2009 年 11 月 4 日放送

# 印象に残る症例②

秋田大学大学院　医学系研究科
病態制御医学　救急･集中治療学講座　准教授　　中永　士師朗

今回は前回に引き続き、救急領域の漢方治療の中でも、生薬含有数が少ないほど速効性があった例として、破傷風に芍薬甘草湯を併用した治験例を呈示いたします。

患者は 32 歳の男性です。DTP 三種混合ワクチンは接種していました。飼い犬に右手を噛まれて、近くの診療所で、創処置の治療を受けていましたが、受傷 25 日目の夜から全身の筋肉痛が出現し、受傷 26 日目、近接病院へ救急搬送となりました。開口障害、後弓反張が出現し、破傷風が疑われました。創部を開放創とし、当院へ紹介となりました。

来院時現症です。身長 159cm、体重 48kg。意識レベルは GCS 12、瞳孔径 3.0 mm、左右同大、対光反射は正常でした。血圧 134/65 mmHg、心拍数 74/分、呼吸数 14/分、体温 36.6℃で全身の発汗が著明でした。後弓反張、両側腹直筋拘攣を含む全身痙攣がみられました。血液生化学検査では白血球数 9,700/$mm^3$、CRP 0.02 mg/dL と炎症反応は乏しく、他の検査項目にも異常は認められませんでした。

東洋医学的所見です。口中に唾液が多量に認められ、舌は湿潤し、無苔で、脈は弦、弓の張ったように力のある状態でした。腹壁全体が緊張しており、特に両側腹直筋の緊張が著明でした。間欠的な腹痛も訴えていました。背筋の緊張も著明で、四肢も拘攣していました。発汗著明で、悪

寒していなかったため、痙病の中の「柔痙」と判断しました。「柔痙」については、後ほどご説明いたします。

受傷部位の右母指球部には切開創があり、膿の貯留はなく、発赤や腫脹は軽度でした。

経過を示します。プロポフォールを急速静注したところ意識は清明となり、引き続き、持続投与を行いました。唾液分泌は多くみられましたが、循環動態は安定しており呼吸抑制も来さなかったために気管挿管は施行せずに酸素投与を行いました。第 1 病日、後弓反張を含む全身痙攣を繰り返すためにプロポフォールを増量し、筋弛緩効果を目的に芍薬甘草湯 7.5g/日の服用を併用しました。第 3 病日には体動が激しく、譫妄が出現したためにハロペリドールの投与を追加しています。第 5 病日、体温は 37.9 ℃まで上昇しました。全身痙攣の頻度は減少しましたが、CK 3,980 IU/L まで上昇しました。第 8 病日、腓腹筋痙攣が出現し、腹部は板状硬で、間欠的に腹痛も訴え、上・下肢に振戦も認めたため、芍薬甘草湯を 15g/日まで増やしました。第 9 病日には振戦は治まりました。第 11 病日には CK は 318 IU/L まで低下し、第 12 病日、芍薬甘草湯は 7.5g/日の服用に減量しました。第 14 病日に独歩退院、前医にて外来通院となりました。

破傷風は臨床症状により 4 期に分けられます。潜伏期が短いほど、また、第 2 期（onset time）が短いほど重症といわれています。血液生化学検査では骨格筋傷害を反映して CK が高値を示します。気管挿管を要した重症報告例では CK は 200-1,800 IU/L 前後で推移しています。本症例では開口障害出現から 24 時間以内に全身痙攣が出現し、CK は 3,980 IU/L まで上昇したため、重症の範疇に入ると考えられました。

治療は大きく、1）外毒素産生の阻止、2）外毒素の中和、3）筋痙攣の制御、4）自律神経系過緊張の緩和、の 4 つに分けられます。

全身痙攣では呼吸不全に陥る危険性があるために厳重に管理する必要があります。鎮静剤として最近ではプロポフォールが用いられています。しかし、重症例では痙攣のコントロールができないこともあり、筋弛緩剤を併用せざるを得なくなることも多いです。

芍薬甘草湯は急激な筋痙攣に伴う疼痛に対して用いられる方剤で、骨格筋だけではなく、平滑筋も弛緩させます。芍薬の主成分であるペオニフロリンは筋細胞内のカルシウムの遊離を促進し、筋収縮を抑制します。一方、甘草の主成分であるグリチルリチンは、ホスホリパーゼ $A_2$ を介して筋細胞膜のカリウム透過性を抑制して筋収縮を抑制します。このように両者が骨格筋の異なった部位を抑制することで相乗的な効果が得られます。またグリチルリチンにはプロスタグランジン産生を抑制する作用もあり、鎮痛効果を発揮します。本例においても芍薬甘草湯を併用することで、プロポフォールの投与量を減らすことができ、筋弛緩剤の使用も回避できました。破傷風による自律神経系過緊張に対して中枢性 $\alpha_2$ 受容体作動薬である塩酸クロニジン、メチルドパ、デクスメデトミジンなどの使用が報告されています。芍薬甘草湯にも $\alpha$ 受容体作動作用があり、鎮痛効果を発揮します。本例でもオピオイド鎮痛薬や非ステロイド抗炎症薬などの鎮痛薬は一切使用せずに経過観察できました。芍薬甘草湯が循環動態の安定や鎮痛にも寄与したと思われます。一方、芍薬甘草湯の副作用には低カリウム血症が知られています。今回、1 日最大で 15g 使用しましたが、

血清カリウム値は正常範囲内で推移しました。

東洋医学的に痙病の中で無汗、悪寒があり、激しい痙攣を剛痙と呼び、発汗があり、悪寒しないものを柔痙と呼びます。破傷風は痙病に属するため、葛根湯、栝楼桂枝湯、大承気湯などが鑑別に挙げられます。葛根湯は無汗、項背強を目標に用います。栝楼桂枝湯は栝楼根、桂枝、芍薬、甘草、生姜、大棗からなり、身体が強ばっているにもかかわらず脈が沈・遅である場合に用います。大承気湯は葛根湯証より更に症状が激しい場合に用います。仰臥位にしても背中が寝床につかないぐらい反張するという重篤な状態です。剛痙の表証（初期で軽症）が葛根湯の適応であれば、大承気湯は剛痙の裏証（病邪が身体深部まで進行し、腹満や便秘がある重症）に適応があると考えられます。芍薬甘草湯は『傷寒論』が原典であり、その条文の中にある、「脈浮、発汗、頻尿、胸内苦悶、微悪寒（炎症反応が乏しく、微熱）、脚攣急、手足厥冷」などは自律神経系過緊張や強直性痙攣など本例の破傷風の一連の症状に合致します。また、『腹證奇覧翼』の芍薬甘草湯證は四肢攣急だけでなく腹中拘攣も挙げており、本例と一致していました。

本例では来院時発汗著明で悪寒していませんでしたが、後弓反張もみられたため、軽度の柔痙というよりは、剛痙から柔痙に移行した病態と考えられました。これまでに破傷風の重症度について発汗や悪寒に着目した報告はありませんが、今後は剛痙であるのか柔痙であるのかによって破傷風の重症度を評価できるのかについても検討していきたいと思っています。

重症破傷風の救命率は救急・集中治療医学の進歩とともに向上してきましたが、医療費も上昇し、1 ヶ月に 200 万円以上になることもあります。安価な芍薬甘草湯の併用もしくは単独で破傷風の症状を緩和することができるのであれば、医療経済上も有益です。

まとめです。onset timeが48時間以内の破傷風は予後不良といわれていますが、今回（24時間以内）はプロポフォールと芍薬甘草湯の併用が奏効し、骨格筋弛緩剤の使用を控えることができました。 これまでに破傷風に芍薬甘草湯を使用した報告はありませんが、筋痙攣の制御や自律神経系過緊張の緩和を目標に併用できると思われました。