

No.  
52

# ophil 漢方

特別対談

## 経方理論を紐解く

— 傷寒・金匱の理論を理解し、  
現代の医療に応用するために —

TOPICS 1

### 肛門疾患診療ガイドラインを 踏まえた乙字湯の可能性

TOPICS 2

### 認知症周辺症状に対する 抑肝散加陳皮半夏の 有効性解明に向けて — 白朮の抗幻覚作用について —

漢方臨床レポート

- アキシチニブによる下痢に対して人参湯と真武湯エキス剤の合方が有効であった1例
- 乳腺炎に対する十味敗毒湯の臨床効果
- 月経前症候群 (PMS) に対する漢方治療
- 耳鼻咽喉科領域における心身症従来治療に対する加味帰脾湯の併用効果
- 十味敗毒湯の患者満足度を含めた尋常性痤瘡に対する臨床効果について
- 認知症のBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果
- レビー小体型認知症のBPSDと自律神経症状に抑肝散加陳皮半夏が有効であった2症例



<b>特別対談 経方理論を紐解く</b> － 傷寒・金匱の理論を理解し、現代の医療に応用するために－	3
江部医院 院長／財団法人 高雄病院 名誉院長 <b>江部 洋一郎</b> 金沢大学附属病院 漢方医学科 特任准教授 <b>小川 恵子</b>	
<b>漢方薬理・最前線 五苓散</b>	9
名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 <b>牧野 利明</b>	
<b>くすりプロムナード サフラン</b>	12
長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学 教授 <b>正山 征洋</b>	
<b>処方紹介・臨床のポイント 桂枝人参湯</b>	14
新宿海上ビル診療所 <b>室賀 一宏</b> 日本TCM研究所 <b>安井 廣迪</b>	
<b>漢方臨床レポート</b>	
<b>アキシチニブによる下痢に対して人参湯と真武湯エキス剤の合方が有効であった1例</b>	16
金沢大学附属病院 漢方医学科／千里中央駅前クリニック 漢方医学センター <b>有光 潤介</b> 金沢大学附属病院 漢方医学科 <b>小川 恵子</b>	
<b>乳腺炎に対する十味敗毒湯の臨床効果</b>	18
足利赤十字病院 外科 <b>戸倉 英之</b>	
<b>月経前症候群 (PMS) に対する漢方治療</b>	21
牧田産婦人科医院 院長 <b>牧田 和也</b>	
<b>耳鼻咽喉科領域における心身症従来治療に対する加味帰脾湯の併用効果</b>	24
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 部長 <b>田中 久夫</b>	
<b>十味敗毒湯の患者満足度を含めた尋常性痤瘡に対する臨床効果について</b>	26
松尾けんこうクリニック 内科・外科・皮膚科 <b>松尾 兼幸</b>	
<b>認知症のBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果</b>	29
世一クリニック <b>世一 市郎</b>	
<b>レビー小体型認知症のBPSDと自律神経症状に抑肝散加陳皮半夏が有効であった2症例</b>	32
医療法人社団 倭会 ミネルバ病院 <b>奥田 石雄</b>	
<b>漢方BREAK 腹診セミナー</b>	36
土佐クリニック <b>土佐 寛順</b>	
<b>TOPICS 1 肛門疾患診療ガイドラインを踏まえた乙字湯の可能性</b>	38
大腸肛門病センター ときとうクリニック <b>時任 敏基</b>	
<b>TOPICS 2 認知症周辺症状に対する抑肝散加陳皮半夏の有効性解明に向けて</b> － 白朮の抗幻覚作用について－	43
クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 <b>村山 千明 範本 文哲</b>	
<b>書籍紹介 漢方開眼 わが師・藤平健先生</b>	45
<b>当院における漢方診療の実際</b> <b>総合病院における漢方外来の役割</b>	46
洛和会音羽病院 心臓内科 (ICU/CCU室長兼務) 副部長／漢方外来 <b>山崎 武俊</b>	



# 経方理論を紐解く

— 傷寒・金匱の理論を理解し、  
現代の医療に应用するために —

金沢大学附属病院  
漢方医学科 特任准教授

小川 恵子 先生

江部医院 院長／  
財団法人 高雄病院 名誉院長

江部 洋一郎 先生

後漢末に張仲景により編纂された「傷寒雑病論」は幾多の伝写を経て、宋代に「傷寒論」、「金匱要略」として刊行された。傷寒論の注釈書は数多く現存するが、江部洋一郎先生は、それらのいずれにも満足できず、自ら「経方理論」を構築された。

そこで今回は、江部洋一郎先生をお招きし、「経方理論」の構築に至る背景や「傷寒論」などの古典の読み方、さらには江部先生が創生された「養腎降濁湯」についてなど、多岐にわたって小川恵子先生と対談していただいた。

## I 経方理論が構築された背景

**小川** 江部先生の『経方理論』は、読者の皆さんもよくご存じのことと思いますし、私も経方理論に沿って改めて傷寒論や金匱要略などの古典を読み直してみると、それまで理解できなかったことが見事に理論立てて説明できることを実感しました。先生はどのように経方理論を構築されたのですか。

**江部** 傷寒・金匱の条文や処方を理解するために、後世の注釈書はかなり読みました。しかし、そのすべてが抽象的であり、満足に値するものはありません。中国に何度も足を運んで老中医にも教えを乞いましたが、結果は同じであ

り、自分で考えるしかない、と思ったのです。傷寒・金匱の条文は基本的に病理ですから、その根底に流れる生理について考えようとしたわけです。

**小川** 理論構築の出発点として、患者さんの「手足の冷え」の形態の違いを挙げておられますね。

**江部** それまでは一部の特殊な冷えを除き、「手足の冷え」を一般的な冷えと捉えていました。しかし患者さんは、「足の裏が冷えて裸足で床を歩けない」、「手足の甲が冷えていつもさすっている」と、冷える場所を具体的におっしゃいます。そこで、患者さんにより詳しく聞いてみると、冷えは「手足背系」(手足の甲が冷える)、「手足底系」(手足の底が冷える)、「手足尖系」(手足の先端が冷える)の3系統に分類できました。そして、衛気の供給路には少な



江部 洋一郎 先生

1972年 京都大学医学部 卒業、同学で2年間研修  
 1975年 京都・高雄病院に勤務、東洋医学を学び、漢方臨床実践を行う  
 1994年 高雄病院院長に就任、江部医院開院  
 現 在 江部医院 院長、高雄病院 名誉院長

くとも「後通の衛気」、「前通の衛気」、「脈外の衛気」の3つがあり、どの路に衛気が供給されていないかがわかることで、治療法もわかります(図1)。単に、「手足の冷え」だけを捉えても、臨床的には何の役にも立ちません。

**小川** 確かに冷えの治療を考える上で非常にわかりやすいですね。そして、3系統の衛気の循環において『膈』が重要な役割を担っているということですね。

**江部** 人体は、『外殻』と呼ばれるものによって覆われています(図2)。そして内部で産生された気は、胸・膈・心下という構造物を介して外殻に供給されますが、これらは内部と外殻を交通し、気の昇降出入の扉のような重要な役割を担っています(図3)。膈は、肺・心とその下にある臓器を隔てる膜であり、傷寒論では特に重視しています。

私は膈が上膈・中膈・下膈の三層構造であることを提唱しています。さらにこの構造と生薬が対応しています。すなわち、麻黄は「上膈の出」、桂枝は「下膈の出」、柴胡は「中膈の出」です。同時に膈の入に関しては枳実と芍薬が対応します(図4)。また、この三層構造は、外殻における皮・膜-腠理・肌の三層構造に対応しています。

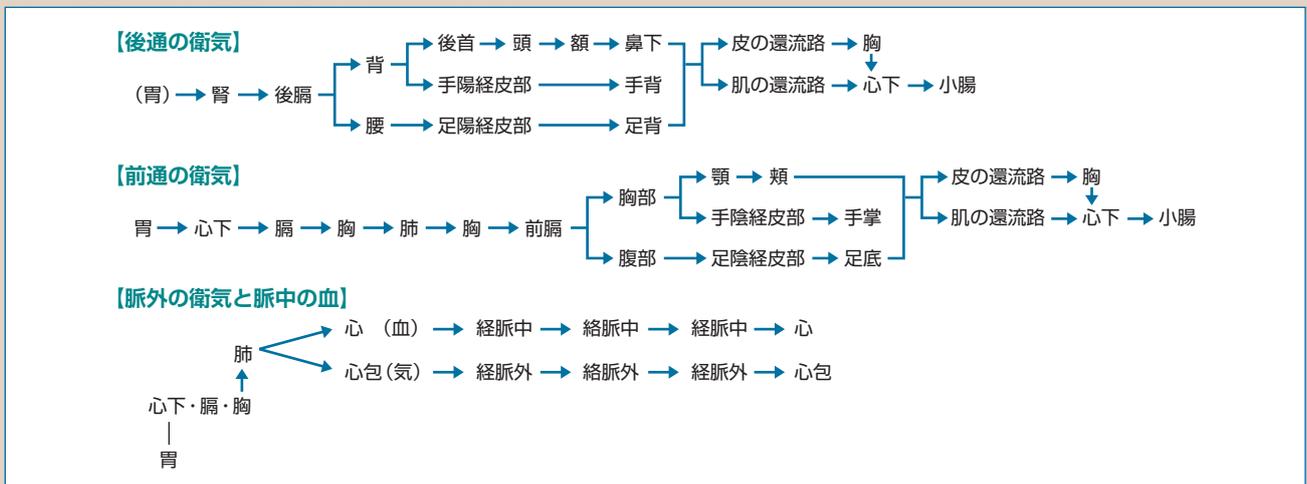
**小川** 経方理論で最も興味深いのは、人体を動的にとらえていることです。気・血・水の定義(図5)も非常にわかりやすいですし、動きや循環を回復させることに治療の重点が置かれています。先生は人体を動的なものとして見ようとしていらっしゃいますね。

**江部** 方証相対は完全に停止していますし、中医学は多少の動きはあっても決して滑らかな動きではない。私は滑らかな動きが必要だと思ったのです。

**小川** 経方理論については、短時間で語りつくせない内容だと思います。読者の先生方には、是非、江部先生の著書を読まれることをお勧めします。

**江部** 経方理論の詳細については、『経方医学—「傷寒・金匱」の理論と処方解説』(東洋学術出版社、2011年 第3版)をお読みください。「総論」(p.17~p.106)を理解すれば傷寒・金匱の処方はずべて理解できます。

図1 後通の衛気・前通の衛気・脈外の衛気と脈中の血



江部 洋一郎: 冷えからみた経方医学—漢方的生理構造について—, 中医臨床, 14(4): 10-20, 1993 (一部改変)

## II

# 古典を読み解き、 現代の診療に活かすためには

### — 古典の勉強法 —

**小川** 経方理論を構築するまでに江部先生は、何度も傷寒論や金匱要略を勉強されたと思いますが、古典の勉強法を教えてください。

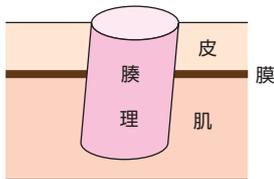
**江部** たとえば、傷寒論を2年間読み、次いで金匱要略を2年間読むというような読み方をされる先生が多いように思います。しかし私は、あるテーマについて検索しながら、傷寒・金匱をそれぞれ数時間ずつ読む、これを繰り返しました。たとえば、今回は頭痛、次は発熱、そして悪寒というように一つのテーマについて読みます。ただ、読むというよりは眺める、目を通すといった方が適切かもしれません。しかもそれを繰り返しながら、常に「なぜ?」、「ど



小川 恵子 先生

1997年 名古屋大学医学部卒業後、  
名古屋第一赤十字病院にて外科研修  
2004年 名古屋大学大学院 医学研究科博士課程  
機能構築医学専攻終了  
2005年 あいち小児保健医療総合センター 医長  
小児外科疾患の術後に漢方が効果的であったため、  
2年ほど勉強するため、千葉に。  
2006年 あきば伝統医学クリニック 常勤医  
2007年 千葉大学医学部附属病院 和漢診療科 医員  
2011年より現職

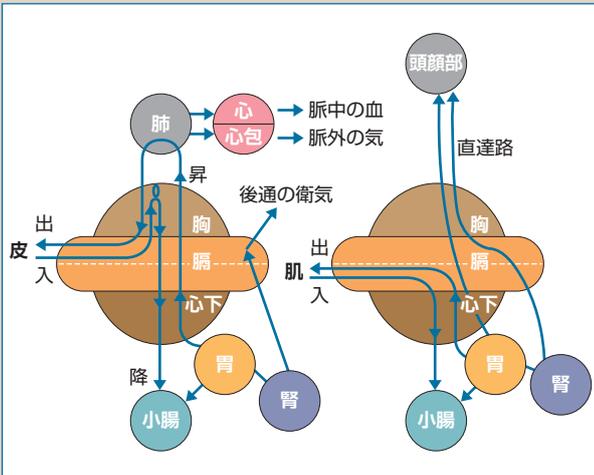
図2 外殻の構造



**皮** : 外殻の最外層。表皮と乳頭層  
**肌** : 皮下組織と真皮。水を貯留する。  
**膜理** : 毛孔と汗孔。開閉機能を持ち、発汗による体熱の放散や外邪の侵入防御を担う。  
**膜** : 皮と肌の境界。

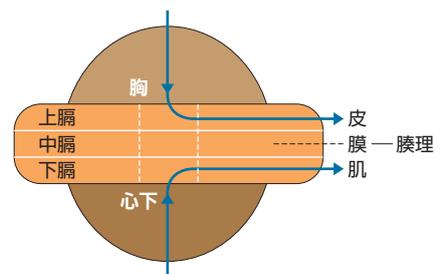
江部 洋一郎 ほか: 経方医学—「傷寒・金匱」の理論と処方解説, 東洋学術出版社 (一部改変)

図3 胸・膈・心下における気の昇降出入



江部 洋一郎 ほか: 経方医学—「傷寒・金匱」の理論と処方解説, 東洋学術出版社 (一部改変)

図4 膈の構造と機能



上膈の出……麻黄	膈の入……芍薬・枳実
中膈の出……柴胡	
下膈の出……桂枝	

江部 洋一郎 ほか: 膈と小柴胡湯証, 中医臨床, 19(1) 56-62, 1998 (一部改変)

図5 気・血・水(津液)の定義

**広義の気** = 体内を流れる温かい液体 = 広義の津液  
= 狭義の気 + 狭義の津液 (気・津と略称)  
**狭義の気** = 流れる・温かいという機能  
**狭義の津液** = 液体という素材  
**広義の血** = 狭義の気 + 狭義の津液 + 狭義の血

江部 洋一郎 ほか: 経方医学—「傷寒・金匱」の理論と処方解説, 東洋学術出版社 (一部改変)

うして？」と考えます。そうすると、ある条文を読んだ時に、「これは傷寒論のこの記載に近い」、「金匱要略のこの辺りにも書いてあったな」というように近い条文が見えるようになり、さらに何度も繰り返すことでそれぞれの関連性が見えてきます。

**小川** 経方理論を構築されるまでに、特に読まれた古典はありますか。

**江部** 唐容川(唐宗海)が著した傷寒・金匱の「浅注補正」を最も多く読みました。

### —量と投与方法の問題について—

**小川** 傷寒論を読む際に、量の違いをどのように捉えたらよいですか。

**江部** 量はもちろんですが、煎じ方や投与方法にも注目する必要があります。なぜなら、分2か分3か、あるいは昼3・夜1というように1回分の生薬量が変わるからです。たとえば、承気湯類を例に考えると、大承気湯も小承気湯も分2ですが、調胃承気湯は「少々これを与える」という部分と頓用の指示があります。三処方とも大黄は四両ですが、芒硝は調胃承気湯では半升、大承気湯では三合ですから、大黄・芒硝に関していえば、1回量の調胃承気湯の方が大黄2倍、芒硝3倍と多いのです(図6)。ですから、大承気湯と調胃承気湯の使い分けに関する解説本の記載を、このような観点から検証する必要があります。

**小川** 量の問題を考える上では「度量衡」についても理解しておく必要がありますね。

**江部** 一両はおよそ15gに換算されますが、これは中国の度量衡の歴史に遡ることになります。一斤は220~250g、一斤は16両ですから、一両は14~16gになります。日本

の度量衡は中国のそれを長年踏襲し、16世紀以降に離れていった経緯があります。ちなみに、わずかに日本画の世界でこの度量衡が残っています。画材屋は今もって顔料の重さを[一両=15g]としています。

**小川** わが国では、一両を1gに換算していますが、本来的ではないということですね。

**江部** 桂枝湯を例に考えてください。傷寒論で桂枝は三両、そして大枣は十二枚と記されています。「枚」はスライスではなく「個」を意味します。ナツメ1個の重さは3~5gくらいですから12個だと36~60gです。ですから、桂枝三両が3gということはありません。

**小川** わが国で用いている生薬量は非常に少ないということでしょうか。

**江部** 傷寒論の記載のままの量を使うべきかどうかはともかく、急性疾患を生薬だけで治療する場合、たとえば大承気湯の大黄は四両の分2ですから、1回量は30gということになります。ただ私は、大黄60gを処方しても、まず十分の一を服用し、1~2時間後にまた十分の一の服用というようにしていますが、6回目の服用でようやく排便・解熱できた高齢患者さんを経験しています。このような症例にもし大黄4gを処方した場合、処方選択に誤りはなくても治療上には何の役にも立ちません。少ない量で治療することが悪いとは思いませんが、臨床において傷寒論の量が必要という局面においてはその量を使うべきだと思いますし、そうしないと十分な効果は得られません。

### —医療用漢方エキス製剤を活用するために—

**小川** 医療現場では、煎じ薬を使用できない先生も多いうらっしゃると思います。医療用漢方エキス製剤を有効に使用するためのアドバイスをお願いします。

**江部** 五苓散や四逆散などの散薬は1回量が煎じ薬に比べると少ないですから、散薬が有効な局面はエキス剤でも効果があると思います。また八味丸や六味丸などの丸薬でどうしても大剤でいきたい場合は煎じ薬にしますから、丸薬・散薬で有効な場合はエキス製剤でもよいと思います。

エキス製剤の利点の一つに、常に持ち歩けるということがあります。たとえば、統合失調症や双極性障害、うつ病等々の精神疾患の患者さんに甘麦大枣湯のエキス製剤を常に持っていていただき、急激に落ち込んだ時にその場で服用していただきます。これは患者さんにも非常に好評です。

図6 承気湯

#### 大承気湯方

大黄四兩。酒洗。厚朴半斤。炙。去皮。枳實五枚。炙。芒消三合。右四味。以水一斗。先煮二物。取五升。去滓。内大黄。更煮取二升。去滓。内芒消。更上微火一兩沸。分温再服。得下餘勿服。

#### 小承気湯方

大黄四兩。酒洗。厚朴二兩。炙。去皮。枳實三枚。大者。炙。右三味。以水四升。煮取一升二合。去滓。分温二服。初服湯當更衣。不爾者盡飲之。若更衣者。勿服之。

#### 調胃承気湯方

甘草二兩。炙。芒消半升。大黄四兩。清酒洗。右三味。切。以水三升。煮二物至一升。去滓。内芒消。更上微火一二沸。温頓服之。以調胃氣。



### III 養腎降濁湯について

**小川** 江部先生は腎不全の治療薬として『養腎降濁湯』(図7)を創生されました。西洋医学では腎不全を改善することはもちろんのこと、腎機能の悪化を食い止める方法すらないだけに、非常に画期的な処方だと思います。まず、養腎降濁湯の処方を考案された経緯を教えてください。

**江部** 2000年頃だったと思いますが、透析導入後約半年の患者さんが来院されました。尿量は300mL、透析前の血清クレアチニン値(以下、CRE)は7mg/dLでしたが、漢方治療で尿量を増やすことができないか、と相談されたのです。そこで真武湯および桂枝去桂加茯苓白朮湯に加減して処方したところ、尿量が1,000mLに増加し、CREが3.6mg/dLにまで低下しました。それまで、腎不全に対してはなす術もなかったのですが、この症例を経験してから検討を重ねた結果、養腎降濁湯を作りました。

**小川** 腎機能がかなり悪化した症例でも効果はあるのですか。

**江部** もちろん、腎機能の急速な悪化を食い止めることは難しいですが、大半の患者さんで1ヵ月後にCREを1~2mg/dL程度低下することが可能です。その後の経過については、投与後に低下してそのままを維持する場合と、低下後に再上昇する場合の2パターンがあります。CREが5mg/dLを超えている場合は透析導入なしの状態をずっと維持することは難しいと思いますが、3~4mg/dL程度であれば、生涯透析が不要のままの状態を維持することができる場合もあります。

**小川** 実際の症例をご紹介ください。

**江部** 61歳の男性です。X-2年4月にCREが5.3mg/dLと高値を指摘され、腎臓専門施設に転院して加療されました。同年5月にはCREが7.1mg/dLと悪化したため翌月には透析導入を考慮してシャントを作製されました。なかなか透析導入に踏み切れずに同年10月に当院を受診されたので、養腎降濁湯で介入しました。そして、X年6月まで透析導入なしに元気に過ごされました。このように養腎降濁湯はCREを改善できます。面白いことにカリウム値も改善できます。

さらに面白いのは、透析中の患者さんにも有効なのです。透析中で無尿、CREは16~17mg/dLで特有の顔貌と極度の疲労感を有する患者さんに養腎降濁湯で介入したところ、CREは10mg/dLくらいにまで低下し、顔色もよく元気になって仕事ができるようになった、という症例を経験しています。

**小川** 無尿ですから、腎から濁は排泄されていませんか。

**江部** 尿からの排泄が無いわけですから、養腎降濁湯は肝臓の解毒作用をバックアップしていると考えられます。実際に、ALP、 $\gamma$ -GTP、LAPが上昇する症例を経験しました。当初は漢方薬の胆道系に対する副作用と考え、生薬のいくつかを変えてみましたが、結果は同じでした。その後も患者さんのご希望で服薬を継続しましたが、やはりALPが1,000 IU/L、 $\gamma$ -GTPが500 IU/Lを超えるという状態が続きました。そこで、「なぜ」と考えたわけです。腎機能は改善しているのですから、肝臓の解毒作用が発揮され、肝臓に負担がかかった結果、胆道系の検査値が悪化したと結論付けました。ちなみにこの問題は、ウルソデオキシコール酸の併用で解決しました。

尿毒症物質は2,000種以上あると言われてしていますが、その分子量から小分子量(~3,000)・中分子量(3,000~15,000)・高分子量(15,000~66,000)に分けられます。しかし、透析で除去できるのは小分子量の毒素だけです。ところが、養腎降濁湯で介入した場合、無尿の患者さんでも一定の改善をみるという事実を考えれば、中分子量・高分子量の毒素も降濁解毒している可能性があると思います。

**小川** 投与中に注意されていることはありますか。

**江部** 効果判定時期について、1ヵ月間投与したらCREは低下するので、1ヵ月間の投与で効果がない場合にはさらにもう1ヵ月間投与し、それでもCREに変化がなければ無効と判断して投与を中止します。もう一つの注意点は、保険適用の黄耆では皮疹が生じる可能性が若干高いということです。遠方の患者さんには最初から晋耆を使いますが、近隣の患者さんには綿耆を使い、皮疹が出現したら晋

図7 養腎降濁湯の処方構成

晋耆	30g	丹参	15g
芍薬	15g	益母草	30g
土茯苓	30g	白朮	12~30g
草薢	10g	猪苓	10g
半夏	12~15g	茯苓	12~30g
竹筴	10g	車前子	12g
栝楼仁・根	10g	生甘草	6~15g
貝母	10g	白花蛇舌草	30g

**【補足】**

- 生甘草と茯苓の比率は1:2とする。
- 青字の生薬は必須。
- +滋陰・補血: 乾地黄 15g、玄参 15g、山薬 15~30g、当帰 12gなど
- 補陽: 炮附子 6~10g、仙霊脾 10g、熟地黄 15g、山薬 15gなど

江部 洋一郎: 慢性腎不全に対する養腎降濁湯の効果(前編), 中医臨床, 31(2): 54-58, 2010

者に変えていただいています。ですから黄耆は別包にしています。また、カリウム値の改善を図るために甘草を最大18gくらいまで増やします。

**小川** 甘草を大量に処方されて、問題は起こりませんか。

**江部** カリウム値は低下しますが、その他に問題はありませぬ。それと重要なことは、茯苓は甘草の倍量を使用することです。この点については、傷寒論の記載で茯苓と甘草の比を見ると、茯苓が甘草の倍量とされています。



#### IV 脈診について

**小川** もう一つ重要なこととして、先生は脈診を非常に重視されていらっしゃると思いますが、脈診の習得方法について教えてください。

**江部** 浮・沈・遅・数・滑・瀦・小・大・長・短・有力・無力・洪・濡の14種類が基本病脈です。浮・沈は簡単だと思いますが、難しければ指を水平に置き、それで当たる場合は浮いていると考えればよいです。比較的難しいのは滑・瀦だと思います。滑脈は「球を転がすような」、「流れるような」と表現されますが、これは明らかな誤りです。簡単に滑脈がわかるのは飲酒後の脈ですので、飲酒前後の脈を比較してみてください。瀦脈は「ざざつ」と、「ナイフで削るような」と表現されているとおりで。

脈は軽按と重按の二層でやっています。たとえば、軽按した場合に、浮・細・滑だが、重按すると細瀦になった。気(狭義の気)は「拍動する、温かく流れる」ですが、重按は狭義の気を押さえこんで殺していくわけですから、その結果、狭義の血と水が残ります。ですから、たとえ患者さんに陰虚の側面が見えなくても重按で細瀦があれば陰虚の側面を絶えず念頭に置き、どこかで陰虚の治療が必要ということになります。

**小川** アトピーのように陰虚の側面を持つ疾患もありますし、現代社会において陰虚の患者さんが増えていますね。

**江部** 最も陰虚になりやすいのは、身体を使わずに頭を使う人です。現代社会が陰虚を作っているともいえます。実際に外来患者さんの7割は何らかの陰虚の側面を持っています。たとえば、春の花粉症を例に考えますと、7割の患者さんは陰虚・内熱・陽亢・火風であり、治療の基本は滋陰・清熱・降逆・去風です。このように脈診から処方導いていますので、脈診は非常に重要です。花粉症治療には小青竜湯や麻黄附子細辛湯が多く用いられますが、これら

を用いるべき患者さんはほんの1割程度です。

**小川** 先生はどのように脈診をされていますか。

**江部** 通常は指三本を寸・関・尺に置きますが、私は一本で行きます。なぜなら、人迎の脈、気口の脈などは指三本ではわかりませぬ。もともと古代の脈診は指一本でしたが、だんだんと寸口に集約していったので、三本でみるようになったという経緯があります。ただ、寸と関の間を人迎や気口という脈の部位として設定していますが、寸との間をみるには一本でしかみることはできませんし、胆気不足を見逃してしまいます。

**小川** 胆気不足の患者さんは増えているのではありませんか。

**江部** 非常に増えています。「眠れない」、「決断ができない」、「不安感が強い」、「怖がり」、「びっくりしやすい」などの訴えがあり、さらに寸と関の間に短脈が出ている場合、これは胆気不足として治療する必要があります。

**小川** 短脈の発見の経緯を教えてください。

**江部** あるとき、末期の乳がん患者さんが入院されたのですが、意識を失っていても短脈が強く出ていました。それ以来意識してみています。現在は「不安感が強い」、「眠れない」、「決断ができない」の3症状があれば短脈を予想して診ていきます。しかも短脈を知らないと、不安神経症やうつ病などは治療できないと思います。処方では酸棗仁湯加減、あるいは帰脾湯加減です。

**小川** 確かに、そのような患者さんは非常に多くいらっしゃいますので、短脈にも注目すべきだと思います。

**江部** 胆気不足の詳細は、『胆気不足』の考察と症例という論文をご参照ください(江部 洋一郎: THE KAMPO 9 (3)2-17, 1991)。

**小川** 脈診のお話しについては、『経方脈論』が発刊されると伺っていますので、読者の先生にはぜひ、ご参考にしていただきたいと思います。また、『経方医学』は現在、1~4巻がすでに発刊されていますが、第5巻も発刊予定があると伺っています。

先生の素晴らしいところは、きちんと理論が伝えられることだと思います。確かに脈診については、実際に先生の診療に陪診しないとわからない部分はありますが、理論がわかりやすく、しかも実践的で、なおかつ効果があるということです。しかも先生の著書は中国や韓国でもすでに発刊されているものもありますので、さらに経方理論が世界的に認知されることを期待したいと思います。

本日は、ありがとうございました。

## 五苓散

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

## はじめに

五苓散は、『傷寒雑病論』に記載されている利尿剤(祛湿剤)の代表的な処方であり、全身的な水滯や湿邪の存在、すなわち、全身的には津液の流れが悪くなった結果の口渴や乏尿、頭痛、めまい、むくみ、消化管に津液が停滞した結果による吐き気、嘔吐、二日酔い、腹痛、下痢などの症状に対して使用される処方である。特に低気圧と関連のある頭痛には五苓散が著効することが多く、また、ノロウイルスなど小児における感染性の嘔吐・下痢などにも応用されている。

本レビューでは、2002年の五苓散の「方剤薬理シリーズ」<sup>1, 2)</sup>以降に発表された五苓散に関する基礎薬理試験に関する論文を紹介する。なお、五苓散は猪苓、沢瀉、朮、茯苓、桂皮の五味からなる処方であるが、朮には蒼朮か白朮かの異なる処方があり、海外では桂皮ではなく桂枝を使用することもある。また、五苓散は本来は散剤であり、生薬末を試料として使用した論文もあるため、それぞれを区別して説明する。

## 正常動物

Ahnら<sup>3)</sup>は、ラットに五苓散を投与した時の利尿作用について検討している。ラットに五苓散(白朮配合、桂皮か桂枝かは不明)の熱水抽出エキス(生薬から調製)10mg/kg/日(ヒト1日量の約0.3倍)を1日1回7日間強制経口投与し、その間の24時間尿を採取した。五苓散投与群では、2日目以降の24時間尿量の増加、4日目以降の尿浸透圧の低下、1日目からの尿中Na<sup>+</sup>およびクレアチニン排泄量の増加が有意に認められた。また、7日目の血漿中のレニン活性とアルドステロン濃度については有意な低下が認められた。以上のことから、五苓散はレニン-アンジオテンシン系を阻害してNa<sup>+</sup>再吸収を抑制することにより、利尿作用を示すことが推測された。

## 下痢モデル

岡村ら<sup>4)</sup>は、マウスに塩類下剤を投与して誘発される下痢に対する五苓散の作用を検討している。マウスに硫酸マグネシウムを経口投与し、その1時間後に、医療用五苓散エキス製剤(蒼朮配合の顆粒剤)133mg/kg(ヒト1日量に相当)を経口投与したところ、有意な止瀉効果が認められた。一方、大腸刺激性下剤のセンノシドAによる下痢に対しては、五苓

散は無効であった。また、五苓散の1日量に相当する生薬末(白朮配合)の混合物を37℃で30分間(温水抽出エキス)または沸騰水で40分間(熱水抽出エキス)抽出して調製し、同様に試験したところ、五苓散熱水抽出エキスの止瀉作用は温水抽出エキスと比較して有意に低下していた。さらに五苓散温水抽出エキスの止瀉作用に対する用量依存性を検討したところ、ヒト1日量相当までは用量依存的に作用は増強したが、それ以上の投与量では減弱し、U字型の用量反応曲線が得られた。また、五苓散温水抽出エキスを白朮配合と蒼朮配合のそれぞれで調製して止瀉作用を比較したところ、両者に差は認められなかった。五苓散の構成生薬のうち一つの生薬を除いて調製した一抜き処方の温水抽出エキスでの止瀉作用については、いずれの場合も有意差は認められなかったことから、5種類すべての生薬が止瀉作用の発現に寄与していることが示唆された。また、個々の構成生薬単独での温水抽出エキスを5種類合わせたものでは有意な止瀉作用を示さなかったことから、5種類の生薬を同時に抽出したときに起こる生薬間の何らかの相互作用が薬効に寄与していると推測された。

## 脳卒中易発性高血圧自然発症モデル

Kigaら<sup>5)</sup>は、脳卒中易発性高血圧自然発症ラット(SHRSP)における五苓散の作用を検討している。SHRSPに医療用五苓散エキス原末(蒼朮配合)を0.3%含む飲水(ヒト1日量の約10倍)で9週齢から20週齢まで飼育したところ、対照群と比較して有意な生存率の回復が認められた。12週時の収縮期血圧は、五苓散投与群で有意に低下していたが、14週時では有意差は認められなかった。1週毎に採血した血清に対してプロテインチップを用いて測定したところ、タンパク質の同定はなされていないものの、対照群と比較して五苓散投与群の血清ではいくつかのタンパク質において変化が認められていた。以上のことから、五苓散には血圧上昇抑制作用が一定時認められるものの、降圧以外の作用機序により脳卒中を予防することが明らかになった。

## 糖尿病モデル

板井ら<sup>6)</sup>は、ストレプトゾトシン(STZ)で誘発したI型糖尿病モデルマウスにおける唾液分泌に対する五苓散の作用を検討している。マウスにSTZを腹腔内投与した日を1日目

とし、実験開始8日目から医療用五苓散エキス原末(蒼朮配合)100mg/kg/日(ヒト1日量の約2.5倍)を1日1回経口投与しながら実験開始21日目まで飼育した。STZ投与群では21日目の血糖値は有意に増加し、唾液分泌速度、唾液総タンパク質濃度、唾液アミラーゼ活性は有意に低下していたが、STZ+五苓散投与群ではこれらを有意に改善し、正常群と同程度まで回復していた。以上のことから、五苓散には血糖値降下作用とそれに伴う間接的な唾液分泌促進作用があり、糖尿病性口腔乾燥症の改善に有効であることが示唆された(図1)。

### 腎障害モデル

Joら<sup>7)</sup>は、5/6腎摘による腎不全モデルラットに対する五苓散の作用を検討している。ラットに5/6腎摘手術を施し、その2週間後から医療用五苓散エキス製剤原末(蒼朮配合)を1%含む餌(ヒト1日量の約10倍)で4週または8週間飼育した。4週および8週後の血清尿素窒素濃度、血清クレアチニン濃度は、腎摘によりそれぞれ有意に増加したが、五苓散投与による有意な影響は認められなかった。尿中タンパク量は、腎摘により有意に増加したが、五苓散投与群では4週後は一旦有意に増加し、8週後では有意に減少していた。8週後の尿浸透圧は、腎摘により有意に低下したが、五苓散投

図1 唾液分泌能の改善(仮説)

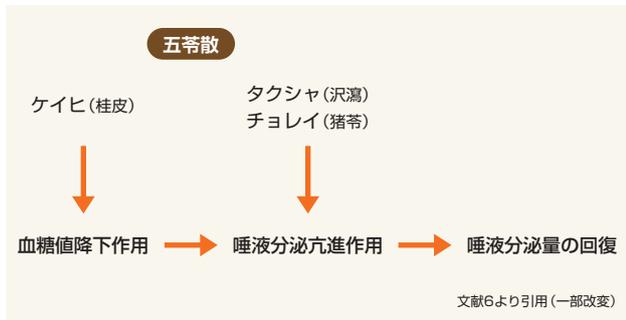
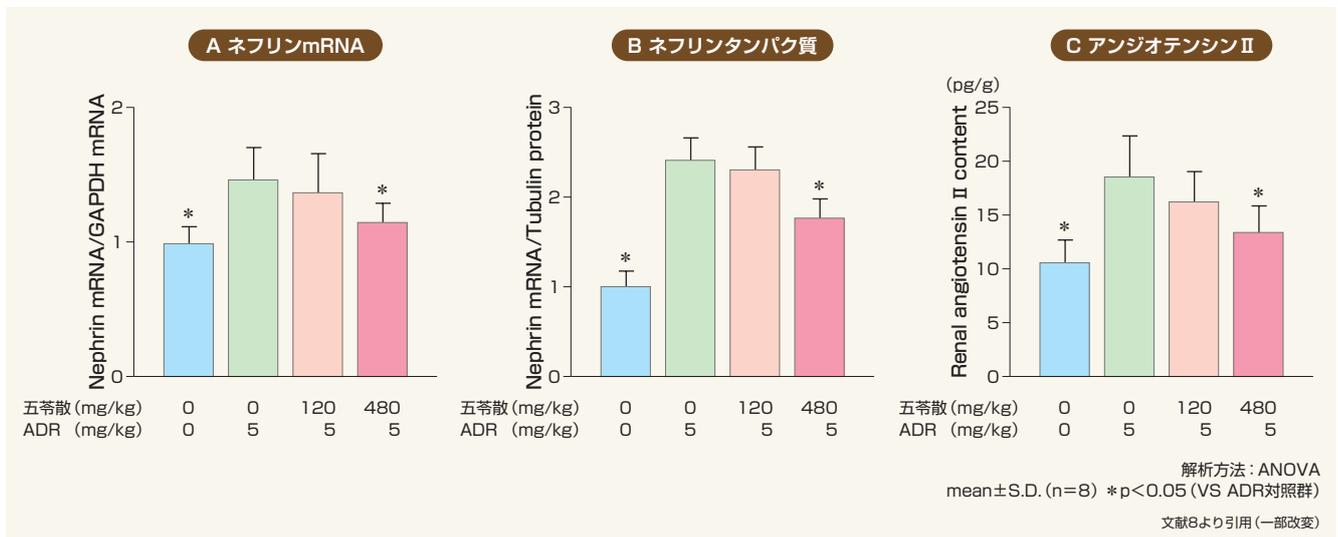


図2 腎障害モデルにおける五苓散の効果



与により有意に回復していた。4週後の腎髄質内層、腎皮質のそれぞれから抽出したタンパク質中のアクアポリン(AQP)1の発現量は、腎摘により変化は認められなかったが、五苓散投与群で有意に減少していた。8週後の腎髄質内層、外層におけるAQP2発現量は、腎摘により変化は認められなかったが、五苓散投与群で有意に減少していた。腎皮質中のAQP2発現量は、腎摘4週後に有意に増加し、五苓散投与により有意に回復していた。また、腎摘8週後の腎髄質内層、外層のAQP3発現量は、腎摘により変化は認められなかったが、五苓散投与により腎髄質内層では有意に増加、腎髄質外層では有意に減少していた。以上のことから、五苓散は5/6腎摘によるラット腎不全モデルにおいて、腎機能障害を起こすことなく、AQPの発現を修飾することにより尿の浸透圧を回復させることが示唆された。

Heら<sup>8)</sup>は、アドリアマイシン(ADR)誘発腎障害モデルラットに対する五苓散の作用を検討している。ラットにADRを静脈内投与し、その後、五苓散(白朮、桂枝配合)熱水抽出エキス480mg/kg(ヒト1日量の約12倍)を1日1回28日間、連続経口投与した。29日目にはADR投与により体重の減少、血漿中の総蛋白とアルブミン濃度の低下、血漿中総コレステロールとトリグリセリド濃度の増加、尿量の減少と尿中タンパク量の増加を示したが、五苓散投与群では、いずれも有意な改善が認められた。腎組織学的評価では、ADR投与によって誘発された糸球体上皮細胞の足突起幅と、高電子密度沈着物の増加が、五苓散投与群では有意に改善されていた。また腎皮質から抽出したネフリンmRNAとタンパク質の発現量や、腎皮質中のアンジオテンシンII濃度は、ADR投与により有意に増加していたが、五苓散投与群ではそれらは有意に改善していた(図2)。以上のことから、五苓散は少なくとも腎臓におけるレニン-アンジオテンシン系の亢進を抑制して、ネフリンの発現を抑制することにより、ネフローゼ症候群を改善することが推測された。

Liuら<sup>9)</sup>は、糖尿病腎症に対する五苓散の有用性を検討し

## 腎結石モデル

Tsaiら<sup>10)</sup>は、エチレングリコール(EG)で誘発した腎結石モデルラットに対する五苓散の予防作用を検討している。ラットにEGを含む飲水を与え、五苓散(白朮、桂枝を使用)の熱水抽出エキス(生薬から調製)357mg/kg(ヒト1日量の約10倍)を自由摂餌させて4週間飼育し、その後、採血、採尿と腎組織切片の作成を行った。プラセボ群ではEGにより尿細管内におけるシュウ酸カルシウム結晶の沈着が認められたが、五苓散投与群では有意に減少していた。また血清中の遊離型Ca濃度と血清のpHは、プラセボ群では正常ラットと比較して有意な変化は認められなかったが、五苓散投与群ではプラセボ群に対し有意に低下していた。以上のことから、五苓散は腎結石に対する有用性を示すことが推測された。

ている。ラットにSTZを静脈内投与し、その2週間後から五苓散(白朮、桂枝を使用)の熱水抽出エキス(生薬から調製)2.5g/kg/日(ヒト1日量の約10倍)を1日1回10週間、強制経口投与した。五苓散投与群では、血糖値、クレアチニンクリアランス、腎臓における終末糖化産物(AGEs)とチオバルビツール酸反応物質の含量、腎病理組織における糸球体メサンギウム領域、NF- $\kappa$ B、トランスフォーミング増殖因子(TGF)- $\beta$ 1、フィブロネクチンの発現量、さらに腎皮質における、糖化タンパク質カルボキシメチルリジン(N $\epsilon$ -(carboxymethyl) lysine: CML)とAGEs受容体(RAGE)の発現量、これらすべてにおいて有意な減少が認められた。以上のことから、五苓散は糖尿病に対する拮抗作用があり、血漿中のグルコース濃度を低下させることにより、糖尿病腎症を改善することが示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)	
正常動物	Ahn <sup>5)</sup>	SDラット(♂) (270~300g, n = 8×4群)	五苓散エキス(白朮) 10mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	尿量増加、尿中Na <sup>+</sup> 排泄量の増加、 レニン-アンジオテンシン系の阻害	
下痢モデル	岡村 <sup>4)</sup>	ddy系マウス(♂) (4週齢, n = 4~10×3~7群)	五苓散製剤(蒼朮)133mg/kg 五苓散エキス(白朮)140mg/kg 単回経口投与	止瀉作用 (構成生薬を同時に抽出した場合に有意)	
脳卒中易発性高血圧 自然発症モデル	Kiga <sup>5)</sup>	SHRSPラット(♂) (7週齢, n = 8×4群)	医療用五苓散エキス(蒼朮) 0.3%飲水投与(12週間)	生存率の回復、血清における脳卒中発症 関連タンパクの発現変化	
糖尿病モデル	板井 <sup>6)</sup>	Balb/cマウス(♂) (13週齢, n = 5×3群)	医療用五苓散エキス(蒼朮) 100mg/kg/日 連続経口投与(14日間)	血糖値の改善、唾液分泌促進	
腎障害モデル	5/6腎摘	Jo <sup>7)</sup>	Wistarラット(♂) (7週齢, n = 7~8×4群)	医療用五苓散エキス(蒼朮) 1%混合餌投与(4or8週間)	尿中タンパク量の低下、腎組織でのAQP 発現関与による尿浸透圧の回復
	ADR誘発	He <sup>8)</sup>	SDラット(♂) (240±15g, n = 8×4群)	五苓散エキス(白朮) 480mg/kg/日 連続経口投与(28日間)	レニン-アンジオテンシン系の亢進抑制、 腎組織ネフリンの発現抑制
	STZ誘発糖尿病	Liu <sup>9)</sup>	Wistarラット(♂) (8~10週齢, n = 4~8×5群)	五苓散エキス(白朮) 2.5g/kg/日 連続経口投与(10週間)	AGEs-RAGE系の抑制、 血漿中グルコース濃度低下
腎結石モデル	EG誘発	Tsai <sup>10)</sup>	SDラット(♂) (4週齢, n = 8~11×4群)	五苓散エキス(白朮) 375mg/kg/日 連続経口投与(4週間)	尿細管内シュウ酸カルシウム結晶沈着の 低下、血清遊離型Caと血清pHの低下

### 【参考文献】

- 1) 丁宗鑑. 方劑薬理シリーズ 五苓散(1), 漢方医学, 25(6): 293-297, 2002
- 2) 丁宗鑑. 方劑薬理シリーズ 五苓散(2), 漢方医学, 26(1): 42-46, 2002
- 3) Ahn Y.M., et al. Oryeongsan (Wulngsan), a traditional Chinese herbal medicine, induces natriuresis and diuresis along with an inhibition of the renin-angiotensin-aldosterone system in rats. J. Ethnopharmacol., 141(3): 780-785, 2012
- 4) 岡村信幸 ほか: 塩類下剤誘発下痢モデルマウスに対する五苓散の効果, 日東医誌, 60(5): 493-501, 2009
- 5) Kiga C., et al. Effects of traditional Japanese (Kampo) medicines (orengedokuto, goreisan and shichimotsukokato) on the onset of stroke and expression patterns of plasma proteins in spontaneously hypertensive stroke-prone rats. J. Trad. Med., 25(5-6): 125-132, 2008
- 6) 板井文治 ほか: 糖尿病性口腔乾燥症モデル動物に対する漢方薬の唾液分泌改善作用の検討, 日本歯科東洋医学会誌, 27(1-2): 9-14, 2008
- 7) Jo M., et al. Effect of goreisan on urinary concentrating ability and expression of aquaporin-2 in 5/6 nephrectomized rats. J. Trad. Med., 30(4): 145-157, 2013
- 8) He L., et al. Amelioration of anti-cancer agent adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats by Wulngsan (Gorei-San), a blended traditional Chinese herbal medicine. Food. Chem. Toxicol., 46(5): 1452-1460, 2008
- 9) Liu I.M., et al. The amelioration of streptozotocin diabetes-induced renal damage by Wu-Ling-San (Hoelen Five Herb Formula), a traditional Chinese prescription. J. Ethnopharmacol., 124(2): 211-218, 2009
- 10) Tsai C.H., et al. A traditional Chinese herbal antilithic formula, Wulngsan, effectively prevents the renal deposition of calcium oxalate crystal in ethylene glycol-fed rats. Urol. Res., 36(1): 17-24, 2008

# くすり プロムナード

長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学  
教授 正山 征洋

## サフラン

日本薬局方のサフランは*Crocus sativus* L. (アヤメ科)の柱頭(雌しべ)のみを乾燥させたものである。学名の*Crocus*はギリシャ語のCroke(糸)に由来し、*sativus*が栽培の意であるので古くからギリシャで栽培されていたことがわかる。このことを裏付ける史実としてギリシャのサントリーニ島に3000年前のサフラン採取の壁画が残っている。サフランは鎮痙剤、通経剤として用いられる他、赤痢、はしか、黄疸、痛風、リウマチにも使用され、万能治療薬的に用いられてきた。ディオスコリデスの薬物誌「マテリアメディカ」には「新鮮なものほど良く、二日酔い、血行不良や子宮薬、便通薬、強壮薬として用いる」と記載されている。一方、中国には13世紀頃インドから渡来し、藏紅花と称して現在に至るまで薬用に供されている。李時珍は「本草綱目」において「心憂鬱積、気悶して散ぜぬものに血を活かす。久しく服すれば精神を愉快にし、また、驚悸を治す」と書かれ、古来よりうつ状態、呼吸障害、吐血、悪寒、ヒステリー、恐怖、恍惚、婦人閉経、産後の瘀血や腹痛など、また、最も駆瘀血作用の強い生薬として用いられてきた。近年サフランエキス及びその含有成分の抗腫瘍活性、抗高脂血症作用、抗動脈硬化作用、肝障害改



サフランのボタニカルアート

善作用、血小板凝集抑制作用、血管拡張作用などの薬理作用が報告されている。日本では1886年以来薬局方に収載され、鎮静、鎮痛、通経の目的で家庭薬製剤の原料として用い、また、染料用、鑑賞用に栽培される。

サフランの生産はイランが年間180t(90%)でギリシャ、スペイン、モロッコが続く、日本は30kg前後である。日本における栽培量は少ないが、100年以上前から世界に類を見ないバイオテクノロジーが行われてきたのでご紹介する。

それは1903年、豊後竹田でスタートしている。吉良文平が横浜からサフランの球根を竹田に持ち帰ったが、そのサフランが籠の中で咲いていることに気づき、籠栽培(図1)のスタートとなった。8月頃球根を納屋の籠に並べて灌水することなく11月まで放置すると、葉に先立って開花する(図2)。3本の雌しべを摘み取り素早く乾燥する。乾燥後の保存条件が大切である。サフランのβ-グルコシダーゼ活性は強いので、十分な乾燥条件のもとで保存しないと主成分のクロシン(図3)の両サイドのグルコースが加水分解を受けて活性が低下することを指摘している<sup>1)</sup>。以下、サフランとその成分について著者等の研究知見を紹介する。

図1 豊後竹田市の室内栽培



図2 サフランの開花と雌しべ



この結果を基に、大腸がんモデルマウスを作成した。同モデルマウスにクロシンを投与したところ発がんを抑制した。

**サフランと記憶学習<sup>2)</sup>**：サフランエキス単独ではマウスの記憶学習に対して作用しないが、サフランエキスを前投与して、エタノールで記憶障害を起こすとサフランエキス投与群は記憶障害が濃度依存的に改善される。同様にサフランの主成分であるクロシンも同様な作用を示した。

記憶学習作用を化学的に捉える方法として長期増強(LTP)がある。上記記憶学習作用同様、アルコール投与はLTPを強く抑制する。そこでサフランエキスやクロシンを前投与しておく、LTPが回復することを明らかにした。

**脳神経細胞のアポトーシス抑制作用<sup>3, 4)</sup>**：1日に10万個の脳神経細胞が死んでいると言われており、そのアポトーシスを抑制することは認知症等の予防につながると考えられている。そこでPC-12細胞を用いてクロシンが持つ抗アポトーシス活性を調査したところ、以下の箇所で抑制することが明らかとなった。強い抗酸化作用を有する。スフィンゴミエリンからセラミドを作り出す酵素スフィンゴミエリナーゼを阻害する。グルタチオン生成酵素を活性化してグルタチオン量を増加させる。カスパーゼ8や9を阻害し、アポトーシスを直接阻害する。等いろいろなシグナリングの箇所に作用してアポトーシスを抑制することが明らかとなった。なお、アポトーシスに関連してクロシンは脳梗塞予防(図4)の作用を持つことも判明した。

**クロシンのノンレム睡眠誘発作用<sup>5)</sup>**：忙しい現代社会において4人に一人が睡眠障害に陥っていると言われており、マウスは夜になると活動を始めるが、クロシンを午後8時に投与したところ顕著なノンレム睡眠を誘発した。これは運動量の抑制による活性ではないことを明らかにした。

### 抗腫瘍活性

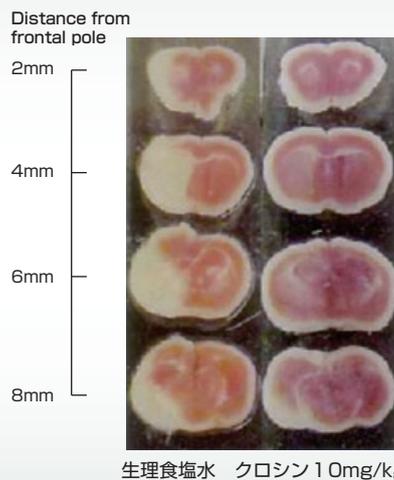
**1. 皮膚がん<sup>6)</sup>**：マウスに対してイニシエーター、プロモーターとなる薬物を用いるとマウスに皮膚がんを誘発できる。この方法において、サフランエキスやクロシンを内服前投与しておく、皮膚がん誘発マウスの数が減少するとともに皮膚がんの数も少なくなることを明らかにした。

**2. 大腸がんの予防作用<sup>7)</sup>**：食生活の変化による大腸がんの増加傾向が注目され始めて久しい。各種大腸がんセルラインを用いてサフランエキスやクロシン等の添加実験を行った。その結果ノーマル細胞に対しては何ら作用しないが、がん細胞に対しては細胞の系によって強弱が異なるものの細胞死を誘発した。

**漢方薬とサフラン**：精神科領域において入眠・睡眠を目的に柴胡加竜骨牡蛎湯、半夏厚朴湯とサフラン、大承気湯、酸棗仁湯とサフランが臨床応用されている。また、耳鼻咽喉科領域における耳鳴り、難聴、めまい等に釣藤散、六味地黄丸とサフラン、桂枝茯苓丸、六味地黄丸とサフラン、桂枝茯苓丸、四物湯とサフラン、半夏白朮天麻湯とサフランの組み合わせ等が用いられている。耳鼻咽喉科領域においてはサフランと相性の良い処方として加味逍遙散、八味地黄丸、牛車腎気丸、補中益気湯等があげられている。

以上から長年月その安全性が確かめられてきたサフランは近年増加の途を辿っている認知症や認知症の原因ともなる脳梗塞の予防、また、不眠が増え続ける社会情勢におけるノンレム睡眠の誘導、さらに各種の抗腫瘍活性を持つことが明らかとなり著者はサフランをマルチファンクショナルな食品と称している。なお、データの詳細については下記の論文および総説、また、同引用文献を参照されたい。

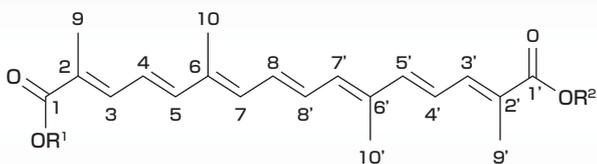
図4 クロシンの脳梗塞予防



### 【参考文献】

- 1) S. Morimoto, Y. Umezaki, Y. Shoyama, H. Saito, K. Nishi, N. Irino.: Post-harvest degradation of carotenoid glucose esters in saffron, *Planta Med.*, 60, 438-440, 1994
- 2) M. Sugiura, Y. Shoyama, Y. Zhang, H. Saito, K. Abe.: Effects of ethanol extract of *Crocus sativus* L. and its purified chemicals on learning behavior and long-term potentiation, *Int. Acad. Biomed. Drug Res.*, Basel, Karger, 11, 270-276, 1996
- 3) NH. Tung, S. Soeda, H. Saito, K. Aritake, Y. Shoyama.: Multifunction of saffron and its components in the brain, In: *Food and Brain Health*, Nova Science Publishers, in press, 2014
- 4) S. Soeda, T. Ochiai, H. Shimeno, H. Saito, K. Abe, H. Tanaka, Y. Shoyama.: Pharmacological activities of crocin in saffron, *J. Nat. Med.*, 61, 102-111, 2007
- 5) M. Masaki, K. Aritake, H. Tanaka, Y. Shoyama, ZL. Huang, Y. Urade.: Crocin promotes non-rapid eye movement sleep in mice, *Mol. Nutr. Food Res.*, 56, 304-308, 2012
- 6) T. Konoshima, M. Takasaki, H. Tokuda, S. Morimoto, H. Tanaka, E. Kawata, L.J. Xuan, H. Saito, M. Sugiura, J. Molnar, Y. Shoyama.: Crocin and crocetin derivatives inhibit skin tumour promotion in mice, *Phytother. Res.*, 12, 400-404, 1998
- 7) K. Kawabata, NH. Tung, Y. Shoyama, S. Sugie, T. Mori, T. Tanaka.: Dietary crocin inhibits colitis and colitis-associated colorectal carcinogenesis in male ICR mice, *Evid.-Based Complem. Alter. Med.*, ID 820415, 2012

図3 サフランに含まれるクロセチン配糖体



R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>にゲンチオビオースが結合したものがクロシン



# 桂枝人参湯

傷寒論

## プロフィール

本方は『傷寒論』下篇に「太陽病、外証いまだ除かずして、しばしばこれを下し、ついに協熱下痢し、利下止まず、心下痞鞭し、表裏解せざるもの、桂枝人参湯之を主る」とあり、本来は急性熱性疾患の誤下による下痢を治療する処方であったと考えられるが、転じて主に急性感染性胃腸炎の下痢に用いられてきた。近年、藤平が頭痛に対しての報告<sup>1)</sup>をして以降、頭痛に対する使用の報告が増加している。

## 方解

本方は、人参湯に桂枝を加えたものであるが、人参湯に比して甘草の量が多い。適応病態は、表と裏に同時に寒邪が存在する場合と考えられる。桂枝はその辛温解表作用によって表証を去ると同時に通陽し、乾姜は温中散寒し、白朮は健脾燥湿し、人参は補脾益気し、甘草を増量して補益を強め、調中をはかる。本来は、表証が残っているのに、誤下により脾胃の陽気が損傷した結果虚寒が生じ、表邪が心下に集まり心下痞鞭を呈し、下痢が止まらない表裏不解を治すための処方であった。頭痛に対しては、桂枝の通陽と乾姜の温中散寒が脾胃虚寒を温め、白朮・人参・甘草がこれを助けるというメカニズムであると思われる。この場合、下痢はあまり関係がない。

## 四診上の特徴

自覚的には胃部の痞え感を、他覚的には同部の堅鞭を認める。下痢は水瀉性の下痢になるほどはなはだしい場合は少なく、むしろ下痢を主目標とするのではなく、みぞおちのつかえに頭痛、のぼせのような上衝という症状を伴っている時に使う<sup>2)</sup>。

矢数は、「脈は浮弱で数、舌はあまり変化がない。腹証は心下痞鞭とあるが痞のこともあり、必発とは言いがたい。」と述べている<sup>3)</sup>。松田は本方の適応について「冷え症で下痢しやすく、虚証の人に用いる薬方です。急性の熱の出る病気に用いるときは、頭痛が強く、熱が出て汗が出る傾向があり、寒気がするというときです。熱のない慢性疾患に使用するとき、胃の部分がかえ、食べたものがいつまでも停滞してい

組成	桂枝 4, 甘草 3~4, 人参 3, 乾姜 2~3, 朮 3
主治	外感風寒, 脾胃虚寒
効能	温裏解表, 益気消痞

る感じがあって、消化が良くない状態です。それに頭痛、のぼせ、手足がだるい、そして下痢をするという状態です。」と述べている<sup>4)</sup>。宮崎らは、慢性疾患患者を対象とし証に応じて52例に桂枝人参湯を投与した。その結果、87%の有効率を得たが、有効な45例中41例がやや虚証から虚証であり、頭痛、疲労倦怠、手足冷などを呈し、心下痞鞭、胃内停水、心下痞などが見られたと報告している<sup>5)</sup>。

## 使用上の注意

甘草の含有量が多いので、偽アルドステロン症に注意を要する。

## 臨床応用

本来は下痢を中心とした消化器症状の治療薬であったが、近年になって、頭痛の処方としてよく用いられる。また、他剤との併用で応用範囲を広げることにも出来る。

### 1. 頭痛

胃腸虚弱者の遷延する頭痛に用いることが多い。藤平の報告以来、頭痛に頻用されるようになった。

藤平は、自身の頭痛が桂枝人参湯で治癒した経験から、24例の常習頭痛患者に本方を投与した結果を、次のように報告している。

頭痛の発症は2年から40年位前、19例に胃部症状がみられ、全例に心下痞鞭がみられたが下痢はみられなかった。全例で頭痛は改善しており、12例は報告時点で完治していたが3例は再発していた。

以上の結果から、常習頭痛の使用目標として次のようにまとめている<sup>1)</sup>。

- 1) 虚証であること。
- 2) 脈は軟、沈、細など。
- 3) 舌は乾湿まちまちであるが、一般には湿潤した微白苔であることが多い。
- 4) 腹力は中等度以下で、上腹部正中線に軽度の抵抗と圧痛があるが、これは剣状突起直下にある場合と中脘付近にある場合との二種類の場合があるようである。
- 5) 上腹部の振水音はある場合と、ない場合とまちまちである。

6) 下痢は発熱のある場合とない場合があるが、常習頭痛の場合は下痢のない場合の方が多い。

その後、呉茱萸湯と桂枝人参湯の比較試験、釣藤散との交差試験の報告がなされている。

関らは、慢性緊張型頭痛を筋収縮性頭痛として、封筒法で呉茱萸湯群と桂枝人参湯群に振り分け効果を検討した。それによると、桂枝人参湯群44例では筋収縮性頭痛が40例、混合型頭痛が4例、呉茱萸湯群は41例と3例であった。4週間後の効果判定では、桂枝人参湯群では著明改善が12例、中等度改善が5例、軽度改善が10例、不変17例で、呉茱萸湯群では著明改善15例、中等度改善が10例、軽度改善が10例、不変9例であった。中等度以上の改善は呉茱萸湯群の方が多かったが有意差は見られなかった。また、痩せ形、軟便がみられる症例では桂枝人参湯の有効例が多かったと報告している<sup>6)</sup>。

また、松本らは、慢性頭痛を有する患者に対し、釣藤散と桂枝人参湯の4週間ずつの投与による交差試験を行い、効果を検討している。それによると桂枝人参湯を先に投与した18例中変更を希望しなかったものが10例、釣藤散に変更した8例中4例は桂枝人参湯の方が有用であったと回答した。一方、釣藤散から桂枝人参湯に変更した10例では4例が桂枝人参湯の方が有用であったとした。「極めて有用」、「有用」であった症例は桂枝人参湯で55.6%、釣藤散で40%であった。

また桂枝人参湯では、頭痛の周辺症状としての頸部のこりや痛み、疲労倦怠感などの改善も50%にみられ、頭痛が改善した症例は「寒証」に多く、症状の改善とともに患者の証が「寒証」から「熱証」に変わる傾向がみられた。さらに頭痛の周辺症状では「虚証」においても改善傾向がみられたと報告している<sup>7)</sup>。

宮崎らは、桂枝人参湯を用いた報告の中で、頭痛は16例中13例で有効であったと述べている<sup>5)</sup>。

## 2. 消化器疾患

夏の冷飲食や、冬に冷えて下痢した際に良い適応となることがある。山田は「下痢を伴って熱が出て、また、発汗の傾向があり、なお頭痛もあるような感冒性の下痢症に使える場合がある。また、感冒薬で胃腸を害した場合に本方を使用すると胃腸も良くなると同時に感冒の症状も解消することが出来る場合がある。」と述べている<sup>2)</sup>。

1例報告は散見されるが、症例集積研究は少ない。木下は、下痢と頭痛を訴えた感冒の4例に対して本方を投与して速やかに軽快したと述べている<sup>8)</sup>。また、宮崎らは28例の慢性胃腸症状を有する症例に対し本方を投与したところ26例で効果が見られたと述べている<sup>5)</sup>。

岩崎らは、療養病棟で短期間に連続して発症したノロウイルス感染者5例に対し、補液と同時に桂枝人参湯を4時間ごとに投与した結果、2例は下痢や嘔吐・嘔気の症状が2日で治癒し、3例は症状がやや軽快後半夏瀉心湯に転方して治癒し、蔓延を防止できたと報告している<sup>9)</sup>。

## 3. その他

桂枝人参湯単独使用による1例報告は多数ある。また他剤との併用の報告も見られる。

鈴木らは蕁麻疹や皮疹、リンパ腫様丘疹に用いた報告をしている<sup>10)</sup>。また、尋常性乾癬に用いた報告もある<sup>11)</sup>。

岡部は、冷え症に人参湯を投与したが血圧上昇を来したため去甘草としたところ、血圧は安定したが火照りと動悸がみられたため、桂皮を加えて桂枝人参湯去甘草で軽快した症例を報告している<sup>12)</sup>。

また小林は、異常な暑がりと味覚異常を訴えた高齢女性に対し、本人の自覚しない下半身の冷えを目標として戴陽と考え、桂枝人参湯加附子として治療した1例を報告している<sup>13)</sup>。宮崎らの慢性疾患を対象とした報告では、アレルギー性鼻炎や慢性疲労症候群、冷え症に用いている<sup>5)</sup>。さらに、桂枝人参湯と小建中湯、桂枝人参湯と真武湯の併用による頭痛や消化器症状などの慢性症状に対して有効であった症例も報告している<sup>14, 15)</sup>。この他、胸痛(胸痺)<sup>16)</sup>、起立性血圧調節障害<sup>17)</sup>、レイノー症状<sup>18, 19)</sup>、放射線療法後の嘔下障害<sup>20)</sup>、乳癌術後のホットフラッシュなどの報告がある<sup>21)</sup>。

また、麻杏甘石湯や当帰芍薬散などと併用して続命湯の方意として用いることもある。

### 【参考文献】

- 1) 藤平 健: 桂枝人参湯による常習頭痛の治療 日東医誌 15(2) 65-69 1964
- 2) 山田光胤: 安中散、平胃散、桂枝人参湯 漢方医学講座5 4-7 1978
- 3) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説 144-147 創元社 1966
- 4) 松田邦夫 勿誤薬室方函口訣解説(26) 漢方医学講座23 90-97 1983
- 5) 宮崎瑞明 ほか: 慢性疾患に対する桂枝人参湯の治療効果 漢方の臨床 55(4) 553-556 2008
- 6) 関 久友 ほか: 慢性頭痛に対する呉茱萸湯の効果 - 封筒法による桂枝人参湯との比較 - Pharma Medica 11(12) 288-291 1993
- 7) 松本博之 ほか: 慢性頭痛に対する桂枝人参湯と釣藤散の有用性に関する研究 臨床と研究 72(5) 1299-1303 1995
- 8) 木下恒雄: かぜ症候群における桂枝人参湯証について 日東医誌 45(4) 935-939 1995
- 9) 岩崎伸治 ほか: ノロウイルス感染症の病棟内蔓延防止対策としての桂枝人参湯の有用性 漢方と診療 4(3) 198-200 2013
- 10) 鈴木邦彦 ほか: 桂枝人参湯が有効であった皮膚疾患の3例 日東医誌 63 suppl. 319 2012
- 11) 中田真司 ほか: 尋常性乾癬に桂枝人参湯が奏効した一例 日東医誌 59 suppl. 143 2008
- 12) 岡部竜吾 ほか: 最近経験した2症例 漢方の臨床 58(1) 151-154 2011
- 13) 小林 瑞: 異常な暑がりと味覚異常が現れた戴陽の症例 漢方の臨床 54(2) 285-288 2007
- 14) 宮崎瑞明 ほか: 慢性疾患に対する桂枝人参湯合小建中湯の治療効果 漢方の臨床 61(4) 601-610 2014
- 15) 宮崎瑞明 ほか: 慢性疾患に対する桂枝人参湯合真武湯有効例の検討 日東医誌 65 suppl. 218 2014
- 16) 鈴木邦彦 ほか: 人参湯が有効であった胸痺の三例 漢方の臨床 61(6) 979-985 2014
- 17) 若林研司 ほか: 起立性血圧調節障害に対する漢方治療の効果 日東医誌 56 suppl. 195 2005
- 18) 盛 克己: 桂枝人参湯にてレイノー症状が消失した一症例 日東医誌 36(4) 305-306 1986
- 19) 山田光胤: 荀庵治験(100) 活 30(12) 190 1989
- 20) 三枝英人 ほか: 頭頸部放射線治療晩期に発症した進行性嘔下障害に対して桂枝人参湯が有効であった1例 耳喉頭頸 79(8) 589-593 2007
- 21) 小田部圭子 ほか: 乳癌術後のホットフラッシュに対する治療経験の検討 日東医誌 59 suppl. 181 2008

# アキシチニブによる下痢に対して人参湯と真武湯エキス剤の合方が有効であった1例

金沢大学附属病院 漢方医学科

千里中央駅前クリニック 漢方医学センター 有光 潤介

金沢大学附属病院 漢方医学科

小川 恵子

腎細胞がんの薬物療法において、種々の分子標的薬の登場により、治療選択肢は増えた。分子標的薬は、従来の抗がん剤に比べて副作用は少ないと考えられていたが、下痢などの副作用の発生頻度は高い。分子標的薬の一つであるアキシチニブの副作用で、ロペラミドが無効であった症例に対し、人参湯と真武湯の合方が有効であった1例を経験したので報告する。

**Keywords** アキシチニブ、下痢、茯苓四逆湯、人参湯、真武湯

## 緒言

腎細胞がんの薬物治療については、2006年に分子標的薬が登場するまでは、20年以上もインターフェロン $\alpha$ 、インターロイキン2などの免疫療法が主流であった。本邦においては、2008年4月にソラフェニブ(商品名:ネクサパール)、6月にはスニチニブ(商品名:スーテント)とチロシンキナーゼ阻害剤が発売となり、さらに、2010年9月にはmTOR阻害薬であるテムシロリムス(商品名:トールセル)も発売となり、分子標的治療薬の選択肢も増えた。2012年8月、発売となったアキシチニブ(商品名:インライタ)は、VEGFR-1、-2を阻害することにより、腫瘍細胞の増殖および血管新生を抑制し腫瘍増殖を抑え、また、VEGFR-3を阻害することにより、リンパ管新生を抑制しリンパ行性の転移を阻害する。

分子標的治療薬は従来の抗がん剤と比べて副作用が少ないと考えられていたが、高血圧・疲労・下痢・皮膚炎が副作用として高頻度で生じることがわかってきた。アキシチニブは、国際共同第3相試験(Axis試験)における副作用として、アキシチニブ群356例中322例(90.4%)に副作用が認められた<sup>1)</sup>。主な副作用は、下痢181例(50.8%)、高血圧140例(39.3%)、疲労124例(34.8%)であった。下痢に対する治療は、ロペラミド内服やスポーツドリンクの補給といった対症療法であり、重篤な副作用ではないため、発生頻度が極めて多くQOLを損ねるにもかかわらず、積極的に治療方法が検討されているとは言い難い。

今回、アキシチニブの副作用の一つである下痢に対して、ロペラミドが無効であった症例に対して、漢方薬が有効であった症例を経験したため報告する。

## 症例 60歳 男性

【既往歴】 高血圧

【家族歴】 特記事項無し

【現症】 身長 170cm、体重 62.5kg、血圧 144/97mmHg、脈拍 90/分・整

【東洋医学的所見】

脈診

右：寸 やや浮弦滑按じて細洪、関 弦滑按じて細洪、尺 弦滑按じて細洪

左：シャントのため評価不能

舌診 舌質は淡紅で無苔、舌下静脈の怒脹を認めた。

腹診 腹力 軟(2/5)、心下痞

【現病歴】 X-10年(51歳)の時に左腎がんを指摘され、左腎の摘出手術を受けた。53歳で左肺に転移が見つかり左肺下葉部分切除を受けた。X-4年(57歳)で右腎臓にも転移を認めさらに両肺野に複数の転移を認め、スニチニブ(商品名:スーテント)による治療が開始となった。X-1年1月Th8-10椎体摘除、右第7肋骨転移を切除し、エベロリムス(商品名:アフィニトール)に変更となった。X-1年12月(60歳)よりソラフェニブ(商品名:ネクサパール)に変更。さらに、X年10月(61歳)の腹部CT検査で、腎細胞がんの増悪傾向を指摘され、アキシチニブに

内服薬が変更になった。アキシチニブを7mgに増量すると、声がかすれて、下痢がひどくなり(1日5~6回)、ロペラミドを使用しているが効果ないため、X年12月当院を受診した。

**【臨床経過】** 抗がん剤の副作用による下痢に対してエビデンスのある、クラシエ半夏瀉心湯エキス細粒 6g分2で治療を開始した。1ヵ月間内服したが、ロペラミド2T/日を内服しても、下痢が1日に5~6回あり、半夏瀉心湯もロペラミドも下痢に対して無効であった。第二診の間診で、お腹が冷えている感じで、冷え症になった。特に、手の先の冷えがひどく、食欲の低下を訴えるようになった。脈診では、右：寸 浮弦按じて細無力、関 弦軟按じて細洪無力、尺 沈細軟弦按じて細無力となった。茯苓四逆湯の証と考え、クラシエ人参湯エキス細粒(KB-32) 6g分2+三和真武湯エキス細粒(EK-30) 4.5g分3+アコニンサン錠 9錠分3に変更した。

1ヵ月後の診察では、ロペラミドの内服は朝晩2回だったのが、朝1回に減らしているのにも関わらず下痢はほとんどなくなり、嘔声が減り、食欲も出てきた。自覚症状だけでなく、脈診でも、浮弦滑按じて細、弦軟按じて細洪、沈細軟弦按じて細となり、前回は按じて無力だったものが改善していた。

3月になり、歓送迎会の季節となりビールを飲む機会が増えるに従い、下痢の回数が1日5~6回に増え、生野菜を食べると消化されずにそのまま排出されるようになった。ビールや生野菜は体を冷やすため極力控えるように指導したところ、下痢の回数は1日2~3回に減少した。

**考 察**

茯苓四逆湯の条文は、「発汗、若下之、病仍不解、煩躁者、茯苓四逆湯主之。」とある。アキシチニブにより下し、煩燥の状態となったため、茯苓四逆湯が有効であったとも考えられる<sup>2)</sup>(図)。脈診でも、浮脈按じて無力であり、自覚症状として、体内の冷えがあり、まさしく陰盛格陽の状態であった。アキシチニブの薬効を東洋医学的に考えると、冷え性を伴う下痢を起こすことから、清熱解毒薬としてとらえることもできる。また、抗がん剤自体が生体にとっては異物であり、寒邪と考えれば、アキシチニブとい

う寒邪が生体内部に侵入してきたため、陽気が体表に追いやられ、脈も浮脈を呈したと考えられる。

鑑別処方として、甘草瀉心湯も考えられる。条文には、「傷寒中風、医反下之、其人下利日数十行、穀不化、腹中雷鸣、心下痞硬而滿、乾嘔、心煩不得安。医見心下痞、謂病不尽、復下之、其痞益甚。此非結熱、但以胃中虛、客氣上逆、故使硬也。甘草瀉心湯主之。」とある。つまり、誤下を繰り返したために胃気は虚し、胃の守胃機能は衰え、胃中に生じた飲が心下に上逆して「心下痞硬」や「滿」となる。そして心下の飲の下流や小腸の第一分別が失調し、「頻回の未消化便」となる。また胃の守胃機能が衰えたことにより、胃気は胸に向かって過剰に昇り、胸は熱を帯び、無形の熱により「心煩」を生じる<sup>3)</sup>。

本症例では、胸に熱の存在は認めず、また、長期間の抗がん剤治療による体力の消耗により気虚も著しく、さらに冷えの症状を強く訴えたため、茯苓四逆湯を選択した。

高齢化社会を迎えて、今後も抗がん剤の処方される機会が増えると予測される。西洋医学的には副作用に対して有効な治療がない症例に対して、東洋医学的な概念を用いて治療することで、有効な症例も増えてくることが予想される。

本症例をベストケースとして、さらに症例を増やしていく予定である。

図 茯苓四逆湯(人参湯+真武湯)

茯苓四逆湯	人参湯	真武湯
乾姜 附子 茯苓 人参 甘草	乾姜(3) 散寒  人参(3) 甘草(3) 補気健脾 白朮(3)	生姜(1) 附子(1) 茯苓(5) 散寒  利水消腫  白朮(3) 芍薬(3) 補血・止癢・止痛

( )内は1日量中の生薬g数

**【参考文献】**

- 1) Ueda T et al.: Efficacy and Safety of Axitinib Versus Sorafenib in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Subgroup Analysis of Japanese Patients from the Global Randomized Phase 3 AXIS Trial. Jpn J Clin Oncol 43 (6) : 616-628, 2013
- 2) 江部洋一郎: 経方医学1巻, pp.202-205, 東洋学術出版社, 東京, 1997
- 3) 江部洋一郎: 経方医学4巻, pp.205-221, 東洋学術出版社, 東京, 2003

# 乳腺炎に対する十味敗毒湯の臨床効果

足利赤十字病院 外科 戸倉 英之

乳腺炎は急性乳腺炎と慢性乳腺炎に大別されるが、いずれにおいても再発・再燃を繰り返す症例が多い。乳腺炎の根本治療として瘻孔に対する外科的切除を行うこともあるが、良性疾患であることや整容性を考慮し、対症療法を行う症例が多い。しかし、再発・再燃の防止が重要な課題である。

そこで、乳腺炎に対して標準治療（外用消毒剤と抗生剤内服）と、排膿解毒作用を有する十味敗毒湯（桜皮配合製剤）との併用による再発防止効果を検討したところ、良好な成績が得られたので、若干の考察を加えて報告する。

**Keywords** 急性乳腺炎、慢性乳腺炎、十味敗毒湯、外科、産婦人科

## はじめに

乳腺炎は日常臨床で比較的遭遇することの多い疾患である。急性乳腺炎と慢性乳腺炎に大別され、急性乳腺炎には乳汁の分泌不全によって起きるうっ滞性乳腺炎や、乳腺に細菌感染が加わって生じる急性化膿性乳腺炎が含まれる。乳腺炎患者の大多数を急性乳腺炎が占めるが、陥没乳頭を主な原因とする慢性乳腺炎も時々散見される。いずれも再発を繰り返す症例が多く、根本治療として瘻孔に対し外科的切除を行うこともあるが、良性疾患であることや整容性を考慮すると躊躇する症例が多い。そのため対症療法を行い、いかに再発を防ぐかが重要な課題の一つとなる。今回、乳腺炎に対して標準治療（外用消毒剤と抗生剤内服）に加えて十味敗毒湯を併用することにより、症状の軽快および再発を防ぐことが可能であった症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

## 対象・方法

慢性乳腺炎を繰り返し、外科的処置を施行するが完治せず通院を繰り返していた症例や、授乳中に乳汁の分泌不全から逆行性感染を生じ急性乳腺炎を発症した7症例（表）に対して、下記の手順で治療を施行した。

- ① 授乳の有無を確認する
- ② 炎症（発赤、疼痛）の程度を確認する
- ③ 切開排膿が必要か、抗生剤投与のみとするかを判断する
- ④ 炎症が落ち着いたら十味敗毒湯で症状の安定化を図る

表 患者背景

年齢	26～46歳(中央値 36歳)
慢性：急性	慢性 4例：急性3例
初発：再発	初発 4例：再発3例
陥没乳頭	あり 2例：なし 5例
授乳	あり 3例：なし 4例
切開排膿(自潰含む)	あり 4例：なし 3例
外用消毒剤の使用	あり 3例(5～20週間)：なし 4例
内服抗生剤の投与	あり 7例(1～9週間(中央値2週))：なし 0例
十味敗毒湯の投与期間	4～24週間(中央値12週)

## 結果

急性および慢性乳腺炎患者7例に対して標準治療に加えて十味敗毒湯を併用したところ、症状が軽快し、いずれの症例も再発を起こしていない。慢性症例の4例のうち、2例で十味敗毒湯の休薬後に疼痛の再燃を認めたが、十味敗毒湯を再度投与(4週間)することにより軽快し、その後の再燃は起こしていない。

代表的な症例を2例提示する。

## 症例 1

### 26歳 女性 慢性乳腺炎(授乳なし)両側陥没乳頭

**【初診時】** 右1時方向乳輪部を中心に細菌感染による膿瘍を形成し、切開排膿、外用消毒剤と抗生剤内服で対処し、2ヵ月程度の加療で軽快した。

**【4年後】** 左12時方向乳輪部を中心に、同様の乳腺炎を認め、前回と同様の処置を施行し、4ヵ月程度の加療で軽快した。

## 考 察

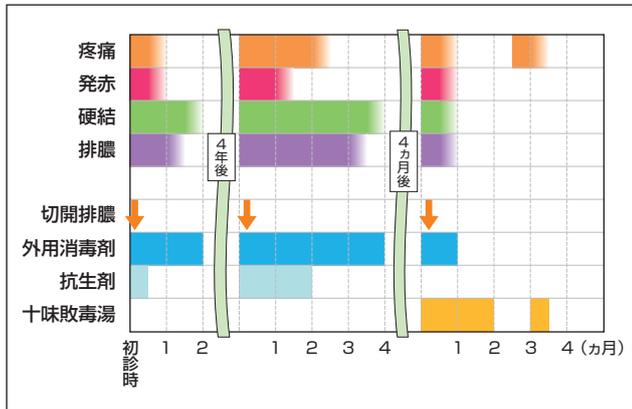
乳腺炎はその発症様式から急性乳腺炎と慢性乳腺炎に大別される。前者の多くは授乳期に発症し、乳汁のうっ滞を原因とすることが多く、乳汁うっ滞に細菌感染が加わると化膿性乳腺炎となる。症状としては乳房の疼痛や発赤、腫脹などであり、時に発熱や悪寒を伴う。一方、後者は一般的に乳輪下膿瘍という形式で幅広い年齢に発症し、しばしば陥没乳頭を伴う。乳輪下の疼痛を伴う硬結として発症後、やがて発赤が出現し、膿が貯留すると波動を伴うようになる。原因は乳管上皮の変性で乳管拡張をきたし、陥没した部分に脱落上皮や分泌物が貯留し細菌感染を起こすものと考えられる。いずれの場合も患部を清潔に保ち、外用消毒剤を使用するように指導する。続いて短期間を原則として抗生物質の投与(内服)を検討するが、無菌性の症例もしばしば散見される。抗生物質等の薬物治療のみで乳腺膿瘍が軽快することは少なく、膿瘍を形成している場合には切開排膿を検討する。このような対症療法により一見治癒したようにみえるが、乳腺炎は一度発症すると焚き火の火種のように残り再発を繰り返しやすい疾患であり、難治性の経過をたどる症例も少なくない。慢性化した場合は根本的な病巣(瘻孔)の切除も検討されるが、本疾患は良性疾患であること、また切除範囲の決定が困難で乳頭、乳房の変形をきたす可能性を考慮すると、積極的な処置を躊躇する症例もある。以上のことから、乳腺炎の治療においてはいかに再発を防ぐかという点が重要なポイントとなる。そこで筆者は上記に述べた標準治療に加えて十味敗毒湯を併用したところ、全例で再発を防ぐことができた。

十味敗毒湯は、世界で初めて全身麻酔を用いて乳癌手術を行った外科医である華岡青洲により考案された方剤である。排膿解毒作用を有し、炎症・化膿傾向のある症状に対して用いられている。効能効果の通り皮膚疾患に用いられることが多いが、「一般用漢方処方の手引き」には乳腺炎や中耳炎、ものもらい等、皮膚疾患以外の領域にも応用される旨が記載されている<sup>1)</sup>。しかしながら、それらの疾患に対する臨床報告は多くない。また同書にて本方は「解毒臓器の機能を旺盛にし、毒素を解除する効がある。癰・癩に用いられ、軽症であればそのまま内消し、内消しなくても毒性を挫くことができる。皮膚化膿症を繰り返すものに

【4ヵ月後】 左12時方向乳輪部に再燃を起こし外用消毒剤で自己対処していたが、症状が増悪するため来院した。内服抗生剤を使用せず、切開排膿と外用消毒剤と十味敗毒湯を処方した。その後も膿瘍部は自潰し自然排膿を繰り返したが、2ヵ月後に膿瘍は消失した。

【1ヵ月後】 十味敗毒湯の休薬後、再び疼痛を認めた。再度十味敗毒湯を投与したところ症状は消失し、その後再燃は起こしていない。

図1 症例1 臨床経過



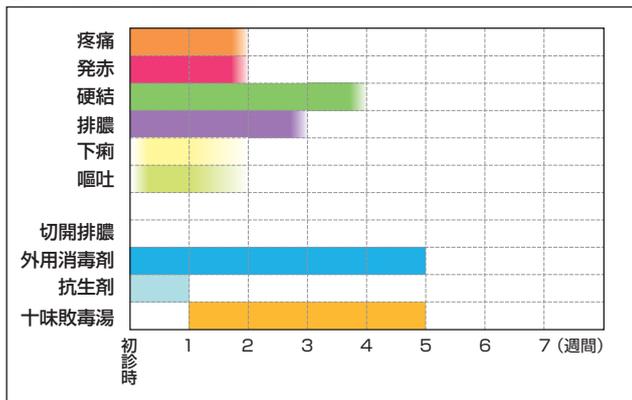
## 症例 2

### 46歳 女性 慢性乳腺炎(授乳なし)左側陥没乳頭

【初診時】 左12時方向乳輪部を中心に細菌感染による膿瘍を形成し、外用消毒剤と抗生剤内服で対処したが、抗生剤による下痢と嘔吐が出現したため、内服を中止した。

外用消毒剤と十味敗毒湯を処方したところ、1ヵ月後に膿瘍は消失し、再燃を起こしていない。

図2 症例2 臨床経過



対して体質改善の目的に用いられる」と解説されており<sup>1)</sup>、本報告で得られた結果はこれを裏付けるものであった。

十味敗毒湯はその名の通り十種の生薬から構成されており、それらの作用については図3に示す通りである。乳腺炎に対しては特に桜皮、桔梗、川芎による排膿作用や柴胡、桔梗、甘草による抗炎症作用が効を奏したと考えられる。桜皮を配合するものと樸楸を配合するものがあるが、山本は桜皮には排膿作用があり、樸楸は痒みによいと考えられると述べており<sup>2)</sup>、筆者は乳腺炎に対して桜皮配合の製剤を用いるようにしている。

乳腺炎に対しては、十味敗毒湯の他にも葛根湯等が用いられることがある。葛根湯は解表剤であり、感染症の初期で発熱、悪寒、無汗、項背部のこわばりを呈する場合に適するほか、古来より乳汁分泌不全にも用いられていた処方である。消炎鎮痛作用や鎮痙作用を有しているため乳房の

腫脹や疼痛、熱感に対する効果が期待できるが、排膿作用はそれほど強くないと考える。主にうつ滞性乳腺炎等の急性乳腺炎に適すると考えているが、「漢方診療医典」<sup>3)</sup>からは化膿性のもので初期に悪寒、発熱、腫脹、疼痛などを訴えるものには葛根湯が適することが伺える。筆者は今のところ十味敗毒湯で対応しているが、症状の時期や背景、その程度に応じて漢方薬を使い分けることで、より良好な治療ができると考えられる。

筆者は乳腺外科を専門としており、難治性の乳腺炎患者が多く、当科で治療にあたる患者は限られる。そのため乳腺炎患者が多いと思われる当院の産婦人科に十味敗毒湯の有用性を紹介したところ、外科への紹介患者が減少したという感触を持っている。すなわち、早期の段階で十味敗毒湯を用いることで、再発、重症化を防ぐことができるのではないかと推測される。今後は産婦人科の症例についても情報を収集し、検討を重ねて報告したい。

図3 十味敗毒湯の構成生薬とその薬能・薬理作用

構成生薬	薬能 <sup>4)</sup>	薬理作用 <sup>5)</sup>
柴胡	清熱瀉火	抗炎症、解熱、鎮痛
桜皮	清熱解毒	
桔梗	排膿	鎮咳、去痰、抗アレルギー
川芎	化痰・止咳	鎮静、鎮痛、解熱、抗炎症
防風	活血	鎮痛、鎮静、鎮痙
荆芥	祛風	解熱、鎮痛、抗炎症
独活	祛風	鎮痛、血管透過性抑制
茯苓	利水	鎮痛、鎮痙、抗炎症
甘草	健胃	抗潰瘍、抗腫瘍、浮腫軽減
生姜	和胃	抗炎症、抗アレルギー、解毒
		鎮痛、鎮痙、解毒

## まとめ

乳腺炎患者7例に対して、標準治療に加え十味敗毒湯を併用したところ、症状の軽快および再発の防止が可能であった。7例中2例においては十味敗毒湯の休薬後に疼痛の再燃を認めたが、4週間の再投与により症状は軽快し、その後の再燃を認めていない。乳腺炎は一度発症すると再発を繰り返しやすい疾患であるが、切開排膿や抗生物質の投与に加え十味敗毒湯を用いることにより、症状の軽快および再発防止に寄与することが考えられた。

## 【参考文献】

- 1) 合田幸広ら監修：新一般用漢方処方の手引き，じほう：145-146，2013
- 2) 山本 巖：皮膚科臨床講座6 湿疹・皮膚炎群 I，THE KAMPO，4 (2)：2-15，1986
- 3) 大塚敬節 ほか：漢方診療医典，南山堂，第4版：271，1979
- 4) 安井廣迪監修：臨床応用漢方処方ガイド，株式会社コーリン：2010
- 5) 佐竹元吉ら監修：漢方210処方生薬解説 - その基礎から運用まで -，じほう：2001

# 月経前症候群 (PMS) に対する漢方治療

牧田産婦人科医院 (埼玉県) 院長 牧田 和也

月経前症候群 (PMS) は、月経発来前の黄体期に認められる精神的ないし身体的な症候群であるが、未だ確立された治療法はない。その中で漢方療法は、低用量経口避妊薬などよりも患者の個々の病態に合わせたテーラーメイド治療を実践する上で、有効な治療法となり得る。

**Keywords** 月経前症候群、月経前緊張症、月経前不快気分障害、漢方療法

## はじめに

月経前症候群 (premenstrual syndrome : PMS) とは、日本産科婦人科学会編集の用語解説集 (第2版) によれば、「月経前、3～10日の黄体期のあいだ続く精神的あるいは身体的症状で、月経発来とともに減退ないし消失するものをいう」と定義<sup>1)</sup>されている。元々この病態は、1931年にFrank<sup>2)</sup>により‘premenstrual tension (月経前緊張症)’として初めて報告されたが、その後1953年にGreene&Daltonが提唱した‘premenstrual syndrome’という用語の方が今日では頻用されるようになってきている<sup>3, 4)</sup>。近年、この略称である‘PMS’という用語が一般にも受け入れられている感がある<sup>5)</sup>が、その反面、医療者側において十分な治療が提供されていないケースも少なくない。

## PMSの病因

PMSの病因に関しては、月経周期の中で黄体期を中心として症状が発現することから、卵巣由来の性ステロイド (エストロゲンおよび黄体ホルモン) が病態の形成に関与することは明らか<sup>6)</sup>と言えなくはない。しかしながらエストロゲンおよび黄体ホルモンの月経周期における変動は、基本的には思春期から性成熟期を経て更年期に至る健常女性なら誰にでも認められる事象であり、その中で何故PMSを発症する者とそうでない者に分かれるのかという根本的な問題は解明されていない。それ以外にも様々な要因<sup>4)</sup>が言われているが、未だ一致した見解は得られていない。

## PMSの診断

PMSにおける臨床症状に関しては、先に述べた用語解

説集<sup>1)</sup>によれば、「(PMSの症状として) いらいら、のぼせ、下腹部膨満感、下腹痛、腰痛、頭重感、怒りっぽくなる、頭痛、乳房痛、落ち着かない、憂うつに多い」と記載されている。また「月経困難症に比べ、精神症状と乳房症状が多く、そのほか浮腫あるいは体重増加を主徴とする場合もある」とも記載されている<sup>1)</sup>。すなわちこのような症状が、月経発来前3～10日に認められ、月経発来とともに症状が減退ないし消失すればPMSを疑って良いが、わが国においてはPMSに対する明確な診断基準がないのが現状である。アメリカ産科婦人科学会 (The American College of Obstetrics and Gynecologists : ACOG) には、表に示すようなPMSの診断基準<sup>7, 8)</sup>が存在する。

一方、精神神経科領域では、PMSのうち特に精神症状が強くそれが社会生活に支障を来すようなものを月経前不快気分障害 (premenstrual dysphoric disorder ; PMDD) として、米国精神医学会ではその診断基準も作成されている<sup>9)</sup>。

表 ACOGのPMSに関する診断基準

- 1 過去3回の月経周期において、月経前5日間に以下の症状のうち少なくとも1つ以上が存在する。

情緒的症候	身体的症候
抑うつ	乳房痛
怒りの爆発	腹部膨満感
いらだち	頭痛
不安	手足のむくみ
混乱	
社会からの引きこもり	
- 2 月経開始後4日以内に症状が軽快し、13日目まで再発しない。
- 3 症状が、薬物療法、ホルモン内服、薬物・アルコール使用によるものでない。
- 4 症状は、次の2周期の前向きな記録により再現できる。
- 5 症状による社会的または経済的に明確な機能障害がある。

文献7, 8より改変

## PMSの治療

PMSに対する治療法は、診断同様必ずしも確立されていない。症状が軽症の場合は、カウンセリング(PMSの症状特性などの自己認識)や生活習慣の改善(刺激物の摂取制限、運動、十分な睡眠など)で対応するが、症状が中等度以上の場合には、薬物療法を考慮することになる。種々の症状に対するあくまで対症療法としての非ステロイド性消炎鎮痛剤・利尿剤・抗不安薬・プロモクリプチン・抗ヒスタミン剤、ビタミンB<sub>6</sub>製剤などの使用、症状の改善を目指した漢方療法、性ステロイドの周期的な変動幅を抑えることで症状を軽減させようとする低用量経口避妊薬ないし低用量エストロゲン・プロゲスチン配合薬(low dose estrogen/progestin : LEP)やゴナドトロピン放出ホルモンアナログ(gonadotropin-releasing hormone analog)による治療などが挙げられる。またPMSよりPMDDの病態が疑われる場合には、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(selective serotonin reuptake inhibitor ; SSRI)を中心とした抗うつ薬や精神心理療法などが検討される場合がある。

## 症例提示

先に述べたように、PMSの真の原因は不明であるが、「月経異常」の一種として捉えれば、PMSを有する患者には漢方医学的にいわゆる血のめぐりが悪くなり体内(下腹部)に血が停滞した「瘀血」の状態があると考えられる。以下に実際の症例を提示する。

### 症例1 28歳 会社員

**【主訴】** 月経発来約1週間前から月経発来時までに生じる強度のイライラ感、情緒不安定

**【既往歴】** 特記すべきものなし

**【月経・妊娠歴】** 11歳で初経、以後月経周期正順、妊娠分娩歴なし

**【現病歴】** 10歳代後半より月経前には軽度の情緒不安定を自覚していた。1年位前より月経前になると些細なことが気になるようになり、職場の同僚にちょっとしたことで

当たり散らすことが増えた。いつもその後で後悔するが、自分自身ではどうしても感情をコントロール出来ない。インターネットを通じてこのような症状について調べてみたところ、もしかしたらPMSかもしれないと思い、当院受診となる。

**【経過】** 症状の出現パターンから、PMSが疑われることを説明し、また症状の程度から何らかの薬物治療が必要なことを説明した。最終的に漢方治療を希望されたため、抑肝散加陳皮半夏エキス細粒を1日7.5g分2で予定月経日の1週間前から月経が発来し症状が落ち着くまでの間服用するように指導したところ、初回治療時より明らかな症状の軽減が認められた。

### 症例2 32歳 主婦

**【主訴】** 月経発来約10日前から月経発来時までの間に生じる不安感、のどのつかえ感、息苦しさ

**【既往歴】** 特記すべきものなし

**【月経・妊娠歴】** 12歳で初経、以後月経周期ほぼ正順、妊娠分娩歴は1経妊1経産

**【現病歴】** 当院を受診する10ヵ月前に、妊娠38週で妊娠高血圧症候群を発症したため帝王切開にて分娩。分娩後より不眠と息苦しい感じを自覚するようになり、一度近医(産婦人科)を受診したところ、SSRIを処方された(その時点で授乳中であり、母乳への影響を心配して自己判断で服用せず)。その後分娩後約半年で月経再開したが、分娩前にはみられなかった月経前の何とも言えない不安感、のどのつかえ感、息苦しさを自覚するようになり、当院受診となる。

**【経過】** 現在の症状は、その出現パターンから、PMSが疑われることを説明し、また症状の程度から薬物治療が必要なことを説明した。その時点でも授乳中であったため、女性ホルモン剤は選択せず漢方治療を選択したが、エキス細粒および顆粒剤は苦手ということで、半夏厚朴湯のエキス錠を1日12錠分3で処方し、予定月経日の10日前から月経が発来し症状が落ち着くまでの間服用するように指導したところ、初回治療時より著明な症状軽減が認められた。約半年間治療を継続し、漢方製剤を服用しなくても症状自体が消失したため、終診となる。

## 考 察

漢方医学的にみてPMSは、月経の前に「瘀血」の状態が生じさらには「気」、「水」のバランスをも崩した状態と考えられ、このような随証療法に基づいたPMSに対する漢方治療の有用性を示す報告はこれまでもみられる<sup>10, 11)</sup>。それらの報告を総括してみると、PMSに対して有効な漢方薬として、まず3大婦人薬と総称される「当归芍薬散」、「桂枝茯苓丸」、「加味逍遙散」といった駆瘀血剤が挙げられる。一方で浮腫・体重増加といった漢方医学的には水分が体内に不均衡に貯留した「水毒」の状態が著明な症例では、利尿剤(五苓散、柴苓湯、苓桂朮甘湯など)が有効であり、症例1のようなコントロールし難いイライラ感が主体の場合には、抑肝散ないし抑肝散加陳皮半夏が著効することが多い。具体的にどの薬剤を選択すべきかについては、個々の患者の病態を把握し、テーラーメイドで行うことが望ましいと言える。

通常漢方薬を使用する場合、連日服用が原則ではあるが、PMSのように症状が周期的に認められる場合は、症状が全く認められない時期まで服用する意義は必ずしもない。すなわち、症状が認められる数日前から服用を開始し症状が消失したら内服を一旦中止する周期的投与も、実際の臨床では可能である。

## 【参考文献】

- 1) 日本産科婦人科学会編: 産科婦人科用語集・用語解説集 [改訂第2版], p157, 金原出版, 東京, 2008
- 2) Frank RT: The hormonal causes of premenstrual tension. Arch Neurol Psychiatry 26: 1053-1057, 1931
- 3) 瀬川裕史: 月経前緊張症と漢方. 産婦治療 75: 526-528, 1997
- 4) 相良洋子: 月経前症候群の診断と治療. ホルモンと臨床 49: 29-35, 2001
- 5) 本庄英雄 ほか: 座談会 女性心身症と漢方 - 婦人科・漢方治療のポイント. 漢方医学 27: 148-157, 2003
- 6) 高橋俊文 ほか: 月経前症候群. 産婦産 66: 1053-1056, 2012
- 7) ACOG: Practice Bulletin Premenstrual Syndrome Compendium of Selected Publications 2005: 707-713, 2005
- 8) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会編, 産婦人科診療ガイドライン - 婦人科外来編2011
- 9) 高橋三郎, ほか訳: 月経前不快気分障害の診断. 新訂版 DSM-IV-TR 精神疾患の診断統計マニュアル東京: 医学書院 pp738-742, 2004
- 10) 小山嵩夫: 月経前症候群, 月経時諸症状に対する漢方療法の試み. 産婦人科漢方研究のあゆみ 7: 39-43, 1990
- 11) 川口恵子: 月経関連疾患への漢方治療 - 月経前症候群, 月経困難症 -. 産婦の実際 54: 1353-1361, 2005

# 耳鼻咽喉科領域における心身症従来治療に対する加味帰脾湯の併用効果

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 部長 田中 久夫

近年、欧米諸国と同様に日本国内でも抗うつ薬や抗精神病薬などの向精神薬の処方頻度は増加傾向にあり、複数の向精神薬を併用する場合も少なくない。しかしながら、2014年の診療報酬改定では抗不安薬・睡眠薬、抗うつ薬、抗精神病薬の適切な投薬を推進する観点から、精神科継続外来支援・指導料、処方料、処方せん料及び薬剤料について、多剤処方した場合の減算規定が新設されることとなり、今後、やむを得ず併用数を制限せざるを得ない症例が出てくると考えられる。一方、抑肝散加陳皮半夏や加味帰脾湯などの漢方薬は精神症状に対して用いられるが、向精神薬に分類されないことから、先述の減算規定に影響されずに種々の向精神薬と併用しやすい。特に加味帰脾湯は効能・効果に「うつ」の記載がないため、抗うつ薬を投与することをためらう症例に使いやすい薬剤である。

今回はこの加味帰脾湯を抗うつ薬では効果がいまひとつの症例に対して、従来治療に加えて併用したところ、その効果を上昇させることが認められた。特にSSRIとの併用例ではその効果が高いことから、加味帰脾湯は意欲・行動を増加させる作用があるのではないかと考えられる。そのため、加味帰脾湯は抗うつ薬を処方することに抵抗を感じるような場合だけでなく、SSRIの効果を増強したい場合などにも併用で使える漢方薬である。

**Keywords** 加味帰脾湯、抗うつ薬、SSRI、SNRI、NaSSA、抗うつ薬との併用

## はじめに

近年、心理的・社会的ストレスの増加などにより、精神疾患を訴える患者数や向精神薬の使用量は増加傾向にあり、向精神薬を多剤併用する症例も少なくない。しかしながら、向精神薬の使用は、耐性や依存、副作用などの問題点も挙げられている。そのような中、向精神薬の処方の適正化により、2014年度診療報酬改定では、例外はあるものの1回の処方において向精神薬を一定数以上併用投与すると処方せん料などが減算されることとなった。このようなことから、今後、やむを得ず向精神薬の併用数を減らさなければいなくなる症例も出てくることが考えられる。

今回筆者は、抗うつ薬では効果がいまひとつの症例に対して、従来治療に加えて加味帰脾湯を併用して評価を行なったので報告する。

## 対象と方法

2013年6月から2014年8月にかけて当院耳鼻咽喉科外来を受診しためまい、耳鳴、下咽頭異常感症を訴える心身症症例にSSRIなどの抗うつ薬を投与したものの、効果が不十分だった34例を対象とした。対象患者には従来

の治療に加え、加味帰脾湯を4週間以上投与した。評価は、加味帰脾湯投与前後で効果を比較し、効果上昇、不変、効果減弱の3段階で行なった。

## 結果

患者背景を表に示す。

従来治療に加え、加味帰脾湯を追加投与することで、効果増強は47.1% (16/34例)、不変は50.0% (17/34例)、効果減弱は2.9% (1/34例)で認められた(図1)。

処方別でみるとSSRI(塩酸セルトラリン、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物)やその他

表 患者背景

患者数		34
性別	女性	25
	男性	9
年齢		55.1±11.2(歳)
症状	めまい	28
	耳鳴	3
	下咽頭異常感症	3
使用薬剤	塩酸セルトラリン	7
	フルボキサミンマレイン酸塩	7
	パロキセチン塩酸塩水和物	10
	デュロキセチン塩酸塩	4
	ミルタザピン	4
	その他の抗うつ薬	2

抗うつ薬と併用した場合、効果増強が57.7% (15/26例)、不変が38.5% (10/26例)、効果減弱が3.8% (1/26例)で認められた。一方、SNRI (デュロキセチン塩酸塩) や NaSSA (ミルタザピン) と併用した場合は効果増強が12.5% (1/8例)、不変が87.5% (7/8例)で認められ、効果減弱は認められなかった(図2)。

なお、調査期間中、加味帰脾湯に起因する副作用は認められなかった。

## 考察

精神医療を受療する患者は年々増加傾向にあり、それに伴い向精神薬の使用量も増加している。抗うつ薬服用中の患者のうち30%以上は2剤以上の抗うつ薬を併用し、約60%は抗不安薬を併用しているといった報告もあり<sup>1)</sup>、向精神薬を多剤併用する症例も少なくない。しかしながら、向精神薬の使用は、乱用や耐性、依存、副作用といった問題点も挙げられる。そのような中、2014年度診療報酬改定では、除外規定はあるものの、向精神薬の適切な投薬を推進するにあたり、1回の処方において一定数以上併用投与した場合、精神科継続外来支援・指導料は算定ができなくなり、処方せん料、処方料、薬剤料は減算されることになった。このため、やむを得ず向精神薬の併用数を減らさなければいけなくなる症例が出てくることも考えられる。

一方、抑肝散加陳皮半夏や加味帰脾湯などの漢方薬は精神神経症状に使われることのある薬剤である。しかしながら、漢方薬は向精神薬に分類されないため、先述の減算規定には該当されずに向精神薬との併用が可能である。特に加味帰脾湯は抗うつ薬ほど強くはないが<sup>2)</sup>、薬理学的にもノルアドレナリン系やセロトニン系神経の賦活作用があり、軽うつ病に対する有用性も報告されている<sup>2)</sup>。筆者もうつ傾向を伴う心身症症例に対して加味逍遙散と加味帰脾湯の効果を比較し、抑うつ傾向には加味帰脾湯の方が高い効果が認められたことを既に報告している<sup>3)</sup>。さらに、加味帰脾湯は効能・効果に「うつ」の記載がないことから、様々な理由で抗うつ薬の投与をためらう医師には使いやすい薬剤であり、また抗うつ薬を投与するほどではない軽症例などに対しても試す価値のある薬剤である。

今回は、抗うつ薬では効果が不十分だった症例に対して、従来治療に加えて加味帰脾湯を併用して評価を行なったところ、約半数で効果の増強が認められた。特にSSRIやその他の抗うつ薬との併用では高い効果が認められたことから、加味帰脾湯にはSSRI等にはない意欲・行動を増加させる傾向があるのではないかと考えられる。意欲・

図1 従来治療に対する加味帰脾湯の併用効果

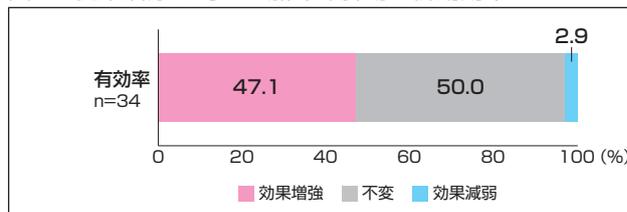
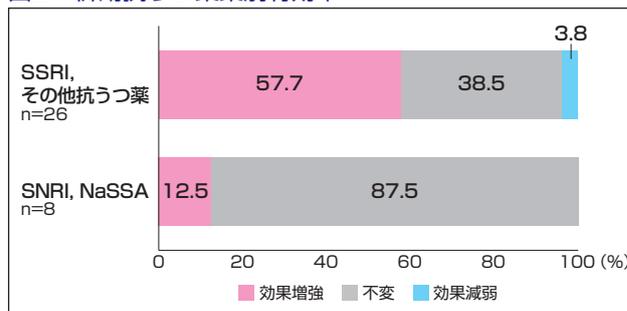


図2 併用抗うつ薬薬別有効率



行動にはノルアドレナリンが関与するが<sup>3)</sup>、SSRIは選択的に脳内のセロトニン量を増やし、ノルアドレナリンには作用しない。そのため意欲・行動に対する効果はあまり期待できない。加味帰脾湯はノルアドレナリン神経系に作用することが報告されていることから<sup>4)</sup>、SSRIやその他の抗うつ薬と併用することによりノルアドレナリン神経系に対する相加効果が期待できるのではないかと考えられる。一方、セロトニン神経系だけでなくノルアドレナリン神経系にも作用するSNRIやNaSSAとの併用症例において、効果増強した症例が少なかったのは、既に作用しているノルアドレナリン神経系に対しては加味帰脾湯の作用では弱かったためではないかと考えられる。なお、これらについては症例数が少ないため、現段階では明言できない。今後、施設数や症例数を増やして検討する必要がある。

以上のことから、加味帰脾湯は抗うつ薬を投与したいが何らかの理由により投与をためらう場合だけでなく、既にSSRIなどを投与していても効果が不十分な場合や抗うつ薬の併用数を増やしたくない場合に抗うつ薬と併用で、もしくは双極性障害のII型のような診断が難しい場合などに対しては単独で用いることができる薬剤である。

### 【参考文献】

- 1) 三島和夫 ほか: 診療報酬データを用いた向精神薬処方に関する実態調査研究, 平成22年度厚生労働科学研究費補助金特別研究事業 向精神薬の処方実態に関する国内外の比較研究 分担研究報告
- 2) 中田輝夫: 漢方製剤による軽うつ病の代替治療の可能性, 精神科, 13 (1), 83-88, 2008
- 3) 田中久夫: 耳鼻咽喉科医が行なう心身症の加療の考え方と問題点およびうつ傾向を伴う心身症症例への漢方加療 -加味帰脾湯を中心に-, phil漢方, 47, 20-22, 2014
- 4) 柳瀬晃子 ほか: マウスにおける加味帰脾湯の抗侵害受容作用, 日薬理誌, 108 (2), 77-83, 1996

# 十味敗毒湯の患者満足度を含めた尋常性痤瘡に対する臨床効果について

松尾けんこうクリニック(宮城県)内科・外科・皮膚科 松尾 兼幸

尋常性痤瘡とは、主に思春期の男性や女性の顔面部に生じる毛包一致性の丘疹あるいは膿疱をもつ炎症性反応である。今回、この尋常性痤瘡に対し十味敗毒湯の臨床効果を検討した。患者満足度については局所皮膚症状において90%以上の患者が改善を自覚していた。また臨床効果の判定では、全皮疹数が減少し、さらに開放面皰、閉鎖面皰、紅色丘疹及び膿疱の全てにおいても有意な減少が認められた。

**Keywords** 尋常性痤瘡、十味敗毒湯、患者満足度

## はじめに

痤瘡いわゆるにきびとは、主に思春期の男性や女性の顔面部に生じる毛包一致性の丘疹あるいは膿疱のことを示し、その病態は脂腺系毛包での皮脂分泌異常や毛包漏斗部の角化異常、毛包内の細菌増殖による炎症性反応である<sup>1)</sup>。

十味敗毒湯は、虚実間証から陽実証傾向で、体力は中等度、患部が化膿する傾向にある痤瘡に効果的とされて

おり<sup>2)</sup>、その有用性を評価した報告も多い。しかし、喘息に対する治療効果を患者、医療者の両面から判定するように、十味敗毒湯による尋常性痤瘡治療の有用性を医療者側からみた皮膚所見の変化のみではなく、患者満足度の観点から評価した報告はほとんどない。そこで今回、尋常性痤瘡に対し、患者満足度を含めた十味敗毒湯の有用性について検討した。

表 患者背景

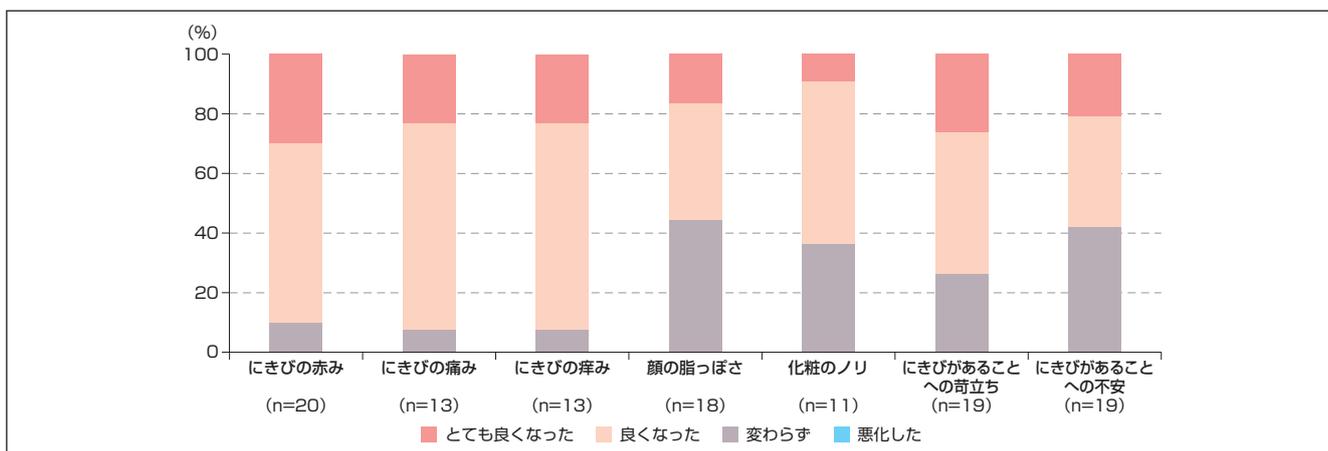
性別	男性：7例 女性：13例
年齢	26±13歳
罹病期間	3±1年
併用薬あり	19例(重複あり) 抗茵薬外用：16例 レチノイド製剤外用：4例 保湿剤：1例 非ステロイド系外用薬：1例
併用薬なし	1例

## 対象と方法

2014年1月～9月の期間に顔面部痤瘡の診断にて当院を受診した新規及び継続患者20例を対象とした。クラシエ十味敗毒湯エキス錠を1日2回(6錠/回)、原則2週間以上の服用とした。

**【患者満足度】** 投与前後で、局所皮膚症状(痤瘡の疼痛、痒痒感、発赤など)と、患者自身の自覚所見として、顔面部の脂っぽさ、化粧のノリ、痤瘡があることへの苛立ちや不安

図1 十味敗毒湯服用後の患者満足度



に対して各項目4段階評価(とても良くなった、良くなった、変わらず、悪化した)のアンケート調査を実施した。

**【他覚所見】** 開放面皰、閉鎖面皰、紅色丘疹及び膿疱を投与前後の数で評価した。解析は、投与前と投与後にてt検定を施行し、危険率5%未満を有意差ありとした。

## 結果

表に患者背景を示す。平均年齢は26±13歳、平均罹病

図2 十味敗毒湯服用から自覚症状改善までの期間

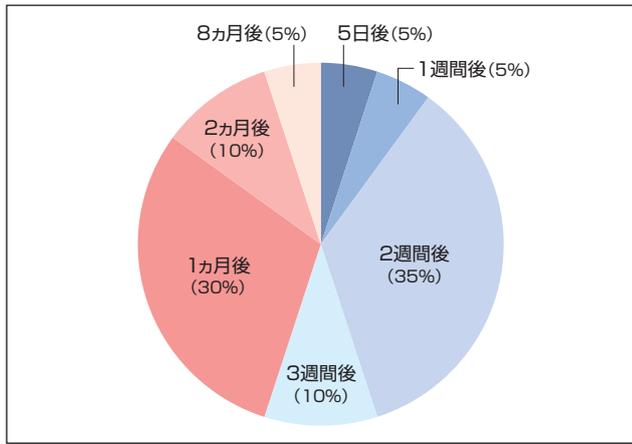
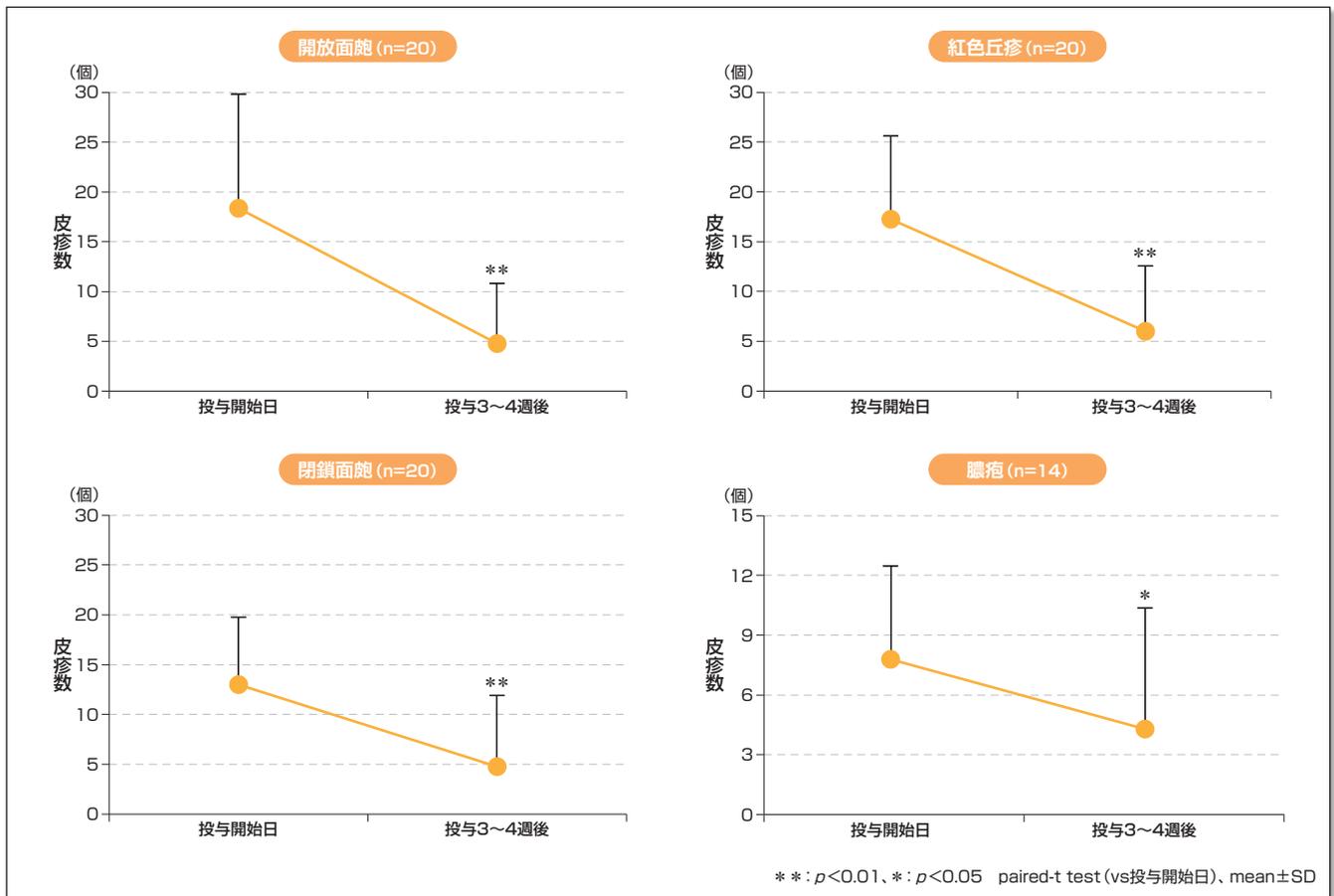


図3 十味敗毒湯服用前後の皮疹数の変化



期間は3±1年であった。併用薬として、抗菌薬及びレチノイド製剤の外用が多かった。

**【患者満足度】** 結果を図1に示す。局所皮膚症状に関しては、90%以上の患者が改善を自覚していた。また、各自覚所見に関しては、顔面部の脂っぽさに対し56%、化粧のノリに対し64%、痤瘡があることへの苛立ちに対し73%、そして痤瘡があることへの不安に対し58%の改善が認められた。また、これらの改善を自覚した時期を図2に示す。最も多くの患者が改善を自覚しているのは内服開始2週間後(7例：35%)で、次いで1ヵ月後(6例：30%)であった。さらに、自覚所見の改善の傾向を受け、今後も同様の治療を希望するかどうかを同時に確認したところ、16例(80%)が同様の治療継続を希望していた。

**【有効性】** 結果を図3に示す。投与3~4週後において、尋常性痤瘡の皮疹数は、開放面皰、閉鎖面皰、紅色丘疹及び膿疱の全てにおいて有意な減少が認められた。さらにその後も治療を継続すると、同様の効果が認められた。

なお、19例(95%)がほぼ飲み忘れなく内服ができていた。さらに本調査中には、十味敗毒湯によると思われる副作用は認められなかった。以下に症例を提示する。

## 症 例

29歳、女性。

【現病歴】 3年前より皮疹の増加があり、他院でのレチノイド製剤外用による治療にも改善がなかった。

【全身の証】 熱実証、瘀血

【局所の証】 発赤を伴う丘疹形成が主である。

【効果判定】 有効(図4)

## 考 察

今回、尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の臨床効果について患者満足度、皮膚所見などの臨床効果の両面から検討し、ともに良好な結果を得た。

患者満足度については、内服開始後2週間～1ヵ月の間に、局所皮膚症状に関しては90%以上、またその他の自覚所見に関しては56～73%の改善が認められた。比較的早期から効果を実感する理由として、十味敗毒湯に配合されている桜皮成分によりエストロゲン分泌が促進され、これにより男性ホルモンに対し拮抗作用を示し、皮脂分泌などの改善効果に繋がったことが示唆されている<sup>3)</sup>。また、本治療開始が痤瘡に対する苛立ちや不安を軽減し、今後も同様の治療を希望していることから、内服しやすい錠剤漢方を使用しながら治療を継続することも重要と考えられる。

一方、有効性については、投与3～4週目において、尋常性痤瘡の皮疹数は、非炎症性皮疹である開放面皰や閉鎖面皰と、炎症性皮疹である紅色丘疹及び膿疱ともに有意に減少していた。すでに複数の検討で十味敗毒湯は、炎症性皮疹に対する有効性が示されており<sup>4)</sup>、尋常性痤瘡治療ガイドラインにおいても、推奨度C1となっている<sup>5)</sup>。本検討では、併用した外用剤の効果も否定はできないが、服用しやすい十味敗毒湯の錠剤エキスを1日2回、継続内服することでテトラサイクリン系抗生物質<sup>6)</sup>などの内服なく、良好な結果が得られている。

今回の検討では、自覚症状が2週目より改善し、皮膚所見の改善確認時期よりやや早い時期において認められた。そして、その後、両者ともに増悪傾向は示さなかった。早期からの自覚症状に対する治療効果の発現は患者の安心感やさらなる治療継続への意欲に繋がる重要な要素と考えられる。今後、尋常性痤瘡治療に十味敗毒湯を使用する場合には、まず自覚症状の改善などの患者満足度を確認することが、その後の効果を予測する上で重要であると考えられる。

なお、今回の検討では以前より十味敗毒湯の内服を継続

図4 症例(十味敗毒湯とクリンダマイシン外用の併用投与)



している患者も含まれており、内服開始2週間目の効果判定は思い出しバイアスを含む可能性もある。さらに併用している外用薬などの効果も否定できない。そのため今後は新規開始例のみでの検討などが必要となると考えられる。

## 結 論

尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の臨床効果について患者満足度や臨床効果の両面から検討し、ともに良好な結果を得た。そして、本検討により尋常性痤瘡の治療においては自覚所見の改善などを含む患者満足度も確認する有用性も示された。

### 【参考文献】

- 1) 前田 学 ほか: 漢方治療指針, 緑書房, 第1版: 344-346, 1999
- 2) 松垣修一: 漢方保険診療指針, 社団法人 日本東洋医学会, 改訂版: 501-503, 1992
- 3) 遠野弘美 ほか: 桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体β結合能の評価, 薬学雑誌 130 (7): 989-997, 2010
- 4) 飯室 諭: 尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯(錠剤)の有効性, 医学と薬学, 68 (1): 123-126, 2012
- 5) 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
- 6) 竹村 司: 尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯(桜皮配合)の臨床効果と作用機序, 西日本皮膚科, 76 (2): 140-146, 2014

# 認知症のBPSDに対する 抑肝散加陳皮半夏の臨床効果

世一クリニック(滋賀県) 世一 市郎

認知症のBPSDは患者だけでなく介護者にとっても大きな負担となる。今回、BPSDに対し抑肝散では十分な効果を得られず、抑肝散加陳皮半夏への変方によって著効した4症例を経験した。本症例において抑肝散加陳皮半夏はイライラの他に不眠の改善への寄与が大きく、抑肝散との鑑別に不眠がキーワードとなる可能性が示唆された。また、分2製剤のある抑肝散加陳皮半夏は介護負担軽減の観点からも認知症治療に有用であると考えられた。

**Keywords** BPSD、不眠、抑肝散加陳皮半夏、介護負担軽減、分2製剤

## はじめに

超高齢化社会を迎え、わが国の認知症患者は年々増加の一途を辿り、所謂「老老介護」が社会問題となっている。認知症介護者では28～55%が抑うつ状態にあり、その負担度を死亡リスクで見ると、がん患者の介護者と比べても高く<sup>1)</sup>、認知症介護者の負担軽減は非常に重要な課題である。認知症において、介護者の負担となるのは特にBPSDであり、当院ではその治療に抗精神病薬や抗不安薬、睡眠薬および漢方薬などを用いている。漢方薬としては、イライラを指標に抑肝散(YKS)や抑肝散加陳皮半夏(YKSCH)を用いることが多く、これらは攻撃性や幻覚などのBPSDに有用<sup>2-4)</sup>として、近年、注目されている。今回、BPSDの一つであるイライラを使用目標としてYKSやYKSCHを投与した結果、YKSでは十分な効果を得られず、YKSCHへの変方によって著効した4症例を経験したので報告する。

## 症例呈示

YKSCH投与後、4例中3例で使用目標であったイライラが改善または消失した。1例はやや改善に留まった(図：次頁参照)。

## 症例 1

### イライラ、不眠(中途覚醒)、夜間徘徊が著効した症例

X年9月頃より徐々に物忘れが出現し、同じことを何度も聞くようになった。また、夜間の不眠時には徘徊がみられた。頭部MRIでは加齢による軽度の脳萎縮がみられ、アルツハイマー型認知症(AD)として、X年11月1日より治療を開始した。夜間外出してまた戻ってくるという徘徊が強く認められたため、認知症の程度は軽度以上であったが、初期よりベンゾジアゼピン(BZD)系睡眠薬とチアプリド塩酸塩を使用した。また、日中は不安やイライラを訴え、常同行動も続くのでYKS 5.0g/日(分2)を投与した。その後も上記症状は一進一退であり、X+2年1月21日、YKSCH 7.5g/日(分2)に変方した。

4週後、中途覚醒が減少し、日中の不安も改善した。以前より認められていた常同行動や「お金が足りない。出しに行かなあかん」といった独語を悪化させることなく、不穏時頓服のリスペリドン(1mL)の服用回数を減少させることができた。物忘れは不変であった。

YKSCH投与8週後、中途覚醒がほぼ消失し、それに伴い夜間の徘徊もなくなった。不安は午前中ほとんどなく、夕方になると時々不安になる程度まで改善した。

独語は不変であったが、日中の常同行動が改善し、食事や入浴も一部介助となった。

## 症例 2

### イライラ、不眠(入眠障害)、日中の眠気、頻尿が改善した症例

X年9月13日に、軽度の物忘れの他に、イライラ、不眠を訴え、他院を受診した。頭部CTにより軽度の脳萎縮が認められ、MMSEは24点/30点であった。ADと診断され、ドネペジル塩酸塩が投与された。

同年9月19日当院に初診となり、MMSEは前回とほぼ同様であった。12月24日より、YKS 5.0g/日(分2)を処方したところ、以前より訴えのあったイライラ、不眠のほ

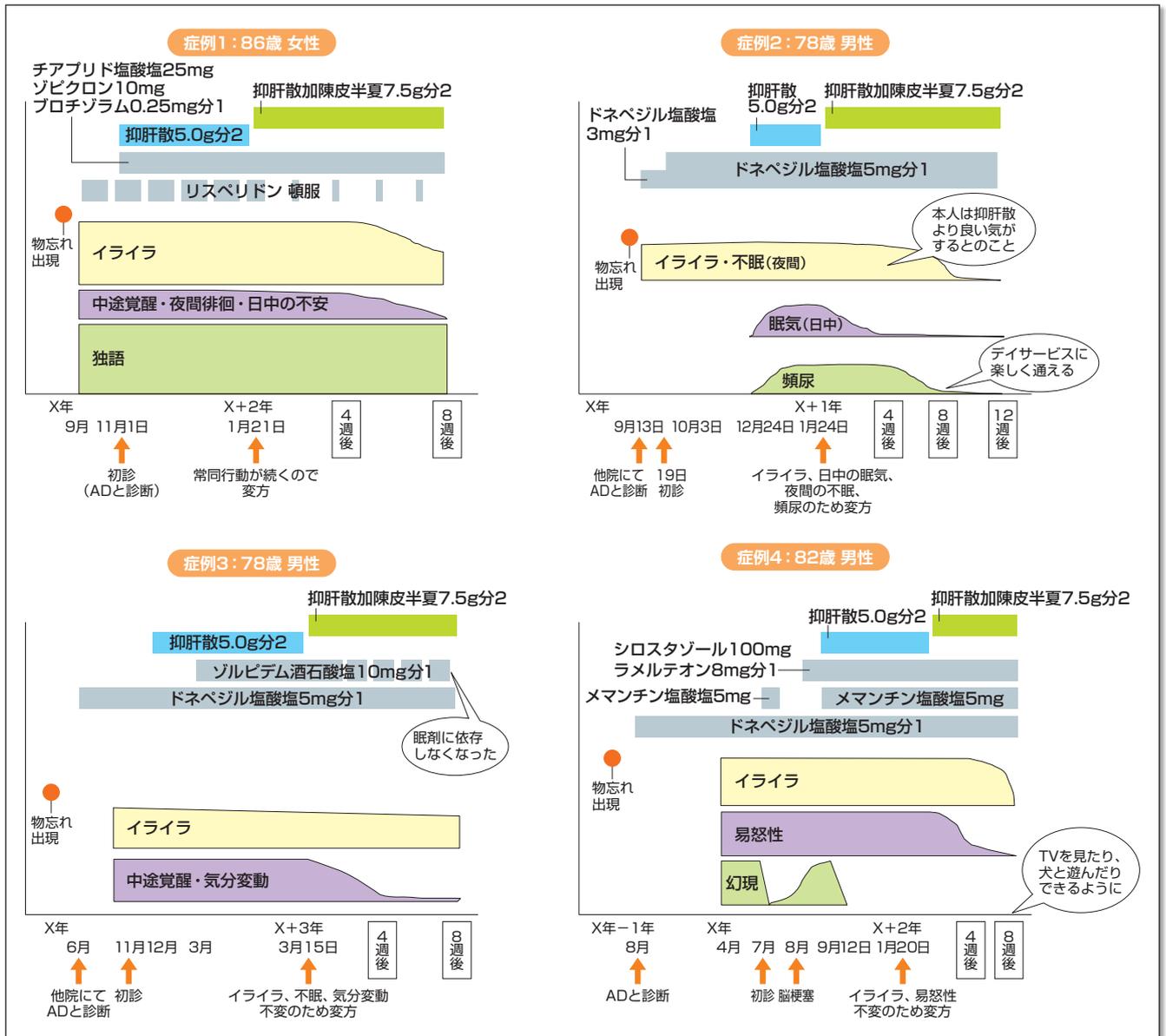
かに、日中の眠気、頻尿がみられるようになったため、X+1年1月24日、YKSCHに変方した。

4週後、日中の居眠りが減少した。本人は前回の漢方より良いような気がする」と述べている。

8週後、イライラ、夜間の不眠、頻尿が改善し、娘もイライラが少なくなり、表情も良くなってきたと評価している。また、週1回のデイサービスも楽しく通うようになった。

12週後、イライラや不眠などのBPSDの諸症状はほぼ改善し、本人は、調子は良いし物忘れが少なくなってきたと言う。また、MMSEを実施したところ、26点/30点であった。

### 図 治療経過



## 考 察

今回、YKS効果不十分例にYKSCHを投与することで、BPSDのうち、イライラ、易怒性、不眠、徘徊、不安、気分変動、常同行動、日中の眠気、頻尿が改善した。独語は不変ではあったものの、頓服のリスペリドンの服用回数を減少させることができた。使用目標としていたイライラについては全例で何らかの改善が得られたほか、3症例に共通して不眠の改善が認められ、YKSとYKSCHの鑑別に「不眠」を指標とできる可能性が示唆された。

認知症の不眠は、ADが64%、レビー小体型が89%<sup>5)</sup>と比較的高頻度で認められ、徘徊や夜間の大声など他の問題行動にも繋がる恐れがあるため、軽視できない症状である。しかし、多くの睡眠薬では、催眠作用とともに筋弛緩作用を有しており、転倒や持ち越し効果のため、投与は慎重に行う必要がある。不眠に対するYKSCHの臨床研究として、中田らは軽うつ病患者の不眠に有効であったこと<sup>6)</sup>、中村らは、脳血管障害患者の睡眠障害に改善傾向を示し、特に入眠までの時間短縮が顕著であったことを報告している<sup>7)</sup>。また、神林らは、健常人においてYKSCH投与により総睡眠時間が延長し、入眠潜時の短縮、睡眠効率の増加、stage2の増加、stage3+4の減少の傾向を認めたとしている。これらの特徴は短時間から中時間作用型のBZD系睡眠薬と似た作用特性を示しており<sup>8)</sup>、今回の入眠障害や中途覚醒の改善に合致する。一方、基礎研究では、YKSにおいて、隔離ストレスによるペントバルビタール誘発睡眠時間の短縮を改善し、その作用はGABA<sub>A</sub>およびBZD受容体が関与していることが推測されている<sup>9)</sup>。さらに、YKSCHの構成生薬である陳皮の成分ヘスペリジンは、鎮静および催眠作用が報告されており<sup>10)</sup>、YKSに陳皮が配合されたYKSCHは認知症の不眠に対しより有効性が期待できる。

ここで、不眠に関連深いBPSDとして、日中の居眠りや徘徊のほかに頻尿がある。高齢者において睡眠が浅く覚醒しやすくなると、膀胱内圧の上昇を認め、膀胱容量が低下するため尿意を生じ、また夜間の抗利尿ホルモンが低下し夜間排尿量が増加するため夜間頻尿につながるとされている<sup>11)</sup>。よって症例2の頻尿改善も睡眠障害が改善した結果と推察される。

今回、YKS効果不十分でYKSCHが有効だった理由として、前述の各方剤の特性だけではなく、投与量の差異も関

与していると考えられる。筆者は漢方薬については服薬コンプライアンスを鑑みて分2で投与することにしており、YKSCHは分2製剤を用いたため1日量全量を投与することができた。一方、YKSは医療用漢方薬として分3製剤しか発売されておらず、1日量の2/3量しか投与できなかったことも、効果不十分であったひとつの要因であろう。

また、認知症治療において服薬回数の減少は服薬コンプライアンスの向上のみならず介護者の負担軽減にもつながる。今井の認知症高齢者の在宅服薬管理と介護負担についての調査によると、薬剤を「食事や飲み物に混ぜている」といった何らかの手間をかけて服薬介助を行っており、服薬時間については平均7.1分要したとしている<sup>12)</sup>。薬剤の効果が発揮できる十分量の服用量を確保しつつ、服用回数と服用に要する時間を削減できる分2製剤は、介護者の負担軽減の観点からも非常に大きな意義を持つ。

## 【参考文献】

- 1) Christakis NA et al.: Mortality after the hospitalization of a spouse. *N Engl J Med* 354 (4) : 719-730, 2006
- 2) Koh Iwasaki 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
- 3) 宮澤仁朗: アルツマイマー型認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床検討. *精神科* 14 (6) : 535-542, 2009
- 4) 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
- 5) 河野公範 ほか: 認知症にみられる睡眠障害. *Geriatr. Med.* 51 (11) : 1179-1183, 2013
- 6) 中田輝夫: 漢方製剤による軽うつ病の代替治療の可能性. *精神科* 13 (1) : 83-88, 2008
- 7) 中村裕一 ほか: 睡眠障害に対する抑肝散加陳皮半夏の効果. *脳神経外科と漢方講演記録集* 2: 60, 2007
- 8) 神林 崇 ほか: 抑肝散加陳皮半夏が健康成人の睡眠に与える影響. *漢方医学* 37 (1) : 34-37, 2013
- 9) 牧野利明: 抑肝散・抑肝散加陳皮半夏1. *phil漢方* 43: 9-11, 2014
- 10) Marder M et al.: 6-methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity, on the CNS. *Pharmacology, biochemistry and behavior* 75 (3) : 537-545, 2003
- 11) 内村直尚: 夜間頻尿と睡眠障害. *泌尿器外科* 26 (7) : 1083-1089, 2013
- 12) 今井幸充: 痴呆性高齢者の在宅服薬管理と介護負担の関連について. *治療* 87 (2) : 433-442, 2005

# レビー小体型認知症のBPSDと自律神経症状に 抑肝散加陳皮半夏が有効であった2症例

医療法人社団 倭会 ミネルバ病院(北海道) 奥田 石雄

三大認知症の一つに位置付けられているレビー小体型認知症(DLB)の治療における第一選択薬はコリンエステラーゼ阻害薬であり、さらに第二選択薬は抑肝散、抑肝散加陳皮半夏である。本稿では、進行性の認知機能障害がみられないprobable DLBに抑肝散加陳皮半夏とドネペジル塩酸塩、非定型抗精神病薬の併用によってBPSDと自律神経症状の改善が得られた2症例を紹介し、さらに筆者が推奨する白朮が配合された抑肝散加陳皮半夏について考察を加えた。

**Keywords** レビー小体型認知症、抑肝散加陳皮半夏、白朮、陳皮

## はじめに

近年、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、知れば知るほど診断される疾患として注目されている<sup>1)</sup>。DLB臨床診断基準(2005年改訂版)<sup>1), 2)</sup>では、進行性の認知機能障害で、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、重篤な抗精神病薬への過敏性などが重視され、前述の1つ以上のコア特徴があり、1つでも示唆的特徴があればprobable DLBと診断できるとされている<sup>1)</sup>。

今回、認知機能障害が認められないprobable DLBに抑肝散加陳皮半夏をドネペジル塩酸塩と非定型抗精神病薬に併用して、認知機能の変動と幻聴、幻視、不眠などのBPSDの改善とともに、寝汗、便秘、起立性低血圧などの自律神経症状をも改善した2症例を提示する。

## 症例 1

**81歳 女性 うつ病(疑い) 高血圧症**

**【主訴】** 意欲低下、食欲低下、体重減少。不眠、疲れやすい。

**【現病歴】** X-2年9月頃から不眠、イライラ感、不安感や強い食欲不振などのため1ヵ月で約8kgの著明な体重減少が見られた。また意欲低下、易疲労感、口渇、血圧の

上昇なども出現し仕事を辞めた。近医で高血圧の治療を受けたが、食欲不振などは改善せず、家族に伴われてX-2年10月21日当院を受診し入院。

**【身体所見】** 身長 149cm、体重 42.5kg、血圧 148/78mmHg

**【漢方的所見】** 寒がりである。舌質は胖大で舌苔がやや厚い。脈は弱脈で滑、腹診では柔らかくふっくらしたお腹であった。腹中の動悸は触れなかった。

**【生活歴】** 長く商店をやっていたが売却し、請われてその商店のパートを長く勤めた。

**【既往歴並びに家族歴】** 特記事項なし。

初診時は、問いかけても応答はほとんどなく、無言で睨むような目をし、面談には応じないあるいは応じられない状態であったため重度のうつ病にみえた。しかし、診察前のHDS-R検査には応じることができていた。この精神状態の変動は「うつ病」の診断に疑問を抱く契機の一つとなった。

家族とは同居していないため、普段の生活状況や精神症状の変動の有無などは分からなかった。

幻覚に関しては、頭の中で太鼓が鳴っているという幻聴と、小人のようなものが見えるという幻視もあった。身体的には夜間2回も下着を取り替えるほどの寝汗や、不眠、食欲不振、便秘、立ちくらみもしやすく、転びやすかった。パーキンソン症状(筋固縮、振戦、姿勢反射障害など)は見られなかった。

**【経過】** 入院後、うつ状態の観察と食欲不振の改善を目指し、六君子湯 4g/日と降圧剤のニフェジピンL 20mg 1Tを投与した。

翌日、意識は清明で会話もスムーズに運んだ。しかし、

3日目には初診時と同じ精神症状に戻り、疎通性が悪く、拒薬、拒食に陥った。この精神状態のめまぐるしい変化にDLBを強く疑い、ドネペジル塩酸塩 3mg 1T 朝食後、クエチアピンフマル酸塩細粒 5mg 就寝時、クラシエ抑肝散加陳皮半夏 7.5g/日に処方を変更した。4日目には笑顔が見られ、疎通性も良く、精神症状は驚くほど改善し、その後入院中に認知機能の変動は見られなかった。食欲不振・便秘も改善し、立ちくらみも少なくなり転倒しなくなった。寝汗も徐々に改善し、6週後にはほぼ下着を取り替えずに済むようになり、X-1年1月3日に退院した。退院直後の体重は47.4kgまで回復しており、これは食欲不振の改善によると考えられた。また、HDS-Rは24点(入院時)から28点(退院後)となり、治療によって認知機能の変動が改善したため、点数がアップしたと考えられた。同時に、疎通性や記憶などがとても良く、認知機能障害の見られないDLBと診断を変更した。退院後は通院にて経過は良好である。

## 症例 2

### 82歳 男性 異常な言動 徘徊 高血圧症

【初診】 X-1年3月11日。

【主訴】 徘徊、易興奮性、暴力、食事や薬の拒否。

1月10日に夜間徘徊中に警察に保護され家に戻る。翌日家族に伴われて当院受診。家族の話では、「室内にはあさんと子供がいた。長女が袋を被せられていたので助けようとした」と言っていたという。急に昼間でも異常な言動を呈することが多いが、夜間に特に多い。また転びやすく、X-2年12月に転倒し、軽度の急性硬膜下血腫で経過観察になったが、その後脳外科的には問題は生じていない。

【身体所見】 身長 156cm、体重 47.3kg、血圧 146/70mmHg

【漢方的所見】 全身の冷えがある。舌質は淡紅色、滑苔。脈は滑脈で、腹診では腹部全体に薄皮が張っているかのようで、腹中の動悸は触れなかった。

【生活歴】 中学卒業後、製鉄会社に入社し定年退職。

【既往歴並びに家族歴】 特記事項なし。

診察時にかなり興奮しており、疎通性にかけるため入院となった。

入院後も怖いものが襲ってきたかのような振る舞いを見せ、興奮して大声で叫び暴力的になったため隔離室に入室となった。家族の話から、幻視・錯視がありそれによって徘徊するという行動化もあり、それらの症状を明瞭に記憶していて言葉で伝えることができるため、意識障害はないと考えられた。入院直後の精神運動興奮の状態だけではせん妄も考えられたが、家族からの聞き取りを重視し、DLBを疑ってドネペジル塩酸塩 3mg 1T、クエチアピン

フマル酸塩 25mg 1T 1×就寝時、クラシエ抑肝散加陳皮半夏 7.5g 分3 3×朝夕、就寝時、血圧管理にアムロジピンベシル酸塩 5mg 1T 1×朝食後を処方。

翌日、意識は清明で、見違えるほどの疎通性を見せ、「狂言が見え和楽が聞こえ、水戸黄門も見えて話も聞こえる」、「お腹に金属の筒のようなものがあつたが取れた。これは言葉には表せない」と幻視・幻聴・体感幻覚を詳細に語る。「昨夕のようにぐっすり眠れ、便がすっきりしたのは初めてである。寝汗もかなりでる。立ちくらみすることも多くて転びやすい、いつもは食欲がないが、今朝は四割くらい食べられた」と症状を語る。パーキンソン症状は見られない。

【経過】 1週間後、寝汗もシャツを取り替えるほどではなくなり、立ちくらみも少なくなっていた。X-1年5月24日に退院し、その後経過は順調に推移している。クエチアピンフマル酸塩は徐々に減らし、現在は10mgになっている。

## 考察

### DLBの診断について

大阪はDLBの中心特徴は認知症であるが、最初に認知症以外の症状が現れることが多いため、うつ病・老年期精神病・遅発性統合失調症およびADと誤診されていることが少なくないこと、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、DLBと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とDLBの正確な診断と治療の重要性を強調している<sup>1)</sup>。

筆者も今回の2症例のように、普段は疎通性も記憶も良い認知機能障害の見られない例や軽度のADなどを含む高齢者の精神疾患の診断において、DLBは鑑別の第一に挙げ、治療的に迷うときには、最初にDLBを疑って、治療に臨むべきではないかと考える。

また認知症が軽度から中等度以上であっても、ADを考えながら、「認知機能障害を伴うDLB」や「ADを伴うDLB」も疑い、幻覚や人物・場所の誤認、自律神経症状の有無、パーキンソン症状の有無を確かめてみる必要があると考える。

### DLBの治療について

大阪はDLBの治療薬として、コリンエステラーゼ阻害薬を第一選択に挙げ、第二に漢方薬の併用を、第三に抗精神病薬の併用選択を薦めている<sup>1)</sup>(表：次頁参照)。

すでにADやDLBについての抑肝散の使用はIwasakiや古屋の報告があり、BPSDに有効であることが確認されている<sup>4-6)</sup>。また、佐々木らはDLBのBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏効果の有効性を報告している<sup>7)</sup>。

筆者もADやDLBに対して抑肝散加陳皮半夏(白朮配合)をしばしば用いる。その理由を以下に述べる。

## 抑肝散加陳皮半夏を選択する理由

今回の2症例は、幻覚、不眠、イライラ、怒りっぽい、多量の寝汗や便秘、食欲不振、たちくらみ、身体の冷えの諸症状と舌と脈証から、陽虚、気虚、脾虚、痰飲、肝陽化風があると診断し、補気血、健脾・健胃、平肝熄風の方剤である抑肝散に陳皮と半夏が加味され祛湿痰、制吐、健胃作用も併せ持つ抑肝散加陳皮半夏を選択した。

## 白朮の止汗作用による寝汗の改善

抑肝散の原典の朮は白朮であり、明の時代(1556年)の小児科の書である『保嬰撮要』が出典である。この時代に先立って、朮は蒼朮と白朮が区別され用いられていた。白朮の入っている補中益気湯や半夏白朮天麻湯は明の時代より早い金元時代の李東垣が創始している。

松橋は宋の時代から六君子湯、補中益気湯などを構成する朮についてはすべて『白朮』と明記されていること、宋代以降白朮は補気、止汗することから主に脾気虚証に用いられ、蒼朮は発散性を有することから主に湿盛証に用いられて現代にいたると述べている<sup>8)</sup>。

また、江部らも蒼朮は辛苦温で性質は壮烈であり、利水作用に発散作用を兼ねている。ただし白朮のように補う作用や守胃作用はない。したがって症例によって白朮、蒼朮は使い分けるべきであるという<sup>9)</sup>。

宮澤は抑肝散加陳皮半夏を飲み始めてから寝汗がかなくなった例があることを挙げている<sup>10)</sup>。

『漢薬の臨床応用』に、白朮は「脾虚による自汗に用いる。とくに病後の小児で、食欲がない・身体衰弱・自汗などの症状があるときには、必ず白朮を使用し…ふだんから風邪をひきやすいときには、黄耆・防風を配合し、(後略)」と白朮の止汗作用について記載されている<sup>11)</sup>。エキス剤では補中益気湯や十全大補湯などの黄耆(ならびに白朮)が入った方剤2.5gを夕食前、抑肝散加陳皮半夏に加えるだけでも寝汗が止まる効果が強くなる例も多い。

白朮の入った方剤は、補脾健胃作用があり、食欲がなく胃腸の機能が低下している症例に適していると考えて選択するのであるが、今回の2症例では大量の寝汗も認められたため、発汗を促す蒼朮ではなく、発汗に影響がなく、むしろ脾虚による寝汗を改善する白朮が入っているクラシエの抑肝散加陳皮半夏を用いた。寝汗の改善は抑肝散加陳皮半夏の白朮の止汗作用が、燥湿化痰作用のある茯苓・陳皮・半夏などととも協働して、顕著に発揮されたと考え<sup>8), 9), 12)</sup>。

表 DLBの薬物治療

第一選択薬	コリンエステラーゼ阻害薬
第二選択薬	抑肝散、抑肝散加陳皮半夏
第三選択薬	非定型抗精神病薬

薬 剤	投与量
クエチアピンフマル酸塩	12.5~150mg
リスベリドン	0.5~ 1.0mg
オランザピン	2.5~ 7.5mg

(参考文献2より)

- クエチアピンフマル酸塩無効例、糖尿病合併症例にはベロスピロン塩酸塩水和物を使用<sup>2)</sup>。
- アリピプラゾールは副作用が少なくDLBに使用しやすい<sup>3)</sup>。
- DLBは抗精神病薬に過敏性があるため、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見られない場合に少量から使用し、早期からの使用は避ける<sup>1)</sup>。

## 消化器症状と抑肝散加陳皮半夏

抑肝散(白朮配合)に陳皮と半夏を加味したものが日本で創られた抑肝散加陳皮半夏であり<sup>13)</sup>、抑肝散に二陳湯去生姜を加味した生薬構成になっている。二陳湯は利水、健胃、祛湿痰の作用を持つため全身の湿痰を改善する効能が加わることになる。

また、抑肝散加陳皮半夏と六君子湯の構成生薬を比較すると半夏、陳皮、白朮、茯苓、甘草の5つの生薬が共通であり、抑肝散加陳皮半夏の中に六君子湯の方意が含まれているとも考えられる(図)。六君子湯は脾胃の虚を呈する慢性胃炎などの上部消化管機能異常状態に、胃内停水による心窩部痞塞感、食欲不振、悪心、嘔気、嘔吐などの症状を改善する方剤である<sup>13)</sup>。

六君子湯の薬理作用を牧野が総括したものによると、陳皮のヘスペリジンが消化管運動促進作用に重要な役割を果たし、胃内容排出速度は白朮、人参、茯苓、陳皮の順で有意な改善作用が認められ、白朮と蒼朮とでは白朮エキスにおいて有意な改善作用が認められたが、蒼朮エキスでは認められなかったという<sup>14)</sup>。

また、宮澤はドネペジル塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏の併用はADのBPSDを有意に改善し、同時に消化器症状(悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感)に対しても改善が認められたと報告している<sup>10)</sup>。

小山は抑肝散(白朮配合)は「鎮静、治内風、補脾健胃、血流促進作用」、すなわち、「中枢性の興奮を鎮静し、消化機能や全身栄養状態を改善する薬」であり、抑肝散加陳皮半夏(白朮配合)は陳皮と半夏の祛湿痰作用が加わっているので、抑肝散証で湿痰が見られるほど消化機能が低下しているときの薬と区別を述べている<sup>13)</sup>。

## 当帰の潤腸作用による便秘の改善

当帰は補血・行血・調経作用の他に潤腸作用もあり腸燥に用いられる<sup>11)</sup>。抑肝散加陳皮半夏には当帰とともに白

朮・茯苓・陳皮・半夏が入っており、脾虚で湿痰がある今回の2症例に白朮などの燥湿化痰作用のある生薬が湿痰で弱った脾を立て直し、同時に当帰が潤腸することによって便秘が改善されたと考える。

### 白朮、茯苓、陳皮、半夏、釣藤鈎による立ちくらみの改善

抑肝散加陳皮半夏の構成生薬である陳皮、半夏と白朮、茯苓などが湿痰を化痰し、また釣藤鈎の熄風薬としての作用や柴胡の疏肝作用、当帰の補血・行血作用、川芎の活血・行血作用が立ちくらみを生じる回数を減少させたと考えられる。

### 非定型抗精神病薬の減量

今回の2症例は他剤との併用ではあるが、抑肝散加陳皮半夏も加えるとDLBのBPSDを著明に改善できた。

氏家は、抑肝散加陳皮半夏は発達障害に伴う癩癪・易興奮性・多動などの情緒行動障害や入眠困難、夜驚症などの睡眠障害などにも有用であると報告し、小児の精神科領域の治療薬の選択の幅を広げている<sup>15)</sup>。

伊藤忠信は、抑肝散加陳皮半夏はマウスで運動活性の是正、中枢ドーパミン神経系とノルエピネフリン神経系の促進、脳内アセチルコリンの含量を増大したと報告し、中枢神経系の調節作用があることを示唆している<sup>16)</sup>。

また、伊藤彩らは、陳皮はセロトニン神経系に関与し…陳皮の主成分ヘスペリジンはそれ自身か、もしくはヘスペレチンに代謝されることによって抗不安作用があることが示唆され、認知症のBPSDに対する治療に有用であると述べている<sup>17)</sup>。

したがって、このような中枢神経系の調節作用や抗不安作用を有する抑肝散加陳皮半夏を併用することで、非定型抗精神病薬を減量することができ、DLBのBPSDを抑制する効果を発揮したと考える。

抑肝散加陳皮半夏は抑肝散と同じ生薬構成と薬用量に陳皮と半夏を加味した方剤であるため、消化機能の低下しているDLBやADのBPSDや、小児精神科領域のみならず、ストレスにさらされ、胃腸虚弱で、湿痰になって発症した身体的・精神的不調に幅広く適応されて良い方剤と考え

図 抑肝散加陳皮半夏、二陳湯、六君子湯 の構成生薬



る。経験的には婦人科的不定愁訴や月経前症候群などにも用いて良い手ごたえを得ている。小山は加味逍遙散の原方である逍遙散との類似性は高く、白朮の入った抑肝散は逍遙散の加減方と考えられるといい<sup>13)</sup>、三浦らが、加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏の使い方の違いを丁寧に論じているのも当然であり、臨床の現場に大いに役立つ<sup>18)</sup>。

### おわりに

ドネペジル塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏とクエチアピンフマル酸塩を用いて、DLBのBPSDと自律神経諸症状が著明に改善した2症例を提示した。今日の高齢化社会では、認知症に罹患している人の数は増えるばかりである。認知症のBPSDで介護者の負担と本人の症状が軽減し改善するように、認知症を正しく診断し、DLBのBPSDと自律神経症状を早期に治療することが肝要である。

### 【参考文献】

- 1) 小阪憲司 ほか: レビー小体型認知症の臨床, 医学書院, 第1版: 2010
- 2) 小阪憲司: レビー小体型認知症は第2の認知症, phil漢方, 51: 26-29, 2014
- 3) 小阪憲司 ほか: レビー小体型認知症に対する薬物療法, 精神医学, 56(3): 191-197, 2014
- 4) Iwasaki K, et al: A Randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients, J Clin Psychiatry, 66(2): 248-252, 2005
- 5) 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
- 6) 古屋智英 ほか: 抑肝散の投与で幻視が消失したレビー小体型病の3症例, 精神医学, 49(4): 417-420, 2007
- 7) 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
- 8) 松橋和彦: 補気剤による白朮の重要性, phil漢方, 43: 26-28, 2013
- 9) 江部洋一郎 ほか: 経方薬論, 東洋学術出版, 第1版: 94-96, 2001
- 10) 宮澤仁朗: アルツハイマー型認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の可能性, phil漢方, 32: 22-24, 2010
- 11) 神戸中医学研究会 編: 漢薬の臨床応用, 医歯薬出版株式会社, 第1版: 313-429, 1981
- 12) 川嶋浩一郎: 漢方エキス剤をより効果的に運用するために - 白朮と蒼朮による漢方薬の違い -, WE, 18: 2-4, 2007
- 13) 小山誠次: 古典に基づくエキス漢方方剤学, メディカルユーコン, 第1版: 607-615, 1998
- 14) 牧野利明: 漢方薬理・最前線 六君子湯2, phil漢方, 47: 9-11, 2014
- 15) 氏家 武: 児童精神科疾患に対する抑肝散加陳皮半夏の効果について, phil漢方, 32: 18-19, 2010
- 16) 伊藤忠信: 抑肝散加陳皮半夏および柴胡加竜骨牡蠣湯の中樞機能調節に対する作用, Prog Med, 17: 823-830, 1997
- 17) 伊藤 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用 - 抗不安作用に関して -, phil漢方, 46: 26-28, 2014
- 18) 三浦於菟 ほか: ストレスに起因する疾患・病態に対する漢方薬の有用性 - 加味逍遙散と抑肝散加陳皮半夏を中心に -, phil漢方, 47: 3-8, 2014

# 腹診セミナー

土佐クリニック(埼玉県) 土佐 寛順

腹診は、漢方医学の独特の診察方法ですが、西洋医の皆様方にも理解しやすいようにと参加型・実践型のセミナーを継続しています。

今まで、腹診セミナーを埼玉県では越谷、川越、浦和の先生方に参加していただきました。今回は、2014年X月に浦和医師会で行った実際のセミナーの内容をご紹介します。

講義で単純に聴くより、実際にお腹を触れ、実演したほうが臨場感があり、分りやすいと思います。

最初に簡単な講義を30分くらいさせていただき、その後の1時間は実技主体の腹診セミナーです。

本日の腹診の被験者は3名います。最初の1名は63歳男性です。私の患者さんです。主訴は動悸などの男性更年期、夜間頻尿です。

腹力はやや虚証。製薬会社の社員ですのでストレスがあるのでしょうか、軽度な胸脇苦満、心下痞があり、臍上悸もあります。

腎虚の徴候である小腹不仁もあります。腹直筋の抵抗と振水音はありません。実際に処方しているのが柴胡桂枝乾姜湯と八味地黄丸です。

私が最初に腹診させていただきます。腹診しながら解説します。その後、参加していただいた先生方、各自、私の腹診の真似をしていただき、皮膚感覚で覚えるというのが腹診セミナーです。

腹診のキーワードは、**腹力**、**胸脇苦満**、**心下痞**、**臍上悸**、**臍傍圧痛**、**腹直筋**、**小腹不仁**、**胃の振水音**です。

それでは実際に腹診していきましょう(図)。

最初に**腹力**を診ます。指先でお腹を全体的に押していきます。お腹の反発力などを参考にします。筋肉質、お腹の出ているヒトはお腹の横、腹直筋を避けた位置くらいで診ます。

手は最初から温めておきます。冷たい手で触ると微妙な変化(腹直筋の緊張)となり腹診のバイアスになります。

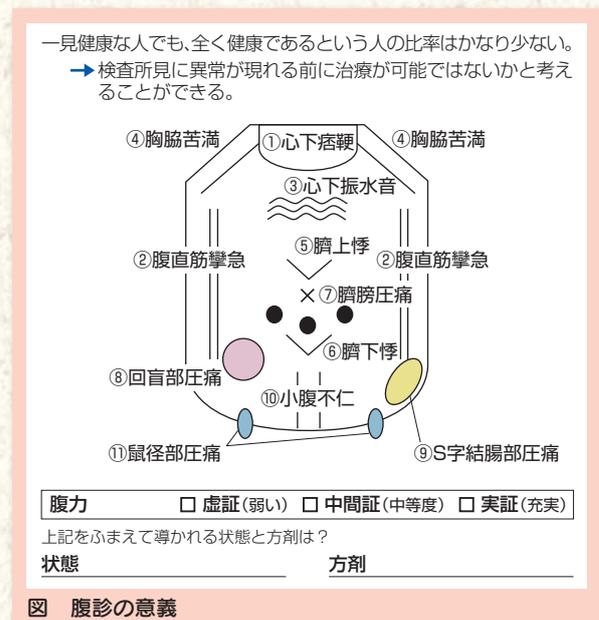
爪も丸く切っておきます。尖った爪の指で押されたら痛いです。

腹力は、腹力のあるヒトを5/5腹力弱い人を1/5などと表現します。

実演1(63歳男性)

この方の腹力は、やや弱いのでやや虚証です。後で実際に腹力を診て下さい。

胸脇苦満は、お臍と乳首の線を結んだ肋骨の部位



あたりを、手のひらを上にして、しゃくるように入れていきます。実証の方は手が全く入っていきません。

この方は、胸脇苦満があります。やや強く押すと入っていきませんが、抵抗があります。この**抵抗感**を実際に触れて体感してください。

胸脇苦満が最も強いケースには、最強の柴胡剤、大柴胡湯です。次に柴胡加竜骨牡蛎湯、中間が小柴胡湯、この方は軽度なので柴胡桂枝乾姜湯を考えました。

心下痞は、みぞおちの部位を強く押すと痛がる方をイメージしてください。ひどいケースは硬くて手が入りません。心下痞鞭と言います。

この方は軽度な心下痞があります。

臍上悸は、お臍の上から垂直に手の指を押し込みます。遠慮しないで強く押し込んでください。

この方は軽い動悸を手の指で感じます。

臍傍圧痛はお臍の横、指の幅3つくらいの部位を押します。左右押します。この方は臍傍圧痛があります。

軽く押すだけで患者さんが痛がるケースもあります。

腹直筋の抵抗も診ます。この方は腹直筋の抵抗はありません。

小腹不仁は、お臍の上よりも下の腹力が弱く、知覚も鈍くなっています。

ティッシュをこより状態にして軽く触れると、お臍の上よりは下が鈍くなっているのが小腹不仁です。

ひどいケースではお臍の下がへこんでいることもあります。若い男性の新婚さんでも見つけることができます。

振水音を診るときは、膝を立てていただきます。振水音は軽く指先でたたき(ピアノのスタッカートイメージ)、お腹に耳を近づけて聴きます。この方の振水音はありません。

飲食直後はどなたでも聞こえますが、30分以上経過しても聞こえる方が振水音ありと判断します。

このように5分くらいでも丁寧な一連の腹診が可能です。慣れてきたら3分くらいでできます。

患者さんはお腹を触れられるのを喜びます。

丁寧に診察されているという意識を持ちます。

外来でパソコン画面に集中して患者さんを診ないケースは最悪です。

実演2、3(20歳代男性)

営業職の男性・女性は強度のストレスにさらされています。主訴は胃腸症状が多いです。

胃痛へのPPI、H2ブロッカーは切り札です。初診時に丁寧に腹診することで、患者さんに日常的な慢性ストレスが原因であることを医師の口から伝えます。

生活習慣を見直し、漢方で身体にやさしい治療ができるものと思います。

この2例はいずれも胸脇苦満があります。症状を聞いて肩こり、胃痛、イライラがあるので、大柴胡湯、柴胡加竜骨牡蛎湯を選択します。

PPI、H2ブロッカーでも胃痛は治ると思いますが、肩こり、イライラは治りません。

西洋医では抗不安剤を追加するかもしれません。マイナートランキライザーなどの西洋薬では強すぎるケースがあります。

営業職の方は車の運転に注意です。日中の眠気も大敵です。西洋薬は切り札かと思えます。

開業医のプライマリーケアには腹診に基づく漢方薬をお勧めします。西洋薬では2剤、3剤と患者さんの主訴の数に伴って薬の種類も増えてきます。

実演2と3は1剤で済むかと思えます。

診察室に入ってきた時点で診察はスタートします。患者さんの目、目力は？トロ〜ンとした目をしていないか？顔の表情、疲れが顔に出ているか？声は小さいか、ひ弱いか？症状を聞いてから腹診します。腹診しながら脈、舌も診ます。脈は腹診とリンクします。弱い脈は腹力も弱いです。

舌下静脈怒張があれば臍傍圧痛もあることが多いです。全体的に望聞切問して診断して方剤を決めていくのが漢方医学です。

完



# 肛門疾患診療ガイドラインを踏まえた乙字湯の可能性

大腸肛門病センター ときとうクリニック (埼玉県) 時任 敏基

## はじめに

日本大腸肛門病学会 (JSCP) は、日本初となる『肛門疾患 (痔核・痔瘻・裂肛) 診療ガイドライン2014年版』を発行した<sup>1)</sup>。このガイドラインは『痔核』、『痔瘻』、『裂肛』の3章からなり、章ごとに10のクリニカルクエストを提示し、ステートメントと解説の形で紹介している。クリニカルクエストでは、各疾患の病因や有病率、症状、検査法、分類、保存的治療、外科的治療などを紹介している。

当院では、このガイドラインに則り肛門疾患 (痔核、痔瘻、裂肛) の治療をおこなっている。今回は特に、当院での痔核の外科的治療について紹介し、排便管理に乙字湯を使用しているの、その臨床的な感触についても紹介する。

## 当院の外科的治療

当院での外科的治療は、結さつ切除 (LE)、硬化療法 (ALTA)、LE+ALTA、PPH (痔核手術法の一つ) を行っている。症状が軽度のもの (Goligher I 度) に対しては、外用薬 (局所麻酔薬、抗炎症ステロイド配合剤) と乙字湯 (排便管理) を処方している (表1、2)。乙字湯の内痔核に対する臨床成績は吉雄らが報告している<sup>2)</sup>。Goligher I 度だけではなくII度、III度の患者さんの保存的治療法にも処方している。Goligher II度はALTAメイン、III度とIV度はLEメインで、症例によりALTA併用。LEは再発のリスクが少なく根治性が高いので最も多く使用している。LEとALTAの併用では、基本的に最も重篤な切除箇所は原則1ヵ所、最大2ヵ所までにとどめ (LE)、他の痔核はALTAで治療することが多い。乙字湯とLE、ALTA併用の文献もあるので参考にしている<sup>3)</sup>。

患者さんはネット情報をよく読んでおり、手術に関してもよく勉強しているので、十分な説明とインフォームドコンセントをしっかりと行っている。患者さんには入院期間、再発、合併症、疼痛の程度などから術式を提案している。ALTAは日帰り手術というマスコミからの情報で、患者さんからの希望は多い。確かにALTAは日帰り治療が可能であり、痛みの程度もLEに比べたら軽度で、低侵襲な術式

ではあるが、根治のためにはLEが優れている。そのためALTAの適応は厳密に行っている。

ALTAもLEも原則 仙骨硬膜外麻酔下で行っている。ALTAはガイドラインに従い四段階注射法で行っている。

LEは開放術式 (根部近くの縁取りをすることで引き上げる。歯状線は閉鎖しない) で行っている。内痔核の病巣は静脈血管の奇形 (静脈瘤) であるので、メツェンバーム剪刀でそぎ落とすように切除している。歯状線 (皮膚と粘膜の境界線) は、なるべく温存するようにしている。静脈瘤の十分な郭清と肛門上皮の温存がLE術後のQOLにつながる。痔核に向けて適度な範囲を皮膚切開してから、剥離を行う。ドレナージ創を確保し、合併症を起こさないようにしている。静脈瘤を内括約筋から剥離すると袋状になる。この手技を内痔静脈叢の上縁まで進め、静脈瘤の十分な郭清と肛門上皮の温存がLEの真骨頂である。

病巣を除去した後の処置も患者さんのQOLのために重要である。術後の肛門の全体のバランスなどを確認してから、根部に吸収糸で刺入結さつする。この結さつの口側で上直腸動脈をもう一度結さつを行ってから、病巣 (静脈瘤) を付けた皮弁を切除する。

なお、当院の手術は、時任、岩瀬、松田、女医の井廻、近藤、鈴木の計6名で行っている。

表1 Goligher分類: 内痔核の脱出度に関する臨床病期分類

Grade I	排便時に肛門管内で痔核は膨隆するが、脱出はしない
II	排便時に肛門外に脱出するが、排便が終わると自然に還納する
III	排便時に脱出し、手動的な還納が必要である
IV	常に肛門外に脱出し、還納が不可能である

文献1より引用

表2 ALTA (硫酸アルミニウム・タンニン酸) 硬化療法

四段階注射法 (一つの痔核に対して4ヵ所に分割してALTAを注射) で痔核内にALTAを投与する。痔核を固めて小さくして脱出・出血を改善する。  
硫酸アルミニウムカリウムで痔核に炎症・線維化が起こり、痔核が退縮する。  
タンニン酸で硫酸アルミニウムカリウムの過剰な炎症を抑制する。

ALTA: Aluminum potassium sulfate hydrate・Tannic Acid

## 乙字湯

乙字湯は江戸時代の原南陽が考案した処方である。名前の通り、甲乙丙から由来し、甲字湯、丙字湯もあったが、昭和、平成に生き残ったのが乙字湯のみである。水戸黄門の印籠の中に乙字湯が入っていて、乗馬での肛門鬱血やお尻の冷えなど痔のリスクが江戸時代からあったものと推察する。

乙字湯の使用方法は、開業する前に勤務していた東葛辻仲病院(辻仲康伸院長)で学んだ。

排便管理が主な使用目的であるが、カマ(酸化マグネシウム)のような単純な下剤ではなく、痔の治療に配慮した生薬から構成されている。即ち、柴胡、黄芩、甘草の消炎作用、当帰の循環改善作用、大黄の抗菌、瀉下作用、升麻の弛緩した平滑筋を引き上げる作用が総合して痔の術後の排便管理に有用と考える(表3)。

当院では様々なケースに乙字湯を処方しており、手術するほどではない軽症の患者さん(Goligher I度)から中等症～重症(Goligher II～III)まで使用している。手術適応ではあるが薬物療法を希望する患者さんや、術直後、また退院後の排便管理のために乙字湯の処方を希望する患者さんも多い。当院が最も重視している乙字湯の使い方は、術直後の疼痛軽減である。

次に症例を提示するが、患者さんの具体的な日誌を入手したので、本人の了解を得て、ここに引用する。

### 内痔核・裂肛の入院患者さんの実態 (患者さんの入院日誌から引用)

#### 痔の手術と乙字湯の体験記(6泊7日)

57歳、男性、HKさん

30歳代の時から痔があり、年毎に悪化してきました。痔核が少しずつ大きくなります。特にお酒を飲むと痛いし、出血もひどくなります。手術が怖かったので近医で外用剤を処方していただきましたが、根治には程遠い状態でした。大便秘が細くなってきたのでがんを疑い、検査目的でときとうクリニックを受診しました。この時、痔の手術も決断しました。大腸ファイバーを実施したらポリープが見

表3 乙字湯の生薬構成と薬理作用

柴胡	: 抗炎症
黄芩	: 抗炎症
大黄	: 抗炎症、瀉下
甘草	: 抗炎症
当帰	: 循環改善
升麻	: 弛緩した平滑筋や肛門支持組織の緊張を高める。

つかりました。痔の手術のついでに切除することになりました。よくあるパターンだそうです。

#### 1. 入院：5月10日、14：00受付

- ① 受付。214号室に落ち着きました。
- ② 時任Dr.から手術の術式などの説明を受け、手術同意書にサインする。電子カルテが導入されており画面上にサインしてきました。プリントアウトしてもらいました。
- ③ 肛門手術入院計画表(表4：次頁参照)を入手した。縦軸に検査・治療・食事・トイレ・看護などの項目、横軸には入院日から退院までの日付けが記入され、どのような治療やケアが行われるか経過が一目でわかるようになっていました。治療や術後の経過がわかりやすいので安心できました。
- ④ Tシャツ・短パンに着替えました。入院患者は、パジャマ派、Tシャツ派に2分しています。年齢層が高いヒトはパジャマ派、若いヒトがTシャツ派の傾向がありました。
- ⑤ バスタオルをベッドに敷く。術後直ぐ飲めるようにペットボトル&ストローをベッドの身近に用意。飴とガムも用意。
- ⑥ この日は長女から借りた本を読書していました。

#### 【手術スケジュール】

- ① AMに大腸ポリープ切除術
- ② PMに内痔核切除術  
便秘薬を飲む。夕食はおかゆ、ふの卵とじ。

#### 2. 手術当日：5月11日

AM：ポリープ切除(術者は時任Dr.)

- ① 朝6：00からニフレック®2Lを2時間かけて飲む。ガスモチン®も2T飲みます(吐き気止)。
- ② 排便が3～4回目に透明になる。看護師が確認。
- ③ おしりに穴の開いたパンツを持って、1Fに下りて着替え、順番を待つ。
- ④ 9：00に静脈点滴、大腸ファイバー開始、画像を見ながら手術できます。  
全く痛くなく、苦痛もありません。CO<sub>2</sub>を送って膨らませながらスコープしていきます。  
ポリープ2個発見、直ちに切除(内視鏡的ポリペクトミー)。
- ⑤ 術後、手術室横の休憩室でベッドのまま休憩。その後、ベッドのまま2Fの214号室へ戻ります。
- ⑥ 通常、検査だけだとそのまま帰れますが、切除すると出血のリスクがあるので入院です。同室で帰りがついている患者さんがいましたが、看護師とDr.から説明を受けてあきらめ入院していました。

表4 肛門手術入院計画表

経過		前日	手術当日(術前)	手術当日(術後)	手術後1日目	2日目 ~ 退院まで
検査・治療	大腸検査 	大腸検査でポリープがあった場合はその場で切除する場合があります。 翌日から便と尿の回数と、食事の量を聞きます。	毎朝10時に検温となります。 	1. うつぶせで手術を行います。 2. お尻だけの麻酔をします。(麻酔が効くまで10~15分) 3. 必要に応じて肛門の周りの毛を剃ります。	* 検温は1日1~2回行います。(朝10時~) * 医師による回診があります。→午後1時頃~ 日曜・祭日のみ朝9:00頃	
説明・指導	医師より、手術や麻酔について説明します。 	大腸検査、ポリープ切除の説明は退院時写真をお見せしながら行います。	*化粧、マニキュアはせず、髪の毛の長い人はゴムで束ねて下さい。 *手術に行く前に、入歯、金属類(指輪・ネックレス・ピアス等)、コンタクトをはずして下さい。	*手術中、下腹部の不快感を感じる場合がありますが心配はありません。 *麻酔の影響で尿が出にくくなる場合があります。	ガーゼ交換の方法はピンクの説明用紙を参考にし、こまめに替えて下さい。 *不明な点は看護師へお尋ね下さい。 	*痛みや、出血は徐々に良くなります。急にたくさん出血があった時は、速やかに看護師にお知らせ下さい。 
薬・痛み止め	持参薬のある方は一度お見せ下さい。 飲み方の説明を致します。		*点滴をします。(朝11時頃) 	*500ml点滴2~3本 *100ml点滴1本(抗生物質) *痛みがある時は、痛み止めを使います。 	朝9:30~点滴を行います。 *500ml点滴2本 *100ml点滴2本(抗生物質) *食事開始と共に手術後の飲み薬として、緩下剤・炎症止・痛み止めが始まります。	*抗生物質が飲み薬に変わります。 朝~ 
安静	自由	ベッド上安静です。 	手術10分前に、移動用ベッドに移っていただき手術室に移動します。	ベッド上安静です。 術後は静かに横になってください。	朝の診察後、歩行できます。(朝8:30) 自由	
食事	夕食は消化のよい食事ができます。夜9時以降は水分だけです。 低残渣食 	禁食 ポリープ切除3時間後から水分がとれます。 	①朝の8時まで水分がとれます ②手術後に飲むお茶やスポーツドリンク、ストローを手の届く所に用意しておいて下さい。	禁食 手術3時間後から水分がとれます。 	夕方から食事が出ます。 	*食事はきちんととりましょう！ 傷の治りに時間がかかってしまいます。
トイレ		ポリープ切除後はトイレにだけ歩けます。 尿器を用意します。	手術前にトイレを済ませて下さい。 	手術の後はトイレに行けません。 尿器を用意します。 	ウォシュレットでいつもお尻を清潔にしておいて下さい。 	便通の様子を看護師がお聞きします。 お通いは怖がらずにしましょう！！ 便は硬くなく、柔らかすぎないものが望ましいです。
お風呂			朝、身体を拭く蒸しタオルをお渡しします。 		手術後2日目からお風呂に入浴できます。 	*傷のところは石けんをつけて洗わないで下さい。 *体が温まると、血のめぐりが良くなり、痛みが和らぎます。
その他		*夜間、安全のために0時、3時に巡視いたします。		必要に応じて、ガーゼに出血がないか見せていただきます。	*退院当日は、診察後、お会計となります。会計時、保証金預り証が必要となります。 又、日曜・祝日に退院される方のお会計は退院して初めての診察のときにお支払となります。 診断書・証明書が必要な方は早めの提出をお願い致します。(医事課受付)	

◇入院中は許可なく、病院外へ出ないで下さい。  
外出する場合は看護師へ相談して下さい。

☆面会時間 平日14:00~20:00  
土・日・祝10:00~20:00

★院内禁煙★  
喫煙時間は喫煙ルームにて7:00~20:00

ときとうクリニック HPより

PM：痔の手術、内痔核2個、裂肛1個(術者は時任Dr.)

肛門手術入院計画表の説明を受ける。項目(検査・治療、説明・指導、薬・痛み止め、安静、食事、トイレ、お風呂)毎のタイムスケジュールが明らかになっているので、患者が入院の実態を予測できる。

- 15:00、手術用のベッドが2Fに届く。術後の排尿がづらいと聞いていたのでこの時排尿。
- ベッドのまま手術室に入る。看護師が2名(若いのとベテラン)前と後につきます。耳にイヤホン(リラクスの目的、有線だそうです)。点滴開始。
- 仙骨麻酔後、10分待ち、クリップで皮膚を掴み麻酔の程度を調べます。
- いよいよ手術開始です。うつぶせ状態でベッドの下部が下がります。肛門を拡大する器具が肛門に入ります。
- 麻酔が十分に効いてないのを確認して、局所に麻酔を8本くらい打ちます。
- 1カ所目の切除は全く痛くなかった。2カ所目の切除は痛い(感覚があります。痔核をメスで削ぎ落としているような感じです)。局所麻酔を3回追加。
- 術中、時任Dr.は“会社の皆には休む理由を言ったの?...”先生は患者の気をそらすのがうまい。話しているうちに3カ所目を切除、手術は終わりました(20分くらい)。

- 肛門にガス抜きのパイプを入れて終了です。このパイプは明日の朝8:30の回診時に時任Dr.が除きます。
- ベッドで安静にしないで動くと、このパイプが中に入り込んでしまい痛くなります。腰椎麻酔だと、立ち上がると酷い頭痛がすることもあるそうです(看護師コメント)。術後、切り取ったお肉も見せてくれます。3切片ありました。
- 術後、直ちに214号室へ。看護師4名で入院ベッドに移します。4名でシートごとスライドさせ、患者を横に向かせてシートを外します。
- 麻酔が効いているのか痛みは気になりません。
- 点滴は4本(抗生剤、栄養剤)。5時間くらいかかりました。
- 手術日の3食と翌日の朝・昼抜きですが、お腹は空きません。飲み物は19時からOKです。飲み物はストローで。麻酔の影響で立ち上がることができません。おしっこも出ません。
- 夜は眠ったり起きたりの繰り返しです。体温がやや上昇しますが、手術の影響だそうです。痛くて眠れない患者さんもいます。4名部屋ですが4名中1名が痛くて眠れなかったようです。
- おしっこができません。ベッドに立ち上がってやっと深夜3:00、尿瓶に排尿できました。たくさん出ました。パイプからガスがでます(このためのパイプだったんですね)。

### 3. 5月12日(手術後1日目)

- ① 8:30、時任Dr.回診、パイプを抜き消毒。歩くことを許可。しかし、麻酔の影響がまだ残っています。1日で3回しか排尿できませんでした(深夜3:00のを含めて)。
- ② 痛みは3週間、浸出液は1ヵ月半~2ヵ月かかるそうです。
- ③ AM11:00から20分間お風呂に入れました。入浴も治療の一環だそうです。温まると痛みが軽減します。20分間は短いですが気持ちいいです。全くしみませんでした。
- ④ 浸出液は長方形のガーゼ(脱脂綿が薄く入っています)を2枚重ねて、おしりにあてます。看護師が来てくれて親切に教えてくれました。
- ⑤ よく、おならが出ます。“歯状線の機能が生きているんだな”とうれしく感じました。
- ⑥ 夕食は普通に食べられます。食後、ペオン®錠 80mg(鎮痛)、ダーゼン®錠\* 100mg(消炎)、乙字湯KB-3(排便管理)を飲みます。前2者は1日3回。KB-3は1日2回。
- ⑦ 痔の術後患者にとって排便が苦痛です。少ししか出ないのに冷や汗がでるくらい痛いです。このような痛みが少しでも軽くなるならと患者の乙字湯の評判はいいです。Dr.の処方目標は、排便時の痛みの軽減です。痔術後患者の全例に乙字湯が処方されています。
- ⑧ 薬袋の中には乙字湯の効能と処方目標、副作用項目(咳、発熱、むくみ、脱力感など)のメモが入っていました。
- ⑨ 23:30、ガーゼ交換時に液状の便が出てしまいました。パンツ、短パンを汚してしまいました。遅いので洗濯できません。翌日、洗濯しましたが汚れが残りました。短パンは、退院後、妻に捨てられました。
- ⑩ 消灯

### 4. 5月13日(手術後2日目)

- ① 入院時は満室(大部屋4名×4プラス個室2)でした。男女半々でした。
- ② 土曜日、日曜日に退院する人が多く、この日の夕食は男3名だけでした。この3名は同じ日に手術をしました。土曜日、日曜日入院してくる人も多いです。患者さんに、ときとうクリニックを選んだ理由を聞いてみると、くちこみとネットの半々でした。ほとんど埼玉県内の患者さんでした。食事は赤字覚悟でサービスしているそうです(時任Dr.)。身体は元気でお尻だけ痛いというのが特徴なので“食事は美味しく”というのがコンセプトだそうです(栄養士6名)。
- ③ 点滴は抗生物質のみ。AM&PM2回、各30分。楽になりました。
- ④ 夕食後、排便がありました。我慢できる痛みでした(安心)。排尿は多くなり1日10回くらい。

- ⑤ 浸出液は、じゃばじゃば出ます。
- ⑥ 大腸が良く動くのか?ガスがよくでます。
- ⑦ 消灯

### 5. 5月14日(手術後3日目)

- ① 排便が3回ありました。朝の排便が痛い(冷や汗がでます)。夕食直後と1時間後に排便しました。この2回は、我慢できる範囲の痛みでした。排便できるのも乙字湯の効果か?
- ② お風呂が気持ちいい。食事も美味しい。空調も快適。調子がいいので散歩を15分しました。
- ③ 点滴がAM&PM2回、各30分あります。今日で点滴も終わりです。
- ④ 痛みの質が変わってきました。鈍痛からヒリヒリ感へと変わりました。看護師に相談したらよく観察して、異常なし(かぶれていない)でした。
- ⑤ 消灯

### 6. 5月15日(手術後4日目)

- ① 点滴から経口剤(フロモックス®錠 100mg)に変わりました。1日3回食後。ペオン®とダーゼン®\*\*はそのまま継続です。
- ② 朝食後の排便時疼痛が厳しかった。痛くて冷や汗。看護師にタオルを“チン”してもらい温めようとしたのですが熱すぎた。適温にしてから患部に当てましたが1分くらいで冷めてしまいました。
- ③ 今後の課題:ホカロンを患部に当てること(ひらめきました)。
- ④ 毎食後、排便がありました。後の2回は我慢できる範囲の痛みでした。
- ⑤ 17時から岩瀬Dr.からの退院後の説明がありました。入院中の痛みは軽くても退院後の排便時疼痛は酷くなるのが一般的だそうです。
- ⑥ 長時間の立ちっぱなし、座りっぱなし、しっかり排便できないなどが理由だそうです。
- ⑦ 出血が一番こわいと聞きました。出血した時の処置など指導を受けました。
- ⑧ 退院準備
- ⑨ 痛みが思ったほどでない。手術当日も想定を下回る痛みでした。ガスもよく出るので歯状線が上手く温存できている
- ⑩ この日手術した同室の患者さんは痛そうでした。個人差はどこから来るのだろう。太めのヒトの痛みは軽く、中肉~痩せの筋肉質の患者は痛いとお察してきました(n=8)。
- ⑪ 21時消灯

## 7. 5月16日(退院日)

- ① 朝6:00起床、退院準備
- ② 退院処方:ペオン®から強力ポステリザン®に変更です。後は同じです。
- ③ 朝食後8:20の排便が激痛です。ベッドに海老のように横になります。9時までに1Fに降りて下さいということだったのでギリギリまで横になっていました。
- ④ 退院時診察です。おしりを消毒、順調に回復しているそうです。ほとんどの患者さんが退院してから痛みが酷くなるとの注意がありました。
- ⑤ お世話になった看護師の皆さん、栄養士、清掃、事務の皆さんに退院のご挨拶をしてきました。
- ⑥ 会計。

## 8. 5月17日(退院翌日)

- ① 今日、朝食後の排便が激痛です。直ちに横になりホカロンをパンツの上に貼り付けてもらいました。ホカロンは気持ちいいです。お風呂に匹敵します。

### LE(結さつ切除術)のお勧め

上記、患者さんは、術後、順調に回復した。

ご家族からは、存在感のあるおならが出なくなったと言われたそうである。お正月も楽しいお酒が飲めるようになって人生が明るくなったとのこと。当院の典型的なLEと思い紹介させていただいた。

### 乙字湯のメーカー間での違い(表5)

あまり知られていないが、乙字湯はメーカー間で生薬の量と適応の違いがある。同名異方と言われ、具体的には表で示したように大黄の量を1g配合しているメーカーと0.5g配合しているメーカーがある。両者とも内痔核の適応があるが、1g配合の製剤には、クラシエ薬品のように便秘の適応があるものがある。従って、東葛辻仲病院の時代からクラシエ乙字湯を愛用している。また、分2製剤もあるので、働くビジネスマンやビジネスウーマンからは昼に飲み忘れることのない分2製剤の評判が良い。

### まとめ

今回は、肛門疾患診療ガイドラインを踏まえた乙字湯の可能性について紹介した。

このガイドラインができたことで痔の手術も標準化が進むと考えられる。大腸肛門外科医だけでなく外科医であれば、術式に慣れれば痔の手術は普遍的な手術になるかもしれない。医療費削減の視点からはALTAは歓迎されていると思われる。しかし、当院ではガイドラインに則りながら、再発、合併症のリスクを鑑み、患者さんの最も適した術式で提案していきたいと考える。その際、排便管理には痔の適応もある乙字湯の存在は心強い。

表5 乙字湯のメーカー間の違い

乙字湯は、製薬会社によって生薬の配合比率が異なり、大黄の含有量が1gのものと0.5gのものがある。1gの製剤は「便秘」の適応を有しており術後の排便管理に特に適している。

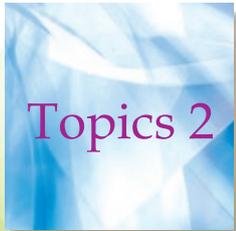
メーカー	効能・効果	構成生薬及び分量(g)						1日服用量
		トウキ	サイコ	オウゴン	カンゾウ	ショウマ	ダイオウ	
A	大便秘結傾向のあるものの次の諸症: 痔核(いぼ痔)、きれ痔、便秘	6	5	3	2	1.5	1	6
B	病状がそれほど激しくなく、体力が中位で衰弱していないものの次の諸症: きれ痔、イボ痔	6	5	3	2	1	0.5	7.5
C	痔核、脱肛、肛門出血、痔疾の疼痛	6	5	3	2	1.5	1	9
D	大便秘結傾向のあるものの次の諸症: 痔核(いぼ痔)、きれ痔、便秘	6	5	3	2	1.5	1	7.5

日本漢方生薬製剤協会発行、「医療用漢方製剤2012-148処方の添付文書情報」より抜粋

※ダーゼンは現在、販売されていません。

#### 【参考文献】

- 1) 日本大腸肛門病学会、編、肛門疾患(痔核・痔瘻・裂肛)診療ガイドライン2014年版 南江堂 2014
- 2) 吉雄敬文 ほか: 内痔核に対する乙字湯の臨床効果 新薬と臨床, 40(9), 2087-2096, 1991
- 3) 加藤典博 ほか: ALTA(硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸)硬化療法と痔核結紮切除術の併用療法における乙字湯の効果 医学と薬学, 60(5), 747-753, 2008



# 認知症周辺症状に対する 抑肝散加陳皮半夏の有効性解明に向けて —白朮の抗幻覚作用について—

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村山 千明、範本 文哲

## はじめに

認知症では記憶障害や失語、失行などの中核症状に加え、幻覚、妄想、徘徊、うつ、不安、攻撃といった周辺症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD) を呈することが少なくない。特に、老年期認知症の約30~40%で何らかの幻覚や妄想が認められる。アルツハイマー型認知症では、初期には3.3~9.1%で幻覚症状が認められ、中期以降になると幻覚の頻度が増加するとされている<sup>1, 2)</sup>。また、レビー小体型認知症はもともとBPSDが起りやすい認知症であり、約80%の患者において幻覚症状が認められるため<sup>3, 4)</sup>、早期治療が重要である。また、BPSDは家族や介護者にとっても大きな負担となり、介護負担の軽減を図るためにもBPSDの対策が必要とされる。従来、BPSDの治療には非定型抗精神病薬が使用されてきたが、効果の不確実性や副作用などの理由で、2005年のアメリカ食品医薬品局 (FDA) の警告以降は慎重投与がなされている。

一方、漢方処方の抑肝散およびその加減処方 (抑肝散加陳皮半夏・抑肝散芍薬黄連) は神経過敏、焦燥、不眠などといった精神症状の治療に用いられてきた。近年、抑肝散と抑肝散加陳皮半夏は認知症におけるBPSDの治療にも使用されており、良好な治療効果を示すため大いに注目を集めている<sup>5-8)</sup>。特に抑肝散加陳皮半夏は抑肝散に陳皮・半夏といった悪心・嘔吐・胃内停水などの消化器症状改善作用を有する生薬を加えることにより、高齢者や消化器症状のある患者には使用しやすい処方とされている<sup>9)</sup>。当研究グループは、これらの臨床報告を踏まえてBPSDに対する抑肝散または抑肝散加陳皮半夏の有効性の解明に向けて不安や幻覚などの基礎薬理研究を始めた。まず、両処方の生薬構成の違いに着目し、白朮、陳皮および半夏について不安や幻覚の実験動物モデルを用いてその薬理作用を検討している。

これまでにストレスが誘発する実験動物の不安様症状に対

する陳皮やその主成分であるヘスペリジンの抑制作用を報告してきた<sup>9)</sup>。また、正常若齢マウスまたは老化促進マウス (SAMP6) に幻覚剤の一種である2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) を投与することによって惹起された特異的な首振り運動 (head-twitching response : 幻覚様症状) に対する、抑肝散加陳皮半夏および白朮の抗幻覚作用を日本薬学会第134年会上に発表した<sup>10)</sup>。本稿では、これらの報告に加えて国際専門雑誌『Molecules』に掲載された白朮およびその主成分の一つであるアトラクチレノリドⅢ (atractylenolide Ⅲ) の抗幻覚作用の検討成果<sup>11)</sup>ならびに最近得られた実験結果の一部を簡単に紹介する。

## 実験方法

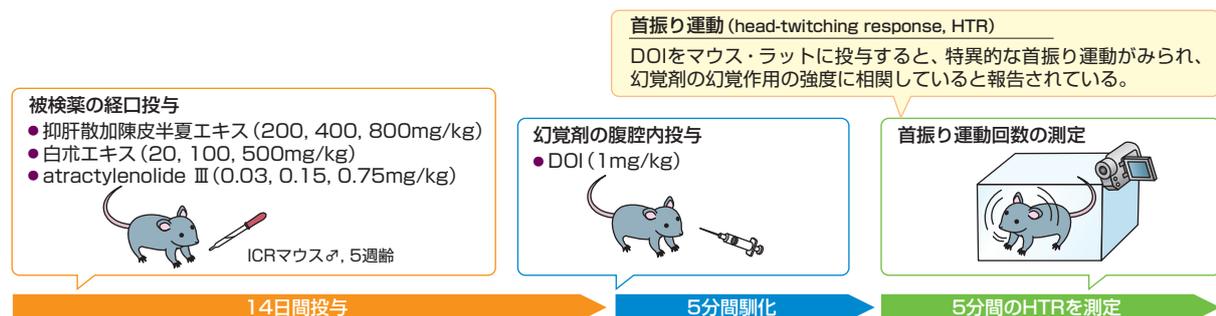
DOI誘発幻覚様症状モデルの作製には、5週齢のICR系雄性マウスまたはSAMP6マウスに生理食塩水に懸濁したDOI 1mg/kgを腹腔内投与後直ちにマウスを観察用プラスチック製ケージ (17.2×24.0×12.9cm) に入れ、5分間馴化した後、5分間の首振り運動回数を幻覚の指標として目視ならびに映像解析にて計測した (図1)。

被検薬の反復投与法は図1に示すように抑肝散加陳皮半夏エキス (200, 400, 800mg/kg) または白朮エキス (20, 100 および500mg/kg)、対照群として0.5% CMC-Na溶液を14日間経口投与した。なお、atractylenolide Ⅲは白朮エキス中の含量に基づいて用量0.03, 0.15および0.75mg/kgを用いた。当該化合物はコーン油に溶解し、その際に対照群にはコーン油のみを14日間経口投与した。

## 結果および考察

予備検討ではマウスにDOIを投与することにより、特異な

図1 DOI誘発幻覚症状モデル作製および反復投与法



首振り運動が誘発された。さらに陽性対照のケタンセリン (ketanserin、セロトニン受容体拮抗薬) は有意にマウス首振り運動回数を減少させたことから、このモデルにおいて抗幻覚作用の評価が可能であることを確認できた (data not shown)。そこで、当該モデルを用いて反復投与による抑肝散加陳皮半夏エキスの薬理作用を検討したところ、いずれの用量 (200、400、800mg/kg) においてもマウス首振り運動が有意に抑制された (図2)。さらに、首振り運動の抑制作用は老化促進マウスSAMP6モデルにおいても確認されたことから、抑肝散加陳皮半夏エキスは抗幻覚作用を有することが示唆された。

続いて、DOI誘発正常若齢マウスの幻覚モデルにおける白朮、陳皮、半夏の抗幻覚作用を調べたところ、白朮のみが用量依存的にマウス首振り運動回数を抑制した (図3)。また、その主成分の一つであるatractylenolide IIIもマウス首振り運動回数を、特に0.15と0.75mg/kgの用量において有意に減少させた。このことから、白朮の抗幻覚作用はatractylenolide IIIに由来するものと考えられる。

白朮には豊富な精油成分が含まれていることが知られており、その精油成分は主にセキステルペンのアトラクチロン (atractylone) であるが、非常に不安定なため、空気に曝露されると速やかにatractylenolide I, II, IIIに酸化され、主にatractylenolide IIIに変化する。さらにその後の検討において、atractylenolide IIIのみならず、これらの化合物も抗幻覚作用を示したことから、構造式上の違いが薬理作用の強さに影響を及ぼすことが明らかとなった。現在これらの結果を続報として投稿準備中である。

興味深いことに、atractylenolide IIIの化学構造をセロトニンの構造と重ねて比較したところ、atractylenolide III構

造中のB-C環 (butenolide) はセロトニンのような平面構造ではないものの、類似した構造であることが分かった (図4)。

幻覚の発症機序の詳細は明らかになっていないが、ドーパミン系やセロトニン系神経の興奮が関わっていると考えられている。したがって、この構造上の類似性からatractylenolide IIIはセロトニンの作用の拮抗、即ちアンタゴニスト様の活性を有することが示唆された。さらに、構造上の類似性からセロトニンと同様の薬理作用を有することも推察できる。

セロトニン受容体には5種類のサブタイプがあり、そのうち、脳内では神経抑制作用を有するセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体と神経興奮作用の働きを示す5-HT<sub>2A</sub>の2種類の受容体の働きによってセロトニン神経系のバランスが保たれている。よって、atractylenolide IIIはこれらの受容体に部分的に作用し、結果として神経興奮を抑制したと推察される。言い換えれば、白朮の化学成分は“セロトニンシステムスタビライザー (serotonin system stabilizer)”のような作用を有するかもしれない (図5)。現在、これらを検証するため、セロトニン受容体結合性や脳中セロトニン受容体発現への影響などの研究を進めている。

## まとめ

今回、セロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体作動薬であるDOIにより誘発した幻覚症状に対して、白朮およびその主要成分であるatractylenolide IIIの抑制作用が認められたことから、抑肝散加陳皮半夏の抗幻覚作用に寄与していることが示唆された。一方、陳皮および半夏は抗幻覚作用を示さなかった。また、白朮の活性成分であるatractylenolide IIIはセロトニンの構

図2 抑肝散加陳皮半夏の抗幻覚作用

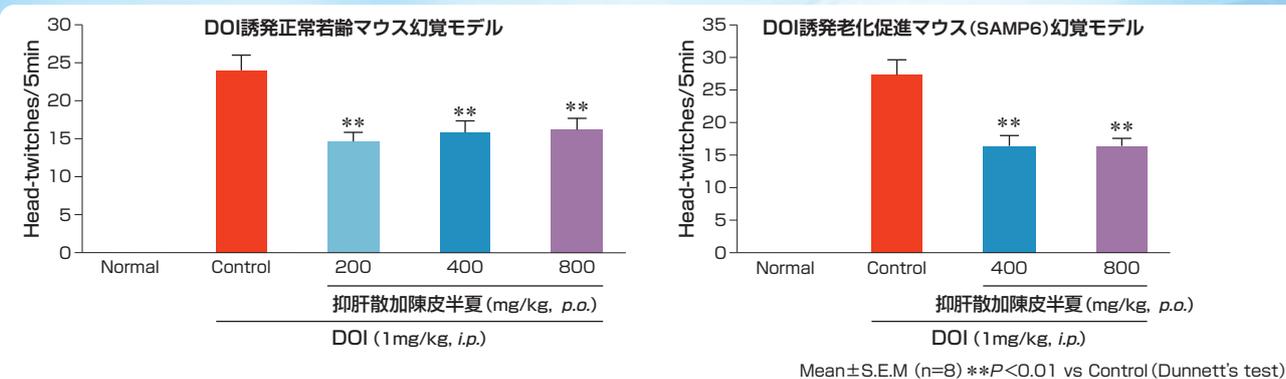
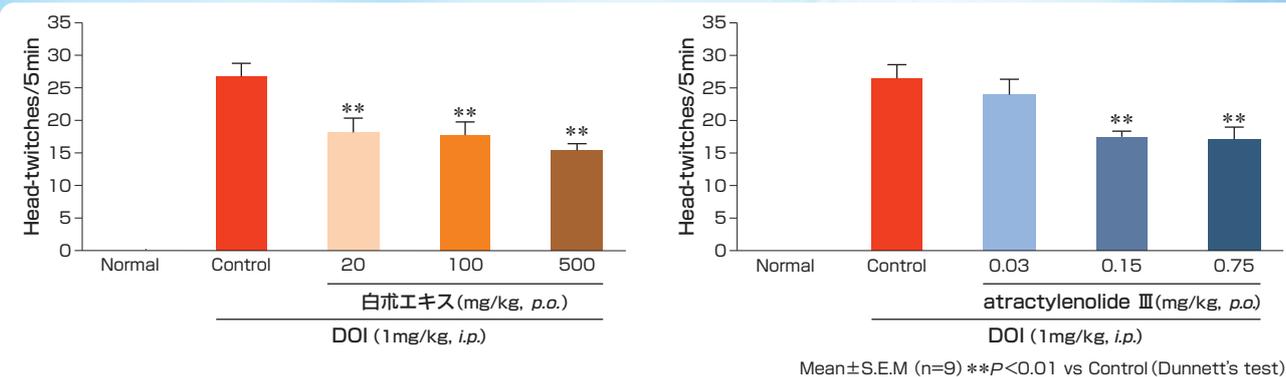


図3 DOI誘発正常若齢マウス首振り運動回数に対する白朮エキスおよびatractylenolide IIIの抑制作用



造上の類似性から、部分的にセロトニン拮抗または作動作用を有するのではないかと推察された。

冒頭に述べたように、我々はストレスが誘発する実験動物の不安様症状に対する陳皮やその主成分であるヘスペリジンの薬理作用を検討した結果、陳皮とその主成分のヘスペリジンは陽性対照のフルオキサセチン(選択的セロトニン再取り組み阻害薬、SSRI)と類似の薬理作用を示したこと<sup>9)</sup>、抑肝散加陳皮半夏のBPSD改善作用は単一生薬の薬理作用によるものではなく、白朮や陳皮などの多数の生薬によるものと考えられる。最近、抑肝散加陳皮半夏の構成生薬の一つである釣藤鈎が5-HT<sub>1A</sub>受容体に対してパーシャルアゴニスト作用を

有すると報告されているため<sup>12)</sup>、現在、DOI誘発マウス幻覚様症状モデルにおける釣藤鈎の薬理作用を検討中である。

脳内にはセロトニン、アセチルコリン、ドーパミン、グルタミン酸などの神経伝達物質があり、正常な神経活動を維持するには脳細胞内外におけるこれらの神経伝達物質の濃度が一定程度にバランスよく保たれることが必要である。しかし、認知症の発症に伴って脳内の神経伝達物質にも変化や異常が生じ、多彩な周辺症状の発生はこれらの神経伝達物質の不均衡が大きく関与している。言うまでもなく、単一作用点の従来の抗精神病薬はBPSDに奏効し難いことが予想できる。言い換えれば、“orchestrated”(巧みに組み合わせられる)漢方処方では複数の作用点に働き、生体の複雑な症状を改善していると考えられる。もちろん、すべての構成生薬の活性成分や薬理作用の解明は極めて困難であるが、漢方処方の薬効機序を理解するにはこのような基礎研究が不可欠である。

図4 セロトニン (serotonin) との構造的類似性による atractylenolide III 抗幻覚様作用機序の推定

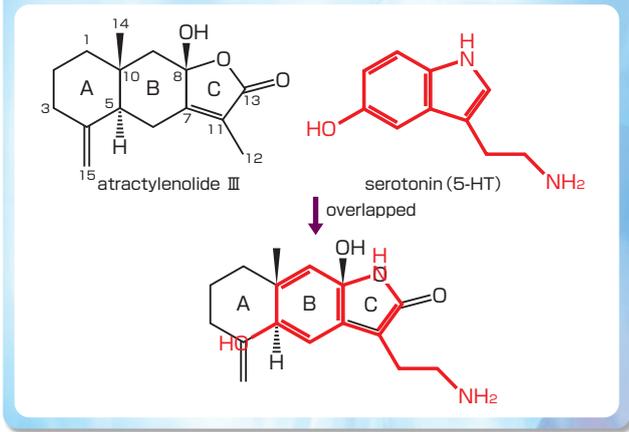
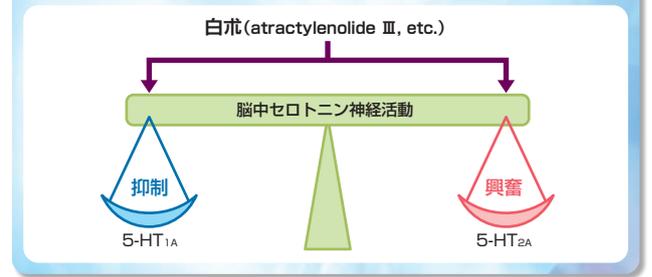


図5 セロトニン受容体との結合によるセロトニン神経活動バランス維持への寄与(推定)



【参考文献】

- 1) Stavitsky, K., et al.: The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. Arch. Neurol., 63: 1450-1456, 2006
- 2) Engelborghs, S., et al.: Neuropsychiatric symptoms of dementia: cross-sectional analysis from a prospective, longitudinal Belgian study. Int. J. Geriatr. Psychiatry, 20: 1028-1037, 2005
- 3) 長濱康弘: レビー小体型認知症のBPSD, 老年精神医学雑誌, 21 (8): 858-866, 2010.
- 4) Nagahama Y., et al.: Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. Am. J. Geriatr. Psychiatry, 15: 961-967, 2007
- 5) Iwasaki K., et al.: Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. Psychogeriatrics, 12: 235-241, 2012
- 6) 馬込 敦: 認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果 - 東洋医学的観点も加えて -, 精神科, 18 (1): 108-114, 2011
- 7) 宮澤仁朗: アルツハイマー型認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床的検討, 精神科, 14 (6): 535-542, 2011
- 8) 小坂憲司: レビー小体型認知症に対する抑肝散・抑肝散加陳皮半夏の効果, Modern Physician, 30 (9): 1158-1160, 2010
- 9) 伊東 彩 範本文哲: 生薬陳皮の薬理作用 - 抗不安作用に関して -, phil漢方, 46: 26-28, 2014
- 10) 村山千明 ほか: DOI誘発幻覚様症状モデルにおける抑肝散加陳皮半夏の抗幻覚作用について, 日本薬学会第134年会, P169, 28pmM-211, 2014
- 11) Murayama C., et al.: Pharmacological effects of "Jutsu" (Atractylodis rhizome and Atractylodis lanceae rhizome) on 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)-2-aminopropane (DOI)-induced head twitch response in mice (I), Molecules, 19: 14979-14986, 2014
- 12) 今村幸子 ほか: 抑肝散アルカロイド成分・ガイソジジメチルエーテルの血液および脳内検出と血脳関門透過性, Dementia Japan, 24 (3): 200, 2010

# Books

寺澤 捷年 著

## 『漢方開眼 わが師・藤平健先生』

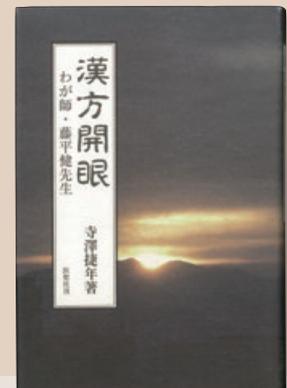
寺澤捷年先生の新著が出版されました。寺澤先生の漢方の師である藤平健先生が漢方に開眼するまでの道程を取り上げた内容となっています。

恩師・藤平健先生の自叙伝と寺澤先生ご自身の記憶を中心に、史実を追いながら新たに湧き上がってきた疑問について調査を試み、謎を解明して行くという手法で物語が展開されているのが特徴です。「感想」、「疑問」、「調査結果」等の見出しをつけられているので、まるで論文を読むような印象で、一般の小説に無い新鮮さを感じさせる文体になっています。わが国において漢方が絶滅を免れて復活に

至る背景には世界情勢の変化があったこと、そんな時勢に藤平先生が漢方の道に入ったきっかけは数冊の漢方雑誌を読んだことなど事などが述べられており、意外性や偶然性が重なって歴史が生まれることが分かります。

その後、藤平先生は千葉古方派の中心的人物となって行きますが、その途上に次々と重要な人物が登場します。それらの人々の事績も章を立てて説明されていて、読者は多角的な視点から時代を把握することができるようになっていきます。中でも、千葉古方派を指導された奥田謙蔵先生の章では、奥田先生が吉益東洞につながる家系であったことが紹介されていますが、時代を超えた日本漢方の不思議な縁とともに千葉古方派の力強さを感じます。

現在、本書はFAXで下記へご注文ください。  
**FAX : 03-3265-5995 東亜医学協会**



著 名 : 漢方開眼  
 わが師・藤平健先生  
 出版社 : (株) 医聖社  
 定 価 : 1,200円+税  
 体 裁 : B5版165頁  
 刊行日 : 2014年11月7日

# 総合病院における漢方外来の役割

洛和会音羽病院 心臓内科 (ICU/CCU室長兼務) 副部長/漢方外来 山崎 武俊 先生



1992年 福井医科大学医学部 卒業 (現、福井大学 医学部)  
同 年 同学 第一内科 入局 (循環器専攻)  
2004年 洛和会音羽病院 心臓内科  
2008年 同院 漢方外来開設

京都市山科区は、関西圏のベッドタウンとして近年急速に発展している。洛和会音羽病院は山科区の地域住民がいつでも安心して診療を受けることができる総合病院として、今も規模の拡充や体制の強化が進められている。同院 心臓内科の山崎武俊先生は、総合病院における漢方外来の必要性を考え、漢方外来を開設されている。そこで、総合病院における漢方外来の役割について、山崎先生にお伺いした。

## 京都 山科地区の基幹病院として

当院の母体である『洛和会』の歴史は、前理事長の矢野宏先生が1950年に開設された矢野医院に遡ります。1973年に医療法人社団洛和会を設立され、その後1980年に当院が開設されました。洛和会は、急性期医療から介護医療に至るまで質の高いトータルな医療を患者さんにご提供することを理念に、当院を含め約160施設の幅広いネットワークを持っています。

当院は洛和会の中核病院の一つであり、京都でも有数の総合病院です。そして、軽症から重症、急性期から回復期・慢性期までのすべての患者さんが安心して治療を受けられる体制を整えています。

## 急性期医療が主体の心臓内科

心臓内科では、11名の医師があらゆる循環器疾患にどのような時間帯でも対応できる体制を整えています。たとえば、急性心筋梗塞には速やかな治療が必要ですが、PCI (Percutaneous Coronary Intervention) の術者はいつでも患者さんを受け入れることができます。

このように心臓内科は、狭心症、虚血性心疾患、心不全などの急性期の患者さんで、特に入院による集学的治療を常に考えなければならない重症患者さんの診療が主体と

なっています。一方で、山科地区のご開業の先生方との密接な連携を図っています。高血圧症や脂質異常症などの common disease の診療はご開業の先生方にお預けし、定期的な検査受診や、入院治療が必要となったときに当院にご紹介いただく、そしてある程度落ち着いたらお戻ししています。信頼関係に基づいた病診連携は、患者さんの治療満足度の向上にもつながります。

## 総合病院に開設した漢方外来

当院の漢方外来は心臓内科の特殊外来として、私が週1回 (第1、3週は2回) 午後に診療を行っています。当院に赴任当初、総合病院における漢方外来の必要性を感じ、心臓内科の上司のご理解をいただいて開設しました。開設後約8年が経過しましたが、私自身の主業務が心臓内科医としてのそれですので、その合間をぬって漢方外来を行っています。

漢方外来には内科系、特に循環器系の患者さんが多く受診されます。内科系の疾患で多くの愁訴を有する患者さん、動悸や胸痛を訴える患者さんや自律神経失調症、更年期障害のように通常の診療だけでは症状のコントロールが難しいような患者さんを診療する機会が多いです。

また、他診療科の先生方からの紹介患者さんも診療しています。

## 漢方外来における診療の実際

西洋医学的治療のみでは改善しない胸部症状を訴える患者さんが多くいらっしゃいます。たとえば若年で動悸を訴える患者さんの大半は循環器疾患ではありませんので、適当な治療薬がなく、患者さんは苦痛を抱えています。そのような患者さんでストレス負荷がかかっていると思われる場合、半夏厚朴湯が奏効します。

現在、当院で採用されている漢方処方では約70種類ですが、中でも半夏厚朴湯、加味逍遙散、苓桂朮甘湯、四逆散などが頻用処方として挙げられます。心身症やうつ病傾向の患者さん、女性の不定愁訴には加味逍遙散が有効です。苓桂朮甘湯は循環器疾患で動悸やめまいの治療には欠かせません。その他にも、体力が低下して西洋医学的治療だけでは症状が改善せずに困っておられる患者さんには小建中湯が有効です。また、狭心症で通常の治療では効果が不十分な場合に四逆散と桂枝茯苓丸の併用で効果が得られたケースもありますし、虚証で動悸を訴える患者さんには西洋学的な治療よりも漢方治療が奏効するケースが非常に多くあります。

大半はエキス剤での治療ですが、少数例ながら煎じ薬も処方しており、補陽還五湯で下肢の壊疽が治癒した症例も経験しています。

表 洛和会音羽病院 漢方外来における頻用処方

半夏厚朴湯	胸部不定愁訴(動悸、胸痛)
苓桂朮甘湯	胸部不定愁訴(動悸、胸痛)、めまい
四逆散	胸部不定愁訴(動悸、胸痛)
加味逍遙散	心身症・うつ病、更年期障害、自律神経失調症
小建中湯	体力低下

## 総合病院に漢方外来は必要

患者さんの漢方診療に対するニーズは確実に高まっています。当院では、各診療科が充実した西洋医学的治療を患者さんにご提供していますが、それでも治療にご満足いただけないとき、院内に漢方外来があることは患者さんにとって大きなメリットです。さらに、心臓内科を受診するのと同じように漢方外来に当たり前のように入診できる



ようになることで、さらに患者さんにより良い医療が提供できると思っています。

そして、西洋医学と漢方医学を上手に補完しあう関係性を構築し、一人の患者さんに西洋医学と漢方医学を上手く調和させた必要最小限の薬剤で患者さんの状態が改善すれば、患者さんのQOL・ADLを高めることができますし、それがひいては医療費の抑制にもつながります。

## 総合病院に漢方を根付かせたい

多くの先生方に漢方診療に積極的に取り組んでいただきたいと思っています。漢方を診療ツールの一つとして、たとえ使用できる処方数は少なくとも、漢方薬を処方できるようになっていただきたいと思います。そのためには漢方薬をある程度使いこなせる医師が身近にいることが必要です。

現在は、漢方の“上級者”と“初級者”は多くいらっしゃいますが、“中級者”が少なく、上級者と初級者をつなぐ糸がありません。熱心に漢方を勉強されながら、実際の処方には尻込みされる先生を見ることがありますが、初級者の見本となる中級者が一緒に考えあるいはお手伝いし、さらに手におえない患者さんは上級者に紹介する、このようなネットワークが必要であると考えます。幸い京都には上級者として著名な先生が多くいらっしゃる恵まれた環境です。私は漢方の“中級者”の目線に立ち初級者の手助けになり、さらに当院で診療されている患者さんのために漢方外来を続けたいと思っています。

Kracie

薬価基準収載

漢方製剤

漢方薬の味やにおいが苦手な方には錠剤を



EKT

クラシエの医療用漢方製剤 錠剤ラインナップ (EKT) 23 製品

- |                        |                       |                      |
|------------------------|-----------------------|----------------------|
| <b>EKT-1</b> 葛根湯       | <b>EKT-14</b> 半夏瀉心湯   | <b>EKT-34</b> 白虎加人参湯 |
| <b>EKT-2</b> 葛根湯加川芎辛夷  | <b>EKT-15</b> 黄連解毒湯   | <b>EKT-49</b> 加味帰脾湯  |
| <b>EKT-6</b> 十味敗毒湯     | <b>EKT-16</b> 半夏厚朴湯   | <b>EKT-52</b> 薏苡仁湯   |
| <b>EKT-7</b> 八味地黄丸料    | <b>EKT-17</b> 五苓散料    | <b>EKT-60</b> 桂枝加芍薬湯 |
| <b>EKT-8</b> 大柴胡湯      | <b>EKT-18</b> 桂枝加苓朮附湯 | <b>EKT-61</b> 桃核承気湯  |
| <b>EKT-9</b> 小柴胡湯      | <b>EKT-19</b> 小青竜湯    | <b>EKT-62</b> 防風通聖散  |
| <b>EKT-10</b> 柴胡桂枝湯    | <b>EKT-20</b> 防己黄耆湯   | <b>EKT-71</b> 四物湯    |
| <b>EKT-12</b> 柴胡加竜骨牡蛎湯 | <b>EKT-25</b> 桂枝茯苓丸料  |                      |

患者さんのよりよい暮らしのために

クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

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

■各製品の「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。 2012年4月作成