臨床報告

全身性エリテマトーデスの 難治性血小板減少症に 十全大補湯が奏効した一例

引網 宏彰 小暮 敏明 喜多 敏明
嶋田 豊 寺澤 捷年

A Case of Thrombocytopenia arising from Systemic Lupus Erythematosus
Effectively Treated with Juzen-Taiho-To

Hiroaki HIKIAMI Toshiaki KOGURE Toshiaki KITA
Yutaka SHIMADA Katsutoshi TERASAWA

M.D. s, Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630, Toyama-shi, Toyama 930-01, Japan

Abstract A patient with systemic lupus erythematosus (SLE), complicated by severe thrombocytopenia was successfully treated with Juzen-taiho-to. The patient was a 38-year-old woman presenting thrombocytopenia in 1974. She was diagnosed as having SLE with the appearance of renal failure in 1975. In 1984, she began blood dialysis due to deterioration of renal function. In addition, she repeatedly suffered from severe bleeding episodes due to thrombocytopenia. In 1989, she visited our clinic to undergo Kampo therapy, with no significant results obtained with any of the formulas tried.

In September 1992, she suffered from duodenal ulcer bleeding and stopped Kampo therapy for some time. However, since she began taking Juzen-taiho-to in June 1993, her thrombocytopenia improved and her platelet count stabilized at $10-15 \times 10^4/\text{mm}^3$. This made it possible to taper the dosage of the steroids being administered. Since July 1994, the prednisolone (PSL) dosage has been 5 mg on alternate days. Since July 1995, the anti-DNA antibody was negative. The platelet count has been maintained at $15-20 \times 10^4/\text{mm}^3$ (as of December, 1996).

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Thrombocytopenia, Juzen-taiho-to

Abbreviations: SLE=Systemic Lupus Erythematosus, PSL=prednisolone

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), **48**(3), 327-333, 1997
(Accepted; 6 Jun, 1997)

緒 言

全身性エリテマトーデス(SLE)は、多臓器病変を伴い、寛解と再燃を繰り返す代表的自己免疫性疾患の一つである。その病因は現在もお不明であり、治療に難渋する症例が少なくない。今回我々はSLEに伴う難治性の血小板減少症に和漢薬治療を試み、十全大補湯が血小板減少症の寛解状態を長期に渡り維持したのみならず、SLEの活動性も抑制したと考えられる一例を経験したので、若干の考察を加え報告する。

症 例

患 者：38歳，女性，無職

主 訴：紫斑，歯肉出血

家族歴：父 胃癌

既往歴：17歳 不適合輸血，26歳 痛風・薬疹（コルヒチン），30歳 带状疱疹，33歳 自殺企図

現病歴：1974年（17歳）全身に紫斑が出現し，某大学病院で特発性血小板減少性紫斑病，自己免疫性溶血性貧血と診断され，ステロイド治療が開始された。しかし，1975年（18歳）には蛋白尿・腎障害が出現し，徐々に増悪したため1977年（20歳）にはSLEと診断された（表1）。1981年より1987年まで近医から加味帰脾湯，柴苓湯，小柴胡湯，桂枝茯苓丸等も処方されたが，ステロイド剤の減量を試みる毎に著しい血小板減少を繰り返した。また腎不全の進行のため，1984年（27歳）に血液透析が施行された。1987年（30歳）には血小板数が $0.3\text{万}/\text{mm}^3$ と低下したため，肺出血を併発し呼吸不全状態となり，一時人工呼吸管理が行われた（表1）。この際にステロイド・パルス療法，大量 $\gamma\text{-glb}$ 製剤投与が行われたが効果はみられず，血漿交換の施行により漸く改善した。この後mizoribineの投与も行われたが，SLEに伴う血小板減少症に対しては無効であったため和漢薬治療を希望して，1989年3月（32歳）に富山医科薬科大学附属病院和漢診療部を受診した。

当科初診時身体所見：身長156cm，体重43kg，血圧120/86mmHg，脈拍92/分整，体温 36.1°C 。眼球結膜は貧血様で，皮膚に著明な乾燥傾向がみら

れたが，皮疹・紫斑は認めなかった。左前腕には動静脈シャントが形成され，頸部には気管切開術痕を認めた。胸部第3肋間胸骨左縁にLevine II度の収縮期雑音を聴取した。呼吸音には異常はなく，腹部にも異常は認めなかった。神経学的にも異常所見はみられなかった。

初診時検査成績：透析前の血液生化学検査ではBUN $81\text{mg}/\text{dl}$ ，クレアチニン $9.7\text{mg}/\text{dl}$ と著しい腎障害を認めた。赤沈値が $172\text{mm}/\text{hr}$ と促進していた。リンパ球減少を伴う白血球減少および貧血を認め，血小板数は $8.1\text{万}/\text{mm}^3$ と減少していた。尿所見では蛋白尿，血尿が認められた。免疫学的検査では，間接クームス反応・抗核抗体が陽性，著しい補体価の低下が認められた。抗血小板抗体・PA-IgGは陰性であった（表1）。凝固機能検査は正常であった。超音波検査では腹部では軽度脾腫および両側腎の萎縮，心臓には僧帽弁の軽度肥厚が認められた。

初診から1992年までの経過（図1）：初診時はprednisolone(PSL) 15mg およびmizoribine 100mg が投与され出血傾向はみられなかったが次第に血小板減少が進行したため，1989年10月よりPSLが増量となり，血小板輸血も行われた。しかし血小板減少傾向に改善はみられず，同年12月には血小板数が $0.9\text{万}/\text{mm}^3$ に減少し皮下出血が出現した。そのためPSLを 40mg に増量するとともに再び血漿交換が行われた。この間，補中益気湯，薏苡附子敗醬散などの和漢薬が併用されていたが著明な効果はみられなかった。その後，1991年7月には再び血小板数が $1.8\text{万}/\text{mm}^3$ に減少したためPSLは 30mg まで増量された。しかし，患者がステロイドの副作用に対する恐れから自己判断でステロイドの減量を図り，1992年には血小板数は更に減少し十二指腸潰瘍に伴う下血をきたしたため，92年9月某大学病院に入院となり，一旦和漢薬治療は中断された。

和漢薬治療再開後の経過（図2）：血小板輸血およびPSLの増量によって改善した後，再び当科外来で和漢薬治療を再開した。疲れやすい・イライラする・食欲不振・不眠・汗をあまりかかない・口が乾く・頭冒感・肩こり・立ちくらみ・息

表1 検査成績

	1977.12月	1987.6月	1989.3月
WBC(/mm ³)	5900	2300	2300
RBC($\times 10^4$ /mm ³)	284	128	178
Hb(g/dl)	8.0	4.0	5.5
Ht(%)	18.0	12.3	16.7
Plt.($\times 10^4$ /mm ³)	8.5	0.3	8.1
T-P(g/dl)	4.4	4.8	5.9
Alb(g/dl)	1.9	2.6	3.8
T-cho(mg/dl)	388	160	140
BUN(mg/dl)	25	170	81
Cre(mg/dl)	2.0	16.2	9.7
U-protein(g/day)	9.0~10.4		
ESR(mm/hr)		136	172
CRP(mg/dl)	(1+)	(1+)	0.2
Cooms			
direct	(+)	(-)	(-)
indirect	(+)	(+)	(+)
STS	(+)		(-)
TPHA	(-)		(-)
抗核抗体	(+)	40倍	40倍
抗DNA抗体(IU/ml)		<1.0	5.0*
C3(mg/ml)	38*	26#	52#
C4(mg/ml)	12.4**	5.6##	10##
CH50(U/ml)		<5.0	<5.0
抗血小板抗体		(-)	(-)
PA-IgG(ng/10 ⁷ cells)			<12.5

(正常値：*64~124, **25~41, #53~115, ##12~42, *7以下)

切れなどの多彩な症状を有していた。他覚所見では皮膚の乾燥が甚だしく、脈候は沈・弱・細、舌候は暗紫色で、湿潤した白苔を被り、齒痕・亀裂を認めた。腹力はやや軟で、心下痞鞭・臍上悸、臍傍、回盲部、S状部の圧痛、小腹不仁を認めた。寺澤の和漢診療学スコア¹⁾によると気虚55点(30点以上を気虚とする)・気鬱58点(30点以上を気鬱とする)・瘀血53.5点(21点以上を瘀血とする)・血虚57点(30点以上を血虚とする)・水滯40.5点(13点以上を水滯とする)・気逆30点(30点以上を気逆とする)であった。

ここで気血兩虚を目標に十全大補湯を開始したところ血小板は10~15万台を維持でき、PSLおよびmizoribineの減量が行われた。1994年10月のシャント閉塞時には一時的に血小板が5.2万/mm³まで減少したが、その後は順調に回復した。1995年5月よりPSL5mg隔日投与、mizoribine50mg隔日投与に減量されたが1996年12月の時点で血小板は20万/mm³を維持している。またステロイド減量に伴って、1993年10月から抗DNA抗体が陽性となったが、1995年7月には陰性化し現在に至っている。

図1 臨床経過 (1989年～1992年前半)

図2 臨床経過 (1992年～1996年)

考 案

本症例は1977年の検査データ (表1) から, ①溶血性貧血および血小板減少, ②1日0.5g以上の蛋白尿, ③Wassermann反応偽陽性, ④抗核抗

体陽性を認め, さらに⑤胸水および心嚢水が認められたことから, 1982年ARAのSLE診断基準に基づきSLEと診断された。重篤な血小板減少のため幾度となく危篤状態に陥ったことから血小板数のコントロールのため, ステロイド剤の大量投

表2 本邦における SLE に対する和漢薬治療報告

有効方剤	患者	罹病期間	SLE 重症度 分類	併用したステロイド 剤の投与量の変化 処方前	処方後	有効と考え られる点	報告年	報告者
柴胡桂枝湯 桃核承気丸	26歳 女性		軽症	(-)	(-)	紅斑の消退	1968	相見 ²⁾
桂枝茯苓丸加黄耆	43歳 女性	1月	軽症	(-)	(-)	紅斑の消退	1968	相見 ²⁾
黄耆建中湯 桂枝茯苓丸加大黄	40歳 女性	1年	軽症	(-)	(-)	紅斑の消退	1968	相見 ²⁾
薏苡仁湯 紫雲膏	17歳 男性	6月	軽症～ 中等症	(-)	(-)	皮膚潰瘍の 改善	1968	相見 ²⁾
桂枝加朮附湯 桂枝茯苓丸	33歳 女性	6月	中等症	PSL 60mg	(-)	発熱・関節痛・ 胸水の消失	1989	今田屋 ³⁾
桂枝加苓朮附湯	30歳 女性	1月	軽症	(-)	(-)	皮疹・関節痛 の改善	1990	中島 ⁴⁾
柴苓湯	29歳 女性	11年	中等症	PSL 18mg	PSL 17mg	血小板減少症 の改善	1990	佐川ら ⁵⁾
小柴胡湯	女4例 男1例 (有効3例)	3～11年	不明	PSL 0～15mg		抗核抗体価 の低下	1990	竹村ら ⁶⁾
柴苓湯	38歳 女性	1年2月	中等症	PSL 40mg	PSL 5-10mg隔日	蛋白尿の改善	1991	木村ら ⁷⁾
滋陰降火湯 桂枝茯苓丸	25歳 女性	9年	軽症	PSL 5mg	(-)	蝶形紅斑 の消失	1992	水嶋 ⁸⁾
滋陰降火湯	21歳 女性	1年	軽症	PSL 35mg	PSL 25mg	皮疹の消失	1992	水嶋 ⁸⁾
柴苓湯	21歳 女性	3月	軽症	PSL 30mg	PSL 15mg	関節痛・皮疹 の消失	1992	伊東 ⁹⁾
柴苓湯	12例		不明	PSL 平均60mg		低補体血症 の改善	1993	土肥ら ¹⁰⁾
十全大補湯	38歳 女性	21年	中等症～ 重症	PSL 10mg	PSL 5mg隔日	血小板減少症・ 出血傾向の改善		本例

PSL：プレドニゾン

与が不可欠となっており、その減量が極めて困難な症例であった。ところが十全大補湯を投与した後は血小板数の維持が可能となり、ステロイド剤の減量が順調に行われた。さらにステロイド剤の減量とともに抗DNA抗体は一時陽性化したが、その後陰性化し現在に至っている。経過中、1994年後半にシャント閉塞をきたした際に一時的な血

小板減少を認めているが、これは血栓形成による血小板の消費に基づくものと思われる。血栓除去術およびシャント再建術後にさらに血小板数の増加がみられたことは、シャント閉塞前にもシャント部における血栓形成に基づく血小板の消費が既に存在していた可能性が考えられる。

SLEは全身の多臓器に及ぶ自己免疫性疾患で

表3 SLEの重症度からみた病型分類

1) 軽症	discoid LE(DLE) 皮疹, 粘膜症状 関節痛, 筋痛 Raynaud 現象炎 漿膜炎 (少量の貯留液) 尿沈査異常/間欠的蛋白尿
2) 中等症	持続性蛋白尿 溶血性貧血 血小板減少性紫斑病 中枢神経症状 (脳神経障害, 髄膜炎, 機能的な精神症状など) 漿膜炎 (大量の貯留液)
3) 重症	ネフローゼ症候群 腎不全 (急速進行性, 慢性) 中枢神経症状 (痙攣重積, 意識消失, 器質的精神病) 間質性肺炎, 肺出血 肺高血圧症 全身性血管炎・血栓症

あることから, 西洋医学的には副腎皮質ホルモン剤や免疫抑制剤などを使用し病勢を抑える治療が行われているが, 現在もなお, 治療に難渋するケースが少なくない。これまで和漢薬治療も種々の試みがなされ, 本邦においても SLE 患者に対する様々な有効症例が報告されている^{2)~10)} (表2)。しかし, これまでの報告で有効方剤とされているのは, 柴苓湯などの柴胡剤が多く, 他に桂枝茯苓丸, 桂枝加朮附湯, 滋陰降火湯などの報告がみられるが, 十全大補湯の報告はこれまでにない。本症例においても先に柴胡剤や駆瘀血剤が使用されたが, そのいずれにも効果はみられなかった。

過去の報告症例を SLE 重症度分類 (表3) を用いて検討すると, 漢方方剤単独で有効であった症例は, 皮疹・関節痛のみの軽症の SLE 患者であり, 多臓器病変を伴うとくに中等症以上の SLE については, ステロイド剤の併用が必要であった。しかし, 今回の我々の経験した症例から罹病期間が長く, しかも幾度も危篤状態に陥った経緯から著しい気虚・血虚をきたした病態では, SLE に

においても十全大補湯のような補剤が有効である可能性が示唆された。

十全大補湯は和剂局方 (1151年) の諸虚門¹¹⁾に収められた方剤で, 「男子婦人, 諸虚不足, 五勞七傷, 飲食進マズ, 久病虚損, 時ニ潮熱ヲ発シ, 氣骨脊ヲ攻メ, 拘急疼痛, 夜夢遺精, 面色痿黄, 脚膝力無ク, 一切病後, 氣旧ノ如カラズ, 憂愁思慮, 氣血ヲ傷動シ, 喘嗽中満, 脾腎ノ氣弱ク, 五心煩悶スルヲ治ス。並ニ皆之ヲ治ス。」とあるように, 氣血がともに虚し, 五勞すなわち肺勞・肝勞・心勞・脾勞・腎勞の五種の虚勞病証, 七種の勞傷が慢性的に持続する病態に多く用いられる。近年, 本方剤は担癌患者や術後の体力の回復をめざして処方されることが多い他, 強皮症¹²⁾, 慢性関節リウマチ¹³⁾などの自己免疫疾患に有用であった報告もなされ, その免疫調整作用が注目されていることから, 本例のような SLE 患者に対してもその効果が期待される。また, 強皮症, 慢性関節リウマチに対する報告例のいずれもが病状がかなり進行し氣血がともに虚した症例であったことは, 本症例の経過と併せてみると随証治療の重要性を示唆するものと思われる。

まとめ

今回, 種々の治療に抵抗し重篤な病態を呈した SLE の血小板減少症に対して, 十全大補湯を用い長期寛解状態が得られた。十全大補湯は難治性 SLE 患者に対して有用である可能性があり, 今後試みられうる治療法の一つと考えられた。

附記 本論文の要旨は第47回日本東洋医学会学術総会 (横浜) で発表した。

本報告で使用した十全大補湯は黄耆 (河北省) 3.0g, 桂皮 (広西自治区) 3.0g, 熟地黄 (河南省) 3.0g, 芍薬 (奈良) 3.0g, 川芎 (北海道) 3.0g, 白朮 (湖北省) 3.0g, 当帰 (奈良) 3.0g, 人參 (韓国) 3.0g, 茯苓 (北朝鮮) 3.0g, 甘草 (内蒙古自治区) 1.5g に水400ml を加えて約30分間煎じて150ml としたものを1日分とし, 1日3回10時, 15時, 20時に分服した。

文 献

- 1) 寺澤捷年：症例から学ぶ和漢診療学，医学書院，東京，16-65 (1990)
- 2) 相見三郎：紅斑性狼瘡(SLE)の漢方的治験と考察，日本東洋医学雑誌，**18**(4)，135-137(1968)
- 3) 今田屋章：漢方治療によりステロイドを離脱し，長期寛解状態にある全身性エリテマトーデスの一例，現代東洋医学，**10**，104-106 (1989)
- 4) 中島 修：全身性エリテマトーデスに対する桂枝加苓朮附湯の1有効例，現代東洋医学，**11**，77-79 (1990)
- 5) 佐川 昭，向井正也，中川昌一：血小板減少症を呈した全身性エリテマトーデスの1例に対する柴苓湯の使用経験，現代東洋医学，**11**，80-81 (1990)
- 6) 竹村周平，近藤元治：全身性エリテマトーデスに対する小柴胡湯の効果，現代東洋医学，**11**，82-83 (1990)
- 7) 木村圭志，小畑伸一郎，前田和弘，佐藤昌彦：柴苓湯が尿蛋白の陰性化に有効であった全身性エリテマトーデスの1例，現代東洋医学，**12**，202-203 (1991)
- 8) 水嶋丈雄：皮膚症状の好転とともに抗核抗体の陰性化をみた SLE の3 症例，現代東洋医学，**13**，212-215 (1992)
- 9) 伊東俊夫：柴苓湯投与が有効であった全身性エリテマトーデスの1例，日本東洋医学雑誌，**42**(3)，349-352 (1992)
- 10) 土肥 豊，鈴木輝彦，大野修嗣：全身性エリテマトーデスに対する柴苓湯の効果について，現代東洋医学，**14**，200-201 (1993)
- 11) 矢数道明：臨床応用漢方処方解説，創元社，大阪，258-259 (1981)
- 12) 山田光胤：十全大補湯による汎発性鞏皮症その他の経験，日本東洋医学雑誌，**19**(3)，151-153 (1969)
- 13) 高橋宏三，寺澤捷年，島田多佳志，三齋忠道，今田屋章：十全大補湯が奏効した慢性関節リウマチの一例，日本東洋医学雑誌，**42**(3)，343-347 (1992)

要旨 十全大補湯により全身性エリテマトーデス(SLE)に伴う難治性の血小板減少症が長期に渡り良好な経過を示した一例を経験した。

症例は38歳の女性。1974年血小板減少症を認め，翌年腎障害が出現し SLE と診断され，1984年には血液透析に導入。この間ステロイド剤減量の度に著しい血小板減少・出血傾向を認めた。1989年より当科受診したが，当初は著しい効果はみられず，1992年9月十二指腸潰瘍出血を併発し和漢薬治療は一時中断した。治療再開後1993年6月から十全大補湯を開始したところ，血小板は $10 \sim 15$ 万/ mm^3 を維持できたためステロイド剤が減量され，1994年7月よりPSL 5 mg隔日投与となった。1995年7月からは抗DNA抗体も陰性化し，1996年12月現在まで血小板は $15 \sim 20$ 万/ mm^3 を維持している。

キーワード：全身性エリテマトーデス，血小板減少症，十全大補湯

略語：SLE 全身性エリテマトーデス，PSL prednisolone