

重症型急性肝炎および肝内胆汁うっ滞に対する 茵陳蒿湯投与効果に関する臨床的研究

阪上 吉秀,*^{a)} 溝口 靖紘,^{a)} 関 守一,^{a)} 宮島 慶治,^{a)} 小林 絢三,^{a)} 申 東桓,^{b)}
武田 弘,^{b)} 森沢 成司,^{b)} 刈谷 幹夫,^{c)} 田中 道代,^{d)} 山本 祐夫,^{e)}

^{a)}大阪市立大学医学部第三内科学教室, ^{b)}大阪市立大学医学部第一生化学教室,
^{c)}耳原総合病院内科, ^{d)}若草第一病院, ^{e)}大阪社会医療センター

Effect of Intin-kô-tô treatment on intrahepatic cholestasis and acute severe hepatitis

Yoshihide SAKAGAMI,*^{a)} Yasuhiro MIZOGUCHI,^{a)} Shuichi SEKI,^{a)} Keiji MIYAJIMA,^{a)}
Kenzo KOBAYASHI,^{b)} Toukan SHIN,^{b)} Hiroshi TAKEDA,^{b)} Seiji MORISAWA,^{b)}
Mikio KARIYA,^{c)} Michiyo TANAKA,^{d)} Sukeo YAMAMOTO^{e)}

^{a)}The Third Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

^{b)}The first Department of Biochemistry, Osaka City University Medical School

^{c)}Mimihara General Hospital, ^{d)}Wakakusa Daiichi Hospital, ^{e)}Osaka Socio Medical Center

(Received May 25, 1987. Accepted June 16, 1987.)

Abstract

We have investigated the efficacy of Intin-kô-tô (Yin-Chen-Hao-Tang) treatment in three patients with intrahepatic cholestasis. All patients treated with Intin-kô-tô had a clinical and serological remission of the disease with decreased levels of serum GOT and total bilirubin. No adverse effect was seen in all cases. The efficacy of Intin-kô-tô therapy is restricted, but it may be of benefit in the treatment of intrahepatic cholestasis.

Key words Intin-kô-tô (Yin-Chen-Hao-Tang), intrahepatic cholestasis, jaundice

Abbreviation Intin-kô-tô (Yin-Chen-Hao-Tang), 茵陳蒿湯

緒 言

茵陳蒿湯は茵陳蒿、山梔子および大黃の3種の生薬から構成される漢方製剤であり、漢方療法においては黄疸に対して用いられている。薬理学的には、主として胆汁分泌促進作用を有することが明らかとなっている。すなわち、ラット十二指腸内に茵陳蒿湯エキスを投与すると、総胆管からの胆汁量は増加する¹⁾。また、著者らは茵陳蒿湯の利胆効果が主として肝における毛細胆管胆汁の形成促進によるものであり、遠位胆管における胆汁分泌には影響を与えないことを報告した²⁾。

従来より、高度の黄疸を呈する肝内胆汁うっ滞症

例に対し、副腎皮質ステロイド剤をはじめとして種々の治療が試みられているが、症例によってその効果は著しく異なっており、一定の成績は得られていない³⁾。そのために、臨床的に高度の胆汁うっ滞を呈する患者に対する適切な治療法の選択は、臨床医にとって重要な課題となっている。

今回は、高度の胆汁うっ滞を示した3症例に対して、茵陳蒿湯の投与を試みたので報告する。

対象と方法

下記に示す症例1は、急性肝炎重症型、症例2および症例3は肝内胆汁うっ滞症例である。

症例1は55才の女性で、初診時主訴は皮膚の黄染

*〒545 大阪市阿倍野区旭町
Asahi-machi, Abeno-ku, Osaka 545, Japan

および倦怠感である。既往歴および家族歴に特記すべきことはない。昭和61年1月頃より、全身倦怠感が出現し、同年3月初旬より家人に皮膚の黄染を指摘されていたが放置していた。4月には倦怠感の増強とともに嘔気も出現したため、5月14日、入院となった。入院時、体格は肥満傾向を示し、眼球結膜および皮膚に黄染を認めた。くも状血管腫、手掌紅斑を認めなかった。腹部は平坦、軟で肝脾を触知しなかった。

入院時検査所見では、末梢血液像において血小板数の中等度の減少を認めた。血液生化学的検査では、トランスアミナーゼはGOT 703 IU, GPT 608 IUと上昇し、血清ビリルビン値は21.9 mg/dlと著明な高値を示した。HBs抗原陰性、HBs抗体陽性、およびIgM HA抗体は陰性であった (Table I)。腹腔鏡検査 (5月29日) では、肝両葉は著明に萎縮し、肝表面は黄色調で、粗大な陥凹を認めた。肝生検では、個々の小葉により壊死の程度に差異がみられ、小葉大から亜小葉大の広範壊死部から壊死のほとんどない小葉まで、種々の程度の壊死野

が観察された。しかし、壊死に乏しい部でも、残存肝細胞は水腫状に膨化しているものが多く、壊死に陥らなくとも、胆汁うっ滞像などの機能不全の状態にあると思われた。広範な壊死野では、格子線維により形成される類洞の残存が目立ち、小葉周辺部には、細胆管の増生が若干観察された (Fig. 1)。

症例2は、33才の男性で初診時主訴は黄疸であった。家族歴、既往歴には特記すべきことはないが、日本酒2合をほぼ連日、13年間の飲酒歴がある。昭和60年2月初旬より、発疹が出現し近医を受診したところ、軽度の肝機能異常を指摘され、チオプロニンの投与を受けていた。同年7月頃より全身倦怠感が増強し、9月には黄疸、発熱も出現したため、入院となった。入院時、皮膚、眼球結膜に黄染を認めたが、くも状血管腫、手掌紅斑を認めなかった。血清ビリルビン値は14.0 mg/dlと高値を示し、トランスアミナーゼも中等度に上昇していた。胆道系酵素の上昇も認められたが、末梢血液像には変化を認めなかった。HBs抗原陰性、HBs抗体陽性、およびIgM HA抗体は陰性であった (Table II)。

Table I Laboratory findings of case 1.

Peripheral blood			LAP	338 GO.U
RBC	456 × 10 ⁴ /mm ³		Ch.E	0.9 ΔpH
WBC	3.7 × 10 ³ /mm ³		T.Chol	80 mg/dl
Hb	13.8 g/dl		ZTT	17.7 U
Ht	42 %		T.P	6.3 g/dl
Plat	8.9 × 10 ⁴ /mm ³		A/G	0.95
Ret	21 %		BUN	7.8 mg/dl
Eo	3 %		Cre	0.5 mg/dl
Blood chemistry			Na	139 mEq/l
			K	3.6 mEq/l
T.Bil	21.9 mg/dl		Cl	103 mEq/l
D.Bil	16.5 mg/dl		Serology	
GOT	703 IU			
GPT	608 IU			
LDH	787 IU			
ALP	16.6 KAU			
γ-GTP	23 IU		HBs Ag	(-)
			Ab	(+)
			IgM HAAb	(-)
			AFP	7.69 ng/ml

Table II Laboratory findings of case 2.

Peripheral blood			LAP	62 mU/ml
RBC	481 × 10 ⁴ /mm ³		Ch.E	0.75 ΔpH
WBC	7.1 × 10 ³ /mm ³		T.Chol	268 mg/dl
Hb	14.9 g/dl		ZTT	5.9 U
Ht	46.1 %		T.P	7.3 g/dl
Plat	24.6 × 10 ⁴ /mm ³		A/G	1.23
Ret	20 %		BUN	14 mg/dl
Eo	1 %		Cre	1.08 mg/dl
ESR	14 mm/hr		Na	146 mEq/l
Blood chemistry			K	4.9 mEq/l
			Cl	108 mEq/l
T.Bil	14.0 mg/dl		Serology	
D.Bil	10.1 mg/dl			
GOT	336 IU			
GPT	397 IU			
LDH	362 IU			
ALP	17 KAU			
γ-GTP	219 IU		HBs Ag	(-)
			Ab	(+)
			IgM HAAb	(-)
			CRP	(-)
			CEA	<1.0 ng/ml

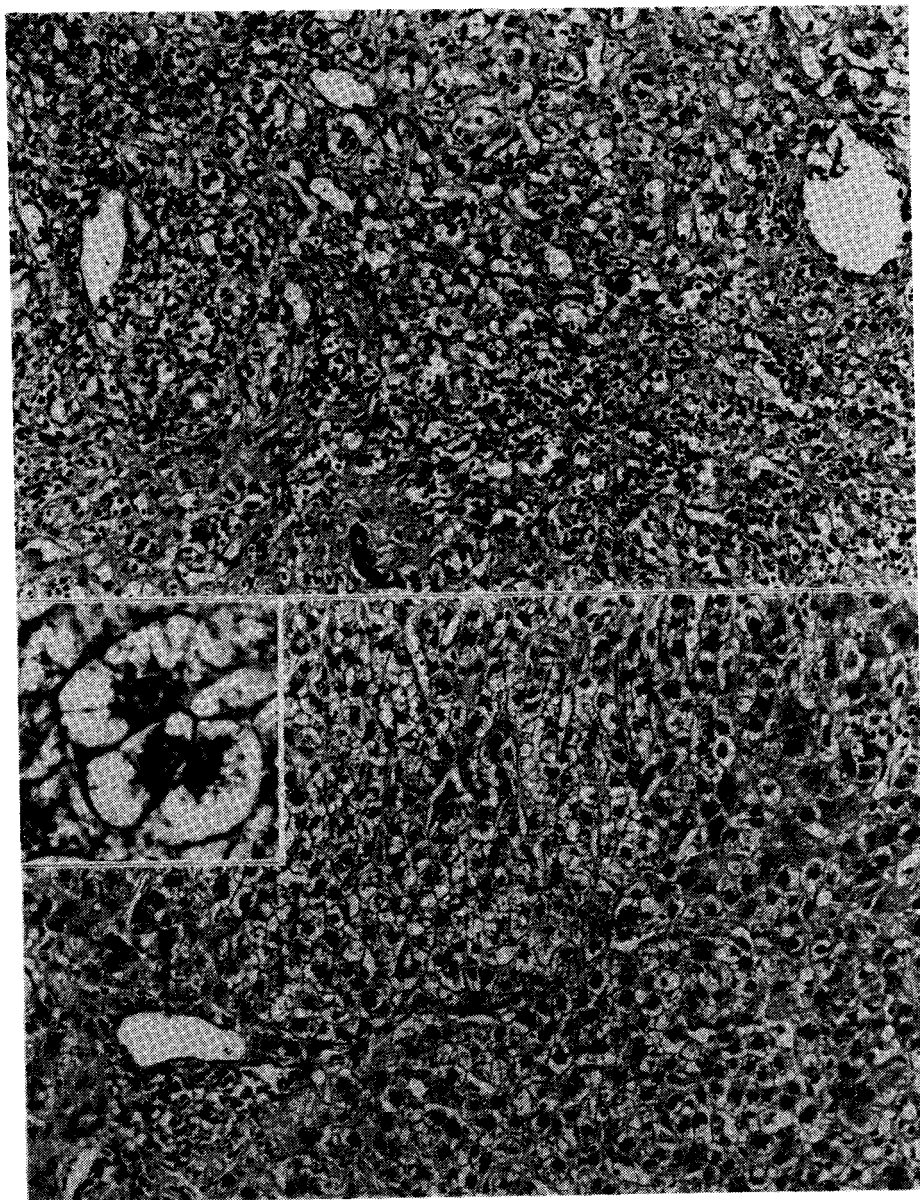


Fig. 1 Liver biopsy of case 1.

症例3は、58才の女性で、主訴は黄疸および痒痒感であった。家族歴・既往歴に特記すべきことはない。昭和60年4月8日頃より全身倦怠感および皮膚痒痒感が出現し、家人に黄疸を指摘された。4月18日、精査・治療のために入院となった。入院時、眼球結膜および皮膚の黄染が著明であったが肝・脾は触知しなかった。血液生化学的検査では、GOT 1472 IU, GPT 1719 IUと著明に上昇し、血清ビリルビンの高値も認めた。血清アルカリフォスファターゼ (ALK-P) も高度に上昇していた。HBs抗原陽性、HBs抗体陰性、IgM HA抗体陰性を認めた (Table III)。入院後、GOT 2300 IU, GPT 2190 IU、および血清ビリルビン値26.7 mg/dl と増悪傾向を示した。

Table III Laboratory findings of case 3.

Peripheral blood		Ch.E	1.0 ΔpH
RBC	368×10 ⁴ /mm ³	T.Chol	186 mg/dl
WBC	3.3×10 ³ /mm ³	ZTT	6.1 U
Hb	12.0 g/dl	T.P	7.6 g/dl
Ht	37.0 %	A/G	1.29
Plat	29.0×10 ⁴ /mm ³	BUN	10.8 mg/dl
Eo	15 %	Cre	0.8 mg/dl
Blood chemistry		Na	136 mEq/l
		K	4.5 mEq/l
		Cl	99 mEq/l
		Serology	
		HBs Ag	(+)
T.Bil	8.9 mg/dl	Ab	(-)
D.Bil	9.2 mg/dl	IgM HAAb	(-)
GOT	1472 IU	AFP	1.46 ng/ml
GPT	1719 IU	CEA	1.57 ng/ml
LDH	1387 IU		
ALP	32.0 KA.U		
γ-GTP	99 IU		
LAP	490 GO.U		

結 果

症例1は、入院後5月17日にはヘパプラスチン・テスト40%となり、脳波検査では、低下傾向にあったトランスアミナーゼ値の再上昇とともに、血清ビリルビン値は31.3 mg/dl と上昇したため、茵陳蒿湯エキス顆粒 (津村順天堂) 7.5 g/日の連日投与を

開始した。治療開始後、すみやかなトランスアミナーゼ値の低下と黄疸の軽減を認め、7月初旬には肝機能検査値はほぼ正常化した。全経過を通じて意識障害は認めなかった (Fig. 2)。

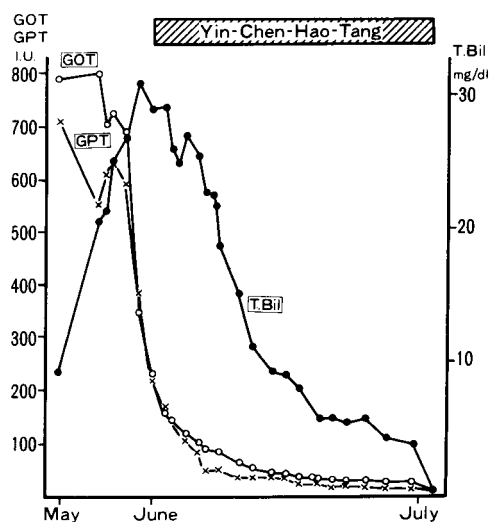


Fig. 2 Clinical course of case 1.

症例2は、入院後、総ビリルビン値は18.5 mg/dlまで上昇したため、茵陳蒿湯エキス顆粒 (津村順天堂) 7.5 g/日の連日投与を開始した。投与後、血清ビリルビン値およびトランスアミナーゼ値のすみやかな低下をみた。10月14日に患者末梢血リンパ球を用いてリンパ球幼若化試験を施行したところ、チオプロニン添加時に陽性所見を得た。すなわち、本症例はチオプロニンを起因薬剤とする薬物アレルギー性肝炎と診断された。

症例3は入院後も血清ビリルビン値が高値を示すため、5月1日より茵陳蒿湯エキス顆粒 (津村順天堂) 7.5 g/日の連日投与を開始したところ、血清ビリルビン値、トランスアミナーゼ値のすみやかな改善傾向を認めた (Fig. 4)。また、HBs抗原の陰性化 (6月11日) に引き続き、HBs抗体の出現を認め、高度の胆汁うっ滞を伴った急性B型肝炎と考えられた。

肝内胆汁うっ滞症例に著効を示すが¹³⁾ UDCA 自体がトランスアミナーゼ値の上昇を誘導することがあり、本報告で呈示したような症例にはその適応に注意を要する³⁾。その他にもフェノバルビタール¹⁴⁻¹⁶⁾ コレスチラミン¹⁷⁻¹⁹⁾ などが肝内胆汁うっ滞の治療に用いられているが、その有効性は確立されていない。岡らは²⁰⁾ 高度黄疽をとともう遷延する慢性肝内胆汁うっ滞に対する血漿交換療法の有用性を報告しているが、輸血後肝炎等の合併症の可能性もあり、第一選択の治療法として実施することは一般的ではないと考えられる。

今回、肝内胆汁うっ滞症例に対して茵陳蒿湯を投与し良好な結果を得たが、副作用も特に認めておらず、第一選択の治療法として試みられるべき価値があると考えられる。今後さらに症例を重ねて、その適応と有効性について検討して行きたい。

文 献

- 1) 油田正樹, 佐々木博, 原田正敏: 山梔子の薬理学的研究 (第2報) —茵陳蒿湯のラットにおける胆汁分泌促進作用に対する構成生薬の関与, 薬誌 96, 147-153, 1976
- 2) 阪上吉秀, 溝口靖紘, 宮島慶治, 筒井ひろ子, 関 守一, 山本祐夫, 竹田茂文, 油田正樹, 森沢成司: 茵陳蒿湯の胆汁分泌促進作用と催胆汁うっ滞因子の影響, 日消誌 82, 2608-2612, 1985
- 3) 平山千里, 川崎寛中, 岸本幸広: 肝内胆汁うっ滞—治療, 肝の生化学・箱根シンポジウム1「ホルモン・アミノ酸・肝内胆汁うっ滞」(箱根シンポジウム記録刊行会編), 中外医学社, 東京, pp. 173-180, 1984
- 4) 木村正康, 鈴木 潤: 茵陳蒿の薬理, 漢方医学 7, 1-2, 1983
- 5) 木村正康: 胆管平滑筋弛緩作用の薬理—茵陳蒿湯の和漢薬の発想から新薬創製への展開—, 和漢薬シンポジウム 10, 121-126, 1977
- 6) Takeda, S. and Aburada, M.: The choleric mechanism of coumarin compounds and phenolic compounds. *J. Pharm. Dyn.* 4, 724-737, 1981
- 7) Takeda, S., Yuasa, K., Endo, T. and Aburada, M.: Pharmacological studies on iridoid compounds, II. Relationship between structures and choleric actions of iridoid compounds. *J. Pharm. Dyn.* 3, 485-492, 1980
- 8) 原田正敏, 天明直美, 油田正樹, 遠藤 徹: 山梔子の薬理学的研究 (第1報), geniposide および genipin の胆汁分泌, 胃液分泌, 胃運動に対する作用, ならびにその他の作用, 薬誌 94, 157-162, 1974
- 9) Takeda, S., Endo, T. and Aburada, M.: Pharmacological studies on iridoid compounds. III. The choleric mechanism of iridoid compounds. *J. Pharm. Dyn.* 4, 612-623, 1981
- 10) 溝口靖紘, 阪上吉秀, 宮島慶治, 筒井ひろ子, 山本祐夫, 竹田茂文, 油田正樹, 森沢成司: イリドイド化合物の胆汁分泌促進作用と催胆汁うっ滞因子への影響, 日消誌 82, 2942-2948, 1985
- 11) 伊原信夫, 有地 滋: ガラクトサミン急性型肝炎に対する漢薬—山梔子, 黄芩, 茵陳, 漢方エキスイ剤: 茵陳蒿湯—の予防的効果, 和漢薬シンポジウム 14, 45-55, 1981
- 12) 佐々木博, 佐藤英司, 市田文弘: 急性肝内胆汁うっ滞, “肝内胆汁うっ滞—基礎と臨床” (市田文弘, 織田敏次, 佐々木博, 山中正己編), 中外医学社, 東京, pp. 208-225, 1978
- 13) 宮島慶治, 溝口靖紘, 阪上吉秀: ウルソデオキシコール酸の肝内胆汁うっ滞患者への投与およびその利胆作用の検討, 第20回二本肝臓学会西部会講演抄録集, p. 88, 1985
- 14) 平山千里, 山西康仁, 堀江 裕: 肝内胆汁うっ滞の治療, 最新医学 32, 1925-1930, 1977
- 15) 小松敬直, 門野 聡, 宜保行雄: フェノバルビタールが著効したと思われる遷延性高度肝内胆汁うっ滞の2例, 肝臓 23, 1334-1341, 1982
- 16) Bloomer, J. R. and Boyer, J. L.: Phenobarbital effects in cholestatic liver disease. *Annals of Internal Medicine* 82, 310-317, 1975
- 17) Datta, D. V. and Sherlock, S.: Treatment of pruritus of obstructive jaundice with cholestylamine. *British Medical Journal* 1, 216-219, 1963
- 18) Datta, D. V. and Sherlock, S.: Cholestylamine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 50, 323-332, 1966
- 19) Schaffner, F., Klion, F. M. and Latuff, A. J.: Long term use of cholestylamine in the treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 48, 293-298, 1965
- 20) 岡 博子, 筒井ひろ子, 関 守一: 血漿交換療法が著効した薬剤起因慢性肝内胆汁うっ滞の1症例, 肝臓 24, 890-895, 1983