臨床報告

桂枝加芍薬湯が奏功した

Lupus Colitis の1症例

浅岡 俊之 鈴木 輝彦 上川 哲平

Successful Therapy with Keisi-ka-syakuyaku-to for Lupus Colitis

Toshiyuki ASAOKA Teruhiko SUZUKI Teppei KAMIKAWA

M.D.s, The Department of Rheumatology, Saitama Medical School, Moroyama-cho Morohongo 38 Iruma-gun Saitama, Japan

Abstract A 28-year-old woman presented with persistent diarrhea, lower abdominal pain, low-grade fever and general fatigue in 1994. She was admitted to a hospital with suspected inflammatory colitis. Aphthoid mucosal changes were founded on colonoscopy, but the etiology was unknown. Salazosulfapyridine was administered for 3 months, but it was not effective for the abdominal symptoms. In November 1995, pyrexia, lymph node swelling and polyarthralgia appeared, and the patient was admitted to our hospital. Malar rash, photosensitivity, leukopenia, antinuclear antibody and anti-DNA antibody were found. She was diagnosed as having systemic lupus erythematosus and lupus colitis. Prednisolone (30mg/day) was administered, and pyrexia, polyarthralgia and leukopenia were improved, but the abdominal symptoms persisted for 5 weeks. Keisi-ka-syakuyaku-to was administered, and it was markedly effective for relieving persistent diarrhea and abdominal pain. Keisi-ka-syakuyaku-to was continued until February 1999 and the patient's clinical course was satisfactory.

Key words: systemic lupus erythematosus, lupus colitis, inflammatory bowel disease, Keisi-ka-syakuyaku-to

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 50(4), 683-690, 2000

(Accepted; 25 Jun., 1999)

症 例

症例: 28歳 女性

現病歴: 1994年10月, 1カ月以上持続する下痢, 下腹部痛, 37℃台の発熱, 全身倦怠感を主訴として消化器専門医を受診し, 入院精査を受けた。便潜血陽性, 炎症反応陽性より炎症性腸疾患を疑わ

れ注腸造影を施行されたが特異的所見は得られなかった。大腸内視鏡にて上行結腸から直腸にかけて散発性, 限局性のアフタ様粘膜病変が認められた。原因不明のまま退院後, 3カ月間 salazosulfapyridine (SASP) 2~3g/日の投与を受け, 約1年間の経過観察がなされたが診断には至らず症状は持続した。1995年11月, 多関節痛, リンパ節

医, 埼玉医科大学リウマチ膠原病科, 埼玉, 〒350-0451 入間郡毛呂山町毛呂本郷38

[1999年6月25日受理]

表 1

血算		
WBC	2890	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Neut	1780	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Lymph	810	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Eos	20	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Baso	10	$\times 10^3/\mu\text{l}$
RBC	401	$\times 10^3/\mu\text{l}$
Hb	12.3	g/dl
Ht	37.1	%
Plt	138	$\times 10^3/\mu\text{l}$
生化学		
GOT	19	IU/l
GPT	6	IU/l
LDH	157	IU/l
ALP	128	IU/l
γ -GTP	11	IU/l
chE	4243	IU/l
T.Bil	0.3	mg/dl
Na	138	mEq/l
K	3.8	mEq/l
Cl	104	mEq/l
BUN	18	mg/dl
Cr.	0.6	mg/dl
TP	8.1	g/dl
Alb	4.5	g/dl
T.Chol	138	mg/dl
TG	51	mg/dl
AMY	52	IU/l
尿所見		
pH	6.0	
protein	(-)	
sugar	(-)	
hematuria	(-)	
cast	(-)	
便検査		
潜血	(+)	
脂肪	(-)	

表 2

免疫学的検査		
ESR	34	mm/1 hr
CRP	1.1	mg/dl
IgG	2411	mg/dl
IgA	261	mg/dl
IgM	266	mg/dl
CH50	35.6	IU
C 3	74	mg/dl
C 4	18	mg/dl
抗核抗体	1 : 10240	(sp)
RF	94.0	IU/ml
CIC	<1.5	$\mu\text{g/ml}$
抗 DNA 抗体	9.6	IU/ml
抗 sm 抗体	(-)	
LE cell	(+)	
抗 RNP 抗体	1 : 64	
β -2 GPI	(-)	

現 症：眼瞼結膜；軽度貧血様，眼球結膜；黄染なし，甲状腺；触知せず，口腔；異常なし，頸部および鼠径部にリンパ節腫脹あり，胸部；異常なし，腹部；腸雑音亢進，臍下に圧痛あり，筋性防御なし，肝脾触知せず，腹水なし，肛門部；異常なし，皮膚；頬部皮疹あり，四肢；Raynaud 現象あり，関節変形なし，神経学的所見；異常なし

東洋医学的所見：やせ型，色白，舌微白苔あり，脈細，腹力弱，腹直筋の緊張あり，振水音なし，四肢に冷え感あり

入院時一般検査成績；表 1

入院時免疫学的検査成績；表 2

経 過

頬部皮疹，光線過敏症の既往，多関節炎，白血球減少，抗核抗体陽性，抗 DNA 抗体陽性より全身性エリテマトーデス(SLE)と診断された。胸部 X 線写真，心エコー，尿所見，肝腎機能などに異常を認めず，また中枢神経症状が認められなかったため中等量のステロイド剤(prednisolone 30mg/日)にて加療が開始された。入院以前から持続していた腹部症状に関し再度大腸内視鏡が施行され，1994年10月時と同様の肉眼的所見が得られた。

腫脹，発熱(38~39℃台)が出現し当院を受診し入院となった。

既往歴：海水浴後の皮膚炎

家族歴：特記すべき事なし

図1 大腸粘膜生検病理組織所見

粘膜上皮にリンパ球浸潤が認められる。

大腸粘膜生検にて非特異的炎症像(図1)が得られたが注腸造影にて特異的所見は認められなかった。SLEと診断され、SASPが無効であり、特徴的検査所見に乏しいことから潰瘍性大腸炎やCrohn病は否定されLupus Colitisと診断された。

prednisolone投与後、皮疹、発熱、多関節痛は速やかに改善した。しかしながら腹部症状は持続し、下痢、腹痛はprednisoloneの漸減が開始された投与開始4週後も改善せず、便潜血も認められた。この間投与されたscopolamine butylbromide 20mg/1回、lactomin 3g/日、albumin tannate 4g/日、loperamide hydrochloride 2mg/日は無効であった。虚血性腸炎の可能性も疑われ腹部CTが施行されたが有意な所見は得られず、また腹部単純X線にて虚血性腸炎に特徴的なthumb printing signなど認めず否定された。またSLEやステロイド剤投与による脾炎を鑑別するため、腹部エコー、脾酵素の精査が施行されたが異常は認められなかった。

prednisolone投与開始5週後より、東洋医学的所見に従い桂枝加芍薬湯エキス製剤(TJ-60)7.5g/日の投与を開始した。投与開始2日後に腹痛は軽減し、8日後には下痢がほぼ消失した。桂枝加芍薬湯を継続したままprednisoloneを2週間に10

mgずつ漸減し、20mg/日となった時点で退院とした。この間、下痢、腹痛は4回認められたが、いずれも軽症であった。退院後、外来にてprednisoloneを漸減し、10mg/日としたころより、時にtenesmusを訴え、やや便秘傾向となったため一時桂枝加芍薬湯を桂枝加芍薬大黃湯エキス製剤(TJ-134)5g/日に変え改善が得られた。その後経過は順調であり、1999年2月までprednisolone(維持量2.5mg/日)、sucralfate 3g/日および桂枝加芍薬湯(腹満が強く、便秘傾向が認められる場合には桂枝加芍薬大黃湯)の投与にて腹部症状は認められていない。

考 察

代表的自己免疫疾患であるSLEにおいては様々な消化器症状が認められる(表3)¹⁾。この中で、下痢や腹痛といった腸炎に起因するものはlupus腸炎として解釈されるが、腸上皮へのリンパ球の集簇的浸潤が認められるものの大腸内視鏡や注腸造影では特異的な所見が認められないことが特徴とされる²⁾。また、腸炎の症状はSLEの活動性と一致し^{3)~6)}、腸炎は他のSLEの特徴的症状と同時に出現するとされる¹⁸⁾。現在のところlupus腸炎の成立機序としては粘膜下層以下の血管炎に

表3 SLEの消化器病変¹⁾

1. GI symptoms are common in SLE. Secondary causes such as concurrent disease, stress, and medication must be ruled out.
2. Sore throat is common.
3. Dysphagia is present in 2 to 6 % of patients, especially in associated with Raynaud's phenomenon.
4. Anorexia, nausea, vomiting, or diarrhea may be prominent in one-third of patients when the disease is active. Inflammatory bowel disease, infection, and concomitant drug administration must be ruled out as causes.
5. The incidence of peptic ulcer disease is not known ; it usually is caused by anti-inflammatory medication.
6. Ascites is found in 8 to 11 % of patients. If a result of nephrosis, cirrhosis, or congestive heart failure, it is a painless transudate. Exudative causes might be painful and include serosal inflammation. Patients with lupus peritonitis often are steroid-responsive.
7. Pancreatitis is a serious complication of SLE. It is association with pancreatic vasculitis, activity of SLE in other systems, and rarely with subcutaneous fat necrosis. Mild elevation of pancreatic enzyme levels may occur in SLE without pancreatitis ; high levels suggest pancreatitis. Steroid are the treatment of choice, but they (along with thiazide diuretic and azathioprine) can induced pancreatitis.
8. Abdominal pain and tenderness warrant a search for ischemia or bowel ulceration.
9. Malabsorption syndroms are ruled but do occur.
10. Mesenteric or intestinal vasculitis is a life-threatening complication of SLE, usually associated with multisystem activity. High doses of steroids are required, and surgical intervention is indicated if extensive bowel infection (with hemorrhage) and/or large intestinal perforations occur. Patients succumb from complications of obstruction, perforation, or infection.

基づくもの、および腸間膜動脈血栓症が想定されているが詳細は不明である。lupus 腸炎の病型を虚血性腸炎型、蛋白漏出性腸症型、大腸多発潰瘍型に分類し、それぞれの臨床的特徴について検討した報告がみられる⁷⁾。しかしながら多数の症例において検討された報告は無い。

lupus 腸炎 (collagenous colitis と呼ばれる) は、広義の炎症性腸疾患 (inflammatory bowel disease ; IBD) に分類される。一方、欧米では IBD とは一般的に狭義の idiopathic な腸炎、すなわち潰瘍性大腸炎 (UC) やクローン病 (CD) をさす¹⁹⁾。したがって lupus 腸炎又は collagenous colitis の分類、概念は不明瞭であり、UC や CD との鑑別も

不明瞭である。このため SLE に認められる腸炎は、lupus 腸炎又は collagenous colitis として解釈されたり、SLE 患者における UC の合併として報告されることがある。

Dubois ら⁸⁾は SLE 患者520例中2例、Wallace ら⁹⁾は462例中2例に UC が合併していたと報告している。Alarcon ら¹¹⁾は、Mayo clinic の SLE 患者の4%に UC が認められ、100例の UC 患者において3例が SLE と診断されたと報告している。この3例は UC の治療のために SASP を投与された後で SLE の診断基準を満たす所見が出現した。また、Kurlander ら¹⁰⁾は臨床病理的に lupus 腸炎と UC を比較検討した結果、両者の区別はできな

図2 大腸内視鏡所見

下行結腸に認められたアフタ様の粘膜病変。同様の所見が、上行結腸、直腸にも認められた。

かったが、*lupus* 腸炎では UC とは異なり病変部位が限局していたと報告している。いずれにしても、*lupus* 腸炎と UC では臨床症状や検査所見において類似性があり、また UC や CD の病期によっては *lupus* 腸炎の病理組織像と鑑別が困難であることから、両者の厳密な区別は難しいものとなっている。

本症例では、大腸内視鏡にて直腸から上行結腸にかけて散発性に限局性びらん性粘膜病変が認められ、同部位における生検像では粘膜表層にリンパ球浸潤がみられた(図2)。大腸 X 線造影では、UC や CD 病に特徴的な所見はみられず、*sulfasalazine* の投与も無効であった。UC や CD が、他の基礎疾患を有さない *idiopathic* な疾患であることを前提とすれば、本症例にみられた腸炎を *lupus* 腸炎と診断することは妥当であろう。

本症例では、SLE に合併することの多い抗リン脂質症候群の合併はなく、虚血性腸炎に特徴的な X 線所見も認められなかったことから、虚血による腹部症状とは異なっていた。また身体所見、血液生化学所見からは蛋白漏出性腸症候群を疑わせるものはなかった。以上を総合してみると、あえて分類するとすれば潰瘍形成型の *lupus* 腸炎がもっとも近い病態であると考えられた。

また、本症例にて奏効した桂枝加芍薬湯が効果を示すと報告されている過敏性腸症候群は、大腸内視鏡にて粘膜病変が認められ、便潜血が頻回に陽性であったことから否定された。

IBD における漢方治療では、UC に対する葛根黄連黄芩湯^[12]、黄連解毒湯^[13]、桂枝加芍薬湯^[14]、人參湯^[15]での治療報告例がある。また、CD での漢方治療の有用性についての報告^[16]も散見される。いずれもステロイド剤や SASP との併用症例での報告であり、かつ比較的軽症な症例での効果が報告されている。漢方治療のみで炎症が鎮静したという報告は無い。しかしながら、IBD においては、高度の下血や炎症反応がステロイド剤や *sulfasalazine* で寛解されても腹痛や下痢といった愁訴が残存することが多い。この愁訴の改善に東洋医学的所見に基づく漢方治療が有効であることの臨床的意義は大きいと考えられる。

現在まで *lupus* 腸炎に対する漢方治療有効例の報告は皆無である。ステロイド剤への反応が良好であるとされる大腸潰瘍型の *lupus* 腸炎において、中等量ステロイド治療にて改善せず、東洋医学的所見から選択された桂枝加芍薬湯にて下痢、腹痛が改善したことは興味深い。残念ながら、症状改善後の大腸内視鏡は施行されておらず、便潜血の

図3 経過表

推移からアフタ様粘膜病変の程度を推測せざるを得ないが、桂枝加芍薬湯投与後に便潜血に改善のみられたことから腸粘膜病変に改善がみられたと推測することは難く無いと考える。単に症状が消失しただけではなく、桂枝加芍薬湯によって腸粘膜での炎症が抑えられた可能性も示唆される。

桂枝加芍薬湯の下痢に対する効果を *in vivo* で検討し、その機序は副交感神経からのアセチルコリン分泌の阻害によるものであるとする報告がある¹⁷⁾。しかしながら本症例において、抗アセチルコリン剤は全く無効であった。このことからすると桂枝加芍薬湯にはこの他にも下痢、腹痛を改善する機序があるものと推測されるが、現在のところその機序は不明である。

経験的には、桂枝加芍薬湯に配されている芍薬、甘草が主薬として鎮痙、鎮痛作用を発揮し、大棗、生姜、桂枝が消化機能の低下や体力の低下を治すことにより効果が得られたと解釈される。

桂枝加芍薬湯は傷寒論を出典とし、太陰病で内傷により脾胃が虚し裏に寒のある状態に用いる方剤である。本症例は、1年以上にわたり下痢、腹

痛が持続し、加えて SLE の診断以前に 1 カ月間の発熱、関節炎などがみられ疾患活動性の高い状態が持続した。その後、発熱は認められるものの手足は冷え、下痢が持続し、脈は沈み腹力は弱く、病期としては太陰病に当たると考えられた。したがって本症例は桂枝加芍薬湯の適応であったと考えられた。また前述の報告にみられたごとく、本症例も SASP を投与された後に SLE の診断に至っている。IBD の治療目的として投与された SASP が SLE 発症のトリガーとなっているのか否かについては想像の域を脱し得ないが、もしそうであると仮定すれば東洋医学の見地からこれを壊病と捉えることが可能ではないかと考える。

結 語

中等量ステロイド治療にて改善のみられなかった *lupus* 腸炎に桂枝加芍薬湯が奏効し、2 年以上効果が認められた一症例を経験した。*lupus* 腸炎に対する漢方治療有効例の報告は無く、貴重な症例と考えられ報告した。

文 献

- 1) Wallace, D.J. : Dubois' Lupus Erythematosus. Lea and Febiger, pp 835-851 (1996)
- 2) BAyless TM, Giardiello FM, Lazenby A, Yardley JH : Collagenous colitis. Mayo Clin Proc, **62** : 740-741 (1987)
- 3) Desmoulins F, Levy P, Baccaccio F, Thulliez M, Christoforov B : Collagenous colitis associated with lupus erythematosus : first case. Gastroenterol Clin Biol, **15** : 368 (1991)
- 4) Castanet J, Lacour JP, Ortonne JP : Arthritis, Collagenous colitis and discoid lupus. Ann Intern Med, **120** : 89-90 (1994)
- 5) Boussen K, Mabrouk J, Ben Mami N. et al. : Collagenous colitis with antinuclear antibody and chronic neutropenia. Press Med **21** : 1039 (1992)
- 6) Heckerling P, Urtubey A, Te J. : Collagenous colitis and systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med, **122** : 71-72 (1995)
- 7) 飯田三雄, 他 : 全身性エリテマトーデス患者にみられた腸病変, 胃と腸, **26** : 1235 (1991)
- 8) Dubois EL, Tuffanelli DL : Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. Computer analysis of 520 cases. JAMA, **190** : 104-111 (1964)
- 9) Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. : Lupus erythematosus in the 1980s : a survey of 570 patients. Semin Arthritis Rheum, **21** : 55-64 (1991)
- 10) Kulander DJ, Kisner JB : The association of chronic "non-specific" inflammatory bowel disease with systemic lupus erythematosus : Ann Intern Med, **60** : 799-813 (1964)
- 11) Alarcon-Segovia D, Herskovic T, Dearing WH, et al : Lupus erythematosus cell phenomenon in patients with chronic ulcerative colitis. Gut, **6** : 39-47 (1965)
- 12) 大林隆晴, 星野恵津夫 : 消化器内科における漢方治療, 臨床消化器内科 **12** (8) : 1145-1150 (1997)
- 13) 松生恒夫, 他 : 下血を伴う炎症性腸疾患に対する黄連解毒湯の効果, 漢方と最新治療, **6** (4) : 361-365 (1997)
- 14) 甲賀生聡 : 潰瘍性大腸炎の漢方治療例, 難病・難症の漢方治療, 第5集 : 128-130 (1995)
- 15) 水野修一 : 潰瘍性大腸炎, 消化器疾患の漢方療法, 25-27, メディカルトリビューン企画, 東京, (1988)
- 16) 緒方玄芳 : 炎症性腸疾患の漢方治療, 現代東洋医学 **10** : 20-26 (1989)
- 17) Kazuko Saitoh, et al. Effect of Keishi-kasyakuyaku-to (Gui-Zhi-Jia-Shao-Yao-Tang) on Diarrhea and Small Intestinal Movement. Biol. Pharm Bull. **22** (1) : 87-89 (1999)
- 18) H. Ralph Shumacher : Primer on the Rheumatic Disease. Tenth Edition : 191 (1993)
- 19) Kirsner JB, Shorter RG : Idiopathic Inflammatory Bowel Disease of the Large Bowel and Anal Canal : Williams & Wilkins, Baltimore : 261 (1988)

要旨 中等量のステロイド剤に抵抗性を示した全身性エリテマトーデスの消化器症状に桂枝加芍薬湯が奏効した1症例を経験した。症例は28歳の女性。1カ月以上持続する下痢, 下腹部痛, 37℃台の発熱, 全身倦怠感を主訴として炎症性腸疾患を疑われ, 消化器専門医にて精査されたが原因は不明であった。3カ月間にわたり salazosulfapyridine を投与されたが改善なく経過観察されていた。約1年後, 多関節痛, リンパ節腫脹, 発熱が出現し当科受診, 精査の結果, 全身性エリテマトーデスと診断された。また下部消化管には大腸内視鏡にて散発性, 限局性に粘膜のアфта様病変が認められた。消化器症状ならびに他の臨床症状の改善を目的として30mg/日の prednisolone が投与された。発熱, 関節炎, 白血球減少は改善したが, 下痢, 腹痛は持続した。下痢, 腹痛に対し桂枝加芍薬湯エキス製剤 (TJ-60) を投与したところ症状は改善し, 以降2年にわたり経過は順調である。

キーワード：全身性エリテマトーデス，ループス腸炎，炎症性腸疾患，桂枝加芍薬湯

略語：SLE（全身性エリテマトーデス，systemic lupus erythematosus），UC（潰瘍性大腸炎，ulcerative colitis），CD（クローン病，Crohn's disease），IBD（炎症性腸疾患，inflammatory bowel disease）