

No.
47

phil 漢方

特別対談

ストレスに起因する 疾患・病態に対する 漢方薬の有用性

ー加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏を中心にー

TOPICS

補中益気湯が医王湯たる由縁

漢方臨床レポート

- 進行期神経膠芽腫に対する柴苓湯の臨床効果
- 耳鼻咽喉科医が行なう心身症の加療の考え方と問題点
およびうつ傾向を伴う心身症症例への漢方加療
ー加味帰脾湯を中心にー
- 慢性硬膜下血腫の保存的治療に対する
五苓散料の有用性について
- 認知症BPSDの治療
- 多汗症治療薬（プロパンテリン臭化物）による
口渇に対する白虎加人參湯併用の有用性について

■ 特別対談	ストレスに起因する疾患・病態に対する漢方薬の有用性 ー加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏を中心にー	3
	金沢大学附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科／和漢診療外来 特任准教授 小川 恵子 吉祥寺東方医院 院長／東邦大学医学部 客員教授 三浦 於菟	
■ 漢方薬理・最前線	六君子湯 ②	9
	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明	
■ くすりプロムナード	朮(じゅつ)	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	桂枝加竜骨牡蛎湯	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BREAK	疥癬こぼれ話	16
	国立感染症研究所 ハンセン病研究センター センター長 石井 則久	
■ 漢方臨床レポート		
	進行期神経膠芽腫に対する柴苓湯の臨床効果	17
	筑波大学附属病院 水戸地域医療教育センター 准教授 茨城県厚生連総合病院 水戸協同病院 脳神経外科／筑波大学 医学医療系 脳神経外科 柴田 靖	
	耳鼻咽喉科医が行なう心身症の加療の考え方と問題点 およびうつ傾向を伴う心身症症例への漢方加療 ー加味帰脾湯を中心にー	20
	新潟県厚生農業協同組合連合会岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 部長 田中 久夫	
	慢性硬膜下血腫の保存的治療に対する 五苓散料の有用性について	23
	社会医療法人 西陣健康会 堀川病院 脳神経外科 清水 俊樹	
	認知症BPSDの治療	26
	筑波大学大学院 人間総合科学研究科 スポーツ健康システムマネジメント科学専攻 水上 勝義	
	多汗症治療薬(プロパンテリン臭化物)による 口渴に対する白虎加人参湯併用の有用性について	28
	コスモメディカルクリニック 河平 一宏 大阪中央病院 皮膚形成外科 谷口 彰治	
■ TOPICS	補中益気湯が医王湯たる由縁	31
	大阪市立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学 柳原 茂人	
■ 当院における漢方診療の実際		
	漢方薬は治療の幅を広げる ー脳神経外科領域からみた漢方薬の魅力ー	34
	JA茨城県厚生連 茨城西南医療センター病院 院長、脳神経外科部長 亀崎 高夫	

ストレスに起因する 疾患・病態に対する 漢方薬の有用性

—加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏を中心に—

金沢大学附属病院
耳鼻咽喉科・頭頸部外科／
和漢診療外来 特任准教授
小川 恵子 先生

吉祥寺東方医院 院長／
東邦大学医学部 客員教授
三浦 於菟 先生

「ストレス社会」と言われて久しい昨今、過度のストレスにより心身の不調を訴えて医療機関を受診する患者は多い。ストレスに起因する症状・疾患は多診療科にわたるため、患者一人ひとりの体質や病態を考慮しながら治療を進める漢方治療の出番は多い。

そこで今回は、吉祥寺東方医院 院長、東邦大学医学部 客員教授の三浦於菟先生をお迎えし、ストレス関連疾患に汎用される加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏の2剤を中心に、ストレスに起因する疾患に対する漢方治療の考え方について金沢大学附属病院 特任准教授の小川恵子先生と対談していただいた。

I ストレスと肝の関係

小川 日常診療でストレスに起因すると思われる症状に対し、漢方薬を処方する機会が増えていると感じています。三浦先生は内科、とくに心身症の漢方診療がご専門ですが、ストレスを漢方医学的にどのように捉え、漢方薬をどのようにお使いになっておられるかをお聞きしたいと思います。まず、漢方医学的にストレスをどのように捉えればよいでしょう。

三浦 現代はストレス社会といわれていますが、それは今

に始まったことではありません。日常的にストレスを受けていたのは、昔の人も同じだと思います。東洋医学では、生体にかかる外界からの圧力、つまりストレスを跳ね返す仕組みを考えています。これが肝の働きです。和田東郭¹⁾は「凡そ、万事成し遂げるは、皆これ肝氣に困って成るなり」と述べています。ストレスフリーな生活には、肝の働きが大事だと考えていた訳です。

東洋医学の「肝」は西洋医学の肝臓と脾臓を指しています。その字義ですが、「盾」の意味です。つまり肝は、軍人の盾のように外界からのストレスを防ぐと考えていたのです。また中国の思想に「魂魄(こんぱく)」という概念

1) 和田東郭(わだ・とうかく)：19744～1803年。吉益東洞(よします・とうどう)に師事し、朝廷の医官となった折衷派の医師



三浦 於菟 先生

1973年 東邦大学医学部 卒業 第二内科 入局
 1979年 国立東静岡病院 内科 勤務
 (現・独立行政法人国立病院機構 静岡医療センター 内科)
 1984～1987年 日本政府派遣中国政府奨学金留学生として
 中華人民共和国 南京中医学院 留学
 1987～1988年 中華民国 中国医薬学院 留学
 2001年 日本医科大学 東洋医学科 助教授
 2005年 東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科 教授
 2013年より 吉祥寺東邦病院 院長
 東邦大学医学部 客員教授

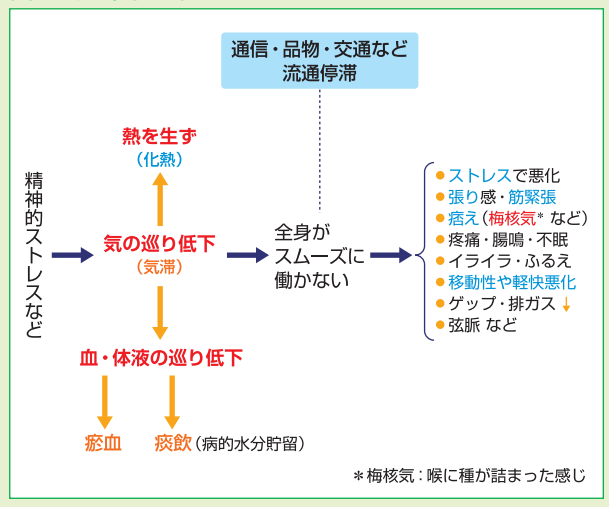
があります。「魂」は肝に宿る霊のことで、「～したい」という能動的な活動を意味します。「魄」は肺に宿る霊で、「～だから」という受動的な活動を意味します。「～したい」という欲求を実現するためには、生体を取り巻く状況を把握する必要があり、その能力が「魄」だと考えられています。『黄帝内経』²⁾に「肝は將軍の官、謀略出ず」と記されるように、肝は將軍のごとく考えを巡らせ、体内の乱れや体外から受けるストレスに対応すると考えられていました。

小川 ストレスと肝は字義的に関連していたのですね。ちなみに肝と胆はどのような関係ですか。

三浦 『黄帝内経』に胆は中立公正な立場で判断を下す役人を意味する「中正の官」と記されています。このように胆は五臓六腑を監視し、それぞれが正常に機能するように作戦を立てて決断を下す役目です。

小川 ストレスを抱えると、物事を決断して実行する力が衰えます。そして行動を起こせない自分に対して落ちこ

図1 気滯(気鬱)



む、という悪循環に陥ることが多いようです。これも胆が関与しているからでしょうか。

三浦 その解釈で良いと思います。



肝の疏泄作用

三浦 ストレスを受けると、疎泄を司る肝の機能が失調して気の巡りが滞り、気鬱になり、緊張や疲労、梅核気などの症状が出現します。また、気滯によって体内に熱がこもる熱証や、血流の低下によって瘀血も現れます(図1)。ただし、胃痛や腰痛なども気滯によって生じるため、必ずしも精神的ストレスによって気鬱をきたすとは限りません。

このような病態に対して理気剤を用いますが、理気剤は滞った気の流れを改善します。理気の「理」の「里」の部分は筋目を入れて整理された土地(畑)を表すことから、「理」は整える(整理)、筋目をたてて思考する(理論)、という意味があります。つまり、理気とは気の流れを正しく整え、気を円滑に巡らせることです。

また、気を巡らせることを疎泄といいます。疎は間隔をあけたり、塞がったところを通す、「泄」は漏れる、発散することを意味します。つまり疎泄とは、気を遅滞なく巡らせることにより、感情と情動を正常化することです。疏泄作用を有する代表的な方剤に加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏があります(図2)。

2) 黄帝内経(こうていだいけい): 紀元前450～221年ごろに書かれたといわれる現存する中国最古の医学書。「素問」と「靈樞」があり、「素問」の「靈蘭秘典論」に臓腑の解説がある

図2 肝気鬱結の関連病態と方剤



小川 恵子 先生

1997年 名古屋大学医学部 卒業
 2004年 名古屋大学大学院 医学研究科 修了 (医学博士)
 同年名古屋第二赤十字病院 小児外科
 2005年 あいち小児保健医療総合センター 医長
 2006年 あきば伝統医学クリニック
 2007年 千葉大学医学部附属病院 和漢診療科 医員
 2011年より現職

III

西洋医学と漢方医学で異なる ストレスの捉え方

小川 現代と昔では、ストレスの質が異なると思います。たとえば、FacebookなどのSNS³⁾ (social networking service)が新たな心理的ストレスを生むなど、社会の複雑化に伴い、昔にはなかった人間関係の形成様式が新たなストレスとなっています。

西洋医学 (精神科) ではストレスの原因を、物理的・化学的ストレス (寒暑、化学物質など)、生物学的ストレス (過運動、感染症、睡眠不足など)、社会的・心理的ストレス (不安、いらだち、緊張など) に分類します。現代社会ではとくに社会的・心理的ストレスが多いように思います。

三浦 昔の人にも社会的・心理的ストレスはありました。たとえば武士は組織の中で生きていましたから、農民や商人よりも過度に社会的・心理的なストレスを受けていたと思います。現代人も武士のように組織に属することが多いため、社会的・心理的ストレスが増えているのでしょう。

小川 漢方医学では、病的機転を内因 (怒・喜・思・憂・恐・悲・驚: 七情)、外因 (風・寒・暑・湿・燥・火)、非内外因 (生活上の不摂生、外傷、手術など) に分けて考えますが、現代人のストレスは内因と非内外因が多いと思います。西洋医学では原因から疾患を特定して治療法を決定しますが、漢方医学は原因は何であれ、原典の「このような病態にはこれが効く」という記述を参考にすれば、処方を選び

出せるところが優れていると思います。

三浦 西洋医学では患者さんにさまざまな質問をして疾患を特定しますが、治療薬は疾患ごとに限られています。しかし、漢方医学は証を見極めることで患者さんの状態に合った漢方薬を選択することが可能です。

IV

古典から読み解く「加味逍遙散」

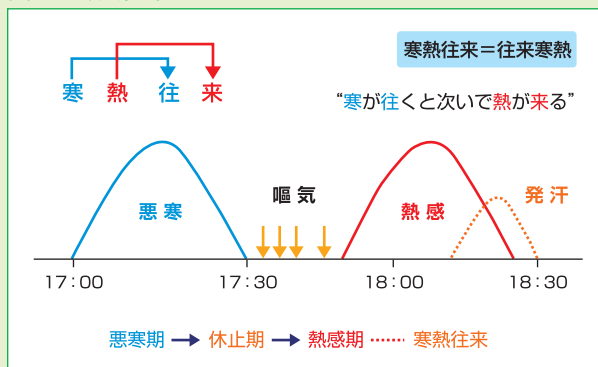
小川 ストレスに対する漢方方剤としては、加味逍遙散、抑肝散加陳皮半夏が処方されることが多いように思います。まず、加味逍遙散について教えてください。

三浦 加味逍遙散を理解するうえで押さえるべきポイントが4つあります。1つ目はなぜ「逍遙」というのか。2つ目は加味逍遙散のエキス製剤の効能・効果には「冷え症」と記されていますが、原典の『太平惠民和劑局方』⁴⁾には「五心煩熱」として左右の手のひら、足の裏、胸部に熱症状があるとされていますが、これはなぜか。3つ目はなぜ女性に多用するのか、4つ目は駆瘀血剤と言われるのが本当にそう

3) SNS: インターネット上の交流によって人と人のつながりを構築するサービス

4) 太平惠民和劑局方 (たいへいけいけいみんわざいきょくほう): 宋の時代に国家事業として編纂された漢方薬の処方集。当時の国定薬局方

図3 寒熱往来とは



なのか、です。

まず、逍遙散の字義ですが、「逍遙」とは気ままな生活を楽しむ、という意味です。つまり、逍遙散は「さまざまな症状を解き放ち、自由気ままに快適にする薬」と解釈します。

加味逍遙散は原典に「血虚、勞倦し、五心煩熱し、肢体疼痛し、頭目昏重、心忪煩赤く、口燥咽乾し、発熱盗汗し、食を減じ臥すを嗜む、及び血熱相搏ち、月水調わず、臍腹脹痛し、寒熱瘧の如きを治す。又室女血弱、陰虚して榮衛和せず、痰嗽潮熱、肌体羸瘦、漸く骨蒸と成るを治す」と記されています。「血熱相搏」とは、血と熱が結合した状態、「搏」は病的に結びつくという意味です。室女とは未婚の女性のことです。また榮衛不和とは、「榮(生命を支える気)」と「衛(外界からの病邪の侵入を防ぐ気)」が「不和」することです。不和とは仲が悪いという意味ではなく、相互の協力が上手いかず、お互いの良さが保てない状態です。「寒熱如瘧」の「瘧」はダメージが強い病気のことで、激しい寒と熱が交互に繰り返す現在のマラリアと考えられます。

瘧は「往来寒熱」という特徴的な熱形が出現します。これは「寒が往く」、つまり悪寒がなくなり、悪寒がない状態が続く、次いで「熱が来る」というものです(図3)。つまり悪寒発熱とは異なり、悪寒と熱感の間にタイムラグがある熱形です。『傷寒論』⁵⁾の少陽病で出現する熱形となります。

小川 寒熱往来は時間的なことを示すとのことですが、寒熱如瘧は寒と熱が別々の部位に同時に起こることはありますか。

三浦 加味逍遙散の往来寒熱は瘧の如く、つまり典型的なものではないのです。これは気滞によって出現したもので、寒邪によるものではありません。ですから、悪寒ではなく冷感と熱感が交互に出現したり、上下に起こったり、冷感や熱

感だけであったりするので。

小川 加味逍遙散は逍遙散に加味している牡丹皮と山梔子が重要だと思います。牡丹皮は清熱作用が強く、山梔子は心中懊憹を除煩するからでしょうか。

三浦 逍遙散証に熱候がある場合に牡丹皮と山梔子を加えなさい、という意味だと思います。黄連、黄芩、黄柏にも清熱作用がありますが、これらは清熱する場所が限られます。どこに熱があるかを特定できない場合には、全身の熱を冷ます山梔子が適していると思います。さらに活血作用を有する牡丹皮を加えることで、血の巡りを改善しながら熱を下げる駆瘀血剤となります。ただ、その作用は強いものではありません。

小川 女性に多用される理由は何ですか。

三浦 漢方薬の史の変遷をみると、原典には記されていないことが後世の人たちによって明確化されることがあります。医学の進歩の跡ですね。後の『医鑑』⁶⁾には「一為肝気鬱熱。肝気不宣、鬱而成熱、婦人最多此証」と記されています。つまり、女性は精神的ストレスに弱く、そのため気滞が出現しやすいという指摘であり、これが女性に多用される理由だと思われます。

V 古典から読み解く「抑肝散加陳皮半夏」

小川 次に、抑肝散加陳皮半夏とはどのような漢方薬ですか。

三浦 抑肝散加陳皮半夏は『保嬰撮要』⁷⁾の処方で、「肝經の虚熱、畜を発し、或は発熱咬牙、或は驚悸寒熱、或は木、土に乗じて嘔吐、痰涎腹脹食少なく、睡臥不安なるものを治す」と記されています(図4)。

抑肝散加陳皮半夏の「抑」の字義は、ひざまずいた人を上から押さえつける様子です。つまり「抑肝」とは、肝気鬱結によって体内の熱が上昇し、その際に発生する風を抑え鎮めることです。なお、熱が上がると体内に風が発生するという現象はこじつけと考えて構いません。

抑肝散加陳皮半夏の主治は、ストレスが来たす気滞によるところと身体の緊張・昂ぶり、体内の風様症状、消化器機能の低下(脾虚)、そして低下した生命力(気血両虚)に対し、気を巡らせて体内の風を治め(平肝熄風)、気と血を補う(補気補血)ことによって生命力を高めることです。

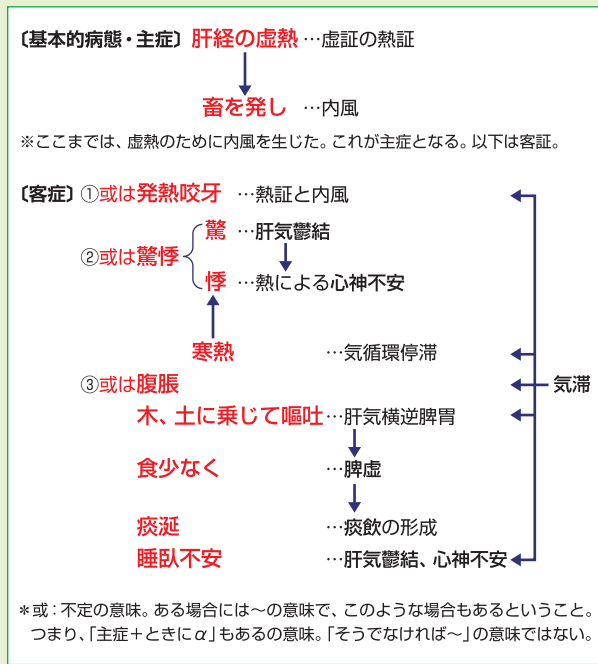
抑肝散加陳皮半夏の「陳皮」とは本来、柑橘類の古い果皮

5) 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、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

6) 医鑑(いけん)：清時代の医家、何夢瑤(か・むよう：1692-1764年)による内科の診断と治療をまとめた医学書

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

図4 抑肝散加陳皮半夏の基本病態と主症



のことです。新しい果皮を「橘皮」といいますが、現在は両方を合わせて陳皮とよびます。橘は常緑の柑橘類で永遠不滅を表す「おめでたい花」とされ、文化勲章のモチーフにもなっています。また医学との関わりも深く、橘の文字が多くの医療関連施設の名称に使われています。

最近には陳皮に含まれるノビレチンの認知症予防・改善効果が注目されています。私は抑肝散加陳皮半夏を認知症のBPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia：周辺症状)に使った経験がありませんが、小川先生はどうですか。

小川 目黒道琢⁸⁾がBPSDに対して「怒りはなしやと問うべし」と述べるように、攻撃性がある認知症患者さんに抑肝散は有効だと思います。

三浦 興奮・緊張・昂ぶりを抑えるという点で、抑肝散の方意、効能と合っていますね。

小川 抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の使いわけについてですが、抑肝散は強い緊張の場合に使うのに対し、抑肝散加陳皮半夏は弛緩している場合に使うと思います。つまり、浅井南溟⁹⁾の『浅井南溟先生腹診伝』¹⁰⁾に記されるように、興奮・緊張・昂ぶりが続くと人間は疲れます。この病態を矢数道明¹¹⁾先生は抑肝散証が慢性化すると腹筋が無力化し、腹部大動脈の動悸がひどく亢進した腹証を呈すると述

図5 加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏の構成生薬の比較

加味逍遙散	共通効能	抑肝散加陳皮半夏
柴胡 白朮・茯苓 当帰 甘草	氣を巡らす(理氣) 消化力を高め、水分を除く(健脾利水) 滋養する(補血) 諸薬調和	柴胡 白朮・茯苓 当帰 甘草
氣をスムーズに流す(理氣) 滋養する(補血) 消化を調整(和中) 熱を冷ます(清熱)	薄荷 芍薬 生姜 山梔子 牡丹皮	川芎 釣藤鈎 陳皮 半夏
		滋養し氣を巡らす(補血理氣) 風様症状緩和(熄風) 痰を除き氣を調整(和中)

べており、抑肝散加陳皮半夏の適応であるとしています。三浦先生はいかがですか。

三浦 もちろん腹診はしますが、まず興奮・緊張・昂ぶりの症状から診ます。緊張に伴う手指振戦の有無を判断材料の一つにしています。

抑肝散加陳皮半夏が認知症に使われる理由は、四逆散のように興奮・緊張・昂ぶりのみを抑えるのではなく、全身状態を改善する効果を併せ持つからだと思います。西洋医学では脳の状態をみますが、漢方医学では周身的な身体症状を考慮します。極端に言うと、抑肝散で認知症が治らなくても、身体や精神の状態が緩和されることがあるかもしれない。そのようなところに漢方薬のおもしろさがあると思います。

もう一つ重要なことですが、抑肝散加陳皮半夏のエキス製剤には白朮配合処方と蒼朮配合処方があります。しかし、氣滯による消化器機能の低下(脾虚)がありますから、白朮配合のエキス製剤の方が本来の方意にそっていると思います。



加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏の鑑別

小川 加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏はどのように鑑別すればよいですか。

三浦 加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏に共通する重要な構成生薬は、柴胡、白朮、当帰であり、両剤を見比べると類似していることがわかります(図5)。また、両剤の方意

8) 目黒道琢(めぐろ・どうたく)：1739～1798年。学問と医術に優れ、江戸の考証医学の素地を作った

9) 浅井南溟(あさい・なんめい)：1734～1781年。尾張名古屋藩の藩医。診脈の祖とされる

10) 浅井南溟先生腹診伝(あさいなんめいせんせいふくしんでん)：浅井南溟による腹診書

11) 矢数道明(やかず・どうめい)：1905～2002年。日本東洋医学会設立に貢献した。北里大学東洋医学総合研究所の二代目所長に就任。1989年に矢数道明医学賞を設け、医史学の振興をはかる

の違いを図6に示します。

女性は脾虚、血虚が男性より強く現れる傾向にあるため、加味逍遙散が多く使われると思います。一方で抑肝散加陳皮半夏は、釣藤鉤が興奮・緊張・昂ぶりを抑えますので、耐えに耐えて爆発させる男性特有のストレス症状の緩和に適しています。抑肝散加陳皮半夏のエキス製剤の効能・効果に小児夜なき、小児疳症がありますが、興奮・緊張・昂ぶりを抑えると広く解釈したのではないかと考えます。ちなみに、小児疳症というと本来は消化不良症の意味で、神経過敏体質は「癇症」が正しい用語です。

小川 最近では社会進出する女性が増えていいますので、女性でも抑肝散加陳皮半夏が適応になる患者さんが増えていような気がします。また、専業主婦も昔ほど抑圧的な生活をおくっていないため、抑肝散加陳皮半夏が適応になることがあります。

三浦 女性の男性化ですね。その逆もあり得るかもしれませんね。

小川 今回、加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏を中心にお話しをおうかがいしましたが、三浦先生はストレスに起因する症状には、やはり柴胡剤をお使いになりますか。

三浦 柴胡剤はよく使います。加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏以外では、加味帰脾湯を使います。帰脾湯の「帰脾」は、責任が脾臓にあるという意味です。一見すると動悸や不眠があつて気滞やストレスが強いが、実は消化器系統に本当の原因がある場合に使います。

また、血虚が強い場合は加味逍遙散に甘麦大棗湯、気滞が強い場合は香蘇散、脾虚が強い場合は六君子湯、平胃散を加えることが多いです。

小川 私は加味逍遙散に理気剤を加えたいときに香蘇散を使います。更年期ののぼせには六味丸などの滋陰剤を使います。抑肝散加陳皮半夏に合方されることはありますか。

三浦 脾虚に平胃散、頭痛に釣藤散を加えることがあります。合方については、抑肝散加陳皮半夏も加味逍遙散と同様に考えると良いです。

小川 似ていることを知ることは、違いを知ることにつながりますね。

三浦 迷ったときは、女性に加味逍遙散、男性に抑肝散加陳皮半夏をひとまず投与し、その結果をみて次の治療を考えれば良いと思います。

図6 加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏の相違点

加味逍遙散

- 気滞や血虚による熱症状—熱感 or 冷感・寒熱往来
- 気滞の鬱滯症状—胸部痞塞感・胸脇苦満・抑鬱
- 脾虚・血虚症状—軽度強い
- 女性特有症状多用—月経不順・月経困難・更年期障害・血の道症

抑肝散加陳皮半夏

- 内風症状—痙攣(眼瞼・四肢)・めまい・頭痛・夜泣き・引きつけ
- 興奮・緊張・昂ぶり症状
- 痰飲症状—嘔気・悪心・腹部膨満



漢方医学は自分なりの診断基準を構築する学問

小川 漢方薬の名称の字義を知るとは、漢方診療を行ううえで大切であることがわかりました。

三浦 なかにはこじつけもありますが、これは何らかの理由を付けて体系化しようとした結果であり、その努力は評価すべきです。ただし、あまり字義のみにこだわるのもどうかと思います。臨床医としては、あくまで方剤を理解するための方便とすべきです。

小川 字義を知るとは大切ですが、そこに執着してはいけないということですね。

三浦 私の南京時代の恩師は、「中医学は臨床を2週間休んではいけない」とおっしゃいました。西洋医学と異なり、漢方医学は理論や理屈ではなく、日常診療の中から自分なりの診断基準を構築する医学だと思います。そのためにも臨床で多くの患者さんを診て、経験を積まなければならないと思います。

小川 すばらしいお言葉をいただきました。漢方医学は臨床に基づく医学だということは、症例1例1例から学んでいかなければならないということですね。したがって、症例報告もおそろかにしてはいけないと思います。本日はありがとうございました。

六君子湯 ②

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

NOS阻害剤による消化器障害モデル

Kidoら¹⁾は、NO合成酵素(NOS)阻害剤であるN^G-ニトロ-L-アルギニン(L-NNA)によるラット消化器障害に対する六君子湯の作用を検討している。ラットにL-NNAを経口投与し、その6時間後と22時間後にそれぞれ医療用六君子湯エキス原末(RKT)を0.25、0.5g/kg(ヒト1日量の約3、6倍)経口投与した。L-NNAを経口投与した24時間後に色素を経口投与し、その15分後に消化管を摘出して胃内容物排出速度を測定した。その結果、RKTは用量依存的にL-NNAによる胃内容物排出速度の低下を改善し、0.5g/kgの用量で正常レベルまで回復した。RKTを80%エタノール可溶部と不溶部に分画したところ、可溶部(低分子有機化合物を含む)において胃内容物排出速度低下に対する有意な改善作用が認められた。この画分に含まれる既知の低分子有機化合物1.0mg/kgにおける有効性を比較検討したところ、陳皮に含まれるフラボノイド配糖体のヘスペリジンに強い改善作用が認められた。RKT 0.5g/kgに含まれる量に相当するヘスペリジンをラットに経口投与すると、胃内容物排出速度の低下は正常レベルまで回復した。以上のことから、RKTの消化管運動促進作用は陳皮に含まれるヘスペリジンが重要な役割を果たしていることが示唆された。

ピルフェニドンによる消化器障害モデル

Itohら²⁾は、消化器症状の副作用のある肺線維症治療薬ピルフェニドンによるラットの胃腸障害に対する六君子湯の作用を検討している。ラットにピルフェニドン、次いで「六君子湯」(由来に関する記載なし)を経口投与し、1時間後に色素を経口投与してその15分後に消化管を摘出し、胃内容物排出速度を測定した。その結果、ピルフェニドンによる胃内容物排出速度の低下が、六君子湯により用量依存的に回復した。このときピルフェニドンの血中濃度には影響は無かった。このことから、六君子湯は薬物による食欲不振、消化不良などの消化器症状に対して有用性を示すことが示唆された。

糖尿病による消化器障害モデル

Sakaiら³⁾は、糖尿病モデルラットで見られる胃平滑筋運動障害に対する六君子湯の作用を検討している。ストレプトゾトシン(STZ)は膵臓のβ細胞に損傷を与えて1型糖尿病を発症させる。これをラットに静脈内投与して糖尿病モデルとし、RKTを1.0%含む食餌(ヒト1日量の約11倍)で2週間飼育した。STZ投与から6週間後、糖尿病モデル群の血糖値、飲水量、

尿量は、コントロール群に対し有意に上昇し、RKT投与群も同様に有意に上昇していた。次に胃の組織を摘出し、平滑筋におけるジアシルグリセロールキナーゼ(DGK)活性を測定したところ、糖尿病モデルでは胃平滑筋におけるDGK活性は有意に増加していたが、RKT投与群ではこれが有意に回復していた。このことから、六君子湯は血糖値に影響することなく、糖尿病にみられる胃平滑筋運動障害に対して改善作用を示すことが認められた。

セロトニンによる消化器障害モデル

Tominagaら⁴⁾は、セロトニンによる消化器障害モデルに対する六君子湯の作用を検討している。ラットにセロトニン、ドパミンを腹腔内投与した2時間後にRKT 0.5g/kg(ヒト1日量の約6倍)を単回経口投与し、24時間絶食とした後、色素を含む餌を与え15分後に開腹し、胃内容物排出速度を測定した。その結果、RKTはセロトニンによる胃内容物排出速度の低下を有意に回復したが、ドパミンによる低下には作用しなかった。セロトニン3型(5-HT₃)受容体作動薬の腹腔内投与後の胃内容物排出速度低下に対してもRKTは改善作用を示した。六君子湯の構成生薬である陳皮の含有成分ヘスペリジン3.0mg/kgでも、同様の作用が認められた。そして、このRKTによる胃内容物排出速度の改善作用は、アトロピンの前投与により消失した。以上のことから、六君子湯の食欲不振改善作用には、セロトニン受容体を介するコリン作動性神経系に対する拮抗作用が関与することが示唆された。

シスプラチンによる消化器障害モデル

Takedaら⁵⁾は、シスプラチンを投与したラットの食欲不振に対する六君子湯の作用を検討している。ラットにシスプラチンを腹腔内投与し、2時間後に採血したところ、血漿中の活性型グレリンであるアシルグレリン量が減少し、6時間の累積摂餌量も減少していた。シスプラチン投与16時間前にRKT 1.0g/kg(ヒト1日量の約13倍)を経口投与した群では、それらの減少が有意に回復していた。この摂餌量の改善は、シスプラチンと同時にグレリン受容体遮断薬を投与することにより阻害された。六君子湯の含有成分の中では、ヘプタメトキシフラボンやヘスペリジンあるいはイソリクイリチゲニン各4.0mg/kgの経口投与で血漿中グレリン濃度の有意な回復が認められた。

Yakabiら^{6, 7)}は、シスプラチンによる食欲不振に対する六君子湯の改善作用におけるセロトニンの関与を報告している。

ラットにシスプラチンを腹腔内投与した24時間後にRKT 0.5g/kg(ヒト1日量の約6倍)を経口投与し、その1時間後に視床下部を摘出してグレリン量を測定したところ、シスプラチンによる視床下部内グレリン量の低下が、六君子湯により正常レベルまで回復していた。またラットにシスプラチンを腹腔内投与と同時にRKT 1.0g/kg(ヒト1日量の約13倍)を経口投与した6時間後の視床下部におけるグレリン受容体(GHS-R1a)の発現量は、シスプラチン投与により有意に減少していたが、RKT投与により有意に回復していた。このとき血漿中のグレリンの濃度には変化はなかった。摂餌量についての検討では、ラットにセロトニン1B/2C(5-HT_{1B/2C})受容体作動薬であるm-クロロフェニルピペラジン(mCPP)の腹腔内投与とRKT 1.0g/kgの経口投与を同時に行い、その後1時間の摂餌量を測定したところ、mCPP投与により有意に減少した摂餌量が、RKT投与により有意に回復していた。ラットにシスプラチンを腹腔内投与し、その後6時間の摂餌量を測定したところ、シスプラチンによる摂餌量の減少が、RKT 1.0g/kgまたは六君子湯の含有成分の一つであるヘスペリジン、イソリクイリチゲン各5.0mg/kgの経口投与で有意に改善し、それらの作用はグレリン受容体遮断薬の脳室内投与により阻害された。以上のことから、六君子湯は視床下部においてセロトニン神経系の抑制を介してグレリンの分泌を刺激することにより、食欲不振を改善することが推測された。

さらにSadakane⁸⁾は、六君子湯の作用機序および有効成分を検討している。24時間絶食したラットにシスプラチンを腹腔内投与し、直後にRKT 1.0g/kg(ヒト1日量の13倍)を経口投与した。その2時間後に採血したところ、血漿中のアシルグレリンの濃度はシスプラチン投与により有意に減少していたが、RKT投与により有意に回復していた。また別に、ラットにRKT 1.0g/kgまたはその含有成分である10-ギンゲロール 20mg/kgを経口投与し、さらに1時間後グレリンを腹腔内投与したところ、20分後の血漿中のアシルグレリン濃度は、有意に増加していた。

森元⁹⁾は、六君子湯の各生薬の作用について検討している。絶食したラットに白朮を使用したRKT 1.0g/kg(ヒト1日量の約13倍)を経口投与し、その1時間後にシスプラチンを腹腔内投与した。さらに30分後に色素を経口投与し、その20分後に開腹して胃内容物排出速度を測定したところ、シスプラチンによる有意な胃排出速度の低下はRKTにより有意に改善していた。つぎに六君子湯を構成する各生薬エキス0.2g/kg(ヒト1日量に対して、人參は約8倍、白朮は約9倍、茯苓は約280倍、半夏は約66倍、陳皮は約20倍、大棗は約15倍、甘草は約60倍、生姜は約153倍)について同様に検討したところ、白朮、人參、茯苓、陳皮の順で強い有意な改善作用が認められた。また白朮と蒼朮の各エキス0.2g/kg(ヒト1日量で白朮は約9倍、蒼朮は約8倍)では、白朮エキスで有意な改善作用が認められたが、蒼朮エキスでは認められなかった。



さらにRKTと白朮エキスは、ラットにセロトニンを腹腔内投与したときの胃内容物排出速度の低下に対しても有意な改善作用を示したが、蒼朮エキスでは認められなかった。これらの結果は白朮の含有成分であるアトラクチレノリドⅢについても同様で、0.5mg/kgの経口投与で有意な改善作用が認められた。

以上のことから、シスプラチンによる食欲不振に対する六君子湯の改善作用には、アシルグレリンの分解抑制によってグレリンの安定性が亢進することが関与し、その有効成分として陳皮に含まれるフラボノイド類と生姜に含まれる10-ギンゲロールが作用するほか、白朮を用いた六君子湯では白朮の役割が重要であることが示唆された。

十二指腸狭窄による胃食道逆流症モデル

Miwa¹⁰⁾は、ラットでの胃食道逆流症(GERD)モデルにおける六君子湯の作用を報告している。ラットの胃噴門を結紮し十二指腸上部を狭窄することで、GERDモデルを作成し、その後、RKTを0.6%含む飲水(ヒト1日量の約7倍)で飼育した。10日後に摘出された食道粘膜には潰瘍が認められ、RKTを投与しても有意な回復は認められなかった。一方、食道粘膜の非潰瘍部位の上皮組織では、細胞間隙の拡大が確認され、また粘膜上皮における細胞間隙を構成するタンパク質であるクローディン3のタンパク発現量が有意に減少していたが、それらはRKT投与により有意に回復していた。以上のことから六君子湯のGERDに対する作用は、食道粘膜病変への直接的作用ではなく、粘膜上皮に対するバリア機能の改善によることが推測された。



Nahata¹¹⁾は、同じモデルを用いて、さらに作用機序を報告している。ラットに外科的処置をしてGERDモデルとし、RKTを1.2%含む飲水を与えて(≒1.0g/kg/日、ヒト1日量の約13倍)10日間飼育した。GERDモデルで見られた胃でのフェーズⅢ収縮頻度の減少、胃内容物排出速度の減少は、RKT投与群でも有意な回復は認められなかった。手術の10日後にグレリンを静脈内に投与しても、収縮頻度の減少、胃内容物排出速度の減少に回復は認められなかったが、RKTとグレリンを併用するとそれらは有意に回復した。このことから、六君子湯はグレリンに関わるシグナル伝達の障害を改善することで、胃の機能不全を回復させることが推測された。

担癌モデル

Fujitsuka¹²⁾は、担癌ラットにおける食欲不振、悪液質症状に対する六君子湯の効果を報告している。ラットに腹水肝癌細胞を腹腔内投与し、その後RKT 1.0g/kg/日(ヒト1日量の約13倍)を餌に混合して投与した。5日後に見られた担癌ラットにおける自発的摂餌量および自発的運動量の減少は、RKT投与群で有意に回復していた。7日後において担癌ラットで見られた体重および腓腹筋と脛骨筋の重量の減少、絶食時における胃のフェーズⅢ収縮頻度の減少も、RKT投与により

有意に回復した。その後の生存曲線も、RKT投与群において有意に延長していた。担癌ラットでは消化管ホルモンであるグレリンの受容体活性の減少が見られ、RKTで認められた作用の一部はグレリン静脈内投与時に見られる作用と同様であったことや、絶食したラットに食欲抑制薬であるフェンフルラミンを腹腔内投与した90分後の血漿中グレリン濃度の有意な低下が、フェンフルラミンの投与30分前にRKT 1.0g/kgを経口投与することにより有意に回復したことなどから、がん罹患時における食欲不振、悪液質にはグレリンの機能低下が関与し、六君子湯はグレリン濃度を増加させることにより、食欲不振、悪液質を改善することが示唆された。

Itoら¹³⁾は、マウスを用いて西洋薬との薬物相互作用を起こす可能性を検討している。マウスにRKT 1.0g/kg/日(ヒト1日量の約13倍)を餌に混合して15日間投与した後、トリアゾラムまたはジゴキシンを腹腔内投与して、それらの血漿中濃度推移を測定した。その結果、RKTはそれら薬物の血漿中濃度に影響を与えなかったことから、六君子湯は薬物の体内動態に影響する薬物代謝酵素Cyp3aやP糖タンパク質には影響を与えないことが示唆された。

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)
消化器障害モデル	NOS阻害剤誘発	Kidoら ¹⁾	SD系ラット(♂) (6週齢、 $n = 8 \sim 9 \times 3 \sim 6$ 群)	RKT 0.5g/kg 単回経口投与	胃内容物排出速度の低下を改善 陳皮成分ヘスベリジンで強い改善作用
	ビルフェニドン誘発	Itohら ²⁾	SD系ラット(♂) (7週齢、 $n = 8 \times 6$ 群)	六君子湯 0.5g/kg 単回経口投与	胃内容物排出速度の低下を改善
	糖尿病モデル	Sakaiら ³⁾	Wistar系ラット(♂) (8週齢、 $n = 5 \sim 16/4$ 群)	RKT 1.0% 混合餌投与(2週間)	胃平滑筋運動障害を改善
	セロトニン誘発	Tominagaら ⁴⁾	Wistar系ラット(♂) (9週齢、 $n = 8 \times 5$ 群)	RKT 0.5g/kg 単回経口投与	胃内容物排出速度低下を改善(ヘスベリジンでも改善) アトロピン存在下では効果消失
	シスプラチン誘発	Takedaら ⁵⁾	SD系ラット(♂) (7週齢、 $n = 8 \times 4 \sim 5$ 群)	RKT 1.0g/kg 単回経口投与	血漿中アシルグレリン量・摂餌量低下を改善 グレリン受容体遮断薬存在下では効果消失
		Yakabiら ^{6, 7)}	SD系ラット(♂) (7週齢、 $n = 5 \sim 8 \times 4 \sim 8$ 群)	RKT 1.0g/kg 単回経口投与	視床下部グレリン受容体発現量と分泌量の低下を改善 mCPPによる摂餌量低下を改善 ヘスベリジン、イソリクイリチゲニンに摂餌量改善作用
		Sadakaneら ⁸⁾	SD系ラット(♂) (7週齢、 $n = 8 \times 3 \sim 5$ 群)	RKT 1.0g/kg 10-ギンゲロール 20mg/kg 単回経口投与	血漿中アシルグレリン量低下を改善
		森元ら ⁹⁾	SD系ラット(♂) (6週齢、 $n = 10 \times 4 \sim 10$ 群)	RKT 1.0g/kg 各構成生薬エキス 各0.2g/kg 単回経口投与	胃内容物排出速度の低下を改善 白朮成分アトラクチレノリドⅢに改善作用
GERDモデル	Miwaら ¹⁰⁾	Wistar系ラット(♂) (6～7週齢、 $n = 5 \sim 9 \times 3 \sim 4$ 群)	RKT 0.6% 混合水投与(10日間)	食道粘膜上皮細胞間隙の拡大を改善 クローディン3蛋白量の減少を改善	
	Nahataら ¹¹⁾	Wistar系ラット(♂) (8週齢、 $n = 5 \sim 12 \times 4$ 群)	RKT 1.2%(≈ 1.0 g/kg/日) 混合水投与(10日間)	胃のフェーズⅢ収縮頻度と胃内容物排出速度の減少をグレリン併用で改善	
担癌モデル	Fujitsukaら ¹²⁾	Wistar系ラット(♂) (200～250g、 $n = 6 \sim 10 \times 2 \sim 4$ 群)	RKT 1.0g/kg/日 混合餌投与(5日間)	体重、筋肉量、胃のフェーズⅢ収縮頻度およびグレリン濃度の減少を改善 生存曲線の延長	
薬物相互作用	Itoら ¹³⁾	ddY系マウス(♂) (5～7週齢、 $n = 4 \times 3$ 群)	RKT 1.0g/kg/日 混合餌投与(15日間)	Cyp3a、P糖タンパク質に影響を与えない	

【参考文献】

- 1) Kido T, et al.: Effects of rikkunshi-to, a traditional Japanese medicine, on the delay of gastric emptying induced by N⁶-nitro-L-arginine, J Pharmacol Sci, 98 (2): 161-167, 2005
- 2) Itou T, et al.: Ameliorative effects of mosapride or rikkunshi-to on the suppression of gastrointestinal motility by pirfenidone in rats, Jpn Pharmacol Ther, 40 (5): 405-411, 2012
- 3) Sakai Y, et al.: A traditional herbal medicine, rikkunshi-to (TJ-43), prevents intracellular signaling disorders in gastric smooth muscle of diabetic rats, Am J Chin Med, 32 (2): 245-256, 2004
- 4) Tominaga K, et al.: The traditional Japanese medicine rikkunshito promotes gastric emptying via the antagonistic action of the 5-HT₃ receptor pathway in rats, Evid Based Complement Alternat Med, 248481, 2011
- 5) Takeda H, et al.: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism, Gastroenterol, 134 (7): 2004-2013, 2008
- 6) Yakabi K, et al.: Reduced ghrelin secretion in the hypothalamus of rats due to cisplatin-induced anorexia, Endocrinology, 151 (8): 3773-3782, 2010
- 7) Yakabi K, et al.: Rikkunshito and 5-HT_{2c} receptor antagonist improve cisplatin-induced anorexia via hypothalamic ghrelin interaction, Regul Pept, 161 (1-3): 97-105, 2010
- 8) Sadakane C, et al.: 10-Gingerol, a component of rikkunshito, improves cisplatin-induced anorexia by inhibiting acylated ghrelin degradation, Biochem Biophys Res Commun, 412 (3): 506-511, 2011
- 9) 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下に対する六君子湯の作用, 日東医誌, 64 (3): 150-159, 2013
- 10) Miwa H, et al.: Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, may relieve abdominal symptoms in rats with experimental esophagitis by improving the barrier function of epithelial cells in esophageal mucosa, J Gastroenterol, 45 (5): 478-487, 2010
- 11) Nahata M, et al.: Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease, Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 303 (1): G42-53, 2012
- 12) Fujitsuka N, et al.: Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival, Transl Psychiatry, 1, e23, 2011
- 13) Ito K, et al.: Effects of kampo medicines on Cyp3a and p-glycoprotein activity in vivo, J Trad Med, 26 (3): 131-135, 2009

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

朮(じゅつ)

日本薬局方の白朮は基原植物がキク科のオオバナオケラ *Atractylodes macrocephala* Koidzumi (*A. ovata* De Candolle) (写真上) またはオケラ *A. japonica* Koidzumi ex Kitamura (写真下) である。*Atractylodes* には「紡錘(糸を紡ぐ道具)に以た」という意味があり、*ovata*、*japonica* にはそれぞれ「卵型の」「日本の」という意味を持つ。

オオバナオケラは中国湖南、湖北、江西、浙江、安徽各省に分布し、多くは栽培される多年生草本である。草丈は30～80cm程で茎が直立し、まばらに分枝する。葉は短い葉柄を持ち、上部葉は長楕円形で粗い鋸歯におおわれ先は尖る。下葉は3裂し互生である。秋茎頂に赤紫色の筒状花の頭花を開く。オケラはオオバナオケラに比べて葉が若干幅広く、花色が白である。トトキ(ツリガネニンジン)と共に日本の野草でもっとも美味しいものとされる。神農本草經に書かれた図(図1)にみられるように、姿かたちが朮の字に似ていることから付けられたと言われている。

Atractylodes 属植物については学名に関する見解の相違、成分的な混乱等も相まって遺伝子分析も行われ、市場では白朮、蒼朮の雑種等も検出されるに至っているが、いまだ解決できていない部分も少なくない。



写真上 オオバナオケラ 写真下 オケラ

日本では修治が行われることはないが、中国では^{ふすま}数と共に鉄器で加熱して、焦がした状態にした焦白朮、炒白朮、土炒白朮等の修治が行われる。

薬用部位である根茎は精油成分に富んでいるため精油の量が規定されている。

精油の他に特徴のある成分として、アトラクチロン、アトラクチロール、アセトキシアトラクチロン、ヒドロキシアトラクチロン、ヒネソール、オイデスモール、エレモール等を含有する。

『中薬大辞典』では白朮の薬理作用が記されている。白朮の煎剤をラット、ウサギ、イヌに対し静脈内投与(50～250mg/kg)により著しい尿量増加が認められ、経口投与でも同様な効果が発現することから白朮の利尿作用が説明できる。また、一方で血糖を一時上昇し、後に血糖低下が起こることも明らかとなっている。アトラクタンA、B、Cが活性成分であることが確かめられている。抗凝血作用についてはヒトによる臨床例もみられ、かなり強い作用と考えられる。マウスに投与

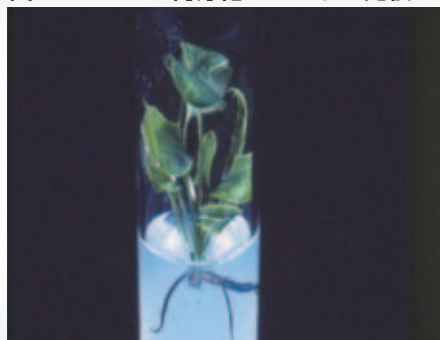
図1 神農本草經に見られる朮



図2 オケラのクローン増殖



図3 オケラの再分化シュートの発根



して強壯作用が認められ、其の他抗菌作用も明らかになっている。

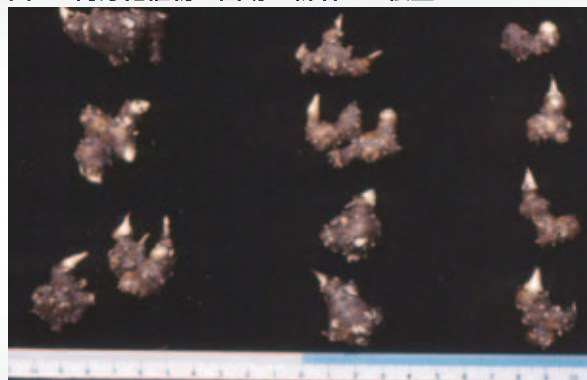


神農本草經に白朮は味苦で気は温とあり、汗の出すぎを止め、熱の偏在を除き、食べた食物の消化を助ける働きがあると記されている。朮はもっぱら「補脾燥湿」を得意とする生薬であり、消化機能を改善し、食欲不振を改善、胃内の滞水を排除し、また、長引く下痢を治すとなっている。水分代謝の改善を中心に利尿、腎機能改善、健胃作用、身体疼痛等を目的として配合される。漢方薬では通常、朮としていることが多いが、神農本草經では白朮とホソバオケラを基原とする蒼朮が区別されており、前者は汗を止める作用、後者は発汗作用が有るとしている。両者を区別した処方として二朮湯(出典：『万病回春』)があり、利尿促進により肩腕の痛み、いわゆる五十肩に適用される処方がある。利尿作用を目的に沢瀉、半夏、茯苓、猪苓、牛膝等と共に配合される場合が多く、利尿剤の基本処方である五苓散には朮、沢瀉、茯苓、猪苓、桂皮が配合される。その他、六君子湯、四君子湯、胃風湯等210処方の中で約30%の処方に配合される重要な生薬である。



市場で白朮と蒼朮が朮として取り扱われていることや、生産地域によっては雑種の存在も確認されるなど判然としない点もあり、従って含有成分の不均一性が危惧される。そこで著者等はオオバナオケラとオケラ

図4 再分化植物を圃場で栽培した根茎



について、茎頂を用いたマイクロプロパゲーションを行い、それらを同一条件下で栽培し含有成分を定量し、親植物群と比較した。なお、図2はホルモン添加培地でのクローン増殖中のシュート、図3は増殖シュートの発根、図4は再分化植物を圃場で栽培した根茎である。

表1はオケラのクローン増殖植物とその親植物群の均質性を比較し、さらにオオバナオケラのクローン増殖植物の均質性も比較した。それぞれの変動係数は9.1%、54.9%、10.8%で、クローン増殖で得られたグループの均質性が向上していることが明らかとなった¹⁾。同様なクローン増殖によりハナトリカブトのアコニチン系アルカロイド²⁾、リンドウのゲンチオピクロシド³⁾の均質性向上が認められたことから、クローン増殖法が生薬の品質向上に寄与することを明らかにした。

表1 オケラ、オオバナオケラのクローン増殖による均質性の向上

		アトラクチロン %乾燥重量(変動係数%)
オケラ	クローン増殖(n=30)*	0.55±0.05 (9.1)
	親植物 (n=20)**	0.95±0.52 (54.9)
オオバナオケラ	クローン増殖(n=13)***	0.37±0.04 (10.8)

* 16ヵ月栽培植物 ** 4年栽培植物 *** 15ヵ月栽培植物

【参考文献】

- 1) Hatano K., Shoyama Y., et al.: Clonal Propagation of Atractylodes japonica and A. ovata by Tip Tissue Culture and the Atractylon Content of Clonally Propagated Plants, Planta med, 56(1): 131-132, 1990
- 2) Hatano K., Shoyama Y., et al.: Clonal Multiplication of Aconitum carmichaeli by Tip Tissue Culture and Alkaloid Contents of Clonally Propagated Plant, Planta med, 54(2): 152-155, 1988
- 3) Yamada Y., Shoyama Y., et al.: Clonal micropropagation of Gentiana scabra var buergeri Maxim and examination of the homogeneity concerning the gentiopicroside content, Chem Pharm Bull, 39(1): 204-206, 1991

桂枝加竜骨牡蛎湯

金匱要略

組成	桂枝 3~4, 芍薬 3~4, 大棗 3~4, 生姜 3~4, 甘草 2.0, 竜骨 2.0, 牡蛎 3.0
主治	陰陽両虚, 失精
効能	調和陰陽, 収斂固渋

プロフィール

『金匱要略』の「血痺虚劳病篇」を出典とする処方では「男子失精」「女子夢交」という性的神経衰弱に用いるような記述があるが、江戸時代より虚劳の処方として神経症領域の疾患に多用されてきた。現代では重鎮安神剤に分類される。

方解

本方は桂枝湯に竜骨と牡蛎を加えた処方である。桂枝の温陽と芍薬の補陰で陰陽を調和し、甘草・大棗・生姜で中焦の営衛の化源を振奮し、竜骨と牡蛎の斂陰の効によって、肝陽を和して心神を安寧にし、精気を固攝する。

四診上の特徴

大塚敬節は『漢方診療30年』のなかで、「精力減退、疲労を主訴とするものに用いるが、夜尿症や遺精、神経症、不眠症などにも用いる。陰茎や陰囊が冷えると言うものや、髪が抜けて困るというものに用いて効を得たことがある。桂枝加竜骨牡蛎湯証では、足が冷えてのぼせるという症状を訴えるものがある。腹部で動悸が亢進し、下腹部で腹直筋が突っ張っているものがある。脈は浮大で弱いものと、弦小のものがある。足が冷えて、のぼせ、ふけが多いものにこの方を用いて効を得たことがある。」と述べている¹⁾。

腹診上では、臍上悸と下腹部の腹直筋の緊張(小腹弦急)が特徴的とされている。山田は腹部動悸を有した患者の治療経過を検討し、桂枝加竜骨牡蛎湯は5例で有効であり、3例は中肉であったが、全例腹力が弱で本方証の虚実の位置をよく示唆していたと述べている²⁾。

臨床応用

1. 神経症

桂枝加竜骨牡蛎湯は、神経症を中心とした精神疾患に応用されることが多い。1例報告が多く、症例集積研究は少ない。

松浦らは、心身症・神経症で桂枝加竜骨牡蛎湯が有効であった8例の解析を行い、恐れや不安から登校・出社拒否例が多く、七情では「驚」だけではなく「恐」を主体とした場合にも有効であり、情動は変化しやすく心理療法を併用することが望

ましいと述べている³⁾。筒井らは、不眠、動悸、精神不安を主症状とした自律神経失調症26例に2週間本方を投与した結果、著明改善2例、中等度改善8例、軽度改善13例、不変2例、悪化1例であり、全身倦怠感、易疲労性、不眠、肩こり、心悸亢進、頭痛、頭重、不安、発汗、緊張、過敏、イライラの各項目で有意に改善が見られたと報告している⁴⁾。

田北らは、不安神経症患者49例に対し漢方治療を行っている。このうち、本方を投与した5例は有効3例、著効2例と有効性が高かったと報告している⁵⁾。川田らは恐怖体験後の気逆症状の7例に、桂枝加竜骨牡蛎湯と苓桂朮甘湯を併用し、効果を検討した。その結果、全例で著効を得たと述べている⁶⁾。後藤はイライラや頭痛、頭に血が上るような上衝の症状を訴えた心身症4例に桂枝加竜骨牡蛎湯を中心に投与し、3例で効果を見たと報告している⁷⁾。田原らは入院中に自慰行為やセクハラ行動や言動が見られた高齢男性2例に対し本方を用いたところ、言動が改善し安定した入院生活が出来たと報告している⁸⁾。松橋は、単極性うつ病の3例で、桂枝加竜骨牡蛎湯が著効を得たと述べている⁹⁾。山岡らは夫が単身赴任になったことに伴い生じた女性の自律神経症状を『単身赴任寡婦症候群』と名付け、過去の症例データの5例と共に検討し、「過緊張状態後の虚劳」が原因であるとした¹⁰⁾。佐野は産後の不安神経症に対して加療した1例を述べている¹¹⁾。

この他、PTSD¹²⁾、舌痛症¹³⁾、癲癇¹⁴⁾、摂食障害¹⁵⁾、不潔恐怖症¹⁶⁾、夜間譫妄¹⁷⁾、心因性疼痛¹⁸⁾などに対する報告がある。

2. 睡眠障害

不眠を訴える場合に、本方が奏効することがある。関矢らは、自分で灸をしたことにより不眠となった1例に本法を投与したところ、その夜から良眠となった1例を報告している¹⁹⁾。また、本方は入眠障害のみならず、入眠中に生じる異常行動に用いた報告もある。小坂は、クロナゼパム単独では治療が困難であったレム睡眠行動異常症と診断した65歳男性の寝言を言いながら歩き回り、字を書いたりふすまを蹴ったりする夜間異常行動に対し、桂枝加竜骨牡蛎湯2.5gとクロナゼパム0.75mgを眠前に投与したところ、1~2週間で症状が完全に消失した1例を²⁰⁾、峯は男性部屋に潜り込む入院中の85歳の女性患者に本方を投与したところ、数日で改善した1例を報告している²¹⁾。夢交に関しては西山の報告²²⁾などがある。この他、夜泣きや²³⁾、副作用による悪夢に対しての有効例²⁴⁾もある。

3. 動悸

動悸や器質的疾患のない胸部圧迫感などに応用される。

松本らは、更年期の女性で冷えと動悸を訴えた患者に本方を用いたところ、どちらも速やかに軽快した1例を報告している²⁵⁾。また、中村は灸をすえすぎた後の頭痛や動悸、目眩などの症状に桂枝去芍薬加蜀漆竜骨牡蛎救逆湯の代わりに本方を用いたところ、症状は速やかに消失しただけでなく、元々の肩の痛みも軽快した例を報告している²⁶⁾。

4. 泌尿器科疾患

夜尿症やインポテンス、男性更年期などに用いられることがある。

竹谷は夜尿症の治療において、虚証で精神的緊張、肉体的疲労から尿意を感じられなくなるような例、又は精神的緊張から頻尿を来すような例で、下腹部の緊張と腹部大動脈の拍動を触れ、物事に驚きやすく、神経症的傾向を示す者を適応証として12例に投与した。その結果6例が有効、1例がやや有効であった。夜尿症の分類では、睡眠が深く且つ尿保持能力が低いものでは1/5例しか効果が見られなかったが、睡眠が浅いか尿保持能力が高いものでは有効性が高かったと報告している²⁷⁾。また和志田は、83例の夜尿症の患児のうち26例に桂枝加竜骨牡蛎湯を投与し、著効5例、有効2例であったと報告している²⁸⁾。

辻野は、末梢循環障害が少なからず関与しているインポテンス症例に対し、シロスタゾール単独と桂枝加竜骨牡蛎湯併用群で治療効果を検討している。その結果、20例中13例(65%)で臨床効果が見られ、10例では陰茎血流速度の改善も認められた。また、効果の見られなかった7例中3例でも血流速度が改善していたと報告している²⁹⁾。この他、抗うつ剤の副作用による勃起障害に対して有効であったとの報告もある³⁰⁾。

5. 皮膚科疾患

大塚は、火傷の際に桂枝去芍薬加蜀漆竜骨牡蛎救逆湯の代わりに本方を用いた経験を報告している³¹⁾。

笹岡らは、放射線皮膚障害に対する桂枝加竜骨牡蛎湯の皮膚病変予防効果について検討している。その結果9例中本方を内服した3例では皮膚障害はGrade 0~2が各1例であったのに対し、非内服群ではGrade 2が2例、潰瘍、皮膚剥離を伴うGrade 3が4例であった³²⁾。林は脱毛症患者30例を対象に、治療効果を検討している。その結果、全体の改善率は33%であった³³⁾。

また宮崎は、円形脱毛症に眼瞼痙攣を合併した2例に桂枝加竜骨牡蛎湯を中心に加療し軽快したと述べている³⁴⁾。

6. その他

木村は月経不順に対し気剤を中心に加療した報告の中で、本方が有効であった2例を紹介している³⁵⁾。また、寺師は、自著の中で不妊症に本方を使用した症例を紹介している³⁶⁾。

大友は、VDT症候群で頭痛や目の痛みを訴えた3例に対し本方を投与し、軽快したと報告している³⁷⁾。また、恩田は気の異常による痛みと考えられた原因不明の背部痛に著効を示した1例を報告している³⁸⁾。関矢は神経過敏が関与した頭痛の男性例を報告している³⁹⁾。

【参考文献】

- 1) 大塚敬節: 漢方診療30年, 創元社: 106, 1959
- 2) 山田光胤: 複合腹証に於ける腹部動悸, 漢方の臨床, 39(2): 250-257, 1992
- 3) 松浦達雄 ほか: 心身症に対する桂枝加竜骨牡蛎湯, 和漢医薬学会誌, 5(3): 502-503, 1998
- 4) 筒井末春 ほか: 自律神経失調症に対する桂枝加竜骨牡蛎湯一苓桂朮甘湯の効果, 医学と薬学, 7(3): 773-783, 1982
- 5) 田北雅夫 ほか: 不安神経症に対する漢方療法の効果, 日本東洋心身医学研究会誌, 7(1): 1-4, 1992
- 6) 川田信昭 ほか: 漢方療法が奏効した恐怖体験をもつ気逆疾患8例, 日本東洋心身医学研究会誌, 11(1/2): 72-78, 1996
- 7) 後藤哲也: 神経症における漢方の有用性, 第18回臨床東洋医学研究会講演記録集: 29-31, 2002
- 8) 田原英一 ほか: 高齢者の性的逸脱行動に桂枝加竜骨牡蛎湯が有効であった2例, 日東医誌, 54(5): 957-961, 2003
- 9) 松橋俊夫: 桂枝加竜骨牡蛎湯が著効を示した女子単極性うつ病, 新薬と臨床, 38(1): 91-94, 1989
- 10) 山岡傳一郎 ほか: 『単身赴任寡婦症候群』の一例, 東洋医学, 21(3): 47-52, 1993
- 11) 佐野敬夫: 妊娠・産褥期における心身医学と漢方, 産婦人科漢方研究の歩み, 22: 12-16, 2005
- 12) 前田修司: 桂枝加竜骨牡蛎湯の2例, 漢方の臨床, 50(9): 1239-1243, 2003
- 13) 恩田芳和: 舌痛症に対する漢方治療の1著効例, 痛みと漢方, 12: 25-27, 2002
- 14) 藤平健: 精神・神経科領域で使われる漢方②, 東洋医学, 21(3): 33-37, 1993
- 15) 窪田三樹男: 桂枝加竜骨牡蛎湯と摂食障害, 日本東洋心身医学研究, 18(1/2): 86-89, 2003
- 16) 松橋俊夫: 難治性不潔恐怖症に奏効した桂枝加竜骨牡蛎湯, 現代東洋医学(臨増), 12(1): 329-333, 1991
- 17) 吉原宣方: 男性の夜間譫妄に桂枝加竜骨牡蛎湯が著効した1例, 漢方診療, 8(4): 46-47, 1989
- 18) 川越いづみ ほか: 心因性疼痛に桂枝加竜骨牡蛎湯が著効した1例, 伝統医学, 12(3): 148, 2009
- 19) 関矢信康 ほか: 不眠の一例, 漢方の臨床, 56(2): 261-263, 2009
- 20) 小坂浩隆 ほか: 桂枝加竜骨牡蛎湯が奏効したレム睡眠行動異常症の1例, 漢方と診療, 4(1): 38, 2013
- 21) 峯尚志: 桂枝加竜骨牡蛎湯の運用において, Phil漢方, 27: 13-14, 2009
- 22) 西山英雄: 「鬼交」「夢交」の診療例, 漢方の臨床, 4(4): 201-205, 1957
- 23) 広瀬滋之: 夜泣き, 小児内科, 17(11): 1727-1730, 1985
- 24) 大原由久: アレルギー性鼻炎の副作用による悪夢に桂枝加竜骨牡蛎湯が有効だった1例, 漢方と診療, 4(2): 32, 2013
- 25) 松本大樹 ほか: 更年期女性の動悸・冷えに対し桂枝加竜骨牡蛎湯が奏効した1症例, 日東医誌, 63(5): 325-329, 2012
- 26) 中村謙介: 灸後の動悸に桂枝加竜骨牡蛎湯, 漢方の臨床, 30(11): 704-705, 1983
- 27) 竹谷徳雄: 夜尿症の発症機序からみた漢方治療, 日東医誌, 39(3): 185-190, 1989
- 28) 和志田裕人: 夜尿症に対する漢方療法, 小児内科, 17(9): 1411-1414, 1985
- 29) 辻野孝 ほか: インポテンス症例に対する経口剤の使用経験ー桂枝加竜骨牡蛎湯と末梢循環改善剤併用について, 第11回泌尿器科漢方研究会講演集, 1: 32-36, 1994
- 30) 板井貴宏 ほか: 抗うつ薬服用による勃起障害に桂枝加竜骨牡蛎湯が有効であった1例, 漢方医学, 28(4): 179, 2004
- 31) 大塚敬節: 金匱要略講話, 創元社: 409-411, 1979
- 32) 笹岡彰一 ほか: 放射線皮膚障害に対する桂枝加竜骨牡蛎湯の使用経験, 日東医誌, 50(3): 451-454, 1999
- 33) 林美保: 脱毛症ー脱毛症グループにおける桂枝加竜骨牡蛎湯の臨床効果, 皮膚科における漢方治療の現況, (3): 124-134, 1992
- 34) 宮崎瑞明: 円形脱毛症に眼瞼痙攣が併存する二症例の漢方治療, 漢方の臨床, 41(10): 1311-1316, 1994
- 35) 木村容子 ほか: 月経痛、月経周期異常に対する気剤による治療の試み, 日東医誌, 57(4): 453-458, 2006
- 36) 寺師睦宏: 不妊を治す漢方, 主婦の友社: 160-167, 1983
- 37) 大友節: VDT症候群における桂枝加竜骨牡蛎湯の治療例(第1報), 漢方診療, 7(6): 56-57, 1988
- 38) 恩田芳和: 背部痛に対する桂枝加竜骨牡蛎湯の著効例, 痛みと漢方, 9: 27-29, 1999
- 39) 関矢信康 ほか: 漢方治療が奏効した夫婦例, 漢方の臨床, 55(6): 863-866, 2008

疥癬こぼれ話

国立感染症研究所 ハンセン病研究センター（東京都）
センター長 石井 則久

● はじめに

東洋医学で皮膚と五臓六腑、皮膚と全身状態の相関性を重視していることを知り、西暦610年ごろ（隋の時代）の中国の医学書『諸病源候論』を紐解いてみた。ちなみにこの医学書には多くの疾患の病因と症候が記述されており、皮膚所見や皮膚病についての記載も数多く残っている。

「疥癬」は「疥」と記載されている。「疥」は皮膚症状によって、大疥、馬疥、水疥、乾疥、湿疥の5つに分けられる。これらの症状は順に、膿疱、結節、水疱、痒みが目立つが皮疹なし、丘疹、である。いずれの疥にも針で摘出しづらいほど小さな生物が住んでいる。すなわち小さな生物が原因の皮膚病であることがわかる。

一方、1870年ごろ、アメリカ人宣教師が英語の教科書の一部を口訳し、それを林 湘東が中国語に筆述した『皮膚新編』を上梓した。これを中嶋 弘氏（横浜市立大学 名誉教授）が日本語訳したものが手元にある。そこでは疥癬を「湿癩」としてあり、顕微鏡で観察した生物が図示（図1）されている。1000年の間になぜ「癩」という漢字があてられたのか不明である。なおハンセン病は「麻瘋」あるいは「笠罽」などと記載されている。おそらく「癩」と「疥」は近い関係にあるのではないだろうか。



図1 ヒゼンダニ

嘉納 述 ほか：皮膚新編。清水 卯三郎：57, 1875（国立国会図書館蔵）

● 疥癬とハンセン病は貧困の病

疥癬とハンセン病との関係をここで触れたい。明代の『瘡瘍經驗全書』には贅癩の自筆による皮膚症状の図があり、これが疥癬を思わせるもので、疥癬と「大麻風毒＝ハンセン病」の合併を思わせる。また1506年ごろの『癰瘍機要』には、ハンセン病が悪化すると疥癬様の皮疹が生じるとの記載がある。興味深いことに、ハンセン病の病原菌であるらい菌（*Mycobacterium leprae*）を発見したハンセン博士（G.H.A.Hansen）の義父、D.C.Danielssenの書『ハンセン病アトラス（Atlas de la Lèpre）』（1847年）には、疥癬を合併したハンセン病患者の手のイラストが載っている。中国やノルウェー、も

ちろん他の国も同様であるが、疥癬とハンセン病の合併は、「貧困」という共通点があるのであろう。狭いところで衛生的にも栄養的にも不十分な生活をしていると、感染性の弱い菌も、また雑魚癩病であるヒゼンダニも容易に家族や同居人にうつした（伝染、感染）のであろう（図2）。



図2 疥癬を合併するハンセン病患者の手

後日談だが、『ハンセン病アトラス』の図は角質増殖を伴った疥癬症例であったため「ノルウェー疥癬」とヘブラ（F. Hebra）が命名した（1852年）。ノルウェー疥癬（角化型疥癬、痂皮型疥癬、蛎殻様疥癬ともいわれる）は重症型で、数100万匹のヒゼンダニが皮膚表面の厚い角質内で生活しており、治療に困難をきたすとともに、他の人へ容易に感染させ大流行をきたす。

疥癬の治療については、1500年代の明時代の『本草綱目』に大風子油（外用、内服）の記載がある。「いいぎり」という木の種子を搾って得た脂肪油であり、これがハンセン病にも処方された経緯がある。江戸時代ごろから使用されていたようである。明治時代、日本でも堺（大阪）の油商、岡村平兵衛が精製した良質の大風子油がハンセン病治療に広く使用されたが、1950年代にはスルホン剤によって大風子油時代は終了した。日本で大風子油が疥癬治療に使用された記載は見当たらない。

ご存知のように草津温泉（群馬県）は恋の病以外の万病に効き、特に皮膚病（疥癬、梅毒、ハンセン病など）には特効するといわれていた。先に述べたが、疥癬とハンセン病は貧困の病であり、合併することは日本でも多く、草津温泉に浸かるとある程度改善するので我先にと草津で湯治をしたのである。ハンセン病は第二次世界大戦後有効な抗生物質によって治る病気になった。一方、疥癬はイオウ剤のみが保険適用の外用薬で、皮膚科医は四苦八苦している。近々有効な外用ローションが上市されるとのことで、大いに期待したい。

進行期神経膠芽腫に対する 柴苓湯の臨床効果

筑波大学附属病院 水戸地域医療教育センター 准教授
茨城県厚生連総合病院 水戸協同病院 脳神経外科
筑波大学 医学医療系 脳神経外科 (茨城県) 柴田 靖

進行期神経膠芽腫症例に対する柴苓湯の臨床効果を検討した。進行期神経膠芽腫8例 (うち7例が開頭脳腫瘍摘出術後に術後放射線療法を実施) にテモゾロミド+インターフェロン β の免疫化学療法と柴苓湯の併用治療を行い、画像診断にて腫瘍サイズを検討した。2例が生存投与中で6例が死亡し、腫瘍の増大による死亡は2例であった。柴苓湯を半年以上の内服できた症例に生存期間の延長がみられ、4ヵ月以下の症例では生存期間の延長はみられなかった。この結果から、柴苓湯は進行期神経膠芽腫に有用と思われる。

Keywords 柴苓湯、悪性脳腫瘍、神経膠芽腫、脳浮腫

緒言

頭蓋内に発生する脳腫瘍には脳実質から発生するもの、実質外から発生するもの、転移性の3種類がある。脳は主にニューロンとグリア細胞からなり、グリア細胞が悪性腫瘍となったものがグリオーマ (神経膠腫) である。

神経膠芽腫 (グリオブラストーマ) は脳実質から発生する脳腫瘍の中でもっとも多く、もっとも悪性で予後不良である。神経膠芽腫は浸潤性であり、正常脳に浸潤すると腫瘍と正常脳の境界が不明瞭となる。脳は部位ごとに機能があり、運動中枢を切除すれば片麻痺、言語中枢を切除すれば失語となる。これらの中枢から離れた神経膠芽腫に対して腫瘍周囲の正常脳を含めて拡大摘出しても、残存脳から必ず再発する。神経膠芽腫の浸潤はCTやMRIなどの画像ではとらえられず、発見された時点ですでに正常脳に広く浸潤していることが病理学的検討にて明らかにされている。手術後は放射線治療、抗がん剤による化学療法が標準治療である。しかし、これらの治療を行っても神経膠芽腫の予後は不良で、平均1年程度である。

神経膠芽腫の周囲には脳浮腫が発生する。これは腫瘍の浸潤と腫瘍そのものの血液脳関門の破たんによる。濃グリセリン・果糖注射液、D-マンニトールなどは浸透圧利尿薬であり、脳浮腫を一時的に減らすことができるが、作用時間は極めて短く、1日3回から4回の点滴静注が必要となる。ステロイドは血液脳関門の修復に有用であり、脳浮腫を減少させるが、神経膠芽腫に対する抗腫瘍効果はない。したがって、進行期神経膠芽腫ではステロイド

や濃グリセリン・果糖注射液などが長期に必要なことが多い。

濃グリセリン・果糖注射液の副作用としてはナトリウムが多く含まれているため高ナトリウム血症を起こしやすく、浸透圧利尿薬であるため腎機能障害や血液浸透圧が上昇している症例では効果がない。ステロイドは長期の大量投与を行うと、耐糖能障害、易感染性、肥満などの合併症リスクが高くなる。したがって、濃グリセリン・果糖注射液もステロイドも長期継続は問題が多い。

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり、ステロイド様作用と利水作用を有する、市販されている医療用漢方薬である。柴苓湯や五苓散の硬膜下血腫などへの応用の報告は多くあるが、悪性脳腫瘍に対する応用の報告はほとんどない。そこでわれわれは進行期神経膠芽腫症例に柴苓湯を投与し、その臨床効果を検討した。

代表症例

症例は74歳の男性。201X年5月より記憶力障害、右片麻痺にて発症。6月に近医受診し、頭部MRIにて左前頭葉脳腫瘍と診断した。7月に開頭脳腫瘍摘出術を行い、神経膠芽腫と診断した。8月よりプロトン放射線治療 (96.6Gy) とテモゾロミドの併用治療を行った。その後、テモゾロミド+インターフェロン β の免疫化学療法を外来で継続した。

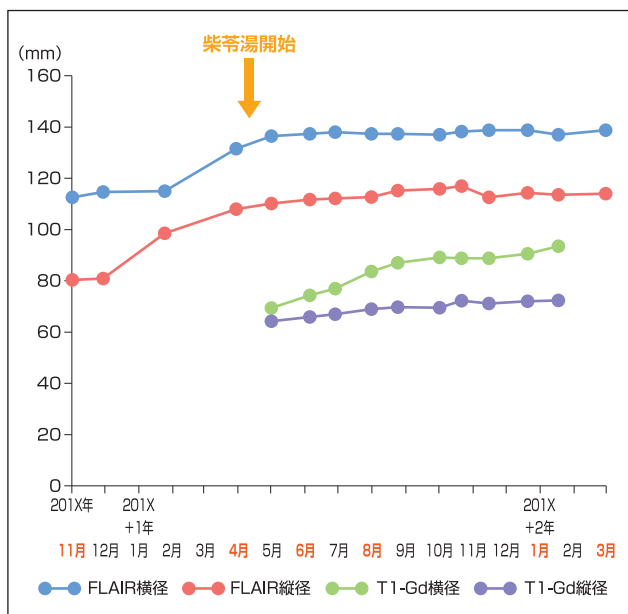
翌年より意識障害が進行し、経口摂取不能となり、経管栄養に移行した。四肢麻痺が進行したため入院して濃

グリセリン・果糖注射液を開始したが、症状の改善はなかった。その後、濃グリセリン・果糖注射液は中止し、経管から柴苓湯の投与を開始したが、症状の変化はなかった。経管栄養のまま自宅へ退院し、免疫化学療法のたびに入退院を繰り返した。

翌年に嘔吐、誤嚥があり、胃瘻を増設した。その後、消化管出血、胸水が出現し、精査にて胸腹部の多発腫瘍と診断したが、それ以上の精査治療適応はなく、保存的に加療した。発症から2年で消化管出血にて死亡した。

頭部MRIにおける腫瘍のサイズを図1, 2に示す。FLAIR像における腫瘍と脳浮腫のサイズは、柴苓湯開始後はあまり変化がみられなかった。一方、造影される腫瘍サイズは柴苓湯開始後も徐々に増大を示した。この症例の初期は腎機能がやや不良であり、造影MRIは初期にはあまり撮像しなかった。

図1 MRIにおける腫瘍サイズ



対 象

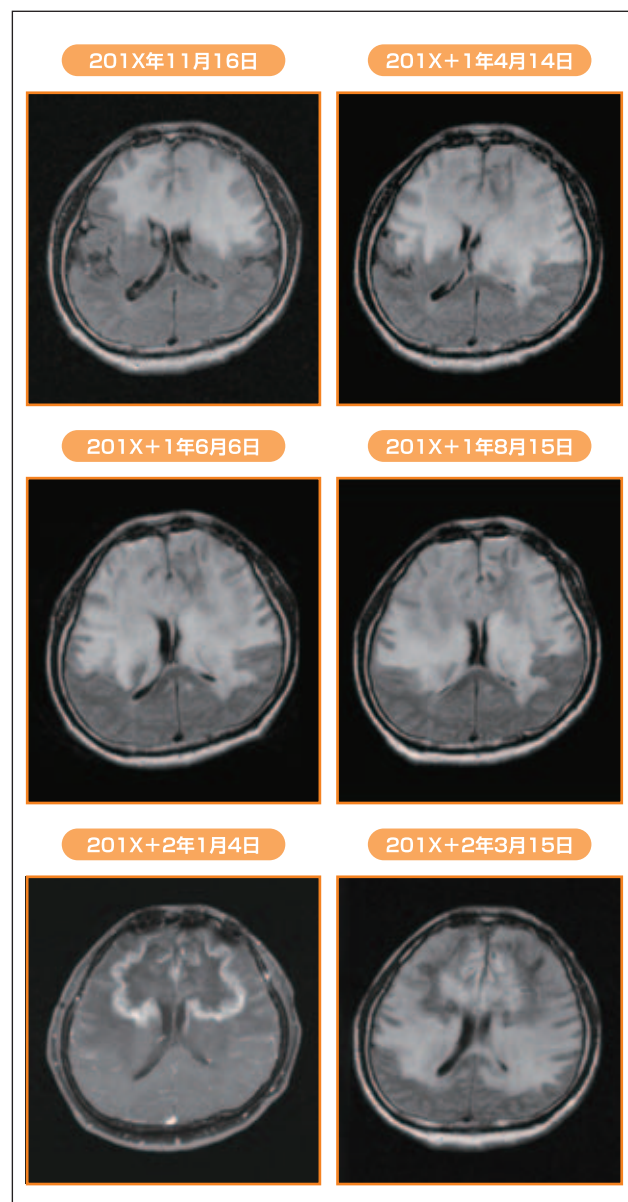
これまで、進行期神経膠芽腫と診断した8例の年齢は38歳から86歳。男性4例、女性4例。このうち7例は手術にて組織診断を得ているが、残りの1例は高齢のため手術を希望せず、組織診断は得ていない。手術を施行した7例では術後放射線治療を行い、そのうち5例は再手術、追加放

射線治療を行っている。全例にテモゾロミド+インターフェロン β の免疫化学療法を可能な限り行った。

方 法

柴苓湯は、本院入院後に他に有効な治療法がない進行期より開始した。投与量は通常の漢方薬の投与量で2.7g1日3回の食間投与である。経口摂取が不可能な場合は、経鼻胃管より投与した。画像所見、投与後の経過を検討した。

図2 各時期のMRI



結 果

2例は生存投与中で、死亡した6例の柴苓湯の投与期間は1～12ヵ月、平均4.8ヵ月、中央値3ヵ月であった。消化管出血のため1例で中止したが、5例が死亡直前まで投与した。柴苓湯の投与に伴う合併症は間質性肺炎、劇症肝炎、低カリウム血症などが報告されているが、今回はみられていない。死亡原因は1例が他の悪性腫瘍、消化管出血、1例が高血糖性昏睡、1例は肺炎である。3例は中枢神経死であるが、1例はMRI画像にて腫瘍の増大はみられず、脳腫瘍の増大による死亡は2例のみであった。濃グリセリン・果糖注射液を投与していた4例は柴苓湯投与により中止できた。ステロイドは4例に投与しており、2例で中止した。柴苓湯のみの効果による腫瘍の縮小は認めなかった。発症から死亡までの期間は4～35ヵ月、平均19.7ヵ月、中央値22ヵ月であり、柴苓湯投与開始から死亡までの期間は1例で13ヵ月、1例で8ヵ月、他は4ヵ月以下であった。死亡例の柴苓湯投与開始時の全身状態を示すKarnofsky performance status (KPS)は50以下で、予後の指標となるRadiation therapy oncology group recursive partitioning analysis (RTOG RPA)はStage VIである。Stage VIの予後は5ヵ月であり、柴苓湯による生存期間延長は2例に認められた。柴苓湯の内服が4ヵ月以下の症例では生存期間の延長はみられず、半年以上内服できた症例で生存期間が延長した。

考 察

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり、小柴胡湯の証(軽度の虚証)と五苓散の証(むくみ、尿量減少、頭痛、嘔吐など)の両方に効果が期待でき、ステロイド様作用と利尿作用を有する。ステロイド様作用は副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(Corticotropin releasing hormone : CRH)による副腎皮質刺激ホルモン(Adrenocorticotrophic hormone : ACTH)の分泌を上昇させ、コルチゾールを分泌させる^{1,2)}。内因性のステロイドを誘導し、抗脳浮腫、抗炎症作用を示す。外部から投与するステロイドとの比較研究の報告がないため定量的には明らかでないが、柴苓湯は低用量ステロイドと同様の効果が期待でき、内因性コ

ルチゾールの誘導により長期投与しても、一般のステロイドのような副作用は少ないと考えられる。柴苓湯、五苓散の利尿作用は細胞膜アクアポリン機能制御により水透過性を調整していると考えられている。浮腫があれば尿量を増加し、脱水があれば尿量を減少させる。水分調整のみで電解質への影響は少ないと報告されている³⁾。柴苓湯と五苓散は慢性硬膜下血腫、脳浮腫、四肢浮腫などへの有用性の報告が散見されるが⁴⁾、悪性脳腫瘍に対する報告はほとんどない。最終的な有用性はランダム比較試験が必要であろう。

しかし、末期の症例では治療目的が延命か生活の質(Quality of life : QOL)か症例ごとに異なる。2013年より分子標的治療薬のペバシズマブがわが国でも保険適応となり、脳浮腫に対して有用性が報告されている。ペバシズマブにより延命効果、QOL改善効果は認められているが限定的であり、副作用もある⁵⁾。臨床現場では有用性がある治療を可能な限り行うことが医療者と家族の希望であり、高価な新薬よりも安価な漢方薬は賢明な選択肢であると考えられる。

結 論

進行期神経膠芽腫例において、通常量の柴苓湯は副作用なく、濃グリセリン・果糖注射液やステロイドの中止が可能である。延命効果、最適な投与量、投与時間等は今後の多数例での検討を要するが、腫瘍の増大による死亡は6例中2例のみであり、有効な治療法のない進行期神経膠芽腫に有用と思われる。

【参考文献】

- 1) Nakano Y, et al.: Saireito (a Chinese herbal drug) -stimulated secretion and synthesis of pituitary ACTH are mediated by hypothalamic corticotropin-releasing factor, *Neurosci Lett*, 160 (1) : 93-95, 1993
- 2) 中野頼子 ほか: 柴苓湯によるヒト視床下部－下垂体－副腎系への影響, *ホルモンと臨床*, 41 (7) : 725-27, 1993
- 3) 松田宗人 ほか: 柴苓湯の利尿作用, *和漢医薬学会誌*, 10 (3) : 204-209, 1993
- 4) 北原正和: 慢性硬膜下血腫に対する柴苓湯の治療効果, *漢方医学*, 34 (1), 54-58, 2010
- 5) Johnson DR, et al.: Glioblastoma survival in the United States improved after Food and Drug Administration approval of bevacizumab: a population-based analysis, *Cancer*, 119 (19) : 3489-3495, 2013

耳鼻咽喉科医が行なう心身症の加療の考え方と問題点 およびうつ傾向を伴う心身症症例への漢方加療 ー加味帰脾湯を中心にー

新潟県厚生農業協同組合連合会岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 部長(新潟県) 田中 久夫

耳鼻咽喉科の心身症医療は、はっきりしたガイドラインがあるわけではなく、個々の医師により薬物療法などの治療範囲や考え方に非常に大きな隔たりがあるため、重要な領域ではあるが曖昧でなかなか議論が進んでいない状況である。今回、その現状や問題点をアンケート調査にて解析・検討したので報告する。

次に、めまい・耳鳴り・咽喉頭異常感症は、耳鼻咽喉科領域において心身症傾向の患者が多い代表的な疾患である。このような身体症状を訴えて受診する症例でも精神・心理的な影響を受けていることが多く、精神面に対するケアも同時に行う必要がある。今回、心因性要素により悪化する耳鼻咽喉科症状を訴える患者に対し、加味帰脾湯と加味逍遙散とクロスオーバー比較試験を実施したところ、SRQ-Dが16点以上のうつ傾向の患者に対して加味帰脾湯に効果が認められた。一方、うつ傾向のない症例では加味逍遙散の方が評価は高かった。

加味帰脾湯は添付文書の効能効果や患者が薬局でもらう薬剤情報提供書に「うつ」の記載がないため、抗うつ剤の投与をためらう医師でも、患者に対してうつと説明する必要がなく処方しやすい薬剤である。

Keywords 心身症、うつの記載、耳鼻咽喉科、うつ傾向、加味逍遙散、加味帰脾湯

はじめに

耳鼻咽喉科領域は、心身症症例が多く、特にめまい・耳鳴り・咽喉頭異常感症などでその比率が高い。医師1人あたりでは一般内科より多いのではないかと考える。しかし、耳鼻咽喉科医の中でも、精神・心理面における加療の範囲は個々の医師間により異なり、明確な基準や治療ガイドラインがない。特に長岡市(新潟県)のような地方都市では、精神科医は精神病院での医療が中心となり、心身症に興味をもつ医師は少なく、心療内科を専門に行なっている医師も少ないと考えられ、一般病院における心身症に対するケアは一般医が行わなければならない状況となっている。

そのような中、抑うつ症状に対して使われる加味帰脾湯は、添付文書の効能・効果や薬局で患者が受け取る薬剤情報提供書(薬情)に「うつ」と記載がない。そのため、実際は抗うつ作用のある薬剤を使用したいが、抗うつ剤を使用するのに抵抗のある医師には使いやすい薬剤であるといえる。

そこで今回、心因性要素により増悪していると考えられる耳鼻咽喉科症状に対して、心理テスト(SRQ-D)を用い、うつ傾向の有無による加味帰脾湯の有用性を加味逍遙散とクロスオーバー比較試験により検討したので、報告する。

対象と方法

まず、心身症治療の薬剤適応範囲をどのように考えているか耳鼻咽喉科医50名にアンケート調査を実施した。適応範囲は①心身症が原則的に器質的な疾患を否定し、精神的な治療は行なわず、できるだけかわりを持たない。②不安に対してある程度対応するが、ベンゾジアゼピン(以下、BZD)の投与に留めSSRIなどの抗うつ剤は使用しない。③不安に対してSSRIなどの抗うつ剤も投与する。④意欲・行動障害まで加療し、ノルアドレナリンやドパミン系の薬剤も使用する、の4段階に大別し回答を得た(図1)。

次に201X年6月から8月にかけて当院耳鼻咽喉科外来を受診し、心因性要素(SRQ-D11点以上)(表1)により耳鼻咽喉科症状(めまい、耳鳴、のどの異常感のいずれか)を増悪させていると考えられる患者30例を対象とした。患者を来院順にA群とB群の2群に割り付け、それぞれ通常の治療に加え、加味帰脾湯と加味逍遙散を4週間ずつ交互に投与

図1 耳鼻咽喉科医：50名へのアンケート

- | | |
|---|-------|
| ① 心身症が原則的に器質的な疾患を否定し、精神的な治療は行なわず、できるだけかわりを持たない。 | ➡ 24% |
| ② 不安に対してある程度対応するが、ベンゾジアゼピンの投与に留めSSRIなどの抗うつ剤には使用しない。 | ➡ 38% |
| ③ 不安に対してSSRIなどの抗うつ剤も投与する。 | ➡ 26% |
| ④ 意欲・行動障害まで加療し、ノルアドレナリンやドパミン系の薬剤も投与する。 | ➡ 12% |

表1 SRQ-D(東邦大式うつ状態自己評価尺度)

質問	いいえ	はい		
		ときどき	しばしば	常に
1 身体がだるく疲れやすいですか	0	1	2	3
2 騒音が気になりますか				
3 最近気が沈んだり気が重くなることがありますか				
4 音楽を聴いて楽しいですか				
5 朝のうち特に無気力ですか				
6 議論に熱中できますか				
7 首すじや肩がこって仕方がないですか				
8 頭痛持ちですか				
9 眠れないで朝早く目ざめることがありますか				
10 事故やけがをしやすいですか				
11 食事がすすまず味がありませんか				
12 テレビを観て楽しいですか				
13 息がつまって胸苦しくなることがありますか				
14 のどの奥に物がつかえている感じがしますか				
15 自分の人生がつまらなく感じますか				
16 仕事の能率が上がらず何をするにも億劫ですか				
17 以前にも現在と似た症状がありましたか				
18 本来は仕事熱心で几帳面ですか				

・10点以下：問題なし
・11～15点：ボーダー
・16点以上：うつ状態の疑い

表2 患者背景

	A群 (加味帰脾湯⇒加味逍遙散)	B群 (加味逍遙散⇒加味帰脾湯)
症例数	15例	15例
女性	10例	11例
男性	5例	4例
年齢	56.7±12.3歳	54.5±13.7歳
病名		
めまい	12例	12例
耳鳴	1例	1例
下咽頭異常感症	2例	2例
SRQ-D	17.4±4.5点	17.5±4.7点

した。なお投与順序は、A群は前半に加味帰脾湯、後半に加味逍遙散を投与し、B群は前半に加味逍遙散、後半に加味帰脾湯を投与した。評価は8週後に前半と後半の効果を比較して、効果上昇、不変、効果減弱の3段階で行った。

結果

心身症治療の薬剤適応範囲について耳鼻咽喉科医50名に行なったアンケート調査の結果は、①心身症が原則的に器質的な疾患を否定し、精神的な治療は行なわず、できるだけかわりを持たない医師は24%、②不安に対してある程度対応するが、BZDの投与に留めSSRIなどの抗うつ剤には使用しない医師は38%、③不安に対してSSRIなどの抗うつ剤も投与する医師は26%、④意欲・行動障害まで加療し、ノルアドレナリンやドパミン系の薬剤も投与する医師は12%となり、医師個人により治療方針にバラつきが見られた。特に②は38%と比較的多く認められ、この中には患者にうつの説明をすることに抵抗を抱く医師も含まれている(図1)。

次に患者背景を表2に示す。

A群(加味帰脾湯⇒加味逍遙散)の全症状に対する効果を示す(図2)。加味逍遙散への変更により、患者全体で6.7%(1/15例)に効果上昇が認められた。またSRQ-D16点以上

図2 加味帰脾湯から加味逍遙散への変更

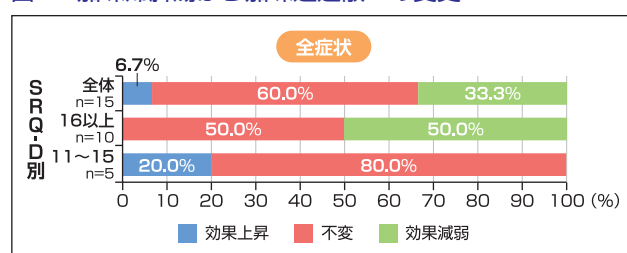


図3 加味逍遙散から加味帰脾湯への変更

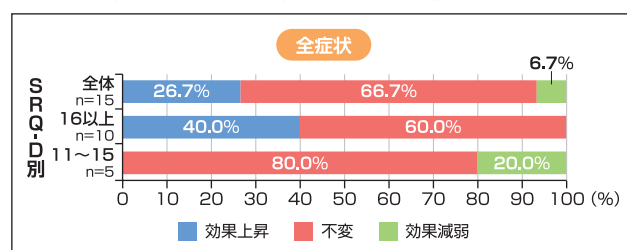


図4 加味帰脾湯から加味逍遙散への変更

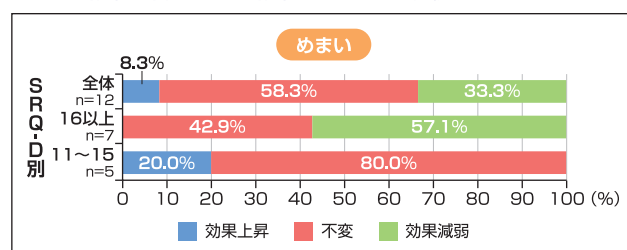
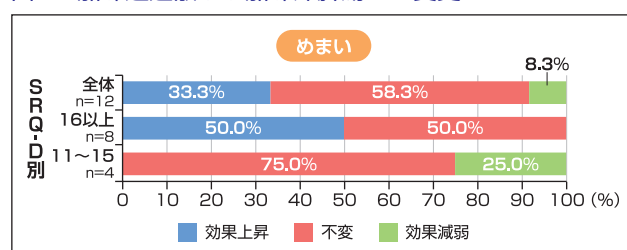


図5 加味逍遙散から加味帰脾湯への変更



の患者では効果上昇した症例はみられず、SRQ-D11～15点の患者では20.0%(1/5例)に効果上昇が認められた。

B群(加味逍遙散⇒加味帰脾湯)の全症状に対する効果を示す(図3)。加味帰脾湯への変更により、患者全体で26.7%(4/15例)に効果上昇が認められた。またSRQ-D16点以上の患者では40.0%(4/10例)で効果上昇が認められたが、SRQ-D11～15点の患者では効果上昇がみられなかった。

めまいに対する効果は、患者全体ではA群で8.3%(1/12例)、B群で33.3%(4/12例)の効果上昇が認められた。SRQ-Dの検討では、16点以上の患者はB群にて50%(4/8例)、11～15点の患者はA群にて20.0%(1/5例)の効果上昇が認められた。(図4、5)

全症状に対する2剤の効果を比較した(図6)。方剤変更により効果に違いが認められたのは患者全体の36.7%(11/30例)であり、不変は63.3%(19/30例)であった。なかでも加味逍遙散の方で高い効果が認められた患者は

6.7% (2/30例)、加味帰脾湯では30.0% (9/30例)であった。SRQ-D16点以上の患者において、加味帰脾湯の方が高い効果が認められたのは45.0% (9/20例)であるが、加味逍遙散では加味帰脾湯より高い効果がみられた患者はいなかった。一方、SRQ-D11~15点の患者において、加味逍遙散の方が高い効果が認められたのは20.0% (2/10例)であるが、加味帰脾湯では加味逍遙散より高い効果がみられた患者はいなかった。

調査期間中、加味逍遙散および加味帰脾湯に起因する副作用は認められなかった。

考 察

長岡市のような地方都市では、心身症に興味をもつ医師や心療内科を専門に行なっている医師は少なく、精神科医は精神病院での医療が中心となっているのが現状である。そのため、一般病院における心身症に対するケアは一般医が行わなければいけない。耳鼻咽喉科も例外ではなく、医師1人あたりの心身症の受診者数では一般内科より多いのではないかと考えられる。耳鼻咽喉科領域における心身症傾向の症例が多い代表的な疾患はめまい・耳鳴り・咽喉頭異常感症などで、このような症例に対して、耳鼻咽喉科医は身体面のケアだけでなく、精神面に対するケアも同時に行う必要がある。

しかしながら、実際は耳鼻咽喉科領域の心身症医療は、明確なガイドラインがあるわけではなく、個々の医師により治療範囲や考え方に非常に大きな隔たりがある。今回実施したアンケート調査でも耳鼻咽喉科医における心身症患者に対する加療範囲を4つのタイプに大別した結果、臨床医による考え方の差が大きい領域であることが示唆され、重要な領域ではあるが曖昧でなかなか議論が進んでいない領域であると推察される。また、そのなかでも②が比較的多く認められたが、②の中には、抗うつ剤を使用するのに抵抗があるが、実際は抗うつ作用のある薬剤を使用したいと考える医師が少なくない。

そこで、今回、うつ傾向を伴う心身症症例(めまい、耳鳴、のどの異常感のいずれか)に対して漢方治療を実施し、加味逍遙散と加味帰脾湯の効果を比較した。SRQ-Dが16点以上のうつ状態の疑いがある症例に対しては加味逍遙散に比べて加味帰脾湯の方が高い効果が認められ、抑うつ傾向には加味逍遙散よりも加味帰脾湯の方が適していることが推察される。加味帰脾湯は、虚証で意欲低下、食欲不振、全身倦怠感の強い者で、悲哀感を伴う場合に有効で¹⁾、抑鬱・無力状態に適応となる²⁾。一方、加味逍遙散は比較的虚証で、抑うつ気分や不安焦燥感の症状を認めるものに有効であり¹⁾、興奮・焦燥感が強いイライラしやすいといった症状

図6 加味逍遙散と加味帰脾湯のクロスオーバー

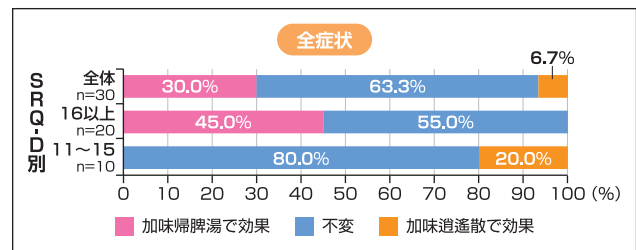


図7 加味帰脾湯の効能・効果

【効能・効果】

虚弱体質で血色の悪い人の次の諸症：貧血、不眠症、精神不安、神経症

図8 加味帰脾湯のくすりのしおり

この薬の作用と効果について

この薬は漢方薬です。体質や症状に合わせて処方されます。
虚弱体質で血色が悪い人などに用いられます。
通常、貧血、不眠症、精神不安、神経症の治療に用いられます。

が強い場合に用いられ²⁾、漢方医学的な「証」からも、抑うつ傾向が強い症例には加味逍遙散より加味帰脾湯の方が適した処方であるといえ、今回はそれを裏付ける結果となった。

また、心身症の患者は各症状の背景に心因性の要素があると思っていないことが多く、SSRIなどの抗うつ剤を処方することで服薬コンプライアンスや治療成績に影響を及ぼす場合がある。加味帰脾湯は抗うつ剤ほどの効果は期待できないが、薬理学的にもノルアドレナリン系やセロトニン系神経の賦活作用があり³⁾、軽うつ病に対する有用性もいくつか報告⁴⁻⁶⁾されている。しかしながら、本剤の効能・効果は「虚弱体質で血色の悪い人の次の諸症：貧血、不眠症、精神不安、神経症」となり、「うつ」の適応がないため、薬剤と共に患者に渡される薬剤情報提供書(薬情)にも「うつ」の表記はなく、またレセプトなどにも「うつ」と記載する必要がない(図7、8)。このようなことから、抗うつ剤の投与に抵抗を感じる医師でも、加味帰脾湯は心身症に対して使用しやすい薬剤といえる。また、BZD系抗不安薬で効果が不十分な場合や抗うつ剤を投与するまでもない軽症例の場合などに対しても試す価値のある薬剤といえる。

【参考文献】

- 幸田のみ子：うつ病・うつ状態に対する漢方薬の有効性，精神科，20 (5)：469-473，2012
- 喜多敏明：精神症状に対する漢方治療—証の心理的側面を捉える—，日本東洋医学雑誌，58 (1)：34-39，2007
- 柳瀬晃子 ほか：マウスにおける加味帰脾湯の抗侵害受容作用，日薬理誌，108：77-83，1996
- 中田輝夫：漢方製剤による軽うつ病の代替治療の可能性，精神科，13 (1)：83-88，2008
- 斎藤文男 ほか：神経症およびうつ病に対する加味帰脾湯の効果，Progress in Medicine，13 (7)：1456-1464，1993
- 中田輝夫：軽うつ病の患者への加味帰脾湯単独投与の経験，漢方と最新治療，3 (4)：387-390，1994

慢性硬膜下血腫の保存的治療に対する五苓散料の有用性について

社会医療法人 西陣健康会 堀川病院 脳神経外科(京都府) 清水 俊樹

高齢者の慢性硬膜下血腫では、入院の環境変化にともなう認知症や不穏症状の進行、転倒事故など、予期せぬリスクをとまうことがある。そのため手術に踏み切ることを躊躇する症例をしばしば経験する。今回、当院外来にて高齢者の慢性硬膜下血腫に対し、五苓散を投与することで血腫、水腫の良好な吸収を認めた症例を経験したので報告する。

Keywords 慢性硬膜下血腫、五苓散、保存的治療、利水作用、補気作用

はじめに

慢性硬膜下血腫、水腫は、頭部打撲や転倒後2週目～2ヵ月の間に発症する、高齢者に多くみられる疾患である。脳組織を包む硬膜の下に出血が生じ、貯留する疾患である。血液や髄液が徐々に脳を圧迫することで、軽い頭痛、ふらつき、物忘れ、手足の麻痺などが生じる。手術中に出血部位を同定することは困難であり、発生機序には諸説がある。

また近年、デイサービスなどの介護保険の通所介護や短期入所生活介護等を利用する方が増えたため、訪問先の施設内での転倒、頭部打撲に対し、施設の介護スタッフ等が心配して当科へ連れてこられるため、頭部CTなどにより慢性硬膜下血腫、水腫が偶然見つかるケースも増加している。

治療は局所麻酔下で外科的に血腫を洗浄する手術がメインとなるが、近年の超高齢化社会においては合併症や家族の承諾が得られないなど、保存的経過観察を希望されることも多い。

薬物治療においては利尿剤^{1, 2)}、ステロイド^{3, 4)}などが有効との報告も見受けられるが、現在のところエビデンスのある内服薬はない。

本稿では、慢性硬膜下血腫に五苓散を保存的治療に使用し、その効果を検討した。

症例報告

症例1 83歳 女性

【主 訴】 頭重感 左半身麻痺 歩行障害

【既往歴】 特になし

【現病歴】 201X年11月、路上にて転倒し頭部を打撲するも、その後、打撲部痛のみのため経過観察されていた。打撲部痛は数日で消失するも、その1週間後より徐々に頭重感が出現し、その後、左に軽い運動麻痺・歩行障害を認めたため、201X+1年1月9日に当院を受診された。

【来院時現症】 意識レベル清明、バイタル異常なし、頭重感(+)。左不全麻痺(左上肢4/5MMT、左下肢4/5MMT)を認めた。

【経 過】 頭部CTにて右慢性硬膜下血腫を認め(図1 A)、正中偏位(midline shift)をとまうため、手術の必要性を説明するも、本人、家族の同意が得られず経過観察を希望された。血腫の増大による急変、左不全麻痺悪化のリスクを十分説明したうえで外来にて経過観察を行った。その間、週に1度の外来受診をされ、通常よりも頻繁に頭部CTを実施した。なお、治療薬として五苓散6.0g/日を処方した。

経過中、頭重感、左半身麻痺は徐々に改善し、頭部CTにて血腫の増大はなく、むしろ経時的に縮小傾向であった。最終的には201X+2年1月17日の頭部CTにて血腫はほぼ完全に吸収され(図1 D)、神経学的所見は改善、頭重感は消失した。

症例2 89歳 女性

【主 訴】 歩行障害、右半身運動麻痺

【既往歴】 特になし

【現病歴】 201X+1年2月2日に自宅で転倒し、頭部を打撲。3月より歩行時のふらつきが出現。その後、歩行障害、右半身麻痺出現したため3月15日に当院を受診される。頭部CTにて左慢性硬膜下血腫を認めた(図2 A)。

【来院時現症】 意識バイタル清明、バイタル異常なし。神

図1 症例1 CT画像経過

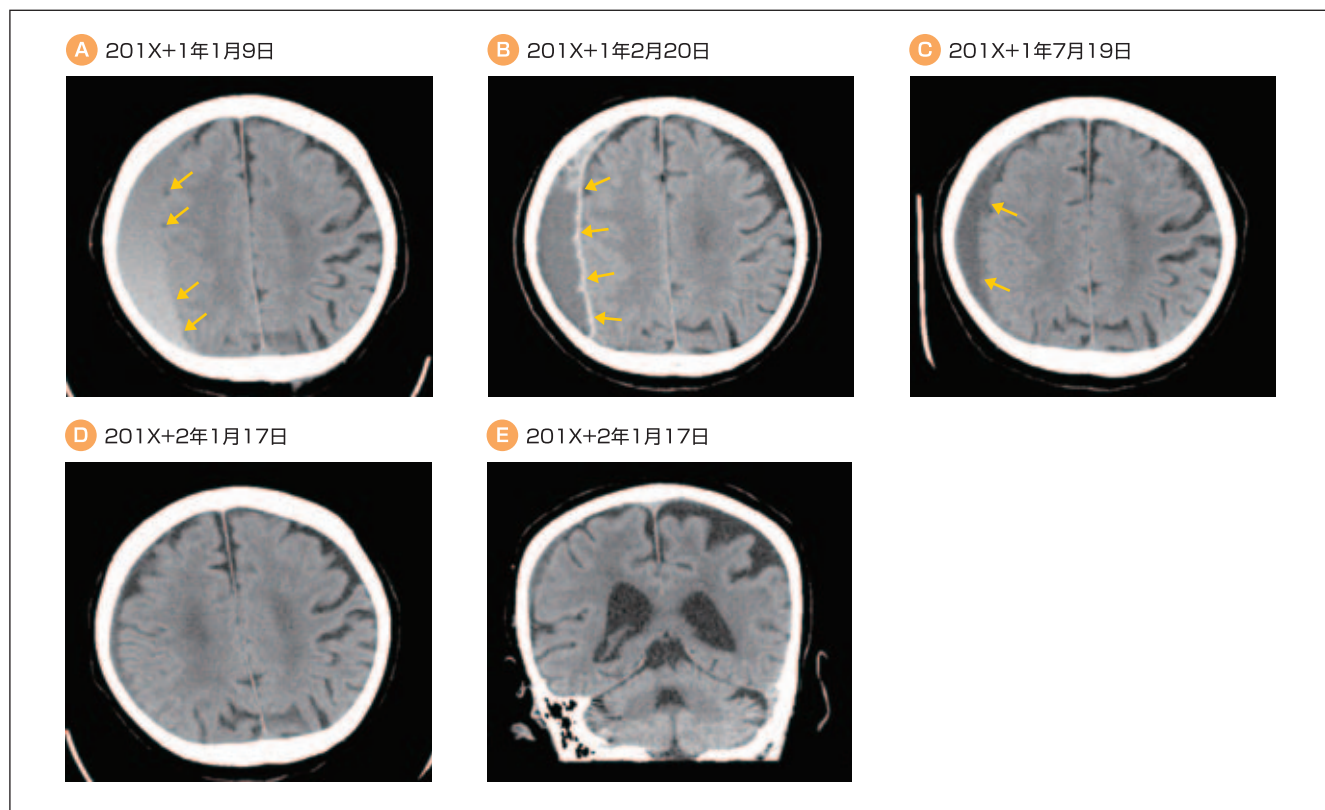


図2 症例2 CT画像経過



経学的に右不全麻痺(右上肢4/5MMT、右下肢4/5MMT)を認めた。

【経過】 麻痺、歩行障害などが出現していることから、本人と家族に手術の必要性を説明するも、高齢であるため保存的治療を希望する。そのためリスクを十分説明したうえでの経過観察と並行し、201X+1年3月15日より五苓

散6g/日を分2で開始した。その後、外来にて麻痺、歩行障害の悪化は認められず、定期的に頭部CTにてフォローを行ったが、右慢性硬膜下血腫は徐々に軽減し、5月31日にはほぼ血腫は吸収された(図2 B)ことが確認できた。それとともに麻痺、歩行障害は改善し、最終的に消失した。

考 察

慢性硬膜下血腫の増大は硬膜からの微小出血の継続で
あると考えられているが、慢性硬膜下血腫の保存的治療と
して、止血剤投与が有効であった報告は少なく、利尿剤や
ステロイドの報告が散見される。しかしながら、高齢者投
与には脱水や感染などの懸念がある⁵⁾。

今回処方した五苓散は白朮、茯苓、沢瀉、猪苓、桂皮の
5つの生薬で構成され、下痢、胃腸炎、暑気あたり、頭痛、
むくみなどに対する適応を持ち、利尿作用を含む生体内の
水分分布を是正する利尿作用を持つ方剤である。

東洋医学の面から慢性硬膜下血腫を考えると、悪い血液
が溜まる瘀血の病態と思われる。これは生理学的機能を
失った血液や凝血といわれている。一方で五苓散が瘀血を
除去するという報告もある⁶⁾。気血水を陰陽二元論で考え
る場合、水は血と一緒に血と表現される。また、白朮、茯
苓は補気作用を有している。血水は気の推动作用によって
生体内を循環しているため、気を補うことによって血を動
かしていると考えられる。この作用は、白朮と茯苓の組み
合わせにより効果が高められる「対薬」であるところがポ
イントである⁷⁾。五苓散が慢性硬膜下血腫に有効であった
報告を多数認めるか^{5, 6, 8, 9)}、これは利尿作用と補気作用
による効果であると考えられる。

また、五苓散はマンニトールのような西洋薬と異なり、
脱水状態では逆に抗利尿に働くが、水分過剰状態では利尿
を示す水分代謝調節作用という特徴を持っている¹⁰⁾。こ
の利尿作用の作用機序は、水チャネル aquaporin (AQP)
の阻害によるといわれている。AQPは細胞膜における水
の透過性を高める働きがあるが、五苓散はこのAQPの働
きを抑制するという報告がある^{11, 12)}。

今回、五苓散を利尿剤と同様の効果を期待して慢性硬膜
下血腫に使用した結果、9例中8例が保存的治療にて治癒
した。保存的治療の自然経過として18例の保存的治療を
試み、7例が手術適応となった報告もあり²⁾、経過観察の
みの自然経過と比べ、五苓散投与は非常に有効であったと
思われる。

今後、さらなる五苓散による慢性硬膜下血腫の保存的治
療についてのエビデンスの蓄積が望まれる。また、もちろ

んではあるが外科的治療群との比較すると、経過観察中の
定期的な頭部CTや神経学的所見の検討も頻繁に行わねば
ならない。

【参考文献】

- 1) 金城利彦 ほか: 慢性硬膜下血腫の非観血的治療, *Neurol Med Chir*, 25 (8): 645-653, 1985
- 2) Suzuki J. et al.: Nonsurgical treatment of chronic subdural hematoma, *J Neurosurg*, 33 (5): 548-553, 1970
- 3) Ambrosetto C: Post-traumatic subdural fematoma. Further observations on nonsurgical treatment. *Arch Neurol* 6 (4): 287-292, 1962
- 4) Glover D, et al.: Physiopathogenesis of subdural hematomas. Part 2: Inhibition of growth of experimental hematomas with dexamethasone, *J Neurosurg* 45 (4): 393-397, 1976
- 5) 宮上光裕 ほか: 慢性硬膜下血腫に対する五苓散の有用性, *脳神経外科*, 37 (8): 765-770, 2009
- 6) 村松正俊 ほか: 超高齢者の慢性硬膜下血腫に対する五苓散料の効果, *脳神経外科*, 33 (10): 965-969, 2005
- 7) 松橋和彦: 補気剤における白朮の重要性 - 対薬の視点を中心に -, *phii漢方*, 43: 26-28, 2013
- 8) 小貫啓二: 五苓散による慢性硬膜下血腫の治療の試み, *漢方医学*, 27 (3): 115-117, 2003
- 9) 関 久友 ほか: 慢性硬膜下血腫に対する五苓散の有用性の検討, *臨床神経学*, 35: 317, 1995
- 10) 友金幹視 ほか: 尿路カテーテルにより採取した尿量への利尿剤の影響と尿中の方剤由来成分の分析, *和漢医薬学会誌*, 5 (3): 530-531, 1998
- 11) 磯濱洋一郎: 利尿剤“五苓散”の作用メカニズム, *漢方医学* 29 (5): 213-215, 2005
- 12) 佐藤周三 ほか: 脳浮腫と脳水分バランスに対するaquaporin 4の役割, *神経進歩*, 50 (2): 183-189, 2006

認知症BPSDの治療

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 スポーツ健康システムマネジメント科学専攻(茨城県) 水上 勝義

認知症の行動・心理症状(BPSD)の治療では、BPSDが発現する背景の検索を行い、介護保険に基づく介護サービスなどの非薬物療法と薬物療法を相補的に行うことが望ましい。薬物療法においては、高齢者は併用薬が多いことから、相互作用や副作用を考慮した処方必須である。安全に配慮した適切な薬物療法は、BPSDの治療に有用といえる。

Keywords 認知症、行動・心理症状(BPSD)、レビー小体型認知症(DLB)、抑肝散、黄連解毒湯

はじめに

認知症の症状は、(1)認知機能障害、(2)行動・心理症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: BPSD)、(3)神経・身体症状の3つに大別される。BPSDは認知症患者のおよそ8割に認められ、患者自身の苦痛はもちろんのこと、介護者の心理的、身体的、経済的負担となり、患者の施設入所の契機となる。BPSDには様々な症状があり、その対応は症状や原因疾患によって異なる。本稿では主に代表的なBPSDの薬物療法について概観する。

BPSDの薬物療法の原則

BPSDの薬物治療の前に、BPSD発症の契機や誘因の検索に努める。たとえば不適切な対応など患者周囲の環境に問題があれば、対応の方法を介護者にアドバイスし、介護保険を介したサービスを導入する。便秘や感染症をはじめとする身体合併症が契機となりBPSDが出現することも少なくない。ときには身体疾患の治療薬によってBPSDが生じることもある。併用薬剤の数が多いと相互作用の問題や副作用のリスクが高まることから、新たな薬物療法を実施する前に薬剤の整理が可能か検討する。

BPSDの薬物療法に際しては、安全への配慮がもっとも大切である。薬剤の副作用としては、抗コリン症状、日中の覚醒度の低下、錐体外路症状などに注意する。レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies: DLB)はとくに副作用が出現しやすい。また合併する身体疾患によっては禁忌となる薬剤があるため、投与前にチェックが必要である。たとえば糖尿病患者にクエチアピンやオランザピンは禁忌である。またセロトニン選択的再取り込み阻害剤(SSRI)のように、チトクロームp450の阻

害作用がある薬剤では併用薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。

興奮、易刺激性、攻撃性治療

従来、抗精神病薬が頻用されてきたが、認知機能や運動機能に対する副作用が問題であった。また認知症患者に非定型抗精神病薬を用いると死亡率が増加すると報告された¹⁾。

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)治療薬のメマンチンは、興奮、易刺激性、攻撃性に対する効果や新たな症状発現の抑制効果が報告されている²⁾。したがって中等度から高度のADのBPSDに対する効果をみるのが可能である。しかし、効果がみられない場合やメマンチンの適応外の患者については、対症治療が必要となる。その際、安全性の観点から、非定型抗精神病薬を使用する前に、漢方薬や抗てんかん薬などの治療薬がしばしば用いられる。

BPSDに対する漢方薬の治療効果についての報告として抑肝散に関するものが多い。抑肝散の効果は、原によって初めて報告された³⁾。彼は易怒性、興奮、不眠、せん妄に特に有効と報告した。その後Iwasakiらは4週間の単盲験試験の結果から、興奮、易刺激性、幻覚などの効果を報告した⁴⁾。われわれも20施設共同のクロスオーバーオープン試験により興奮、易刺激性に対する抑肝散の効果を認めた⁵⁾。効果は1~2週間以内に現れるが、4週間効果がみられなければ、その後新たな効果の発現はほとんどない⁶⁾。抑肝散の主な副作用は、消化器症状と甘草による低カリウム血症である。認知症高齢者に対しては安全面から5g分2からの開始が推奨される。体力の低下が目立つ症例や副作用を認めた場合、抑肝散加陳皮半夏が有効な場合がある。

このほか黄連解毒湯は血管性認知症や脳梗塞後の興奮、うつ、不安に対する効果が報告されている⁷⁾。黄連解毒湯

は体格ががっちりした実証タイプで、かつ赤ら顔の場合、効果が得られやすい。

抗てんかん薬には感情安定作用があり、カルバマゼピンやバルプロ酸のBPSDに対する効果が報告されている。副作用の面から臨床場面ではバルプロ酸が用いられることが多い。海外では多数のオープン試験で有効性が示されているが、二重盲検試験では明らかな効果は認められていない。われわれは110名の外来患者を対象にバルプロ酸のBPSDに対する効果を後方視的に検討し、100～200mgの低用量でも易刺激性、興奮、攻撃性、不眠などの症状にしばしば効果を認めた⁸⁾。

これらの代替治療薬が無効の場合、非定型抗精神病薬が必要になる。これまで海外ではいくつか二重盲検試験が行われ、リスペリドン^{9, 10)}、オランザピン¹¹⁾、クエチアピン¹²⁾の効果が報告されている。非定型抗精神病薬の使用の際は、ごく少量から開始し増量も慎重に行うべきである。いずれの薬剤も錐体外路症状、傾眠などの副作用が出現する。リスペリドンの開始量は0.5mg/日前後で、1mg/日を超えると副作用が発現しやすくなる。オランザピンは1.25～2.5mg/日から開始し5mgを超えると副作用が現れやすくなる。クエチアピンの開始量は12.5～25mg/日であり75～100mg程度を目安とする。われわれは外来認知症患者18例のBPSDに対するペロスピロンの効果を、6週間のオープン試験で検討し、症例によってばらつきはあるものの2～12mgの低用量で暴言、興奮が改善したことを報告した¹³⁾。なお、DLBは、抗精神病薬に対する過敏性を認め、副作用が強く発現する。認知症患者に薬物療法を行う場合は、常にDLBの可能性を念頭に置く必要がある。

幻覚・妄想の治療

幻覚や妄想症状に対しても、少量の非定型抗精神病薬が用いられることがある。ADの物盗られ妄想や被害妄想に対して、リスペリドン(平均1.1mg/日)が有効と報告されている¹⁴⁾。ただし、DLBの幻覚・妄想症状に対しては前述したように注意が必要である。むしろドネペジル¹⁵⁾やリバスチグミン¹⁶⁾などコリンエステラーゼ阻害剤の有効性が報告されている。またドネペジルに無効のDLBの幻覚に対しては、抑肝散の効果が報告されている¹⁷⁾。また釣藤散は血管性認知症を対象とした二重盲検プラセボ対照比較試験の結果、幻覚・妄想、睡眠障害、せん妄に対する効果が認められた¹⁸⁾。

まとめ

BPSDの薬物療法について概説した。今回は非薬物療法

について詳しく触れなかったが、BPSDに対してはまず非薬物的対応を行う。そのうえで薬物療法の必要性を検討する。安全に配慮した適切な薬物療法は認知症の診療に有用といえる。

【参考文献】

- 1) Schneider LS, et al.: Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, J Am Med Assoc: 294 (15): 1934-43, 2005
- 2) Gauthier S, et al.: Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis, Int J Geriatr Psychiatry, 23 (5): 537-545, 2008
- 3) 原敬二郎: 老人患者の情緒障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について. 日東医誌, 35 (1): 49-54, 1984
- 4) Iwasaki K, et al.: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients, J Clin Psychiatry 66 (2): 248-252, 2005
- 5) Mizukami K, et al.: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia, Int J Neuropsychopharmacol, 12 (2): 191-199, 2009
- 6) 水上勝義 ほか: 認知症にみられる周辺症状に対する抑肝散の効果について—17自験例の検討から—, 漢方医学, 33 (3): 419-422, 2009
- 7) 大友英一 ほか: 脳血管障害に対するツムラ黄連解毒湯の臨床的有用性. Ca hopantenateを対照とした封筒法によるWell controlled study, Geriatr Med, 29 (1): 121-151, 1991
- 8) Mizukami K, et al.: Effects of sodium valproate on behavioral disturbances in elderly outpatients with dementia, Geriatr Gerontol Int, 10 (4): 324-326, 2010
- 9) Katz IR, et al.: Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group, J Clin Psychiatry, 60 (2): 107-15, 1999
- 10) De Deyn PP, et al.: A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia, Neurology, 53 (5): 946-55, 1999
- 11) Clark WS, et al.: The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease, J Clin Psychiatry, 62 (1): 34-40, 2001
- 12) Tariot PN et al.: Use of quetiapine in elderly patients, J Clin Psychiatry, 63 Suppl 13: 21-6, 2002
- 13) Sato S, et al.: Efficacy of perospirone in the management of aggressive behavior associated with dementia, Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 30 (4): 679-683, 2006
- 14) Shigenobu K, et al.: Reducing the burden of caring for Alzheimer's disease through the amelioration of "delusions of theft" by drug therapy, Int J Geriatr Psychiatry, 17 (3): 211-217, 2002
- 15) Mori E et al.: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial, Ann Neurol, 72 (1): 41-52, 2012
- 16) McKeith I, et al.: Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study, Lancet, 356 (9247): 2031-2036, 2000
- 17) Iwasaki K, et al.: Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies, J Clin Psychiatry, 66 (12): 1612-1613, 2005
- 18) Terasawa K, et al.: Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study, Phytomedicine, 4 (1): 15-22, 1997

多汗症治療薬（プロパンテリン臭化物）による 口渇に対する白虎加人参湯併用の有用性について

コスモメディカルクリニック（大阪府） 河平 一宏
大阪中央病院 皮膚形成外科（大阪府） 谷口 彰治

多汗症の特徴として社会的な活動範囲が広く、生産性のある年代の罹患率が非常に高いことが挙げられる。患者は精神的な苦痛を受けQOLの低下が問題となる。薬物治療としてプロパンテリン臭化物が投与されることがあるが、口渇、顔面紅潮などの副作用により服薬継続が困難なケースが散見される。白虎加人参湯はのどの渇きやほてりに使用されるが、プロパンテリン臭化物と併用することで副作用を軽減できた症例を経験したので報告する。

Keywords 白虎加人参湯、プロパンテリン臭化物、口渇、多汗症

はじめに

多汗症は全身の発汗が増加する全身性多汗症と、身体の一部のみの発汗量が増加する局所性多汗症に分類される。全身性多汗症には特に原因のない原発性（特発性）全身性多汗症と、他の疾患に合併して起きる続発性全身性多汗症がある。一方、局所性多汗症にも原発性（特発性）と続発性がある。原発性多汗症の特徴として、社会的な活動範囲が広く、生産性のある年代の罹患率が非常に高いことが挙げられる。このことによって患者は精神的な苦痛を受けており、QOLの低下が問題となる¹⁾。

治療法としては塩化アルミニウム外用療法などがあり²⁾、抗コリン剤であるプロパンテリン臭化物も日本皮膚科学会の「原発性局所多汗症診療ガイドライン」でC1に推奨されている¹⁾。

プロパンテリン臭化物は「下記疾患における分泌・運動亢進並びに疼痛 胃・十二指腸潰瘍、胃酸過多症、幽門痙攣、胃炎、腸炎、過敏大腸症（イリタブルコロン）、膵炎、胆道ジスキネジー、夜尿症または遺尿症、多汗症」という効能・効果を持った薬剤である。副作用として口渇が30%ほど認められる。また、発現率は0.1%とほとんどないが、顔面紅潮も報告されている³⁾。このような副作用のために服薬継続が困難となる症例も散見される。

漢方薬の白虎加人参湯は、「のどの渇きとほてりのあるもの」という効能・効果を持っており、ドライマウス⁴⁾、向精神病薬による口渇⁵⁾、顔面のほてり⁶⁾に対する有効性が報告されている。

そこでプロパンテリン臭化物の副作用軽減を目的に白虎加人参湯を併用し、有効性を得ることができた症例を経験したので報告する。

方 法

対象は2013年6月から9月までに当院に受診した多汗症の患者で、クラシエ白虎加人参湯エキス錠とプロパンテリン臭化物を新規に服用し、2回以上再来した患者に対し同意を得て、投与前、再来時、判定時に口渇、のどの渇き、口の中のネバネバ感をVASで評価し、ほてりを「0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度」の4段階で問診をした。

結 果

結果を表1に示す。判定時まで複数回再来院している場合は、その中の最大値を調査中の数値とした。調査できた症例は5例で男性4名、女性1名であった。年齢は30～41歳、 35.4 ± 4.4 (mean $\pm$ SD)、多汗症の罹病期間は症例2が5年3ヵ月、他の4例は2ヵ月、白虎加人参湯の投与期間は調査開始時から最終判定日までで33～89日、 66 ± 21 日 (mean $\pm$ SD)であった。

口渇は調査開始時 34.8 ± 30.9 mm、調査中 41.0 ± 34.9 mm、判定時 39.8 ± 25.1 mmであり、のどの渇きは調査開始時 45.8 ± 22.4 mm、調査中 39.5 ± 26.0 mm、判定時 32.5 ± 29.2 mmであった。ネバネバ感は調査開始時

27.0±22.4mm、調査中38.0±30.2mm、判定時15.3±25.4mmであった(表1)。

考 察

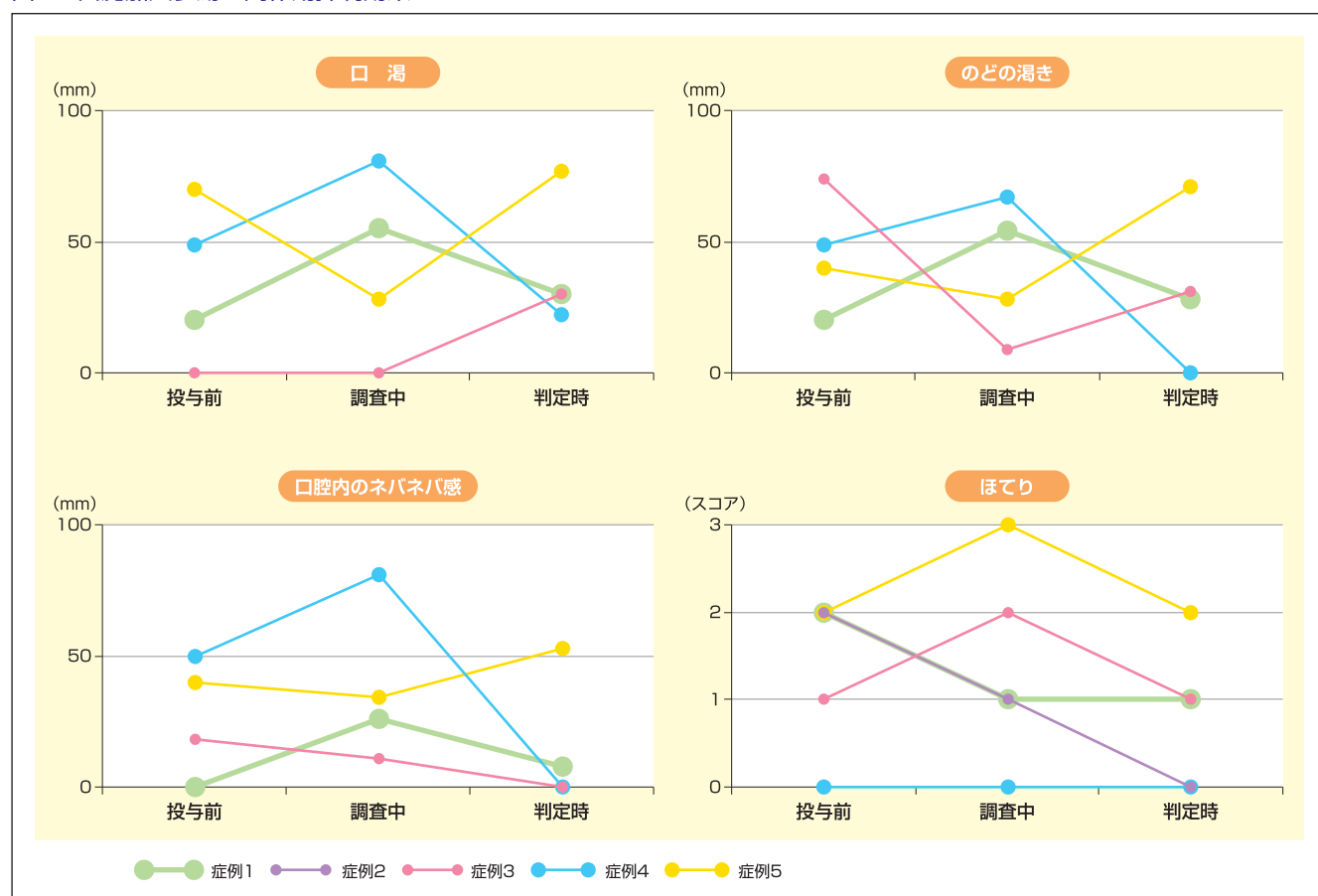
今回、プロパンテリン臭化物の副作用と思われる口渴、のどの渇き、口腔内のネバネバ感、ほてりに対する白虎加

人参湯の抑制効果を調査した。症例1、4でいずれの症状も調査中に悪化したが生判定時には改善する傾向がみられ、ほてりについても症例3、5で同様の傾向がみられた(図1)。これはプロパンテリン臭化物の服薬によって副作用が発現したが、白虎加人参湯を併用していたことにより症状を軽減できたと推察される。また、白虎加人参湯による有害事象もみられなかったことから、併用療法は多汗症

表1 患者背景と結果

症例	性別	年齢	投与期間(日)	VAS (mm)									スコア		
				口渴			のどの渇き			ネバネバ感			ほてり		
				投与前	調査中	判定時	投与前	調査中	判定時	投与前	調査中	判定時	投与前	調査中	判定時
1	男	41	89	20	55	30	20	54	28	0	26	8	2	1	1
2	男	32	73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	0
3	女	36	33	0	0	30	74	9	31	18	11	0	1	2	1
4	男	38	70	49	81	22	49	67	0	50	81	0	0	0	0
5	男	30	64	70	28	77	40	28	71	40	34	53	2	3	2
mean		35.4	66	34.8	41.0	39.8	45.8	39.5	32.5	27.0	38.0	15.3	1.4	1.4	0.8
SD		4.4	21	30.9	34.9	25.1	22.4	26.0	29.2	22.4	30.2	25.4	0.9	1.1	0.8
n		5	5	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5
median		36	70	35	42	30	45	41	30	29	30	4	2	1	1

図1 白虎加人参湯の副作用抑制効果



治療において有用性が高いと考えられた。

白虎加人参湯は五つの生薬から構成されており(図2)、石膏、知母は消炎、解熱に働き止渴する。人参、知母、甘草、粳米は滋潤し体内の水分を保持する⁷⁾。このような作用からのどの渇きやほてりに効果があったと推察される。

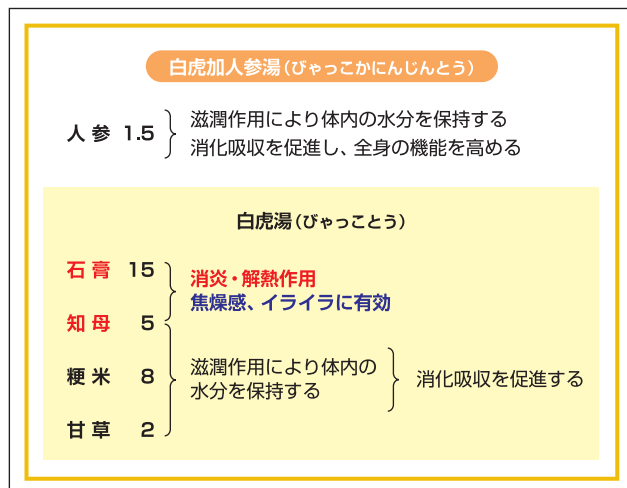
白虎加人参湯については、和木ら⁵⁾、井上ら⁸⁾および矢久保ら⁹⁾が薬剤によって生じる口渴、杉田⁶⁾は顔面のほてりに対する有効性を、渡邊ら¹⁰⁾は反復性耳下腺炎、内藤ら¹¹⁾は慢性血液透析患者の体重増加、堀場ら¹²⁾は更年期男性の不定愁訴、戸谷⁴⁾はシェーグレン症候群などによるドライマウスに有効であったと報告している。

また、今回の調査では白虎加人参湯の錠剤を調査薬剤とした。筆者は漢方薬を継続して服薬するには錠剤という剤型が最適であると考え投与している。期待どおり、患者も脱落することなく服薬継続をしている。また患者の反応から、筆者は白虎加人参湯の有用性について手応えを感じており、今後さらなる症例の集積を検討している。

まとめ

多汗症治療に対してプロバンテリン臭化物と白虎加人参湯の錠剤の併用投与は有用性の高い治療法と考えられる。

図2 白虎加人参湯の生薬構成



【参考文献】

- 1) 田中智子 ほか: 原発性局所多汗症診療ガイドライン, 日皮会誌, 120 (8): 1607-1625, 2010
- 2) 山口 徹 ほか: 総編集: 今日の治療指針2013年版, 汗疱, あせも, わきが, 多汗症: 1068-1069, 2013
- 3) プロ・バンサイン錠15mg: 医薬品インタビューフォーム, 2013年9月改定 (第2版), 2013
- 4) 戸谷収二: ドライマウス患者に対する白虎加人参湯エキス錠による治療効果, 新薬と臨牀, 62 (10): 1884-1888, 2013
- 5) 和木裕一 ほか: 向精神薬で生じる口渴に対するカネボウ白虎加人参湯の使用経験, 新薬と臨牀, 39 (8): 1730-1739, 1990
- 6) 杉田康志: ほてり感に対する白虎加人参湯の使用経験, 新薬と臨牀, 51 (2): 120-123, 2003
- 7) 安井廣迪 監修: 臨床応用漢方処方ガイド, クラシエ薬品株式会社: 39, 2012
- 8) 井上裕之 ほか: 向精神薬で生じる口渴に対する白虎加人参湯の臨床的検討, 新薬と臨牀, 42 (7): 1511-1518, 1993
- 9) 矢久保修嗣 ほか: ジソピラミドにより生じる口渴に対する白虎加人参湯エキス細粒の使用経験, 日東医誌46 (3): 433-438, 1995
- 10) 渡邊昭仁 ほか: 反復性耳下腺炎に対する白虎加人参湯の効果, 耳鼻臨牀, 95 (1): 105-109, 2002
- 11) 内藤真礼生 ほか: 慢性血液透析患者の体重増加に対する白虎加人参湯の効果, 日東医誌, 53 (3): 217-222, 2002
- 12) 堀場裕子 ほか: 更年期男性の不定愁訴に白虎加人参湯が有効であった2例, 日東医誌, 63 (4): 245-250, 2012

補中益気湯が医王湯たる由縁

柳原 茂人 大阪市立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学 (大阪府)

(2014年4月より、鳥取大学医学部 感覚運動医学講座 皮膚病態学)

はじめに/皮膚科漢方

私が大阪市立大学の皮膚科の医局に入ったのは7年前。医学部で習う授業のかたわら東洋医学の勉強もしていた私は、華岡清州のように西洋医学も東洋医学も、そして外科も内科もできるような医師になりたいと思い皮膚科に進むことを決めました。皮膚科に入ってまず驚いたのは、皮膚科特有の漢方の使い方です。

たとえば皮膚科で頻用される処方の一つ、白虎加人参湯はもとは『傷寒論』や『金匱要略』を原典とし「桂枝湯ヲ服シ、大イニ汗出デテ後、大イニ煩渴シテ解サズ。脈洪ニシテ大ナル者ハ白虎加人参湯之ヲ主ル。」(『傷寒論』太陽病上篇)や「太陽ノ中熱ハ、渴是レ也。汗出デテ悪寒シ、身熱シテ渴ス。白虎加人参湯之ヲ主ル。」(『金匱要略』瘧湿喝病篇)¹⁾などのように、太陽病の経過中、脱水傾向に陥った病態に使用する処方であるということは本で勉強して知っていました。皮膚科に進もうと決めていた私には縁のない処方だと思っていました。

入局したての新入りはシュライバーという、先輩先生の診察につく仕事に当てられます。そこで諸先輩方の処方をみて実際の診療を勉強するのですが、アトピー性皮膚炎などの湿疹病変に対してこれらの漢方処方を併用して皮膚の赤みを取っておられる先輩諸先生をみて、皮膚科漢方のおもしろさに志を新たにしたいのを覚えています。石膏含有製剤で皮膚の赤みを取るだけでなく、乾燥性皮膚に人参や知母のような滋陰剤で潤す、あるいは越婢加朮湯にあるように麻黄+石膏の組み合わせで止汗作用を増強させるなど、生薬の組み合わせの妙を使うことにより、本来皮膚疾患を目標として創方されていない処方が皮膚疾患に適用することができると知り、無限の可能性を秘めた皮膚科漢方という分野にふれた感動を今も忘れ得ません。

石井正光先生や小林裕美先生の外来につかせていただく機会もありました。アトピー性皮膚炎の患者さんに補中益気湯を出すことが多いように思いました。人参+黄耆配合のお腹を温め気を補い、疲労や倦怠感に対する方剤をなぜ皮膚疾患の患者に処方するのかを疑問に思い、先生方に質問してみました。アトピー性皮膚炎患者の中には、長い

闘病により気虚に陥っていたり、もともと気虚体質であったり、甘味の取りすぎや飲食の不摂生などで気虚を合併している患者が多く、それが疾患の治癒を遅延する場合があるので補中益気湯を使うのだと教えていただきました。皮膚科医は皮膚だけではなく患者の体質や生活習慣まで考慮して処方を考えていることに、華岡清州の残した言葉「内外合一」が脳裏によぎり感動したことも思い出されます。

また、両先生はかつて京橋(大阪府大阪市)にご開業されていた故山本巖先生の教えを受けたこともあり、山本先生のお言葉を私に教えてくださることもありました。その中に、これからの時代、漢方薬を科学的に検証していくことが大事であると言われたそうです。当科からも漢方薬、特に補中益気湯の研究成果はいくつか発信しております。

補中益気湯(医王湯)について

補中益気湯は金元四大家の一人、李東垣が創方した処方であり、もともとは内傷による熱を取ることを目標に作られ『内外傷辨惑論』や『脾胃論』に記載されている処方であることは知られています。それまでの『和剂局方』の補剤のようにただ補うだけではなく、金元医学特有の気を補いながら清熱をする方意をもち、伝統医学に虚熱の概念が新しくできつつある時代に創られた処方です。山本巖先生の著書を読みますと、補中益気湯を創ったときの李東垣のエピソードが載っています²⁾。李東垣が役人として赴任した街が敵軍に取り囲まれ、食糧不足のうえ労役が重なって弱ったところに過食することによって内傷の熱を発症すると書かれています。アトピー性皮膚炎患者の中には、長年のストレスにより疲弊したり、暴飲暴食して脾胃が弱っている人も多く、また皮膚炎なので体表に熱証を呈していることから、補中益気湯も有効なのはなるほど頷けます。

一方、この処方は「医王湯」の異名を持つことも知られています。田代三喜の渡明により金元医学がわが国へ持ちこまれ、その弟子曲直瀬道三一門へと受け継がれました。真柳先生の論文によれば、曲直瀬正純の門下、大坂の聚楽町で開業した古林見宜(1579-1657)の書に「東垣配剤のうち随一の方にして、即ち脾胃を補う医の中に王道の妙剤な

り、故に先輩、医王湯と名づく。」とあります³⁾。医王湯の異名は古林見宜の先輩の誰かがつけたのでしょうか、それが誰か調べたのですが判明しませんでした。曲直瀬玄朔の門下の長沢道寿(?-1637)は補中益気湯を多用したことが知られており、おそらく長沢道寿などこのころの曲直瀬流医門の兄弟子の中のどなたかが名付けたのだらうと想像しています。

ところで、気になる「医王」という言葉は、日常生活でまれにみられます。石川県に住んでいたことのある私は、金沢市から北にドライブしていたところ、医王山という場所に出かけた記憶があります。それは石川県金沢市と富山県南砺市にまたがる標高約900mの山塊のことをいいます。山岳信仰の霊山として開かれた医王山は、今でも約120種の薬草、たとえば健胃薬のキハダ、去痰薬のトチバニンジン、口内炎に効くキンミズヒキなど、古来より生薬の宝庫であったということがこの地名の由来となったようです⁴⁾。

また、前田藩が治める時代では、戸室石(医王石)という安山岩の一種が採れ、金沢城の石垣や兼六園の石橋などに使用されているとのことでした。

私は学生時代から神社仏閣を巡るのが好きで、休日になるとお寺や神社を巡っていました。各地のお寺の「医王殿」には「医王仏」といわれる薬師瑠璃光如来(薬師如来)がおられます。阿弥陀仏の来世利益を求める信仰に対して、お薬師さんは現世利益を求める信仰のもと拝まれた如来で、菩薩時代に病に苦しむ人々を救う12の大願を立て修行をされたといわれております。607年に用明天皇が病に臥した際、推古天皇、聖徳太子が病氣平癒を発願して建立したのは法隆寺金堂の薬師如来像です。680年に鶴野讃良皇后の病氣平癒を祈願して天武天皇が建立したのが薬師寺であるように、病人を救ってくれるように祈ってこの像が建

てられました。薬師如来像の特長は手に薬壺を持っておられることです。どのような病氣も治すという霊薬が入っており、もう片方の手は「施無畏印」という手のひらを相手方に向けて軽く指を曲げた状態になっています。ちょうどその姿は軟膏壺を持って軟膏を患者に塗布するやさしい皮膚科医の姿を連想させ、私は学生時代からなんとなく皮膚科を志す気持ちになっていたのかもしれません。

医王谷という地名が京都にあるそうです。日本最古の医書、『医心方』を著した丹波康頼の薬草園があったところとされています。このように「医王」は医を主るものにつけられた名であったことがわかります。

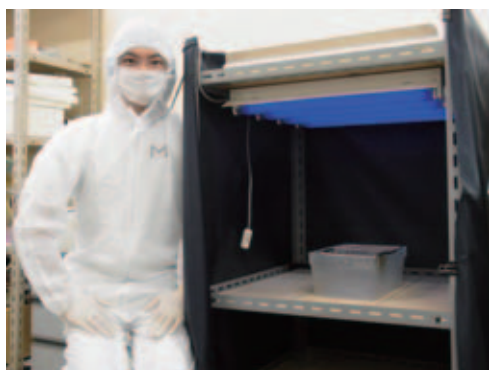
医王の話はさておき、補中益気湯に話を戻しますと、わが国に伝わった補中益気湯は多くの医師に使われ、医案集も残っています。「手足痿弱、攣痛、半身不遂」(上田山沢『切要方義』)、「口中白沫、食に滋味を失す、口に熱湯を好む」(津田玄仙『百方口訣集』)、「諸痔、脱肛の類」(浅田宗伯『勿誤藥室方函口訣』)など、補中益気湯はわが国で開発された口訣によりその適応が拡大していきます。

補中益気湯の皮膚に対する効果

現在、補中益気湯に対する臨床エビデンスが続々と報告されております。皮膚に関するものはまだ少ないですが、当科からは小林らによる二重盲検ランダム化比較試験での気虚を伴うアトピー性皮膚炎に対する補中益気湯の有効性の報告が出ており⁵⁾、皮膚病にも効果があることが証明されました。現代科学的に補中益気湯を検証した実験データも多数あります。その中で田宮らがマウスの実験で、拘束ストレスを与えたマウスの皮膚バリア障害が補中益気湯を投与することにより軽減したという実験結果を報告しました⁶⁾。このように臨床的にも実験レベルでも補中益気湯が皮膚に効くことが証明されつつあります。

大学院に進んだ私は、何らかの方法で補中益気湯の皮膚に対する効果を自分で確かめたいと考え、実験はヘアレスマウスを用いて背中に紫外線を照射することを思いつきました。紫外線照射による活性酸素ストレスモデルマウスです。当てる時間はほんの数秒で、強さはMED(最小紅斑量)以下です。こうすることにより精神的、肉体的ストレスなどの疲労につながるストレスを与えることなく、皮膚だけに負荷をかけることができます。さらに体毛がないので均一に照射が可能であり、しかもセロハンテープで皮膚を採取したり計測器を当てるのが簡便になります。図1のような実験スケジュールを組み立て

自作の紫外線照射装置と筆者



ました。詳細な概要は論文本文をご参照ください⁷⁾。補中益気湯を餌に混ぜて1週間投与し、紫外線を背部に照射します。そして4日後に皮膚を計測しました。皮膚バリア障害が紫外線照射により生じ、経表皮水分損失は増加して、角質層水分含有率は低下しますが、補中益気湯はそれを有意に抑制することが皮膚計測によりわかりました。また紫外線ダメージによりマウス背部からテープストリッピング法により剥がしてきた角層のカタラーゼ活性は低下して、カルボニル化蛋白は増加しますが、補中益気湯はこれを有意に抑制して、マウスの皮膚を守ったことが証明されました。図2に示すのはカルボニル化蛋白染色の蛍光顕微鏡写真です。紫外線照射したマウスから採れた角層は、カルボニル化蛋白が多く、明るく染まり、しかもシート状にまとまって剥がれています。補中益気湯を与えたマウスの角層は、目視であっても顕著にそれを抑制しています。またそれらの結果は、皮膚検体のRT-PCR法の結果から、補中益気湯の抗炎症作用から来ていると類推されました。結果をシェーマにしたものを図3に示します。皮膚紫外線照射に

よる活性酸素ストレスを補中益気湯が有意に抑制したことが明らかになり、医王湯が医王湯と呼ばれる由縁の一つを発見したと思っております。まさにここで「活物窮理」が一つの実を結びました。今後もこのように古来の知恵を科学の側面から検証していきたいと思います。

図2 カルボニル化蛋白の蛍光染色顕微鏡写真

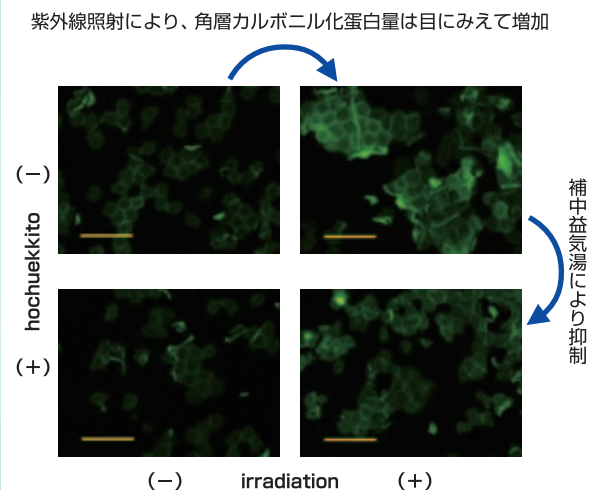


図1 実験スケジュール

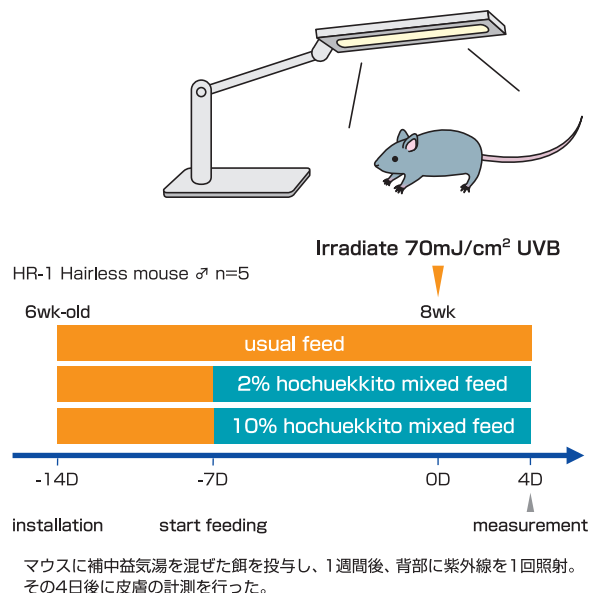
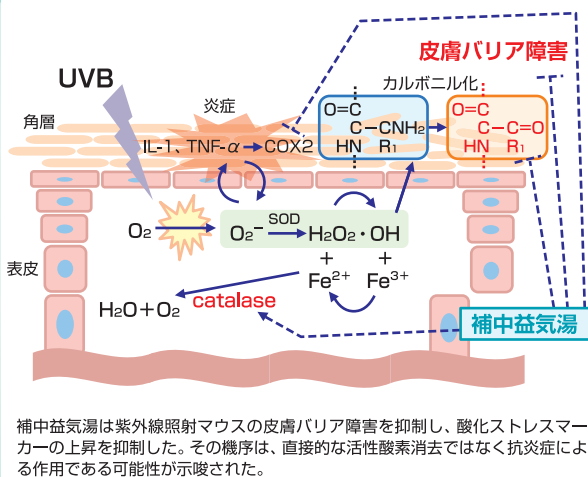
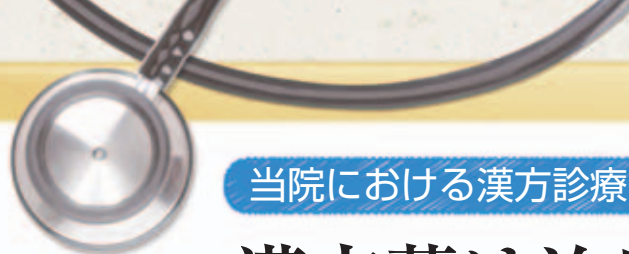


図3 補中益気湯の抗炎症作用にみる皮膚バリア障害抑制機能



【参考文献】

- 1) 高山宏世: 腹證圖解 漢方常用處法解説 新訂27版, 日本漢方振興会漢方三考塾, 2010
- 2) 山本巖: 東医雑録(3) オンデマンド版, 燎原書店: 139-159, 2004
- 3) 真柳誠: 補中益気湯の歴史, 漢方医学, 31(3), 別冊: 42-47, 2007
- 4) 石川化学教育研究会編 科学風土記 pp. 117-118, 裳華房, 1997 東京都
- 5) Kobayashi H, et al.: Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hoshuekkito in the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution) Patients with Atopic Dermatitis: A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study. Evid Based Complement Alternat Med. 2010; 7: 367-373
- 6) 田宮久詩 ほか: 拘束ストレスによる生体反応変化と皮膚バリア機能障害回復に対する補中益気湯の効果, J Traditional Medicine, 24 Sup: 112, 2007
- 7) Yanagihara S et al.: Protective effect of hoshuekkito, a Kampo prescription, against ultraviolet B irradiation-induced skin damage in hairless mice, J Dermatol, 40: 201-6, 2013



当院における漢方診療の実際

漢方薬は治療の幅を広げる ー脳神経外科領域からみた漢方薬の魅力ー

JA茨城県厚生連 茨城西南医療センター病院 院長、脳神経外科部長 亀崎 高夫 先生



1981年 筑波大学 医学専門学群 卒業
1992年 猿島協同病院
1994年 猿島協同病院が茨城西南医療センター病院に改名
2009年 JA茨城県厚生連 茨城西南医療センター病院 院長

近年、西洋医学的な治療が中心の脳神経外科領域において、外科的治療の補助および保存的治療に漢方薬が使われ、その有用性に関する報告が散見される。

「西洋薬だけでは改善しない症例に対し、漢方薬も治療の選択肢の一つであることを多くの先生に知っていただきたい」とおっしゃるJA茨城県厚生連 茨城西南医療センター病院 院長、脳神経外科部長の亀崎高夫先生に、脳神経外科領域における漢方薬の使用例と有用性、そして院長のお立場から、漢方薬への想いと病院の展望についてうかがった。

5県の救急医療を担う中核病院

当院は1946年に茨城県農業協同組合連合会の組合病院として開設されました。現在は茨城県西南地域を拠点に周辺地域の中核病院として救急医療も担っています。

当院が立地する茨城県猿島郡は、埼玉県、群馬県、千葉県、栃木県の県境にあります。とくに埼玉県、茨城県、千葉県は人口10万人あたりの医師数が全国ワースト3であり、医療資源の枯渇が深刻な問題となっています。また、茨城県は小児科専門医が、埼玉県は産婦人科専門医の数が全国で最下位です。したがって小児科医療、周産期医療の供給が不足している当地域における当院の役割は大きいと考えています。

当院の救命救急センターの救急外来(ER)では、1次救急から3次救急の患者さんを受け入れています。ERの受診患者数は年間約28,000名であり、そのうちの約40%が小児救急です。近年は高齢患者さんの救急搬送が増加傾向にあり、それに伴い脳神経外科や整形外科の救急患者数が増えています。

脳神経外科領域の疾患と漢方薬

現在、当院の脳神経外科は脳神経外科専門医3名、後期研修医2名の5名体制です。年間の手術件数は約160件ですが、その内訳を疾患別にみると脳血管障害が約3分の1でもっとも多く、次いで頭部外傷、脳腫瘍、脊髄脊椎疾患

の順になっています。また当院には神経内科および精神科の常勤医がいないため^注、脳神経外科が認知症患者さんの診療を行っています。

脳神経外科領域の疾患は西洋医学的な治療が中心ですが、西洋薬のみでは奏効しない症例に対する漢方薬の処方が増えています。たとえば脳神経外科領域でもっとも多い主訴である頭痛には呉茱萸湯、脳血管障害の周術期には柴苓湯や桂枝茯苓丸、脊椎疾患には桂枝茯苓丸などを処方しています。また、認知症のBPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia:周辺症状)には抑肝散を処方しています(表)。

注：精神科は院内コンサルテーションのみ行い、外来診療は行っていない

表 茨城西南医療センター病院 脳神経外科の主な漢方処方

	疾患・症状	処 方
脳血管障害	脳梗塞に起因する麻痺が生じた患肢の浮腫	柴苓湯
	脳卒中に起因する患肢の感覚性後遺症(冷感、しびれ)	桂枝茯苓丸
	くも膜下出血の周術期の頭痛	呉茱萸湯
頭部外傷	慢性硬膜下血腫	カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム+五苓散
脊髄脊椎疾患	頸椎椎弓形成術後の感覚性後遺症(頸部のこり、しびれ)	桂枝茯苓丸
認知症	BPSD 幻覚、幻視、妄想、徘徊、暴言、暴力、など	抑肝散
その他	こむら返り	芍薬甘草湯



慢性硬膜下血腫に五苓散が著効

疾患によっては西洋薬と漢方薬の相乗効果を期待して、治療初期から両剤を併用するものもあります。当科では慢性硬膜下血腫の非手術治療および穿頭洗浄ドレナージ術後の再発予防を目的とする薬物療法において、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムと五苓散の併用療法を行っており、その治療効果を高く評価しています。

慢性硬膜下血腫は比較的軽微な頭部外傷の後、数週間から数ヶ月かけて徐々に血腫が貯留する疾患です。カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムは毛細血管の血管透過性亢進を抑制し、血管抵抗性を増強することで出血時間を短縮して止血作用を示します。

一方、五苓散は細胞膜の水透過性を調整する水チャンネル(アクアポリン4)の作用を阻害し、脳内において水の血腫腔内への移行速度を遅らせ、血腫の増大を抑制すると考えられています。したがって当科の慢性硬膜下血腫の治療では、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムと五苓散の2剤を必ず併用します。

漢方を学ぶ若い医師の姿に触発されて

私と漢方薬の出会いは、30年ほど前に「しゃっくり」に処方した柿蒂湯です。そして漢方薬を積極的に治療に使用するようになったきっかけは、近年、漢方薬の有用性に関するさまざまな報告を目にする機会が増えたことです。

2001年、文部科学省の医学教育モデル・コア・カリキュラムの改訂により、「薬物治療の基本原則」に「和漢薬を概説できる」の項が到達目標として追加され、これまで西洋医学一辺倒であった日本の医学教育が大きく変化しました。すでに臨床現場では、医学教育で漢方医学を学んだ医師たちが活躍しています。また、ある漢方医学の勉強会に参加したところ、若い医師たちが漢方医学について一層の

深い知識を得ようと熱心に学んでいる姿を見ました。このようなことから、医学教育で漢方医学を学んでいない私たちの世代の医師も、漢方医学について学び、実際に使うことに意義があるのではないかと考えるようになりました。

私は漢方医学の診断の基本である証の見極めなどについては勉強不足なところがあります。しかし、研鑽を積んで漢方薬を使いこなせるようになりたいと思っています。

幸いにも当科では東洋医学会会員の藤田桂史医師(リハビリテーション部専任医師を兼務)が所属しています。私を含む他の4名の医師は、彼に助言を受けながら漢方診療を行っています。漢方医学に造詣の深い医師が身近にいることは非常に心強く、彼から多くを学ぶことでスタッフ全員が漢方薬を使いこなせるようになることが目下の目標です。

診療科を問わず漢方診療を広めたい

現在は脳神経外科や外科、産婦人科の領域での漢方薬の使用が多いですが、当院の将来像を考えたとき、すべての診療科の医師にも漢方薬のすばらしさを体感していただき、日常診療に活かしてほしいと思っています。

各診療科で漢方薬が使用されるためにはエビデンスの集積が不可欠ですが、現状ではまだ十分とはいえません。どのような疾患にどのような漢方薬をどのように使うのか、他の医療機関ではどのような使い方をしているのか、など必要な情報がまだまだ不足していると思います。今後これらの情報が充実すれば、漢方薬がさらに使いやすくなると思います。

また、漢方薬を使いこなすようになるためには、漢方専門医の存在も大きいと思います。日常診療を行う医師への指導ができる漢方専門医を常勤とはいわないまでも、近い将来各診療科に配置したいと思っています。そしていずれは漢方診療の専門外来を開設したいと思っています。

Kracie



twice or three times a day 選べるやさしさ



スティックで、健やかな暮らしへ

クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

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

■各製品の「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。 2009年10月作成