臨床報告

薏苡仁湯加味が奏効した慢性関節
リウマチ患者に関する一考察

小暮 敏明¹⁾ 新沢 敦¹⁾ 藤永 洋¹⁾
新谷 卓弘²⁾ 嶋田 豊¹⁾ 寺澤 捷年¹⁾

The Consideration of the Patients with Rheumatoid Arthritis Successfully
Treated with Yokuinin-to-kami

Toshiaki KOGURE¹⁾ Atsushi NIIZAWA¹⁾ Hiroshi FUJINAGA¹⁾
Takahiro SHINTANI²⁾ Yutaka SHIMADA¹⁾ Katsutoshi TERASAWA¹⁾

- 1) M.D.s, Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University
2) M.D., Department of Japanese Oriental Medicine, Kanebo Memorial Hospital, Hyogo

Abstract We report on three RA patients successfully treated with Yokuinin-to-ka-kyokatsu-dokkatsu-bofu (Yokuinin-to-kami). The first patient was a 47-year-old woman. In 1983, she visited a nearby hospital due to bilateral wrist joint pain. Her condition was diagnosed as RA. She was treated with gold sodium thiomalate (GST) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), but her symptoms did not improve. She visited our department in 1989. She was treated with Keishi-ka-ryojutsu-to, Bushi-to which resulted in decreased arthralgia. However, in September 1995, her condition worsened. Administration of Yokuinin-to-kami improved her symptoms as well as her laboratory data after three months of treatment. The second patient was a 50-year-old woman. In 1986, she visited a nearby hospital with bilateral wrist joint pain. Several Kampo formulas were subsequently administered at a pharmacy. In 1991, she visited our hospital and her condition improved after treatment with Keishi-ka-ryojutsu-to-ka-boi-ogi-yokuinin. However, in May 1996, she complained of severe pain and swelling at the right shoulder joint. Treatment with Yokuinin-to-kami improved her symptoms, as well as decreased serum C-reactive protein (CRP). The third case involved a 42-year-old woman who exhibited polyarthralgia in June 1991. She visited a neighborhood hospital and was diagnosed as having RA. She was treated with NSAIDs and bucillamine. She first visited our hospital in 1993. We treated her with Keishi-ni-eppi-itto-ka-ryojutsu-to and Keishi-shakuyaku-timo-to, but the polyarthralgia worsened in May 1996. Subsequently, we treated her with Yokuinin-to-kami which resulted in improvement symptoms, as well as decreased serum CRP.

To identify the target group for Yokuinin-to-kami, we further analyzed the characteristics of the patients successfully treated with this formula. Yokuinin-to-kami was administered to nine patients with RA, and the symptoms in five patients improved, but the remaining patients did not respond. The score of stasis of body

1) 医, 富山医科薬科大学医学部和漢診療学講座, 富山, 〒930-0194 富山市杉谷2630

2) 医, 鐘紡記念病院和漢診療科, 兵庫, 〒652-0855 神戸市兵庫区御崎町1-9-1

[1999年12月27日受理]

fluids and deficiency of blood was not considerably different between the two groups. Interestingly, there was a difference in the variation of joint symptoms throughout the day. Namely, the successfully treated patients complained of joint symptom in the evening more than in the morning. These observations suggest that Yokuinin-to-kami is a useful agent for the treatment of a subset of patients with RA, and that joint pain in the evening might be an indicator for this treatment.

Key words : Rheumatoid arthritis, Yokuinin-to, joint pain in the evening

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), **51**(1), 51-59, 2000

(Accepted ; 27 Dec., 1999)

緒 言

漢方方剤は慢性関節リウマチ（以下 RA）の治療にきわめて有用である。当教室では桂枝二越婢一湯加苓朮附，防己黃耆湯，桂枝芍薬知母湯の有効性を報告してきた^{1)~3)}。しかしながらこれらの方剤で，炎症を制圧できない症例にも少なからず遭遇し，これらの症例を如何にコントロールするかは臨床上の難題の一つと考えられる。今回我々は，薏苡仁湯（明医指掌）加味方が奏効した症例を経験したので，これら症例を呈示するとともに，本方の有効例5例と無効例4例を比較検討し，その臨床的特徴について検討したので報告する。

1. 症例呈示

症例1：45歳 女性 寿司店経営

主 訴：多関節痛

既往歴：16歳 虫垂炎

家族歴：伯母 慢性関節リウマチ（RA）

現病歴：1983年2月，両手指関節腫脹が出現し近医受診，湿布などで加療されたが軽快しなかった。その後，朝のこわばりが出現したため翌年3月某病院整形外科を受診，RAと診断され金製剤やジクロフェナクナトリウムなどの加療を受けたが疼痛は持続していた。1989年1月和漢薬治療を希望し当科を受診，以後葛根加苓朮附湯，大防風湯，桂枝加苓朮附湯加減，附子湯などで疼痛の軽減を得ていた。1995年7月再び多関節痛が増悪し，さらに9月になって右膝関節痛が激しくなり歩くのが困難となったため転方を考慮した。

現 症：身長148.5cm，体重43.5kg，体温36.2℃，

脈拍78/min，血圧108/74mmHg。朝夕ともに多関節痛がある。口渇や自汗はない。二便に異常なし。他覚的には皮膚がやや乾燥していた。脈は浮数弱，舌は暗赤紅で微白苔を被り歯痕がみられた。腹力はやや軟で膀上悸と両側腹直筋の緊張を認めた。

検査成績：血液・血清学的検査成績を表1に示す。

治療経過：少陽病期で虚証であることから薏苡仁湯を選択し，疼痛が激しいことから羌活，独活，防風を加味して投与した。薏苡仁湯加独活羌活防風（以下薏苡仁湯加味）を投与して約2カ月後，増減を繰り返していた関節点数は20以下となった。さらに赤沈値とCRP値も低下し60%以上あったランスバリー活動性指数⁴⁾は40%前後となり，約2年間寛解状態が継続している（図1）。

症例2：50歳 女性 主婦

主 訴：多関節痛

既往歴：特記事項なし

家族歴：父 高血圧症

現病歴：1986年1月左肩関節，左手指関節に痛みを自覚，その後両側股，足関節痛が出現。近医で慢性関節リウマチと診断されたが「根治は不可能」と説明されたため通院しなかった。しかし，多関節痛が持続していたので，近くの薬局で漢方薬（大防風湯）を購入していた。1991年2月多関節痛が増強したため同年6月当科受診。桂枝加苓朮附湯加減，桂枝茯苓丸料およびピロオキシカムで疼痛は軽減していた。92年2月ブシラミンを併用したが皮疹が出現したため中止している。1996年4月激しい右肩痛を自覚，さらに左手，両膝，

表1 薏苡仁湯加味投与時の一般検査成績

	症例 1	症例 2	症例 3
WBc (/mm)	5540	7620	6470
RBc (/mm)	409	431	392
Hb (g/dL)	11.5	10.4	12.3
Ht (%)	37.1	39.1	33.3
Plt (/mm)	25.4	35.1	37.2
TP (g/dL)	8.4	7.4	7.3
GOT (KU)	17	14	13
GPT (KU)	21	10	9
CPK (IU/L)	30	33	61
Na (mEq/L)	140	138	139
K (mEq/L)	4.0	4.0	4.0
Cl (mEq/L)	103	101	103
CRP (mg/dL)	2.1	1.2	3.1
ESR (mm/Hr)	78	43	81
IgG (mg/dL)	2662	1586	2116
IgA (mg/dL)	490	315	270
IgM (mg/dL)	163	138	157
RAHA	160 ^s	not done	not done
RF (U/mL)	not done	185	106
ANA*	1280 (Homo)	40 (Homo)	1280 (Nucl)
CH50 (IU)	52	44	37

*ANA:Anti-nuclear antibody (蛍光抗体法; Homo: Homogenous; Nucl: Nucleolar)

§: 変性ヒトγ-グロブリン感作ラテックスを抗原とした免疫比濁法による(症例1)

両足関節痛と腫脹が出現したため転方を考慮した。

現 症: 身長152cm, 体重47.0kg, 体温36.8℃, 脈拍84/min, 血圧140/86mmHg。多関節痛は朝より夕刻に増強する。右肩に激しい痛みがあり, 熟睡ができない。自汗はあるが口渇はない。二便に異常はない。他覚所見は, 脈は弱, 舌質は正常紅でやや乾燥した微白苔を被る。腹力は中等度で, 両側腹直筋の緊張と左右下臍傍圧痛がみられた。

検査成績: 血液・血清学的検査成績を表1に示す。

治療経過: 少陽病期で虚実間証であり, 薏苡仁湯加味へ転方した。転方後, 約2カ月で, 関節症状と炎症反応が低下, 一年後にはランスバリー活動性指数は32%と軽快した(図2)。

症例3: 42歳 女性 製造業

主 訴: 多関節痛

既往歴: 23歳 帝切術 38歳 子宮筋腫摘出術
家族歴: 祖母 RA

現病歴: 1992年2月頃, 雪かきの際に右肩痛を自覚した。同年7月会社に出勤するときに両手首と右膝関節痛が出現し近医を受診, RAと診断され, プシラミン300mgで加療されていた。しかし, 関節痛は徐々に増悪し10月には正座ができなくなった。93年4月, 知人の奨めで当科受診。桂枝二越婢一湯加苓朮附, 八味丸合人參湯, 桂枝芍薬知母湯などで加療されていたが, 疼痛は緩解と増悪を繰り返していた。96年手関節痛に加え右膝関節痛が激しくなったため転方を考慮した。

現 病 (95年7月時): 身長155.5cm, 体重60.0kg, 体温37.2℃, 脈拍72/min, 血圧122/88mmHg。朝夕に同程度の多関節痛がある。自汗があり, 肩こりを訴える。二便に異常はない。他覚的には, 脈は沈弱で舌質は淡白紅で微白苔。腹力はやや軟。

図1 症例1の臨床経過

*薏苡仁湯加味＝薏苡仁湯加羌活独活防風

両側の胸脇苦満と両側腹直筋の緊張を認め、臍上悸、臍下不仁、軽度の左右下臍傍圧痛が観察された。

検査成績：血液・血清学的検査成績を表1に示す

治療経過：少陽病期で虚証であることから、薏苡仁湯加味へ転方した。炎症反応は一時増悪したが、その後は低下がみられた。また関節点数は40点以下を維持し、薏苡仁湯加味を投与したときに訴えた激しい右膝関節痛は消失した。ランスバリー活動性指数も31-32%となっている（図3）。

II. 有効例と無効例の臨床的検討

本方剤の目標の一端を明らかにするために、薏苡仁湯加味で加療したRA患者9名についてその特徴を検討した。投与した患者は全例とも薏苡仁

湯証（少陽病期・虚実間証、水滯型）と考えられた症例であり、ランスバリー活動性指数が投与前と比較して2割以上改善した症例を有効症例と判定し、それ以外は無効とした。結果を表2に示す。有効例は呈示症例を含めた5例で、無効例は4例であった。2群間（全例女性）で年齢に有意差は認めなかった。両群の臨床的特徴を比較すると、RAのStage, Classは、ほぼ同様に両群ともある程度変形が進行している患者であった。和漢診療学的所見では、口渴、自汗、冷えなどに差はみられなかった。本方の病態の特徴である水滯と血虚を比較するため、それぞれのスコア²⁾を算出したが、有効群、無効群ともに水滯と軽い血虚があり、顕著な差は見い出せなかった。これに対し、疼痛の増強する時刻に関しては有効群では、RAに特徴的な早朝の関節痛に加えて、夕刻にも疼痛を訴

図2 症例2の臨床経過

表2 薏苡仁湯加味を投与した自験慢性関節リウマチ患者 9例

No.	効果	年齢	Stage	Class	和漢診療学的所見						
					口渇	自汗	冷え	全身倦怠感	水滯スコア	血虚スコア	疼痛の激しい時刻
1	有効	45	4	2	—	—	—	±	15	22	夕方
2	有効	50	4	2	—	+	+	—	15	12	夕方
3	有効	42	4	2	—	+	+	—	15	24	朝=夜
4	有効	32	3	2	—	—	—	±	10	6	夕方
5	有効	58	3	3	—	—	—	+	25	20	朝=夜
6	無効	71	4	3	—	—	+	±	15	24	朝
7	無効	68	4	2	—	—	+	—	12	8	朝
8	無効	60	3	2	+	—	±	—	15	14	朝
9	無効	35	3	2	+	±	—	—	20	10	朝=夜

えていた。この夕刻の疼痛は有効群の特徴で、無効群では訴えていなかった。

なお、無効例4例(表2)は、No.6:大防風湯, No.7:桂枝芍薬知母湯にそれぞれ転方, No.8:粉防己10.0gを加味, No.9:金チオリンゴ酸ナトリウム25mg筋注/月とヒアルロン酸ナトリウム右膝関節腔内注を併用で対処した。

考 案

RAの治療戦略は、ここ数年で大きく変化した。従来のピラミッド型治療戦略から、早期よりの疾患修飾性抗リウマチ剤(DMARDs)の投与を前提とするステップダウン型治療戦略も臨床的に試みられるようになり、短期間ではあるが疾患の自

図3 症例3の臨床経過

然経過に関する論文も散見されるようになった。これらに加えて、新しい薬剤の開発も目覚ましい。CD4+T細胞に対するモノクローナル抗体 (mAb) などのリンパ球をターゲットとしたものの¹¹⁾や Tumor necrosis Factor- α (TNF- α) あるいは Interleukin-6 (IL-6) などのサイトカインの効果を阻害する治療薬が現在、治験段階にあり、その臨床応用も現実味を帯びてきた⁷⁾⁽⁸⁾。特に後者の薬剤群は、関節の疼痛を軽減させるだけでなく炎症反応を顕著に低下させる結果が得られている。また、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) においても、胃潰瘍などの副作用のない理想的な薬剤として、cyclooxygenase (COX)-2 選択的阻害薬がいくつか開発されている¹²⁾。これら薬剤を臨床応用することによって、RA の予後の向上が期待されているが、不思議なことに、患者のすべてがこれらの治療で満足しているわけではない。実際、わが国の33.3%のRA患者が何らかの民間医療 (代替医療) を併用しているのが現状である¹³⁾。これらの原因は、単純ではないが、現代医学的な

薬剤の評価法、すなわち統計学的手法では、少数は例外とされ十分な現代医学的恩恵を享受できない現実がある。RAのような多様な臨床像を有する慢性疾患では、個々の症例を評価することが重要であり、和漢薬治療は欠くことのできない治療の一つと思われる。

さて、古来より多くの方剤 (表3) が、RAを含む関節痛を主訴とする疾患に応用されており和漢薬の臨床効果は、ある程度確認されている。これらの方剤の中で、我々は、特に防已黄耆湯、桂枝二越婢一湯加苓朮附、桂枝芍薬知母湯の有効性を報告し、さらにこれらの加味方と駆瘀血剤の併用が奏効することを明らかにした¹¹⁾⁽¹³⁾。しかし、実際にはこれらの方剤が無効でそれ以外の表3に示した方剤が奏効することも少なくなく、我々が経験した患者は、薏苡仁湯加味方でコントロールできた症例である。

薏苡仁湯は、薏苡仁、朮、当帰、麻黄、桂枝、芍薬、甘草からなる方剤で、出典である明医指掌に、『手足の流注、疼痛、麻痺不仁以て屈伸し難

表3 慢性関節リウマチに応用される方剂

主方	併用薬
桂枝加苓朮附湯	八味丸
桂枝湯	六味丸
桂枝加朮附湯	桂枝茯苓丸
桂枝加葛根湯	当帰芍薬散
桂枝芍薬知母湯	大黃牡丹皮湯
桂枝二越婢一湯	桃核承気湯
桂枝二越婢一湯加苓朮附	四物湯
防己黃耆湯	十全大補湯
麻黄加朮湯	柴胡剂
葛根加朮附湯	
薏苡仁湯	
大防風湯	
疎経活血湯	
茯苓四逆湯	
越婢加朮湯	
甘草附子湯	
烏頭湯	
麻杏薏甘湯	

きを治す』とあることから¹¹⁾、リウマチ類縁疾患へ用いられており、勿誤薬室方函口訣¹²⁾の『此方は麻黄加朮湯、麻黄杏仁薏苡甘草湯の一等重き処へ用ゆるなり。其の他桂枝芍薬知母湯の証にして附子の応ぜざる者に用いて効あり。』は、現在の使用目標の原形と考えられる。構成生薬からみると麻黄加朮湯（麻黄、杏仁、桂枝、朮、甘草）あるいは麻黄杏仁薏苡甘草湯（麻黄、杏仁、薏苡仁、甘草）に当帰、芍薬を加え杏仁を去ったものと考えられる。したがって薏苡仁湯はこれらの方剂の目標に血虚の症状を兼ね備えた病態と推測される。しかし、意外に現代医学的にRAと診断された症例に関する薏苡仁湯の治験は少なく、その目標にはあいまいな点を残している。そこで、呈示した3例のほかに薏苡仁湯加味を投与した6例を含めて臨床所見を検討した。表2に示したように、RAのStage, Class, 和漢診療学的所見としての口渴、自汗、加えて水滯、血虚に関しても、有効例と無効例で顕著な差は認められなかった。これは、投与時に水滯や軽い血虚を目標としていることから当然の結果と考えられる。有効例と無効例

で差がみられたのは、関節痛の日内での変化で、有効群ではRAに特徴的な早朝の関節痛に加えて、夕刻にも疼痛を訴えていた。この日常生活後の夕刻に増悪のピークがみられるという所見は、無効例ではみられず、本方剂の従来からの運用法に加え新たな使用目標の一つとなる可能性が示唆された。夕刻に増強する関節痛は病態的にはRAというより、むしろ変形性関節症(OA)に起因している可能性があり、この点に関して、今田屋は本方剂がOAに由来するヘバーデン結節に有効と述べていることは興味深い¹³⁾。大塚敬節はある程度関節変形は進行しているものの、通院歩行できる患者に投与して著効を得た経験を記述しており、日常生活の活動性は比較的高い症例が目標の一つであることを示唆している¹⁴⁾。

今回呈示した症例では祛風湿・解表を期待して薏苡仁湯に羌活・独活・防風を加味して投与した。羌活、独活、防風の性はそれぞれ温、微温、微温である¹⁵⁾。防風の主たる薬能は、祛風解表・祛風湿解痺で、大防風湯、荆芥連翹湯などに配剤されており、基礎的にも防風エキスのラット経口投与で、アジュバント関節炎に対する抑制効果が示されている¹⁶⁾。羌活、独活の薬能はそれぞれ祛風湿・祛風解表、祛風湿・通経絡で、ともに風・寒・湿による疼痛、知覚麻痺、冷えに用いられる¹⁵⁾。両者を配合すると相乗効果があつて風湿による痺痛に対して特に効果的とされている¹⁵⁾。明医指掌の薏苡仁湯にこれらをともに加味する方は、これまで報告されていないが、呈示した症例の経過から加味の考慮も必要と思われた。ただし、今回の症例は転方の時点から薏苡仁湯加味を投与していることから、加味の重要性あるいは臨床効果については、さらに症例検討が必要と思われる。

まとめ

薏苡仁湯加味が奏効した慢性関節リウマチの3症例を報告した。本方有効例の臨床的特徴に関する検討から、本方剂は少陽病期の準位で虚証、軽度の水滯と血虚を伴い、日常生活後の夕刻に関節痛が増悪するRAに有効であることが示唆された。この知見は本方の従来からの運用法に加え新たな

本方剤の使用目標の一つとなる可能性がある。

附記：本報告に用いた薏苡仁湯加味の構成生薬の分量・集散地は次のとおりである：薏苡仁10.0g（タイ），当帰4.0g（奈良），白朮4.0g（中国・湖北省），麻黄4.0g（中国・甘肅省），芍薬3.0g（奈良），桂枝3.0g（中国・広西自治区），甘草2.0g（中国・内蒙古自治区），独活1.0g（中国・四川省），羌活1.0g（中国・四川省），防風3.0g（中国・天津），粉防己（中国・安徽省）。

本論文の要旨は第49回日本東洋医学会学術総会（熊本）において発表した。

文 献

- 1) 今田屋章，他：慢性関節リウマチの和漢薬治療，和漢医薬学雑誌，**15**，207-205（1982）
- 2) Terasawa K., et al.: Therapeutic effect of Sino-Japanese (Kampoh) medicine on rheumatoid arthritis, *J Trad Med*, **2**, 439-445（1985）
- 3) Kogure T., et al.: The influence of a traditional herbal medicine on the disease activity in patients with rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol Rel Res*, **8**, 233-241（1996）
- 4) Lansbury J. Method for evaluating rheumatoid arthritis. In *Arthritis and allied conditions* (JL Hollander, Ed), Lea & Febiger, Philadelphia: **7**, 269-285（1966）
- 5) 寺澤捷年：症例から学ぶ和漢診療学（第2版），

医学書院，東京（1998）

- 6) Horneff G., et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with an anti-CD 4 monoclonal antibody, *Arthritis Rheum*, **34**, 129-140（1991）
- 7) Elliott M., et al.: Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor α , *Arthritis Rheum*, **36**, 1681-1690（1993）
- 8) Wendling D., et al.: Treatment of severe rheumatoid arthritis by anti-interleukin-6 monoclonal antibody, *J Rheumatol*, **20**, 259-262（1993）
- 9) Vane JR., et al.: New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs, *Inflamm Res*, **44**, 55-59（1994）
- 10) 塩川優一：21世紀の医療とリウマチ，リウマチ，**37**，600-606（1997）
- 11) 矢数道明：臨床応用 漢方処方解説（増補改訂版），創元社，大阪（1981）
- 12) 浅田宗伯：近世漢方医学書集成96 勿誤薬室方函口訣，名著出版，東京（1982）
- 13) 今田屋章：慢性関節リウマチの漢方治療，現代出版プランニング，東京（1994）
- 14) 大塚敬節：症候による漢方治療の実例（第4版），南山堂，東京（1972）
- 15) 神戸中医学研究会：漢薬の臨床応用，医歯薬出版株式会社，東京（1979）
- 16) 木下剛，他：ボウフウ（防風）の中樞神経系ならびに実験潰瘍抑制に関する薬理学的研究，和漢医薬学雑誌 **4**，130-137（1987）

要旨 薏苡仁湯（明医指掌）加味方が奏効した RA 患者の臨床的特徴について考察した。症例1は47歳女性。1983年両手関節痛で発症。84年近医で RA と診断，金製剤，NSAIDs で加療されたが無効。89年和漢薬治療を希望し当科受診。桂枝加苓朮附湯，附子湯で加療していたが95年9月，多関節痛が増悪したため薏苡仁湯加羌活独活防風（以下薏苡仁湯加味）へ転方，疼痛の軽減と炎症反応の低下を得た。症例2は50歳女性。86年両手指関節痛出現，近医で RA と診断され，近くの薬局で購入した漢方薬を内服していた。91年当科受診。桂枝加苓朮附湯合桂枝茯苓丸料加防己黄耆薏苡仁で加療していたが，96年5月多関節痛が増悪し薏苡仁湯加味へ転方。疼痛と炎症反応の低下を得た。症例3は42歳女性。91年多関節痛出現，近医で RA と診断，NSAID とブシラミンの投与を受けた。93年当科受診。桂枝二越婢一湯加苓朮附，桂枝芍薬知母湯で疼痛は軽減していたが，96年5月両肘両膝関節痛が増悪したため薏苡仁湯加味へ転方，疼痛と炎症反応の低下を得た。

本方の目標の一端を明らかにするため，本方剤を投与した呈示3例を含む9例（有効5例，

無効4例)を検討した。RAのStage, Classは、ほぼ同様に両群とも変形が進行していた。口渇、自汗に差はなく、水滯と軽い血虚も両群にみられた。一方、有効群は、RAに特徴的な早朝の関節痛に加えて、夕刻にも疼痛を訴えたことから、関節痛の日内での変化を検索した。その結果、夕刻の疼痛は有効群の特徴で、無効群では訴えていなかった。以上から、本方剤は少陽病期の準位で虚証、軽度の水滯と血虚を伴い、日常生活後の夕刻に関節痛が増悪するRAに有効であることが示唆された。この知見は本方の従来からの運用法に加え新たな本方剤の使用目標の一つとなる可能性がある。

キーワード：薏苡仁湯加味、慢性関節リウマチ、夕刻の関節痛