

phil漢方

No.36



特別対談：
遷延性咳嗽の治療
—麦門冬湯、神秘湯、柴朴湯を中心に—

■ 特別対談 3

遷延性咳嗽の治療 — 麦門冬湯、神秘湯、柴朴湯を中心に —

獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 教授 相良 博典
鹿島労災病院 副院長 メンタルヘルス・和漢診療センター長 伊藤 隆

■ 処方紹介・臨床のポイント 8

神秘湯

新宿海上ビル診療所 室賀 一宏
日本TCM研究所 安井 廣迪

■ くすりの散歩道 10

甘草 — 漢方を代表する生薬、その尽きせぬ可能性 —

千葉大学 名誉教授 山崎 幹夫

■ 私の一処方 12

著効例からみた柴苓湯の長期投与での可能性

成田赤十字病院 眼科 横内 裕敬

小青竜湯+五虎湯と西洋薬併用による喘息発作治療

武田クリニック 院長 武田 恒弘

パクリタキセル・プラチナ系抗がん剤誘発末梢神経障害に対する 甘草湯・倍量六味丸同時併用療法

医療法人朋愛会 サンタマリア病院 院長 田中 哲二

インフルエンザに対する漢方薬単独治療の諸経験

医療法人社団寛順会 土佐クリニック 院長 土佐 寛順

月経前症候群の精神症状に対する漢方治療

宇津野レディースクリニック 院長 宇津野 栄

気管支喘息とアレルギー性鼻炎の治療における神秘湯と西洋薬の併用の可能性 — ストレス社会に “One Airway, One Disease” の概念で喘息を多面的にコントロールする —

医療法人社団蓮誓会 レン・ファミリークリニック 副院長 前田 修司

■ 当院における漢方診療の実際 24

外科領域に、漢方という選択肢を

医療法人ヘブロン会 大宮中央総合病院 副院長・外科診療科部長 曾山 鋼一

■ TOPICS 26

柴苓湯の多嚢胞性卵巣症候群に対する作用機序の検討

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 道原 成和 範本 文哲
医薬グループ 出口 さやか

■ ESSAY 漢方BREAK 29

延辺当帰栽培化を振り返って

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 土田 貴志

■ まずは使ってみよう漢方薬 30

気管支炎

島根県斐川中央クリニック 院長 下手 公一

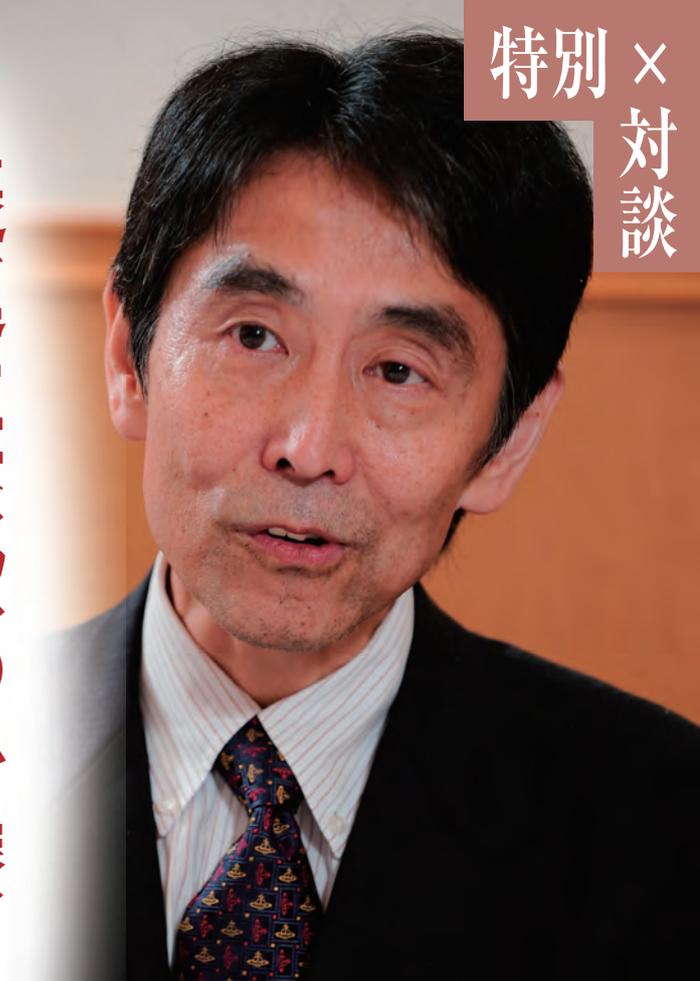


獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 教授

相良 博典 先生

— 麦門冬湯、神秘湯、柴朴湯を中心に —

遷延性咳嗽の治療

鹿島労災病院 副院長
メンタルヘルス・和漢診療センター長

伊藤 隆 先生

咳は日常臨床で患者さんが訴える症状のなかでも頻度が高い症状である。多くはかぜ症候群を契機にして発症するが、遷延・慢性化することも少なくなく、副鼻腔炎や副鼻腔気管支症候群を除いて抗菌薬による治療は無効である。そこで今回は、咳の鑑別診断から遷延性咳嗽の治療、さらには漢方薬のエビデンスについて、獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科教授の相良先生をお迎えし、鹿島労災病院の伊藤先生と対談していただいた。

漢方薬との出会い

伊藤 咳は一般診療科において頻度の大変高い主訴の一つです。咳症状は多くの場合、かぜ症候群を契機として発症しますが、かぜの治療後に遷延化することも稀ではありません。そこで今回は、呼吸器内科がご専門の相良先生をお迎えし、咳の鑑別診断から治療方法について、漢方を中心として対談したいと思います。

相良先生はどのようなきっかけで漢方薬を使用さ

れるようになったのでしょうか。

相良 私は呼吸器内科医として、主に気管支喘息、COPDについて基礎から臨床まで一連の研究をしています。気管支喘息の病態は解明が進み、今では気道の慢性アレルギー性炎症がその基本的病態と捉えられ、好酸球の増多および活性好酸球の過活動、またマスト細胞とTh2細胞の相互作用による気道のリモデリングが重症化の原因と考えられています。それに伴い、気管支喘息の治療は炎症とリモデリングの抑制が基本になり、多くの有用な薬剤が開発されるようになってきました。

しかし、私が研究を始めた頃は現在のように抗炎



1981年 千葉大学医学部 卒業
 1986年 国立療養所千葉東病院 呼吸器内科
 1993年 富山県立中央病院 和漢診療科 医長
 1995年 富山医科薬科大学医学部 和漢診療学講座 助教授
 1999年 同大学 和漢薬研究所 漢方診断学部門 客員教授
 2001年 鹿島労災病院 メンタルヘルス・和漢診療センター長
 2009年 同院 副院長

症薬の種類も多くはなく、経口ステロイド薬に頼らざるを得ない患者さんも多く、それ以外に使用するべき適切な薬剤がありませんでした。そのような時に、私の恩師である牧野荘平先生（現・獨協医科大学名誉教授）から柴朴湯の使用を勧められたのが、漢方を始めたきっかけです。勧めを受け難治性の気管支喘息患者さんに柴朴湯を投与したところ、症状の改善とステロイド薬の減量効果、また好酸球の減少を認めました。この経験から、漢方薬を西洋薬にうまく併用すれば従来コントロールがしにくかった難治性の気管支喘息でもコントロール可能になるのでは、と考え、漢方に興味を持つようになりました。

大切な咳の鑑別診断

伊藤 相良先生と漢方の出会いに牧野先生からのお勧めがあったとは知りませんでした。ところで、気管支喘息をはじめとした咳には、漢方薬では麦門冬湯がよく使用されていますが、咳の種類によってはより適切な漢方薬の選択も必要になると思います。そこでまず、咳の鑑別診断についてお話いただけますでしょうか。

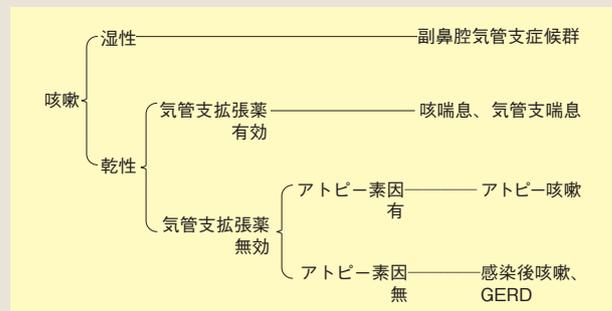
相良 冒頭にお話されましたように咳は大変頻繁に

みられる症状ですが、実際にはその病態は複雑で、鑑別診断も決して容易ではありません。しかしながら、わが国では咳を止める目的で中枢性の鎮咳薬が安易に使用される傾向があり、結果としてかえって咳が遷延・慢性化することが少なくありません。このようなことから咳の鑑別診断は非常に重要です。

われわれの鑑別の進め方は、まず咳が湿性か乾性かを判断します。湿性であれば、副鼻腔気管支症候群の可能性を考え、マクロライド系抗生剤による治療を行います。

一方、乾性の場合は、気管支拡張薬の効果から気道の可逆性を判断します。気管支拡張薬が効果的であれば、咳喘息を含め気道の炎症が原因である気管支喘息の可能性が高くなります。しかし、気管支拡張薬が効果的でない場合には、さらに好酸球や血中のIgEを測定しアトピー素因の有無を検討し、アトピー素因があればアトピー咳嗽を考えます。ところが実際には、気管支拡張薬が効果なくかつアトピー素因もないというケースもあり、この場合は感染後咳嗽や胃食道逆流症（GERD）などが疑われます（**図1**）。GERDの場合には当然プロトンポンプインヒビターが適応となりますが、乾性咳嗽では漢方薬が非常に効果的な病態がいくつかあります。

図1 咳嗽の鑑別診断



麦門冬湯の多彩な作用

伊藤 それでは乾性咳嗽について詳しく話を進めたいと思います。乾性咳嗽には麦門冬湯がよく使用されていますが、麦門冬湯についてはどの程度エビデンスが明らかにされているのでしょうか。

相良 動物実験では、気道炎症の抑制作用が認められています。その機序としては、気道上皮で好酸球を呼び寄せ咳誘発作用のある神経ペプチドを代謝するニュートラルエンドペプチダーゼ（NEP）活性への麦門冬湯の関与があります。気道炎症モデル動物を用いた実験で、麦門冬湯の投与によって残存上皮でNEP活性が賦活化され神経ペプチドを相対的に

減少させることが確かめられており、このことから鎮咳作用が発揮されると考えられています。さらに麦門冬湯は、間接的な気管支拡張作用を有するほか、気道クリアランスに関する多彩な作用を通じて気管支喘息の症状改善に働いていると考えられています。

このようなことから、気管支喘息の患者さんを含め咳のコントロールが必要な場合には私も麦門冬湯をよく使用しています。臨床的なエビデンスもいくつか報告されており、たとえば咳感受性が亢進している気管支喘息患者さんを対象に麦門冬湯を投与した試験では、麦門冬湯投与によって血中好酸球、喀痰中好酸球が減少、さらに好酸球から放出されるタンパクの1つであるEosinophil Cationic Protein (ECP)も減少することが報告されています(図2)。これらの事実は、咳感受性が亢進している患者さんでは、麦門冬湯は咳感受性を抑制し、同時に気道の炎症も抑制していることを示します。

伊藤 麦門冬湯については多彩な作用があることが基礎的にも臨床的にも明らかにされていることがよくわかり、乾性咳嗽に麦門冬湯が多く使用されている理由が納得できました。

ところで吸入ステロイド薬を使用しますと副作用として嗄声が見られます。この嗄声にも麦門冬湯がある程度効果的であることをご存じでしょうか。

相良 吸入ステロイド薬による嗄声は、製剤中の乳糖も関係しているのではないかとされていますが、麦門冬湯はどのような機序で嗄声に効果的なのでしょう。

伊藤 麦門冬湯の潤す作用が効いていると考えています。嗄声に効果的とされている竹葉石膏湯という処方がありますが、そのベースは麦門冬湯です。

相良 吸入ステロイド薬による嗄声を防止するには、ステロイド吸入後だけではなく、吸入前にもうがいをすることが効果的です。その根拠はステロイ



1987年 獨協医科大学卒業
 1993年 獨協医科大学大学院医学系研究科修了
 1995年 英国サザンプトン大学・内科学免疫薬理ヘリサーチフェローとして留学
 1997年 同上より帰国し獨協医科大学内科学(アレルギー)助手
 2001年 獨協医科大学内科学(呼吸器・アレルギー)講師
 2007年 獨協医科大学内科学(呼吸器・アレルギー)准教授
 2009年 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 教授

ド吸入前にも喉を潤しておくことで、洗浄効果がより高まるからであると考えられています。

乾性咳嗽には神秘湯も

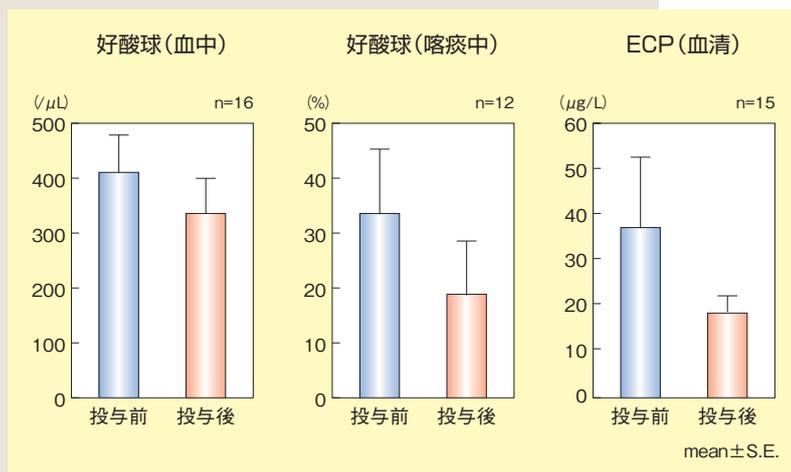
伊藤 乾性咳嗽では麦門冬湯以外に神秘湯も使用されていますが、先生は神秘湯をお使いになりますか。

相良 麻黄が含まれている神秘湯には気管支拡張作用が期待されますので、気道収縮のため咳が強い患者さんにはよく使用しており、非常に効果的な薬剤という印象を持っています。

伊藤 基本的な事柄となりますが、気道収縮の有無を聴診所見で判断することは可能でしょうか。

相良 可能です。ただし普通に呼吸をしている状態での聴診ではわかりません。強制呼気をさせると、比較的軽度でも気道収縮が起こっている場合には喘鳴を聴取することができ判断が可能です。喘鳴が気になるような症例では、気管支拡張作用のある神秘湯が効果的でしょう。

図2 麦門冬湯による気道炎症に対する作用



(出典：渡邊直人ほか：アレルギー 52：p485-491, 2003.)

伊藤 それでは神秘湯が著効を示した症例を紹介いたします。

症例は、41歳の女性で、主訴は咳嗽です。本症例の現病歴、身体所見、漢方所見は表1に示す通りです。当院和漢診療センター受診時の所見から、神秘湯エキス製剤2包を外来で試服させたところ、胸がすっきりして、咳が楽になったと訴えましたので、改めて神秘湯1日3包(食前服用)を処方しました。

2週間後の外来で、服用1週間後から夜の咳が減少し、横になって寝られない苦しさも減ってきたと話しました。6週間には、夜には痰が出るが咳は出なくなり随分楽になった。しかし服用を怠ると咳が出るとのことでした。

この症例では当初、漢方で効果がなければ吸入ステロイド薬の使用を考えていたのですが、神秘湯だけで改善を認めました。また所見でも胸部ラ音を聴取しませんでした。この症例は、はたして気管支喘息と診断してよいのでしょうか。

表1 41歳女性の現病歴と所見

現病歴	X年暮れより咳が続く。某総合病院内科で検査の結果、アレルギー素因はなく喘息と診断され、テオフィリン、フドステイン、クロベラスチン塩酸塩の処方を受けたが、薬を服用してもしなくても症状は変わらなかったとのこと。X+1年6月の検査では白血球数5200/ μ L(好酸球10.7%)であった。その後、伯母の勧めでX+1年9月に当院和漢診療センターを受診。受診時、咳が出て、痰がつまった感じがして苦しく、夜、横になりにくいと訴えた。
身体所見	身長161cm、体重54kg、血圧120/71mmHg、聴診では胸部ラ音を認めず。
肺機能検査	気管支拡張薬の吸入により一秒率は67.0%から75.4%に上昇。
漢方所見	脈候：弦、緊張3/5、舌候：乾湿中等度白苔(+)、腹候：腹力3/5、心下部抵抗(3+)、発汗傾向なし。

相良 気管支喘息の診断基準からすれば、気管支拡張薬の吸入による一秒率の改善が少ないですが、既に治療中であったことを考慮すれば、ある程度気道の可逆性もあり、末梢血中の好酸球の値からも気管支喘息であったと考えてよいのではないのでしょうか。

伊藤 ありがとうございます。気管支喘息で吸入ステロイド薬を使用してもなかなかすっきりせず喘鳴を伴うような咳に神秘湯を併用することで症状が改善する症例は、その他にも多く経験しています。

神秘湯については矢数道明先生の著書に「呼吸困難を主訴として比較的痰少なく、気うつ神経症をかねた気管支喘息に用いる」と記されていますが、この「気うつ神経症」ということについては、何か考慮されていますか。

相良 神秘湯エキス製剤はメーカーによって生薬の

含有量が異なります。心因性に悪化する病態という捉え方をした場合には、柴胡、蘇葉の配合の多いエキス製剤を選択するというのも理にかなっているのではないかと思います。実際はあまり気にしていませんが、結果的にはそのような傾向の患者さんへの使用が多くなっているかもしれません。

伊藤 神秘湯をはじめ麻杏甘石湯など麻黄配合剤を長期使用すると、一般に副作用が懸念されますが、この点についてはいかがですか。

相良 麻黄含有製剤を咳の治療のために使用する場合、1週間以内を原則としています。しかし、神秘湯エキス製剤の麻黄含有量はメーカーにより異なっており、私は1日量中の麻黄含有量が3グラムのエキス製剤を使用していますので、1ヵ月以上の長期投与をしている症例でも、問題となる副作用はこれまでに経験していません。

気管支喘息にエビデンスが豊富な柴朴湯

伊藤 乾性咳嗽にはこれまで話がありました漢方薬以外にもエビデンスが多く報告されているものがあります。その一つに柴朴湯があります。先生は柴朴湯についてはどのように考えておられますか。

相良 冒頭にもお話ししたように、私が漢方薬を使い始めたのは柴朴湯が最初で、それ以来、ステロイド依存性の難治性気管支喘息の患者さんの治療に、西洋薬と柴朴湯を併用することでうまくコントロールできることを多くの症例で経験しています。

伊藤 柴朴湯の気管支喘息に対する主なエビデンスをご紹介いただけるのでしょうか。

相良 臨床的なエビデンスとしては、既に20年以上も前に、ステロイド依存性気管支喘息患者さんを対象とした封筒法による比較試験が報告されています。それによれば、症状の改善やステロイド薬の減量効果において、柴朴湯投与群が非投与群に比べ優れていたと報告されています。このデータからも、柴朴湯はステロイド依存性気管支喘息に対して臨床症状を改善しステロイド薬の減量を可能にする薬剤と考えられます。

また基礎研究として、遅発型喘息反応(LAR)を呈するモルモット喘息モデルを用いた検討で、柴朴湯投与によってLARと肺組織への好中球浸潤が有意に抑制されるなど細胞反応型アレルギーの抑制効果が認められています。さらに、能動感作モルモットにおいて気道に対する抑制効果が報告されるなど、柴朴湯の気管支喘息に関するエビデンスは多く

あります。

伊藤 柴朴湯は小柴胡湯と半夏厚朴湯の合剤で、その相乗効果によって気管支喘息の病態を改善させていると考えますが、慢性的に軽度な喀痰と咳があり、咽喉頭に閉塞感を伴う例がよい適応と考えてよいのでしょうか。

相良 西洋医学的には、柴朴湯は気道拡張作用は比較的弱いものの、喘息治療の標的となる好酸球性炎症の抑制作用が注目されており、気道の炎症及び過敏性の改善作用には優れるとされ、リモデリングへの進展阻止として抗炎症効果を期待する場合には、吸入ステロイド薬、長時間作用型 β_2 刺激薬などと併用することで有用性が高くなると考えます。

それではここで、柴朴湯を使用した症例について紹介します。

症例は、48歳の女性です。この症例の現病歴や所見を表2に示します。一般的に高用量の吸入ステロイド薬が使用されていながら気道の炎症が十分に抑えられていない患者さんは、肥満女性で多い傾向があり、本症例もそのような症例でした。

そこで、柴朴湯の抗炎症作用を期待して併用処方したところ、約1ヵ月後には呼気中の一酸化窒素(NO)濃度は31ppbから24ppbに、喀痰中の好酸球も6%から3%へと減少し、抗炎症効果を認めました。このような経験からも、ステロイド依存性でコントロール不良な難治性の気管支喘息に対しては、柴朴湯の併用が効果的です。

表2 48歳女性の現病歴と所見

身体所見	体重72kg(肥満)
現病歴	28歳の時に気管支喘息を発症したが、当初、喘息発作は季節の変わり目などに起こる程度であった。しかしその後、年齢を経るに従い、通年性の気管支喘息となった。 他院で吸入ステロイド薬をはじめ様々な薬剤を併用するが、症状の改善を認めず、炎症もおさまらなかった。当科受診時の検査で、呼気中のNOが31ppb、喀痰中の好酸球が6%、白血球中の好酸球が12%。アレルギー素因は認めなかった。

伊藤 吸入ステロイド薬はどちらかというと気道を乾かす作用がありますので、併用する漢方薬としては潤す作用のある麦門冬湯の方が好ましいのではないかという気もしますが、いかがでしょうか。

相良 確かに気道や皮膚の乾燥感が強い時は麦門冬湯を使用しますが、この症例のように咳はそれほどひどくなくとも炎症が強くと、抗炎症作用を大いに期待する場合は、柴朴湯を使用しています。

伊藤 なるほど、先生は柴朴湯を抗炎症薬という位置づけで使用されているわけですね。それでは柴芥湯はどのような位置づけになるのでしょうか。

相良 柴芥湯にも柴朴湯と同様に、内分泌系の賦活作用がありステロイド薬の減量効果が期待されます。したがって、ステロイド依存性の強い気管支喘息患者さんに対して積極的にステロイドの減量を図りたいようなケースには柴芥湯を使用しています。使い分けのポイントとして、ステロイド減量効果に加え、好酸球性の炎症作用が強いためコントロール不良になっている気管支喘息には柴朴湯を選択しています。

伊藤 遷延性咳嗽に対する漢方薬の有用性を紹介いただきましたが、逆にマクロライド系抗生剤の使用が必要なケースもあるのではないかと思います。臨床医が見落としがちなケースがあればご紹介ください。

相良 マイコプラズマ感染や百日咳による遷延性咳嗽がみられる場合は、まずマクロライド系抗生剤の使用を考えるべきです。もちろんマクロライド系抗生剤には咳そのものを抑える作用はありませんが、伝播抑制には必要です。ちなみに百日咳は子どもだけでなく最近では大人でも多くみられます。しかし診断基準として抗体価の値が子どもと大人では異なっていることと、確定診断までに時間を要することなどの事情があり、呼吸器内科において、注意すべき疾患の一つと言えるでしょう。

漢方の役割と期待

伊藤 本日は、咳の診断治療に関し広範かつプラクティカルなお話をいただきました。麦門冬湯や柴朴湯に限らず、最近では漢方薬の薬理作用がかなり明らかにされ、それに伴い新しい漢方の使い方も増えてきました。相良先生はそのようなアプローチを牽引されているお一人だと思います。今後とも漢方薬の貴重なエビデンスを増やし、臨床医に示していただけることを期待します。

相良 漢方薬はプラセボを対象としたような比較試験が難しいため、ガイドラインなどではどうしてもエビデンスレベルが低いとされがちです。しかし、漢方薬についても最近、貴重なエビデンスが報告されつつあります。今後はひとつひとつのエビデンスを大切にガイドラインなどにも正しく反映していくことがとても重要と考えます。

伊藤 西洋医学を基盤として呼吸器内科をリードする大学の先生からそのようなお話をうかがえることは、これまで漢方を主体にやってきた者にとって、大変心強いことです。本日は本当にありがとうございました。

神秘湯

(勿誤薬室方函)

組成 麻黄3~5、杏仁4、厚朴3、陳皮2~3、甘草2、柴胡2~4、蘇葉1.5~3

主治 喘咳・気滞肺鬱

効能 平喘止咳、疏肝理氣化痰

プロフィール

神秘湯は、『外台秘要方』巻九・欬嗽門に『備急方』を引いて「久欬奔喘、坐臥不得、并喉裏呀声、氣絶」という条文に付随する処方(内容は麻黄、乾蘇葉、橘皮、柴胡、杏仁)を紹介している。方名はない。王碩の『易簡方』、楊仁齋の『直指方』、李東垣の『医学發明』などにも似た処方があるが、どれも2~3味ずつ異なる。現在の医療用漢方製剤の神秘湯は、浅田宗伯が『外台秘要方』の処方に厚朴・甘草を加えたもので、これが一般に通用している。

方解

麻黄は宣発と散寒解表を兼ね、杏仁は降肺に優れ、両者で平喘止咳に働く。厚朴の化痰理氣、陳皮の化痰健脾、紫蘇葉の解表散寒理氣によって痰飲を除いて気滞を改善し、柴胡の疎肝理氣作用によって肝気鬱結による喘息を軽快させる。甘草は諸薬を調和する。

四診上の特徴

矢数は、「一般に腹力は弱く、心下もそれ程緊張せず、わずかに胸脇苦満を認め、咯痰は少なく、呼吸困難を訴え、神経症を加味したものを目標とする」とし、「小柴胡湯証の体質者に発する喘息に用いる」と述べている¹⁾。

細野は、自身の臨床経験から小児で喘息発作の最盛期ではなく、喘鳴と軽い呼吸困難、咳嗽を認めるものに使用し、20名の有効例中16名に右胸脇苦満がみられ、5名は肝肥大も伴っていたと報告している。さらに、小青竜湯加杏仁、麻杏甘石湯加桑白皮と比較して、起座呼吸をするものが多く、痰が比較的少なく、風邪を引きやすい例が多かったとある²⁾。

中田は、自身の経験から神秘湯の使用目標を下記のように述べている³⁾。

1. 発作は麻杏甘石湯証のようにヒイヒイ型。
2. 咯痰は少ない傾向で、粘く、熱痰状である。
3. 発作の程度は麻杏甘石湯証ほど強い呼吸困難ではなく、中等度の発作である。
4. 腹証で、胸脇苦満を認める。
5. 神経質でストレスを受け易い。或いはストレス過多の環境にある。
6. 風邪を引き易い体質が多い。
7. 神秘湯加厚朴甘草桑白皮の形で用いることが多い。

8. 石膏を用いると胃を悪くし易いことが予想される点については、例数も少なく、明らかにならなかった。今後の検討課題である。

使用上の注意

本方は、麻黄の量が比較的多く、その点で注意を要する。細野は、気管支喘息に使用して増悪した例があったと報告している⁴⁾。そして「発作が続いて数脈がとれないとき」や「 β 刺激薬を使用して咳を止め続けているとき」に麻黄剤の使用は注意すべきであると指摘している⁴⁾。また、かつて話題になった β 刺激吸入剤の連用での死亡例の出現からも、この細野の指摘は的確であったと足立は述べている⁵⁾。

また武藤は、自身が「無熱、乾咳、咽頭軽度発赤、胸部にラ音無し」の急性咽頭炎に本方を使用して、症状が悪化し呼吸困難を自覚し、小青竜湯を使用して軽快したことを報告している⁶⁾。また矢数は、神秘湯で調子が良かった喘息患者が虚労になった際に、脱力感を自覚したと報告している¹⁾。

臨床応用

本方の臨床応用に関してはその大部分が気管支喘息に関するもので、その他の報告はほとんどない。

気管支喘息

矢数は、本方の使用方法を「呼吸困難を主訴として、比較的痰少なく、気鬱の神経症を兼ねた気管支喘息に用いる」と述べており¹⁾、臨床報告も幾つか発表している。その中には、小児で神秘湯を服用することにより、喘息発作が生じなくなり、健康体になったもの⁷⁾や、喘息と蕁麻疹を交互に生じていた青年が、どちらも軽快した例⁸⁾などがある。

永井らは、気道のアレルギー反応を神秘湯が抑制することを実験的に検討して、その有効性を認めている⁹⁾。

椿らは、小児で中等度以上の気管支喘息患児に対し神秘湯を使用して、運動誘発性喘息に対する効果と臨床症状の変化を検討した。7~15歳の喘息児11名(男児5名、女児6名、平均9.7歳)を日本小児アレルギー学会重症度判定基準で判定し、重症が6名、中等症5名であった。肺気腫や気管支拡張症の合併、肝、腎、心疾患などの基礎疾患、他の漢方薬やステロイドを併用している症例、運動負荷前の呼吸機能で、努力性肺活量1秒量(FEV1.0)が予測値の80%以下或いは既に喘鳴の聴取される症例は除外し

た。11名の被験者は、神秘湯投与群の7例とコントロール群4名とし、13歳未満は神秘湯エキス1包/回、2回/日とし、13歳以上は3回/日として、12週間喘息日誌をきちんと記録し症状の変化を検討した。また、エルゴメーターで運動負荷を行い、投薬開始前と終了時の呼吸機能の変化を検討した。その結果、運動負荷テストによる基礎値からのFEV1.0の低下率は、神秘湯投与群では投与前と比較して、運動負荷直後で $-6.4 \pm 8.5\%$ から $12.6 \pm 8.3\%$ へ、5分後で $-50.5 \pm 8.8\%$ から $-28.9 \pm 6.1\%$ と上昇し、有意な抑制効果がみられた。15分、30分、60分では、有意差はみられなかったが抑制傾向が認められた。また喘息発作点数の変化は、神秘湯投与群では投与前の 42.1 ± 4.1 点であったのが、2週間ごとにそれぞれ 7.1 ± 3.7 点、 1.3 ± 1.0 点、 5.4 ± 2.2 点、 2.3 ± 1.4 点、 3.4 ± 2.1 点と、各週において有意な改善が認められた。以上の結果から、神秘湯は運動誘発性喘息のFEV1.0の低下率を、コントロール群と比較して有意に抑制し、気管支喘息発作点数は有意に改善したと報告している¹⁰⁾。

西澤らは、アスピリン喘息の予防に対しての神秘湯の有効性を前向き無作為多施設二重盲験試験で検討した。114例の閾値決定済のアスピリン喘息患者にインフォームドコンセントを得て、神秘湯500 μ g群(61例・A群)とsodium cromoglicate(DSCG)20mg群(53例・B群)の吸入療法投与を4回/日を1年間継続した。その結果、①両群背景因子に有意差はなく、②神秘湯はヒト気道粘膜胞活細胞の5-リポキシゲナーゼ活性を抑制した。さらにA群ではB群に比較して③有意に気管支肺胞洗浄液中ロイコトリエンを減少させ、④閾値濃度リジン-アスピリン吸入時の1秒量低下を改善し、⑤内科的苦痛すなわち慢性疼痛と健康関連QOL(H-QOL)を有意に改善した。⑥アスピリン喘息発作はA群でより有意に喘息発作を抑制し、内科的慢性疼痛、H-QOL改善をもたらすと考えられた¹¹⁾。さらに、例数を増やしたアスピリン喘息患者を無作為に2群に分け、同様にA群(神秘湯投与群)B群(DSCG投与群)として、3年間喘息症状の改善を検討した。その結果、A群はB群に比較し、①喘息自覚症状、②併用薬剤減量を統計的に有意に改善し、③副作用、臨床検査異常値も少なかったと報告し、神秘湯吸入療法は、気管支喘息治療薬としてDSCGより優れている可能性を示唆している¹²⁾。

水尾らは、神秘湯が有効であった5症例を検討した。その結果、神秘湯には速効性があり、慢性疾患では対症療法よりは根治療法剤である。また、陽、実、アトピー型で呼吸困難が主証であろうと述べている¹³⁾。

その他、単独使用や半夏厚朴湯との併用などの臨床報告は多い。

<引用文献>

- 1) 矢数道明 臨床応用処方解説 p314-318 創元社 大阪 1989.
- 2) 細野史郎 聖光園に於ける気管支喘息の漢方治療 日東医誌 17(2): p40-51, 1966.
- 3) 中田敬吾 神秘湯による気管支喘息の治療 漢方の臨床 41(1): p86-93, 1994.
- 4) 細野史郎ほか「座談会・喘息を語る」漢方の臨床 3(1): p32-44, 1956.
- 5) 足立秀樹「方函類聚」の処方35 喘息及短気② 漢方療法 3(12): p974-980, 2000.
- 6) 武藤敏文 神秘湯異変 漢方の臨床 7(8): p442-443 1960.
- 7) 矢数道明 温知堂経験録63 頑固な小児喘息に神秘湯がよく効いた例 漢方の臨床 19(5): p267-269, 1972.
- 8) 矢数道明 温知堂経験録43 喘息と蕁麻疹に神秘湯エキス末 漢方の臨床 17(2): p102-103, 1970.
- 9) 永井博之ほか 神秘湯の抗喘息作用機序 漢方と免疫・アレルギー 8: p51-64, 1994.
- 10) 椿俊和ほか 気管支喘息に対する漢方療法 漢方と最新治療 3(3): p307-310, 1994.
- 11) 西澤芳男ほか 神秘湯吸入療法とsodium cromoglicate吸入療法とのアスピリン喘息への多施設無作為効果比較検討 耳展 46(補1): p3-14, 2003.

その他の上気道症状

大宜見は、8歳以上で咳、咽頭痛、息苦しさなどの急性症状を呈して来院した339名の患者に対し、エキス製剤を試験的に投与して30分以内にその有効性を判定した。この中で、神秘湯を用いたものは9例あり、有効例は4例であった。9例中8例は息苦しさを訴えて来院した患者で、4例に即効性がみられ4例は不変であったと報告している¹⁴⁾。

矢数は、肺気腫と考えられた60代男性の2例に神秘湯を用いた報告をしている¹⁵⁾¹⁶⁾。うち1例はやせ細って呼吸困難が強く一人では歩けず、顔面蒼白、虚脱状で脈は細数、心下部から臍の近くまで張り詰めていたが、「久痰、奔喘、坐臥することを得ず、喉裏呀声、気絶するものを療す」の神秘湯を用いたところ、10日後には電車に乗って来院できるようになり、その後、他の処方転方して加療した¹⁵⁾。

笠原は、各種鎮咳剤が無効であった難治性の咳嗽に神秘湯を用いた例を報告している。72歳の女性で、66歳頃から時折咳がみられていたが、受診半年前より夜間咳嗽・喘鳴が出現し気管支拡張剤などを内服していた。しかし、症状が持続するため受診。麦門冬湯・半夏厚朴湯などはほとんど効果がみられなかったため、神秘湯を用いたところ、2ヵ月の内服で咳はほとんどみられなくなったと述べている¹⁷⁾。

その他

染村は、アレルギー性鼻炎に対する小青竜湯と神秘湯の併用療法の有効性について検討している。鼻症状(くしゃみ、鼻汁、鼻閉)、気道症状(咳嗽、痰の量、痰の切れ)について、投与開始時より2週間後、4週間後において有意な症状改善がみられた。文献的考察において、小青竜湯単独の臨床成績より優れており副作用もみられず、麻黄増量によるエフェドリン効果を反映したものであろうと報告している¹⁸⁾。また古谷らは、通年性アレルギー性鼻炎の28歳の男性に、主訴の鼻閉を気鬱と捉え神秘湯を主方として加療したところ、鼻閉が改善し、春期の悪化も防止することが出来たと報告している¹⁹⁾。

中村は、感冒後の咳に用いて著効を得た1例を報告している。それによると、56歳の男性で、咽頭炎罹患後、咳が残り諸薬に反応無く、次第に粘稠痰が絡む咳で息苦しくなり、痰が詰まる感じがするという症例に、脈が沈緊で有力であったので神秘湯を投与したところ軽快したと述べている²⁰⁾。

- 12) 西澤芳男ほか 前向き無作為多施設検討による神秘湯吸入療法とSodium Cromoglicate吸入療法による気管支喘息患者治療成績比較検討試験 耳展 47(補1): p20-27, 2004.
- 13) 水尾伊津子ほか 神秘湯が気管支喘息に有効であった五症例について 漢方の臨床 33(10): p649-659, 1986.
- 14) 大宜見義夫 急性症状における漢方製剤の即効性の検討 日東医誌 46(2): p301-308, 1995.
- 15) 矢数道明 温知堂経験録18 肺気腫に神秘湯 漢方の臨床 12(11): p643-644, 1965.
- 16) 矢数道明 温知堂経験録64 肺気腫の患者が診察中突然苦しみ出した漢方の臨床 19(6): p351-354, 1972.
- 17) 笠原裕司 難治性の咳嗽に神秘湯が奏功した一例 日本東洋医学会第60回関東甲信越支部総会抄録 p17, 2003.
- 18) 染村圭一 アレルギー性鼻炎に対する小青竜湯、神秘湯の併用療法の検討 医学と薬学 65(3): p399-401, 2011.
- 19) 古谷陽一ほか 神秘湯が有効であったアレルギー性鼻炎の1例 漢方の臨床 51(2): p215-220, 2004.
- 20) 中村東一郎 感冒に神秘湯を用いた症例 第18回日本東洋医学会東北支部総会抄録 p12, 2002.

くすりの 散歩道

もう40年も前になるだろうか。たまたまオランダを旅行中のこと、とある町の薬局のカウンター上に、黒くて細い棒状の「飴」らしきものが瓶に差してあるのを見つけ、購入して食べてみた。噛むとグミ状の感触があり、独特のにおいがあって甘い。「リコリス」という健康にも良い菓子だと言われた。かつてアメリカ留学中に、コーラに似たルートビアなる炭酸飲料を初めて飲んだときの異様な味と香りを思い出した。

この「リコリスキャンディー」は、ヨーロッパや北アメリカで古くから親しまれてきたリコリス(マメ科スペインカンゾウ)の根の抽出エキスにアニスオイルなどを加えて作った菓子であるという。実は、リコリス(カンゾウ)の甘味は砂糖よりも強く、様々な菓子や、前述のルートビアにも使われている。日本でも醤油などの味付けに使用されているらしい。

生薬「甘草」は、約7割ほどの漢方方剤に配合されているといわれるほど頻繁に処方されており、主成分として甘い味をもつグリチルリチンの他、ショ糖、グルコース等が含まれている。中でもアピオグリチルリチンの甘味は砂糖の300倍にも及ぶという報告がある。

「甘草」は、『日本薬局方解説書』には、マメ科の *Glycyrrhiza glabra* L. (西北甘草、スペインカンゾウ) または *G. uralensis* Fischer (東北甘草、ウラルカンゾウ) を基原植物とし、主な産地は中国の他、ロシア、イラン、アフガニスタンなど、成分としてはグリチルリチンなどのトリテルペン配糖体の他にリクイリチン、イソリクイチゲニンやイソフラボン配糖体などのフラボノイドも含まれており、薬理的適用の目的は解熱、鎮痛、消炎、鎮痙で、胃腸薬、去痰薬、甘味料として使用、というように記載されている。



千葉大学 名誉教授

山崎 幹夫

Mikio Yamazaki

『神農本草経』では「人に障害を与えず生命を養う」という「上品」に分類され、味は甘、気は平。肝、心、脾、肺、腎の五臓や、胆、胃、小腸、大腸、膀胱、三焦の六腑を癒し、悪寒、発熱、邪気によって生じる病を治す。また骨、筋を堅くし、肉付きを能くし、能力を高める。瘡傷、腫脹を治し、毒物を解する。久しく服用すれば身の動きを軽くし、命を延ばすなどという記載もある。

もちろん、漢方薬としては生薬が単味で用いられることはほとんどなく(甘草では単味の「甘草湯」がある)、ほとんどが方剤として複数の生薬の組み合わせ



甘草

かん
ぞう

漢方を代表する生薬

その尽きせぬ可能性

によって薬効が発現される。数多くの方剤に配合される甘草には、他の配合生薬の効力を緩和し調和する役割があるとも考えられる。一般に甘草に期待される薬理作用は、抗炎症、鎮痙、鎮咳、抗アレルギー、抗腫瘍など広範にわたり、また、副腎皮質ホルモン様作用、性ホルモン作用、抗ウイルス作用、インターフェロン誘導作用、肝機能保護作用、解毒作用など、多彩な生理活性作用も報告されている。

ところで、中国には「生薬」にまつわる民話が数多く残されており、それぞれに興味深い。もちろん、甘草に関する民話もある(『中国の民話《薬草編》』東京

美術、1987)。中国、甘肅省一帯に伝えられたその民話の粗筋は次のようである。

ある村で病人が次々に出たのに、あいにく医者が他所の村に往診に出ていて不在のため、騒ぎになった。困り果てた医者のおさんは、ふと、かまどのそばに見慣れない生薬が積んであるのを見つけた。噛んでみるとすごく甘い。「この味ならば飲んでも毒にはなるまい」と思ったおさんは「これは先生が皆さんに飲ませようと用意してあった薬草で、どんな病気も治します」と伝え、生薬を刻んで、煎じて飲ませた。

後日、医者のお家には薬代を手にした村人たちが集まってきたが、病人は胃腸の具合が悪かった人、痰や咳に苦しんだ人、出来物ができた人、喉の痛みに耐えられなかった人、胎毒の子供など様々であったのに、どの病人も「おさんの薬」で元気になっていた。

おさんから一部始終を聞いた医者はその結果に驚き、その後、その薬草を様々な病人に使ってみたが、不思議なことに薬草は、気を補い、胃を整え、のぼせを和らげ、毒を消すほかに、配合した他の薬の効き目を高めたり、和らげたりする働きを示すことがわかった。そこでこの甘い薬草は「甘草」と呼ばれ、広く使われるようになった。

この民話が伝える内容の真偽についてはわからない。しかし、何はともあれ、甘草が漢方医学の中だけでなく、菓子、調味料の範囲にまで広く使われてきた経緯は事実である。ところが、長い歴史を経て万能の薬草のように使い続けられてきた甘草にも、思いがけない副作用があることが最近になってわかった。多量服用による浮腫、高血圧、心筋障害などの偽性アルドステロン症と低カリウム血症の結果として生じる脱力感、四肢痙攣、麻痺などをともなう神経・筋肉症状等である。

現在、厚生労働省は、甘草は5g、甘草エキスは原生薬に換算して5g、グリチルリチン酸は200mgを1日最大使用量として規定している。甘草を配合する漢方処方も多く、知らぬ間に併用による過剰服用を招く場合が多いので注意したい。

著効例からみた 柴苓湯の長期投与での可能性

成田赤十字病院 眼科* 横内 裕敬

キーワード

- 柴苓湯
- 糖尿病網膜症
- 黄斑浮腫
- 眼科

柴苓湯は産婦人科や整形外科などにおいて浮腫に幅広く使われている。眼科領域においては今までも糖尿病網膜症の黄斑浮腫に対しての報告がいくつかあるが、今回当院において黄斑浮腫に柴苓湯が有効であった症例を経験したので報告する。

*本稿執筆当時。現在は千葉大学医学部附属病院眼科にご所属です。

はじめに

糖尿病の眼合併症において糖尿病黄斑浮腫は、網膜神経線維実質層に浮腫を起こした状態であり、視力障害をきたす重要な因子である。糖尿病黄斑浮腫の治療法は、レーザー網膜光凝固術(photocoagulation: 以下PC)に始まり、トリムシロン等の局所ステロイド投与¹⁾、硝子体手術等、様々な方法が現在施行されている。柴苓湯は以前より黄斑浮腫に対して使用されており²⁾³⁾⁴⁾、その効果も報告されている。本稿では柴苓湯が著効した症例を提示し、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例1: 66歳、女性

X年2月当院受診。近医内科より眼底精査にて紹介受診。初診時は矯正視力右1.0、左1.0、ナテグリニド内服治療中の糖尿病(HbA1c 7.7%)があり、眼底は新福田分類で右A I、左A I程度であった。その後血糖コントロールは良好(HbA1c 5%台)であったが、X+1年7月頃より左眼底にしみ状出血、硬性・軟性白斑を伴う黄斑浮腫が出現し、矯正視力左0.2まで低下した(図1a, b)。この時点で患者にPCを勧めるも拒否したため、クラシエ柴苓湯エキス細粒(EK-114、以下柴苓湯)8.1g/日を1日3回、食前もしくは食間に服用した。その後も視力低下が進みX+1年10月には矯正視力左0.05になった。柴苓湯投与後半年より黄斑浮腫が軽減していき、X+2年12月には矯正視力右1.5、左0.15まで回復し、自覚症状も改善、左眼底も一部硬性白斑が残るも黄斑浮腫が軽減した(図2a, b)。

図1a, b X+1年7月頃

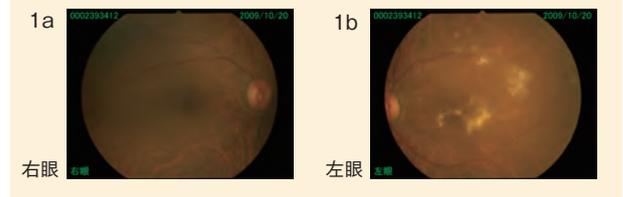
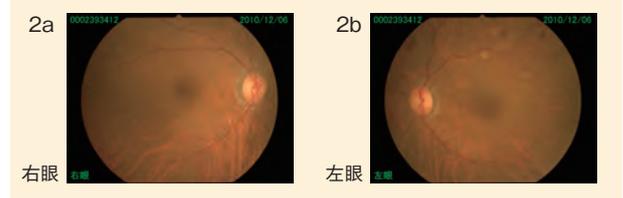


図2a, b X+2年12月



症例2: 57歳、女性

X年11月当院受診。主訴は数カ月前からの両眼の視力低下であった。矯正視力は、右0.06、左0.2。眼底は、両眼ともに線状・点状出血、軟性白斑を伴う広範囲の黄斑浮腫がみとめられた。また検査により、糖尿病(HbA1c 12.1%)と高血圧(214/110mmHg)が見つかった。糖尿病に対してインスリン療法、高血圧に対しては、オルメサルタンメドキシミル内服が処方された。眼科においては、右眼BⅢM 左眼BⅢMにて、X+1年1月より両眼に対しPC開始。X+1年3月より柴苓湯8.1g/日を1日3回、食前もしくは食間に服用した。インスリン療法により糖尿病コントロールが良好(HbA1c 6%前半)になり、PCを施行するも黄斑浮腫が改善せず視力低下も進行した(図3a, b)。5月には矯正視力右0.05、左0.07まで低下した。その後も視力低下は止まらず、10月には矯正視力右0.05、左0.04まで低下した。しかし柴苓湯服用開始から半年が経過した頃より、自覚症

状、並びに眼底所見が改善し始め、服用開始から1年半を経過したX+2年8月頃から、両眼ともに黄斑浮腫の改善が顕著になっていき、視力改善(矯正視力右0.1、左0.06)が認められた(図4a, b)。

X+3年2月には、左眼に乳頭周囲に増殖膜形成がみられるも、黄斑浮腫は激減し、矯正視力右0.1、左0.09まで改善した(図5a, b)。

図3a, b X+1年3月

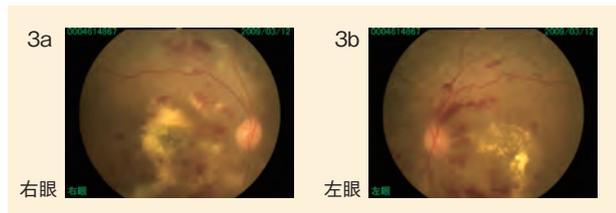


図4a, b X+2年8月頃

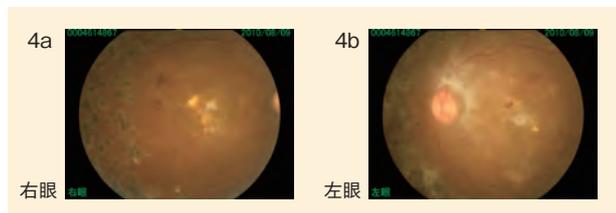
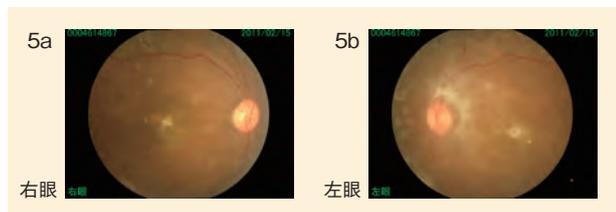


図5a, b X+3年2月



考 察

現在、糖尿病網膜症は厳密な血糖コントロールはもちろんのこと、PCやステロイド局所療法、硝子体手術により進行を抑制できるようになってきたが、依然として治療に抵抗性を示すことが多く視力低下の原因として重要な疾患である。最近では、抗VEGF抗体の注射なども試みられている。以前には黄斑浮腫における柴苓湯の臨床効果を評価する報告²⁾³⁾⁴⁾がいくつかあったが、最近では2008年に佐田ら⁵⁾が光干渉断層計(Optical Coherence Tomography: 以下OCT)による黄斑浮腫の評価をした報告があるのみである。

柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合剤であり、利尿作用、血管透過性抑制作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用などを有する。このうち抗炎症作用、血管透過性抑制作用と利尿作用が黄斑浮腫改善に関与していると考えられる。実際、腎炎やネフローゼ症候群などの腎疾患⁶⁾、妊娠中の浮腫⁷⁾に利用されている。今回の症例は、黄斑浮腫が存在するも患者がPCを希望

せず、やむなく柴苓湯に頼った症例と、PCを施行するも黄斑浮腫が軽快せず、なおかつ硝子体手術等を患者が希望しなかったため、柴苓湯を使用した症例であり、黄斑浮腫に対する長期的な効果を追うことができた貴重な2症例である。実際には硝子体手術、ステロイド局所療法による黄斑浮腫治療は効果を示す。だが、どの施設でも施行できるものではない。また患者側からしても、移動時間をかけて遠方の手術設備の整った大学病院等まで行きたくない、交通手段がない、さらに高齢のためはや手術自体を希望しない場合もある。このように地方の医院、クリニックでは様々な問題を抱えて積極的な治療・手術を見合わせている例も見受けられる。しかしそうした場合でも漢方療法は、副作用も少なく安全に長期間投与可能であり、少なからず効果があるのではないかと考える。漢方薬は一般にその作用の発現が緩やかであり、長期にわたり服用しなければならないことも多く、筆者の柴苓湯使用経験からすると、服用開始から半年程度で自覚症状が改善され、1年経過するあたりで効果がみられる症例が多数あった。この経過を自然経過と捉えるか、柴苓湯の効果と捉えるかは今後もさらなる検討が必要ではあるが、PCにて効果の及ばない時期からの改善が認められた症例もあることから、柴苓湯による効果と考えても良いのではないだろうか。将来的には症例数を増やしていくとともにOCTなどを用いて黄斑浮腫を定量化することにより効果を評価していきたい。

まとめ

糖尿病黄斑浮腫に対して柴苓湯の長期投与が有効であった2症例を提示した。今後のさらなる検討を必要とするが、糖尿病黄斑浮腫における柴苓湯の使用を選択肢の一つとしてもう一度見直していきたいと考える。

【参考文献】

- 1) 沖田和久：糖尿病黄斑浮腫に対するトリウムシロンの効果 眼科臨床医報 99(11)：p929, 2005.
- 2) 池上靖子：黄斑浮腫を伴う症例に対する柴苓湯治療の臨床的検討 眼科臨床医報 85：p1884-1888, 1991.
- 3) 小柳宏：柴苓湯による糖尿病黄斑浮腫の治療 眼科臨床医報 87：p535-537, 1993.
- 4) 広川博之：黄斑浮腫に対する柴苓湯の使用経験 眼科臨床医報 88：p570-573, 1994.
- 5) 佐田敏朗ほか：光干渉断層計を用いた糖尿病黄斑浮腫に対する柴苓湯の有効性の評価 横浜医学 59：p495-499, 2008.
- 6) 吉川徳茂ほか：小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群 柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発 日腎会誌 40(8)：p587-590, 1998.
- 7) 武内享介ほか：浮腫を伴う妊娠中毒症に対する柴苓湯の効果 産婦人科漢方研究のあゆみ 17：p164-167, 2000.

小青竜湯+五虎湯と 西洋薬併用による喘息発作治療

武田クリニック 院長 武田 恒弘

キーワード

- 喘息
- 小青竜湯
- 五虎湯
- 寒熱混合症状

喘息治療ガイドラインの発作治療では、漢方薬治療の役割について触れられていないが、西洋薬との併用による漢方薬の有効性は高い。今回、特に発作で頻用される小青竜湯+五虎湯と西洋薬との併用治療について、症例を呈示しながら言及する。

はじめに

ガイドラインに示されている喘息発作時の治療は、ステロイド薬に加え、 β_2 刺激薬吸入、アミノフィリン点滴、アドレナリン皮下注、テオフィリン薬頓用などであるが¹⁾、ステロイド薬以外の薬剤を併用して過量になると心負荷作用などの副作用が生じやすく、テオフィリン血中濃度も問題になるため、実際の現場では併用治療に難渋することが多い。一方、発作時に漢方薬治療の役割はないように思われがちだが、実際に使用した経験では有効性があり、西洋薬との併用によりさらに良好な結果が得られる。山本巖は、喘息発作時において、エキス剤であれば約80%が小青竜湯合麻杏甘石湯の適応になると述べているが²⁾、筆者の経験では、喘息小中発作の6割近くが、小青竜湯+五虎湯の同時服用で治療され、さらに五虎湯を錠剤で、小青竜湯をエキス剤として服用時間をずらして、柴胡剤あるいは六君子湯を併用した症例を含めると、小青竜湯+五虎湯は7割以上に投与されており、山本の示した数値に近かった。また、小青竜湯+五虎湯の同時服用と西洋薬併用で、指先の痺れ、振戦、動悸、不眠、嘔気、胃痛などの副作用を約1割に認めたが、症状は軽症で、服用方法や投与量の変更により対処可能で、許容範囲内であった³⁾。小青竜湯+五虎湯の同時服用と西洋薬の併用治療の有効性を、以下の症例で呈示する。

症 例

症例1：38歳、女性、身長168cm、体重53kg

喘息既往あるが、最近発作なく、長期管理なし。2日前から咳が出始め、前日呼吸困難出現し、近医受診。テオフィリン200mg分2、抗ヒスタミン薬、去痰剤を処方されたが改善せず、当院初診。来院時、咳、痰、鼻汁、喘鳴、呼吸困難。喘鳴は強度。酸素飽和度(SaO₂)93%、脈拍数(PR)108、ピークフロー値(PFM)110L/分。

喘息中発作。院内で分2タイプの小青竜湯+五虎湯を各1包服用後、ブデソニド・ネブライザー0.5mg施行し、メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム(mPSL)125mg点滴施行。点滴終了時、自覚的な呼吸困難が改善したため、外来管理可能と判断。小青竜湯+五虎湯分2、プレドニゾロン(PSL)5mg分1、クラリスロマイシン(CAM)400mg分2×5日間、モンテルカストナトリウム錠10mg分1、アンプロキソール塩酸塩徐放カプセル45mg分1内服。サルメテロールキシナホ酸塩(SLM)50 μ g×2、モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物乾燥粉末吸入薬(MF-DPI)200 μ g×2吸入を処方。吸入はそれぞれ帰宅後と夜。その後、急速に症状改善。第2病日、喘鳴、呼吸困難は著明に改善。SaO₂94%、PFM 200L/分。mPSL 40mg点滴施行。第4病日からPSL 2.5mg分1へ減量。第5病日、喘鳴、呼吸困難消失し、発作は改善。咳、痰、鼻汁軽度残存。SaO₂96%、PFM 220L/分。小青竜湯+五虎湯分2を第7病日まで投与した後、五虎湯6錠分2、小青竜湯分2+補中益気湯2/3量分2へ変更し1週間投与。その後、補中益気湯分2投与へ変更し、吸入を漸減した。

症例2：8歳、女兒、身長138cm、体重29kg

喘息の診断はないが、風邪後咳長期化傾向あり。軽度のアトピー。前日朝から咳、夜間喘鳴、呼吸困難が出現したため、翌日当院初診。来院時、咳、痰、鼻汁、喘鳴、呼吸困難。喘鳴は中等度。SaO₂95%、PR 138、体温37.3度。喘息中発作。院内で分2タイプの小青竜湯+五虎湯を各1包服用後、 β_2 刺激薬ネブライザー施行し、mPSL 40mg点滴併用。点滴終了後、喘鳴、呼吸困難は軽減。小青竜湯+五虎湯分2、アジスロマイシン水和物(AZM)細粒300mg分1×3日間、モンテルカストナトリウム錠5mg内服。ツロブテロール1mg貼付の上、フルチカゾンプロピオン酸エステル乾燥粉末吸入薬(FP-DPI)100 μ g×2吸入を処方。吸入は帰宅後と夜。第3病日、喘鳴、呼吸困難消失。咳、痰、鼻炎軽度。発作は改善。SaO₂96%。治療続行。第

5病日、咳、鼻炎が軽度。SaO₂96%。小青竜湯+五虎湯2/3量分2へ減量し、ほか継続。第11病日、症状改善し、漢方薬終了。モンテルカストナトリウム錠5mg、FP-DPI 100 μ g \times 1吸入を夜1回のみ1週間で治療終了。

症例3：31歳、女性、身長170cm、体重49kg

喘息既往あり。たびたび発作あり、当院で長期管理中。長身、細身、胃内停水あり。花粉症あり。ハウスダスト、ダニ、カビ、猫にアレルギー。最終ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物乾燥粉末吸入薬(BFC-DPI) 160 μ g \times 2。1週間前から咳、痰、鼻汁。前日から呼吸困難出現し、休日診療所受診。アミノフィリン+ステロイド点滴の上、テオフィリン(量不明)、CAM、鎮咳薬投与。BFC-DPIを320 μ g \times 2に増量し、翌日当院受診。来院時、咳、喘鳴、呼吸困難に加え、痰、鼻汁が多い。喘鳴は中等度。SaO₂90~92%、PR 75。喘息中発作。アミノフィリン125mg+mPSL 125mg点滴施行。小青竜湯+五虎湯分2(帰宅後と夜)、PSL 10mg分1、AZM 500mg分1 \times 3日間、モンテルカストナトリウム錠10mg分1、オメプラゾール10mg分1内服。BFC-DPI 640 μ g \times 2吸入へ増量。第2病日、自覚症状改善あったが、喘鳴まだ中等度でSaO₂92%。mPSL 125mg点滴施行。第3病日、咳、痰は減少、喘鳴かなり改善。SaO₂94%、PFM 240L/分。mPSL 80mg点滴施行。第4病日から五虎湯9錠分3、小青竜湯+六君子湯分2、PSL5mg分1へ変更。ほか継続。第5病日、改善がみられたので自己判断で会社出勤。第7病日、喘鳴は消失しており、発作改善確認。SaO₂97%、PFM 300L/分。以後、五虎湯6錠分2、小青竜湯+六君子湯分2、PSL 2.5mg分1を1週間投与。BFC-DPIを漸減し、長期管理となった。

症例4：9歳、女児、身長138cm、26kg

喘息既往あり。11日前に風邪症状で他院からセフェム系抗生剤、抗ヒスタミン剤、鎮咳配合剤を処方されたが、その後、咳増悪。4日前に、テオフィリン200mg分2、抗ヒスタミン剤、ジヒドロコデイン配合剤、ツロブテロール2mg処方されたが改善しないため、当院初診。咳、痰、鼻汁、喘鳴、呼吸困難。喘鳴は中等度。SaO₂94%、PR 103。喘息中発作。ブデソニドネブライザー0.25mg施行し、五虎湯9錠+小青竜湯18錠分3、AZM細粒260mg分1 \times 3日間、モンテルカストナトリウム錠5mg内服。ツロブテロール1mg貼付の上、SLM 25 μ g \times 2、FP-DPI 200 μ g \times 2吸入を処方。吸入はそれぞれ、帰宅後と夜。第4病日、咳、痰、鼻汁減少、喘鳴はごくわずかで呼吸困難なし。発作ほぼ改善。第7病日、鼻炎が軽度のみで、咳、痰、喘鳴消失。SaO₂98%。五虎湯6錠+小青竜湯12錠分2を1週間投与し、FP-DPI吸入を漸減した。

症例5：34歳、女性、身長157cm、体重56kg

喘息既往、慢性アレルギー性鼻炎あり。1ヵ月前から咳が出現。ツロブテロールを貼付しながら経過をみていたが、喘鳴、呼吸困難悪化したため、当院受診。咳、痰、鼻汁、喘鳴、呼吸困難。喘鳴は中等度。SaO₂97%、PR 93、PFM 180L/分。喘息小発作。院内で小青竜湯+五虎湯服用後、mPSL 125mg点滴施行。小青竜湯+五虎湯分2、柴朴湯分1、PSL 5mg分1、CAM 400mg分2をそれぞれ2日分処方。SLM 50 μ g \times 2、ブデソニド乾燥粉末吸入薬(BUD-DPI) 800 μ g \times 2吸入を処方。漢方服用で喘鳴改善したので、自己判断で服薬・吸入とも2日で終了。しかし、その後症状が再燃するため、吸入だけ再開し第4病日再来。再来時、咳、痰、鼻汁、喘鳴が軽度残存。SaO₂99%、PFM 320L/分。CAM 400mg分2、小青竜湯+五虎湯分2を追加5日間、PSL 2.5mg分1追加2日間。第9病日、咳、鼻汁わずかで、喘鳴なし。SaO₂99%、PFM 360L/分。小青竜湯分2を1週間投与し、吸入を漸減した。

考察

小青竜湯+五虎湯は、特に鼻汁や喘鳴が強い寒熱混合症状に対して適応があるが、このタイプの発作症例は多い²⁾。小青竜湯+五虎湯の同時服用により呼吸困難の改善が得られることは気管支拡張作用を、また、喘息発作だけでなく気管支炎や花粉症においても痰や鼻汁を減らすことは抗炎症作用を、この処方では示唆している。発作時は、成人では1回分の麻黄を含めた生薬成分が多いことから、クラシエ分2製剤(KBスティック)の同時服用が有効である。高齢者、小児では減量が考慮されるが、発作の強い小児の一部ではKBスティック投与が有効な場合がある。小青竜湯+五虎湯投与に加え、吸入ステロイド薬、長時間作動性吸入 β_2 刺激薬、配合剤や、静注・経口ステロイド薬、症状に応じて β_2 刺激薬ネブライザーやアミノフィリン点滴を適切に併用すれば、テオフィリン製剤を投与しなくても、大部分の喘息小中発作で高い症状改善効果が得られ、副作用も軽症に止められる。マクロライド系抗生物質の併用も可能となるのでさらに有用である。

西洋医学的治療の進歩により、喘息死が著減したことは確かだが、小青竜湯+五虎湯のようなエキス剤の合方投与が喘息発作に有効で、多くの症例に適応があることは、もっと評価されるべきであると考えられる。

参考文献

- 1) 喘息予防・管理ガイドライン2009, 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会監修 協和企画 東京, 2009.
- 2) 坂東正造: 山本巖の漢方医学と構造主義 病名漢方治療の実際, p171-173, メディカルユーコン 京都, 2002.
- 3) 武田恒弘: 喘息発作における漢方薬(麻黄剤)と西洋薬との併用治療経験, 漢方と最新治療 (in press)

パクリタキセル・プラチナ系抗がん剤誘発末梢神経障害に対する 甘草湯・倍量六味丸同時併用療法

医療法人朋愛会 サンタマリア病院 院長 田中 哲二

キーワード

- 抗がん剤
- パクリタキセル
- 末梢神経障害
 - 六味丸
 - 甘草湯

パクリタキセル・プラチナ系抗がん剤治療では、高率に末梢神経障害を発症し、しばしば抗がん剤治療中断や治療変更の原因となる。今回、漢方エキス剤併用によるしびれ改善効果を比較検討したところ、牛車腎気丸及びその主たる有効成分を含有する六味丸について用量依存性効果が認められた。また、この改善効果を甘草湯が増強するが、芍薬は阻害的に作用することも判明した。以上から、この種の末梢神経障害に対しては、甘草湯・倍量六味丸同時併用療法による漢方療法が強力な改善効果を示すと結論した。

はじめに

抗がん剤治療法の進歩は、進行がん患者の予後を改善している。しかし、一方で抗がん剤の慢性的な副作用が大きな臨床的問題となっている。特に、タキサン化合物やプラチナ製剤による末梢神経障害には際立って有効な薬剤がない。タキサン化合物の中でもパクリタキセル (PTX) の末梢神経障害は高頻度に発現する副作用であり、これに対しては牛車腎気丸が頻用されているが、一般的な通常1日量での効果は不十分である。

筆者は偶然にも、甘草湯の同時併用において牛車腎気丸単独と比して強力な末梢神経障害改善効果を発見した。そこで、がん患者の協力を得て、PTX/プラチナ製剤誘発末梢神経障害への新しい漢方エキス剤併用療法を検討した。

対象患者と結果

対象は、筆者が主治医として抗がん剤誘発末梢神経障害を漢方治療した末期卵巣がん患者6名(表)。全症例がPTXもしくはプラチナ製剤の単剤、ないしは併用化学療法で完全寛解した。症例1で新しい漢方併用効果を発見し、症例2から症例6まででは各種併用療法を試みた。

症 例

症例1 (併用漢方療法の発見のきっかけ)

49歳、卵巣がん、術後転移再発。PTX単剤寛解維持療法3コースを計画した。更年期障害に結合型エストロゲン0.625mg/日を内服していた。PTX投与1ヵ月前から、肩関節障害に甘草湯を3包分3(通常量)で継続内服していた^{1),2)}。2コース後、四肢のしびれ、感覚異常が出現、雲の上を歩くような感覚で歩行できず車椅子生活となった。そこで牛車腎気丸3包分3(通常量)を追加処方すると、症状は軽減したが歩行困難は改善しなかった。この時、患者は相互作用を避けるため、故意に時間をあけて甘草湯及び牛車腎気丸を服用していたが、たまたま2剤を同時服用したところ、一回で劇的な症状改善を自覚し、その後同時内服を継続した。数日間で指先の僅かなしびれを残し、症状はほぼ消失、歩行障害も完治した。この患者は甘草湯・牛車腎気丸併用で、PTXを減量せずに予定通りの3コース目を完了した。

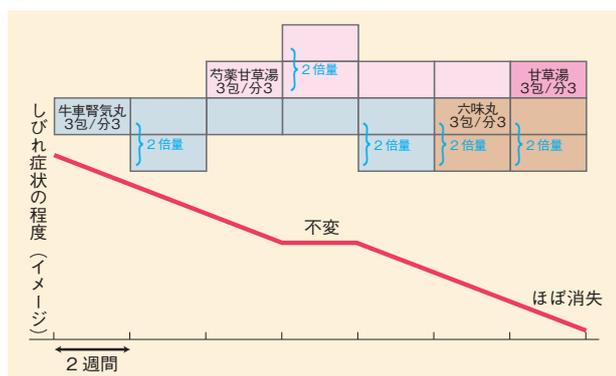
表 卵巣がん患者の抗がん剤誘発末梢神経障害に対する漢方エキス剤併用効果

症例	年齢	抗がん剤治療開始時の卵巣がんの状態	エストロゲン剤併用	しびれ治療開始までの投与漢方薬	末梢神経障害の直接原因になったタキサン系抗がん剤	末梢神経障害の直接原因になったプラチナ系抗がん剤	抗がん剤治療による抗腫瘍効果	抗がん剤誘発末梢神経障害に対する各種漢方エキス剤併用の効果の比較結果
1	49	全身転移再発	結合型エストロゲン 0.625mg/日	なし	パクリタキセル	なし	完全寛解	甘草湯3包+牛車腎気丸3包 >牛車腎気丸3包有効 ×甘草湯3包無効
2	51	術後腹腔内巨大腫瘍残存	結合型エストロゲン 0.625mg/日	十全大補湯	なし	シスプラチン	完全寛解	甘草湯3包+六味丸6包 >芍薬甘草湯3包+六味丸6包 >芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸6包 >芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸3包 =芍薬甘草湯6包+牛車腎気丸3包 >牛車腎気丸6包 >牛車腎気丸3包
3	73	術後腹腔内巨大腫瘍残存	エストリオール剤 1mg/日	人參養榮湯	パクリタキセル	カルボプラチン	完全寛解	芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸3包 >六味丸3包有効
4	53	全身転移	結合型エストロゲン 0.625mg/日	なし	パクリタキセル	シスプラチン	完全寛解	芍薬甘草湯3包+六味丸6包 >芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸6包 >芍薬甘草湯3包+牛車腎気丸3包
5	59	全身転移	エストリオール剤 1mg/日	人參養榮湯	パクリタキセル	シスプラチン	完全寛解	芍薬甘草湯6包+牛車腎気丸6包 >甘草湯3包+六味丸3包
6	59	全身転移	エストリオール剤 1mg/日	人參養榮湯	パクリタキセル	シスプラチン カルボプラチン	完全寛解	甘草湯3包+六味丸6包

症例2(症例1の検証と応用)

51歳、卵巣がん3c期。手術時、がん組織が小腸全体を巻き込み、切除不能と判断しそのまま閉腹した。術後からシスプラチン単剤治療を13コース行い、術後14年間がんの再発はない。術後より十全大補湯3包と結合型エストロゲン0.625mg/日を継続内服していたが、7コース終了の頃に耐容困難な四肢のしびれと知覚鈍麻を訴えたため、あらためて漢方療法を行った。処方組み合わせとしびれ症状の程度のイメージを図に示す。最終的にしびれ症状はほぼ消失した。

図 症例2 処方の組み合わせとしびれ症状



症例3~6の4例についても、抗がん剤誘発末梢神経障害に、症例1や症例2の効果を参考に、甘草湯、芍薬甘草湯、六味丸、牛車腎気丸を組み合わせ、自覚症状の軽減効果を比較した(表)。

考察

PTXとカルボプラチンを併用するTC療法は卵巣がんの第一選択であり、子宮頸がんや子宮体がんにも最も有効性が期待できる治療法として広く臨床応用されている。しかし、PTXには強い末梢神経障害が高頻度に出現し、足先には長時間の正座から急に立ち上がったようなしびれを感じ、歩行障害を訴える患者が少なくない。手指先のしびれは、治療終了後1年以上続く患者もあり、比較的長期間残る副作用である。またPTXに次いで末梢神経障害の訴えが多いのはシスプラチンやオキサリプラチンであり、頻度は少ないがカルボプラチンやドセタキセルでも同様のしびれ感を併発する患者がいる。現在、牛車腎気丸通常1日量が抗がん剤誘発末梢神経障害に漫然と投与されているが、その効果は不十分である。牛車腎気丸については、知覚閾値を変えると報告³⁾や血流改善作用⁴⁾などが示されているが、抗がん剤誘発末梢神経障害に対する作用機序は十分に解明されていない。症例1は、PTXによる末梢神経障害が早期出現し車椅子生活にまで陥った重症例であった。全く偶然に甘草湯との併用で劇的改善がみられたことから、より強力な治療法を探し、様々

な併用療法を試みた。その結果、本研究では、甘草湯・倍量六味丸同時併用療法が最善と結論した。

今回の観察結果で興味深いのは、附子が末梢神経障害軽減作用には大きな影響を与えていないという所見である。さらに六味丸も牛車腎気丸も、倍量投与で強い末梢神経障害軽減作用を認めており、六味丸成分生薬中に用量依存性神経障害軽減物質の存在が推測される。また注目すべきは、芍薬甘草湯の六味丸/牛車腎気丸効果増強作用である。芍薬甘草湯は、骨格筋系疼痛にも平滑筋系疼痛にも極めて短時間に著効する鎮痛剤である⁵⁾。この鎮痛作用には用量依存性効果がみられ、通常は2~3包頓服する。ところが、芍薬甘草湯による六味丸/牛車腎気丸の効果増強作用には用量依存効果は認められなかった。甘草湯は肩関節・頸部関節障害の特効薬で速効性が高く、芍薬甘草湯とは異なり、少量で効果を示すが¹⁾²⁾、今回の六味丸(牛車腎気丸)増強効果は甘草作用によるものであり、芍薬は甘草の作用に阻害的に働いていた。これは、肩頸関節への作用と同じ成分の関与を示唆するものである。

甘草湯(または芍薬甘草湯)単剤ではしびれ改善作用を認めなかったことから、しびれ改善作用そのものは六味丸成分に存在し、おそらくしびれ改善作用シグナルの上流を甘草由来成分が刺激していると考えられる。このシグナルの正体と有効生薬成分を見出せば、より効率的な抗がん剤誘発末梢神経障害の新治療薬開発につながるかもしれない。

症例1~6の臨床的観察結果から、PTX/プラチナ系抗がん剤誘発末梢神経障害に対する治療効果は、甘草湯3包(通常量)+六味丸6包(倍量)の分3内服が最善と判定された。併用薬剤の検討から、この抗がん剤誘発神経障害には、エストロゲン製剤が無効であること、人参養栄湯や十全大補湯のような補剤も有効でないことが判明した。本論文での提示症例数は少ないが、六味丸(または牛車腎気丸)通常量+甘草湯(または芍薬甘草湯)通常量を投与しただけの症例も筆者は数十例経験しており、自覚的しびれ軽減効果は100%全例に認めている。さらに別の漢方薬を検討すれば、新たな方剤が見つかる可能性もある。末梢神経障害に対するより強力な漢方療法の発見を期待したい。

【参考文献】

- 1) 田中哲二：漢方エキス製剤で根治しえた重症の更年期上肢挙上困難症の一例 実地医家のためのTHE KAMPO 2：p14-16, 1999.
- 2) Tanaka T, et.al.: Thawing of frozen shoulder in menopausal woman treated with a Japanese herbal medicine, Kanzo-to extract: report of two cases Clin Exp Obstet Gyn 27：p14-16, 2000.
- 3) 吉本英生ほか：タキサン製剤による末梢神経障害に対する牛車腎気丸の効果 - 振動感覚計を用いた他覚的な検討 - 産婦人科漢方研究のあゆみ 21：p94-98, 2004.
- 4) 猪狩俊ほか：骨粗鬆症の下肢冷感に対する牛車腎気丸の治療効果 - サーモグラフィによる検討 - 漢方医学 25：p186-188, 2001.
- 5) 丁宗鐵：芍薬甘草湯 漢方医学 20：p362-369, 1996.

インフルエンザに対する 漢方薬単独治療の諸経験

医療法人社団寛順会 土佐クリニック 院長 土佐 寛順

キーワード

- インフルエンザ
- 麻黄湯
- 随証処方
- 小柴胡湯

毎年のように猛威をふるう新型インフルエンザに対しては、様々な製剤の開発が進められているものの、その副作用は無視することができない。一方、インフルエンザの漢方治療は麻黄湯が代表的な処方だが、臨床における使用例をたどると、麻黄湯のみでは治療できない症状に対して他の処方が有効なことがあり、実践の積み重ねを通じた随証処方の確立が必要であると示唆された。ここでは、漢方薬単独で治療を行った症例を多く紹介する。

はじめに

現在ではインフルエンザの治療には、オセルタミビルリン酸塩、ザナミビル水和物、ラニナミビルオクタン酸エステル水和物などを使用することが一般的である。近年オセルタミビルリン酸塩による意識障害が報道されていることもあり、今回、漢方薬単独で治療する機会を得たので報告する。

症 例

症例1 9歳 女児

受診前日の昼から発熱し、夕方体温は38.6℃であった。インフルエンザ迅速試験でB型陽性と判明した。頭痛と咳があった。脈浮緊。無汗。成人用量の麻黄湯を投与し、翌日には解熱した。

症例2 31歳 女性

受診当日、朝から下痢が2回あった。吐き気もあり、昼に嘔吐が2回あった。来院時の体温は38.0℃であった。脈は浮。多少の喉の渇きを訴えた。インフルエンザ迅速試験でA型陽性と判明した。授乳中であったため、葛根湯を投与したところ、発熱、下痢、吐き気は改善したが、咳が残ったため、その後小柴胡湯を投与した。

症例3 36歳 男性

受診前日の昼よりだるさを感じていたが、体温は測定しなかった。咳、鼻水があった。来院時、体温は38.7℃であった。インフルエンザ迅速試験でA型陽性と判明した。麻黄湯を投与したところ、2日後に体温37.2℃に下がり楽になったが、痰が黄色く

なったため、小柴胡湯に転方した。

症例4 27歳 男性

受診前日に39.2℃の発熱があった。来院時の体温は38.4℃であった。頭痛があり、節々が痛かった。インフルエンザ迅速試験でB型陽性と判明した。麻黄湯を投与したところ、2日目に頭痛は改善したが、咳、痰が現れ、咽の痛みもあった。脈浮大実。麻杏甘石湯、桂枝湯(大青竜湯の方意)に転方すると、翌日には改善した。

症例5 13歳 女性

受診2日前から発熱があった。来院時体温は37.9℃であった。頭痛、咳、鼻水があり、咽の渇きを訴えた。インフルエンザ迅速試験でB型陽性と判明した。桂枝湯、越婢加朮湯(桂枝二越婢一湯の方意)を投与した。

症例6 17歳 男性

受診前日に発熱し、体温38.0℃であった。頭痛と咳があった。患者が柔道部の合宿を行ったのと同じホテルで、インフルエンザ患者が出ていた。来院当日の朝は体温37.8℃であった。インフルエンザ迅速試験では陰性であった。口渇あり、脈は弦やや弱。桂枝湯、越婢加朮湯(桂枝二越婢一湯の方意)を投与した。当日夜は39.0℃の発熱で、咳もあった。翌朝は体温38.5℃で、薬剤を嘔吐し、インフルエンザ迅速試験でA型陽性と判明した。脈やや大。桂枝湯、麻黄湯を投与したところ、翌々日の朝は体温36.5℃で、身体も楽になったが、念のため補中益気湯を2日分処方した。

症例7 17歳 男性

来院前々日に発熱し、市販の総合感冒薬を服用していた。来院時体温は37.5℃、咳と鼻水があった。インフルエンザ迅速試験でA型陽性と判明した。脈細緊。小青竜湯を3日分処方したところ、当日夜より解熱した。3日後来院時は体温36.9℃で、咳・鼻水ともに改善し、食欲も回復してきていた。脈は沈細。念のため補中益気湯を3日分処方した。

症例8 15歳 女性

当院来院2日前の夕方、体温39.0℃の発熱があった。他院でのインフルエンザ迅速試験は陰性で、アセトアミノフェン及び総合感冒薬を処方された。当院来院前日には体温40.0℃であった。来院時の体温は37.0℃であったが、咳と頭痛があり、関節痛はなかった。インフルエンザ迅速試験でA型陽性であった。柴胡桂枝湯3日分を処方すると、翌日には体温は36℃台に解熱した。翌々日再度来院した際、引き続き柴胡桂枝湯2日分を処方した。

症例9 25歳 男性

当院来院2日前から発熱した。来院時体温は39.3℃。頭痛、悪寒、咳、痰、鼻水があった。インフルエンザ迅速試験でA型陽性であった。麻黄湯、越婢加朮湯（大青竜湯の方意）3日分を処方したところ、翌日午後には解熱、3日後の再来院時には咳は多少あるものの鼻水はなかった。小柴胡湯3日分を処方した。

考 察

ほぼ1年間のインフルエンザ迅速試験での陽性症例の投与薬方を表に示した。約半数に麻黄湯が処方されている。『傷寒論』に、「太陽病、頭痛、発熱、身疼、腰痛、骨節疼痛、悪風、汗なくして喘する者は、麻黄湯之を主る」とあり、頭痛、発熱、寒気、身体の痛み、関節痛、咳等々は、インフルエンザの初期症状として典型的な症候である。しかし、残り半数の症例は麻黄湯以外の処方であり、随証処方が必要であると考えら

れる。2回目の処方初回治療で完治しなかった場合の薬方であるが、小柴胡湯を使用する機会が多かった。これは、少陽病期へ移行した症例と考えられる。この方法は、オセルタミビルリン酸塩等で熱は下がっても咳が残る場合にも応用することができる。

おわりに

本稿では、インフルエンザの漢方薬治療例の経験を示した。本来ならば1日分位で様子を見る（随証処方）が、現実的には2～3日分を処方している。ほとんどの症例が漢方薬単独での治療であるが、抗インフルエンザ薬との併用での治療効果も十分に期待できると思われる。

表 インフルエンザへの漢方治療

方剂	例数
処方1回目	
麻黄湯	29
桂枝二越婢一湯(桂枝湯+越婢加朮湯)	13
葛根湯	5
大青竜湯(麻黄湯+越婢加朮湯、麻杏甘石湯+桂枝湯)	5
桂枝麻黄各半湯(桂枝湯+麻黄湯)	5
麻黄附子細辛湯	2
小柴胡湯	1
柴胡桂枝湯	1
処方2回目	
小柴胡湯	11
参蘇飲	4
麦門冬湯	3
補中益気湯	2
半夏厚朴湯	1
竹茹温胆湯	1
柴胡桂枝湯	1
柴胡桂枝乾姜湯	1

インフルエンザ迅速試験施行194例中陽性例61例(X年10月～X+1年9月)

月経前症候群の精神症状に対する漢方治療

宇津野レディスクリニック 院長 宇津野 栄

キーワード

- 月経前症候群
- 加味逍遙散
- 抑肝散加陳皮半夏
- 精神症状

月経前症候群(PMS)は女性の半数以上が経験するといわれる。その症状は多岐にわたり、個々の患者の症状に応じた随証治療が必要となる。西洋医学的治療であるホルモン補充療法実施、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)や抗不安薬投与の他、加味逍遙散及び抑肝散加陳皮半夏等による漢方治療も有用である。ここでは両剤の有用性を典型的に示す2症例を紹介し、PMSに対する適切な治療の確立への一助としたい。

はじめに

月経前症候群(Premenstrual syndrome、以下PMS)は月経周期の黄体期に発生し、月経の開始数日後で消失する精神的・身体的症状である。多くは月経周期のたびに繰り返し発生する¹⁾。日本産科婦人科学会では「月経前3～10日の間続く精神的あるいは身体的症状で、月経発来とともに減退ないし消失するもの」と定義している。その頻度は全女性の50～80%との報告があり、症状は200～300ともいわれており、中でも、身体症状としては、腹痛、乳房緊満感、腰痛、頭痛・頭重感など、精神症状としては、イライラ感、易怒性、眠気、抑うつ感などが多く報告されている²⁾。PMSは実に多彩な症状を呈するため、画一的な治療法はなく、患者個々の症状にあわせて治療する必要がある。薬物治療としては、低用量ピル(Oral Contraceptive、以下OC)や選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、抗不安薬、漢方薬などが症状に応じて適宜使用されている。

当院では、PMSの薬物治療として、まずは漢方薬の使用を試みている。近頃では患者が自身の症状や薬剤に対して積極的に情報収集していることも多く、ホルモン補充療法(HRT)などについては、OCの使用が普及したとはいえ、いまだ副作用への不安がぬぐえぬ患者もみられる。漢方薬でも副作用は起こりうるが、OCに比べて発現が比較的少ないため、患者の受け入れがよく、また、一剤で多くの症状に奏効することからも、更年期障害やPMSなどは特に漢方薬が有用であると考えている。今回、PMSの精神症状に対して漢方薬が有用であった症例を報告する。

症 例

■気分の落ちこみに加味逍遙散

43歳、主婦、154cm、46kg、月経不順

主 訴：月経不順、抑うつ気分

現病歴：2年程前より月経前になると気分の落ちこみが激しく、人前に出るのがつらい。また、家事をする気も全くおきない。首から上のホットフラッシュと膝下に冷えがあり、胃痛および便秘傾向が認められた。

経 過：ホルモン検査にてE₂の低下、FSH、LHの上昇があり、更年期障害も考えHRTを提案したが、副作用を心配し、本人より漢方治療を希望された。診察中も暗く落ちこんだ感じがあり、ホットフラッシュなど更年期様症状に膝下の冷えといった冷えのほせもみられたため加味逍遙散(6.0g分2)を1ヵ月間投与した。まずは抑うつ気分に対し効果がみられたため、処方継続したところ2～3ヵ月後には他の不定愁訴に対しても徐々に効果が現れ、人前でも気が楽になり、以前より外出しやすくなった。月経不順(不正出血を含む)に関してはあまり症状の改善を認めず、不正出血時に中用量ピルを併用することで月経をコントロールし、現在に至る。

■イライラ感に抑肝散加陳皮半夏

29歳、会社員、164cm、60kg、月経順調(28日周期)

主 訴：月経前の脱力感、イライラ感、体のだるさ、不眠

現病歴：1年程前より月経前に手足に力が入らない程の脱力感、イライラ感、体のだるさ、不眠を感じるようになった。最近では特に月経1週間前からのイライラ感が強く、仕事に支障が出てくるように

なった。

経過：OCも提案したが、挙児希望があり、漢方治療を開始した。色白でぼっちらとした感じ、腹力はやや軟、イライラ感が特に強いこともあり、抑肝散加陳皮半夏(7.5g分2)を投与した。来院時が月経2週間前であったため、まずは2週間投与し様子をみたところ、不定愁訴の中でも特にイライラ感に対し効果がみられた。投与を継続し、3ヵ月後には脱力感や不眠なども解消されはじめ、仕事が順調にこなせるようになった。現在も投与継続中である。

方剤鑑別

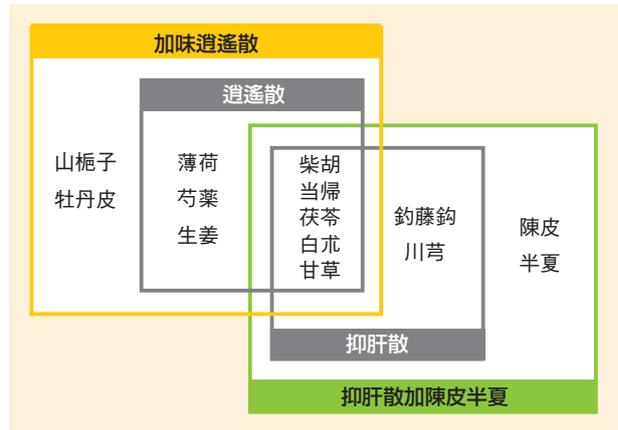
PMSは気・血の滞りに加え、黄体ホルモンによる頭痛やむくみなどの水滯症状が重なった状態と考えられる。症状により駆瘀血剤や利水剤、理気剤といった様々な方剤が用いられる。特に精神症状には「気」のめぐりを改善することが重要と考えられ、「肝」の機能を改善する方剤が応用されている。

加味逍遙散は、『和剤局方』に記載された「逍遙散」に牡丹皮と山梔子を加えた方剤で、肝気の流れが停滞して鬱積することにより生じる憂うつ感、イライラ、ほてりなどの症状改善(疏肝解鬱)を主とし、補血・健脾利水も併せ持つものである³⁾。産婦人科領域で広く用いられ、ホットフラッシュ、動悸、発汗、めまい、頭痛、肩こり、便秘傾向などの身体症状や抑うつ気分、不安感、焦燥感、易怒性、不眠(特に熟眠障害)などの精神神経症状を目標として使用される⁴⁾。

一方、抑肝散加陳皮半夏は、『保嬰撮要』に記載された「抑肝散」に陳皮と半夏を加えた方剤で、肝気が高ぶることにより生じるふらつき、手足のふるえなど(肝陽化風)の改善(熄風)を主とし、利水と化痰の効能もそなえている⁵⁾。抑肝散は、本来、小児の夜泣きや疳の虫などを目的に創案された方剤で、神経症で刺激症状が激しく、一般に癇が強いといわれている肝気の高ぶりによる興奮を抑え、鎮静させることから名づけられたといわれている。現在では、抑肝散および抑肝散加陳皮半夏は、イライラや興奮しやすいなどの神経の高ぶりを目標とし、年齢を問わず様々な精神神経症状に用いられている⁶⁾。

加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏は、ともに「肝」に帰属する方剤であり、PMSの精神症状に効果があると考えられる。構成生薬のうち5つの生薬が共通し(図)、焦燥感が強いなど類似した症状もあるが、ベース方剤の鑑別として、和田東郭『蕉窓雑話』には「抑肝散は亢ぶるに対して抑と云いたるもの也。故に其の症、目さえて寝られず、或いは性急にして多

図 加味逍遙散および抑肝散加陳皮半夏の構成生薬



く怒るなどのことあり。薬品も肝気を疏ずる故、抑肝のことに成るなり。逍遙散は右の場合ほどには亢ぶらず、鬱してあるところ故、ただ黙々としておる者なり。」との記載がある。PMSの精神症状にあてはめてみると、とくに抑うつ的で「落ちこみやすい」タイプには加味逍遙散、易怒性が強く攻撃的な、いわゆる「キレやすい」タイプには抑肝散加陳皮半夏を用いると、より奏効すると考えられる(表)。

表 処方のポイント

処方名	特長	帰属	分類
加味逍遙散	抑うつ的で「落ちこみやすい」タイプ 抑うつ気分、不安感、焦燥感、易怒性、不眠など	肝	駆瘀血剤
抑肝散加陳皮半夏	易怒性が強く攻撃的な「キレやすい」タイプ イライラ、興奮しやすい、焦燥感、易怒性、不眠など		平肝熄風剤

まとめ

PMSの精神症状に対する漢方治療は、PMSが多愁訴であるため、方剤の選択には苦慮することもあるが、問診により主訴を明確にしていくことで、より患者にあった方剤を選択できると考えられる。また、PMSへの治療では長期服用になることもあるが、患者とのコミュニケーションをとることでコンプライアンスの向上に努めている。

【参考文献】

- 1) 産婦人科研修の必修知識2011 (社)日本産科婦人科学会: p421-422, 2011.
- 2) 長塚正晃: 日本産科婦人科学会雑誌 61(12): pN657-663, 2009.
- 3) 安井廣迪: 臨床応用漢方処方ガイド: p30-31, 2004.
- 4) 稲木一元: 漢方診療 13(12): p11-16, 1994.
- 5) 森雄材: 図説 漢方処方の構成と適用-エキス剤による中医診療-: p232-233, 医歯薬出版株式会社, 1985.
- 6) 稲木一元: 漢方診療 16(3): p7-10, 1997.

気管支喘息とアレルギー性鼻炎の治療における 神秘湯と西洋薬の併用の可能性

—ストレス社会に“One Airway, One Disease”の概念で喘息を多面的にコントロールする—

医療法人社団蓮誓会 レン・ファミリークリニック 副院長 前田 修司

キーワード

- 気管支喘息
- アレルギー性鼻炎
- ICSとLABA
- ロイコトリエン拮抗薬
- 神秘湯

気管支喘息とアレルギー性鼻炎を一体的に捉える“One Airway, One Disease”という概念が登場して久しく、現在では、両疾患に対応する西洋薬の併用投与による治療の効率化が一般化している。しかしそれでもなお、様々な理由から治療が困難な患者も少なくはない。神秘湯を中心とした漢方薬に西洋医学の限界を補う可能性を見出す試みを紹介する。

はじめに

アレルギー疾患の治療方針については、西洋医学的な治療が大きく進歩したことから、まずは西洋医学的な治療を基本に考慮するのが現実的である。しかし、あらゆる薬剤を併用してもコントロールに難渋する患者、副作用の心配から西洋薬に不信感を抱く患者、服薬アドヒアランスが不良な患者、心身症としての側面からアレルギー疾患をケアしなければならない患者など、漢方が気管支喘息の治療に貢献できる部分は少なくないと考える。今回、神秘湯という方剤を中心に、アレルギー疾患の治療を漢方薬と西洋薬の併用でいかに進めていくかについて筆者の考えを述べてみたい。

“One Airway, One Disease”の西洋医学的視点

最近のアレルギー治療領域では、気管支喘息患者は高率にアレルギー性鼻炎を合併することが多く、逆にアレルギー性鼻炎の患者が喘息を合併していることが多い、という考えが常識になりつつある。この概念は“One Airway, One Disease”と総称され、現在一般医家にも浸透しつつある。つまり、治療を行う上で気管支喘息とアレルギー性鼻炎の治療を並行すべきである、との啓蒙がなされてきているわけである。しかしその一方、西洋薬で気管支喘息とアレルギー性鼻炎の両方に保険が適応される薬剤はごく一部の抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬、ステロイド剤(経口、注射)程度であり、日常診療では、症状に応じて抗ヒスタミン薬、ロイコトリエン拮抗薬に吸入ステロイド剤(ICS)や長時間作用型気管支拡張剤(LABA)もしくはその合剤、点鼻ステロ

イド剤などを併用していくことが多い。

“One Airway, One Disease”の漢方的視点

漢方では、医療用エキス製剤が保険適応となって以来、アレルギー性鼻炎に頻用される小青竜湯には気管支喘息の適応もある。前述の西洋医学的概念が定着するずっと以前から、漢方ではその可能性について示唆していたのではないかと漢方の奥深さを感じる。漢方単独で気管支喘息とアレルギー性鼻炎を一石二鳥でコントロールすることができれば理想的だが、現状で多数の西洋薬を併用している症例で、漢方薬を併用することによって使用する西洋薬の種類を減らしたり、減量や中止することができるという面だけをとってみても、漢方薬は“One Airway, One Disease”のマネジメントに有用であると考える。

気管支喘息の病名で保険適応となっている方剤では、日常の診療では小青竜湯、麻杏甘石湯などの麻黄剤、柴朴湯などを中心とした柴胡剤等が特に頻用される。

喘息でよくみられる腹診所見として胸脇苦満があるが、その腹証や肝気鬱結を指標とすれば、柴胡剤が必要である。アレルギー疾患は「心身症」であることも忘れてはならない。精神的なストレスがアレルギー症状を増悪させるためであり、現代社会ではその対策として柴胡剤や理気剤は不可欠と言える。一方、「ヒューヒュー」と聞こえる症例に対して気管支拡張作用や利尿作用を期待すれば、麻黄剤が主な候補となる。しかし、柴胡剤も麻黄剤もそれぞれ単独では「帯に短し、たすきに長し」となる症例も数多く存在するため、現実には、医療用エキス製剤による

漢方の喘息治療を行う際には、麻杏甘石湯+柴朴湯のように麻黄剤と柴胡剤の併用(合方)が必要な場合も少なくない。

神秘湯 ～その絶妙な生薬構成と可能性～

前述の点を踏まえ、筆者はある処方様々な意味で有用であると感じている。それは浅田宗伯の創方である神秘湯(麻黄・杏仁・厚朴・陳皮・甘草・柴胡・蘇葉)である。薬効が霊妙であることを意味する¹⁾有り難い方剤名である。保険診療としては、アレルギー性鼻炎の病名適応はないが、気管支喘息の適応がある。柴胡剤、理気剤の有無が神秘湯と小青竜湯との大きな違いであり、また麻黄剤としての性質の有無が神秘湯と柴朴湯の大きな違いである。神秘湯は麻黄剤、柴胡剤、理気剤が絶妙のバランスで配合されており、喘息治療においては理想的な生薬構成で成り立つ方剤といえる。またアレルギー性鼻炎に著効を示した報告もある²⁾。中田は神秘湯の応用目標を、表のように述べている。

表 神秘湯の応用目標³⁾

◎ 発作は麻杏甘石湯証のようにヒイヒイ型
◎ 喀痰は少ない傾向で、粘く、熱痰状である。
◎ 発作の程度は麻杏甘石湯証ほど強い呼吸困難ではなく、中等度の発作である。
◎ 腹証で胸脇苦満を認める。
◎ 神経質でストレスを受け易い。あるいはストレス過多の環境にある。
◎ かぜをひき易い体質が多い。
◎ 神秘湯加厚朴甘草桑白皮の形で用いることが多い。
※ 石膏を用いると胃を悪くし易いことが予想される点については、例数も少なく、明らかにならなかった。今後の検討課題である。

症 例

症例 26歳 女性

主 訴：咳

既往歴：元来の花粉症(鼻汁、鼻閉、目の掻痒感)

現病歴：数年前から、春や秋を中心とした花粉症の時期、午前中仕事で話すと咳が出るという症状が持続している。某病院呼吸器内科では咳喘息を疑われテオフィリン、プラナルカスト水和物(ロイコトリエン拮抗薬)、ベクロメタゾンプロピオン酸エステル(ICS)を処方されるも改善しなかった。仕事の都合でその病院の予約時間に通院できなかったため、職場近くの診療所で麦門冬湯エキス顆粒やレボセチリジン塩酸塩(抗ヒスタミン薬)を処方されたが、それも効果を認めなかった。その診療所で受けたRAST検査にて、ハウスダスト1、ヤケヒョウヒダ

ニ、スギ、ヒノキ、ブタクサが陽性であった。X年1月、当院初診。

現 症：体格は細く虚証。腹証で軽度の胸脇苦満を認めた。仕事の多忙さ、ストレス、咳症状がコントロールできないことへの不安や不満を考慮し、クラシエ神秘湯エキス細粒6g分2を主薬とし、別のロイコトリエン拮抗薬であるモンテルカストナトリウム10mg/日も併用した。

同年2月再診。患者は、前回の処方ですべて咳が減少したことを実感したので、同じ薬剤の使用を継続したいとのことであった。現在も継続して経過観察中である。

まとめ

ICSやLABAもしくはその合剤、ロイコトリエン拮抗薬などが一般医家に浸透した現在、気管支喘息の治療は西洋医学的な治療で大多数の患者をコントロールできる時代になった。アレルギー性鼻炎についても、点鼻ステロイド剤や抗ヒスタミン薬の進歩により、かつてとは比にならないほどクオリティの高い治療が受けられるようになってきている。西洋医学的治療も併用して診療する筆者には、漢方薬が気管支喘息やアレルギー性鼻炎の第一選択薬であると断言することはできない。しかし、あらゆる薬剤を併用してもコントロールに難渋する患者、安全性は高いとはいえ吸入ステロイドという響きに副作用を過剰に心配する患者、また仕事や学業の多忙により、医療機関に定時に通院できないことで服薬アドヒアランスが悪化したり、心理的ストレスや身体的な疲労もケアしなければならない患者など、気管支喘息治療に漢方が寄与できる部分には、大いに開拓の余地があると考え。中でも神秘湯は“*One Airway, One Disease*”で総括される気道アレルギーをコントロールする上で無限の可能性を秘めているものと考え。

なお服薬アドヒアランスに関連して、神秘湯や小青竜湯、柴朴湯などには1日2回服用タイプの製剤があり、小青竜湯には錠剤もある。喘息患者には服薬アドヒアランスが不良な患者が比較的多いが、これらの製剤を喘息患者に使用することも、日常診療では大変有用である。

【参考文献】

- 1) 小曾戸洋：漢方医学 24(1): p36, 2000.
- 2) 古谷陽一ほか：漢方の臨床 51(2): p215-220, 2004.
- 3) 中田敬吾：漢方の臨床 41(1): p86-93, 1994.

外科領域に、漢方という選択肢を

医療法人ヘブロン会 大宮中央総合病院 副院長・外科診療科部長

曾山 鋼一 先生

1991年 信州大学医学部 卒業
同 年 東京女子医科大学第二外科 入局
1993年 大分市医師会立アルメイダ病院 外科
1996年 東京女子医科大学第二外科
1998年 大宮中央総合病院 外科
2001年 大分市医師会立アルメイダ病院 外科
2002年 大宮中央総合病院 外科部長
2006年 同病院 副院長兼外科部長



医療法人ヘブロン会 大宮中央総合病院は、さいたま市北部の地域医療を担っている。12の診療科のうち、外科は東京女子医科大学第二外科を母体としている。「外科治療は患者さんにとって最後の砦のような領域であるがゆえに、手術以外に外科医がどれだけ多くの治療の選択肢を持っているかは重要である」という信念の下、治療選択肢の一つとして漢方をたくみに利用されている外科診療科部長の曾山鋼一先生に、その実際についてうかがった。

設立以来、心のかよった地域医療をめざして

当院は今から57年前の1954年に大宮中央病院として設立されたのが始まりです。その後、名称変更や増改築を経て、今では1日の外来患者数が700人を超えるようになり、さいたま市北部の地域医療の一翼を担っています。

医療法人名である「ヘブロン会」は、聖書に記されている世界最古の町の一つである Hebron に由来します。『旧約聖書』によれば、Hebron 地方は人を大切にする寛容で慰めに満ちあふれた街で、病める人たちが心身ともに癒され健康を取り戻して社会復帰したとされています。当院は、このヘブロンのもつ精神に基づき、地域の人々のためにより高度な医療とホスピタリティーの提供を目指しています。

現在、医師を含め職員の多くはクリスチャンではありませんが、設立の理念は受け継がれています。先端医療機器や設備といったハードウェア部分の充実を図ることはもちろんですが、同時に全てのスタッフが協力して、地域の方々に安心して受診していただけるよう心のかよった暖かい院内環境の創出にも努めています。

当院外科診療の実際

当院外科の母体となっている東京女子医科大学第二外科は、伝統的に、論文の数を誇るよりも一人ひとりの患者さんの手術をいかにうまく行い、満足していただけるかということに主眼を置くことを特徴

としています。

このような理念は、私が派遣された関連病院の大分市医師会立アルメイダ病院の外科でも同様でした。外科部長である白鳥敏夫先生（現兼副院長）は、手術がとても上手で、同院での経験は私が外科医として研鑽を積み、当院に赴任して今日に至るまで大きな影響を与えています。なかでも印象に残っているのは、「手術の前に患者さんやそのご家族に余計な不安や心配を与えないようにすることが大切で、そのためにも外科医は細心の注意を払い、最善を尽くす」という姿勢です。

当院では現在4名の外科医が、一般外科、消化器外科、乳腺症手術、さらには鏡視下手術（潰瘍穿孔、虫垂炎、胆石症、自然気胸など）などを中心に年間約280件の手術を手掛けています。もちろんがんの手術も多く、大腸がんが年間約60件、胃がんも35件ほどあります。

最も多い消化器外科手術では開腹手術を必要とするケースが少なくありません。開腹すると、腸管が外気に触れ癒着を起こしやすくなります。癒着そのものは、内膜症などの一部の特殊な病態を除くと生体の正常な炎症反応です。しかし、開腹の際に膜構造を無視した切開を行ったり、出血量が多いと、異常な癒着が起こります。それに対し、癒着を改善する薬剤も開発されていますが、満足できるものではありません。

そこで当科では、術後の癒着を防ぐためある工夫をしています。その工夫とは、開腹すると、もともと陰圧であった腹部に外気が入り込みますが、

この空気が癒着を起こす一因である可能性が高いため、腹膜を縫合する直前に温生理食塩水を注入し、侵入した空気をできるだけ追い出すというものです。

ただこの方法については、注入する温生理食塩水の量や温度など、検討すべき課題が多く、また比較対照試験を行うことも難しいため、学会などでの発表はしていません。しかし、当科では手術そのものを丁寧に行うと同時に、このように温生理食塩水を注入することで、癒着のために再手術を必要としたケースはこれまで皆無です。

開腹手術後の患者さんには補剤

近年、患者さんの高齢化が顕著です。当科の昨年の手術症例の集計でも75歳以上の方が全体の22%、85歳以上も12%と高齢者や超高齢者が多く、手術による負担の軽減は取り組むべき大きな課題です

高齢者以外でも、外科手術は気血両虚の状態を引き起こし、さらに手術侵襲に伴う免疫力低下、体力低下、癒着などによる腸閉塞などの合併症も多く起こりがちです。しかも、もともと消化器系が虚弱な方で開腹手術をしたようなケースでは、術後、低下した「気」や「血」を補うという考え方はきわめて合目的です。

そこで当科では、開腹手術をした患者さんには、十全大補湯、補中益気湯、人参養栄湯、六君子湯などの補剤を患者さんの状態に応じて使用しています(表1)。その結果、いずれの補剤投与でも、術後、食事の量も増え、体力の回復が早いことを経験しています。このような事実から、外科診療には補剤が不可欠であると言っても過言ではないと思います。

表1 主な補剤の使い分けの目安

		補剤の代表的処方
気血両虚	十全大補湯	体力が消耗し、顔色がくすむ、皮膚が乾燥する、脱毛、爪が割れるなどの症状がみられる場合
	人参養栄湯	呼吸器疾患や不安・抑うつなどを伴う場合
気虚	補中益気湯	消化器系の機能が低下 微熱、寝汗、手足の倦怠感を伴い、意欲もわかないなどの症状がみられる場合
	六君子湯	胃切除後逆流症状、腹部不定愁訴など消化器系の機能低下が著しい場合

また、がんの治療で化学療法剤を使用すると、骨髄抑制による顆粒球減少が起こりますが、補剤を併用することで減少の程度が小さくなったり、たとえ減少しても回復の速度が上がるという印象をもっています。



西洋薬による治療に漢方薬を併用することは今や時代のニーズだと考えますが、その際、1日2回の服薬でよい漢方薬は、患者さんの服薬コンプライアンスを高めるためにも大変よい製剤だと思います。

漢方への想い

実は、私の父は中医師でした。口数の多い父ではありませんでしたが、脈をみて症状や病気を見事に言い当て、患者さんを感動させている光景は、子供ながらに尊敬していました。そのような環境から、私は漢方には全く抵抗感がありませんでした。

父は数年前に亡くなりましたが、私が医学生の頃、「西洋医学で治療に困っているような病気には、漢方でいろいろ考えることができる」と常々話していました。私は外科医になりましたが、外科治療は患者さんにとって最後の砦のような領域であり、だからこそ私は常日頃から手術以外にもどれだけ多くの治療の選択肢を持っているかが外科医の大きさのメルクマールであると考えています。私の場合、その選択肢の一つが漢方です。

今日の外科診療では、漢方はまだまだ普及していません。外科と漢方は何か相反するものという認識すらあります。しかし私の経験からすれば、決してそのようなことはなく、漢方は外科診療にも広い応用範囲があると思っています。表2はその例の一部ですが、これに限らず、外科医は漢方をもっとうまく利用し、より患者さんのためとなる医療を模索すべきでしょう。

表2 外科領域で効果が期待される主な漢方薬

乙字湯	痔核
牛車腎気丸	末梢神経障害
柴苓湯	術後の広汎性癒着
大建中湯	便秘(腸管蠕動運動亢進作用)
桂枝加芍薬湯	下痢、過敏性腸症候群
半夏瀉心湯	CTP-11投与による下痢(遅発性下痢予防効果)
十全大補湯	化学療法による骨髄抑制の軽減

柴苓湯の多嚢胞性卵巣症候群に対する作用機序の検討

道原 成和¹⁾、出口 さやか²⁾、範本 文哲¹⁾

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所¹⁾

クラシエ製薬株式会社 医薬グループ²⁾

はじめに

柴苓湯は『世医得効方』に記載された処方であり、小柴胡湯(柴胡、半夏、大棗、黄芩、人參、甘草、生姜)に五苓散(沢瀉、猪苓、茯苓、桂皮、白朮)を加えたものである¹⁾。本来、水瀉性下痢、急性胃腸炎およびむくみなどに適応をもつ処方であるが、最近では不妊症や不育症など排卵障害の治療にも応用され、特に多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic Ovary Syndrome; 以下PCOS)での有用性が数多く報告されている²⁻³⁾。しかし、その排卵誘発作用機序は明らかになっていない。

PCOSの排卵誘発にはクロミフェン療法やゴナドトロピン療法などが行われているが、卵巣過剰刺激症候群(Ovarian Hyperstimulation Syndrome)や多胎などの問題は依然として残されている。2001年Mitwallyらによりアロマターゼ阻害剤(Aromatase Inhibitor、以下AI)がPCOSに排卵誘発作用を示すことが報告され⁴⁾、近年、PCOSの排卵誘発にAIの応用が良好な治療成績を得られると注目を集めている⁵⁻⁸⁾。AIは乳がんの治療薬として開発された薬剤で、卵巣、乳腺、脂肪、皮膚などに局在しアンドロゲンをエストロゲン

(E)へ転換する酵素(アロマターゼ)に対して阻害作用を示すものである。

今回、このアロマターゼ阻害に着目し、柴苓湯の排卵誘発作用メカニズムを検討した。

方法・結果

柴苓湯のアロマターゼ阻害作用を検討するため、MCF-7細胞増殖試験および酵素阻害試験を行った。

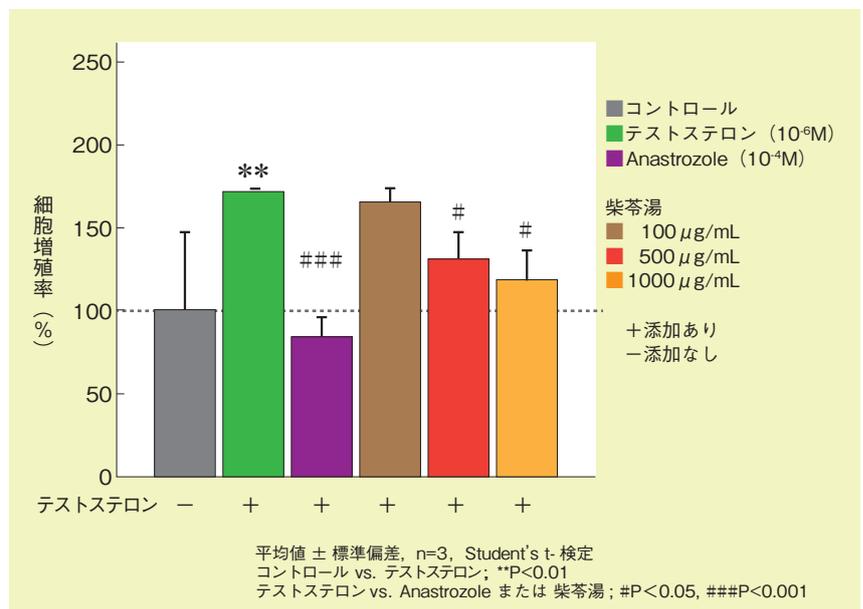
MCF-7細胞はヒト由来乳がん細胞で、E依存的に増殖する細胞である。細胞増殖への影響をみる

ことで、添加した試料のエストロゲン様活性が測定できる。また、この細胞はアロマターゼを発現しているため、テストステロン(T)の添加によりEが生成され、同様の細胞増殖がおこる⁹⁾。したがって、T存在下での細胞増殖を指標としアロマターゼ阻害作用の有無が確認できると考えられている。

1) MCF-7細胞を用いたアロマターゼ阻害作用の検討

MCF-7細胞を24時間培養後、各試料を添加した。その後、7日間培養した後、MTT法¹⁰⁾にて細胞生存率(%)を求めた。なお、陽性対照にはAIであるanastrozole

図1 MCF-7細胞増殖に対する柴苓湯の作用



を使用した。

その結果、T存在下でのMCF-7細胞の増殖は、柴苓湯およびanastrozoleにより有意に抑制された。また、柴苓湯は、濃度依存的に増殖を抑制した(図1)。T存在下にてMCF-7細胞の増殖抑制が認められたことより、柴苓湯はアロマターゼ阻害作用をもつことが示唆された。なお、この濃度での柴苓湯による細胞毒性は認められなかった(データ

開示せず)。

2) 酵素阻害試験

柴苓湯を超純水またはDMSO (<0.2%) で用時調製し、CYP19/MFC High Throughput Inhibitor Screening Kit (BD Biosciences) を用いてアロマターゼ阻害活性を測定した。なお、陽性対照にはaminoglutethimide (第1世代AI) とanastrozole (第3世代AI)、およびchrysin(天然由来AI)を使用した。

その結果、柴苓湯によるアロマターゼ阻害活性は、添加濃度の増加にしたがい増大し、シグモイド曲線を示した。IC₅₀値は158μg/mLであった(図2)。

そこで柴苓湯の構成生薬について、濃度範囲3.7-100μg/mLでアロマターゼ阻害活性を測定したところ、100μg/mLで阻害率50%以上を示し

たのは桂皮(54.9%)、黄芩(95.7%)、甘草(100%)の3種であった。それぞれのIC₅₀値は、88.8、32.1、10.5μg/mLであった。

これら3種の生薬のうち、甘草の成分(glycyrrhizic acid、liquiritigenin)、および黄芩の成分(baicalin、baicalein、wogonin)計5種のアロマターゼ阻害活性を調べた結果、これらの成分はいずれもアロマターゼ阻害活性が認められた(図3)。

中でも、liquiritigenin(IC₅₀値: 0.25μM)はchrysin(IC₅₀値: 0.37μM)に匹敵する阻害活性を示した。

考察

今回、我々はPCOSでの排卵誘発に有用性が報告されている柴苓湯の作用メカニズムを解明するために、アロマターゼに焦点を絞り実験を行った。その結果、柴苓湯にはアロマターゼ阻害作用が認められた。柴苓湯の構成生薬のうち、

図2 アロマターゼに対する柴苓湯の阻害活性

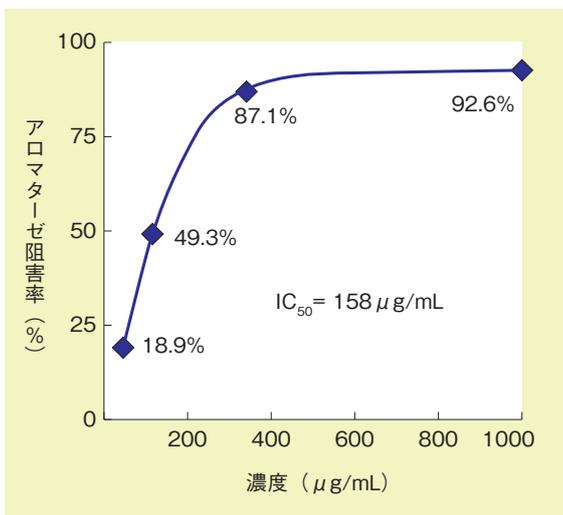
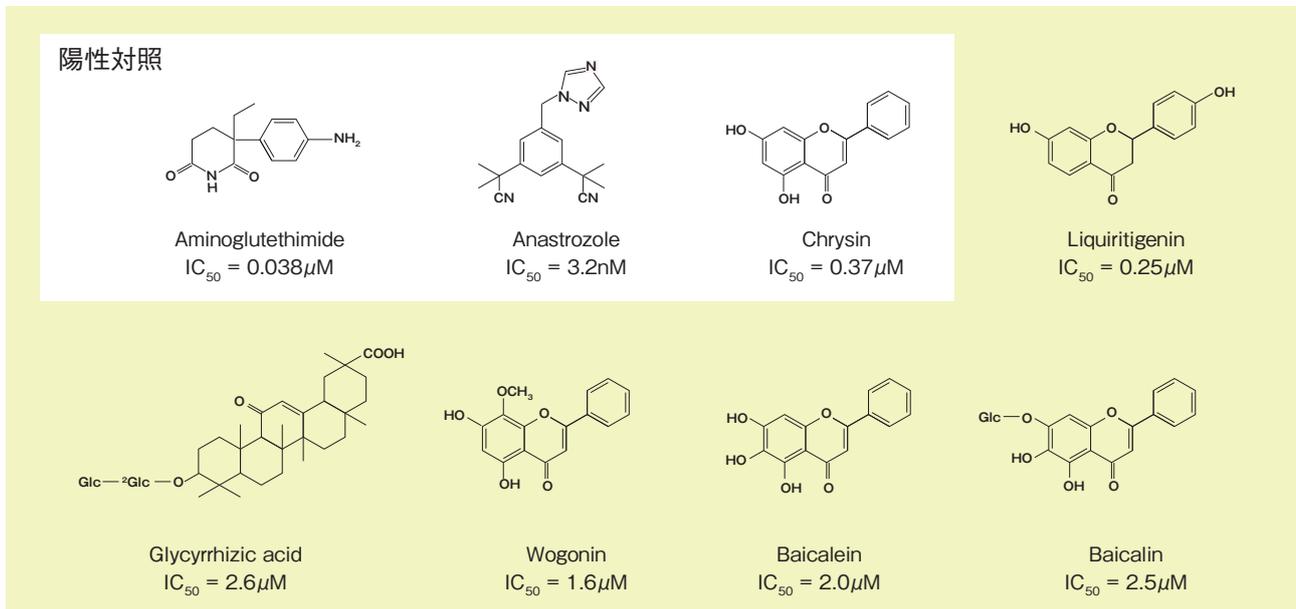


図3 甘草および黄芩に含まれる各成分のアロマターゼ阻害活性



とくに甘草と黄芩に強い阻害活性が認められたことから、これらの生薬は、柴苓湯のアロマターゼ阻害に寄与するものと考えられる。しかし、今回の実験ではこれらの生薬に含まれている成分の一部を調べたにすぎず、今後、その他の活性成分についても調べる必要があるといえる。

PCOSにおけるAIの排卵誘発作用機序は、アンドロゲンからEへの転換酵素(アロマターゼ)を阻害することによりE産生が低下し、視床下部-下垂体-卵巣系に

かかるnegative feedbackが解除されることでFSHが増加し、卵巣発育が促進するといわれている(図4)。

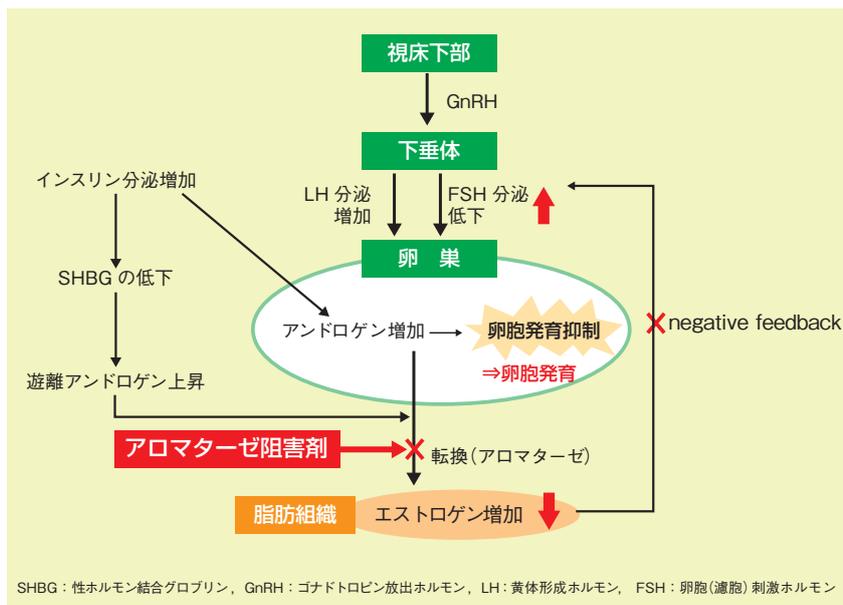
AIでは、クロミフェン抵抗例での排卵や、卵巣期のみ投与のため単一卵巣排卵が報告されている⁵⁻⁸⁾。柴苓湯でもクロミフェン抵抗例での排卵や単一卵巣の発育傾向が報告されており²⁻³⁾、これらの報告からも柴苓湯の排卵誘発作用には、アロマターゼ阻害作用が関与する可能性が示唆される。しかし、柴苓湯は継続投与にも関わらず単

一卵巣の発育がみられる。MCF-7細胞に単独添加すると細胞増殖がみられたことから、柴苓湯はエストロゲン様作用を有することも示唆された(データ開示せず)。これらのことから、柴苓湯は生体内環境に応じた反応を示す可能性やインヒビリンなどによるnegative feedbackへの影響が推察される。

さらに、柴苓湯はPCOSの高LH値を有意に低下させたと報告されている²⁻³⁾。視床下部-下垂体-卵巣系への調整作用が推測されLH分泌異常の改善も卵巣の発育に関与するのかもしれない。

しかし、いずれも*in vitro*での実験結果であり、今後は*in vivo*での検討が必要といえる。

図4 PCOSにおけるアロマターゼ阻害剤の作用機序



まとめ

柴苓湯は、アロマターゼ阻害作用を有することが示唆された。その作用は aminoglutethimide や anastrozole と比較すると弱いものの、柴苓湯の排卵誘発作用機序の1つとして、アロマターゼ阻害作用が関与している可能性が示唆された。

引用文献

- 1) 伊藤良ほか: 中医処方解説. 神戸中医学研究会 編著. 第1版: p235. 医歯薬出版株式会社 東京, 1996.
- 2) 酒井淳ほか: 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有効性に関する検討. 産婦科 54: p1330-1333, 2000.
- 3) Okamoto M et al.: Effects of Saireito on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol* 9: p191-195, 2010.
- 4) Mitwally MF et al.: Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 75: p305-309, 2001.
- 5) 水口雅博ほか: アロマターゼ阻害剤による治療の試み(2)排卵誘発. *Hormone Frontier in Gynecology* 15: p67-73, 2008.
- 6) 北脇城: 婦人科領域におけるアロマターゼ阻害剤の応用. *京府医大誌* 118: p3-12, 2009.
- 7) 瀬川智也ほか: 多嚢胞卵巣症候群患者に対するアロマターゼ阻害剤の臨床応用. *産婦科の実践* 56: p1193-1198, 2007.
- 8) 生水真紀夫: アロマターゼ阻害剤の不妊治療への応用-PCOS・ホルモン依存性癌患者における排卵誘発. *医学のあゆみ* 223: p27-30, 2007.
- 9) John H. Macindoe: Estradiol formation from testosterone by continuously cultured human breast cancer cells. *J. Clinical Endocrinology and metabolism* 49: p272-277, 1979.
- 10) Mosmann T: Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J. Immunol.* 65: p55-63, 1983.

延辺当帰栽培化を振り返って

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 土田 貴志

当帰は冷え性改善等の効能があり、当帰芍薬散などに配合される漢方の要薬ですが、現在、クラシエでは中国で「延辺当帰」を栽培化して原料としています。今回はその過程を簡単に紹介します。

日本薬局方規定の当帰は大和当帰と北海当帰の2種類ですが、中国薬典には唐当帰が規定され、両国間で基原を異にします。そのため、日本で医薬品たる漢方薬の原料としての使用は日本種2種に由来するものに限定されます。大和当帰は現在も奈良、和歌山などで生産されますが、その歴史は古く、17世紀にはすでに山城、大和で栽培されており、貝原益軒の『大和本草』には中国産当帰に比する優良性が記され、大和当帰は古来、品質の高さが評価されてきました。それに対し、北海当帰は大正後期に北海道で開発された品種で、耐寒性、高収量ですが、当帰特有の香りに乏しく、品質的には次品とされてきました。しかし、第二次大戦後に増産のため大和地方に収量の高い北海当帰が導入され、その結果、両種の交雑が広く進行し、純系の大和当帰は著しく減少した経緯があります。

一方、中国吉林省延辺地区に延辺当帰(東当帰)と称される当帰があり、大和当帰と同じ基原に由来することが複数の中国の書物に記されています。現地での聞き取り調査の結果、延辺当帰は1930年代中期に日本から朝鮮半島経由で導入されたとのこと。その後、延辺地区で商業生産もされましたが、中国薬典への掲載から外れ、近年は栽培する農家も無く、ほとんど壊滅状態でした。しかし、日本の大和当帰に前述の経緯がある中、延辺当帰が大和当帰系であれば、その導入時期から、交雑前の純系大和当帰の可能性が高いと考えられました。そこで、実際に延辺当帰を求めて調査したところ、延辺地区龍井市の北朝鮮国境に程近い農家にかつての栽培株が残っており、それはまさに大和当帰の様相を呈するものでした。この延辺当帰に対し植物形態、成分、遺伝子等学術的に様々な角度から研究を重ね、純系大和当帰であると結論付けるに至りました。

延辺当帰を原料として実用化すべく、栽培研究のため更なる種苗の入手を試みましたが、所有者が独占を図り始めるなど容易に入手できず、僅かな種苗からの増殖を余儀なくされました。また、当時の株は適切な栽培管理をされていない半野生状態のもので、実生産に供するには種苗の品質向上が不可欠でした。一般に、当帰の栽培には2年を要し、初年度は育苗、翌春に苗を移植して、その秋に収穫します。しかし、その間に抽苔*する株は根の内部が木質化して薬用価値はなくなります。通常、日本の当帰栽培地での抽苔率は5%以下ですが、入手当初の延辺当帰は抽苔率60%にも及び、商業生産にはとてもペイしないものでした。

その後、難抽苔性株の選抜を繰り返し、現在では日本の栽培地同様のところまでこぎつけましたが、昨今の異常気象等の影響で年による変動もあり、課題も残っています。また、栽培に供する種子は2年目の秋に掘り上げず、3年目以降に開花した株から採種します。この採種も思いのほか困難でした。延辺地区は北海道とほぼ同程度ですが、北海道は冬に積雪があるのに対し、延辺地区は積雪が少なく、凍結により株が枯死するケースが頻発しました。また、枯死を免れた株も放牧される羊の食害に遭うなど受難が相次ぎました。栽培地を羊のいない場所へ移し、越冬時の防寒処置及びそのタイミングを検討し、ようやく種子生産も軌道に乗り出してきました。この夏、採種用の圃場は当帰の白い花で満開の花畑になりました。振り返れば延辺で試験栽培を始めて瞬く間に十余年過ぎており、担当者の頭もずいぶん白くなりました。



当帰栽培地(採種用圃場、中国吉林省延辺朝鮮族自治州龍井市)

*抽苔：花茎が伸び出すこと

気管支炎

監修／島根県斐川中央クリニック 院長 下手 公一

症状と所見

処方

体力は中程度（中間証）

激しい咳、呼吸困難、口渇

喘鳴、呼吸困難、気鬱

咽喉頭異常感
ヒステリー球

胸脇苦満（-）

胸脇苦満（+）

水様の喀痰を伴う咳
喘鳴、くしゃみ

気管支炎が長引き咳が続いて眠れない

咳で胸が痛い

体力がない（虚証）

吐きそうなほどの咳こみ
粘稠で切れにくい痰

悪寒、熱感なし、全身倦怠、冷え、少陰病期

痰が絡む咳

体力低下、咳、痰、自汗

五虎湯
麻杏甘石湯

神秘湯

半夏厚朴湯

柴朴湯

小青竜湯

竹筴温胆湯

柴陷湯

麦門冬湯
滋陰降下湯

麻黄附子細辛湯

清肺湯

滋陰至宝湯



1 point ワンポイント・アドバイス

気管支炎の治療では、抗生物質の他、主にステロイド薬や気管支拡張薬等が使用されていますが、寛解期や慢性症状、あるいはアレルギー性の気管支炎に対しては、特に漢方の有用性が大きいとされます。気管支炎の漢方治療では病態に即した多くの方剤がありますが、「肺熱が前面に出ているか」「水滯が背景にあるのか」をみるのが基本です。肺熱の場合は身体の防衛力の回復、水滯及び冷えの場合は水毒の体外への排泄を目的とした処方を選択します。

音を感じる風景



ドビュッシー アラベスク第1番

棚田の名勝「大山千枚田」の1コマです。無事、稲刈りも終わった10月末から11月初旬にかけて、毎年3000本の松明に彩られて営まれる「棚田の夜祭り」。静寂で幻想的な雰囲気漂う中、どこかロマンティックな一面も感じられ、安らぎと瞑想の世界が広がります。

標題の曲はクロード・ドビュッシー(仏、1862~1918)のピアノ曲の中でもよく取り上げられる名曲のひとつです。アラベスクとはアラビア美術として知られる装飾様式、繰り返しの幾何学的文様を意味し、日本では唐草模様とも訳されています。

流れるような分散和音が繰り返される中、きらきらと輝くように奏される優美な旋律がとて印象的です。左手の8分音符と右手の3連符が優しく絡み合い、まさに唐草模様の如く表情豊かに曲は進行します。そのロマンティックで心地よい響きは聴く人の心に安らぎをもたらし、また様々なイメージの広がりを与えてくれるでしょう。(TA)

表紙写真 / 千葉県鴨川市



Kracie

twice or three times a day 選べるやさしさ

漢方製剤 シン ピ トウ 薬価基準収載

クラシエ 神 秘 湯 エキス細粒

(KB-85)



(EK-85)



効能・効果 小児ぜんそく、気管支ぜんそく、気管支炎

スティックで、健やかな暮らしへ

クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

クラシエ医療用漢方専門ウェブサイト「漢・方・優・美」 <http://www.kampoyubi.jp>

■各製品の「用法・用量」、「使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

2011年8月作成

phil漢方