

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 メディカルシテイ東部病院
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、日本にいるからこそ成り立つ。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 μIU/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 37U/L、TG 47 mg/dL、HDL-C 110 mg/dL、LDL-C 90U/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日よりダバグリフロジン(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で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おこなう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思考している

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 イプラグリフロジン(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カ月で約11kgの減量に成功した。3カ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) 劉國英 (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

