

No.
42

phil 漢方

特別対談

漢方医学の 発展をめざして

— 迫りくるパラダイムシフトに
どう応えるべきか —

TOPICS 1

漢方 — 診療と臨床研究 —

TOPICS 2

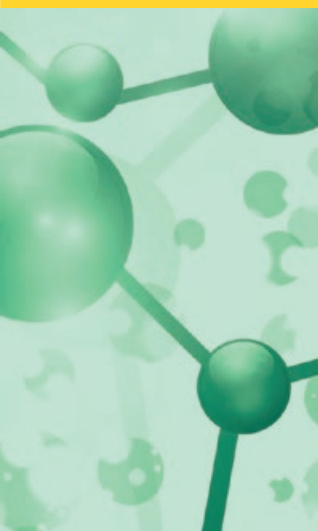
第1回 先進漢方治療研究会 < 報告 >

漢方臨床レポート

発汗性皮膚疾患(汗疱・汗疹)の病態及び
漢方治療について

良性の乳房疾患(乳腺症・女性化乳房)の
乳房痛に桂枝茯苓丸が著効した4例

禁煙外来患者に対する抑肝散加陳皮半夏の
POMS検査を用いた評価



■ 特別対談 漢方医学の発展をめざして ー 迫りくるパラダイムシフトにどう応えるべきかー	3
熊本赤十字病院 総合内科 加島 雅之 日本TCM研究所 安井 廣迪	
■ 漢方薬理・最前線 小青竜湯 ②	9
名古屋市立大学大学院 薬学研究科 准教授 牧野 利明	
■ くすりプロムナード 柴胡	12
長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学 教授 正山 征洋	
■ 処方紹介・臨床のポイント 四物湯	14
新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪	
■ 漢方臨床レポート	
発汗性皮膚疾患(汗疱・汗疹)の病態及び 漢方治療について	16
富士ニコニコクリニック 院長 渡邊 善一郎	
良性の乳房疾患(乳腺症・女性化乳房)の 乳房痛に桂枝茯苓丸が著効した4例	18
小山クリニック 小山 寿雄	
禁煙外来患者に対する抑肝散加陳皮半夏の POMS検査を用いた評価	20
長谷内科医院 院長 長谷 章	
■ TOPICS 1 漢方 ー 診療と臨床研究ー	22
社会保険 群馬中央総合病院 和漢診療科 小暮 敏明	
■ 漢方BREAK 大腸ファイバーこぼれ話	25
ときとうクリニック 院長 時任 敏基	
■ TOPICS 2 第1回 先進漢方治療研究会 <報告>	26
練馬総合病院 漢方医学センター長 中田 英之 大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 准教授 萩原 圭祐 諏訪中央病院 東洋医学センター 東洋医学科 部長 長坂 和彦 大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 助教 有光 潤介	
■ 当院における漢方診療の実際 大腸がん治療における漢方薬の役割	30
社会医療法人生長会 府中病院 外科副部長 内間 恭武	

漢方医学の 発展をめざして —迫りくるパラダイムシフトに どう応えるべきか—

日本TCM研究所
安井 廣迪 先生

熊本赤十字病院 総合内科
加島 雅之 先生

中国伝統医学より変革を遂げ、江戸時代にわが国独自の医学として確立した日本漢方は、現在は西洋医学的な標準治療とのハイブリッドにより、さらなる発展を遂げようとしている。西洋医学と東洋医学のハイブリッドは、わが国なればこそ成し得るものと思われる。

そこで今回は、漢方医学の歴史と構造の研究、教育、そして国際化に深く携わっておられる日本TCM研究所の安井廣迪先生をお迎えし、漢方医学の過去、現在、そして未来への軌跡について熊本赤十字病院 総合内科 加島雅之先生と対談していただいた。

I 日本の漢方医学の礎は 江戸時代に築かれた

加島 日本に伝来した中国伝統医学は江戸時代に画期的な変革を遂げました。まず、その流れの中でどのような特徴が挙げられますか。

安井 16世紀になると、陰陽五行説¹⁾を基本思想とする明代の医学を、曲直瀬道三²⁾を中心とする後世派³⁾の医師たちが日本に導入し、日本の実情に適合させ、普及させることで医学に革新をもたらしました。しかし、江戸時代中期

になると儒学の復古思想の影響を受け、医学においても「古に帰る」ことが重要視され、『傷寒論⁴⁾』へ回帰する機運が高まりました。名古屋玄医⁵⁾らにはじまる古方派⁶⁾の医師たちは医学の真理が『傷寒論』の中にあると考えたのです。彼らは『傷寒論』に記載されている方剤の構成とその意図や法則をなんとか言語化しようとしたようですが、ついにできませんでした。そこに登場した吉益東洞が、理論を取り払って症候と処方とを直接つなぐシステムを作りました。これが方証相対⁷⁾と呼ばれるシステムです。

加島 日本の外国文化の受け入れ方の特徴として、背景の

1) 陰陽五行説(いんようごぎょうせつ)：自然界のさまざまな変化や関係を「木」「火」「土」「金」「水」の5つの要素に分けて説明する理論。

2) 曲直瀬道三(まなせ・どうさん)：1507～1594年。「日本医学中興の祖」とされる。明代中期の医学を集大成して、現代の弁証論治とはほぼ同義の「察証弁治(さつしょうべんち)」を確立し、後に後世派と呼ばれる流派の祖となった。

3) 後世派(ごせいは)：明代中期以降の医学が日本に受容され形成された一派。伝統理論を重んじる。

4) 傷寒論(しょうかんろん)：後漢末期に張仲景(ちやうちゅうけい)によって編纂されたとされる。「傷寒」という急性熱病の症候と治療を述べた書物。この中の処方は、後の中国伝統医学の処方の基礎となり、江戸時代の日本ではこの書を重視する流派(古方派)が生まれた。

5) 名古屋玄医(なごや・げんい)：1628～1696年。『傷寒論』『金匱要略(きんぎようりやく)』『傷寒論』張仲景の傷寒以外の「雜病」の部分を単離したものをまとめたもの』を重視してその研究を行ったため古方派の始まりとされるが、陽(火)を補うことを治療の第一とし、明代の医学の理論を踏襲している。

6) 古方派(こほうは)：江戸時代中期に興った漢方医学の流派。医学の原理を『傷寒論』『金匱要略』に求め、この中の処方(古方)を用いて治療を行った。代表的人物に名古屋玄医、後藤艮山、松原一閑斎、香川修庵、山脇東洋、吉益東洞、永富独嘯庵などがある。

7) 方証相対(ほうしょうそうたい)：症状と主に腹診を中心とする所見の組み合わせとしての「証」とそれに対応する方剤の組み合わせで、処方を選択する手法。なぜ、その症状・症候にその処方が対応するかの理論は分析の対象としない。

漢方医学の発展をめざして

— 迫りくるパラダイムシフトにどう応えるべきか —



加島 雅之 先生

2002年 宮崎医科大学 医学部（現：宮崎大学医学部）卒業
同 年 熊本大学医学部 総合診療部 入局
2004年 沖縄県立中部病院 総合内科 国内留学
2005年より現職
2006年 亀田総合病院 感染症科 国内留学

理論を重視せずに具体的な事象のみを受け入れる傾向が強いように思います。

安井 そのとおりです。ですから、時代を経るにつれ、その背景が分からなくなってきたということが言えます。

加島 その後は理論が中抜きにされ、口訣化していったわけですね。古方派でも山脇東洋⁸⁾のように『傷寒論』の背景にある理論そのものの復活を目指していた人物もいます。一方、吉益東洞⁹⁾は『傷寒論』の背景の理論を、そもそも認

知できないものという立場をとりました。代わりに病態論の核である病因を分析の対象外の“一毒”とよび、「万病一毒説¹⁰⁾」を唱えました。この後、吉益東洞の嗣子である吉益南涯¹¹⁾は、さらに新しい理論として「気血水論¹²⁾」を唱えましたが、これは吉益東洞の「万病一毒説」の症状・症候からのみ導き出される一毒では、あまりにも認識しにくいので、吉益東洞が捨て去った伝統概念の名称を用いて一毒のあり方を分類する方法であったわけです。

安井 吉益東洞以前の医学は、当時の中医学理論（いわゆる後世派理論）で診断から治療までを考えるシステムであって、症候と症状を直接結びつける医学ではなかったのです。『傷寒論』の治療原則に則った随証治療¹³⁾ではありませんでした。

加島 そこに吉益東洞のような医学理論を完全に否定する人たちが現れたのですから、まさに混沌の始まりだったでしょうね。

安井 吉益東洞の登場以前に生まれた人たちは後世派理論の初等教育を受けているので、古方派が主流とはいえ後世派理論が基礎にあり、いわばハイブリッド状態だったと思います。しばらくすると古方派の考え方で初等教育を受けた人たちが出てきますが、彼らは口訣しか利用できないので、抛り所がなくて非常に困ったでしょう。だからこそ、臨床に有用であれば学派を問わず良い部分を採用する折衷派¹⁴⁾が台頭したのです。中神琴溪、和田東郭¹⁵⁾、漢蘭折衷派の華岡青洲¹⁶⁾などがその代表です。以上は、主として京都の話です。江戸では『傷寒論』一辺倒ではなく、『和剂局方¹⁷⁾』を復刻するなど、宋代の医学を重視しました。

図1 漢方の歴史

紀元前後																					
		漢		隋		唐		宋		金		元		明		清		現代			
中 国		『黄帝内経』	『神農本草経』	『傷寒雑病論』	『諸病源候論』	『千金方』	『校正医書局』	『太平惠民和剂局方』	金元四大家 張從正 劉完素 李東垣 朱丹溪	『万病回春』	『景岳全書』	『本草綱目』	『医宗金鑑』	『溫疫論』	『溫病条弁』	『医学衷中参西録』	中医学宣言				
		平安				鎌倉				安土桃山				江戸		明治		昭和			
日 本					『医心方』		『福田方』	『万安方』		曲直瀬道二				後藤良山	吉益東洞		帝国議會決議	奥田謙三	大塚敬節	矢数道明	『漢方診療医典』

加島 いわば“先祖がえり”ですね。そのような流れの中で確立寸前の状態にあった漢方医学は、明治改革でその系譜を一旦断たれましたが、明治時代以降に漢方医学が衰退した理由について、安井先生はどうお考えですか。

安井 漢方医学には西洋医学が持っていた細菌学や衛生学など、自然科学的な面がなかったことが大きな理由の一つだと思います。

加島 富国強兵策の影響もありますね。“個の医学”である漢方医学と異なり、西洋医学はマニュアル化された“集団の医学”であり、戦傷者の治療に有益でした。とは言え、当時の天皇家や高級官僚ですら、実際の治療は漢方医が行っていましたので、完全についえたわけではありません。では、江戸時代に成立した漢方医学の、われわれが引き継いでいる遺産とは何でしょうか。

安井 方証相対のシステムで処方を用いること、中国伝統医学に抛らずに患者を治した事実、それに『傷寒論』『金匱要略』の処方の経験の集積、などでしょうか。これらはいまでも活かされていますね。

加島 つまり、彼らが批判的に中国伝統医学を受け入れ、それを応用し、改良した点は高く評価すべきということですね。吉益東洞によって方証相対の方法の口火が切られ、そこに臨床実績や西洋医学を組み入れられる構造を作り上げたことが、後世につながる大きな業績だと思います。



伝統的概念を理解することの重要性

安井 吉益東洞の成功は『傷寒論』が存在したからとも言えます。彼は『傷寒論』にある理論を言語化することはできませんでしたが、その中に書かれている現象はよく分かっていたと思います。だから症候から処方を導く形式(方証相対)を確立することができたのでしょう。

加島 方証相対のソフト面、すなわち「この症候でこの薬を選ぶ」というやり方の精度を上げるためには、伝統理論を知ることは重要だと思います。伝統理論を組み入れながら方証相対を考えるべきあり、反対に伝統理論の精度を上げるためには方証相対的な理論を知る必要があると思います。

安井 『傷寒論』の六経(六病位¹⁸⁾)は、病期概念であると同時に病位概念でもあるのですが、病邪の位置を把握する



安井 廣迪 先生

1972年 順天堂大学医学部卒業、国立東静病院 勤務
1973年 北里大学東洋医学総合研究所 勤務
1979年 旧西ドイツ・マールブルグ大学、ゲッティンゲン大学にてヨーロッパ民間療法、医史学の研究に従事
1981年 北里大学東洋医学総合研究所 復職
1983年 同研究所 臨床研究部長
1986年 安井病院(現・安井医院) 院長、日本TCM研究所 所長
1995年 天津中医学院(現・天津中医药大学) 客員教授
2011年 国際東洋医学会日本支部 理事長

ことでその後の予測と対応が可能となります。たとえば、太陽病と少陽病の鑑別において、熱型(悪寒発熱か寒熱往來か)は非常に重要ですね。熱型が変われば邪正相争の部位が変わったということが理解できます。伝統理論を知っていることは、方剤を使い分けるうえで非常に有利、というか必須だと思います。

加島 現在使われている漢方の概念や処方の使用の仕方の基本は明代中期に確立したものですから、われわれは明代中期の医学の子孫になるわけですが、その理論を常識として知るべきであり、それを臨床で応用することが大切だと思います。たとえば抑肝散は明代中期の『保嬰撮要¹⁹⁾』の処方ですが、陳皮と半夏を加えることで効果を発揮する病態が日本人には多いことが分かっていたのだと思います。このように抑肝散加陳皮半夏を創り出す発想は、日本独自の方証相対的な加減方です。そういう意味では、方証相対の考え方と伝統理論的なやり方のどちらも重要です。

安井 方証相対は、もともとは頭の中で行われる多変量解析であり、患者さんの呈する症候をもとに、経験と勘を駆

14) 折衷派(せつちゅうはい)：江戸時代後期に古方派と後世派、それぞれの方法を臨床的に組み合わせた人々。

15) 和田東郭(わだ・とうかく)：1744～1803年。吉益東洞に師事し、朝廷の医官となった折衷派の医師。

16) 華岡青洲(はなおか・せいしゅう)：1760～1835年。世界に先駆けて乳がん手術に全身麻酔を用いた、江戸時代の外科医。外科手術の方法はオランダ医学(蘭方)を、支持療法として内科治療は主に古方派の方法を用いた。

17) 和局方(わざいきょくほう)：宋代に中国各地の処方を収集してまとめた官製処方集。日本漢方で頻用される処方が数多く収載されている。

18) 六病位(ろくびょうい)：『傷寒論』における急性熱性病の病態を時系列で6分割(太陽病期、陽明病期、少陽病期、太陰病期、少陰病期、厥陰病期)した考え方。

19) 保嬰撮要(ほえいさつよう)：薛鏞(せつが)と薛己(せつぎ)が記した明時代の小児科専門の医学書。

使して、得られたデータを頭の中でコンピューター処理するようにして処方を書き出すものです。実際の臨床では、このとき伝統理論的な方法論を持っていると、方証相対の助けになります。

加島 西洋医学の診断における認知行動科学の研究では、2つのパターンが示されました。一つは理論に基づいて網羅的に鑑別診断するものであり、もう一つは患者の話を聞いた瞬間に代表的な疾患を思い浮かべ、確かめていくというものです。一見すると矛盾するパターンですが、方証相対はこの2つがなければ成立しないと思います。だからこそ、方証相対と伝統理論は相補的であり、重要であると思っています。



III 方証相対モデルの意義

加島 方証相対は伝統医学の理解なしに使える点では優れていると思います。EBMとの親和性が高いと思います。しかし、「証」と「方剤」の間にあるブラックボックスを開けて、その中にある病因の追及と疾患のメカニズムの分析なしに処方を選択すると、臨床上的状況が無視される可能性があります。そうならないために、西洋医学や伝統理論の概念が応用できればと思います。

安井 加島先生がおっしゃる“方証相対と伝統理論の併用（＋西洋医学）”は、この医学の臨床応用の理想的な形だと思っています。

加島 伝統理論の概念を排除すると似通った症例の分類が難しくなります。一方で、日本の漢方医学の独自性の高いスタイルを推すのであれば、複雑な病態論は一切抜いて「こういう症候群だ」と言いきってしまうようなやり方ではなければ本来の原義に反すると思います。

安井 その方が分かりやすいでしょう。漢方医学の国際化を考えたとき、一人の人の頭の中で両者を個別に把握し、高度なレベルで統合することが必要です。中途半端に両者を折衷すると混乱を招くでしょう。



IV 西洋医学と漢方医学のハイブリッドを考える

加島 現代医学における漢方医学の出番について、私なりに考えてみました。まず、西洋医学では病気と認識されない、たとえば「冷え症」のような漢方医学特有の概念への使用です。次に、西洋医学の標準治療によって生じる副作用を軽減させるなど、西洋医学を補完する使い方、たとえば

抗がん剤やインターフェロンなどとの併用によって治療成績を上げることです。

安井 （検査所見を含め）かつては取るに足らない症候とされてきたものが、現在では重要な疾患の前触れであるということがいくつもありますね。たとえば、脂肪肝はその昔、単に肝臓に脂肪が溜まっているだけで病気ではないと言われていたのが、現在では炎症に発展し、肝硬変・肝がんに至る重要な病変であると考え方が変わってきたように、冷え症も将来的に病気、あるいは何らかの病変の前兆と認識されるようになるかもしれません。今後の課題ですね。

加島 そのような病態を漢方薬で治療するわけですが、現在、保険診療で使用できる医療用漢方製剤は148種類あります。これらを現代医学にどのように応用するかについて議論する必要があると思うのですが。

安井 148処方はいずれの宝です。われわれがまずやるべきことは、各処方ごとに、ICD分類（疾病及び関連保健問題の国際統計分類）に記載された疾患名で適応症を明確にすることと、主要疾患に対する漢方医学的な標準治療を確立することです。もちろん西洋医学的な標準治療との併用の方法を示す必要があります。漢方医学の国際化のために、これだけはどうしてもやっておかねばなりません。



V 伝統理論と方証相対のハイブリッドを考える

加島 私が考える西洋医学と漢方医学のハイブリッドのポイントは図2のとおりです。実際の症例をとおして、方証相対的発想と伝統医学理論のハイブリッドを考えたいと思います。

1. 方証相対を軸に伝統理論を併せたハイブリッド例

【症例1】65歳女性、主訴は咳嗽、炎症反応高値：近医に

図2 西洋医学と漢方のハイブリッド

- 現代において、西洋医学の確立した診断法と治療法は必須であり前提
- 西洋医学の治療法がない場合
- 西洋医学の治療法がなんらかの理由で困難な場合
- 西洋医学となんらかが勝っていると考えられる場合
- 西洋医学の治療法と相乗効果がある場合
- 西洋医学の副作用を軽減する場合

図3

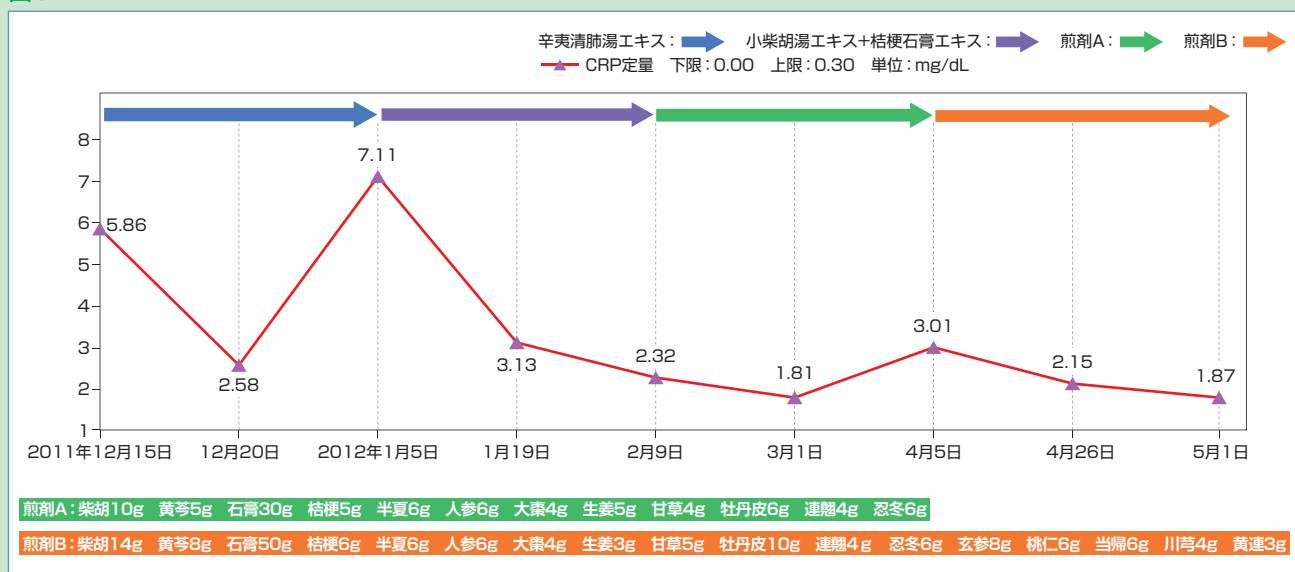


図4 方証相対による臨床応用の発展

- 頭痛の治療: 五苓散・呉茱萸湯・川芎茶調散
- 慢性硬膜下血腫: 五苓散・柴苓湯
- 耳管開放症: 加味帰脾湯
- 大柴胡湯、柴胡桂枝乾姜湯、柴胡桂枝湯、小建中湯、大建中湯

て難治性感染症が疑われ、当科を紹介受診しました。白血球上昇、CRP高値ですが、抗核抗体、ANCAは陰性、ACEは正常値でした。側頭動脈エコーでは壁肥厚はなく、造影CTにて腹部大動脈の軽度壁肥厚が判明、側頭部の圧痛、咳嗽、口渇から巨細胞性動脈炎と判断しました。初診時に副鼻腔炎を疑い辛夷清肺湯エキスを投与し、側頭動脈の圧痛と口渇のため桔梗石膏エキスに変更したところ炎症反応が低下しました。さらなる効果を期待して煎剤Aに変方しましたが、もう少し強力に瘀血を除き、血熱を冷ますために煎剤Bに変方したところ、軽快しました(図3)。

2. 伝統理論的治療に方証相対を併せたハイブリッド例

加島 方証相対による臨床応用例を図4に示します。これらは伝統医学の概念では用いることのない処方です。たとえば頭痛の治療では、雨が降る前日には五苓散、片頭痛には呉茱萸湯、不定の頭痛には川芎茶調散が有効です。

安井 中国では考えられない使い方ですね。

加島 たとえば川芎茶調散は、片頭痛は外からきた邪の病気だから効くわけがない、と否定されます。また五苓散の慢性硬膜下血腫も、「頭の中の水腫」という方証相対論的な発想で使用していますし、加味帰脾湯は「痩せてきて食欲

がなく、少し抑うつ傾向がある耳鳴り」という発想で耳管開放症に用いています。

3. 伝統理論の導入により方証相対精度が向上した症例

加島 次は、伝統理論を加味することで方証相対の精度が向上したと考えられる症例をご紹介します。

【症例2】56歳女性、左下腿慢性膿皮症: 1回/月程度の発熱、排膿、疼痛が慢性的に起こっていました。他院にて肥満傾向のため方証相対的に防風通聖散が処方されていたが改善せず、当院に紹介受診しました。左下腿に色素沈着と一部排膿、周囲に暗紅色の発赤、熱感を伴う直径10cm大の皮疹があり、血熱に伴う病気と考え荊芥連翹湯を処方したところ、治療開始3ヵ月で発赤部が5cm程度に軽快し、発熱・排膿がなくなりました。

【症例3】75歳男性、口渇・食思不振: 近医で白虎加人参湯の処方を受けていました。まさしく方証相対の考え方で導き出された処方ですね。しかし、症状増悪のため当院を受診されました。腰痛、手足の冷え、舌乾燥の所見より麦門冬湯と八味丸に変更したところ、1ヵ月で症状が半減し、近医に戻すことができました。

4. 方証相対により伝統理論的治療の精度が向上した症例

加島 たとえば腎陽虚に用いる八味丸と真武湯、気血両虚に用いる十全大補湯と人参養榮湯は、いずれもフェーズが近似しており、厳密な使い分けが難しい処方です。しかし、方証相対で考えるとそれぞれの違いが分かります。

図5 加減法の例

- 加味帰脾湯 + 桂枝加竜骨牡蛎湯
- 呉茱萸湯 + 加味逍遙散
- 桂枝加芍薬湯 + 香蘇散
- 荊芥連翹湯 + 半夏厚朴湯または香蘇散
- 防己黃耆湯 + 補中益氣湯
- 防己黃耆湯 + 越婢加朮湯
- 麦門冬湯 + 八味丸または六味丸
- 小青龍湯 + 五虎湯
- 葛根湯 + 桔梗石膏

図5は伝統理論に方証相対を組み合わせた当院の加減法の一例ですが、まさに日本独自の処方です。

【症例4】54歳女性、うつ病：不安障害を伴ううつ病のため他院にて抗うつ薬を処方されましたが、倦怠感と薬疹の出現のために中断、ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤の使用でしのいでいましたが、症状増悪傾向のため当院を受診されました。不眠、不安、抑うつ、動悸のため加味帰脾湯を処方したところ、症状は半減しましたが不安発作と動悸がありました。やせ型で食欲不振のため脾気虚と心血虚、肝鬱が絡んでいると判断し、方証相対的に桂枝加竜骨牡蛎湯を併用したところ、症状が改善しました。

【症例5】82歳女性、両側下腿浮腫：1年前より頭部外傷のため車いす生活となり、その頃から両側下腿浮腫と痛みが出現し、当院を受診されました。結核後遺症肺でやせ型の虚弱な方なので、方証相対的に防己黃耆湯を使いましたが効果は不十分、気虚がひどいと考えて補中益氣湯を追加したところ、3週間で下腿浮腫が消失しました。

加島 このように、伝統医学的な方法と方証相対的な方法のどちらか一方では奏効しない場合、双方を組み合わせることで臨床精度を上げられるのは日本だけだと思います。

安井 ご紹介いただいたケースは、いくつかの処方を組み合わせていますが、一つひとつの処方を使うとき、「伝統医学的(中医学的)にはこう考える、でも方証相対ではこう考える」、「両者の結論にはわずかな違いがある。これをどう調整するか」というふうに考えて結論を導き出すことが大事だと思います。結論が同じ処方になる可能性もありますが、方証相対と伝統理論の両方を知っておくと、診療上とても役に立ちますね。



漢方医学が今後歩むべき道

加島 最後に、漢方医学の発展性について考えたいと思います。

安井 まず、西洋医学のように「漢方医学における標準治療」としての指針が必要です。

加島 そして方証相対で導き出す処方が本当に有効かを検証したうえで、伝統理論との整合性を考えるべきだと思います。漢方薬が「機序は不明だが、本当によく効く」と世界に認めさせるためにも検証は必要です。**【症例3】**で用いた麦門冬湯の「乾いているものを潤す」という概念は、方証相対ではなく伝統理論に則ったものです。伝統医学的な病態論はかなり西洋医学に近似してきたので、もはや症候だけではなく、病態論も上手く使うべきです。

安井 方証相対の「証」は漢方医学的概念を含まない単なる症候にすぎず、症候と処方の間はブラックボックスでした。現在の日本の漢方医学は、このブラックボックスに陰陽・表裏・寒熱・虚実、気血水、六病位などのカテゴリー分類を入れています。これからは、こういうカテゴリー分類はカテゴリー分類として、先に述べたように、臨床的には伝統医学理論に基づく方法論も運用できるようにしておかなければなりません。いま、方証相対には西洋医学をも含む統計学的手法で運用される形ができようとしています。「方証相対」は、西洋医学と統計学という新しい武器を手に入れたのです。

加島 本来、そこから解放されたものが再び戻ってきたわけですね。

安井 これは大塚敬節²⁰⁾先生の晩年の考え方に相当します。大塚先生は『漢方診療の実際』(1941)で、吉益東洞にない伝統医学の概念を排除されました。その後、伝統医学的概念も必要だと認識された時期もありましたが、晩年には再び吉益東洞の考え方に戻られました。大塚先生は「証とはどうあるべきものか」を示そうとされたと思います。気血水の内容を含まない、伝統理論に基づかない、現代医学的にも説明ができる漢方医学の構築を目指しておられたのは確かです。

加島 今後、漢方医学を発展させるためには、伝統理論は伝統理論のまま理解して方証相対とコラボレーションさせることで、漢方医学の発展に是非貢献したいと思いました。本日はありがとうございました。

20) 大塚敬節(おおつか・けいせつ)：1900～1980年。昭和の漢方復興期に牽引的な役割を担った名医。現代医療における漢方医学の普及と発展に貢献した。北里大学東洋医学総合研究所を創設し、初代所長に就任。

小青竜湯 ②

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 准教授 牧野 利明

はじめに

前回(本誌 No.41掲載)に引き続き、小青竜湯の薬理に関する論文で『モノグラフ 漢方方剤の薬効・薬理』¹⁾に収載された分以降のものを紹介していく。

2. 気管支喘息モデル(続き)

Kaoらは、ダニ抗原を用いたマウス気管支喘息モデルに対する小青竜湯の抑制作用を報告している²⁾。まずは、正常マウスに刻み生薬から調製した小青竜湯熱水抽出エキスを1.0g/kg(ヒト常用量の約10倍量)の投与量で投与したところ、24時間後の気管支肺胞洗浄液(BALF)中マクロファージ数、リンパ球数、好中球数が顕著に増加していた。次に、マウスにダニ抗原を皮下投与することで感作させ、その14日後に麻酔下で気道内に直接ダニ抗原を注入することでアレルギー性喘息様症状を惹起させた。小青竜湯投与群は3群とし、いずれも小青竜湯1.0g/kgを、①気道内ダニ抗原注入(惹起)1時間前の1回のみ投与した群、②惹起24時間後に1回のみ投与した群、③感作から惹起48時間前まで2日に1回、計6回投与した群を設定した。コントロール群では、BALF中好酸球数は惹起後2日後に増加した。小青竜湯を惹起前に投与した群(①、③)では好酸球数はコントロール群と比較して有意に低い値を示したが、小青竜湯を惹起後に投与した群(②)には差は認めなかった。このことから、小青竜湯は抗原侵入後の好酸球の組織への浸潤を予防することにより、抗アレルギー作用を示すことが推測された。

3. 肺障害モデル

Yangらは、オレイン酸により惹起したモルモットでの急性肺障害を小青竜湯が保護することを報告している³⁾。麻酔下のモルモットにオレイン酸を静脈内投与した。医療用小青竜湯エキス製剤はオレイン酸投与前の2週間、1日2回0.75g/kgずつ経口投与(ヒト常用量の約10倍)した。オレイン酸静注10分後、静脈血の酸素分圧は顕著に低下したが、小青竜湯投与では認められなかった。オレイン酸静注1分前に、エバンスブルーを静注し、気管支における血管透過性を測定したところ、小青竜湯投与群における有意な減少が認められた。オレイン酸静注により、BALF中の乳酸脱水素酵素(LDH)活性、チオバルビツール酸反応性物質(TBARS)、トロンボキサンB₂(TXB₂)の濃度が増加し、グルタチオン/酸化型グルタチオン(GSH/GSSG)比は減少していたが、小青竜湯投与によりそれ

ぞれ有意に回復していた。以上のことから、小青竜湯は肺障害に伴う低酸素症や血管透過性亢進を、少なくとも抗酸化活性を介して改善する可能性が示唆された。

4. 全身におけるアレルギー反応モデル

Sakaguchiらは、ラット受動皮膚アナフィラキシー(PCA)反応に対する小青竜湯の抑制作用を報告している⁴⁾。ラット抗卵白アルブミン(OVA)血清を正常ラットに皮内投与し、その48時間後にOVAを静脈内投与することによるPCA反応と、ヒスタミンを皮内投与することによる皮膚血管透過性試験を評価した。医療用小青竜湯エキス製剤(原末か顆粒剤かの記載なし)を1.0g/kg(ヒト常用量に対して原末なら約10倍、顆粒剤なら5倍量)は、OVA静脈内投与の30分前、ヒスタミン皮内投与の1時間前に、それぞれ単回経口投与したところ、PCA反応とヒスタミン誘発の色素漏出範囲の有意な抑制が認められた。小青竜湯を7日間連続投与した後、ヒスタミン受容体拮抗薬であるメピラミンの放射性同位体を投与してその大脳皮質におけるH₁受容体の結合能を測定したところ、ケトチフェンでは抑制がみられたが小青竜湯ではみられなかった。以上のことから、小青竜湯はヒスタミンによる血管透過性反応を抑制する作用があり、また脳でのヒスタミン(H₁)受容体を阻害しないため、催眠作用を示さない抗アレルギー薬として有用であるとした。

Shimadaらは、小青竜湯のマウスにおける抗アレルギー作用が、腸内常在菌の1つである*Enterococcus faecalis*の抽出物と同時に投与することで増強されることを報告している⁵⁾。マウスにスギ花粉抗原を実験開始0、1、6、8、14日目に皮下投与することで感作し、20日目にスギ花粉抗原を腹腔内投与することでアレルギー反応を惹起させた。抗原を投与する21日間、医療用小青竜湯エキス製剤(原末か顆粒剤かの記載なし)を単独で3または30mg/匹/日(ヒト常用量と比較して原末なら同等または約10倍量、顆粒剤なら半量または約5倍量)、あるいは腸内細菌抽出物と同時に、1日1回経口投与した。抗原惹起後に誘導される好酸球の浸潤は、小青竜湯30mg/匹/日単独投与で有意に減少したが、3mg/匹/日では変化は認められなかった。しかし、小青竜湯3mg/匹/日と腸内細菌抽出物を同時に経口投与すると、好酸球の浸潤は有意に抑制され、両者の併用により作用増強が認められた。このことから、小青竜湯の抗アレルギー作用、抗炎症作用が発揮するためには、腸内細菌叢の状態におおいに影響を受けることが示唆された。



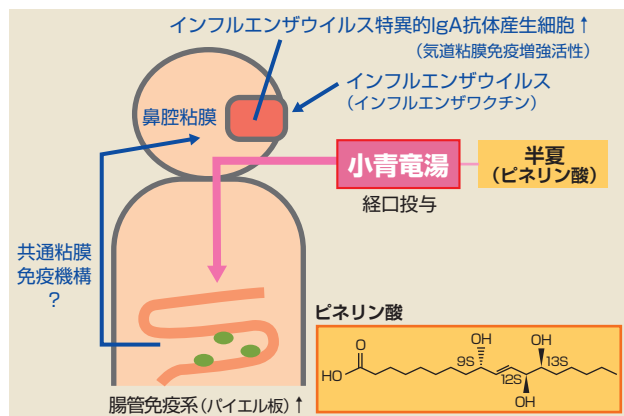
5. インフルエンザウイルス (Flu) 感染モデル

Nagaiらは、小青竜湯の抗インフルエンザウイルス作用について報告している。1994年の論文⁶⁾では、マウスにFluA (H1N1)を鼻腔内に滴下することにより感染させ、Flu投与5日目の血清、鼻洗浄液、BALFを採取し、Flu感染モデルを評価している。小青竜湯は生薬を熱水抽出することにより得たエキスを、Flu投与の7日前から4日後まで2.0g/kg/日(ヒト常用量の約20倍量)で1日1回経口投与した。その結果、小青竜湯の投与により鼻洗浄液中のFlu価が有意に減少し、BALF中のFlu価も減少傾向が認められた。また、抗Flu-IgA抗体価は、鼻洗浄液およびBALF中でそれぞれ有意に増加していた。これとは別に、マウスにFluHAワクチンを鼻腔内に投与し、小青竜湯をその7日前から13日後まで、同用量で1日1回経口投与したとき、血清中の抗HA抗体価は接種13日後で小青竜湯の投与群で有意な増加が認められた。以上のことから、小青竜湯はアジュバントとして作用し、粘膜免疫系を賦活させることにより、インフルエンザの予防効果を示すと推測された。

1996年の論文⁷⁾では、マウスにFluA (H1N1)、FluA (H3N2)、FluBをそれぞれ鼻腔内に滴下することにより感染させ、小青竜湯は1.0g/kg/日(ヒト常用量の約10倍)に減らし、同様のスケジュールで投与している。その結果、いずれのウイルス型においても、小青竜湯投与群でBALF中のFlu価が有意に減少していた。FluA (H1N1)をマウスに感染させた2時間後より4日後まで1日1回小青竜湯を投与した場合には、この作用は認められなかったが、FluA (H1N1)に感染させた14日後に別の亜型のFluA (H3N2)に感染させ、同様に小青竜湯を投与したときは、BALF中のFlu価は有意に減少した。FluHAワクチンをマウスの鼻腔内に投与し、小青竜湯をワクチン投与7日前から14日後まで投与したところ、鼻洗浄液中の抗Flu-IgA抗体価、BALFと血清中の抗Flu-IgG抗体価は有意に増加していた。このことから、小青竜湯自身のアジュバント活性は抗原の種類には無関係であり、感染歴のある場合にはインフルエンザの治療効果があること、血清だけでなく粘膜免疫系にも働いて局所でのIgA抗体産生を増強させる作用をもつことが示唆された。

1998年の論文⁸⁾では、小青竜湯と腸管免疫系との関わりについて報告している。マウスにFluA (H1N1)、小青竜湯を前報⁷⁾と同用量・同様のスケジュールで作用させた。その後、マウス

図 小青竜湯による気道粘膜免疫系の調節



陽 捷行 編著：北里大学農医連携学術叢書 第2号 代替医療と代替農業の連携を求めて、北里大学学長室：31, 2007. より一部改変

鼻部よりリンパ球を単離したところ、小青竜湯投与群から調製したリンパ球では抗Flu-IgA抗体分泌細胞数が有意に増加していたが、活性化T細胞数には影響がなかった。一方、小腸パイエル板から調製したリンパ球では、コントロール群、小青竜湯投与群いずれにおいても抗Flu-IgA抗体分泌細胞は検出されなかったが、小青竜湯投与群で有意な活性化T細胞数の増加が認められた。小青竜湯はOVAで感作したアレルギーモデルにさらにFluを感染させたときは、OVAで感作していないときよりも強くBALFおよび鼻洗浄液中のFlu価を有意に減少させ、抗Flu-IgA抗体価を有意に増加させた。以上のことから、小青竜湯はあらかじめアレルギー性気管支炎のようなTh2が優位な状態では、ウイルスの粘膜への侵入により惹起される抗Flu-IgA抗体分泌をさらに亢進させ、免疫力を増強する作用があることが示唆された。

2002年の論文では、小青竜湯に含まれる有効成分の単離を試みている⁹⁾。前報⁷⁾と同様にFluHAワクチンをマウスに投与し、小青竜湯に含まれる個々の生薬から調製したエキスを経口投与したところ、半夏エキス(20mg/匹/日)を投与したマウスにおいて、血清中の抗Flu-IgG抗体価およびBALF中の抗Flu-IgA抗体価の増加が認められた。他の構成生薬では、乾姜エキス(40mg/匹/日)で血清中の抗Flu-IgG抗体価のわずかな増加傾向がみられた以外は、差は認められなかった。半夏エキスから有効成分の単離を試み、活性成分の1つとしてピネリン酸(図)を得た。ピネリン酸は、1μg/匹/日の経口投与で、半夏エキスと同様の作用が認められた。

6. 西洋薬との薬物動態学的相互作用

小青竜湯がカルバマゼピンの体内動態に影響しないことがラットおよびヒトで示されている^{10, 11)}。Ohnishiらは絶食したラットに医療用小青竜湯エキス製剤(顆粒剤)1.0g/kg(ヒト常用量の約10倍)を経口投与し、その3時間後にカルバマゼピンを経口投与し、血中濃度推移を測定したところ、小青竜湯投与の有無によって差がなかったことを示した¹⁰⁾。さらに、医療用小青竜湯エキス製剤を健康人に服用させ、小青竜湯服用4日目にカルバマゼピンを服用し、5日目より3日間血中濃度推移を測定したところ、カルバマゼピンの血中濃度に差はみられなかった¹¹⁾。以上のことから、小青竜湯はカルバマゼピンとは薬物動態学的な相互作用を示さないことが明らかになった。

さらにOhnishiらは、ラットにおける小青竜湯とフェニトイン間の薬物動態学的相互作用およびシトクロムP450 (CYP) 誘導作用についても評価している¹²⁾。ラットに医療用小青竜湯エキス製剤(顆粒剤)1.0g/kg(ヒト常用量の約10倍)を経口投与し、その最終投与1時間後にフェニトインを腹腔内投与し血中濃度推移を測定したところ、小青竜湯投与の有無によってフェニトインの血中濃度推移、肝重量および肝臓中のCYP含量において、差はみられなかった。

Makinoらは、*in vitro*試験において強いCYP3A4阻害作用が認められた五味子¹³⁾について、五味子を含有する小青竜湯が臨床においてもそのような作用を示すかを検討する目的で、小青竜湯のCYP3A4阻害作用をラット*in vivo*試験により検討した¹⁴⁾。まず、ラット肝臓ミクロソーム画分を用いた*in vitro*試験により、小青竜湯と陽性コントロールであるグレープフルーツ

ジュースのCYP3A阻害作用を検討した。生薬から熱水抽出して調製した小青竜湯エキスのCYP3A阻害活性の50%阻害濃度(IC₅₀)は52.6μg/mlであり、この値はグレープフルーツジュースの約7倍強かった。しかし、ラットにニフェジピンを投与したときの血中濃度推移では、グレープフルーツジュース(10ml/kg、ヒトで500mLのジュースを飲むときに相当)でニフェジピンを経口投与したときは、有意にニフェジピンの血中濃度が上昇したのに対して、小青竜湯(50mg/kg、ヒトが1日2回で服用するときの約1回量に相当)では有意な血中濃度の増加は認められなかった。このことから、*in vitro*試験によって得られた薬理試験の結果が*in vivo*試験では必ずしも発現しないことを示し、小青竜湯は臨床においてグレープフルーツジュースのよ

うなCYPを介する薬物相互作用は示さないことを予測した。

その後、Nakaoらは、健康人を用いて小青竜湯のCYP阻害作用をヒトで評価した¹⁵⁾。健康人ボランティアに医療用小青竜湯エキス製剤(顆粒剤)を常用量で7日間服用させ、投与後に標準的な基質となる尿中代謝物を検出することにより、CYP1A2、CYP2D6、CYP3A、キサンチンオキシダーゼ(XO)、N-アセチルトランスフェラーゼ2(NAT2)の活性を測定した。その結果、それらの酵素活性に小青竜湯は影響しないことが明らかになった。

以上のことから、ヒトが常用量で小青竜湯を使用する際には、併用される西洋薬との間に薬物動態学的な相互作用は示さないものと推測される。

表 各種モデルに対する小青竜湯の投与試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	感作または惹起物質	小青竜湯投与量 (一番高用量のみ記載)	小青竜湯投与による結果 (一部抜粋)
気管支喘息モデル	Kaoら ²⁾	Balb/cマウス (6~8週齢、 <i>n</i> = 6)	なし	エキス1.0g/kg 単回経口投与	BALF中 マクロファージ数(↑) リンパ球数(↑) 好中球数(↑)
			ダニ	エキス1.0g/kg/日 単回または6回経口投与	惹起前の小青竜湯投与で BALF中 好酸球数(↓)
肺障害モデル	Yangら ³⁾	Hartleyモルモット(♂) (体重約600g、 <i>n</i> = 6)	オレイン酸	顆粒剤1.5g/kg/日 連続経口投与(14日間)	静脈血中 酸素分圧(↓) 気管支の血管透過性(↓) BALF中 LDH活性(↓) GSH/GSSG比(↑) TBARS濃度(↓) TXB ₂ 濃度(↓)
全身における アレルギー 反応モデル	Sakaguchiら ⁴⁾	Wistarラット(♂) (4週齢、 <i>n</i> = 6~10)	OVA	1.0g/kg/日* 単回または連続経口投与 (7日間)	PCA反応(↓) ヒスタミンによる皮膚血管透過性(↓) 大脳皮質におけるH ₁ 受容体阻害なし
	Shimadaら ⁵⁾	Balb/cマウス(♀) (3週齢、 <i>n</i> = 7)	スギ花粉	3または30mg/匹/日* 連続経口投与(21日間)	小青竜湯30mgにて好酸球の浸潤(↓) 小青竜湯3mgにて腸内細菌抽出物と 同時投与により好酸球の浸潤(↓)
インフルエンザ ウイルス感染 モデル	Nagaiら ⁶⁾	Balb/cマウス(♀) (7週齢、 <i>n</i> = 3~10)	FluA(H1N1)または FluHAワクチン	エキス2.0g/kg/日 連続経口投与 (11または20日間)	鼻洗浄液中 Flu価(↓) BALF・鼻洗浄液中 抗Flu-IgA抗体価(↑) 血清中 抗HA抗体価(↑)
	Nagaiら ⁷⁾	Balb/cマウス(♀) (7週~6カ月齢、 <i>n</i> = 3~10)	FluA(H1N1)、 FluA(H3N2)、FluB またはFluHAワクチン	エキス1.0g/kg/日 連続経口投与 (4、7、11または21日間)	BALF中 Flu価(↓) 鼻洗浄液中 抗Flu-IgA抗体価(↑) BALF・血清中 抗Flu-IgG抗体価(↑)
	Nagaiら ⁸⁾	Balb/cマウス(♀) (<i>n</i> = 3~7)	FluA(H1N1)	エキス1.0g/kg/日 連続経口投与(4、12日間)	鼻部 抗Flu-IgA抗体分泌細胞数(↑) 小腸パイエル板 活性化T細胞数(↑)
			OVA、FluA(H1N1)	エキス1.0g/kg/日 連続経口投与(12日間)	BALF・鼻洗浄液中 Flu価(↓) 抗Flu-IgA抗体価(↑)

	著者	使用動物、対象者	併用薬	小青竜湯投与量 (一番高用量のみ記載)	小青竜湯投与による結果 (一部抜粋)
西洋薬との 薬物動態学的 相互作用	Ohnishiら ¹⁰⁾	Wistarラット(♂) (9週齢、 <i>n</i> = 3~6)	カルバマゼピン	顆粒剤1.0g/kg 単回経口投与	カルバマゼピンの血中濃度に影響なし
	Ohnishiら ¹¹⁾	健康人 (男性4名)	カルバマゼピン	顆粒剤9.0g/ヒト/日 連続経口投与(7日間)	カルバマゼピンの血中濃度に影響なし
	Ohnishiら ¹²⁾	Wistarラット(♂) (9週齢、 <i>n</i> = 3~5)	フェニトイン	顆粒剤1.0g/kg 単回経口投与	フェニトインの血中濃度、肝重量、 肝臓中CYP含量に影響なし
	Makinoら ¹⁴⁾	Wistar/STラット(♂) (8週齢、 <i>n</i> = 6)	ニフェジピン	エキス50mg/kg 単回経口投与	ニフェジピンの血中濃度に影響なし
	Nakaoら ¹⁵⁾	健康人 (男性19名、女性18名)	なし	顆粒剤9.0g/ヒト/日 連続経口投与(7日間)	CYP1A2、CYP2D6、CYP3A、XO、 NAT2の酵素活性に影響なし

* エキスが顆粒剤か記載なし

【参考文献】

- 1) 丁宗鑑 ほか: モノグラフ 漢方方剤の薬効・薬理, 医歯薬出版, 2009.
- 2) Kao, ST et al.: The effect of Chinese herbal medicine, xiao-qing-long tang(XQLT), on allergen-induced bronchial inflammation in mite-sensitized mice, *Allergy* 55(12): 1127-1133, 2000.
- 3) Yang, CQ et al.: Protection afforded by a herbal medicine, Sho-seiryu-to (TJ-19), against oleic acid-induced acute lung injury in guinea-pigs, *J Pharm Pharmacol* 61(7): 925-932, 2009.
- 4) Sakaguchi, M et al.: Pharmacological characteristics of Sho-seiryu-to, an antiallergic Kampo medicine without effects on histamine H₁ receptors and muscarinic cholinergic system in the brain, *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 18(1): 41-47, 1996.
- 5) Shimada, T et al.: Enhancement of anti-allergic effects mediated by the Kampo medicine Shoseiryuto(Xiao-Qing-Long-Tang in Chinese) with lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 in mice, *Asian Pac J Allergy Immunol* 28(1): 59-66, 2010.
- 6) Nagai, T et al.: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo(Japanese herbal) medicine "Sho-seiryu-to" and its mode of action, *Int J Immunopharmacol* 16(8): 605-613, 1994.
- 7) Nagai, T et al.: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo(Japanese herbal) medicine "Sho-seiryu-to"--effects on aged mice, against subtypes of A viruses and B virus, and therapeutic effect, *Immunopharmacol Immunotoxicol* 18(2): 193-208, 1996.
- 8) Nagai, T et al.: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo(Japanese herbal) medicine "Sho-seiryu-to"--stimulation of mucosal immune system and effect on allergic pulmonary inflammation model mice, *Immunopharmacology and immunotoxicology* 20(2): 267-281, 1998.
- 9) Nagai, T et al.: Pinellia acid from the tuber of *Pinellia ternata* Breitenbach as an effective oral adjuvant for nasal influenza vaccine, *Int Immunopharmacol* 2(8): 1183-1193, 2002.
- 10) Ohnishi, N et al.: Studies on interactions between traditional herbal and Western medicines. I. Effects of Sho-seiryu-to on the pharmacokinetics of carbamazepine in rats, *Biol Pharm Bull* 22(5): 527-531, 1999.
- 11) Ohnishi, N et al.: Studies on interactions between traditional herbal and Western medicines. II. Lack of pharmacokinetic interaction between Sho-seiryu-to and carbamazepine in healthy volunteers, *Jpn J TDM* 16(4): 399-404, 1999.
- 12) Ohnishi, N et al.: Studies on interactions between traditional herbal and Western medicines. III. Effects of Sho-seiryu-to (Tin Chuan tang) on the pharmacokinetics of phenytoin in rats, *J Trad Med* 17(6): 229-235, 2000.
- 13) Iwata, H et al.: Identification and characterization of potent CYP3A4 inhibitors in schisandra fruit extract, *Drug Metab Dispos* 32(12): 1351-1358, 2004.
- 14) Makino, T et al.: Does a kampo medicine containing schisandra fruit affect pharmacokinetics of nifedipine like grapefruit juice?, *Biol Pharm Bull*, 29(10): 2065-2069, 2006.
- 15) Nakao, M et al.: The effect of Shoseiryuto, a traditional Japanese medicine, on cytochrome P450s, N-acetyltransferase 2 and xanthine oxidase, in extensive or intermediate metabolizers of CYP2D6, *Eur J Clin Pharmacol* 63(4): 345-353, 2007.

くすり ブロムナード

長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学
教授 正山 征洋



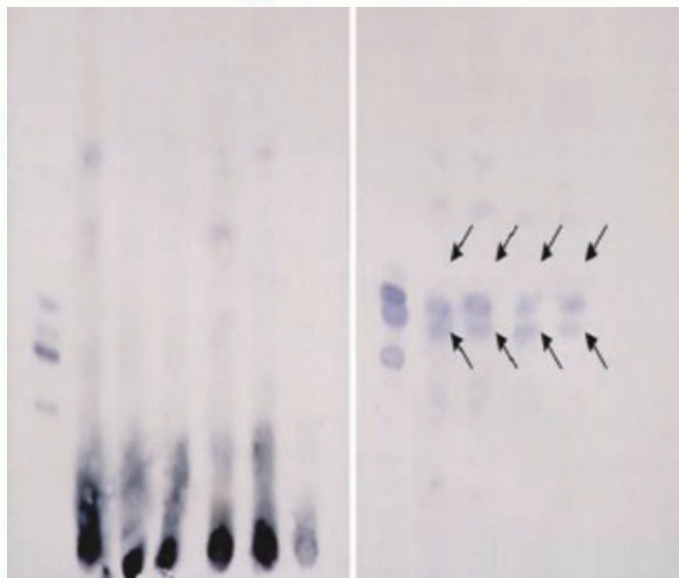
1800年代後半にヨーロッパで印刷されたボタニカルアートである。右はミシマサイコの学名が書かれている。左は「丸い葉を持つ」との意味を持つ学名が見られ、日本で花卉として流通しているツクヌキサイコに相当する種である。

日本薬局方に収載される柴胡の基原植物はミシマサイコ (*Bupleurum falcatum* L.) でセリ科に属する多年生草本である。中国の薬典には *B. chinensis* DC. (マンシュウミシマサイコ) と *B. scorzonerifolium* Willd. (ホソバミシマサイコ) が収載されている。両種は日本のミシマサイコと同種と考えられており、産地により「南柴胡」「北柴胡」「葎葉柴胡」「竹葉柴胡」と呼ばれ、前2種は根を、後2種は全草を薬用とする。*Bupleurum* 属植物は世界の温帯地方に広く分布する植物で、ヨーロッパで1800年代に出版された書(イラスト)にも *Bupleurum falcatum* の学名が見られ、現に著者もオーストリアのウィーンの森で見ることができた。

柴胡の根には約3%のサポニン含有しており、主なものサイコサポニンと呼ばれるものである。サイコサポニンには多くの種類がありサイコサポニンa、c、d、e、それらが抽出条件で変化したb1、b3、b2、b4、

それらのアセチル体、その他にスピナステロール、スチグマステロール、アンゲリシン、アドニトール、アノマリニンなど、また、ペクチン様多糖としてブプレウラム類が含まれる。我々は主有効成分のひとつと目されているサイコサポニンaに対するモノクローナル抗体を作成し、イースタンブロットティングによるフィンガープリントで品質評価法を確立している。

柴胡の作用としてよく知られているのが肝炎改善作用で、各種肝炎モデル動物により証明されている。発熱モデルウサギに対して柴胡の熱水あるいはアルコール抽出エキスが降温作用を示すこともよく知られている。サイコサポニン類の経口投与によりマウスに対する鎮静作用が認められ、睡眠剤との併用により睡眠時間延長を引き起こすことから鎮静作用が証明された。また鎮痛作用と鎮咳作用も認められており、中枢抑制剤と考えられている。サイコサポニン類の経口投与は



硫酸(左)とイースタンブロットリング(右)により、柴胡配合漢方薬中のサイコサポニンの検出を行なった。
硫酸ではすべての成分が検出され、また感度が低いのでサイコサポニンの検出はできないが、イースタンブロットリングによるとサイコサポニンのみが検出され、柴胡の品質評価にもつながる。

イラスト・写真提供：正山 征洋

浮腫モデルラットの足首の浮腫を著しく低下し、またヒスタミンが引き起こす血管透過性の増加を抑制する。

次に漢方薬の中の柴胡に触れてみよう。柴胡は2000年前に著された『神農本草経』に中薬または中品としてデビューして以来、歴代の本草書に出てくる重要生薬のひとつで、日本の漢方薬213処方中、15%強(使用頻度14番目)の処方に配合される¹⁾。柴胡剤と呼ばれる一連の処方が15種類あり、その代表的なものが小柴胡湯である。柴胡剤は病気が激しい時期を過ぎ慢性化の兆候が出始めたところから投与される。もうひとつの特徴は胸脇苦満、すなわち口が苦く、みぞおちの部分を押すと激しい痛みを感じる。小柴胡湯には柴胡と黄芩が配合されており、内臓を冷やし炎症を和らげる作用があり肝炎によく用いられる。

しかし1993年小柴胡湯の副作用として間質性肺炎が浮上し、以後漢方薬のマーケットにも大きな影響をもたらしたことは記憶に新しい。これは漢方の鉄則から離反したために起こった副作用であり、漢方の理解が深まって来ている今日では2度と起こらない薬害と考えている。

『傷寒論』の小柴胡湯の条文中「休作有時」を痙攣発作と解して、小柴胡湯と桂枝加芍薬湯の合方(=柴胡桂枝

湯加芍薬)が難治性てんかん治療に有効である²⁾と提言された相見三郎先生の先見性、また、その分子メカニズムを明らかにされ、さらにレーリー現象等の予防に有効であるとの提言を出された菅谷英一先生等の研究成果³⁾が思い出される。その中でアミロイドβタンパクによる神経細胞死の予防、すなわちアルツハイマー型認知症の予防に有効とのデータはこれからホットな話題となるだろうと受け止めている。

現在、柴胡として上記「北柴胡」が輸入されているが、自生種の採取には限界があり、栽培化も進められている。この天然資源に対して、中国の新しい動きがある。生薬で根、根茎等の採取は資源保護とは反対のベクトルである。このため地上部との相当性が研究されつつある。柴胡の場合、上述の通り全草を使用している地域があるので、根から地上部に切り替えることも将来ありうると考える。実際に柴胡の地上部にも含量は低いものの根同様サイコサポニン類が含まれ、肝障害改善作用が明らかになっている。このような研究も推進し、資源保護について再考する必要がある時代になっていると考えて、地上部の有効利用を推進しつつある。

【参考文献】

- 1) 日本公定書協会 監修, 日本漢方生薬製剤協会 編: 改訂 一般漢方処方の手引き, じほう, 2010.
- 2) 相見三郎: 小柴胡湯合桂枝加芍薬湯によるてんかんの治験 -2-, 日本東洋医学会誌, 13(4): 125, 1963.
- 3) 菅谷英一: 柴胡桂枝湯加芍薬(SK: TJ-960)の抗けいれん作用のメカニズム, 神経精神薬理, 12(4): 237-245, 1990.

四物湯

太平惠民和劑局方

プロフィール

四物湯は『和劑局方』に出典を持つ処方であるが、『金匱要略』の芍婦膠艾湯から甘草、艾葉、阿膠を除いたものであり、その基本構成はすでに漢代にできあがったと考えられる。日本では曲直瀬流の医師が多用し、『啓迪集』血証門にも記載され、長沢道寿の『医方口訣集』にも3番目の処方として収載されている。その後、和田東郭、北尾春圃、香月牛山、浅田宗伯などはいずれもこの処方の特徴を記しているが、症例報告は少ない。昭和の漢方復興期に基本処方の一つとして重視され、現在に至っている。

方解

地黄は滋陰養血し、芍薬は補血斂陰して柔肝に働き、当帰は補血活血して調経し、川芎は血中の気薬として活血行気する。四薬共に血分に働き、補血して滞らせず、行血して破血せず、補中に散があり、散中に収斂があり、バランスの良い補血の要剤である。ただし、臨床上是多く加減して用いる。

四診上の特徴

教科書的には、肝血虚により、眼のかすみ、眼の異物感、眩暈、ふらつき、耳鳴、顔にツヤがない、口唇の荒れ、毛髪にツヤがない、爪がもろいなど、また女性では衝脈、任脈の機能が障害されて発症する月経過少、月経周期の延長などの症候を呈する。脈は弦細、舌は淡紅、舌苔は薄白とされている。

山田は、「婦人に多く用いられ、諸種の出血や貧血の徴候があつて皮膚乾燥の傾向があり、瘀血、月経不順、自律神経失調などの症状がある。…脈は沈んで弱く、腹は軟弱で任脈（正中線）上の水分の経穴（臍上一寸）に動悸を触れる」¹⁾と、矢数は「一般に貧血の症があつて、皮膚乾燥し、脈は沈んで弱く、腹は軟弱で臍上に動悸を触れるものを目標とする」²⁾と述べている。また小川は四物湯の腹証について、「下腹、特に左右鼠蹊上部、恥骨周辺部において皮膚は浮腫状でなく、筋性の抵抗は無力性でもなく、『少し潤のない乾いた感じの皮膚で、指頭に少し圧をかけて深く按じてみるに腹斜筋、または直腹筋にそつて帯状の筋性抵抗と圧痛を触れる』ことが特徴である。また恥骨の周辺部を観察してみると、帯状というよりは、恥骨の上縁に沿って背の低い雑木が叢をなしたように抵

組成	当帰 3～5, 芍薬 3～5, 川芎 3～5, 地黄 3～5
主治	肝血不足 血滯
効能	補血調血

抗と圧痛を伴っていることが多い。ただし鼠蹊上部の帯状抵抗、直腹筋下部の棒状の抵抗は深い筋層であり、恥骨周辺の抵抗は浅い筋層である。」³⁾と述べている。

臨床応用

四物湯の適応症は肝血不足による諸症状であるが、臨床上是単独での使用よりも他の処方を併用した場合の報告が多い。

1. 婦人科疾患

四物湯類は、婦人科疾患の治療において重要な処方の一つである。佐野は、血虚と診断した月経不順や続発性無月経の24例、気分障害14例、乾燥肌など皮膚疾患9例、切迫流早産5例、不妊症2例の計54例に四物湯を投与した。その結果、31例で有効、不変13例、悪化3例、7例は不明であったと述べている⁴⁾。村田は、冷え症の治療の報告の中で、全71例中5例に四物湯を投与し、全例有効であったと述べている⁵⁾。さらに不妊症に対しての自験及び諸家の治療成績をまとめて報告している。それによると、自験例では416例中34例(8.2%)が四物湯、28例(6.7%)が温経湯、7例(1.7%)が芍婦膠艾湯、4例(1.0%)が温清飲、十全大補湯1例(0.2%)であった。また、諸家の報告でも近似した結果であった⁶⁾。

川田らは、下肢または陰部に静脈瘤があり、かつ鼠径部に圧痛が認められた妊婦8例に対し、最初に四物湯を投与し効果が不十分な症例に桂枝茯苓丸を併用した結果を報告している。それによると、4例は四物湯投与3～8日で鼠径部の圧痛が改善し、桂枝茯苓丸を併用した4例でも併用後3～5日で軽快。里帰り出産で34週から治療した四物湯単独例のみ静脈瘤が残つたが、他の例では静脈瘤は消失したという。また、桂枝茯苓丸併用群の方が重症であったと述べている⁷⁾。

この他、更年期不定愁訴に加味逍遙散と合方、苓桂朮甘湯と合方（連珠飲）などは頻用される合方例であるが、難治性帯下に一貫堂の竜胆瀉肝湯と合方した治療例もある⁸⁾。

2. 皮膚疾患

四物湯を皮膚疾患に用いる際は、全身的な血虚のみならず局所的な血虚の症状にも注目すると有効性が高まる。

四物湯単独の治療報告はやはり少ない。ステロイド剤は、皮膚疾患の治療において絶大な効力をみるが、副作用の一つに色素沈着がある。岡田はこの色素沈着が改善した3症例（四

物湯単独2例、白虎加人参湯併用1例⁹⁾と、尋常性痤瘡の4例(四物湯単独2例、白虎加人参湯との併用2例)の著効例¹⁰⁾を報告している。岡田はこの他、手背部のⅡ度熱傷に対しても四物湯を用いることにより、機能障害を残さず治癒した例も報告している¹¹⁾。

また、中島は爪廓炎と爪が割れやすい2例に対し、四物湯と変方紫雲膏を用いて改善したと述べている¹²⁾。さらに高田は乾燥性皮膚疾患19例に本方を投与した結果、臨床所見の改善がみられた14例で、皮膚の吸水能と水分保持能の改善がみられたと報告している¹³⁾。他、透析患者の皮膚掻痒症に使用したものもある¹⁴⁾。

四物湯併用の報告は、温清飲(四物湯合黄連解毒湯)以外にも多数ある。アトピー性皮膚炎に対しては、山田の報告によれば白虎加桂枝湯合四物湯加荊芥、連翹が52例中12例で有効であり、虚実問証から実証の場合で痒みが強く、上半身(特に顔)に赤みが強かったと述べている¹⁵⁾。勿論、四物湯単独で軽快した報告もある¹⁶⁾が、このように他剤と併用した報告がほとんどである。加味逍遙散との併用では、関が20~40歳代の女性で瘀血があり、かつ、くすみ、かさつき、しみなどの皮膚症状の悩みを有する11名に本方を投与し、瘀血スコアと皮膚症状の改善に高い相関関係がみられ、特に、血色・顔色、くすみ、かさつきで改善度が高かったと報告している¹⁷⁾。また、尋麻疹や進行性指掌角皮症、慢性湿疹、強皮症に用いられることがある。この他、三物黄芩湯と合方して掌蹠膿疱症に有効であった例¹⁸⁾、柴胡四物湯加減と温清飲加減で改善した汎発性脱毛症の2例の報告もある¹⁹⁾。

3. 血液疾患

血液疾患に対しても、やはり四物湯単独ではなく併用や含有処方を用いられることが多い。特発性血小板減少性紫斑病に対しては、伊藤が十全大補湯から補中益気湯合四物湯加半夏に変更して有効であった1例を²⁰⁾、川越らは六君子湯との併用で血小板数が増加した2例を²¹⁾報告している。また野上らは柴胡四物湯で安定している骨髓異形成症候群の1例を報告している²²⁾。四物湯の貧血改善作用は、実験的には証明され貧血の治療薬として紹介されている²³⁾が、臨床報告はないようである。

4. その他

山岡は、膝関節痛に対し四物湯を中心とした処方を用いた症例を報告している。それによると、10年来の変形性膝関節症に対し、大柴胡湯と四物湯を投与したところ疼痛が軽減し、以降症状に応じて当帰飲子と大柴胡湯の合方や加味逍遙散、防己黄耆湯と四物湯の合方など適時変更して良好な経過を得ている症例を報告している²⁴⁾。防己黄耆湯合四物湯は岡田の報告もある²⁵⁾。

泌尿器系疾患には、猪苓湯との合方がしばしば用いられる。池内は、難治性再発性の慢性前立腺炎と前立腺炎様症候群に対して証を検討したうえで四物湯を投与した。その結果、四

物湯は慢性前立腺炎で13例中9例、前立腺炎様症候群では15例中9例で有効以上の治療成績であった²⁶⁾。渡部らは頻尿、排尿困難などの下部尿路不定愁訴に対して、猪苓湯合四物湯を46例に投与した。その結果、全体としての有効率は59.2%であり、疾患別では神経性頻尿に対して、症状別では残尿感および頻尿に対して有効性が高かったと述べている²⁷⁾。この他、細菌性膀胱炎に対する報告は多い。

宮崎らは、四物湯合小建中湯を用いて、不妊症、冷え症、慢性胃炎、アトピー性皮膚炎などを治療したところ、全58例中52例で有効以上の効果を得たと報告している²⁸⁾。また、三谷は異病同治の報告として慢性疲労症候群、不眠症、高血圧症に四物湯を用いて著効を得た3例を述べている²⁹⁾。この他、認知機能に対する実験結果はあるが、まだ人での報告はない。

【参考文献】

1. 山田光胤 ほか: 漢方処方 応用の実際, 208-209, 南山堂, 2012.
2. 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説, 239-242, 創元社, 1966.
3. 小川 新: 四物湯及び類方の腹証について 瘀血研究 4・5 67 1988.
4. 佐野敬夫: “四物湯”の使用経験, 産婦人科漢方研究のあゆみ, 29: 59-61, 2012.
5. 村田高明: 現代の漢方治療 産婦人科疾患 冷え性, 診断と治療, 74(11): 2355-2359, 1986.
6. 村田高明: 特集 周産期医療と東洋医学 不妊症の漢方療法, 周産期医学, 23(11): 1540-1544, 1993.
7. 川田信昭 ほか: 鼠径部に圧痛を有する産科的静脈還流障害に対する四物湯の効果, 和漢医薬誌, 11(4): 332-333, 1994.
8. 今西義則: 漢方薬胆瀉肝湯合四物湯による難治性帯下の治験例, 漢方の臨床, 33(1): 24-26, 1986.
9. 岡田耕造: ステロイド治療により生じた色素沈着症の漢方治療, 漢方の臨床, 46(10): 1697-1703, 1999.
10. 岡田耕造: 漢方薬治療が奏効した尋常性痤瘡の五症例, 漢方の臨床, 48(2): 229-238, 2001.
11. 岡田耕造: 漢方薬治療が奏効したと思われる手背部熱傷の一症例, 漢方の臨床, 45(9): 1150-1155, 1998.
12. 中島 一: 四物湯と皮膚病, 東洋医学, 21(7): 26-29, 1993.
13. 高田任康 ほか: 地黄を主成分とする漢方製剤(四物湯)の乾燥性皮膚疾患に対する皮膚保湿能への影響, 皮膚, 29(4): 774-782, 1987.
14. 佐藤公彦 ほか: 種々の透析合併症に対する漢方処方の運用, 現代東洋医学, 3(3): 88-92, 1982.
15. 山田享弘: 成人期アトピー性皮膚炎に対する白虎加桂枝湯合四物湯の治療効果, 東洋医学, 21(7): 31-33, 1993.
16. 渡邊一幹: 四物湯の治療経験, 東洋医学, 21(7): 38-39, 1993.
17. 関 太輔: 加味逍遙散合四物湯の瘀血病態と皮膚症状に対する効果の検討, 新薬と臨床, 59(9): 1656-1665, 2010.
18. 松田治己: 掌蹠膿疱症に対する三物黄芩湯合四物湯の効果とその解説, 富山県立中央病院医学雑誌, 20(3.4): 100-109, 1997.
19. 岡 利幸: 汎発性脱毛症の治験例, 漢方の臨床, 49(2): 210-213, 2002.
20. 伊藤 良: 特発性血小板減少性紫斑病の漢方治験, 日東医誌, 20(1): 40-42, 1969.
21. 川越宏文 ほか: 六君子湯＋四物湯投与後に血小板数が増加した皮膚・消化器症状を伴う特発性血小板減少性紫斑病疑いの2例, 日東医誌, 49(5): 829-834, 1999.
22. 野上達也 ほか: 随証治療が奏効している骨髓異形成症候群の一例, 漢方の臨床, 56(10): 1711-1715, 2009.
23. 小島 暁ほか: 補益作用の研究(第2報)－貧血ラットに対する四物湯および婦脾湯の影響－, 和漢医薬誌, 11(3): 231-235, 1994.
24. 山岡傳一郎: 四物湯の一運用例－閉経期に発症した慢性膝関節痛, 漢方診療, 9(4): 55-58, 1990.
25. 岡田耕造: 漢方治療が奏効した変形性膝関節症の一症例, 漢方の臨床, 45(7): 917-921, 1998.
26. 池内隆夫: 慢性前立腺炎と前立腺炎様症候群の臨床的研究 第4報: 前立腺炎難治症例に対する漢方療法, 泌尿紀要, 36(7): 801-806, 1990.
27. 渡部守浩 ほか: 頻尿・排尿困難などの下部尿路不定愁訴に対する猪苓湯合四物湯の効果, PTM, 7, 13(1), FEB, 1995.
28. 宮崎瑞明 ほか: 慢性疾患に対する四物湯合小建中湯の治療効果, 漢方の臨床, 59(7): 1271-1281, 2012.
29. 三谷和男: 異病同治－四物湯の症例, 漢方と診療, 3(2): 108-110, 2012.

発汗性皮膚疾患（汗疱・汗疹）の病態及び漢方治療について

富士ニコニコクリニック（山梨県） 院長 渡邊 善一郎

夏期の猛暑と熱中症対策による冷飲過多に起因した発汗過多により、異汗性湿疹（汗疱）を発症した症例において、白虎加人参湯と防己黄耆湯を投与したところ、20日目に改善を認めた。異汗性湿疹は皮膚が汗で蒸されて鬱熱を生じた皮表の湿熱証と考え、清熱と利水作用を介した治療が有効であることが示唆された。

Keywords 異汗性湿疹、汗疱、汗疹、白虎加人参湯、防己黄耆湯、内温外冷

はじめに

猛暑になる夏期には汗が関与する皮膚疾患が多くなる。代表的な皮膚疾患に異汗性湿疹（汗疱）とあせも皮膚炎（汗疹）がある。これらの皮膚疹を漢方治療及び生活指導するうえで、よりよい発汗の重要性が示唆されたので報告する。これは2012年度の第63回日本東洋医学会学術総会で発表した内容である。

症 例

症例1：13歳 男児

夏場になって手掌の異汗性湿疹（汗疱）が出現し、他院皮

図1 症例1

13歳 男児：異汗性湿疹（汗疱）



服用前 発赤を伴う丘疹、痒疹



服用20日目、落屑を伴い略治

膚科にて1ヵ月以上も軟膏治療を行ったが軽快しないため当院を受診。手の外側を中心に掻痒を伴う発赤した丘疹性湿疹を認め、身体は熱感、多汗、紅舌と白苔を認めた。日常生活では、熱中症予防のため冷飲摂取していた。弁証は猛暑による鬱熱と冷飲過多で生じた湿熱証の皮疹と考え、治療はエキス剤顆粒、粉末を嫌がるため、白虎加人参湯（EKT-34、12錠/日）と防己黄耆湯（EKT-20、18錠/日）を処方。経過中、一度暑所へ行き湿疹は悪化した¹が、服用20日目には略治（図1）。

参考症例2：20歳 女性

参考症例として、胸部の紅色汗疹（あせも皮膚炎）を提示する（図2）。

図2 参考症例2

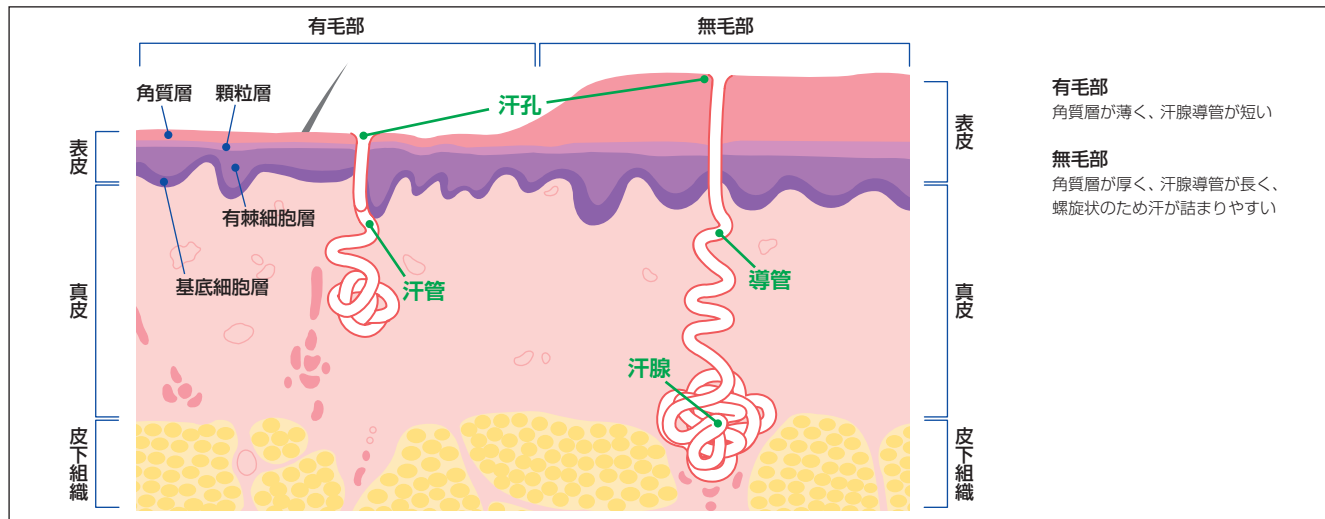
20歳 女性：紅色汗疹（あせも皮膚炎）



考 察

手掌・足底の発汗には、蒸し暑い環境、精神的緊張、体質などが関与すると考えられている。皮膚の解剖は図3に示すように有毛部・無毛部の違いから、汗疹（あせも）は顔部、頸部、背中、前胸部や汗溜まりの肘膝内側や首のシワなどの汗かき部位に認められ、有毛部にあり、皮膚は薄く、汗管は短く、直線状の構造である。身体から出た脂や垢などで毛穴の閉塞が原因となる。皮表に汗の貯留が盛り上がる

図3 有毛部と無毛部の解剖図



「白色汗疹」や角質層下部に溜まった汗でその下部は圧迫され、炎症を生じて発赤癢疹を伴う「紅色汗疹」が知られている。

一方、汗疱は手掌・足底（無毛部）の皮膚角質が厚い部位にできるのが特徴で、手足の汗管は長く螺旋状で汗が詰まりやすい構造をしている。過剰発汗により両側の手掌、指（特に手指外側）、足裏の皮表に透明な小水疱が多数現れる。基本的には痒みはなく、小水疱は次第に吸収されて通常2～3週間で鱗屑となり、皮膚がはがれて治癒するが、再発の多い疾患である。症状が悪化すると1mm程度の小水疱は癒合して大きくなり、炎症を伴うと発赤・強い癢疹や疼痛を認め、異汗性湿疹とも呼ばれる。漢方医学的には汗疹・汗疱は肌の湿熱と考える。急激な猛暑（外因）による身体にこもった鬱熱と冷飲過多（内因）により汗腺が閉じ、十分に発汗することができず皮表に汗が溜まり、皮膚が蒸されて生じた皮疹である。江部洋一郎先生の「経方理論」では、手掌・足底は胃氣の前通路の領域となっている。冷飲過多で守胃機能が低下し、胃氣が過剰に前通路に流れ込んだ結果、手掌・足底に鬱熱を生じたと考えた。また、著者は有毛・無毛の境界領域は鬱滯の反応が生じやすい部位と考えている。手の側面の皮疹はストレスが強い者により顕著にみられる。

今回の症例は猛暑が急激にきたため汗腺が十分に開けていない状態のときに、冷飲過多で汗腺をより閉塞させ、皮表の発汗が十分できないことより発症すると考えた。治療は皮表（特に肌湊部位）の湿熱証に対して清熱の白虎加人参湯と利水の防已黄耆湯を処方した。白虎加人参湯（石膏・知母・粳米・甘草・人参）は陽明病の高熱、口渴、多尿に用いる白虎湯に脱水（津液不足）を改善する益気薬の人参が加えてある。防已黄耆湯（防已・黄耆・朮・生姜・大棗・甘草）は肌表の水湿停滞に益気固表、祛風利水として働く。症例の多くが熱中症予防のため冷飲過多であり、胃寒証を認めたので冷飲中止と温飲を指示した。著者は皮表の熱証が強い場合は防已黄耆湯（黄耆・防已）より越婢加朮湯（麻黄・石膏）に替えて用いる。

古典では皮表部の治療は発汗させることを重視してきた。しかし、現代社会では運動不足や冷房による発汗機能の低下や冷蔵庫の普及による冷飲過多による汗腺の閉塞などで、良い発汗をしていないと考える。著者は運動、服装、温飲を、入浴ではシャワーよりゆっくり湯船に浸かること（15分以上）を推奨し、水分補給は温飲（体温以上）を指導している。

ちなみに横浜国立大学大学院 教育人間学部 教授の田中英登氏は、真夏環境（31℃、35℃）下における運動時の熱中症状予防と水分補給温度（2℃、10℃、22℃）を比較し、真夏環境下における運動時の最適な飲水温度は10℃前後であり、冷たすぎると飲みにくく身体的な負担がかかる可能性がある¹⁾と結論している¹⁾。自然界での運動は肉食獣では捕食時に、草食獣では逃避時に行う異常の緊急行動である。よって通常の日常生活ではより体温に近い温度の飲水が望ましいと考える。昔人も「暑い日には熱いものを摂取し、良い汗をかく」といつている。日常生活の熱中症予防にも冷飲は中止させ、温飲を推奨している。そして熱感・発汗に対しては冷たいタオルで拭き、暑い日でも体内（裏）は温め、外表を冷やす「内温外冷」が原則であると考えられる。

結 語

急激な猛暑と冷飲過多で、汗腺開口以上に発汗過多の病態により発症した異汗性湿疹（汗疱）は、皮膚に汗が溜まり蒸されて鬱熱を生じた皮表の湿熱証と考え、治療は清熱の白虎加人参湯と利水の防已黄耆湯を用いた。漢方エキスイ剤の顆粒・細粒が苦手な者においてはクラシエ薬品には錠剤もあるので利用すれば良いと考える。

【参考文献】

- 1) 最適な水分補給の新基準に関する研究成果
<http://www.thermos-sports.jp/about/report.html>
 (2013年2月7日、アクセス)

良性の乳房疾患（乳腺症・女性化乳房）の 乳房痛に桂枝茯苓丸が著効した4例

小山クリニック（東京都） 小山 寿雄

乳房の腫瘍や疼痛を主訴に来院する患者は多い。しかし、いわゆる「乳腺症」あるいは女性化乳房と診断された場合に、疼痛などを強く訴える患者に対して適切な治療法は確立されていない。今回、瘀血所見を示す患者に桂枝茯苓丸を用いて治療を行ったところ、著効を示した症例を経験したので報告する。

Keywords 桂枝茯苓丸料、乳腺症、女性化乳房、メリロートエキス錠

はじめに

乳腺外来でもっとも多く遭遇する良性疾患の一つが乳腺症である。乳腺症は20代から50代女性を中心に認められ、乳房痛、硬結あるいは異常乳頭分泌などを主症状とする。同じく良性疾患である女性化乳房は思春期から老年期にみられる乳頭下の硬結を主症状とし、疼痛を訴えることが多く、乳頭分泌を来す例も散見される。いずれの疾患も相対的なエストロゲン過剰が原因と考えられ、乳がんなどの悪性疾患との鑑別が重要となる。自覚症状が軽微な場合は治療対象としないことが殆どであるが、しばしば乳房痛などを強く伴い、患者のQOLが損なわれることがあり、治療が求められる場合がある。

今回、乳腺症および女性化乳房患者に見られた乳房の硬結（腫瘍）を瘀血と捉え、駆瘀血剤の代表的処方である桂枝茯苓丸を投与したところ、著効を得た4症例を経験したので報告する。

症例1 女性化乳房（68歳男性）

【主訴】乳房痛、右乳腺腫瘍

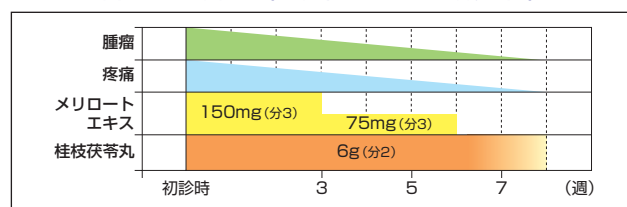
【現病歴】約2ヵ月前より疼痛を伴う右乳房の腫瘍を触知した。薬剤の服薬歴や肝機能障害の既往なし。

【検査所見】マンモグラフィ（mammography：以下、MMG）：カテゴリー1（悪性所見なし）。

乳房超音波検査（ultrasonography：以下、US）：右乳輪部に不整形の低エコー域（+）。

【経過】桂枝茯苓丸料エキス細粒（以下、桂枝茯苓丸）とメリロートエキス錠（以下、メリロートエキス）を投与し、約1ヵ月半後に硬結と疼痛はほぼ消失した。以後再発はしていない。

図1 症例1の臨床経過（女性化乳房・68歳男性）



症例2 女性化乳房（30歳男性）

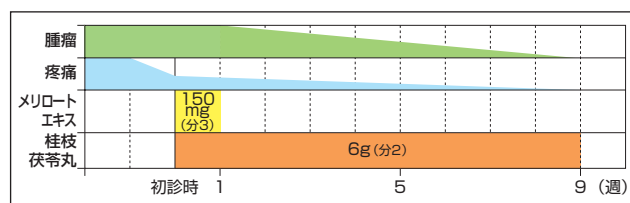
【主訴】左乳房痛、左乳腺腫瘍

【現病歴】当初左乳房痛があり、その後腫脹感のみとなったが、心配で受診された。

【検査所見】US：腫瘍触知部位に低エコー域（+）。

【経過】桂枝茯苓丸とメリロートエキスを1週間投与したが、US所見は変化せず、桂枝茯苓丸の処方を継続した。約2ヵ月後に乳房痛および腫瘍が消失した。

図2 症例2の臨床経過（女性化乳房・30歳男性）



症例3 乳腺症（33歳女性）

【主訴】右乳腺腫瘍、乳房痛、月経困難症

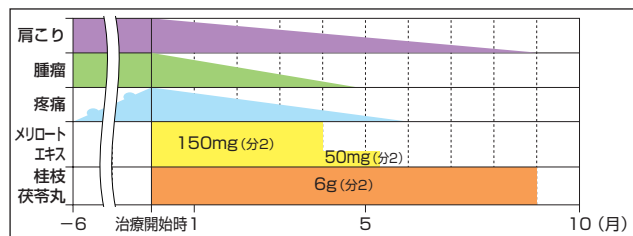
【現病歴】右乳腺の腫瘍を認め、経過観察とする。

【検査所見】US：右に2ヵ所の腫瘍を認める。

【経過】初診より約6ヵ月後、経過観察のために受診され、月経前の強い乳房痛を訴えた。検査所見は前回と同様であったが、疼痛が徐々に強くなっている様子から、桂枝茯苓丸

とメリロートエキスによる治療を開始した。約1ヵ月後、右乳房痛はやや改善するも、チクチクする痛みを訴えた。また、疲労時の強い頭痛や肩こり症状を訴えたため処方継続した。約4ヵ月半後、乳房痛はほぼ消失したが、桂枝茯苓丸の服用により肩こり症状の改善が著明であったため、本人の希望もあり処方を継続した。約3ヵ月半後、肩こりも軽快したため処方終了とした。

図3 症例3の臨床経過(乳腺症・33歳女性)



症例4 乳腺症(51歳女性)

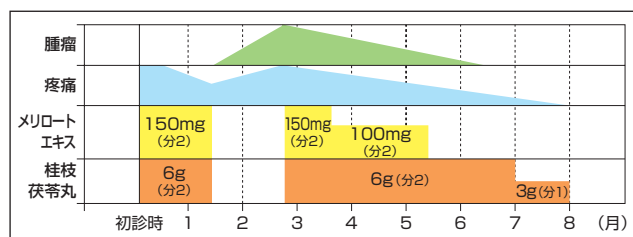
【主訴】右乳房痛

【現病歴】初診時、右乳房痛を訴える。

【検査所見】US：乳腺症変化を認める。

【経過】桂枝茯苓丸とメリロートエキスによる治療を開始し約1ヵ月半後、疼痛が改善したため処方を中止した。しかし、約1ヵ月後、右外側に腫瘤を触知し、疼痛を訴えたため再度同様の治療を開始した。約2ヵ月半後、US検査では初回と著変はないものの、疼痛の軽減を認めた。メリロートエキスの処方を中止とし、桂枝茯苓丸の処方継続した。その後疼痛は徐々に改善し、約3ヵ月後に処方終了となった。

図4 症例4の臨床経過(乳腺症・51歳女性)



考 察

乳房痛や腫瘍は乳腺外来受診者の多くにみられる症状である。乳がんなどの悪性疾患患者においてもそれらを主訴に来院する例は多く、軽視することはできない症状である。画像診断等により、悪性疾患との鑑別がなされた場合は治療の対象としないことが多いが、疼痛などの自覚症状が強い場合は、有効な治療法の存在を認識して診療にあたる必要がある。

漢方医学では乳腺の硬結・腫瘍を瘀血(慢性の微小循環障害)という概念で捉えている。今回、乳房に硬結(腫瘍)を認

めるも、原因薬剤や疾患が見当たらない症例に駆瘀血剤の標準的薬方である桂枝茯苓丸を投与したところ、硬結や疼痛の改善を得た。また、今回提示していないが、薬剤性の女性化乳房に対しても同様の治療を行った経験がある。患者の希望により原因薬剤の投与を中止することなく桂枝茯苓丸を併用することで腫瘍の改善を認めた。

桂枝茯苓丸は「金匱要略」を出典とする代表的な駆瘀血剤で、桃仁と牡丹皮でうっ血を除いて血液循環を改善し、茯苓と芍薬で水分代謝を改善する。また芍薬には鎮痛作用もあり、さらに気の上衝(上半身のほてり)を抑える桂皮が配合されている¹⁾。今回、各症例に軟部腫脹治療薬であるメリロートエキスを併用している。メリロートエキスは抗うっ血作用や静脈血流の改善を来す作用、鎮痛作用などを有するとの報告があり²⁾、その作用には桂枝茯苓丸の薬能に類似するものがある。筆者は過去に、乳腺症に対してメリロートエキスによる単独治療を行った経験があるが、桂枝茯苓丸を併用することにより単独投与時よりも高い臨床効果が得られるとの感触を持っている。この理由として、メリロートエキスが有する作用に対して桂枝茯苓丸が相乗、もしくは相加効果を示したことが考えられる。その可能性を示唆するものとして、桂枝茯苓丸は子宮筋腫などにも有効とされ、ヒトおよびブタの培養顆粒膜細胞を用いた検討において、プロゲステロン産生を促進させ、エストラジオール産生には抑制的に働くことが報告されている³⁾。しかし、今回、男性の症例にも著効を示したことから別の機序でホルモン値に影響を与えた可能性も考えられ、桂枝茯苓丸の乳腺症や女性化乳房に対する具体的な作用メカニズムについてはさらなる検討が求められる。

漢方医学では、月経前の乳房痛や腫瘍を肝気鬱結と捉える場合もあり、今後は症例に応じて他の方剤を使い分けるなどしてさらなる検討を重ねていきたい。

まとめ

乳房の腫瘍や疼痛を訴え、瘀血症候を示す良性の乳房疾患に対して桂枝茯苓丸を投与することは、患者のQOL向上に寄与する有用な治療法であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 井上雅晴: 臨床医のための漢方治療 外科・放射線科編② 乳腺症, 日本医師会雑誌, 112 (10): 369-372, 1994.
- 2) 佐木川光ほか: メリロートエキスの使用経験, 薬理と治療, 4 (2): 413-417, 1976.
- 3) 田中俊誠ほか: ブタおよびヒト培養顆粒膜細胞のestradiol progesterone産生に及ぼすツムラ当帰芍薬散、ツムラ桂枝茯苓丸およびツムラ温経湯の影響について, ホルモンと臨床, 38 (9): 935-939, 1990.

禁煙外来患者に対する抑肝散加陳皮半夏のPOMS検査を用いた評価

長谷内科医院（神奈川県） 院長 長谷 章

当院の禁煙外来に受診した患者5例において、ニコチン離脱症状としてのイライラ感、および禁煙補助薬の副作用である消化器症状の改善を目的に、抑肝散加陳皮半夏エキス細粒（KB-83）の投与を行ったところ、自覚症状の消失がみられた。今回、POMSを用いて精神症状の推移と関連性を検討したが、抑肝散加陳皮半夏の併用により、その有用性が確認された。

Keywords 禁煙外来、禁煙補助薬（バレニクリン酒石酸塩）、イライラ感、気分プロフィール検査（POMS）、抑肝散加陳皮半夏

はじめに

タバコの煙の中には、全体で4,000種類以上の化学物質、約200種類の有害物質、40～60種類の発がん物質が含まれており¹⁾、喫煙が及ぼす健康への被害は呼吸器疾患、がん、循環器疾患にとどまらず、糖尿病、メタボリック症候群なども報告されている²⁾。また、社会情勢なども考慮し、禁煙を志す喫煙者が増加している。当院は禁煙外来を開設しているが、ニコチン離脱症状としてのイライラ感や禁煙補助薬、バレニクリン酒石酸塩（以下、禁煙補助薬）の副作用である消化器症状の出現によって、治療継続が困難となるケースが散見される。そこでイライラ感などの精神症状と悪心、嘔吐、食欲不振などの消化器症状の双方に効果が期待できる抑肝散加陳皮半夏を禁煙治療中の患者に投与し有効性を得ている³⁾。

今回は精神症状について自覚症状と併せ、気分プロフィール検査（Profile of Mood States：以下、POMS）を実施してきた5例の禁煙治療患者について、抑肝散加陳皮半夏の併用とPOMSの推移との関連性について検討を行った。

対象と方法

当院では禁煙外来を受診した患者には禁煙補助薬の処方と同時に抑肝散加陳皮半夏エキス細粒（KB-83）7.5g/日を処方し、イライラ感もしくは消化器症状（悪心、嘔吐、食欲不振）が出現した時点で患者の判断で服用を開始するよう指導している。

対象は2011年7月から2012年5月までに禁煙外来を受診した患者に同意を得たうえで、POMSを初診時、2週後、4週後に実施した。自覚症状としてイライラ感、食欲不振、悪心を高度、中等度、軽度、なしの4段階で初診時、2週後、

4週後に聴取した。そのうち精神症状のイライラ感を訴えた患者5例について検討を加えた。

POMSについて

65項目からなる質問紙法を用いて、人間の情動を心理学、行動学的側面からだけでなく、気分、感情、情緒といった主観的側面からアプローチする気分プロフィール検査である。

T-A（緊張－不安）、D（抑うつ－落ち込み）、A-H（怒り－敵意）、V（活気）、F（疲労）、C（混乱）の6つの尺度で測定される。精神病患者の心理療法や薬物療法の研究のみならず、薬物乱用・依存などさまざまな領域の研究に有用性が証明されている。正常値は表1のとおりである。

表1 POMS正常値

性別	T-A 緊張－不安	D 抑うつ－落ち込み	A-H 怒り－敵意	V 活気	F 疲労	C 混乱
男性	～17	～19	～18	9～	～15	～13
女性	～18	～20	～19	8～	～16	～13

結 果

患者背景を表2に示す。

表2 患者背景

症例	性別	年齢 (歳)	抑肝散加陳皮半夏の 投与までの日数 (日)	喫煙歴 (年)	1日の 喫煙本数 (本)	プリンクマン 指数
1	男性	37	0	20	10	200
2	男性	37	0	21	30	630
3	女性	49	0	30	15	450
4	女性	57	7	37	40	1,480
5	女性	63	13	20	30	600
mean		48.6		25.6	25.0	672.0
SD		11.7		7.6	12.2	482.7

表3 POMS結果

症例	T-A 緊張-不安			D 抑うつ-落ち込み			A-H 怒り-敵意			V 活気			F 疲労			C 混乱		
	初診	2週後	4週後	初診	2週後	4週後	初診	2週後	4週後	初診	2週後	4週後	初診	2週後	4週後	初診	2週後	4週後
1	21	25	19	22	20	18	17	12	10	3	3	7	15	21	15	18	22	18
2	18	13	9	22	9	6	14	5	6	4	3	3	13	5	5	14	8	8
3	15	10	7	25	15	11	14	12	6	12	12	11	6	3	2	11	9	7
4	9	2	9	4	1	3	6	8	13	18	16	11	7	6	3	9	8	8
5	5	6	5	5	1	1	3	6	6	0	1	0	0	1	2	6	5	4
mean	13.6	11.2	9.8	15.6	9.2	7.8	10.8	8.6	8.2	7.4	7.0	6.4	8.2	7.2	5.4	11.6	10.4	9.0
SD	6.5	8.8	5.4	10.2	8.4	6.8	6.0	3.3	3.2	7.4	6.6	4.9	6.0	7.9	5.5	4.6	6.7	5.3

POMSの5例の結果およびmean±SDは表3に示す。

V(活気)以外の項目については週を追うごとに改善した(図1)。自覚症状は、症例1、3は2週目にイライラ感と悪心が軽度発現したが4週後には消失した。症例2、4は2週目にイライラ感が軽度発現したが4週後には消失した。症例5は2週目にイライラ感が中等度発現したが4週後には消失した。いずれの症例も4週後ではすべての自覚症状が消失した。

著明に改善した症例1(図2)および症例2(図3)をグラフで示す。症例1はA-H(怒り-敵意)以外のすべての項目が正常

図1 POMS(平均)

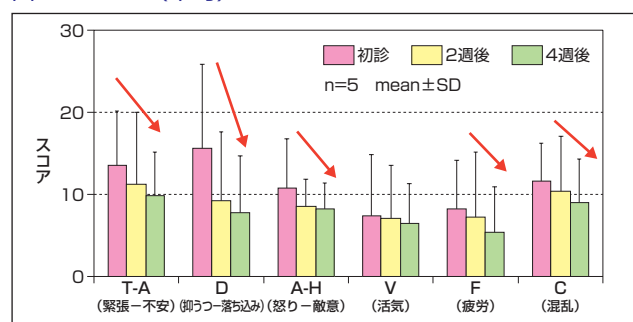


図2 症例1のPOMS

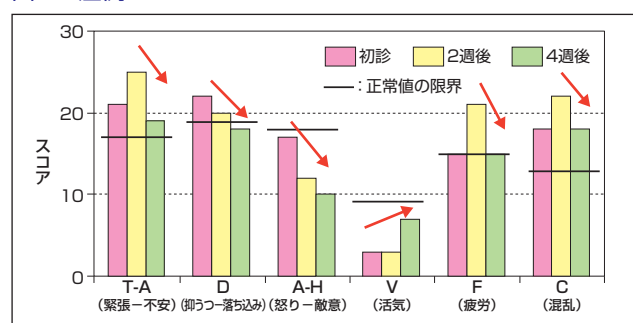
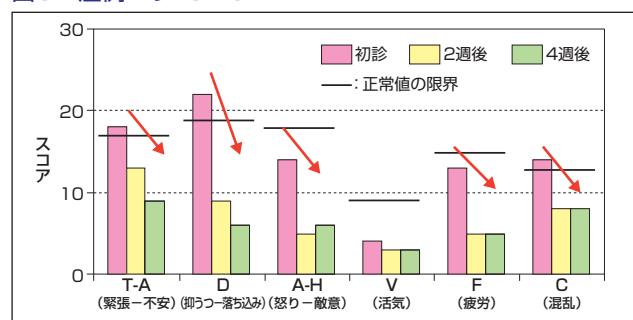


図3 症例2のPOMS



範囲を超えていたが、D(抑うつ-落ち込み)は正常の範囲となり、他の項目も4週後では改善傾向を示した。症例2はA-H(怒り-敵意)とF(疲労)以外が正常範囲を超え、V(活気)については改善は無かったものの他の項目は改善した。

考 察

抑肝散加陳皮半夏は肝気が昂ぶって興奮するもの、つまりイライラ感などを抑える抑肝散に陳皮と半夏を加えた処方⁴⁾、抑肝散の証に悪心、嘔吐など消化器症状を訴える患者に処方される。禁煙補助薬と抑肝散加陳皮半夏の併用の有用性についてはすでに報告しており³⁾、自覚症状は同様の結果となった。

今回は精神症状に対してPOMSを用いて検討したが、イライラ感が関係していると考えられるA-H(怒り-敵意)が改善したのは抑肝散加陳皮半夏の効果と考えられ、自覚症状の改善がそれを裏付けている。さらに他の項目も改善を示しているのは、抑肝散加陳皮半夏がイライラ感以外の精神症状にも効果が期待できることを示唆している。

まとめ

禁煙補助薬と抑肝散加陳皮半夏の併用の有用性についてはすでに報告しており、今回も同様の結果となった。

POMS検査で改善を認めたことは、前報の自覚所見での有用性判定に加え、抑肝散加陳皮半夏の精神神経症状に対する有用性を他覚的に確認ができたものと考えられる。禁煙外来において禁煙補助薬と抑肝散加陳皮半夏の併用は有用性が高い治療法と考えられる。

【参考文献】

- 1) 西耕一: 能動喫煙の健康影響, Modern Physician, 29 (12): 1704-1708, 2009.
- 2) 金本陽子 ほか: 禁煙外来の実践, 臨床と研究, 87 (6): 747-751, 2010.
- 3) 長谷章: 禁煙治療に伴うイライラ感および消化器症状に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性, 医学と薬学, 66 (3): 529-533, 2011.
- 4) 高山宏世 編著: 腹証図解 漢方常用処方解説 (第49版), 219-222, 1988.

Keywords 漢方、研究、証の客観化、方証相対、プロテオミクス

はじめに

漢方の臨床の特徴は、治療手段としての方(漢方薬)とそれを運用するための伝統医学的病理概念の存在の2点に集約される。いずれも多面的な要素から成り立っていることから、現代医療の客観性・標準化等とは対の概念として捉えられる。対の概念あるいは異なったパラダイムを漢方医学が有していることから、2013年現在の医療において、その臨床的意義が期待されている現状がある。すなわち漢方が“個の医療”であることは、現代医療の中でIdentityを形成している要因の一つと考えられる^{1, 2)}。

一方、現代医療におけるエビデンスの集積は目覚ましく、近年では結果が予測できない薬剤と疾病/病態でのエビデンスも蓄積されている。この趨勢の中で漢方の“個の医療”をどのように展開していくか。最近の臨床研究の方法論を考慮しながら議論してみたい。

“個の医療”の展開

漢方からみて“個の医療”を展開するためには、伝統医学的病理概念ならびに手法を十分に把握する必要がある。漢方薬の有効性を臨床に還元するための最も客観的な方法は2013年現在においても、これまで継承されてきた伝統医学的手法である。しかしながら臨床試験でエビデンス

が得られている漢方方剤が存在する疾病あるいは疾病に伴う症候においては、現代医療の知見も考慮しながら処方を選択してよいと考えている。すなわち、術後の腹痛における大建中湯³⁾、上腹部不定愁訴における六君子湯⁴⁾などは、陰陽あるいは虚実の尺度において、古来言われる伝統医学的病態よりも証の範囲が広い可能性がある。ただし、無効例も少なからず経験される。そのような症例では伝統医学的手法による“個の医療”を展開する必要がある(図1)。この“個の医療”は方証相対とほぼ類似した意味を指していると考えている。

ここで漢方からみた“個の医療”の概念と西洋医学でいう個別化医療(Personalized medicine, Custom-made medicine, Tailor-made medicine etc)の概念は、若干趣を異にすることを認識しておく必要がある。西洋医学での個別化医療は、近年臨床応用されている分子標的治療薬(がん細胞と正常細胞を分子レベルで選別し、がん細胞に存在する特定分子を攻撃する)の有効性が、個々のがん患者において、がん増殖遺伝子を有しているか否かによって異なることから、個々の患者で投与される薬剤が異なる、という医療を意味している。乳がん、胃がんでのHER2、肺がんでのEGFRやALKをターゲットとした薬剤が臨床応用もしくは開発されつつある。一方、過去に漢方薬においても、防風通聖散の抗肥満効果が、その作用機序から β -ARのSNPの有無によって感受性が異なる可能性を示唆した報告がある⁵⁾。これは肥満症の患者において防風通聖散の感受性の差異を考慮したもので個別化医療と言える。従来、漢方からみた“個の医療”を肥満症に当てはめると、伝統医学的手法によって肥満症のさまざまな患者に防風通聖散、防己黄耆湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、桃核承気湯等を鑑別して治療する、ということになる(図2)。防風通聖散の感受性を示すバイオマーカー提示は、これまで“証の客観化”と呼ばれる研究方法論に該当すると考えている。

図1 伝統医学的病態把握の実践からみた漢方診療の形態

- 1) 伝統医学的方法論に則って漢方方剤を運用する
- 2) 西洋医学的な疾患/病態ならびに初歩的な漢方医学的な概念に従って漢方薬を投与する
- 3) いわゆるエビデンスにしたがって漢方薬を投与する

*2), 3) で効果がない場合は1)へ移行する。1)の医療は2), 3)の医療を包括していなければならない。

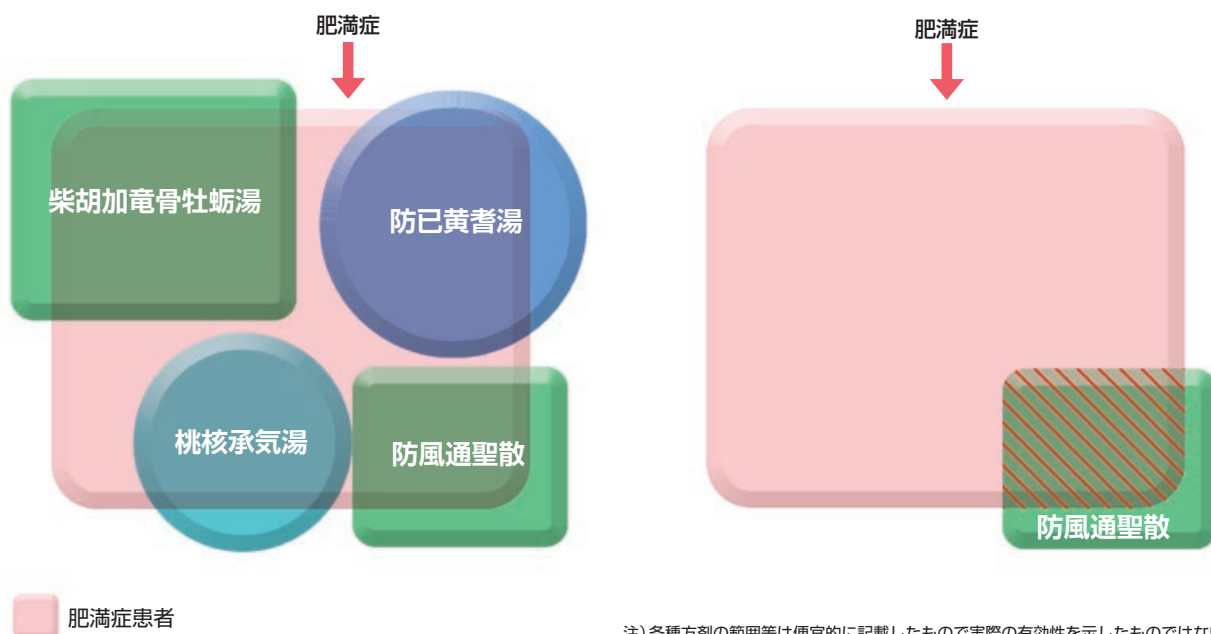
“個の医療”からのエビデンス

図2Aに示した臨床が日常的に漢方では行われている。

図2

A 肥満症の患者に対して伝統医学的手法を考慮してさまざまな漢方処方が投与される。すなわち西洋医学的病名によらない治療である(個の医療)。

B 肥満症の中で防風通聖散が有効な患者群(赤斜線部分)の特徴を明らかにする。防風通聖散の証の客観化と言える。



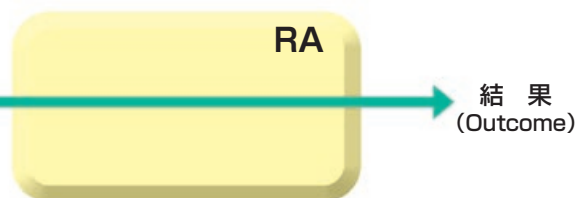
注) 各種方剤の範囲等は便宜的に記載したもので実際の有効性を示したものではない。

図3 漢方診療からみた関節リウマチ(RA)の診療

A 日常に行われているRAの漢方診療

RAという病態に漢方医学的診断を加え、その病態に応じて多様な漢方薬が投与される。いわゆる“個の医療”といえる。

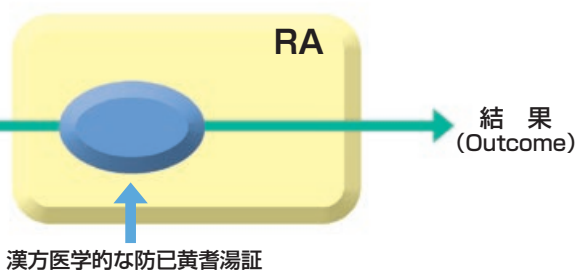
さまざまな
漢方薬
(複合薬物)



B 一つの漢方方剤でエビデンスをつくるための漢方診療

RAの病態から防已黄耆湯の適応病態のみを選択して防已黄耆湯を投与する。臨床試験では、この診療形態をとる。

防已黄耆湯
(複合薬物)



RA患者

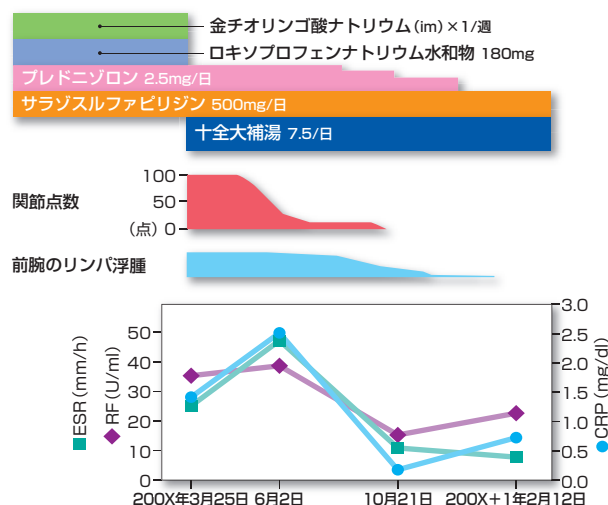
この臨床からエビデンスを得るためには、証を考慮した臨床試験を実施することになる。これまで筆者らは証を考慮した臨床研究デザインをいくつか報告している^{6, 7)}。その概念を図3に示した。

一方、エビデンスを「つくる」方法として、症例報告の重要性が指摘されている。漢方では、上述した理由から臨床

試験を行うことが難しい。しかしながら有効性を提示するための症例報告では、西洋医学と同様に客観性に重きを置くことができる。逆説的にいえば、症例報告では漢方の多元性に由来する不利な条件は存在しないことから、定量的で客観的なデータの提示が必要となる。われわれは、関節リウマチ(RA)⁸⁾や種々の疼痛性疾患⁹⁾に漢方薬を臨床応用

図4 症例報告:68歳、女性

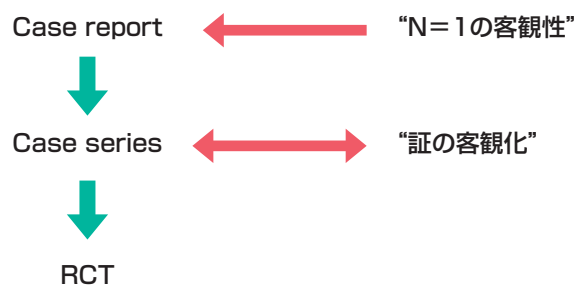
A 臨床経過:十全大補湯で疾患活動性ととも、リンパ浮腫の改善が得られている。



B リンパ浮腫の変化:十全大補湯は、伝統医学的手法によって気血両虚の病態が示唆されたことから投与されている。



図5



は、このような症例(漢方薬のレスポnder)の臨床的特徴を明らかにすることにプロテオミクスなどのさまざまな手法を用いて精力的に取り組んでいる^{10, 11)}。このプロセスは前項で述べた証の客観化の一つの方法と考えている。このような症例報告から漢方レスポnder解析への一連の流れを図5に示した。

まとめ

臨床試験の実施・症例報告からエビデンスを「つくる」プロセスについて概説した。漢方においてはエビデンスを「つくる」あるいは「つかう」際にも、「個の医療」を念頭に置く重要性に言及させていただいた。これをさらに議論するためには、漢方の臨床研究に関する用語を標準化(統一)する必要があるように思われる。

【参考文献】

- 小暮敏明 ほか: 複雑系医学としての東洋医学, 医学のあゆみ, 197(11): 863-867, 2001.
- 小暮敏明: 和漢診療学 - 複雑系の科学の医療への応用 -, The KITAKANTO medical journal, 54(1): 27-28, 2004.
- Itoh T, et al.: The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus, J Int Med Res, 30(4): 428-432, 2002.
- 原澤 茂 ほか: 運動不全型の上腹部愁訴 (dysmotility-like dyspepsia) に対するTJ-43六君子湯の多施設共同市販後臨床試験 - 二重盲検群間比較法による検討, 医学のあゆみ, 187(3): 207-229, 1998.
- Hioki C, et al.: Efficacy of bofu-tsusho-san, an oriental herbal medicine, in obese Japanese women with impaired glucose tolerance, Clin Exp Pharmacol Physiol, 31(6): 614-619, 2004.
- Kogure T, et al.: Assessment of effects of traditional herbal medicines on elderly patients with weakness using a self-controlled trial, Geriatrics & gerontology international, 4(3): 169-174, 2004.
- Satoh N, et al.: A randomized double blind placebo -controlled clinical trial of Hochuekkito, a traditional herbal medicine, in the treatment of elderly patients with weakness N of one and responder restricted design, Phytomedicine, 12(8): 549-554, 2005.
- Kogure T, et al.: Beneficial effect of complementary alternative medicine on lymphedema with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 15: 445-449, 2005.
- Kogure T, et al.: The effect of traditional herbal medicines; Uyakujunkisan on trigeminal neuralgia in an elderly patient--a case report and literature review. Pain Pract. 8(5): 408-411, 2008.
- Kogure T: Evidence for Japanese oriental (Kampo) medicines: how to utilize the evidence of Kampo medicine in daily practice. OA Alternative Medicine 2013. (In Press)
- Kogure T: Recent clinical applications of Japanese Oriental (Kampo) Medicine on rheumatoid arthritis -Search for Kampo responder- Alternative Therapies In Health and Medicine 2013. (In Press)

大腸ファイバー こぼれ話

ときとうクリニック(埼玉県) 院長 時任敏基

● 大腸ファイバー専門医たる手技

大腸ファイバー (Colono Fiberscopy: 以下、CF) は自動車の運転に似ています。すなわち、ドライバーが手と足を協調して動かすことでスムーズに運転するのと同様、両手の協調運動であり、左手の指で上下、左右をコントロールし、右手でひねり動作などを行い、ファイバーを大腸の奥へ運んでいきます。専門医の専門医たるゆえんは挿入に用いるテクニックの数、つまり“引き出しの数”であると考えます。婦人科手術や放射線照射の影響でS字結腸が癒着、狭窄しているケースなどは手強く、ここを越えたいというときの、引いたりひねったりする一連の操作バリエーションの数とCFに要する時間は相関します。CFは時間をかけないでスムーズに検査することが患者満足につながりますので、困ったときに無理な力をかけないで、手さぐりしながらかき分けていく手技が必要です。当然、経験を多く積んでいる医師ほど困難なときの対応の仕方、引き出しが多いので、上手な、そして患者満足度の高いCFが可能になるかと思えます。

● 患者満足度を意識した当院の取り組み

当院は開業以来、口コミでCFの患者さんが増えてきました。

粘膜内癌などの早期がんでは内視鏡下で取り除く症例も多く見受けられます。痔瘻の入院患者さんでクローン病を見つけたことも多数あります。IBS (過敏性腸症候群) かUC (潰瘍性大腸炎) か診断をしっかり付けて欲しいという依頼もありました。治療方法がまったく異なるので、CFの威力は大きいと思います。

● 西洋医学と漢方の補完関係

CFではおもしろいエピソードもあります。定期的経口腸管洗浄剤で腸洗浄している若い女性のケースです。確認していませんが、ダイアナ妃が行っていたといわれる美容法を真似ているようです。定期的に宿便をウォッシュアウトされています。いくら腸洗浄しても大腸の腸内細菌はしたたかで、粘膜に潜り込んで生き残ります。腸内細菌はビタミン、腸管免疫、漢方薬の吸収、便のボリュームなどにも貢献していますので大事にする必要がありますが、抗生剤を長期

服用すると腸内細菌が減ります。善玉菌が減り、悪玉菌が生き残ります。なるべく抗生剤は短期的に使用したいものです。

下痢を繰り返す患者さんでCFで大腸内に炎症、びらん、浮腫など、何も見つからないケースも多く見られます。見つからないことが重要であり、患者さんにはビジュアルにてリアルタイムにご自身の大腸内を見せ



て確認し、納得いただいています。このようなケースはIBSと診断するケースが多く、普通はラモセトロン塩酸塩を処方しますが、女性への適用がなく、男性でも5μgで便秘になるケースも見受けられます。そこで漢方薬の出番です。当院では半夏瀉心湯の錠剤を処方しています。また、内痔核の手術後の排便管理には乙字湯を処方しています。痔の術後の排便時の疼痛に対して乙字湯を服薬すると便が軟らかくなり、痛みが軽減します。患者満足度向上に貢献する優れた漢方薬です。痔の手術で入院した患者さんの中には「神様のような薬」と表現される方もおられます。

またがん術後や放射線治療後の晩期後遺症の疲労倦怠感などは西洋医学では対応できないため、漢方医を紹介しています。近医の漢方専門医から補中益気湯が処方されています。定期的な大腸検査と漢方診療、診診連携は補完関係にあり、多面的に役立っています。また、近医の内科リウマチ科からはCFの検査依頼があります。外科(大腸肛門科)と内科(膠原病)、共通するのが生物学的製剤(関節リウマチとクローン病)であり、診診連携しながらコミュニケーションを図っています。餅は餅屋に任せるのが患者満足度の向上のためと信じています。

最後のエピソードとして、「進行がんをよく見つけたね」という症例をご紹介します。30歳の女性、出産後、痔が悪化して便出血。痔の手術時、念のためにCFを行ったところ進行がんを見つけた経験があります。CFで診て悪かったという話は聞いたことがありません。検査をしっかり受けることが基本と認識しています。

Topics 2

第1回 先進漢方治療研究会 報告

TOKYO

本研究会は西洋医学と漢方医学の「融合治療」をテーマに、西洋医学の標準治療に対する漢方治療の介入および両者のコンビネーション治療の可能性を検討することを目的としている。

第1回は「関節リウマチ」を取り上げ、東京・大阪の2会場をライブ配信で中継し、双方向でのディスカッションが行われた。

OSAKA

司 会

東京会場 中田 英之 先生(練馬総合病院 漢方医学センター長)

大阪会場 萩原 圭祐 先生(大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 准教授)

プログラム

講演1 関節リウマチ標準治療について

萩原 圭祐 先生(大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 准教授)

講演2 関節リウマチ — 過去、現在、未来? —

長坂 和彦 先生(諏訪中央病院 東洋医学センター 東洋医学科 部長)

講演3 関節リウマチの東西医学融合治療 — 漢方併用治療が有効であった5症例 —

有光 潤介 先生(大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 助教)

総合
討論

東京会場／大阪会場

講演① 大阪会場

関節リウマチ標準治療について

萩原 圭祐 先生(大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 准教授)



—— 関節リウマチ治療のパラダイムシフト ——

かつて関節リウマチ(以下、RA)の治療は、1972年に Smyth CJが提唱した「ピラミッド型の治療計画」に基づいており、基本的には“治らない疾患”とされていた。

しかし、近年の診断技術の進歩と抗サイトカイン療法の劇的な臨床効果の向上により、RA治療は寛解を目指す疾患へとパラダイムシフトが起こっている。

—— 新たな薬剤の登場と罹病早期からの治療介入 ——

1990年代中期にRAの病態形成におけるサイトカイン仮説の登場により、サイトカインを標的とする生物学的

製剤が開発された。そして、抗サイトカイン療法は従来の治療に比して劇的に治療効果が向上し、広く世界に普及した。

その背景にあるアメリカリウマチ学会(ACR)が2008年に公表したRA治療ガイドラインの特徴は、従来の抗リウマチ薬による治療に加えて生物学的製剤の使用に重点を置いていること、罹病早期に注目している点である。

さらに、2010年に公表されたACR/EULAR(ヨーロッパリウマチ学会)の新たな診断基準では、1ヵ所以上の関節腫脹と抗CCP抗体高値、CRP陽性でRAと診断できとしている。評価基準についても、従来のDAS28に代わる新たな基準(SDAI、CDAI)と、それによる寛解基準が推奨されている。

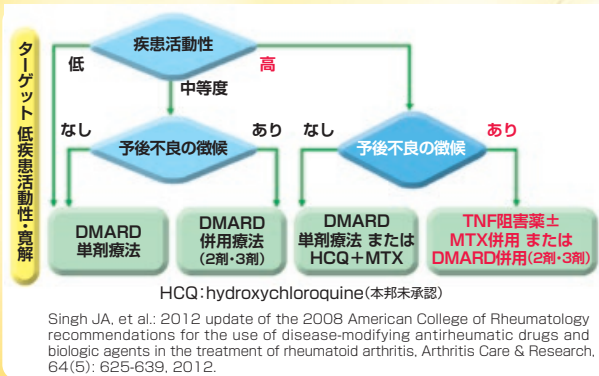
標準治療と早期治療介入の問題と漢方治療の意義

現在のRA標準治療は、早期RAの診断と生物学的製剤による早期からの介入であり(図1)、RA治療はcareからcureの時代になったと言える。

しかし、SmythによるRAの臨床経過分類では、自然に軽快する患者群の存在も指摘されていることから、RAの早期介入が長期予後につながるか、over-medicationの可能性はないか、などの問題もある。

生物学的製剤中心のRA治療は決して万能ではなく、様々な問題も指摘されていることから、漢方治療の意義は十分にあるものと考えている。

図1 ACRリコメンデーション2012年版
発症6ヵ月未満の早期RAに対する治療



講演② 東京会場

関節リウマチ -過去、現在、未来?-

長坂 和彦 先生 (諏訪中央病院 東洋医学センター 東洋医学科 部長)



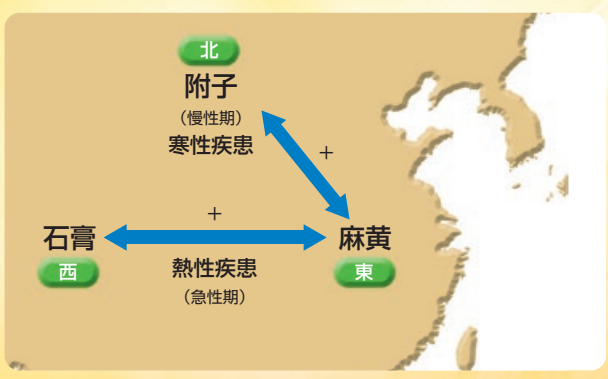
古典におけるRA治療の考え方

RAの漢方病名は「痺」、あるいは「風湿」である。治療の基本は気・血・水の流れを改善すること、すなわち「通則不痛・不通則痛」であり、水滯に対しては利尿剤として白朮・蒼朮、瘀血に対しては駆瘀血剤を用いる。

宋版『傷寒論』後序では、病発於陽者には桂枝、生姜、大棗を、病発於陰者には乾薑、甘草、附子を用いるとしている。

また、神経痛には芍薬甘草湯が基本であり、RAを含めた疼痛疾患には芍薬甘草湯の方意を含んだ薬効が適応となる。

図2 中国におけるRA処方概念



中国では、古来、熱に対しては石膏を用いてきた。すなわち、RAの急性期には石膏が麻黄との組み合わせで用いられる。代表的な処方としては、越婢加朮湯、越婢湯、麻杏甘石湯など。一方、冷えがある場合には附子を使用し、RAの慢性期には附子と麻黄の組み合わせが用いられる(図2)。

実際には、桂枝加朮附湯や葛根加朮附湯では治しきれないような症例において、烏頭湯という形で麻黄、黄耆と附子を用いた治療を行っている。

RAに対する過去の漢方治療

当院の1990年代半ばのRA治療を振り返ると、当時の病態評価の指標であるLansbury指数の改善が認められている。当時主な有効処方方、防己黄耆湯、桂枝加朮朮附湯、烏頭湯、大防風湯、桂枝二越婢一湯などであり、多くは茯苓、朮、附子、黄耆を加味していた。

RAにおける漢方治療の意義は、(1)副作用が少ない、(2)単に痛みを取り除くだけでなく全身状態を改善するなどRA以外の症状を改善する、(3)多くの漢方薬は免疫系にも作用する、(4)速効性がある、が挙げられる。

しかし、現在の標準治療は治療初期段階から抗リウマチ薬や生物学的製剤の積極的な投与によって炎症を抑えることであり、RAに対する漢方単独治療の頻度は低下している。

RAに対する漢方治療の未来

漢方薬がRA治療において一定の効果を示すことは間違いないが、炎症反応を完全に抑えることは難しい。

このような状況のもと、RAの知識および漢方医学に関する知識が豊富な諸先生と共に、RA治療における漢方治療の未来について考えていきたい。

講演③ 大阪会場

関節リウマチの東西医学融合治療 — 漢方併用治療が有効であった5症例 —

有光 潤介 先生 (大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 助教)

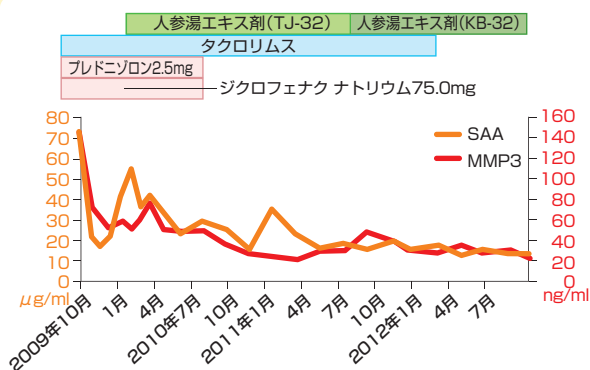


西洋薬が中止できた2症例

【症例1】 37歳、女性。近医にて治療を行うもコントロール不良で当院に来院、プレドニゾロン(以下、PSL)、メトトレキサート(以下、MTX)投与にて治療を引き継いだ。脾陽虚の症状が改善しないため人參湯エキス剤(KB-32)を併用した。炎症反応(CRP2.4→0)と自覚症状の改善が認められた。

【症例2】 62歳女性。主訴は関節痛と胸やけである。2年前にRAを発症し、MTXによる治療を継続したが、KL-6の上昇によりタクロリムスに変更した。しかし、消化器症状が改善しないため人參湯エキス剤を併用した。NSAID、免疫抑制剤、PSLを併用していたが、現在は人參湯エキス剤のみで寛解状態を維持している。

図3 症例2 治療経過

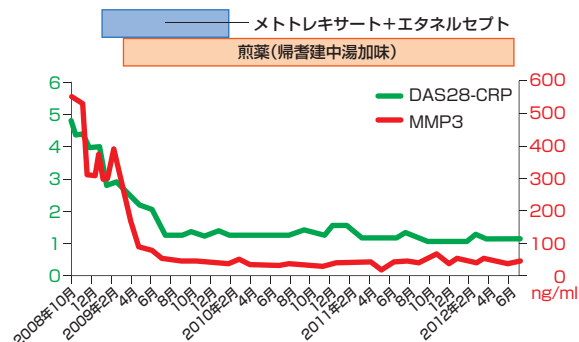


煎じ薬が有効であった2症例

【症例3】 40歳、女性。MTXでは関節痛と強い冷えが改善せず、漢方治療を希望して当院を受診した。桂芍知母湯(EK-180)を併用したが改善しなかったため、帰蒼建中湯(煎薬)に変更したところ炎症が抑制された。一時、桂枝加苓朮附湯エキス剤(KB-18)に変更したが再燃したため、帰蒼建中湯(煎薬)に戻した。炎症を抑えるには一定量以上の生薬量が必要である。

【症例4】 54歳、女性。近医にて漢方治療を受けるが改善せず、強い炎症を有するため当院にてMTX、エタネルセプトにて治療を行ったが、症状は改善せず、気血兩虚を有することから帰蒼建中湯加味(煎薬)を併用したところ炎症が抑制された。経過良好なためMTX、エタネルセプトを中止したが、寛解状態を維持しており、X線でも関節破壊は進行していない。

図4 症例4 治療経過



軽度の炎症と疼痛が残る1症例

【症例5】 関節破壊と変形が進行している78歳女性。炎症反応は低値だが、膝関節痛のため歩行困難である。大防風湯エキス剤(+附子)を用いたところ、約1ヵ月で痛みが改善し杖なし歩行が可能となった。

まとめ

随証治療により再現性があると思われる症例を供覧した。また、当院における人參湯を用いた約60例中、約20例に検査値の改善が認められており、漢方薬を用いることで一定の効果があることが確認されたが、関節破壊の進行抑制など長期予後に関するエビデンスが蓄積できていない。西洋医学的治療と漢方治療の併用意義については今後の課題であると考えている。

総合討論

東京会場 中田 英之 先生(練馬総合病院 漢方医学センター長)

大阪会場 萩原 圭祐 先生(大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 准教授)



東京会場：私は、関節の痛みのある患者さんには石膏含有処方、プラス柴胡剤で痛みを緩和させる症例が結構ありますので、石膏が使えるような陽証の症例には処方をお勧めします。

萩原：柴胡剤や石膏含有処方の使用経験はありませんが、RA患者さんの人工関節置換術後に柴苓湯を用いると治癒までの期間が短縮します。

有光：今回提示した症例は気虚・血虚をメインに置いていましたが、効果不十分の場合は、柴胡剤を使うこともあります。

東京会場：CRP高値のときの炎症をどのように考えていらっしゃいますか。

萩原：RA診療において重要なことは、積極的に関節所見をとることです。CRP高値でも関節所見に変化がなければ感染症を疑うべきであり、関節所見が悪化している、膝関節の腫脹があればRAの悪化であると思われます。

東京会場：痛みのコントロールに漢方薬は非常に有用ですが、その後のフォローについて教えてください。

萩原：定期的にX線などで評価することが必要です。

長坂：痛みについては、たとえば温かい状態で飲んでもらうなど、いかに効くようにするかを工夫することも大事です。

東京会場：各薬剤の減量方法と、いつまで継続するかを教えてください。

有光：飲み忘れて薬が余ることが多くなれば、そこで1日に1回の服用にするなど患者さん個々に対応しています。

萩原：薬が余るとの訴えは、患者さんとの良好な関係性があることと、薬が効いていることが窺われます。RAに関しては、CRPを指標に投与量を検討します。

大阪会場：漢方治療によってRAのnatural courseはどのように変化するのですか。

萩原：エビデンスはありませんが、臨床で診る限りでは患者さんはすごく良くなっていますし、natural courseは変わっていると言ってよいと思います。

大阪会場：生物学的製剤の登場は感染症との戦いの始まりでもあります。漢方薬には感染症も防ぎ、RAの治療効果にも好影響を与える可能性があると思います。

本会を終えて 一提言

萩原 圭祐 先生

(大阪大学大学院医学系研究科 漢方医学寄附講座 准教授)

従来の病因論に基づく一次線形モデルでは、病因の除去から、病態の改善、疾患の治癒につながるとされてきたが、急性細菌感染を除けば、RAなどの多くの難治性疾患には当てはまってこない。今後の漢方治療を考えていくうえで、私は「病因病態の構造モデル」を提唱する(図5)。難治性疾患では病因と病態は一体であり、RAであれば、病因は滑膜増殖、病態は炎症性サイトカインの上昇である。MTXは病因除去、生物学的製剤は病態改善が目標であり、両者により、RAは寛解に向かうが、まだ十分に改善され

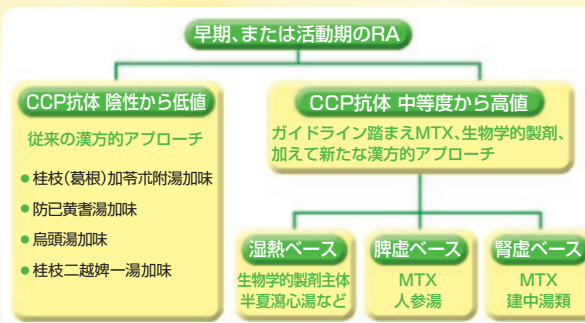
ていない病態も存在する。

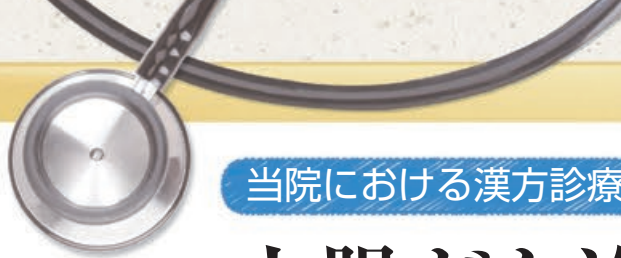
漢方診断とは、まさに病態診断であり、随証治療的なアプローチにより漢方治療を追加したことで、残された病態が改善し、良好な臨床経過となったと推測される。今回の研究会での議論を踏まえ、「ガイドラインを踏まえた漢方治療(案)」を作成している(図6)。是非、ご批判をいただきたい。病因・病態の構造を意識し、漢方治療の意義を明らかにできれば、わが国独自の融合治療の構築につながるものと考えられる。

図5 病因病態の構造モデルに基づく融合治療



図6 ガイドラインを踏まえた漢方治療(案)





当院における漢方診療の実際

大腸がん治療における漢方薬の役割

社会医療法人生長会 府中病院 外科副部長 内間 恭武 先生



1997年 大阪医科大学 卒業
同 年 大阪市立大学医学部 第1外科(現・腫瘍外科) 入局
2003年 大阪市立大学大学院 医学博士課程 外科学1 修了
同 年 京丹後市立弥栄病院 外科部長兼診療部長
2006年 社会医療法人生長会 府中病院 外科医長
2010年 同 外科副部長

がん治療では根治的治療のみならず、補助化学療法の有害事象を軽減させ、いかに治療を継続するかが重要である。そして、補助化学療法の支持療法としての漢方薬の役割に大きな期待が寄せられている。今回、下部消化管領域のがん治療の最前線で活躍され、過去10余年にわたり漢方薬を効果的に臨床応用されている府中病院外科副部長の内間恭武先生に、最先端の大腸がん治療を実施する際の漢方薬の使用例と有用性についてうかがった。

泉州二次医療圏のがん診療拠点病院として

1955年に設立した当院は現在、大阪府南部(泉州地域)の急性期医療を担う中核病院として、高度かつ専門性の高い医療を提供しています。特に当院ではがん治療の実績が豊富であり、2009年には「大阪府がん診療拠点病院」に指定されました。現在、10名の外科医が年間約870件の手術を行っていますが、そのうちの約130件が大腸がんの手術です。

また当院は、消化器内科の診療体制も充実しており、高度な内視鏡的治療を提供できることから地域の医療機関からの紹介患者さんも多くいらっしゃいます。当科は消化器内科をはじめ他診療科とも密に連携していますので、外科の適応の患者さんは消化器内科から速やかに当科に紹介されます。このように、当院の手術件数は年々増加傾向にあります。

また、診療だけでなく、若手医師の育成にも注力しており、日本内視鏡外科学会技術認定などの資格取得や技術と知識のバックアップ体制の充実にも努めています。

大腸がんの診断に必要な検査とは

わが国における大腸がんの死亡者数は男性は肺がん、胃がんに次いで第3位、女性では第1位であり、しかもその

数は年々増加しています。この背景には、食生活の欧米化やメタボリックシンドロームの増加などが挙げられます。

大腸がんの発症初期は自覚症状が少ないことから、早期発見のためには定期的な検診が必要です。大腸がん検診では便潜血検査を行います。便潜血陽性の場合には他の下部消化管疾患との鑑別を目的に注腸X線検査、大腸内視鏡検査を行います。がんの状態の観察やStageの判定、再発・転移の有無の確認には腹部超音波検査、CT検査、MRI検査を行い、これらの結果をもとに治療方針を決定しています。

大腸がんの標準治療と漢方薬の位置づけ

当院における大腸がんの治療は、Stage0、I(軽度浸潤)は基本的に消化器内科医が内視鏡治療を行い、StageⅢまでの治療は『大腸癌治療ガイドライン』に基づいた手術療法を行っています。他臓器への転移があるStageⅣ以降は、年4回更新される『NCCN ガイドライン』*の最新のデータに基づいた治療を行っています。

すべての患者さんに告知することで、患者さんにも積極的に治療に参加していただきます。そのため手術を施行するかどうかはもちろんのこと、補助療法や抗がん剤治療を行う場合でも、患者さんと相談のうえで治療を進めます。

主治医には患者さんに最良の治療を提供したいという想いがありますから、使用する薬剤も西洋薬・漢方薬を問わず、エビデンスがあれば積極的に使用すべきと考えています。

大腸がん治療における漢方薬の応用例

私が最初に出会った漢方薬は、大建中湯です。まだ研修医のころでしたが、術後イレウスに有効であるとの報告を読んで、実際に術後のイレウス管挿入後に大建中湯を注入してみました。その結果、腸管蠕動運動が亢進されてイレウスが改善したのです。

この他にも私は、大腸がん治療において術後の合併症予防や放射線療法に伴う副作用対策など、補完目的で漢方薬を使用しています。化学療法は副作用との戦いであり、特にStageⅣの化学療法では強い副作用が出現しますから、副作用の辛さに耐えられずに治療を断念することだけは避けたいと考えています。その一つに、イリノテカン投与時にみられる遅発性下痢に対する半夏瀉心湯があります。

また、漢方薬は西洋薬の副作用の発現を見据えた予防的な使い方ができることも大きな魅力の一つです。たとえばカペシタビンの服用時に手足症候群が高率に発現しますが、投与前から越婢加朮湯を予防投与することで、手足症候群の発現を軽減させる可能性があります。患者さんの負担が少しでもなくなれば化学療法の長期継続が可能になり、根治や延命につながります。

表 がん治療および消化器外科で用いられる漢方薬

漢方処方	症状と効果
大建中湯	術後イレウスの予防 がん化学療法中の便秘の改善
牛車腎気丸	がん化学療法中のしびれの軽減
半夏瀉心湯	がん化学療法中の下痢の改善 (主にイリノテカン)
乙字湯	便をやわらかくして、痔術後の排便時疼痛を軽減
柴苓湯	がん化学療法中の手足症候群の軽減
補中益気湯	術後の全身倦怠感の改善 がん化学療法中の全身倦怠感の改善
越婢加朮湯	がん化学療法中の手足症候群の軽減 (主にカペシタビン)

患者さんが服用しやすい漢方薬への期待

このように、最先端の大腸がん治療において、漢方薬の出番は非常に多くありますが、少なからず課題があることも事実です。



処方した薬剤を患者さんに確実に服用していただかなければ何の意味もありますが、実際には味覚障害や嘔気・嘔吐の副作用がある患者さんでは、漢方薬特有の味やにおいが気になって服用しづらいといったことがあります。主治医が推奨する治療法ですから、患者さんも受け入れたい気持ちが強いと思いますので、味やにおいが気にならず、比較的服用しやすい錠剤など剤型の選択肢が増えることを期待しています。

漢方治療の裾野が広がることを期待したい

西洋医学に軸足を置いて治療をされている多くの先生方にとって、漢方薬の使用は敷居の高いもののように感じてもらえると思います。しかし、漢方薬のエビデンスが蓄積され、有用性がさらに示されれば、西洋薬に代わるもの、あるいは西洋薬の効果を補完するものとして漢方薬に興味を持たれる先生も増えるのではないかと思います。

また、がん治療を受ける患者さんは費用負担も大きいため、治療上の支障になることも少なくありません。そのような患者さんに比較的安価な漢方薬が処方されれば経済的な負担が少しでも軽くなり、治療に専念していただけるかもしれません。

漢方薬にはこのような側面があることから、多くの先生に漢方薬を積極的に活用されることを期待したいと思っています。

※National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology™.

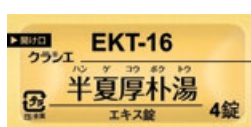
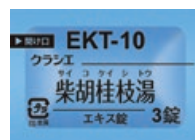
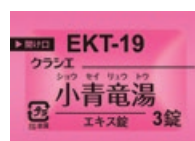
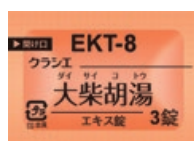
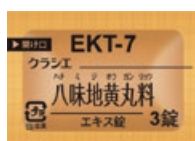
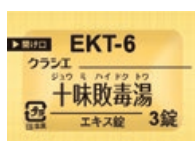
アメリカを代表するがんセンター(21施設)が非営利目的で結成したガイドライン策定組織(National Comprehensive Cancer Network)が作成し、ウェブサイトにて公開している。大腸がんについては、結腸、直腸、肛門の3部位とスクリーニングに分けられている。
<http://www.tri-kobe.org/nccn/index.html>

Kracie

薬価基準収載

漢方製剤

漢方薬の味やにおいが苦手な方には錠剤を



EKT

クラシエの医療用漢方製剤 錠剤ラインナップ (EKT) 23 製品

EKT-1 葛根湯

EKT-2 葛根湯加川芎辛夷

EKT-6 十味敗毒湯

EKT-7 八味地黄丸料

EKT-8 大柴胡湯

EKT-9 小柴胡湯

EKT-10 柴胡桂枝湯

EKT-12 柴胡加竜骨牡蛎湯

EKT-14 半夏瀉心湯

EKT-15 黄連解毒湯

EKT-16 半夏厚朴湯

EKT-17 五苓散料

EKT-18 桂枝加苓朮附湯

EKT-19 小青竜湯

EKT-20 防己黄耆湯

EKT-25 桂枝茯苓丸料

EKT-34 白虎加人参湯

EKT-49 加味帰脾湯

EKT-52 薏苡仁湯

EKT-60 桂枝加芍薬湯

EKT-61 桃核承気湯

EKT-62 防風通聖散

EKT-71 四物湯

患者さんのよりよい暮らしのために

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「効能・効果」、「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。

2012年4月作成