

phil漢方

No. 101

特別対談

体の中から 皮膚にアプローチする 漢方の魅力

—美容皮膚科領域における
漢方治療の応用—

漢方臨床レポート

- 思春期初期に生じた尋常性痤瘡に対し
桜皮配合十味敗毒湯が有効であった3症例
- 凍瘡を繰り返す患者への当帰四逆加呉茱萸生姜湯
およびその他駆瘀血薬の有用性
- 腎虚を伴うメニエール病にウチダの八味丸Mが有効であった3症例
【文献レビュー】
- メニエール病に対する薬物治療効果を
内耳造影MRIによる内リンパ腔容積3次元解析で評価する
- こころの不調における抑肝散加陳皮半夏合半夏厚朴湯の有用性

特別対談

体の中から皮膚にアプローチする漢方の魅力

— 美容皮膚科領域における漢方治療の応用 — … 3

順天堂大学医学部附属浦安病院 皮膚科 / 日本美容皮膚科学会 須賀 康
小田ひ尿器科・ふみこ皮フ科 小田 富美子

漢方臨床レポート

思春期初期に生じた尋常性痤瘡に対し 桜皮配合十味敗毒湯が有効であった3症例 … 10

医療法人 くらかわ皮フ科 黒川 晃夫

凍瘡を繰り返す患者への当帰四逆加呉茱萸生姜湯 およびその他駆瘀血薬の有用性 … 13

あまいるクリニック飯塚 後藤 雄輔

腎虚を伴うメニエール病に ウチダの八味丸Mが有効であった3症例 … 16

金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 白井 明子
金沢大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 吉崎 智一

【文献レビュー】

メニエール病に対する薬物治療効果を 内耳造影MRIによる内リンパ腔容積3次元解析で評価する … 21

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学
山下 哲範、北原 紘、阪上 雅治、植田 景太、藤田 裕人、乾 洋史

こころの不調における 抑肝散加陳皮半夏合半夏厚朴湯の有用性 … 26

悠心身クリニック 中澤 武志

加島雅之先生の方剤解説 シリーズ⑤

知っておきたい白虎加人参湯の基本と臨床のポイント … 28

熊本赤十字病院 総合内科 加島 雅之

BASIC RESEARCH

脂質バランスの乱れによる皮膚バリア機能低下に対する 十味敗毒湯の薬効評価 … 32

クラシエ株式会社 漢方研究所
菅原 美紗、青木 やよい、宮村 優里、張 群、道原 成和、千葉 殖幹

(2024年4月発行) ISSN 1347-6882

株式会社
メディカルパブリッシャー
〒102-0073
東京都千代田区九段北1-8-3
カサイビルII

編集委員 川越 宏文
多久島 康司

特別対談

体の中から皮膚に アプローチする漢方の魅力

—美容皮膚科領域における漢方治療の応用—

順天堂大学医学部附属浦安病院
皮膚科 教授
日本美容皮膚科学会 理事長
須賀 康 先生

小田ひ尿器科・ふみこ皮フ科
小田 富美子 先生

わが国における美容医療のニーズは近年、より高まっている。その背景には治療技術の進歩により、比較的
低価格で気軽に受けられる施術が増えたことが考えられる。一方で、「心身一如」を基本とする漢方は、体の中から
優しくアプローチをする治療法としてわが国の医療に深く浸透しており、美容医療の分野においてもその期待は
大きい。

本号では、「体の中から皮膚にアプローチする漢方の魅力」をテーマに、順天堂大学医学部附属浦安病院の
皮膚科 教授で、日本美容皮膚科学会 理事長の須賀康先生と、皮膚科・美容皮膚科医療において漢方治療を積極的に
取り入れておられる小田ひ尿器科・ふみこ皮フ科の小田富美子先生に、美容皮膚科領域における漢方治療の可能
性についてご討論いただいた。

I

わが国における 美容皮膚科の現状

須賀 わが国における美容医療のニーズは近年、非常に高
まっていると思います。美容医療というと種々の機器を用
いた医療をイメージされるかもしれませんが、「体の中か
らアプローチする」漢方治療も美容皮膚科の領域では非常
に注目されています。

そこで、皮膚科専門医として、美容皮膚科医療に漢方治
療を積極的に取り入れていらっしゃる小田富美子先生と、
漢方治療の可能性について考えてまいります。

日本美容皮膚科学会の変遷

小田 須賀先生は日本美容皮膚科学会の理事長としても
ご活躍でいらっしゃいますが、学会もここ数年で大きく発
展していると思います。会員数も年々増加しているのでは
ありませんか。

須賀 現在の日本美容皮膚科学会は、正会員が2,948名
(2024年1月末現在)であり、賛助会員も合わせると3,200名
を超えています。今や皮膚科領域の学会では日本皮膚科学
会に次ぐ規模になっています。このことは、美容医療への
関心が高まっていることの表れだと思います。私も本学会



小田 富美子 先生

2007年 兵庫医科大学医学部 卒業
 2007年 愛媛大学医学部附属病院にて研修
 2009年 愛媛大学医学部附属病院 皮膚科 医員
 2014年 日本皮膚科学会認定皮膚科専門医
 2015年 同病院 皮膚科 助教
 2016年10月 小田ひ尿器科に
 皮膚科医師として着任

に長年携わっていますが、皆さんの期待の大きさを実感しています。

さらに、昨年の本学会総会では約3,000人もの方にご参加いただきました。医師だけでなく、看護師さんやエステティシャン等のスタッフの方々にも興味をお持ちいただき、科学に基づいた美容医療の実践に取り組もうとされています。

小田 日本美容皮膚科学会の歴史は非常に古いとお聞かしています。

須賀 本学会の歴史は、安田利顕先生(東邦大学元教授)が中心となって1987年に発足した日本美容皮膚科研究会に遡ります。当時は、“美容医療は二流、三流の医師がやるもの”と揶揄されているような時代でしたが、そのような時代背景にも関わらず、科学に基づいた美容皮膚科の台頭を予見されていたのだと思います。

その後、形成外科学が新たな領域として独立し、さらに日本皮膚科学会がケミカルピーリングのガイドラインや尋常性痤瘡治療ガイドラインを公表したことや、2020年には美容関連の5学会から『美容医療診療指針』が公表されるなど、今に至るまでにいくつもの転換点がありました。また、2007年には美容皮膚科医の育成を担う「美容皮膚科・レーザー指導専門医制度」が発足し、これに呼応するように2008年には「美容皮膚科」が標榜できる診療科として認可されました(図1)。

このような背景で諸先生の関心も高まってきましたし、今後もさらに美容皮膚科は進歩を続け、サイエンスとしての美容皮膚科が定着してくることを願っております。少なくとも、“真っ当な医師がやるものではない”という胡散臭いイメージを払拭し、美容皮膚科のさらなる発展のお手伝いをしたいと思っております。

小田先生は美容医療の領域にはいつごろから携わっていらっしゃいますか。

小田 私は、卒後の研修期間においても美容医療について習うこともなく、保険診療での研鑽を積んでまいりました。ところが、開業後に患者さんの美容医療へのニーズを感じるようになり、それから機器などもそろえて美容皮膚科の診療を行うようになりました。たとえば、湿疹で通院されていた患者さんから、湿疹は治ったけれど「このシミはどうかなりませんか?」というようなご要望を受けることが増えてきましたので、美容医療にも対応できる体制が必要だと思いました。

特に美容医療のニーズを強く実感したのは、新型コロナウイルス感染症(コロナ)の蔓延が大きな契機になっています。コロナを機にスキンケアのニーズが非常に高まりましたし、さらに現在ではマスクを外すようになり、シミやニキビの治療に対するニーズが高まっています。また、脱毛エステのトラブルの報道を契機に、脱毛においても安全な医療へのニーズが高まっていることを実感しています。

須賀 ご指摘のように、美容医療においてコロナが大きな変化をもたらしました。今までは常時マスクを着用しており、口周りのニキビが慢性化・難治化しているというような方が多くいらっしゃいましたが、そのような方が最近に

図1 わが国における美容皮膚科の歴史

美容皮膚科領域の変遷

- 1987年 日本美容皮膚科研究会が発足(安田利顕先生 元東邦大学皮膚科教授、元日本皮膚科学会理事長)。
- 2001年 日本皮膚科学会『ケミカルピーリングガイドライン』が公表された(現在、改訂第3版)。
- 2007年 日本皮膚科学会認定「美容皮膚科・レーザー指導専門医制度」が発足。
- 2008年 日本皮膚科学会『尋常性痤瘡治療ガイドライン』が公表された(現在、尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン 2023)。
- 2008年 「美容皮膚科」が標榜できる診療科に認可された。
- 2020年 美容関連の5学会から『美容医療診療指針』が公表された。

第42回 日本美容皮膚科学会総会・学術大会

- テーマ: 美の本質を求める
- 会期: 2024年8月31日(土)~9月1日(日)
- 会場: 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市中熱田区熱田西町1番1号)
- 会頭: 秋田浩孝 先生(藤田医科大学ばんだね病院皮膚科)

なってマスクを外すことでご自身のニキビを気にされるということが多くなっています。

ハードルが下がった美容医療

須賀 受診される患者さんに変化はありますか。

小田 まず感じることは、患者さんの幅が広がっていることです。若い方ばかりでなく、お年を召した方も多くいらっしゃいます。また、最近では男性患者さんが増加していますが、中でも若い男性患者さんの増加が目立っています。

須賀 美容皮膚科は今や“特別な医療”ではなくなったということが言えますね。

小田 美容皮膚科のハードルが下がってきたように思います。美容皮膚科への患者さんのニーズは今後も益々高まるものと思います。



須賀 康 先生

1987年 順天堂大学医学部 卒業
1992年 順天堂大学医学部大学院 卒業
1995年 米国テキサス州ベイルー医科大学
皮膚分子細胞生物学に留学
1998年 同大学 皮膚科に留学、
帰国後は順天堂大学皮膚科の講師
2005年 同大学 助教授
2007年 順天堂大学浦安病院 皮膚科学 教授
2009年 順天堂大学医療看護学部 教授 (兼任)

II

美容皮膚科における最新の治療 —古くて新しい漢方に期待—

須賀 美容皮膚科の治療技術も大きく進歩していますね。

小田 枚挙に暇がないくらい、いろいろな技術が進歩しています。たとえば、シミの治療に種々のレーザー機器が登場していますし、ニキビ治療としてマイクロニードルRF、痤瘡瘢痕にピコフラクショナルを用いた治療を行うということもあります。その他、アレキサンドライトレーザーという医療レーザー脱毛機器で、脱毛の波長よりも強めに当てると囊肿型難治性痤瘡が改善したという報告や、肥厚性瘢痕が改善したという報告もあり、実際に私も使用しています。

須賀 美容皮膚科領域では治療技術は新しい機器の開発も含めて今後もさらに進歩していくことが予想されますが、一方で私は漢方こそが美容皮膚科における最新の医療であると思っています。

たとえば、マイクロバイームと皮膚症状との関連が注目されていますが、漢方薬が腸内細菌叢に影響を及ぼすことが明らかにされています。また、尋常性痤瘡治療における外用療法やアトピー性皮膚炎治療における生物学的製剤による治療など、治療薬の進歩にも目覚ましいものがありますが、これらの治療でも治癒に至らない難治例があります。まだ、エビデンスが揃っているわけではありませんが、そのようなケースにも漢方治療が有効ではないかという感触が得られている症例を経験しています。

このように、最新の治療と古くからの医療である漢方を

組み合わせることが、さらに美容皮膚科における最新の医療につながるのではないかと考えています。

小田 ご指摘のように、アトピーの領域でも“腸皮膚相関”が注目されています。また、現代人の食生活の乱れを養生の考え方で是正することもできますね。

須賀 近年注目されているアンチエイジングの分野でも漢方の可能性があるように思っています。今まで“老化”は疾患として認められていなかったために治療対象にはならなかったのですが、ICD-11(国際疾病分類第11版)では老化を一種の疾患と捉えるようになりましたので、老化への治療介入において漢方は最新治療になると思います。

III

漢方治療の可能性

尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯

須賀 小田先生は漢方治療の経験が豊富でいらっしゃいますが、実際の効果についてご紹介をお願いします。

小田 私は尋常性痤瘡の治療に十味敗毒湯を使用することが多くあります。

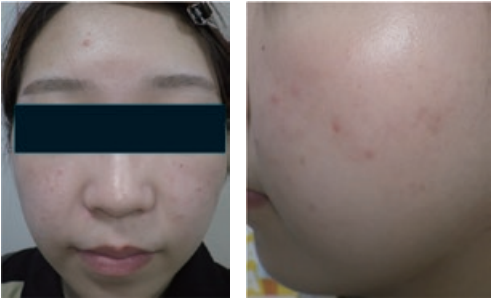
症例1(図2:次頁参照)はクリンダマイシン1%—過酸化ベンゾイル3%ゲル配合剤と十味敗毒湯を2週間併用しま

した。尋常性痤瘡外用薬のみで治療を開始すると、どうしても刺激反応でドロップアウトしてしまう方がいらっ

しやるのですが、治療開始時から十味敗毒湯を併用することで刺激反応もなく、尋常性痤瘡外用薬を継続塗布することができました。

図2 症例1 (20歳代女性)

初診時



14日後



クリンダマイシン1%－過酸化ベンゾイル3%ゲル配合剤とクラシエ十味敗毒湯エキス錠 (18錠/日) を併用した。
14日後に頬部前額の赤色丘疹が改善した。

症例2(図3)は前医でクリンダマイシン1%－過酸化ベンゾイル3%ゲル配合剤を2ヵ月間塗布されていた患者さんです。刺激反応がかなり強くて使いにくいということでしたので十味敗毒湯を併用しました。1ヵ月後には刺激反応も消失し、痤瘡そのものも改善しました。

症例3(図4)は過酸化ベンゾイルローションを継続塗布していたのですが、月経前に悪化するという患者さんです。月経前に刺激反応も強くなるし、顔も紅斑と鱗屑でガサガサになるということでした。そこで、十味敗毒湯を上乗せしたところ、1ヵ月後には刺激反応も消失し、月経前の悪化が消失して過酸化ベンゾイルローションの継続塗布もできるということ非常に喜んでいらっしゃいました。

月経前はプロゲステロン優位になるため痤瘡は悪化しますが、桜皮配合の十味敗毒湯はエストロゲン様作用を有しているので、外用薬のドロップアウトを防ぐために十味敗毒湯を投与します。経過良好の方は継続服用していただきますが、飲みにくいという方は月経前の1週間だけ悪化時にのみ服用するように指導することもあります。

須賀 患者さんは十味敗毒湯の服用を続けてくださいますか。

小田 ご紹介した症例はいずれも十味敗毒湯の錠剤(18錠/日)を継続服用していただきました。若い患者さんは漢方の粉薬は嫌がられるのですが、大半の方は“錠剤なら飲めます”とおっしゃいます。また、長期間フォローしている患者さんで、十味敗毒湯の服用を一旦やめてみることもありますが、「やはり飲み続けているときの方が調子が良かった」とおっしゃって、外用薬との併用を再開される方も多くいらっしゃいます。十味敗毒湯の効果を実感されているのだと思います。

図3 症例2 (20歳代女性)

初診時



1ヵ月後

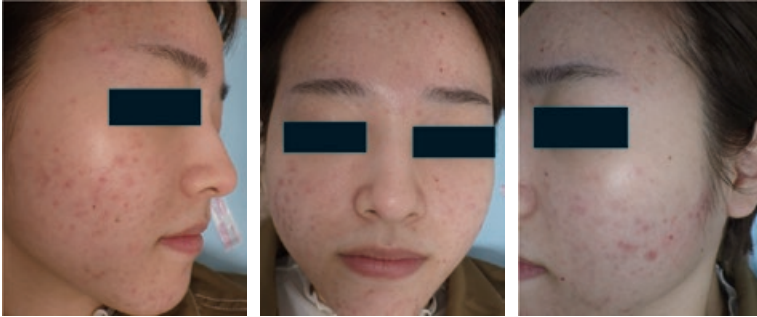


前医よりクリンダマイシン1%－過酸化ベンゾイル3%ゲル配合剤を約2ヵ月使用しているが癢疹と紅斑が続き痤瘡のコントロールも不良。
クリンダマイシン1%－過酸化ベンゾイル3%ゲル配合剤を15分で洗い流すショートコンタクト塗布とし、クラシエ十味敗毒湯エキス錠 (18錠/日) の処方を開始した。

紅斑と癢疹はほぼ消失し、痤瘡も改善した。
十味敗毒湯による痤瘡の治療効果と外用薬の刺激を軽減させた症例と考える。

図4 症例3 (20歳代女性)

初診時



月経前10日前から痤瘡が増悪し乾燥や皮脂分泌過剰などの肌荒れも生じる。過酸化ベンゾイルローションとクラシエ十味敗毒湯エキス錠 (18錠/日) で治療を開始した。

2ヵ月後



月経前の痤瘡悪化や乾燥皮脂分泌が軽減し、痤瘡も改善傾向。

須賀 いずれの症例も赤味がかなり改善している印象があります。癍痕を残さないために面皰や炎症性皮疹に対する早期治療の重要性が指摘されていますが、十味敗毒湯で早い段階で炎症を取ってあげることができれば、痤瘡の改善だけでなく、痤瘡癍痕も予防してくれるという利点があるように思いました。

私も十味敗毒湯の効果を実感した難治性の痤瘡患者さんがいらっしゃいます。細菌培養、感受性試験を行ったところ、薬剤耐性のアクネ菌でした。その患者さんに十味敗毒湯を併用したところコントロールできるようになりました。体の内側からと外側からの両方のアプローチによって難治性の痤瘡を克服できた実例です。

小田 十味敗毒湯にはエストロゲン様作用の他にも抗菌作用、抗炎症作用、抗酸化作用、皮脂合成抑制作用などの多彩な作用が確認されています。特に抗酸化作用は美容皮膚科医療においては大変重要です(図5)。

美容皮膚科領域における漢方治療の応用

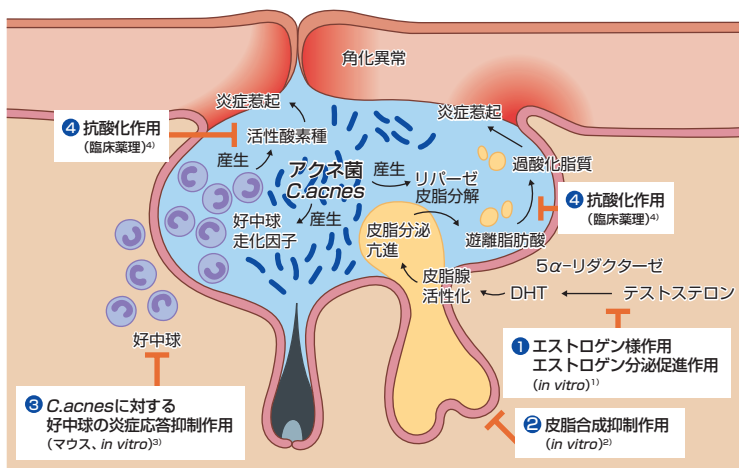
須賀 小田先生は美容皮膚科領域ではその他にどのような漢方薬をお使いですか。

小田 シミの治療にも漢方薬を使用することがあります。漢方的には色素沈着を瘀血ととらえるので、シミの治療に桂枝茯苓丸などの駆瘀血剤を使用しています。皮膚には血流がないので表皮の代謝は真皮乳頭の毛細血管が担っていますが、そこが瘀血状態になると皮膚のターンオーバーや代謝が悪くなりますから、駆瘀血剤の使用は理に合っていると思います。

駆瘀血剤による治療で炎症後色素沈着(PIH)の改善が早くなったというような報告もあります。これらの漢方薬は自費診療となりますが、レーザー治療に伴う炎症後色素沈着の軽減に使用できるかもしれません。

また、西洋医学ではストレスのマネー

図5 尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の薬理作用



DHT: シジドロテストステロン

外用薬の刺激症状に対する十味敗毒湯の薬理的効果

参考情報

アダバレンによる紅斑・乾燥・痒痒感を軽減(マウス)⁵⁾

- 1) 道原成和 ほか: 医学と薬学 76: 1449-1456, 2019
- 2) 篠原健志 ほか: 医学と薬学 73: 579-583, 2016
- 3) 千葉殖幹 ほか: 医学と薬学 73: 1265-1273, 2016

参考情報

過酸化ベンゾイル(BPO)誘発性IL-1 α 増加・紅斑を抑制(マウス, in vitro)⁶⁾

- 4) Nomoto M: Altern Integ Med 5: 225, 2016
- 5) 今村知代 ほか: 医学と薬学 73: 1017-1024, 2016
- 6) 張群 ほか: YAKUGAKU ZASSHI 140: 1471-1476, 2020

ジメントが難しいのですが、漢方ではそれができるとい
利点があります。ニキビの患者さんは転居や転職など大き
なストレスがかかると一気に悪化するというケースがあ
ります。漢方はストレスのマネージメントができる柴胡
(サポニン)が配合されている処方があることも大きな利
点です。漢方薬の服用によって体質改善をして、皮膚だけ
でなく体そのものも健康で美しくするというニーズが非
常に高まっていると思いますので、漢方の可能性というの
はますます高まりますし、患者さんのニーズもさらに増え
ていくと思います。

野本真由美先生(野本真由美スキンケアクリニック総院
長)から、「花を綺麗に咲かすのに花びらにビタミンCを塗
るのではなく、土を耕しますよね。漢方はそれと同じで
す」という言葉をお聞きしたことがあります。美容皮膚科
領域でも土(皮膚)を耕す「肌育」が注目されていますが、ま
さに漢方は「肌育」の役割を担うものと考えています。

アンチエイジングと漢方

須賀 近年、注目されているアンチエイジングの分野で
も、漢方の出番があるように思います。小田先生はアンチ
エイジングの観点から漢方をどのようにお考えですか。

小田 アンチエイジングの漢方というと「補剤」がその代
表ですが、その中の一つにフレイル・サルコペニアの予防
や治療介入として人参養栄湯が注目されています。私自身
も疲れた時には人参養栄湯を頓用しています。漢方薬の良
いところは、頓用でも効果を実感できることです。なか
なか服用が難しいという方は頓用で服用していただ
くことも良いと思っています。

須賀 アンチエイジングとして、美容皮膚科領域で最も簡
単に予防できるのが『光老化』と言われています。これは主
に紫外線が原因ですが、柴苓湯や補中益気湯の予防効果の
可能性が示唆されていますので、“飲む日焼け止め”とし
ての可能性もあるのではないかと期待しています。

また、皮膚の老化の原因に最終糖化産物(AGEs)が指摘
されていますが、真皮乳頭でのAGEsの蓄積を漢方薬が抑
えてくれるようなことも期待できるように思います。

IV 漢方の無限の可能性

須賀 美容皮膚科のニーズが今後、さらに高まってくるこ
とに疑いの余地はないことを小田先生とのお話で確認い
たしました。一方で、美容医療の普及によって患者さん
とのトラブルも増えてくるのが危惧されます。美容皮膚科
の治療による皮膚トラブルに漢方薬を活用することがで
きれば、患者さんとの良好なコミュニケーションにもつな
がると思います。たとえば、レーザー後の色素沈着が収ま
るまでの間に、十味敗毒湯などの漢方薬を使用することも
患者さんとのトラブル回避につながると思います(保険適
用なし)。

小田 先ほども申しましたように、漢方の利点にストレス
マネージメントが挙げられます。漢方の基本的な考え方は
『心身一如』であり、体だけでなく心も整えてくれること
が期待できます。柴胡には抗ストレス作用があるので、十味
敗毒湯はもちろんですが補中益気湯、柴苓湯、加味逍遙散
など柴胡の配合されている処方がストレスのマネージメ
ントにも応用できます。

須賀 漢方でストレスマネージメントができることは、非
常に重要な利点だと思います。ストレス体質の患者さん
には積極的に漢方薬を処方することによって患者さんとの
良好な関係性を構築できると思います。

小田先生とのお話をとおして今後、さらなる発展が予想
される美容皮膚科領域において、体の内側からアプローチ
する漢方には無限の可能性があるように感じました。そし
てアンチエイジング医療における漢方の応用についても、
さらなる検討を進めることが大切であると思います。

思春期初期に生じた尋常性痤瘡に対し 桜皮配合十味敗毒湯が有効であった3症例

医療法人 くろかわ皮フ科 (兵庫県) 黒川 晃夫

十味敗毒湯には、桜皮配合と樸椒配合の2種類がある。桜皮の薬理作用として、皮脂合成抑制作用、エストロゲン様作用などが知られている。今回、思春期初期の女兒に生じた尋常性痤瘡3症例に対し桜皮配合十味敗毒湯を投与したところ、痤瘡の炎症のみならず、脂性肌、色素沈着、赤ら顔の改善もみられた。痤瘡の炎症改善には桜皮のもつ皮膚局所でのエストロゲン様作用、エストロゲン分泌促進作用、アクネ菌に対する好中球の炎症応答抑制作用、抗炎症作用などが、脂性肌、赤ら顔の改善には皮脂合成抑制作用などが、色素沈着の改善には抗酸化作用やエストロゲン様作用による皮膚の表皮ターンオーバー促進作用などが関与していた可能性が考えられる。

Keywords 尋常性痤瘡、十味敗毒湯、桜皮、思春期

はじめに

尋常性痤瘡は、思春期以降の顔面、胸背部に発症する毛包脂腺系を場とする脂質代謝異常(皮脂分泌の増加)、角化異常(毛孔の閉塞)、アクネ菌をはじめとする細菌の増殖が複雑に関与する慢性炎症性疾患である。面皰を初発疹とし、紅色丘疹、膿疱、さらには囊肿、硬結の形成がみられ、炎症性痤瘡が軽快したあと、瘢痕、隆起、色素沈着が生じる¹⁾。

十味敗毒湯には、桜皮配合と樸椒配合の2種類が存在し、ともに炎症初期の化膿性皮膚疾患に効果的である。桜皮配合十味敗毒湯には、エストロゲン様作用やエストロゲン分泌促進作用があり、女性の尋常性痤瘡により効果的と考え

られる^{2,3)}。

今回、思春期初期の女兒に生じた尋常性痤瘡に桜皮配合十味敗毒湯が有効であった3症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例

症例1 8歳 女兒 (図1)

初診時、前額部中心に赤みのある痤瘡が散在していた。クラシエ十味敗毒湯エキス錠(EKT-6)を6錠/日、リボフラビン酪酸エステル20mg/日、ピリドキサルリン酸エステル30mg/日内服、オゼノキサシンローション、ヘパリン類似物質外用液0.3%外用にて治療開始した。治療開始2週後、皮疹は改善傾向を示したためEKT-6を3錠/日に減量したところ、その4週後、痤瘡は再燃した。再度EKT-6を6錠/日に増量すると痤瘡は徐々に改善し、治療開始35週後、痤瘡はほぼ軽快した。

症例2 10歳 女兒 (図2)

初診時、前額部中心に、毛包の閉塞、膿を有する痤瘡が多発し、前額部は脂性肌を呈していた。EKT-6を6錠/日、ピリドキサルリン酸エステル30mg/日、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム錠1錠/日内服、オゼノキサシンローション、ヘパリン類似物質外用液0.3%外用にて治療開始した。治療開始2週後、症状は軽減するも、治療開始4週後、明らかな悪化要因はみられず痤瘡は増悪し、

図1 症例1 (8歳 女兒)



図2 症例2(10歳 女児)



ロキシスロマイシン150mg/日内服を隔日投与、さらにその2週間後、過酸化ベンゾイル外用を追加した。治療開始14週後、痤瘡は改善傾向を示し、色素沈着が認められた。薬剤の変更なく治療を継続したところ、治療開始20週後、痤瘡はさらに改善し、色素沈着も改善した。

症例3 11歳 女児 (図3)

初診時、前額部、頬部に、毛包の閉塞を伴う痤瘡、色素沈着がみられた。赤ら顔で、顔面全体脂性肌を呈していた。EKT-6を12錠/日、ロキシスロマイシン150mg/日、ピリドキサルリン酸エステル60mg/日、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム錠2錠/日内服、オゼノキサシンローション、ヘパリン類似物質外用液0.3%外用にて治療開始した。痤瘡は徐々に改善したため、治療開始5週後、ロキシスロマイシンは悪化時のみ頓服とした。治療開始11週後、前額部に新たな痤瘡が多発したため、過酸化ベンゾイル外用を追加した。その後、痤瘡は徐々に改善し、ロキシスロマイシン内服、過酸化ベンゾイル外用をほとんど使用せずに新たな痤瘡は出現しなくなった。治療開始30週後、痤瘡、脂性肌、赤ら顔、色素沈着いずれも改善した。

図3 症例3(11歳 女児)



考 察

尋常性痤瘡の発生機序として、アンドロゲンにより皮脂が過剰に分泌され、毛包漏斗部の角化異常をきたし、面皰が形成される。閉塞した毛包内ではアクネ菌が増殖し、アクネ菌由来のリパーゼが皮脂を分解し、遊離脂肪酸が産生され、炎症が引き起こされる⁴⁾。炎症部位には、好中球を含む免疫系の細胞が多数浸潤し、アクネ菌の貪食、殺菌を行い終息に向かう。炎症が高度、もしくは遷延化した場合、好中球などから放出される殺菌性の活性酸素種やプロテアーゼなどにより著しい皮膚損傷を招き、深い瘢痕を残すことがある⁵⁾。

「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン 2023」¹⁾によると、尋常性痤瘡の主な薬物療法は、毛包の閉塞に対し、過酸化ベンゾイル、アダパレン、アダパレン/過酸化ベンゾイルがいずれも推奨度A、アクネ菌などの増殖に対し、過酸化ベンゾイル、アダパレン、アダパレン/過酸化ベンゾイル、外用抗菌薬(オゼノキサシン、クリンダマイシン、ナジフロキサシン)、内服抗菌薬(ドキシサイクリン、ミノサイクリン)がいずれも推奨度Aと高い推奨度を示している。皮脂分泌の増加に対しては、ビタミンB2、B6が記載されているが、推奨度C2と推奨されていない(図4:次頁参照)。漢方薬は、荊芥連翹湯、清上防風湯、十味敗毒湯などがあげられているが、いずれも推奨度C1~C2となっている¹⁾。

十味敗毒湯は、荊芥、防風、柴胡、桔梗、川芎、茯苓、

図4 尋常性痤瘡の主な薬物治療

毛包の閉塞	過酸化ベンゾイル(A)、アダパレン(A)、アダパレン/過酸化ベンゾイル(A)、ビタミンA(C2)
アクネ菌などの増殖	過酸化ベンゾイル(A)、アダパレン(A)、アダパレン/過酸化ベンゾイル(A)、外用抗菌薬(オゼノキサシン、クリンダマイシン、ナジフロキサシン)(A)、内服抗菌薬(ドキシサイクリン、ミノサイクリン)(A)
皮脂分泌の増加	ビタミンB2、B6(C2)

尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン 2023. 日皮会誌 133: 407-450, 2023をもとに作成

甘草、生姜、独活および桜皮または樸椒の10種類の生薬から構成されている。桜皮の薬理作用として、①皮脂合成抑制作用⁶⁾、②エストロゲン様作用、エストロゲン分泌促進作用^{2, 3)}、③アクネ菌に対する好中球の炎症応答抑制作用⁵⁾、④抗炎症作用³⁾、⑤抗酸化作用⁷⁾などが報告されている。エストロゲンは、アンドロゲンに対し拮抗的に働くことで、痤瘡の悪化を抑制すると考えられている³⁾。

思春期は、「女性においては第2次性徴出現から初経を経て月経周期がほぼ順調になるまでの期間をいう。年齢的には8～9歳頃から17～18歳頃までの間で、乳房発育に始まり、陰毛発生、身長増加、初経発来で完成する⁸⁾」と定義され、3症例とも思春期初期に相当する。思春期に入ると、アンドロゲン分泌量が多くなり、皮脂腺での脂質合成が促進されるため、痤瘡が生じやすくなる⁴⁾。ところで十味敗毒湯は、炎症を早期より改善することを目的に、幅広い年齢、性別の痤瘡患者に対して使用されている⁹⁾。炎症の早期抑制は、治療期間の短縮だけでなく、炎症後色素沈着や痤瘡癬痕を残さないためにも重要であり、特に本症例のような思春期初期の女兒については審美的な観点からも配慮すべき点である。今回、いずれの症例も痤瘡の炎症は改善し、症例2、3では脂性肌、炎症後色素沈着の軽減、症例3では赤ら顔の改善もみられた。痤瘡の炎症に対する十味敗毒湯の早期抑制効果については過去にも多くの報告例があるが、症例2、3のような脂性肌や赤ら顔の報告例は数少ない¹⁰⁾。特に十味敗毒湯の炎症後色素沈着の改善については、いまだ報告されていない。本症例における痤瘡の炎症改善には桜皮のもつ皮膚局所でのエストロゲン様作用、エストロゲン分泌促進作用、アクネ菌に対する好中球の炎症応答抑制作用、抗炎症作用などが、脂性肌、赤ら顔の改善には皮脂合成抑制作用などが関与していると考えられる。また、エストロゲンには表皮ターンオーバー

促進作用があり、肌の調子をよくする効果があるとされている²⁾。したがって、色素沈着の改善には、抗酸化作用のほか、エストロゲン様作用による皮膚の表皮ターンオーバー促進作用などが関わっていた可能性が考えられる。

桜皮配合十味敗毒湯は、特に女性の尋常性痤瘡には有用な薬剤であるが、毛包の閉塞に対する直接的な作用はない。また、桜皮配合十味敗毒湯では、アダパレンによる紅斑、皮膚乾燥、痒痒感軽減作用¹¹⁾および過酸化ベンゾイル外用による紅斑抑制作用¹²⁾が、それぞれマウスの実験で報告されている。今後症例を蓄積し、桜皮配合十味敗毒湯とアダパレン、過酸化ベンゾイル、アダパレン/過酸化ベンゾイルならびに抗生剤外用、内服などを併用し、副作用を最小限に抑えた、より効果的な痤瘡治療を目指すべきと考えられた。

【参考文献】

- 1) 尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン2023. 日皮会誌 133: 407-450, 2023
- 2) 道原成和 ほか: 桜皮配合十味敗毒湯のエストロゲン様作用およびエストロゲン分泌促進作用について. 医学と薬学 76: 1449-1456, 2019
- 3) 遠野弘美ほか: 桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体β結合能の評価. YAKUGAKU ZASSHI 130: 989-997, 2010
- 4) 道原成和 ほか: 桜皮配合十味敗毒湯の尋常性痤瘡へのアプローチ. Precision medicine 3: 39-44, 2020
- 5) 千葉殖幹 ほか: Propionibacterium acnesに対する好中球の炎症応答に与える十味敗毒湯(桜皮処方)の効果. 医学と薬学 73: 1265-1273, 2016
- 6) 篠原健志 ほか: 十味敗毒湯および桜皮の皮脂合成に対する作用. 医学と薬学 73: 579-583, 2016
- 7) Nomoto M: A Study on the Mechanisms of Action of Jumihaidokuto for Patients with Acne: The Relationship between the Antioxidative Effect of Jumihaidokuto and Acne Improvement. Altern Integr Med 5:4,doi:10.4172/2327-5162.1000225,2016
- 8) 産科婦人科用語集・用語解説集 改訂第4版. 金原出版, 2018
- 9) 夏秋 優: 特集/皮膚科漢方処方ベストマッチ22十味敗毒湯(抗炎症・抗化膿). MB Derma 211: 25-29, 2013
- 10) 松尾兼幸: 十味敗毒湯の患者満足度を含めた尋常性痤瘡に対する臨床効果について. phil漢方 52: 26-28, 2015
- 11) 今村知代 ほか: アダパレンによる副作用症状に対する十味敗毒湯の改善効果. 医学と薬学 73: 1017-1024, 2016
- 12) 張 群 ほか: ヘアレスマウスにおける過酸化ベンゾイル誘発皮膚紅斑に対する桜皮配合十味敗毒湯の抑制作用の機序. YAKUGAKU ZASSHI 140: 1471-1476, 2020

凍瘡を繰り返す患者への当帰四逆加呉茱萸生姜湯およびその他駆瘀血薬の有用性

あまいろクリニック飯塚(福岡県) 後藤 雄輔

当帰四逆加呉茱萸生姜湯は凍瘡に対して頻用される処方であり、桂枝茯苓丸は手足の冷えに対して使用される。今回、冬季に凍瘡を必発する患者に対して冬季に当帰四逆加呉茱萸生姜湯を、春から秋にかけては桂枝茯苓丸を使用することで翌シーズンの凍瘡が軽減した3症例を報告する。また、構成生薬から凍瘡の病態を推測することで治療薬の選択を容易にできる可能性がある。

Keywords 凍瘡、頭痛、胃腸障害、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、桂枝茯苓丸、当帰芍薬散

緒言

凍瘡は寒冷刺激を受けて手指、足趾、鼻、耳などに血流障害が生じ、発赤、痒み、潰瘍などができる疾患だとされている。治療法はビタミンEの内服や外用のほか、ヘパリン類似物質外用などがある。漢方治療としては当帰四逆加呉茱萸生姜湯が有効なことが多いが、単剤での治療では効果が乏しいこともある。

今回、複数の漢方薬の組み合わせで凍瘡の重症化抑制および翌年の凍瘡症状の軽減ができた3症例について報告する。また、漢方薬の構成生薬から現代医学的な病態を推測し、漢方薬の選択の一助としたい。

症例1 35歳 女性

【主 訴】 手足の冷え、繰り返す凍瘡

毎年10月下旬から11月にかけて手足の冷えが始まり、手指の痒みと赤か赤黒い色への色調変化があった。冬季は凍瘡となり表皮剥離を伴っていた。これらの治療目的で漢方治療を開始した。

【既往歴】 両側卵巣摘出術後(20歳代 詳細不明)

【臨床経過】

- X年5月：手足の冷えはないが、他覚的には冷たい。臍傍圧痛もあり桂枝茯苓丸エキス7.5g/日(分3)、四物湯エキス錠6錠/日(分2)を開始。
- X年7月：暑さが問題となり、加味逍遙散エキス5g/日(分2)に転方。
- X年10月：手足の末端の冷えが始まり当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス7.5g/日(分3)に転方。

- X年11月：手足の冷えが進行し、全身の冷えも合併。当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス7.5g/日(分3)、加工ブシ末1.5g/日(分3)に転方。その後、手足の冷えおよび軽い痒みはあったが表皮剥離や疼痛は起こらなかった。

- X+1年3月：手足の冷えの自覚はなくなり四物湯エキス錠9錠/日(分3)に転方。

このような冬季は当帰四逆加呉茱萸生姜湯と加工ブシ末の併用、それ以外のシーズンは四物湯、加味逍遙散、桂枝茯苓丸などの駆瘀血薬での治療を行い、年々冬場の凍瘡の程度が軽減した。

症例2 39歳 女性

【主 訴】 月経困難、冷え症、繰り返す凍瘡
幼少時から凍瘡を繰り返していた。

【臨床経過】

- Y年9月：足の冷え、月経痛、青白い顔色から当帰芍薬散加附子地黄(煎じ薬)を開始。その後、足の冷えは改善傾向だった。
- Y年11月：気温の低下とともに足に冷えが悪化。当帰四逆加呉茱萸生姜湯加山椒地黄(煎じ薬)に転方。服薬後に足が温まる自覚があった。症状改善につき、2ヵ月の服薬で休薬。
- Y+1年9月：足の冷えて再診。腰部打撲後の腰痛もあり当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス7.5g/日および治打撲一方エキス7.5g/日を分3で開始。足の冷えはあるものの凍瘡には至らず。
- Y+2年3月：足の冷えの自覚はなくなった。末梢への

血流促進目的で桂枝茯苓丸エキス7.5g/日(分3)、四物湯エキス7.5g/日(分3)に転方。

以後、Y+5年まで3~8月は桂枝茯苓丸などの駆瘀血薬、9~2月は当帰四逆加呉茱萸生姜湯、加工ブシ末を中心とした治療により凍瘡を抑制し、手足の冷えも軽減している。

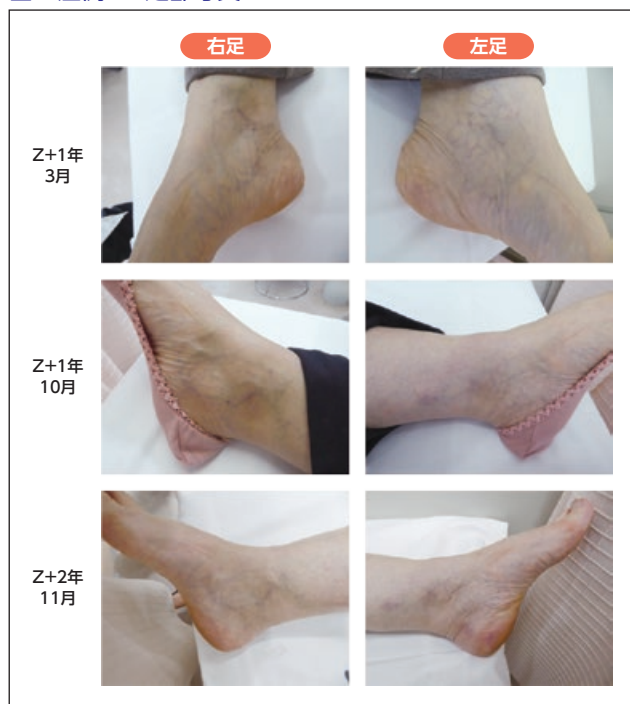
症例3 60歳 女性

【主 訴】 足の冷え、繰り返す凍瘡

【臨床経過】

- Z年12月：上記主訴で初診。気温が低下した次の日には足趾が赤くなる。両足の細絡が著明であることから静脈の血流障害も強い印象だった(図)。当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス7.5g/日(分3)および桂枝茯苓丸エキス5g/日(分2)朝夕、通導散エキス4g/日(分1)就寝前で開始。服薬開始10日目頃から運動時の足趾の圧迫感が消失。足の自覚的な冷えは持続したものの足趾の疼痛と血色不良は例年の冬に比べて激減した。Z+1年3月まで同内容での治療を継続した。
- Z+1年3月：足の冷えの自覚がなくなったため桂枝茯苓丸エキス7.5g/日(分3)+通導散エキス12g/日(分3)

図 症例3 足部写真



とした。

- Z+1年10月：気温が低下した翌日から足趾の発赤と疼痛があり、当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス5g/日、通導散エキス8g/日、治打撲一方エキス5g/日をそれぞれ分2とした。以後は当帰四逆加呉茱萸生姜湯を3包とし、通導散エキス、治打撲一方エキス、桂枝茯苓丸エキスを0-2包/日の分量で併用した。この年の冬も凍瘡はそれほど悪化しなかった。

以後、Z+3年まで治療を行い、夏場は通導散エキス+桂枝茯苓丸エキス、冬場は当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス+治打撲一方エキスの併用で凍瘡を抑制できた。寒波が来るたびに起こっていた凍瘡は起こらなくなった。また、経過中の足細絡が著明に改善していることから、血流障害も改善しているものと察する。

なお、本報告の3症例のいずれにおいても薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。

考 察

当帰四逆加呉茱萸生姜湯の構成生薬は当帰四逆湯(当帰、芍薬、甘草、木通、桂皮、細辛、大棗)に呉茱萸、生姜が加味された方剤である。また、桂枝湯に当帰、木通、細辛、呉茱萸を加味した構成になっている。全体としては桂枝湯および当帰・芍薬・細辛で末梢血流を促進し、木通で浮腫を除き、呉茱萸で腹部を温める方剤だと考えられる。ここで手足を温めるもしくは末梢血流を促進する方剤としては当帰芍薬散や桂枝湯が選択肢にあがる。当帰芍薬散は当帰・芍薬・川芎で末梢動脈血流を促進し、茯苓・朮・沢瀉で浮腫を改善する。桂枝湯は末梢血管を拡張させる働きがある。これに対して、当帰四逆加呉茱萸生姜湯は呉茱萸を含んでいる。呉茱萸は消化管を温める生薬であり、カプサイシン受容体であるTRPV1を刺激することで消化管の血流を促進する¹⁻³⁾ことで消化管の冷えを改善し、結果的には運動機能を改善する。乾姜⁴⁾や山椒⁵⁾も呉茱萸と同じTRPV1とTRPA1を刺激する。これらは呉茱萸同様、胃腸を温める生薬である。乾姜・山椒・呉茱萸のいずれかを含む方剤は当帰四逆加呉茱萸生姜湯、大建中湯、人参湯、呉茱萸湯、温経湯などがある。これらの共通点にはやはり

消化管の冷えがあり、胃痛、腹痛、下痢、頭痛、月経困難を改善しうる。胃が冷えれば、いわゆる「アイスクリーム頭痛」が起こるし、腸が冷えればその近辺の血流障害を介して月経困難や腹痛・下痢が起こりうる。このような病態を考えると、当帰四逆加呉茱萸生姜湯が頭痛や月経に伴う下腹部痛にも適応があることが理解できる。

これからは腹部の冷えと末梢血流障害の関係について考察する。全身の体温調節について、皮膚温と核心温を視床下部でモニタリングして熱産生や熱放散をコントロールしている。皮膚にも消化管にも温度感受性イオンチャネル(TRPチャネル群)が存在し、温度情報を視床下部に伝達している。ここで、消化管の冷えが存在すると視床下部から熱放散を抑制する指令が起こるはずであり、その結果、末梢血管収縮に至るのではないだろうか。そのように考えると、呉茱萸・乾姜・山椒は凍瘡治療に有効であろう。そのような観点から、当帰芍薬散でも桂枝湯でもなく当帰四逆加呉茱萸生姜湯が凍瘡治療に最も適すると考えられる。ただし、全身の冷えが存在する状態で末梢血流を促進するのであれば、熱エネルギーは体外に失われることが予想される。保温や附子剤の追加の検討も必要である。

次に、凍瘡の臨床経過について考察する。発症初期は発赤や痒みがあり、長期化すると腫脹し黄色から暗赤色に色調変化する。初期は当帰四逆加呉茱萸生姜湯、桂枝湯、当帰芍薬散などの動脈血流を促進しうる方剤での治療で良いが、腫脹がある場合には抗浮腫効果のある五苓散や真武湯の併用が望ましい。また、黄色や暗赤色に色調変化している場合は患部のうっ血があるため、桂枝茯苓丸、通導散、治打撲一方などの駆瘀血薬の併用が望ましいと考える。これらの方剤はそれぞれ桃仁・牡丹皮、蘇木・紅花、川骨・樸椒を含み、赤黒く変色した患部の色調を正常化することが多い。毛細血管から静脈にかけての血流障害を改善している可能性がある。凍瘡の治療の際は、患部の色調や浮腫・腫脹の有無で利尿薬や駆瘀血薬の併用を考慮する。

毎年凍瘡を繰り返す患者は腹部の冷えを合併することが多いが、血流障害を合併していることが多いと推測する。このような患者でも春から秋にかけての温暖な季節には腹部の冷えがなくなると予想される。胃腸障害や頭痛などの症状がなければ呉茱萸・乾姜・山椒などの消化管を温める生薬は必要ない。腹部の冷えを伴わない手足の冷えに

は末梢への血流を促進する当帰・芍薬・川芎を含む四物湯が有効で、これに浮腫を伴えばさらに茯苓・朮・沢瀉を含む当帰芍薬散が適すると考える。凍瘡の際の患部の色調は暗赤色となりやすいため、患者の体質として静脈系の血流障害が潜在的に存在すると推測する。よって、温暖な季節にも桂枝茯苓丸を投与することで患者の体質を改善し、翌シーズンの凍瘡を軽減しうるのではないかと考える。

結 語

冬ごとに凍瘡を繰り返す3症例に対して当帰四逆加呉茱萸生姜湯および桂枝茯苓丸を投与したところ、症状が軽減した。春から秋にかけて桂枝茯苓丸を投与し、翌冬の凍瘡はさらに軽減した。胃腸障害、頭痛、月経困難などの随伴症状を参考に治療薬を選択し、患部の腫脹や浮腫および色調変化を参考に利尿薬や駆瘀血薬を併用することで凍瘡の治療効果を高めることが期待できる。

【参考文献】

- 1) 小林義典: 呉茱萸アルカロイド“エボジアミン”のTRPV1を介した生理活性. 日薬理誌 146: 135-139, 2015
- 2) Iwaoka E, et al.: Evodiamine suppresses capsaicin-induced thermal hyperalgesia through activation and subsequent desensitization of the transient receptor potential V1 channels. J Nat Med 70: 1-7, 2016
- 3) Iwasaki Y, et al.: A nonpungent component of steamed ginger-- [10]-shogaol--increases adrenaline secretion via the activation of TRPV1. Nutr Neurosci 9 (3-4): 169-178, 2006
- 4) Kim YS, et al.: Effects of ginger and its pungent constituents on transient receptor potential channels. International Journal Of Molecular Medicine 38: 1905-1914, 2016
- 5) Koo JE, et al.: Hydroxy-*a*-sanshool activates TRPV1 and TRPA1 in sensory neurons. European Journal of Neuroscience 26: 1139-1147, 2007

腎虚を伴うメニエール病に ウチダの八味丸Mが有効であった3症例

金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (石川県) 白井 明子
金沢大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 (石川県) 吉崎 智一

メニエール病は原因不明の内耳内リンパ水腫疾患である。発作を反復しながら内耳機能が低下する疾患であり、間歇期の発作予防が重要であるが、西洋医学的治療では難渋する場合があります、漢方治療の効果が期待される。内リンパ水腫の病態を水滯と捉え、柴苓湯や五苓散が一般に用いられるが、腎虚が原因である場合にはウチダの八味丸M (以下、八味丸) が有効な選択肢となり得る。

Keywords メニエール病、腎虚、ウチダの八味丸M

はじめに

メニエール病は、難聴・耳鳴・耳閉感などの蝸牛症状を随伴してめまい発作症状を繰り返す、原因不明の内耳内リンパ水腫疾患である。発作を反復しながら内耳機能が低下していく疾患であり、間歇期の発作予防が重要とされる。薬物治療として浸透圧利尿薬や抗不安薬、ビタミンB₁₂等を用いるが、治療に難渋する場合があります、漢方治療の効果が期待される。

今回、腎虚の所見を呈するメニエール病に八味丸が有効であった3例について報告する。

症例1 40歳 女性

【主 訴】 右難聴、右耳鳴、右耳閉感、ふらつき

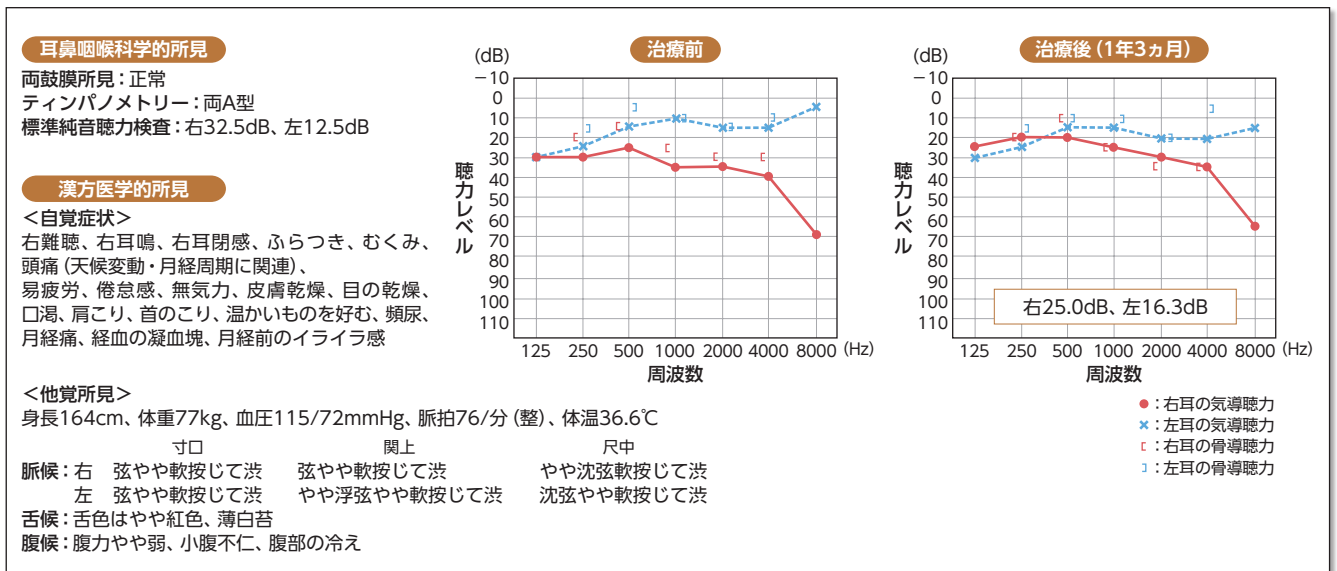
【既往歴】 アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎

【現病歴】 1年前から右難聴、右耳鳴、右耳閉感、ふらつきを繰り返し、近医耳鼻咽喉科にて右メニエール病として、イソソルビド等内服加療を継続したが、2週間前から右低音域の聴力低下を認め、当院耳鼻咽喉科紹介初診。イソソルビド内服が苦手のため治療薬変更の希望があり、漢方治療目的に当外来紹介初診となった。

【耳鼻咽喉科学的所見・漢方医学的所見】 (図1)

漢方医学的所見のうち、気血水の観点からは自覚症状のむくみ、天候変動や月経前に増悪する頭痛と脈候の軟の所

図1 症例1 耳鼻咽喉科学的所見・漢方医学的所見



見から水滯を、また易疲労、倦怠感、無気力と皮膚乾燥から気血両虚を、肩こり、首のこり、月経痛、経血の凝血塊から瘀血を考慮し、さらに目の乾燥、口渇の症状から陰虚を、またやや紅色の舌色から陰虚陽亢による熱証を考慮した。さらに五臓の観点からは、主症状が腎の五官に該当する耳の症状であり、加えて頻尿を認め、脈候にて尺中は右やや沈、左沈、腹候にて小腹不仁を認めることから腎陰陽両虚を考慮した。

粉ではない薬剤を希望され、水滯・気血両虚・瘀血・陰虚並びに腎陰陽両虚の全ての病態に対応する目的で、八味丸を選択した。

【経過】 八味丸60丸/日内服開始後、明らかな発作はなかったが、3週後の第1診ではわずかに右耳閉感の増強があり、脈候において按じてやや有力洪の瘀血の所見を認めたため、クラシエ桂枝茯苓丸エキス錠18錠/日を併用。初診から3ヵ月後には右耳閉感と瘀血の所見はともに改善し、八味丸のみ継続。右聴力低下と尺中沈の所見がともに改善傾向にあることから八味丸を漸減し、初診から3年9ヵ月の時点で、八味丸20丸/日にて発作なく、治療開始前は発作時に右低音域の聴力が40dBまで低下していたが、20dB前後で安定している状況である。

症例2 61歳 男性

【主訴】 左難聴、左耳鳴

【既往歴】 甲状腺機能低下症

【現病歴】 半年前から左難聴、左耳鳴を自覚し、近医耳鼻咽喉科受診。左急性低音障害型感音難聴としてステロイド

内服等により加療を受け一旦改善したが、左低音域の難聴の再発を繰り返すため、左蝸牛型メニエール病としてイソソルビド等内服加療を開始。その後も聴力変動を繰り返すため当院耳鼻咽喉科紹介初診。西洋医学的治療によっても改善が乏しく、漢方治療目的に当外来紹介初診となった。

【耳鼻咽喉科学的所見・漢方医学的所見】(図2)

漢方医学的所見のうち、気血水の観点からは易疲労、倦怠感とやや淡白色の舌色から気虚を、また舌候の齒痕の所見から水滯を考慮した。さらに五臓の観点からは、主症状に加えて残尿感を認め、両尺中はやや沈であり、小腹不仁を認めることから腎陰陽両虚を考慮し、八味丸を選択した。

【経過】 初診から八味丸60丸/日の内服を開始し、1ヵ月後の第3診では、ストレスにより左耳鳴増強傾向があり、疏肝・利水目的に釣藤散エキス顆粒7.5g/日を併用。3ヵ月後の第5診では多忙のため、両尺中沈であり、早期改善の希望があり、補腎を強化する目的にて牛車腎気丸エキス顆粒7.5g/日を併用。約1年後の第9診の時点で腎虚の所見は改善傾向にあり、明らかな発作を認めないため八味丸のみとし、1年3ヵ月後の時点で自然廃棄となった。

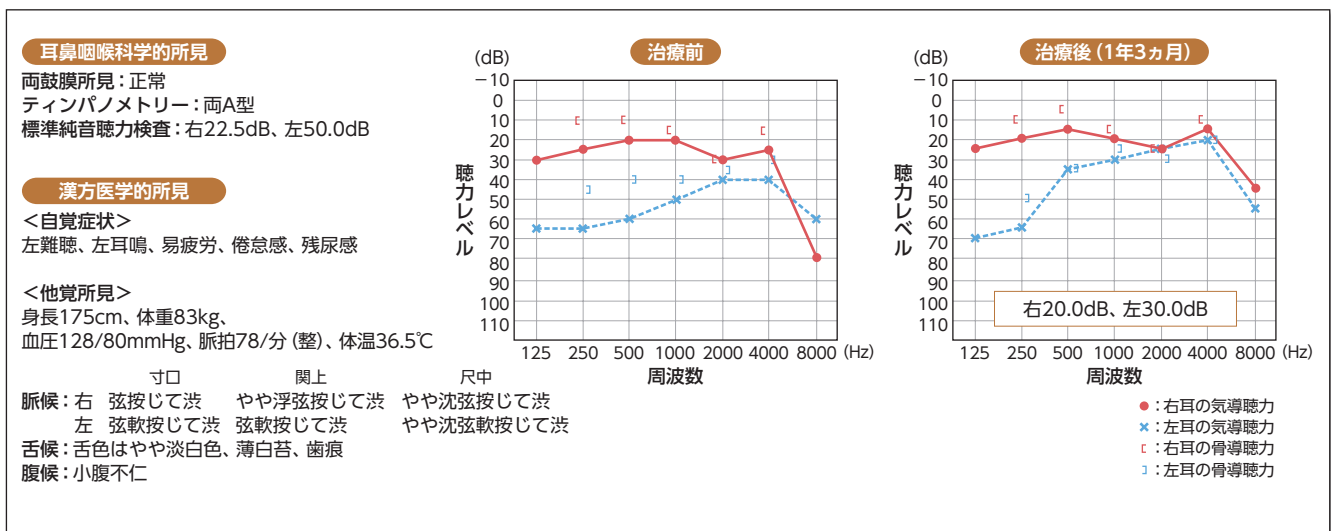
症例3 51歳 男性

【主訴】 左難聴、左耳鳴

【既往歴】 脂質異常症

【現病歴】 X-9年とX-3年に左難聴、左耳鳴を自覚し、総合病院耳鼻咽喉科を受診。左急性低音障害型感音難聴としてステロイド内服等の加療により改善。その後X年5月に左難聴、左耳鳴、ふらつきを自覚し、当院耳鼻咽喉科受診。

図2 症例2 耳鼻咽喉科学的所見・漢方医学的所見



左メニエール病としてイソソルビド等内服加療を開始するも聴力悪化を認めたため、漢方治療目的に当外来紹介初診となった。

【耳鼻咽喉科学的所見・漢方医学的所見】(図3)

漢方医学的所見のうち、気血水の観点からは易疲労、口唇の割れ、脱毛から気血両虚を、また舌候の歯痕の所見から水滯を考慮した。さらに五臓の観点からは、主症状に加

えて左下肢痛と両尺中やや沈であり、小腹不仁を認めることから腎陰陽両虚を考慮し、八味丸を選択した。

【経過】(図4)

耳鳴の評価尺度にはTSSw(Tinnitus Severity Scale one-week version、最近1週間の耳鳴りのひどさについての自己評価)を用い、「最近の1週間の耳鳴りのひどさは10点満点で何点くらいですか?」と問診にて聴取した¹⁾。

図3 症例3 耳鼻咽喉科学的所見・漢方医学的所見

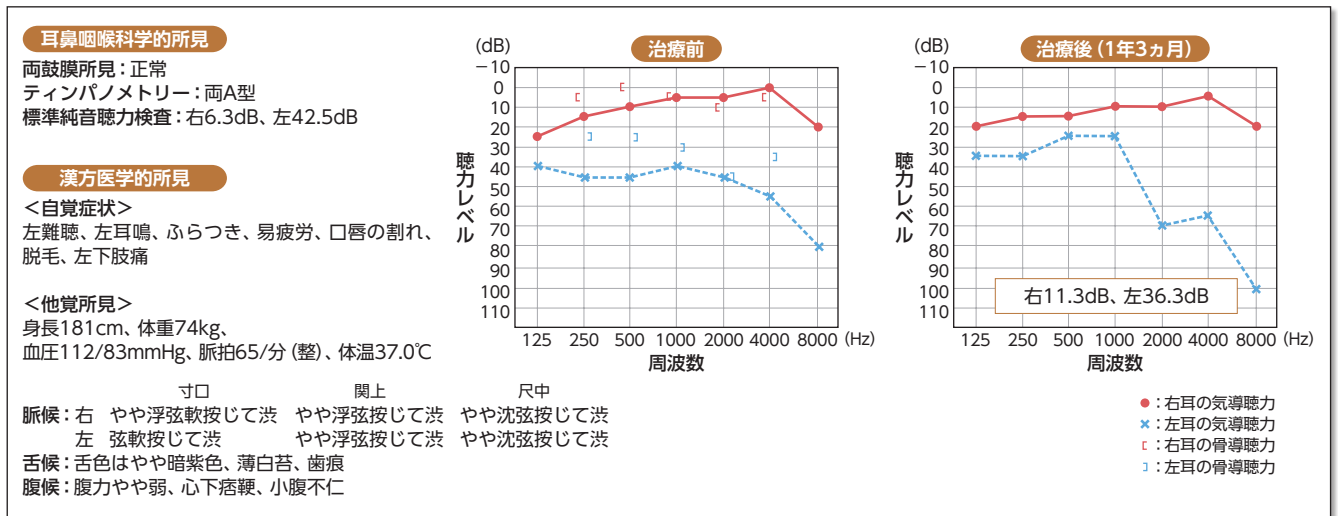
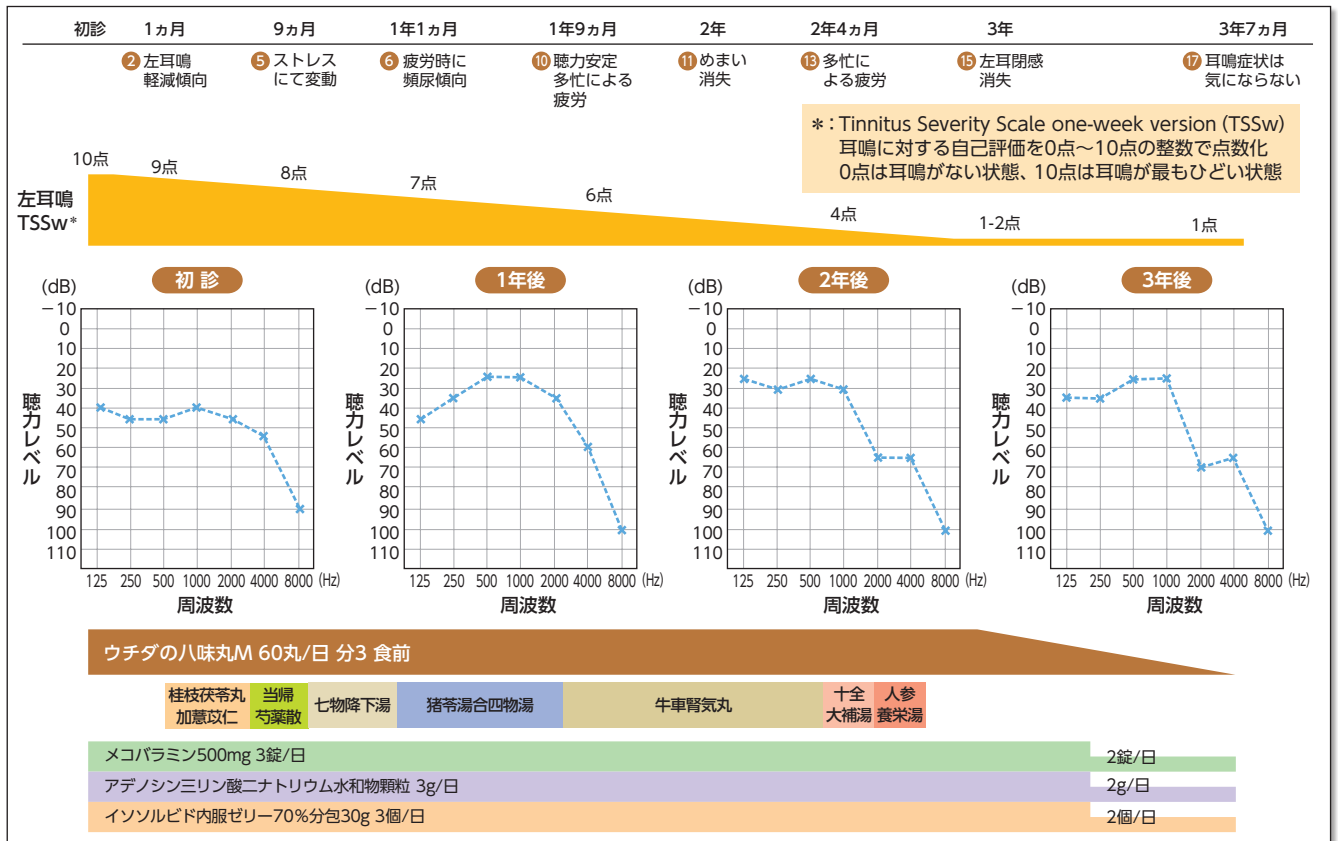


図4 症例3 経過表



初診から1ヵ月後の第2診では左耳鳴は軽減傾向にあったが、2剤併用の希望があり、脈候にてやや有力渋の瘀血の所見を認めたため、桂枝茯苓丸加薏苡仁エキス顆粒7.5g/日を併用した。第3診では瘀血の所見が改善し、初診時からの血虚、水滞に対し当帰芍薬散エキス顆粒7.5g/日併用に変方。第5診ではストレスによる変動に対して、補血活血に加えて疏肝目的に七物降下湯エキス顆粒7.5g/日併用に変方し、約1年後の第6診では左低音域の聴力は改善傾向にあったが、疲労時に頻尿傾向を生じるとの訴えがあり、猪苓湯合四物湯エキス顆粒7.5g/日併用に変方した。1年9ヵ月後の第10診では多忙による疲労の訴えがあり、それまで両尺中の所見が改善傾向にあったものの再び増悪したため、牛車腎気丸エキス顆粒7.5g/日を併用した。その後腎虚の所見は改善傾向にあったが、2年4ヵ月後の第13診では再び多忙による疲労の訴えがあり、脈候において寸関尺ともにやや沈按じて細渋であり気血両虚と捉え、十全大補湯エキス顆粒7.5g/日併用に、また次の第14診では補腎も兼ねてクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日併用に変方した。その間、左低音域の聴力は約30dBで安定し、めまい症状や左耳閉感も改善し、初診から3年後の第15診以降は左耳鳴がTSSw1-2点に改善したため、八味丸のみとし、内服回数も徐々に減らし、3年7ヵ月後の時点で自然廃薬となった。

なお、3例ともに八味丸が原因と考えられる副作用を認めなかった。

考 察

八味丸は、出典である『金匱要略』中風歴節病篇に「崔氏八味丸、脚気上り入りて少腹不仁なるを治す」と記載され、さらにこの解説として『金匱要略心典』には「腎の脉、足より起こりて腹に入る。腎気治せざれば、湿寒の気、経に随いて上りて入り、少腹に聚まり、之が為に不仁す。是れ、駆湿散寒の剤の治すべき所に非ずして、須く腎気丸を以って腎中の気を補い、以って生陽化湿の用と為すべき也」とあり、小腹不仁を呈する腎虚に対して、腎気を補い、温陽利水する方剤であるとされる²⁾。

一方、この腎虚と耳疾患との関連性については『諸病源候論』巻之二十九 耳病諸候に「腎は足少陰の経脈であり、精を蔵すことを主り、その気は耳に通ずる。耳はまた諸経脈が集まるところである。もし腎の精気が調和していれば

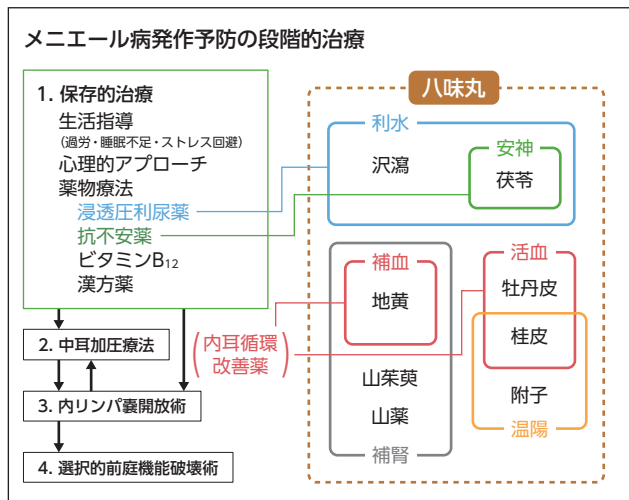
腎臓は強盛であり、聴覚もまた鋭敏であって、よく五音を弁別することができる。もし勞して血気を損傷し、さらに風邪を受けて腎気を損傷し、精を脱するに至れば耳聾となる」、また巻之十五 腎病候に「腎気足らざれば、則ち厥して腰背冷え、胸内痛み、耳鳴、聾を苦しむ。是、腎気の虚と為すなり。則ち宜しく之を補うべし」と記されており³⁾、難聴や耳鳴の原因として腎虚の重要性が示されている。また『靈枢』海論には「髓海不足すれば、脳転じ耳鳴し、脛が怠痛くてめまいし、視力がぼやけ、身体が怠くて横たわりたがる」とあり⁴⁾、腎によって養われる髓海(脳)の機能が不足することにより、めまいや耳鳴を生じることが示されている。そのためメニエール病の3大症状である難聴、耳鳴、めまいは腎虚と深く関連すると考えられ、八味丸の効果が期待される。

今回提示した3症例は、当院初診時にはメニエール病の間歇期の状態であり、メニエール病・遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン2020年版の治療アルゴリズムに従うと、メニエール病発作予防の段階的治療における保存的治療の段階にあった。そのうち薬物療法としては浸透圧利尿剤・抗不安薬・ビタミンB₁₂・漢方薬の記載がある⁵⁾。漢方薬の詳細は記載されていないが、メニエール病には柴苓湯が第一選択とされる場合が多く⁶⁻⁸⁾、さらに五苓散や苓桂朮甘湯が用いられる^{9, 10)}が、今回提示した3症例はいずれも腎虚証であったため八味丸をベースとし、八味丸単剤では対応に不足する症状が現れた際には、それぞれの症状に対して他の方剤を併用することで対処した。

治療アルゴリズムの薬物治療の内容を八味丸と比較すると、利水滲湿薬である沢瀉・茯苓は浸透圧利尿薬に近い作用を有し、また茯苓は安神作用を有することから、抗不安薬としての効果を兼ね備えることが期待できる。さらに実臨床では、効能効果にメニエール症候群の記載がある循環障害改善剤(カリジノゲナーゼ製剤)を用いる場合があるが、地黄の補血作用と牡丹皮の行血作用、並びに桂皮の脈外の気を推進し、脈中の血の流れを改善する活血作用により、この循環障害改善剤と同様の効果が期待できる。以上より、八味丸は複数の作用を介してメニエール病間歇期に有用である可能性がある(図5：次頁参照)。

またエキス顆粒や細粒の服薬を苦手とする症例も少なくないが、丸剤という剤型により服薬可能となる場合もあり、薬剤形態を適切に選択し、服薬アドヒアランスを向上させることも重要であると考えられる。

図5 メニエール病間歇期の治療アルゴリズムにおける薬物療法とウチダの八味丸Mの関連性



【参考文献】

- 1) Wasano K, et al.: A psychometric validation of the Japanese versions of new questionnaires on tinnitus (THI-12, TRS, TRSw, TSS, and TSSw). Acta Otolaryngol 133: 491-498, 2013
- 2) 小山誠次: 古典に生きるエキス漢方方剤学. メディカルユーコン, 第1刷: 940-949, 2014
- 3) 巢元方 (南京中医学院校釈/牟田光一郎訳): 校釈諸病源候論. 緑書房, 第1版: 538-539, 323, 1989
- 4) 浅野 周: 図説・靈枢現代語訳 (鍼経). 三和書籍, 第1版: 187-189, 2018
- 5) 日本めまい平衡医学会. メニエール病・遅発性内リンパ水腫診療ガイドライン 2020年版. 金原出版: 41-47, 2020
- 6) 神永千織 ほか: メニエール病に対するツムラ柴苓湯の使用経験. Prog Med. 11: 3117-3120, 1991.
- 7) 水田啓介 ほか: メニエール病に対する柴苓湯の使用経験. 耳鼻咽喉科臨床 87: 719-726, 1994
- 8) 神崎 仁 ほか: EBMによる耳鼻咽喉科領域の漢方の使い方. ライフサイエンス, 第1版: 5-7, 2010
- 9) 藤本 誠 ほか: めまいの漢方治療. Equilibrium Res 71: 219-225, 2012.
- 10) 鈴木康弘 ほか: 苓桂朮甘湯と五苓散, 柴苓湯をメニエール病に用いる. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 92: 984-987, 2020

【文献レビュー】

メニエール病に対する薬物治療効果を内耳造影MRIによる内リンパ腔容積3次元解析で評価する

原著論文 Yamashita A, Kitahara T, Sakagami M, Ueda K, Fujita H, Inui H.: Evaluation of changes in endolymphatic hydrops volume after medical treatments for Meniere's disease using 3D-MRI. *Auris Nasus Larynx* 50: 743-748, 2023.

奈良県立医科大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科学 (奈良県)

山下 哲範、北原 紘、阪上 雅治、植田 景太、藤田 裕人、乾 洋史

メニエール病の内リンパ水腫発生やめまい難聴の発症のメカニズムは、わかっていないことが多い。しかしながら、内リンパ水腫がヒトの内耳機能に障害をもたらすことは明らかにされている。近年、メニエール病の内リンパ水腫を内耳造影MRIにて描出、さらには定量化することができるようになった。今回われわれは、メニエール病に対して薬物投与した際、その治療効果と内リンパ腔容積の変化を検討した。

Keywords メニエール病、内リンパ水腫、利尿薬、漢方薬、内耳造影MRI

背景

メニエール病はめまいと難聴を繰り返す疾患であり、10万人に15~50人程度の発症率を持つ、稀ではない疾患である¹⁾。1938年に大阪とロンドンで同時に、メニエール病患者の側頭骨剖検例から、その病理病態が内リンパ水腫であると報告された^{2, 3)}。最近では名古屋大学の長縄らのグループが、3テスラのMRIを用いた内耳造影MRIにて、メニエール病患者の内リンパ水腫を診察室にて可視化することに成功した^{4, 5)}。

メニエール病の内リンパ水腫が可視化されたのち、3D解析ソフトによりめまい症状の軽減と内リンパ水腫容積の減少の相関性が示された^{6, 7)}。今回われわれは、臨床上よく使用されるベタヒスチンメシル酸塩の頓服治療(CONT)に比べ^{8, 9)}、アデノシン三リン酸(ATP)¹⁰⁾、イソソルビド(ISO)¹¹⁾、柴苓湯(SAI)^{12, 13)}を用いた治療効果を、めまい症状と内リンパ水腫容積の推移から検討した。

方法

今回の検討では、2015年から2021年までに奈良県立医科大学附属病院めまいセンターを受診しためまい症例のう

ち、2015年のBarany Society診断基準¹⁴⁾および2020年の日本めまい平衡医学会診断基準¹⁵⁾にしたがい、臨床的に一側メニエール病と診断した202例を対象とした。さらに、ベタヒスチンメシル酸塩12mg(/回)頓服^{8, 9)}、アデノシン三リン酸3.0g(/日)毎日内服¹⁰⁾、イソソルビド90mL(/日)毎日内服¹¹⁾、柴苓湯8.1g(/日)毎日内服^{12, 13)}を一年間継続し、めまい発作頻度と内耳造影MRIを治療開始前、治療終了後の2回確認できた症例を以下の4群、Group I (G-I: CONT n=40)、Group II (G-II: ATP n=42)、Group III (G-III: ISO n=44)、Group IV (G-IV: SAI n=46)に分けて検討した。

めまい発作頻度の治療前後の効果検討方法は、1995年のAAO-HNS治療効果判定法を、観察期間24ヵ月ではなく12ヵ月に修正して使用した¹⁶⁾。薬物治療は副作用等を訴えた場合、即時中止する計画であったが、特記すべき副作用を認めた症例は皆無であった。治療法別4群において、性別、年齢、罹病側、罹病期間、治療前めまい発作頻度(回/月)、治療前平均聴力レベル[(250+500+1000+2000Hz)/4]、聴力レベルに基づいた病状段階(stage I-IV)を集計し、群間に統計学的に有意差を認めないことを確認した¹⁴⁻¹⁶⁾(表: 次頁参照)。

内耳造影MRIの撮像は、長縄らの報告に従いシーメンス

社の3T-MRIを使用し^{4, 5)}、通常量(0.2mL/kg)のガドリニウム造影剤(Magnescape)を経静脈的に投与、造影剤が外リンパ腔に到達したと考えられる4時間後に撮影し、3D-FLAIR constant 2250+INV 2050の画像を構成、蝸牛、前庭における造影欠損の有無を確認した。内リンパ腔容積、内リンパ水腫容積の測定方法に関しては、乾らの報告に従いPixSpace社のAttractiveを使用し^{6, 7, 17)}、3D解析することで内耳全体の体積に占める内リンパ腔容積の割合を内リンパ腔容積率(ELS ratios)として算出した。

統計検定法は基本的に4群比較として、図1と図2に関してはKruskal-Wallisとpost-hoc Mann-Whitney U-testsの組み合わせ、図4と図5に関してはOne-way ANOVAとTukey-Kramer testsの組み合わせで、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

表 一側メニエール病に対する治療法別4群における患者背景

characteristics	G-I : CONT n=40	G-II : ATP n=42	G-III : ISO n=44	G-IV : SAI n=46	statistics
Gen(m/f)	18/22	20/22	22/22	21/25	NS
Age(yr)	42.7+16.4	44.7+13.5	49.7+14.5	48.7+11.7	NS
Lat(l/r)	20/20	20/22	23/21	24/22	NS
Dur(mo)	19.3+13.7	20.1+13.2	22.3+11.9	21.8+14.2	NS
Vf(mo)	1.7+1.5	1.8+1.1	1.9+1.2	1.8+1.3	NS
HL(dB)	42.3+11.5	40.7+12.0	44.5+11.3	42.1+13.2	NS
Stg(I-IV)	10/21/9/0	10/22/10/0	11/23/10/0	11/25/10/0	NS

患者背景として性別(Sex)、年齢(Age)、罹病側(Lat)、罹病期間(Dur)、めまい発作頻度(Vf)、平均聴力レベル(250+500+1000+2000Hz/4(HL)、聴力レベルに基づいた重症度(Stg)。この4群間の患者背景に有意差を認めず。

Stg : Stg I <25dB, 26<Stg II <40dB, 41<Stg III <70dB, 71dB<Stg IV.
NS : not significant, χ^2 test, Mann-Whitney U-test.

結果

治療介入1年後のめまい成績に関して¹⁶⁾、回転性めまい発作が完全消失した症例の割合は、G-I : CONT群で57.5%(23/40)、G-II : ATP群で78.6%(33/42)、G-III : ISO群で81.8%(36/44)、G-IV : SAI群で82.6%(38/46)であり、統計学的有意差は $G-I < G-II = G-III = G-IV$ であった($\chi^2=9.45$; $p=0.02$) (図1)。同期間の聴力成績に関して¹⁶⁾、G-I : CONT群で10dB以上の聴力改善した症例の割合は5.0%(2/40)、不変は77.5%(31/40)、10dB以上の聴力増悪は17.5%(7/40)であった。同じくG-II : ATP群ではそれぞれ16.7%(7/42)、73.8%(31/42)、9.5%(4/42)であり、G-III : ISO群ではそれぞれ18.2%(8/44)、72.7%(32/44)、9.1%(4/44)であり、G-IV : SAI群ではそれぞれ21.7%(10/46)、69.6%(32/46)、8.7%

(4/46)であった(統計学的有意差は $G-I = G-II = G-III = G-IV$) ($\chi^2=6.39$; $p=0.35$) (図2)。

治療法別4群において、回転性めまい発作が完全消失した症例のうち、内耳造影MRIにより画像的に劇的に水腫軽減した典型例を図3に示す。治療法別各群それぞれ全症例で、内耳各部位別の治療前後の内リンパ腔容積率(ELS ratios)の変化を検討した(図4)。前庭においてのみ、G-II : ATP群、G-III : ISO群、G-IV : SAI群で有意に内リンパ腔容積率(ELS ratios)は減少した。一方、治療法別各群それぞれ回転性めまい発作完全抑制症例で、内耳各部位別の治療前後の内リンパ腔容積率(ELS ratios)の変化を検討

図1 回転性めまい発作に対する治療効果の4群比較

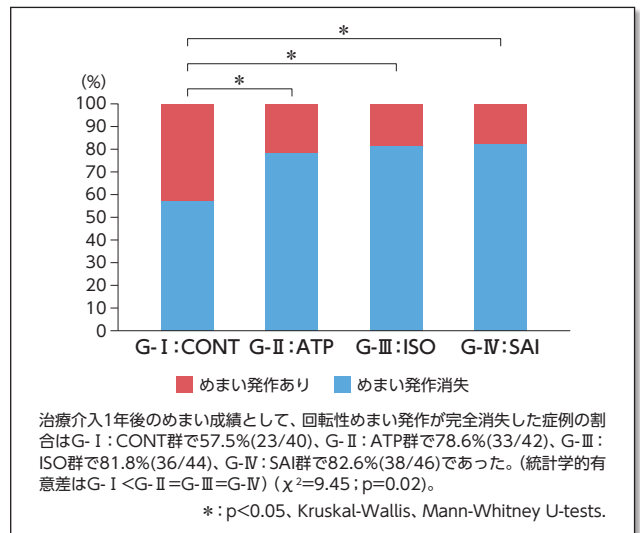
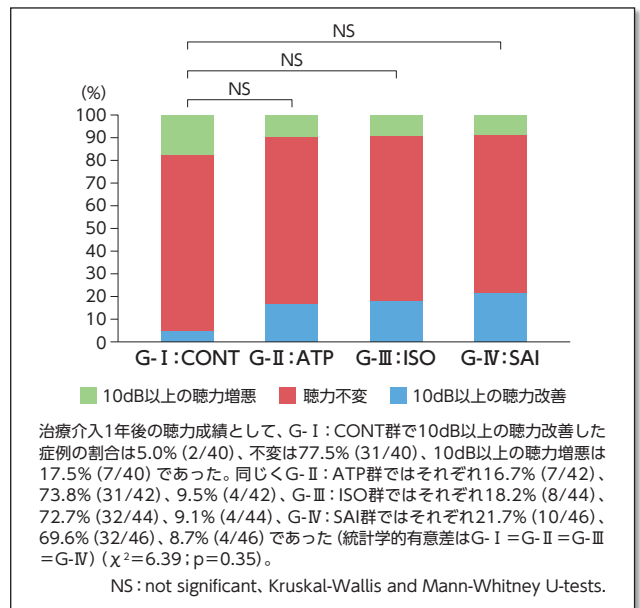
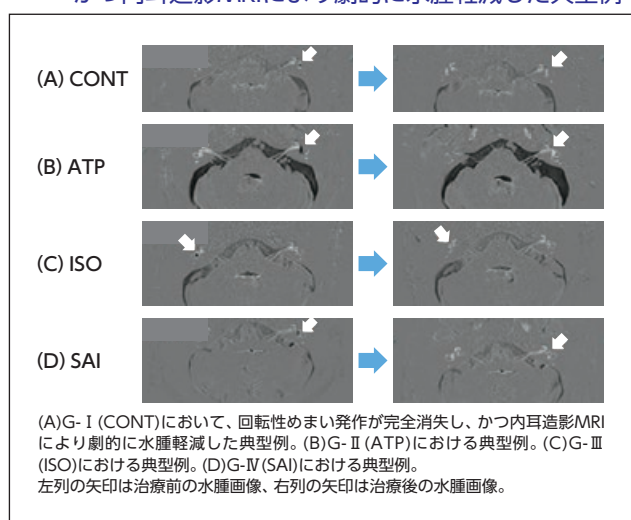


図2 聴力改善に対する治療効果の4群比較



した(図5:次頁参照)。蝸牛においてG-III:ISO群、G-IV:SAI群で、前庭においてG-II:ATP群、G-III:ISO群、G-IV:SAI群で、内耳全体においてG-II:ATP群、G-III:ISO群、G-IV:SAI群で有意に内リンパ腔容積率(ELS ratios)は減少した。

図3 回轉性めまい発作が完全消失し、かつ内耳造影MRIにより劇的に水腫軽減した典型例

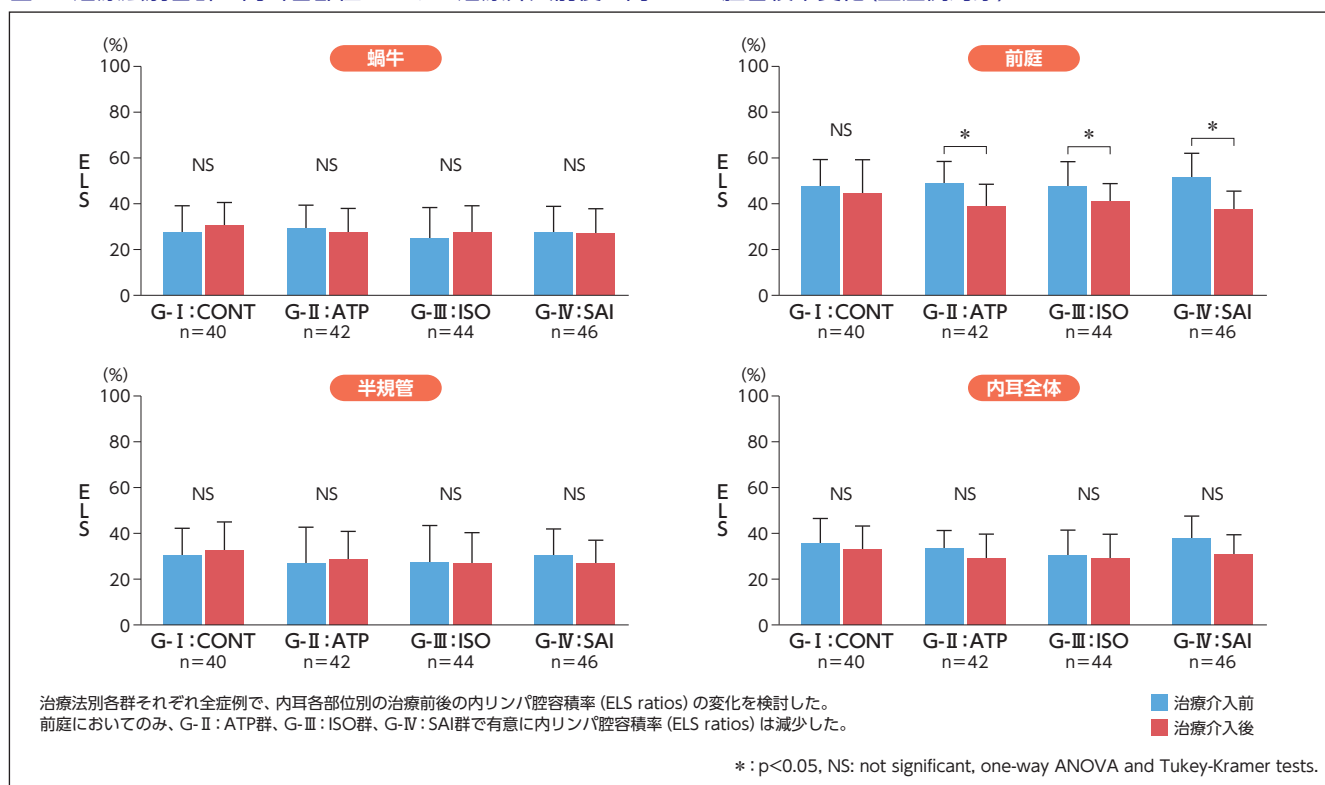


考察

今回われわれは、メニエール病に対して内服治療を行った際、臨床症状および内リンパ水腫への治療効果について報告した。アデノシン三リン酸、イソソルビド、柴苓湯を用いて、1日3回の規則正しい内服治療を1年間実施したところ、ベタヒスチンメシル酸塩のめまい時頓服治療に比して有意に回轉性めまい発作の抑制と聴力レベルの維持に関して良好な結果を得た。また、内リンパ水腫の軽減効果に関しても、とくに前庭領域における内リンパ腔容積率(ELS ratios)が有意に減少した。ベタヒスチンメシル酸塩もある一定期間、毎日毎食後内服することで、優れた短期的めまい抑制効果を発揮することが報告されている^{8,9)}。しかしながら、症状をしっかりと抑え込む治療をせず、いたずらに病期を長引かせると、メニエール病の重症度を増悪、難治化させることになり、外科的治療に進まざるを得なくなる¹⁴⁻¹⁶⁾。今回の研究対象である難治性にまだ至ってはいない一側メニエール病は、しっかりと一定期間規則正しい内服治療を実施することで、水腫軽減、症状軽減を十分にもたらすことができると考えられた。

現在までの内リンパ水腫研究では、めまい発作の抑制は

図4 治療法別各群の内耳各部位における治療介入前後の内リンパ腔容積率変化(全症例対象)



内リンパ水腫の軽減とある程度並行に推移するが、聴力レベルの改善と内リンパ水腫の軽減は無関係であると報告されている^{6,7)}。過去の側頭骨剖検例研究では、メニエール病の内リンパ水腫の程度は前庭で最も著しく、次いで蝸牛と報告されている¹⁸⁾。したがって、手術治療に限らず内服治療による内リンパ水腫軽減効果は、聴力改善効果よりむしろめまい抑制効果として発揮されるのではないかと考える。

治療介入に使用された4種類の治療薬について解説したい。ベタヒスチンメシル酸塩は中枢や末梢の循環改善をもたらし、めまいふらつきを軽減すると考えられているので、内リンパ水腫への直接的効果は少ないのかもしれない^{8,9)}。一方、アデノシン三リン酸は血管状を含む内耳微小血管に作用することで血管拡張作用を期待する薬物であり、内リンパ産生吸収の液性恒常性に効果を発揮する可能性がある¹⁰⁾。イソソルビドは液性内服薬であり、浸透圧利尿効果から内耳水代謝を調節する可能性が考えられている¹¹⁾。柴苓湯は利尿作用を有する漢方薬であり、内耳水チャンネルに作用し内耳水代謝を調節する可能性が考えられている^{12,13)}。

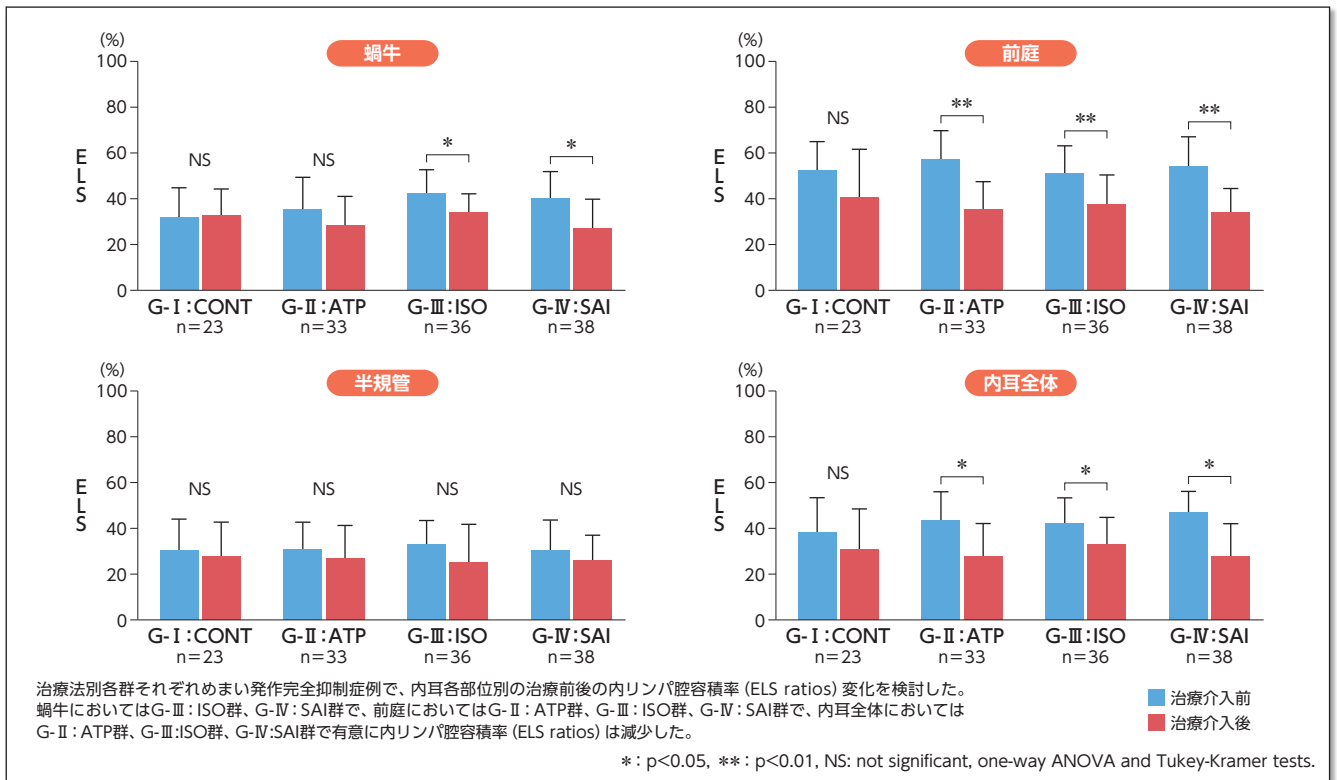
本研究の限界について述べたい。第一に、本研究は前向きに治療を開始し1年間継続しつつ、内耳造影MRI検査を治療介入前後で2回撮影する研究デザインとしたが、どの

治療薬を使用するかは個々の医師-患者間の話し合いに委ねられているため、群分けに何らかのバイアスが存在した可能性を否定できない。しかしながら、4群間の患者背景に有意差は認められなかった。第二に、今回使用した治療薬の服用量は1日3回という設定であり、1日の服用回数や2種類以上のコンビネーション効果については明らかではないため、今後の課題である。第三に、今回の内耳造影MRI結果は、現段階での画像解像度での結果にほかならない。今後のMRI機器、解析ソフトの発展をもって、近い将来新たに見えてくるものがあるかも知れない。

結論

本研究結果から、アデノシン三リン酸、イソソルビド、柴苓湯を内服投与する規則正しい治療は、この3種類の薬物治療の間に有意差は認められなかったが、ベタヒスチンメシル酸塩の頓服治療に比べると、より効果的に内リンパ水腫を軽減させ、めまい発作回数を減少させることがわかった。

図5 治療法別各群の内耳各部位における治療介入前後の内リンパ腔容積率変化(めまい発作完全抑制症例対象)



[参考文献]

- 1) Sajjadi H, et al.: Meniere's disease. *Lancet* 372: 406-414, 2008
- 2) Yamakawa K.: Uber die pathologische Veranderung bei einem Meniere-Kranken. *J Otolaryngol Jpn* 44: 2310-2312, 1938
- 3) Hallpike CS, et al.: Observations on the pathology of Meniere's syndrome. *Proc R Soc Med* 53: 625-655, 1938
- 4) Nakashima T, et al.: Visualization of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease. *Laryngoscope* 117: 415-420, 2007
- 5) Naganawa S, et al.: Imaging of Meniere's disease after intravenous administration of single-dose gadodiamide: utility of subtraction images with different inversion time. *Magn Reson Med Sci* 11: 213-219, 2012
- 6) Ito T, et al.: Three-dimensional magnetic resonance imaging reveals the relationship between the control of vertigo and decreases in endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage with steroids for Meniere's disease. *Front Neurol* 10: e46, 2019
- 7) Ito T, et al.: Relationship between changes in hearing function and volumes of endolymphatic hydrops after endolymphatic sac drainage. *Acta Otolaryngol* 139: 739-746, 2019
- 8) Adrion C, et al.: Efficacy and safety of betahistine treatment in patients with Meniere's disease: primary results of a long term, multicentre, double blind, randomized, placebo controlled, dose defining trial (BEMED trial). *BMJ* 352: h6816, 2016
- 9) Magnan J, et al.: European Position Statement on Diagnosis, and Treatment of Meniere's Disease. *J Int Adv Otol* 14: 317-321, 2018
- 10) Mizukoshi K, et al.: Clinical evaluation of medical treatment for Meniere's disease, using a double-blind controlled study. *Am J Otol* 9: 418-422, 1988
- 11) Crowson MG, et al.: A systematic review of diuretics in the medical management of Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 154: 824-34, 2016
- 12) Inada R, et al.: Oryeongsan (Goreisan) ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Intern Med* 59: 55-60, 2020
- 13) Okayasu T, et al.: Indications of kampo medicine for neurotologic disease. *Kampo Med* 72: 1-8, 2021
- 14) Lopes-Escames JA, et al.: Diagnostic criteria for Meniere's disease. *J Vestib Res* 25: 1-7, 2015
- 15) Iwasaki S, et al.: Committee for Clinical Practice Guidelines of Japan Society for Equilibrium Research. Diagnostic and therapeutic strategies for Meniere's disease of the Japan Society for Equilibrium Research. *Auris Nasus Larynx* 48: 15-22, 2021
- 16) Committee on hearing and equilibrium. Committee on hearing and equilibrium guidelines for diagnosis and evaluation of therapy in Meniere's disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 113: 181-185, 1995
- 17) Inui H, et al.: Volumetric measurements of the inner ear in patients with Meniere's disease using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Acta Otolaryngol* 136: 888-893, 2016
- 18) Okuno T, et al.: Localization, frequency, and severity of endolymphatic hydrops and the pathology of the labyrinthine membrane in Meniere's disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 96: 438-445, 1987

こころの不調における 抑肝散加陳皮半夏合半夏厚朴湯の有用性

悠心身クリニック(福岡県) 中澤 武志

当施設では、漢方薬を中心に治療を行っている。漢方薬を選択することで、治療の幅がひろがり、患者との協同で状態が改善する喜びを実感できる機会が飛躍的に増す。中でも、現代の様々なこころの不調に対して『抑肝散加陳皮半夏合半夏厚朴湯』が高い処方率であり、患者からの評価も得ている。

今回は、特に印象に残っている3症例を提示する。

Keywords 抑肝散加陳皮半夏、半夏厚朴湯、こころの不調

はじめに

精神科・心療内科として漢方薬中心の治療を行うクリニックを開いて約5年半が過ぎた。それまでの30年余りはほぼ西洋医学一辺倒であったが、漢方薬を使うようになって治療の幅がひろがり、患者さんとの協同で状態が改善する喜びを実感できる機会が飛躍的に増したと実感している。

5年間での新患の数は約5,000名に上るが、直近の2年間の約2,000名のうち初診での抑肝散加陳皮半夏合半夏厚朴湯の処方率は8割2分に及んでいる。

心療内科・精神科を標榜していることもあり、当然、患者の主訴は百人百様である。ときにイライラや不安、不眠。さらに様々なストレスから自律神経を乱したことによる息苦しさや動悸、パニック、またパワハラなどによる精神被害や身内の人間関係での悩みなど枚挙にいとまがない。

これらの一筋縄ではいかないと思われる様々な問題に対して主に『クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB-83)』と『クラシエ半夏厚朴湯エキス細粒(KB-16)』を併用しているが、その7割6分の方々に「こころが楽になった」との評価を得ている。

後に、その中から印象に残る3症例を提示するが、全般的に効果の発現は数日以内で、ほとんどが数回の受診で一度、治療終結に至っている。

なお、2割弱の無効ないし処方変更を求めた症例においては、その理由として「身体が怠くなった」との訴えがほとんどである。

今回、『クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB-83)』と『クラシエ半夏厚朴湯エキス細粒(KB-16)』を併用投与し、特に印象に残っている3症例を提示する。

症例1 50代 女性

【主 訴】 不眠、憂鬱

【病歴・経過】 会社の仕事(事務職)が忙しく、人間関係もストレスが多くよく眠れていない。日々が憂鬱で時々どうしようもなく涙が出る。仕事帰りの高速道路で気がついたらとんでもない速度を出していることから自分自身を怖く感じ当院受診。受診時、うつむき加減で、時々涙を浮かべながら訴える姿から意気消沈のなかにもこころのなかに押し込めた強い怒りや不満を感じたため抑肝散加陳皮半夏7.5g/日(分2)+半夏厚朴湯6.0g/日(分2)を2週間投与した。再診時、別人のように生き生きとしている姿があり、症状の軽減がみられた。その後も仕事を続け、車も安全運転できているようである。さらに、漢方薬の効果に感動したこともあり、娘の月経不順や月経前の不調を治してほしいと来院され、現在2人とも良好な状態で経過している。

心療内科や精神科の診療をしていると、時々やや過剰反応する患者は散見されるが、数ヶ月を経ても状態は安定した症例であった。

症例2 10代 女性

【主 訴】 引きこもり、ゲーム依存

【病歴・経過】 引きこもりやゲーム依存、浪費がみられたことから母親に連れられ、当院受診。受診時、無言、暗い顔で膝を抱えるように身を縮め上目遣いで時々こちらに視線を送る程度であったことから抑肝散加陳皮半夏7.5g/日(分2)+半夏厚朴湯6.0g/日(分2)を2週間投与した。結果、著効を示し、再診時には1人で受診され、家族とも良好な

関係を築けていると笑顔がみられた。その後通院はないが、家族からの相談もないため、おそらく問題行動は見られていないと考える。

われわれの外来では、家族が嫌がる本人を無理やり受診させるケースはめずらしくないが、本人の協力なくして治療は成り立たない。引きこもりからゲーム依存、浪費など表面的には家族にとって許せない行動でも、その裏には本人のなかに孤独で自分を表現できない拘束された心理状態がある場合がある。複雑な人間関係などで傷つき、その苦しさを症状や問題行動で表現する思春期の子供たちがいるというケースは精神科・心療内科医であれば経験している場合も多いだろう。さらに軽度発達障害があると自己表現が難しく、身近な行為や物質に耽溺することもめずらしくない。今回、本症例のような思春期のケースにも『抑肝散加陳皮半夏合半夏厚朴湯』が著効を示した。

症例3 30代 男性

【主 訴】 突然の息苦しさ、不安感

【病歴・経過】 体育会系であり、野球推薦で会社に就職。体力に自信があり、毎日晚酌して週末は野球の試合をこなしていた。しかし、ある梅雨の午後に突然息苦しさとともに逃げ出したくなる衝動に襲われた。その後も、再発作の不安から徐々に外出をしなくなり、仕事、野球ができず、家族を残して実家に帰省したことで当院受診。処方選択として体育会系なこともあり実証タイプと捉え、症状を『氣逆』とみて『苓桂朮甘湯』を基本に『桂枝加竜骨牡蛎湯』などを併用することもあると考えた。しかしながら、自分がパニックになったことを会社の同僚には知られたくないとの訴えから抑肝散加陳皮半夏7.5g/日(分2)+半夏厚朴湯6.0g/日(分2)を2週間投与した。再診時、症状の軽減がみられた。その後、梅雨明けとともに回復し、はじめて野球仲間に自分をさらけ出せるようになり、元気になっていった。最近、社会人野球の地区大会で優勝したとの報告をそえて日焼けした顔をたまにみせる程度であり、経過は良好である。

本症例のように不安、過呼吸、パニックの一連の症状群で受診される方は多く、その場合に漢方治療を希望されるケースも少なくなく、今回もそれにたがわなかった。

なお、今回報告した3症例において、薬剤に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考 察

最後に全体を通して『抑肝散加陳皮半夏合半夏厚朴湯』と現代のこのころの問題について多少の考察を行っていく。

益田総子は著書のなかで『抑肝散加陳皮半夏』を称して『傷つけられた人たちの「味方」』と記している¹⁾。

我慢、反省ばかりを教え込まれやすいわが国の土壌において、反論や切り返しがうまくできずに人間関係で精神的被害者となりやすい方々が激増している感がある。

また、ネット環境の普及もあり、人間関係に過度に気を遣い常に高揚した精神状態を強いられ、先行きに不安を感じやすい社会の状況がある。

『抑肝散加陳皮半夏合半夏厚朴湯』は様々な感情をため込み、身体をこわばらせ、限界になったときに何らかの症状を発現させて鎮静させる。そういう行き詰ったところを開放し、自分の言葉で自分を表現しやすくし、不安を鎮め高揚した精神状態を鎮静させる。

こういう処方なのではないかと考えており、ところを開く『抑肝散加陳皮半夏』と不安を鎮める『半夏厚朴湯』の組み合わせを多く処方している。

さらにこの両者は相性がよく、補中益気湯を使うほど疲れ切って気虚になっていない限り、比較的選択に気を遣わずに済む処方である。

治療においては、患者の話を傾聴し、共感することをおるべきものとしたうえで、身体的な注目点として『食い縛り』や『呼吸の浅さ』『いかり肩』などを見逃さなければポイントは外さないように実感している。特に『食い縛り』は自覚しにくい重要な証である。

コロナウイルスの影響や社会情勢から『胸脇苦満』を確認する触診ができず、漢方薬の使用に二の足を踏むご同輩も多いかと察するが、このころの不調を相談された際の治療手段に西洋医学的な薬物療法に偏らない漢方薬の治療をぜひお勧めしたい。日々の診療に何らかのヒントにしていただければ幸いである。

【参考文献】

1) 益田総子:「このころ」に劇的、漢方薬、同時代社、1999

知っておきたい 白虎加人参湯の基本と臨床のポイント

加島 雅之 先生 熊本赤十字病院 総合内科 部長

出典 傷寒論 金匱要略

白虎加人参湯の出典は、『傷寒論』『金匱要略』（いずれも張仲景・3世紀初頭頃）である。

効能又は効果

のどの渇きとほてりのあるもの

古典に見る白虎加人参湯

傷寒論

傷寒論には以下の条文が記されている。

- 桂枝湯を服用した後で、大量に発汗し、激しい口渇があり改善せず、脈が押し寄せるように強く打つ場合は、白虎加人参湯が治療する。
- 傷寒でもし嘔吐や下痢をした後で7~8日目で改善せず、熱が体内に停留し、体表も体内深部もともに熱があり、しばしば軽度の寒気がして、激しく口渇し、舌が乾燥して胸苦しく、数百mLの水を飲みたがる場合は、白虎加人参湯が治療する。
- 傷寒で高熱がなく、口が乾燥しのどが渇き、胸苦しく、背部がわずかに悪寒する場合は、白虎加人参湯が治療する。
- 傷寒で脈が軽く触れるだけで強く感じ、発熱し汗が出ない場合は、体表の病態が改善していない。白虎湯は投与してはいけない。口渇して水を欲しがり、体表の病態がない場合は、白虎加人参湯が治療する。
- もし口渇して水を飲みたがり、口や舌が乾燥している場合は、白虎加人参湯が治療する。

金匱要略

金匱要略には以下の条文が記されている。

- 太陽経に熱が当たったものを、日射病という。汗が出て悪寒して、体に熱を持ち、口渇する。白虎加人参湯が治療する。

- 口渇があり水を飲みたがり、口や舌が乾燥する場合、白虎加人参湯が治療する。

これらの条文から、白虎加人参湯は感染症や熱が存在することで口渇が生じているような、脱水状態を思わせる病態に用いられていたと考えられる。

百方口訣集(津田玄仙 1770年頃)

白虎加人参湯は白虎湯に人参を加味した処方である。白虎湯は、急性感染症の悪寒が消失し高熱が持続する稽留熱(陽明熱/気分熱)に適応があり、四大症状(大熱、大煩渴、大汗、脈洪大)を呈するものに用いる。

白虎湯の症状について『百方口訣集』では、脈長洪数、大熱、大汗、大煩滑、舌白苔が記されている。舌診については、白虎湯は舌白苔だが、厚く黄色くなれば大承気湯など大黃配合処方を使用するというように、舌診で鑑別を行うことが記されている。

外感病の捉え方と治療

急性感染症の捉え方(外感病)

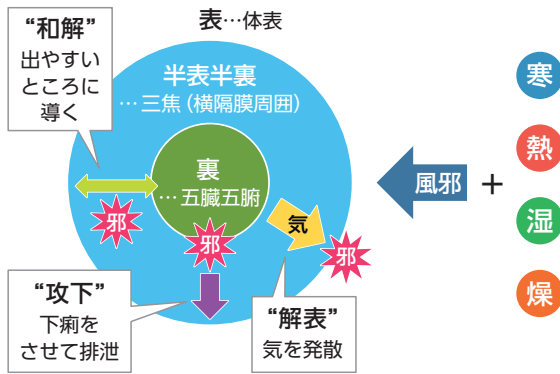
漢方では急性感染症を「外感病」と表現し、風邪と他の邪が侵襲することで現れる病態であると考えている。さらに、感染初期の体表面での病態を表証、邪の侵襲が徐々に進行すると半表半裏証、さらに深部に侵襲すると裏証とステージに分けて考える。各ステージの治療は、表証は気を発散させることで邪を除く“解表”、半表半裏証は邪を出すところに導く“和解”、裏証は下痢をさせて邪を排泄する“攻下”である(図1)。

外感病の二大病型 - 傷寒と温病 -

外感病には「傷寒」(風+寒)と「温病」(風+熱)の二大病型があり、さらに細かなステージ分類法がある。

傷寒の弁証は6つのステージ(太陽病・陽明病・少陽病・太陰病・少陰病・厥陰病)に分ける『六経弁証』で考える。白虎湯・白虎加人参湯は「陽明病」に用いる。すなわち、表証から裏証に移り、激しい発熱と寒気が消えて、消化器症

図1 急性感染症の捉え方(外感病)



- 風邪と他の邪が侵襲する病態。
- 表・半表半裏・裏でステージを考える。
- 表証は解表法、半表半裏証は和解法、裏証は邪実であれば攻下法、正虚が主体であれば補法を行う。
- 風+寒：傷寒
- 風+熱：温病
- 傷寒・温病のそれぞれでさらに細かいステージ分類法がある。

《現在の日本では》
邪の種類は論じない。また、感染症のステージングである表・半表半裏・裏を全ての疾患の部位表現に使用する場合がある。表は体表面、半表半裏は肺など、裏は腸管など。

状がない病態に用いると考えられている。

温病の弁証は4つのステージ(衛分証・気分証・営分証・血分証)に分ける『衛気営血弁証』で考える。白虎湯・白虎加人参湯は気分証に用いる。すなわち、熱邪が裏に入りさらに熱化した状態で激しい高熱、大量発汗、口渴の症状があるが、営分証や血分証に至っていない病態に用いる。

漢方における“熱”の分類 - 石膏が有効な熱 -

白虎加人参湯が熱を下げる主な成分は、構成生薬の石膏であると考えられている。

熱の由来による違いを考えると、「気の鬱滞・過剰による熱」「相火の暴走」「邪の性質：熱毒など」があるが、石膏が有効な熱は、気の鬱滞・過剰による熱である。

熱の領域による違いについては、漢方では熱を「気分の熱(気の領域の熱、急性の熱)」と「血分の熱(血に結び付く領域の熱、慢性化した熱)」と考える。色味についても皮膚や粘膜の色が鮮やかな赤味をさしているような場合は気分の熱、黒みがかかり慢性化したような色合いに変わってく

ると血分の熱と考える。石膏が有効な熱は気分の熱である。

また、熱が結びついている物による違いについて、湿と結びつくと「湿熱」、痰と結びつくと「熱痰」、瘀血と結びつくと「瘀熱」に分類する。

白虎加人参湯の病態(図2)

白虎加人参湯の主薬である石膏は、主に肺と胃で過剰に暴発している熱、あるいは皮膚のやや深層で気が停滞したために生じる熱を冷ます処方である。

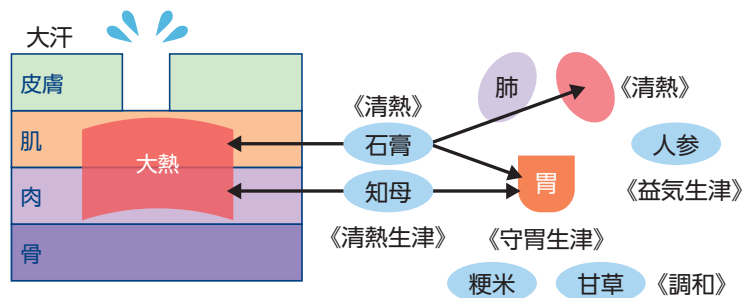
知母は、熱を取り除くだけでなく、津液を主に胃と筋肉で生み出すことができると考えられている。

石膏は消化器系の副作用が懸念されることから、粳米や甘草を加えることで石膏の副作用を抑え、さらに津液を生み出す。

人参が加味されることで気と津液を補い、より熱に伴う脱水の病態に適応する。

図2 白虎加人参湯

- 【組成】 石膏15、知母5、粳米8、甘草2、人参1.5
- 【効能】 清熱生津
- 【主治】 肺胃熱盛・熱厥(陽明気分熱)
- 【症状】 高熱、口渴、発汗、煩躁、脈洪



知っておきたい白虎加人参湯の基本と臨床のポイント

白虎加人参湯の類縁処方との鑑別

黄連解毒湯 (図3)

熱毒と湿邪が絡んだ病態で、血分にも影響を与えている状況に用いる処方である。血分の熱毒は、すなわち化膿性病変で暗い発赤、滲出物が軽度ある病態である。

皮膚の乾燥や組織の萎縮などの病態(血虚)が合併している場合は黄連解毒湯に四物湯を合わせた温清飲が適応となる。

越婢加朮湯 (図3)

白虎加人参湯と同様に石膏が配合されているが、越婢加朮湯は主に体表面に有効な組成であり、さらに浮腫の改善効果が期待できる処方である。

体表(皮膚・肌)で停滞した津液と、さらに停滞する気の熱化に風邪が絡んでいる病態に用いる。漢方では風が絡むと突然発症、癢痒感があると考えられることから、暑さで誘発され急に出現する蕁麻疹や、関節炎に伴い関節水腫と熱感があるような病態に応用できる。

消風散 (図3)

熱毒はあるがやや風の割合が強い病型に用いることから、強い痒み、化膿、鬱滞した気による明るい赤味、陰虚に伴って生じる組織の萎縮や乾燥などが適応となる。消風

散は湿疹性病変の総ての要素に対応することから、病変の中心がどこにあるかを見極めて、他の処方との併用も考える必要がある。また、夜間に増悪し発赤を伴う乾燥傾向のある慢性蕁麻疹にも応用できる。

白虎加人参湯の臨床応用

症例 (図4)

● 症例1 16歳 男性、主訴：高体温

8月上旬に屋外での激しい運動後の気分不良で前医に搬入された。熱中症の診断で入院点滴管理が行われたが、体温38℃前後が持続し、アセトアミノフェンを投与しても症状が5日間持続するため、何らかの感染症が疑われて紹介受診した。

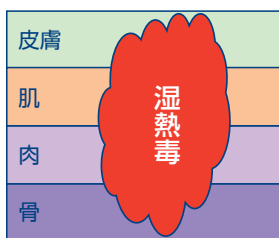
問診では、熱中症後の高体温期が持続していると考えられた。漢方的所見から暑熱の状況が持続していると弁証し、白虎加人参湯を処方した。受診した日の夜から解熱し、翌日には症状は消失した。

● 症例2 42歳 女性、主訴：発赤、癢痒

アトピー性皮膚炎で加療中の患者であり、ステロイド外用剤と荊芥連翹湯で症状は安定していた。しかし、仕事でのストレスがあり、過食・飲酒、痒みに対する搔破で症状

図3 白虎加人参湯の類縁処方との鑑別

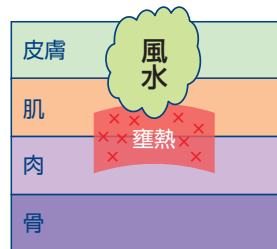
黄連解毒湯



熱毒>湿の全層での血分の病態
血分の熱毒：化膿性病変で、暗い発赤、滲出物は軽度あり

- 全層での血分の熱毒が中心の病態。
- つまり、深さに関わらず、強い化膿性病変と暗赤色の発赤。
- 皮膚の乾燥や組織の萎縮があれば、**温清飲**を使用。

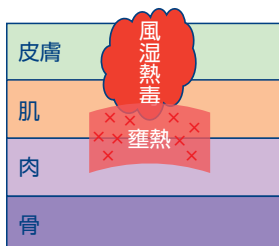
越婢加朮湯



水腫>壅熱>風が皮膚・筋肉に停滞
水腫：浮腫
壅熱：鬱滞した気の熱
風：突然発症、癢痒感

- 皮膚・肌の津液の停滞と圧迫され停滞した気の熱化に風邪も関与。
- つまり、浮腫(膨疹)と明るい発赤、突然発症・消退、癢痒感あり。

消風散



風>熱毒・壅熱>湿>陰虚が皮膚・肌に分布
風：痒み、突然発症・消失
熱毒：化膿
壅熱：鬱滞した気の熱、発赤は明るい
陰虚：乾燥、組織の萎縮

- 湿疹病変に広く対応。発赤・化膿、滲出成分、皮膚乾燥をみて加減が必要。
- 夜間に増悪し発赤を伴い乾燥傾向の皮膚に出現する慢性蕁麻疹。

が増悪した。

漢方的所見から気分と血分の両方に熱がある気血兩燔、また津液が消耗していると考え傷津と弁証した。荊芥連翹湯は血の領域の熱に対応するための温清飲をベースとした処方であることから、新たに生じた気の領域の熱と津液の消耗を改善するために白虎加人参湯を追加した。服用の翌日から赤味が引き、痒みも急速に改善した。

臨床報告

● 口渴

加齢に伴う唾液分泌量の低下による口渴や、ドライマウスに対する効果が報告されている。ただし、使用の際には粘膜が紅くなっていることがポイントであり、冷えて萎縮しているような場合は適さない。糖尿病に伴う口渴、薬剤性の口渴に対する効果も報告されているが、強く喉が渇いて実際に飲みたがる、熱感を伴うことが使用のポイントである。

熱中症に伴う口渴、ほてり感については、金匱要略の条文のとおりである。

● 皮膚疾患

アトピー性皮膚炎や酒皰様皮膚炎、蕁麻疹などの皮膚疾患に起因するほてり感にも用いられるが、急性期の明るい赤味を伴う場合が適応になる。さらに患者本人も熱感を伴って口渴がある、あるいは乾燥がみられるときに使用すると効果的である。

白虎加人参湯の要点(図5)

気分熱、すなわち明るい発赤、熱感(通常悪寒なし)で急性感染症もしくは皮膚や粘膜の病態の場合には明るい赤味が特徴である。

また、熱中症などで熱に伴って気や津液が消耗している、すなわち乾燥、脱水、倦怠感が混在している場合、気分の熱と気と津液の消耗がある場合で、特に最も重要なのは気分の熱と言われる状況である。

他の処方との鑑別については、**黄連解毒湯**は暗い発赤、化膿性病変、**温清飲**は暗い発赤、皮膚乾燥、組織の萎縮がポイントである。**消風散**は湿疹性病変の総ての要素に対応するが単独での効果は鈍いため、他の処方との組み合わせを考慮する。**越婢加朮湯**は体表の明るい発赤、浮腫があることがポイントである。

図4 症例

症例1 16歳 男性、主訴：高体温

【現病歴】 8月上旬、屋外での激しい運動を行った後で、気分不良で前医に搬入。熱中症の診断で入院点滴管理を行われた。しかし、入院後も体温38℃前後が持続し、アセトアミノフェンを投与しても解熱せず、症状が5日間持続するため紹介受診。

【既往歴】 特記なし

【漢方的所見】 体がほてる、口渴感あり、倦怠感あり。舌：舌質紅、舌苔薄白。脈：脈滑有力。

【弁証】 暑熱

【処方】 白虎加人参湯

【経過】 受診した日の夜から解熱し、翌日には症状は消失した。

症例2 42歳 女性、主訴：発赤、癢痒

【現病歴】 アトピー性皮膚炎で加療中。ステロイド外用剤と荊芥連翹湯で症状が安定していたが、仕事でのストレスがあり、過食・飲酒、痒みに対する搔破で症状増悪。

【既往歴】 月経困難症

【漢方的所見】 色素沈着があり乾燥している背景皮膚に鈍い発赤あり。搔破痕が四肢に多数あり、その周囲の明るい発赤あり。発赤部位の熱感あり。浸出液や浮腫は認めない。舌：舌質やや紅、舌苔やや黄様。脈：脈滑有力、按じてやや無力。

【弁証】 気血兩燔、傷津

【処方】 荊芥連翹湯に白虎加人参湯を追加

【経過】 服用の翌日から赤味が引き、痒みも急速に改善した。

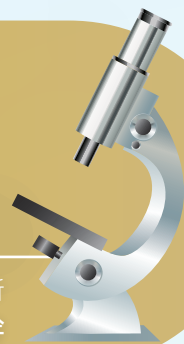
図5 白虎加人参湯の要点

- 気分熱：明るい発赤、熱感(通常悪寒なし)
- 傷気津：乾燥、脱水、倦怠感

≪他の処方との鑑別点≫

- 黄連解毒湯：暗い発赤、化膿性病変
- 温清飲：暗い発赤、皮膚乾燥
- 消風散：湿疹性病変の総ての要素に対応(単独では効果が鈍い)
- 越婢加朮湯：体表の明るい発赤、浮腫

脂質バランスの乱れによる 皮膚バリア機能低下に対する 十味敗毒湯の薬効評価



クラシエ株式会社 漢方研究所
菅原 美紗、青木 やよい、宮村 優里、張 群、道原 成和、千葉 殖幹

はじめに

皮膚は人体の最も外側の器官であり、さまざまな外部刺激から身体の恒常性を保つためのバリアとしての働きをもつ。皮膚バリア機能には、化学物質や感染物、熱、紫外線、乾燥などから身体を物理的に隔絶させる機能、抗菌物質や抗酸化物質、表皮免疫を使って有害物を無効化させる機能、油脂や保湿分子を使って水の蒸散を防ぎ乾燥から保護する機能などが知られている¹⁾。これらの機能は相互に関連し、いずれかの機能が失調すると他の機能にも影響を及ぼし、皮膚機能が低下する可能性がある¹⁾。皮膚バリアの破綻は、乾燥肌や慢性皮膚炎、尋常性痤瘡などを含む様々な皮膚疾患において、発症及び病態悪化の原因になりうると報告されている^{1, 2)}。特に、尋常性痤瘡においては、皮膚バリア機能の低下に伴い過角化が頻繁に起こり、面皰が形成される³⁾ことから、その発症を繰り返す要因となると考えられる。

皮膚バリアの機能は、食事や運動、睡眠などの生活習慣や精神状態にも影響を受けると報告されている。食生活と肌の状態に関する報告では、例えば、ビタミンCは皮膚や結合組織のコラーゲン合成に必須の補酵素であり、不足すると皮膚の乾燥や皮下出血などの症状が報告されている^{4, 5)}。亜鉛は皮膚代謝機能に関与するため、不足すると皮膚炎の原因となる⁶⁾。また脂質においては、摂取するn-3系脂肪酸とn-6系脂肪酸の比率n-6/n-3が高いと、肌の乾燥を引き起こす経皮水分蒸散量(TEWL)が増大する傾向にあり、バリア機能を果たす皮膚構造のうち、最も外側に位置する角質層の物理的な隔絶機構や保湿因子、皮脂の維持機能低下が示唆されている⁷⁾。これらの報告から、食事の栄養バランスの維持は、皮膚バリア機能を維持するうえで重要な要素であることがわかる。

十味敗毒湯は柴胡、桔梗、川芎、茯苓、防風、甘草、生姜、荊芥、独活、桜皮の十種の生薬で構成される漢方薬であり、華岡青洲が荊防敗毒散(『万病回春』)の加減方として

考案した⁸⁾。十味敗毒湯は化膿性皮膚疾患や急性皮膚疾患の初期、じんましん、急性湿疹、水虫の効能・効果をもつ医療用漢方エキス製剤として、尋常性痤瘡をはじめとする化膿性皮膚疾患やアトピー性皮膚炎など、皮膚バリア機能の低下を伴う皮膚疾患の治療に用いられている^{9, 10)}。

以前、われわれは紫外線曝露に伴う皮膚バリア機能の低下に対する十味敗毒湯の効果を報告していた¹¹⁾。今回われわれは、栄養バランスの乱れ、特に飼料中に含まれる脂肪酸のn-6/n-3比率が高い高脂肪食を負荷したモデルで、TEWLが増大するとの報告¹²⁾に着目し、このような脂質バランスの乱れが引き起こす皮膚バリアの低下に対する十味敗毒湯の効果について検討したため報告する。

試験方法

<モデル作製>

6週齢の雄性Hos:HR-1マウスを株式会社星野試験動物飼育所より40匹購入し、1週間順化飼育の後に実験に供した。

群分けは、マウス背部の経皮水分蒸散量(TEWL)の平均が群間で同程度となるように行った:普通食(Normal)群、高脂肪食(HFD群)、高脂肪食+十味敗毒湯(lot.No.62Q)600mg/kg投与(JHT600)群、高脂肪食+十味敗毒湯1200mg/kg投与(JHT1200)群、高脂肪食+十味敗毒湯1800mg/kg投与(JHT1800)群。Day 0より、陰性対照としてのNormal群にはCE-2飼料(日本クレア株式会社)を、他の群にはHFD-60飼料(オリエンタル酵母工業株式会社)を3週間与え、Day 7より、JHT600群及びJHT1200群、JHT1800群には十味敗毒湯エキスを、Normal群及びHFD群には同量の蒸留水を1日1回、週に6回の頻度で2週間経口投与した。Day 19に背中でのTEWL測定とテープストリッピング処理を行い、Day 21に再度TEWLを測定した。マウスは1匹ずつ床敷ケージで飼育し、飼育期間中は自由摂食・飲水とし、室温 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、8:00点灯、20:00消灯の12時間サイクルで飼育した。

<TEWL測定方法>

2.0%イソフルラン麻酔下でマウス背部のTEWLをTewameter TM HEX(Courage+Khazaka)を用いて測定した。

<テープストリッピング処理>

2.0%イソフルラン麻酔下でマウス背部のTEWLを測定した後に3Mスコッチ 超透明テープS(スリーエムジャパン株式会社)をマウス背部に貼り、直ちに剥がした。この操作を二回行い、直後に再度TEWLを測定した。

<リアルタイムPCR>

Day 21にマウス背部より採取した皮膚組織よりRNAを抽出し、Keratin 10、GAPDH(Keratin 10 Forward primer 5'-CGACCAATCATCTAAAGGACCAAG-3'、Reverse primer 5'-GCCCCGTATGAAGAGACTCTTCTA-3'、GAPDH Forward primer 5'-ATTCAACGGCACAGTCAAGG-3'、Reverse primer 5'-TCACCCATTTGATGTTAGTGG-3')の遺伝子発現量を測定し、ddCt法によって解析した。

<統計学的解析>

データは平均値±標準誤差で示した。各群の有意差検定にはStatcel 3を用い、Dunnnett法により危険率が5%未満($p<0.05$)の場合を有意差ありと判定した。

試験結果

飼料中の脂肪酸比率n-6/n-3が高い高脂肪食を継続的に摂取した個体の皮膚への、物理的外部刺激に対する傷害レベルを評価するため、Day 19において、マウス背部にテープストリッピング処理を行い、皮膚バリア機能の指標として用いられるTEWLで評価した。

その結果、テープストリッピング処理によりTEWLは、Normal群と比較してHFD群では有意に増大した(図1A)一方で、JHT600群及びJHT1200群では、HFD群と比較してTEWLの増大が有意に抑制された。また、Day 21に再度TEWLを測定したところ、Normal群と比較してHFD群では有意に値が増大し、JHT600群及びJHT1200群ではその増大の有意な抑制が、同様に確認され、Normal群と同程度となった(図1B)。

さらに、皮膚バリア機能に関与する分子として知られる、Keratin 10の挙動を、Day 21に採取した皮膚中の発現量で評価したところ、Normal群と比較してHFD群で減少傾向を示したが、JHT600群では有意な改善を認めた(図2：次頁参照)。

考察とまとめ

本研究では、飼料中の脂肪酸比率n-6/n-3が高い高脂肪食を負荷したマウスの皮膚のバリア状態に対する十味敗毒湯の効果について、テープストリッピング処理を用いて

図1 十味敗毒湯の経皮水分蒸散量に及ぼす効果

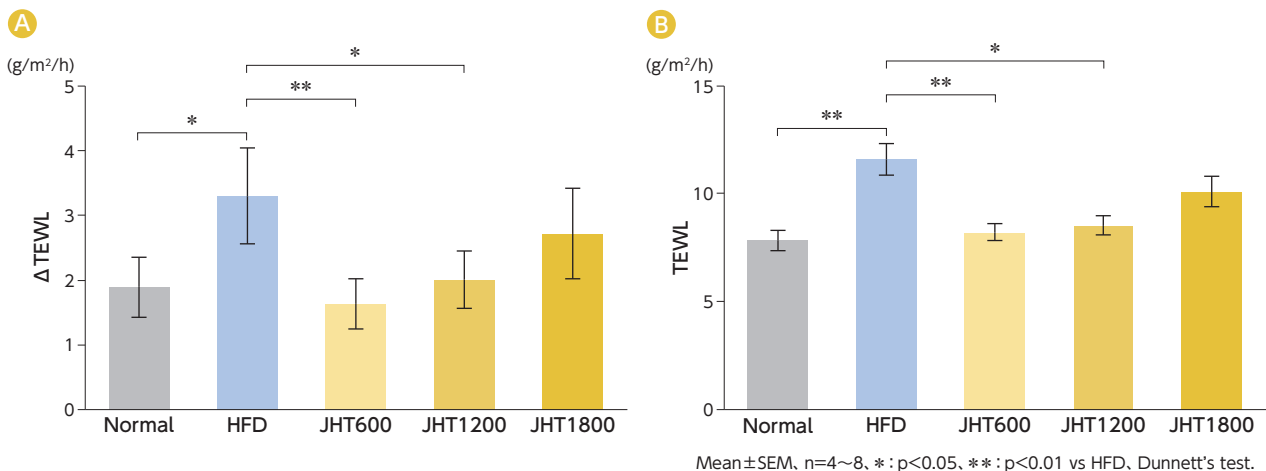
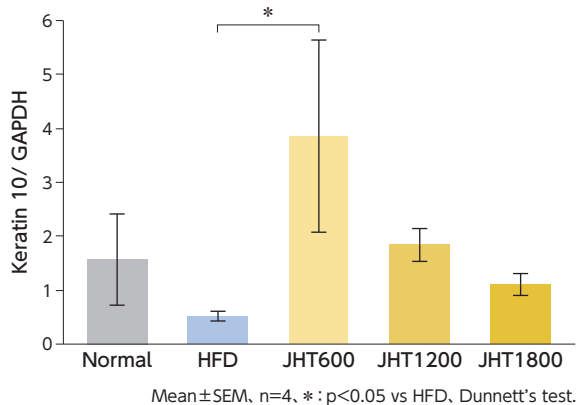


図2 十味敗毒湯のKeratin 10に及ぼす効果



検討した。テープストリッピングは角質層の表層を剥離することで皮膚バリア機能を低下させることが知られており¹²⁾、テープストリッピング処理を施した後にTEWLは増大する。今回の試験では、Normal群よりもHFD群のほうがテープストリッピング処理前後のTEWLの増大幅が大きかったことから、高脂肪食を継続的に摂取すると、脆弱な皮膚となり、外部刺激によって容易に皮膚バリアが破綻する可能性が示唆された。一方で、このモデルに十味敗毒湯を投与すると、テープストリッピング処理によるTEWLの増大幅が小さくなったため、脂質バランスの乱れに左右されず皮膚バリアを強固に維持する作用が考えられた。さらにDay 21では、テープストリッピング処理によって上昇したTEWLがNormal群と同程度まで回復したことから、皮膚バリアの損傷を修復する作用も持っている可能性が示唆された。

皮膚バリア機能は、角化や細胞間接着分子、皮脂膜など、様々な因子が関与し維持される。先行研究より、普通食のマウスと比較して、高脂肪食を負荷したマウスの皮膚では、各表皮層の角化細胞の分化マーカーとして知られているケラチン類(Keratin 5、Keratin 10、Keratin 14)の発現低下が報告されていた¹³⁾。成熟角化細胞は、基底層に存在しKeratin 5/14を発現する増殖基底細胞の一部が分化し、有棘層に移動し、Keratin 1/10を発現する有棘細胞/顆粒細胞に分化した後に、脱核して生成される¹⁴⁾。今回の試験においては、高脂肪食負荷マウスでKeratin 10の発現が低下傾向にあったが、十味敗毒湯によりその低下が有意に抑制された。このことから、十味敗毒湯は高脂肪食による角化細胞の分化の乱れを正常化することで、皮膚バリアの維持や修復に寄与したと考えられる。Keratin 10欠損マウスにおいては、テープストリッピング処理後の皮膚バリア機能修復能力の低下が報告されており、角質層内で水分保持能を担うセラミドの比率が角質層の脂質総量に対して減少すること、さらに角質細胞の周辺帯タンパク質と細胞間脂質とを架橋することで強固な皮膚バリアを維持する角層細胞脂質エンベロップ量が減少することも報告されており、これらが皮膚バリア機能低下の要因として考えられる¹⁵⁾。高脂肪食マウスの皮膚ではKeratin 10が低下し、十味敗毒湯がその低下を抑制していることから、十味敗毒湯がKeratin 10の回復を通して角質層脂質総量に対するセラミドの比率や角層細胞脂質エンベロップ量の改善にも関わっている可能性が示唆された。今後、これらを視野に入れた十味敗毒湯の皮膚バリア機能に対する詳細なメカニズムを明らかにしていく予定である。

【参考文献】

- Seung Hun Lee, Se Kyoo Jeong, Sung Ku Ahn: An Update of the Defensive Barrier Function of Skin. *Yonsei Medical Journal*. 47 (3): 293-306, 2006
- Milbrey A. Parke, Ariadna Perez-Sanchez, Dina H. Zamil, and Rajani Kattacorresponding: Diet and Skin Barrier: The Role of Dietary Interventions on Skin Barrier Function. *Dermatol Pract Concept*. 11 (1): e2021132, 2021
- 竹之内薫子, 山本綾子: 尋常性痤瘡における角層のwater-barrier functionと脂質組成の検討. *日本皮膚科学会誌*. 104: 973-977, 1994
- 石神昭人: 災害時におけるビタミンCの不足と摂取の必要性. *ビタミン*. 85: 400-404, 2011
- 大塚 恵, 荒川信彦.: (2) コラーゲン生合成におけるビタミンCの役割. *ビタミン*. 73: 99-101, 1999
- 一般社団法人 日本臨床栄養学会: 亜鉛欠乏症の診療指針 2018. <http://www.jscn.gr.jp/pdf/aen2018.pdf>
- 高岡素子, 宮崎博隆, 別所京子, 松本 剛, 佐々木 愛: 食生活が肌の状態に及ぼす影響. *日本食生活学会誌*. 19: 44-49, 2008
- 一般社団法人 日本東洋医学会 漢方医学書籍編集委員会: 漢方医学大全. 423, 株式会社静風社, 2022, ISBN: 978-4-9911263-5-2
- 野本真由美: 難治な尋常性痤瘡に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果—短期間高用量投与について—. *西日本皮膚科*. 77: 265-269, 2015
- 高橋邦明: 皮膚疾患の漢方治療総論—中医学的理論を基礎として—. *皮膚*. 39: 1-23, 1997
- Kenta Murata, Manami Oyama, Misaki Ogata, Nina Fujita, Ryuji Takahashi: Oral administration of Jumihaidokuto inhibits UVB-induced skin damage and prostaglandin E2 production in HR-1 hairless mice. *J Nat Med.*, 75: 142-155, 2021.
- Wood L.C., Emami S., Calhoun C., Brown B.E., Elias P.M., Feingold K.R.: Barrier disruption stimulates interleukin-1 alpha expression and release from a preformed pool in murine epidermis. *Arch. Dermatol.Res.* 106: 397-403, 1996
- M Aoki, T Murase: Obesity-associated insulin resistance adversely affects skin function. *PLoS One.*, 14(10): e0223528, 2019
- 石塚洋典: 皮膚バリア形成とバリア不全が関与する皮膚疾患. *Jpn. J. Clin. Immunol.*, 40: 416-427, 2017
- Jensen JM, Schütze S, Neumann C, Proksch E: Impaired cutaneous permeability barrier function, skin hydration, and sphingomyelinase activity in keratin 10 deficient mice. *J Invest Dermatol.*, 115: 708-713, 2000