

芍薬甘草湯とブロモクリプチンの併用でコントロールし得た 乳汁分泌症 (Fabry 病キャリアー) の 1 症例

玉井 敏弘,*^{a)}坂倉 宗樹^{a)} 小田 真^{a)} 佐藤 憲二^{a)} 西平 香代^{a)} 蒲 学^{a)} 小西 正人^{a)}
林 孝秀^{a)} 池田 一郎^{a)} 藤吉 庸雅^{a)} 松島由香里^{a)} 頼 将烈^{a)} 安永幸次郎^{b)}

^{a)}大阪府済生会泉尾病院内科, ^{b)}関西医科大学内科学第一講座

A case report of galactorrhea (a carrier of Fabry disease) controlled by Syakuyaku-kanzô-tô and bromocryptine

Toshihiro TAMAI,*^{a)} Muneki SAKAKURA^{a)} Makoto ODA^{a)} Kenji SATO^{a)} Kayo NISHIHARA^{a)}
Manabu KABA^{a)} Masato KONISHI^{a)} Takahide HAYASHI^{a)} Ichirou IKEDA^{a)} Nobumasa FUJIYOSHI^{a)}
Yukari MATSUSHIMA^{a)} Masayuki RAI^{a)} and Koujiro YASUNAGA^{b)}

^{a)}Osakafu Saiseikai Izuo Hospsital, ^{b)}First Department of Internal Medicine, Kansai Medical University

(Received December 17, 1987. Accepted January 11, 1988.)

Abstract

Many cases of galactorrhea can be controlled by bromocryptine (BCPT), which is usually used for hyperprolactinemia. However, there are few reports about hyperprolactinemia controlled by Kanpo drugs. A case of idiopathic hyperprolactinemia which was controlled by both Syakuyaku-kanzô-tô and BCPT was reported in this paper. After the treatment of only BCPT (5.0 mg/day), 50% decrement of galactorrhea was expressed (taking pre-administration level of drugs as 100%), and serum PRL level was decreased to 83 ng/ml. On the other hand, after administration of Syakuyaku-kanzô-tô only (7.5 g/day), a 35% decrement of galactorrhea was expressed, and the serum PRL level was suppressed to 31 ng/ml. Following the treatment with both Syakuyaku-kanzô-tô (7.5 g/day) and BCPT (2.5 mg/day) for 22 days, galactorrhea was suppressed perfectly, and the serum PRL level was decreased to within normal. The high responses of serum LH and FSH levels to LH-RH were observed and also the marked increases of serum PRL by infusion of metoclopramide were found before the treatment of Syakuyaku-kanzô-tô and BCPT in this patient. But the decline of responsibility of LH and FSH to LH-RH and PRL to metoclopramide were observed after the treatment of Syakuyaku-kanzô-tô and BCPT. Galactorrhea was suppressed markedly by Syakuyaku-kanzô-tô and BCPT, resulting in the decrement of serum PRL, but the suppressing mechanisms are not clear. It is generally considered that BCPT may reduce the PRL release by acting directly on PRL producing cells in the anterior pituitary gland, but Syakuyaku-kanzô-tô remains unknown. One possible explanation is that Syakuyaku-kanzô-tô has a steroid-like action, considering that the steroid can suppress the secretion of PRL.

Key words galactorrhea, carrier of Fabry disease, Syakuyaku-kanzô-tô, bromocryptine, hyperprolactinemia

Abbreviations BCPT, bromocryptine; PRL, prolactin; Syakuyaku-kanzô-tô (Shao-Yao-Gan-Cao-Tang), 芍薬甘草湯

緒 言

高プロラクチン（以下 PRL）血症は下垂体前葉の PRL 産生腫瘍の他，産婦人科領域の多嚢胞卵巣症候群，Argonz-del Castillo 症候群，Chiari-Frommel 症候群，Forbes-Albright 症候群，子宮内膜症，そして原発性甲状腺機能低下症，薬物誘導性のもの，原因不明の特発性高 PRL 血症があり臨床症状として乳汁分泌症と排卵障害が多い。

一方，高 PRL 血症を伴う乳汁分泌症に対する治療薬として 1970 年に合成された ergot alkaroid の一種である 2-bromo- α -ergocryptine (bromocryptine) はよく知られているが，近年漢方薬の研究も盛んになり各方面よりその有効性が報告されている。

Fabry 病は angiokeratoma corporis diffusum と呼ばれ α -galactosidase の欠損により ceramide trihexoside が蓄積する X 染色体連鎖の遺伝病として 1898 年 Fabry 及び Anderson によって初めて報告された先天性脂質代謝異常症として知られている。

今回我々は兄と息子が Fabry 病で自分はその carrier である患者が乳汁分泌を主訴として来院し，検査の結果特発性乳汁分泌症と診断，プロモクリプチン単独，芍薬甘草湯単独，また芍薬甘草湯とプロモクリプチン併用の治療を試みたところ芍薬甘草湯の有効性が確認されたので報告する。

対 象

- (1) 患 者：45 歳，女性，主婦。
- (2) 主 訴：乳汁分泌，全身脱力感。
- (3) 既往歴：虫垂炎（20 歳），子宮筋腫の手術，卵巣嚢腫，膝炎（37 歳），顔面神経麻痺，過敏性大腸症候群（38 歳），高血圧症（40 歳）。
- (4) 家族歴：脳卒中（母），Fabry 病（兄，息子）。
- (5) 現病歴：昭和 57 年頃より高血圧症と診断され，某病院にて 1 週間に 1 度の割合で通院加療していた。またこの頃より乳汁分泌も認められていたが治療せずに放置していた。昭和 60 年 1 月 14 日，めまい，全身脱力感あり検査目的にて入院。
- (6) 入院時現症及び入院時諸検査：Table I に示すごとくである。

Table I Physical examination and laboratory data at admission.

入院時現症			
身長149.5cm, 体重50kg, 血圧172/100, 脈拍72/分整, 体温36.8℃, 月経 (一)。			
入院検査成績		昭和60年 1月16日	
末梢血検査			
白血球	4300	白血球分類	
赤血球	413×10 ⁴	好塩基球	0%
Hb	13.4 g/dl	好酸球	1%
Ht	40%	好中球	50%
血小板	21.6×10 ⁴	リンパ球	46%
網赤血球	10‰	単球	3%
赤沈 1 hr 6 mm, 2 hr 20 mm			
生化学検査			
T.P.	7.6 g/dl	Ch.E.	1.10 ΔpH
Alb	4.6 g/dl	Bil-T	0.8 mg/dl
A/G	1.53	Bil-D	0.3 mg/dl
protein fraction		Alp	6.4KA-U
Alb	65.7%	LAP	149GR-U
α ₁ -Glo	2.2%	γ-GTP	16IU/I
α ₂ -Glo	8.9%	GOT	30 U
β-Glo	9.0%	GPT	37 U
γ-Glo	14.2%	LDH	336 IU/I
		BUN	16.7 mg/dl
glucose	94 mg/dl	CRTN	0.7 mg/dl
amylase	79 SU	UA	47 mg/dl
電解質検査			
Na	140 mEq/l	Ca	4.6 mEq/l
K	4.2 mEq/l	P	2.4 mg/dl
Cl	104 mEq/l		
脂質検査		免疫学的検査	
triglyceride	46 mg/dl	CRP	(一)
β-lipoprotein	402 mg/dl	ASLO	50×
phospholipid	244 mg/dl	RA	(一)
total-cholesterol	224 mg/dl		
内分泌学的検査			
LH 15.7 mIU/ml, FSH 3.1 mIU/ml.			
その他の検査			
レニン活性0.4—1.0(0.3—2.9 ng/ml/hr), 血中アルドステロン59—190(10.9—175.1 pg/ml), アドレナリン 0.01—0.02 (0.12 ng/ml 以下), 尿中 VMA 4.2—7.5 (4.7—11.4 mg/day), クレアチニン・クリアランス57—99 (57—78 ml/min/1.48), レニン遊出テスト (正常)。			
画像検査			
頭部X—P (正常), 頭部CT (正常), VAG (正常), DIP (正常), 腹部CT (正常)。			

方法と結果

昭和61年2月7日よりプロモクリプチン5.0 mg/日投与開始したところ投与前の乳汁分泌率を100%とすると、それに比較して約50%に減少したが乳汁分泌は完全には抑制できなかった。また嘔気が出現したためプロモクリプチンは増量できず、同年11月12日中止。代わって同年12月2日より芍薬甘草湯7.5 g/日を開始したところ乳汁分泌率は65%と僅かに減少を見たのみであった。昭和62年1月27日より芍薬甘草湯7.5 g/日とプロモクリプチン2.5 mg/日（前回投与量の半分）を併用したところ乳汁分泌を完全に抑制し得た。

血中 PRL 濃度は、プロモクリプチン5.0 mg/日×279日単独投与終了時点で83 ng/ml、芍薬甘草湯7.5 g/日×57日単独投与終了時点で31 ng/mlといずれも正常範囲を越えていたが、2剤併用開始後22日目では3 ng/mlと著明に抑制され正常範囲内におさまり臨床症状とも一致した (Fig. 1)。

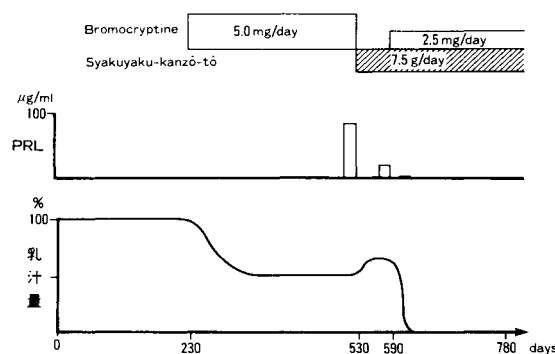


Fig. 1 After the treatment of only BCPT (5.0 mg/day) for 279 days, a 50% decrement of galactorrhea was expressed (taking pre-administration level of drugs as 100%), and the serum PRL level was decreased to 83 ng/ml. After only Syakuyaku-kanzō-tō (7.5 g/day) for 57 days, a 35% decrement of it was expressed, and serum PRL was suppressed to 31 ng/ml. Following the treatment of both BCPT (2.5 mg/day) and Syakuyaku-kanzō-tō (7.5 g/day) for 22 days, galactorrhea was suppressed perfectly, and serum PRL was decreased within normal level, 3 ng/ml.

治療前の LH-RH 負荷試験 (LRF 200 μ g i.v.) に対する血漿 LH, FSH は過剰に反応していたが治療後の負荷試験に対する血漿 LH, FSH は正常

範囲におさまっていた。同様にメトクロプラミド負荷試験 (metoclopramide 10 mg i.m.) も治療前と治療後と比較すると血漿 PRL 値に大きな有意差を認めその有効性が推測された (Table II)。

Table II Infusion tests.

Test	min	0	30	60	90	120
LH-RH <LH mIU/ml>						
Before therapy		30	54	80	40	30
After therapy		7.5	—	48.1	—	45.3
LH-RH <FSH mIU/ml>						
Before therapy		15	20	35	22	18
After therapy		3.2	—	7.9	—	8.3
Metoclopramide <PRL ng/ml>						
Before therapy		18	410	220	190	160
After therapy		5	—	8	—	8

The high responses of serum LH and FSH levels to the administration of LH-RH (LRF 200 μ g i.v.) were observed and also the marked increase of serum PRL by infusion of metoclopramide (10 mg i.m.) were found before therapy of BCPT and Syakuyaku-kanzō-tō. But the decline of responsibility of LH and FSH to LH-RH and PRL to metoclopramide were observed after therapy of BCPT and Syakuyaku-kanzō-tō.

考 察

本症例は画像診断、内分泌学的検索、常用薬物の検索等より特発性高 PRL 血症と考えられた。

PRL 分泌に対し抑制的に作用するものとして低張食塩水、甲状腺ホルモン、グルココルチコイド、*l*-dopa、そして今日臨床で用いられ効果を挙げているプロモクリプチンがある。

プロモクリプチンの作用機序として、1) PRL の放出を押さえる、2) PRL の合成を押さえる、3) PRL 産生細胞の退行を促す、の3つが考えられるが今日では産生細胞の退行を促すというのが主な考え方である¹⁾。

一方漢方薬としては、その作用機序は不明であるが当帰芍薬散^{2,3)}、桂枝茯苓丸^{4,5)}、温経湯^{3,6-9)}、八味地黄丸^{10,11)}、芍薬甘草湯¹²⁻¹⁴⁾が婦人科的疾患によく応用され臨床効果を挙げている。

芍薬甘草湯をヒト高 PRL 血症に用い効果を得た症例は著者らの記憶では数少なく1報告にすぎな

い。¹⁴⁾今回我々は少量のプロモクリプチンと芍薬甘草湯の併用により完全に乳汁分泌を抑制し得た1症例を経験した。

その作用機序として芍薬はモノテルペン配糖体 (paeoniflorin, oxypaeoniflorin, benzoylpaeoniflorin, albiflorin など) を含有しその薬理作用は鎮静・鎮痙・鎮痛作用, 末梢血管拡張作用, 抗炎症作用, 抗アレルギー作用, 免疫賦活作用, 胃腸運動促進作用, 抗胃潰瘍作用, 抗菌作用, BUN 低下作用であり, 甘草はトリテルペノイド配糖体 (glycyrrhizin など), フラボノイド (liquiritin, licoricone, licoflavone, licoricidin など), その他 putrescin などを含むその薬理作用は鎮静・鎮痙作用, 鎮咳作用, 抗消化性潰瘍作用, 胆汁排泄促進作用, 慢性肝炎に対する作用, 抗炎症作用, 抗アレルギー作用, 環状ヌクレオチドに対する作用, ステロイドホルモン様作用,¹⁵⁻¹⁷⁾線溶活性亢進作用, 抗変異原作用があるが, それらの作用の中では甘草のステロイド様作用が, 乳汁分泌抑制に作用したと推測されるが, 今後更に詳しい検討が必要である。またプロモクリプチンは下垂体細胞の退行作用により乳汁分泌抑制作用が出現することが知られているが, この点を考え合わせるとそれぞれの作用部位が違う可能性が大きいと考える。

結 論

1. 芍薬甘草湯は血中プロラクチンを抑制し乳汁分泌を抑制する。

2. 芍薬甘草湯とプロモクリプチンの併用で乳汁分泌抑制作用は更に増強され, プロモクリプチンの投与量を減らすことが可能である。

文 献

- Corenblum, B., Webster, B.R., Mortimer, C.B. and Ezrin, C.: Possible antitumor effects of 2 bromoergocryptine (CB-154 Sandoz) in 2 patients with large prolactin-secreting pituitary adenomas. *Clin. Res.* **23**, 614A, 1975
- 佐藤芳昭: 当帰芍薬散による妊娠中毒症および更年期障害の治療と加速度脈波計による分析, 産婦人科漢方研究のあゆみ **III**, 40-46, 1986
- 小山嵩夫, 大原基弘, 市村三紀男, 齊藤 幹: 排卵障害に対する漢方薬の作用, 産婦人科漢方研究のあゆみ **IV**, 21-28, 1987
- 福島峰子: 子宮内膜症に対するグナゾール・桂枝茯苓丸併用療法の有効性—副作用軽減の試み—, 産婦人科漢方研究のあゆみ **II**, 34-43, 1985
- 横本 深, 佐藤智子, 田中 恵, 藤井美穂, 和田生穂, 小国親久: 更年期障害における証の検討, 産婦人科漢方研究のあゆみ **III**, 76-79, 1986
- 楠原浩二, 松本和紀, 横山 敬, 小田原靖, 村江正始, 本村英三, 篠塚正一, 蜂屋祥一: 未婚の排卵障害婦人に対する温経湯の効果, 産婦人科漢方研究のあゆみ **I**, 17-24, 1984
- 朝海 怜, 左雨秀治, 熊井昭彦, 岡本良平, 岡田紀三男, 小畑英介: 漢方薬温経湯の無月経患者に対する投与条件・作用機序, 産婦人科漢方研究のあゆみ **I**, 25-35, 1984
- 新川唯彦, 宇津木利雄, 五十嵐正雄: 月経異常による不妊症に対する温経湯の使用経験, 産婦人科漢方研究のあゆみ **II**, 76-80, 1985
- 玉舎輝彦: 温経湯による骨盤内うつ血症候群の治療, 産婦人科漢方研究のあゆみ **III**, 70-75, 1986
- Usuki, S.: Hachimijiogan changes serum hormonal circumstance and improves spermatogenesis on oligozoospermic men. *American Journal of Chinese Medicine* **XVI**, Nos. 1-2, 37-45, 1986
- 陳 瑞東, 荷見勝彦, 増淵一正, 佐野裕作, 平田守男: 老人性膀胱炎に対するツムラ八味地黄丸の有効性について, 産婦人科漢方研究のあゆみ **IV**, 61-66, 1987
- 岡村 泰, 大野 剛: 不妊症における芍薬甘草湯の使用経験, 産婦人科漢方研究のあゆみ **I**, 44-56, 1984
- 柳沼 恣, 小林拓郎: 高 androgen 血症と排卵障害およびその芍薬甘草湯による治療の研究, 産婦人科漢方研究のあゆみ **II**, 56-75, 1984
- 福島峰子, 成田章子, 一関和子, 太田博孝, 五十嵐信一, 脇坂 晨: 芍薬甘草湯の薬物誘導性高プロラクチン血症への基礎的・臨床的検討, 産婦人科漢方研究のあゆみ **III**, 47-55, 1986
- Atherden, L.M.: Studies with glycyrrhetic acid: Inhibition of metabolism of steroids *in vitro*. *Biochem. J.* **69**, 75-78, 1958
- 熊谷 朗: カンゾウの生理化学(1)カンゾウ, とくにグリチルリチンのホルモン様作用とその作用機序, 代謝 **10**, 170-183, 1973
- Kumagai, A., Nishino, K., Shimomura, A., Kin, T. and Yamamura, Y.: Effect of glycyrrhizin on estrogen action. *Endocrinol. Japon.* **14**(1), 34-38, 1967