

No.
46

phil 漢方

特別対談

漢方医学の 研究方法と 発展の方向性

—現代的な口訣の構築とその検討—

TOPICS

生薬陳皮の薬理作用

—抗不安作用に関して—

漢方臨床レポート

凍瘡に対する当帰四逆加呉茱萸生姜湯の効果

過活動膀胱に対する猪苓湯の効果

—Overactive bladder questionnaire Short Form: OAB-q SFによる評価—

思春期の尋常性痤瘡患者における漢方薬の意識調査

高コレステロール血症患者における

桂枝茯苓丸による血管内皮機能の改善効果



■ 特別対談	漢方医学の研究方法与発展の方向性 ー現代的な口訣の構築とその検討ー	3
	熊本赤十字病院 総合内科 加島 雅之 東京女子医科大学 東洋医学研究所 副所長 准教授 木村 容子	
■ 漢方BREAK①	精神科臨床における漢方治療と アロマテラピー併用の試み	9
	山口病院 若槻 晶子 山口 聖子 奥平 智之	
■ 漢方薬理・最前線	六君子湯 ①	10
	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	ジオウ	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	葛根湯加川芎辛夷	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		
	凍瘡に対する当帰四逆加呉茱萸生姜湯の効果	16
	たけだ皮膚科スキンケアクリニック 院長 武田 修	
	過活動膀胱に対する猪苓湯の効果 ーOveractive bladder questionnaire Short Form: OAB-q SFによる評価ー	19
	神戸百年記念病院 和漢診療科 医長 堀江 延和	
	思春期の尋常性痤瘡患者における漢方薬の意識調査	22
	飯室皮膚科 飯室 諭	
	高コレステロール血症患者における 桂枝茯苓丸による血管内皮機能の改善効果	24
	医療法人拓晃会 よこかわクリニック 院長 横川 晃治 ムカイクリニック 院長 向井 誠	
■ TOPICS	生薬陳皮の薬理作用 ー抗不安作用に関してー	26
	クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 伊東 彩 範本 文哲	
■ 漢方BREAK②	漢方ソムリエの認定と生薬高騰	29
	クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 生薬研究グループ グループ長 土田 貴志	
■ 当院における漢方診療の実際	漢方薬の良好な服薬アドヒアランスをめざす	30
	特定医療法人 起生会 大原病院 理事長・院長 大原 紀彦	

漢方医学の研究方法与 発展の方向性

—現代的な口訣の構築とその検討—

東京女子医科大学
東洋医学研究所 副所長 准教授
木村 容子 先生

熊本赤十字病院 総合内科
加島 雅之 先生

医学の分野においてEvidence Based Medicine (EBM) の重要性は言うまでもなく、すでに漢方医学の分野においても、質の高いエビデンスの構築が求められている。一方で、漢方医学の治療体系は個々の患者の病態に合わせた「個の医療」が実践され、症状や病態の流動的な変化に応じた修正が必要であり、西洋医学におけるEBMとは必ずしも同じではない。

そこで、漢方医学をさらに発展させるためのEBM構築のあり方を考えられ、新たな方法で現代的な口訣の構築を目指しておられる東京女子医科大学 東洋医学研究所の木村容子先生をお招きし、漢方医学の研究と発展の方向性についてご討論いただいた。

I 漢方医学の研究方法

加島 木村先生は新たな手法を用いて、漢方の臨床研究と概念・体系研究を進められ、現代の漢方医学が未来に繋がるような、夢のある研究成果を報告されています。そこで、その研究成果を今後、どのように臨床現場にフィードバックし、さらには漢方医学をどのように発展させるか、という大きなテーマについて議論したいと思います。

EBMが喧伝されるようになってから久しいですが、最近では西洋医学においてもEBMの方法論が変わってきているように思います。

木村 おっしゃるとおりです。たとえば抗がん剤の臨床研究では、単純に患者を2群に分けてランダム化比較試験

(RCT)をするのではなく、がんの遺伝子型などで層別化して比較し、さらなるバイオマーカーを探索するのが主流です。遺伝子型による患者の個別化(テーラーメイド)医療が進められているのです。2014年に開催される第65回日本東洋医学会学術総会でも「アートの復権」という表現で取り上げていますが、それは、患者さんの「証」にも繋がるような研究と見ることもできます。

加島 西洋医学も新たなステージに向かっていきますから、漢方医学もその流れに乗り遅れてはいけませんね。それをどのように体系化して評価し、学問として成立させながら、さらに臨床に応用するかが重要です。

木村 ICD-11 (WHOの第11回国際疾病分類)の仕事で、以前、中国・韓国の方と一緒にジュネーブのWHO事務局で作業をしました。そのとき、他国の先生方は、たとえば



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

中国古典の『傷寒論』を日本漢方ではどのように解釈しているか、などに興味を持っていらっしゃいました。そのようなことから、日本漢方を体系化することの大切さを感じています。

加島 他者を知ることはもちろんですが、自分たちと他者がどのように異なるかを言語化すること、そして内在的な問題を拾い上げてどのように解決するかが必要になると思います。



臨床研究のあり方

—TOMRASSを用いた研究結果から—

加島 漢方の臨床研究として、「処方別研究」、「レスポonderの特徴の多変量解析」、「プロトコール研究」、「漢方の病態別研究」が考えられます。

「処方別研究」は、プラセボや標準治療とのRCTによる西洋病名に対する研究です。

「レスポonderの特徴の多変量解析」は、レスポonderから臨床的特徴を抽出し、多変量解析して証を導くことです。

「プロトコール研究」は、ある処方が無効の場合に次はこの処方を使う、あるいは併用するといった多段階的な臨床手段の研究です。

そしてもう一つ重要なのが「漢方の病態別研究」です。こ

図1 東洋医学研究支援システム

Tokyo Women's Medical University Oriental
 Medicine Research Active Support System (TOMRASS)



体調全般はいかがですか

0000000001 東澤 たろう

とてもよい ややよい ふつう よくない とてもわるい

前の質問へ 次の質問へ

東洋医学研究所

主訴・問題点

	頻 度	程 度
0	な し	な し
1	まれに	わずかに
2	ときどき	すこし
3	ほぼいつも	かなり
4	いつも	非常に

東京女子医科大学 木村 容子 先生 提供

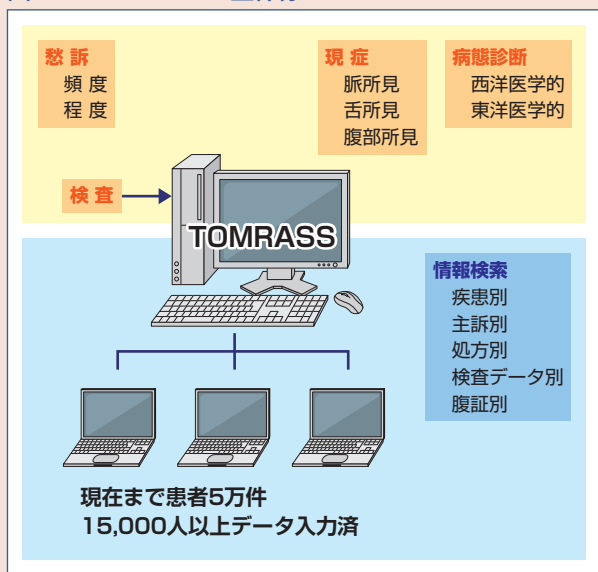
れは、漢方独自の概念に基づいて、漢方薬が本当に有効かどうか、自己矛盾がないかの確認のための研究です。

木村 当研究所の代田文彦前所長は、たとえば葛根湯は古典に種々の記載がありますが、実際にどのような患者さんに有効なのか、われわれは「現代の口訣」を理解しているようで理解していない、と指摘されていました。

「胃もたれ」という症状一つをとってもいろいろな処方用いられますが、私が漢方診療を始めた当初、複数の生薬を含む漢方薬の特徴を捉えるのが難しかったです。処方の特徴を実際の臨床を通じて客観的に捉えることができると、患者さんの利益に繋がるだけでなく、治療者側も一層漢方のおもしろさを感じると思います。さらにそれが言語化されれば、漢方医学をこれから勉強される諸先生も理解しやすくなります。加島先生がおっしゃられたように、どのような臨床研究を行うかということは重要であり、しかも研究で得られた結果を古典の記述に照らして現代的な口訣を作り、さらに前向き研究を行うという積み重ねが必要ではないかと思います。

加島 従来の研究方法の他にどのような方法があるか、漢方医学の特徴を踏まえた臨床研究の手法をどのように開

図2 TOMRASSの全体像



東京女子医科大学 木村 容子 先生 提供

発するか、についても考える必要がありますし、治療効果をどのように評価し、どのような枠組みにすればよいか、そして誰が見ても評価できる客観性のあるシステムを漢方医学も独自に持つべきですね。

漢方医学研究の新たな手法 -TOMRASSによる検討-

木村 漢方医学は言うまでもなく「心身一如」の治療体系であり、「個」の医療体系です。そして、時間的な経過や漢方薬の服用によって証は変化しますから、流動性を認識する医療体系でもあります。

漢方医学の臨床研究方法について寺澤捷年先生は、漢方医学は西洋医学的なRCTに馴染まず、対象患者の「証」を考慮したランダム化、すなわち「表のしぼり」(選択基準)と「裏のしぼり」(除外基準)が必要と述べられています。

漢方医学のEBMの大半は、西洋医学と同様に対象疾患に対する有効率などで評価されていますが、日常臨床ではむしろ、どのような症候や体質の組み合わせに、どのような漢方処方が有効かを検証することが大切であり、症例の積み重ねによるデータベース構築が求められます。

そこで当研究所では、2001年からTOMRASS(東京女子医科大学東洋医学研究支援システム: Tokyo Women's Medical University Oriental Medicine Research Active Support System)というシステムを導入しました(図1, 2)。患者さんが診察券を機器に挿入すると、あらかじめ登録されているご自身の愁訴や問題点が表示されます。患者さんには、来院時ごとにその程度や頻度を5段階で入力していただきます。そして患者さんの診療情報を



木村 容子 先生

1988年 お茶の水女子大学 卒業
同 年 中央官庁 入省(国家公務員I種)
1993年 英国オックスフォード大学大学院 修士課程 修了
1995年 東海大学医学部 医学科 学士入学
2002年 東京女子医科大学附属東洋医学研究所 入局
2008年 同研究所 副所長
2010年 同研究所 准教授

データベース化し、主訴および随伴する要因と治療効果の関係を、Data miningな統計法によって解析し、そこから抽出された「現代の口訣」を古典的な記述と比較検討することで漢方医学のEBM構築に活用しようと考えています。すでにいくつかの研究結果を報告していますが、これまで一般的に取り上げられてこなかった症候の抽出や、新たな発見と思われることがすでに古典に記述されていたのに見過ごされていたことも明らかとなります。

今後は本システムを応用し抽出された症候を有する患者さんに対する「前向き研究」を進めて漢方治療のEBM構築と標準化を目指そうと取り組んでいます。

大柴胡湯が有効な全身倦怠感、易疲労感のタイプ

全身倦怠感と易疲労感を訴える、一見すると虚証のように見える患者さんを強い「肝」の異常による全身倦怠感と診断して、本来は実証向けの処方である大柴胡湯を処方したところ、服用2週間で症状が改善した症例を経験しました。

そこで、大柴胡湯が有効な全身倦怠感、易疲労感の患者さんについて解析しました。53例(男性 6例、女性 47例)を対象に検討し、評価項目(46項目)について、初診時の出現頻度の集計と、多次元クロス表分析を行ったところ、

大柴胡湯が有効な全身倦怠感、易疲労感のタイプとして、単変量解析では「胸脇苦満の改善」、「発汗」、などが強い関連因子として抽出され、多変量解析では「胸脇苦満の改善」と「発汗」の組み合わせが最適なモデルでした(図3)。

さらに本検討では、得られた結果を古典の記述と照らし合わせていますが、いずれの項目も、『傷寒論』をはじめ、尾台榕堂、和田東郭、有特桂里らの古典中に該当する記載がありました。以上の結果から、大柴胡湯が有効な全身倦怠感や易疲労感のタイプは、「発汗」、「のぼせ」、「喉のつまり感」、「胸の圧迫感」があり、治療後に胸脇苦満の軽減を認める患者さんであることが明らかとなりました。

当帰四逆加呉茱萸生姜湯が有効な冷えのタイプ

対象は「冷え」を主訴とする初診患者さんで、当帰四逆加呉茱萸生姜湯を投与した181例(男性 9例、女性 172例)です。TOMRASSを用いて、冷えの改善の有無と、随伴症状・体質・診察所見(58項目)との関連について検討しました。

単変量解析の結果では「手足の冷え」、「憂うつ感がない」などが有意な項目であり、多変量解析では「憂うつ感がない」、「胃もたれがない」、「下腹部圧痛」が選択されました(図4)。モデルの的中率は84.4%と信頼性の高い結果でした。

本システムを用いた検討では、自分の頭の中での無意識な思考を意識化することが可能です。当帰四逆加呉茱萸生姜湯は実際に胃もたれがない患者さんに処方されそうですが、それが言語化され、さらに前向きな検討によって信頼性の高い結果が得られます。

当帰四逆加呉茱萸生姜湯の有効な冷えのタイプは、冷えの部位が「手足の冷え」であり、胃もたれや憂うつ感がみられず、腹診で腸骨窩圧痛が認められる冷えの患者さんであることが明らかとなりました。下腹部圧痛は、大塚敬節先生の著書に指摘がある症候でした。

冷えの処方鑑別

次に冷えの処方鑑別について、冷えを訴える初診患者さん188例(男性 3例、女性 185例)を証に基づいて当帰芍薬散群(92例)と加味逍遙散群(96例)に層別して検討したところ、当帰芍薬散は「冷えがお腹にある」、「めまい」など多くの項目が抽出されましたが、加味逍遙散は「全身に冷えがないが、四肢(特に足)が冷える」、「立ちくらみはない」、「発作性発汗がある」が抽出され(図5)、それぞれの処方の特性も明らかとなりました。

また、これらの検討結果から得られた冷えの頻用処方の特徴を示します(図6)。

図3 大柴胡湯が有効な全身倦怠感、易疲労感のタイプ

単変量分析		多変量分析	
	AIC		AIC
1. 胸脇苦満の改善	-27.79	1. 胸脇苦満の改善、 発汗	-42.17
2. 発汗	-8.65	2. 胸脇苦満の改善、 発汗、高脂血症	-40.91
3. のぼせ	-4.46	3. 胸脇苦満の改善、 発汗、自覚的冷え	-39.30
4. 喉のつまり感	-3.27		
5. 胸の圧迫感	-2.47		
(cf) 胸脇苦満の部位	-0.67		
AIC: Akaike's Information Criterion (赤池情報量規準)			

木村 容子 ほか: 日東医誌, 61(2): 147-153, 2010 より改変

加島 日本漢方の枠組み・方法論を科学化し学問化するには、木村先生の方法が必要だと思いました。これは、臨床現場で先生方が頭の中でされていることが目に見える形で示されたわけですね。

設定する項目によっても結果は大きく変わると思われますので、項目の設定も今後の大きな課題だと思いました。また、当帰四逆加呉茱萸生姜湯と当帰芍薬散の違いなど、どのように鑑別するかという議論にも繋がるように思います。

木村 それを言語化することで、処方鑑別がよりわかりやすくなると思います。

加島 さらに、われわれが認識していなかった背景の病態を認識できるようになる可能性があると感じました。今まで常識にとらわれて見えていなかったことが見えるようになることもと思いますし、それが臨床に直結する、もしくは概念化されていくという過程を経ることが漢方医学の進歩にも繋がると思います。

木村 古典や先哲医家の著した書物の中に記されていても見逃していることがあります。処方に対する医師の思い込みを排して、現代に合った漢方薬の使い方が蓄積されるものと思っています。

加島 たとえば、冷飲食によって腹痛を来した場合、まず安中散や人参湯が思い浮かびますが、寒冷刺激が引き起こす腸管粘膜の浮腫によって腸管蠕動が阻害されたことに起因する腹痛に五苓散が著効した症例を経験しています。

木村 五苓散は健常人に投与しても何ら作用はしませんが、水分の偏在している病態に対しては調整的に作用し、利尿機転を招来し、それによって惹起されている病状を好転させるものと考えられるという矢数道明先生の記述がありますね。

加島 特に日本人は湿度が高くなると不調を訴える方が非常に多いですが、五苓散を少し加えるだけでも病態が改善することを感じます。

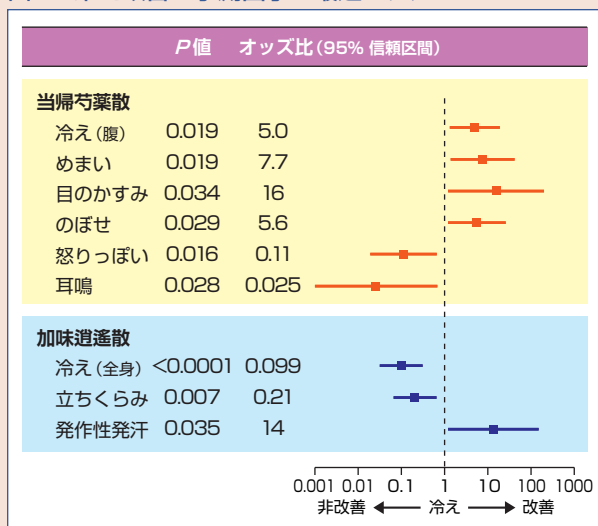
図4 当帰四逆加呉茱萸生薑湯が有効な冷えのタイプ 多変量解析の結果および判別予測率

Item		Coefficient	Odds ratio	95% CI of odds		p value
Tenderness in iliac region(x_1)		1.76	5.8	2.15-15.6		<0.0001
Upset stomach(x_2)		−2.35	0.096	0.040-0.226		<0.0001
Depression(x_3)		−1.26	0.28	0.116-0.691		0.0055
	Predicted efficacy of subjects (n=181)			Predicted efficacy of new patients [†] (n=28)		
Result of treatment	Effective	Ineffective	Correct	Effective	Ineffective	Correct
Effective	126	9	93.3%	20	0	100.0%
Ineffective	19	27	58.7%	5	3	37.5%
Correct	86.9%	75.5%	—	80.0%	100.0%	—
Predictive accuracy	84.4%			82.1%		

†: The patients on their first visit between October 2010 and April 2011 who were independent of the subjects enrolled in to make the logistic regression model.

木村 容子 ほか: 日東医誌, 63(5): 299-304, 2012

図5 冷え改善の予測因子の最適モデル



木村 容子 ほか: 日東医誌, 64(4): 205-211, 2013

木村 しかも、白朮と蒼朮の違いを実感することがあります。真夏に胃腸虚弱で痩身の患者さんに対し、蒼朮配合の五苓散を白朮配合の五苓散に切り替えたところ、明らかな改善がみられました。普通の患者さんであればこのような差はないかもしれませんが、BMI低値で胃腸虚弱の患者さんには白朮配合の五苓散が有効だと実感しました。



漢方の概念/体系研究 —その問題点—

加島 次に、概念/体系の問題について議論したいと思います。

どれを有意な症状と認識するか、それをどのような枠組みに位置付けるかは、概念/体系の構造に依存します。もちろん、臨床の中からそれがピックアップされたとしても、ピックアップする問診票を作ることもその概念の枠組

図6 冷えの頻用処方の特徴

処 方	自覚的 冷えの部位	随伴症状・所見	陰性所見
当帰芍薬散	腹部	めまい 目のかすみ	怒りっぽい 耳鳴
当帰四逆加呉茱萸 生薑湯	四肢	腸骨窩圧痛	胃もたれ 抑うつ感
加味逍遙散	四肢(足) (全身なし)	自律神経の乱れ (発作性発汗、不眠)	立ちくらみ
桂枝湯と麻黄附 子細辛湯の併用	全身	悪寒又は悪風 頭痛	下痢

木村 容子 ほか: 日東医誌, 64(4): 205-211, 2013

みであり、それが不安定だと評価法も不安定化しますから、日常診療に沿う形でどのような概念/体系を形成・構成すべきか、という議論が必要ではないでしょうか。

もう一つは、症状・症候の組み合わせと処方が、必ずしも鍵と鍵穴のような1対1の対応にはなっていません。実際にはあるグループとしての処方群がありますが、その処方グループの分類が非常に重要です。どのような分類がもっとも適切か、という概念構造の作り方を研究することも必要だと思います。治療法のグルーピングを行うと、その裏側に存在する対象となる病態が明らかになります。このようなグルーピングの枠組みは臨床および学問において重要であり、体系そのものの骨格を築くことになります。

基本となる概念のグループは存在すると思います。複雑な処方になると複数のグループが組み合わさった処方にできあがってきますから、まず基本になる概念を作り、そこと組み合わせられる形になると思います。たとえば多くの場合、気を補う薬と、血や津液を補う薬は、本来はあまり混ぜ合わせるものではないはずです。気が衰えているときは物質が過剰になっていることが多いですから、六君子湯のように気を補う人参と化湿の働きを持つ白朮・茯苓が同時に配合されるべきなのに、ある特定の状況下

では補気と補血の両方の薬を入れないとまずい、というように、必須の組み合わせのような、規格になるような組み合わせが出てきそうです。ですから、多層的な作り方をした方が良いように思います。根幹の枠組みになるような生薬とその処方構成とグループ、次にそれを臨床的に特殊な組み合わせが必要な構造はこういうものだという形にする、最終的には主要症候に対する処方グループ分類や特定の疾患・症状にしか用いない辛夷清肺湯や桂芍知母湯のような処方、別の枠組みとすることが臨床上、良いのではないかと考えています。

木村 使用する順番も大事です。使用の順番によって治療効果が異なってくると思います。明らかな虚証と思われたのに補剤が効かず、まず大柴胡湯と桃核承気湯の投与後に、ようやく補剤が出せるという例も経験しました。

加島 問診票についても、時系列な変化を確認できる、もしくは患者さん本人の病歴に沿った並びになっている、ということも非常に大切ですね。

木村 その点では、当研究所のシステムも改善する必要があると思っています。

加島 患者さんの背景にある状況に、次に起こったものが加わることによって変わるという形になりますね。重要なことは、それらの言語化です。後進の教育に役立つだけでなく、諸外国に日本の漢方医学を紹介するためにも言語化が必要です。しかし、言語化することによって切り捨てられないように、きちんと含みを残すことも忘れてはいけませんね。適切な言語化が必要です。

木村 まずコアな部分から始めて、順次、修正して、その時代に合せたものができくるように思います。

加島 学生や研修医に漢方医学を教えていると、ときに基礎理論と実際の処方が途中で繋がらなくなることがあります。一直線に繋がっていれば最初の理論を教えれば、必然的に処方が導かれるはずですが、実際には理論ではなく経験で処方を選択されていますので、理論から処方へ一直線化する概念が必要です。その点で、木村先生の症候のグルーピングは非常にクリアな感じがしました。

木村 結果を見ると、各処方の新たな解釈ができます。同様の検討をされている先生方に結果を持ち寄っていただくことで、各処方の現代的な口訣が構築されると思います。

加島 好みの処方をお持ちの先生もいらっしゃいますが、その処方で最大限に適応拡大していく方法と、ある病態にのみその処方を使用される先生とでは温度差がありますね。

木村 むしろ、ご自身の好みの処方の適応拡大によって、非常に優れた口訣ができるかもしれません。さらに対象疾

患のある程度のグルーピングは「表のしぼり」、「裏のしぼり」に繋がります。そのような形で進めながら、多くの施設で検討できれば良いと思っています。

加島 その結果、ある疾患において何が重要所見であるかがわかるようになりますね。

木村 同じ処方でも、他の疾患では重要所見が異なってもよいと思います。当帰芍薬散はかなり広い適応があるので、冷えではこの所見に重み付けがあるが、月経不順の患者さんには異なる所見がより重要ということでもよいと思いますし、それによって処方の全体像がわかり、適応範囲が広いということが理解できるようになると思います。



臨床研究の方法論/結果が臨床に与える影響

加島 研究方法が確立すると、学問はそちらに引っ張られますから、今こそきちんとした漢方の研究方法の確立が求められると思います。

私は西洋医学が発展した理由は、実験科学的な生物医学モデルを受け入れたこと、臨床疫学的方法論による臨床評価が可能になったこと、共通の情報媒体を介して意見交換が可能になったこと、の3点だと思います。物事の正しさを決めなければ学問は進みませんが、その正しさの基準が非常に重要です。それを担保するのが研究方法であり、そのためには内在的な理論上の内部矛盾がないこと、そして実臨床における外部的矛盾がないことを確認する方法の確立が必要です。

木村 もう一つは再現性があることですね。やはり、「現代における口訣」が必要です。今の時代にできることは、過去の遺産を勉強し、それを現代に活かして、さらに後世に残すことであり、それによって漢方の良さが後世に伝わると 생각합니다。現在の医療用漢方製剤が選ばれた頃と疾病構造も、漢方薬が用いられる疾患も変わっています。ですから、時代とともに変わっても良いと思っています。

加島 たとえば、加味逍遙散は結核や梅毒にも使われてきました。われわれが理解している加味逍遙散は、古典的に存在してきた使い方のある局面であり、むしろ失われてしまっている加味逍遙散の使い方が、今後他の疾患に応用されることがあるかもしれませんね。

本日は、木村先生の貴重なご研究の一端をご紹介いただきながら、研究方法にとどまらず、これからの漢方医学の発展という夢のあるお話を伺いました。ありがとうございました。

精神科臨床における 漢方治療と アロマテラピー併用の試み

山口病院 (埼玉県) 若槻 晶子、山口 聖子、奥平 智之

● 当院の精神科医療での試み

当院では統合医療の視点から、精神科医療において漢方薬とアロマテラピーの併用を試みている。個々の患者の体質に合わせてエッセンシャルオイル (Essential Oil: 以下、E.O.) を選択して使用することにより、向精神薬の減量、心身の症状やQOL (Quality Of Life) の改善などを期待している。

精神科デイケアでは、患者を対象とするアロマテラピーに関するプログラムを毎週実施し、漢方薬とアロマテラピーの知識を深めていただいている。また、統合失調症の患者にE.O.の香りについて話し合う場を設け、自己主張する能力を修得するトレーニングを行っている。

● アロマテラピーと漢方は相性がいい

アロマテラピーは吸入と塗布により、精油の成

表1 証に該当するエッセンシャルオイルの種類

証	エッセンシャルオイル
気 滞	ベルガモット、グレープフルーツ、レモン、ペパーミント、ラベンダー、カモミールジャーマン、ローズマリー、ネロリ、オレンジ、カモミールローマン
気 虚	イランイラン、ゼラニウム、ラベンダー、シダーウッド、ジンジャー、ティートゥリー、サンダルウッド、パチュリ
血 虚	イランイラン、ゼラニウム、ラベンダー
瘀 血	ローズオットー、レモン、ローズマリー、ティートゥリー、フランキンセンス
水 滞	サイプレス、シダーウッド、ジュニパーベリー、グレープフルーツ、レモン、サンダルウッド

■ 身体を冷やすエッセンシャルオイル
■ 身体を温めるエッセンシャルオイル
■ 身体のバランスを整えるエッセンシャルオイル

表2 当科におけるエッセンシャルオイルと漢方薬の併用例

疾患および症状	エッセンシャルオイル・漢方薬
抑うつ、食欲のコントロール	甘麦大棗湯+グレープフルーツ
摂食障害、焦燥感	抑肝散加陳皮半夏+ペパーミント
うつ病、においに対する過敏症、焦燥感	柴朴湯+ラヴェンダー
パニック障害、肩こり	葛根湯+ベルガモット
統合失調症	大柴胡湯+カモミールローマン

分をすみやかに体内に取り込むことができる。

E.O.の効果を漢方薬の生薬のように気血水に分類することは難しいが、漢方薬との併用のしやすさを考えて表1のように分類した。これにより、漢方薬単独では効果が不十分な症例に対する、E.O.を用いたアロマテラピーの増強療法を試みやすくなると考える。

精神科においてアロマテラピーの対象となる疾患は多岐にわたるが、副作用のために向精神薬が使いつらい高齢者、および月経前症候群や更年期症状、不妊治療や冷えなどの婦人科系疾患の治療との相性がよいと思われる。

● アロマテラピーの実際

精神科では、日常診療においてE.O.を用いたアロマテラピーと漢方薬の併用療法を行っている。表2はその代表的な併用例である。今後は認知症やうつ病、統合失調症、心身症など、精神科疾患の薬物療法における患者の体質に合せたE.O.を用いたアロマテラピーの併用効果を報告したい。

六君子湯 1

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

六君子湯は、脾胃気虚の痰湿、すなわち、疲れやすい、食欲がない、胃がもたれるなどの胃腸の不具合に、悪心、嘔吐、上腹部のつかえ、胸苦しさ、咳嗽などを伴う症状に使用される処方である。この胃もたれや上腹部のつかえをとるところから、現在では胃食道逆流症 (GERD) や機能性ディスペプシア (FD) などの疾患に多用されている。

六君子湯の「方剤薬理シリーズ」¹⁾は、1996年であることから、本稿ではそれ以降に出版された薬理試験に関する論文を紹介する。

正常動物モデル

大橋ら²⁾は、正常ラットでの小腸運動に対する六君子湯の作用を検討している。イソフルラン麻酔下の絶食ラットに医療用六君子湯エキス原末 (RKT) 0.7g/kg (ヒト1日量の約9倍) と色素を胃内に注入し、15分後に胃幽門部から回腸末端までの全小腸を摘出し、色素の移送距離を測定したところ、RKTにより距離は有意に短縮していた。絶食ラットにRKT 0.7g/kgを胃内注入すると、30分後の門脈血清中NO代謝物濃度とガストリン濃度は投与前に比べて有意な増加が認められた。ラットの消化管に歪圧力計を縫着する手術を行い、7~28日後にイソフルラン麻酔下でRKT 0.5g/kg (ヒト1日量の約6倍) を胃内注入し、麻酔覚醒後に小腸運動能 (強収縮波群: MMC) を測定したところ、十二指腸、空腸におけるMMC発現は、一定時間有意に抑制された。このことから、六君子湯は空腹時の小腸運動を抑制し、その機序としてNOを介した平滑筋弛緩作用が関与することが示唆された。

Matsumuraら³⁾は、正常マウスでの六君子湯の作用を報告している。正常マウスにRKT 0.7%を含む飲水 (ヒト1日量の約15倍) を投与し2週間飼育した。1日の休薬期間後に採血し、胃組織を摘出した。胃などから分泌され視床下部に作用して食欲を促進するホルモンであるグレリンの活性型、アシルグレリンの血漿中濃度は、RKTの投与量に依存して有意に上昇し、また胃組織におけるグレリンmRNAの発現量も有意に増加していた。このことから、六君子湯の作用に胃組織におけるグレリン産生亢進が関与することが推測された。

Furukawaら⁴⁾は、正常ビーグル犬に胃瘻手術を施し、胃前庭部にフォーストランスデューサーと、近位胃部にバロスタットバッグ (プラスチックバッグ) を設置し、空気を注入して最小膨張圧を測定することにより六君子湯の作用を評価し

た。摂食後、RKT 2.0g (ヒト1日量の約5倍) を20mLの温수에懸濁して胃内に注入すると、2~5分後に近位胃容積が有意に増加し、十二指腸の収縮力が増加した。このことから、六君子湯は胃内容物の胃から十二指腸への移送を促進させる作用があることが示唆された。

老齢動物モデル

唐ら⁵⁾は老齢マウスに対する六君子湯の作用を検討している。36週齢のマウスにRKT 0.8g/kg/日 (ヒト1日量の約10倍) を経口投与しながら飼育し、4週間後にマウスの空腸を摘出して粘膜組織を観察したところ、対照群で見られた絨毛の配列の不整が、RKT投与により有意に改善されていた。50または70週齢のマウスにRKTを1.2g/kg/日 (ヒト1日量の約15倍) で、4週間続けて経口投与したところ、対照群では平滑な小腸粘膜表面と微絨毛の不均一な太さや配列が認められ、本数も減少していたが、RKT投与により微絨毛の太さと本数の改善が認められた。

Takedaら⁶⁾は、老齢マウスで見られる食欲不振に対する六君子湯の作用を検討している。6週齢マウスと比較して75週齢マウスでは24時間食餌摂取量の有意な減少が見られたが、老齢マウスにRKT 1.0g/kg (ヒト1日量の約13倍) を経口投与した24時間後には食餌摂取量が増加し、6週齢マウスと同等となった。

以上のことから、六君子湯には加齢に伴う食欲不振に対しても改善作用を示す可能性が推測された。

胃潰瘍モデル

Gosoら⁷⁾は、エタノールによって誘発したラットでの胃潰瘍に対する六君子湯の効果を報告している。ラットにRKT 1.0g/kg (ヒト1日量の約13倍) を経口投与し、30分後に70%エタノールを5.0mL/kg経口投与した。その1時間後に胃を摘出し、潰瘍係数を評価したところ、有意な粘膜障害スコアや粘膜におけるムチン量の回復が認められた。六君子湯を構成する8生薬のエキス各0.5g/kgを投与したときでは、茯苓、半夏、甘草、生姜、蒼朮の各エキスで有意な改善が認められた。

村上⁸⁾は、インドメタシンによって誘発したラット



ブクリョウ

での胃潰瘍に対する六君子湯の効果を報告している。ラットにRKT 0.25g/kg(ヒト1日量の約3倍)を経口投与し、その30分後にインドメタシンを経口投与、そのさらに3時間後に胃を摘出して、胃粘膜病変を評価したところ、RKT投与により有意な潰瘍形成の抑制が認められた。胃粘膜の組織学的検討では、インドメタシン投与により胃底腺下部への白血球の浸潤が顕著に認められたが、RKT投与により有意な抑制が認められた。胃をホモジネートし、ミエロペルオキシダーゼ活性を測定したところ、インドメタシン投与により増加した活性が³、RKT投与により有意に改善していた。

Arakawaら⁹⁾もエタノールによって誘発したラットでの胃潰瘍に対する六君子湯の効果を報告している。ラットにRKTを経口投与した1時間後に2.0mLのエタノールを経口投与し、

その5分後に胃を摘出して粘膜障害を評価したところ、RKT 0.5g/kg(ヒト1日量の約6倍)で有意な粘膜保護作用が認められた。この作用は、NO合成酵素(NOS)阻害剤の前投与により減弱した。

以上のことから、六君子湯はエタノールやインドメタシンによる胃粘膜障害に対する保護作用を示し、その機序として抗炎症作用と胃におけるNO産生亢進による胃平滑筋の弛緩作用が関与することが推測された。



表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

		著者	使用動物	投与量 (有意差のあった 最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物モデル		大橋ら ²⁾	Wistar系ラット(♂) (8週齢、 <i>n</i> = 3×3群)	RKT 0.7g/kg 単回胃内注入	門脈血清中NOx濃度増加とMMC発現抑制 →NOを介した平滑筋弛緩作用により空腹時の小腸運動を抑制
		Matsumuraら ³⁾	C57BL6/Jマウス(♂) (8～10週齢、 <i>n</i> = 4×4群)	RKT 0.7% 飲水投与(2週間)	血漿中アシルグレリン濃度上昇 胃組織におけるグレリンmRNA発現量の増加 →胃組織におけるグレリンの産生亢進
		Furukawaら ⁴⁾	正常ビーグル犬 (1～1.5歳、 <i>n</i> = 7～14)	RKT 2.0g 単回胃内注入	近位胃容積の増加と十二指腸の運動能亢進 →胃内容物の十二指腸への移送促進
老齢動物モデル		唐ら ⁵⁾	ICR系マウス(♀) (36週齢、 <i>n</i> = 8～10×9群)	RKT 0.8g/kg/日 連続経口投与(4週間)	小腸絨毛の配列の不整を改善
			ICR系マウス(♀) (50、70週齢、 <i>n</i> = 6×6群)	RKT 1.2g/kg/日 連続経口投与(4週間)	小腸微絨毛の太さと本数の改善
		Takedaら ⁶⁾	C57BL6/Jマウス(♂) (75週齢、 <i>n</i> = 4×4群)	RKT 1.0g/kg 単回経口投与	食餌摂取量の減少を改善
胃潰瘍モデル	エタノール誘発	Gosoら ⁷⁾	Wistar系ラット(♂) (7週齢、 <i>n</i> = 7～24)	RKT 1.0g/kg 構成生薬エキス 各 0.5 g /kg 単回経口投与	胃粘膜障害を改善 胃粘膜におけるムチン量を改善
	インドメタシン誘発	村上 ⁸⁾	Wistar系ラット(♂) (220～250g、 <i>n</i> = 6×5～6群)	RKT 0.25g/kg 単回経口投与	潰瘍形成の抑制 胃底腺下部への白血球の浸潤を抑制
	エタノール誘発	Arakawaら ⁹⁾	Wistar系ラット(♂) (220g、 <i>n</i> = 10×3～4群)	RKT 0.5g/kg 単回経口投与	胃粘膜障害改善

【参考文献】

- 1) 丁宗鑑: 方剂薬理シリーズ 六君子湯, 漢方医学, 20(9): 295-301, 1996
- 2) 大橋祐介 ほか: 上部消化管運動に対する六君子湯の効果, 日小外会誌, 45(1): 27-33, 2009
- 3) Matsumura T, et al.: The traditional Japanese medicine Rikkunshito increases the plasma level of ghrelin in humans and mice, J Gastroenterol, 45(3): 300-307, 2010
- 4) Furukawa N, et al.: Intragastric infusion of rikkunshito (kampo) induces proximal stomach relaxation in conscious dogs, Auton Neurosci, 179(1-2): 14-22, 2013
- 5) 唐方 ほか: 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬の作用: 六君子湯, 補中益気湯, 人參養榮湯, 半夏瀉心湯エキス剤の作用, 日東医誌, 48(1): 7-15, 1997
- 6) Takeda H, et al.: Rikkunshito ameliorates the aging-associated decrease in ghrelin receptor reactivity via phosphodiesterase III inhibition, Endocrinology, 151(1): 244-252, 2010
- 7) Goso Y, et al.: Effects of traditional herbal medicine on gastric mucin against ethanol-induced gastric injury in rats, Comp Biochem Physiol C Pharmacol Toxicol Endocrinol, 113(1): 17-21, 1996
- 8) 村上和憲: インドメタシン潰瘍形成における活性化白血球の関与と漢方薬による制御, 日東医誌, 48(1): 1-6, 1997
- 9) Arakawa T, et al.: Gastroprotection by Liu-Jun-Zi-Tang (TJ-43): possible mediation of nitric oxide but not prostaglandins or sulfhydryls, Drugs Exp Clin Res, 25(5): 207-210, 1999

くすり promnard

長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学
教授 正山 征洋

ジオウ

ジオウ(地黄)として日本薬局方には*Rehmannia glutinosa* Liboschitz var. *purpurea* Makinoと*R. glutinosa* Liboschitzが記載され、前者はアカヤジオウ(赤矢地黄)、後者がカイケイジオウ(懷慶地黄)であり、いずれもゴマノハグサ科に属する多年生草本である。アカヤジオウは北海道や奈良県で若干栽培されるものの生産量は極少なく市場性はない。したがって、生薬地黄の大部分は河南省、浙江省、山東省等産であり、特に古来より河南省の懷慶で生産されたものが良品とされ、懷慶地黄としてよく知られている。

アカヤジオウとカイケイジオウの地上部は両者とも差はない。根生葉は根際で互生し、長楕円形で先端が鈍く尖る。葉の表面にはシワがあり、周囲には鈍鋸歯が並び、葉全体が毛に覆われる。夏に花茎を伸ばし先端部に淡紅褐色の花を数個開く。一方、根を比べると写真1に見られるとおり、アカヤジオウ(左)は若干分岐しているが



ジオウはゴマノハグサ科に属する多年生草本で長い根が伸び、肥大する。根を地黄と称して多くの漢方薬に配合される。本図は中国の画伯による作で、湧永製薬から出版されたものである。 正山 征洋 所蔵

すなりと数本の根が伸びる。一方のカイケイジオウ(右)は伸びた根の先端部分が肥大している。

加工法によって、生地黄(または鮮地黄)、乾地黄、熟地黄がある。生地黄は掘りとったままの新鮮根であり、乾地黄はただ単に乾燥した生薬である。熟地黄はひと手間かけた加工法(修治)が行われる。生地黄や乾地黄を酒と共に蒸して乾燥する。この方法を9回繰り返したものが九蒸九晒くじょうくばくと呼ばれ良品とされる。写真2は韓国産の熟地黄で、九蒸九暴の名がつけられている。

地黄は神農本草経の上薬にリストアップされ、長く服用すれば身体を軽やかにし老化を防ぐとあり、アンチエイジング剤を彷彿させる。骨折や肉離れ、手足の麻痺、しびれ等に有効と説かれている。地黄が配合される漢方薬を地黄剤と呼ぶが、補腎作用を主体とした六味丸・八味丸をベースにした処方と、貧血、皮膚の乾燥等に対して血を補い、血のめぐりを改善する四物湯をベースにした処方に分類される。前者には地黄、山茱萸、山薬、沢瀉、茯苓、牡丹皮が共通して配合され、腎虚に用いられる処方であり、乏尿、多尿、精力減退、視力減退、腰から下の倦怠感を適応としている。また、身体を潤す機能を中心に考えて滋陰剤とも呼ばれる。六味丸、八味地黄丸、牛車腎気丸等がこれに属する。一方、後者のグループは四物湯(地黄、当帰、川芎、芍薬)がベースとなり、地黄の滋養強壯(滋陰)作用、造血作用、身体の乾燥状態を改善する作用、当帰、川芎、芍薬の血のめぐりを改善

写真1



アカヤジオウ(左)とカイケイジオウ(右)の根の比較

写真2



韓国産熟地黄

する作用と相まって、血を補い、血のめぐりを良くする作用が強く、補血剤とも呼ばれる処方群である。四物湯をはじめ、芍婦膠艾湯、温清飲、人參剤に属する人參養榮湯、十全大補湯等が属する。この他にも地黄が配合される処方には、五淋散、柴胡清肝湯、滋陰降火湯、滋血潤腸湯、潤腸湯、芍婦調血飲、三物黃芩湯、荊芥連翹湯、消風散、疎経活血湯、当歸飲子、竜胆瀉肝湯等があり、皮膚疾患、尿路疾患、保健強壯薬、婦人薬とみなされる処方に配合され、薬価基準収載147処方中22処方に配合されている。

漢方薬には副作用がないと考えられているが、実は副作用を有するものがあり、地黄もそのひとつである。特に胃弱の人は嘔吐、食欲不振、悪心、下痢等を惹起することもあるので注意が必要となる。なお、上記の副作用は乾地黄より熟地黄が弱いと言われている。

地黄の成分としてはカタルポールを主体としたイリドイド配糖体、単糖、オリゴ糖、レーマイオノシドA等のモノテルペノイド配糖体、乾燥時に二次的に生成するアクテオシド等のフェネチルアルコール配糖体類を含有する。

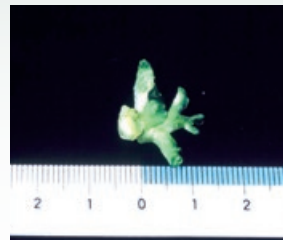
上記成分の薬理活性として、主成分のカタルポールはマウスに対して緩和な瀉下作用と利尿作用、アクテオシド等の免疫抑制作用、レーマイオノシドA等の膀胱や尿道平滑筋の収縮抑制作用等が報告されている。このほかに水性エキスやアルコールエキスに血糖降下作用、抗血液凝固作用等も報告されている。

著者らはアカヤジオウに対する植物バイオに関する研究を行ってきたのでご紹介する。アカヤジオウを栽培しているといつの間にか枯死することがあり、また病気にもかかりやすい植物であることが判明したため、葉を電子顕微鏡により調査したところ、タバコモザイクウイルス、カーラウイルスの一種、棒状ウイルスの一種が検出された¹⁾。また根腐れした部分からフザリウム菌も検出した。このようにすべての株がウイルスの感染を受けているため、生育も悪く枯死する株が出てくるものと考え、ウイルスフリー種を作出する目的で、茎頂培養を行なった。

アカヤジオウの茎頂部から100 μ mの茎頂を無菌的に取り出し、培地にて1ヵ月培養すると2cm前後の茎に成長した(写真3A)。このものをサイトカイニン・ジベレリン添加培地で培養すると多芽体(マルチプルシュート)を形成した(写真3B)²⁾。マルチプルシュートの1本1本の茎をホルモン無添加培地で培養を行うと、多くの根が発生する(写真3C)。得られた株について再度、電子顕微鏡で調査したところウイルスフリー株であることが確認された。

ウイルスフリー植物が得られたので、この苗からいかに多くの苗を増殖できるかについての検討を行なった結

写真3



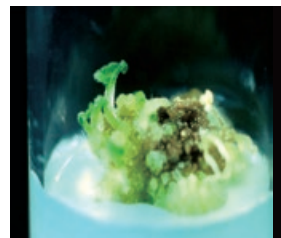
A アカヤジオウの茎頂培養(1ヵ月後)



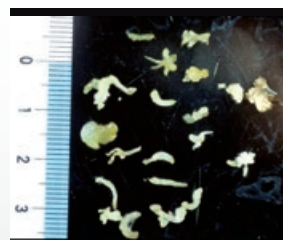
B 茎頂培養からマルチプルシュートの増殖



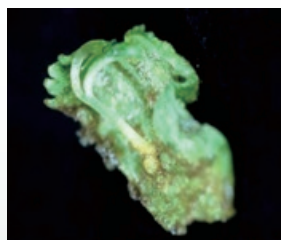
C マルチプルシュートの発根



D アカヤジオウのカルス経由の再分化



E カルスからの不定胚(人工種子)の発生



F 葉の上に幼植物が発生

果を写真3D~Fに示す。写真3Dは培養植物の葉を一旦カルス化して、カルスから再分化したものである。写真3Eは同カルスから不定胚(人工種子)を発生した状態であり、それぞれの不定胚はホルモン無添加培地に移すことにより再分化する。写真3Fは葉の表面から茎が生じたもので、植物ホルモンのコントロールによりいろいろな再分化が起こることが明らかとなった。近年、動物細胞で幹細胞、iPS細胞等からの再分化が可能になり実用化に迫る研究報告が多いが、植物の全能性は40、50年ほど前に発見され、実用化されてきたことを写真によりご紹介した。

なお、上記で得られたウイルスフリー苗を熊本県下で実証栽培したところ、既存のウイルス感染株に比べて枯死する株は明らかに減少し、根の収穫量は約3倍となることも明らかにした。しかし、残念ながら3年間圃場栽培すると100%ウイルスの再感染が起こることから、通常の作物同様3年ごとに苗の更新を行う必要があることが判明した。

【参考文献】

- 1) M. Matsumoto, Y. Shoyama, et al.: Identification of viruses infected in *Rehmannia glutinosa* Libosch. var *purpurea* Makino and effect of virus infection on root yield and glycoside contents, *Plant Cell Rep.* 7 (8): 636-638, 1989
- 2) Y. Shoyama, et al.: *Planta Med.* 48 (6): 124-125, 1983
- 3) 松本まさみ ほか: アカヤジオウの新栄養繁殖法, *生薬学雑誌*, 40 (2): 193-197, 1986

葛根湯加川芎辛夷

■ 本朝経験

組成	葛根 4～8, 麻黄 3～4, 大棗 3～4, 桂枝 2～3, 芍薬 2～3, 甘草 2, 生姜 1～1.5, 川芎 2～3, 辛夷 2～3
主治	風寒表証, 項背強急, 鼻閉
効能	解表散寒, 舒筋疏絡, 辛散通竅

プロフィール

葛根湯加川芎辛夷は葛根湯に鼻の症状を改善する目的で川芎と辛夷を加えたもので、葛根湯加辛夷川芎と表記されることもある。1950年代頃より使われ始め、1960年代より一般薬として発売され、鼻炎を中心に用いられるようになった。そのため、保険適応病名は慢性鼻炎、鼻閉、蓄膿症(副鼻腔炎)となっている。

方解

葛根湯の加味方であり、基本的に葛根湯の効能を有する。加味された薬物のうち、川芎は血中の気薬で全身を通行する。代表的な活血化瘀薬ではあるが、辛温昇散・疏通の働きがあり、頭目に上行し、祛風止痛によって頭痛を治すなどの効がある。一方、辛夷は散風解表の作用のほかに、肺経に入って肺部の風寒を散じ鼻竅を通じ、胃経に入って清陽の気を頭部に上達して頭痛を止めるなどの効がある。

すなわち、本方は葛根湯の基本的効能に、さらに川芎を加えて昇散外達力を増強し、辛夷を加えて清陽の気の上達を助けて通竅し、鼻の気機を回復せしめる。

四診上の特徴

本方の四診上の特徴は、基本方剤である葛根湯のそれとほとんど変わるところはない。慢性疾患の場合、自覚症状では項背部のこりがよく認められるほか、頭痛や頭重も参考になる。葛根湯証の診断根拠は本方の診断根拠にもなり得る。葛根湯の目標は項部だけでなく、腹部も含め全身的に筋肉の緊張のよいことで、腹証では「臍痛」(臍輪の直上の圧痛)を認めることがあり、これは、副鼻腔炎や結膜炎などにしばしば出現する。食欲不振、悪心、嘔吐などのある場合は用いない方がよい^{1, 2)}。脈力は概して強い³⁾ことが多い。

ただし、川芎・辛夷の加味の意味が鼻竅の気機の回復にあることからわかるように、鼻の自他覚症状が目立つ。

使用上の注意

麻黄剤であり、胃腸障害や排尿障害には注意を要する。ま

た、Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS: 可逆性脳血管攣縮症候群)を生じたという報告もある⁴⁾。

臨床応用

基本処方の葛根湯は非常に適応が広いが、本方では基本的には鼻の急性、慢性症状を中心に、鼻炎とその関連疾患に限られる。症例報告も鼻疾患が多く、そのほとんどを占める。

1. 鼻炎・副鼻腔炎

葛根湯加川芎辛夷は当初蓄膿症の処方として発売されたように、近年は慢性鼻炎のファーストチョイスとして頻用されている。

坂東は『病名漢方治療の実際』のなかで、急性鼻炎に対し、葛根湯加川芎辛夷を基本処方とし、これに桔梗石膏(粘液性鼻漏の場合)や薏苡仁(水様性鼻漏の場合)を加えることを推奨している⁵⁾。『漢方診療医典』には、副鼻腔炎について「慢性に移行した場合によく用いられるものは、葛根湯加川芎、黄芩、桔梗、辛夷各2.0gである。内熱、便秘の傾向のあるものには石膏5.0g、大黄0.5～1.0gを加えるがよい」と述べている⁶⁾。また、中田は、鼻疾患が慢性化した際には胸脇苦満が見られることもあり、柴胡剤を併用すると述べている⁷⁾。

伊藤らは、小児慢性副鼻腔炎患者24例に葛根湯加川芎辛夷エキスを4ヵ月投与し、その薬剤効果について検討している。その結果、自覚症状(鼻漏、鼻閉、後鼻漏)は著明改善12.5%、改善70.8%、不変16.6%で、他覚所見(鼻粘膜の発赤、腫脹、膿汁の量、性状)は著明改善12.5%、改善58.3%、不変29.1%、X線所見は、上顎の場合で著明改善37.5%、改善41.6%、不変20.8%、篩骨洞で著明改善37.5%、改善37.5%、不変25.0%、総合成績(X線所見の評価を2倍にしたものと自他覚所見の総合)は、著効20.8%、有効54.2%、不変12.5%であったと報告している⁸⁾。

この他、慢性鼻炎や蓄膿症、肥厚性鼻炎、鼻茸などに本方を用いた報告は多数あるが、花輪は葛根湯の方が効く場合があることを自著の中で述べている⁹⁾。

2. アレルギー性鼻炎

『漢方診療医典』は、「アレルギー性鼻炎でつねに肩凝りがひどく、かぜひきやすく、くしゃみの頻発するものは本方でよ

いがある」と述べている⁶⁾。鎌田らは、本方が奏効した多くの症例を報告している¹⁰⁾。しかし、近年は生活環境の変化により陰虚の病態なども併発しており、他剤との併用も考慮しなくてはならないことが多い¹¹⁾。

山際らは、アレルギー性鼻炎患者の感冒後に生じた鼻閉を目標に本方を1回投与し、自覚症状スコアとAcoustic Rhinometry (AR: 鼻腔入射音とその反射音の差を時間的、空間的にコンピューター解析し、鼻腔の各所の断面積や任意の部位の容積を求める方法)でその速効性を検討した。自覚症状は本方内服後70分まで直線的に減少し、鼻閉感スコアと経過時間の回帰に有意性があつた。しかし、その後、徐々にスコアが上昇し、再閉塞が生じることが観察された。さらに、ARで評価した左右の最小鼻腔面積と鼻腔容積は服用後60分までは直線的に増加し、経過時間との間に回帰の有意性が見られた。その後はいずれも漸減し、服薬前の値に近づいた¹²⁾と述べており、速効性が期待できる。

3. 嗅覚障害

嗅覚障害にはいくつかの種類があるが、呼吸性嗅覚障害や嗅上皮性嗅覚障害の場合、それぞれの原因疾患(副鼻腔炎やアレルギー性鼻炎など)が軽快すれば回復の可能性がある。本方の効果も多くはこのような機序によるものと思われる。いくつかの症例報告がある。矢数は、嗅覚脱失を主訴とした66歳の男性には葛根湯加川芎、黄芩、桔梗、辛夷で、36歳の男性には葛根湯加川芎、黄芩、桔梗、辛夷、大黃を用いて治療した経験を報告している¹³⁾。

4. 副鼻腔気管支症候群(SBS)

SBSは副鼻腔の炎症を抑えれば、症状を軽減できる部分があるため、本方を使用することがある。本方には、いわゆる止咳平喘薬や祛痰薬は入っていないが肺竅(鼻)を通じることにより、結果的に肺の宣発降機能回復させると考えられる。

江頭らはSBS患者20名に葛根湯加川芎辛夷を3ヵ月以上の長期にわたり投与した結果、慢性副鼻腔炎症状(鼻閉、鼻汁、後鼻漏)に対して、著効5例、有効9例、やや有効5例、無効1例であつた。また、咳、痰、息切れなどの下気道症状に対しても後鼻漏の減少や鼻閉の消失により咳の回数や痰の量が減り、呼吸機能も改善が認められた。総合的には、著効4例、有効8例、やや有効7例、無効1例と明らかな臨床効果が認められたと報告している¹⁴⁾。

加藤はエリスロマイシン(EM)投与中の慢性下気道感染症患者で、副鼻腔炎症状が改善しない症例7例(慢性気管支炎4例、びまん性汎細気管支炎3例)に対し葛根湯加川芎辛夷の長期併用効果を検討した。それによると、副鼻腔自覚症状のうち鼻閉、後鼻漏、嗅覚障害では全例に、鼻漏では85.7%に有効性を示した。さらに、他覚所見として後鼻漏の量、鼻粘膜の腫脹、鼻汁の量及び性状も全例で改善が見られた。下気道症状ではHugh-Jones分類の呼吸困難度、喀痰量が有意に改善し、検査

所見では1秒率やPaO₂が有意に増加し、残気量とPaCO₂は有意に低下した。この他、NK細胞活性の増加などの検査所見の改善も認められ、EM療法中の慢性下気道感染症患者に本方を併用することは臨床的に有効であり、その機序は抗炎症作用や細胞免疫賦活作用であると考えられると述べている¹⁵⁾。

中村らは、SBSと診断され、半年以上EMの投与と鼻洗浄などの耳鼻科的処置を続けても、症状が完全に軽快しない患者9例に対し、クラリスロマイシン、メキタジン、葛根湯加川芎辛夷を経口投与し、2週間ごとに3ヵ月間、症状の変化を質問表によりチェックし、点数化した。結果は、全例で症状の改善を認め、質問表による点数での評価でも有意な改善を認めた。症例により差はあつたが、症状がより軽快する傾向があつたと述べている¹⁶⁾。

5. その他

本方は鼻汁が多く、あるいは鼻閉の強い感冒にも用いられるが、あまりにも一般的であり報告はない。高橋らは慢性鼻炎に対し本方を投与したところ、持病の関節リウマチの経過に良い影響を与えた1例の報告をしている¹⁷⁾。また、鼻炎の改善を期待して投与した本方が、膝関節術後の関節内貯留液の改善に有効であつた2例の報告もある¹⁸⁾。睡眠時無呼吸症候群に奏効したケースもある¹⁹⁾。

【参考文献】

- 1) 大塚敬節 ほか: 葛根湯を語る(座談会)、漢方の臨床, 11(6): 334-343, 1964
- 2) 大塚敬節: 症候による漢方治療の実際, 南山堂: 168, 1963
- 3) 細野史郎 ほか: 聖光閣臨床レポート6 頭痛の臨床『細野史郎著作・座談集』第3巻, 現代出版プランニング: 167, 1995
- 4) 市来征仁 ほか: 葛根湯加川芎辛夷が誘因と考えられたReversible cerebral vasoconstriction syndrome(RCVS)の1例, 臨床神経学, 48(4): 267-270, 2008
- 5) 坂東正造: 病名漢方治療の実際, メディカルユーコン: 421, 2002
- 6) 大塚敬節 ほか: 漢方診療実録, 南山堂: 250, 1969
- 7) 中田敬吾: 処方解説シリーズ1 葛根湯, 漢方研究, 301: 10-14, 1997
- 8) 伊藤博隆 ほか: 小児慢性副鼻腔炎に対する葛根湯加川芎辛夷の治療効果について, 耳鼻臨床, 77(1): 153-162, 1984
- 9) 花輪寿彦: 漢方診療のレッスン, 金原出版: 206, 1995
- 10) 鎌田慶市郎 ほか: アレルギー性鼻炎の漢方治療, 現代出版プランニング: 68-69, 1990
- 11) 今中政支: アレルギー性鼻炎に対する補陰の治療, 漢方の臨床, 60(5): 843-853, 2013
- 12) 山際幹和 ほか: Acoustic Rhinometryによる葛根湯加川芎辛夷の速効性の検討, 耳鼻臨床, 補89: 25-26, 1996
- 13) 矢数道明: 漢方治療百話 第4集, 医道の日本社: 171, 1976
- 14) 江頭洋佑 ほか: 副鼻腔気管支症候群(SBS)とくにびまん性汎細気管支炎(DPB)に対する葛根湯加川芎辛夷の併用効果, 和漢医薬学雑誌, 6(3): 444-445, 1989
- 15) 加藤士郎: 副鼻腔炎合併の慢性下気道感染症患者に対するエリスロマイシンと葛根湯加川芎辛夷併用の有効性, 漢方と免疫・アレルギー, 12: 140-148, 1998
- 16) 中村宏志 ほか: 副鼻腔気管支症候群に対するクラリスロマイシン、メキタジン、葛根湯加川芎辛夷の3者少量併用療法の効果, Prog Med, 19(8): 1965-1967, 1999
- 17) 高橋宏三 ほか: 漢方の治療 葛根湯加川芎辛夷が奏効した慢性関節リウマチの一例, カレントセラピー, 12(11): 2157-2159, 1994
- 18) 金子正幸 ほか: 膝関節手術後の関節内貯留液が葛根湯加川芎辛夷により早期に消失したと思われる症例について, 第31回日本東洋医学会学術総会抄録: 22, 1980
- 19) 松岡稔昌 ほか: 漢方薬によるいびき・睡眠時無呼吸の治療, 第19回日本生物学的精神医学会プログラム・抄録集: 214, 1997

凍瘡に対する 当帰四逆加呉茱萸生姜湯の効果

ただだ皮膚科スキンケアクリニック（北海道）院長 武田 修

3週間以上の西洋薬治療（ヘパリン類似物質＋ビタミンE・A製剤の外用）を行うも改善が認められない凍瘡患者3例（4部位；手指あるいは足指）に対し、当帰四逆加呉茱萸生姜湯（7.5g/日、分2）を追加投与し、皮膚所見、掻痒感、冷感に対する効果を検討した。投与後2～3週目に皮膚所見は3例4部位、掻痒感は2例2部位、冷感3例3部位で改善した。投与後5～7週目には2例3部位の皮膚所見、2例3部位の掻痒感、1例1部位の冷感の消失が認められた。以上から、西洋薬治療で効果の認められない凍瘡に対して当帰四逆加呉茱萸生姜湯は追加投与を試みてよい漢方薬であると考えられる。

Keywords 凍瘡（しもやけ）、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、分2製剤、皮膚所見、掻痒感、冷感

はじめに

凍瘡は寒冷刺激による血流障害を起因とする皮膚障害で、いわゆる「しもやけ」である。季節的には晩秋から初春にかけて発生しやすく、手指や足指に好発し、耳や鼻に発症することもある。凍瘡は、環状に紅斑が多発する多形紅斑型と患部全体が腫脹して赤紫色を呈する樽柿型、あるいはその混合型に分類され¹⁾、冷感、腫脹、紅斑、掻痒感などの症状を伴う。末梢循環改善を目的にヘパリン類似物質（外用薬）やビタミンE・A製剤（内服・外用薬）など、炎症を抑えるためにステロイド外用薬などを使用するが、症状の改善を認めない患者が少なからず存在する。今回、これらの患者に冷感を改善する代表的漢方薬である当帰四逆加呉茱萸生姜湯を分2で追加投与し、改善が得られた3例（4部位：手指あるいは足指）を経験した。

対象および方法

X年10～11月に当院を外来受診し、3週間以上のヘパリン類似物質＋ビタミンE・A製剤（以下、HU剤）の外用を行うも改善の得られない凍瘡患者3例（4部位：手指あるいは足指）にクラシエ当帰四逆加呉茱萸生姜湯エキス細粒（7.5g/日、分2）を追加投与した。投与前、2～3週後および5～7週後に以下の項目を調査した。なお、全例で本調査への口頭同意を得た。

調査項目

(1) 凍瘡の重症度

表1に示す5段階で評価した。

(2) 皮膚所見

腫脹、紅斑、水疱、潰瘍をそれぞれ4段階（3：高度、2：中等度、1：軽度、0：なし）で調査し、合計スコアを評価した。

(3) 掻痒感および冷感をVAS (Visual Analog Scale) で評価した。

(4) 効果判定

投与前後の重症度分類の推移から5段階（著明改善：3段階の低下、改善：2段階の低下、軽度改善：1段階の低下、不変：変化なし、悪化：1段階以上の増加）で判定した。

(5) 当帰四逆加呉茱萸生姜湯の服薬状況を4段階（3：毎日飲んでいる、2：時々忘れる、1：半分以上残っている、0：ほとんど飲んでいない）で調査した。

表1 重症度分類

重症度分類	症 状
0	冷感、皮膚色調変化(蒼白、虚血性紅潮)を呈しないもの
1	冷感、皮膚色調変化(蒼白、虚血性紅潮)を呈するが、社会生活・日常生活に支障のないもの
2	冷感、皮膚色調変化(蒼白、虚血性紅潮)を呈するが、社会生活・日常生活上の障害が許容範囲内にあるもの
3	指趾の色調変化(蒼白、チアノーゼ)と限局性の小潰瘍があり、社会生活に許容範囲を超える障害がある
4	潰瘍形成により疼痛(安静時疼痛)が強く、社会生活・日常生活に著しく支障をきたす

結果

症例一覧を表2に示した。症例1は多形紅斑型の足指を12ヵ月間罹患し、HU剤を6週間投与するも改善の認められない患者である。症例2は多形紅斑型の手指と混合型の足指を20年間罹患し、HU剤を5週間投与するも改善の認められない患者である。症例3は樽柿型の手指を2ヵ月間罹患し、HU剤を3週間投与するも改善の認められない患者である。

凍瘡の皮膚所見スコアの推移を図1に示した。3例4部位で投与前に比べ投与後2～3週にスコアが減少し、5～7週には2例3部位で症状が消失した。掻痒感は、投与前に2例3部位で認められたが、投与後2～3週に2例2部位でVAS値が減少し、5～7週目には2例3部位で症状が消失した(図2)。冷感、投与後2～3週に3例3部位でVAS値が減少し、5～7週目には1例1部位で症状が消失した(図3)。重症度分類は、症例1は投与前の重症度2が投与後には重症度1に、症例2は投与前の重症度2が投与後には重症度0に、症例3は投与前の重症度2が投与後には重症度1にそれぞれ改善した(表2)。効果判定は、症例2が改善、症例1と3は軽度改善を示した(表2)。服薬状況は、全例が毎日服薬であった(表2)。図4に各症例の治療経過の写真を示した。

表2 症例一覧

	症例1	症例2	症例3
年齢	54歳	50歳	43歳
性別	女性	女性	女性
凍瘡分類(部位)	多形紅斑型(足指)	多形紅斑型(手指) 混合型(足指)	樽柿型(手指)
重症度分類(投与前→投与後)	2→1	2→0	2→1
投与期間	7週間	6週間	5週間
服薬状況	毎日服薬	毎日服薬	毎日服薬
効果判定	軽度改善	改善	軽度改善
罹病期間	12ヵ月	20年	2ヵ月
併用薬	ヘパリン類似物質 + ビタミンE・A製剤(試験開始6週前から投与)	ヘパリン類似物質 + ビタミンE・A製剤(試験開始5週前から投与)	ヘパリン類似物質 + ビタミンE・A製剤(試験開始3週前から投与)

図1 凍瘡の皮膚所見

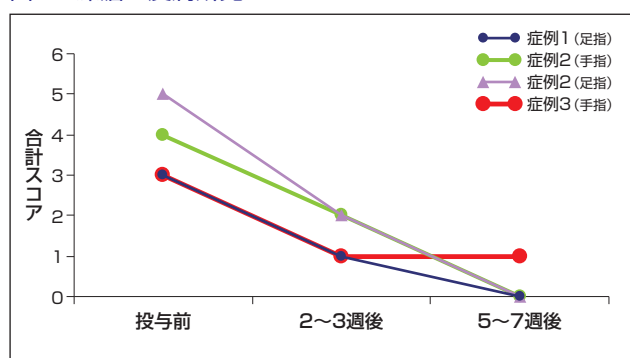


図2 掻痒感

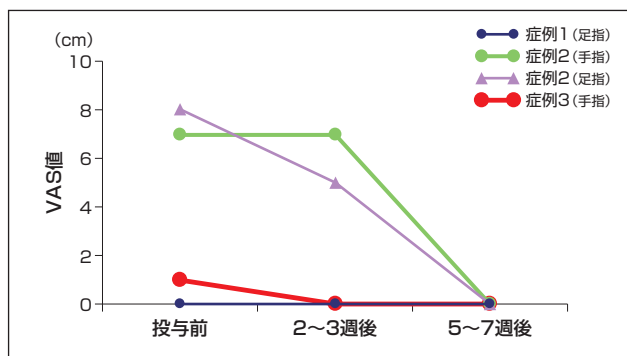


図3 冷感

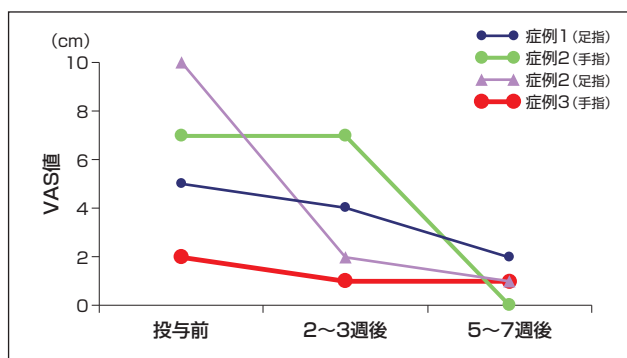


図4 症例(足)



図4 症例(手)



考 察

当帰四逆加呉茱萸生薑湯は血行を促進することで身体を温める作用を持つ生薬を中心に構成されており、寒冷による四肢や下腹部の冷えや疼痛などの症状を改善するのに適している²⁾。凍瘡は寒冷によるうっ血・凝血を起因としていることから、漢方医学的には「寒」が原因となる「血の異常」と捉えることができ、当帰四逆加呉茱萸生薑湯はよい適応となるため、凍瘡に対する有用性がいくつか報告されている³⁻⁵⁾。西洋薬治療に末梢循環改善薬や痒痒が強い場合には抗ヒスタミン薬が使用されるが、凍瘡になりやすいといった体質的な要素もあるために、西洋薬治療のみでは改善のみられない患者が少なからず存在する。今回、西洋薬治療に抵抗性を示す患者に当帰四逆加呉茱萸生薑湯の分2製剤を追加投与したところ、投与2週間程度で腫脹、紅斑、痒痒感、冷感のいずれに対しても効果が認められた。罹病期間が12ヵ月や20年以上の長期で西洋薬治療を6週間投与するも効果の認められない患者に対して早期に改善が認められたことは、満足のいく結果である。本剤の分3製剤が同様の効果を示すと報告されているが⁵⁾、今回は服薬コンプライアンスを考慮して分2製剤を用いた。分2製剤では7週間の長期投与でも完全服薬であり、患者のライフスタイルに合わせて製剤の選択肢が増える点で、治療におけるメリットは大きいと思われる。

当帰四逆加呉茱萸生薑湯には末梢血管拡張による末梢血流量の増加作用が報告されている^{6, 7)}。また、手足の冷えや痺れを有する患者を対象に当帰四逆加呉茱萸生薑湯の血液流動性に対する効果が示されており⁸⁾、構成生薬である桂皮の抗血栓作用⁹⁾、芍薬の抗凝血作用¹⁰⁾、当帰の抗凝血作用¹¹⁾が寄与しているものと推察される。したがって、凍瘡の症状改善効果に当帰四逆加呉茱萸生薑湯の末梢血管拡張作用と血液の流動性に対する作用が関与していると考え

られる。加えて木通、呉茱萸、生薑の利水作用で浮腫を除いたと考えられ、構成している生薬の総合的な作用であると推察される。痒痒感に対しては、直接的に痒みを止めると考えられる生薬は清熱作用の木通くらいであることから、血行改善による間接的作用であると考えられる。今回は、外用薬に当帰四逆加呉茱萸生薑湯を追加投与したが、皮膚表面と身体の内側から温めることで併用効果を示した可能性が考えられる。

当帰四逆加呉茱萸生薑湯には凍瘡に対する予防的効果が報告されていることから³⁾、西洋薬治療で効果不十分な場合に加え、予防的あるいは初期治療から本剤を用いることで効果的な治療が行える可能性も考えられる。また、患者のライフスタイルに合わせて分2製剤と分3製剤を使い分けることで、凍瘡治療に対する選択肢の1つとして有用な漢方薬であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 山口 徹 ほか: 今日の治療指針2013, 医学書院: 1040, 2013
- 2) 高山宏世: 腹証図解 漢方常用処方解説 新訂版, 日本漢方振興会漢方三考塾: 148-149, 1994
- 3) 森 志郎: しもやけに対する当帰四逆加呉茱萸生薑湯の使用経験, 日常診療に役立つ「漢方診療」, 3 (1): 46-51, 1984
- 4) 関口直男: 凍瘡に対する当帰四逆加呉茱萸生薑湯の使用経験 -サーモグラフィによる追跡, 日常診療に役立つ「漢方診療」, 6 (6): 54-60, 1987
- 5) 原 徹: 凍瘡による冷感に対する当帰四逆加呉茱萸生薑湯の効果, 医学と薬学, 69 (1): 125-130, 2013
- 6) 清原六郎 ほか: 整形外科領域での電解式組織血流量 (RBF-1) を用いての局所組織血流量の測定の試み, 近大医誌, 8: 275-281, 1983
- 7) 矢久保修嗣: 当帰四逆加呉茱萸生薑湯の末梢血流に対する作用, 漢方と最新治療, 14 (3): 255-259, 2005
- 8) 小菅貞夫 ほか: 瘡血に用いられる生薬の抗凝血活性, 薬誌, 104: 1050-1053, 1984
- 9) Matsuda, H et al.: Anti-thrombotic actions of 70% methanolic extract and cinnamic aldehyde from Cinnamomi Cortex, Chem Pharm Bull, 35 (3): 1275-1280, 1987
- 10) Ishida H et al.: Studies on active substances in herbs used for Oketsu ("Stagnant blood") in Chinese medicine. VI. On the anticoagulative principle in Paeoniae Radix, Chem Pharm. Bull, 35 (2): 849-852, 1987
- 11) 小林 悟 ほか: 薬物の血液粘度に及ぼす影響 (IV) - ツムラ「当帰四逆加呉茱萸生薑湯」による末梢循環改善効果, 新薬と臨床, 31 (1): 123-126, 1982

過活動膀胱に対する猪苓湯の効果

—Overactive bladder questionnaire Short Form: OAB-q SFによる評価—

神戸百年記念病院 和漢診療科 医長（兵庫県） 堀江 延和

尿路不定愁訴に対する猪苓湯の有効性についてはこれまで報告があるが、過活動膀胱に特異的なスコアを用いた報告はない。そこで今回、過活動膀胱症状質問票（Overactive Bladder Symptom Score：OABSS）およびQOL質問票であるOveractive bladder questionnaire（OAB-q）を用いて猪苓湯の効果を検討した。

Keywords 過活動膀胱、猪苓湯、OABSS、OAB-q SF

はじめに

過活動膀胱（Overactive bladder：OAB）は、排尿筋の不随意収縮を示唆する症状としての尿意切迫感を必須症状として、通常頻尿や夜間頻尿を、またときに切迫性尿失禁を伴う症状症候群である。罹病率は40歳以上の人口の12%（約800万人）と推定される¹⁾。

猪苓湯は主に泌尿器系疾患や泌尿器に関連した愁訴を持つ場合に用いられ、膀胱炎などの尿路感染症や尿路結石などの疾患に応用される。当科ではOAB患者に、猪苓湯を使用している。

そこで今回、猪苓湯のOABに対する改善効果を検討するために、OABの重症度評価ツールであるOABSSおよびQOLの評価ツールであるOAB-qによる調査を行い、症状改善効果を確認できた4例について報告する。

過活動膀胱症状質問票（OABSS）（表1）

OABSSは、過活動膀胱診療ガイドライン（以下、OAB診療ガイドライン）で下部尿路症状を評価し、重症度の決定や治療効果を判定するツールとして提唱されている。昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁を問う4つの質問から成り立っている。OAB診療ガイドラインでは、尿意切迫感スコアが2点以上、かつOABSS合計点が3点以上をOAB診断基準としており、5点以下を軽症、6～11点を中等症、12点以上を重症としている^{2, 3)}。

Overactive bladder questionnaire（OAB-q）

現在、世界標準のOAB特異的QOL質問表として広く使用されており、日本語通常版および短縮版（OAB-q Short Form：OAB-q SF）の信頼性と妥当性が確認されている⁴⁻⁶⁾。

表1 過活動膀胱症状質問票（OABSS）

以下の症状がどれくらいの頻度でありましたか。
この1週間のあなたの状態にもっとも近いものをひとつだけ選んで、
点数の数字を○で囲んでください。

質問	症状	頻度	点数
1	朝起きたときから夜寝るときまでに、何回くらい尿をしましたか	7回以下	0
		8～14回	1
		15回以上	2
2	夜寝てから朝起きるまでに、何回くらい尿をするために起きましたか	0回	0
		1回	1
		2回	2
3	急に尿がしたくなり、我慢が難しいことがありましたか	3回以上	3
		なし	0
		週に1回より少ない	1
		週に1回以上	2
		1日1回くらい	3
4	急に尿がしたくなり、我慢できずに尿をもらすことがありましたか	1日2～4回	4
		1日5回以上	5
		なし	0
		週に1回より少ない	1
		週に1回以上	2
		1日1回くらい	3
		1日2～4回	4
		1日5回以上	5

今回は患者負担を考慮し質問項目の少ないOAB-q SFを使用した。OAB-q SFは「患者の困った程度（困った程度）」を測定する6項目および「患者のQOLが症状によって影響を受けている程度（QOL総スコア）」を測定する13項目で構成される（表2：次のページ参照）。各項目は6段階で評価された後、0～100点に換算される。「困った程度」はスコアが低くなると困る頻度が低下し、「QOL総スコア」はスコアが高くなるとQOLが良好であることを示す。

対象と方法

頻尿を主訴に当科受診し、OABと診断された患者に対して、猪苓湯6.0g/日を投与した。評価は、OABSSおよびOAB-q SFを用いて原則投与前および投与4週後に行った。

患者満足度については、投与4週後に患者自身の満足度を質問し、「大変満足」、「満足」、「やや満足」、「どちらともいえない」、「不満」の5段階で回答してもらい調査した。

猪苓湯以外の漢方薬および過活動膀胱に効果を示すと考えられる薬剤(抗コリン薬等)は併用しなかった。

結 果

OABSSの結果を図1に示した。全例において、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁のいずれか、およびOABSS合計点が低下した。

OAB-q SFの結果を図2に示した。全例で「困った程度」のスコアおよび「QOL総スコア」の改善が認められた。

患者満足度は大変満足が1名、満足が3名であった。「まあまあ満足」、「どちらともいえない」、「不満」と回答した患者はいなかった。副作用は認められなかった。

症例提示

症例1

【患 者】 64歳男性

【既往歴】 なし

【合併症】 高血圧・脂質異常症

【現病歴】 頻尿を主訴にX年3月当科受診。

【治 療】 初診時のOABSS合計点は9で、中等症と診断された。猪苓湯6.0g/日投与したところ、4週後にはOABSS合計点は4と減少し、全ての項目で減少を認めた。OAB-q SFにおける「困った程度」は43.3から6.7、「QOL総スコア」は67.7から95.4とQOLの改善が特に顕著であった。初診時、OAB-q SFにおいて「前触れもなく急に尿がしたくなる」、「尿がしたくて不快である」といった症状項目について「かなり困った」と回答していたが、投与4週後にはこれらの症状は「まったく困らなかった」へと改善した。また、初診時は「夜ぐっすり眠れない」、「夜中に目覚める」といった症状が時々あったが、4週後には消失した。

症例4

【患 者】 49歳女性

【既往歴・合併症】 なし

【現病歴】 頻尿を主訴にX年3月当科受診。

【治 療】 初診時のOABSS合計点は9で、中等症と診断された。猪苓湯6.0g/日投与したところ、4週後にはOABSS合計点は5へ減少し、切迫性尿失禁スコアが3から0へ著明改善を認めた。OAB-q SFにおける「困った程度」では90.0か

表2 Overactive bladder questionnaire(OAB-q)SF

1.「患者の困った程度(困った程度)」を測定する質問群

【質問事項】

この4週間に以下の膀胱の症状で、あなたがどの程度困っていたかを考えてください。
それぞれの症状で、あなたが困った程度にもっとも当てはまる選択肢をお答えください。
回答には正しい答えあるいは間違った答えといったものではありません。すべての質問にお答えください。

問	設 問
1	尿がしたくて不快であること
2	前触れもなく急に尿がしたくなること
3	思わず少しの尿がもれること
4	夜寝ている間に起きて尿をすること
5	夜寝ている間に尿がしたくて目が覚めること
6	我慢できなくて尿がもれること

回答選択肢	
まったく困らなかった	1
ほんの少し困った	2
多少困った	3
かなり困った	4
とても困った	5
非常に困った	6

2.「患者のQOLが症状によって影響を受けている程度(QOL総スコア)」を測定する質問群

【質問事項】

この4週間のあなたの膀胱の症状全般を思い出して、生活にどのように影響したかを考えてください。
どれくらいの頻度でそのように感じたかをよく考え、それぞれの質問にもっとも当てはまる選択肢をお答えください。

問	設 問
7	公共の場で、トイレに行きやすい場所にいるように心がけた
8	どこか身体の具合が悪いのではないかと思った
9	夜ぐっすり眠れなかった
10	身体を動かしてすること(スポーツなど)が減った
11	近くにトイレがないような活動(散歩、ジョギング、ハイキングなど)を避けた
12	トイレに行く回数が多くてイライラした
13	寝ている間に尿意が目覚めた
14	他の人と外出中に、トイレに立ち寄る必要があるため、申し訳ない思いをした
15	家族や友人との関係に影響があった
16	はずかしい思いをした
17	必要な睡眠時間がとれなかった
18	パートナーや伴侶との間に問題が起こった
19	初めて行った場所では、到着してすぐに、一番近いトイレの場所を確認した

回答選択肢	
まったくなかった	1
まれにあった	2
ときどきあった	3
しばしばあった	4
ほとんどいつもあった	5
いつもあった	6

ら26.7と改善が認められた。特に「困った程度」における、「思わず少しの尿がもれる」や「我慢できなくて尿がもれる」といった症状項目では、「非常に困った」から「ほんの少し困った」へと症状の改善が認められた。

考 察

OABは比較的新しい疾患概念であり、その漢方治療につ

図1 投与前および4週後におけるOABSSの各スコア

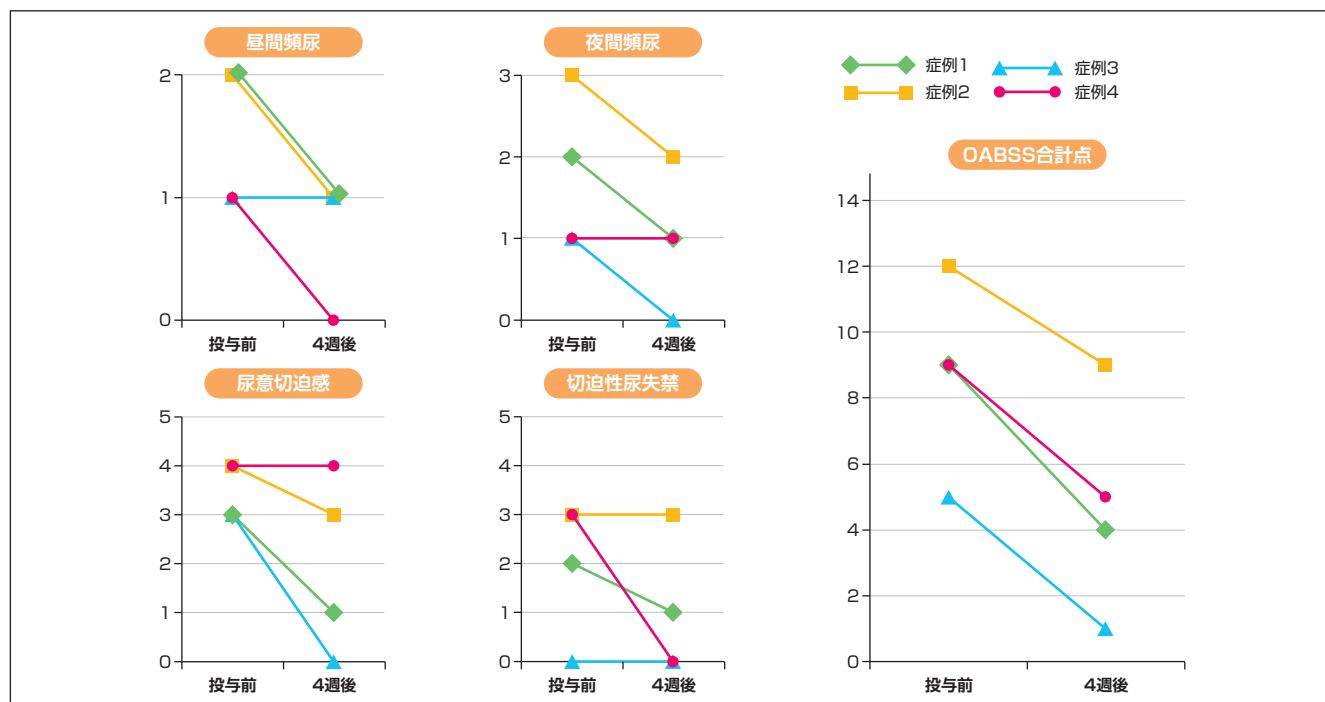
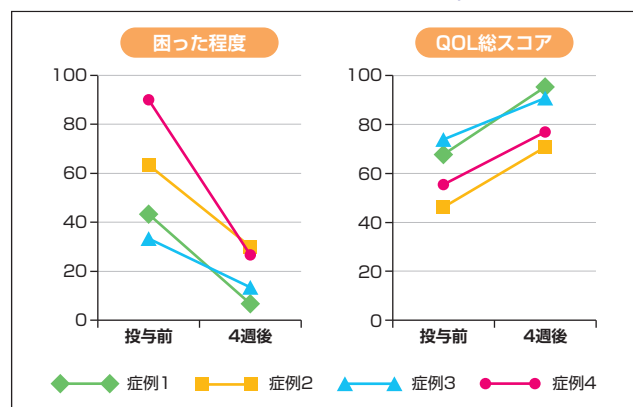


図2 投与前および4週後におけるOAB-q SFの各スコア



いては未だ十分に検討されていないが、尿路不定愁訴、頻尿に対しては、八味地黄丸、牛車腎気丸、猪苓湯といった漢方薬が使用される。

猪苓湯は利尿作用を持つ猪苓、茯苓、沢瀉、滑石および滋陰補血の作用を持つ阿膠で構成されている。利尿作用と滋潤作用を併せ持つ処方で、水分代謝および排尿を是正し、尿路系の炎症を鎮静化する。過去の報告からも、猪苓湯は頻尿に対する有効性が高い。堀井らは、種々の尿路不定愁訴を訴える30例に対して猪苓湯を投与し、特に頻尿について92.9%の改善と他の項目より際立って効果が認められたとしている⁷⁾。その他にも、菅谷らは中等度改善以上69%、布施らは有効率88.9%と、それぞれ猪苓湯の高い有効性を報告している^{8, 9)}。

OAB治療の第一選択はムスカリン受容体拮抗薬であるが、禁忌となる合併症の存在や併用薬、あるいは副作用により使用しづらいことも少なくない。一方、猪苓湯は重大な副

作用や禁忌となる合併症などがない。また、猪苓湯の「証」と有効性には相関がなかったとの報告もあり⁹⁾、猪苓湯はOABに対して「証」を考慮しなくとも使用しやすい。したがって、既存の西洋薬が使いづらい場合にも、猪苓湯はOAB患者に対して投与を考慮できる薬剤の1つであるといえる。

今回「証」に関係なく猪苓湯を投与し、有効であったOAB患者4例を紹介した。OABはQOLが著しく低下することが知られている疾患であるが、これまでOAB-qを用いて漢方薬の効果を検討した報告は未だない。今回OAB-qによって猪苓湯のQOL改善効果を確認できたことは非常に意義深く、今後はさらに症例を重ねて報告したい。

【参考文献】

- 1) 本間之夫 ほか: 排尿に関する疫学的研究. 日排尿会誌 14 (2): 266-277, 2003
- 2) Yukio H, et al.: Symptom Assessment Tool For Overactive Bladder Syndrome-Overactive Bladder Symptom Score. Urology 68 (2): 318-323, 2006
- 3) 日本排尿機能学会 過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会 編: 過活動膀胱診療ガイドライン, Blackwell Publishing, 2005
- 4) Coyne K, et al.: Psychometric validation of an overactive bladder symptom and health-related quality of life questionnaire: the OAB-q. Qual Life Res, 11 (6): 563-574, 2002
- 5) 本間之夫 ほか: Overactive bladder questionnaire (QAB-q) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿会誌 17 (2): 241-249, 2006
- 6) 本間之夫 ほか: Overactive bladder questionnaire (QAB-q) の日本語版の計量心理学的検討. 日排尿会誌 17 (2): 250-256, 2006
- 7) 堀井明範 ほか: 尿路不定愁訴に対する猪苓湯、猪苓湯合四物湯の効果. 泌尿器科紀要 34: 2237-2241, 1988.
- 8) 菅谷公男 ほか: 尿道症候群に対するツムラ猪苓湯とツムラ猪苓湯合四物湯の効果. 泌尿器科紀要 38 (6): 731-735, 1992
- 9) 布施秀樹 ほか: 尿路不定愁訴に対する猪苓湯および八味地黄丸の効果. 泌尿器外科, 8 (7): 603-609, 1995

思春期の尋常性痤瘡患者における 漢方薬の意識調査

飯室皮膚科(東京都) 飯室 諭

尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の有効性が報告されている。しかし、思春期の患者の多くは漢方薬の服用を苦手とし、服薬コンプライアンスの低下が懸念されている。当院にて思春期の尋常性痤瘡患者を対象に漢方薬に対する意識調査を行ったところ、錠剤の認知度が高く、処方を希望する回答が多く得られた。また、学生は昼休みの服用が難しいという報告もあることから、思春期の尋常性痤瘡患者に対し漢方薬の服薬コンプライアンス向上をはかるうえでは、「錠剤」を「1日2回服用」で処方することが有用であると考えられた。

Keywords 思春期、尋常性痤瘡、漢方薬、服薬コンプライアンス、錠剤、1日2回服用

はじめに

尋常性痤瘡は思春期以降に発症することから¹⁾、当院では10歳代のいわゆる思春期にあたる患者が多くみられる。近年、尋常性痤瘡患者に対して十味敗毒湯の有効性が報告されている^{2, 3)}。しかし、漢方薬には特有の味や香りがあるため、服薬コンプライアンスの低下が懸念される。とくに思春期では、一般的に漢方薬を苦手とする傾向がみられるため、当院では思春期の尋常性痤瘡患者に十味敗毒湯を処方する場合には「錠剤」を選択している。今回は思春期の尋常性痤瘡患者に対する漢方薬の意識調査を行い、加えて服薬コンプライアンスを検討した。

対象と方法

2012年3～5月に当院を受診し尋常性痤瘡と診断された患者のうち、アンケート調査に同意の得られた7例を対象とした。クラシエ十味敗毒湯エキス錠(EKT-6)は1日2回、原則2週間以上の服用とし、漢方薬に関するアンケート調査(表1)を実施した。また日本皮膚科学会による尋常性痤瘡治療ガイドライン¹⁾を基に重症度を判定した。顔面の片側を評価部位として総皮疹数を測定し、投与前後での推移を検討した。結果の統計解析はWilcoxon signed ranks testを行い、危険率5%未満を有意差ありとした。

結果

患者背景を表2に、アンケート結果を図1に示す。調査前に漢方服用歴のあった患者は6例(85.7%)であった。

そのうち錠剤服用歴のある患者は3例だったが、漢方服用歴のある患者は全例で漢方薬に錠剤があることを認識していた。漢方服用歴のある患者に「飲みやすさ」を比較した質問では6例中5例が錠剤の方がのみやすいと回答していた。希望剤形の質問では錠剤を選択した患者は5例(71.4%)であった。錠剤の選択理由は「味を感じにくい」2例、「飲みやすい」1例、「回答なし」3例であった(複数回答1例)。希望剤形を「どちらでもよい」と回答した2例中1例は細粒剤・顆粒剤の服用経験のない患者であった。

今回の調査で服用したEKT-6の服薬コンプライアンス

表1 漢方薬の意識調査アンケート

■「漢方薬」に関する質問です。

Q1. 漢方薬は種類によっては、錠剤があるのをご存知でしたか？

☐ はい ☐ いいえ

Q2. いままでに漢方薬を飲んだことがありましたか？ (他の病気で可)

☐ なし ☐ あり(細粒剤・顆粒剤) ☐ あり(錠剤)

※「あり」の方は、次の質問にもお答え下さい。

☐ 錠剤の方が飲みやすい
☐ 細粒剤や顆粒剤の方が飲みやすい
☐ 飲みやすさはとくに変わらない(どちらでもよい)

Q3. もしも剤形を選べるとしたら、どちらがよいですか？

☐ 細粒剤・顆粒剤 ☐ 錠剤 ☐ どちらでもよい

※選んだ理由に近いものを、次の中から答え下さい。(複数可)

☐ 味を感じにくい
☐ 匂いが気にならない
☐ 飲みやすい
☐ その他()

Q4. 漢方薬の飲み忘れはありましたか？

☐ なし ☐ あり

※「あり」の方は、飲み忘れの頻度はどのくらいでしたか？

☐ 週1～2回 ☐ 週3～4回 ☐ 週5回以上

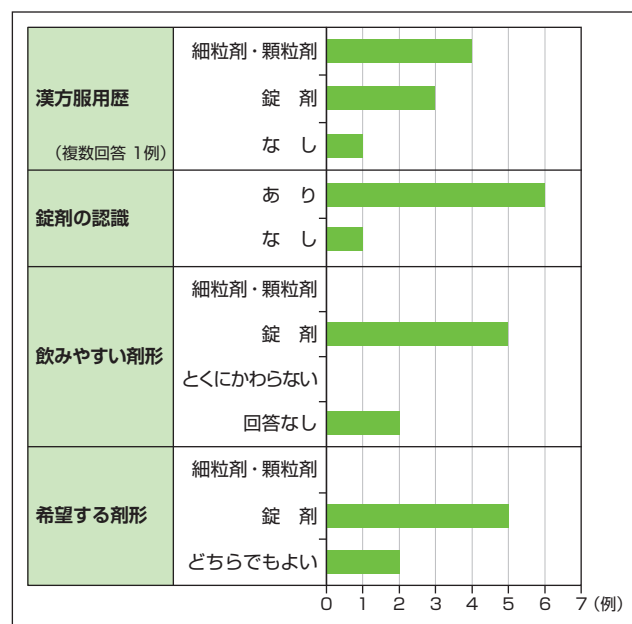
以上で質問は終了です。

表2 患者背景

年齢	13.7±1.9 歳	(10~16歳)
性別	男性	3例
	女性	4例
尋常性痤瘡の重症度	軽症	4例
	中等症	3例
併用薬 (重複あり)	克林ダマイシンリン酸エステル ゲル 1%	5例
	ナジフロキサシン ローション 1%	2例
	アダバレン ゲル 0.1%	1例
EKT-6 服用量	7.7±2.9 錠/日	(6~12錠/日)
EKT-6 服用期間	61.3±28.5日	(17~93日)

n=7, Mean±SD

図1 思春期患者の漢方薬に対する意識調査



結果を図2に示す。6例(85.7%)が処方量の8割以上を服用できていた。また総皮疹数はEKT-6投与後に有意な減少が認められた($p=0.018$ 、図3)。なお十味敗毒湯に起因すると思われる副作用はみられなかった。

考 察

長谷川らは患者が好む薬のアンケート調査を実施し、服用しやすい剤形は10歳未満を除くすべての年齢層で錠剤が好まれていたと報告している⁴⁾。今回の意識調査では「飲みやすさ」および「希望する剤形」の質問に関して、約7~8割が錠剤を選択していた。このことから思春期の患者は漢方薬に関して錠剤を好む傾向がみられていた。

思春期患者の服薬コンプライアンスには服用回数も影響すると考えている。角野らが未成年患者に対して行った漢方薬の服用調査⁵⁾では未成年者では1日2回服用がもっとも多く、服薬コンプライアンスは極めて良好であったと報告している。また1日3回服用患者では「お昼は学校で飲めない」と回答し、アドヒアランスの不良な患者がいたことも報告している。当院は1日2回服用を基本にしており、

図2 十味敗毒湯錠剤の服薬コンプライアンス

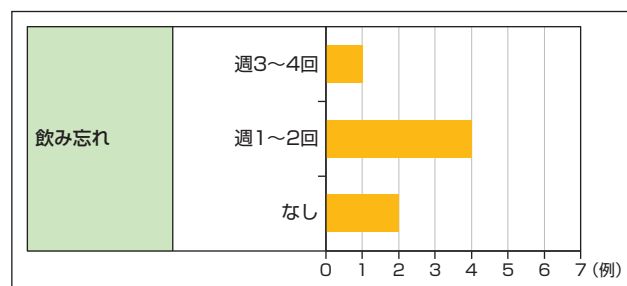
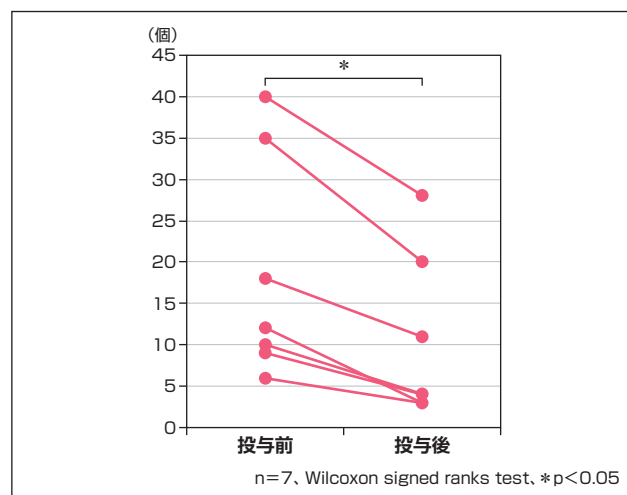


図3 総皮疹数の推移



今回のEKT-6服薬コンプライアンスでも良好な結果が得られていた。

今回の調査で皮疹の有意な改善が認められたことから、「錠剤」、「1日2回服用」は漢方薬の服薬コンプライアンスの向上につながるものと示唆された。

まとめ

思春期の尋常性痤瘡患者に対して漢方薬の意識調査を実施したところ、錠剤の認知度は高く、希望する剤形として錠剤を選択する患者は71.4%であった。また思春期の患者では、服用回数が服薬コンプライアンスに影響することも示唆された。以上のことから、思春期の尋常性痤瘡患者に対して漢方薬の服薬コンプライアンスを向上するためには、「錠剤」を「1日2回服用」で処方することが有用であると考えられた。

【参考文献】

- 1) 林伸和 ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 尋常性痤瘡治療ガイドライン, 日皮会誌, 118 (10): 1893-1923, 2008
- 2) 竹村司: 女性の尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯の効果, 新薬と臨床, 58 (5): 151-159, 2009
- 3) 乃木田俊辰: 炎症性皮疹を伴う尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯内服とアダバレンゲル0.1%外用の併用療法の検討, 医学と薬学, 67 (2): 251-256, 2012
- 4) 長谷川浩平 ほか: 服薬コンプライアンスのさらなる向上と薬剤管理指導業務—患者の好む薬とは—, 医療薬学, 34 (8): 800-804, 2008
- 5) 角野めぐみ ほか: 未成年患者における漢方薬の服用調査, 日東医誌61 (7): 930-937, 2010

高コレステロール血症患者における 桂枝茯苓丸による血管内皮機能の改善効果

医療法人拓晃会 よこかわクリニック(大阪府) 院長 横川 晃治
ムカイクリニック(大阪府) 院長 向井 誠

瘀血病態と考えられる、HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)治療中の高コレステロール血症(以下、脂質異常症)患者10例に対して桂枝茯苓丸を12週間投与し、血管内皮機能をFlow mediated dilatation(以下、FMD)検査を中心に検討した。結果、自覚症状や瘀血スコアの改善に加え、%FMD値の有意な改善を認めた。血管内皮機能が桂枝茯苓丸によって改善しうることが示唆された。

Keywords 高コレステロール血症、HMG-CoA還元酵素阻害剤(スタチン)、血管内皮機能、FMD、桂枝茯苓丸

はじめに

近年、桂枝茯苓丸の動脈硬化に対する影響については研究されてきている¹⁾が、血管壁、特に血管内皮機能への影響についての報告はない。以前、われわれは瘀血病態を示す慢性下肢閉塞性動脈硬化症に桂枝茯苓丸が有効であることを報告した²⁾。血液流動性を改善すると同時に瘀血が改善され、患者の自覚症状が改善した。しかし、脈波伝播速度ならびにABI(足関節・上腕血圧比)を測定することで血管壁の状態を評価したが、有意な改善は認められなかった。現在、超早期の動脈硬化の指標となりえるFMD検査などの測定機器が導入され、比較的容易に血管壁の微妙な変化を把握できるようになってきた³⁾。そこで今回、動脈硬化が重症ではないと考えられ、HMG-CoA還元酵素阻害剤(以下、スタチン)治療中の10名の高コレステロール血症患者に桂枝茯苓丸を12週間投与し、検討した。

方法

当院外来にてスタチン治療中の高コレステロール血症患者(10名)において、足の冷えを主訴に、下腹部痛、肩こり、頭重感、めまい、のぼせ、などの症状を訴える患者(10名)に対し、クラシエ桂枝茯苓丸料エキス細粒(KB-25)を1日6.0g分2(朝夕食間/日)を併用投与した。投与前、投与後4、12週の以下の指標について検討した。測定は午前中に行い、測定当日も朝食と内服は通常通りとした。採血前の1時間は絶飲食とした。

1. 自覚症状の程度：下腹部痛、肩こり、頭重感、めまい、のぼせ、足の冷えの症状について、Visual Analogue

Scales(VAS)を用いて、患者自身が判定した。

2. 瘀血スコア：寺澤らが提唱した診断基準を用いた⁴⁾。スコア点数が高い方が瘀血病態がより重症であることを示す。

3. CAVI(Cardio Ankle Vascular Index)：血圧に依存しない個体固有の動脈壁の硬さを算出する動脈硬化指標。動脈硬化性疾患の診断が可能である⁵⁾。血管の詰まりの程度を示すABIとともに、血圧脈波検査装置「VaSeraVS-1500E/N」(フクダ電子株式会社)を用いて測定した。

4. FMD検査：右上腕を5分間駆血し、駆血前後の同一細動脈血管の直径を超音波で計測する器械「UNEXEF 18G」(株式会社ユネクス)にて、血流依存性血管拡張反応、つまり、血管内皮の機能を評価できる。健常者では4~7%程度の拡張があり、この値が大きい方が血管の拡張が大きく、動脈硬化が少ないことを示す。

5. 血液粘稠度(Sa)測定：「MC-FANモデルKH-6」(MCヘルスケア株式会社)を用いて既報²⁾に従って測定した。Saは数字が大きいほど血液粘稠度が高いことを示す。正常値は38~50秒である。

6. 統計学的解析：paired t-test(一標本t検定)により検定、あるいは、ピアソンの積率相関係数を求め、両側危険率5%をもって有意とした。

7. 本研究方法は当院倫理委員会にて承認を得られて、参加希望されたすべての患者より文書による同意を得た。

結果

1. 対象患者：本研究の患者背景(10例)は、男性2例、女性8例、平均年齢63.6±15歳、身長157±6.7cm、体重55±11.6kg、BMI22±3.6であった。全例過去3ヵ

月以上前から脂質異常症と診断され、スタチンによる内服加療中であった。高血圧、糖尿病の合併率はそれぞれ50%ならびに40%であり、コントロールは良好であった。心臓病、脳卒中の既往のある患者はいなかった。桂枝茯苓丸投与2週間前から観察終了の12週後までの間は、内服薬の種類、用法、用量は変更していない。

2. 患者の訴え：全例、足の冷えを主訴に、めまい、肩こり、頭重感、下肢のむくみ、下腹部痛なども訴えていた。間歇性跛行や安静時の下肢疼痛を訴えるものはいなかった。桂枝茯苓丸投与によって12週後には、足の冷え、肩こり、頭重感、めまい、のぼせなどのほとんどの症状の有意な改善を認めた(図)。

3. 瘀血スコアおよびSa：桂枝茯苓丸の投与により、4週、12週ともに瘀血スコアとSaの有意な改善を認め、瘀血スコアとSaとの間に相関関係が認められた($r=0.5559$, $p=0.0014$)。総コレステロール(以下、T-CHO)、LDL-CHO、中性脂肪、HDL-CHO、血糖値に有意な変化を認めなかった(data not shown)。

4. FMD、CAVI、ABIの変化：桂枝茯苓丸投与前後で%FMDならびに左ABIの有意な変化を認めた(表)。なお、%FMDと瘀血スコアやSaとの間には相関関係は認められなかったが、%FMDと左ABIの間には有意な相関関係が認められた($r=-0.695657$, $p<0.01$)。

5. 安全性と忍容性：本研究では、臨床上問題となる副作用は認められず、概して安全性および忍容性は大変良好であると判断した。

考 察

スタチン投与中の脂質異常症患者において、瘀血病態と考えられる10例を対象に、桂枝茯苓丸を12週間投与した。その結果、投与後4、12週のいずれにおいても有意なFMDの改善が認められ、血管内皮機能が改善してきていることを示唆する。

過去には、ヒトの動脈壁性状の変化をとらえるために、上腕一足首間脈波伝播速度(baPWV)などで評価されていたが、硬化が完成された血管では、元通りに戻るまでの時間がかかるのか、baPWVが血圧などの影響を受けるために、微妙な変化を検出できなかった。今回の対象患者として、4例が投与前にすでにCAVIが9.0以上であったものの、ABIが0.9未満を認めるものは一例もなく、重度の血管閉塞を示唆するような患者はいないと考えられた。CAVIは心臓から足までの動脈の硬さを測定し、血圧の影響を受けにくいとされているが、PWVと原理的には似通っており、PWVに反映されない動脈硬化をCAVIが捉えることはできないと考えられる。今回のわれわれの結果からも、FMDでは著明な変化を認められたものの、CAVIでは変化を認

図 桂枝茯苓丸による自覚症状(VAS)の改善

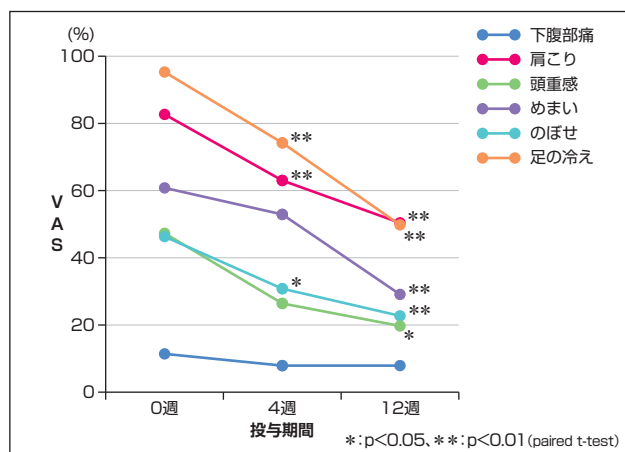


表 桂枝茯苓丸による動脈硬化関連検査値の推移

検査方法	投与後	0週	4週	12週
CAVI	右	9.33±1.54	9.17±1.51	9.17±1.51
	左	9.94±2.39	10.0±2.68	9.92±2.62
ABI	右	1.12±0.06	1.11±0.05	1.12±0.07
	左	1.14±0.08	1.11±0.07	1.10±0.09 ($p=0.031$)
%FMD		3.70±1.48	4.23±1.72 ($p=0.005$)	4.66±1.99 ($p=0.0006$)

() : paired t-testにより有意差($p<0.05$)があるものはp値を示した。

めず、血管壁の微妙な変化を検出するのに不向きであったと考えられる。近年開発されたFMDは、駆血によって上腕の血流を一時中断し、その後一気に駆血を開放して血液を流すことにより血管内皮がフローに鋭敏に反応して血管が拡張する現象を高性能超音波によって動脈を捉え、コンピューターによって駆血前後で同一の動脈を追跡し、拡大して観察できる。駆血前後での血管径を比較することで、拡張率を算出するため、血管の鋭敏な機能検査であり、超早期の動脈硬化の指標とも言われている。

本研究でも、血液粘稠度が桂枝茯苓丸の投与によって改善し、瘀血スコアの改善と相関を認めた。瘀血は血流の途絶や鬱滞などの病態であるが、その病因には、血液粘稠度の増加が大いに関与していると考えられる。桂枝茯苓丸は血液粘稠度を改善することで、瘀血病態を軽減して、さらに、%FMDの改善効果は、血液のみならず、血管内皮機能をも改善することで、動脈硬化を予防する可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 柴原直利 ほか：動脈硬化に対する桂枝茯苓丸の効果について，J Trad Med, 24 (suppl) : 108, 2007
- 2) 横川晃治 ほか：下肢閉塞性動脈硬化症における桂枝茯苓丸の有効性，Prog. Med, 27 (11) : 2625-2637, 2007
- 3) Celermajer DS, et al.: Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis, Lancet, 340: 1111-1115, 1992
- 4) 寺澤捷平 ほか：症例から学ぶ和漢診療学 第3版，医学書院：51, 2012.
- 5) Shirai K, et al.: Cardio-ankle vascular index (CAVI) as a novel indicator of arterial stiffness: theory, evidence and perspectives, J Atheroscler Thromb, 18 (11) : 924-38, 2011

生薬陳皮の薬理作用

— 抗不安作用に関して —

伊東 彩、範本 文哲（クラシエ製薬株式会社 漢方研究所）

はじめに

陳皮はミカン科植物の成熟果皮を乾燥させたもので、理気作用や湿を取り除く作用があるため、免疫低下、食欲不振、精神障害などの治療用の漢方処方に汎用されている。たとえば免疫調節作用を有する補中益気湯、食欲改善作用を有する六君子湯、ならびに認知症BPSDの改善に使われる抑肝散加陳皮半夏は臨床での有効性が認められ、高齢者においてこれらの漢方治療が脚光を浴びている。特に最近、認知症の治療に抑肝散加陳皮半夏および関連処方¹⁾の抑肝散は大きな注目を集めている。認知症患者にとって記憶喪失のような中核症状は大きな問題であるが、攻撃性、幻覚、徘徊、うつ、不安などの諸症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) は生活の質を低下させ、本人だけではなく家族や介護者にとっても大きな負担となっている。

これまでに当研究所では陳皮の中樞薬理作用のひとつである脳神経の保護作用等の研究結果を報告した¹⁾。続いて、ストレスが誘発する実験動物の不安様症状に対する陳皮やその主成分であるヘスペリジン、また抑肝散加陳皮半夏の薬理作用を検討した。その実験結果は国際専門雑誌『Molecules』に記載され²⁾、本稿では当該論文を簡単に紹介する。

ミカン科ウンシュウミカン（花）



東京都薬用植物園にて(2012年5月26日 撮影)

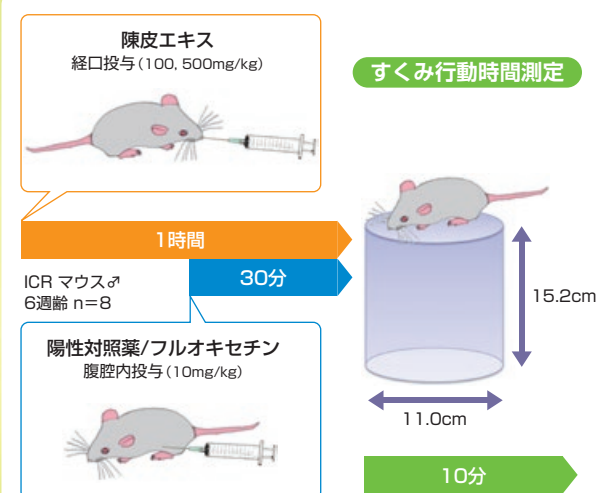
実験1 高架式プラットホーム試験

方 法：6週齢ICR系雄性マウスに陳皮エキス、コントロールとして精製水を経口投与した。陽性対照には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) のフルオキセチンを腹腔内投与した。経口投与した群は1時間、腹腔内投与した群は30分間経過後、マウスを高さ15.2cm、直径11.0cmの高架台に乗せ、10分間のすくみ行動持続時間^(注1)を目視ならびに映像解析にて計測した(図1)。

結 果：陽性対照のフルオキセチンは有意にすくみ行動持続時間を低下させ、このモデルにおいて抗不安作用を測定することが可能であることが確認できた。陳皮は用量依存的にすくみ行動時間を減少させ、抗不安作用を示すことが示唆された(図2)。ここで示した陳皮エキスはウンシュウミカン (*Citrus unshiu* Markovich) に由来するものであるが、マンダリンオレンジ (*Citrus reticulata* Blanco) 由来の陳皮でも同様の結果であった。また、陳皮の主成分のヘスペリジンとその代謝物のヘスペレチンもまた、すくみ行動持続時間を有意に低下させた。さらに陳皮を含有する処方のひとつである

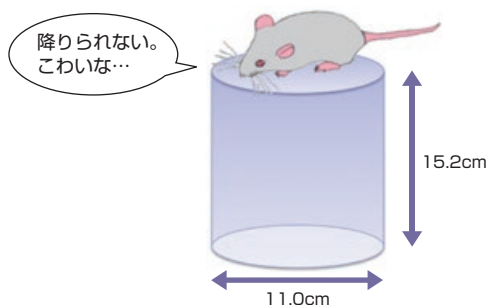
注1：すくみ行動持続時間：呼吸以外の動作を行っていない時間

図1 高架式プラットホーム試験の実験プロトコール



高架式プラットホーム試験

高架式プラットホーム試験は、マウスをつかまるところがない高い台に乗せることで高所ストレスを負荷し、ストレス関連行動のひとつであるすくみ行動持続時間を観察する簡便な方法である。身体的負荷を伴わないため、心理ストレス状況下における動物の行動を解析することができる³⁾。セロトニン系の抗不安薬の評価に優れている。



抑肝散加陳皮半夏においても、有意にすくみ行動持続時間が低下し抗不安様作用を有していることが考えられた。

ヘスペリジンはバイオアベイラビリティが低く吸収されにくい⁴⁾、ヘスペリジンは腸内細菌によってヘスペレチンに代謝されることが知られており⁴⁾、さらにヘスペレチンは*in vitro*の検討で血液脳関門を透過することが確認されているため⁵⁾、陳皮はその主成分であるヘスペリジンが腸管内でヘスペレチンに代謝されて抗不安作用を示していると考えられる。なお陳皮、ヘスペリジン、ヘスペレチン、抑肝散加陳皮半夏の投与によって自発運動量は変化せず、これらのサンプルは鎮静作用をもたらすことなく抗不安作用を示すことが示唆された。

実験2 明暗試験

方 法：6週齢ICR系雄性マウスに陳皮エキス、コントロールとして精製水を経口投与した。陽性対照にはベンゾジアゼピン系抗不安薬のジアゼパムを経口投与した。1時間経過後、マウスを明暗箱の暗室に移し、1分間順化の後通過口を開放し、マウスの明室における滞在時間、そして両室間の移動回数を5分間測定した(図3)。

結 果：陽性対照のジアゼパムは有意に明室滞在時間と明暗室間の移行回数を増加させ、このモデルにおいて抗不安作用を検出し得ることが確認できた。陳皮は明室滞在時間と明暗室間の移行回数に影響を及ぼさなかった。ヘスペリジンとヘスペレチン、また抑肝散加陳皮半夏においても同様の結果となった(データ非掲載)。

図2 高架式プラットホーム試験における陳皮の作用

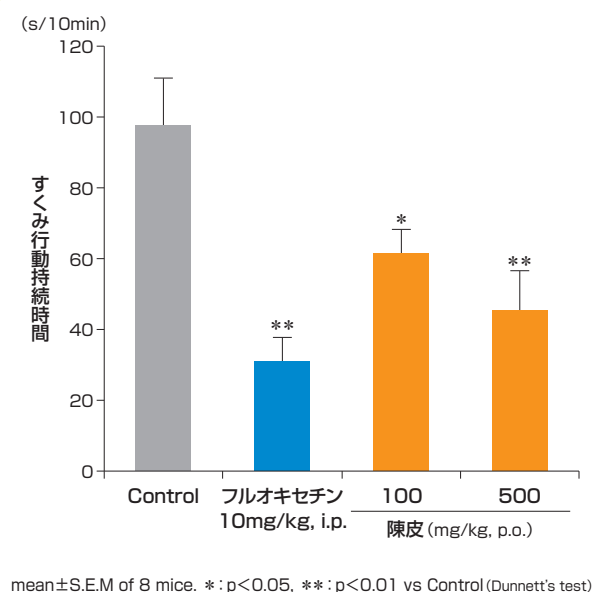
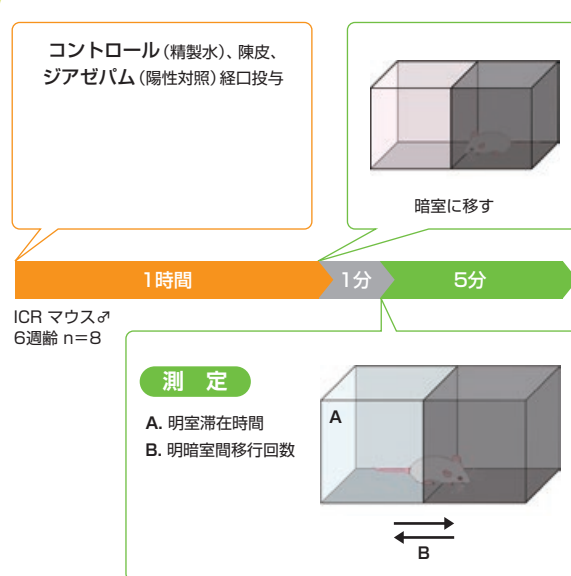
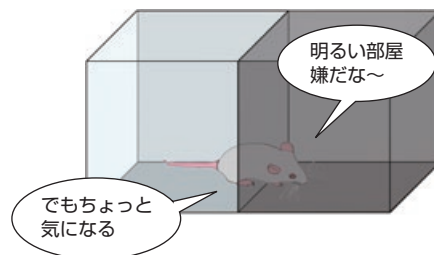


図3 明暗試験の実験プロトコール



明暗試験

明暗試験は、明室と暗室を自由に行き来できる明暗箱にマウスを入れ、明室に滞在する時間と明暗室間の移行回数を観察する不安測定方法である。げっ歯類が暗いところを好み明るいところを嫌う特性と、好奇心が旺盛で探索行動を行う特性を用いた光ストレス負荷モデルで、GABA神経系に作用するベンゾジアゼピン系抗不安薬の検出に優れている。

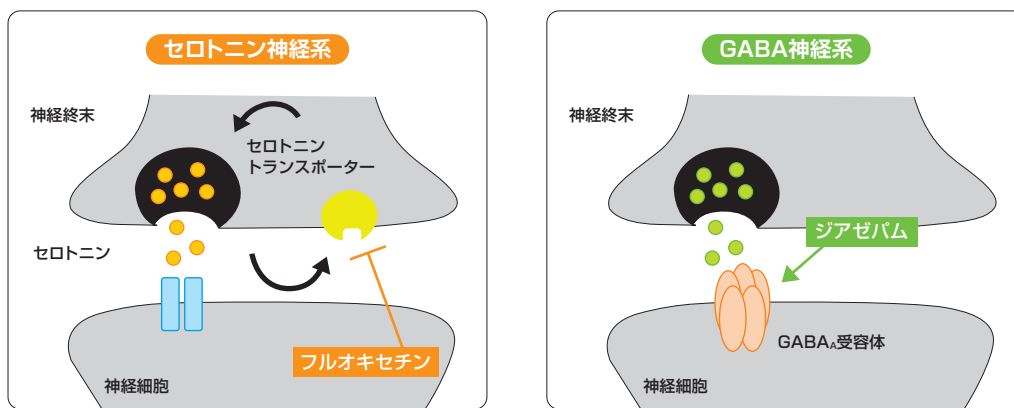


陳皮は高架式プラットホーム試験において抗不安作用を示したのに対し、明暗試験では効果が確認されなかった。現在、臨床で使用されている抗不安薬の作用機序は、代表的なものにセロトニン神経系とGABA神経系がある(図4)。高架式プラットホーム試験はセロトニン系抗不安薬における効果を感度よく検出し得るが、GABA神経系に作用する抗不安薬では効果が現れないのに対し、明暗試験ではGABA神経系に作用する抗不安薬の検出には優れているが、セロトニン系抗不安薬の検出は困難なモデルとされている。したがって、陳皮はセロトニン神経系に作用していると考えられる。

まとめ

陳皮はウンシュウミカン、マンダリンオレンジの両方の基原由来のものにおいて、抗不安作用があることが示唆され、それはセロトニン神経系に関与すると考えられた。また陳皮の主成分ヘスペリジンはそれ自身か、もしくはヘスペレチンに代謝されることによって抗不安作用を示していることが考えられた。さらに陳皮を含有する方剤の抑肝散加陳皮半夏も抗不安作用があることが示唆され、認知症のBPSDに対する治療に有用であると考えられた。

図4 代表的な抗不安薬の作用機序



高架式プラットホーム試験はセロトニン系抗不安薬、明暗試験はGABA神経系に作用する抗不安薬の検出に優れている。

【参考文献】

- 1) 渡部 普平, 範本文哲: 生薬陳皮の薬理作用－神経保護作用を中心に－, phil漢方, 41: 28-29, 2013
- 2) Ito A, et al.: Antianxiety-like effects of Chimpí (dried citrus peels) in the elevated open-platform test, Molecules, 18(8): 10014-10023, 2013
- 3) Miyata S, et al.: Effects of serotonergic anxiolytics on the freezing behavior in the elevated open-platform test in mice, J Pharmacol Sci, 105(3): 272-278, 2007
- 4) Lee NK, et al.: Antiallergic activity of hesperidin is activated by intestinal microflora, Pharmacology, 71(4): 174-180, 2004
- 5) Youdim KA, et al.: Interaction between flavonoids and the blood-brain barrier: *in vitro* studies, J Neurochem, 85(1): 180-192, 2003

漢方ソムリエの 認定と生薬高騰

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 生薬研究グループ
グループ長 土田 貴志

● はじめに

近年の科学技術の進歩にともない、漢方薬生薬の成分、薬理活性、遺伝子情報などの多くの研究がなされ、生薬の評価法についてはこの数十年で急速に進歩しました。しかし、それでも現代の科学技術で解明されたのはごく一部分で、生薬の鑑別においては味やにおいなど五感に基づく経験的鑑別が現在もなお有用であることに変わりはありません。

また、科学的評価法の発展とは裏腹に、経験的鑑別に長けた人が減少し、鑑別に関する人材を養成する機関も少なく、大学においても専門的に指導できる先生方が少なくなっています。しかし、漢方は今後も人類にとって大切な医療であることに間違いなく、良質の漢方薬を後世に残していくためには生薬鑑別専門家を育てていかなければなりません。このような意図から御影雅幸先生（金沢大学 医薬保健学域 薬学類・創薬科学類 教授）を理事長に、安井廣迪先生（医療法人清風会 安井医院 院長）を副理事長とする「日本漢方生薬ソムリエ協会」が発足しました。

本協会はソムリエ認定試験を実施し、合格者をソムリエ認定することで、生薬鑑別の専門家の育成をはかっています。先般、第1回の認定試験が実施され、僭越ながら私も認定をいただき、審査いただいた先生方への感謝と、その責務の大きさを実感しております。

● 漢方生薬を取り巻く中国の現状

この数年来、漢方薬をとりまく環境は大きく変化しており、その中でにわかに顕在化してきたのが中国産生薬の価格高騰です。この問題は単に製薬企業側の原価上昇にとどまらず、漢方薬の根幹に関わる種々の懸念を含んでいます。価格高騰の原因は種々あり、生薬の需要増、世界的な異常気象にともなう生産の不安定化、さらには中国の経済発展にともなう経費高騰や社会変化等が主な原因です。農村部では若年・壮年層の多くが都市部に流出し、農村部に残留していても地方で積極的に進

められている
高速道路、高
速鉄道、ダム
建設等の事業
への参画により
離農・過疎
化が進行し、
中国の農村の姿が大きく変わりました。



生薬の生産も例外ではなく、栽培者や採薬人が減少する一方で、低コスト、あるいは条件のよい場所を求めて産地が移動するなど全国規模で変化しており、古くからの道地薬材の産地でも生産量が激減している例もあります。また、産地における生産品目の変化や機械化等にとまなう生産環境の変化により、中国における生薬生産体制が大きく変化しつつあります。

● 漢方生薬ソムリエの役割

このような中、中国の伝統的生産技術の変化が生薬の品質に及ぼす影響が懸念されます。しかし、時代や生産環境がいかに変化しようとも、生薬の品質は維持されなければなりません。品質の「検証」と「維持・向上への取り組み」は、漢方生薬ソムリエに課せられた義務であると思います。

中国4000年の漢方の歴史において、近年は史上最大のうねりの中にあり、これからさらに大きな変革期を迎えるでしょう。漢方薬は長い歴史に培われた先人の知恵と経験によって作られて来ましたが、いまだ完成形には至らず、生薬個々の成分や作用は未解明の部分も少なくありません。今後、科学の進歩とともに解明が進み、完成形に近づくのにどれほどの歳月を要するか不明ですが、先人の賜物である現代の漢方を少しでも進化させ次世代につなぐことは漢方および生薬と向き合う者の責務であり、私もソムリエとしてその一端を担うべく努力していきたいと思っています。



当院における漢方診療の実際

漢方薬の良好な服薬アドヒアランスをめざす

特定医療法人 起生会 大原病院 理事長・院長 大原 紀彦 先生



1981年 岩手医科大学医学部 卒業
同 年 九州大学医学部 第一内科 入局
同 年 広島赤十字・原爆病院
1985年 九州大学病院
2004年 医療法人 起生会 大原病院 院長
2011年 特定医療法人 起生会 大原病院 理事長

実臨床で西洋薬と漢方薬が併用される機会は多い。しかし、漢方薬の剤形や服用方法が、患者さんによっては服薬アドヒアランスの低下を招く誘因となることがある。

特定医療法人 起生会 大原病院(福岡県行橋市) 理事長の大原紀彦先生は、漢方薬の服薬アドヒアランスの向上に取り組む医師の一人である。同病院における漢方薬の服薬アドヒアランスの実際についてうかがった。

地域と共に歩んだ80余年

当院は1931年に祖父が行橋町(1954年に周辺地区との合併により行橋市となる)に開設しました。以来82年間、3世代にわたり地域医療に携わっております。

現在は一般病棟、回復期リハビリテーション病棟、療養病棟に加え訪問看護ステーション、デイサービスセンターを併設。疾病予防のための健診事業にも力を入れております。2014年には病院を新築する予定です。

実臨床で経験した漢方薬の有用性

私が医学部を卒業した1980年代から90年代は、消化性潰瘍治療薬のH₂ブロッカーやPPI、高血圧治療薬のACE阻害薬などの画期的な新薬が次々に登場し、治療体系が大きく変わった時代でした。

一方で漢方は、まだエビデンスも十分ではなかったことから、否定的な考えをお持ちの先生も多くいらっしゃいました。実は私自身も漢方薬の効果を過小評価していた時期がありました。しかし実臨床では、西洋薬のみでは治療が困難な患者さんに直面することも少なくありません。そのような場面で私は漢方薬の効果を幾度となく経験しました。この経験の積み重ねが漢方治療の信頼へとつながりました。

西洋薬との相乗効果を期待する

近年はさまざまな臨床試験で漢方治療のエビデンスが

証明されています。漢方診療で得た経験則と漢方薬のエビデンスを照らし合わせることで、期待する効果を導きやすくなりました。とはいえ、漢方薬単独で疾患や症状を改善しようとは考えず、むしろ、西洋薬との組み合わせによる効果に期待しています。

西洋薬の副作用軽減に漢方薬が有用なことはいうまでもありません。気管支喘息におけるステロイド薬の減量目的に柴朴湯を併用したり、不眠やイライラ感に対する抗不安薬の減量目的に加味帰脾湯を使うなど、多くの疾患で西洋薬と漢方薬を併用しています(表)。

漢方薬を処方する際の注意点

以前に比べると、多くの患者さんが漢方薬について勉強され、漢方薬に対する理解度も以前とは異なってきました。しかし、「漢方薬には副作用がない」という誤認も根強く残っていますので、適切な服薬指導が必要です。

表 大原病院 内科の主な漢方処方

症 状	処 方
頭痛/頭重	釣藤散
喉のつかえ (ヒステリー球)	半夏厚朴湯、または柴朴湯
不安感 イライラ感	加味帰脾湯+プロチゾラム、 またはソルビデム酒石酸塩
気管支喘息	柴朴湯+吸入ステロイド薬
貧血	人參養栄湯
こむら返り	芍薬甘草湯
排尿障害	猪苓湯

たとえば、漢方薬の多くに配合されている甘草は、長期の服用によって低カリウム血症や偽アルドステロン症をきたすことがあります。複数の漢方エキス製剤の併用や長期服用を希望される方もいらっしゃいますが、そのような患者さんには慎重な対応が求められます。

漢方薬の服薬アドヒアランスの現状

再診の際に漢方薬を処方している患者さんから、「まだ薬が余っています」という声を少なからず耳にします。漢方薬は西洋薬に比べて服薬アドヒアランスが良いとはいえない、と感じていました。その原因として、1日3回服用時の「食間(昼)」の飲み忘れが多いこと、そして漢方エキス製剤特有のにおいや味が気になって飲みにくいことがあります。

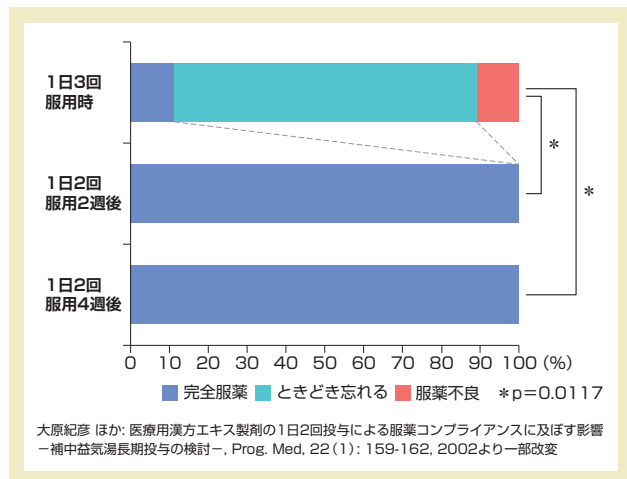
また、漢方エキス製剤の多くは散剤や顆粒剤ですが、高齢の患者さんの中には、嚥下機能低下のため飲みこめない、むせる、口腔内の乾燥のため義歯に挟まる、口腔粘膜に貼りつく、日常生活動作(activities of daily living: ADL)の低下のため包装を開封できない、口からこぼれる、などの理由で指導どおりに服用できない方もいらっしゃいます。

1日2回の服用で食間の飲み忘れを防ぐ

「1日の服用回数を減らすことで、服薬アドヒアランスの向上を図ることができないか」と考え、1日の服用量を変えずに服用回数を3回から2回にした際の服薬アドヒアランスに及ぼす影響を検討しました。その結果、1日2回服用に飲み忘れが少ないことを確認しました(図)¹⁾。また、1回あたりの服用量が増えることによる効果と安全性についても確認したところ、1日2回服用にしても1日3回服用との間に差はありませんでした^{2, 3)}。

これらの結果を踏まえて、とくに1日3回服用の「食間(昼)」を飲み忘れることが多い患者さんには、朝夕の1日2回服用をお勧めしています。認知症やADLの低下でご家族

図 補中益気湯の1日服用回数と服薬コンプライアンスの変化



や訪問介護員等が服薬管理される場合も、利便性の面から服用回数が少ない1日2回服用製剤は好評です。

なお、西洋薬と一緒に服用したほうが飲み忘れないとおっしゃる方には、西洋薬の用法に合わせます。また、食間の服用を忘れやすい方には、効果に差がなければ食後の服用を検討することもあります。

患者さんの「飲みやすさ」を最優先する

剤形や包装も服薬アドヒアランスに影響を及ぼす大きな要素です。とくに漢方エキス製剤の大半が散剤や顆粒剤のため、飲みにくさを訴える患者さんは少なくありません。以前はオブラートに包んで服用する方法を指導していましたが、最近はスティックタイプの細粒剤を処方する機会が増えました。細粒がベタつかず、口を大きく開けなくても服用できるため、高齢患者さんの評判も良いようです。

薬の服用しやすさは患者さんごとに異なりますので、服薬アドヒアランスの改善策について、一概に何が良いとはいえません。患者さんとの会話の中から、ADLや生活スタイルなどを手がかりにヒントを探っています。すでにいくつかの製剤には錠剤もあり、患者さんのご希望に応じて処方していますが、今後さらに製剤技術が進み、服用方法が改良されることを願っています。

漢方は有用な医療

2010年の医学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂により、医学部に漢方医学の講座が設けられました。医師が漢方薬について正しい知識を得るよい機会ができたと思います。

また、社会保障制度改革によって日本の医療が大きく変わろうとしています。その中で、漢方は大きな役割を果たすのではないかと考えます。私自身、今後も患者さんにとって有用となる漢方治療を続けていきたいと思っています。

【参考文献】

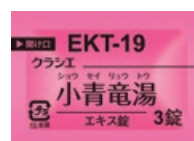
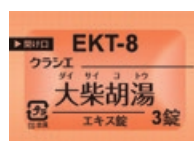
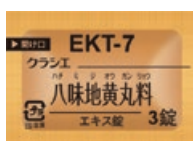
- 1) 大原紀彦 ほか: 医療用漢方エキス製剤の1日2回投与による服薬コンプライアンスに及ぼす影響—補中益気湯長期投与の検討—, Prog. Med, 22(1): 159-162, 2002
- 2) 大原紀彦 ほか: 医療用漢方エキス製剤の1日2回投与による有用性の検討(第1報)—麻黄配合製剤の検討—, Prog. Med, 22(1): 151-155, 2002
- 3) 大原紀彦 ほか: 医療用漢方エキス製剤の1日2回投与による有用性の検討(第2報)—大黃配合製剤の検討—, Prog. Med, 22(1): 156-158, 2002

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