

●症 例

漢方治療が奏効した全身症状を伴うサルコイドーシスの1例

村井 政史^a 山口 哲生^b 三瀧 忠道^a
 矢野 博美^a 犬塚 央^a 田原 英一^a

要旨：症例は44歳男性。当科入院の7年前にぶどう膜炎症状で発症し、その後両側肺門リンパ節腫脹が認められ、諸検査結果からサルコイドーシスと診断された。5年前から両肺野に粒状影と浸潤影が出現して次第に増悪し、副腎皮質ステロイドホルモン薬や免疫抑制剤、抗菌薬などの西洋医学的薬剤が投与されたがさまざまな副作用のために治療を継続できなかった。痛み、しびれ、下痢、全身倦怠感、息切れなどの全身症状の悪化に加えて肺病変がさらに増悪したために漢方治療を試みることとなり、当科に紹介され入院となった。漢方医学的な病態を把握して漢方薬を投与することにより、全身症状は軽減し、胸部X線像でも明らかな改善が認められた。西洋医学的治療が無効もしくは継続使用できない進行性のサルコイドーシスに対して、漢方治療を試みる価値があることを示した1例である。

キーワード：サルコイドーシス、全身症状、漢方、治療

Sarcoidosis, Systemic symptoms, Kampo, Treatment

緒 言

サルコイドーシス（以下サ症）は原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、治療が必要な場合には、多くは副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド）の治療に反応する。今回我々は、副作用のためにステロイド等の西洋医学的薬剤を継続使用できずに全身症状や肺病変が増悪し、漢方治療が奏効したサ症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：44歳（当科入院時）、男性、検査技師。

主訴：息切れ、胸背部痛、全身倦怠感、下痢。

生活歴：喫煙5本/日×20年。飲酒なし。

現病歴：X-7年、ぶどう膜炎症状で発症し、近医にて両側肺門リンパ節腫脹が認められた。血清 angiotensin-converting enzyme (ACE) の高値、ツベルクリン反応陰性、ガリウムシンチグラム陽性、気管支鏡のBALF所見（リンパ球増多とCD4/8高値）から臨床的にサ症と診断された。全身倦怠感、British Medical Research Council (MRC) 1度の息切れ、関節痛、手足のしびれや痛みもあり、MRIで脊髄病変も指摘され、ステロイ

ド（プレドニゾロン30mg/日から漸減）を投与されたが不眠や動悸のために継続できず、X-5年にJR東京総合病院に紹介され受診した。その後は胸背部痛が出現して右上肢のしびれが増悪し、胸部X線像も悪化したために再度ステロイド（メチルプレドニゾロン24mg/日）を投与したが、やはり不眠や動悸のために4週間で減量中止とせざるをえなかった。また、メトトレキサートを5mg/週投与したが、嘔気と倦怠感のために1日で中止となった。X-3年の胸部X線写真（Fig. 1A）では両肺の粒状網状陰影が増加し、同時期の胸部 high-resolution CT (HRCT) 像（Fig. 1B）ではリンパ路に沿った索状陰影や散布性陰影が認められ、典型的なサ症の肺病変所見と考えられた。呼吸機能検査は、VC 4.41 L (113.7%)、1秒率 80.7%、%1秒量 108.1%、DLco 25.88 ml/min/mmHg (99.9%)、安静時血液ガスは pH 7.408、PaO₂ 88.9 mmHg、PaCO₂ 39.5 mmHg と正常であった。この頃から1日7~8回の下痢を認めるようになった。X-2年からテトラサイクリン（前半ミノサイクリン、後半ドキシサイクリン）100mgを投与し自覚的にやや改善したかにもえたが、1年後に重度のじんま疹が出現したために中止となった。X-1年6月には全身病変の中で頸髄病変のみMRIで改善がみられ右上肢のしびれも次第に改善したが、テトラサイクリンの効果か自然改善かは不明である。X-1年から吸入ステロイド（フルチカゾン400μg/日）を開始したが、やはり不眠、動悸、筋肉痛などの副作用のために半年で減量中止せざるをえなかった。その後は対症療法を行っていたが肺野病変はさらに増悪

連絡先：山口 哲生

〒820-8505 福岡県飯塚市芳雄町3-83

^a飯塚病院東洋医学センター漢方診療科

^bJR東京総合病院呼吸器内科

(E-mail: tetsuo-yamaguchi@jreast.co.jp)

(Received 16 Feb 2011/Accepted 8 Sep 2011)

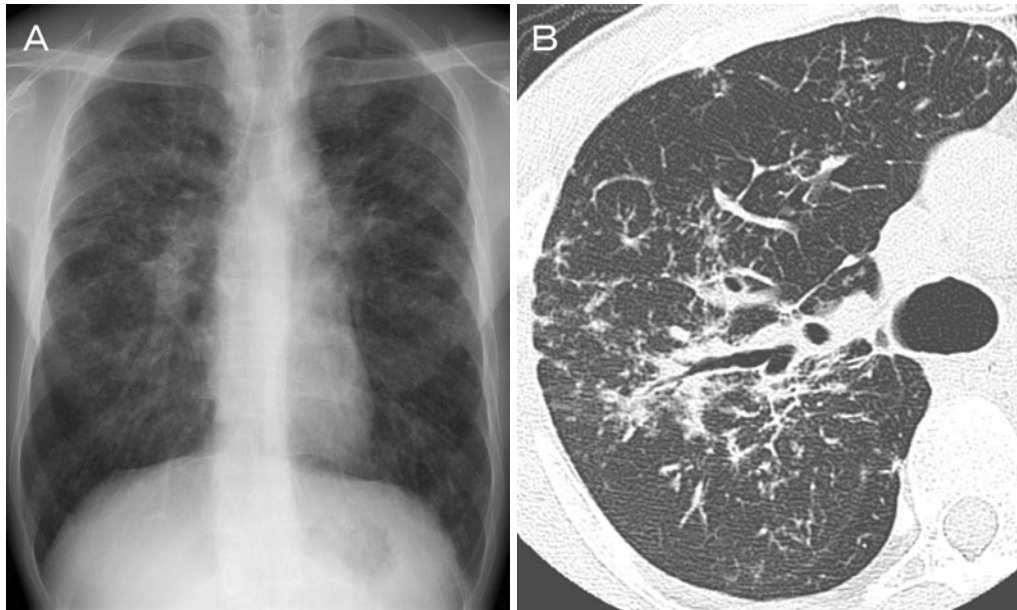


Fig. 1 (A) A chest X-ray film, 3 years prior to the kampo treatment, shows reticulo-nodular shadows on the bilateral lung fields without bilateral hilar lymphadenopathy. (B) A chest HRCT image of the right upper lung field, 3 years prior to the kampo treatment, shows perilymphatic involvements.

してMRC 2度の息切れを感じるようになった。西洋医学的薬剤が継続使用できないため漢方治療を試みることとなり、飯塚病院漢方診療科に紹介された。まず外来でエキス剤による漢方治療を行ったが症状は改善せず、X年7月に入院して主に煎じ薬で治療を開始した。

入院時身体所見：身長170.0cm，体重56.7kg，BMI19.6，血圧130/80mmHg，脈拍84/分・整，体温36.8℃。結膜：異常なし，表在リンパ節：触知せず，心音：異常なし，呼吸音：両下肺にfine crackles聴取，腹部：異常なし，両下腿：浮腫なし。

入院時検査所見：血算ではHb 12.4g/dlと軽度の貧血を認め，生化学ではAlb 3.9g/dlと軽度低下し，血清ACE 25.6U/L（基準値：8.3~21.4），KL-6 694U/ml（基準値：500未満）と上昇していた。胸部X線写真（Fig. 2A）では，両肺野に粒状影および右上肺野に浸潤影を認めた。安静時SpO₂は98%であった。

漢方医学的所見：自覚症状としては，疲れやすく，暑がりだが冷房は嫌い，排便は1日7~8回の下痢で，排尿は1日10回であった。他覚所見として，脈は按压に対する反発力は中等度，舌は暗赤色で乾燥した黄苔を認め，腹部では腹壁の緊張は中等度で，心窩部に強い抵抗圧痛を認めた。

臨床経過（Fig. 3）：外来では四逆散エキス（ツムラ）7.5g/分3毎食前，桂枝加朮附湯エキス（ツムラ）5.0g/分2朝夕食後，麻黄附子細辛湯エキス（コタロー）4カプセル/分2朝夕食後などを投与したが，息切れや胸部部

痛，下痢の改善を認めなかった。入院後，漢方医学的には陰証（冷えを伴う陰性の病態）で，疲れやすく下痢をし，心窩部に強い抵抗圧痛を認めたことから，真武湯合人参湯（真武湯と人参湯を合わせた煎じ薬）の適応と考え変更したところ，下痢は速やかに改善して普通便となった。しかし胸部部の針で刺されるような強い痛みが改善しなかったため，真武湯合人参湯の構成生薬の一つであり鎮痛作用をもつ附子（熱処理をしたトリカブトの塊根）の1日量1gを，より強力な鎮痛作用を有する烏頭（熱処理をしていないトリカブトの塊根）1gに変更し，3gまで漸増したところ胸部部痛は次第に改善し，息切れも改善してMRC 0度となった。胸部部痛の性状が，針で刺されるような強い痛みからしびれるような痛みに変化したため黄耆桂枝五物湯（煎じ薬）を併用したところ，しびれるような痛みも改善し，第24病日に退院となった。胸部X線像は入院前2年間は悪化して改善傾向がなかったが，煎じ薬開始後は次第に改善し，8ヶ月後の胸部X線写真（Fig. 2B）では両肺野の粒状影，右上肺野の浸潤影ともに改善が認められた。呼吸機能検査は，VC 4.08L（106.3%），1秒率73.0%，%1秒量92.0%，DLco 21.71ml/min/mmHg（87.3%）とX-3年時よりもやや悪化していた。安静時血液ガスはpH 7.417，PaO₂ 85.8mmHg，PaCO₂ 39.4mmHgであり，6分間歩行試験では，歩行距離610m，SpO₂は97%から94%に低下した。血清KL-6は565U/mlと微減し，血清ACEは25.9U/Lとほぼ不変であった。退院後ほとんど同様の治療を1年

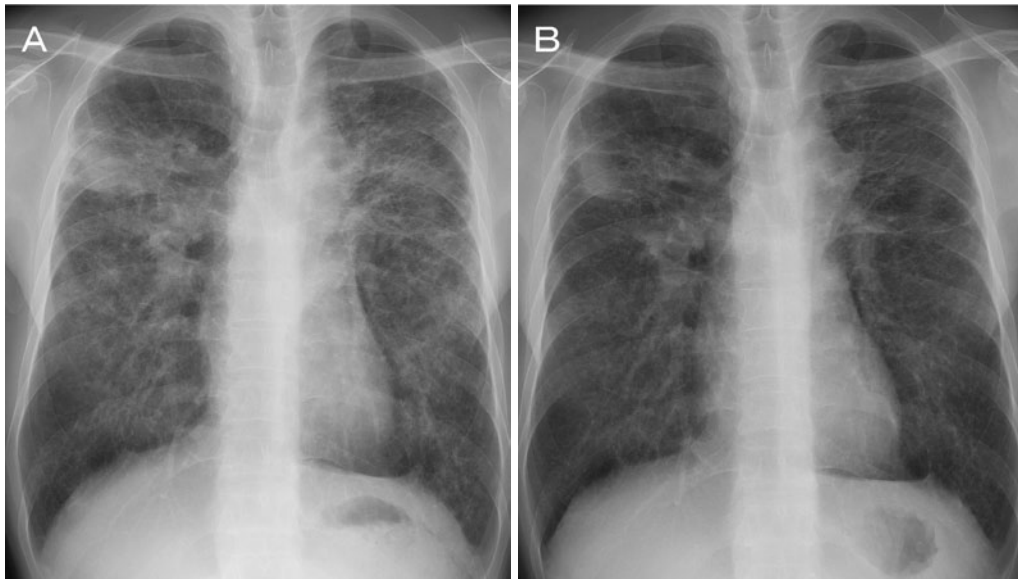


Fig. 2 (A) Chest X-ray on admission shows small nodular shadows in both lung fields and infiltrative shadows in the right upper lung field. (B) Chest X-ray 8 months after admission reveals improvement.

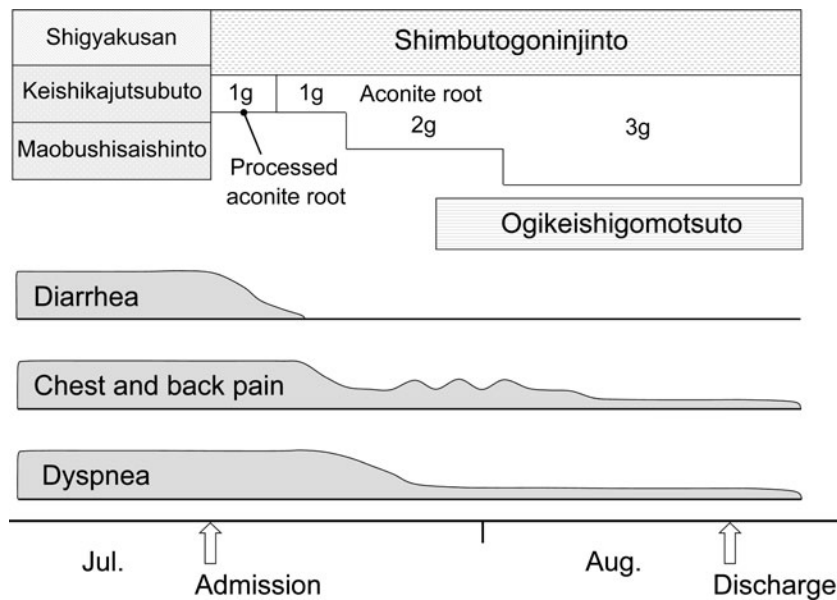


Fig. 3 Clinical course.

10ヶ月継続しているが、病態は改善したまま安定している。

考 察

サ症においては、臓器特異的な症状以外に疲れ・痛み・息切れ・しびれ・自律神経障害のような臓器非特異的全身症状が現れやすいことが知られている^{1)~3)}。本症例では当初脊髄病変を示唆する画像所見があり漢方治療開始前に消失したが、その後も継続した手足のしびれ、

胸背部痛、疲れ、息切れ、下痢などは、臓器非特異的全身症状と考えられる。一般にサ症におけるこれらの症状の原因として、しびれや痛みは小径線維神経障害⁴⁾⁵⁾によるものとされ、下痢も小径線維神経である自律神経の障害によるもの⁴⁾⁶⁾と考えられる。また、息切れや疲れは吸気筋力の低下³⁾によるとする報告があり、本症例のこれらの全身症状や初期の息切れも同様の機序によるものと推測される。本症例の全身症状および肺病変は進行性であり全身的ステロイド治療の適応であったが⁷⁾、副作用

のためにこれらを継続使用することはできずに漢方治療を試みた。入院後の煎じ薬による漢方治療により、全身症状の改善がみられ胸部 X 線像も治療開始後 8ヶ月で明らかな改善が認められた。サ症は時に自然改善が起こりうる疾患であるが、年余にわたって悪化し続けたこれらの全身症状と胸部 X 線像が漢方治療開始後に比較的速やかに改善し、治療前後の胸部 HRCT と肺機能検査の比較は行えていないものの、その後も同治療で安定しているため、自然改善ではなく漢方治療の効果と考えられる。なお、病態の改善後も血清 KL-6⁸⁾ と ACE の値は不変であった。ステロイド以外の薬で臨床症状が改善しながらも血清マーカーが改善しない例はすでに報告⁹⁾があるが、その理由は不明である。

漢方医学では、漢方特有の間診や脈、舌、腹部等の診察から、体が冷えた「陰」の病態か、体が熱した「陽」の病態かなどをとらえ、治療薬を決定する。本症例では外来で種々のエキス剤を投与したが、症状は改善しなかった。しかし入院後、改めて漢方医学的な病態を把握し直して煎じ薬を投与し、その後の反応を慎重に観察しつつ煎じ薬を調整することにより、息切れや胸背部痛、下痢といった、一見それぞれ無関係に思われる複数の症状を改善させることができた。サ症に漢方治療が有効であったとの報告は散見され、ステロイド薬を副作用のため継続使用できずに小柴胡湯や柴苓湯を投与した報告では、肺病変や眼病変の改善を認めていた¹⁰⁾¹¹⁾。小柴胡湯や柴苓湯には柴胡や黄芩といった抗炎症効果のある生薬が含有されており、これらがステロイド薬の代わりにサ症を改善させたと推測される。また、サ症に伴う小径線維神経障害が抗 tumor necrosis factor α (TNF α) 阻害薬で改善した例の報告¹²⁾もあり、本症例で漢方薬が同様の作用を発現した可能性はある。しかし、本症例で用いた漢方薬には抗炎症効果が証明された生薬は含有されておらず、薬理作用的にどのように病態を改善させたかは現時点では説明できず、今後の研究課題である。

漢方薬の剤形には、古来から用いられてきた煎じ薬という、生薬（植物を中心とした薬用天然物）を水に入れて加熱し煮詰めたものや、近年開発されたエキス剤という、煎じ薬を濃縮して噴霧乾燥させた原末エキスに乳糖やデンプンなどの賦形剤を加えたものなどがある¹³⁾。エキス剤は携帯や保存に便利で白湯に溶かすだけで服用できるなど利便性に優れるが構成生薬の調整はできない。我々はエキス剤よりも煎じ薬の方が臨床上有効であると考えており、種々の病態に対して主に煎じ薬を用いた治療に努めている。

結 語

副作用のため西洋医学的薬剤を継続使用できずに増悪

したサ症の全身症状や肺病変に対して、漢方治療が奏効した 1 例を経験した。西洋医学的治療が無効もしくは継続使用できない状態に対して、作用機序は不明ながらも漢方治療が有効な場合があり、試用する価値があると思われる。

引用文献

- 1) Hoitsma E, De Vries J, van Santen-Hoeufft M, et al. Impact of pain in a Dutch sarcoidosis patient population. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2003; 20: 33-9.
- 2) De Vries J, Lower EE, Drent M. Quality of life in sarcoidosis: assessment and management. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 485-93.
- 3) Kabitz HJ, Lang F, Waltersbacher S, et al. Impact of impaired inspiratory muscle strength on dyspnea and walking capacity in sarcoidosis. *Chest* 2006; 130: 1496-1502.
- 4) Hoitsma E, Marziniak M, Faber CG, et al. Small fibre neuropathy in sarcoidosis. *Lancet* 2002; 359: 2085-6.
- 5) 池田洋一郎, 山口哲生, 山田嘉仁, 他. 小径線維ニューロパチー (small fiber neuropathy) を認めたサルコイドーシスの 2 例. *サルコイドーシス* 2004; 24: 65-9.
- 6) 神崎昭造, 城洋志彦, 矢吹聖三, 他. 下痢を初発症状としたサルコイドニューロパチー. *神経内科* 1994; 40: 67-72.
- 7) 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会, 日本呼吸器学会, 日本心臓病学会, 日本眼科学会, 厚生省科学研究—特定疾患対策事業—びまん性肺疾患研究班. *サルコイドーシス治療に関する見解-2003*. *サルコイドーシス* 2003; 23: 105-14.
- 8) 近藤りえ子, 立川社一, 堀口高彦, 他. 肺サルコイドーシスにおける血清 KL-6 の臨床的意義. *日呼吸会誌* 2001; 39: 823-8.
- 9) 山口哲生, 在間未佳, 山田嘉仁, 他. テトラサイクリンによるサルコイドーシスの治療. *サルコイドーシス* 2008; 28: 41-7.
- 10) 土屋 匠, 荻原正雄. 小柴胡湯の投与が著効を示したサルコイドーシス再燃症例. *漢方診療* 1994; 13: 35-7.
- 11) 小栗章弘. 柴苓湯が有効であったサルコイドーシス再発例. *漢方診療* 1995; 14: 25-8.
- 12) Hoitsma E, Faber CG, van Santen-Hoeufft M, et al. Improvement of small fiber neuropathy in a sarcoidosis patient after treatment with infliximab. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2006; 23: 73-7.
- 13) 社団法人日本東洋医学会学術教育委員会 (編). *入門漢方医学*. 東京: 南江堂, 2002; 167-72.

Abstract**A case of sarcoidosis accompanying systemic symptoms successfully treated with kampo medications**

Masafumi Murai ^a, Tetsuo Yamaguchi ^b, Tadamichi Mitsuma ^a, Hiromi Yano ^a, Hisashi Inutsuka ^a
and Eiichi Tahara ^a

^a Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Oriental Medical Center, Iizuka Hospital

^b Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

We report the case of a 44-year-old man. The first symptom was uveitis which appeared 7 years before admission. He was then diagnosed as having sarcoidosis after bilateral hilar lymphadenopathy was detected. He had been prescribed corticosteroids and other Western drugs for the deterioration of systemic symptoms and small nodular shadows found in both lung fields 5 years before admission; however, he could not continue the treatment because of adverse effects, such as insomnia and palpitations. He was later referred to our department of Japanese oriental (kampo) medicine and was admitted not only because his systemic symptoms (e.g., chest and back pains, dyspnea, fatigue, and diarrhea) became exacerbated, but also because his pulmonary lesions were found to be expanded. However, his dyspnea and other symptoms appeared soon after kampo formulations were administered, and a chest X-ray taken 8 months after admission also revealed his improvement. Therefore it could be suggested that kampo treatment might be effective as an appropriate treatment for some specific patients of progressive sarcoidosis if corticosteroids and other Western drugs are not admitted.