

柴苓湯特集号

産婦人科領域

柴苓湯を併用することにより
妊娠し得た4症例

月経不順や排卵障害に対する
柴苓湯の効果

小児科領域

柴苓湯による感染性胃腸炎の治療

眼科領域

著効例からみた柴苓湯の
長期投与での可能性

処方紹介・臨床のポイント

柴苓湯 (勿誤薬室方函)

耳鼻咽喉科領域

耳鼻科領域における柴苓湯の使用法

耳閉塞症状に対する柴苓湯の
臨床効果

皮膚科領域

痤瘡瘢痕に対する柴苓湯の
臨床的検討

柴苓湯特集号

はじめに 柴苓湯の魅力

産婦人科領域	柴苓湯を併用することにより妊娠し得た4症例	3
	大谷レディスクリニック 森山 俊武	
	月経不順や排卵障害に対する柴苓湯の効果	6
	JA静岡厚生連 静岡厚生病院 産婦人科 中山 毅	
小児科領域	柴苓湯による感染性胃腸炎の治療	8
	暁小児科内科 院長 広田 暉子	
眼科領域	著効例からみた柴苓湯の長期投与での可能性	10
	成田赤十字病院 眼科* 横内 裕敬	
	<small>*本稿執筆当時。現在は千葉大学医学部附属病院眼科に所属です。</small>	
処方紹介・臨床のポイント	柴苓湯 (勿誤薬室方函)	12
	新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪	
耳鼻咽喉科領域	耳鼻科領域における柴苓湯の使用法	14
	金子耳鼻咽喉科クリニック 院長 金子 達	
	耳閉塞症状に対する柴苓湯の臨床効果	18
	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	
皮膚科領域	痤瘡癍痕に対する柴苓湯の臨床的検討	20
	ほう皮フ科クリニック 許 郁江	
	柴苓湯の特徴	23

はじめに
柴苓湯の魅力

「柴胡」が配合される処方を柴胡剤とよびます。代表的な方剤として、小柴胡湯、大柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯、柴胡加竜骨牡蛎湯などの生薬「柴胡」が名称に入った処方、また小柴胡湯の合方である柴朴湯（小柴胡湯合半夏厚朴湯）、柴苓湯（小柴胡湯合五苓散料）も繁用処方です。さらに補中益気湯や加味帰脾湯、加味逍遙散、抑肝散加陳皮半夏なども柴胡を配合する重要な方剤です。

「柴胡」は疏肝解鬱作用を持つ生薬として知られていますが、他薬と配合されることで、非常に多くの薬効を示します。わが国の漢方診療において、柴胡剤は基本的な繁用処方群であるといつてよいでしょう。

その中でも、特に柴苓湯は内因性ステロイド分泌促進による抗炎症作用、線維芽細胞増殖抑制作用、水分代謝調節作用などに基づく幅広い効能を持つ、有用度の極めて高い処方です。

今回は、これまで『phil漢方』に掲載された柴苓湯の臨床レポートを再掲載するとともに、新たな臨床レポートを加えて、柴苓湯の魅力を余すことなく網羅した特集号を発刊することになりました。柴苓湯の良さを再認識していただき、広く臨床応用されるためにご活用いただけましたら幸いです。

phil漢方「柴苓湯特集号」編集部

柴苓湯を併用することにより妊娠し得た4症例

大谷レディースクリニック(兵庫県) 森山 俊武

不妊症は生殖年齢の夫婦の約10%にみられ、そのうち約40%は女性不妊を原因とする。もっとも多いものが排卵因子障害であり、一般的治療としてクロミフェンクエン酸塩やゴナドトロピン製剤などが用いられる。それらを投与することで高い排卵率が得られる一方で、卵巢過剰刺激や子宮内膜菲薄化などの副作用により、かえって妊娠の障害となるケースも少なくない。そのような場合に、これらの治療を相補する目的で漢方療法が用いられることが多い。柴苓湯は、疏肝解鬱作用(精神的ストレスによる自律神経調整作用)や利尿作用(水分代謝調節作用)をもつとされている漢方方剤で、産婦人科領域においては免疫異常不育症などに繋用されている。また、PCOSに対する不妊治療においても、有効性が期待できる方剤である。今回、不妊治療中の患者に柴苓湯を併用し、妊娠に至った4症例を経験したので報告する。

Keywords 不妊症、妊娠、子宮内膜、柴苓湯、漢方薬

緒言

不妊症は生殖年齢の夫婦の約10%にみられ、そのうち約40%は女性不妊を原因とする¹⁾。もっとも多いものが排卵因子障害であり、一般的治療としてはクロミフェンクエン酸塩やゴナドトロピン製剤などが使用され、高い排卵率が得られる一方で、妊娠率については著変がないのが現状である^{2, 3)}。また、クロミフェンクエン酸塩の抗エストロゲン作用による頸管粘液減少および子宮内膜菲薄化や、ゴナドトロピン製剤によって引き起こされる卵巢過剰刺激症候群(OHSS)による多胎妊娠などの副作用の問題もあり^{2, 3)}、これらの治療だけでは対応しきれないものも少なくない。そのような場合に、治療を相補する目的で漢方療法が用いられることが多い。不妊症に対する漢方療法では、当帰芍薬散や桂枝茯苓丸、温経湯などの子宮や全身の血液循環改善作用をもつ方剤が使用されることが多く、その有効性が多数報告されている^{4, 5)}。一方、柴苓湯は、疏肝解鬱作用(精神的ストレスによる自律神経調整作用)や利尿作用(水分代謝調節作用)をもつとされている方剤である。内因性ステロイド増強作用やTh1/Th2免疫バランス調整作用などの薬理作用⁶⁻⁸⁾も報告されており、産婦人科領域においては自己免疫異常不育症などに応用されている^{9, 10)}。また、月経不順の改善や多嚢胞性卵巢症候群(PCOS)などの排卵障害症例における排卵誘発効果、LH/FSH比の改善作用なども報告¹¹⁻¹³⁾されており、不妊治療における有効性も期待できる方剤である。

今回、不妊症で治療中の患者に柴苓湯を併用し、妊娠に至った4症例を経験したので報告する。

症例提示

不妊治療の一般的治療にクラシエ柴苓湯エキス細粒(8.1g/日、分2)を併用し、妊娠に至った4症例について報告する。なお、すべての症例において、卵胞径が20mm前後になった時点で注射用ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン(hCG)を実施し、その時点での子宮内膜の厚さを測定した。

症例1：29歳、0経産

【現 症】身長 162cm、体重 41kg、BMI 15.6

【疾患名(診断時期)】不妊症(7ヵ月前)

【既往歴(合併症)】なし(なし)

【月 経】不整周期。持続期間・月経血量・随伴症状等は異常なし

【内分泌検査】LH 14.92mIU/mL(異)、FSH 6.69mIU/mL、LH/FSH 2.23(異)、E2 61.38pg/mL、PRL 13.45ng/mL、テストステロン 0.31ng/mL

【男性側要因】なし

【現病歴】200X年8月よりシクロフェニル(5日間)にて反応が悪くクロミフェンクエン酸塩(3日間)の追加投与や単独投与で3周期の治療を行うも、妊娠に至らず。

【経 過】開始前の子宮内膜厚8.6mm。200X年11月30日より柴苓湯、12月2日よりシクロフェニルの服用を開始。day20以降にヒト下垂体性性腺刺激ホルモン(hMG)75IUを2回追加。柴苓湯服用1ヵ月後の排卵時の子宮内膜厚は10.9mm。開始から1周期後の200X+1年1月8日、妊娠成立にて治療終了。治療期間中に副作用は認めなかった。

症例2：28歳、0経産

【現 症】身長 165cm、体重 55kg、BMI 20.2

【疾患名(診断時期)】不妊症(不明)

【既往歴(合併症)】他院にてPCOSと診断され治療歴あり、人工中絶1回、化学流産1回(なし)

【月 経】不整周期。持続期間・月経血量・随伴症状等は異常なし

【内分泌検査】LH 4.54mIU/mL、FSH 4.85mIU/mL、LH/FSH 0.94、E2 22pg/mL、PRL 13.12ng/mL、テストステロン 0.48ng/mL

【男性側要因】不明

【現病歴】当院にて、200X年11月よりクロミフェンクエン酸塩(3日間)およびhMG 75IUにて治療を行うも妊娠成立せず。

【経 過】開始前の排卵時の子宮内膜厚は11.6mm。200X年12月16日より柴苓湯、12月17日よりシクロフェニル(5日間)を服用開始。12月24日よりクロミフェンクエン酸塩(3日間)を追加。柴苓湯服用開始1ヵ月後の排卵時の子宮内膜厚は10.7mm。開始から1周期後の200X+1年1月22日、妊娠成立にて治療終了。治療期間中に副作用は認めなかった。

症例3：32歳、0経産

【現 症】身長 158cm、体重 52.5kg、BMI 21

【疾患名(診断時期)】不妊症(1年10ヵ月前)

【既往歴(合併症)】他院にて不妊治療歴あり(なし)

【月 経】周期・持続期間・月経血量・随伴症状等は異常なし

【内分泌検査】LH 3.93mIU/mL、FSH 4.73mIU/mL、LH/FSH 0.83、E2 68pg/mL、PRL 7.2ng/mL、テストステロン 0.29ng/mL

【男性側要因】なし

【現病歴】200X年8月よりクロミフェンクエン酸塩(5日間)により治療を行うも妊娠に至らず。

【経 過】開始前の排卵時の子宮内膜厚は5.2mm。200X年10月31日より柴苓湯、11月2日よりシクロフェニル(5日間)を服用開始。柴苓湯服用開始1ヵ月後、排卵時の子宮内膜厚9.3mm。2周期目もそのまま柴苓湯服用継続しつつ、12月2日より再度シクロフェニルを5日間服用。hMG 75IUおよび150IUを1回ずつ追加。柴苓湯服用開始2ヵ月後の排卵時の子宮内膜厚は10.8mm。治療開始から2周期後の200X+1年1月6日、妊娠成立にて治療終了。治療期間中に副作用は認めなかった。

症例4：26歳、0経産

【現 症】身長 156cm、体重 44kg、BMI 18.1

【疾患名(診断時期)】不妊症、月経不順(1年4ヵ月前)

【既往歴(合併症)】化学流産1回(なし)

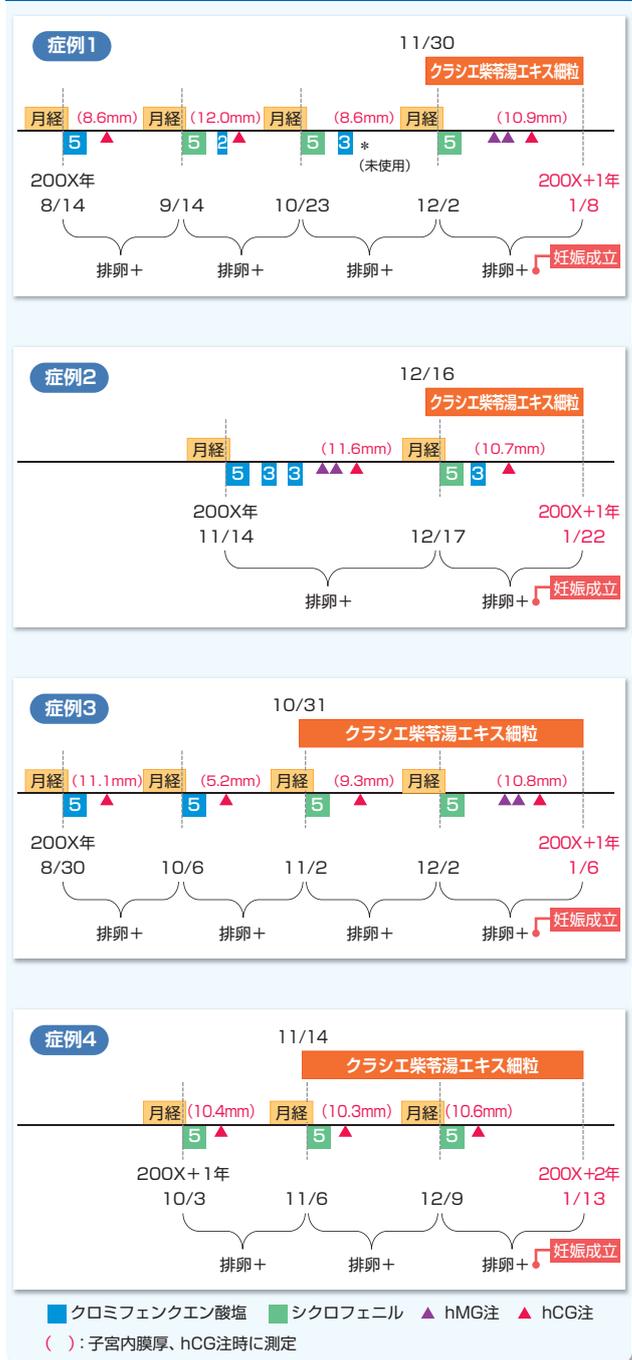
【月 経】不整周期。持続期間・月経血量・随伴症状等は異常なし

【内分泌検査】LH 5.37mIU/mL、FSH 3.78mIU/mL、LH/FSH 1.47(異)、E2 35pg/mL、PRL 36ng/mL(異)、テストステロン 0.13ng/mL

【男性側要因】不明

【現病歴】200X+1年10月よりシクロフェニル(5日間)により治療開始。

図 症例1～4の臨床経過



【経過】開始前の排卵時の子宮内膜厚は10.4mm。200X+1年11月4日より柴苓湯、11月6日よりシクロフェニルを服用開始。子宮内膜厚は柴苓湯服用開始1ヵ月後10.3mm、2ヵ月後10.6mmであった。開始から2周期後、妊娠成立にて治療終了。治療期間中に副作用は認めなかった。

考 察

今回、不妊症にて治療中の患者に対し、治療を補完する相加的な効果および治療の副作用軽減により、妊娠に至ることを期待して、柴苓湯の併用を試み、妊娠に至った4症例(26~32歳、いずれも未経産)を経験した。これらの妊娠症例は、クロミフェンクエン酸塩やシクロフェニル、ゴナドトロピン療法などの一般的治療により排卵は得られるものの妊娠には至らなかった症例である。

排卵後の不妊要因として重要なものの一つに子宮内膜環境が挙げられる。特にクロミフェンクエン酸塩の子宮内膜菲薄化等の副作用により、着床が阻害されている可能性が強く考えられる。また、クロミフェンクエン酸塩およびhMG製剤による排卵誘発治療により、排卵期に血中プロゲステロンの早発上昇が起これ、それにより胚の質が低下して着床率・妊娠率が低下する可能性なども報告されている¹⁴⁾。したがって、クロミフェンクエン酸塩が適さないと考えられる場合には抗エストロゲン作用のないシクロフェニルを選択するが、排卵誘発効果が弱いため、十分な卵胞発育が得られないことも多い。今回妊娠に至った4症例中3例は、シクロフェニルと柴苓湯による治療により(クロミフェンクエン酸塩を使用せず)妊娠成立に至っており、そのうち2例はこれまで使用していたクロミフェンクエン酸塩をシクロフェニルに切り替えたものである。柴苓湯はこれまでに、単独投与でPCOS患者の57%で排卵が回復し、LH/FSH比の改善を得たという報告¹¹⁾や、排卵障害患者において57.1%で排卵を認め、8例のうち5例で妊娠を認めたとの報告^{12, 13)}もされている。今回の症例においても、排卵誘発効果が弱いシクロフェニルとの併用で十分な卵胞発育をえることができたことにより、柴苓湯に排卵誘発作用があり、シクロフェニルの排卵誘発効果を補っていた可能性が示唆される。ただし2例では卵胞の成長が遅くhMGの使用を必要としたことから、その作用はそれほど強いものではないと考えられる。

また、柴苓湯の子宮内膜に対する作用を検討する目的で、子宮内膜の厚さを測定した。その結果、柴苓湯投与前にクロミフェンクエン酸塩使用による子宮内膜菲薄化傾向が認められていた2例において、柴苓湯投与期間中は子宮内膜厚

が十分得られた。残りの2例についても子宮内膜厚菲薄化は認められなかった。少なくとも柴苓湯には子宮内膜菲薄化の副作用はなく、また十分な子宮内膜厚の維持に働く可能性も考えられる。さらに近年では子宮内膜で産生されるLIF(leukemia inhibitory factor)発現やIL-11などのサイトカインの産生量、胎児母体境界面におけるTh1/Th2免疫バランスのTh2優位な状態などが着床成立のために重要であることが明らかになってきている¹⁵⁾。不妊症の約30%を占める原因不明の症例の中には、このような免疫異常によるものが含まれている可能性は十分考えられる。柴苓湯にはTh1/Th2免疫バランス調整作用や炎症性サイトカイン産生抑制などの薬理作用⁶⁻⁸⁾が報告されている。また、免疫異常不育症において、自己抗体抑制などの効果で、治療手段の一つとしても広く普及している^{9, 10)}。今回の4症例のうち2例では明らかなホルモンバランス異常は確認されていない。このような原因不明の不妊症症例における柴苓湯の投与は、子宮内のサイトカインバランスの維持などの面で着床条件を整える一助になっているのかもしれない。

柴苓湯の有用性を確証するには、今後さらなる症例集積による検討が必要であるが、一般的な治療だけではあと一歩妊娠に届かないような不妊症症例において、ホルモンバランス改善による排卵誘発作用や子宮内膜厚の維持などを期待して柴苓湯を併用することは、選択肢の一つとして積極的に試みてもよい手段であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 勝又木綿子 ほか: 女性不妊, 総合臨牀, 51 (増刊号): 1634-1638, 2002
- 2) 熊澤由紀代 ほか: 産婦人科専攻医の研修 一何を教える? 何を学ぶ? (生殖医療編) 5. 排卵誘発の基本, 産科と婦人科, 76 (6): 683-687, 2009
- 3) 田中幸幸 ほか: 排卵誘発法の最近の進歩, 産婦人科治療, 83 (1): 30-33, 2001
- 4) 柴原直利: 不妊症の進歩と問題点 -不妊と漢方, 産婦人科治療, 98 (2): 169-172, 2009
- 5) 安井敏之 ほか: すぐに役立つ産婦人科漢方療法 薬の選び方と使い方, 女性不妊 - 排卵障害, 多嚢胞性卵巣症候群, 高アンドロゲン血症, 高プロラクチン血症, 黄体機能不全, 体重異常, 産婦人科の実際, 56 (7): 1011-1017, 2007
- 6) 丁 宗鐵: 方剤薬理シリーズ7 柴苓湯 (1), 漢方医学, 19 (7): 225-229, 1995
- 7) 丁 宗鐵: 方剤薬理シリーズ7 柴苓湯 (2), 漢方医学, 19 (8): 259-263, 1995
- 8) 須田俊宏 ほか: 柴苓湯が示す多様な薬理作用の臨床的意義 - 内因性ステロイド分泌調節と慢性腎炎モデルにおける線維化抑制作用, Mebio, 22 (4): 84-89, 2005
- 9) 假野隆司: 不育症の漢方治療, 産婦人科治療, 92 (増刊号): 683-687, 2006
- 10) 志馬千佳 ほか: 不育症と漢方, 産婦人科治療, 95 (6): 601-606, 2007
- 11) 酒井 淳 ほか: 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有用性に関する検討 特に排卵誘発について, 臨床婦人科産科, 54 (11): 1330-1333, 2000
- 12) 中山 毅: 柴苓湯による不妊症治療への可能性, Prog. Med., 30 (4): 1193-1198, 2010
- 13) 中山 毅: 月経不順や排卵障害に対する柴苓湯の効果, phil漢方, 25: 14-15, 2009
- 14) 苛原 稔 ほか: 着床障害からみた不妊症, 不育症の内分泌環境, 産婦人科治療, 76 (2): 220-223, 1998
- 15) 堀田裕之 ほか: 着床および妊娠維持におけるサイトカインの役割, 産業医科大学雑誌, 29 (3): 291-302, 2007

月経不順や排卵障害に対する 柴苓湯の効果

JA静岡厚生連 静岡厚生病院 産婦人科(静岡県) 中山 毅

無月経などの月経周期の異常に対しては、薬物療法としてクロミフェンクエン酸塩やゴナドトロピン療法などが行われているが、副作用としての卵巣過剰刺激や多胎妊娠が問題となることも多い。柴苓湯はステロイド様作用や免疫調整作用がある。月経周期の異常や排卵障害に対して、単独ないしは西洋薬と併用することにより、安全かつ有効な治療法となる可能性があると思われる。

Keywords 柴苓湯、月経不順、排卵障害

月経周期の異常と排卵障害

月経異常は性器出血、下腹部痛などと並び、婦人科を受診する主訴の一つである。その種類は周期の異常、持続日数の異常など多様であるが、性成熟期の女性において排卵が障害されると、無月経をはじめとする月経周期の異常が起こる。特に挙児希望の女性では、排卵障害を伴う場合には不妊症となる可能性があるため治療が必要となる。月経周期の異常の多くは、視床下部-下垂体-卵巣系のゴナドトロピン分泌パターンの変化により、卵巣からの性ステロイドホルモンの分泌に異常を来すことが原因とされる。

両側卵巣の多嚢胞化、無月経、男性化、肥満などを伴う症候群としてSteinとLeventhalにより1935年に報告された多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovary syndrome: PCOS)は、月経不順の病態の一つと考えられており¹⁾、その病態には、インスリン抵抗性と高アンドロゲン血症が関連するとも報告されている²⁾。しかしながら日本では、男性化兆候を呈する症例が欧米に比べて少ないといった特徴もある。このような背景のもと2007年に改定されたPCOSの診断基準(日本産科婦人科学会)では、①月経異常、②多嚢胞性卵巣、③男性ホルモン高値またはFSH正常で高LHの3項目がPCOSの必須条件とされており、実際に月経不順を訴える患者ではPCOSと診断される症例をしばしば経験する。

月経不順、特にPCOSによる排卵障害の治療としては、クロミフェンクエン酸塩の内服や副腎皮質ホルモンであるプレドニゾロンを併用内服することが多い。しかしこれらの西洋薬には、卵巣過剰刺激やステロイドに起因する副作用の問題があり、過剰排卵を来した場合には多胎妊娠と

なる可能性もある。したがって副作用がより少ない治療が必要とされ、漢方療法が試みられることも多い。柴苓湯はPCOSに有効であるとされ、下垂体ホルモンのバランス改善効果があると報告されている³⁾。

今回は、性成熟期女性の月経不順や排卵障害に対して、柴苓湯が治療法となる可能性や妊娠例につき検討した。

柴苓湯の月経不順に対する効果

稀発月経などの月経不順や排卵障害を有する挙児希望の性成熟期女性14例(表1)に対して、患者の同意を得た上で、クラシエ柴苓湯エキス細粒(EK-114)8.1g/日を8~12週間経口投与した。投与前後における性腺刺激ホルモン(LH、FSH、LH/FSH比)を測定し、月経周期や排卵の有無は基礎体温にて確認した。

月経周期の正常化は8例(改善率57.1%)に認められた(表2)。排卵については、無排卵であった11例のうち6例

表1 患者背景

年齢(歳)	~20	1例
	21~30	5例
	31~40	8例
	平均±SD	31.1±6.1
BMI	~17	1例
	18~24	9例
	25~	4例
	平均±SD	21.1±3.2
月経周期(日)	39~60	8例
	61~90	5例
	91~	1例
排卵	排卵あり	3例
	排卵なし	11例
PCOSの合併	PCOS(-)	10例
	PCOS(+)	4例

で排卵周期を認めた(排卵率54.5%)が、そのうちの2例はPCOS合併例であった(図1)。また、性腺刺激ホルモンの分布は図2に示す通りであった。いずれの症例もプロラクチンや甲状腺ホルモンについては正常範囲であった。

表2 柴苓湯投与前後の月経周期

		投与後(日周期)			
		90~	61~90	39~60	~38
投与前 (日周期)	90~	1			
	61~90		1	1	2
	39~60			3	6
	~38				

図1 柴苓湯投与前後の排卵の推移

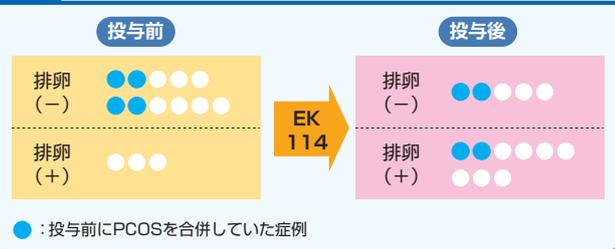
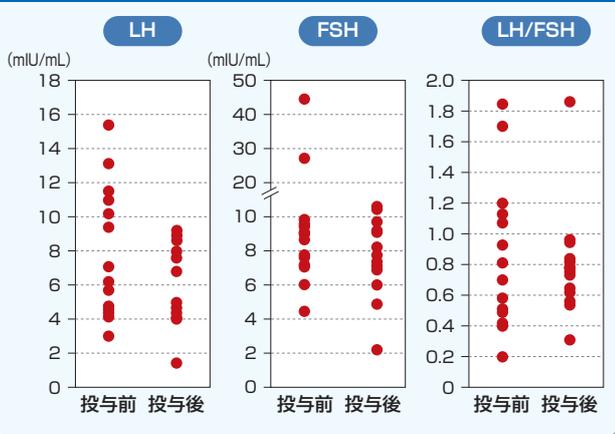


図2 柴苓湯投与前後のホルモン値の分布(LH, FSH, LH/FSH)



一方、排卵を認めたうちの8例は柴苓湯の内服を継続し、5例で妊娠を認めた(妊娠率62.5%)。うち2例では月経周期の改善の後、ゴナドトロピンの注射を併用した。いずれの症例も単胎妊娠であり、卵巣過剰刺激や多胎妊娠の発生も認めなかった。

副作用においても下痢や嘔吐などの胃腸炎症状を来した1例のみであり、問題となる副作用の発現は認めなかった。

考 察

柴苓湯の適応は、①ネフローゼ症候群、慢性腎炎などの腎疾患、②慢性肝炎などで軽度の浮腫を認める状態、③暑

気あたりなどの急性胃腸炎、④滲出性中耳炎、⑤副腎皮質ホルモンとの併用(減量や副作用の軽減の目的)など多岐にわたる。

柴苓湯のステロイド様作用については、構成生薬の一つである甘草が、肝におけるコルチコステロンの代謝を抑制し、ステロイドを増強するとの報告がある⁴⁾。また、柴苓湯はヒトにおいても視床下部-下垂体-副腎系を刺激し、ACTH、コルチゾール分泌を促進することが明らかとなり、ステロイドの減量、離脱時の臨床応用の可能性について示唆している⁵⁾。

産婦人科領域においては、不育症や妊娠高血圧症候群など、とりわけ妊娠に関わる広い範囲で柴苓湯が用いられている。不育症治療では、胎児器官形成期における本剤の内服は胎児に対しても安全であるとの報告もあり⁶⁾、拳児希望のある患者においても安全な治療薬の一つと考えられる。柴苓湯を不妊治療に使用することは一般的ではないが、不育症の治療だけではなく、不妊治療においても有効な治療法となりうる可能性があるのではないかと考えている。

また、月経周期の異常や排卵障害はPCOS合併の有無にかかわらず改善されており、ホルモン測定等によるPCOSの確定診断がなされなくとも、拳児希望の性成熟期女性に対しファーストチョイスとして柴苓湯を投与することは、副作用が少ないという点からみても患者にとっても有益な治療といえるのではないかとと思われる。なお、BMIとの関連については今後の検討課題としたい。

まとめ

排卵障害を認める月経不順に対して、排卵誘発剤を用いることが一般的であるが、卵巣過剰刺激や多胎妊娠などの副作用が懸念される。一方、漢方療法として柴苓湯は月経不順に対して有用な治療方法の一つである。従来の治療法に柴苓湯を単独ないしは組み合わせることにより、副作用が少なく、より有効な治療が可能であると考えられた。

【参考文献】

- Stein IF, et al.: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, Am J Obstet Gynecol, 29:181-91, 1985
- Burghen GA, et al.: Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease, J Clin Endocrinol Metab, 50 (1): 113-116, 1980
- 酒井 淳 ほか: 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有用性に関する検討 特に排卵誘発について, 臨床婦人科産科: 54 (11): 1330-1333, 2000
- 熊谷 朗 ほか: 甘草の生化学-特にグリチルリチン・グリチルレチン酸の作用機序について-現代東洋医学, 2: 1, 1981
- 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): 725-727, 1993
- 岩城雅範 ほか: 不育症治療における柴苓湯の安全性, Prog. Med., 19 (8): 1969-1971, 1999

柴苓湯による感染性胃腸炎の治療

暁小児科内科(東京都) 院長 広田 暉子

最近、ノロウイルスなどの微生物に起因する感染性下痢症が流行している。これら胃腸炎に対して西洋医学では対症療法が中心にならざるをえないことを考えると、漢方治療は選択肢の一つとして有用性が高いと考えられる。そこで、柴苓湯を中心とした漢方治療について述べてみたい。

Keywords 柴苓湯、感染性胃腸炎、ウイルス

はじめに

最近、ノロウイルスなどの微生物に起因する感染性下痢症が流行している^{1, 2)}。このような感染性胃腸炎の原因としてはウイルスのみならず、病原性大腸菌、サルモネラ、キャンピロバクターなどの細菌や真菌、寄生虫もあげられる。

これら胃腸炎の流行は世界的な広がりを見せ、また、次第に重症化、慢性化する傾向にある。主としてノロウイルスやロタウイルスによる感染がはじめにあり、腸内環境の悪化とともに細菌や寄生虫の関与も相まって重症化、慢性化すると考えられる。さらに宿主側の免疫能などの問題もあり、小児や老人ではとくに罹患し易くなっている。

西洋医学では輸液、食事療法といった対症療法による治療しかない¹⁾ことを考えると、漢方治療は有用である。そこで漢方治療について、柴苓湯を中心に述べる。

柴苓湯について³⁻⁵⁾

柴苓湯の原典は『世医得効方』(1337年)で、小柴胡湯と五苓散を合和して柴苓湯と名づけられた。それによれば、「傷風、傷暑、瘧を治するに大効」と記載されており、炎症を伴った疾患に用いられたと思われる。

また、浅田宗伯の『勿誤藥室方函口訣』には「此の方は小柴胡湯の証にして煩渴下痢する者を治す。暑疫には別して効あり」とあることから、夏の発熱性下痢に有効ということであろう。

柴苓湯を理解するために、小柴胡湯と五苓散⁶⁾の特徴について考えてみたい(図)。

小柴胡湯は柴胡を主薬として構成された方剤である。柴胡には熱を冷ます作用(解熱・清熱)があることから熱性疾患に用いられるが、黄芩と一緒に使用するとこの作用が強くなる。さらに半夏、生姜が加わることで嘔気にも有効と

図 構成生薬

小柴胡湯の構成生薬

柴胡	7g
黄芩	3g
半夏	5g
人参	3g
生姜	1g
甘草	2g
大棗	3g

五苓散の構成生薬

沢瀉	5g
猪苓	3g
茯苓	3g
白朮	3g
桂皮	2g

柴苓湯の構成生薬

柴胡	7g
黄芩	3g
半夏	5g
人参	3g
生姜	1g
甘草	2g
大棗	3g
沢瀉	6g
猪苓	4.5g
茯苓	4.5g
白朮	4.5g
桂皮	3g

なり、人参、甘草、大棗が補気健脾に働き、消化吸收機能・全身の機能を賦活して抵抗力を高める。即ち小柴胡湯には半表半裏の往来寒熱(肝胆の熱)を冷まし、自律神経の緊張を緩和して消化管の働きを正常化する作用がある(表1)。

一方、五苓散の構成生薬である沢瀉、猪苓、茯苓、白朮はいずれも水分調節作用があり、余分な水分を取り除く作用を有する。さらに血管拡張と血行促進作用を有する桂皮が加わっているため、五苓散は水分の偏在をなくす方剤であると捉えることができる。五苓散は胃腸炎による下痢や嘔吐を治す一方で、脱水時の水分バランスを整える作用もある。五苓散を脱水症の小児に投与すると点滴がしやすく

表1 小柴胡湯の構成生薬の薬理作用と薬能

柴胡	清熱、抗菌、抗ウイルス、消炎、免疫賦活、ステロイド様作用、疏肝解鬱、和胃止嘔
黄芩	消熱、消炎、血管透過性低下、鎮静
半夏	制吐、鎮咳、祛痰
人参	消化吸收、全身機能の賦活
生姜	中枢性の制吐、半夏の毒性を中和、消化
甘草	抗炎症、抗アナフィラキシー
大棗	栄養、滋潤作用により柴胡、黄芩、半夏、生姜などの燥性をやわらげる

なることはしばしば経験するが、これは水分の偏在をなくす作用により、五苓散が胃腸に溜まった水分を体内に再吸収するためと考えられる。胃腸に水分が少なくなれば、下痢や嘔吐を改善することができ、同時に水が再吸収されれば脱水症状も改善する。

感染性胃腸炎に柴苓湯が有効な理由

感染性胃腸炎に柴苓湯を用いる理由は、柴胡と黄芩の抗炎症作用、抗ウイルス作用、抗菌作用に期待するからである。

生薬の面からみると、従来、上焦の熱すなわち肺や心の熱をさますためには黄芩、中焦の熱すなわち胃腸の熱をさますには黄連、下焦の熱すなわち腎や膀胱の熱をさますには黄柏が用いられてきた。つまり、胃腸炎に対しては、黄芩よりも黄連の方が適しているということである(表2)。一般的に、黄色を呈する薬物には消炎作用のある成分が含まれている可能性が高い。黄芩の主成分はバイカリン、黄連の主成分はベルベリンで、いずれも強い抗炎症作用を有する。黄芩と黄連をともに配合する処方の一つに半夏瀉心湯がある。半夏瀉心湯は半夏の作用により嘔気の改善が期待できるが、柴胡は含まれていないので疏肝作用による止嘔作用は期待できない。

表2 黄芩、黄連、黄柏の清熱作用

	薬能	成分	作用
黄芩 (根茎)	上焦の熱をさます (消炎、解熱、止痢)	バイカリン	抗炎症作用、解毒作用、 抗アナフィラキシー作用、 毛細血管透過性抑制作用、 抗動脈硬化作用、利胆作用
黄連 (根茎)	中焦の熱をさます (消炎、鎮痛、健胃)	ベルベリン	抗炎症作用、抗ペリン作用、 小腸の鎮痙作用、抗菌作用、 降圧作用
黄柏 (樹皮)	下焦の熱をさます (消炎、健胃、止痢)	ベルベリン	抗炎症作用、抗ペリン作用、 小腸の鎮痙作用、抗菌作用、 降圧作用

柴苓湯は、五苓散による強い制吐作用が期待できることに加え、小柴胡湯の黄芩による抗炎症作用が期待できる。しかし、胃腸炎により有効と思われる黄連は含まれていないため、筆者は強力な抗炎症作用を期待して、柴苓湯に黄連の主成分ベルベリンを含有するフェロペリン錠®を併用している。代表的な症例を次に示す。

症例

1歳6カ月、男児

白い下痢便が1回起こり、食欲がなくなったのですぐに来院した。体温は37.2℃で元気はある。嘔吐はしない。ロタウイルスによる急性胃腸炎と考え、柴苓湯1.5gとフェロペリン錠®1錠をつぶして粉にしたものを1日分として3日間処方した。6時間は絶食とし、その後、粉ミルク80mLを1日6回与えるように指導した。

本症例は、発症後すぐに治療できたので、その日のうちに2回程度軟便があったが、次第に改善し、2日目には通常便となり完治した。

まとめ

近年、抗生物質の乱用によって耐性菌の増加が問題になっているが、消化管の感染症でも同様の問題がある。また、抗生物質の使用により細菌叢が変化し、ノロウイルスやロタウイルスなどが繁殖しやすくなったことも考えられる。抗生物質は高熱を伴い諸症状が重篤な場合にのみ用いるべきであると考えられる。

これに対して、漢方薬には体内水分の調節作用、消炎作用、抗菌・抗ウイルス作用、免疫賦活作用などがあり、対症療法しかない感染性胃腸炎にはきわめて有効である。特に感染性胃腸炎は、下痢、嘔吐、嘔気といった五苓散が適応となる症状があり、また一方で発熱、腹痛、嘔気といった小柴胡湯証も呈するので、小柴胡湯と五苓散の合方である柴苓湯は効果があると考えられる。

【参考文献】

- 1) Braunwald E: ハリソン内科学(原著第15版), メディカル・サイエンス・インターナショナル: 244, 2003
- 2) 小林宣道 ほか: 注目される感染症: 診断と治療の進歩 V. 病院内感染症 3. ウイルス性感染性腸炎, 日本内科学会雑誌, 96(11): 2476, 2007
- 3) 橋本 浩 ほか: 臨床データ 小児のウイルス性胃腸炎に伴う嘔吐に対する五苓散および柴苓湯注腸投与の比較検討, 漢方医学, 25(2): 73-75, 2001
- 4) 吉矢邦彦 ほか: 消化器疾患 ロタウイルス感染症に対する柴苓湯のコントロールスタディ, 小児科臨床, 45(9): 1889-1891, 1992
- 5) 森本昌宏: 柴苓湯, Pain Clinic, 25(6): 812-814, 2004
- 6) 伊藤 良 ほか: 中医処方解説五苓散, 医歯薬出版: 164, 1983

著効例からみた 柴苓湯の長期投与での可能性

成田赤十字病院 眼科※ 横内 裕敬

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

Keywords 柴苓湯、糖尿病網膜症、黄斑浮腫、眼科

※本稿執筆当時。現在は千葉大学医学部附属病院眼科にご所属です。

はじめに

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

症例

症例1: 66歳、女性

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

図1a, b X+1年7月頃

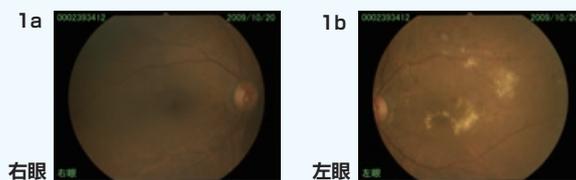
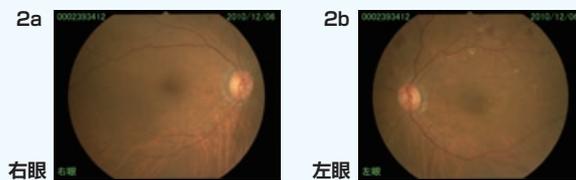


図2a, b X+2年12月



症例2: 57歳、女性

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

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

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

図3a, b X+1年3月

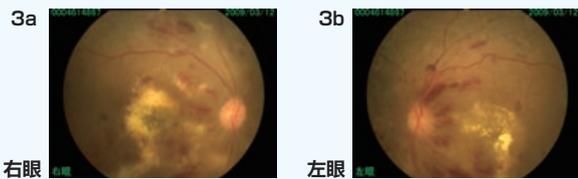


図4a, b X+2年8月頃

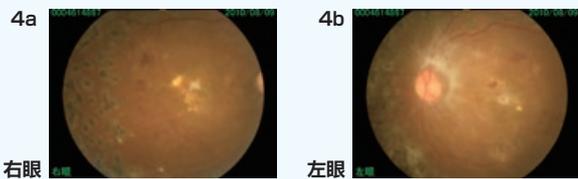
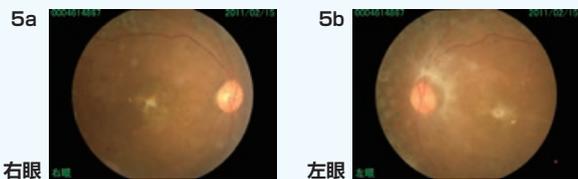


図5a, b X+3年2月



考察

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

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

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

まとめ

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

【参考文献】

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

柴苓湯 (勿誤薬室方函)

新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪

- 組成** 柴胡4~7 半夏4~5 生姜4 黄芩3 大棗2~3 人参2~3 甘草2 沢瀉5~6 猪苓3~4.5
茯苓3~4.5 朮3~4.5 桂枝2~3
- 主治** 少陽半表半裏証・肝気鬱滞・水湿内停・気化不行
- 効能** 和解少陽・疏肝解鬱・利水滲湿・通陽化気

プロフィール

柴苓湯という処方が最初に記載されたのは『世医得効方』であり、これは小柴胡湯と五苓散を合わせて麦門冬と地骨皮を加えたものである。浅田宗伯はこの2味を去り、同じく柴苓湯と名付けて使用した(勿誤薬室方函)。宗伯は『世医得効方』の記載(治傷風傷暑瘧)を応用し、「此の方は小柴胡湯の証にして煩渴下痢するものを治す。暑疫には別して効あり」と述べているが、現在では慢性的の疾患に用いられることが多い。なお、『雑病源流犀燭』(六淫門)にも「陽明の瘧」に対する同名の処方があり、これは大棗を欠くのみで、他は同じ内容である。

方解

本方は、小柴胡湯と五苓散の合方である。少陽病変に対して、柴胡は少陽の部位の気機を通暢すると共に少陽半表半裏の邪を外に透解し、黄芩は少陽の鬱熱および鬱変した胆火を清し、半夏と生姜は和胃降逆し、人参・甘草・生姜・大棗は補中益気し、邪気を外達させるのを助ける。疏肝解鬱の観点からみると、やはり柴胡が主薬で疏肝解鬱し、黄芩は胆熱を清し結果として気機をめぐらせ、半夏と生姜は和胃降逆し、人参・甘草・大棗は補脾し、肝気横逆に対応する。本方は、この小柴胡湯の働きに五苓散の効能が加わったものである。沢瀉は膀胱に働いて利水滲湿に働き、茯苓・猪苓は利水によって水湿を下泄し、白朮は健脾して水湿を運化し、共同して三焦を通利する。桂枝は太陽の表邪を解表によって外解し、同時に通陽によって膀胱・三焦の気化を促進し、水湿の代謝を回復させる。

四診上の特徴

本方の適応症は、小柴胡湯証の少陽病変もしくは肝気鬱滞の症状に、水湿内停もしくは偏在による症状が加わったものである。少陽病変であれば往来寒熱に代表される少陽病特有の症状があり、肝気鬱滞であれば、諸種の精神身体症状が出現し、肝気が横逆すれば脾胃病変(食欲不振や上部消化管症状)が現れ、時に湿熱病変などを呈する。三焦に病変が及べば浮腫、胃内停水、下痢、眩暈など、あるいは口渴、尿不利(尿

量減少)などが現れる。

【脈証】 理論的には弦滑となる。

【舌証】 理論的には水湿滞留により舌苔が白膩になるが、実際には異なる場合も多い。

【腹証】 胸脇苦満を呈するものもあるが、定型的なものはない。

使用上の注意

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であるので、特に肝機能異常者では間質性肺炎を併発することがある。その他、出血性膀胱炎、薬剤性肝障害などを生じることがあり注意を要する。

臨床応用

この処方は、本来「瘧」(マラリア)のために作られたようであり、浅田宗伯は「暑疫」に有効であると述べているが、現在では全く異なった疾患に応用されている。

消化管疾患

本方は五苓散と同じように感染性胃腸炎に応用される。吉矢らは、ロタウイルス感染症の嘔吐に対し柴苓湯の注腸を試み、嘔吐回数の減少を報告している¹⁾。

最近では潰瘍性大腸炎に対する研究が報告されている。石井らは、活動期の潰瘍性大腸炎6例に対し柴苓湯単独投与を行い、5例で血便の消失、2例で排便回数の減少、3例で便の性状が改善したと報告している²⁾。松生らの報告によれば、初回発作型潰瘍性大腸炎に対し、ステロイドとの併用で排便回数と自覚症状が有意に改善した。さらに、ステロイドやサラゾスルファピリジンから離脱できた症例も見られた。再燃寛解型、慢性持続型潰瘍性大腸炎に対する柴苓湯3ヵ月投与、6ヵ月以上の長期投与においても、同様な結果が得られている³⁾。

肝疾患

本方の慢性肝炎に対する応用は、1960年代より、聖光園細野診療所の中田敬吾らによって柴苓湯加茵陳蒿山梔子を用いて始められた。その後、柴苓湯単独での研究が進められ、自己免疫性肝炎、アルコール性肝炎、肝硬変などに用いた研

究が報告されている。松田らは、自己免疫性肝炎に柴苓湯を用いたところ、肝炎の進展を抑制し、ステロイドの副作用を軽減することが出来た⁴⁾。荒木らは、腹水を有する肝硬変に対し柴苓湯を投与し、45%の患者に有用性が認められたと報告した⁵⁾。また、大久保らは柴苓湯の長期投与で、自覚症状や浮腫などの改善を報告している⁶⁾。

腎疾患

柴苓湯は、1960年代から腎疾患に応用され、その後の多くの研究を経て、現在では、慢性腎炎、ネフローゼ症候群、IgA腎症をはじめとして、透析患者、移植後管理まで幅広く用いられている。

東條らは、227例のIgA腎症およびネフローゼ症候群に柴苓湯を6ヵ月以上投与した結果、診断名別全般改善度ではやや改善以上で慢性糸球体腎炎40.3% (生検によりIgA腎症と確定したものの46.1%)、ネフローゼ症候群56.1%であり、ネフローゼ症候群の組織病型別に見ると、微小変化群>膜性腎症>増殖性腎炎の順に効果がみられ、蛋白尿排泄量の減少、腎機能維持の効果が認められたと報告している⁷⁾。蛋白尿減少効果は、腎機能が保たれている群で強く、ステロイド剤、抗血小板剤の併用(61.5%)で柴苓湯単独投与(52.9%)より効果的であったという。

小児においても、2年間のプロスペクティブコントロールスタディにより、柴苓湯の有効性が確認されている。巣状/微小メサンギウム増殖性腎炎の46例に柴苓湯を、48例をコントロールとして比較検討した結果、尿所見正常化率は治療群46%、コントロール群10%であった。また、1日尿蛋白量、早朝尿潜血ともに2年後には有意に減少したが、コントロール群では検討開始時と同程度の所見が続いていた⁸⁾。

また柴苓湯を併用することにより、ステロイド依存性ネフローゼ症候群ではステロイドの減量、離脱が可能になり、再燃を予防できることはしばしば経験する。吉川らの報告にもあるように、初回治療から柴苓湯を併用すると再燃しにくくなるばかりでなく、ステロイドの総投与量も減量できる⁹⁾。

その他、糖尿病性腎症の蛋白尿¹⁰⁾、維持透析患者における関節痛に対しても、ステロイドとの併用で長期コントロールが可能になるとの報告がある¹¹⁾。さらに移植後の蛋白尿に関しても、その効果が報告されている¹²⁾。

泌尿器科疾患

志田らは、後腹膜線維症、形成性陰茎硬化症、硬化性脂肪肉芽腫、出血性膀胱炎に対し柴苓湯を投与して経過を観察した。その結果、各疾患の有効率は後腹膜線維症で61.1%、形成性陰茎硬化症は77.9%であった。硬化性脂肪肉芽腫は5例中4例で有効であった。出血性膀胱炎(照射性と非照射性)では、自覚症状に対する効果は迅速かつ顕著で、4週後には排尿痛や排尿後の不快感などの膀胱刺激症状が高率に改善している。しかし、放射線治療後群は非照射群より柴苓湯の効果は低かった。また、併用薬の有無の観点から見ると、照射群では排尿後不快感、残尿感、血尿において柴苓湯単独の方が抗菌剤等の併用より効果的であったが、非照射群では治療効

果に有意差はなかった¹³⁾。

耳鼻咽喉科疾患

メニエール症候群や滲出性中耳炎など、水湿代謝障害を伴う耳鼻咽喉科疾患に用いられている。メニエール病に限らず、眩暈症にはしばしば有効である。滲出性中耳炎に柴苓湯を用いた荻野らによれば、聴力などの改善が見られ、低年齢であり、投与期間が長期の方がより効果的であった¹⁴⁾。この他、Bell麻痺ではステロイドと同等の効果を示したデータがある¹⁵⁾。また、アレルギー性鼻炎にも用いられることもある。

婦人科疾患

産婦人科疾患における柴苓湯の使用は、妊娠中毒症および習慣流産に関するものが多い。吉田らは、妊娠中毒症の進行抑制効果を報告している。中毒症の既往のある163例に対し柴苓湯投与を行ったところ、十分な発症予防効果を認めた。特に浮腫に対しては有効であり、体重増加抑制効果がみられた。血圧上昇抑制効果も推測されたが、蛋白尿に関しては有効性が劣る結果であった¹⁶⁾。

また、不育症、特に反復性流産にもしばしば用いられる。内野らは反復性流産患者26例に対し、妊娠を希望した時期もしくは判明した時期より妊娠36週まで柴苓湯を用い、23例で妊娠が成立、18例で生児を得た。自己抗体陽性例では抗体値の低下または陰性化した例で、予後良好であった¹⁷⁾。

その他

皮膚科領域では、天疱瘡のような水疱性疾患や乾癬、ケロイドなどの癬痕の治療に用いられている。また、帯状疱疹後神経痛にも60~70%の有効性を見るとの報告がある¹⁸⁾。

眼科領域においては、黄斑浮腫や網膜静脈分枝閉塞症に対して用いられている¹⁹⁾。

整形外科的分野では、関節リウマチや変形性膝関節症、パネ指などにも用いることがある。また、乳がんなどの外科的手術後や放射線療法後の浮腫に対する効果も報告されている。その他、膠原病と類縁疾患、反射性交感神経性ジストロフィーなどにも用いられる。

【参考文献】

- 1) 吉矢邦彦 ほか: 小児科臨床, 45: 1889, 1992.
- 2) 石井 史 ほか: 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成5年度研究報告書, 333, 1994.
- 3) 松生恒夫 ほか: 漢方と最新治療, 7: 113, 1998.
- 4) 松田彰文 ほか: 診断と治療, 81: 911, 1993.
- 5) 荒木 崇 ほか: 医学と薬学, 40: 303, 1998.
- 6) 大久保仁 ほか: 消化器科, 15: 57, 1991.
- 7) 東條静夫 ほか: 腎と透析, 31: 613, 1991.
- 8) 吉川徳茂 ほか: 日腎会誌, 39: 503, 1997.
- 9) 吉川徳茂 ほか: 現代東洋医学, 12 (3): 24, 1991.
- 10) 林 天明 ほか: 漢方と最新治療, 8: 83, 1999.
- 11) 岡 良成 ほか: 透析会誌, 31: 1067, 1998.
- 12) 福田康彦 ほか: Prog Med. 14: 2268, 1994.
- 13) 志田圭三 ほか: 泌尿紀要, 40: 1049, 1994.
- 14) 荻野 敏 ほか: 耳鼻臨床, 84: 1641, 1991.
- 15) 堀口 勇 ほか: 漢方と最新治療, 7: 363, 1999.
- 16) 吉田至誠 ほか: 産婦の世界, 43: 957, 1991.
- 17) 内野直樹 ほか: 漢方と最新治療, 6: 279, 1997.
- 18) 吉井信夫 ほか: 痛みと漢方, 3: 41, 1993.
- 19) 岩下憲四郎 ほか: 臨床眼科, 54: 1247, 2000.

耳鼻科領域における柴苓湯の使用法

金子耳鼻咽喉科クリニック(栃木県) 院長 金子 達

柴苓湯は耳鼻咽喉科領域で利用価値が高い漢方薬である。主に滲出性中耳炎やメニエール病などの耳の疾患で使用されることが多いが、それ以外にも内因性ステロイドホルモンの増強や浮腫の抑制、また頭頸部の瘢痕軽減など応用範囲が広い薬剤である。特に、耳鼻咽喉科で遭遇する頻度の高い低音障害型感音難聴は、一部がメニエール病に移行することがあり、原因として内耳水腫が考えられている。メニエール病などに使用されるイソソルビドおよび柴苓湯を使用し、イソソルビドと柴苓湯はほぼ同等の有効性があることが確認された。このように低音障害型の難聴や耳鳴に関して柴苓湯は有効な治療手段であると考えられる。

Keywords 柴苓湯 (saireito)、低音障害型感音難聴 (low-tone sensorineural hearing loss)、メニエール病 (Meniere's disease)、耳鼻咽喉科、頭頸部外科

はじめに

耳鼻科領域における柴苓湯は主に耳疾患に使用される。いづれも浮腫などの水の偏在に用いられていると考えられる。

1. 耳疾患

- (1) 滲出性中耳炎：小児に多い疾患で耳管のトラブルや鼻炎、アデノイドなどにより鼓膜の可動性の低下、滲出液の貯留などで伝音難聴を起こす疾患である。成人・小児ともに適応はないが非常に有効な治療法の一つとして知られている¹⁾。
- (2) 突発性難聴の副腎皮質ステロイドホルモン減量時の内因性ステロイド増強作用：突発性難聴では2週間以内に開始する副腎皮質ステロイドホルモンの漸減療法がもっとも標準な治療であるが、外部からステロイドホルモンを補充すると内因性ステロイドホルモンの低下が起こり、その回復作用を助ける働きがある²⁾。
- (3) メニエール病、蝸牛型メニエール病あるいは低音障害型感音難聴などの内耳浮腫(水腫)の軽減作用：(西洋薬のイソソルビドと同様に)メニエール病などの内耳の浮腫を軽減させる作用である。

2. 耳以外の適応

- (1) 嗅裂部浮腫に伴う嗅覚障害に対する治療として(以前に日本医師会雑誌で筆者ら報告)。
- (2) 突発性浮腫に対する治療の一つとして、顔面の浮腫(Quinckeの浮腫)等は症状が強いときはステロイドの点滴が有効であるが、点滴後や軽度の浮腫に柴苓

湯は有効である。

- (3) 頭頸部手術等の瘢痕やケロイドに対する効果があり、トランストと同等ないしはそれ以上の効果が考えられる^{3,4)}。

症例提示

45歳女性、主訴は耳鳴、耳閉感。

X年10月7日仕事中に急に左耳鳴、軽度耳閉感が出現し、多少良くなったが、完全に改善しないため10月9日当科初診となった。鼓膜所見正常であるが、ティンパノメトリーが軽度のCタイプで左耳に多少の滲出性中耳炎を合併している。標準純音聴力検査では左優位の軽度低音障害型難聴があった。風邪気味で咳、痰や咽頭痛も軽度あった。そのためクラリスロマイシン(200mg)2錠、ムコダイン4錠を朝夕、柴苓湯8.1g朝夕で投与した。

10月25日再診では、数日で耳鳴消失、多少の耳閉感が残る程度に改善した。11月8日に再発で同じ投薬内容で改善、その後も軽快増悪を繰り返しながら少しずつ改善していった。途中から胸やけ等の症状が出現し、逆流性食道炎を考えラベプラゾールNa錠10mgも併用した。X+1年3月3日はほぼ正常で自覚症状はなく、耳鳴もなく聴力も正常となっているが、本人の希望もあり、1日1~2回で柴苓湯とラベプラゾールNa錠10mgで様子を見ている。初診の聴力像(図1)と3月3日の聴力像を示す(図2)。

東洋医学的所見としては舌は淡白色で軽度歯痕あり、白苔軽度。脈は浮、弦であり、腹診で心下痞硬と胸脇苦満、臍痛、臍傍圧痛も軽度認めた。この症例は多少の炎症もあ

図1 初診時聴力(10月9日)

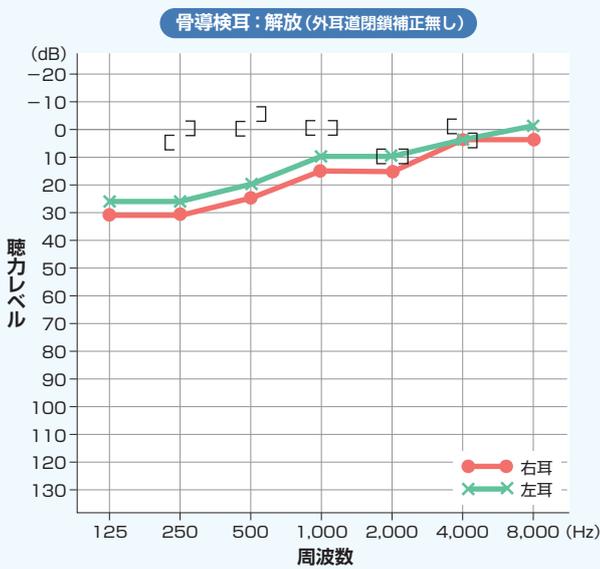
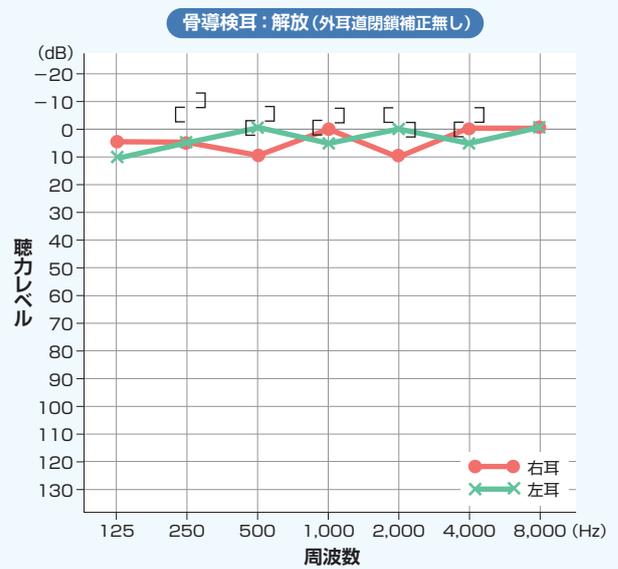


図2 再診時聴力(3月3日)



り軽度滲出性中耳炎もあったが、基本は低音障害型の難聴で混合性難聴でも感音難聴(蝸牛型メニエール病)が主であると考えた。柴苓湯による治療が第一選択である。柴苓湯は多少の滲出性中耳炎も低音障害型感音難聴の両者ともに治すことができる薬剤である。

下記は、筆者が以前『漢方と最新治療』に投稿した柴苓湯に対する論文である。内容を編集して以下に再掲する。詳細は原著論文を参考されたい⁵⁾。

低音障害型感音難聴に対する柴苓湯とイソソルピドの有効性の比較

低音障害型感音難聴は耳鼻咽喉科の日常診療で比較的頻度の高い疾患であるが、いまだに治療方針もはっきりしていない疾患である。原因も多種が考えられているが⁶⁾、蝸牛型メニエール病と称し、将来に一部がメニエール病に移行する可能性もあり、女性に多いともいわれている⁷⁾。予後はかなりの症例で自然治癒が認められるものの、治りにくい症例もある。今回は、内リンパ水腫が原因の一つとして推測されるため、以前からメニエール病などにも使用されているイソソルピドと柴苓湯を使用してその治療効果を比較し検討した。

対象と方法

当科を2008年6月から2009年10月までに受診した、主に耳閉感を主訴とした低音障害型感音難聴を対象とした。

柴苓湯投与群76名、イソソルピド投与群75名、再診して効果判定を出来た症例は柴苓湯投与群51名でイソソルピド投与群53名であった。方法は、来院し、低音障害型感音難聴と診断した順に証を考慮せずに、イソソルピドと柴苓湯の内服投与を交互に選択して、その効果を自覚症状、聴力検査などで比較検討した。

対象の病側は従来の報告以上に両側が多い傾向であった。効果判定可能柴苓湯群では右18名、左20名、両側13名、両側例が25.5%であり、効果判定可能イソソルピド群で右19名、左11名、両側23名、両側例が43.4%であった。両群を合わせた両側率は34.6%であった。

効果判定基準は、標準純音聴力検査上では、以下の4段階とした。

- (1) 治癒：低音3周波数(125、250、500Hz)の聴力レベルがいずれも20dB以内にもどっているもの、あるいは左右差がほとんどない場合、つまり健側聴力と同程度まで回復したもの。
- (2) 改善：低音3周波数の聴力レベルの平均が10dB以上回復したが治癒には至らないもの。
- (3) 不変：低音3周波数の聴力レベルの平均が10dB未満の変化。
- (4) 悪化：(1)、(2)、(3)以外のもの。

自覚症状の変化は、下記の項目について治療前後で比較した。

- (1) 改善：まったく耳閉感などの症状が消失したもの。
- (2) やや改善：症状は少し残るが明らかに改善したもの。
- (3) 不変：自覚的に症状に変化がみられないもの。
- (4) 悪化：自覚的に症状が悪化したもの。

図3 聴力検査の効果比較



図4 自覚症状の効果比較

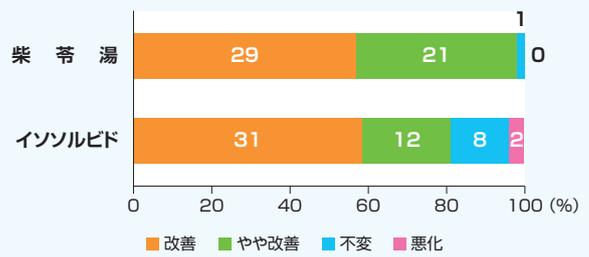


図5 初・再発の聴力検査効果比較

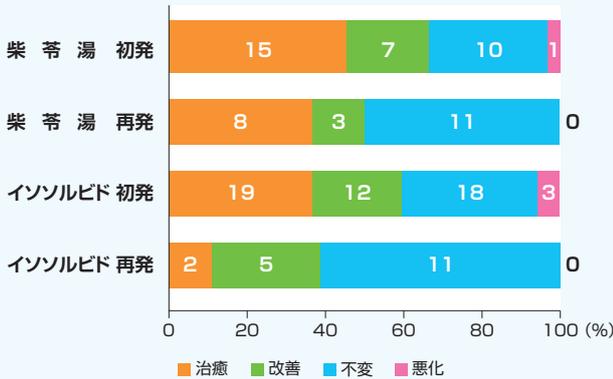


図6 初・再発の自覚症状の効果比較

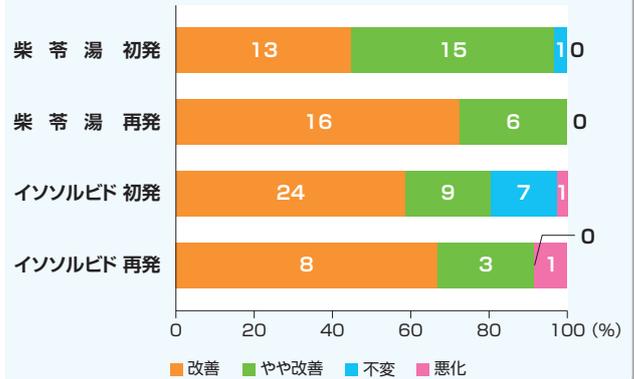
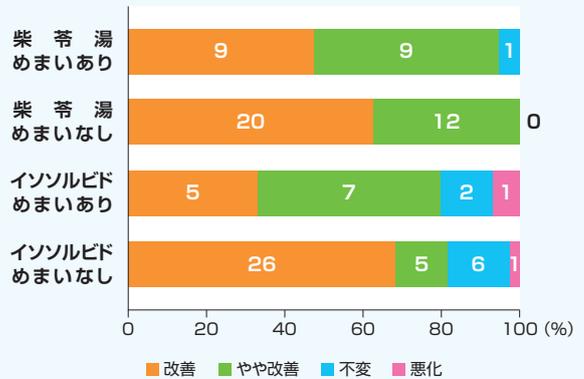


図7 めまいの有無と聴力検査の効果比較



図8 めまいの有無と自覚症状の効果比較



結果

聴力検査上では図3で示すように両者ともほぼ同様で、両群間に統計学的有意差は認められなかった。今回の集計の統計はMann-Whitney's U Testを使用した。今回は20dBを仕切り値とした。

自覚症状の改善では図4に示すように不変、悪化がイソソルビド群の方が多い傾向があった。しかし、両群間に統計学的有意差は認められなかった。

図5、6に初発および再発での効果を比較した。柴苓湯群でもイソソルビド群でも同様に再発の方が聴力と自覚症状ともに治りにくい傾向がみられた。聴力検査上では両群ともに特に有意差がなかったが、柴苓湯群の自覚症状の

改善では、初発より再発において有意な改善がみられた。

図7、8にめまい症状の有無での効果を比較した。めまい症状がある方が柴苓湯、イソソルビド群とも治りにくい傾向がみられた。しかし、聴力検査、自覚症状とも両群間に統計学的有意差は認められなかった。

考察

低音障害型感音難聴は、一般の原因不明の突発性難聴に比べて予後の良い疾患であるといわれている。かなりの症例で自然治癒がみられるといわれているが、時間を経るとメニエール病に移行するタイプがあるといわれている。メ

ニエール病へ移行する症例は総数の7.5~41%であることより⁸⁾、原因の考え方に内耳の水腫がもっとも考えられている⁹⁾。

両側性は10%程度といわれているが、今回、当科の集計では両耳がかなり多い結果となった。片耳が68症例で両耳が36症例で34.6%にもなっていた。突発性難聴は圧倒的に片側が多いことと対照的であった。このことから、一般的な突発性難聴とは異なる原因によって、低音障害型感音難聴が起こっていると推測される。

効果判定ができた群全体での自覚症状(主訴)は、耳閉塞感86.2%がもっとも多いという結果であった。他の訴えとして、難聴、耳鳴、自声強調、聴覚過敏、浮動感が多かった。他の報告でも主訴は難聴などより、圧倒的に耳閉塞が多いようである。今回はその耳閉感を主に考え症例を選択した。

結果の分析では、総合的には柴苓湯とイソソルビド群との両群の差はなく、同じように有効性が考えられた。

初発、再発の比較では、聴力検査、自覚症状ともに初発の方が再発より治りやすい傾向にあるが、柴苓湯の自覚症状の方で有意差が生じた以外は有意差がなかった。柴苓湯の再発の心因に対する変化が存在しているのかもしれない。一般的にメニエール病なども再発を繰り返すうちに聴力や症状が取れにくくなる感じがすることが関わっていることが推測された。

めまいの有無も経験的に突発性難聴においては改善しにくいと考えられるが、低音障害型感音難聴においても有意差はないが、同様の傾向があるように考えた。やはり、障害部位が蝸牛より広範囲に及ぶため治療効果に影響するのではないかと考えた。

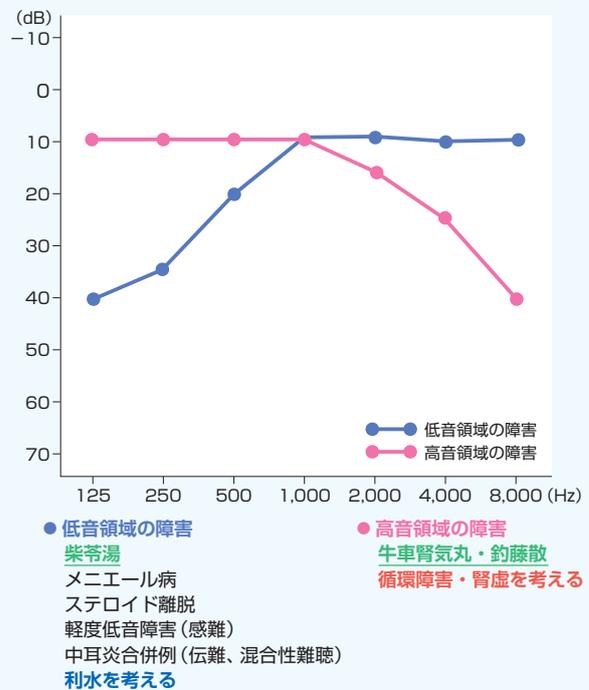
低音障害型感音難聴に対して柴苓湯とイソソルビドを投与して有効性を比較した。両者ともある程度有効性があり、その治療効果に有意差はなく、以前からメニエール病などの内リンパ水腫に適応があったイソソルビドと柴苓湯は低音障害型感音難聴に対して同等の効果が考えられた。

聴力検査における障害周波数別の漢方の選択の可能性について

図9に示すようにメニエール病などの病気は、当初低音障害の難聴を呈することが多いので、このような場合は水の偏在を改善する柴苓湯などが有効なことが多い。また、高音部の障害や耳鳴は老人性難聴や薬剤性難聴に代表されるように循環障害や腎虚などの要因が強く示唆される

ことが多いので腎虚に対しては牛車腎気丸、また循環障害などで釣藤散や黄連解毒湯なども考慮して良いと考える。

図9 聴力障害の障害周波数別の基本的考え方



以上のように柴苓湯は耳鼻咽喉科領域において非常に有効性の高い薬剤であり、各種疾患に応用できる方剤であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 田中久夫: 滲出性中耳炎に対する柴苓湯の有効性, Prog. Med., 16 (3) : 907-909, 1996
- 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: 725-727, 1993
- 3) 平松幸恭: ケロイド・肥厚性癩痕に対する柴苓湯の有用性について, 日形会誌, 28: 549-553, 2008
- 4) 馬場 奨 ほか: 頭頸部外科領域手術後の肥厚性癩痕発生に対する柴苓湯の予防効果 - トラニラストとの比較 -, Prog. Med., 28 (12) : 2977-2982, 2008
- 5) 金子 達: 低音障害型感音難聴に対する柴苓湯とイソソルビドの有効性の比較, 漢方と最新治療, 19 (3) : 233-239, 2010
- 6) 佐野 肇 ほか: 低音障害型感音難聴の臨床経過からみた病因の検討, Audiology Japan, 37: 105-111, 1994
- 7) 川島慶之 ほか: 神奈川県と岩手県における急性低音障害型感音難聴の疫学調査 (厚生労働省急性高度難聴に関する調査研究), Audiology Japan, 49: 373-380, 2006
- 8) 和田涼子 ほか: 急性低音障害型感音難聴とメニエール病, MB ENTONI, 78: 15-19, 2007
- 9) 今村俊一 ほか: 急性低音障害型感音難聴における内リンパ水腫の関与について, Audiology Japan, 49: 156-161, 2004

耳閉塞症状に対する柴苓湯の臨床効果

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

耳閉塞症状を主訴として来院する患者で、主に従来の治療に抵抗性のものや原因不明の症例を対象に、柴苓湯による自覚症状を中心とした有効性を検討した。その結果、柴苓湯の効果は概ね投与1週間程度から発現し、有効性が示唆された。耳閉塞症状やステロイド薬内服の必要がない程度の軽症例においては、柴苓湯は選択肢の一つとして考えるべき治療法である。

Keywords 耳閉塞症状、低音障害型感音難聴、耳管機能不全症、柴苓湯

はじめに

耳閉塞症状を訴える患者は日常診療においてよく遭遇するが、臨床検査上は特筆すべき異常が認められず原因不明とされる症例も少なくない。一般にはステロイド薬の内服やときに点滴といった薬物療法によって対処せざるを得ないが、ステロイド薬を使用するほど重篤ではない症例や原因不明の患者に対して、使いやすい薬剤はあまり見当たらない。筆者はこれまでにこのような患者に対し柴苓湯を投与し良好な結果を得ている。今回、これまでの症例の一部をまとめたので、典型症例とともに提示し考察する。

対象と方法

2008年10月から2009年9月にかけて当院耳鼻咽喉科外来を受診した患者で、耳閉塞症状を訴える患者の中から重篤な突発性難聴および鼓膜切開を必要とする滲出性中耳炎、耳垢塞栓症を除く93例を対象とした。

診断により、まずステロイド薬内服等の西洋医学的治療を施行し、2週間以上経過しても症状消失が認められなかった症例に対し、クラシエ柴苓湯エキス細粒8.1g分2を投与した。またステロイド薬内服を必要としない程度の一部の軽症例に対しては西洋医学的治療を行わず、柴苓湯の単独投与による耳閉塞症状の改善状態を調査した。対象は診断名によりA群：低音障害型感音難聴、B群：耳管機能不全症、C群：原因不明の3群に分けた。

結果は、有効(症状消失またはほぼ消失)、やや有効(症状改善)、無効(ほとんど不変または不変)の3段階で評価し、有効率はやや有効以上とした。

結果

1) 柴苓湯投与1週後にはA～Cの各群とも61～68%の高い有効率を認めた。また各群における有効率に大きな差は認められなかった(表1)。

表1 耳閉塞症状の有効率(投与1週後)

疾病区分	症例数	有効	やや有効	無効	有効率
A	25	8(32%)	9(36%)	8(32%)	17(68%)
B	28	9(32%)	8(29%)	11(39%)	17(61%)
C	40	14(35%)	12(30%)	14(35%)	26(65%)
計	93	31(33%)	29(31%)	33(35%)	60(65%)

A. 低音障害型感音難聴、B. 耳管機能不全症、C. 原因不明
有効：症状消失またはほぼ消失、やや有効：症状改善、無効：ほとんど不変または不変

2) 柴苓湯投与2週後にはA～Cの各群とも有効率は68～76%に上昇した(表2)。

表2 耳閉塞症状の有効率(投与2週後)

疾病区分	症例数	有効	やや有効	無効	有効率
A	25	13(52%)	6(24%)	6(24%)	19(76%)
B	28	10(36%)	9(32%)	9(25%)	19(68%)
C	40	20(50%)	9(23%)	11(28%)	29(73%)
計	93	43(46%)	24(26%)	26(28%)	67(72%)

A. 低音障害型感音難聴、B. 耳管機能不全症、C. 原因不明
有効：症状消失またはほぼ消失、やや有効：症状改善、無効：ほとんど不変または不変

柴苓湯の効果は投与1週後で既に発現し、2週後には更なる改善が見込まれた。一方、これまでの経験から柴苓湯投与は1週間で中止すると耳閉塞症状が再発する症例も多く見られた(data not shown)ことから、投与期間は少なくとも2週間以上は必要であると思われる。なお柴苓湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

症例1 29歳、女性

主訴: 左側の耳管閉塞

診断名: 反復性低音障害型感音難聴

病歴: X-1年より左側の耳閉塞感を訴え当科を受診した。ティンパノグラムはAタイプで低音障害型突発性難聴と診断した。ステロイド薬、ATP製剤、ニコチン酸大量療法にビタミンBを加えた点滴を1週間行なったところ難聴は消失した。その後、X年4月同様の症状を訴えて再来院した。

経過: MRIを実施したが聴神経腫瘍などの疾患は否定的であり、また自己抗体の検索で膠原病を示す所見も認められなかった。そこでステロイド薬、ATP製剤、メコバラミンの内服とした。その後、ステロイド薬を漸減し、離脱を期待して柴苓湯8.1gを追加した。柴苓湯を追加して1週間後に症状はほぼ消失し、ステロイド薬の離脱に成功した。

症例2 46歳、男性

主訴: 右側の耳閉塞感(原因不明)

病歴: X年8月から右側の閉塞感が出現し、特に朝方に症状が増強していた。1週間経過しても症状が消失しないため当科を受診した。

経過: 純音聴力検査はほぼ正常、ティンパノグラムはAタイプであり、めまいもなく、鼻内所見も正常、風邪や鼻炎の自覚症状もなく原因不明であった。フルタゾラムを1週間投与したが、症状の改善は見られず、柴苓湯8.1gを2週間投与し、耳管通気を併用した結果、自覚症状がほぼ消失した。

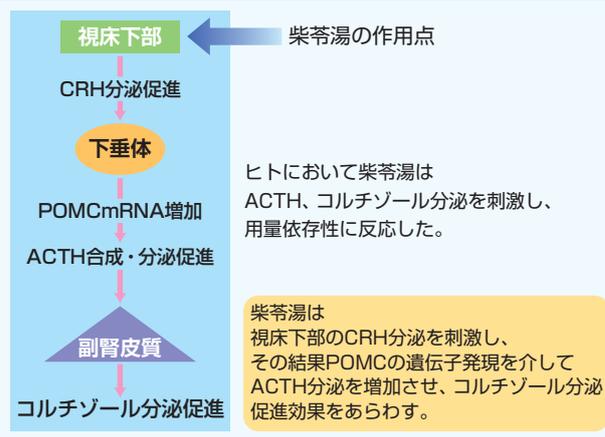
考察

低音障害型感音難聴は女性に多く、通常の突発性難聴に比べ治療に対する反応性は比較的良好である。しかし反復する症例がしばしば認められ、時に血管炎を伴う膠原病が潜在していることがあるので注意を要する。また症状の反復により真性のメニエール病に移行することもあり、一般にステロイド薬の離脱は難しい。このような場合にはステロイド様作用を有する柴苓湯の効果が期待できる。

柴苓湯は抗炎症作用、健胃作用などを持つ小柴胡湯と水分代謝の調節作用を持つ五苓散の組み合わせ処方である。本来、炎症と水分代謝異常を併発した病態に用いられる漢

方製剤であるが、柴苓湯の薬理学的研究により内因性の副腎皮質ホルモンを誘導する作用(図)^{1, 2)}が知られており、内服のステロイド薬の減量や離脱の際に併用薬剤として用いられる^{3, 4)}ことが多い。

図 柴苓湯の薬理作用



症例1は膠原病の所見は否定されたものの、ステロイド薬の内服が必要な症例であった。ステロイド薬の減量・離脱に際し柴苓湯の持つ抗炎症作用に加え、内耳における水分代謝調節(利尿)作用が奏効したものと考えられる。柴苓湯は症状の悪化・再燃を招くことなくステロイド薬の減量・離脱を試みるにより併用薬剤となりうる。

耳閉塞感を起こす原因は様々であるが、**症例2**の如く耳垢や異物がなく鼓膜所見も正常で、かつ純音聴力検査とティンパノグラムも正常である原因不明なものが日常診療において散見される。このような症例では第一に貯留液を伴わない耳管機能不全、第二に低音障害型感音難聴で日内変動するものが疑われる。柴苓湯は低音障害型感音難聴⁵⁾、耳管機能不全症に有効であり日常診療でも広く臨床応用されている。診断に苦慮した場合を含め広く耳閉塞症状に対して、抗炎症作用と水分代謝調節作用を併せ持つ柴苓湯はまず試してみるべき薬剤と考える。

【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, Neuroscience Letters 160: 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): 725-727, 1993
- 3) 田中久夫: 滲出性中耳炎に対する柴苓湯の有効性, Prog. Med., 16 (3): 903-905, 1996
- 4) 吉川徳茂 ほか: 小児ステロイド反応性ネフローゼ候群, 柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発, プロスペクティブコントロールスタディ, 日本腎臓学会誌, 40 (8): 587-590, 1998
- 5) 竹本市紅 ほか: 柴苓湯が有効であった感音性難聴の1例, Prog. Med., 14 (12): 3240-3241, 1994

痤瘡癍痕に対する柴苓湯の臨床的検討

ほう皮フ科クリニック(岡山県) 許 郁江

痤瘡癍痕は審美的問題をきたすことから、患者のQOLを低下させる一因となっている。今回、尋常性痤瘡の患者で、痤瘡癍痕があり治療を希望する者に対し柴苓湯を投与し検討を行ったところ、陥凹に対する他覚所見と痤瘡癍痕の重症度、および痤瘡の重症度に有意な改善を認め、このことから、痤瘡癍痕に対し柴苓湯が有用であることが示唆された。

Keywords 痤瘡癍痕、柴苓湯、陥凹、痤瘡癍痕の重症度、痤瘡の重症度

はじめに

痤瘡癍痕は、尋常性痤瘡(紅色丘疹、膿疱)およびその他の皮疹が軽快した後に生じ、皮膚の色素沈着、隆起(肥厚性癍痕)、陥凹(陥凹性癍痕)からなる病変である¹⁾。

炎症性痤瘡や非炎症性痤瘡(面皰)が一過性の病変であることが多いのに対して、痤瘡癍痕は永続的に残存するため審美的問題を来し、患者のQOL(quality of life)を低下させる一因となりうる。

痤瘡癍痕の治療には、ステロイド局所注射や外科的処置のほか、充填剤注射、ケミカルピーリング、レーザー治療など様々な治療が試みられているが、治療の有効性は限られており、特に陥凹(陥凹性癍痕)については難治である。

柴苓湯は、内因性ステロイドホルモン誘導作用などの薬理作用を有し^{2,3)}、手術後や熱傷・外傷によるケロイド・肥厚性癍痕に対する有効性が報告されている漢方薬である⁴⁻⁶⁾。

今回、尋常性痤瘡の患者で、痤瘡癍痕があり治療を希望する者に対し柴苓湯を投与し、検討を行ったので報告する。

対象と方法

201X年3月から201X年12月に当院を受診した尋常性痤瘡の患者で、痤瘡癍痕があり治療を希望した患者10例を対象とし、対象患者にクラシエ柴苓湯エキス細粒(KB-114、8.1g/日・分2)を投与した。従来から使用中であった薬剤は変更せず、ケミカルピーリング、レーザー治療等の痤瘡癍痕に対する治療は、柴苓湯投与期間中は禁止した。調査方法としては、投与前および8~12週後に、痤瘡癍痕の他覚所見、痤瘡癍痕の重症度、痤瘡の重症度を観察およびスコア評価した。評価尺度として、痤瘡癍痕の他覚所見は、色素沈着、隆起、陥凹について4段階(0:目立たない、1:症

状が少しある、2:症状あり、3:症状が強い)で評価、痤瘡癍痕の重症度は、Jerry⁷⁾らが提唱しているSCAR-S(表1)で評価、痤瘡の重症度は『尋常性痤瘡治療ガイドライン』(日本皮膚科学会)¹⁾に準じてスコア化し評価した。

表1 SCAR-S

重症度	スコア	臨床所見
なし	0	痤瘡癍痕なし
ほとんどなし	1	2.5m離れると、ほとんど痤瘡癍痕は見えない
軽症	2	認識可能:患部の半分以下に痤瘡癍痕が見られる
中等症	3	患部の半分以上に痤瘡癍痕が見られる
重症	4	全体に痤瘡癍痕が見られる
最重症	5	全体に萎縮や肥厚性癍痕が見られる

統計学的解析は、Wilcoxon signed rank testを行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結果

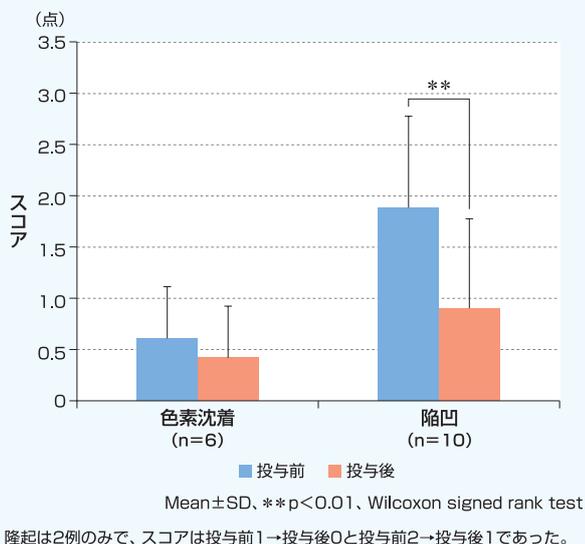
患者背景を表2に示す。

表2 患者背景

項目	
年齢	25.1 ± 9.0歳(16~45歳)
性別	男性:4例 女性:6例
痤瘡癍痕の最重症部位(重複あり)	額部:1例 頬部:8例 下顎部:1例 鼻部:1例 頸部:1例
合併症	なし:9例 あり:1例(緑内障)
痤瘡癍痕の治療歴	なし:8例 あり:2例 (レーザーピーリング:1例、光治療:1例)
併用薬剤	なし:1例 あり:9例 (アダパレン:8例、クリンダマイシンリン酸エステル:1例)

n=10, Mean±SD

図1 他覚所見スコア



痤瘡癬痕の他覚所見は、陥凹において、投与前 1.9 ± 0.9 、投与後 0.9 ± 0.9 であり有意 ($p < 0.01$) な改善を認め、4例は「目立たない」となった。色素沈着および隆起の病変を呈した患者は少なく、有意な変化も認められなかった(図1)。

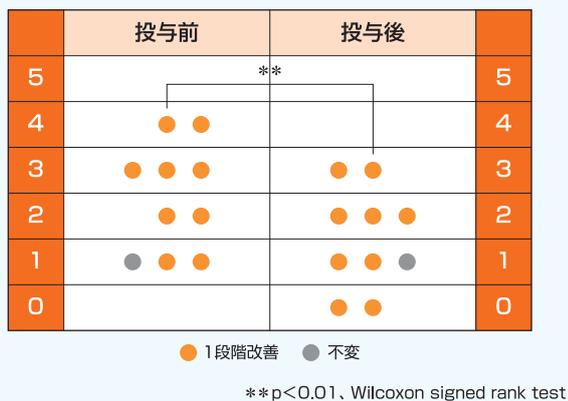
痤瘡癬痕の重症度は、10例中9例に1段階の改善が認められ、平均値は投与前 2.4 ± 1.2 から投与後 1.5 ± 1.1 と有意 ($p < 0.01$) な改善を認めた(図2)。

痤瘡の重症度は、治療前では、重症5例、中等症2例、軽症3例であったが、柴苓湯による治療後では全例が1段階の改善を示し、投与前後において有意差 ($p < 0.05$) を認めた。

写真撮影に同意を得られた患者の所見を図3に示す。症例1、2とも痤瘡癬痕に対する治療歴はなく、今回の治療で病変の改善が見られた。

また、調査期間中、柴苓湯によると思われる副作用は認められなかった。

図2 痤瘡癬痕の重症度 (SCAR-S)



考察

痤瘡癬痕は、いわゆる「にきび跡」として日常的に遭遇する病変で、炎症性痤瘡の約8%が痤瘡癬痕になるといわれている⁸⁾。痤瘡癬痕のうち、色素沈着は急性および慢性の炎症後に生じ、隆起は過剰な癬痕組織の修復の結果、陥凹は真皮層の菲薄化や、真皮や皮下組織の炎症により生じた癬痕組織に皮膚浅層が引き込まれるために発生するとされている。色素沈着は日本人では皮疹の新生をなくすことで比較的短時間で改善するが、隆起や陥凹はステロイド局

図3 症例

症例1 18歳、男性
 痤瘡癬痕の治療歴：なし 併用薬剤：アダパレン



投与前
 色素沈着：1→0 隆起：1→0
 陥凹：2→1 SCAR-S：3→2
 痤瘡の重症度：重症→中等症

症例2 27歳、男性
 痤瘡癬痕の治療歴：なし 併用薬剤：アダパレン



投与前
 色素沈着：1→1 隆起：2→1
 陥凹：2→1 SCAR-S：3→2
 痤瘡の重症度：重症→中等症

所注射や外科的処置のほか、充填剤注射、ケミカルピーリング、レーザー治療など様々な治療が必要となる。しかし、これらの治療も侵襲が大きかったり、多発例には不向きな場合がある他、ダウンタイムを生じ患者のQOLをさらに低下させることもある。

痤瘡癬痕に対する柴苓湯の臨床報告としては、永峯が難治性の痤瘡および癬痕について、抗生剤の内服や外用、ピーリングや光レーザー治療など従来の治療に柴苓湯を併用することで良好な成績を得られたと報告している⁹⁾。

今回、尋常性痤瘡の患者で、痤瘡癬痕がある患者に対し柴苓湯を投与したところ、陥凹に対する他覚所見と痤瘡癬痕の重症度、および痤瘡の重症度に有意な改善を認めた。色素沈着と隆起においては改善が見られたケースもあったが、症状を呈した患者が少なく、全体では有意な変化が認められなかった。

尋常性痤瘡に対する治療あるいは再発防止のため10例中9例は、アダパレンまたはクリンダマイシンリン酸エステルの併用を行ったが、痤瘡癬痕に対する治療歴があるのは2例のみであり、陥凹および痤瘡癬痕の重症度改善は今回の治療の柴苓湯による効果が大きいと考えられる。特に比較的新しい痤瘡癬痕に対する改善が見られた。

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり、12の生薬からなる漢方薬で、内因性副腎皮質ステロイド分泌促進作用^{2, 3)}や水分代謝調節作用¹⁰⁾、線維芽細胞増殖抑制作用¹¹⁾などの薬理作用が報告されている。柴苓湯はこれらの作用により、早期に炎症を抑え、炎症によって惹起される癬痕組織の過剰生成を抑制し、色素沈着や隆起を改善することが期待できる。

また、創傷治癒において注目されているものにbFGF(ヒト塩基性線維芽細胞増殖因子)がある。bFGFは、線維芽細胞をはじめとするさまざまな細胞に対して増殖や分化誘導など多彩な作用を示す因子であり、上皮化促進作用や血管新生因子としての作用、過剰な肉芽形成を抑制する作用などが報告されている¹²⁻¹⁵⁾。このbFGFに対する柴苓湯の作用として、王らはヒト歯肉線維芽細胞を用いた研究で、柴苓湯単独ではbFGF産生に影響を及ぼさないが、ニフェジピン添加によるbFGF産生量の増加を柴苓湯が減少させることを報告しており、柴苓湯がbFGF産生に関わるメカニズムに対して作用することを示唆している¹⁶⁾。森崎は、柴苓湯の構成生薬である人参の血管新生への影響について報告しており、生理的な血管新生と腫瘍の血管新生で人参成分が血管新生を促進あるいは抑制する多面的な作用があると述べている¹⁷⁾。これらの報告と今回陥凹に

おいて改善が認められたことから、柴苓湯はbFGF産生を調節するよう作用することで、正常の真皮に近づけるよう線維芽細胞やコラーゲンの産生、血管新生を促した可能性も考えられ、具体的な作用メカニズムについてはさらなる検討が求められる。

痤瘡治療の最終目標は、痤瘡癬痕を残さないことであり、そのためには早期から積極的治療が必要とされ、炎症を素早く抑制し痤瘡癬痕の形成を予防することが重要である。今回の結果から、痤瘡に対しては従来の治療を継続し、痤瘡癬痕の形成を予防すること、形成された痤瘡癬痕に対しては早期に柴苓湯による治療介入することで、より良好な治療効果を得られる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 林 伸和 ほか: 尋常性痤瘡治療ガイドライン, 日皮会誌, 118 (10): 1893-1923, 2008
- 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): 725-727, 1993
- 3) 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
- 4) 平松幸恭 ほか: ケロイド・肥厚性癬痕に対する柴苓湯の有用性について, 日本形成外科学会誌, 28 (9): 549-553, 2008
- 5) 馬場 奨 ほか: 頭頸部外科領域手術後の肥厚性癬痕発生に対する柴苓湯の予防効果 -トラニラストとの比較-, Prog. Med., 28 (12): 2977-2982, 2008
- 6) 小立 健 ほか: 腹部の術後癬痕症例の検討, 日本形成外科学会誌, 13 (1): 29-34, 1993
- 7) Tan JK, et al.: Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk, J Cutan Med Surg, 14 (4): 156-160, 2010
- 8) Do TT, ET al: Computer-assisted alignment and tracking of acne lesions indicate that most inflammatory lesions arise from comedones and de novo, J Am Acad Dermatol, 58 (4): 603-608, 2008
- 9) 永峯由紀子: 痤瘡および肥厚性癬痕に対する柴苓湯の臨床効果, phil漢方, 22: 18-19, 2008
- 10) 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
- 11) 田代真一: 実地医家のためのTHE KAMPO, 7: 22-25, 2000
- 12) Xu RH, et al: Basic FGF and suppression of BMP signaling sustain undifferentiated proliferation of human ES cells, Nat Methods, 2 (3): 185-190, 2005
- 13) Maltseva O, et al: Fibroblast growth factor reversal of the corneal myofibroblast phenotype, Invest Ophthalmol Vis Sci, 42 (11): 2490-2495, 2001
- 14) Sogabe Y, et al: Basic fibroblast growth factor stimulates human keratinocyte motility by Rac activation, Wound Repair Regen, 14 (4): 457-462, 2006
- 15) Basic fibroblast growth factor promotes apoptosis and suppresses granulation tissue formation in acute incisional wounds, J Pathol, 203 (2): 710-20, 2004
- 16) 王 宝禮 ほか: 薬物性歯肉増殖症に対する漢方研究 -薬物性歯肉線維芽細胞に対するニフェジピンと柴苓湯の影響-, 歯薬療法, 27 (2): 97-102, 2008
- 17) 森崎信尋: 薬用人参 解析進む薬理効果 血管新生と薬用人参, 治療学, 28 (1): 94-95, 1994

..... 柴苓湯の特徴

柴苓湯の処方と薬理

柴苓湯

内因性ステロイド分泌促進作用

【小柴胡湯】

柴胡 7、半夏 5、生姜 1、
人參 3、大棗 3、甘草 2、
黄芩 3(g)

.....
抗炎症作用
線維化抑制作用

【五苓散】

白朮 4.5、茯苓 4.5、猪苓 4.5、
沢瀉 6、桂皮 3(g)

.....
利尿作用
(水分代謝バランス調整)

臨床応用

領域	ステロイド剤併用療法	利尿作用・抗炎症作用
内科	消化器	潰瘍性大腸炎 ¹⁾ 自己免疫性肝炎 ²⁾
	腎臓	(微小変化型)ネフローゼ症候群 ³⁾ (早期)糖尿病性腎症 ⁴⁾
産婦人科	不育症 ⁵⁾ 多嚢胞性卵巣症候群 ⁶⁾ (Polycystic ovary syndrome: PCOS)	妊娠高血圧症候群 ⁷⁾
整形外科	関節リウマチ ^{8, 9)} (Rheumatoid Arthritis: RA)	(術後)リンパ浮腫 ¹⁰⁾
泌尿器科		夜間頻尿(多尿) ¹¹⁾
皮膚科	アトピー性皮膚炎 ¹²⁾	
眼科		黄斑浮腫(糖尿病網膜症) ¹³⁾
耳鼻咽喉科	感音性難聴 ¹⁴⁾	滲出性中耳炎 ¹⁵⁾
その他	全身性エリテマトーデス ¹⁶⁾ (Systemic Lupus Erythematosus: SLE) 特発性血小板減少性紫斑病 ¹⁷⁾ (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: ITP) クローン病 ¹⁾	向精神薬による口渇 ¹⁸⁾

- 1) 松生恒夫: 潰瘍性大腸炎・炎症性腸疾患, 漢方と最新治療, 7(2), 113-120, 1998
- 2) 松田彰史 ほか: 自己免疫性肝炎に対する柴苓湯(TJ-114)の治療効果について—ステロイドの減量と副作用軽減, 診断と治療, 81(4), 911-915, 1993
- 3) 渡辺有三 ほか: 微小変化型ネフローゼ症候群に対する柴苓湯治療の臨床的検討, 腎と透析, 24(5), 851-855, 1988
- 4) 大磯ユタカ ほか: 微量アルブミン尿期の糖尿病患者に対する柴苓湯の臨床的検討, Prog. Med., 17(4), 953-958, 1997
- 5) 田中栄一 ほか: 自己抗体陽性不育症患者に対する柴苓湯の有用性に関する臨床的検討, 日本産科婦人科学會雑誌, 47(4), 421-424, 1995
- 6) 酒井 淳 ほか: 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有用性に関する検討—特に排卵誘発について, 臨床婦人科産科, 54(11), 1330-1333, 2000
- 7) 合阪幸三: 妊娠中毒症と漢方療法, 産婦人科治療, 71(6), 652-655, 1990
- 8) 長岡章平 ほか: 慢性関節リウマチに対する漢方薬「柴苓湯」による治療, 臨床と研究, 67(4), 1299-1304, 1990
- 9) 中島 修: メトトレキサートを主とする抗リウマチ薬とNSAIDsによる関節リウマチ治療に対する柴苓湯の有用性, Prog. Med., 26(4), 909-914, 2006
- 10) 藤沢 順 ほか: 乳癌術後患側上肢のリンパ浮腫に対する「柴苓湯」の有用性, 乳癌の臨床, 15(2), 163-166, 2000
- 11) 杉山高秀 ほか: 前立腺肥大症に対する漢方製剤: 柴苓湯の有用性の検討—夜間頻尿症状の改善効果についての検討, 泌尿器科紀要, 48(6), 343-346, 2002
- 12) 山田秀和 ほか: アトピー性皮膚炎に対するカネボウ柴苓湯の臨床的有用性の検討, 西日皮膚, 52(6), 1202-1207, 1990
- 13) 磯部 裕 ほか: 網膜浮腫を伴う眼疾患に対する柴苓湯の臨床効果, 薬理と臨床, 3(2), 165-179, 1993
- 14) 竹本市紅 ほか: 柴苓湯が有効であった感音性難聴の1例, Prog. Med., 14(12), 3240-3241, 1994
- 15) 石山哲也 ほか: 滲出性中耳炎に対する柴苓湯の有用性, 耳鼻臨床, 85(9), 1511-1519, 1992
- 16) 佐川 昭: 難病・難症の漢方治療 第6集 全身性エリテマトーデスと漢方治療, 15(1), 現代東洋医学, 174-176, 1994
- 17) 山田順子 ほか: 特発性血小板減少性紫斑病治療法における柴苓湯エキス錠の臨床的応用, 医学と薬学, 14(6), 1695-1702, 1985
- 18) 木村真人 ほか: 向精神薬投与による口渇に対する柴苓湯エキス細粒の効果の検討, 精神科治療学, 11(5), 499-505, 1996

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」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

2012年5月作成