

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	脳幹梗塞に起因した難治性吃逆に芍薬甘草湯が奏功した2症例
別タイトル	Successful use of Shakuyaku kanzo to to treat intractable hiccups due to cerebral infarction of the brain stem: Report of 2 cases
作成者（著者）	原田, 雅史 / 安藤, 俊平 / 福島, 大輔 / 植草, 啓之 / 北島, 悟 / 野本, 淳 / 近藤, 康介 / 原田, 直幸 / 宮崎, 親男 / 根本, 匡章 / 周郷, 延雄
公開者	東邦大学医学会
発行日	2012.05
ISSN	00408670
掲載情報	東邦医学会雑誌. 59(3). p.133 137.
資料種別	学術雑誌論文
内容記述	症例
著者版フラグ	publisher
JaLCDOI	info:doi/10.14994/tohoigaku.59.133
メタデータのURL	https://mylibrary.toho u.ac.jp/webopac/TD00493288

脳幹梗塞に起因した難治性吃逆に芍薬甘草湯が奏功した2症例

原田 雅史^{1)*} 安藤 俊平²⁾ 福島 大輔¹⁾
 植草 啓之¹⁾ 北島 悟¹⁾ 野本 淳¹⁾
 近藤 康介¹⁾ 原田 直幸¹⁾ 宮崎 親男²⁾
 根本 匡章¹⁾ 周郷 延雄¹⁾

¹⁾東邦大学医学部脳神経外科学講座 (大森)

²⁾東邦大学医学部脳神経外科学講座 (佐倉)

要約：脳幹梗塞に起因した難治性吃逆に芍薬甘草湯が奏効した2症例を経験した。2症例とも延髄外側に脳梗塞があり、眩暈、嘔吐、病側の顔面感覚障害と反対側の頸部以下の温痛覚障害、病側の小脳失調等を認め、Wallenberg 症候群を呈していた。症例1は55歳、男性。右延髄の脳梗塞後に5日間以上持続する難治性吃逆を認めた。息こらえや咽頭刺激、chlorpromazineの内服で治療を行ったが軽快しなかった。芍薬甘草湯7.5g/日を投与したところ、速やかに吃逆は消失した。症例2は47歳、男性。左延髄の脳梗塞後に難治性吃逆を併発した。咽頭刺激やmetoclopramide・chlorpromazine投与で一時的に消失するも、断続的な吃逆を認めた。芍薬甘草湯7.5g/日を投与したところ、吃逆は改善し、さらにchlorpromazineを追加することで完全に消失した。芍薬甘草湯は、副作用が少なく即効性の期待できる中枢性吃逆の治療薬の1つとして考慮されるべき漢方薬であると考えられた。

東邦医学会誌 59(3): 133-137, 2012

索引用語：芍薬甘草湯, 吃逆, 脳梗塞, Wallenberg 症候群

吃逆とは、横隔膜の不随意性・間代性けいれんを起こす症状である。24時間以上持続する吃逆は難治性と定義され¹⁾、食欲不振、嘔吐等の身体的苦痛および精神的苦痛をきたして、quality of life を著しく低下させる。その原因としては、心筋梗塞、腎不全、腹部手術、前立腺癌、胃十二指腸潰瘍、食道炎等が報告されている²⁾。今回われわれは、脳幹梗塞後の難治性吃逆に芍薬甘草湯が奏効した2症例を経験したので報告する。

症 例

症例1：55歳、男性

主訴：眩暈

現病歴：左椎骨動脈閉塞の診断で、後頭動脈後下小脳動脈吻合術を目的として当科に入院となった。入院後11日

に突然の眩暈、嘔気が出現したため、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) 検査を施行したところ、右延髄外側部に脳梗塞を認めた。脳梗塞に対する点滴加療中、発症17日目から持続的な吃逆をきたした。

既往歴：高血圧で当科通院加療中であった。

神経学的異常所見：意識清明、眼球運動正常で、明らかな眼振や嚥下障害はなかった。非回転性眩暈に加えて、右顔面から頸部までの感覚鈍麻と、頸部以下で左半身の温痛覚が低下していた。右上肢の小脳失調を認め、Wallenberg 症候群を呈していた。

頭部MRI：Diffusion weighted image (DWI) で右延髄外側部に high intensity signal (HIS) を認めた。T2 weighted image (T2WI), fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) でも同部位に一致した HIS を示した (Fig. 1)。

1) 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

2) 〒285-8741 千葉県佐倉市下志津 564-1

*Corresponding Author: tel: 03(3762)4151

e-mail: masashi.harada@med.toho-u.ac.jp

受付：2011年9月20日、受理：2012年2月27日

東邦医学会雑誌 第59巻第3号、2012年5月1日

ISSN 0040-8670, CODEN: TOIZAG

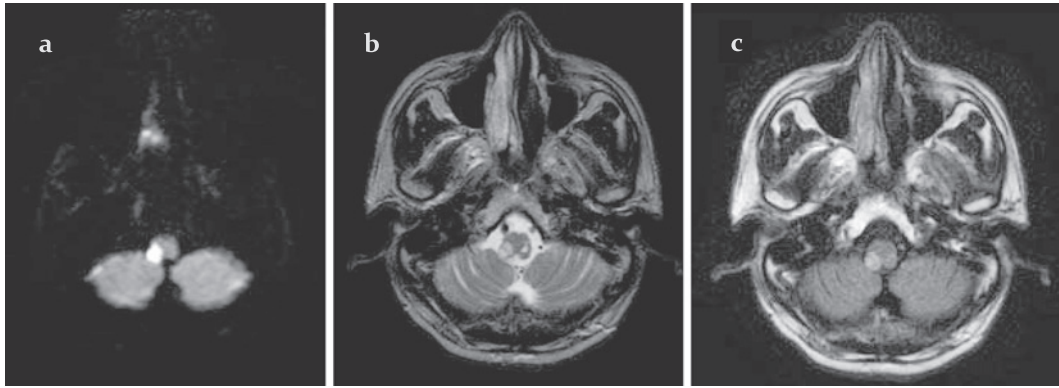


Fig. 1 Magnetic resonance imaging

- a. Diffusion-weighted image shows a high-intensity signal in the right medulla.
 b. T2-weighted image shows a high-intensity signal in the right and left medulla.
 c. Fluid-attenuated inversion recovery image shows a high-intensity signal in the right medulla.

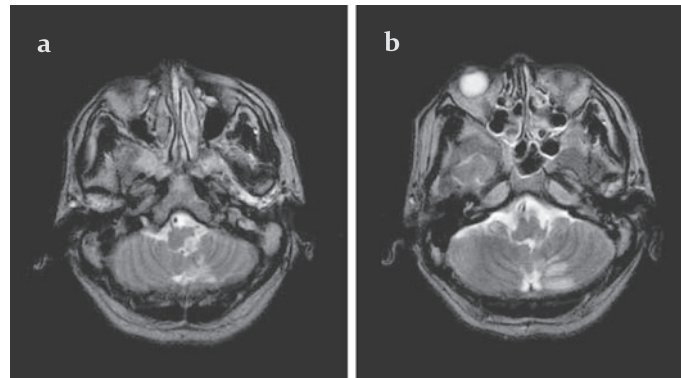


Fig. 2 Magnetic resonance imaging

- a and b. T2-weighted images show high-intensity signals in the left medulla and left cerebellum, respectively.

臨床経過：吃逆に対して飲水や深呼吸，咽頭刺激を繰り返した効果がなかった。吃逆が出現して3日後に chlorpromazine 25 mg/錠を1錠投与したところ，症状は一時的に改善した。しかし，chlorpromazine の副作用によって血圧が過度に低下したため内服の中止をせざるを得なかった。次いで，芍薬甘草湯 2.5 g/包を1日3回で経口投与したところ，速やかに吃逆は消失した。その後，1カ月間内服を継続し，吃逆の再発を認めなかった。

症例 2：47歳，男性

主訴：眩暈

現病歴：突然の眩暈，嘔気が出現したため，精査加療目的で近医に入院した。入院後の検査では異常所見を指摘されず，退院となったが症状は持続していた。嚥下困難を伴うようになり，発症7日目に当科へ紹介受診となった。初診時の頭部MRI検査で左小脳および左延髄外側部に脳梗塞を認め，入院加療となった。

既往歴：高血圧にて近医に通院加療していた。

神経学的異常所見：意識清明で，非回転性眩暈と嘔気を訴えていた。嚥下障害と左顔面から頸部までの温痛覚低下，頸部以下で右半身の温痛覚低下を認めた。また，左上下肢の小脳失調を認め，Wallenberg 症候群を呈していた。

頭部 MRI：T2WI 上，左延髄外側部および左小脳半球の内側部に HIS を示した (Fig. 2)。

臨床経過：吃逆は入院4日前から持続し，食欲不振，頭痛，嘔吐を伴っていた。前医で咽頭刺激，腹部の冷罨法，metoclopramide や chlorpromazine の投与，diclofenac 25 mg などで一時的に消失するもすぐに再発し，断続的な吃逆をきたしていた。発症10日目で芍薬甘草湯 2.5 g/包を1日3回投与したところ吃逆は改善した。その後，chlorpromazine 25 mg/錠を1日2錠追加投与することで時折みられる吃逆も完全に消失し，その後の再発を認めなかった。

考 察

動物実験による生理学的研究によれば，吃逆の反射弓は，

Table 1 Response rate to *Shakuyaku-kanzo-to* treatment for intractable hiccups

Diagnosis	No. of cases	Combination therapy	Response rate (%)	Report
Cerebral vascular disorder, brain contusion, brain tumor	15	(-)	80	Miyakami M (2008) ¹⁾
Cerebral vascular disorder	22	(-)	68 (oral administration) 88 (intraoral administration)	Kamio M (2003) ¹⁷⁾
Cerebral vascular disorder	2	Additional chlorpromazine for 1 patient	100	Harada M (2011)

舌咽神経咽頭枝, 横隔神経知覚枝, 迷走神経が求心路となり, 延髄に存在する孤束核や疑核近傍の延髄網様体を刺激し, 遠心路である横隔神経や迷走神経を介して, それぞれ横隔膜, 声門へ伝達されることが証明されている³⁻⁵⁾. また, 大縫線核は, 第4脳室髄条の正中近傍に位置し, gamma-aminobutyric acid (GABA) を含む細胞が存在していることから, 吃逆中枢に対するGABA作動性抑制性入力之源であるとされる³⁾. これらの反射弓への刺激やGABA作動性抑制系の低下が生じることで吃逆がはじまると考えられている^{1,3-6)}. 本報告の2例では, いずれも特徴的な神経症状および頭部MRIにおける延髄外側の脳梗塞所見から, Wallenberg症候群と診断した. Wallenberg症候群は, 後下小脳動脈, 脳底動脈, または椎骨動脈のいずれかの閉塞によって引き起こされるが⁶⁻⁹⁾, 延髄への血管支配は個体差も大きく, 症例ごとの血行動態によって症状に差異がある. 本例においては, 延髄外側の脳梗塞が, 吃逆中枢である孤束核や延髄網様体を刺激したこと, 大縫線核からのGABA作動性抑制系を低下させたことが関与し, 持続的な吃逆を発現させたものと推測された.

吃逆の治療は, 息こらえや冷水の飲水, うがい, 綿棒による咽頭刺激が一般的である. また薬物療法としては, 胃腸機能調節薬(ドパミン受容体拮抗薬)であるmetoclopramide¹⁰⁾, 降圧薬(Ca²⁺拮抗薬)であるnifedine¹¹⁾, 中枢性筋弛緩薬であるbaclofen¹²⁾, 抗不整脈薬(Na⁺チャンネル遮断薬)であるmexiletine¹³⁾, パーキンソン病治療薬(ドパミン遊離促進薬)であるamantadine¹⁴⁾などの西洋薬剤の有効性が報告されている. 特に, chlorpromazineは吃逆に対する代表的治療薬であり, 保険適応となっている. しかし一方で, 鎮静やふらつき, 血圧低下, 眠気等の副作用から使い難いことがあり, 実際に本症例1においても, その血圧低下作用で投与の中止を余儀なくされた. 近年, 漢方方剤の1つである芍薬甘草湯が, 吃逆の治療薬として注目されている. 芍薬甘草湯は, 『傷寒論』に見える方剤で, その条文に“脚攣急…芍薬甘草湯を与えれば, その脚即ち伸ふ”とあるように, 従来から下肢のいわゆるこむら返り(筋の疼痛性痙攣)の治療に多用されてきた. さらに本剤の筋肉緩和作用を利用し, 月経痛, 乳児夜啼症の腹痛, 胆

石や尿路結石の疼痛などにも応用されている. 芍薬甘草湯は, 芍薬と甘草の2つの生薬からなり, 有効成分である芍薬のpaeoniflorinが骨格筋内のCa²⁺チャンネルを抑制し, 甘草に含まれるglycyrrhizinはK⁺の流出を促進して神経筋シナプスのアセチルコリン受容体に作用することで筋弛緩作用を発現する^{15,16)}. これらの2つの異なった薬理学的作用が吃逆に対して相乗的に働くことで, 即効性を示すとされる.

中枢性吃逆に関する報告を表に示す(Table 1). 宮上¹⁾は, 脳血管障害後, 脳腫瘍術後, 脳挫傷後で難治性吃逆を示した15症例に対して, 芍薬甘草湯7.5g/日を投与し, 治療開始7日までに53%で吃逆が消失, 10日までに80%, 10日以降には全例で消失したと報告している. 神尾¹⁷⁾もまた, 脳血管障害後に繰り返し吃逆を訴える外来通院患者22症例に対して, 芍薬甘草湯2.5gの経口投与群と口腔内投与群に分けた治療効果の比較検討試験を行い, 経口投与群では68%, 口腔内投与群では88%の有効率が得られたと述べている. 本例においても芍薬甘草湯が著効しており, 脳幹梗塞に伴う中枢性吃逆に対する有用性が示されたと言える.

芍薬甘草湯の主な副作用としては, 甘草に含まれるglycyrrhizinによる偽アルドステロン症が挙げられる. 1968年Conn et al.は, 甘草含有製剤およびその主成分であるglycyrrhizinにより引き起こされる高血圧, 低カリウム血症, 浮腫, 血漿レニン活性の低下, 血中アルドステロン濃度の低下を呈した症例を経験し, 甘草誘発性偽アルドステロン症と命名して広く知られるようになった^{18,19)}. 本間ほか²⁰⁾は, 芍薬甘草湯の使用実態調査を行い, 偽アルドステロン症の発症リスクとして, 30日以上投与, 60歳以上の高齢患者, カリウム低下薬剤の併用を指摘している. したがって, 高齢者に長期服用する場合には, 定期的な血清電解質や血圧の変動に注意することが重要である. また, 偽アルドステロン症を併発した際には, 薬剤投与を中止することで速やかに症状が改善することを知っておくべきであろう.

結 語

今回われわれは、脳幹梗塞に合併した難治性吃逆に対して芍薬甘草湯が奏功した2症例を経験した。中枢性吃逆に対して芍薬甘草湯の治療効果は高く、吃逆の治療薬の1つとして考慮されるべき漢方薬であると考えられた。

文 献

- 1) 宮上光祐：脳神経外科領域における外来漢方、吃逆の漢方治療。 *Mod Physician* **28**:275-279, 2008
- 2) Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, et al: Hiccup in adults: An overview. *Eur Respir J* **6**: 563-575, 1993
- 3) Kondo T, Toyooka H, Arita H: Hiccup reflex is mediated by pharyngeal branch of glossopharyngeal nerve in cats. *Neurosci Res* **47**: 317-321, 2003
- 4) Arita H, Oshima T, Kita I, et al: Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci Lett* **175**: 67-70, 1994
- 5) Oshima T, Sakamoto M, Tatsuta H, et al: GABAergic inhibition of hiccup-like reflex induced by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci Res* **30**: 287-293, 1998
- 6) Duus P：脳幹部の構造、延髄 medulla oblongata。神経局在診断：その解剖、生理、臨床（改訂4版）（半田 肇監訳・花北順哉訳）p191-221。文光堂、東京、2003
- 7) 廣瀬 肇：古典あれこれ、粘り強き人 Wallenberg. *JOHNS* **20**: 1846-1850, 2004
- 8) 貴田秀樹：目で見えるページ、Wallenberg 症候群（延髄外側症候群）。日臨内科医会誌 **20**: 443-444, 2006
- 9) 湯本英二：Wallenberg syndrome (延髄外側 syndrome)。耳鼻・頭頸外科 **78**:296-297, 2006
- 10) Madanagopalan N: Metoclopramide in hiccup. *Curr Med Res Opin* **3**: 371-374, 1975
- 11) Mukhopadhyay P, Osman MR, Wajima T, et al: Nifedine for intractable hiccups. *N Engl J Med* **314**: 1256, 1986
- 12) 久須美房子：しゃっくり 吃逆 hiccup. 臨研プラクティス **3**(6) : 50-52, 2006
- 13) 伊藤 恒, 古賀正亨, 大西静生, ほか：塩酸メキシレチンが奏功した難治性吃逆の1例。日内会誌 **92**:316-317, 2003
- 14) Askenasy JJ, Boiangiu M, Davidoritch S: Persistent hiccup cured by amantadine. *N Engl J Med* **318**: 711, 1988
- 15) 森本充男, 森本昌宏, 古賀義久：芍薬甘草湯。臨麻 **29**:1365-1367, 2005
- 16) 木村正康：漢方方剤による病態選択活性の作用機構、蒼朮成分から ACh 受容体脱感作促進物質の薬理学的発見。代謝 **29** (臨増) :9-35, 1992
- 17) 神尾正巳：吃逆、ひらめ筋攣縮に対するツムラ芍薬甘草湯の口腔内投与の有効性。脳神経外科と漢方講演記録集（第1回～第10回）（日本脳神経外科漢方医学会編）p40-41。日本脳神経外科漢方医学会、東京、2003
- 18) 山田安彦, 伊賀立二：薬と漢方薬、ハーブ：甘草含有製剤による偽アルドステロン症。薬局 **52**:1145-1150, 2001
- 19) 志保井太郎, 陳 福士, 百瀬弥寿徳, ほか：ラットの体重、血圧および電解質 (Na^+ , K^+ , Cl^-) に及ぼす芍薬甘草湯の長期投与による影響。薬理と治療 **37**:657-661, 2009
- 20) 本間真人, 幸田幸直：現代医療における漢方薬の使用実態とその問題点、芍薬甘草湯に起因する偽アルドステロン症について。日医療薬会報 **10**(4) :16-20, 2006

Successful Use of *Shakuyaku-kanzo-to* to Treat Intractable Hiccups Due to Cerebral Infarction of the Brain Stem: Report of 2 Cases

Masashi Harada¹⁾ Shunpei Ando²⁾ Daisuke Fukushima¹⁾
Hiroyuki Uekusa¹⁾ Satoru Kitajima¹⁾ Jun Nomoto¹⁾
Kosuke Kondo¹⁾ Naoyuki Harada¹⁾ Chikao Miyazaki²⁾
Masaaki Nemoto¹⁾ and Nobuo Sugo¹⁾

¹⁾Department of Neurosurgery (Omori), School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University

²⁾Department of Neurosurgery (Sakura), School of Medicine, Faculty of Medicine, Toho University

ABSTRACT: We describe the successful use of *Shakuyaku-kanzo-to* to treat 2 patients with intractable hiccups due to brain stem infarction. The patients had developed lateral medullary infarction and presented with dizziness, vomiting, facial paresthesia, and cerebellar deficits on the infarction side; disturbance of pain sensation and temperature sensation below the neck on the contralateral side; and Wallenberg syndrome. Patient 1 was a 55-year-old man who had a right lateral medullary infarction, followed by intractable hiccups, *i.e.*, hiccups persisting 5 days or longer. No improvement was noted after treatment with breath holding, pharyngeal stimulation, or chlorpromazine. However, treatment with 7.5 g/day *Shakuyaku-kanzo-to* promptly resolved his hiccups. Patient 2 was a 47-year-old man who had a left lateral medullary infarction, followed by intractable hiccups. Treatment with chlorpromazine and metoclopramide, in combination with pharyngeal stimulation, resulted in temporary improvement, but recurrence occurred shortly thereafter, and intermittent hiccups continued. Treatment with 7.5 g/day *Shakuyaku-kanzo-to* improved his hiccups, which completely resolved after additional treatment with chlorpromazine. *Shakuyaku-kanzo-to* is an herbal medicine with limited side effects and potentially immediate action and should be considered for treatment of central hiccups.

J Med Soc Toho 59 (3): 133–137, 2012

KEYWORDS: *Shakuyaku-kanzo-to*, hiccups, cerebral infarction, Wallenberg syndrome

1) 6-11-1 Omorinishi, Ota, Tokyo 143-8541

2) 564-1 Shimoshizu, Sakura, Chiba 285-8741