HCV 陽性の典型的な非代償期の肝硬変で、低蛋白血症による腹水に加え、クモ状血管腫が著明なことから、これを血鼓と考え、分消湯血鼓加減(蒼朮5g, 厚朴5g, 枳実5g, 陳皮5g, 香附子4g, 大腹皮4g, 沢瀉4g, 猪苓4g, 縮砂仁4g, 当帰4g, 芍薬4g, 紅花4g, 牡丹皮4g, 木香3g, 灯心草3g, 生姜1g)を投与した。この処方と同時に高蛋白食を指導したところ、徐々に体重が低下して、腹水も消失し、1カ月で5kg 体重減少したため、

症 例 1

図3 症例1の臨床経過

退院となる。

治療および経過②(図3)：経過良く外来通院していたが、平成2年6月に便秘と共に意識レベルが低下。血中アンモニア $186\mu\text{g}/\text{dL}$ (正常値 ~ 130)と上昇し、脳波で δ , θ 波を認めたため、肝硬変による肝性脳症と診断して、再入院となる。低蛋白血症が依然強いため高蛋白食のままで、アミノレバン、ラクツロースと共に分消湯血鼓加減に大黃2gを投与。その後便秘が改善し、意識レベルの正常化を認めたため、アミノレバン、ラクツロースを中止。その後も便秘傾向になると一時的に血中アンモニアの上昇を認めていたが、大黃を徐々に10gまで増量以後、ほぼ正常化し、現在に至るまで脳症の再発はないし、肝硬変の増悪も認めていない。この症例では大黃を徐々に増量していったが、5g以上になると、大黃を増量しても瀉下の増悪はみられなかった。芳香族アミノ酸/分枝鎖アミノ酸を表すFischer比はアンモニア値が低下しても、変化は認められなかった。

症例2：68歳、女性。

主訴：強いふらつき感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和63年に倦怠感やふらつき感を訴え当院を受診し、諸検査の結果、肝硬変および高血圧

表2 症例2の臨床検査所見(平成4年6月17日)

肝機能検査		腎機能検査	
T-Bil	2.3mg/dL	BUN	5.8mg/dL
D-Bil	0.7mg/dL	CRN	0.7mg/dL
ZTT	9.0U	UA	2.8mg/dL
TTT	1.8U	Na	144mEq/L
GOT	40IU/L	K	3.2mEq/L
GPT	30IU/L	Cl	108mEq/L
ALP	162IU/L	TP	5.8g/dL
LDH	413IU/L	ALB	3.3g/dL
LAP	40IU/L	A/G	1.32
γ -GTP	20IU/L	脂質検査	
CHO-E	0.52 Δ PH	T-CHO	121mg/dL
NH ₃	213 $\mu\text{g}/\text{dL}$	Trigl	68mg/dL
ICG	45%	一般検尿	
HBsAg	(-)	異常所見なし	
HCVAbs	(+)	脳波	
一般検血		三相波, δ , θ 波などを認めた。	
RBC	$390 \times 10^4/\text{mm}^3$		
WBC	$39 \times 10^2/\text{mm}^3$		
Hb	12.5g/dL/mm ³		
PLT	$5.9 \times 10^4/\text{mm}^3$

図4 症例2のCTスキャン

症 例 2

図5 症例2の臨床経過

と診断され、漢方を中心とした治療をしていた。平成4年6月に強いふらつき感が現れ、血中アンモニア 213 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と上昇し、脳波で三相波、 δ , θ 波を認めたため入院となる。

現 症：身長 154cm, 体重 42kg。舌象は淡紅，白苔薄。脈象は弦，細。腹症は腹壁が軟弱。顔色は浅い黒茶色。

臨床検査所見(表2)：HCV 陽性で，ICG および血中アンモニアの上昇を認め，血小板の低下もみられる。

入院時の CT スキャン (図4)：脾腫を著明に認める。

治療および経過(図5)：30g/日の低蛋白食を開始し，アミノレバンの静脈投与，ラクツロースの経口投与もしたが吐気が強くなるために中止。また高アンモニア血症の発症と共に便秘も認めた。気血両虚を伴う肝陽化風と考え，七物降下湯エキス 15g に大黃末 1g を投与。その後便秘は改善したが大黃を徐々に増量したところ，2g で軽い下痢状態となり，以後 5g までを増量しても瀉下の程度は変わらず，血中アンモニア値のみが低下し，

10月以後は正常化した。しかし Fischer 比の改善は認められなかった。また強いふらつき感は，入院1週間程度で改善し，血中アンモニア値の低下に伴い完全に消失し，現在まで病状の増悪は認めていない。

考 察

大黃はタデ科の植物で、『神農本草経』の下品に収載されているが、『ギリシャ本草』、『チャラカ本集』にも記載があり，多くの国で，古くから用いられてきた著名な生薬である。

大黃は成分として，アンスラセン誘導体，スチルベン類，ナフタリン誘導体，クロモン類，フェニルブタノン配糖体，タンニンおよび関連誘導体などを含有する。アンスラセン誘導体は抗菌作用，抗腫瘍効果などが報告されているが，特にその内のジアンスロン類に属するセンノサイドは瀉下活性成分として知られている¹⁾。また主要成分であるタンニン化合物のうち Rhatannin は血清尿素窒素低下作用の主な活性成分であり，ラット門脈，肝静脈血中のアンモニア値や芳香族アミノ

酸の一部を低下させることが報告されている²⁾。

今回用いた大黃は、栃本天海堂より購入した四川産の雅黃で、アンスラセン誘導体の含有が多い事の特徴とする³⁾。本症例は2例とも大黃を増量することで、血中アンモニアは低下したが、血中アミノ酸組成には影響を与えなかった。また症例1では便秘の発生に伴ってアンモニアが上昇し、瀉下と共に低下することが数回あることから、大黃の瀉下作用自身が明らかにアンモニアの低下を起こしている。瀉下による大腸の蠕動亢進が、中毒物質の排泄を早めることや、大黃の腸内細菌への抗菌作用なども、アンモニア低下の要因として考えられる。しかし症例2では大黃2gで軽い下痢状態となり、以後5gまで増量しても瀉下の程度は変らなかったが、血中アンモニア値のみが低下した。このことから大黃には直接的にアンモニアを低下させる作用があるものと考えられる。

大黃は脾胃の湿熱や心熱、瘀血などの実熱を取り、便秘や譫言発狂、食積脹満を改善させるとして、多くの漢方剤に組入れられている⁴⁾。また大黃単独で將軍湯とも呼ばれ、癲狂病と言われる精神障害に使用したとの記載が明の時代の壽世保元にある。このように、大黃は経験的に実熱による様々な型の精神疾患に用いられていた。植木らは大黃単独投与でラットの自動運動や攻撃性の抑制を認め、その活性成分がタンニンにあることを報告し⁵⁾、古典に記載されている大黃の向精神病薬としての効果を裏付けている。

以上のことから肝性脳症においては、大黃そのものの鎮静効果とともに大黃による直接のおよび瀉下などによる間接的な血中アンモニアの低下作用により、精神症状が改善するものと推察される。

大黃は瀉下効果を良好に得るために、後煎が良いとされている⁶⁾。しかし、30分程度であれば、センノサイド類やタンニンの抽出量に影響は見られないとの報告もあり⁷⁾、症例1では分消湯血鼓加減に大黃を加えて、共に約30分煎じて服用した。分消湯血鼓加減は多くの利湿剤と理気剤に当归、芍薬、紅花、牡丹皮などの補血、活血化瘀剤を加えたものである。万病回春、鼓脹門には『脇

七物降下湯

(大塚敬節)

図6

満し少腹脹満して身上に血糸縷あり、是れ血鼓なり。』の記載があり、腹満に瘀血を伴ういわゆる血鼓と呼ばれる症状に用いて効果があるとされている。

また症例2は気血両虚を伴う肝陽化風で本来は大黃の長期使用は陽気を損うため、注意を要すると考えられるが、徐々に大黃を増加させ経過をみたところ、激しい瀉下も生じず一般症状の増悪も認められなかった。共に用いた七物降下湯は、大塚敬節が創作した処方では、虚症の高血圧の薬として有名である⁷⁾。四物湯加黄耆、釣藤、黄柏の構成なので、高血圧がなくても、気血両虚を伴う肝陽化風には広く使える処方である。また大黃の瀉を補する効果もあるよう思われる(図6)。

肝硬変のような慢性疾患には正気が虚している症例も多く、また様々な合併症の誘発を考えると、注意深く瀉下する必要がある。しかし肝性脳症を合併する場合は軟便程度に保つほうが治療効果が高いため、徐々に大黃を増量して量を決定したり、酒製などの炮製を考慮する必要がある。2症例ではあるが、大黃を中心とした漢方治療が、肝硬変に伴う肝性脳症に対する、興味ある治療指針になると考え報告した。今後症例を増やしてさらに検討してゆきたいと考えている。

本論文の要旨は第44回日本東洋医学会学術総会にて発表した。

文 献

- 1) 西岡五夫：生薬成分の薬理作用—大黃の研究を中心に—, 医薬ジャーナル, **19**(10), 67~72, 1983
- 2) 大浦彦吉：大黃の新しい作用と臨床応用, 和漢医薬学会誌, **2**(1), 49~53, 1985
- 3) 西岡五夫：大黃の化学的品質評価, 現代東洋医学, **12**(2), 80~86, 1991
- 4) 細野八郎：大黃の漢方処方, 現代東洋医学, **4**(4), 37~43, 1983
- 5) 植木昭和, 他：大黃の向精神作用, 現代東洋医学, **7**(2), 98~103, 1986
- 6) 神戸中医学研究会誌：漢薬の臨床応用, pp. 52~54, 医歯薬出版, 1979
- 7) 高橋良忠, 他：大黃を振出・煎出・煎出濃縮して得た溶出液の内容について, 日本東洋医学会誌, **22**(1), 1~7, 1971
- 8) 大塚敬節：症候による漢方治療の実際, pp. 456~458, 南山堂, 1967

要旨 肝性脳症を示した肝硬変に対して、大黃を中心とした漢方治療で、症状の改善が見られた2症例を経験した。症例1は54歳、女性。肝硬変、及び慢性腎炎により腹水を発現して来院した。分消湯血鼓加減を投与して、腹水は消失したが、その後に便秘と共に意識レベルが低下し、高アンモニア血症を認めた。分消湯血鼓加減に大黃を徐々に10gまで投与したところ、便秘が改善し、意識レベルの正常化を認めた。症例2は68歳、女性。肝硬変に高血圧を合併したが、強いふらつき感とともに高アンモニア血症を認めた。七物降下湯15gとともに大黃末を5gまで徐々に増量するに比例してアンモニア値が低下した。上記2例とも大黃の増量で血中アンモニアは低下したが、アミノ酸組成には影響を与えなかった。大黃には瀉下作用や腸内細菌への抗菌作用により、間接的にアンモニアを低下させるとともに、直接的にもアンモニア低下作用があると考えられる。また大黃の鎮静作用も脳症状の改善に作用していると考えられる。

キーワード：大黃, 肝硬変, 肝性脳症, 高アンモニア血症, Fischer 比