

No.
51

phil 漢方

特別対談

気の方方向性を 意識した 臨床の必要性

TOPICS 1

レビー小体型認知症は 第2の認知症

—抑肝散加陳皮半夏による治療を考える—

TOPICS 2

カルモデュリン依存性 キナーゼを介した 認知改善作用のメカニズム

漢方臨床レポート

- 軽症抑うつ状態への抑肝散加陳皮半夏の使用経験
- 眼精疲労に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性
- 胃がん術後の不眠と貧血に対して、
加味帰脾湯が有効であった2症例

■ 特別対談 気の方向性を意識した臨床の必要性 3

熊本赤十字病院 総合内科 副部長 総合診療科 副部長 加島 雅之

漢方医療 頼クリニック 院長／東京医科歯科大学 老年病内科 臨床准教授・非常勤講師 頼 建守

■ 漢方BREAK① 名古屋発信！歴史ある漢方の勉強会「百合会ワークショップ」 9

名古屋百合会

■ 漢方薬理・最前線 柴苓湯② 10

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 桔梗(ききょう) 14

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 麻杏薏甘湯 16

新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪

■ 漢方臨床レポート

軽症抑うつ状態への抑肝散加陳皮半夏の使用経験 18

医療法人 丹比荘 あべのメンタルクリニック 正山 勝

眼精疲労に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性 21

医療法人社団 豊栄会 ほしあい眼科 院長 星合 繁

胃がん術後の不眠と貧血に対して、 加味帰脾湯が有効であった2症例 24

医療法人 共和会 塩田病院 外科 大澤 智徳

■ TOPICS 1 レビー小体型認知症は第2の認知症 ー 抑肝散加陳皮半夏による治療を考えるー 26

クリニック医庵 センター南 小阪 憲司

■ TOPICS 2 カルモデュリン依存性キナーゼを介した 認知改善作用のメカニズム 30

東北大学大学院薬学研究科・薬理学分野 教授 福永 浩司

■ 漢方BREAK② 防已黄耆湯に感じられるモヤモヤ感と期待感 ～新薬SGLT2阻害薬の対象患者像と防已黄耆湯証はオーバーラップする？～ 33

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

■ 当院における漢方診療の実際 産婦人科医療における漢方薬の役割とこれから 36

独立行政法人 地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター 副院長兼産婦人科部長 伊藤 仁彦

■ 編集部レポート 38

気の方角性を意識した 臨床の必要性

漢方医療 頼クリニック 院長／
東京医科歯科大学 老年病内科
臨床准教授・非常勤講師
頼 建守 先生

熊本赤十字病院 総合内科 副部長
総合診療科 副部長
加島 雅之 先生

方剤を理解するための必須の概念に、気・血・津液の方角性がある。気・血・津液をどのように動かすか、そのためには各生薬のベクトルを理解する必要がある。

そこで今回は、「気の方角性を意識した臨床の必要性」をテーマに、「気」および気から化生する「火」に焦点を絞り、漢方医療 頼クリニック 院長の頼建守先生をお招きし、熊本赤十字病院 総合内科の加島雅之先生と対談していただいた。

I 気の方角性と用薬

気に対するアプローチの基本的な考え方

加島 私は方剤を理解する上で、気・血・津液の方角性を理解することが必須ではないかと考えています。これは非常に大きなテーマですので、今回は「気」と「火」に焦点を絞って討論したいと思います。

まず、気の方角性を意識することが重要な疾患・病態には、のぼせ、冷え、更年期障害、便秘・下痢・嘔吐・胸やけなどの消化管症状、心不全や気管支喘息の一部、全身性エリテマトーデス、めまい、起立性調節障害、発汗異常、うつ病や双極性障害、皮膚疾患などがあります。

頼 たとえば、冷えの治療において気は非常に重要な要素

と認識しています。ただ、更年期障害の患者さんで「水」が関与している場合には上熱「下冷」のことが多いですし、「火」が主な原因となる「熱厥」の病態でも冷えを感じます。したがって、冷えの治療において気の方角性はとても大事ですが、血・津液もお互いに影響しあいますから、気はもちろんですが血や津液の動きも一緒に考える必要があります。さらに、「気」と「火」は大きく関係していますし、先ほどご紹介いただいた疾患・病態はいずれも「火」が少なからず関係しています。

たとえば、更年期障害の治療に多くの先生は瘀血からアプローチされると思いますが、私は「火」が波及して気の乱れがあるような患者さんの場合、最初に血を動かさずに、まず「火」を消します。患者さんに、「フライパンで炒め物をしていて、焦げができてしまったらどうしますか？ 火を止めますか？ 焦げを取りますか？」と問いかけると、



加島 雅之 先生

2002年 宮崎医科大学 医学部 (現: 宮崎大学 医学部) 卒業
 同年 熊本大学 医学部 総合診療部 入局
 2004年 沖縄県立中部病院 総合内科 国内留学
 2005年 熊本赤十字病院 内科
 2006年 亀田総合病院 感染症科 国内留学
 2013年より現職
 2014年より総合診療科 兼務

「まず、火を止めます」とおっしゃいますね。火が鎮まっていれば、フライパンにこびりついたものも容易に取り除くことができます。

加島 冷え・のぼせと一括りに言っても、“すべてが冷えている”、“すべてがのぼせている”患者さんはほとんどいません。どこかが冷えて、どこかがのぼせるということですから、あるところを温めてあるところを冷やす、あるいは流れを整える、これが治療戦略になると思います。そのためには、症候を把握して適切な生薬を選択することが重要です。「昇降浮沈」、「散収」に集約されますが、生薬や方剤を用いてどのように気を動かすかということを考えます。そして、気の連関(図1)のどこに、どのように生薬を当てはめることができるか、ということが一つの命題として重要だと思います。

気の動かし方に、近似のベクトルを有する生薬を列挙してみます。[黄耆・麻黄・桔梗]は肺の気を上げる、[升麻・葛根]は脾胃の気を上げる、[柴胡・防風]は肝胆の気を上に外に広げる、[白芷・薄荷・蘇葉]は肺から肝の辺りの気を外側に出す、[桂皮・生姜]は脾胃のエネルギーを全身に配る、[人参・甘草]は気の動きを止めるように思います。人参と黄耆を考えると、黄耆は外に上に広がるけれども人参は収斂させながら真ん中に集めて上げるというイメージがあります。[枳実・陳皮・厚朴]は消化管の気を下げる、

[天麻・釣藤鈎]は気の過剰な運動をなだめる、[石膏・竜骨・牡蛎・(代赭石)]は気の動きを止めて下げるという感じです。[芍薬]は脾胃の気を腎に収斂させる、[山茱萸・五味子・酸棗仁]はいずれも気を内側に引き込むベクトルを有していますがそれぞれに局在の異なる引き込み方をします。[茯苓・沢瀉]はいずれも下向きのベクトルを有して水を一緒に引っ張りますが、[牛膝]はさらに強力に下に引っ張ります。

頼 黄芩・黄連についてはいかがですか。

加島 両者とも気を下げるのではないかと思います。黄連の方がその作用は強いように思いますし、黄芩は横にも動かしているような感じがあります。

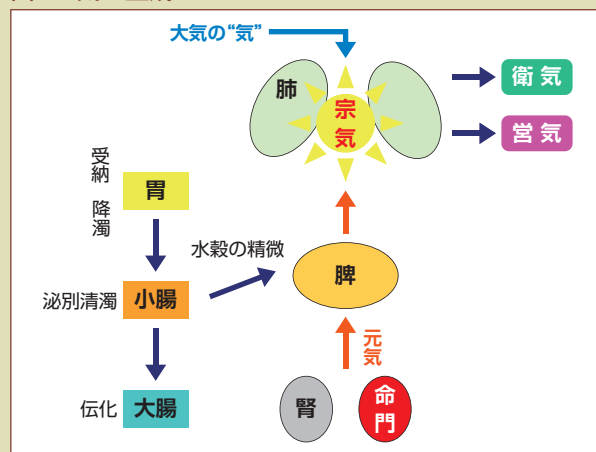
気の動きを意識したアプローチ

加島 気が沈んでいる病態をどのように認識するかということですが、症候としては立ちくらみ、頭や胸が空虚な感じ、内臓下垂、下痢、下腿浮腫、などです。また、寸脈が非常に弱い方が多くいらっしゃいます。このような病態に用いる代表的な生薬は黄耆・人参・柴胡・升麻・葛根・桔梗です。とくに、黄耆や人参は気を増しながら動かしますし、柴胡・升麻・葛根・桔梗は上向きのベクトルを与える作用が強いと思います。そこで、立ちくらみの典型例2症例を紹介し、さらに気の動きを意識したアプローチについて掘り下げてみます。

【症例 1】 17歳 男性、主訴：たちくらみ

10歳ごろから立っている時に突然の立ちくらみや排尿後の失神発作があり、さらにそれらの発作が頻回となったため受診しました。現症は、やせ型で顔はやや青白い、朝は目覚めが悪い、冷え性傾向、めまい発作時には動悸を感じます。漢方的所見では、舌：水滑、脈：滑・有力、腹診：

図1 気の生成



臍上悸軽度です。

この症例は、気が上がってめまいを来していると考え、苓桂朮甘湯を処方したところ奏効しました。気が不足している、あるいは気が上がっていない状態であれば、立ちあがった瞬間にめまい発作が起こりますが、そうではなかったからです。茯苓の重みを使って、上がりそうな気と水を下げることが考慮して苓桂朮甘湯を処方しました。

【症例 2】 52歳 女性、主訴：たちくらみ

以前より立ちくらみが多かったのですが、3年ほど前に体重減少後、急に立ち上がるとめまいがして立っていられなくなりました。その際の血圧は80/40mmHg前後です。現症は、やせ型で顔色青白く、眼に力がない、倦怠感・食欲不振があります。両側寸脈、右関脈が無効です。この症例には補中益気湯が奏効しました。この症例は、気が不足してさらに上がらないため、黄耆・人參で気を補いながら気を上らせました。

いずれも「立ちくらみ」の症例であり、気を動かす治療をしています。臓で考えれば同じ部位ですが、方剤の選択はまったく異なります。立ちくらみには“気が上りすぎているタイプ”と“気が上らないタイプ”がありますから、いずれのタイプかを見極めて、治療のベクトルを考えることが方剤を使い分けるために必要だと思います。

頼 症例1は「水」の要素がかなり関与しているのではないかと思います。最近では厚生労働省の「健康のため水を飲もう」推進運動やマスコミの報道などの影響で、昔に比べて水分摂取量が増加傾向にあります。したがって、腎が関わる病態では、昔の「腎虚」では説明できないような病態が増加しているのではないかと思います。

水分の過剰摂取によって腎が「水」を外に汲み出す力が低下し（二次性の腎虚）、その結果、下半身に「水」が溢れて陰が膨らみ、それが下半身の陽気を上方に追い出す形となり、「気の上衝」となる、いわゆる「水気凌心」の病態を来します。そこに茯苓を用いることで膨らんだ陰が萎み、陰陽のバランスが改善したと思います。症例2で用いた補中益気湯は、水の要素はさほど強くありません。しかし、加島先生がおっしゃるように気の動きを考えることが重要であることを示す症例だと思います。

加島 次に、タイプが異なる2症例を示します。

【症例 3】 40歳 女性、主訴：片頭痛

片頭痛のため治療中でしたが、月経困難症に対するピルの服用を機に血圧上昇と、片頭痛の増悪を来して受診した症例です(図2)。抑肝散を処方しましたが、3週間の服用でも症状はほとんど改善しなかったため釣藤散に転方し、



頼 建守 先生

1989年 慶應義塾大学 医学部 卒業、同病院 産婦人科
1991年 東京歯科大学付属市川総合病院 産婦人科
1992年 慶應義塾大学病院 産婦人科
1995年 国立埼玉病院 産婦人科
1997年 北里研究所東洋医学総合研究所 漢方科
1999年 新宿海上ビル診療所 漢方科・婦人科医師
2013年 漢方医療 頼クリニック 院長

改善が得られました。

頼先生は頭痛症例に対して抑肝散と釣藤散をどのように使い分けておられますか。

頼 抑肝散は通常食欲あり、ストレス食い衝動が強く、過食後頭痛と精神症状を訴える患者さんによく効きます。腹診で「臍上・傍悸」が触れれば抑肝散加陳皮半夏がさらに良いと思います。一方で釣藤散は六君子湯の構成生薬が多く入っており、六君子湯の要素が多少ありますし、石膏が配

図2 症例3 40歳女性、主訴：片頭痛

● 現病歴

以前より片頭痛があり、頭痛専門外来で投薬を受けていたが、頭痛は月2〜3回程度起こっていた。1年前より月経困難症に対してピルの服用を開始したころより血圧上昇、片頭痛の頻度と程度が増悪して受診。

● 現 症

体格中等、やや筋肉質、疲れたりイライラすると頭痛が出現、またイライラしやすくなった。頭痛は両側側頭部の拍動性頭痛。顔がのぼせやすい。肩こりあり（左右差は明らかではない）、目のギラツキ軽度。

脈 診：両側寸脈滑・有力、左関脈やや弦

腹 診：胸脇苦満は左に軽度

● 処 方

抑肝散を3週間服用したがほとんど症状改善なし。

釣藤散：頭痛の頻度・程度ともに改善。西洋医学の頭痛薬も中止。血圧も低下。

合されているために気を下す効果がありますから、胃弱で、軽い胃熱が絡んでいて、さほどストレス食い傾向はなく、起床後の頭痛を伴うような患者さんに良いと思います。いずれの方剤も釣藤鈎が重要な生薬として配合されています。

加島 この患者さんには上っている気を下げることを意識していましたので、抑肝散加石膏、あるいは加石膏呉茱萸でもよかったのかもしれませんが。

頼 おっしゃるように、私も石膏はかなり重要な生薬と認識しております。

この症例にはピルが使われていますが、黄体ホルモンは身体に湿熱を与える素因を有しています。したがって、ピルによる修飾も多少はあったように思いますから、熱はより上がっており、釣藤散が適切だったのだと思います。

加島 次の症例を示します。

【症例 4】 66歳 男性、主訴：慢性下痢症

頻回に再発する下痢により急性腎不全を発症し入退院を繰り返していました。精査しても治療可能な原因を認めず、対症療法も無効です。既往歴は大腸がん(56歳時に定位前方切除術)で、癒着性イレウスの手術(イレウス解除術)も3回受けています。また、高血圧治療のためCa拮抗薬とARBを服用しています。入院し、絶食・輸液管理によって症状は改善します。羸瘦が顕著で皮膚乾燥、やや黒みがかかった色白であり、下痢が続くとフラフラして立っておられず、寒気がして手足が冷たくなりますが、普段は手足がほてります。漢方医学的には、脈診：細、やや弦、右関脈按沈無力、両側尺脈無力、舌診：やや瘦、やや紅、地図状舌、腹診：腹力低下で腹直筋緊張が強い、という所見です。

慢性下痢による腎陽虚を考えて真武湯を処方しましたが無効であり、次に脾陰虚を考えて参苓白朮散加減を処方しましたが、多少の効果はあるものの不味くて服用できないということで服薬を中止しました。ところが、小建中湯に転方したところ、下痢症状は消失し、以降は入院せずに良好な経過を辿っています。

これは芍薬の力、つまり脾と腎の陰を補いながら、同時に小腸から腎に水を引き込む力によって、消化管に停滞していた水を腎に引き込んで貯めるということが奏効したのではないかと思います。真武湯が無効だったのは、附子を用いたことと、甘草を含有していない方剤であったことが関係しているのではないかと考えられます。

頼 小建中湯の甘草は「胃陰」を補い、また桂皮は「表陽」を固め、陰陽のバランスを整えてから下痢が寛解したと思います。一方、真武湯には甘草、桂皮は入らず、芍薬が配合

されて「裏水」をさばき、陰を瀉してから営血を整えるので、陰を瀉す力が強すぎたのではないかと考えます。

加島 それが脾陰虚、あるいは腎陰虚を合併しているような病態に対して、陰を傷つけたことが悪かったのではないかと思います。

頼 小建中湯には補う要素がありますからね。

加島 補いつつ引き込む、これが奏効した要因ではないかと思います。



火の方角性と用薬

火を意識したアプローチ

加島 次に、「火」の方角性と用薬について話しを進めます。火には全身を統括する「君火」と、腎・命門に宿り君火の命令下に実際に身体活動を支える「相火」が存在しますが、ここでは相火のコントロールについて、症例を通じて考えたいと思います。

【症例 5】 64歳 男性、主訴：呼吸苦、動悸

慢性心不全(EF:28%)、慢性腎不全(血清Cre値4.2mg/dL)、脳梗塞後で左麻痺、右内頸動脈高度狭窄に対してステント留置術後です。収縮期血圧が150mmHg以上で心不全が増悪し、110mmHg以下で眼前暗転感を呈します。現症は口渴感、手足が冷たいが自覚的冷感なし、下腿浮腫があります。漢方医学の所見では、脈診：両側寸脈が滑、重按では無力、舌診：紅、腹診：心下痞硬・抵抗あり、です。口渴感が強く、心下痞硬があり、寸脈が強いことから心下に気と水が留まっていると考えて本防已湯を処方しました。服用1週間で症状は著明に改善したのですが、2週間後に症状が悪化してしまいました。たぶん、陽気を瀉しすぎたのではないかと、留まって動かなくなっていた水と熱を取り除いて良くなったところで、次に本治に切り替えるべきだったのだと思います。

頼 私からは苓桂味甘湯の症例を紹介します。「表陽」が虚し、「水」が溢れて気が上がる、いわゆる「陽虚水泛^{ようきょすいはん}」の場合には苓桂剤を用いますが、ここでは胃寒が絡む症例を示します。

【症例 6】 51歳 女性、主訴：ホットフラッシュ

(急なほせと発汗)、めまい感、不安感

生活歴は、多飲(冷飲)、ストレスによる大食傾向、果物や刺身を好む、夜更かしの傾向があります。49歳時に閉経し、50歳よりホットフラッシュを感じるようになります。胸のザワザワ感にフワフワとしためまい感も加わる

ようになり、近医にてベタヒスチンメシル酸塩などが処方されましたが症状は改善せず、不安感が募る一方で当院を受診しました。漢方医学的所見は図3に示すとおりです。

初診時に不安焦燥感を訴え、また右側胸脇苦満、中脘圧痛と心下・臍上悸から、加味逍遙散合半夏厚朴湯を処方しました。ザワザワ感とめまい感は多少軽減しましたが、ホットフラッシュにはほとんど効果はありません。加味逍遙散を女神散に転方しましたがわずかな効果のみであり、後に不安感、胸騒ぎ感、頭冒感、耳閉感が出現したため、苓桂味甘湯(煎薬)に転方しました。2週後には大半の症状が消失し、6ヵ月後にはホットフラッシュも気になりました。54週時に早朝の胸の鈍い痛みと頭痛を訴えたため牡蛎を加えたところ、不安感を含む全ての症状が軽快し、順調に推移しました(図4)。

苓桂味甘湯加牡蛎にて全体が落ち着いているところ、夏ごろ多汗のために生脈散の方意を考慮し、人參と麦門冬を加えたところ、不安感が増悪しましたが、これはベクトルの違いによるものと思います。この患者さんは水が溢れて

いたために、補う方向での治療が良くなかったようです。胃が冷えているときも気は上ることがありますし、胃が熱をもっているときも同様です。

【症例 7】 50歳 女性、主訴：ホットフラッシュ(夜間はより強い)、肩こり、口渇、多飲、便秘、足の冷え

生活歴は、多飲(週に3回以上の飲酒、冷たいものを好む)、1日2食(昼：夕=4：6、満腹になるまで食べる)、間食1日2回(午後3時/夕食後、週4回以上)で夜更かしの傾向があります。BMIは21.2と肥満ではありません。

49歳時より月経不順で体重は少しずつ増加しはじめ、便秘(週に3回)にもなりました。4ヵ月前から月経が止まり、ホットフラッシュを感じるようになりました。特にこの頃、のどの渇きは増す一方で、冷たい水をほしがり、口内炎、お腹の膨満感、排ガス、皮膚の痒み、足の冷えを感じるようになりました。肩こりが辛くて我慢できなくなったため、50歳時に漢方治療を希望して当院を受診しました。漢方医学的所見は図5：次のページ参照に示すとおりです。

初診時に日常生活の乱れが目立ち、また腹候両側の胸脇苦満、臍周囲全周および胸部の胃・脾経の圧痛が顕著なため、多飲過食がもたらした裏熱と湿熱と診断し、大柴胡湯エキス製剤5g、白虎加人參湯エキス製剤6g加石膏細末5gを2週間分処方し、生活指導を介入しました。2週後にはホットフラッシュが3割程度和らいで、肩こり、便秘と腹部膨満感・ガスの貯留、足の冷えは全て改善し、さらに1ヵ月後には、ホットフラッシュの8割が改善し、皮膚の痒みも改善しました。本症例も熱を持つ症例で気の巡りが悪く、しかも水も絡んでいます。加島先生がおっしゃったように気と火が大きく関わっていました。

「水熱相得津液不能輸布」という言葉があります。水は流

図3 症例6 51歳女性、主訴：ホットフラッシュ(急なほせと発汗)、めまい感、不安感

● 自覚的所見

ホットフラッシュ(急なほせと発汗)、めまい、温度差による頭痛(目の奥の痛み)、目の疲れ、肩こり、腰痛、空腹時の胃痛、胸やけ、みぞおちのつかえ、手・足の冷えとほてり、冷房が苦手、多飲のわりに尿不利傾向、排尿：5～6回/日中一回量多くない、大便：1回/日

● 他覚的所見

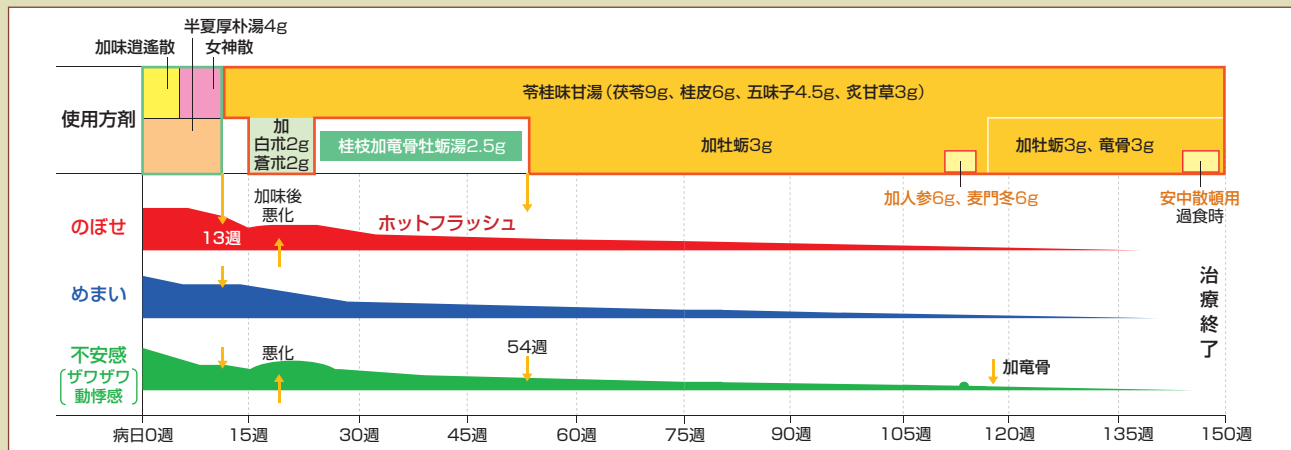
舌 候：湿、薄い白苔、歯痕(+)

脈 候：やや弦、数

腹 候：腹力軟弱、しまりの悪い湿っぽい肌膚、
右胸脇苦満(+)、中脘圧痛(+)、心下痞硬(+)、
臍傍右下側の圧痛(+)、振水音(+)、臍上悸(+)、
小腹不仁(2+)

その他：腓腹筋の把握痛(+)、足冷(+)

図4 症例6の経過図



れているときに最も状態が良く、凍っていても役に立ちませんし、熱せられて「湯気」になっても使えません。湯気は熱をもった水蒸気であり、「三焦」の空間にびまんして横隔膜、縦膜、腹膜や漿膜などにくっつきやすく、むくみを来たします。

裏熱がこもりすぎると、気の巡りが悪くなります。また熱は中身を消耗しますから熱を持つ人は食欲旺盛になりますが、気が塞がり流れません。生体は早く熱を打ち消そうとするので「水」を欲しがるようになり、多飲、冷飲にはしります。水と熱が相打ちして(水熱相得)第三空間に水が溜まってしまいます。身体はそのような水を早く排出しようとして頻尿を来たします。さらに熱が盛んになって「熱厥」の状態になると、「遺尿＝尿漏れ」や「冷え」を来します。そして腸管に熱が籠もるとコロコロ便の状態(燥屎)にもなります。しかし、腸管の熱が溢れんばかりになると、早く熱を逃がすために、臭い下痢である「熱痢」になります。この症例は典型的な気と火が相関する症例だと思ひます。

加島 火は湿と結びついたり、血と結びつくとき非常に難しい病態になります。それをどのように動かすかということについていつも悩みます。

頼 火は湿と結びついた場合は、「湿熱」という病態に発展しやすく、治療として私は茵陳蒿湯、猪苓湯、竜胆瀉肝湯などを選びます。火は瘀血と結びついた場合は「瘀熱」となり、「消穀善飢^{しょうこくぜんき}」の状態になります。傷寒論にこの病態の記載があり、治療として抵当湯、桃核承気湯が用いられていました。

加島 大黃などを用いると熱を出す効果の他に、気を下に向ける、頭頸部疾患の治療に大黃を用いるのは気を下に巡らせることで上にある熱や気を下げることになります。このように、気・血・津液の動きを意識した症例検討が重要ではないかと思ひます。

頼 おっしゃるように、やはり気が大本ですね。気を動かすことでその後の治療が順調に進むことがあります。治療困難な場合には、このことをかなり真剣に考えなければならないと思ひます。

加島 とくに傷寒論処方柴胡剤は、柴胡という気を上げる生薬と大黃や半夏、あるいは竜骨や牡蛎のような気を下げる生薬と一緒に配合されています。下げる・上げる、を同時にすることも、気を動かすためには重要な治療戦略ではないかと思ひます。

相火のコントロールと用薬

加島 相火をどのようにコントロールするかということについて、私の考えを紹介して、まとめたいと思ひます。

相火は腎・命門に肝・胆・心包という形で巡りますが、心包の熱をとるときには黄連・甘草、肝・胆の熱には黄芩、腎の熱には黄柏を使ひます。三焦の気の流れを改善するときには柴胡・山梔子、腎の陰を補う時には地黄・芍薬・天門冬、相火そのものを補う時には附子・桂皮、脾の気が衰えるときには人參・黄耆を用ひます(図6)。このように流れを調整しながら相火をコントロールしようと思ひながら診療しています。

頼 加島先生のお考えは非常に興味深く、拝聴いたしました。気・火をどのように動かし、調整するかということが、今後ますます多様化する病態へのアプローチに重要になってくると思ひます。

加島 気・血・津液のdirection性を理解したうえでの治療を、今回は気・火に焦点を当てて頼先生とお話をさせていただきましたが、私自身もその重要性を改めて認識いたしました。本日はありがとうございます。

図5 症例7 50歳女性、主訴：ホットフラッシュ(夜間はより強い)、肩こり、口渇、多飲、便秘、足の冷え

● 自覚的所見

ホットフラッシュ(夜間はより強い)、途中覚醒、夢を多くみる、驚きやすい、**こり**(首・肩・背中)、腰痛、目の疲れ、視力低下、腹部膨満感、ガスが多い、皮膚の痒み、顔のほてり、手指のしびれ、足の冷え・むくみ、**多飲・多汗**、多飲過食時目のまわりが腫れる

小便：普通

大便：便秘 1回/2～3日

● 他覚的所見

舌候：脾胃部～舌根 **黄苔**、**舌尖(紅)**

脈候：沈

腹候：腹力中等度、**両側胸脇苦満(2+)**、心下痞(+)、**鳩尾・巨關の圧痛**、**臍周囲の圧痛(+～2+)**、**全周わたり臍上悸(+)**

胸候：**両側胃・脾経の圧痛(+)**

図6 相火に対応する用薬

● 相火を瀉す

心包：黄連・甘草

肝：黄芩

腎：黄柏

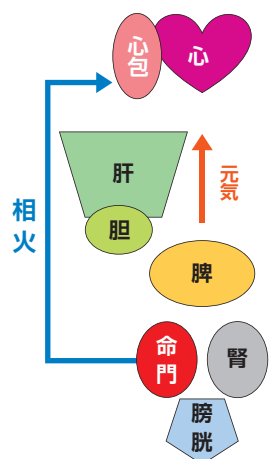
● 三焦の気の流通改善

柴胡・山梔子

● 陰を補う：地黄・芍薬・天門冬

● 相火を補う：附子・桂皮

● 気を補う：人參・黄耆



名古屋発信！ 歴史ある漢方の勉強会 「百合会ワークショップ」

名古屋百合会

●「名古屋百合会」の成り立ち

「名古屋百合会」は、漢方界では大変著名な灰本元先生、安井廣迪先生、林吉夫先生らが中心となり平成4年に立ち上がりました。本会は、漢方医学啓蒙と次世代を担う若手医師、薬剤師の育成を目的としたもので、今では全国でも数少ない歴史ある漢方の研究会となっています。

この研究会では、クラシエ薬品株式会社との共催により「百合会ワークショップ」という勉強会を隔月開催しております。早いもので今年9月で75回目を迎えました。これほど続いてきたのは諸先生方のご尽力と、隔月で途切れることなく着実に実施してきたためと考えております。現在のメンバーは世代交代となり、中村了先生、加川憲作先生、森晃基先生、平松秀樹先生、加藤仁先生、浅野年展先生らが中心となり運営しています。

● 症例検討を大切に

百合会ワークショップでは症例検討を最重要にとらえており、この方針は会の設立当初から変わっていません。毎回担当を決め、症例を1つ2つ取り上げて問題形式で方剤や構成生薬を検討します。5名程度の小グループで、どの方剤をどんな根拠で投与したのかディスカッションをしますが、ここでじっくり話し合うため一時間程度の時間をとります。

若手の先生とベテランの先生が1つのグループとなって話し合うため、実践に近い形で漢方処方選択の考え方を学ぶことができ、若手の先生も参考になることが多いと思います。

今後も症例検討はベースととらえ、継続して行っていきたいと考えています。

● 百合会の将来像

現在の百合会ワークショップでは経方理論をベースとしていますが、目の前にいる患者が治る



写真1 灰本元先生

平成26年5月24日(土) 第73回 百合会ワークショップにて症例検討および解説



写真2 現在の中心となる百合会メンバー

左から順に加藤仁先生、浅野年展先生、中村了先生、平松秀樹先生、森晃基先生、加川憲作先生。

というのを一番の目標に、あらゆる考え方を取り入れています。過去には、経方理論をはじめ、傷寒論・金匱要略の輪読、漢方基礎講座、中医用語解説、生薬解説などを行ってきました。今後も症例検討は続けながら、その他のテーマについては必要に応じて組み立てる予定です。

灰本先生らが設立された理念を堅持して、日本で最も長く続く研究会になるよう運営していきます。そのためには後進を育てるということにも力を入れて行きたいので、若い方々も積極的にご参加ください。

● 第76回百合会ワークショップ

日時：平成26年11月22日(土)

15:30~17:30

場所：安保ホール

(愛知県名古屋市中村区名駅3-15-9)

内容(予定)：症例検討および解説、経方薬論

潰瘍性大腸炎モデル

Endoら¹⁾は、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) で誘発した潰瘍性大腸炎モデルマウスにおける柴苓湯 (白朮配合) の作用を検討している。5%DSSを飲水として7日間投与したマウスに、著者らが所属する北里研究所で使用されている生薬配合量で熱水抽出し凍結乾燥粉末として調製した柴苓湯 (2.4g/kg) と小柴胡湯 (2.0g/kg)、五苓散 (1.3g/kg) 各エキス (それぞれヒト1日量の約20倍) を、DSS投与開始から1日1回7日間強制経口投与したのち、マウスを屠殺した。病態モデル群では、大腸の長さの短縮と大腸のミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性、インターロイキン (IL)-1 β 、インターフェロン (IFN)- γ 、IL-6量の増加を認めたが、柴苓湯投与群ではIL-6以外で有意な改善がみられた。大腸の長さの短縮と、大腸のMPO活性の改善については、小柴胡湯と五苓散の投与群では有意な改善は認められなかった。柴苓湯から黄芩を除いた処方では有意な改善が認められたが、柴胡を除いた処方では改善は認められなかった。以上のことから、潰瘍性大腸炎抑制作用は、柴苓湯の構成生薬では柴胡が重要な役割を果たしていることが推測された。

Watanabeら²⁾は、潰瘍性大腸炎モデルマウスに対する柴苓湯の作用を検討している。マウスの腹部を剃毛し、オキサゾロンのエタノール溶液を塗布して皮膚感作を行い、7日後に肛門から大腸内腔の4cmの部位にカニューレを挿入し、オキサゾロン溶液を注入した。医療用柴苓湯エキス製剤原末 (蒼朮配合、投与量不明) は、オキサゾロン注入の1時間前から1日1回3日間経口投与した。オキサゾロン注入の10日後にマウスを屠殺し、疾患活動性 (体重、便の性状、血便) と大腸の肉眼的所見により評価したところ、柴苓湯投与群においていずれも有意な改善が認められた。大腸中央部からmRNAを抽出し、サイトカインの発現量を測定したところ、柴苓湯投与群においてTh2サイトカインであるIL-4、IL-5、IL-10の有意な抑制とTh1サイトカインであるIFN- γ の有意な亢進が認められた。さらに網羅的遺伝子発現解析を行ったところ、Th2関連の免疫疾患の発症およ

び維持の調節に重要な役割を果たしている suppressor of cytokine signaling (SOCS)-3が検出され、オキサゾロン注入により亢進するSOCS-3 mRNA発現量は、柴苓湯の経口投与により有意に抑制された。以上のことから、柴苓湯はTh1側の免疫反応を活性化し、Th2側への分極化を抑制することによって、大腸粘膜における免疫系を調節し、潰瘍性大腸炎を予防することが明らかとなった。

腹膜線維症モデル

加藤ら³⁾は、腹膜透析時の合併症である被嚢性腹膜硬化症 (EPS) モデルに対する柴苓湯と抗血栓症薬 (選択的Xa因子阻害剤) であるフォンダパリヌクスの併用における有用性を報告している。ラットに4週間、グルコン酸クロルヘキシジン (CG) の腹腔内投与と、フォンダパリヌクスの皮下投与をそれぞれ1日1回行い、その間、医療用柴苓湯エキス製剤原末 (蒼朮配合) を500mg/kg/日 (ヒト1日量の約5倍) となるように飲水に溶解して投与した。正常群と比較して、EPSモデルでは有意な血清総タンパクの減少、腹膜肥厚、腹膜へのマクロファージの浸潤、血管新生の指標となるCD31陽性細胞数の増加が認められたが、それらは血清総タンパクを除きフォンダパリヌクスの投与により有意に改善された。血清総タンパクの減少、腹膜へのマクロファージの浸潤とCD31陽性細胞数の増加に対する改善は、柴苓湯の併用でさらに有意に改善された。このことから、抗血栓症薬と柴苓湯の併用療法は腹膜透析時の腹膜線維症の発症予防に有用である可能性が示された。

Kitamotoら⁴⁾は、EPSに対する柴苓湯単独の予防効果をラットで検討している。ラットにCGを1日1回28日間腹腔内投与し、この期間中、医療用柴苓湯エキス製剤原末 (蒼朮配合) を500mg/kg/日 (ヒト1日量の約5倍) となるように飲水に溶解し自由摂取させた。28日後の血清総タンパク量および血漿スーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 活性は、CG投与により有意に減少していたが、柴苓湯投与群ではそれぞれ有意に回復した。腹膜の組織学的評価では、腹膜の厚さ、線維化とフィブロネクチン発現量、

ED-1陽性細胞数、CD31陽性細胞数、酸化ストレスのマーカである4-ヒドロキシ-2-ノネナール (HNE) 沈着量がCG投与により有意に増加していたが、柴苓湯投与群ではそれらは有意に回復した。以上のことから、柴苓湯は腹膜透析時に発症する腹膜線維症の予防に有用である可能性が示唆された。

膀胱障害モデル

Fujitsukaら^{5, 6)}は、ペントバルビタールで麻酔したラットの利尿効果について検討している。ラットにペントバルビタールを腹腔内投与して麻酔し、頸静脈、十二指腸、膀胱にカニユーレを挿入した。医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合) 1.0g/kg(ヒト1日量の約10倍)を十二指腸に投与し、投与30分前から60分後まで30分間隔で平均血圧と尿量をモニターした。その結果、柴苓湯投与群で尿量と尿中カリウム排泄量が有意に増加し、尿の浸透圧が有意に減少した。尿中ナトリウム濃度には影響はなかった。また、電解質クリアランス、浸透圧クリアランス、自由水再吸収量は有意に増加していたが、電解質を含まない自由水再吸収量には影響がなかった。柴苓湯エキス製剤原末1.5g/kg(ヒト1日量の約15倍)を十二指腸に投与したとき、尿量と尿中一酸化窒素(NO)代謝物濃度、さらに尿素窒素排泄量が有意に増加していたが、NO合成酵素阻害剤であるN^G-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル(L-NAME)を柴苓湯投与の5分前に腹腔内投与することにより、それらの作用は有意に抑制された。血圧について、柴苓湯単独では変化は見られなかったが、L-NAME投与により有意に上昇した血圧は、柴苓湯はさらに有意に上昇させた。また、柴苓湯投与30分後に摘出した腎皮質を[Arg⁸]-バソプレシン(AVP)と反応させて組織中cAMPの量を測定したところ、柴苓湯投与群はAVPによるcAMPの増加を有意に抑制したが、L-NAMEの前処置によりそれは有意に回復した。柴苓湯は、AVP非刺激時のcAMP濃度には影響を示さなかったが、L-NAMEの前処置により有意に増加した。以上のことから、柴苓湯はNO産生を亢進させ、AVPが関与するシグナルを遮断することにより、利尿作用を示すことが推測された。

膀胱がんモデル

Hagiwaraら⁷⁾は、N-ブチル-N-(4-ヒドロキシブチル)ニトロソアミン(BBN)によって誘発したラットの膀胱がん

に対する柴苓湯の作用を検討している。ラットをBBNを含む飲水で4週間飼育した後、食餌に3.6%の医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合、ヒト1日量の約15倍)を添加してさらに32週間飼育した。その結果、柴苓湯投与群で膀胱における乳頭腫の発現の有意な減少が認められ、弱い抗腫瘍活性が認められた。

妊娠高血圧症候群モデル

Takeiら⁸⁾は、ラットにおけるL-NAME誘発妊娠高血圧症候群に対する柴苓湯の作用を検討している。ラットを交配し、膣に精液の塗抹が観察された日を妊娠初日とした。妊娠14日目に、ラットに浸透圧輸液ポンプ埋め込み術を施し、L-NAMEを連続的に投与した。医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合)は、1.0または2.0g/kg/日の投与量(ヒト1日量の約10または20倍)で、妊娠14日目から20日目まで強制経口投与した。非妊娠ラットおよび妊娠19日目ラットの収縮期血圧は、L-NAMEの投与によりそれぞれ有意に上昇していたが、柴苓湯投与群では用量依存的に回復し、1.0g/kg投与群でも有意な回復が認められた。また、柴苓湯はL-NAMEを投与していない妊娠ラットの血圧には、影響を及ぼさなかった。血清中のNO濃度は、L-NAME投与の有無にかかわらず、柴苓湯投与により用量依存的に増加し、1.0g/kg投与群でも有意な増加が認められた。血管拡張作用のあるCGRPは、妊娠ラットにおいてL-NAMEで誘発される高血圧を抑制することが報告されているが、2.0g/kg柴苓湯投与群では血漿中のCGRPは有意に高い濃度を示した。また、妊娠ラットの血清中の17 β -エストラジオール濃度は、L-NAME非投与の柴苓湯投与群で有意に低下し、1.0g/kg投与群でも有意に低かった。以上のことから、柴苓湯は妊娠高血圧症候群に対して有用である可能性が示唆された。

滲出性中耳炎モデル

Sugiuraら^{9, 10)}は、モルモットにおける滲出性中耳炎モデルに対する柴苓湯の作用を検討している。モルモットに医療用柴苓湯エキス製剤(蒼朮配合、エキス原末か顆粒剤かは不明)600mg/kg/日の投与量(エキス原末ならヒト1日量の約6倍、顆粒剤なら約4倍)で1日1回14日間強制経口投与後、鼓室内に肺炎桿菌由来のリポ多糖(LPS)を注入し、滲出性中耳炎を惹起した。注入後、1、3、7日目にはコントロール群で中耳の滲出液量の増加および耳管と中耳

鼓室口部の線毛の活動量と粘液線毛輸送機能の減少が認められたが、柴苓湯投与群では有意な回復が認められた。特に、LPSを注入しなかった正常群と比較しても、3、7日目の線毛の活動量と、粘液線毛輸送機能では観察期間を通して有意差のないレベルまで回復していた。以上のことから、柴苓湯は粘液線毛輸送機能を改善することにより滲出性中耳炎の発症を予防する効果があることが示唆された。

歯肉炎モデル

Hattoriら¹¹⁾は、ラットにカルシウム拮抗薬のニフェジピンを連続投与したときに発症する歯肉の増殖に対する柴苓湯の作用を検討している。ラットにニフェジピンを6週間連続経口投与し、その後、ニフェジピンに医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合)500mg/kg/日(ヒト1日量の約5倍)を追加して8週間連続経口投与した。ニフェジピンの投与により、ラット下顎切歯の間隔が有意に開き、歯肉の有意な増殖が認められたが、柴苓湯投与群ではニフェジピン非投与群と同等となるまで有意に改善していた。アザン染色による歯肉の組織学的評価では、ニフェジピン投与群では有意なコラーゲンの蓄積が認められたが、柴苓湯投与群では有意に改善していた。以上のことから、柴苓湯はカルシウム拮抗薬による歯肉増殖の治療に有用である可能性が示唆された。

ブドウ膜炎(房水フレア)モデル

Yanoら¹²⁾は、ウサギにおけるブドウ膜炎に対する柴苓湯の作用を検討している。ウサギに医療用柴苓湯エキス製剤原末(蒼朮配合)を0.6%含む食餌(ヒト1日量の約10倍)で5日間飼育した。その後、LPSを静脈内投与し、眼房水フレアをフレアメーターにより経時的に測定した結果、柴苓湯投与群では有意な眼房水フレアの改善が認められた。以上のことから、柴苓湯は炎症性のブドウ膜炎の症状を改善する可能性が示唆された。

網膜血管新生モデル

小菅ら¹³⁾は、未熟児網膜症に類似した症状を呈する高酸素負荷網膜血管新生モデルラットにおける柴苓湯の作用を検討している。新生児ラットを80%酸素下20.5時間、大気下0.5時間、次いで3時間で徐々に80%酸素負荷に戻す周期で12日齢まで飼育後、大気中で18日齢まで飼育した。

医療用柴苓湯エキス製剤(蒼朮配合、エキス原末か顆粒剤かは不明)は、飲水として0.75g/kg/日もしくは1.5g/kg/日(エキス原末ならヒト1日量の約7.5倍/もしくは15倍、顆粒剤なら約5倍もしくは10倍)を6~17日齢の間、経口投与した。18日齢時にラットを屠殺後、網膜を摘出して標本を作製し、症状の重症度を評価したところ、柴苓湯投与群で重症例の発生率が有意に少なかった。網膜中の血管内皮増殖因子(VEGF)濃度は精製水を投与した対照群と比較して有意差は認められなかった。以上のことから、柴苓湯は網膜血管新生の重症化を抑制する可能性が示唆された。

ステロイド剤の副作用

Tozawaら¹⁴⁾は、ステロイド剤の副作用である視床下部-下垂体-副腎軸(HPA軸)の抑制に対する柴苓湯の保護作用を検討している。ラットにプレドニゾロン(PSL)および医療用柴苓湯エキス製剤(蒼朮配合、エキス原末か顆粒剤かは不明)1.5%(エキス原末ならヒト1日量の約15倍、顆粒剤なら約10倍)を含む飲水と食餌で14日間飼育した。その後、PSLは投与を中止し、柴苓湯は継続したまま7日間飼育した。安静時の血漿中副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)濃度は、PSL投与を中止した日と翌日で有意に低下し、3日目に回復していたが、低下時の濃度は柴苓湯投与群より非投与群の方が有意に低かった。またラットの尾をピンセットで挟むテールピンチストレスを与えた15分後の血漿中ACTH量は、PSL投与により中止当日と翌日において有意に低下し3日目に回復していたが、柴苓湯投与群では中止した翌日には有意に回復していた。下垂体前葉中のACTH量、視床下部の正中隆起中のACTH放出ホルモン(CRH)量は、PSL投与により有意に減少し、PSL投与中止5日目には回復したが、柴苓湯投与群においては中止3日目には有意に回復していた。以上のことから、柴苓湯はステロイド剤によるHAP軸の抑制からの回復を促進する作用を有することが推測された。

ニフェジピンとの薬物相互作用

Ikehataら¹⁵⁾は、ラットにおいて、CYP3A基質であるニフェジピンの体内動態に対する柴苓湯の影響を検討している。ラットに医療用柴苓湯エキス製剤原末(白朮配合)1.4g/kg(ヒト1日量の約10倍)を単回経口投与し、その24時間後にニフェジピンを経口投与したとき、ニフェジピンの血中濃度の有意な低下が認められたが、柴苓湯エキス原

末0.14g/kg(ヒト1日量)の単回投与では影響は認められなかった。同様に柴苓湯を1日1回1週間連続投与した後にニフェジピンを投与した時には、ニフェジピンの血中濃度推移に柴苓湯は有意な影響を及ぼさなかった。また、ニフェジピンをラットに静脈内投与したときには、柴苓湯の影響

は認められなかった。以上のことから、高用量の柴苓湯は一過性に消化管上皮における薬物代謝酵素発現を誘導する可能性があるが、臨床用量では影響はなく、実際の臨床では柴苓湯と西洋薬間で薬物代謝酵素を介する薬物相互作用は発生しないことが推測された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

		著者	使用動物	投与量 (有意差のあった最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
モデル 潰瘍性大腸炎	DSS誘発	Endo ¹⁾	BALB/cマウス(♂) (7週齢, n = 5)	柴苓湯 2.4g/kg/日 連続経口投与(7日間)	大腸の長さの短縮とMPO活性、 各種炎症性サイトカインの改善
	オキサゾロン誘発	Watanabe ²⁾	BALB/cマウス(♂) (5週齢, n = 3~42)	柴苓湯 投与量不明 連続経口投与(3日間)	疾患活動性スコアと大腸の肉眼的所見の改善 Th1の活性化
モデル 腹膜線維症	CG誘発	加藤 ³⁾	Wistar系ラット(♂) (6週齢)	柴苓湯 0.5g/kg/日 連続飲水投与(4週間)	フォンダバリヌスとの併用で腹膜肥厚や マクロファージの浸潤が改善
		Kitamoto ⁴⁾	Wistar系ラット(♂) (6週齢, n = 5~6)	柴苓湯 0.5g/kg/日 連続飲水投与(28日間)	腹膜肥厚、線維化、フィブロネクチン発現量、 ED-1陽性細胞数、CD31陽性細胞数、 HNE沈着量の回復
モデル 膀胱障害	L-NAME誘発	Fujitsuka ⁵⁾	Wistar系ラット(♂) (230~250g, n = 6~7×6群)	柴苓湯 1.0g/kg 十二指腸投与	尿量、NO代謝物・尿素窒素排泄量の増加
		Fujitsuka ⁶⁾	Wistar系ラット(♂) (n = 8~9×4群)	柴苓湯 1.5g/kg 十二指腸投与	AVPIによる腎組織中cAMPの増加を抑制
モデル 膀胱がん	BBN誘発	Hagiwara ⁷⁾	F344ラット(♂) (6週齢, n = 10, 20×3群)	柴苓湯 3.6% 混合餌投与(32週間)	膀胱における乳頭腫の発現抑制
モデル 妊娠高血圧 症候群	L-NAME誘発	Takei ⁸⁾	SD系ラット(♀) (180~210g, 8週齢, n = 10)	柴苓湯 1.0g/kg/日 または2.0g/kg/日 連続経口投与(7日間)	血圧の回復 CGRPの増加
モデル 滲出性中耳炎	LPS誘発	Sugiura ⁹⁾	Hartley系モルモット(♀) (200g, n = 30×4群)	柴苓湯 0.6g/kg/日 連続経口投与(14日間)	粘液線毛輸送機能の改善
		Sugiura ¹⁰⁾	Hartley系モルモット(♀) (200g, n = 10×3群)	柴苓湯 0.6g/kg/日 連続経口投与(14日間)	
モデル 歯肉炎	ニフェジピン誘発	Hattori ¹¹⁾	Wistar系ラット(♂) (4週齢, n = 6)	柴苓湯 0.5g/kg/日 連続経口投与(8週間)	歯肉の増殖抑制 コラーゲンの蓄積改善
モデル ブドウ膜炎	LPS誘発	Yano ¹²⁾	日本雑種有色ウサギ(♂) (2~3kg, n = 9)	柴苓湯 0.6% 混合餌投与(5日間)	眼房水フレアの改善
網膜血管新生モデル		小菅 ¹³⁾	新生児SD系ラット (6日齢, n = 9)	柴苓湯 0.75または1.5g/kg/日 連続経口投与(12日間)	重症例の発生率の低下
ステロイドの副作用		Tozawa ¹⁴⁾	Wistar系ラット(♂) (170~190g, n = 6~8)	柴苓湯 1.5g/kg/日 連続飲水と混合餌投与(21日間)	ACTH、CRH放出量の回復
薬物相互作用		Ikehata ¹⁵⁾	Wistar系ラット(♂) (260~280g, n = 4~6×3群)	柴苓湯 14g/kg 単回経口投与	柴苓湯常用量では、ニフェジピンに対する 薬物相互作用はみられない

【参考文献】

- Endo M., et al.: Suppression of murine colitis by Kampo medicines, with special reference to the efficacy of saireito, J. Trad. Med., 26(3): 110-121, 2009
- Watanabe T., et al.: The traditional herbal medicine saireito exerts its inhibitory effect on murine oxazolone-induced colitis via the induction of Th1-polarized immune responses in the mucosal immune system of the colon, Int. Arch. Allergy. Immunol., 151(2): 98-106, 2010
- 加藤 こそえ ほか: 腹膜障害の基礎と臨床 腹膜線維症モデルにおける凝固第Xa因子阻害剤と柴苓湯の併用による抑制効果, 腹膜透析: 430-433, 2010
- Kitamoto M., et al.: Sairei-to ameliorates rat peritoneal fibrosis partly through suppression of oxidative stress, Nephron Exp. Nephrol., 117(3): e71-81, 2011
- Fujitsuka N., et al.: The diuretic effect of Sairei-to is mediated by nitric oxide production in pentobarbital-anesthetized rats, J. Pharmacol. Sci., 94(2): 185-191, 2004
- Fujitsuka N., et al.: Effect of Sairei-to on signal transduction of the vasopressin V2 receptor in rat renal cortex, J. Trad. Med., 21(6): 271-274, 2004
- Hagiwara A., et al.: Lack of enhancing effect of two Kampo medicines, Sho-saiko-to (TJ-9) and Sairei-to (TJ-114), on rat urinary bladder carcinogenesis initiated with N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine, Teratog. Carcinog. Mutagen., 22(1): 41-50, 2002
- Takei H., et al.: The herbal medicines Saireito and Bioigito improve the hypertension of pre-eclamptic rats induced by N^ω-nitro-L-arginine methyl ester, Phytomedicine, 14(9): 591-600, 2007
- Sugiura Y., et al.: The herbal medicine, sairei-to, prevents endotoxin-induced otitis media with effusion in the guinea pig, Acta Otolaryngol. Suppl., 531, 21-33, 1997
- Sugiura Y., et al.: The herbal medicine, sairei-to, enhances the mucociliary activity of the tubotympanum in the healthy guinea pig, Acta Otolaryngol. Suppl., 531, 17-20, 1997
- Hattori T., et al.: Therapy for nifedipine-induced gingival overgrowth by Saireito in rats, Eur. J. Med. Res., 14(11): 497-501, 2009
- Yano H., et al.: Effects of Kakkon-to and Sairei-to on experimental elevation of aqueous flare in pigmented rabbits, Jpn. J. Ophthalmol., 43(4): 279-284, 1999
- 小菅正太郎 ほか: 柴苓湯の高酸素負荷ラット網膜血管新生への影響, 日本眼科学会雑誌, 110(9): 683-688, 2006
- Tozawa F., et al.: Saireito (a Chinese herbal drug) decreases inhibitory effect of prednisolone and accelerates the recovery of rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis, Endocr. J., 45(1): 69-74, 1998
- Ikehata M., et al.: Effects of Sairei-to on the pharmacokinetics of nifedipine in rats, Phytother. Res., 22(1): 12-17, 2008

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

桔梗(ききょう)

日本薬局方の桔梗はキキョウ *Platycodon grandiflorum* A. De Candolle (キキョウ科) の根と規定される。キキョウは日本、中国、韓国、北朝鮮、シベリアに至る地域に自生する多年生草本であるが近年自生種が激減し、日本では絶滅危惧種となっている。したがって年間使用量約160tのほとんど全てを輸入に依存している。

図2は歴代本草書に記載されている桔梗図である。宋代の経史証類大観本草に見られる桔梗(左)と明代の本草綱目の桔梗(右)である。両者は酷似しており歴史を超えて写本が行われて来たことが伺える。

図3は生干桔梗である。形態が人参に似ていることから人参の偽物として取引されることも少なくない。両者を区別する方法として、人参にはデンプンが含まれるが、桔梗にはデンプンの代わりにイヌリンが多いので、両者にヨウ素デンプン反応を適用すると人参のみが青～黒色に発色することから区別できる。

● 成分

サポニン類が主な成分となっており、図4に示すような platycodin, polygalacin 類の含量が高い。その他ステロールとして α -spinasterol, α -spinasterol glucoside, stigmast-7-enol, トリテルペンとして betulin, また inulin 等も含有する。

桔梗は根を掘り取りそのまま乾燥したものを「生干桔梗」(図3)と呼ぶ。一方、皮を除いて乾燥する修治を施したものは「晒桔梗」と称する。サポニン類は根の外皮に多く含まれることが知られている。本シリーズの人参(本誌No.45, pp 14-15, 2013)や甘草(本誌No.41, pp 12-13, 2013)の場合、ginsenoside Rb1やglycyrrhizinに対するモノクローナル抗体を用いた組織染色により証明している^{1, 2)}。同様に大黄や



図1 桔梗のボタニカルアート

1787年 William Curtisによる『ボタニカル・マガジン』が刊行され、今日に至っているが、本画は初期に出版された作品である。当時は彫金師がエッチングにより輪郭を描き、絵師が手彩色したものである。

正山 征洋 所蔵

図2 本草書に見る桔梗根

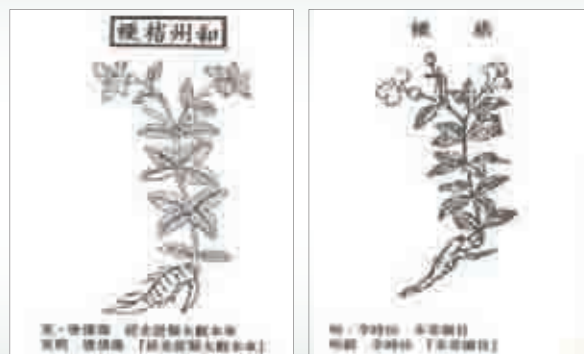


図3 生干桔梗



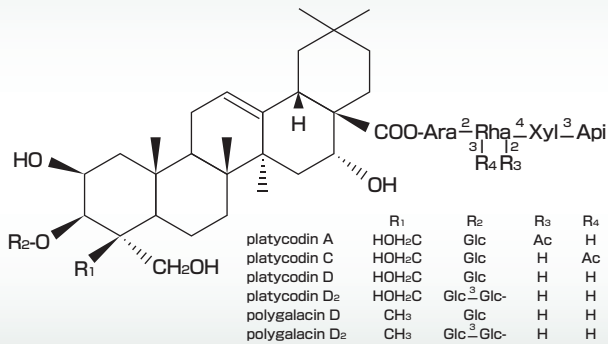
(生薬写真集: アルプス薬品工業(株)から転写)⁷⁾

Solanum khasianum の抗sennoside A, 抗solamargineモノクローナル抗体を用いた組織染色により何れも皮部に配糖体が多いことを明らかにしている^{3, 4)}ので、詳細は文献をご覧ください。

桔梗も同様に皮部を除いた「晒桔梗」は「生干桔梗」に比べ気味が低く効き目が悪いと、吉益東洞が「薬徴」⁵⁾の中で述べているように、platycodin類含量が低いことが推察される。

サポニン類の薬理活性は以下の通りであるが、サポニン類の一般的な作用として溶血作用と界面活性作用が知られている。

図4 キキョウ根含有サポニンの構造



この内界面活性作用は漢方薬中の水に溶解し難い成分を可溶化する働きがあり、漢方薬の効き方にも間接的に寄与していると言える。

キク科植物に多い成分としてイヌリンがあるが、桔梗根にもイヌリン含量が高い。イヌリンの構造は図5の通りフラクトースが直鎖状に結合し末端にグルコースが結合している。このためデンプンとは異なり消化されないで、食後血糖値が上昇せず腸内で腸内細菌により資化されるため、腸内を整えるための、また、糖尿病関連の健康食品等に利用されている。

● 薬効

中国薬学大典には止咳化痰薬の部に分類されている⁶⁾。その中で次の3つの薬効分類を行い、さらに小分類もなされているので紹介する。

1. 消痰止咳作用：桔梗は発散退熱、化痰止咳の効能を持ち、感冒により生じる咳、多量の痰、痰の切れが悪い、咽喉部の疼痛と声枯れ等の症状に用いられる。発熱にはよく適用されるが、受寒の証には用いられない。肺と気管の急性炎症に対して、炎症ならびに気管支の分泌液を増加させる働きにより、止咳化痰作用を惹起する。桔梗は急性病に用いるものであつて慢性病には適用しない。また、病状が好転したら直ちに投薬を中止する必要がある。

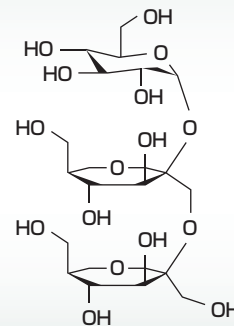
風寒感冒で、咳音大きく、呼吸が荒く、痰は薄く白く、悪寒、鼻づまりがみられる場合には、桔梗に荊芥、蘇葉、杏仁、陳皮を配合すると風寒の発散、消痰止咳の効果がある。これは杏蘇散に近い処方といえる。咳が長引き空咳となり痰が少なく切れにくくなり、喉の乾燥と痛みや痒みが出てくると、桔梗に桑葉、桑白皮、天門冬、紗参を加えると滋陰潤燥の効果が現れる。

2. 利咽消腫：桔梗は咽喉部の腫痛に効果があるので、急性の咽喉疾患を治療する主薬である。本疾患に対しては桔梗と甘草を配合した桔梗湯が機能し、急性扁桃炎、咽頭炎、喉頭炎等を適応とする。急性扁桃炎で発熱、疼痛、充血、腫脹が認められる場合は、桔梗湯へさらに痛みに機能する金銀花、射干を加える。

扁桃炎等が長引き充血や水腫が現れ、声がかれてくると桔梗へ薄荷、杏仁、蟬退を加えると効果が現れる。

3. 排膿解毒：桔梗は排膿解毒作用の強い生薬であるので肺膿

図5 桔梗根に含まれるイヌリンの構造



瘍も適応が高い。初期の肺膿瘍では発熱、咳、胸痛が現れる。この時期には桔梗に金銀花、連翹を加えて、排膿を促す。長引いて咳がひどく、血膿が出始めたら排膿作用の強い薏苡仁や桃仁、瀝根、敗醬根等を配して膿の排出と病巣の改善を図る。

4. In vivo研究：以下の実験結果が出されている。

鎮痛・鎮静作用、血管拡張作用、解熱作用：粗platycodin画分
鎮咳・去痰作用：粗platycodin画分、煎液
抗炎症作用：粗platycodin画分
抗潰瘍作用：メタノールエキス、粗platycodin画分
抗腫瘍作用：イヌリン
利尿作用：50%メタノールエキス
マクロファージ貪食能亢進作用：粗キキョウイヌリン、粗platycodin画分

上記の薬効は桔梗根が排膿、鎮咳、去痰、化膿性疾患等に対して投与される漢方薬に配合されることを裏付けていると言える。

● 漢方薬への配合

桔梗は神農本草経において下品にリストアップされる。前述の通り鎮咳、去痰、化膿性疾患、排膿等を目標に、以下のような処方を含めた約15%の漢方処方に配合される。桔梗湯、防風通聖散、排膿湯、排膿散、清肺湯、小柴胡湯加桔梗石膏、五積散、柴胡清肝湯、荊芥連翹湯、荊防敗毒湯、清上防風湯、驅風解毒散、杏蘇散、十味敗毒湯、參蘇飲、竹筴温胆湯等である。

【参考文献】

- 1) S. J. Shan, H. Tanaka, Y. Shoyama, Enzyme-linked immunosorbent assay for glycyrrhizin using anti-glycyrrhizin monoclonal antibody and a new eastern blotting for glucuronides of glycyrrhetic acid, Anal. Chem, 73 (24): 5784-8790, 2001
- 2) H. Tanaka, N. Fukuda, Y. Shoyama, Identification and differentiation of Panax species using ELISA, RAPD and eastern blotting, Phytochem Anal, 17: 46-55, 2006
- 3) O. Morinaga, T. Uto, S. Sakamoto, W. Putalun, H. Tanaka, Y. Shoyama, Development of eastern blotting technique for sennoside A and B using anti-sennoside A and B monoclonal antibodies, Phytochem. Anal, 20 (2): 154-158, 2009
- 4) H. Tanaka, W. Putalun, C. Tsuzaki, Y. Shoyama, A simple determination of steroidal alkaloid glycosides by thin-layer chromatography immunostaining using monoclonal antibody against solamargine, FEBS Lett, 404 (2-3): 279-282, 1997
- 5) 吉益東洞: 薬徴, 1785
- 6) 陳存仁: 中国薬学大典 (第Ⅱ巻) pp274-277, 1982
- 7) アルプス薬品工業株式会社: 創立50周年記念出版 生薬写真集, 1997

麻杏薏甘湯

■金匱要略

組 成	薏苡仁 10.0, 麻黄 4.0, 杏仁 3.0, 甘草 2.0
主 治	風湿在表
効 能	去風化湿

プロフィール

本方は、『金匱要略』痙湿喝病門の処方で、条文には「病者一身悉く疼み、発熱、日晡所劇しきものは風湿と名づく。この病、汗出でて風に当たるにより傷られ、或は久しく冷を取るにより傷られて致す所なり。麻黄杏仁薏苡甘草湯を与うべし」と記載されている。古人が風湿(筋肉や関節の痛みを主体とする疾病)と呼んだ証候に対する処方である。後年、山田業広や浅田宗伯が疣贅に対する応用を提示し、現在ではこの方面への応用もみられる。なお、医療用漢方製剤における各薬物の分量は上記の通りであるが、原典の分量は、麻黄半兩 甘草一兩 薏苡仁半兩 杏仁十個で、他の発汗剤に比べて麻黄の量が少ない(薏苡仁・杏仁の量も少ない)。

方 解

本方は、風湿の邪によって生じた身体疼痛、発熱などの症状を治する処方である。少量の麻黄は、腠理を開き鬱滞している風湿の邪を、わずかな汗とともに排出することを目的としている。杏仁は麻黄と共同して肺の水道通調作用を補助して湿を除き、薏苡仁は健脾去湿して湿痺を改善する。甘草は脾を補益して水湿の運化を助け、同時に麻黄による発汗過多を抑える。

四診上の特徴

矢数は本方の目標を、「冷えが原因で発熱し、諸筋肉痛、または諸関節痛を訴えるもので、急激の症より、やや緩症によく応ずる。皮膚は汗が出、あるいは浮腫があり、または乾燥して艶のないことが多い。頭にふけが多いというのも本方運用の目標の一つとなる。」と述べている¹⁾。中村は本方を用いる際には水毒、熱証、燥証を目標とし、口訣として、午後になるとのぼせ、夕方に発熱し、疼痛も増悪するとある、と述べている²⁾。

使用上の注意

一般薬として使われている麻杏薏甘湯加防己で肝障害の報告が見られる³⁾。

臨床応用

保険適応は関節痛、神経痛、筋肉痛であるが、皮膚疾患など基本に湿を有する病態にも応用されている。症例集積研究は少ない。

1. 整形外科領域(関節痛、神経痛を中心に)

青森県在住の神は、気候風土を考慮すると東北地方は麻杏薏甘湯が適応する風邪と湿邪が多い環境であるとし、坐骨神経痛、ぎっくり腰、椎間板ヘルニアなどの腰痛症に頻用すると述べている⁴⁾。大塚は氷枕により冷やしたことで生じた頭痛と、首が廻らなくなった男性に用いて著効を得ているが⁵⁾、近年では冷房のために生じた肩痛に用いた報告も見られる^{6, 7)}。

雪村らは、関節疼痛における寒冷、風湿の関与について、統計学的に検討している。通院患者のうち、関節疼痛を主訴とするものを関節群、他の愁訴を主訴とし、かつ関節痛の無いものを無痛群としたとき、寒冷被暴のあるものは、関節群では561例中361例、無痛群では137例中57例と、関節群の方が寒冷被暴の経験者が有意に多かった。また関節群のうち、麻杏薏甘湯が有効だった有効群においても、寒冷被暴の経験者は111例中79例と無痛群に比べて有意に多かった。さらに風湿においても、無痛群に比べて関節群および有効群の方が、風湿の被暴経験者が有意に多かった。以上より、関節疼痛を主訴とした麻杏薏甘湯の有効例には寒冷風湿が関与していることが確かめられたと述べている⁸⁾。

また、麻杏薏甘湯加防己の安全性と有効性を、軽度～中等度の変形性膝関節症、肩関節周囲炎、坐骨神経痛で検討した報告⁹⁾や、膝関節痛と頸部慢性筋肉痛に対する効果を見た報告もある¹⁰⁾。

徐は10例の足底筋膜炎に本方単独、もしくはヨクイニン2g併用で投与したところ、5例が有効であり、無効例3例に他剤を合方したところ、牛車腎気丸と五苓散を併用した2例で軽快したと述べている¹¹⁾。

中田はガングリオンに対する効果を報告している。それによると、いずれの症例も2～3週間の内服で治癒したと述べている¹²⁾。また喜山は、手の滑膜性腱鞘の浮腫に対し麻杏薏甘湯を用いた結果を報告している。それによると、無汗で尿不利のある11例15手(男性1例2手、女性10例13手)に対し本方を投与したところ、著効3例、有効4例、やや有効1例であった。

無効例は、元来無汗で排尿回数が増加しない症例であったと報告している¹³⁾。

2. 関節リウマチ

中村は、確定診断に至らないがRA(+)の多発性関節炎の患者に本方を投与し、症状と検査成績の改善がみられた1例を報告している²⁾。また、永井はメソトレキセートによる間質性肺炎のため内服を中止した患者に対し麻杏薏甘湯と防己黄耆湯を倍量投与して症状をコントロールしたところ、プシラミンも中止でき、少量のプレドニゾロンのみとなった1例を報告している¹⁴⁾。西森は、西洋薬との併用例を報告している¹⁵⁾。

3. 皮膚疾患

本方は、フケ症や主婦湿疹、白癬に用いるとされているが、これらに対する報告はあまり見られないし、症例集積研究も見られない。尋常性疣贅に対する報告が多く、そのほか掌蹠膿疱症、慢性湿疹、帯状疱疹後神経痛などにも応用される。

大塚は、「世俗に謂ふ所の水むしにて、数年或は十数年も癒らないものに、頭にふけの多くて困るというを標的として、麻杏薏甘湯を與へて、効を得たものが数名ある。大抵二ヶ月ばかりの服薬で全快した。また手の甲が荒れて、医師より卵巣のホルモンの欠乏が原因なりと診断された一婦人と、凍傷を患ふ一青年とに、共に頭にふけの多いのを目標に、此湯を用ひて二週間程でよくなったものがある。」と述べている¹⁶⁾。

龍野は、皮膚科疾患に用いるときには、1) 疣でやや硬く乾燥性のもの、2) 水虫で乾燥性のもの、一部がジクジクしていてもよい、3) 頭のフケ、手甲の荒れ、進行性手掌角皮症、凍傷、湿疹などで落屑状に乾燥するもの、あるいは痒みを伴うものに用いると述べている¹⁷⁾。

疣贅に対する報告は多数ある。渡邊は15例のヒトパピローマウィルスによる尋常性疣贅に対し、漢方治療を行った。このうち9例に麻杏薏甘湯を単独、もしくは他の処方と併用で用いたところ、1ヵ月から半年で治癒したと述べている¹⁸⁾。この他の症例報告でも、約1ヵ月程度の内服で消失している。緒方は31歳の女性と10歳の女兒に対して麻杏薏甘湯を投与したところ、いずれも1ヵ月で全て消失し、さらに女兒では接触性皮膚炎も軽快したと報告している¹⁹⁾。

中村は主婦湿疹と脱毛に対し本方を投与したところ、2~3日で手の感覚が改善し、1週間で亀裂は消失し、3週間で手は完全に治癒となった。4週間でフケが減少し、6週間で産毛が増え出したと報告している²⁰⁾。桜井らは、脂漏性皮膚炎(フケ症)の漢方治療を集めた報告で、荊芥連翹湯、抑肝散加陳皮半夏との合方で治癒した2例を報告している²¹⁾。この他、帯状疱疹後神経痛に用いた報告もある²²⁾。

4. その他

龍野はその他の臨床応用として、胃痛、気管支喘息、肺壞疽、

妊娠腎等で喘咳、顔面浮腫する者に用いるとしている¹⁷⁾。臨床報告としては、急性腎炎²³⁾や鼻炎²⁴⁾の報告も見られる。また、運動で発汗したのち冷えて熱発し、関節痛も伴った症例に麻杏薏甘湯を用いた織部の治療経験がある²⁵⁾。

小川は明け方や夕方に発作を起こす30例の気管支喘息に対し、本方を投与したところ全例で発作が軽快したと報告している²⁶⁾。

また、リハビリテーションの分野での使用経験もある。玉嶋らは、脳卒中後の肩、肘、手首の疼痛に²⁷⁾、上田は頸髄損傷後のリハビリ中に生じた膝痛に用いた症例を報告している²⁸⁾。

【参考文献】

- 1) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説 582-584 創元社 1966
- 2) 中村謙介: 多発性関節炎に麻杏薏甘湯 漢方の臨床 39(5) 634-638 1992
- 3) 阿部勝利: 最近経験した漢方薬による肝障害の二例 漢方の臨床 44(2) 231-236 1997
- 4) 神 靖衛: 私の好きな処方 麻黄杏仁薏苡甘草湯加方 漢方の臨床 35(12) 1287-1297 1988
- 5) 大塚敬節: 修琴堂治験 東洋医学 1(4) 253-264 1952
- 6) 松本一男: 東洋堂経験余話(165) 漢方の臨床 53(3) 482-484 2006
- 7) 中川良隆: 外来治験例(52) 東静漢方研究室 28(3) 23-32 2005
- 8) 雪村八一郎 ほか: 「麻杏薏甘湯」の有効例、無効例 日東医誌40(4) 282 1990
- 9) 中村哲郎 ほか: 運動器疼痛性疾患に対する麻杏薏甘湯加防己の有効性と安全性の検討 和漢医薬学雑誌 21(suppl) 101 2004
- 10) 長岡 功 ほか: 麻杏薏甘湯加防己(痛散湯)の膝関節痛と慢性筋肉痛に対する改善効果 グルコサミン研究9 31 2013
- 11) 徐 昌教: 足底筋膜炎に対する麻杏薏甘湯加減の治療効果 漢方と診療 4(1) 52-55 2013
- 12) 中田敬吾: ガングリオンと麻杏薏甘湯 漢方の臨床 55(11) 1649-1651 2008
- 13) 喜山克彦: 手の滑膜性腱鞘の浮腫に対する麻杏薏甘湯の治療経験 第17回日本東洋医学会静岡県支部会抄録 13 2005
- 14) 永井良樹: 漢方薬服用により西洋薬から離脱することができた関節リウマチの一例 漢方の臨床 60(6) 979-982 2013
- 15) 西森婦美子: 「痺症について」福岡医師漢方研究会会報 25(4) 1-25 2004
- 16) 大塚敬節: 搗薬閑話 漢方と漢薬 4(7) 792-793 1937
- 17) 龍野一雄: 新撰類聚方 105-106 雄渾社1959
- 18) 渡邊善一郎: ヒトパピローマウィルスによる尋常性疣贅「皮膚のカゼ」の漢方エキス剤治療 漢方研究 206-210 2012
- 19) 緒方玄芳: 漢方診療おぼえ書き(188) 漢方の臨床 47(2) 274-275 2000
- 20) 中村謙介: 主婦湿疹に麻杏薏甘湯 漢方の臨床 34(1) 32-34 1987
- 21) 桜井みち代 ほか: 漢方薬が奏効した脂漏性皮膚炎の5症例 日東医誌 60(2) 155-159 2009
- 22) 木村尚平 ほか: 麻杏薏甘湯が奏効した帯状疱疹神経痛の1例 痛みと漢方 15 58-60 2005
- 23) 李 晩湘: 麻杏薏甘湯による腎炎の治療 中医臨床 6(1) 48 1985
- 24) 仙頭正四郎: チック症を伴う鼻閉・不眠の症例 伝統医学 7(1) 9-11 2004
- 25) 織部和宏 ほか: 東洞先生はそうおっしゃいますが 漢方療法 17(9) 656-661 2013
- 26) 小川 勇: 喘息発作の陰陽論的考案および麻杏薏甘湯の効果 漢方診療 12(4) 27-29 1993
- 27) 玉嶋貞宏 ほか: 脳卒中後の肩、肘、手首の疼痛に漢方治療が有効であった1例 東静漢方研究室 35(5) 16-18 2012
- 28) 上田 徹: 頸髄損傷患者のリハビリテーションに漢方薬の併用が著効を示した2症例 漢方医学 36(1) 66-69 2012

軽症抑うつ状態への 抑肝散加陳皮半夏の使用経験

医療法人 丹比荘 あべのメンタルクリニック（大阪府） 正山 勝

軽症～中等度の抑うつ状態を主訴とする患者（22例：女性16名、男性6名、平均年齢 35.3 ± 9.7 歳）に対する抑肝散加陳皮半夏の効果を検討した。効果の判定は、問診により自覚症状の軽快を認めたものを有効とし、部分的な反応を認めたものをやや有効とした。有効率は45.4%、やや有効を含めた改善率は72.7%であった。近年の軽症抑うつ状態の治療では、初期の病態理解が重視され、抗うつ薬などの薬物治療には慎重さが求められている。同剤は、リスクベネフィットの観点から軽症うつ病や適応障害などの治療選択肢となりうると考えられた。

Keywords 抑肝散加陳皮半夏、軽症抑うつ状態、肝克脾、痰濁

緒言

軽症うつ病、適応障害、気分変調症などに分類される軽症の抑うつ状態の診療では、抗うつ薬を中心とする薬物療法是治療の選択肢の一つであるが、近年、抗うつ薬の適応には慎重な論調が目立つようになった。例えば軽症うつ病に対する各国の治療ガイドラインでは、安易な薬物療法的リスク（副作用）、ベネフィット（効果）の観点から推奨されておらず、病態の理解が重要であることが指摘されている¹⁾。抑肝散加陳皮半夏の漢方医学的な適応に痰濁証があり、抑うつ状態の治療に適しているものと思われる²⁾。本報告では、軽症抑うつ状態に対する同剤の効果について検討した。

方法

2011年9月から2014年5月までの期間に、軽症～中等度の抑うつ状態を呈して当院を受診し、抑肝散加陳皮半夏を処方された患者を検討した（22例：女性16名、男性6名、平均年齢 35.3 ± 9.7 歳）。漢方医学的所見では、多くの症例で舌膩苔を確認した。

効果判定

1～4週間毎の診察で、症状の変化を問診した。問診により自覚症状の軽快を認めたものを「有効」とし、部分的な反応を認めたものを「やや有効」と判定した。症状の変化を認めなかったものを「無効」、1回のみの受診で情報が

得られなかったものは「不明」とした。「有効」、「有効」および「やや有効」を含めた症例の割合をそれぞれ、有効率、改善率とした。

結果

有効率は45.4%、やや有効を含めた改善率は72.7%であった（図）。DSM-IV 基準による精神医学的診断の内訳は、適応障害、軽症うつ病、気分変調症、不安障害、心身症であった（表）。

症例 36歳 女性 主婦（No.22）

【現病歴】 幼少時から結婚後の現在まで、家族関係などで悩み落ち込むことが多かった。数年前から周囲の騒音や人間関係などで悩むことが多くなり、半年前から食欲

図 抑肝散加陳皮半夏の治療効果（22例）

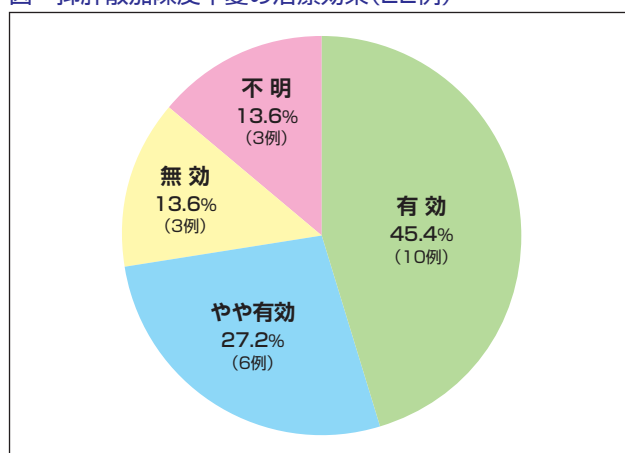


表 当院における抑肝散加陳皮半夏の治療成績

症 例	年齢(歳)	性 別	DSM診断	効果判定	併用薬
1	22	女性	適応障害	有効	スルピリド150mgを同時投与
2	25	女性	適応障害	無効	スルピリド150mg、ゾルピデム酒石酸塩5mgを同時投与
3	47	男性	適応障害	有効	後にタンドスピロンクエン酸塩30mgを併用
4	31	男性	適応障害	やや有効	タンドスピロンクエン酸塩30mg、ゾルピデム酒石酸塩10mgに追加
5	40	女性	気分変調症	有効	エスタゾラム2mg、エチゾラム0.5mg、クエチアピンフマル酸塩100mg パロキセチン12.5mg、バルプロ酸ナトリウム400mgに追加
6	46	女性	適応障害	やや有効	デュロキセチン塩酸塩60mg、ロラゼパム3mgに追加
7	55	女性	気分変調症	有効	デュロキセチン塩酸塩20mg、パロキセチン10mg、スルピリド100mg フルニトラゼパム2mg、ニトラゼパム10mgに追加
8	37	女性	適応障害	無効	なし
9	38	男性	適応障害	有効	ジアゼパム15mg、スルピリド300mgを同時投与
10	23	女性	適応障害	無効	なし
11	31	女性	適応障害	やや有効	なし
12	42	女性	適応障害	有効	なし
13	32	男性	心身症	有効	なし
14	28	女性	軽症うつ病	やや有効	ゾルピデム酒石酸塩5mgを頓服
15	24	女性	適応障害	不明	なし
16	39	女性	適応障害	不明	なし
17	45	女性	気分変調症	有効	ゾルピデム酒石酸塩5mg、フルニトラゼパム2mgに追加
18	40	女性	適応障害	不明	なし
19	47	男性	軽症うつ病	やや有効	デュロキセチン塩酸塩20mg、ロフラゼパムエチル2mgに追加
20	32	女性	不安障害	有効	なし
21	17	男性	不安障害	やや有効	なし
22	36	女性	適応障害	有効	なし

低下、体重減少、不眠が出現した。外出や家事などの用事をかろうじてこなすが、頭痛、抑うつ気分、意欲、集中力の低下が続く状態となり、当院を受診した。

【診 断】 適応障害：DSM-IV 基準では、軽症～中等度のうつ病エピソードの基準を満たすが、慢性的にストレス要因が持続していることから、これらに反応した適応障害とも考えられた。

【経 過】 向精神薬の服用には抵抗があるとのことで、漢方薬を選択することとなった。舌診は、やや胖大、暗赤色で灰白色の膩苔を認める。脈診：沈。中間脈。64/分整。腹診：痩せ型、腹力弱。両側腹直筋緊張。臍上悸、心下痞、右側に胸脇苦満を認めた。虚証で肝克脾、痰濁証と考え、抑肝散加陳皮半夏7.5g分3を処方した。受診から約1ヵ月後、騒音は以前よりは気にならず、生活が楽な気がする。食事はあまり味がしないが、あれば食べるようになったとのことで、抑うつ気分、食欲の改善を認めた。受診2ヵ月後には、意欲の低下は残存しているが、趣味で料理を楽しむことができる、気分転換をしたい気持ちちがでてきたなど、意欲の改善を認め、入眠困難も改善した。

考 察

抑肝散加陳皮半夏は抑肝散に半夏と陳皮を加えた処方としてよく知られている。原方の抑肝散は認知症での適応が有名であるが、成人期では肝克脾に対する効果が期待できる。これは、ストレスによる消化吸収機能の阻害を指し、脳-腸相関に関連した病態であると考えられる。さらに消化機能、水分代謝の異常が慢性化すると、痰濁とよばれる病態が形成され、舌の厚い膩苔などが痰濁の指標になる。痰濁は、ストレスや抑うつ状態が慢性化した状態に多いと思われるが、このとき半夏、陳皮を加えた抑肝散加陳皮半夏が適している。また、現代医学的には、同剤はセロトニン1A受容体の部分アゴニスト作用による抗不安作用、GABA神経系を介した睡眠作用、陳皮の成分を介した食欲増進、抗うつ、睡眠改善作用などが示唆されている³⁾。

本報告では対象を軽症抑うつ状態としたが、これらは軽症うつ病、適応障害、気分変調症などの異なる診断名からなり、症例ごとに多様な病態を含んでいる。提示した症例のように対人関係、職業などのストレス要因が慢性的に続

き、脾虚、肝克脾、痰濁をきたしたと考えられる例が多かった。

近年のうつ病治療のガイドラインでは、個々の患者の病態の把握が重視されているが、肝克脾や痰濁は軽症抑うつ状態の病態把握に有用な概念であると思われた。

単純な比較はできないが、本報告での有効率45.4%、改善率72.7%という数字は、大うつ病での抗うつ薬の反応率や改善率(概ね5〜8割程度と報告されている⁴⁾)と比べても遜色がない印象を受けた。神経症圏の患者を対象に抑肝散加陳皮半夏の効果を調べた過去の報告例でも56.7%⁵⁾、76.5%⁶⁾、80%⁷⁾と高い有効率が示されている。また、本研究では、向精神薬を同時に処方し、併用薬の効果を無視できない症例も含んでいる(No.1、2、9)が、これらを除いた検討でも有効率は同程度に高く、同剤の効果を支持する結果と考えられた。

結 論

抑肝散加陳皮半夏は軽症の抑うつ状態での高い治療効果を認めた。肝克脾、痰濁などの概念は、軽症抑うつ状態の病態理解に有用であり、特に痰濁証は、慢性的なストレスによる消化器症状、舌膩苔の存在などが指標となる。軽症の抑うつ状態で向精神薬の使用が制限される場面において、抑肝散加陳皮半夏はリスクベネフィットに優れた治療選択肢になると考えられた。

【参考文献】

- 1) 富田真幸: 軽症例に対する精神科薬物療法のあり方 軽症うつ病に対する薬物療法の位置づけ ―治療ガイドラインから見えるもの、見えないもの, 精神科治療学, 28 (7): 841-846, 2013
- 2) 向井 誠、正山 勝、蔡 曉明: 抑肝散加陳皮半夏. “治せる”医師をめざす方剤別 はじめての漢方100, 後山尚久 編, 第1版, 190-193 診断と治療社 2013
- 3) 向井 誠、正山 勝、蔡 曉明: 抑肝散. “治せる”医師をめざす 方剤別 はじめての漢方100, 後山尚久 編, 第1版, 74-77 診断と治療社 2013
- 4) 加藤 敏: プラセボ効果の吟味と精神療法の再評価 ―うつ病に力点をおいて, 精神神経学雑誌, 115 (8): 887-900, 2013
- 5) 篠崎 徹: イライラを主訴とする神経症30例に対する抑肝散加陳皮半夏の効果, 漢方診療, 18 (2): 42-44, 1999
- 6) 山下 真 ほか: 当科における抑肝散加陳皮半夏の使用実態 ―特にイライラ感に対する効果, 日本東洋心身医学研究, 24 (2): 20-23, 2010
- 7) 神庭重信 ほか: 神経症に対するツムラ抑肝散加陳皮半夏の効果, 日経メディカル, 20 (12): 72-73, 1991

眼精疲労に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性

医療法人社団 豊栄会 ほしあい眼科(埼玉県) 院長 星合 繁

眼精疲労は眼の症状だけではなく、肩こりや頭痛などの身体症状を生じ、休息しても十分に回復しない病的な疲労状態である。要因は様々であり、眼科的要因のみならず心因的要因が関係することもあり、いまだ十分な治療薬がないのが現状である。今回、イライラや不眠等の精神神経症状のある眼精疲労の患者8例に対して抑肝散加陳皮半夏の効果を検討した。著効(眼症状・身体症状がともに改善) 37.5%、改善(どちらか一方の症状が改善) 50.0%の効果が得られたことから、抑肝散加陳皮半夏が眼精疲労に有用であることが示唆された。

Keywords 眼精疲労、抑肝散加陳皮半夏

はじめに

パソコンやスマートフォンなどの普及に伴い眼精疲労を訴える患者が増加している。視覚を使用する作業を続けることにより、眼症状(眼痛、かすみ、充血など)や身体症状(頭痛、肩こり、めまい、吐き気など)を生じ、休息しても十分に回復しない病的な疲労状態である¹⁾。眼精疲労の要因は様々であり、眼科的要因のみならず心因的要因が関係していることもある。ストレス社会の現代では自律神経系が乱れやすく、眼精疲労の患者に問診をするとイライラ、不安、不眠などの精神神経症状の訴えを経験する。しかし眼科での抗不安薬や睡眠薬などの処方、患者に不安を抱かせる場合もあり慎重な対応が必要と考えている。

そこで今回、心因的要因と関連が大きい眼瞼痙攣²⁾に対して有用性が報告されている漢方薬の抑肝散加陳皮半夏に着目し^{3), 4)}、眼精疲労患者に対する有効性および安全性を検討した。

対象と方法

2014年3月～6月の間に眼精疲労を訴えて当院を受診し、イライラや不眠等の精神神経症状が確認された患者で同意の得られた8例を対象とした。クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(以下、YCH)を1日2回(3.75g/回)、原則2週間以上服用とした。

投与前後で、眼症状(疲労感、違和感、かすみ、乾燥、眼痛、充血、痙攣)および身体症状(肩・首こり、頭痛、イライラ、不安、不眠、疲労感、めまい)に対して各項目で4段階評価(3:とてもそのように感じる、2:少し感じる、1:ほぼない、0:全くない)のアンケート調査を実施した。

眼症状および身体症状は投与前後に回答を確認できた項目の総和で算出した。

また有効性の評価として、YCH服用後、眼症状および身体症状のスコアがともに低下した場合を「著効」、どちらか一方のみ低下した場合を「改善」、ともに変化がない場合を「不変」、一方で上昇した場合を「悪化」とした。結果は平均±SDで表した。

解析は投与前と投与後にてWilcoxonの符号付順位検定を行い、危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

症例一覧(表: 次のページ参照)および症状の推移(図: 次のページ参照)を示す。

眼症状スコアは投与前 12.4 ± 3.7 、投与2～3週後 9.7 ± 3.0 、投与4～6週後 10.0 ± 2.9 であった。投与2～3週後に有意な低下が認められた($p < 0.05$)。

身体症状スコアは投与前 13.0 ± 4.6 、投与2～3週後 11.2 ± 4.7 、投与4～6週後 11.2 ± 4.1 であった。スコアは低下したが有意差は認められなかった(投与2～3週後 $p = 0.066$)。眼症状および身体症状はいずれも8例中5例で投与後にスコアが低下した。

有効性は、著効3例(37.5%)、改善4例(50.0%)、悪化1例(12.5%)であった。またYCHに起因すると思われる有害事象はみられなかった。

考 察

ストレスは様々な疾患との関連が示唆されており、眼科領域でも例外ではない。心身医学的な配慮が特に必要な疾患として眼科領域では、中心性漿液性脈絡網膜症、原発

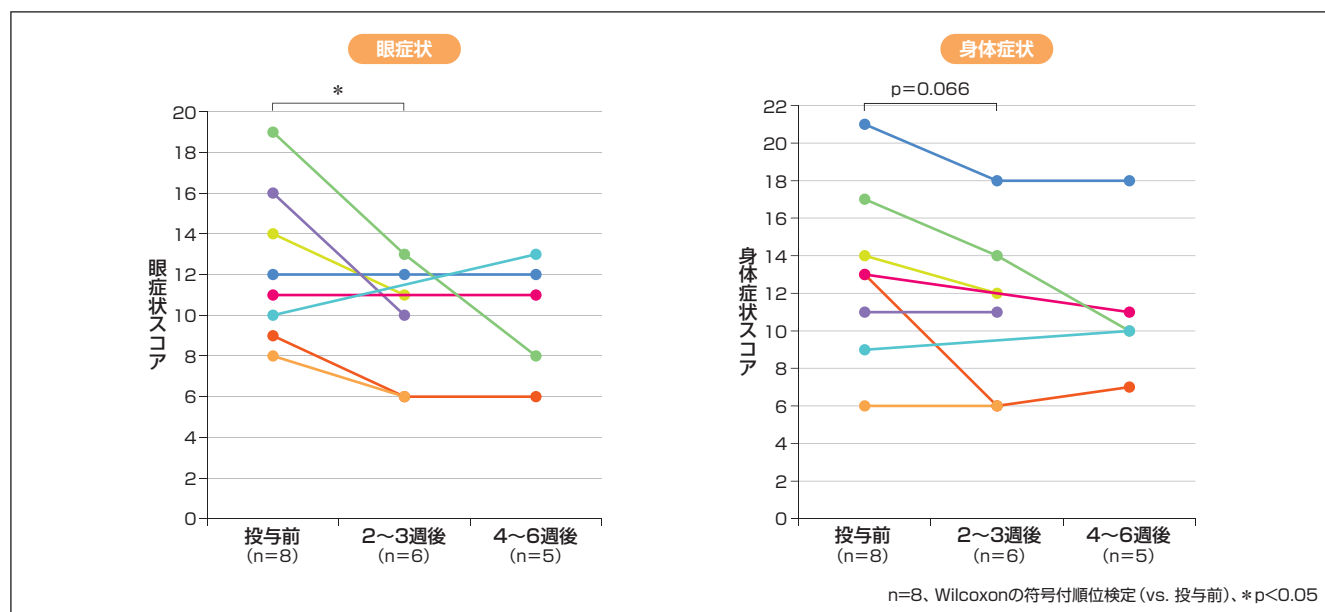
性緑内障、眼精疲労、本態性眼瞼痙攣、眼痛などが挙げられている⁵⁾。また眼の調節は自律神経に支配されているため、自律神経系の異常は眼の疲労を伴いやすく、軽症うつ病や自律神経失調症でも眼精疲労を発症することが多いといわれている⁶⁾。しかし眼科での抗不安薬や睡眠薬の処方では患者を不安にさせることが懸念される。そこで、漢方薬であれば患者に不安を与えることなく処方できると考え、イライラ、不安、不眠などの症状が確認された患者を対象にYCHを処方した。その結果、眼精疲労を中心とした眼症状が有意に改善し、身体症状は改善傾向が認められた。今回の対象にはシアノコバラミン点眼液の併用例が2例いた。しかし1例は調査前からの継続使用であり、点眼剤では治療効果が不十分な症例であった。またもう1例では点眼剤の効果も否定はできないものの、眼痛や眼瞼痙攣等の眼症状や肩こり、イライラ等の身体症状といった点眼剤では改善がむずかしいと思われる症状にも改善が認められた。これらのことから、今回の結果はYCHによる改善であると示唆される。

YCHの証と考えられる9項目(眼痛、充血、肩・首こり、頭痛、イライラ、不安、不眠、身体の疲労感、めまい)^{7, 8)}の合計でも投与2~3週後でスコアの有意な低下が認められた(date not shown, $p < 0.05$)。下位項目の検討では、肩・首こり、頭痛、めまい、眼痛、充血といった血流障害による症状の合計でスコアの改善がみられたが、イライラ、不安、不眠、身体の疲労感といった精神神経症状の合計ではスコアの有意な低下はみられなかった(date not

表 患者背景(n=8)

性別	女性	8(例)
年齢	57.3±12.5歳(42~73)	
眼精疲労の分類 (重複あり)	調節性	3
	筋性	4
	神経性・混合性	6
視力(裸眼)	右	0.5±0.4(0.08~1.2)
	左	0.8±0.4(0.1~1.2)
既往歴 (重複あり)	眼内レンズ挿入眼	4
	網膜裂孔	1
	網膜前膜の処置	1
	涙液分泌減少症	2
罹病期間	9.5±9.1ヵ月(2~24)	
視力矯正	眼鏡	7
	なし	1
合併症 (重複あり)	あり	7
	ドライアイ	6
	結膜炎	2
	眼瞼痙攣	1
	頭痛	1
	肩こり	1
	なし	1
	なし	1
治療歴 (重複あり)	あり	3
	シアノコバラミン点眼液	2
	メコバラミン錠	3
	精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液	1
	なし	5
併用薬 (重複あり)	あり(頓用含む)	6
	シアノコバラミン点眼液	2
	精製ヒアルロン酸ナトリウム点眼液	5
	レボフロキサシン点眼液	1
	モキシフロキサシン塩酸塩点眼液	1
	フルオロメトロン懸濁点眼液	1
	ジクアホソルナトリウム点眼液	1
	なし	2
	なし	2

図 症状の推移



shown)。ストレスによる不安や緊張は頭頸部領域に血流低下を引き起こすことが知られている。今回の対象では高齢者が多く、罹病期間も長いことから、精神神経症状の訴えはあるがそれほど強いものではなく、むしろそれに伴う血流障害による症状が強かったと考えられた。

YCHの基本処方である抑肝散ではウサギの短後毛様動脈血流量を増加し、眼圧低下作用が報告されている⁹⁾。また、眼精疲労の治療薬であるATP製剤の薬理作用には血流改善作用がある。最近ではYCHの構成生薬である白朮の成分は、神経細胞での細胞外カリウム濃度上昇による脱分極でおこるATP量低下に対して抑制作用を示すことが報告されている (*in vitro*)^{10, 11)}。これらのことから、YCHによる眼精疲労の改善は、血流改善作用による可能性が示唆される。さらに、近年ではYCHの構成生薬である陳皮には老齢マウスでの中枢神経細胞における髄鞘再生が報告されている¹²⁾。中枢神経細胞の一種である視神経細胞に関しても、老化による変性を予防することが期待できるのではないと思われる。

まとめ

眼精疲労に関していまだ十分な治療薬のない現状の中、YCHは眼精疲労に対して有用な薬剤であると考えられた。

【参考文献】

- 1) 永田竜朗: 今日の治療指針2013年、医学書院: 1250-1251, 2013
- 2) 若倉雅登: 眼科における心身医学は黎明期、Jpn J Psychosom Med, 50 (1): 37-42, 2010
- 3) 竹田 真: 眼科に於ける抑肝散加陳皮半夏の使用経験、phil漢方, 33: 12-13, 2011
- 4) 吉田 篤 ほか: 漢方内服による眼瞼痙攣 (チック) の治療例、日本の眼科, 64 (10): 1159-1161, 1993
- 5) 日本心身医学会教育研修委員会: 心身医学の新しい診療指針、心身医学, 31 (7) 537-573, 1991
- 6) 梶田雅義: 身体と眼の疲れ、あたらしい眼科, 27 (3): 303-308, 2010
- 7) 持田祐宏: 漢方保険診療指針, 451-454, 1986
- 8) 大塚敬節 ほか: 漢方診療医典, 425-426, 1969
- 9) 山田利津子: 抑肝散内服後の家兔短後毛様動脈の血流動態の検討、漢方と最新治療, 20 (2) 175-178, 2011
- 10) 吉田桃子: 高カリウムの認知機能に対する影響及び細胞死に対する利尿薬の作用、和漢医薬学雑誌, p76, 2012
- 11) 小林志寿 ほか: KCl細胞死誘導に対する白朮中Atractylenolide IIIの抑制メカニズムのメタボロミクスによる解析、日本薬学会年会要旨集, 133. p134, 2013
- 12) Nanako Sato, et al: Administration of Chinpi, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-induced Demyelination, eCAM, p1-9, 2011

胃がん術後の不眠と貧血に対して、 加味帰脾湯が有効であった2症例

医療法人 共和会 塩田病院（長野県）外科 大澤 智徳

胃がんにより胃切除を受けた患者は、身体的および心理的に様々な変化を自覚する。貧血は胃切除後の代表的な合併症であり、さらに抑うつ状態や適応障害などの精神症状を合併することも多い。今回、進行胃がんに対する胃全摘後の不眠と貧血に対して加味帰脾湯が有効であった2症例を経験した。加味帰脾湯は胃がんに限らず、がん患者の抑うつ状態や不眠に加え、消耗や摂食不良による貧血に有効であることが示唆された。

Keywords がん、抑うつ、不眠、貧血

はじめに

本邦における胃がんの治療成績は、検診の普及による早期がんの増加と外科的治療や化学療法に進歩により向上している。しかしながら実際に胃切除術を受けた患者にとって、術後の生活習慣の変化は決して小さなものではない。特に貧血は胃切除後の代表的な合併症であり、鉄剤やビタミン製剤の補充が必要となる場合がある。加えて、がん患者のほぼ半数に抑うつ状態や適応障害などの精神症状があるとされ¹⁾、様々な身体的・心理的ストレスが存在している点是否めない。今回、進行胃がんに対する胃全摘後の不眠と貧血に対して加味帰脾湯が有効であった2症例を経験したので提示する。

症例1 67歳 女性

【病歴】 63歳時に胃体上部の胃がんに対し胃全摘術Roux-en-Y再建術を受け、病期はstageⅡAであった。胃切除後の逆流症状と便秘に対し、カモスタットメシル酸塩と酸化マグネシウムの処方経過観察としていた。術後6ヵ月時から「なかなか寝つけなくて、眠っても数時間で目が覚めてしまう。味覚が鈍くなって、ごはんがおいしくない」と訴え、特に深夜に目覚めて不安になることがあった。ゾルピデム酒石酸塩の服薬を開始したが、なかなか安定した睡眠には至らず、ロフラゼパ酸メチルもしばしば服用するようになる。両者の併用でわずかずつではあるが、睡眠も落ち着いてとれるようになる一方で、便秘の増悪を認めた。すでに酸化マグネシウムを相当量服用しているため刺激性下剤の併用を開始するが、この頃から、本人が睡眠導入剤

とベンゾジアゼピン(benzodiazepine：BZD)の副作用と依存性を懸念し始めた。相談のうえ、ロフラゼパ酸メチルを中止し、Hb.10.7g/dLと貧血を認めていたこともあわせて加味帰脾湯(KB-49；7.5g分2)の服薬を開始した。

【服薬後の経過】 加味帰脾湯を服薬して2週ほど経過した頃から、憂鬱な気分であることが少なくなると同時に、ゆったりと眠れることを自覚し始めた。その後、自己判断でゾルピデム酒石酸塩の服薬を見合わせても、中途覚醒が少なくなり、2ヵ月経過後は、睡眠導入剤なしで安定した睡眠がとれるようになっていた。便秘に関しても、塩類下剤の服薬のみで排便習慣は安定した。味覚もはつきりとして、胃全摘後ではあるものの安定した食事が摂れるようになり、鉄剤やビタミン製剤を服薬せずにHb.12.1g/dLまで改善した。

症例2 59歳 女性

【病歴】 56歳時に幽門前庭部の胃がんに対し幽門側胃切除術 Billroth I 再建術を受け、病期はstageⅡBであった。術後肺炎を併発し、入院期間が6週間と長期化した。既往として、抑うつ症状で心療内科に通院歴があり、不定期にトリアゾラムやエチゾラムを服用していた。手術と術後の合併症のため心身ともに疲弊し、しばらくは摂食も安定しなかった。腸管賦活の目的でトリメブチンマレイン酸塩と消化酵素配合剤を、気虚の改善目的で補中益気湯を服薬したが、改善傾向は認められず体重減少がすすんだ。抑うつ状態から不眠となり、食生活が不安定なことからも複数回の入退院を繰り返していた。心療内科も受診されており、同様の処方が継続されていた。術後

10ヵ月時に、「何を食べてもおいしく感じなくて、食事がすまないと訴え、低蛋白血症(TP 6.8g/dL、Alb 2.7g/dL)と鉄欠乏性貧血(Hb 9.9g/dL、Fe 26μg/dL、葉酸 3.1ng/mL)もあることから経腸栄養剤と鉄剤の内服を開始した。しかし経腸栄養剤は口に合わず、鉄剤は服薬後の腹部不快感を頻回に自覚するため中止となった。睡眠導入剤とBZD系薬剤の服薬も頻回となる一方で、患者本人が過剰な服薬を気にしはじめたため、睡眠障害の改善と貧血の是正目的で加味帰脾湯(KB-49; 7.5g分2)を処方した。

【服薬後の経過】 加味帰脾湯を服薬して6週ほど経過すると、倦怠感が消失して寝付きがよくなったことを自覚した。その後も服薬を継続し、夜間に安定した睡眠をとれるようになると同時に、食事をおいしく感じることから積極的に調理をする機会も増えた。その後も睡眠導入剤の服薬は継続しているが、トランキライザーを服薬する機会はほとんどなく、患者本人が加味帰脾湯の効果を強く実感している。半年後にはHb 11.7g/dLまで改善した。

考 察

胃がんに関わらず手術を受けたがん患者は、身体的および心理的に様々な変化を自覚する。第一に侵襲的な外科治療により気力と体力が衰えた状態と、第二に術前と比較して様々な変化した生活習慣と、がんという病態に対する不安や抑うつ気分を呈する状態である。加味帰脾湯は、柴胡(サイコ)、山梔子(サンシシ)、黄耆(オウギ)、人参(ニンジン)、酸棗仁(サンソウニン)、竜眼肉(リュウガンニク)、白朮(ビャクジュツ)、生姜(ショウキョウ)、遠志(オンジ)、木香(モッコウ)、当帰(トウキ)、茯苓(フクリョウ)、甘草(カンゾウ)、大棗(タイソウ)の14種類の生薬で構成され、特に抑うつ気分を呈する患者の不眠に対して有効であると報告されており、中途覚醒と熟睡感に関して有意に改善していた^{2, 3)}。今回提示した2例とも、睡眠導入剤の効果を自覚していた反面で、その依存性や耐性を気にしており、1例に有害事象(便秘)が認められた。実地臨床において外科医であれば、がんの病態(再発など)に過敏になっている患者の診療機会は決して少なくない。術後の食生活・排便習慣・睡眠など様々な生活習慣の変化に対応できない患者の診療に関してしばしば悩まされ、抑うつ状態や不眠などについては心療内科に診察を依頼することも少なくない。ゾピクロンやゾルピデム酒石酸塩などの比較的安全性の高い睡眠導入剤と補助的にBZDなどが処方されるこ

とが多く、その大半は有効であるが、提示症例のように無効もしくはその有害事象のために服薬を見合わせることもある。今回、「貧血」であったことも合わせて加味帰脾湯の処方に至ったが、結果としてがん患者の不眠と抑うつ状態に対して非常に有効であった。また、臨床応用漢方処方ガイドに「当帰・竜眼肉・酸棗仁・遠志は栄養物を含み、身体を栄養滋潤する；補血」とあり、東洋医学的な「血虚」の概念と西洋医学的な「貧血」の概念は必ずしも一致しないが、気血両虚を改善する加味帰脾湯は、諸種の貧血によくあった構造となっている。また、味覚異常を改善する漢方製剤は、ステロイド骨格を有する人参・柴胡・甘草サボニンを生薬として含むものが挙げられ⁴⁾、加味帰脾湯には全て含まれている点も注目されるべきである。(図)

がん治療はEvidence-Based Medicineに基づいており、その根治性や再発率が肝要となるが、個々の症例の様々な心身的事象に対しては、東洋医学の補完的な医療が適する場合が少なくない。今回の提示症例はまさに補完医療であり、加味帰脾湯は胃がんに限らず、がん患者の抑うつ状態や不眠、加えて消耗や摂食不良による貧血にも有効であると考えられた。

図 加味帰脾湯の構成生薬



【参考文献】

- 1) 西田欣広: 担癌患者に対する補完代替療法としての漢方治療, 産婦人科漢方研究のあゆみ, 29: 31-36, 2012
- 2) 大原健士郎 ほか: 不眠症に対する加味帰脾湯の効果, 臨床と研究, 69 (10): 3285-3300, 1992
- 3) 長谷 章: 不眠症に対する加味帰脾湯の有用性—うつ性自己評価尺度(SDS)を用いた検討—, 医学と薬学, 71 (3): 459-466, 2014
- 4) 新村久美子: 味覚障害・嗅覚障害, ModernPhysician, 21 (6): 816-818, 2001

Topics 1

レビー小体型認知症は第2の認知症 —抑肝散加陳皮半夏による治療を考える—



クリニック医庵 センター南（神奈川県） 小阪 憲司

はじめに

厚生労働科学研究の調査報告（2012年度）によると、認知症の推定有病者数は約462万人（65歳以上の15%）、軽度認知障害（Mild Cognitive Impairment；MCI）は約400万人と報告されており¹⁾、認知症はいまや社会問題となっている。なかでもレビー小体型認知症（Dementia with Lewy Bodies；以下、DLB）は高齢者認知症の約20%を占めており、三大認知症の一つと位置付けられている。

そこで本稿では、DLBの疾患概念および診断と治療を中心に、現在ではその有用性が広く知られるようになった抑肝散・抑肝散加陳皮半夏による治療について紹介する。

DLBの疾患概念

なぜDLBが重要か

DLBはアルツハイマー型認知症、血管性認知症とともに三大認知症でありながら、一般医の間では十分に知られていないとはいえない。その背景には、DLBがうつ病・老年期精神病・遅発性統合失調症およびアルツハイマー型認知症と誤診されていることが少なくないことや、発症初期の段階では認知機能障害は顕著ではなく、むしろ種々のBPSD（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia）を呈することが多いこと、多彩な精神症状・神経症状・自律神経症状などが出現するため診断が難しいこと、などが挙げられる。また、本疾患は抗精神病薬に対して過敏性があるため薬剤選択が難しく、適切な治療が行われていないことや、たとえDLBと正しく診断されても誤った治療法が選択されてしまい、かえって症状を悪化させることもある（図1）。

もう一つの大きな問題は、BPSDによる患者および介護者の身体的・精神的負担が大きいことであり、患者・介護者のQOLは早い段階から障害されやすい。

このような観点から、DLBは早期に正しく診断し、さらに早期からの適切な治療介入がきわめて重要な疾患であるといえる。

DLBの歴史的変遷

DLBは比較的新しい疾患概念であり、筆者が提唱した疾患である。

レビー小体は、1912年にドイツの神経学者であるFrederic Heinrich Lewyによってパーキンソン病脳の脳幹で発見された（レビー小体の命名は1919年）。レビー小体は長年、大脳には出現しないと考えられていたが、その概念を変えたのが筆者の一連の報告である^{2, 3)}。報告した3症例を基に、大脳皮質におけるレビー小体の重要性、扁桃核・前障にもレビー小体が好発すること、レビー小体と神経細胞死には密接な関連があることを指摘した³⁾。

その後、1980年に筆者は同様の症例やパーキンソン病症例の剖検例を詳細に検索し、「レビー小体病の臨床神経病理学的研究」を発表した⁴⁾。本論文では、「レビー小体病（Lewy body disease；LBD）」を提唱し、A型（後にびまん型；diffuse type）、B型（後に移行型；transitional type）、C型（後に脳幹型；brain stem type）の3型に分類した。

1984年には11例の自験例をまとめるとともに、びまん型を『びまん性レビー小体病（Diffuse Lewy Body Disease；DLBD）』と提唱した⁵⁾。DLBDは現在、「初老期または老年期、ときにはより若年に発症する進行性認知症やパー

図1 レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症の違い

	レビー小体型認知症	アルツハイマー型認知症
初期症状	幻視、抑うつ症状、REM睡眠行動障害	もの忘れ
認知障害	主に視覚認知障害に基づく	主に記憶障害に基づく
幻視	多い	少ない
妄想	幻視に基づく妄想	記憶障害に基づく物盗られ妄想など
徘徊	少ない	多い
認知の変動	あり	なし
睡眠障害	REM睡眠行動障害に伴う睡眠障害	単純な睡眠障害
パーキンソン症状	多い	まれ
男女比	男性にやや多い	女性に多い
海馬の萎縮	少ない	あり

小阪 憲司、織茂 智之：「パーキンソン病」「レビー小体型認知症」がわかるQAブック、第1版、pp72-75、メディカ出版 2011

キンソン症状、自律神経症状により特徴づけられ、神経病理学的には多数のレビー小体が中枢神経系や交感神経系に出現し、しばしば種々の程度のアルツハイマー病変を伴う」と定義される。

1990年には日本におけるDLBD剖検報告例を検討し、DLBDを種々の程度のアルツハイマー病変を伴う『通常型 (common form)』と、それを伴わない『純粋型 (pure form)』に分類し、両者の臨床像が大きく異なることを強調した⁶⁾。すなわち、通常型は初老期や老年期に発症することが多く、認知機能の障害が主体で、しばしばパーキンソン症状を伴うが、純粋型は40歳以前の発症が多く、パーキンソン症状で初発し、後に認知機能を伴うことが多いことを指摘した。

これらの報告によって欧米でも注目されるようになり、1995年には英国で第1回国際ワークショップが開催され、1996年にDLBという名称と臨床診断基準が示された⁷⁾。2005年には臨床診断基準改定版 (DLB臨床診断基準改訂版 (2005年)) が公表され、さらにパーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD)、認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia ; PDD)、DLBを含めて「レビー小体病」と総称することが明記された⁸⁾。

このように、筆者が1980年に提唱したレビー小体病 (LBD) という概念がようやく国際的に認められるにいたった。

DLBの診断

DLBの診断基準

現在DLBの診断基準は、先に述べた「DLB臨床診断基準改定版 (2005年)」が用いられている。表1にその概要を示す⁸⁾。

DLBの中心特徴は認知症である。しかし、本疾患では初期には認知症が目立たず、認知症以外の症状が最初に現れることが多いため、認知症とは診断されずに他の疾患に誤診されることが多い。

コア特徴は、認知機能の変動、ありありとした具体的な内容の幻視、特発性のパーキンソン症状の3つであり、このうちの2つがあればprobable DLBと診断される。さらに示唆的特徴として、REM睡眠行動障害 (夢を見ている時に大声で怒鳴る、叫ぶ、バタバタと暴れる)、重篤な抗精神病薬への過敏性などが重視され、前述のコア特徴があり、1つでも示唆的特徴があればprobable DLBと診断できる。

支持的特徴としては、初期の抑うつ、その他の幻覚 (幻聴や体感幻覚) や幻覚に基づいた妄想 (被害妄想、嫉妬妄想)、高度の自律神経症状 (起立性低血圧によるめまい、便秘、尿失禁、発汗異常など) が重要である。画像所見はあくまでも補助診断である。

DLBの診断において重要なことは、臨床像を確実に把握

することである。筆者は初診時には2時間以上かけ、患者・家族の話をじっくり聞いている。

DLBのBPSD

DLBでは、幻視を中心とする幻覚やそれに基づく妄想 (被害、罪業、嫉妬) が起こりやすく、しかもそれらは認知機能障害が軽度の段階で起こることが多い。また、抑うつ・アパシー、REM睡眠行動障害、不安などの症状が出現する。

とくにDLB特有の症状として、錯視 (見間違い)、多形視 (歪んで見える)、実体的意識性 (なんとなく背後に人がいる気配がする、メガネの縁に人がいるような気がする)、重複記憶錯誤 (自分の家がここにも駅前にもある、自分の妻が複数人いるというような記憶の錯誤)、カプグラ症候群 (近親者が瓜二つの偽者と入れ替わるという妄想)、ナータリング症候群 (死んだ人が見える)、シャルルボンネ症候群 (両眼の視力が低下しているにもかかわらず、存在しないものが見える) 等の視覚認知障害があげられる。

DLBの診断のポイントと早期診断の重要性

DLBは、“知れば知るほど診断される疾患”である。DLBの診断のポイントは、「認知症の存在にとらわれすぎないこと」、「早期には記憶障害を主とする認知症が目立たないことが多いこと」を認識することである (表2：次のページ参照)。加えて早期には種々のBPSDが起こりやすく、特にパーキンソン症状やREM睡眠行動障害で発病することが少

表1 DLBガイドライン改訂版 (概要)

① 中心特徴：認知症

早い時期には著明な記憶障害は必ずしも起こらなくてもよいが、通常は進行とともに明らかになる。

② コア特徴

- 認知の変動
- 具体的な内容の繰り返す幻視
- 特発性のパーキンソニズム

③ 示唆的特徴

- REM睡眠行動障害
- 重篤な抗精神病薬への過敏性
- SPECTまたはPETで示される基底核でのドーパミン・トランスポーターの取り込み低下

④ 支持的特徴

- 繰り返す転倒や失神
- 一過性の説明困難な意識消失
- 重篤な自律神経障害：起立性低血圧、尿失禁など
- 系統化された妄想
- 他の幻覚
- 抑うつ
- CT/MRI：側頭葉内側の比較的保持
- SPECT/PET：後頭葉低活性を伴う全般的低性
- MIBG心筋シンチグラフィ：取り込み低下
- 脳波での側頭葉の一過性鋭波を伴う徐波化

McKeith I et al.: Neurology, 65 (12): 1863-1872, 2005 より改定

なくない。その他、幻視・うつ病・自律神経障害などにも注意が必要である。治療によっては症状を悪化させることがあるため、とくに高齢者でこのような症状がみられる場合は、DLBの可能性も念頭にいれて対処すべきである。

DLBはBPSDがもっとも起こりやすい認知症であり、介護・看護が大変な疾患である。また、早期からの適切な治療によって症状をかなり改善することが少なくないことから、できるだけ早期に診断し、適切に治療することが重要である。

特有な幻視、REM睡眠行動障害、うつ病患者での認知機能障害、抗精神病薬への過敏性、パーキンソン病患者での幻視、パーキンソン病患者での認知障害といった症状がみられたら、DLBを積極的に疑い、対処すべきであると強調する。

DLBにおけるBPSDの治療(図2)

BPSDの薬物療法－コリンエステラーゼ阻害薬など－

BPSDの治療薬として国際的に認められた薬剤はないのが現状であるが、コリンエステラーゼ阻害薬の有効性が国内外の報告から明らかにされている⁹⁻¹¹⁾。また、コリンエステラーゼ阻害薬と作用機序は異なるがNMDA受容体拮抗薬もDLBのBPSDに対する臨床効果が報告されている^{12, 13)}。

コリンエステラーゼ阻害薬は認知機能の改善に加えてBPSDの改善効果を有するため、DLB治療の第一選択薬と位置付けてよいと考えている。

早期より抗精神病薬を処方されている患者がしばしば見受けられるが、DLBでは抗精神病薬に対する過敏性があるため、症状の悪化が起こりうる。抗精神病薬の使用にあたっては、コリンエステラーゼ阻害薬や漢方薬などを用い

ても効果がみられない場合に、非定型抗精神病薬を少量から使用することとし、早期からの使用は避けるべきである。

なお、2014年9月コリンエステラーゼ阻害薬の一つであるドネペジル塩酸塩の効能・効果に「レビー小体型認知症における認知症症状の進行抑制」が追加されている。

BPSDの漢方治療－抑肝散・抑肝散加陳皮半夏－

コリンエステラーゼ阻害薬でBPSDの改善が不十分な場合、筆者は第二選択薬として抑肝散や抑肝散加陳皮半夏を併用している。抑肝散や抑肝散加陳皮半夏は抗精神病薬でみられるような過敏性が少ないことから、DLBに対して使いやすい。

抑肝散は、子どもの夜泣きや癇癩に効果的であることが知られていたが、1984年に原¹⁴⁾は高齢者の情緒障害に効果があることを報告した。さらにDLBへの抑肝散の効果に関するIwasakiらの報告に関心が高まり¹⁵⁾、筆者も全国の多施設オープン試験を実施した。その結果、抑肝散の4週間投与によって、幻覚・興奮・妄想やうつ・不安など多くのBPSD症状に有意に有効であることを確認した¹⁶⁾。またREM睡眠行動障害についても、クロナゼパムと同等の効果が報告されている¹⁷⁾。

佐々木らはDLBのBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の効果を報告しており¹⁸⁾、筆者は、抑肝散に「陳皮」と「半夏」を加えた抑肝散加陳皮半夏も、抑肝散と同等の効果が期待できると考えている。抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の効果を比較した報告はないが、陳皮と半夏はともに消化器症状に効果があることから、筆者の経験では虚弱な高齢者や消化器系が弱い患者に対しては抑肝散加陳皮半夏が使いやすい。また、コリンエステラーゼ阻害薬の服用による胃腸障害の発現が少なくないことから、これら薬剤の副作用症状の軽減も考慮し、とくに胃腸障害のある場合には、抑肝散加陳皮半夏を積極的に使用することを推奨する。

さらに最近では、陳皮の成分であるノビレチンが、①記

表2 DLBの診断のポイントと早期診断の重要性

● DLBの診断のポイント

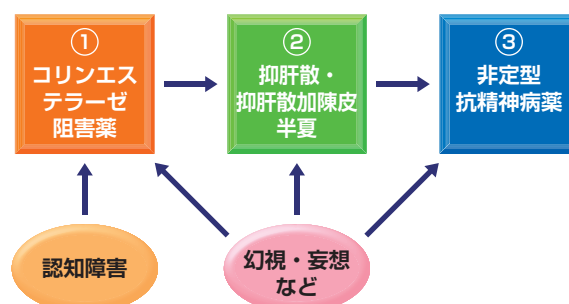
- 認知症の存在にとられすぎない。
- 早期には認知症が目立たないことが多い。
- 早期には種々のBPSDが起こりやすい。
- パーキンソン症状やREM睡眠行動障害で発病することも少なくない。
- 誤診されていることが多いので、常に考慮に入れる。

● DLBの早期診断を！

軽度認知障害(MCI)のレベルで見える努力を！
以下の場合にはDLBを考慮して対応を！

- 特有な幻視がみられたら
- REM睡眠行動障害がみられたら
- うつ病に認知機能障害がみられたら
- 抗精神病薬への過敏性がみられたら
- パーキンソン病の経過中に幻視がみられたら
- パーキンソン病の経過中に認知障害がみられたら
- DLBは知れば知るほど診断される

図2 レビー小体型認知症の認知障害・精神症状に対する薬物療法



小阪 憲司, 織茂 智之:「パーキンソン病」「レビー小体型認知症」がわかるQAブック, 第1版, pp76-79, メディカ出版 2011 より改変

憶障害改善作用、②脳コリン作動性神経の変性抑制作用、③脳内でのアミロイドβタンパク (Amyloid beta protein ; 以下、Aβ) の蓄積抑制作用、④Aβの神経毒性抑制作用などが報告されており¹⁹⁾ (表3)、DLBのBPSDに対する治療薬としてだけでなく、認知症治療薬としての効果も期待できるのではないかと考えており、今後の検討を期待したい。

服薬回数から考える患者および介護者の負担軽減

認知症患者のBPSDが強いほど介護者の負担は増大するとの報告があり²⁰⁾、一方で抑肝散および抑肝散加陳皮半夏を用いることで介護負担が有意に軽減したとの報告がある^{16, 21)}。しかし薬剤の服用は患者にとって大きな負担であり、介護者にとっても服薬介助の負担は非常に大きい。コリンエステラーゼ阻害薬は患者の状況に応じた剤形選択が可能であり、1日服用回数も1回であることから、患者および介護者の負担に対して配慮されている。

筆者は漢方薬に関しても、就寝前1回の服用を原則とし、症状に応じて服用回数を追加することにしている。漢

方薬はとくに服用しづらいことから、服用回数が減ることは、患者および介護者への負担軽減に貢献できると考えている。漢方薬は1日3回服用が主流であるが、抑肝散加陳皮半夏エキス製剤には1日2回服用のスティック製剤もあることから、患者および介護者の負担が少しでも軽減できるのではないかと期待している。

おわりに

当院では定期的にDLBの家族会を開催しているが、その際に家族から医師への苦情として多いのが、「DLBを知らない医師が多い」という声である。

DLBは比較的新しい疾患概念ではあるが、早期発見と早期からの適切な対応によって治療可能な疾患であり、診断および治療法 (表4) について、正しく理解していただきたいと考えている。

表3 抑肝散加陳皮半夏

抑肝散に比べて、一般に胃腸が弱く、体力がやや低下気味の人に良い

● 陳皮

消化器系に対する作用：

胃酸分泌促進作用、リパーゼ亢進作用、胃運動亢進作用

神経系に対する作用：

記憶障害改善作用、抗コリン作動神経の変性抑制作用、Aβの蓄積抑制作用・神経毒性抑制作用、ミエリン再生作用、神経保護作用、抗不安作用、抗炎症・抗アレルギー作用

● 半夏

嘔吐抑制作用、鎮咳・去痰作用

表4 DLBの薬物療法

● 認知症そのものの治療

- コリンエステラーゼ阻害薬
- NMDA受容体拮抗薬

● BPSDへの治療

- コリンエステラーゼ阻害薬
- NMDA受容体拮抗薬
- 抑肝散、抑肝散加陳皮半夏
- 非定型抗精神病薬 (クエチアピンフマル酸塩、オランザピン、リスペリドン、アリピプラゾール、など)
- 抗うつ薬 (SNRI・トラゾドン、など)

● パーキンソン症状への治療

- レボドパ、ドパミンアゴニスト、など

【参考文献】

- 1) 朝田 隆：厚生労働科学研究費補助金 認知症対策総合研究事業 平成23年度～平成24年度 総合研究報告書, PP. 1-48, 2013
- 2) Kosaka K et al.: Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy-body changes, Acta Neuropathol, 36(3): 221-233, 1976
- 3) Kosaka K.: Lewy bodies in cerebral cortex, report of three cases, Acta Neuropathol, 42(2): 127-134, 1978
- 4) 小阪憲司 ほか：レビー小体病の臨床病理学的研究。精神神経学雑誌, 82: 292-311, 1980.
- 5) Kosaka K et al.: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease?, Clin Neuropathol, 3(5): 185-192, 1984
- 6) Kosaka K.: Diffuse Lewy body disease in Japan, J Neurol, 237(3): 197-204, 1990
- 7) McKeith I et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop, Neurology, 47(5): 1113-1124, 1996
- 8) McKeith I et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium, Neurology, 65(12): 1863-1872, 2005
- 9) Mori E et al.: Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. Ann Neurol 2012; 72: 41-52.
- 10) 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
- 11) Edwards K et al.: Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study, Dement Geriatr Cogn Disord, 23(6): 401-405., 2007
- 12) Aarsland D et al.: Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial, Lancet Neurol, 8(7): 613-618, 2009
- 13) Emre M et al.: Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol, 9(10): 969-977, 2010
- 14) 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、日本東洋医学雑誌, 35: 49-57, 1984
- 15) 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
- 16) Iwasaki K et al.: Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies, J Am Geriatr Soc, 59(5): 936-938, 2011
- 17) 篠邊龍二郎：レム睡眠行動障害 (RBD) に対する抑肝散の有効性－クロナゼパムとの比較－, 漢方医学, 37(1): 22-25, 2013
- 18) 佐々木石雄 ほか：レビー小体型認知症の心理行動学的症状に対する抑肝散加陳皮半夏の効果, 日本東洋心身医学研究, 22(1/2): 67-70, 2007
- 19) 山国 徹 ほか：陳皮の抗認知症成分ノビレンチンによるアミロイドβペプチド (Aβ) の神経毒性発現抑制とAβ誘発性記憶障害改善, YAKUGAKU ZASSHI, 130(4): 517-520, 2010
- 20) Tanji H et al.: Dementia caregivers' burdens and use of public services. Geriatr Gerontol Int, 5: 94-98, 2005
- 21) 鈴木 郷：介護からみた認知症患者に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性－“飲むレスパイトケア”という提案－, 医学と薬学, 69(1): 101-107, 2013



はじめに

ストレスに起因する疾患や認知症の行動・心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia : BPSD) に対する漢方薬の有用性に関する論文は枚挙にいとまがない。しかし、漢方薬による脳機能改善作用のメカニズムに関する研究が始まったばかりである。認知症の原因疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer Disease : AD) には有効な根治治療薬はないことから、ADの認知機能障害やBPSDを改善する漢方薬は有用性が高い。私は哺乳動物の記憶を形成する分子である Ca^{2+} /カルモデュリン依存性キナーゼ II (カルモデュリン依存性キナーゼ : CaMK II) を発見し、CaMK II を標的にした創薬研究に携わっている。

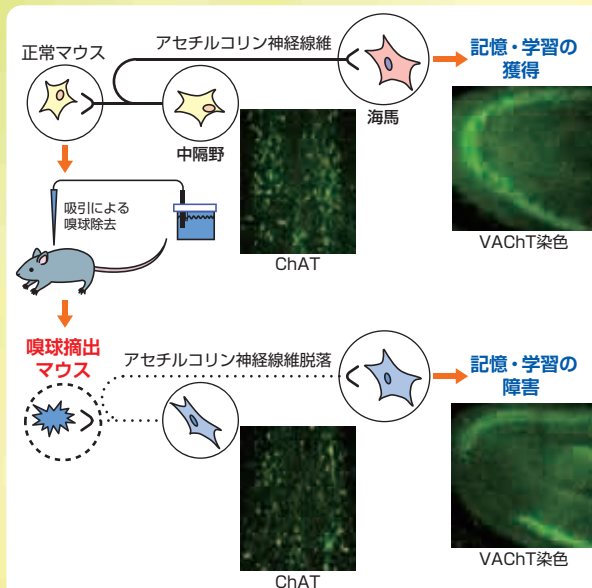
本稿では漢方薬による認知機能およびBPSD改善のエビデンスとCaMK II による脳機能改善のメカニズムについて紹介する。

抑肝散の薬理学的効果

精神疾患、記憶障害モデル動物を用いた抑肝散・抑肝散加陳皮半夏の攻撃行動抑制、抗うつ、記憶障害改善作用については既報に詳細に解説してあるので参照してもらいたい¹⁾。この論文の中でKannoら²⁾の興味深い報告がある。ラットにセロトニン神経系作動薬であるパラクロロアンフェタミン (PCA) を腹腔内投与すると社会的行動頻度が有意に減少し、攻撃行動は亢進する。抑肝散の連続投与は社会的行動異常と攻撃行動を改善した。これらの抑肝散の作用はセロトニン1A受容体拮抗薬との併用で消失した。さらに、同グループは抑肝散の抽出物に含まれるアルカロイドであるゲイツソジジンメチルエーテル (GM) がセロトニン1A受容体の刺激作用を有することを明らかにした³⁾。GM (300 $\mu\text{g/kg}$) の2週間の慢性経口投与は、隔離飼育によるマウスの攻撃行動と社会行動障害を改善し、この作用はセロトニン1A受容体拮抗薬で阻害された。セロトニン1A受容体は抗うつ作用にも関与する受容体である。私達は嗅球摘出マウスをアルツハイマー病に伴うBPSDに対する薬

の評価を行う際に用いる。図1に示すように、嗅脳は中隔野からアセチルコリン神経の投射を受けており、嗅球を機械的に除去すると、中隔野のアセチルコリン神経が逆行性に变性脱落し、海馬へのアセチルコリン神経投射が部分的に消失する⁴⁾。実際に、海馬CA3領域でアセチルコリン神経末端に存在する小胞型アセチルコリントランスポーター (VACht) が激減する (図1)。嗅球摘出マウスの行動異常として、学習障害のほかに、攻撃行動、うつ様行動、多動がみられる。さらにアミロイド β タンパク質の上昇も脳内で観察される。私達は嗅球摘出マウスを用いて、AD治療薬であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、リバスタチグミン (イクロセン[®]、リバスタッチ[®]) の抗うつ効果について検討した⁵⁾。リバスタチグミン (1mg/kg) をうつ様行動が出現する2週間目から2週間連続皮下投与すると、うつ様行動は消失した。このうつ様行動の改善はセロトニン1A受容体拮抗薬の前投与で消失した。嗅球摘出マウスではうつ様行動に関連する海馬歯状回での神経新生も低下す

図1 認知機能障害マウスとしての嗅球摘出マウスの有用性



嗅球摘出したマウスでは中隔野から嗅脳に投射するアセチルコリン神経が变性脱落するために、中隔野でのコリンアセチルトランスフェラーゼ (ChAT) 陽性神経細胞が減少する。その結果、海馬CA3領域のアセチルコリン神経終末に存在する小胞型アセチルコリントランスポーター (VACht) の染色が低下する。嗅球摘出マウスでは記憶学習障害以外に、攻撃性、多動性、うつ様行動が観察される。

るが、リバスチグミン(1mg/kg)は神経新生を促進し、この作用もセロトニン1A受容体拮抗薬で消失した。このことはリバスチグミン(1mg/kg)によるアセチルコリン神経の賦活化はセロトニン神経からのセロトニン遊離を介して、神経新生と抗うつ効果を発現すると考えられる。これらの効果は抑肝散でも期待できる。

抑肝散の認知症モデル動物に対する治療効果についてもエビデンスがある^{6, 7)}。Matsumotoら⁶⁾は嗅球摘出マウスの海馬におけるアセチルコリン合成酵素(コリンアセチルトランスフェラーゼ: ChAT)の発現が抑肝散(375~750mg/kg)2週間の経口投与で上昇することを報告している。嗅球摘出マウスでは中隔野のアセチルコリン神経が変性脱落する(図1)。海馬でアセチルコリン神経活動が低下することが、記憶障害の原因と考えられる。窪田ら⁷⁾は脳血管性認知症モデルラットを用いて、神経保護効果を確認し、その保護効果に抑肝散の神経栄養因子様効果が関与すると考察している。しかし、抑肝散のアセチルコリン神経保護効果の機序についてはさらに検討が必要である。Mizoguchiら⁸⁾は抑肝散の抗不安効果に前頭野領域でのセロトニンとドパミン遊離が関与することを老齢ラットを用いて確認した。高架式十字迷路試験において、老齢ラットは不安様行動が亢進し、抑肝散の3ヵ月間の投与はこの不安様行動を抑制した。同時に、抑肝散の投与は老齢ラットの前頭前野におけるセロトニンとドパミン遊離を促進した。抑肝散はパーキンソン病に伴うBPSDにも有効であるという臨床での報告もあることから興味深い。

生薬陳皮の抗認知症効果

陳皮は熟したみかんの皮を乾燥させたもので、発汗作

用、鎮咳作用があり、風邪、喉の痛み、咳等の症状に用いられる。その他、免疫低下、食欲不振、精神障害治療の漢方処方にも用いられる。陳皮を含む漢方薬としては、補中益気湯、六君子湯、参蘇飲、釣藤散、清暑益気湯、抑肝散加陳皮半夏などがある。抑肝散と同様に、抑肝散加陳皮半夏の認知症BPSDの改善が注目されている。陳皮の有効成分としてはヘスペリジン、ルチン、ノビレチンなどのフラボン配糖体が知られている。私達はノビレチンの認知機能改善効果をパーキンソン病モデルマウスで確認した⁹⁾。マウスにドパミン神経毒である1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(MPTP)を投与して、ドパミン神経を脱落させると、2週間後に錐体外路系運動機能障害と認知機能障害が見られる。ノビレチン(25mg/kgあるいは50mg/kg)を2週間投与し、4週間後に新規物体認識試験で認知機能を測定すると、50mg/kg投与で有意に改善された。ノビレチンの認知機能改善作用にはCaMK IIの活性化が関与すると考えられる¹⁰⁾。

次に、嗅球摘出マウスを用いて、CaMK IIによる認知機能改善作用のメカニズムを調べた。嗅球摘出後10日目からリバスチグミンを2週間皮下投与して、新規物体認識試験で認知機能を測定すると、リバスチグミン(0.3~1.0mg/kg)の投与で認知機能は改善した(図2)¹¹⁾。このマウスから海馬CA1領域を摘出して、CaMK IIの自己リン酸化反応とCaMK IVのリン酸化反応を測定すると、嗅球摘出マウスでは両方の酵素活性が低下し、リバスチグミン投与により改善することがわかった(図3: 次のページ参照)。一方、細胞外シグナル活性化キナーゼ(ERK)のリン酸化反応も低下するが、リバスチグミン投与では回復しない。CaMK IIのシナプスでの基質タンパク質であるAMPA受容体のリン酸化反応と、核内での基質タンパ

図2 嗅球摘出マウスの認知機能障害に対するリバスチグミンの改善効果

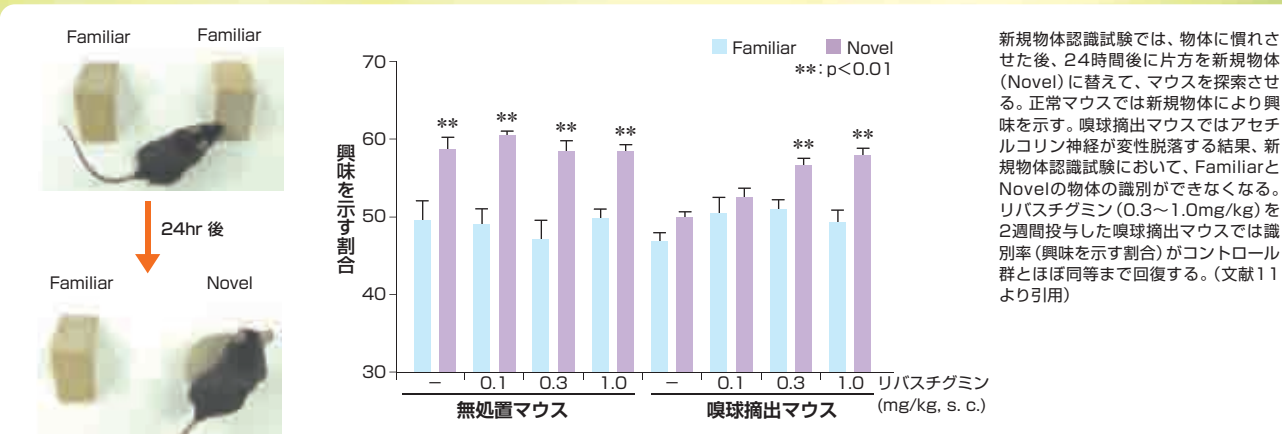


図3 嗅球摘出マウス海馬のプロテインキナーゼに対するリバスチグミンの改善効果

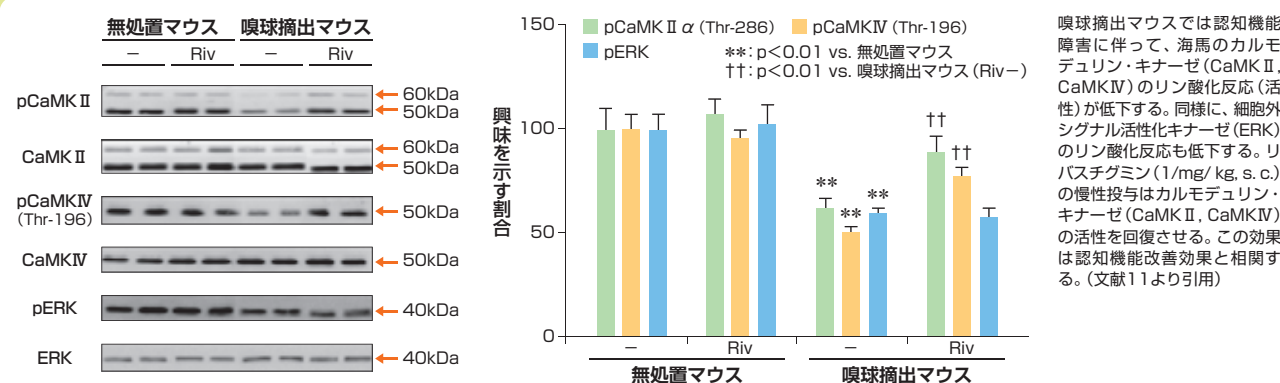
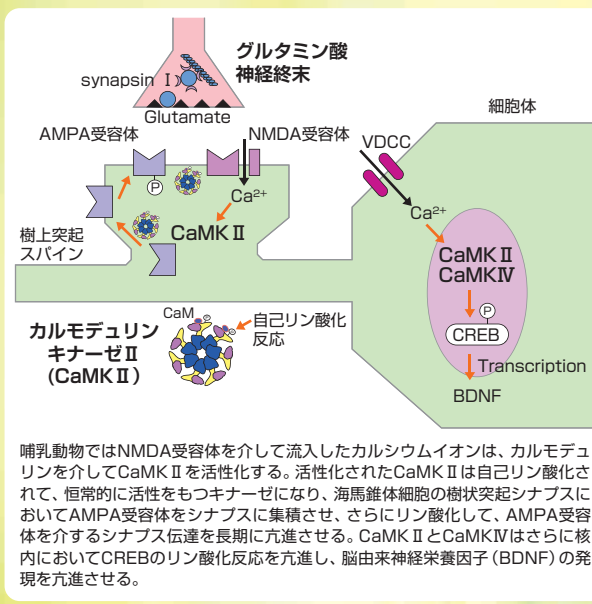


図4 海馬記憶形成におけるカルモデュリン依存性キナーゼ (CaMK II、CaMK IV) の役割



ク質であるcAMPエレメント結合タンパク質 (CREB) のリン酸化反応も亢進した (図4)。最近、私達は小胞体とミ

トコンドリアの接合部に存在するシグマ-1受容体の活性化反応がミトコンドリアのクエン酸回路を活性化し、ミトコンドリアによるATP産生を高めて、嗅球摘出マウスのうつ様行動を改善することを明らかにした¹²⁾。認知機能改善作用にはCaMK IIが、うつ様行動の改善にはミトコンドリアの機能改善が重要であると考えられる。

おわりに

漢方は処方される生薬成分の複合的な作用として効果が現れる。しかし、抑肝散加陳皮半夏エキスや陳皮エキスには神経保護作用や神経分化促進作用が培養細胞で観察できる。既存のアルツハイマー治療薬を用いた私達の研究では認知機能改善にはカルモデュリン依存性キナーゼ (CaMK II、CaMK IV) が重要であることが示された (図4)。一方、うつ様行動等BPSDの改善にはミトコンドリア機能の回復が重要であると思われる。今後の漢方薬のアルツハイマー病に伴うBPSD改善のエビデンスを高めて行くためには動物実験を用いた神経化学的検証が求められる。

【参考文献】

- 1) 牧野利明: 漢方薬理・最前線、抑肝散・抑肝散加陳皮半夏2. phil漢方, No45, 10-13, 2013
- 2) Kanno H et al.: Effects of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behavior of para-chloroamphetamine-injected rats. J Pharm Pharmacol. 61 (9): 1249-1256, 2009
- 3) Nishi A et al.: Geissoschizine methyl ether, an alkaloid in Uncaria hook, is a potent serotonin_{1A} receptor agonist and candidate for amelioration of aggressiveness and sociality by yokukansan. Neuroscience 207: 124-136, 2012
- 4) Han F et al.: The vanadium (IV) compound rescues septo-hippocampal cholinergic neurons from neurodegeneration in olfactory bulbectomized mice. Neuroscience 151 (3): 671-679, 2008
- 5) Islam MR et al.: Rivastigmine improves hippocampal neurogenesis and depression-like behaviors via 5-HT_{1A} receptor stimulation in olfactory bulbectomized mice. Neuroscience 272: 116-130, 2014
- 6) Matsumoto K et al.: Kampo formulations, chotosan, and yokukansan, for dementia therapy: Existing clinical and preclinical evidence. J Pharmacol Scis. 122 (4): 257-269, 2013
- 7) 窪田香織 ほか: 抑肝散の認知症症状に対する薬理的検証: 認知症モデルに対する抑肝散の治療効果の薬理的検証. 日薬理誌 143 (3): 110-114, 2014
- 8) Mizoguchi K et al.: Anxiolytic effect of herbal medicine, yokukansan, in aged rats: Involvement of serotonergic and dopaminergic transmissions in the prefrontal cortex. J Ethnopharmacol 127 (1): 70-76, 2010
- 9) Yabuki Y et al.: Nobiletin treatment improves motor and cognitive deficits seen in MPTP-induced Parkinson model mice. Neuroscience 259: 126-141, 2014
- 10) Yamamoto Y et al.: Nobiletin improves brain ischemia-induced learning and memory deficits through stimulation of CaMK II and CREB phosphorylation. Brain Res 1295: 218-229, 2009
- 11) Moriguchi S et al.: CaMK II activity is essential for improvement of memory-related behaviors by chronic rivastigmine treatment. J Neurochem 128 (6): 927-937, 2014
- 12) Moriguchi S et al.: Stimulation of the sigma-1 receptor by DHEA enhances synaptic efficacy and neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of olfactory bulbectomized mice. PLoS One 8: e60863, 2013

防已黄耆湯に感じられる モヤモヤ感と期待感

～新薬SGLT2阻害薬の対象患者像と
防已黄耆湯証はオーバーラップする？～

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

● 防已黄耆湯に感じられるモヤモヤ感

防已黄耆湯は、表が虚して体表に水毒のあるものを治す方剤である。あらゆる教科書を見るに、本剤を運用するポイントとしては色が白く、肉は軟らかく、俗に「水太り」(水を飲んでも太る)と称する体質で、疲れやすく、多汗傾向、脈は多くは浮弱で、下肢の浮腫や変形性膝関節症のような膝関節が腫れて痛む者にも用い、『有閑マダム』はよくこの証を呈する、というような記載を目にすることが多い。

日常の漢方診療において、本剤は「水太り」の肥満症、関節リウマチなどの整形外科疾患、多汗症等には欠かせない。本剤についての症例報告は無数にあるが、私には一つの疑問が残る。それは防已黄耆湯証の患者に色白な人が多いのは事実であるが、もし防已黄耆湯が有効であったとしても、その患者の色白な肌が、症状の改善(証の変化)とともに典型的な黄色人種としての肌色に近づくということはないのか、ということである。自身の診療経験では、本剤の証の患者は、防已黄耆湯が奏効しても色白は色白なまま、という印象なのである。いろいろな症例報告で防已黄耆湯が奏効したことを報告していても、色白さの行方まで触れている文献には出会ったことがない。この疑問の解決のため、多数の患者に防已黄耆湯を用いてきたが、明確な答えは出ないままである。逆に言えば、本剤の証を呈する患者に適度な日光浴をさせれば、適度な発汗による表の水毒の改善と病的とも言える色白さからの脱却により、本剤の有効性を高めることができるのではないかと、思ってきた。しかし、日光浴を思いついてから約10年経った今でも、私の提案を受け入れてくれる「有閑マダム」は誰もいない。「有閑マダム」が高級化粧品やサプリメントを買い漁り、美白を追求し続ける限り、私の疑問は解決されないまま時が過ぎてしまうのだろう。防已黄耆湯を処方するたび、何だかもどかしく、胸の奥がモヤモヤする。

● 防已黄耆湯証と話題の新薬 ～SGLT2阻害薬～

さて、漢方内科とともに総合内科という、細分化・専門化された内科の隙間を埋める科を標榜しているセクションの私は、西洋医学的視点から見捨てられ

そうになった患者に漢方診療を取り入れることの有用性を実感し続けている。日常診療において、東洋医学と西洋医学を柔軟に融合させることは、日本にいてこそ成り立つ。この国に生まれ、この国で医師になる資格を得られて大変良かったと思う一つの理由でもある。いくら漢方専門医だからとはいえ、西洋医学に関してノータッチというのは、幅広い患者のニーズに応えるという意味では大変不都合である。私のライフワークの一つは、あくまでもプライマリーケア領域限定ではあるが、西洋医学的治療と漢方をいかにうまく結び付けて相乗効果を生みだすかを考えることである。変な話ではあるが、最近、ある患者を防已黄耆湯の証と判断することで、新薬を適切に用いることができたと思われる症例を経験した。

その新薬とは、SGLT2阻害薬である。血液中のブドウ糖は腎臓の糸球体で100%濾過され尿中に排出されるが、そのうち90%は近位尿細管のS1セグメントに存在するSGLT2(Sodium-glucose co-transporter 2)によって再吸収され血液に戻る。この再吸収を妨げることでブドウ糖を尿中に排出し、血糖を下げるのがSGLT2阻害薬の主な作用機序であり、インスリンに作用する既存薬とは作用機序が大きく異なる。空腹時、食前後にかかわらず血糖改善を得られ、ブドウ糖の排泄により摂取エネルギーを喪失することから体重減少も見込める。各SGLT2阻害薬の臨床試験では、確実なHbA1c改善効果と体重減少が認められているが、新規作用機序のため副作用には細心の注意が必要である。尿路・性器感染症、他剤併用による低血糖、ケトosis、栄養障害、サルコペニア、浸透圧利尿による脱水症等が指摘されており、高齢者や痩せ形の患者には慎重投与または投与回避とすべきである。また、イブラグリフロジン(スーグラ®)の市販後調査では予期せぬ副作用が重篤例として報告された。2014年6月13日、日本糖尿病学会理事らでつくる「SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会」から『SGLT2 阻害薬の適正使用に関する Recommendation』がリリースされた。Recommendationのリリース目的は、予想された副作用以外に脳梗塞、全身性皮疹

などの重篤な副作用が発症しており、現時点では必ずしも因果関係が明らかでないものも含まれているが、多くが当初より懸念された副作用であることから、今の時点でこれらの副作用情報を広く共有することにより、今後副作用の拡大を未然に防止するため、とのことである。その作用機序のユニークさや注目度から、SGLT2阻害薬に対する期待は日毎に高まる一方であるが、作用機序から想定される脱水による影響が少なそうな65歳未満の非高齢者、BMI25以上などの明確な肥満の所見を有すること、腎機能が良好であることなど、本剤に適応する患者は厳格に選定されるべきである。

私は、西洋医学的には肥満ではないが腹証的に「水太り」として防己黄耆湯の処方を考慮した症例に、その新薬を投与してみた。

●モヤモヤ感を吹き飛ばしてくれた貴重な症例

症例は55歳の主婦。閉経48歳。以前より足の冷え、ホットフラッシュを自覚していた。X年2月、A型インフルエンザで当科を受診した際に、外来で漢方のポスターを見ていた。また、以前より頸部が腫脹しており甲状腺の検査も希望されていた。漢方治療および西洋医学的検査を希望され、5月16日当科再診（漢方内科初診）。

現 症：身長149.6cm、体重46.9Kg、BMI21、腹囲85cm（メタボリック症候群非該当）、血圧122/78mmHg。理学所見として特記すべき所見なし（他覚的には甲状腺腫大は認めない）。

家族歴：兄が糖尿病。

既往歴：特記事項なし。

西洋医学的検査所見：

甲状腺エコー検査では両葉に微小な嚢胞が散在する程度で、有意な所見を認めず。血液検査では、甲状腺関連ではTSH 2.0 μ IU/mL、FT3 2.8 pg/mL、FT4 1.4 ng/mL、抗サイログロブリン抗体 11 IU/mL、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体6 IU/mL、TRAb 3.1%と正常範囲内。しかし、空腹時血糖163mg/dL、HbA1c 8.6%と糖尿病の所見であった。その他のAST 25 U/L、ALT 22 U/L、 γ -GTP 37 U/L、TG 47 mg/dL、HDL-C 110 mg/dL、LDL-C 90 U/L（L/H比0.8）、Cre 0.5mg/dL、BUN 8.8mg/dL、UA 4.6 mg/dL、eGFR 96.9 mL/min、等の生活習慣病関連の数値は良好。

和漢診療学的所見：

望 診：皮膚は色白でやや顔色不良。おとなしくゆっくりとした上品な話しぶりで声は小さめ。外見はいわゆる「有閑マダム」風。

問 診：自覚症状として足の冷え、ホットフラッシュの自覚。

脈 診：浮沈中間、弦。

舌 診：淡紅でやや胖大、歯痕(+)、微白苔(+)。

腹 診：腹力やや軟。軽度胸脇苦満(+)、左下腹部の圧痛(+)。いわゆる典型的な「蛙腹」。

臨床経過：

表の水毒兆候は気にはなったが、主訴が更年期症状であったため、問診や腹診から気逆、血虚、瘀血の病態についての治療を優先し、漢方内科初診日に連珠飲加味の方意としてクラシエ苓桂朮甘湯エキス細粒6g 分2、クラシエ温清飲エキス細粒6g 分2、ケイヒ末1g 分2を処方。5月29日再診。ホットフラッシュおよび足の冷えに関しては改善傾向。前回の血液検査で糖尿病が判明した旨を告げ、数値的には食事・運動療法に合わせて早期の薬物療法介入の必要性を説明し、漢方と西洋薬の併用による治療に対し同意を得られた。西洋医学的にはBMIは正常であり肥満ではないが、和漢診療学的には腹部に色白で「蛙腹」となる余計な皮膚成分のポリウムが認められ、「水太り」で矛盾しないものと判断された。65歳未満の非高齢者であること、eGFR等の腎機能の指標が非常に良好であったことから、本症例にはSGLT2阻害薬を導入する価値があるものと考えられた。5月29日よりダパグリフロジン（フォシーカ®）5mg 分1朝食後を開始した。以下に新薬内服開始前後の数値を示す。

表

	食後血糖値 (約2時間後)	HbA1c	体重	腹囲
5/16	163	8.6%	46.9kg	85cm
6/26	168	8.2%	45.4kg	
7/10	162	7.9%	45.0kg	
7/24			44.4kg	
8/7	188	7.1%	44.3kg	80.5cm

生活習慣はそのまま3ヵ月弱で体重が2.6kg、HbA1cについてはSGLT2阻害薬単剤使用で1.5%減少しており、注意すべき副作用に該当する症状は全くないことから、経過としては順調と思われる。しかしながら、食後高血糖のコントロールが不十分であるため、今後 α グルコシダーゼ阻害薬などの他剤追加を検討中である。

大変興味深いことに、SGLT2阻害薬内服後にHbA1cや体重、腹囲が減少しただけでなく、漢方的な「蛙腹」を構成する腹部の余計なポリウムも明らかに減少した。皮膚は色白なままであるが、腹部は以前より明らかに引き締まり、患者はSGLT2阻害薬の効果に大変満足しているようである。本症例では西洋医学的にはSGLT2阻害薬の良い適応の一つと言える肥満の指標、BMIが21と正常範囲内であり、腹囲もメタボリック症候群に該当しない。し

かし、漢方的な「水太り」を広義の肥満と判断することでSGLT2阻害薬を選択し、狙い通りの効果を示した貴重なケースと考える。

なお、古い論文ではあるが、インスリン非依存性糖尿病態(NIDDM)モデルマウスを対象とし、粉防已及び防已の両者を用いた防已黄耆湯の血糖降下作用を比較検討し、粉防已と粉防已を含む防已黄耆湯は正常マウスの血糖値とStreptozotocin誘発糖尿病マウスの高血糖値の両方を低下させ、利尿剤として用いられている防已黄耆湯が、NIDDM患者に対しても臨床的に応用できる可能性を示した報告がなされている¹⁾。防已黄耆湯と糖尿病を結び付け、ひいては、浸透圧利尿による脱水のリスクを有するSGLT2阻害薬と利尿剤たる防已黄耆湯との関連を示唆するような報告と考える。

SGLT2阻害薬は、作用機序から浸透圧利尿による脱水という副作用が容易に想像できる薬剤であり、本剤を内服する患者においては、医師や薬剤師等の医療関係者が脱水予防のため水分摂取をあおる可能性が高いと思われる。しかしながら、SGLT2阻害薬の重篤な副作用リスク軽減と引き換えに、過剰にあおられた水分摂取で水毒が誘発され、西洋医学的諸検査で説明のつかない不定愁訴(めまい、浮腫等)の患者が増加することが予想される。一方、あくまで数例ではあるが、私は今回提示した症例と同様にSGLT2阻害薬が西洋医学的なパラメーターを超え、「水太り」や「水毒」の糖尿病症例に有効である可能性を示唆する症例を経験している。具体的には防已黄耆湯証を呈する患者でのHbA1cの改善はもちろんのこと、防已黄耆湯で下腿浮腫が取りきれなかった上に低カリウム血症となり、偽性アルドステロン症を疑い防已黄耆湯を中止した糖尿病患者にSGLT2阻害薬を使用することで血糖コントロールの改善とともに下腿浮腫が軽減し喜ばれた症例などである。

水太りも含めた肥満の糖尿病患者に、SGLT2阻害薬を主軸に防已黄耆湯等の利尿剤を絡めた治療を行うことにより、両剤の併用による肥満改善の相乗効果や、SGLT2阻害薬における脱水関連の副作用軽減につながる可能性を信じたい。また、先に述べた「Recommendation」は2014年8月29日に改訂されたが、SGLT2阻害薬で最も頻度の高い副作用として500例以上報告されているのは薬疹などの皮膚症状だという。防已黄耆湯は「表」に作用する。両剤の併用が皮膚症状軽減にもつながることを期待したい。

今後、糖尿病症例に積極的な両剤併用を行い、その有用性について引き続き検討していく予定である。

以上、私が防已黄耆湯に感じるもどかしさやモヤモヤ感、そしてそれを吹き飛ばすような貴重な症例の経験から、今後の防已黄耆湯証という視点を西洋医学中心の臨床へ応用することについての期待を述べた。西

洋医学の利点に漢方診療的視点を加え、診療の幅を広げることで更にプライマリーケアが楽しくなる、私にとってそう実感させる非常に貴重な一例となった。

● SGLT2阻害薬は“生活習慣改善薬”として期待

各種医師専用サイトでのコミュニティでは、SGLT2阻害薬の有効性や存在価値について活発に論議されているが、まさに“Controversial”であり、専門医でも「絶対使わない」という医師もいるようだ。副作用への懸念と、他系統薬剤に比べて思ったほどHbA1cが低下しないと噂されることなどが理由ではないかと私は愚考している

私はSGLT2阻害薬を純粋な糖尿病治療薬と考えるよりは、本剤が糖尿病を有する患者の「生活習慣改善薬」という位置づけにした方がよいのではないかと考える。減量を行うには患者のモチベーションを高める必要があるが、杓子定規な「食事・運動療法を頑張ったら痩せるよ」という指導には決定的な説得力がない。ストレスの多い研修医時代から体重が増え続け、肥満に用いられる防風通聖散や大柴胡湯等では下痢気味になり続服が困難であった私は、医師人生18年目に突入する直前にSGLT2阻害薬 イブラグリフロジン(スーグラ[®])のサンプルを手にして内服し始めたことをきっかけに生活習慣を是正し、3ヵ月で約11kgの減量に成功した。3ヵ月間を目安に本剤を試させ、まずは1kgでも2kgでも減量することを優先すると、「さらに頑張ろう」とか「もっとHbA1cを下げよう」という患者の意欲が格段に高まる印象を私は持っている。

さらに、SGLT2阻害薬は医業経営にもメリットがあると思われる。その理由は、私がSGLT2阻害薬を処方している患者の約1/3は、元来の28日処方から、新薬処方のため14日処方に変更せざるを得ないことにすすんで同意された方々だからである。それは再診が現在主流の月1回から数回に増えることを意味し、微々たるものではあるが医業経営にはプラスとなる。製薬会社MRから新薬の採用を打診されても、ドクターが採用を渋る言い訳の一つに「新薬は14日分しか処方できないから、厳しいねえ」という常套句があるが、「痩せる」という言葉に大きな魅力を感じ、積極的に14日処方を受け入れる患者が少なくないため、どうも本剤に関してはその常套句は通用しないようである。これは今までの新薬には見られなかった特徴と思われる。経営センスのある医療関係者は、SGLT2阻害薬を別の視点でも評価すべきなのかもしれない。

【参考文献】

- 1) 劉園英 ほか: Streptozotocin誘発糖尿病マウスにおける防已黄耆湯の血糖降下作用 日本産防已と粉防已に関する比較検討, 日本東洋医学雑誌 49(4), 607-615, 1999



産婦人科医療における 漢方薬の役割とこれから

独立行政法人 地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター
副院長兼産婦人科部長 伊藤 仁彦 先生

1981年 慶應義塾大学 医学部 卒業
同 年 慶應義塾大学病院 産婦人科 研修医
1988年 社会保険埼玉中央病院(現 JCHO埼玉メディカルセンター)
産婦人科(1989年 同医長、2002年 同部長)
2011年 埼玉社会保険病院(現 JCHO埼玉メディカルセンター)
副院長兼産婦人科部長
2014年 JCHO埼玉メディカルセンター 副院長兼産婦人科部長



JR京浜東北線の北浦和駅からほど近い地に位置するJCHO埼玉メディカルセンターは、長年にわたり地域医療に貢献し、いまも「埼玉中」(社会保険埼玉中央病院当時の愛称)と親しまれている。そして2014年4月には、独立行政法人地域医療機能推進機構(Japan Community Health care Organization: JCHO)の病院として再出発した。同院で長年産婦人科医療に携われ、副院長としてもご活躍の伊藤仁彦先生は、漢方治療に対しても熱心に取り組み、患者さんのあらゆるニーズにお応えできるよう努めておられる。そこで、産婦人科医療における漢方治療の役割とこれからについて、伊藤先生にお伺いした。

“地域医療・地域包括ケアの要”を目指す

当院の歴史は、1944年に東京都下谷区(現在の台東区)で開設された「健康保険組合連合会第一病院」に遡ります。1955年には「社会保険埼玉中央病院」と改称して現在の地に移設しました(1999年には「埼玉社会保険病院」に改称)。さらに、社会保険庁の廃止(2009年)に伴い、2014年4月からJCHOの病院として再出発しました。

JCHOの使命は、今後の高齢化社会を見据えた「地域医療・地域包括ケアの要」となることです。当院もJCHOの一員として、従来からの埼玉県浦和地区の基幹病院としての役割に加え、在宅を含めた地域医療と介護にも目を向けるべく、介護老人保健施設や地域包括支援センターも併設し、「地域包括ケアの要」となることを目指しています。

地域の産婦人科医療を支え続ける

当院には、毎日平均1,200人以上と多くの患者さんが来院されており、産婦人科も例外ではありません。当科では、患者さんのニーズのすべてにお応えできるよう、設備・体制の充実に努めています。

当科では特殊外来として、「不妊外来」と「更年期外来」を

開設しています。

事前の予約が難しい不妊症の患者さんをお待たせしないためにも、通常の外来とは別に不妊外来を開設しました。体外受精・胚移植(IVF-ET)もすでに多くの実績がありますし、手技に熟練を要する「卵管鏡下卵管形成術(FT: Falloproscopic Tuboplasty)」も施行しています。不妊の原因には、女性因子として卵管因子・排卵因子がありますが、中でも卵管因子による不妊は大きな割合を占めています。FTは卵管の狭窄・閉塞部位を開放する手技であり、IVF-ETに移行する前に試みられるべき治療法です。

また更年期外来は、患者さんのお話をじっくり聞いて差し上げたいという目的で開設しました。

当科ではその他にも、悪性腫瘍に対する手術、抗がん剤治療および放射線治療や、子宮筋腫・子宮内膜症に対する手術・薬物療法なども当然ながら行っていますし、手術についてはかなり早期から低侵襲で術後の回復も早い内視鏡下手術を導入しており、すでに多数の実績があります。

ただ残念なことに、2009年4月から入院分娩を一時休止しています。分娩数が1,000件/年を超えていたこともありましたが、新生児・未熟児を担当していただく小児科医が不足し、患者さんにご満足いただける医療が提供できないと判断したからです。

当科における漢方診療の実際

当科は、私が赴任した当時の産婦人科部長が漢方治療に非常に熱心に取り組んでおられましたので、その流れを汲んでスタッフ全員が積極的に漢方治療に取り組んでいます。もちろん私自身も、当院に赴任してから積極的に漢方治療に取り組むようになりました。さらにその当時、日本東洋医学会で専門医制度が始まりましたので、私も漢方専門医に認定されるべく漢方治療にのめり込むようになりました。

現在、当科で使用している処方数は約30にのぼります。当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸の処方が圧倒的に多いのが現状ですが、いろいろな疾患や病態にも漢方治療を応用しています(表)。

その一つが子宮内膜症に対する桂枝茯苓丸です。有効性はもちろんのこと、長期間使用しても安全性は高いですし、ホルモン動態を妨げることもありません。たとえば、手術後の再発予防において、患者さんが挙児を希望される場合には桂枝茯苓丸のよい適応です。実際に桂枝加茯苓丸を、子宮内膜症の再発予防を目的に長期間服用され、再発なく妊娠が成立した患者さんも多くいらっしゃいます。

近年の社会構造の変化に伴い、女性の晩婚化が進んでいます。それに伴って不妊で悩まれる患者さんも増えていきますし、子宮内膜症も最近では未婚で将来、挙児を希望される患者さんが多数いらっしゃいますので、桂枝茯苓丸を必要とする患者さんもさらに増えるものと思います。

表 埼玉メディカルセンター産婦人科において使用される漢方処方と処方対象

処方名	主な処方対象
当帰芍薬散	更年期障害、など
加味逍遙散	更年期障害、など
桂枝茯苓丸	更年期障害 子宮筋腫 子宮内膜症
補中益気湯	更年期障害、など
加味帰脾湯	更年期障害(虚証、精神症状・不安症状)
桃核承気湯	更年期障害(実証、のぼせ・ほてり)
柴苓湯	不育症
大建中湯	術後の腸閉塞
呉茱萸湯	腰椎麻酔後頭痛
芍薬甘草湯	月経痛、タキサン系薬剤による末梢神経障害
半夏瀉心湯	イリノテカン塩酸塩による下痢
葛根湯	乳腺炎・乳汁うっ滞
小柴胡湯加桔梗石膏	咽頭炎



変化する疾病構造

高齢化が急速に進み、女性の社会進出の増加などの社会構造の変化、そして生活様式の欧米化などの様々な要素によって、産婦人科においても疾病構造は変化し、産婦人科医療に対するニーズも多様化しています。たとえば、高齢化でエストロゲン分泌の低下に伴う外陰部や膣の乾燥感、萎縮性膣炎などでお悩みの患者さんも増えています。ストレスに伴う生理不順も増えていますが、これも社会構造の変化が影響しているのかもしれません。また、子宮脱の患者さんが増えていますが、生活様式が和式から洋式へ変化したことが影響している可能性が指摘されています。

このような疾病構造の変化は、今後も続くものと思います。そして、漢方治療を必要とする場面はさらに増えるものと考えています。

さらに高レベルの医療を提供するために

私が当院に勤務するようになって、すでに26年が経過しました。その間に地域の多くの方と長年にわたりお付き合いしておりますので、たとえば赴任当時に思春期だった患者さんが当院で出産される、あるいは当院で出産された患者さんが更年期外来を受診されるなど、個々の患者さんの流れを見ながら、地域医療に少しでも貢献できていることを実感しています。

残念ながら現在、入院分娩は休止していますが、早期に再開できるような体制とすべく調整を進めています。そして地域のみなさんに、さらに幅広く、質の高い医療をご提供したいと願っています。

漢方生薬ソムリエ

去る8月29日(金)、千葉大学亥鼻キャンパス 薬学部120周年記念講堂にて漢方生薬ソムリエの初級試験が実施された。結果は翌30日(土)の和漢医薬学会学術大会(幕張メッセ国際会議場)において掲示され、18名が合格したことが明らかとなった。

● 漢方生薬ソムリエとは

「漢方生薬ソムリエ」とは、2013年5月に設立された「日本漢方生薬ソムリエ協会」が立ち上げた制度である。

昨年8月に金沢市で開かれた第30回和漢医薬学会学術大会の合同企画「漢方生薬ソムリエ：生薬学スペシャリストの養成に向けて」において、生薬の総合的な知識を持つ人材として「漢方生薬ソムリエ」制度の概要が説明され、公開で第1回認定試験が実施されて、4人のソムリエが誕生した。4人の内にはクラシエ製薬漢方研究所・生薬研究グループの土田貴志グループ長も選ばれている。

● 目的

協会のホームページによれば、この制度は、「生薬の総合的な知識をもった人材の育成をはかり、もって、漢方医学の基礎をなすこの学問分野の発展をめざす。同時に、この制度によって養成された人材を広く国内外に活躍するのを助け、国際協力の発展に尽くすことを目的とする」を目的としており、「医薬系の大学や、漢方を専門とする医療機関、調剤薬局、生薬問屋、漢方薬製造メーカーなどにこの資格を有する人がいれば、業界全体のレベルの向上と活性化がはかれるであろう。薬学生、大学院生が在学中にこの資格を取れば、就職に有利であろう。またそれは、生薬学/和漢薬業界全体の学問的レベルの向上につながるであろう」と様々なメリットがあることが示されている。

● 背景

このような協会が発足した背景には、現在の薬学教育において十分な生薬の知識を習得するだけのカリキュラムが組まれていないという事実がある。

かつて麻黄からはエフェドリンが、甘草からはグリチルリチンが、その他、レセルピンやアトロピン、モルヒネや

ジギトキシン等々、幾多の生理活性を有する物質が生薬から見い出され、疾病の治療に活かされてきた。ところが主な生薬の解析が一段落したあたりから、生薬学は過去の学問のように見なされるようになった。

しかしながら、生薬は草根木皮というように植物から得られるものが多く、また動物、鉱物など天然自然の産物から得られるものであるため、その品質には自ずと微妙なバラつきがある。産地や気候、品種等によって品質に差が生じるのは当たり前のことであり、生薬の特性といえる。こうした品質の違いを見分けることは、生薬を用いた治療の現場や、生薬を使用する各種製剤においては、極めて重要なことである。

大学レベルで十分な生薬の知識をもった人材が育ちにくい今、臨床現場の医師等の強い要望から、「日本漢方生薬ソムリエ協会」が生まれた。そして、この協会の業務の一環として、「漢方生薬ソムリエ」制度が設けられ、専門知識を持った人材の育成が図られることとなったのである。

● 試験概要

今回実施されたのは「初級」試験であるが、「初級」の知識および技能とは、薬系大学の生薬学試験において80点程度の正答率が得られる者とされている。

試験概要は以下の通り。

受験資格	①かつ②を満たす者 ①和漢医薬学会会員、日本生薬学会会員、日本東洋医学会会員または日本漢方生薬ソムリエ協会賛助会員団体に所属の者 ②次のいずれかの者 A：薬系大学で生薬学を習熟した者 B：企業や病院などで生薬取扱い歴3年以上の者 C：A、Bと同等の知識や技能を有している者
出題範囲	日本薬局方収載生薬および処方
更新	3年毎の更新
試験形式	(120分) 筆記試験(5択問題、80問) 鑑定試験(20生薬について：生薬名、原植物名、薬用部位)

今後、「漢方生薬ソムリエ」の存在が広く認知されるとともに、わが国における東洋伝統医学の発展を支えていくことが期待されている。

日本中医学会報告

9月13、14日の2日間にわたり、日本中医学会第4回学術総会が開かれた。

会場は例年どおり東京都江戸川区のタワーホール船堀であったが、総合テーマは「なにわの中医学」と題して、西本隆先生(兵庫県西宮市)が会頭を務められ、準備委員長は萩原圭祐先生(大阪大学)、会頭補佐として西田慎二先生(日本赤十字和歌山医療センター)、土方康世先生(土方医院)、日笠久美先生(河崎医院)、西森婦美子先生(西森なおのてクリニック)、松川義純先生(松川医院)、河田佳代子先生(大阪漢方医学振興財団付属診療所)、田中秀一先生(田中医院)、高岡裕先生(神戸大学)、田川直洋先生(県立尼崎病院)が名を連ねておられ、関西の先生方が中心となった運営であった。

会頭から、関西における漢方生薬流通の歴史に始まり、漢方医学・中医学の変遷についての講演があった。生薬流通においては、豊臣秀吉が造った道修町に薬種商が集められて以来、そこが日本の薬品取引の中心となったこと、明暦4年(1658年)に薬種商が連名で奉行所に提出した文書がいまだに保存されていることなどの歴史が紹介された。また、関西において唯一「一貫堂医学」を実践されていた中島紀一(随象)先生のもとに多くの俊英が集まり、その自由な雰囲気の中から、中医学を追究する者、新たな医学を求める者、現代医学との融合を目指す者が育っていったというお話が印象的であった。このことを知る資料として「座談会 中島紀一先生を囲んで」(THE KAMPO Vol.2 No.5 1984年)があるが、今読んでも中島先生のお人柄と、それを慕う若手医師の熱意が伝わってくる。

シンポジウムでも「かつて、なにわにこんな中医学があった～中島随象の遺産～」と題して、関西を拠点に中医学の発展に大きな足跡を残された山本巖先生、伊藤良先生、松本克彦先生、田川和光先生の業績を取り上げた講演があった。田川先生は56歳で急逝されたが、その遺徳を偲んで設立した「田川記念漢方研究会」が今も活動されているとのことである。

他の演題では、

○加島雅之先生(熊本赤十字病院)は、「アンチエイジングの鍵を握る腎」と題して、腎の概念が時代を経てどのように変化したかを論じられた。古い時代には小建中湯と八味丸が同じ腎の病態に使われていたのが、その後区別されるようになったことは耳新しい知見であった。張元素により真陰不足に六味丸、真陽不足に八味丸が使われるようになったということなど、現代では一般的な認識となったものが、どんな歴史の過程で生まれてきたのかを知ることができた。

○西森先生は、「加齢に伴う疾病への漢方臨床の実践」という題で、性別が異なると加齢により現れる病証も異なるというご講演であった。男性は陽虚の症状が出やすく、女性は陰虚から化熱に出やすいとのことである。

○萩原先生は、「老化促進マウスを用いた腎気概念の検討」というご講演で、老化促進マウスが腎虚モデルとして適切であること、老化はミトコンドリア機能の低下であり、これを腎気丸が回復させる、と興味深い発表であった。また萩原先生は、「ガイドラインを踏まえた関節リウマチの融合治療について」と題して、リウマチの治療は、抗TNF- α 抗体であるレミケード®等が登場したことにより画期的な展開を見たが、いまだ人參湯が重要な治療薬であることを、症例を挙げて発表された。

以上、聴講できた講演から、一部を抜粋してレポートした。



Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

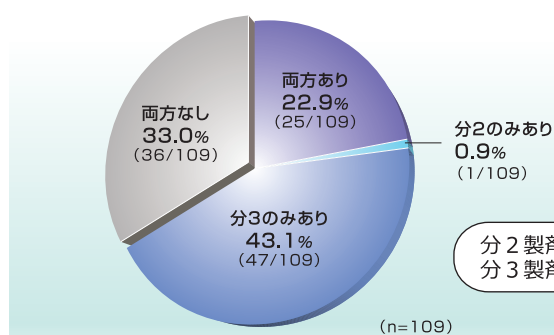
コンプライアンスを考えて—
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

医療用漢方製剤において、分2製剤と分3製剤を処方した場合の服薬コンプライアンスの比較

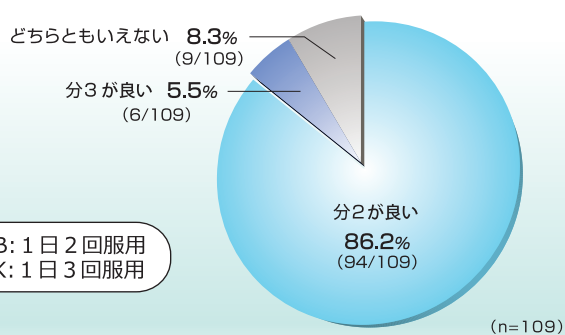
医学と薬学 66(1):117-122,2011

■ 飲み忘れについて

飲み忘れは分2製剤で少ない結果となりました。



■ 製剤に対する印象

ライフスタイルにあう漢方製剤として、
分2製剤のほうがより支持されました。分2製剤: KB: 1日2回服用
分3製剤: EK: 1日3回服用

KB Stick

スリムな形で飲みやすい
スティックタイプの細粒剤

twice a day

服薬コンプライアンスを高める1日2回服用タイプ



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。

2011年8月作成