原著

経口鉄剤不応性の貧血に対する 六君子湯による治療の試み

関 義信

新潟県立新発田病院内科, 新潟, 〒957-8588 新発田市大手町4-5-48

A Strategy for Iron Refractory Anemia by Rikkunshi-to

Yoshinobu SEKI

Department of Internal Medicine, Niigata Prefectural Shibata Hospital, Otemachi 4-5-48, Shibata City, Niigata 957-8588, Japan

Abstract

During the administration of Rikkunshi-to, hematological findings and complications of underlying disease were examined in patients with refractory anemia treated with oral iron preparations. In all 11 evaluative cases, hemoglobin levels before the administration of Rikkunshi-to were 10.7 ± 0.8 g/dL, and 11.5 ± 0.8 g/dL post-administration (mean administration period 17.3 ± 11.6 months), indicating a significant hemoglobin level increase. In 9 out of 11 cases (82%), an improvement in anemia was observed. Eight out of 11 cases (73%) had atrophic gastritis, reflux esophagitis, or other gastrointestinal disease complications. Rikkunshi-to is considered to be effective such factors as: an improvement in hematopoiesis through a promotion of DNA synthesis in bone marrow cells with prostisol; and an improvement in iron absorption and utilization with improving appetite, although, the exact mechanisms have yet to be elucidated.

In conclusion, Rikkunshi-to can be considered an appropriate medication for the improvement of refractory anemia treated with the administration of oral iron preparations. However, its mechanism of action, as well as its recommended administration for specific disease states remain important issues for the future.

Key words: Rikkunshi-to, anemia, iron refractory anemia, digestive organ complications

要旨

鉄剤に不応性の貧血に対し、六君子湯エキスを投与し前後の血液学的所見、併発する基礎疾患等を検討した。評価可能であった11症例の投与前血色素量(Hb)は 10.7 ± 0.8 g/dl、投与後は 11.5 ± 0.8 g/dl (平均投与期間 17.3 ± 11.6 カ月)で有意に投与後のHbは上昇した。11例のうち9症例(82%)で貧血の改善を認めた。併発症の検討では、8例(73%)の症例で萎縮性胃炎、逆流性食道炎等の消化器疾患を併発していた。本剤が奏効した理由として、人参抽出成分による骨髓細胞DNAの生合成促進作用を介した造血能の改善、消化吸收機能改善による鉄吸収および利用の改善、食欲改善による経口鉄摂取量の増加、等が考えられた。六君子湯は経口鉄剤不応性の貧血の改善に試みる価値のある薬剤と考えられたが、そのメカニズム、至適病態の決定は今後の重要な検討課題である。

キーワード: 六君子湯, 貧血, 鉄剤不応性貧血, 消化器合併症

緒言

東洋医学では貧血治療に、人参、当帰などを含む気血双補剤が頻用される。それらは気虚と血虚の両方の症候がみられるものを治療する方剤で、一般的に十全大補湯、人参養栄湯、帰脾湯、加味帰脾湯などが使用される¹⁾。日常臨床で高頻度に遭遇する鉄欠乏状態(いわゆる鉄欠乏性貧血とは同義ではない)の貧血の中でも経口鉄剤に反応しないものは、鉄の吸収障害、網内系からの利用障害等の病態が考えられるが、経口鉄剤の胸焼け、嘔気、腹痛、下

痢などの消化器副作用²⁾とともに治療に苦慮することが多い。臨床的には、様々な消化器合併症を持った疾患群やいわゆる慢性疾患に随伴しておこる貧血症(anemia of chronic disorders or disease)がこれに相当すると思われる^{3)~5)}。六君子湯は古来、万病回春などで脾胃虚弱者の消化障害に使われてきた補気剤¹⁾であるが、古くには慢性関節リウマチに起因する貧血治療でも有効例が散見されていた⁶⁾。

今回、経口鉄剤治療に不応性の貧血に対して六君子湯による治療を試みたところ、良好な治療成績を

表1 症例一覧

症例	年齢 (歳)	性	貧血の原因	関節 リウマチ	萎縮性 胃炎	裂孔 ヘルニア	その他	直前の 経口鉄剤	六君子湯の 内服期間(週)
1	81	男	慢性炎症	+	+	+		+	2
2	65	女	鉄欠乏	-	+	+		+	6
3	75	女	吸収不良	-	+	-	心不全	-	10
4	84	女	吸収不良	-	+	+	高血圧	+	32
5	62	女	慢性炎症	+	-	-		+	14
6	71	女	慢性炎症	+	-	-		+	10
7	59	女	鉄欠乏	-	-	-		+	12
8	79	女	吸収不良	-	+	-		+	16
9	72	女	吸収不良	-	-	+	残胃炎	+	18
10	68	女	鉄欠乏	-	+	-		+	28
11	77	男	慢性炎症	+	-	+		+	43

表2 六君子湯内服前後での各指標値の変動

指標値	投与前	投与後	P 値
赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	357 $\pm$ 27	376 $\pm$ 29	0.0052**
血色素 (g/dl)	10.7 $\pm$ 0.8	11.5 $\pm$ 0.8	0.0068**
ヘマトクリット (%)	32.9 $\pm$ 1.8	35.3 $\pm$ 2.2	0.0164*
網状赤血球 (‰)	9.6 $\pm$ 2.8	10.5 $\pm$ 4.9	0.8658
血清鉄 ($\mu\text{g/dl}$)	52 $\pm$ 21	62 $\pm$ 19	0.083
不飽和鉄結合能 ($\mu\text{g/dl}$)	222 $\pm$ 39	204 $\pm$ 32	0.0869
フェリチン (ng/ml)	98 $\pm$ 70	109 $\pm$ 81	0.2622
総蛋白 (g/dl)	7.1 $\pm$ 0.5	7.5 $\pm$ 0.4	0.0234*
アルブミン (g/dl)	4.1 $\pm$ 0.4	4.1 $\pm$ 0.4	0.8336

Mean $\pm$ SD

* P<0.05

** P<0.01

得たので、若干の検討を加えて報告する。

対象と方法

造血器悪性疾患が除外されており、かつ明らかな消化管の活動性出血性病変を認めない、経口鉄剤に不応性の外来通院中の貧血患者11症例を対象とした(表1)。2カ月間の経口鉄剤の内服で貧血が改善しないものを経口鉄剤不応性とした。内訳は、年齢が59歳から84歳まで(中央値72歳)、性別は、男性2名、女性9名。貧血の診断は、鉄欠乏性貧血3例、慢性炎症に伴う貧血4例、鉄の吸収不良に伴うと思われる貧血が4例であった。合併症として関節リウマチ4例、萎縮性胃炎6例、裂孔ヘルニア5例、心不全、高血圧、残胃炎各1例を認めた。これらの症例に六君子湯エキス顆粒(ツムラ、以後六君子湯とする)を10例においては鉄剤に併用して、1例(症例3)には鉄剤を併用することなく、それぞれ投与した。投与量は10例には7.5g/日(分3食前)、1例

(症例5)には5.0g/日(分2朝夕食前)とした。六君子湯の投与開始から治療効果判定までの時期は2から43週で平均17.4 $\pm$ 11.6週であった。投与前後の血液学的所見は、血液算定検査、網状赤血球、血清鉄(Fe)、不飽和鉄結合能(UIBC)、フェリチンを測定した。全身の栄養状態の指標としては、総蛋白、アルブミンを測定した。合併症の検索を目的として血液生化学検査および上部消化管内視鏡検査を施行した。

対象症例の証は特に限定しなかったが、全例高齢者で腹力は中等度以下であった。

統計学的手法はWilcoxonの符号化順位検定を用いた。また、各指標値の変化と六君子湯投与期間との相関関係を検討した。

結果

六君子湯投与前後の検査値の変化を示した(表2)。六君子湯の投与により赤血球数、血色素量、ヘマト

図1 投与週数と Hb 値の変化

図2 六君子湯単独投与で貧血が改善した1例の臨床経過

クリット値はいずれも投与前値に比較して統計学的に有意に上昇した。個別に各症例を検討すると、Hbが上昇した症例は11例中9例で、1例不変、1例減少であった。1.0g/dl以上の上昇は5例に認められた。Fe値、フェリチン値は投与後上昇傾向を示したが、網状赤血球数に変化はみられなかった。総蛋白は $7.1 \pm 0.5\text{g/dl}$ から $7.5 \pm 0.4\text{g/dl}$ へと上昇したが、アルブミン値は不変であった。各指標値の変化と六君子湯投与期間との相関関係を検討した結果、相関係数(r)は以下のごとくであった。RBC: $r=0.359$ ($p=0.2883$), Hb: $r=0.643$ ($p=0.0308$) (図1), Hct: $r=0.662$ ($p=0.0511$, $n=9$)。

関節リウマチ(RA)4例中3例(75%), 萎縮性胃炎6例中4例(67%), 裂孔ヘルニア5例中4例(80%)で、それぞれ貧血が改善した。他の併発症は、高血圧、心不全、残胃炎をそれぞれ1例ずつ別々の症例で認めた。症例9以外は、胃の手術の既往を

認めなかった。

著効した2症例を示す。

症例5

62歳、女性、裏寒虚証。6年来のStage II, Class 2のRAで二次性貧血を伴っていた。外来診療中、 $\text{RBC} 329 \times 10^4/\mu\text{l}$, $\text{Hb} 8.3\text{g/dl}$, $\text{Fe} 34\mu\text{g/dl}$, $\text{UIBC} 339\mu\text{g/dl}$ であったため、経口鉄剤100mg/日の投与を開始した。半年後、 $\text{RBC} 397 \times 10^4/\mu\text{l}$, $\text{Hb} 11.6\text{g/dl}$, $\text{Fe} 57\mu\text{g/dl}$, $\text{UIBC} 285\mu\text{g/dl}$ と改善したが、経口鉄剤を200mgに増量してもそれ以上の改善は認めなかった。六君子湯5.0g/日を追加投与した。投与開始後3カ月後には、食事摂取量は増加しており、 $\text{RBC} 410 \times 10^4/\mu\text{l}$, $\text{Hb} 12.2\text{g/dl}$, $\text{Fe} 35\mu\text{g/dl}$, $\text{UIBC} 182\mu\text{g/dl}$ と貧血所見は正常化し、以後これを維持した。

症例2

65歳、女性、虚証。鉄欠乏性貧血、高血圧と萎縮性胃炎、裂孔ヘルニアで外来加療をしていた。鉄剤

注射に対する反応はある程度認めたが正常範囲までは回復するに至らなかった。以後経口鉄剤内服で維持療法をしていた。2001年6月の検査成績で RBC $329 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb9.7g/dl, Fe48 $\mu\text{g}/\text{dl}$, UIBC277 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と貧血状態が持続していたので、六君子湯7.5g/日を追加投与した。投与開始後6週後には、RBC338 $\times 10^4/\mu\text{l}$, Hb10.1g/dl, Fe74 $\mu\text{g}/\text{dl}$, UIBC243 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と貧血所見の改善と鉄利用の改善所見を認めた。

考察

鉄動態に関しては、1日あたり食物に含まれる約10~20mgの鉄のうち約1~2mgが小腸上部で吸収される。一方で消化管や皮膚の上皮細胞の脱落によって便中や尿・汗として1日に約1~2mgが失われる。女性では月経や妊娠等でさらに多くの鉄の喪失があるのでより多くの鉄が必要である。消化管から吸収された鉄は血漿中のトランスフェリンと結合して鉄トランスフェリン複合体となって血流を介して骨髄へ運ばれる。骨髄に到達した鉄は赤芽球膜表面のトランスフェリン受容体を介して細胞質内のミトコンドリアに運ばれ、ヘム合成に利用される。ヘムは赤芽球細胞質で合成されたグロビンと結合してヘモグロビンの形で赤血球に含まれて末梢血に放出される。健常人では1日にヘモグロビン合成に利用される鉄は約25mgである。1日の鉄の吸収が約1mgであることを考えるとヘモグロビン合成に必要な鉄の大部分は貯蔵鉄から供給されている。貯蔵鉄は120日の寿命を終えた赤血球が脾のマクロファージによって処理され、ヘモジデリンやフェリチンとして細胞内に蓄えられたものである。健常成人における体内総鉄量は3.0~4.0gで血色素鉄が約2.5g、貯蔵鉄が約1.0gである⁷⁾。以上の鉄動態において、鉄供給の減少、細胞増殖の障害、赤血球の損失または死滅の増加が鉄欠乏状態を来す⁸⁾。

六君子湯がなぜ鉄剤不応性の貧血に効果があるのかは、現在特定できていない。六君子湯は、四君子等と二陳湯の合方で、生薬では人参、白朮、茯苓、半夏、陳皮、甘草、大棗、生姜からなる。第一に考えられることは、人参抽出成分 (prostisol) が骨髄細胞 DNA の生合成促進させたことによって造血能、ひいては貧血を改善させた可能性である⁹⁾。臨床的には、予め鉄が投与されていた二次性貧血に30~37%の改善効果があったと報告されている¹⁰⁾。本報告においても11例中10例で経口鉄剤を投与していた

ことから、六君子湯に何らかの鉄の有効利用を促進させる作用があったものと考えられた。第二に、六君子湯は元来、消化吸收機能改善作用をもつとされるが、消化管運動促進¹¹⁾による鉄吸収および利用の改善、運動不全型の上腹部愁訴の改善¹²⁾による鉄を含む経口摂取量の増加が考えられる。本研究で六君子湯投与前後での総蛋白とアルブミン量の検討では、アルブミン量には有意な変化は認められなかったものの、投与後に総蛋白が有意に上昇していた。食事摂取量の推移は全例で定量できていないとはいえないが、ほとんどの症例で体調の好転を自覚しており、何らかの栄養状態の改善と鉄利用の改善が認められた可能性が示唆された。第三に腸管内における鉄の吸収時の六君子湯の還元剤ないしは free radical scavenger としての関与である。腸管内における鉄は、ヘムのまま、または2価の鉄イオンとして吸収されるが、3価の鉄とキレートを作るアスコルビン酸、糖、アミノ酸、胃酸などにより吸収が促進することがわかっている⁸⁾。また、RAでラジカル反応が病勢の悪化に関与する¹³⁾ことも言われている。貧血の改善に対する六君子湯の抗酸化作用の影響に関しては、六君子湯は柴胡桂枝湯や四逆散と比較しても漢方薬の中でもさほど抗酸化作用は強くない¹⁴⁾。アドリアマイシンによる心筋傷害に対する検討でも、六君子湯はより抗酸化作用の強い四逆散よりも有効であったという報告がある¹⁵⁾。生薬の観点からみても、六君子湯を構成する人参、白朮、茯苓、半夏、陳皮、甘草、大棗、生姜は、特別にスーパーオキシド消去活性が強いものではない¹⁶⁾。六君子湯の抗酸化作用単独で貧血の改善や病状の改善を説明することはできないと思われた。

今回、経口鉄剤不応性の貧血ではないので表1には加えなかったが、六君子湯単独内服での著効症例を経験したので合わせて紹介する。症例は65歳、男性。既往歴に1987年から高血圧、1994年から高脂血症を認めた。外来でエナラプリル20mg、アムロジピン5mg、プラバスタチン5mgを服用していた。腎機能は正常であったが、2001年5月から正球性正色素性の貧血が徐々に進行した。上部消化管内視鏡検査の結果、消化管出血は否定的であった。9月の血液検査で RBC368 $\times 10^4/\mu\text{l}$, Hb11.3g/dl と貧血が進行したため、六君子湯7.5g/日を開始した。投与開始後16週後の2002年1月の血液検査では、RBC450

$\times 10^4/\mu\text{l}$, Hb14.0g/dl と改善しており, 六君子湯単独内服での著効例と考えられた (図2)。経過中, 有意な食事量や消化器症状の変化は認めなかった。この症例では, 前述の3つの六君子湯の作用機序の中では, 造血能の改善が貧血を改善させた可能性もしくは消化管運動促進による鉄吸収および利用の改善などが考えられた。

本研究での合併症の解析から, RA による二次性貧血, 萎縮性胃炎・裂孔ヘルニアなどの消化器合併症を有する症例で六君子湯は貧血改善作用を認めた。貧血が改善しなかった症例は, 内服期間が短かった例 (症例1), 鉄剤の併用を行わなかった例 (症例3) の二症例に限られた。症例数が少ないため断定は困難だが, Hb が投与期間と有意に相関し, さらに Hb の上昇が18週ではほぼプラトーとなっていた (図1) こと, Hb が1g/dl 以上上昇した症例群の投与期間は 26.6 ± 12.1 週であったことなどから, より有効な治療効果のためには比較的長期間に鉄を併用して服用することが望ましいと思われた。さらなる詳細な作用メカニズムの解明および本剤の適応病態の決定が今後の重要な検討課題であると思われた。

結語

鉄剤に不応性の貧血に対して六君子湯を使用し, 82%の改善率を認めた。RA に伴う二次性貧血, 消化器症状を伴う貧血等に有効と思われた。経口鉄剤不応性の貧血の改善に対し, 六君子湯は試みる価値のある薬剤と考えられた。

文献

- 1) 高山宏世: 漢方常用処方解説, 179, 三孝塾, 東京 (2003)
- 2) Andrews NC: Wintrobe's clinical hematology. Eleventh edition. Ed. Greer JP, et al, 1001-1002, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2004)
- 3) Cartwright GE: The anemia of chronic disorders. Semin Hematol **3**, 351-375 (1966)
- 4) Bentley DP: Anemia and chronic disease. Clin Haematol **11**, 465-479 (1982)
- 5) Lee GR: The anemia of chronic disease. Semin Hematol **20**, 61-80 (1983)
- 6) 中沢次夫, 他: 慢性関節リウマチに起因する貧血に対する六君子湯の効果について, 新薬と臨床, **31**, 1555-1557 (1982)
- 7) 柴田 昭, 他: エッセンシャル血液病学, 44-45, 医歯薬出版株式会社, 東京 (1999)
- 8) Andrews NC: Wintrobe's clinical hematology. Eleventh edition. Ed. Greer JP, et al, 979-1009, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia (2004)
- 9) 久野満男, 他: ヒト骨髓細胞に及ぼすプロスチゾールの影響, 第3回和漢薬シンポジウム, 43-48 (1969)
- 10) 山村雄一, 他: プロスチゾールの臨床効果, 第3回和漢薬シンポジウム, 53-55 (1969)
- 11) M. Tatsuya. et al.: Effect of treatment with Liu-Jun-Zi-Tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. Aliment Pharmacol Ther **7**, 459-462 (1993)
- 12) 原澤 茂, 他: 運動不全型の上腹部愁訴 (dysmotility-like dyspepsia) に対する TJ-43六君子湯の多施設共同市販後臨床試験—二重盲検群間比較法による検討—, 医学のあゆみ, **187**, 207-229 (1998)
- 13) Blake DR, et al: The importance of iron in rheumatoid disease. The Lancet **21**, 1142-1144 (1981)
- 14) 吉川敏一, 他: 各種和漢薬の抗酸化能ならびに虚血再灌流惹起性胃粘膜障害に対する阻止効果, Prog. Med. **11**, 502-506 (1991)
- 15) 野田 亨, 他: アドリアマイシンによる心筋傷害に対する六君子湯と四逆散の投与効果の差について, 漢方医学 **22**, 83-86 (1998)
- 16) 吉川敏一, 他: フリーラジカルと和漢薬, Prog. Med. **15**, 2196-2207 (1995)