

原著

透析患者における関節水腫に対する 薏苡仁の治療効果

岡 良成¹⁾ 吳 燕靈²⁾ 宮崎 雅史¹⁾

Therapeutic Effect of Coix Seed Extract Drug on Hydrarthrosis
in Patients under Hemodialysis

Yoshinari OKA¹⁾ Yan-Ling WU²⁾ Masashi MIYAZAKI¹⁾

1) M.D.s, Department of Surgery, Saiwaicho-kinen Hospital, 9-1 Saiwai-cho, Okayama 700-0903, Japan

2) M.D., Department of Molecular Biology and Biochemistry, Okayama University School of Medicine

Abstract Yokuinin, coix seed extract, has been used to regulate gastric functions and to reduce pathological water retention. This paper reports the effect of Yokuinin on controlling hydrarthrosis for patients with arthralgia. Seventeen patients who have had maintenance hemodialysis for an average of 12.7 years and who have suffered hydrarthrosis with arthralgia have been tested. There are 7 male and 10 female patients, with an average of age of 63.4. The hydrarthrosis of the patients resulted from dialysis arthropathy and gonarthrosis. The patients were provided with 3 to 6 tablets of Yokuinin (Yokuinin extract tablet "Kotaro") a day, and the effect on hydrarthrosis was measured after 3 weeks. The dosage of Yokuinin was 0.33g in 3 tablets. Yokuinin was effective on 14 patients (hydrarthrosis was reduced), relatively effective on 2 patients, and not effective on one patient. This shows an efficacy rate of 82.8%. Arthralgia was reduced for 12 patients, and analgesia was seen in 3 patients. Effective reduction of hydrarthrosis by this medicine was observed: 5 cases out of 6 for patients with dialysis arthropathy (83.3%); 6 cases out of 7 for gonarthrosis (85.7%); and 3 cases of 4 for other diseases (75.0%) — a total of 82.8%. The patient for whom the drug was not effective was suffering from acute hydrarthrosis. Side effects were not observed except for indigestion and cramps. These results suggest that Yokuinin is an effective medicine to control hydrarthrosis with arthralgia for patients under hemodialysis.

Key words: Yokuinin, coix seed extract, hemodialysis, hydrarthrosis, dialysis arthropathy, gonarthrosis, dialysis related amyloidosis

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 49(5), 817-822, 1999

(Accepted; 2 Nov., 1998)

1) 医, 幸町記念病院外科, 岡山, 〒700-0903 岡山市幸町9-1

2) 医, 岡山大学医学部分子医化学教室

[1998年11月2日受理]

緒言

近年の慢性腎不全治療技術の進歩に伴い、透析患者の長期生存が可能となり、透析歴20年を越える患者もめずらしくなくなっている。その状況下で長期透析に伴う種々の合併症が問題となってきた。なかでも透析関節症¹⁾は高頻度におこる重篤な合併症であり、透析治療の大きな問題となっている。この透析関節症では、関節痛の他に滑液包や腱鞘部の水腫が度々見られる。我々は透析関節症の関節痛に対し、柴苓湯を中心に対処し良好な結果を得てきたが^{2)~4)}、関節水腫に対しては柴苓湯単独での治療は無効であった。

また、透析患者の高齢化にともない、透析施設の当院でも変形性膝関節症による関節水腫が増加してきており、透析関節症の患者同様、関節穿刺、排液の機会が多い。

一般に関節水腫に対しては、越婢加朮湯等の漢方薬の内服も非常に有用であり、当院の透析患者においても、しばしば著効を示す。ところが、高齢の透析患者では、狭心症を始めとする種々の心疾患を合併することが多く、麻黄を含む薬剤は使用しにくい例が多い。その上、透析患者は一般的に消化器も弱く容易に胃もたれや下痢をおこすため、長期的に使用できる安全性の高い利尿剤が必要となる。しかも、無尿の患者にも安全かつ有効でなければならないという制限が加わってくる。

今回、我々は透析患者の関節痛を伴う関節水腫を抑制する目的で、利尿作用、消炎作用をもち、安全性が高いとされる薏苡仁を用いてその効果を検討したので報告する。

対象と方法

当院で血液透析施行中の維持透析患者で、関節痛を伴う関節水腫を訴える17症例を対象とした。内訳は男性7例、女性10例。平均年齢63.4歳。平均透析歴12.7年。関節水腫の部位は肩3例、肘1例、膝13例。診断名は表1の如くであった。

ヨクイニンエキス錠「コタロー」を3~6錠(水製乾燥エキス約0.3~0.7g)/日で投与し、3週間目に水腫に対する効果を触診で判定した。判

表1 全症例のプロフィール

症例	性別	年齢 (才)	透析歴 (年)	部位	病名
1	F	77	17	肩	透析関節症
2	M	52	9	肩	透析関節症
3	F	52	16	肩	透析関節症
4	M	66	15	肘	肘頭滑液包炎
5	M	52	10	膝	透析関節症
6	F	55	20	膝	透析関節症
7	M	54	22	膝	透析関節症
8	F	65	3	膝	変形性関節症
9	F	74	8	膝	変形性関節症
10	F	75	11	膝	変形性関節症
11	F	62	22	膝	変形性関節症
12	F	67	14	膝	変形性関節症
13	M	69	11	膝	変形性関節症
14	F	64	9	膝	変形性関節症
15	F	80	13	膝	不明
16	M	71	19	膝	不明
17	M	38	18	膝	不明

定基準を表2に示した。

結果

関節水腫全体に対して有効14例、やや有効2例、無効1例、有効率82.3%であった。

これを疾患別にみると透析関節症では6例中5例で有効(有効率83.3%)、変形性膝関節症では7例中6例(有効率85.7%)、その他で4例中3例で有効(75.0%)と疾患の種類によらず高い有効率を示した(図1~4)。

無効の1例は慢性膝関節水腫の急性増悪で関節内血腫をきたしていた。

関節痛に対する効果も同様であったが、疼痛の消失に至った症例は3例のみであった。なお、有効の1例で後に6錠/日を12錠/日に増量したところさらに効果は増強した。副作用はこむらがえり1例と胃もたれ1例であった。投与中、薏苡仁によると思われる検査データの異常は認めなかった。

考察

Brownら¹⁾は長期透析患者に二次性上皮小体機

表2 効果判定基準

有効	: 水腫が消失するか明らかに減少したものの。
やや有効	: 水腫がやや減少するか穿刺排液の間隔が延長したものの。
無効	: 水腫が不変のもの。
悪化	: 水腫が増悪したもの。

関節水腫に対するヨクイニンの有効率



□ 有効 ▨ やや有効 ▩ 無効 ■ 悪化

図1 全症例 (n=17)



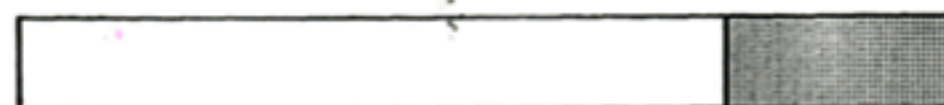
□ 有効 ▨ やや有効 ▩ 無効 ■ 悪化

図2 透析関節症 (n=6)



□ 有効 ▨ やや有効 ▩ 無効 ■ 悪化

図3 変形性膝関節症 (n=7)



□ 有効 ▨ やや有効 ▩ 無効 ■ 悪化

図4 その他 (n=4)

能亢進症に由来しない特有の関節症状を示す新しい症候群を認め、アミロイド沈着と関節包の炎症をその特徴として示し、透析関節症として報告した。現在、透析関節症は透析アミロイドーシスの一部とされているが、下条ら⁵⁾も報告するように、アミロイド沈着のみでは臨床症状を惹起することは少なく、滑膜炎を起こしたときに初めて関節痛などの臨床症状を起こすと考えられている。さらに、アミロイド沈着部でのマクロファージの活性化と活性酸素の関与も大きいとされている⁶⁾。

従って、この疾患における関節症状を治療する上で、滑膜炎のコントロールと、刺激状態にある炎症細胞の抑制が重要である。実際、低用量のステロイドがこの関節痛に有効であることも認められてきている⁷⁾。しかし透析患者に対しステロイドの長期連用は、ステロイド潰瘍や大腿骨頭壊死などの重篤な副作用をおこしやすく、治療継続の大きな障害となっているのもまた事実である。こういった慢性の関節炎および関節水腫を長期に治療していくうえで漢方薬の抗炎症作用と利尿作用

に期待が持たれるところである。

また、変形性膝関節症の発症初期には滑膜の非特異性慢性炎症を伴う関節水腫による腫脹がしばしば認められる⁸⁾。変形性膝関節症では、骨棘や壊死物質等が刺激となり、刺激性滑膜炎を引き起こし、関節水腫をきたすとされている⁹⁾。従って、ここでも、透析関節症と同様に漢方薬の効果が期待される。

一方、薏苡仁はイネ科に属するハトムギの種皮を取り除き乾燥させた生薬であり漢方では消炎、利尿、鎮痛、排膿の目的で、浮腫、リウマチ、神経痛などの身体の炎症、疼痛、化膿などに用いられる¹⁰⁾。また、民間ではイボを取るために内服することが行われてきた¹⁰⁾。現在、ヨクイニンエキス錠「コタロー」は単独でイボ等の皮膚科疾患¹¹⁾¹²⁾に用いられているが、本来薏苡仁は燥湿健脾を目的とした利尿剤¹³⁾であり、麻黄等と組み合わせた薏苡仁湯などの方剤で関節痛に対して用いられている。ところが、透析関節症も変形性膝関節症も高齢者に多く、高齢の透析患者では、狭心症を始めとする種々の心疾患を合併することが多い。そのため麻黄を含む薬剤は使用しにくい例が多い。その上、透析患者は一般的に消化器も弱く、やはり麻黄は長期には使いにくい。そのため、高齢の透析患者にも長期的に使用できる安全性の高い利尿剤が必要となる。しかも、無尿の患者にも安全かつ有効でなければならないという制限が加わってくる。

そこで今回、薏苡仁単剤での検討をおこなうこととなったわけであるが、我々の調べた範囲では、薏苡仁の単剤であるヨクイニンエキス錠「コタロー」で関節水腫に用いた報告はみられなかった。

関節水腫の漢方治療は越婢加朮湯等の麻黄剤を用いれば、透析患者でも1週間以内に効果が現れることが多い。しかし、今回は長期コントロールを目指し、即効性にはこだわらないこととし、3週間での効果判定とした。

また、透析患者の多くは胃腸が弱く、9錠/日以上ヨクイニンでは胃もたれが起こりやすいため、用量を3～6錠/日とした。

今回の検討は、厳密な control study ではないが、17例のうち少なくとも9例は3カ月以上の西洋医学的治療（関節穿刺およびステロイド関節内注入等）で改善のみられなかった症例である。こういった難治性ともいふべき症例を対象として、薏苡仁の少量投与であるにもかかわらず、17例中14例に有効であったことを考えると、透析患者の関節水腫に対する本剤の有効性は大きいといえることができる。しかも現在、未だに関節穿刺を必要としているのは2例のみであることは長期コントロールの観点からも、その有用性を支持するものであると言える。

透析患者に対する薬物療法は、慢性腎不全という病態ゆえに、種々の特殊性を有するが、ヨクイニンエキス錠の特徴をまとめると以下に示すごとくである。

長所

1. 無尿の患者の関節水腫に対しても有効であった

我々の経験では、透析患者の関節水腫に対して柴苓湯は無効であった。透析患者はその多くが無尿もしくは乏尿であることが影響しているのかもしれない。それに対し、今回の検討では、薏苡仁は十分な利尿効果を発揮したといえる。

2. 構成生薬に麻黄を含まない

関節水腫の治療では薏苡仁は単剤では効果が弱いためか、薏苡仁湯などのように麻黄を含む合剤で使用されることが多い。ところが、関節水腫を持つ透析患者の多くは高齢者で冠疾患や不整脈を併発していることが珍しくない。そのため、循環器系の副作用が多い麻黄を含まないことが重要な長所となる。

3. 錠剤であること

透析患者は厳しい水分制限を課せられており、エキス顆粒の漢方薬の服用は水分摂取量の増加につながるため、嫌がられることも多い。錠剤であることも大きな長所である。

4. 少量で有効であった

薏苡仁は効果が穏やかで、他薬と配合するか大量に用いないと効果が上がらないとされている¹⁰⁾。一般にヨクイニンエキス錠「コタロー」はイボに

対する成人の用量は9~18錠/日とされる¹¹⁾。しかし、今回の検討ではその1/3にあたる3~6錠/日で有効であった。西洋薬においても、透析患者の薬物投与に際しては減量を必要とすることが多く、注意を要する。

5. 活性酸素の産生を抑制する

丹羽ら¹⁵⁾は薏苡仁の抗炎症作用は白血球（特に刺激状態にある好中球，リンパ球）での活性酸素の産生を抑制して，活性酸素を低下させ，生体を過剰な活性酸素による障害から防御するという特異なものであり，prostaglandin E₂の分泌も有意に抑制することを報告した。これは活性酸素に対して scavenger（捕捉除去）作用を示す種々の薬剤と異なる作用機序であり，興味深い。透析関節症には活性酸素が関与するといわれるが⁶⁾，透析患者はそもそも過酸化状態にあるとされており¹⁶⁾¹⁷⁾，活性酸素の産生抑制は大きな長所と思われる。

短所

1. 副作用の胃部不快感と軟便と便秘

透析患者の多くは胃が弱く常用量（9~18錠/日）を投与しにくい。特に胃の弱い症例では6錠/日でも多すぎると思われ，適宜，減量を要する。また，正常人の大便秘中カリウム排泄は総カリウム排泄量の10%程度なのに対し，透析患者では40~50%に増加している¹⁸⁾。そのため，便秘は高カリウム血症の原因となりうるため注意が必要である。

2. 冷えてこむらがえりを起こすような症例には不向き¹⁴⁾

薏苡仁の性は微寒とされており，そのためか投与中にこむら返りを頻発した症例があり，減量や中止を要す。

なお，薏苡仁は単独では消炎作用および鎮痛作用は弱いため，急性期の強い炎症を伴う関節水腫には桂枝二越婢一湯などを症例に応じて用いる必要があると考えている。

また，水腫を伴わない関節痛の透析患者に用いた場合，特に高齢者で陰液の不足したものでは，舌の裂紋が悪化し元気がなくなる症例があった。利尿剤の副作用としての燥があらわれたと考えられ，要注意である。

結 論

1. 透析患者の関節水腫にヨクイニンエキス錠を用いたところ，17例中14例で有効であった。関節痛も同時に改善し，3例で疼痛が完全に消失した。

2. 副作用は軽い胃腸障害とこむらがえり以外には認めなかった。

3. ヨクイニンエキス錠は，透析患者の関節水腫に非常に有用であると思われた。

なお，本論文の要旨は第43回日本透析医学会総会において発表した。

文 献

- 1) Brown EA et al.: Dialysis arthropathy: complication of long term treatment with hemodialysis. *British Medical Journal*, **292**, 163-166 (1986)
- 2) 岡 良成ら: 透析関節症に対するブレドニン-柴苓湯併用療法の効果, *中国腎不全研究会誌*, **3**, 114-115 (1994)
- 3) 岡 良成ら: 透析関節症に対するステロイド-柴苓湯併用療法の効果-関節痛の長期コントロールの可能性-, *日本透析医学会雑誌*, **31**, 1067-1071 (1998)
- 4) 岡 良成ら: 透析関節症に対する柴苓湯の効果, *中国腎不全研究会誌*, **5**, 264-265 (1996)
- 5) 下条文武ら: 透析アミロイド症の成因解明の現状, *臨牀透析*, **10**, 19-22 (1994)
- 6) 原 満: 透析アミロイド症の病理学的特徴, *臨牀透析*, **10**, 23-28 (1994)
- 7) 下条文武ら: 透析アミロイド関節症に対する少量ステロイド治療の現況-アンケート集計結果より, *日本透析医学会雑誌*, **31**, 73-78, (1998)
- 8) 寺山和雄ら: *標準整形外科学*, 521, 医学書院, 東京 (1996)
- 9) 廣畑和志ら: *膝関節の外科*, 医学書院, 242, 東京 (1996)
- 10) ヒキノヒロシ: 薏苡仁の化学と薬理, *現代東洋医学*, **9**, 51-54 (1988)
- 11) 別府邦英ら: ヨクイニンエキス散・錠の使用成績調査-尋常性疣贅および青年性扁平疣贅に対

- する有効性, 安全性および有用性の評価一, 医学と薬学, **36**, 69-90 (1996)
- 12) 小山誠次: 薏苡仁の治癒処方, 日本東洋医学雑誌, **47**, 63-69 (1996)
- 13) 神戸中医学研究会: 中医学入門, 医歯薬出版株式会社, 205, 東京 (1981)
- 14) 上海化学技術出版社: 中薬大辞典, **4**, 2626-2628, 小学館, 東京 (1985)
- 15) 丹羽鞠負ら: ヨクイニンの薬理作用機序の検討—活性酸素及び白血球細胞膜リン脂質酵素活性に及ぼす影響—, 皮膚科紀要, **81**, 321-331 (1986)
- 16) 佐中孜: 活性酸素仮説, 日本透析医学会雑誌, **24**, 283-287 (1991)
- 17) 樋口千恵子ら: 透析患者における活性酸素仮説のその後の展開, 人工臓器, **26**, 835-839 (1997)
- 18) 山本龍夫ら: 特集 K異常の病態と対策 腎不全 (保存期・透析期), 腎と透析, **35**, 63-66 (1993)

要旨 薏苡仁は胃の調子を整え, 病的な水分貯留を解消する生薬である。今回, 我々は透析患者の関節痛を伴う関節水腫を抑制する目的でこの薏苡仁を用いてその効果を検討したので報告する。対象は当院で血液透析施行中の患者で, 関節痛を伴う関節水腫を訴える17症例であった。内訳は男性7例, 女性10例。平均年齢63.4歳。平均透析歴12.7年。ほとんどが透析関節症や変形性膝関節症に起因する慢性の関節水腫であった。これらの症例に対しヨクイニンエキス錠「コタロー」を3~6錠/日で投与し, 3週間目に水腫に対する効果を判定した。その結果として有効14例, やや有効2例, 無効1例。胃もたれとこむらがえり以外に重大な副作用は認めなかった。本剤は透析患者の関節痛を伴う関節水腫に非常に有用であり一度は試みてみるべき薬剤と考えられた。

キーワード: 薏苡仁 (ヨクイニン), 透析, 関節水腫, 透析関節症, 変形性膝関節症, 透析アミロイドーシス