

温清飲, 芍薬甘草湯を用いたベーチェット病の1例

渡邊 聡子, 杉山 芳樹, 北畠 顕良
星 秀樹, 関山 三郎

岩手医科大学歯学部口腔外科学第二講座

(主任: 関山 三郎 教授)

(受付: 1999年2月15日)

(受理: 2000年3月2日)

Abstract : Behçet's disease is a multisystem inflammatory disorder that includes mucocutaneous, ocular and genital involvement. Its etiology is unknown, and the treatment has not been established completely. We have described our experience with a 64-year-old woman with complete type Behçet's disease. The patient was given Unsei-in (TJ-57) and Syakuyaku-kanzoutou (TJ-68). These crude drugs were effective in the treatment of Behçet's disease.

Key word : Behçet's disease, Crude drug, Recurrent aphtha

緒 言

ベーチェット病は、1937年にトルコ・イスタンブール大学皮膚科のベーチェット教授によって提唱された疾患で、口腔内の再発性アフタ、眼症状、皮膚症状、外陰部潰瘍を主症状とする全身性炎症性疾患である。世界的にはシルクロードに沿った諸国に多発しており、イギリス、アメリカ合衆国をはじめとする他の地域の国では少ない¹⁻³⁾。わが国では、1950年代後半から1960年代にかけて患者数が急増し、現在では18,300人と世界で最も多い患者数を有するという⁴⁾。原因は未だ不明で、遺伝因子としてHLA-B51に関連がみられ^{5,6)}、環境因子としては、ウイルスや溶連菌の感染、寒冷、重金属、農薬など^{7,8)}が挙げられるが、明確な確証は得られていない。また、根本的な治療法についても確立されておらず、難病疾患に指定されてい

る。

これまで、ベーチェット病に温清飲が有効であるという報告⁹⁾があり、今回、我々は完全型ベーチェット病に対し、温清飲, 芍薬甘草湯を用いた1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 64歳女性。

初 診 : 1997年11月25日。

主 訴 : 口腔内の多発性アフタが気になる。

家族歴 : 特記事項なし。

既往歴 : 20年前にB型肝炎と診断された。14年前から高血圧, 10年前からリウマチにて服薬加療中である。7年前に網膜剥離にて手術治療を受け, 4年前から脳梗塞, 1年前から気管支喘息に罹患, 服薬加療中である。さらに, 平成9年9月初旬頃には, 外陰部潰瘍にて某産婦人科を受診し, 加療を受けていた。

A patient with complete type Behçet's disease treated with Unsei-in and Syakuyaku-kanzoutou.
Satoko WATANABE, Yoshiki SUGIYAMA, Akira KITABATAKE, Hideki HOSHI, Saburo SEKIYAMA
(The Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Iwate Medical University, 1-3-27 Chuo-dori, Morioka, 020-8505, Japan)



Fig. 1. Frontal facial view at the first medical examination

現病歴：約6か月前から、右側口唇部、右側下顎臼歯部にアフタがみられたが放置していた。平成9年8月頃より口腔内アフタが増悪したため、平成9年10月下旬、近病院外科を受診した。その際、口腔外科の精査を勧められ某歯科受診し、同院の紹介により当科を受診した。

現症：全身所見；体格中等度、栄養状態は良好であった。

口腔外所見；顔色は良好、顔貌は左右対称であった。また、左側頸部及び前腕部に毛囊炎が認められた (Fig. 1, 2)。

口腔内所見；123相当部歯肉唇移行部に2個、舌下面に2個、口底部に直径10mm大3個、頬粘膜に直径3～5mm大1個のアフタが認められ、周囲に発赤、接触痛がみられた (Fig. 3)。

初診時検査所見；白血球数 $9.52 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 、 γ とやや高値を示し、CRP2.3mg/dl、赤沈は75mm/1時間と亢進していた。また、RA (-)、抗核抗体 (-)、A/G比1.54であり、血清補体価は53.3CH

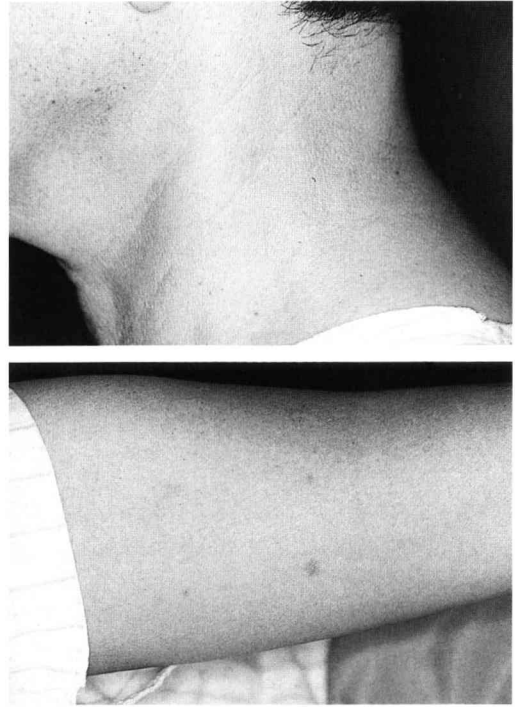


Fig. 2. Skin lesion (folliculitis) at the first medical examination (A : left neck, B : left forearm)

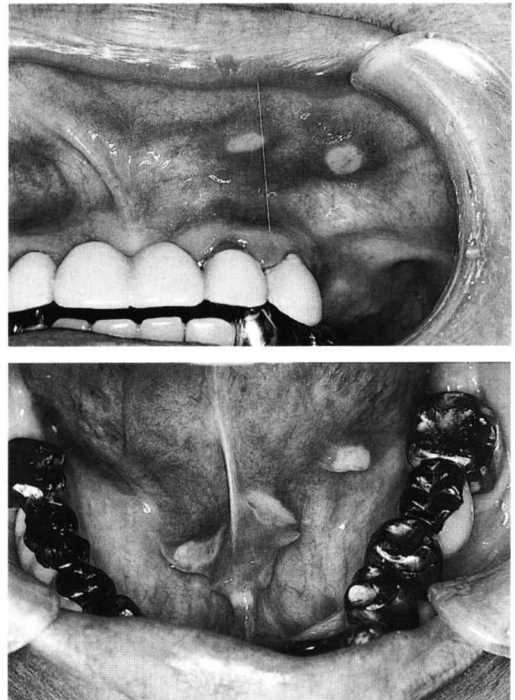


Fig. 3. Oral lesion (ulcerations) at the first medical examination (A : upper lip, B : mouth floor)

Table 1. Clinical laboratory findings at the first medical examination

<u>Blood Examination</u>			CH50	53.3	CH50U/ml ↑
			C 3	144.5	mg/dl ↑
WBC	9.52	×10 ³ /mm ³ ↑	C 4	39.0	mg/dl ↑
RBC	3.86	×10 ⁶ /mm ³ ↓	HBs Ag	(+)	
Hb	10.0	g/dl ↓	RA	(-)	
Ht	32.7	%	Antinuclear Ab	(-)	
TP	7.6	g/dl			
BUN	12.0	mg/dl			
AST	18.0	IU/l	<u>Urinalysis</u>		
ALT	9.0	IU/l	Urinometry	1.019	
LDH	192	IU/l	pH	6.5	
AMY	53.0	IU/l	Protein	(-)	
IgG	1486	mg/dl	Sugar	(-)	
IgA	105	mg/dl	Occult blood	(-)	
CRP	2.3	mg/dl ↑	Bilirubin	(-)	
ESR	75	mm/1h ↑			

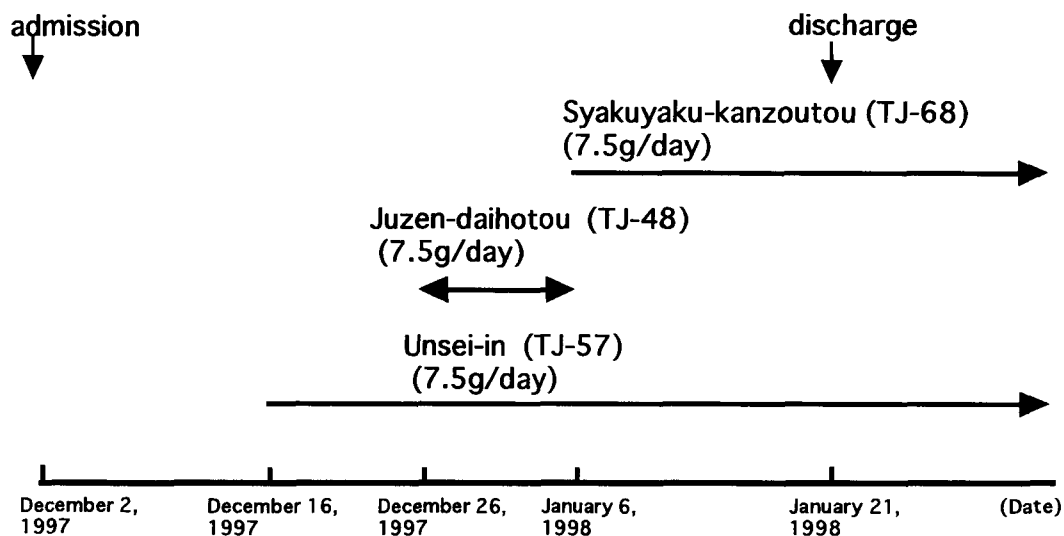


Fig. 4. Clinical course and medication.

50U/mlと増加していた。針反応は陰性，HLAは[A24(9)，B52(5)，CW1]と[A31(19)，B59，-]であった。右側頬粘膜の病理組織検査ではchronic ulcerとの診断であった。入院時のCD4/8比は1.93であった(Table 1)。

初診時臨床診断：ベーチェット病。

処置及び経過：平成9年12月2日，接触痛による食事摂取困難のため，当科入院のうえ加療を行った。また，外陰部潰瘍の既往があったた

め，ベーチェット病を疑い当大学医学部附属病院眼科，皮膚科，婦人科を併診した。その結果，眼科での診断は右眼の虹彩毛様体炎で，また，皮膚症状は頸部および前腕部に毛囊炎が見られた。婦人科受診時には外陰部潰瘍は認めなかったが，外陰部潰瘍の既往があり，以上の検査の結果，4主症状を呈した完全型ベーチェット病と診断した。初診時より口腔内アフタに対しては，ステロイド含有軟膏を塗布していたが，入

Table 2. Clinical laboratory findings at 1 year 5 months after follow-up

Blood Examination			CH50	34.7	CH50U/ml
			C 3	98.0	mg/dl
			C 4	22.5	mg/dl
WBC	6.14	$\times 10^3/\text{mm}^3$			
RBC	4.15	$\times 10^6/\text{mm}^3$			
Hb	12.3	g/dl			
Ht	38.6	%			
TP	7.2	g/dl			
BUN	18.5	mg/dl			
AST	40.0	IU/l ↑			
ALT	26.0	IU/l			
LDH	200	IU/l			
AMY	51.0	IU/l			
IgG	1050	mg/dl			
IgA	84	mg/dl			
CRP	<0.3	mg/dl			
ESR	10	mm/1 h			
			Urinalysis		
			Urinometry	1.009	
			pH	7.5	
			Protein	(-)	
			Sugar	(-)	
			Occult blood	(-)	
			Bilirubin	(-)	

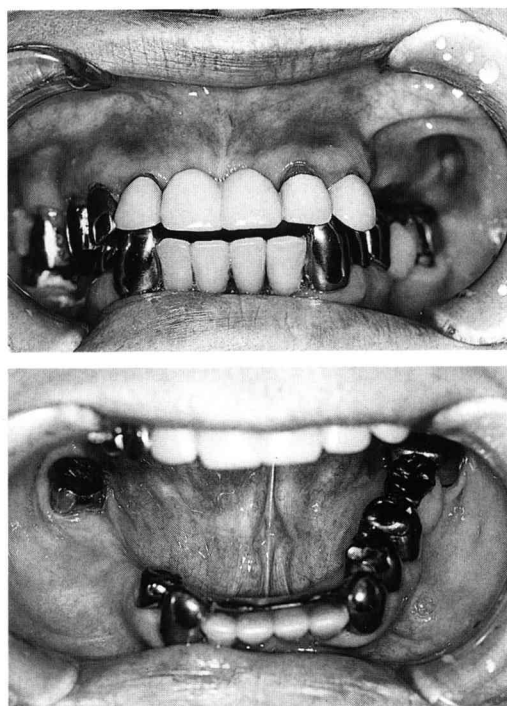


Fig. 5. Clinical findings of oral mucosa at 1 year 5 months after follow-up (A : upper lip, B : mouth floor)

院後、口腔粘膜アフタの増加、再燃を認めたため、入院後第14病日目より温清飲 (TJ-57) を1日7.5g投与した。しかし、口腔内アフタの縮小傾向を認めないため、第24病日目から、十全

大補湯 (TJ-48) 1日7.5gを追加した。その後も、アフタ部の接触痛に変化が見られないため、第35病日目より十全大補湯を芍薬甘草湯 (TJ-68) に変更した (Fig. 4)。

第37病日目からアフタの縮小と接触痛の軽減が認められた。また、食事摂取が可能となったため、平成10年1月21日経過良好にて退院した。

治療約1年5か月後の現在、温清飲投与を継続中であるが、アフタの発生頻度は数か月に1度と激減し、アフタの出現時の数も少なくなり、眼症状及び皮膚症状等も認められず、経過は良好である (Fig. 5)。また、治療後の検査所見については、白血球数 $6.14 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、CRP0.3 mg/dl以下、赤沈は10mm/1時間、血清補体価は34.7CH50U/ml、C 3は98.0mg/dl、C 4は22.5mg/dlと減少し、基準値範囲内であった (Table 2)。

考 察

ベーチェット病の診断基準は、1987年厚生省研究班によると、先に述べた4主症状の他に関節炎症状、消化器症状、副睾丸炎、血管系症状、中枢神経症状、呼吸器症状、泌尿器症状等の副症状があり、発病後の経過の中で4主症状のすべてが発現したものを完全型、3主症状 (ある

いは2主症状と2副症状)が発現したものを不完全型としている¹⁾。また、ベーチェット病の世界会議(International Study Group for Behçet's Disease)が1990年に提唱した国際診断基準¹⁰⁾においては、口腔内アフタが必須の症状とされ、これに加え皮膚症状、眼症状、陰部潰瘍、針反応のうち2症状があればベーチェット病と診断される¹¹⁾。

参考となる検査値については、1)皮膚の針反応、2)HLA抗原、3)末梢白血球、4)赤血球沈降速度、5)血清蛋白と免疫グロブリン、6)血清補体活性(CH50)および補体量などがあげられる。HLA抗原については、多くの人種や国でBw51(B5)を持つ患者の比率が高い²⁾。また、B52も認められている。末梢白血球については、病勢の活動期には、軽度ないし中等度の白血球増多をみる。さらに、血清蛋白と免疫グロブリンについては、IgG、IgA、また、IgDの増量を認めることがある。血清補体活性(CH50)および補体量については活性時に血清のCH50や補体成分(C3、C5、C9など)は一般に増加するといわれている¹²⁾。

本症例は口腔内アフタを主症状とし、眼症状は右眼の虹彩毛様体炎、皮膚症状に毛囊炎がみられ、外陰部潰瘍の既往があった。また、針反応は陰性であったが、HLA抗原はB52が認められ、初診時の白血球は $9.52 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、赤沈は75mm/1時間、CH50は53.3CH50U/ml、C3は144.5mg/dl、C4は39.0mg/dlと高値を示した。以上の事項から、本症例は、国際診断基準の条件を満たし、さらに、わが国の厚生省診断基準の完全型に相当すると思われる。治療後には、白血球は $6.14 \times 10^3/\text{mm}^3$ 、赤沈は10mm/1時間、CH50は34.7CH50U/ml、C3は98.0mg/dl、C4は22.5mg/dlと低下を認めた。

ベーチェット病の治療として、生活面においては、過労になると症状が再発、増悪する傾向があるため、女性では月経開始前後を中心に全身の休養と保温を心掛ける必要がある¹⁾。薬物療法については、抗炎症薬(非ステロイド系抗炎症薬、副腎皮質ステロイド薬)に加えて、好

中球機能抑制薬(コルヒチンエイコサペンタエン酸製剤、塩酸アゼラスチン、ペントキシフィリン)、免疫抑制薬(シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン)、抗血栓・抗凝血薬(血小板凝集阻止薬、ワルファリン)が用いられている。好中球機能抑制薬や免疫抑制薬、抗血栓・抗凝血薬は対症療法効果のみならず症状発現抑制効果も期待でき¹³⁾、シクロスポリンはコルヒチンなどの治療で抑制困難な重症の眼症状にも有効である¹⁴⁾。しかし、シクロスポリンの投与時には、腎機能障害のほか、高頻度に中枢神経障害が誘発される。また、副腎皮質ステロイド薬の全身投与では、中止あるいは減量時に眼発作を誘発して視力の予後を悪くする等¹⁴⁾の副作用のあるために、長期にわたる使用は難しいと考えられる。本症例は眼症状等の他症状も強くなく、口腔内アフタが主症状であった事、既往疾患が多く、内服薬の種類が多かった事、漢方はアフタ性口内炎に有効であるという報告もある事^{15,16)}などから、長期間の使用が可能な生薬を使用した。

漢方治療の一般的な適応については、1)虚弱体質(無力性体質)に伴う疾患や症状、2)高齢者の諸疾患および症状、3)免疫異常の関与する疾患、アレルギー疾患、4)心身症、不定愁訴、神経症など、5)自覚症状を主とする機能的異常、6)現代医学的治療に反応の乏しい者などがあげられる。また、適応とならないものについては、1)西洋医薬の効果が安全かつ確実に期待できる疾患や症状、2)緊急処置の必要度が高い例、3)器質の変化の大きい疾患および手術適応のある例があげられる¹⁷⁾。

本症例に用いた温清飲は、皮膚の色つやが悪く、のぼせるもの、月経不順、血の道症、更年期障害や、体力中等度の人で、不安、不眠、などの精神神経症状があり、出血傾向を伴う場合に有効とされている^{17,18)}。また、口腔内の再発性アフタ、ベーチェット病に使用し有効性がみられたとの報告もある^{9,19~22)}。芍薬甘草湯は、カンゾウ及びシャクヤクを含み、カンゾウには解毒、抗炎症作用、鎮痙、胃酸分泌の抑制、去痰、

コルチコイド様作用, があり, シャクヤクには, 鎮痙, 鎮静, 抗菌, 抗真菌作用があるとされている²³⁾。

本症例については, 入院後から温清飲を約10日間投与するも, 口腔内症状の改善が認められなかったため, カンゾウを含む十全大補湯を追加した。最終的に温清飲とカンゾウの組合せが症状の緩解に極めて有効であったため, より多くカンゾウを含む芍薬甘草湯に変更した。

以上, 口腔内アフタ部の疼痛及び炎症が強く認められたため, ベーチェット病に有効とされる温清飲とカンゾウを多く含んだ芍薬甘草湯を用い, 長期にわたり, 口腔内症状の軽減が認められたベーチェット病の1例を経験したので報告した。

本論文の要旨の一部は第8会日本口腔粘膜学会総会(1998年7月11日 盛岡市)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 橋本喬史: Behçet 病, 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史鷹, 垂井清一郎 編集: 最新内科学大系(膠原病と類縁疾患)免疫・アレルギー性疾患3, 第1版, 中山書店, 東京, 232-243ページ, 1993.
- 2) 岳野光洋, 坂根 剛: ベーチェット病の発症機構, 診断, 治療, 現代医療, 31: 829-834, 1999.
- 3) Ohno, S.: Behçet's disease in the world, Lehner, T. and Barnes C. G. ed.: Recent advances in Behçet's disease, Royal Society of Medicine Services, London, pp181-186, 1986.
- 4) 坂根 剛: ベーチェット病の最新知見, 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史鷹, 垂井清一郎 編集: 最新内科学大系(免疫・アレルギー性疾患)プログレス4, 第1版, 中山書店, 東京, 362-375ページ, 1997.
- 5) Ohno, S., Aoki, K., Sugiura, S., Nakayama, E., Itakura, K. and Aizawa, M.: HL-A 5 and Behçet's disease, *Lancet* 2: 1383-1384, 1973.
- 6) Karaki, S., Kariyone, A., Kato, N., Kano, K., Iwakura, Y., and Takiguchi, M.: HLA-B51 transgenic mice as recipients for production of polymorphic HLA-A, B-specific antibodies. *Immunogenetics* 37: 139-142, 1993.
- 7) 溝口昌子: ベーチェット病, 日皮会誌, 108: 1546-1550, 1998.
- 8) 小川泰典: ベーチェット病と重金属, 北里医学, 27: 301-305, 1997.
- 9) 新井川勝久, 勝島一郎, 菊地正邦, 櫻田俊郎: ベーチェット病における温清飲の治療効果, 漢方医学, 17: 244-245, 1993.
- 10) International study group for Behçet's disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 335: 1078-1080, 1990.
- 11) 川辺良一, 藤田浄秀: ベーチェット病と再発性アフタ - 最新の病因論を中心として -, 日本口腔粘膜学会雑誌, 3: 1-18, 1997.
- 12) 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班: ベーチェット病診断・治療の手びき, 1-23ページ, 1982.
- 13) 橋本喬史: ベーチェット病, 日本臨床, 57: 374-377, 1999.
- 14) 溝口昌子: ベーチェット病, 診断と臨床, 87: 129-132, 1999.
- 15) 岡村興一: 歯科臨床に役立つ漢方の合理的視点, the Quintessence, 14: 58-63, 1995.
- 16) 宮田隆, 猪越恭也: 漢方療法とは, Dental Diamond, 17: 82-83, 1992.
- 17) 松田邦夫: 漢方治療の基本的考え方, 松田邦夫, 稲木一元, 佐藤 弘 編集: 漢方治療のABC, 第1版, 医学書院, 東京, 2-8ページ, 1997.
- 18) 小池一喜, 松浦信人, 大澤憲二, 出口 靖, 後藤實, 工藤逸郎: 心因の関与が考えられた慢性再発性アフタ性口内炎の治療経験, 日本歯科心身医学会雑誌, 8: 116-118, 1993.
- 19) 橋本喬史, 竹内明輝, 森 伸一, 善平朝俊, 川村洋和, 稲葉午朗: ベーチェット病における温清飲の治療効果, 診療と新薬, 20: 2283-2285, 1980.
- 20) 東登陽三, 今村直樹: 漢方薬による治療を行ったベーチェット病の1例, 眼科臨床医報, 91: 90-91, 1997.
- 21) 小池一喜: 慢性再発性口内炎の症例, 新歯科時報, 11: 15-18, 1988.
- 22) 丹野恭夫: ベーチェット病の漢方治療, 中部リウマチ, 25: 50-51, 1994.
- 23) 中山医学院 編集: 神戸中医学研究会 訳, 漢薬の臨床応用, 第1版, 医歯薬出版, 東京, 316-317ページ, 1979.