



# 6月の憂鬱 苓桂朮甘湯と細胞内浮腫

石塚医院(近江八幡市) 院長 石塚 義之

## はじめに

「WE」に連載していました「Kampo 生命科学の森」を、「phil 漢方」で約1年ぶりに再開します。「WE」ではかぜ症候群など急性疾患が中心でしたが、「phil 漢方」では慢性疾患にも幅広く挑戦していきたいと考えています。そのなかには「こころ」や「脳神経」の領域など、現代医学でも未解決な問題が多く含まれます。そのためどうしても「仮説」や「仮定」の話が多くなることから、今回からタイトルを「Kampo 生命科学の森 if」とマイナー・チェンジし、気持ちも新たに再スタートすることにしました。

## 梅雨入り後にめまいが悪化

さて、6月9日は当院にとって5回目の開院記念日。医院の周囲にも立葵の花がようやくひとつひとつ可憐な花をつけ始めました。不思議なことに、毎年この頃になると、「だるい」「ふらつく」「動悸がする」といった患者さんが目立つようになります。

Jさんは33歳の病院勤務の看護師さん。昨秋より「冷え症」と「めまい(回転性ではなく浮遊感をともなう)」に対し、他医で加味逍遙散合五苓散を処方され調子はよかったです。梅雨入り後にめまいが悪化し、さらに午前中のだるさも自覚するようになったため、当院を受診されました。

舌質は胖軟で暗淡紅色。舌辺縁に歯痕を、舌裏に

細絡を認めます。舌苔は薄白色でやや湿。関脈は左右とも弦弱、尺脈は左右とも沈弱。腹力はやや弱く、両側に胸脇苦満を、臍傍と鼠径部に圧痛を中等度認めました。口の乾きはありませんが、食欲もいまひとつと言います。加味逍遙散合苓桂朮甘湯に転方したところ、自覚症状は速やかに消失しました。本症例は肝鬱血虚・肝脾不調に痰飲(水毒)が加わったものと診断しましたが、何故五苓散ではなく苓桂朮甘湯が有効であったのでしょうか。

## 利水作用を生理学的に考える

細胞が生存し活動していくためには細胞容積を一定に保つことが必要です。細胞内外には水のほかに様々な物質が存在し、動的平衡状態を維持しています。細胞膜を境界として、細胞の内と外に膜透過性カチオン  $C^+$ (細胞内を  $[C^+]_i$ 、細胞外を  $[C^+]_o$ ) とアニオノン  $A^-$ (細胞内を  $[A^-]_i$ 、細胞外を  $[A^-]_o$ ) が存在すると、一定の膜電位差(ドナン電位)が形成されます。

$$\frac{RT}{F} \ln \frac{[C^+]_o}{[C^+]_i} = \frac{RT}{F} \ln \frac{[A^-]_i}{[A^-]_o}$$

$$[C^+]_i \times [A^-]_i = [C^+]_o \times [A^-]_o \quad (1)$$

一方、細胞内にはタンパクやDNAなど膜を透過できない多価アニオノン  $X^{n-}$  が多数含まれており、細胞内液における電気的中性則より、

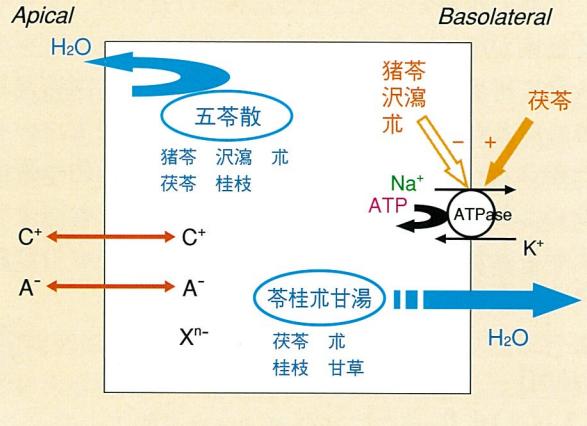
$$[C^+]_i = [A^-]_i + n[X^{n-}]_i \quad (2)$$

また細胞外液における電気的中性則より、

$$[C^+]_o = [A^-]_o \quad (3)$$

(1)(2)(3)より、 $[C^+]_i + [A^-]_i > [C^+]_o + [A^-]_o$  となり(実際の証明は文末に掲載)、細胞内には定

図1 ポンプ・リーク説と利水剤

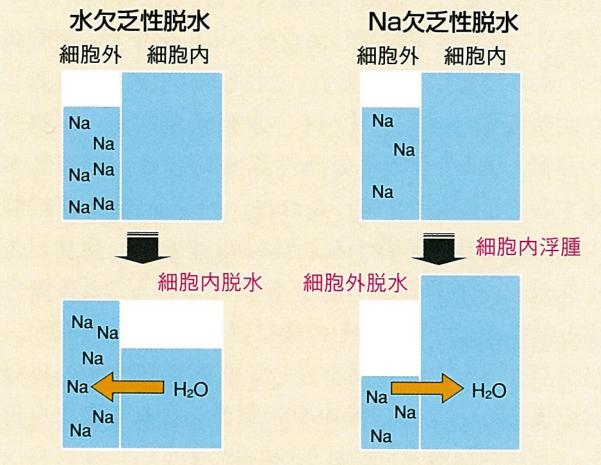


常に浸透圧負荷がかかり、細胞は常に膨張するストレスに曝されます。そのため、 $\text{Na}^+$ を細胞外へ排出する $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 排出ポンプが必要となります<sup>1)</sup>。 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 排出ポンプを稼動するには、ATPがATPaseにより分解されなければなりません。実は、この $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPaseを、利水剤のうち朮・猪苓・沢瀉は阻害しますが<sup>2)</sup>、茯苓のみが活性化させるのです<sup>3)</sup>(図1)。

### 細胞内浮腫発生のメカニズム

梅雨に入ると気温も湿度も上昇し発汗量が増えます。発汗により体液量や $\text{Na}$ 量が低下すると、生体は、交感神経系やバゾプレッシン系、レニン・アルドステロン系を介し、腎尿細管や汗腺導管からの水と $\text{Na}$ の再吸収を亢進させ、体液・電解質のバランスを維持しようとします。しかし、本症例のように肝血虚や脾氣虚があるとこれらの代償機構が十分に作動せず、さらに経口摂取量や消化吸收能も低下することにより、次第に $\text{Na}$ 欠乏性脱水に類似した病態に陥ります。 $\text{Na}$ 欠乏性脱水では、細胞外液の $\text{Na}^+$ 濃度の低下にともない血漿浸透圧は低くなり、水は細胞外から細胞内へ移動し細胞内浮腫を引き起こします(図2)。細胞が膨張すると、細胞は細胞内の浸透圧性物質を減らすべく、糖やアミノ酸などの栄養素の取り込みを制限し、細胞内でも解糖系を抑制しグリコーゲンの合成を亢進させるため<sup>4)</sup>、ATPの産生は低下します。その結果、 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 排出ポンプの機能はさらに抑制され、ますます細胞内に水が貯留するという悪循環に陥ります。

図2 脱水時の浸透圧による水の移動



### 苓桂朮甘湯と五苓散

苓桂朮甘湯は茯苓6・朮3・桂枝4・甘草2からなり、 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPaseを活性化させる茯苓が、 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPaseを阻害する朮に比べ2倍多く含まれています。茯苓は $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 排出ポンプ機能を回復させ、細胞内の余剰な水分を細胞外へ能動的にくみ出し、ひいては血管内脱水も改善させ循環動態を安定させます。また、甘草は汗腺分泌細胞内の $\text{Ca}^{2+}$ 濃度を低下させ、またカリウムチャネルの活性化を介し膜電位を過分極させることにより、発汗を抑制する可能性があります。さらに、桂枝は副腎髓質からカテコラミンの分泌を刺激することが報告されており<sup>5)</sup>、低下した交感神経系を賦活化させるのに有効です。

山本巖<sup>6)</sup>が指摘しているように、本タイプの患者さんは一般的にやせ型で顔色が少し悪く冷え症で、起床時から午前中に倦怠感を訴える傾向にあります。急に立ち上がると起立性低血圧によりふらつきや眼前暗黒感(「起則頭眩」傷寒論)を認め、引き続いてこの低下した脳血流量を代償しようとして反射的に心悸亢進を自覚します。また、皮膚の末梢血管が拡張する運動や入浴にも注意が必要です。逆に、随伴する頭痛(後頭部)や頸部の凝りも横になると軽快します。また、冷え症でありながら、夏より冬の方が体調はよくなります。やはり、苓桂朮甘湯が適応する患者は、 $\text{Na}$ ・水欠乏に対する交感神経系による調節機能が低下していることが窺えます。

一方、五苓散は、猪苓3・沢瀉5・朮3・茯苓3・桂枝2からなり、 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPase阻害作用を有する生薬を多く含むため、 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ 排出ポンプは抑制

され、それに伴い細胞内への水・ $\text{Na}^+$ の移動も抑制されます。また、磯濱<sup>7)</sup>の報告では、朮・猪苓はアキアポリンの活性を阻害し、水チャネルを介する細胞内への水の移動も抑制します。これらのことから、亢進した血漿浸透圧を補正すべく、水が細胞内から細胞外へ移動しようとする水欠乏性脱水時には、五苓散が適することになります。これは、一見五苓散が細胞内脱水を助長し矛盾するようにみえますが、生体は必ず亢進した血漿浸透圧を正常に近づけることを優先するのです。そして、その後に浸透圧中枢を刺激し、バゾプレッシンの分泌を介して尿細管での水の再吸収を促進し、また口渴中枢の刺激を介して飲水を促し、不足した水分を補おうとするのです。

水欠乏性脱水とNa欠乏性脱水時の細胞内外の体液量や浸透圧の変化を表にまとめておきます。「口渴」の強い水欠乏性脱水患者に比べ、Na欠乏性脱水患者では、「口渴」を訴えることが少ない反面、循環動態は不安定になります。急性期の治療としてNaCl濃度の高い輸液が選択されるように、Jさんのようなタイプの患者さんは、水分のみならず十分なNaClの補給も必要となります。驚くことに、張仲景はすでに傷寒論のなかで「汗出而渴者、五苓散主之。不渴者、茯苓甘草湯(茯苓、桂枝、甘草、生姜)主之。」と明言し、「水欠乏性脱水(細胞内脱水)」と「Na欠乏性脱水(細胞内浮腫)」の二つの病態を見事に鑑別しています。また、多くの漢方方剤に茯苓と朮が組み合わせて入れてあるのも、様々な病的状態において「 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ ポンプを介して細胞内外の体液バランスを維持し細胞容積を一定に保つため」と考えれば、容易に理解できます。

表 水欠乏性脱水とNa欠乏性脱水の病態と治療

水欠乏性脱水		Na欠乏性脱水
細胞内脱水		細胞外脱水
高浸透圧		循環不全
口渴	強	弱・無
血圧	正常	低下
脈拍	正常	頻脈
輸液	3・4号液	生食・1号液
漢方	五苓散	茯苓甘草湯 苓桂朮甘湯

## 梅雨があけて・・・

立葵の花がてっぺんまで花をつけ終わり、ようやく梅雨が明けたころ、Jさんがアイスクリームを手土産に再来されました。すっかり「めまい」や「だるさ」はとれ、三交代の勤務もバリバリこなしているとのこと。「暑くともからだを冷やす飲食物は避けないとねえ。そして、梅干しはかかさずにね。」とアドバイスしながら、二人でおいしくアイスをいただきました。

### 【証明】

(1)(3)より

$$[\text{C}^+]_i \times [\text{A}^-]_i = [\text{C}^+]_o \times [\text{A}^-]_o \\ [\text{C}^+]_i [\text{A}^-]_i = [\text{A}^-]_o^2 \quad (4)$$

$$(2) \text{より } [\text{C}^+]_i = [\text{A}^-]_i + n[\text{X}^{n-}]_i > [\text{A}^-]_i \quad (5)$$

(1)(3)(4)(5)より

$$\begin{aligned} & ([\text{C}^+]_i + [\text{A}^-]_i)^2 - ([\text{C}^+]_o + [\text{A}^-]_o)^2 \\ &= ([\text{C}^+]_i + [\text{A}^-]_i)^2 - (2[\text{A}^-]_o)^2 \\ &= [\text{C}^+]_i^2 + 2[\text{C}^+]_i [\text{A}^-]_i + [\text{A}^-]_i^2 - 4[\text{A}^-]_o^2 \\ &= [\text{C}^+]_i^2 + 2[\text{C}^+]_i [\text{A}^-]_i + [\text{A}^-]_i^2 - 4[\text{C}^+]_i [\text{A}^-]_i \\ &= [\text{C}^+]_i^2 - 2[\text{C}^+]_i [\text{A}^-]_i + [\text{A}^-]_i^2 \\ &= ([\text{C}^+]_i - [\text{A}^-]_i)^2 > 0 \end{aligned}$$

### 参考文献

- 1) Macknight ADC, Leaf A. Regulation of cellular volume. Physiol Rev 57: 510, 1977.
- 2) Satoh K, Yasuda I, et.al. The effects of crude drugs using diuretic on horse kidney ( $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ )-adenosine triphosphatase. YAKUGAKU ZASSHI 111: 138, 1991.
- 3) 原 真理子、井上紳太郎 茯苓のNa-K ATPase活性増強作用 日本薬学会第119年会 講演要旨集 2: 113, 1991.
- 4) Lang F, et.al. Functional significance of cell volume regulatory mechanisms. Physiol Rev 78: 247, 1998.
- 5) Harada M, et. al. Pharmacological studies on Chinese cinnamon. V. catecholamine releasing effect of cinnamaldehyde in dogs. J Pharm Dyn 5: 539, 1982.
- 6) 山本 巍 東医雑録(1)：苓桂朮甘湯に就いて(1). 増原書店 p 690, 1980.
- 7) 磯濱洋一郎 利水剤“五苓散”的作用メカニズム. 漢方医学 29: 213, 2005.