臨床報告

六君子湯＋四物湯投与後に血小板数が 増加した皮膚・消化器症状を伴う 特発性血小板減少性紫斑病疑いの2例

川越 宏文 佐藤 弘 代田 文彦

Two Case Reports of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura
in which the Thrombocyte Number Increased after Kampo
Medicines were Administered to treat a Subjective Symptom

Hirofumi KAWAGOE Hiroshi SATO Fumihiko SHIROTA

M.D.s, The Institute of Oriental Medicine, Tokyo Women's Medical University, Nishi-Shinjuku 2 - 4 - 1, Shinjuku-ku, Tokyo 163-0804, Japan

Abstract Idiopathic thrombocytopenic purpura is an autoimmune disease and is caused by a blood anti-platelet antibody that reacts to thrombocyte membrane. The platelet associated immunoglobulin G (PAIgG) is admitted in idiopathic thrombocytopenic purpura.

Adrenocortical steroids are our first choice as a treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura.

However, a sufficient thrombocyte increase is not obtained even when adrenocortical steroids are administered to the idiopathic thrombocytopenic purpura patient.

On the other hand, we use Kampo medicine widely clinically. We are admitting the effectiveness of Kampo medicine in treating many refractory diseases. Even if it corresponds to idiopathic thrombocytopenic purpura that is one of a chronic refractory disease effective Kampo medicine is reorted several Kampo pharmaceutical preparations that are assumed when it is effective in idiopathic thrombocytopenic purpura are Sairei-to, Sho-saiko-to, Kami-kihi-to, etc.

This time we carried out Kampo therapy (Rikkunshi-to, Shimatsu-to) on patients with digestive and cutaneous problems but no other symptoms of hemopathy. A blood specialist at this university hospital tentatively diagnosed the patients' condition as thrombocytopenic purpura. Kampo therapy increased the thrombocyte count and alleviated the symptoms.

This result might suggest the possibility of a therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura and even the importance of the therapy in accordance with the oriental medical syndromes.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, Rikkunshi-to, Shimotsu-to, Syoukakisyoudjou, Hihuby-oujo

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 49(5), 829-834, 1999

(Accepted; 31 Aug., 1998)

緒 言

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は、血小板膜に反応する血中の抗血小板抗体によって引き起こされる自己免疫疾患であり¹⁾²⁾、血小板関連 IgG (PAIgG) の増加が認められる。ITP の治療には、副腎皮質ステロイドが第一選択薬として用いられているが、ITP 症例の中には、副腎皮質ステロイドによっても十分な血小板増加が得られないものも存在している。一方、漢方薬は臨床的に広く使用され、多くの難治性疾患に対し有効性が認められている。慢性難治性疾患のひとつである ITP に対してもいくつかの有効例が報告されている^{3)~6)}。

我々は血液疾患以外の症状を主訴に当研究所を来院し、当大学血液内科にて特発性血小板減少性紫斑病疑いと診断された患者に対して、その主訴である消化器症状と皮膚症状を中心に漢方治療を行い、それらの症状改善に加え血小板数が増加した症例を経験した。ITP 治療のヒントとなり得る可能性も示唆され、また、随証治療の重要性を示す症例とも考えられたので報告する。

症 例

第1例：63歳、女性。

生活歴：タバコ歴無し・アルコール歴無し。

月経歴：初潮14歳 閉経52歳、経血量は少なめ。月経痛なし。月経不順なし

家族歴と既往歴に、特記すべきことなし。

現病歴：昭和59年に、四肢と頸部の露出部位に掻痒感を伴う皮疹が出現した。近くの皮膚科で、外用剤の投与を受けたが症状は不変であった。その後、自ら転院したが、やはり同様の治療で症状は不変であった。やむをえず、昭和63年からは病院での加療を諦め、薬局等で薬を購入していた。皮膚掻痒感は、温めたり、紫外線に当たったり、乾燥すると増悪傾向を示した。[redacted]、漢方治療を求め当研究所の外来を受診した。初診時の問診票で、患者は寒がり、疲れやすく、食後の眠気や目の疲れを訴えた。また、35歳から急に白髪が増えはじめ、現在では、頭髮全体に広がっている。さらに、爪は割れやすいとのことであった。

来院時身体所見：身長153cm、体重51kg、血圧128/60mmHg。脈は浮沈間。舌質はやや暗赤色で、舌尖は紫赤色。舌辺縁に歯痕を、舌表面には薄い白苔を認めた。腹力はやや軟弱で、臍上下の正中

表1 血液検査結果 (四物湯+六君子湯投与開始時)

	case 1	case 2		case 1	case 2
Peripheral blood			Biochemical study		
WBC(/ μ l)	7900	3200	TP(g/dl)	7.4	6.8
RBC(/ μ l)	450	458	Alb(g/dl)	4.3	4.4
Hb(g/dl)	13.2	14.0	GOT(IU/L)	32	18
Hct(%)	40.9	41.8	GPT(IU/L)	23	15
MCV(fl)	90.9	91.3	LDH(IU/L)	329	291
MCH(pg)	29.3	30.6	CH-E(IU/L)	314	283
MCHC(%)	32.3	33.5	ALP(IU/L)	143	141
Plt($\times 10^4$ / μ l)	7.5	5.9	T-CHO(mg/dl)	265	154
			TG(mg/dl)	180	158
PAIgG	33.9	78.9	HDL-C(mg/dl)	63	25
(9-25)			BUN(mg/dl)	21.4	13.0
			CRE(mg/dl)	0.8	1.1

図1 臨床経過 (第1例)

芯と心下痞を認めた。心窩部の皮膚が浮腫ぎみ。四肢に冷感があった。皮膚には、明らかな皮疹は認めないが、四肢体幹ともに乾燥傾向あり。

来院時検査成績 (表1)：末梢血液で、血小板数が7.5万/μlと低下していたが、貧血もなく、白血球数も正常。肝・腎機能には異常なし。また、腹部超音波検査で脾臓の腫大は認めない。

臨床経過 (図1)：漢方的には、気虚・血虚・水毒、寒証で、脾虚の存在が考えられた。そこで、十全大補湯証とも考えられたが、水毒傾向があり四君子湯よりも六君子湯が相応しいと判断した。血虚の症状もあるが、脾虚もあり、六君子湯に四物湯を合方した。第2回目の診察で血液検査で始めて血小板減少 (7.5万) を確認した。本院血液内科でその後測定されたPAIgGが33.9と軽度上昇を認め、ITP疑いと診断された。明らかな出血症状はなく、その後も生薬治療のみで経過観察することとなった。掻痒感は徐々に改善した。 (8診目)には掻痒感は1/10程度に改善し、血小板数も漸増して16万/μlまで増加した。

第2例：68歳、男性。

生活歴：タバコ歴 40本/日 (20歳から50歳まで) アルコール歴なし。

現病歴：昭和60年12月、T大学病院でS字状結腸癌切除術を施行された。昭和63年6月、再発の

為、再手術を施行された。術後より腹部膨満感が出現した。同院での5年間の内服治療を継続したが腹部膨満感は持続した。残便感を伴う腹部膨満感を訴え当研究所外来を初診した。大便の回数は、多いときは、1日に4、5回となることがある、その後は2、3日排便が無いことがある。また、いつも残便感があり、そのため食欲がなくなることがある。

初診時身体所見：身長169cm、体重67kg、血圧130/78mmHg。脈は、浮沈間、実、舌質は正常紅、舌辺縁に齒痕を認めたが、舌表面に舌苔は認めない。腹壁に手術痕があり。腹力は中等度。胸脇苦満を右側に認めた。

臨床経過 (図2)：に当研究所初診。腹部膨満感に対して、ツムラ桂枝加芍薬湯5.0gを投与した。初診時血小板数は5万/μlと低値を示した。その2週間後以降は、便通コントロールは比較的良好であった。(平成6年4月主治医交代) 同年に両側前腕外側の皮膚乾燥と同部位の掻痒感が出現し、ツムラ当帰飲子7.5gを追加した。同年以降、掻痒感もやや軽減していた。より、掻痒感が再燃し、掻破した痕が紫斑となる。左前腕外側の激しい掻痒感があり、血小板数も5.9万/μlと低値を示していた。同年

図2 臨床経過 (第2例)

食欲低下も増悪した。両側大腿後面も掻痒感が強く、同部位には掻破痕(紫斑)があった。皮膚の乾燥とその部位の激しい掻痒感、血小板減少、食欲不振を認め、第1例との類似点が多く、ツムラ六君子湯7.5g、ツムラ四物湯7.5gを投与した。同年5月29日には、痒みが増えたが腹部症状は改善し、血小板数は7.7万/ μ lと上昇。■, 本大学血液内科での検査で、PAIgGが78.3(9-25)と高値でITP疑いと診断された。重篤な出血症状なく、生薬治療のみで経過観察する。■, 食欲不振が増悪し四物湯を中止した。■, 消化器症状が改善し、再び六君子湯合四物湯を投与した。■には、血小板数は8万/ μ lまで増加し、1998年の■現在、10.1万/ μ lである。

考 案

ITPの血小板数減少の原因には、血小板産生不全(巨核球の選択的抑制、薬剤、化学物質、ウィルス感染)、全身性骨髄不全(再生不良性貧血、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄硬化症、癌の骨髄浸潤、多発性骨髄腫、巨赤芽球性貧血)、血小板破壊の増加(自己免疫性血小板減少性紫斑病、二次性免疫性血小板減少症、輸血後紫斑病、薬剤誘発性免疫性血小板減少症、ヘパリン、播種性血管内凝固)、血小板の分布異常(脾腫)などがあ

る⁷⁾。そのうち、特発性血小板減少性紫斑病は、血小板に対する自己抗体による自己免疫性疾患と考えられる。急性型と慢性型に分類されるが、急性型は6カ月以内に治癒するのに対して、慢性型は自然治癒傾向に乏しく、長期にわたって血小板減少が持続する。今回我々が経験した症例は、いずれも血小板数の減少とPAIgG高値を示した。腹部エコーでも明らかな脾腫はなく、本大学血液内科にてITP疑いと診断された。しかし、重篤な出血症状が無い場合骨髄検査は施行されず、生薬治療のみで経過観察した。また、第2例目では前医で抗ガン剤が使用されていた可能性もあるが、六君子湯+四物湯投与を開始したのは、前医での薬剤を中止後、2.5年経過しており、薬剤性血小板減少症との関連は低いと考えられた。

今回の2つの症例には、皮膚の乾燥と掻痒感、それに加えて消化器症状を呈したという共通点が認められた(表2)。漢方医学的にこれらの所見は、気血水のバランスは、皮膚の乾燥と掻痒感、比較的早期より白髪となり、経血量は少ないなどの所見を血虚と捉え、易疲労性および食後の眠気は気虚と捉えることも可能と思われた。この患者は気血両虚の状態と考えられ、十全大補湯証との鑑別が重要となる。しかし、今回の症例には、五臓のバランスでは食欲不振など脾虚と捉えられる所見があり、四物湯に含まれる地黄が消化器症状

表2 2症例のまとめ

	第1例	第2例
性別	女性	男性
年齢	64	68
血小板数	7.5→16	5.9→10.1
PAIgG	33.9	78.1
主訴	皮膚症状	消化器症状
皮膚症状	乾燥・掻痒感	乾燥・掻痒感
消化器症状	食欲不振	腹部膨満感

を増悪し、四物湯の投与量の調節が必要となる可能性も考慮した。また、脾虚に対しては、舌の歯痕や皮膚の浮腫があり、四君子湯と比較して水毒傾向もあり陳皮半夏を加えた六君子湯が適当と考えこの2方を合方して投与した。幸い第1例は、消化器症状の増悪がないままに、皮膚掻痒感も軽減し期待していなかった血小板数も増加した。しかし、第2例目は、六君子湯と四物湯の投与後、血小板数は7.7万/ μ lまで増加したが、消化器症状の為に一時四物湯を中止したところ、血小板数は6.5万/ μ lにまで低下したが、消化器症状が軽減した時点で、再び四物湯を合方し血小板数が増加し10.1万/ μ lまで血小板数は増加した。

ITPの治療は、副腎皮質ステロイド剤を第一選択薬とし、その後摘脾にもっていくという治療法が一般的であるが、これらの標準的方法に抵抗する例も少なくない。そこで、これまでいくつかの治療方法が試みられている。なかでも γ グロブリン大量療法は、かなりの有効性を示しているが、効果が一過性であったり、治療が高額であるなどの欠点を有している。また、これらの治療法は、決して副作用の少ない治療法とはいえず、今回の症例の如く重篤な出血症状を呈さないサブクリニカルな状態では、上記の西洋医学的治療法の積極的適応とならず、経過観察されることが少なくない。しかしながら、異常値を抱えながら生活していく患者の心理を考える時、より侵襲や副作用の少ない治療法の確立が望まれる。その様な目的でITPに対し様々な漢方治療が試みられた。これまで成人の慢性ITPに対し、小柴胡湯や柴苓湯あるいは加味帰脾湯などを併用した報告^{3)~6)}がある。

六君子湯を用いた症例報告として、奥野は六君子湯+附子にて血小板数が増加した症例を報告している⁸⁾が、この症例はプレドニゾンとの併用例であった。

特発性造血障害調査研究班が取り決めたITPの治療効果判定基準では、10万/ μ l以上の増加を著明増加とし、5万/ μ l以上で10万/ μ l未満の増加を増加とし、2万/ μ l以上で5万/ μ l未満の増加をやや増加とし、2万/ μ l未満の増加もしくは減少したものを不変としている⁹⁾。この判定基準に従えば、今回の1例目は増加、2例目はやや増加と判定することができる。

今回の症例は、患者の訴えを治療根拠とする漢方医学的治療方法でも、西洋医学的に把握される検査データの異常まで改善しうる可能を示唆する興味深い症例であったと思われる。

結 語

消化器症状と皮膚症状を訴え、血小板減少性紫斑病が疑われた患者に、その主訴を中心に処方を選択し、消化器・皮膚症状の改善に加えて血小板数も増加した2症例を経験した。

文 献

- 1) Karpatkin, S.: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood*, **56**: 329-343 (1980)
- 2) McMillan, R.: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Eng. J. Med.*, **304**: 1135-1147 (1981)
- 3) 鶴田光敏, 他: 漢方薬が有効と思われた特発性血小板減少性紫斑病の1女児例, *小児内科*, **16** (別冊): 66-69 (1985)
- 4) 奥新浩晃, 他: 加味帰脾湯の作用により維持療法が可能となった特発性血小板減少性紫斑病の1例, *漢方診療*, **9**: 24-28 (1984)
- 5) 小畑伸一郎, 他: 柴苓湯の併用が副腎皮質ホルモンの減量に有効であった特発性血小板減少性紫斑病の一例, *日本東洋医学雑誌*, **41**: 99-101 (1990)
- 6) 新井川勝久, 他: 特発性血小板減少性紫斑病に対するツムラ小柴胡湯の臨床的検討, *漢方医学*, **14**: 204-206 (1990)

- 7) A.V.HOFFBRAND, 三浦恭定訳: 簡要血液学: (1990)
P211, メディカルインターナショナル, 東京
- 9) 安永幸二郎: 慢性 ITP 患者の治療に関する統計的観察, 特発性造血障害調査研究班, 昭和53年度業績報告書, 532-542 (1979)
- 8) 奥野府夫ほか: 難治性 ITP に対する六君子湯 + 附子療法: 現代東洋医学, 11(1)臨時増刊号: 293

要旨 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) の治療には, 副腎皮質ステロイドが第一選択薬として用いられているが, その中には, 副腎皮質ステロイドによっても十分な血小板増加が得られないものも存在している。一方, 漢方薬は臨床的に広く使用され, 多くの難治性疾患に対し有効性が認められている。慢性難治性疾患のひとつである ITP に対してもいくつかの有効例が報告されている。我々は血液疾患以外の症状を主訴に当研究所を来院し, 当大学血液内科にて特発性血小板減少性紫斑病疑いと診断された患者に対し, その主訴である消化器症状と皮膚症状を中心に漢方治療を行い, それらの症状改善に加え血小板数が増加した症例を経験した。ITP 治療のヒントとなり得る可能性も示唆され, 随証治療の重要性を示す症例とも考えられたので報告する。

キーワード: 特発性血小板減少性紫斑病, 六君子湯, 四物湯, 消化器症状, 皮膚症状