

漢方エキス製剤の製薬会社間の効果差と 使い分け

—十全大補湯エキス製剤使用担がん患者の一例—

医療法人宏仁会 メディカルシティ東部病院 総合内科・漢方内科(宮崎県) 部長 前田 修司

がん化学療法に伴う副作用の軽減や疼痛緩和を目的に、漢方治療による併用療法を行い、漢方エキス製剤ごとの効果の差を検討した。漢方治療で用いるエキス製剤は、同一の方剤であっても生薬の原産地や製造工程の違いなど製薬企業ごとに製品特性があり、その違いが効果の差となって治療に影響を及ぼすことを確認した。製薬企業ごとの製品特性を明らかにし、使い分けることが可能になれば、漢方診療における治療成績がより向上すると考えられる。

Keywords がん治療、エキス製剤、製薬企業間の効果の差、生薬の原産地、使い分け

はじめに

医療用漢方製剤を使用するにおいて、意外と看過されがちなこととして「同名異方」の問題がある。これは、薬価収載された漢方製剤に配合されている生薬の種類と量が、製薬企業によって異なるということである。

たとえば、「朮」においては「白朮」と「蒼朮」の相違がある。両生薬の薬理作用については、まったく異なるものと捉えるべきことが明らかにされている。また、量が異なるということでは、葛根湯を例に挙げると、「葛根」では8gと4gの製剤があり、「麻黄」や「大棗」では4gと3g、「桂皮」と「芍薬」では3gと2g、「生姜」で3g、2gと1gの違いがある(3gの生姜は乾燥された生薬でなく、野菜と同じ生のショウガを用いたもの)。これら構成生薬の違いがあることをよく認識したうえで、厳密に鑑別処方しなければならない。

しかし、この製薬企業ごとの処方の違いはいまだ周知徹底されているとはいえない。そこで今回、十全大補湯においてこの「同名異方」によると推察される臨床効果の差を認識したので報告する。

症例 微小乳がん(44歳 女性)

【現病歴】 生来健康。X年10月、A病院にて受けた定期健診においてマンモグラフィー検査では異常を認めなかったが、乳腺超音波検査では微小な腫瘍を指摘された。細胞診が施行され、微小乳がんと診断された。全身検索では転移所見なし。摘出手術ではなく放射線治療を行えるB病院での加療を希望し、11月7日より12月6日まで同院にて加療を受け、その後、定期的にフォローアップを受けている。

また、乳がんの確定診断のあと早々に再発や転移の予防

を目的とした漢方治療の併用を希望し、C医院を受診。補中益気湯・桂枝茯苓丸などの処方を受けたが、保険診療および自宅より近い医療機関での治療を希望され、11月5日に当院を受診した(図1)。

図1 症例 微小がん(44歳、女性)患者背景

【現症】

- 身長 156.9cm、体重 47kg(人生のピーク体重は20代で54kg)、BMI 19.1、血圧 102/70mmHg、放射線治療後、血算、一般生化学、尿一般検査、便潜血検査は異常なし
- 腫瘍マーカー(11月24日検査):
CEA 1.6ng/mL(基準値:5.0ng/mL以下)、
CA 15-3 12.3U/mL(基準値:25.0U/mL以下)

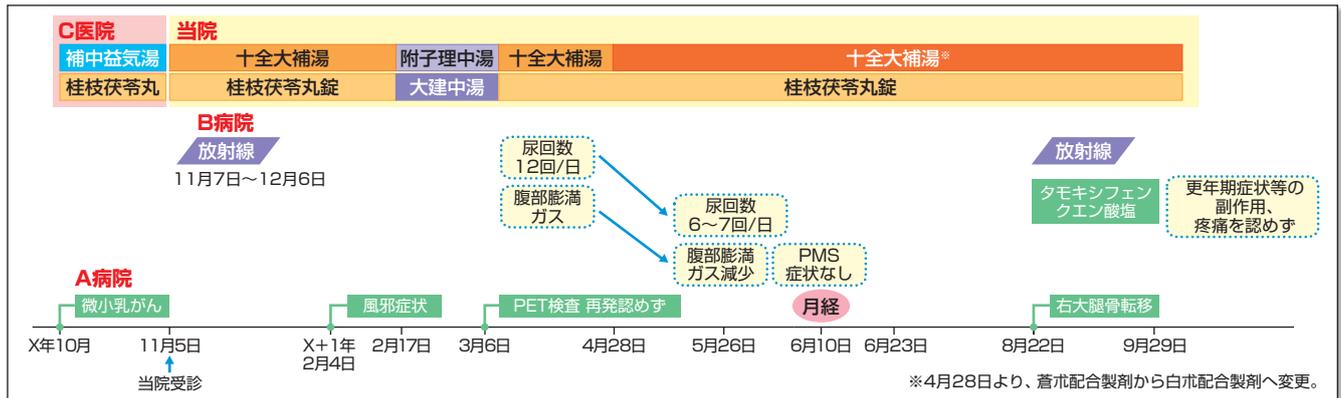
【漢方医学的所見】

- 全身的に皮膚はやや乾燥傾向で多少褐色じみている
- 軽度の胸脇苦満、腹皮拘急、左下腹部の軽度圧痛および小腹急結を認め、いわゆる「ベニヤ板」のような腹部
- 舌診:紅で微白苔、歯痕を伴う
- 脈診:沈、弱
- 二便:正常
- 食欲:普通
- 月経はおおよそ28日前後周期。月経前にイライラ、左手のこばりや両下腿浮腫を漫然と自覚し、本人はPMS(Premenstrual Syndrome:月経前緊張症候群)だと思っている

【臨床経過】 漢方医学的所見から虚証で血虚(気血兩虚)・瘀血が主と判断した。今後の放射線治療による血虚進行を想定し、蒼朮配合十全大補湯エキス7.5g 分3および桂枝茯苓丸エキス錠36錠 分3の処方とした。その後、内服を継続していたが、X+1年2月4日に風邪症状(悪寒・咽頭痛・口内炎など)が出現し、その際は日常の漢方治療の継続を本人が強く希望したため、風邪の治療を西洋薬で行った。しかし、西洋薬で心窩部痛や腹部膨満感、食欲不振などの脾胃虚を起こしたと想定される消化器症状が出現したため、2月17日ごろからの数週間は附子理中湯エキスや大建中湯エキスなどで処置を行った。

3月6日のPET検査では転移・再発所見は認められなかった。

図2 症例の臨床経過



患者さんの知人が乳がん治療で白朮配合十全大補湯エキスを内服しており、試しに一包を譲り受けて内服したところ、蒼朮配合製剤よりも口当たりがよく飲みやすかったことから、4月28日の再診日に蒼朮配合製剤から白朮配合製剤への変更を希望された。そこで同剤を7.5g 分3で処方し、桂枝茯苓丸エキス錠はそのまま継続した。

5月26日の再診日に、蒼朮配合製剤を内服していたときは尿回数が12回前後/日あり、腹部膨満やガスを自覚していたが、白朮配合製剤へ変更後、尿回数は6～7回/日に減り、腹部膨満やガスが減ったとの報告があった。

6月23日の再診日、6月10日から始まった今回の月経では、月経時に実感していたPMSらしき自覚症状がなかったとのことであった。

9月29日の再診日、8月22日に実施した定期PET検査では局所再発は確認されなかったが、右大腿骨1ヵ所にのみ集積を認め、転移を宣告された。その後、タモキシフェンクエン酸塩1錠/日の投与が開始されたが、同剤内服の副作用として懸念される更年期症状(ホットフラッシュなど)や他の症状は認められず、右大腿骨にも疼痛がないため、このたびの症例に対して放射線治療主治医は「不思議である」との感想を述べた。

がん化学療法において1ヵ所の転移であればこれまでと同様に放射線治療が継続可能なことから、同部位への放射線治療を実施した。局所の疼痛、放射線治療およびタモキシフェンクエン酸塩の副作用を含めた自覚症状が一切みられず、現処方経過を観察中である(図2)。

結果

がん治療はほとんどの場合、西洋医学的治療が優先されるが、西洋医学的治療による体力低下の改善や抗がん剤の副作用対策など、がん治療におけるQOL改善や緩和ケアに対する漢方治療の有用性が多数報告され、日常臨床において多用されている。しかし、本症例は西洋医学的治療によるQOLの低下が認められず、西洋医学的治療下であっても加療前と同様の生活を送ることができている。

がんや腫瘍の治療に用いる代表的な漢方薬として「十六味流気飲」(出典『万病回春』: 気滞により生じた腫瘤に奇効を奏するとの記述がある)や「紫根牡蠣湯」(出典『微癘新書』)などがある。坂東は、『癌は瘀血だという仮説の基に通導散合防風通聖散をbaseの処方として用いる。』『通導散の蘇木、紅花、当帰が瘀血を除き、蘇木は特に鎮痛、沈静作用があり、癌性疼痛を抑える作用がある。』と述べている。しかし、『癌、悪性腫瘍に関しては病邪が強力である。』『病邪を除くために駆瘀血剤の通導散と排毒作用のある防風通聖散を合方して使用する。体力の低下した患者にこれらの処方を大量に用いると、体が弱って治療を続けることができない。』『補中益気湯合十全大補湯のエキスをできるだけ大量に用いる。』とも述べている¹⁾。

筆者は余命3ヵ月から半年と診断された肺腺がんの患者さん(88歳、男性)に対し、補中益気湯、十全大補湯、人参養栄湯などの補剤がことごとく無効のため、坂東の著述を参考に通導散エキスおよび四君子湯エキス錠を併用し、亡くなる2週間前までQOLを維持しながら1年3ヵ月を過ごした症例を経験している⁵⁾。本症例は、初診時の診察所見から元来の虚証と考えられたが、たとえがん以外の愁訴で漢方治療を希望して受診していたとしても、何らかの補剤をベースとした処方を選択していた可能性が高いと考えられる。しかしながら、小腹急結など明らかに瘀血を示唆する所見もあり、十分な補剤とともに駆瘀血剤の使用が極めて重要と考えられた。

現状では西洋医学的治療による下痢などの副作用で日常生活に支障が出ることを危惧し、駆瘀血剤は桂枝茯苓丸にとどめている。しかし、十六味流気飲のようにがんへの不安を考慮し、気滞という要素も含めた治療がより望ましいと考えれば、今後の病勢に進行がみられた際は躊躇なく『気滞血瘀』を治す通導散へ変更する価値があるものとする。

本症例で用いた医療用エキス製剤の十全大補湯には白朮と蒼朮を用いたものがあるが、原典の『和剤局方』では白朮と記載されている。朮の違いだけで効果の差をすべて説明することはできないが、本症例の効果の差を考慮するうえでは一つの重要な要素になっているものとする。

織田らは蒼朮五苓散と白朮五苓散を健常ラットで比較し、通常状態で軽い利尿作用、脱水状態で有意な抗利尿作用を示し、フロセミド負荷による尿量増加を有意に抑制できたのは白朮五苓散のみであったと報告している²⁾。また、名取らは9処方(防己黃耆湯加味方33例、補中益氣湯加味方9例、当帰芍薬散料加味方2例、桂枝加苓朮附湯加味方、加味逍遙散料加味方、人參湯加味方、真武湯加味方、六君子湯加味方、附子湯 各1例)の使用患者50名に対し、蒼朮・白朮を切り替えて効果を比較した³⁾。その結果、関節痛を有する患者23名中、15名(65%)が蒼朮に変更して症状の改善を自覚し、関節痛を有しない27名中17名(63%)が白朮に切り替えて症状の改善を自覚したと報告している。さらに新井は脾虚・気虚で浮腫が著明な人の関節痛には補氣益氣作用の白朮配合五苓散が奏効し、くよくよしたとき、考えごとをしたとき(肝鬱)に胃の調子が悪くなる人、姿勢・肢位による局所的要因が加わった関節痛には祛風湿作用の蒼朮配合五苓散が奏効したと述べている⁴⁾。これらの報告は、白朮と蒼朮の違いは十全大補湯のみならず、他の医療用エキス製剤でも効果の差に関与している可能性を示唆しているものと思われる。

考 察

筆者は「A社エキス製剤が劣り、B社エキス製剤がすぐれている」と述べたいわけではない。煎じ薬を自由に使える環境であれば、専門医は患者さんの声を経験とし、生薬の良し悪しを実感し、処方する生薬はどの産地で収穫され、どの業者によって製造されたものなのかを考慮して処方すべきであると考えている。しかし、エキス製剤に限られた診療では、効果が十分でない場合には「証の見立て違い」という部分に視点が偏りがちで、一例一例に対しどの製薬企業のエキス製剤が最適であるかについては言及されることがほとんどない。同じ方剤名の製品でも製薬企業ごとに何らかの違い(生薬の原産地、生薬の種類、風味、製造工程、賦形剤など)があり、本症例のごとく製薬企業ごとの製品特性が患者さんに与える影響(効果の差)を生む可能性があることを見落としてはならない。

筆者は今回用いた2社の漢方エキス製剤に対し、原産地を公表しないことを条件に本方剤に配合されている生薬の原産地を確認し、比較を行った。白朮・蒼朮だけではなく、すべての生薬が国内外の複数の場所から調達されたものであり、原産地も同一でないことが判明した。同一方剤における製薬企業間の効果の差だけでなく、同じ企業の製品であってもロットによって品質に差が出る可能性があることも考えられる。このような状況のなか、ツムラが3D-HPLC(3次元高速液体クロマトグラフィー)、クラシエ薬品が3次元PDA

(Photo Diode Array)パターン分析による生薬成分分析による品質管理を行っていることを各社ホームページで公表している。これらの試みは、各生薬の原産地などの違いによる効果のばらつきを客観的に把握することにつながり、かつ、漢方エキス製剤の安定した効果を維持するために非常に有用であると思われる。

エキス製剤の処方を増やすためにも、処方薬の効果が不十分な場合は証の見立てのミスだけを考えるのではなく、「A社証」、「B社証」という視点を持ちつつ、製薬企業ごとの製品特性を踏まえたエキス製剤の選択肢も考慮すべきではないかと考える。また、漢方薬を提供する個々の製薬企業が生き残るうえで、生薬や製造工程などが社外秘で表に出せないことはやむを得ないが、エキス製剤を実際に使い比べながら、その差をエビデンスとして将来的に積み重ね、一つの方剤でも製薬企業ごとの使い分けが定着すれば、漢方診療において計り知れないメリットになるのではないかと考える。

結 語

今回、QOLにほとんど問題のない担がん患者さんが治療中に同じ方剤名の他社製品を内服する機会を得て飲み比べをし、その風味や内服した後の違いから好印象をもった方に処方変更し、思わぬ体調の改善を患者さん自身が自覚した一例を報告した。

担がん患者さんに対する漢方治療では十全大補湯などの補剤が重用されるが、がんを瘀血と捉え積極的に駆瘀血剤を併用する価値があると考えられた。また、エキス製剤における治療効果が十分でない場合、証の見立てが違うという部分に視点が偏りがちであるが、同じ方剤名の製品でも製薬企業ごとに何らかの違いがあるはずであり、患者さんによっては本症例のようにその微妙な差が効果の差となって表れる可能性がある。エキス製剤による漢方診療の幅を広げるためには、状況に応じて「A社製をB社製に変更する」という治療選択肢も考慮すべきであると考えている。

【付 記】 本稿の要旨は、第38回日本東洋医学会九州支部学術総会(2012年11月25日・宮崎市)において発表したものである。

【参考文献】

- 1) 坂東正造: 山本巖の漢方医学と構造主義 一病名漢方治療の実際一, メディカルユーコン: 289, 2002.
- 2) 織田真智子 ほか: 蒼朮五苓散と白朮五苓散の薬理作用の比較検討 一利尿作用を中心として一, 和漢医薬学雑誌, 17 (3): 115-121, 2000.
- 3) 名取通夫 ほか: 漢方における白朮と蒼朮の検討, 日本東洋医学雑誌, 47 (3): 419-424, 1996.
- 4) 新井恵子: 五苓散が奏効した関節痛の3症例 一白朮と蒼朮の違いについて一, phil漢方, 37: 10-11, 2012.
- 5) 前田修司: 肺癌と診断された患者に対する通導散合四君子湯の使用経験, 漢方の臨床, 50 (12): 1670-1673, 2003.