

No.
53

phil 漢方

特別対談

五穀と漢方

～とくに米と麦の
漢方への応用について～

TOPICS

多発性骨髄腫に対する 人參養栄湯の免疫治療学的効果

漢方臨床レポート

- 抑肝散加陳皮半夏が有効な認知症の臨床型
- 天麻末の併用で新たに認識できた半夏白朮天麻湯の
向精神作用と認知機能改善の可能性
- 粉末剤（顆粒・細粒）を一切使わないで、
限られた固型エキス製剤のみで、漢方治療の有用性
—どこまで有効か?!—



■ 特別対談	五穀と漢方 ～とくに米と麦の漢方への応用について～	3
	東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科 講師 田中 耕一郎 証クリニック吉祥寺 院長 入江 祥史	
■ TOPICS	多発性骨髄腫に対する 人參養栄湯の免疫治療学的効果	9
	関西医科大学 内科学第一講座 野村 昌作	
■ 漢方薬理・最前線	加味逍遙散	12
	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明	
■ くすりプロムナード	チョウトウコウ	16
	長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学 教授 正山 征洋	
■ 処方紹介・臨床のポイント	三黄瀉心湯	18
	新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪	
■ 漢方臨床レポート		
	抑肝散加陳皮半夏が有効な認知症の臨床型	20
	お堀端クリニック 高橋 三津雄	
	天麻末の併用で新たに認識できた半夏白朮天麻湯の 向精神作用と認知機能改善の可能性	22
	つちうら東口クリニック 院長 川嶋 浩一郎	
	粉末剤（顆粒・細粒）を一切使わないで、 限られた固型エキス製剤のみで、漢方治療の有用性 —どこまで有効か?!—	25
	かげやま医院 院長 蔭山 充	
■ 当院における漢方診療の実際		
	大学病院における漢方診療の実際とこれから	28
	聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 講師/大学病院 産科副部長 五十嵐 豪	
■ 第22回東洋医学シンポジウムご案内		
	漢方エキス製剤の上手な使い方 —困ったときのこの一手—	30

五穀と漢方

～とくに米と麦の漢方への応用について～

東邦大学医療センター大森病院
東洋医学科 講師

田中 耕一郎 先生

証クリニック吉祥寺 院長

入江 祥史 先生

近年の健康ブームにおいて“医食同源”が広く受け入れられている。実際にわが国で用いられている漢方処方にも、日常生活で主食となっている米や麦などの穀物が配合されている処方があり、これらの栄養学としての理解に加えて、診療においては漢方医学的な理解も重要である。

そこで今回は、「五穀と漢方 ～とくに米と麦の漢方への応用について～」をテーマに、生薬学・植物学に造詣の深い東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科 講師の田中耕一郎先生をお招きし、証クリニック吉祥寺 院長の入江祥史先生と対談していただいた。

I 穀物と薬の歴史

入江 米や麦などの穀物は、わが国の食文化において重要な食物ですが、漢方処方にも用いられています。それらはなぜ薬として用いられるようになったのでしょうか。

田中 昔は点滴がありませんから、脾虚が高じて何も食べられないような弱った方に穀物の抽出液、いわゆる重湯が用いられていました。固形物を食べることができない場合、できるだけ濃縮した栄養を摂取するために穀物を用いていたわけです。

「五穀」という名称は『黄帝内経』蔵気法時論に登場しており、王冰の註釈では粳米・小豆・麦・大豆・黄黍が記さ

れています。

米の歴史は非常に古く、1万年も前から栽培されています。われわれが食している現在の米は品種改良の賜物で、とても美味しく、しかも北海道のような低温の土地でも栽培されていますが、もともとは東南アジアのような高温湿潤な地に生育する植物です。一方、麦は地中海沿岸が原産地で、夏は乾燥して高温、冬は寒くて適度に降水があるような環境で生育します。したがって、米は温性で身体を温める作用、麦は涼性で冷やす作用があります。このように、原産地の気候と薬効には相関性があるように思います。

入江 現代医学でも栄養学と薬理学の境界がなくなってきましたが、その点では漢方は先行していたわけですね。

田中 たとえば米の帰経は脾・胃ですから、気、つまりエ



田中 耕一郎 先生

1993年 北海道大学 教育学部 教育学科 卒業
 同年 株式会社 福武書店
 (現ベネッセコーポレーション)入社
 2002年 富山医科薬科大学医学部 卒業
 2002年 自治医科大学附属病院にて研修
 2006年 東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科 入局
 2009年 中華人民共和国 昆明医学院留学
 現在に至る

エネルギー的な意味で解釈されていたと思います。一方、小麦の帰経は心・肝ですから、より精神面での効果が期待できると解釈されたのだと思います。



II 米の種類と漢方薬への応用

－梗米について－

入江 梗米(こうべい；うるちまい)と糯米(もちまい)の違いや、どのように用いているかを教えてください。

田中 梗と糯は粘性の強さで区別されます。梗米はアミロース約20%とアミロペクチン約80%が含まれますが、糯米は梗米の突然変異種でアミロペクチンが100%になったものです。

梗米は、薬性が温・甘で帰経は脾、効能は補中益気、健脾和胃、除煩渴です。和胃については、特に鮓物などを用いる際に梗米を入れることがあります。消化に悪い物の吸収を助けています。

入江 お米を食べていると甘く感じますが、薬効と関係はありますか。

田中 五味に関しては実際の味もありますが、五臓に合わせている部分もあると思います。米の場合は、それに矛盾

していません。

入江 陳倉米(ちんそうまい)という米があるそうですね。

田中 『和漢三才図会』¹⁾によれば、稲(梗米)の種子を長期間蔵などに貯蔵して赤くなったものをいいます。湿気の多い季節には虫がつくので黄柏汁に浸して蒸すとされていますが、そうすることで味が淡くなり、脾胃機能が極度に低下した場合でも容易に消化されるように変化します。このように、胃腸虚弱の場合には古い米が適する場合があります。

入江 現在ではエキス製剤も含めて、古い米は使われていませんね。では、症例のご紹介をお願いします。

－症例1 (51歳男性 口腔内乾燥)－

田中 症例1は中咽頭がんの治療による唾液分泌低下で、口腔内乾燥を訴える男性です(図1)。術後から侵襲によって脾虚が進行し、白膩苔もあることから麦門冬湯と六君子湯を処方しましたが症状は改善しません。しかも冬になって痰がらみが悪化したため麦門冬湯と香蘇散としたところ、症状が改善しました。

入江 前医で処方された麦門冬湯で多少の改善が得られていたわけですが、香蘇散を加えて気を巡らせることで麦門冬湯の効果を引き出したわけですね。

田中 咽頭の津液が不足することで口乾を認めています。同時に脾虚も重なって痰飲が蓄積し、気滞して出しにくくなっていました。香蘇散は麦門冬湯の寒性を緩和して胃腸を守り、さらに理気によって去痰作用を強化しました。麦門冬湯の梗米はべとつかず、去痰には不利になりませんし、梗米それ自体にも補気作用があります。

入江 麦門冬湯エキスを溶かすと、重湯のようですね。

田中 エキス剤の場合は、米そのものを除いて重湯を採取する感じでしょうか。脾の弱っている方でもきちんと吸収できる利点があると思います。

図1 症例1 (51歳男性)

主 訴：口腔内乾燥

既 往：中咽頭がんにて手術、化学療法を施行(1年半前)

現病歴：中咽頭がんの治療による唾液分泌低下。

現 症：麦門冬湯の服用で軽度改善するも、寒冷刺激により痰がらみがすっきりしない。辛い物、すっぱい物など刺激物に弱く、舌がひりひりする。寒がり、汗かき。胃弱傾向。食欲あり。術後より胃もたれ、下痢、便秘が時にある。睡眠良好。

漢方医学的所見は、脈：弦、舌：暗紅・白膩苔。

処 方：麦門冬湯(3包/日)、六君子湯(3包/日)で明らかな自覚症状の改善なく、冬になって痰がらみがひどくなる。麦門冬湯(3包/日)と香蘇散(3包/日)で、痰がらみ、咳、胃腸症状ともに改善。

1)和漢三才図会(1712)：明の王圻の「三才図会」にならい、寺島良安が編んだ、わが国初の図入り百科事典である。

— 症例2 (30歳女性 口唇・口周囲の発疹) —

田中 症例2は、口唇・口周囲の発疹を主訴に受診された患者さんです(図2)。甘い物や辛い物の摂取で、さらに症状が悪化します。粳米は甘い穀物ですが、天然で良質の甘い物ということで麦門冬湯を処方しました。麦門冬は潤肺作用で用いられ、麦門冬で胃熱を清しながら粳米を使用すると、胃熱を清するのにも非常に有効です。粳米は帰経が脾ですから、お互いに生きてくると思います。また、糯のようにべっとりとした穀物だともたれてしまってさらに熱を生みますが、粳米だと清熱には不利になりません。粳米は石膏などの鉍物業による清熱から胃を守るためにもとても大切な組み合わせです。

入江 白虎加人参湯もそのような配慮がされていますね。

田中 麦門冬湯も実際には大逆上気用いる処方です。このように、生薬の帰経はとても大切だと思います。

入江 胃気上逆に用いたという報告がありましたが、麦門冬湯と白虎加人参湯は生薬構成が似ていますね。

田中 白虎加人参湯は、熱邪に対して清熱しながら津液を補う作用がありますが、麦門冬湯は乾燥した部位に行って、自分が保持した津液を提供するというイメージがあります。両者ともに潤しますが、石膏は清熱が主で乾燥させないと言った方が良いでしょう。

入江 これ以上乾燥させたくないが、清熱はしたいという時に使うということですね。

— 糯米と膠飴について —

田中 糯米は粘性があり、ねっとりした山芋のように補気・補腎作用を有すると言われます。膠飴は、糯米を麦芽汁で発酵した水飴を濃縮したものに、さらに麦芽を加えて精製した飴です。いわば、米と麦芽汁の共同作業で生まれた、甘く発酵した穀物生薬です。麦芽は大麦が発芽した状態ですが、発芽の際にいろいろな酵素が産生されます。その酵素を使って、米を摂取する以前の段階で分解しています。

入江 要するに飴にして、それを生薬として処方に加える

図2 症例2 (30歳女性)

主 訴: 口唇・口周囲の発疹

現病歴: アレルギー素因はなし。ステロイド軟膏、アズノールは無効。

現 症: 口唇周囲に発疹、発赤を伴うが散在。口唇も軽度腫脹した印象。甘い物、辛い物が好きで、摂取により悪化。

経 過: 麦門冬湯(3包/日)の14日間服用で発赤、腫脹が消退。さらに14日間内服にて再発なし。



入江 祥史 先生

1991年 大阪大学医学部 医学科 卒業
1995年 大阪大学大学院 医学研究科 修了(医学博士)
2003年 慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 助手/
慶應義塾大学病院 漢方クリニック 医長
2008年より現職

ということですね。

田中 そうです。純度が高いので水飴としても売られていますが、生薬としては固い飴になっています。膠飴は消化吸収に優れていますので、胃弱の人の“慣らし運転”として用います。ある程度発酵していますので、純粋な米よりも消化過程がより進んで吸収しやすいですし、甘味が強くなって温性が強くなります。また、効能には緩急弛緩もあります。

入江 膠飴の効能にある緩急弛緩はどのような意味でしょうか。

田中 急しているところを緩めるということですが、膠飴によって生まれた、より強い甘さと温性で、たとえば消化管も含めた筋肉などの緊張を緩めたり、精神的な緊張を緩めるという意味があります。その他の効能には潤肺止咳、潤腸通便があります。潤腸通便を主目的に用いることは少ないですが、軟便・下痢が発現する例があります。

入江 四君子湯が飲めない胃弱の症例を時々経験しますが、平胃散などの人参を含まない処方に変方すると上手く飲めることがあります。人参にはそのような弊害があるのですか。

田中 人参は土壌の栄養分を吸い尽くす、補気作用が非常に強い生薬です。しかし、多少えぐみもあるので、胃腸が本当に弱っている場合は負担が大きいという面があります。その点で膠飴は、穀物を食べやすくしていますから、消化吸収機能の負担を軽減します。このように、本当に消化吸収機能が弱って、人参をも重く感じるような脾虚の場合

は膠飴が良いです。膠飴で消化機能が回復してきたところで人参に切り替える選択をされる先生もいらっしゃると思います。

入江 膠飴と一緒に使った場合には、そのようなサポートもする、ということですね。大建中湯の他に、人参と膠飴と一緒に配合された処方はありませんね。

田中 人参と膠飴では目標が異なりますので、使い分けているのだと思います。

－症例3 (36歳女性 冷え、倦怠感、胃腸不調、無月経)－

田中 症例3は、冷え、倦怠感、胃腸不調、無月経の女性です(図3)。

入江 「油ものが苦手」は、建中湯を選択する目安になりますね。

田中 おっしゃるとおりです。しかも、不妊治療を積極的に行うために虚証の治療が必要でしたので、黄耆建中湯と当帰建中湯を処方したところ、症状が改善しました。このように胃弱で補血薬を導入に用いるには重いという人には、小建中湯あたりから治療を始めます。

入江 補血薬は胃に負担が大きいですからね。

田中 当帰建中湯ならかろうじて大丈夫かな、と思いました。肝鬱気滞、胸脇苦満もあるので、柴胡配合処方も選択肢になると思うのですが、肝鬱気滞に見えても脾虚が関係している場合があります。「金匱要略」にあるように、肝の病は脾に及ぶわけですから、脾虚だと肝気がやられやすいので、脾虚が関係している症例では肝を処理するよりも脾胃を強くした方がよいと思います。一見、ひ弱そうに見えない人でも脾虚を見分けてあげる必要があります。患者さんの弱い部分を察してあげることが大切だと思います。

入江 脾虚がないかどうか、そこを上手く引き出すことも大事ですね。



麦の種類と漢方薬への応用

－麦・小麦について－

入江 次に麦についてご紹介をお願いします。

田中 小麦はイネ科のコムギの果実で、薬性は甘・涼、帰経は心と肝です。小麦の中でも水中で浮く未熟な果実を浮小麦と呼んでいて、牡蛎と合わせると収斂止汗の作用を発揮します。また大棗も安神剤ですので、麦と大棗とのコンビで威力を発揮します。麦は湿気を含まず滋養分を含んだ涼性の安神剤ということで、同じイネ科でも米とは異なる

薬効を有しています。そして、グルテン・水を含んで粘性をもち、湿を吸着する作用があります。

入江 漢方をよくご存じでないある先生が甘麦大棗湯の構成生薬をご覧になって、「こんなものに薬効があるのか」とおっしゃいましたが、実際に使ってみるとよく効くと驚いていました。

－症例4 (2歳男児 夜泣き、感情の高ぶり)－

田中 症例4の主訴は夜泣き、感情の高ぶりです(図4)。

入江 このお子さんのポイントの一つは「むくみ」ですね。

田中 特に眉間に出ていると肝鬱気滞の顕著な所見なのですが、腹壁に出るむくみは、脾虚だと余計に出ます。小建中湯を処方したのですが無効でしたので、小青竜湯と甘麦大棗湯を処方しました。

入江 小青竜湯は鼻症状の改善を目的に使われたのですか。

田中 ぼんやりしていますし、上焦に湿をためやすく冷えていると感じたので、麻黄の交感神経賦活作用も期待して小青竜湯を処方しました。そうすると食欲も出て、夜泣

図3 症例3 (36歳女性)

主訴：冷え、倦怠感、胃腸不調、無月経の相談

既往：不妊、無月経(ホルモン剤で誘発、下垂体性とされている)

現症：ここ数年で倦怠感が取れず、胃もたれ、冷えがひどくなる。油ものが非常に苦手となる。寒い日には口唇の色が青くなる。不妊治療でもかなり精神的負担が大きく気分不安定となる。

漢方医学的所見：脈：沈細、舌：淡紅、胸脇苦満(+)

経過：黄耆建中湯(3包/日)＋当帰建中湯(3包/日)の28日間内服にて、冷えは改善、胃腸の症状も改善し、以前より食欲も実際の摂取量も増加した。気分も安定してきた。半年で定期的に出血するようになる。排卵の有無は婦人科で未確認。

図4 症例4 (2歳男児)

主訴：夜泣き、感情の高ぶり

既往：生後10ヵ月から上記症状。

小児科にて抑肝散、甘麦大棗湯を処方されるも明らかな変化がないため、当科外来受診。

小児科にて自閉症スペクトラム、慢性鼻炎(鼻閉で不眠傾向あり)。

現症：こだわりが強く、興味をもったことをやらすにはいられない性格。寒がり(+)、汗かき、胃弱、軟便、下痢傾向。青白い、浮腫がちの顔貌、ぼんやりした表情、胸脇苦満左右(+)、皮膚白色、腹壁に静脈が浮き出る。

経過：小建中湯を処方したが無効。

小青竜湯(2包/日)、甘麦大棗湯(2包/日)を処方したところ、少しずつ食欲が出てくる。以前に比べ、夜泣きのない日が出てくる。鼻の調子もよい。寝つきもよくなる。3ヵ月後には温めれば牛乳も飲めるようになる。母親には抑肝散を処方開始している。

きのない日も出てきましたし、鼻炎症状も改善して寝つきが良くなりました。さらに3ヵ月後には脾虚が改善しています。このお子さんは脾虚の他に心と肝に弱さがあったと思います。前医で処方された抑肝散は肝気を緩める、あるいは抑えるイメージがあります。抑肝散では効果はありませんでしたが、湿や冷えが主な病因となっていたので小青竜湯を入れたのが良かったのだと思います。

入江 甘麦大棗湯の作用をうまく引き出したわけですが、一方の処方の効果を他の処方でも引き出すという、素晴らしい治療ですね。

田中 ありがとうございます。脾虚傾向だからといって必ずしも小建中湯でなくてもよいということです。

入江 この処方があるなら他の処方にいうのではなく、もう一度きちんと診て、あれはやっぱり使えるぞと判断して再度、甘麦大棗湯を使われたわけですね。

田中 夜泣きがありますから、肝気が高ぶっているわけです。このお子さんの場合はとても虚証なので、より補うことが必要と感じました。母親には抑肝散を処方しました。「母子同服」とはいきませんでした。母親のいらいらが治まって子育てがしやすくなりました。

入江 母親の精神状態が安定すると、お子さんへの接し方も変わりますからね。

— 症例5 (51歳女性 動悸、胸の圧迫感) —

田中 症例5は搬送された当院の救急外来で、過換気症候群と急性胃腸炎と診断された患者さんです(図5)。

入江 やはりこの患者さんも脾が弱っていますね。

田中 そのとおりです。そこで、六君子湯と甘麦大棗湯を処方したところ、気分の変調が安定しました。この症例では、状況に応じて甘麦大棗湯を増量しました。甘麦大棗湯は多めに飲むと良いようで、甘さが浸透して効いている感

じがあります。

入江 甘麦大棗湯のエキス製剤には甘草5g/日が配合されているので、甘草の量がかかなり多くなりますが、甘草の副作用の問題はありませんか。

田中 私も慎重に症例を選んで処方しています。むくみにも注意していますが、副作用の経験はありません。

この患者さんには脾虚傾向のベースに六君子湯を、感情による症状に対して甘麦大棗湯を用いました。心は責任に関係する臓器で、この患者さんのように家族の中心として責任を負う方の負担は心にきます。ストレスを受け入れてなんとかやれるタイプは心にきて、爆発・攻撃するタイプは肝にきます。

入江 この患者さんはどちらかというと籠ってしまうタイプですね。“切れて”他人に当たるような人には使えませぬ。

田中 目標が違うかもしれません。

入江 金匱要略にも「臆躁」と出てきます。

田中 臆躁は、涙が止まらない、心が渇いてしまうという病態と解釈できます。いろいろな責任を負って心血が使われてしまい、気持ちが渇くという表現もありますが、自分が“やらされている感”が強くて燃え尽きてしまう方向に走りがちな方ですね。

— 麦芽について —

入江 麦芽が配合された処方は半夏白朮天麻湯くらいでしょうか。

田中 麦芽は大麦の発芽したもので、薬性は甘・平、帰経は脾・胃・肝です。脾・胃とありますが、穀物の発芽したものはいずれも消食薬、つまり消化不良を助ける薬です。麦芽は肝に対する作用が特徴です。また、麦芽は断乳の際にも用いられますが、半夏白朮天麻湯に配合されている量は2.0g/日ですからそのような効果は期待できません。半夏白朮天麻湯の原典には神麴も入っていて消化を助けています。

入江 複合食品のようなものですね。

田中 「芽の出るもの」は脾の運化を助けるとされています。先ほどご紹介した膠飴などの発酵食物も同様ですが酵素が発現するので、それを利用しているという面があります。それと肝気を巡らせる作用があります。これも東洋医学の考え方ですが、種子は生命の基本である伸長の原点で、先天の精と言ってもよいかもしれません。

入江 「木の芽時」という言葉がありますね。

田中 気が動き始めると、もともと鬱滞しやすい方や気虚の人は非常に負担を感じます。芽を出す時期は、運動エネ

図5 症例5 (51歳女性)

主訴: 動悸、胸の圧迫感

現病歴: 子どもの就職活動、夫の退職、近所の問題などで心配事が重なる。

朝4時に呼吸困難、動悸、腹痛、下痢のため、当院救急外来受診。過換気症候群と急性胃腸炎と診断される。2週間後にも同症状が出現し、症状の再発が不安でよく眠れないとの相談があり、東洋医学科受診となる。

東洋医学的診察: 易疲労、寒がり、易感冒(冬季に増悪)。空腹感はあるが動悸して食欲が落ちる。油もので下痢。

現症: 150cm 46kg

経過: 六君子湯(3包/日)、甘麦大棗湯(3包/日)で気分の変調が安定する。

ルギーが最も高くなります。

入江 そのエネルギーをいただくというのが、麦芽の発想ですね。

田中 麦芽は疏肝作用と消食作用でよく用いられます。鎮肝熄風湯は「医学中衷参西録」²⁾に、「麦芽は穀物の萌芽であり、生用すると肝木の性質に逆らわずに抑鬱を解く」と記されています。消食作用としては半夏白朮天麻湯を用いますが、これは未消化物(食積)を取り除く作用で、脾胃の痰飲の除去や運化作用を高める後ろ盾となります。このようなものを使いながら穀物の芽の出たものを併用して補気していくというように、どちらかと言えば半夏白朮天麻湯は痰飲など邪の処理系なので、このようなもので脾胃の運化の地盤固めをしてあげると人参などの補気薬も使いやすくなります。



IV その他の穀物

入江 その他にはどのような穀物が使われますか。

田中 イネ科では糯稻根、とうもろこし(玉米鬚)、薏苡仁、神麴(図6)、マメ科の植物群では赤小豆、豆豉(図7)などです。

糯稻根は、膠飴にしていた糯米の根ですが、糯米よりも湿を中に多く吸収します。堅い土を掘り進む力はありませんが、地表面に水平に広がって広範囲の水分をかき集める力があり、体表面に広がる汗腺を閉じ汗を止める作用があります。このように、昔は生薬を組み立てる過程で、植物の生態を見ていたのではないかなと思います。

入江 沢瀉も生育している場所から、水を処理する作用を考えたのかもしれませんが。

田中 玉米鬚は、トウモロコシの雌花の花柱のヒゲ状のものを乾燥させたもので、効能は利尿と養胃生津です。薏苡仁は非常に有用な生薬ですが、ハトムギもモチ性の性質があり湿をよく処理します。神麴は、消食作用に使われますが、中国に比べて日本の食事は淡泊なので、あまり出番はないように思います。

入江 マメ科の穀物についてご紹介をお願いします。

田中 赤小豆は、赤色のものは血分に入ってむくみを取るということから、妊婦のむくみなどに使われます。豆豉は、銀翹散にも淡豆豉が配合されているように辛涼解表剤ですし、梔子散湯にも含まれています。

入江 主食として使う五穀がこのように生薬としての作用を持つというのは面白いですね。しかも田中先生はそこに着目して、処方にも巧みに取り入れることで、より治療効

果をあげておられます。

田中 特に米・麦はアジアでは先祖代々食べてきた食物で、われわれはそれが染み付いていますから、アジア人の体質をもとに、脾や心によく効かせるために、五穀の組み合わせの良い発想ではないかと思っています。

入江 田中先生から頂戴した知識は日々の診療に活かしたいものばかりでした。本日は、ありがとうございました。

図6 その他の穀物 -イネ科-

糯稻根

基 原 イネ科糯稻(モチイネ)のひげ根
産 地 アジアの熱帯から温帯
気 味 五味:甘 四気:平 帰経:心肺肝
効 能 ①斂汗 ②養胃生津
特徴他 糯米は粳米よりも湿を多く中に吸収し、離さないために膨張力がある。ひげ根は堅い土を掘り進む力はないが、地表面に水平に広がって、広範囲の水分をかき集める力がある。

玉米鬚 ~奇異な形態のイネ科植物~

基 原 トウモロコシの雌花の花柱のひげ状のものを乾燥させたもの
産 地 熱帯アメリカ
気 味 五味:甘 四気:平 帰経:心肺肝
効 能 ①利尿 ②養胃生津
特徴他 新大陸農耕文化を代表する穀物である。

薏苡仁 ~焼畑農業のモチ性の祛湿力~

基 原 イネ科ハトムギの成熟種子
産 地 東南アジア原産
気 味 五味:甘淡 四気:微寒 帰経:脾胃肺
効 能 ①利湿健脾 ②利湿除痹 ③清熱排膿
特徴他 ハトムギはデンプンがモチ性である。

神麴

基 原 イネ科コムギの小麦粉、杏仁、赤小豆粉、青蒿、蒼耳子(果実+葉)、ヤナキタデを合わせて、稲藁あるいは麻袋をかけて(夏は2~3日、冬は4~5日)発酵させ、表面に黄色の菌糸が伸びだした頃に取り出して乾燥させ、サイコロ状に切ったもの。
特徴他 日本の食事は、中国に比べて淡泊。日本での臨床では、消食薬の頻度は少ない印象。

図7 その他の穀物 -マメ科-

赤小豆 マメ科ツルアズキ、アズキの成熟種子

産 地 中国原産
気 味 五味:甘 四気:微寒 帰経:心脾小腸
効 能 ①利水消腫 ②解毒消腫 ③退黄
特徴他 1) 血分に入る。赤色で血分にも入る利湿薬である。“色赤入心(血)”
 2) 諸子多降、主泄降下気

豆豉 マメ科ダイズの発酵加工品

基 原 大豆を蒸し、酵母を加えて発酵させた後、日陰干しして乾燥させたもの。
産 地 中国、朝鮮半島、日本(淡豆豉は中国四川省、湖南省、広東省など)。
気 味 五味:辛甘微苦 四気:微寒 帰経:脾胃
効 能 ①辛涼解表 ②除煩
特徴他 塩を用いていないもの:淡豆豉(薬用)、銀翹散

²⁾医学中衷参西録(1918~1934):張錫純(1860~1933)の著書である。中衷参西は、衷中(中医学という確たる土台)のもとに参西(西洋医学の学説などを学び、有益なものを採用)する、である。

多発性骨髄腫に対する 人參養栄湯の免疫治療学的効果

関西医科大学 内科学第一講座 野村 昌作

和文キーワード 多発性骨髄腫、人參養栄湯、MP療法、バイオマーカー、NK活性

はじめに

多発性骨髄腫(MM)は、形質細胞の異常を基礎とする難治性の造血器腫瘍である¹⁾。MMの症状は様々であり、M蛋白の出現や腰痛症などの骨病変を特徴としている。MMは高齢者で発症しやすく、高齢化が進むわが国においては、今後ますます患者の増加が予想される。標準的な治療法としては、メルファラン・プレドニゾロン(MP)療法が主流であるが、早期に治療を行っても再発をきたす症例が多いという問題点を抱えている²⁾。近年、サリドマイド、レナリドマイド、ボルテゾミブなどの新たな治療法が開発され、治療成績の向上が見られつつある^{3, 4)}。しかし、抗がん剤治療に伴う副作用の発現や治療抵抗性の症例は相変わらず多数認められており、さらなる新規治療戦略が必要と考えられている。MMではその病態にサイトカインや成長因子など複数の要因が関与しており、また止血凝固系の異常も伴っていることから血管系の合併症が臨床上問題となることも多い^{5, 6)}。

人參養栄湯は、12種類の生薬からなる漢方薬であり⁷⁾、病後の体力低下、全身倦怠感、食欲不振、手足の冷え、貧血、さらに免疫誘導、炎症予防等に有用である⁷⁻⁹⁾。しかしながら、これまでMMに関しての有用性を示した報告はほとんどみられなかった。本稿では、MMに対する新規治療戦略として、著者らが推奨している人參養栄湯を用いた新規治療法¹⁰⁾について紹介したい。

対象および方法

対象症例は、2010年～2013年に関西医科大学血液腫瘍内科を受診した47例のMM症例であり、健常人30例を対照コントロールとした。47例のうちIRBを通過した31症例を、3群(①MP群：8例、②MP+人參養栄湯群：12例、③人參養栄湯群：11例)に振り分けて検討を行なった。MPは、メルファラン(0.18mg/kgを4日間)とプレド

ニゾロン(2mg/kgを4日間)、人參養栄湯は5g/dayを投与した。

バイオマーカーの測定：止血凝固系マーカー(血小板マイクロパーティクル；PDMP¹¹⁾、プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター；PAI-1)、サイトカイン・ケモカイン(IL-6、TNF α 、RANTES、MCP-1)、血管内皮障害マーカー(sEセレクトリン、sVCAM-1)、成長因子(アングリオポエチン2；Ang-2、VEGF)の各バイオマーカーをELISA法により測定した。統計解析はStatFlex(ver.6)を用いて行った。

結果

RANTES、sVCAM-1、sEセレクトリン、Ang-2、VEGF、PAI-1、PDMPの7種類のバイオマーカーは、いずれもコントロールに比較してMMで有意に増加していた(データは省略)。表1は、MP療法の治療前後におけるマーカーの変化を示している。RANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPは6ヵ月後で有意な改善が認められ、人

表1 MP療法前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	4.63 $\pm$ 7.30	6.09 $\pm$ 12.0 ^{N.S.}	6.93 $\pm$ 12.1 ^{N.S.}
TNF α (pg/mL)	26.1 $\pm$ 19.7	29.5 $\pm$ 18.6 ^{N.S.}	27.4 $\pm$ 17.1 ^{N.S.}
MCP-1(pg/mL)	391 $\pm$ 60	377 $\pm$ 59 ^{N.S.}	385 $\pm$ 38 ^{N.S.}
RANTES(ng/mL)	83.6 $\pm$ 11.8	81.3 $\pm$ 15.9 ^{N.S.}	75.3 $\pm$ 8.3 ^{p<0.05}
sVCAM-1(ng/mL)	2,069 $\pm$ 1,605	1,940 $\pm$ 1,201 ^{N.S.}	1,871 $\pm$ 846 ^{N.S.}
sE-selectin(ng/mL)	100.5 $\pm$ 23.5	92.8 $\pm$ 16.2 ^{N.S.}	86.1 $\pm$ 16.8 ^{p<0.05}
Ang-2(pg/mL)	2,022 $\pm$ 989	1,879 $\pm$ 735 ^{N.S.}	1,831 $\pm$ 784 ^{N.S.}
VEGF(pg/mL)	557 $\pm$ 336	570 $\pm$ 324 ^{N.S.}	581 $\pm$ 245 ^{N.S.}
PAI-1(ng/mL)	38.1 $\pm$ 5.1	33.6 $\pm$ 5.1 ^{N.S.}	28.5 $\pm$ 6.6 ^{p<0.05}
PDMP(U/mL)	27.6 $\pm$ 6.2	24.6 $\pm$ 7.3 ^{N.S.}	22.3 $\pm$ 5.2 ^{p<0.05}

n=8

IL-6：インターロイキン6 TNF α ：腫瘍壊死因子 α MCP-1：単球遊走化因子1 RANTES：T細胞表面発現性活性化調節ケモカイン sVCAM-1：可溶性血管細胞接着分子1 sE-selectin：可溶性Eセレクトリン Ang-2：アングリオポエチン2 VEGF：血管性内皮由来成長因子 PAI-1：プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター1 PDMP：血小板由来マイクロパーティクル
3M：治療開始3ヵ月後 6M：治療開始6ヵ月後 p<0.05：vs. 治療前 N.S.：有意差なし

文献¹⁰⁾より改定して引用

参養栄湯では有意差はみられなかった(表2)。MP+人参養栄湯群ではMP群と同様にRANTES、sEセレクトイン、PAI-1、PDMPに有意差がみられ、その改善の程度はMP群よりも顕著であった(表3)。さらに、sVCAM-1、Ang-2、VEGFにも有意差が認められた(表3)。治療前後における免疫グロブリンの改善の状態を図1に示す。免疫グロブリンの改善は、MP+人参養栄湯群で著明であった(図1)。また症例の自覚症状の状態は、図2に示すように、人参養栄湯では全身倦怠感の程度が有意に減弱していた。

考 察

MMは多彩な合併症が認められるが、その中には出血傾向や血栓症といった止血凝固系の異常も含まれており、治療成績や予後に影響する^{5, 6)}。MM以外の癌種においても、様々なサイトカインが上昇するような環境下においては、

同様の傾向がみられることが多い¹²⁾。MMでは多くの場合、モノクローナルな免疫グロブリンの増加が認められ、血流の粘稠度の増加に起因して血流障害が起こり、血栓傾向へと進むと考えられる⁶⁾。本研究でも、PAI-1、PDMPといった止血・凝固系のマーカーが、コントロールに比較してMMで有意に増加していた。またこれに関連するものとして、sVCAM-1、sEセレクトイン、Ang-2、VEGFといった血管内皮障害マーカーや成長因子もコントロールに比較してMMで有意に増加していた¹³⁾。これらの結果はMMにおける凝固・血管内皮系の異常がMMの病態生理において重要であることを示唆している。

メルファランは、従来からMMの患者によく用いられており、プレドニゾロンとの併用であるMP療法は標準治療として位置づけられている¹⁴⁾。一方、最近のデータでは、MP単独に比較してMPとレナリドマイドあるいはボルテゾミブの併用がよい成績をあげている^{15, 16)}。移植も増加

表2 人参養栄湯治療前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	2.83±1.7	2.50±1.09 ^{N.S.}	2.75±1.8 ^{N.S.}
TNFα(pg/mL)	23.8±14.9	24.1±12.9 ^{N.S.}	23.4±17.5 ^{N.S.}
MCP-1(pg/mL)	410±52	416±17 ^{N.S.}	400±28 ^{N.S.}
RANTES(ng/mL)	85.3±14.7	83.8±8.8 ^{N.S.}	84.2±9.1 ^{N.S.}
sVCAM-1(ng/mL)	1,402±542	1,370±597 ^{N.S.}	1,329±536 ^{N.S.}
sE-selectin(ng/mL)	97.7±14.0	96.3±11.6 ^{N.S.}	94.4±12.8 ^{N.S.}
Ang-2(pg/mL)	1,842±776	1,861±683 ^{N.S.}	1,817±626 ^{N.S.}
VEGF(pg/mL)	605±317	639±242 ^{N.S.}	641±234 ^{N.S.}
PAI-1(ng/mL)	30.6±9.8	31.8±5.7 ^{N.S.}	31.5±6.4 ^{N.S.}
PDMP(U/mL)	27.1±3.6	24.8±3.7 ^{N.S.}	24.4±3.9 ^{N.S.}

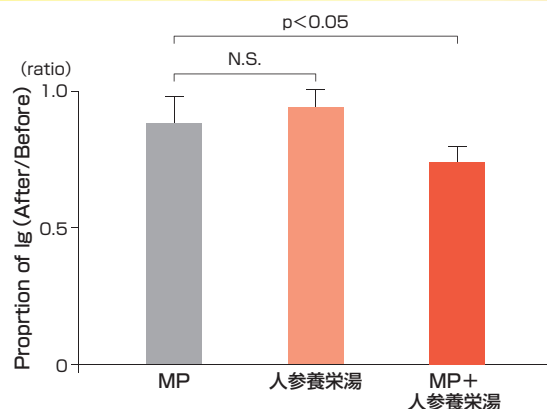
n=11

マーカーの略語解説は表1を参照

3M: 治療開始3ヵ月後 6M: 治療開始6ヵ月後 N.S.: 有意差なし

文献¹⁰⁾より改定して引用

図1 治療前後における免疫グロブリン濃度の変動



ratio: 治療前に対する治療6ヵ月後の免疫グロブリン値の比率
MPと人参養栄湯の併用ではratioの有意な低下が認められる(p<0.05)

文献¹⁰⁾より改定して引用

表3 MPと人参養栄湯併用療法前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	3.79±4.30	3.08±2.25 ^{N.S.}	2.54±0.64 ^{N.S.}
TNFα(pg/mL)	26.5±19.3	24.3±16.2 ^{N.S.}	23.9±17.4 ^{N.S.}
MCP-1(pg/mL)	433±99	398±88 ^{N.S.}	390±81 ^{N.S.}
RANTES(ng/mL)	110.1±20.1	94.3±17.6 ^{p<0.05}	83.5±12.8 ^{p<0.01}
sVCAM-1(ng/mL)	2,557±1,220	1,780±654 ^{p<0.05}	1,593±686 ^{p<0.01}
sE-selectin(ng/mL)	104.5±19.2	93.1±15.0 ^{p<0.01}	86.8±14.4 ^{p<0.01}
Ang-2(pg/mL)	2,246±800	2,031±712 ^{p<0.05}	1,906±660 ^{p<0.05}
VEGF(pg/mL)	703±187	622±157 ^{p<0.01}	576±146 ^{p<0.01}
PAI-1(ng/mL)	41.3±2.0	29.6±6.0 ^{p<0.001}	23.3±4.1 ^{p<0.001}
PDMP(U/mL)	28.5±3.6	21.0±3.5 ^{p<0.01}	18.1±5.1 ^{p<0.001}

n=12

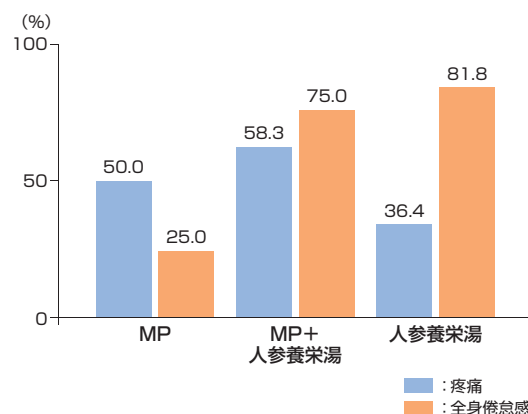
マーカーの略語解説は表1を参照

3M: 治療開始3ヵ月後 6M: 治療開始6ヵ月後

p<0.05, p<0.01, p<0.001: vs. 治療前 N.S.: 有意差なし

文献¹⁰⁾より改定して引用

図2 治療前後における自覚症状の改善度



人参養栄湯を含む治療では全身倦怠感の顕著な改善が認められる

文献¹⁰⁾より改定して引用

しているが、残念ながら年配の患者では、造血幹細胞移植を行うことは困難である¹⁷⁾。したがって、高齢者では現在でもMP療法が代表的な標準治療となると考えられる。今回の検討でRANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPはMP療法開始6ヵ月後で有意な改善が認められた。一方、人參養榮湯単独群ではそのような有意差はみられなかった。興味深いことにMP+人參養榮湯群ではMP群と同様にRANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPに有意差がみられたが、その改善の程度はMP群よりもさらに顕著であった。加えて、MP単独群では有意差がみられなかったVCAM-1、Ang-2、VEGFに関してもMP+人參養榮湯群では有意差がみられた。これらの結果は、人參養榮湯がMPの効果を増強している可能性を強く示唆している。今回MMに対する特異的な治療効果の指標として、また免疫グロブリンの変動についても検討したが、治療前後における免疫グロブリンの改善がMP+人參養榮湯群で極めて顕著であった。

MP+人參養榮湯群で免疫グロブリンの改善や特殊バイオマーカーの改善が認められた明確なメカニズムについては不明であるが、ひとつの可能性としてはNK細胞の関与が考えられた¹⁸⁾。NK細胞の有効性は、これまでにMM症例においても示されており¹⁹⁾、新規MM治療薬であるレナリドマイドについてもNK活性をあげることが以前に報告されている²⁰⁾。人參養榮湯についてはMMでの報告はな

いものの、これまでに肺がんマウスや健康人あるいは悪性グリオーマ患者でNK活性を上昇させていることが報告されている²¹⁻²³⁾。今回のわれわれの結果は、臨床的なデータとして非常に興味あるものであり、今後動物実験による確認の作業等を続けてみる価値が十分にあるものと考えられた。なお、今回MM患者の自覚症状の改善についても検討を行ったが、人參養榮湯を含むレジメンでは、全身倦怠感の改善が顕著であり、MM以外の病態で過去に報告されている結果と同様であった^{24, 25)}。

まとめ

MMに対する新規治療戦略として、著者らが推奨している人參養榮湯を用いた新規治療法について紹介した。人參養榮湯を含むレジメンは、全身倦怠感の低下など自覚症状を顕著に改善するだけでなく、MMの病態に関わる様々なバイオマーカーを有意に改善させた。このことは、今後さらに増加傾向にある高齢者のMM症例に対しては、今回紹介した治療法が実施する価値がある治療法であることを示唆している。ただ本治療法もけっして確立されたものではないので、効果と安全性に配慮しながら、リスクとベネフィットを考慮した今後のさらなるデータ蓄積が必要であると思われる。

【参考文献】

- 1) Kyle RA et al: Genetic polymorphisms of EPHX1, Gsk3 β , TNFSF8 and myeloma cell DKK-1 expression linked to bone disease in myeloma. *Leukemia* 23(10): 3-9, 2009
- 2) Palumbo A et al: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364(11): 1046-1060, 2011
- 3) San Miguel JF et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359(9): 906-917, 2008
- 4) Fayers PM et al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patients data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118(5): 1239-1247, 2011
- 5) Oshima K et al: Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol* 67(1): 1-5, 2001
- 6) Coppola A et al: Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Semin Thromb Hemost* 37(8): 929-945, 2011
- 7) Yonekura K et al: Augmentation of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection by a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 14(1-2): 165-190, 1992
- 8) Harada N et al: Influence of traditional Chinese herbal medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to) on the production of interleukin 6 from peripheral blood mononuclear cells and bone marrow adherent cells. *Int J Immunotherapy* 8(3): 141-145, 1992
- 9) Miura SI et al: Protective effect of ren-shen-yang-rong-tang (ninjin-yoei-to) in mice with drug-induced leucopenia against *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Int J Immunotherapy* 8(3): 1249-1257, 1992
- 10) Nomura S et al: Immunotherapeutic effects of Ninjin-yoei-to on patients with multiple myeloma. *Curr Trends Immunol* 15: 19-27, 2014
- 11) Nomura S et al: Clinical significance of procoagulant microparticles. *J Intens Care* 3: 2-11, 2015
- 12) Chong BH et al: Management of thromboembolism in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 33(4): 435-448, 2007
- 13) Belloni D et al: Angiopoietin-2 in bone marrow milieu promotes multiple myeloma-associated angiogenesis. *Wxp Cell Res* 330(1): 1-12, 2015
- 14) Alexanian R et al: Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208(9): 1680-1685, 1969
- 15) Palumbo A et al: Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366(19): 1759-1769, 2012
- 16) Petrucci MT et al: Bortezomib, melphalan, and prednisone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter, open label phase 1/2 study. *Int J Hematol* 119(5): 971-977, 2013
- 17) Martinez-Lopez J et al: Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Int J Hematol* 118(3): 529-534, 2011
- 18) Ljunggren HG et al: Prospects for the use of NK cells in immunotherapy of human cancer. *Nat Rev Immunol* 7(5): 329-339, 2007
- 19) Shi J et al: Infusion of haplo-identical killer immunoglobulin-like receptor ligand mismatched NK cells for relapsed myeloma in the setting of autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 143(5): 641-653, 2008
- 20) Shortt J et al: Thalidomide-analogue biology: immunological, molecular and epigenetic targets in cancer therapy. *Cell Death Differ* 32(36): 4191-4202, 2013
- 21) 安富文典 ほか: 人參養榮湯の抗腫瘍効果およびその作用機序の検討. *Biotherapy* 10(5): 729-730, 1996
- 22) Kamei T et al: Response of healthy individuals to ninjin-yoei-to extract-enhancement of natural killer cell activity. *Int J Immunotherapy* 26(1): 91-95, 1998
- 23) 高橋 弘 ほか: 副作用軽減を目的とした悪性グリオーマに対する人參養榮湯併用化学療法の実験. *Biotherapy* 6(3): 382-383, 1992
- 24) 相磯孝孝 ほか: 糖尿病神経障害に対する人參養榮湯の効果 -新規皮膚赤外線体温計「サーモフォーカス」による検討-. *新薬と臨床* 56(12): 118-122, 2007
- 25) 堀堀昌樹 ほか: ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人參養榮湯の併用効果の検討. *医学と薬学* 67(3): 445-447, 2012

はじめに

加味逍遙散は、『和剂局方』婦人諸疾門に記載されている逍遙散に、牡丹皮と山梔子を加味したものとされ、疏肝作用をもつ柴胡、清熱作用をもつ山梔子、薄荷と、活血作用をもつ当歸、牡丹皮が配合されることから、月経困難症、とくに月経前症候群や更年期障害で見られるイライラや精神不安などの神経症状に対して多用されている処方である。日本産科婦人科学会が作成した『産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編』にも、月経困難症や更年期障害に対して使用が考慮されており、産婦人科領域で必須の漢方処方となっている。

加味逍遙散の方剤薬理シリーズ¹⁾は、1995年に発表されているため、本稿ではそれ以降に発表された基礎薬理試験を含む論文を紹介していく。なお、加味逍遙散には白朮または蒼朮それぞれを含む医療用エキス製剤が市販されており、また、中国における加味逍遙散では当歸と芍薬の基原植物が異なることから、それらを区別できるように記述した。

瘀血モデル

Iwaokaら²⁾は、卵白リゾチーム(HEL)によって発症させた血流低下に対する作用を検討している。マウスにHELをフロイント完全アジュバントと共に皮内投与した後、尾の血流をレーザードップラー血流計で測定した。生薬(白朮配合)を煎じて調製した加味逍遙散エキス(ヒト常用量の約1.3倍量)を、HEL皮内投与当日、3、6、9日目に経口投与したところ、加味逍遙散投与群では9日目におけるマウスの血流低下が有意に改善していた。構成生薬それぞれのエキスを同じスケジュールでヒト常用量の約10～18倍で投与したところ、当歸、芍薬、牡丹皮の各エキスを投与したマウスで有意な血流低下の改善が認められた。活血(駆瘀血)作用があるとされる生薬に本モデルにおける改善作用が認められたことから、筆者らは本モデルが血瘀の病態モデルとして適用できる可能性を示唆している。

正常動物

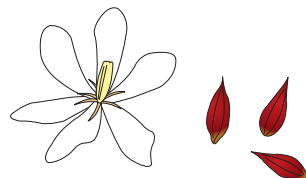
Mizowakiら³⁾は、マウスの不安行動に対する改善作用を検

討している。マウスに医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)を単回経口投与し、1時間後に異なるケージで飼育していた2匹のマウスを1つの試験ケージに移して、接近行動、追尾行動、性器調査、臭い嗅ぎ行動を5分間観察する社会的相互交流試験を行った。その結果、加味逍遙散エキス(ヒト常用量の約2倍量)を経口投与したマウスで社会的相互交流時間が用量依存的に有意に増加し、抗不安作用が認められた。この作用は、GABA_A受容体遮断薬のピクロトキシン、Ro15-4513およびフルマゼニルの前投与で阻害されたことから、加味逍遙散の作用はGABA_A/ベンゾジアゼピン受容体の活性化を介することが推測された。また、この作用は抗アンドロゲン薬であるフィナステリドの前投与でも阻害されたことから、加味逍遙散は神経ステロイド生合成に影響を与えることで抗不安作用を示すことが推測され、更年期障害における不安に対する加味逍遙散の有用性のメカニズムを示唆する結果が得られた。

Toriizukaら^{4, 5)}は、同様の実験を生薬から調製した加味逍遙散エキス(白朮配合)で行った。その結果、加味逍遙散エキス(ヒト常用量の約1～2.5倍量)を単回経口投与したマウスで社会的相互交流時間は用量依存的に有意に増加し、抗不安作用が認められたが、約4倍量、6倍量投与したマウスではコントロール群との間で差はなく、用量依存性が認められなかった。オープンフィールドにマウスをおいた後の5分間の自発行動量を測定したところ、コントロール群と加味逍遙散エキス投与群との間で有意な差は認められなかった。加味逍遙散を構成する各生薬を、ヒト常用量の約2.5倍量単回経口投与したところ、薄荷と山梔子の各エキスを投与したマウスで有意な社会的相互交流時間の増加が認められた。

また、加味逍遙散を構成する生薬を1種類除いた一抜き処方を同用量単回経口投与したところ、

山梔子、芍薬、甘草、茯苓をそれぞれ除いた一抜き処方では社会的相互交流時間の増加が有意に認められなくなった。山梔子エキス(ヒト常用量の約1倍、5倍量)を単回経口投与したマウスでは、社会的相互交流時間の有意な増加が認められず、約2.5倍量のみ有意な増加が認められ、非用量依存性が見られた。山梔子に含まれる活性成分を探索したところ、山梔子



エキスの酢酸エチル画分に活性が認められ、ゲンボシド20または40mg/kgと、その腸内細菌による代謝物であるゲンピン5または10mg/kgの単回経口投与により、マウスの社会的相互交流時間の有意な増加が認められた。ゲンピン20または40mg/kgの単回経口投与では作用が減弱して有意差が見られなくなり、非用量依存性が認められた。このことから、加味逍遙散の抗不安作用の発現には、山梔子が重要な役割を果たしており、その含有成分の中でゲンボシドが有効成分の1つであることが明らかになった。

また、加味逍遙散エキス(ヒト常用量の約5倍量)を単回経口投与したマウスを強制水泳試験で評価したところ、加味逍遙散投与群において有意な無動時間の減少と遊泳時間の増加が認められた。その後マウスから脳を摘出し、大脳皮質および海馬を分画精製し、放射能でラベルされたGABA_A受容体に結合するムッシモールと反応させたところ、加味逍遙散(ヒト常用量の約2.5~5倍量)投与群の海馬においてGABA_A受容体への結合量が有意に増加していた。このことから、加味逍遙散の抗不安、抗うつ作用は、GABA_A/ベンゾジアゼピン受容体の活性化を介することが追試できた。

不安、うつ病態モデル

Wangら⁶⁾は、ストレス負荷ラットを用いた抗不安作用を検討している。ラットに2時間の拘束、20分間の強制水泳、15分間の休憩、1mAで4秒間の足への電気刺激のストレスを続けて負荷したラットに、加味逍遙散(白朮配合、中国における柴胡、当帰、薄荷を使用)の生薬末を飲水に直接懸濁したものを、ヒト常用量の約15~30分の1量、14日間連続投与し、その後、高架式十字迷路による5分間の不安行動を観察したところ、ストレス負荷により低下したオープンアームでの滞在時間が加味逍遙散の投与により有意に回復し、抗不安行動が見られた。翌日から5日間、モリス水迷路試験により空間記憶能力を評価したところ、ストレス負荷により低下した記憶能力が加味逍遙散投与群において有意に回復していた。以上のことから、加味逍遙散にはストレス負荷による不安と記憶能力の低下に対する緩和作用があることが示され、心的外傷後ストレス障害(PTSD)を改善する可能性が示唆された。

杉山ら⁷⁾は、ストレスによる痛覚過敏モデルに対する作用を検討している。マウスに午後4時から翌朝9時までは4℃、午前9時から午後4時までは24℃と4℃を1時間ごとに变化させる反復低温ストレスを8日間負荷したところ、圧刺激を尾に与えたときの痛覚閾値はストレス負荷群で有意に低下し痛覚過敏が見られた。これに対して、生薬から調製した加味逍遙散エキス(白朮配合、ヒト常用量の約10倍量)を単回経口投与したところ、投与後3、6、12時間後の痛覚閾値の有意な

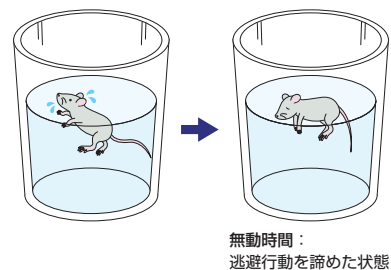
緩和が認められた。ストレスを負荷していないマウスでは、加味逍遙散は痛覚閾値には影響を及ぼさなかった。ノイロトロピンを経口投与した時も同様の痛覚閾値緩和作用が見られたが、アミノピリンを経口投与したときはストレス負荷の有無にかかわらず痛覚

閾値を緩和させた。このことから、加味逍遙散は単なる鎮痛作用ではなく、セロトニン作動性神経系の機能低下改善作用により疼痛緩和作用

を示すノイロトロピンと類似した機序により、痛覚閾値緩和作用を示す可能性が示唆された。

Parkら⁸⁾は、ラットでの強制水泳試験による抗うつ作用を評価している。ラットに生薬から調製した加味逍遙散エキス(白朮配合、ヒト常用量の約20倍量)を1日1回7日間連続経口投与し、ラットを水の中に入れて無動時間を測定したところ、加味逍遙散投与群で有意な減少が認められ、抗うつ作用が認められた。1日6時間の拘束ストレスを3週間負荷したラットでは、病理組織学的な評価により海馬歯状回での神経新生の減少が見られたが、同用量の加味逍遙散をストレス負荷した3週間の間、連続経口投与したラットでは、それが正常ラットと同等になるまで有意に回復していた。以上のことから、加味逍遙散には抗うつ作用があり、そのメカニズムとしてストレスによる海馬の機能低下の保護が関係することが示唆された。

強制水泳試験



更年期障害モデル

飯塚ら⁹⁾は、ストレスを負荷した卵巣摘出マウスに対する抗不安作用を評価している。マウスの両側卵巣を摘出し、1週間後から足に対する電気刺激(0.3mA、15分)を1日1回、7日間負荷し、最終ストレス負荷の24時間後にペントバルビタールを腹腔内投与して睡眠持続時間を測定したところ、ストレス負荷群において有意な睡眠時間の短縮が認められた。卵巣摘出を行っていない偽手術群と卵巣摘出群の間、および偽手術群にストレス負荷した群の間では、差は認められなかった。卵巣摘出とストレス負荷による睡眠時間の短縮は、医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)を電気刺激負荷1時間前および最終ストレス負荷24時間後に1日1回8日間強制経口投与(ヒト常用量の約1、4、13倍量)した群において、有意に回復していた。しかし、卵巣摘出によって減少した子宮重量には影響が認められなかった。陽性コントロールとして使用したエストラジオールの皮下投与によっても有意な回復が認めら

れ、子宮重量の減少も有意に回復していた。このことから、加味逍遙散は更年期における精神神経障害をエストラジオールとは異なるメカニズムで改善する効果を有することが示唆された。

郭ら¹⁰⁾は卵巣摘出ラットでの更年期障害モデルを用いて、抗ストレス作用を評価している。ラットの両側の卵巣を摘出し、0.6mA、10秒間の電気刺激を、15秒間隔で与えられる領域とプラスチックで絶縁された領域が格子状に交互に並んでいる電気刺激装置内に1時間置くことで、心理的ストレスを1日1回4日間、負荷した。医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)は、ヒト常用量の約3、6、13倍量を、ストレス負荷の30分前に強制経口投与した。その後、熱刺激と圧刺激をラットの尾に与え、疼痛閾値を測定した。卵巣摘出により熱刺激、圧刺激の痛覚閾値はそれぞれ有意に増加し、痛覚が鈍麻となるが、それらはストレス負荷により有意に減少したことから、更年期に見られる疼痛に対する過敏症状をラットで再現できた。ストレスによる熱刺激、圧刺激における痛覚閾値の低下は、それぞれ加味逍遙散投与群(ヒト常用量の約13倍量)において有意に回復していた。その後、脳を摘出し、各脳あたりのセロトニンとその代謝物である5-ヒドロキシインドール-3-酢酸の量を測定し、その比によりセロトニン代謝回転を評価したところ、ストレス負荷ラットにおいて見られた海馬、扁桃体におけるセロトニン代謝回転の増加は、加味逍遙散投与群(ヒト常用量の約3、6、13倍量)においてそれぞれ有意に回復していた。以上のことから、加味逍遙散は更年期に心理的ストレスが惹起する痛覚過敏症状を、セロトニン代謝回転の増加を抑制することにより改善することが示唆された。

寺脇ら¹¹⁾は、卵巣摘出ラットでのストレスホルモンの応答性に対する作用を検討した。ラットの両側卵巣を摘出して3週間飼育したものに対して、コルチコトロピン放出因子(CRF)を脳室内投与し、その30分後の自発運動量を120分間測定したところ、卵巣摘出群において有意な自発運動の亢進が認められた。このモデルに対して、医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)をヒト常用量の約13倍量で卵巣摘出の2週間後から1週間連続経口投与したところ、加味逍遙散投与群において自発運動量の亢進に対する用量依存的に有意な抑制が認められた。血中エストラジオールの濃度は、CRFや加味逍遙散の投与で影響は見られなかった。このことから、加味逍遙散はエストロゲンの低下によるストレスホルモンの反応性の亢進を緩和させることが示された。

左雨ら¹²⁾は、卵巣摘出ラットにおける血中エストロゲン濃度に対する作用を検討した。ラットの両側卵巣を摘出後、26週間飼育したものに対して、医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合)をヒト常用量の約6倍量で1日1回8週間連続して経口投与した。その後、心臓から採血し、血中エストラジオール濃度を測定したところ、卵巣摘出ラットと比較して僅かでは

あるが有意な増加が認められた。脛骨をX線撮影することによって評価した骨密度には、加味逍遙散投与により変化は認められなかった。このことから、加味逍遙散は更年期に見られるエストロゲン濃度の低下を改善する作用があることが示唆された。

島村ら¹³⁾は、卵巣摘出ラットで見られるホットフラッシュに対する作用を検討している。ラットの両側卵巣を摘出して7日後のものを利用した。卵巣摘出ラットでは、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニストを脳室内投与した直後に、尾皮膚温の一過性の上昇と、直腸温の低下が認められた。それらは医療用加味逍遙散エキス原末(白朮配合、ヒト常用量の約25倍量)を卵巣摘出後7日間連続経口投与した群において、有意に改善していた。

野口ら^{14, 15)}、譲原ら¹⁶⁾は、卵巣摘出して3週間後のラットおよびゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)アナログであるリュープロレリン酢酸塩を2週間連続皮下投与したラットで見られるホットフラッシュに対する作用を検討している。卵巣摘出ラットにLH-RHを脳室内投与した直後に見られる、尾皮膚温の一過性の上昇は、卵巣摘出群において有意に増加し、それは医療用加味逍遙散エキス原末(蒼朮配合、ヒト常用量の約25倍量)を卵巣摘出2週間後から3週間後まで投与した群において有意に回復していた。しかし、卵巣摘出ラットおよびGnRHアナログを投与したラットに、カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)の尾静脈内投与した直後の皮膚温上昇は、ホットフラッシュ群において有意に増加していたものの、それは加味逍遙散(ヒト常用量の約13倍量)の連続前投与(卵巣摘出ラットでは1週間、GnRHアナログ投与ラットでは2週間)では変化は認められなかった。卵巣摘出により減少していた子宮重量や血中エストラジオール濃度に対しては、加味逍遙散投与により影響は見られなかった。以上のことから、加味逍遙散は中枢性のLH-RHを介したホットフラッシュに対する抑制作用を示す可能性が示唆された。

薬物相互作用

Makinoら¹⁷⁾は、加味逍遙散と抗不安薬であるエチゾラム間の薬物相互作用についてラットを用いて検討している。ラットにエチゾラムを経口投与し、その後3時間後までの血中濃度推移を測定した。エチゾラム経口投与の37、25、13、1時間前に医療用加味逍遙散エキス原末(白朮配合、ヒト常用量の約20倍量)を経口投与した群とコントロール群との間で、エチゾラムの血中濃度には差が認められなかった。このことから、加味逍遙散とエチゾラム間では薬物動態学的な薬物相互作用は生じないことが示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

		著者	使用動物	投与量 (有意差のあった最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
モデル	癒血 HEL感作	Iwaokaら ²⁾	ddy系マウス(♂) (5週齢、 <i>n</i> = 5)	加味逍遙散エキス(白朮)、生薬エキス 200mg/kg/日 0, 3, 6, 9日目に経口投与	加味逍遙散および当帰、芍薬、牡丹皮の生薬エキス 投与により血流低下が改善
正常動物		Mizowakiら ³⁾	ddy系マウス(♂) (6～7週齢、 <i>n</i> = 7～10)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 50mg/kg 単回経口投与	加味逍遙散の抗不安作用はGABA _A /BZP受容体の 遮断薬や逆作動薬、抗アンドロゲン薬の前投与により 阻害
		Toriizukaら ⁴⁾	ddy系マウス(♂) (<i>n</i> = 2)	ゲンボシド 20mg/kg ゲンピン 5mg/kg 単回経口投与	ゲンボシドやその代謝物ゲンピンの投与により社会的 相互交流時間が有意に増加
		鳥居塚ら ⁵⁾	ddy系マウス(♂) (6～7週齢、 <i>n</i> = 5)	加味逍遙散エキス(白朮)、生薬エキス 100mg/kg、200mg/kg 単回経口投与	加味逍遙散や山梔子は非用量依存的に社会的相互交 流時間を延長 加味逍遙散は海馬のGABA _A 受容体を有意に活性化
ストレス負荷による 不安、うつ病態モデル		Wangら ⁶⁾	SD系ラット(♂) (8週齢、 <i>n</i> = 6～8)	加味逍遙散生薬末(白朮) 10mg/kg/日 連続経口投与(14日間)	ストレス負荷による不安行動と空間記憶能力の低下 を有意に回復
		杉山ら ⁷⁾	ddy系マウス(♂) (4週齢 20g、 <i>n</i> = 8)	加味逍遙散エキス(白朮) 1040mg/kg 単回経口投与	反復低温ストレス負荷による痛覚閾値の低下を有意 に緩和→セロトニン作動性神経系の機能低下改善と 類似した疼痛緩和作用の可能性
		Parkら ⁸⁾	SD系ラット(♂) (200～250g、 <i>n</i> = 6～8)	加味逍遙散エキス(白朮) 1340mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	ストレス下における強制水泳試験での無動時間を有意 に短縮、海馬歯状回の神経新生減少を有意に回復
更年期障害モデル	卵巣摘出	飯塚ら ⁹⁾	ICR系マウス(♀) (9週齢)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 100mg/kg/日 連続経口投与(8日間)	電気刺激ストレス負荷による睡眠時間の短縮を有意 に改善、子宮重量には影響なし→エストラジオール とは異なるメカニズムで改善
		郭ら ¹⁰⁾	SD系ラット(♀) (8週齢、 <i>n</i> = 7～11)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 250, 500, 1000mg/kg/日 連続経口投与(4日間)	心理的ストレス負荷による痛覚閾値の低下 心理的ストレスが誘発する海馬、扁桃体のセロトニ ン代謝回転の増加(活性亢進)を抑制
		寺脇ら ¹¹⁾	SD系ラット(♀) (9週齢、 <i>n</i> = 8～10)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 1000mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	CRF投与による自発運動量の増加を用量依存的に 抑制、エストラジオール濃度には影響なし →エストロゲン量の回復とは異なる作用でCRF反 応性の亢進を抑制
		左雨ら ¹²⁾	SD系ラット(♀) (9週齢、 <i>n</i> = 8)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 500mg/kg/日 連続経口投与(8週間)	卵巣摘出により減少した血中エストラジオール濃度 を有意に改善
		島村ら ¹³⁾	SD系ラット(♀) (7～8週齢、 <i>n</i> = 9～10)	医療用加味逍遙散エキス(白朮) 2000mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	LH-RH agonist投与後の一過性の尾皮膚温の上昇 と直腸温の低下を有意に改善
		野口ら ¹⁴⁾	SD系ラット(♀) (10週齢)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 2000, 1000mg/kg/日 連続経口投与(7日間)	CGRP誘発皮膚温上昇に対する有意な抑制効果なし
	GnRH アナログ処置	野口ら ¹⁵⁾	SD系ラット(♀) (8週齢)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 1000mg/kg/日 連続経口投与(14日間)	CGRP誘発皮膚温上昇に対する有意な抑制効果なし
	卵巣摘出	譲原ら ¹⁶⁾	SD系ラット(♀) (8週齢)	医療用加味逍遙散エキス(蒼朮) 2000mg/kg/日 経口投与(投与期間の記載なし)	LH-RH誘発皮膚温上昇を有意に抑制 CGRP誘発皮膚温上昇に対する有意な抑制効果なし 子宮重量や血中エストラジオールの低下に対する作 用なし
	薬物相互作用		Makinoら ¹⁷⁾	SD系ラット(♀) (8週齢、 <i>n</i> = 8)	医療用加味逍遙散エキス(白朮) 1000mg/kg 実験の37, 25, 13, 1時間前に経口投与

【参考文献】

- 鳥居塚和生. 方劑薬理シリーズ 加味逍遙散. 漢方医学 1995; 19: 160-165.
- Iwaoka E, Oku H, Ishiguro K. Development of an in vivo assay method for evaluation of "oketsu" using hen-egg white lysozyme(HEL)-induced blood flow decrease. J Traditional Med 2009; 26: 97-103.
- Mizowaki M, Toriizuka K, Hanawa T. Anxiolytic effect of Kami-Shoyo-San (TJ-24) in mice: possible mediation of neurosteroid synthesis. Life Sci 2001; 69: 2167-2177.
- Toriizuka K, Kamiki H, Ohmura NY, Fujii M, Hori Y, Fukumura M, Hirai Y, Isoda S, Nemoto Y, Ida Y. Anxiolytic effect of Gardeniae Fructus-extract containing active ingredient from Kamishoyosan (KSS), a Japanese traditional Kampo medicine. Life Sci 2005; 77: 3010-3020.
- 鳥居塚和生. 神経ステロイドを指標とした漢方薬・生薬の薬効評価と生体活性物質の探索. 上原記念生命科学財団研究報告集 2009; 23: 1-8.
- Wang HN, Peng Y, Tan QR, Wang HH, Chen YC, Zhang RG, Wang ZZ, Guo L, Liu Y, Zhang ZJ. Free and Easy Wanderer Plus (FEWP), a polyherbal preparation, ameliorates PTSD-like behavior and cognitive impairments in stressed rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009; 33: 1458-1463.
- 杉山清, 村越弘章. 慢性疼痛モデルにおける漢方薬の評価. 漢方と最新治療 1997; 6: 173-179.
- Park SW, Kim YK, Lee JG, Kim SH, Kim JM, Yoon JS, Park YK, Lee YK, Kim YH. Antidepressant-like effects of the traditional Chinese medicine kami-shoyo-san in rats. Psychiatry Clin Neurosci 2007; 61: 401-406.
- 飯塚進, 石毛敦, 小松靖弘, 佐々木博. 卵巣摘出モデルにおけるストレス負荷の影響および加味逍遙散の作用. 産婦人科漢方研究のあゆみ 1999; 16: 37-40.
- 郭珍, 稲津正人, 山田悦郎, 武田弘志, 松宮輝彦. 更年期モデルにおけるストレス反応の特徴と加味逍遙散の薬理効果. 東京医科大学雑誌 1998; 56: 143-151.
- 寺脇潔, 譲原光利, 加瀬義夫, 竹田秀一, 油田正樹. 卵巣摘出動物におけるCRF誘発自発運動亢進に対する漢方方剤の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2004; 21: 119-123.
- 左雨秀治, 坂本忍, 三田村匡, 篠田壽. 卵巣摘出ラットの血中ホルモン動態及び骨密度に与える漢方製剤の影響. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2001; 18: 149-151.
- 島村美智枝, 西沢幸二, 山下明, 小坂昇. ラットhot flushモデルに対する加味帰脾湯, 加味逍遙散および桂枝茯苓丸の効果. 和漢医薬学雑誌 1997; 14: 219-226.
- 野口将道, 蔵内浩二, 石毛敦, 佐々木博, 陳瑞東. CGRP誘発hot flushモデルを用いた産婦人科領域で用いられる漢方処方の比較. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2000; 17: 114-117.
- 野口将道, 譲原光利, 蔵内浩二, 加瀬義夫, 石毛敦, 佐々木博. GnRHアナログ処置ラットのCGRP誘発皮膚温上昇に対する漢方薬の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2002; 19: 155-158.
- 譲原光利, 野口将道, 加瀬義夫, 石毛敦. ホットフラッシュ発現機構と漢方薬の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 2003; 20: 74-78.
- Makino T, Inagaki T, Komatsu K, Kano Y. Pharmacokinetic interactions between Japanese traditional Kampo medicine and modern medicine (IV). Effect of Kamishoyosan and Tokisyakuyakusan on the pharmacokinetics of etizolam in rats. Biol Pharm Bull 2005; 28: 280-284.

くすり ブロムナード

長崎国際大学 薬学部 薬学科 薬品資源学
教授 正山 征洋

チョウトウコウ

チョウトウコウ(釣藤鉤、釣藤鉤)として薬局方にはアカネ科に属する*Uncaria rhynchophylla* Miquel, *U. sinensis* Haviland, *U. macrophylla* Wallichが収載される¹⁾。*U. sinensis*は華鉤藤と呼ばれるもので、雲南、四川、広西、湖北、湖南各省に自生している。また、*U. macrophylla*はダイヨウコウトウ大葉鉤藤で雲南、広西、広東各省に自生する。

カギカズラ*U. rhynchophylla*は本州の千葉県以南、四国、九州の比較的暖かく水分の多い日陰地に自生する蔓性の落葉樹で蔓は数10mにおよぶものもある(図1)。なお、カギカズラは中国にも広く自生しており、浙江、福建、広東、広西、四川、貴州省が産地である。上部の細い枝には枝が変形した鉤状の棘をつける。鉤は各葉腋につくが、1本(単鉤)、1対(双鉤)、1本と順序良くついている。したがって、釣藤鉤には単性と対生の鉤が混じっている。この鉤について興味深いボタニカルアートが見つかった。小野蘭山・島田満房著の「画報薬理学」(8巻、1763年、京都)に掲載されているカギカズラ(吊藤、鉤藤)の絵を見ると鉤が全て対生となっており(図2)、これは李時珍の本草綱目の鉤藤図から引用したものか、または観察間違いの何れかと考えている。そこで

図1 カギカズラの開花



長く伸びた新しい蔓に長い花茎を持つ集散花序を付け開花する。蔓には曲がった棘(釣藤鉤)が単性、対生を繰り返してついている。ちなみに属名の*Uncaria*は曲がった棘を意味する。



1840年代Petermannにより描かれた同属の*Uncaria gambir*(ガンビールノキ; ガンビール阿仙薬)のボタニカルアートである。釣藤鉤の基原植物であるカギカズラ等と形態は類似し、薬用部位である鉤も同様に描かれている。

釣藤鉤について御影ら²⁾による歴史的な考察がなされ、使用部位の変遷と薬効について明らかにされているので紹介する。使用部位は日本薬局方では上記3種の「通例とげ」となっているが、中国薬典では日本薬局方の記載に*U. hirsta*と*U. sessilifructus*が加わり「鉤を帯びた茎枝」となっており日中で種や使用部位が異なっている。検討によれば使用部位は明代前半までは樹皮で、以後は鉤を持った茎枝へと変わってきているとしている。また、単鉤よりも双鉤(図3)の方が優れているとも言われているので樹皮と鉤部分、単鉤と双鉤のアルカロイド含量を分析した。その結果、樹皮部分が鉤部分に比べてアルカロイド含量が高いことが明らかとなった。一方、単鉤と双鉤を比較した結果、両者に差はないことが判明した。日本では長くカギカズラの鉤部分を用いてきたが、鉤に限らず広く樹皮を用いることが可能で、明代前半までの使用部位が適切であるとの見解を示している。

釣藤鉤は神農本草経には下薬として収載され、中薬大辞典³⁾には、「清熱し肝を平かにし、驚を定める」とあり、鎮痙、

図2 小野蘭山、島田満房著 画報薬理学 8巻、1763年、京都に収載のカギカズラ



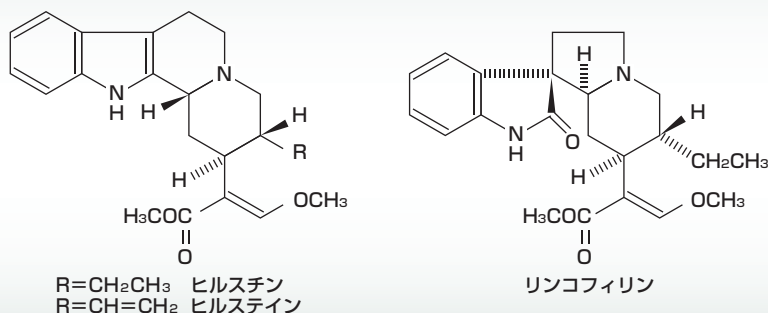
(バイエルン州立博物館展パンフレットから転載)

図3 生薬釣藤鈎



単鈎、双鈎が混在しているのがわかる
(生薬写真集、アルプス薬品工業株式会社より転載)

図4 釣藤鈎の主アルカロイド



鎮痛を目的にめまい等の精神異常、小児の癲癇等の異常興奮の改善や高血圧、抗痙攣作用を目的にしている。また、中国薬学大典⁴⁾にも降圧解痙薬として分類し収載されている。カギカズラの特徴的な成分としてはインドールアルカロイドで、ヒルスチン、ヒルスチン、リンコフィリン、イソリンコフィリン、コリナンチン、ジヒドロコリナンチン、ガイソシジンメチルエーテル等である。これら一部の構造式を図4に示す。これらアルカロイドが主有効成分と考えられており、精神安定作用⁵⁾、睡眠鎮静作用³⁾、血圧降下作用⁶⁾、鎮痙作用⁷⁾、セロトニン調節作用⁸⁾、脳細胞保護作用⁹⁾等が明らかとなっており、上記の中国薬学大典の記述を裏打ちしている。

釣藤鈎は釣藤散や抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、七物降下湯等に配合される。これらの内、釣藤散と抑肝散が認知症に有効とのガイドラインが出されている¹⁰⁾。日本における認知症患者数は460万人(2012年)で高齢化に伴って年々増加の途を辿っており、大きな社会問題となっていることは周知のことである。認知症に対して漢方薬の適用が試みられており、脳血管性認知症に対して釣藤散と黄連解毒湯、アルツハイマー型認知症に加味温胆湯、当帰芍薬散、混合型認知症に八味地黄丸の有用性が知られている¹¹⁾。本稿では認知症のガイドラインにも収載されている釣藤鈎が配合される釣藤散と抑肝散についての研究を紹介する。

釣藤散には釣藤、菊花、陳皮、人參、麦門冬、石膏、防風、茯苓、半夏、甘草、生姜が配合され、慢性頭痛、高血圧、めまい、のぼせ等を適応としている。松本ら¹²⁾、はまず脳血管性認知症病態モデルマウスを作成した。本モデルマウスに対して空間認知行動と非空間的認知行動による評価系を構築した。モデルマウスには明らかな空間認知行動障害が認められ、この障害は釣藤散(750mg/kg/日)の反復投与により明らかな改善が認められた。一方、コントロールの柴胡桂枝湯において何ら変化は認められなかった。釣藤散の投与を中止することにより認知症が再発したことから可逆的であり、釣藤散の脳血管性認知症患者に対する治療効果を実験薬理学的に立証している。なお、釣藤散から釣藤鈎を除いた処方についても同様な実験が行われ、改善効果が認められなかったことから釣藤鈎が重要な役割を担っていることが明らかにされた。非空間的認知行動についても釣藤散による改善が認められ、脳血管性認知症に有効なことが実証された。また、本モデルマウスを用いて釣藤散が

アセチルコリン分解酵素阻害作用を示し、認知症の治療効果を実験的に証明している。

次に今村¹³⁾は抑肝散が認知症による攻撃性、暴力、妄想、幻覚等に関わる周辺症状に有効であること、また、その有効成分の作用機序を明らかにしているので紹介する。

アルツハイマー病モデルマウスは学習障害、過活動等が認められるが、抑肝散で有意に改善した。一方で、隔離マウスで見られる攻撃性や非社会性に対して抑肝散と釣藤散のいずれも改善作用を示した。次にセロトニンレセプターに対して、釣藤鈎のアルカロイド7種について結合実験を行い、ガイソシジンメチルエーテルがアゴニストであることが突き止められた。次にガイソシジンメチルエーテルが血液脳関門(BBB)を透過するか否かを調べたところ、抑肝散をラットに経口投与すると1時間以内に脳にガイソシジンメチルエーテルが認められたことから、本化合物が認知症に対する抑肝散の有効成分の主たるものと結論し、抑肝散が認知症でみられる攻撃性、暴力、妄想、幻覚等の周辺症状に有効であることを示した。

【参考文献】

- 1) 第十六改正日本薬局方, <http://www.pmda.go.jp/kyokuhou/YAKKYOKUHOU16.pdf>
- 2) 御影雅幸, 遠藤寛子, 香月茂樹, 垣内信子: 漢薬「釣藤鈎」の薬用部位に関する史的考察(第2報), 日東医誌, 59: 279-285, 2008
- 3) 中薬大辞典: 第二巻, p.1485 小学館, 1985年
- 4) 陳在仁著: 図解漢方医薬大事典・中国薬学大典, 巻IV, p.90-93 講談社, 1982年
- 5) I Sakakibara, S Terabayashi, M Kubo, M Higuchi, Y Komatsu, M Okada, K Taki, J Kamei, Effect on locomotion of indole alkaloids from the hooks of uncaria plants, Phytomedicine, 6: 163-168, 1999
- 6) 榎原 巖, 高橋宏之, 讓原光利, 加藤孝之, 久保正良, 林 紘司, 石毛 敦, 雨谷 栄, 岡田 稔, 丸野政雄: 釣藤鈎の研究, Natural Medicine, 51: 79-83, 1997
- 7) 三巻祥浩, 利水紳倫, 山田健二: 釣藤散及び釣藤鈎の抗痙攣作用と活性成分, 薬学雑誌, 117: 1011-1021, 1997
- 8) H. Kanatani, H. Kohda, K. Yamasaki, I. Hotta, Y. Nakata, T. Segawa, E. Yamanaka, N. Aimi, S. Sakai, The active principles of the branchlet and hook of *Uncaria sinensis* Oliv. examined with a 5-hydroxytryptamine receptor binding assay, J. Pharm. Pharmacol., 37: 401-404, 1985
- 9) Y. Shimada, H. Goto, T. Itoh, I. Sakakibara, M. Kubo, H. Sasaki, K. Terasawa, Evaluation of the protective effects of alkaloids isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death in cultured cerebellar granule cells from rats, J. Pharm. Pharmacol. 51: 715-722, 1999
- 10) 認知症疾患治療ガイドライン2010, <http://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisy.html>
- 11) 岩崎 鋼: 東北大学・先進漢方治療医学講座、認知症の漢方療法, p.48-50 老年期痴呆研究会誌, 15巻, http://www.rouninken.jp/member/pdf/15.pdf/vol.15_02-15-01.pdf
- 12) 松本欣三: 脳血管性痴呆病態モデルに見る漢方薬「釣藤散」の効き目と聞き方、富山大学和漢薬学総合研究所・複合薬物薬理学分野、21世紀COEプログラム、
- 13) 今村幸子: 抑肝散の活性成分ガイソシジンメチルエーテルの薬理作用と血液脳関門透過性に関する研究、博士論文、2014年3月

三黄瀉心湯

金匱要略

プロフィール

出典は『金匱要略』驚悸吐血胸滿瘀血門で、ここには「瀉心湯」の名で掲載され、吐血、衄血に対し、煎じて頓服するように指示がある。後世、「黄」のつく3種の生薬(大黄、黄連、黄芩)が入っているために「三黄瀉心湯」とも呼ばれるようになった。出血などの緊急時に、「振り出し」で用いることがあり、『漢方診療の実践』には、「熱湯100ccを加え、火にかけて3分間煮沸し、滓を去って頓服する」とある。なお、『傷寒論』に大黃黄連瀉心湯があり、これには本来黄芩が含まれていたのではないかと推測する人も多いが、結論は出ていない。

方 解

大黄、黄連、黄芩はいずれも苦寒で、清熱降火の大黄が主薬である。黄芩は上焦の熱邪に、黄連は中焦の熱邪に、大黄が下焦の熱邪にそれぞれ作用し、全体で清熱瀉火・解毒・燥湿の効能を持つ。

四診上の特徴

矢数は、のぼせ気味で顔面紅潮し、気分落ち着かぬ興奮状態に、鎮静的に用いるとしている¹⁾。また、出血がある際に止血目的で使うことがある。

大塚は本方の適する証を次のようにまとめている²⁾。

顔面は少し黒みを帯びて紅くなる。桜色ではない。かかる顔貌で吐血、咯血、衄血等があれば、先ず瀉心湯ではないかと考える。気分はイライラとして怒りやすく或いは小事にあくせくする者、或いは大言壮語して言動に確実性なきものがある。心胸中に熱感を訴え、それが胸焼けとして現れることがあり、上に出て、口内炎となり、或いは煩となり、煩悸となり、時に心胸痛となる。

出血の場合は、鮮血が出て、貧血の状がないことに注意する。出血していても、手足の厥冷などがなく、むしろ煩熱を訴える者がある。此の出血は吐血、咯血、衄血のみならず、子宮出血、痔出血等となって現れることがある。脈は浮にして力のある者があり、沈にして滑の者があって一定していない。心下痞満の状があって之を按ずるに堅硬ならずして底力のある者があり、又心下に全く異常を訴えない者もある。不眠、頭重、目眩、肩凝りなどは、無い者もかなり多いが、問診に際して注意すべき事項であると思う。便秘傾向の者多く、又一日一行あっても快通しないとか、一日二三行あっても量が少なく、多量に出た後では気分が爽快だと云う者が多い。若し瀉心湯を用いて下痢甚

組 成	大黄 1.0~5.0, 黄連 1.0~4.0, 黄芩 1.0~4.0
主 治	血熱妄行・湿熱内蘊
効 能	清熱解毒・燥湿

だしく、腹痛耐えがたき者、或いは下痢の後で却って気分重く疲れると云う者は瀉心湯の証ではない。方と証が相応する時は一貼を服しただけでも、気分がよいと訴える者が多い。

また、龍野は、「筋肉の緊張はよいがそれほど強くない。熱血的で感情的なところが強い。カッとなると遮二無二やってくるが直ぐ気が変わる。移り気が激しい。真っ赤になって怒る方で、実際赤ら顔で血の気の多い人が多い。外的刺激に直ぐ反応して反射的に行動し、興味や注意が観念逃走的で、意識的な自発行動とか選別的な判断力とかが薄い。一見のんきな顔をしている者が多い。便秘がちである。」と述べている³⁾。

なお、本方は黄芩を含むため、間質性肺炎の発症には注意を要する。

臨床応用

精神系疾患

原典の条文に「心下不定」とあるのを応用して各種精神疾患に用いられるが、症例集積研究は少ない。うつ病に対しては数例の症例報告のみであり、漢方単独の治療経験もある^{4, 5)}。

尾崎らは、不安、焦燥感等を認めた統合失調症6例、心因反応3例、心身症2例、計11例に対し、三黄瀉心湯を4週間用いた結果、4週後に諸症状が著明改善1例、中等度改善5例、軽度改善4例、不変1例、悪化はみられなかったと報告している。有効率の高かった症状は不安感と焦燥感で10/11例(90.9%)で、有効でなかった症状は抑鬱気分、意欲低下が1/6例(16.7%)、幻覚妄想1/5例(20%)であったと報告している⁶⁾。また、春田らは3例の統合失調症と1例の非定型精神病患者のアカシジアと精神症状に対し、三黄瀉心湯を投与した。2例は桃核承気湯を併用したが、いずれの症例においてもアカシジアが消失し、精神症状も安定したと報告している⁷⁾。

仙頭は、便秘と煩熱がみられた透析患者の不眠に用いた症例を2例報告している⁸⁾。

心身症の症状に対する報告は古くから多数ある²⁾。早崎らは、脈が沈、虚で倦怠感と物忘れ、パニック発作、脈弦の無気力と不眠の3例に対し三黄瀉心湯が有効であったと報告し、一般に実証の処方と云われているが、精神症状を心気不足、心気不定と解釈することで応用範囲が広がるのではないかと述べている⁹⁾。

この他、身体化障害や便秘や易疲労感などの不定愁訴の症例、アルコール性精神病の幻覚、ICU症候群や術後の一過性精神障害、認知症の周辺症状などに対する報告もみられる。森らは、術後に譫妄と異常行動を生じた肝癌と消化管穿孔の2例に三黄瀉心湯を投与して、精神症状が安定したと述べている¹⁰⁾。また、蓮村らは興奮型の認知症の周辺症状に対して本方を用い

ることで安寧な生活を送っている一例を報告している¹¹⁾。また、更年期障害に伴う自律神経症状にも応用されることがある¹²⁾。

循環器疾患

高血圧に対しては、大塚の経験以降使用されることが多くなった²⁾。堀野は高血圧で受診した32例(男性5名、女性27名、平均年齢61.4歳)に対し、三黄瀉心湯を振り出しで投与し、内服前、内服5分、10分、15分、20分、30分と血圧を測定した結果、22例(68.8%)で血圧が低下し、悪化は5例のみであった。内服5分後より平均10mmHgの血圧低下が見られ、30分後には19.3mmHg低下した。心下痞硬は有効例中68.2%、無効・悪化例でも66.7%であったと報告している¹³⁾。

熊本は通院中の高血圧患者において、三黄瀉心湯を投与し、服用前後において血圧の安定効果を比較した。投与期間は14日から924日で、その結果は三黄瀉心湯単独投与群30例/他剤併用群26例で、血圧降下6例/4例、やや降下5例/4例、不変15例/14例、やや上昇1例/3例、上昇3例/1例であった¹⁴⁾。

この他、山田は降圧剤と三黄瀉心湯を併用した6例を報告している。それによると、降圧剤で血圧がコントロールされていても頭痛などの症状が取れない場合や降圧剤を複数併用しても充分降圧されない場合に三黄瀉心湯を併用すると、自覚症状の軽快や血圧安定化がみられると述べており¹⁵⁾、類似の報告もある。

動悸、不整脈に対する効果の報告もある。いずれも症例報告のみであるが、耳に響く心拍や¹⁶⁾、期外収縮を自覚した症例¹⁷⁾、心電図にて上室性頻拍と心房細動¹⁸⁾、心室性期外収縮¹⁹⁾、原因不明の心拍数30の徐脈に対して用いた報告²⁰⁾がある。また、板倉らは小柴胡湯と三黄瀉心湯を併用して高脂血症患者18名に投与した結果、血清コレステロール値、中性脂肪値では有意な変化は見られなかったが、アポA-1の増加とアポBの低下が見られ、抗動脈硬化作用が示唆されたと述べている²¹⁾。

神経系疾患

木元は急性期脳梗塞に三黄瀉心湯を中心とした漢方治療を併用して、自覚症状が改善した1例を報告している²²⁾。また、志賀はしびれと知覚異常を訴えた脳血栓症の急性期に三黄瀉心湯を初日より短期間併用したところ、それ以上悪化せず退院できたと報告している²³⁾。さらに山崎らは、中脳出血で昏睡に陥った66歳の女性に三黄瀉心湯を注腸で投与したところ、認知症は残ったが意識は回復したと報告している²⁴⁾。また、大塚の報告では、構語障害や片麻痺などの後遺障害も改善している²⁾。丸山らは脳血管障害の準備段階において、三黄瀉心湯での血小板機能の薬理作用を検討した報告をしている²⁵⁾。この他、頭痛²⁶⁾、²⁷⁾や眩暈²⁸⁾に対する報告がある。

消化器疾患

早崎らは、虚証と診断された便秘の中年男性に対し本方を投与したところ、便秘と不眠が改善し、さらに変形性股関節症の痛みも軽減したと報告し、病態に心気不足があったと推測している⁹⁾。阿部は、「まくり」に構成生薬が近い三黄瀉心湯を用いて、血清総ビリルビンが15mg/dL以上に増加した新生児54例に、生後日数、体重、分娩様式に関係なく三黄瀉心湯2.5g/日を投与し、非投与群55例と比較検討した。その結果、対照群

に比較し、有意に高ビリルビン血症を改善したが、少数は光線療法が必要であった。よって、光線療法施行前に試みるに足る治療法であると述べている²⁹⁾。

その他

出血に対する報告がある。大塚は子宮出血³⁰⁾と大酒家の吐血²⁾に、坂本は鼻出血を中心に数例の経験を報告している³¹⁾。また、抜歯前に内服していると止血が良好になるとも述べている³¹⁾。中原は外陰部の灼熱感を³²⁾、久永らは睡眠時無呼吸症に応用した症例³³⁾を報告している。松本は緑内障に半夏厚朴湯との合方³⁴⁾を、吉田は黄斑変性症に使用している³⁵⁾。また、皮膚疾患に対する報告も散見される¹²⁾。

【参考文献】

- 1) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説 197-203 創元社 大阪 1966
- 2) 大塚敬節: 瀉心湯について(二) 漢方と漢薬 5 (12) 1347-1352 1938
- 3) 龍野一雄: 一目でわかる処方目録 漢方 1 (5・6) 353-358 1952
- 4) 松橋俊夫: 三黄瀉心湯が奏効した抑うつ状態 新薬と臨床 39 (7) 1451-1453 1990
- 5) 伊藤 隆: 三黄瀉心湯が奏効したうつ病の一例 漢方の臨床 54 (1) 116-119 2007
- 6) 尾崎 哲 ほか: 三黄瀉心湯の精神科疾患への応用 診断と治療 79 (10) 2311-2316 1991
- 7) 春田道雄 ほか: アカシジア・精神症状に三黄瀉心湯が奏効した4症例 日東医誌 50 (4) 665-672 2000
- 8) 仙頭征四郎: 不眠などの煩熱症状と「三黄瀉心湯カプセル」 漢方診療 4 116-117 1991
- 9) 早崎幸幸 ほか: 三黄瀉心湯が有効であった4症例 漢方の臨床 55 (6) 876-880 2008
- 10) 森 康昭 ほか: 高齢者術後の一過性精神障害に対する三黄瀉心湯の使用経験 漢方診療 9 (3) 27-29 1990
- 11) 蓮村幸夫 ほか: 95歳の認知症の母への対応 漢方の臨床 60 (1) 155-163 2013
- 12) 上田 啓: のぼせ、ほてりなどの症状に三黄瀉心湯が著効した3例 日本女性医学雑誌 19 (suppl.) 126 2011
- 13) 堀野雅子: 高血圧における三黄瀉心湯振り出し薬の効果 日東医誌 53 (1・2) 41-46 2002
- 14) 熊本俊郎: 高血圧症に対する三黄瀉心湯の血圧安定効果について 漢方診療 2 (4) 36-40 1983
- 15) 山田修久: 三黄瀉心湯とCa拮抗剤の併用について 漢方研究 4 114-115 1991
- 16) 栗津良祐: 三黄瀉心湯が奏効した動悸の一症例 漢方研究 160 1991
- 17) 井齋偉矢: 「不整脈」に「三黄瀉心湯」が著効した一例 日東医誌 57 (suppl.) 156 2006
- 18) 坂本登治: 三黄瀉心湯で速効を見た上室性頻拍と心房細動例について 漢方研究 2 46-49 2005
- 19) 坂本登治: 第二報 三黄瀉心湯で速効を見た上室性期外収縮2例について 漢方研究 5 174-176 2006
- 20) 坂本登治: 心拍数30の徐脈に三黄瀉心湯を投与し著効を示した症例 漢方研究 12 368-369 2008
- 21) 板倉弘重 ほか: 高脂質血症患者の血漿アポ蛋白濃度と及ぼす小柴胡湯および三黄瀉心湯の併用療法の効果 臨床と研究 62 (10) 3360-3364 1985
- 22) 木元博史: 急性期脳梗塞における漢方製剤併用の一経験 漢方の臨床 48 (2) 221-228 2001
- 23) 志賀俊介: 瀉心湯類の使用経験 漢方診療 4 (2) 27-29 1985
- 24) 山崎正寿 ほか: 「三黄瀉心湯」の注腸が著効を奏したと思われる昏睡を伴う中脳出血の一症例 第10回日本東洋医学会北陸支部総会要旨集 1984
- 25) 丸山征郎 ほか: 脳虚血性疾患およびその準備状態に対する漢方 漢方医学 6 (10) 12-19 1982
- 26) 中平 圭: 高齢者の30年来の頭痛に対して三黄瀉心湯が奏功した1症例 第27回日本疼痛漢方治療研究会学術総会抄録 11 2014
- 27) 高久 俊 ほか: 片頭痛に対して三黄瀉心湯が著効した一例 日東医誌 62 (suppl.) 168 2011
- 28) 古橋建彦: 三黄瀉心湯が奏効した眩暈の一例 日東医誌 53 (suppl.) 277 2002
- 29) 阿部忠行: ツムラ三黄瀉心湯が新生児高ビリルビン血症におよぼす影響 漢方医学 10 (5) 31-36 1986
- 30) 大塚敬節: 症候による漢方治療の実際 680 南山堂 大阪 1990
- 31) 坂本登治: 三黄瀉心湯の使用経験－鼻出血・脳出血など－ 漢方研究 10 397-398 2001
- 32) 中原泰子: 三黄瀉心湯の著効2例 漢方研究 10 391-392 2010
- 33) 久永明人 ほか: 三黄瀉心湯の随証投与で睡眠時無呼吸が改善した1例 日本睡眠学会第23回定期学術集会プログラム 121 1998
- 34) 松本一男: 東洋堂経験余話 (63) 漢方の臨床 41 (7) 869-871 1994
- 35) 吉田 篤: 黄斑変性症に対して三黄瀉心湯で経過をみている症例 第27回眼科と東洋医学研究会講演要旨集 2010

抑肝散加陳皮半夏が有効な認知症の臨床型

お堀端クリニック(神奈川県) 高橋 三津雄

アルツハイマー型認知症は一様ではなく、臨床症状から3つの型に分けられる。すなわち、中核症状のうち、記憶力障害、見当識障害を主とするタイプ(①)、言語機能障害(失語)、失行・失認などの症状を主とするタイプ(②)、およびBPSDを主とするタイプ(③)である。このうち、③には特に抑肝散加陳皮半夏が有効である。

Keywords アルツハイマー型認知症、BPSD、抑肝散加陳皮半夏

はじめに

わが国における認知症は増加傾向にあり、特にAlzheimer病(AD)が増加傾向であるとされている。また、65歳以上の高齢者における認知症有病率は3.8~11.0%¹⁾。2012年における有病者数462万人から2025年には約700万人(約20%)に増加することが推計されている²⁾。こうした状況を踏まえ、認知症の人が認知症とともによりよく生きていくことができるような環境整備が必要として、2015年1月、厚生労働省から認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)が発表されたところである。ADをよく理解して適切な医療・介護を提供することが求められている。

一方、ADに対する治療薬は、中核症状に対してはドネペジル等のコリンエステラーゼ阻害薬を中心にNMDA受容体拮抗薬などが用いられるが、BPSDには抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が有効であるとする報告がある。

今回は、臨床的経験から認知症が3つの類型に分けられること、ならびに抑肝散加陳皮半夏が特に有効な類型について述べる。

ADの臨床タイプ -ADは一様ではない-

ADの症状は中核症状とBPSDに分けられ、さらにBPSDは心理に関する症状と行動に関する症状に分けられる(図1)。認知症ではこれらの症状が全て一律に現れるのではない。これまで多数の認知症患者を治療した経験から、患者によって症状の現れ方に違いがあることを見出した。とくに「もの忘れ」、「生活障害」、「BPSD」の症状の発症強度に着目すると、3つのタイプに分類することができる。

3タイプとは、すなわち、中核症状のうち記憶力障害と

図1 アルツハイマー病の症状

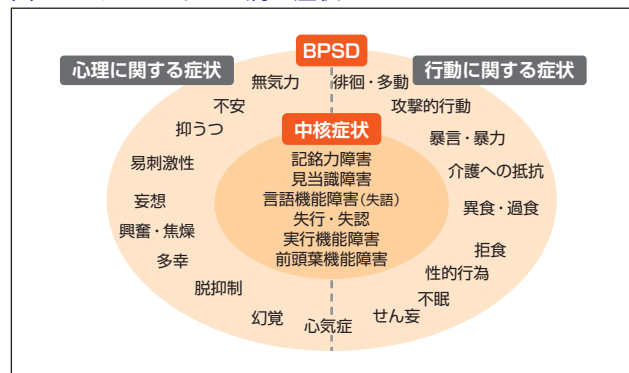


表1 アルツハイマー病の臨床分類

	もの忘れ	生活障害	BPSD
形骸型	++	+~-	-
激烈反応型	+	+~-	++
減裂型	+	++	+

見当識障害が強く現れる〔形骸型〕、BPSDが強く現れる〔激烈反応型〕、そして中核症状の言語機能障害(失語)、失行・失認、実行機能障害、前頭葉機能障害などが強く現れる〔減裂型〕である(表1)。

それぞれの臨床的特徴と対応について表2~4に示す。

ここで生活障害について詳しく説明しておく。生活障害という名称は、患者にみられる日常生活上の障害であるという意味である。さらにこの障害は明らかな運動障害や感覚障害をともしないことが特徴となる(表5)。

抑肝散加陳皮半夏が有効な激烈反応型

激烈反応型は、BPSDが強く現れることが大きな特徴であり、このタイプにはBPSDを抑制するための抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が有効である。抑肝散はBPSDに有効であるが、抑肝散加陳皮半夏はドネペジルの副作用である消化器障害を改善する作用があると報告されている³⁾。

表2 アルツハイマー病〔形骸型〕

形骸型の臨床的特徴
● 記憶力・見当識障害が基盤にある ● 徐々に、精神・身体活動が低下 ● 周囲の意見、助言、忠告に肯定的な反応 ● 自発性、意欲・積極性の低下、時に無為 ● 好々爺タイプ ● 大脳白質の虚血は軽度
対応
● 身体機能低下の予防 ● 意欲・自発性を高められる日常生活活動の導入 ● デイサービス、デイケアの積極的な利用 ● 生活リズム（活動、休息）の獲得

表3 アルツハイマー病〔激烈反応型〕

激烈反応型の臨床的特徴
● 落ち着いていれば、形骸型に通ずる ● 周囲の忠告、訂正、説得に激烈に反応 ● 予測不能な事態に、強い不安・焦燥、否定・反抗、混乱 ● 反応（妄想的内容）の理由は、実は了解可能 ● 孤立感、将来や経済的な状況への過剰な不安 ● 大脳白質の虚血の程度が高い
対応
● 介護者の病気に対する理解 ● 患者に接する時に心がけるポイントの理解 ● デイサービス、デイケアの適切な導入

表4 アルツハイマー病〔減裂型〕

減裂型の臨床的特徴
● 早期から失語、失行、失認などの大脳皮質巣症状が目立つ ● 比較的若年発症で、急速進行性 ● 奇異な日常生活動作、道具の使用、器械操作、更衣、整容動作の困難 ● コミュニケーション能力の障害、意味不明言語 ● 比較的多動傾向 ● 大脳虚血はない
対応
● 症候の正確な把握 ● 時に、適度の薬物による鎮静が必要 ● 在宅介護の限界を見極め、病院、施設利用も考慮

抑肝散加陳皮半夏を激烈反応型AD患者18例に適用した結果、有効10例（56％）、やや有効4例（22％）、不変4例（22％）であり、やや有効以上では78％という結果となった（表6）。

AD介護者が心がけること

激烈反応型の患者にはいうまでもないが、他の型の患者に対しても介護者の接し方ということが重要になってくる。新オレンジプランではいわゆる団塊の世代が75歳以上となる2025年を目指し、「認知症の人の意思が尊重され、できる限り住み慣れた地域のよい環境で自分らしく暮らし続けることができる社会の実現を目指す」とされている。介護者が心がけるポイントを表7に示した。

まとめ

ADが臨床症状から〔形骸型〕、〔激烈反応型〕、〔減裂型〕の3タイプに分けられること。このうちBPSDが強く現れる〔激烈反応型〕に抑肝散加陳皮半夏が有効であることを述べた。

表5 生活障害

● 認知症患者にみられる日常生活上の障害 ● 明らかな運動障害、感覚障害をとまなわれない ● 失語、失行、失認などの大脳皮質巣症状が背景に ● コミュニケーション能力の低下～喪失 ● 職業上の不適応 ● 習熟生活動作のぎこちなさ～困難 ● 更衣 ● トイレ動作 ● 家事（調理、掃除、洗濯） ● 整容、入浴動作 ● 高度の行為障害により、一見、奇異な行動パターン ● 混乱から不穏、多動、一部徘徊に
--

表6 激烈反応型ADに対する抑肝散加陳皮半夏の有効性

性/年齢	使用目的	併用薬	有効性
女/78 SDAT	不義妄想、暴言、暴力	メマンチン塩酸塩20mg、 クエチアピンフマル酸塩12.5mg、 バルプロ酸ナトリウム徐放剤400mg	やや有効
男/82 SDAT	外出企図、迷子	メマンチン塩酸塩20mg、 バルプロ酸ナトリウム徐放剤200mg	有効
男/73 SDAT	易怒性、不穏、大声、暴力	ガラントミン臭化水素酸塩16mg、 メマンチン塩酸塩10mg	有効
男/76 SDAT	仕事、運転へのこだわり、 外出企図	ガラントミン臭化水素酸塩24mg、 メマンチン塩酸塩15mg	有効
男/78 SDAT	多発性脳梗塞、易怒性	ガラントミン臭化水素酸塩8mg、 チアプリド塩酸塩25mg	有効
女/90 SDAT	幼児の幻覚、 チャイム鳴らし	メマンチン塩酸塩10mg	不変
女/77 SDAT	帰宅願望、常同行為、 弄弄	ドネベジル塩酸塩5mg、 チアプリド塩酸塩50mg	不変 施設入所
女/82 SDAT	易怒性、大声、暴力	ドネベジル塩酸塩5mg、 チアプリド塩酸塩50mg	有効
女/78 SDAT	易怒性、暴言、 自暴自棄	ガラントミン臭化水素酸塩16mg	有効
男/94 SDAT	外出企図、迷子、 易怒性	ドネベジル塩酸塩5mg、 チアプリド塩酸塩25mg	やや有効
男/93 SDAT	不安、帰宅願望	タンドスピロンクエン酸塩10mg	不変 施設入所
女/84 SDAT	物とられ妄想、幻覚	リバスチグミン4.5mg	やや有効 幻覚不変
男/85 DLB	幻視、疑似動作、 易怒性	ドネベジル塩酸塩3mg	やや有効
女/94 SDAT	多くの身体愁訴	ガラントミン臭化水素酸塩8mg	有効
男/77 SDAT	不義妄想、幻聴	ドネベジル塩酸塩10mg	有効
男/94 SDAT	過食、昼夜逆転、奇声	ガラントミン臭化水素酸塩8mg	不変 入院
女/92 SDAT	物とられ妄想、 帰宅願望	メマンチン塩酸塩10mg、 クエチアピンフマル酸塩25mg	有効
女/74 SDAT	気分変動、易怒性、 暴言	ガラントミン臭化水素酸塩8mg	有効

表7 AD介護者が心がけること

● 介護の日課を決める、運動を日課とする ● 全てをしてあげるのではなく、残っている機能を最大限に活かして、ご本人の役割分担をつくる ● プライドを傷つけない ● 対決を避ける ● 指示は、簡単明瞭に ● 家庭内の安全に留意、整理整頓 ● やっかいな事態が生じても、病気を責めたり、ご本人を責めたりしない ● ユーモアを忘れずに、柔軟な心で

【参考文献】

- 1) 認知症疾患治療ガイドライン2010 コンパクト版2012, 日本神経学会, 医学書院, 2012
- 2) 認知症施策推進総合戦略（新オレンジプラン）資料1, 厚生労働省
- 3) 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, 2009

天麻末の併用で新たに認識できた 半夏白朮天麻湯の向精神作用と 認知機能改善の可能性

つちうら東口クリニック 院長(茨城県) 川嶋 浩一郎

半夏白朮天麻湯は、広くめまいの治療に用いられている。構成生薬の一つである天麻はめまい、頭痛、けいれん発作を鎮める作用があることから、点滴や入院を必要とする強いめまいを繰り返す場合は、半夏白朮天麻湯に天麻末を加えることで体質改善をみる症例を経験している。本稿では、天麻末を併用することで半夏白朮天麻湯の向精神作用と認知機能改善の可能性について、症例および古典・既報から考察した。

Keywords 半夏白朮天麻湯、天麻、向精神作用、認知機能改善

はじめに

漢方診療では、患者の体格や体質、病状に応じて適宜、生薬構成や量を調整する随証療法が基本ですが、漢方生薬の保存管理や服用の利便性を考えると、エキス製剤中心にせざるを得ない状況があります。当院でもエキス製剤中心の漢方診療を行っているため、生薬構成の異なる2社の半夏白朮天麻湯エキス製剤を使い分けたり、構成成分の一部である人參や天麻の生薬末を加えたりして、画一的なエキス製剤のデメリットをカバーしています。

半夏白朮天麻湯は、めまいに使われることが多い処方、小児から高齢者まで広く用いられ、胃腸虚弱と冷えとめまいと頭痛の保険適応があります。原典の脾胃論の記述をみると、もともと脾胃(胃腸)の虚弱体質があるところに、急な寒気に会ってめまいや頭痛を起こした者や、季節の変わり目や寒気でめまいや頭痛を起こしやすい者の体質改善に用いる処方であることがわかります。

めまいの代表処方足瀉湯(足瀉5; 白朮2)で速効性がありますが、医療用エキス製剤がありません。この二味を含む医療用エキス製剤には、五苓散、当帰芍薬散、啓脾湯、半夏白朮天麻湯があります。いずれもめまいに有効ですが、処方名から判ることは、五苓散は水毒、当帰芍薬散は血虚、啓脾湯は脾虚を主としためまいであろうと推測できます。

半夏白朮天麻湯の半夏は、痰飲の病の聖薬といわれる二陳湯(半夏・茯苓各5; 陳皮4; 生姜2; 甘草1)の君薬です(図1)。半夏白朮天麻湯には二陳湯の甘草を除く全ての生

薬が含まれているため、痰飲の治療を強く意識した処方であると判ります。白朮は脾胃の利水を主り人參と合わせることで強力な補脾作用を発揮しますが、この処方にはさらに生姜、神麴、麦芽を加えて胃の消化を助ける工夫がされているので、補脾も重視した処方であることがわかります。処方名の3番目にある天麻は、エキス製剤としてはこの処方だけに使われている平肝熄風の生薬で、めまい、頭痛、けいれん発作を鎮める作用があるとされています¹⁾。

したがって、当院では、めまいを訴える症例には上記4処方を中心に使い分けていますが、特に強いめまいで、点滴や入院を必要とするような状況が過去にあった場合、半夏白朮天麻湯に天麻1.5g(1~3g)程度を加えるようにしています。

図1 半夏白朮天麻湯の構成生薬

			二陳湯(○印)
(1)	甘草 ○	調和、健胃	
(5)	半夏 ○(3)	制吐作用 痰を除き気のめぐりを良くする	
(2)	生姜 ○(0.65)		
(4)	陳皮 ○(3)		
	人參 (1.5)	消化吸収機能を 整える	
	黄耆 (1.5)		
(5)	茯苓 ○(3)		
	白朮 (3)	停滯した水分を 除く	
	蒼朮 (3)*		
	神麴 (2)*		
	足瀉 (1.5)		
	麦芽 (2)	消化補助	
	黄柏 (1)	整腸	
	天麻 (2)	ふらつき、めまいの改善	

*: エキス製剤によっては含まれない場合がある

天麻末の併用で頭がスッキリして冴えるようになり、併用を中止したらボーッとするようになったので、天麻末をしばらく中止しないで欲しいと訴える症例を経験しました。天麻にはめまいや頭痛以外の薬効がありますが、それを意識することで、半夏白朮天麻湯の運用の幅が広がるのではないかと思います、症例を提示して報告いたします。

症 例

症例1 63歳女性 身長161cm 体重60.3kg

【家族歴】 姉が65歳で糖尿病と心臓病で死亡している。

【現病歴】 9年前から高血圧と高脂血症で当院へ通院している。X年8月3日の受診時に、1ヵ月前に膀胱炎になって近医を受診すると抗生剤を処方され、1回服用したらひどいめまいと嘔吐があり、点滴で症状は軽減した。めまいが続くため耳鼻科で精査したところ、右耳の良性発作性頭位めまい症と診断され、内服薬を処方されたが、どうもスッキリしない。耳鼻科の薬(ベタヒスチンメシル酸塩)を3回指示通りに服用すると調子が悪いと訴えた。それまでの六君子湯を中止して、半夏白朮天麻湯(EK-37)7.5gに天麻末1.5gを加え分3で処方した。1ヵ月後の受診時に、めまいがまったく出なくなり、頭がスッキリするようになったと述べた。この漢方処方方を継続して9ヵ月目、翌年の5月に、天麻末を服用し始めてから、頭がスッキリして、不整脈がまったく出なくなったと述べた。毎年のように5～6月に出ていためまいが、まったく気配もなかったそうである(図2)。

症例2 61歳女性 身長158cm 体重55.0kg

症例1の妹。14年前から2型糖尿病、高脂血症で当院へ通院している。姉(症例1の患者)に勧められて、X年9月に姉と同じ漢方と天麻末を希望した。姉が服用後、頭がスッキリと冴えて気分が良かったので、自分も試してみたいとのこと。HbA1c 6.3%で安定しており胃腸虚弱と水毒とめまいの既往があったため、希望を受け入れて、同じ処方EK-37を7.5gに天麻末1.5gを加えて処方した。9ヵ月目に天麻末1g分2に減量したら、効果を実感しているので1.5g分3に戻して欲しいと求められた(図3)。

考 察

改めて天麻と半夏白朮天麻湯について、先人の口訣と現代の薬理研究についてまとめてみました。

天麻は、最古の本草書である神農本草経で、草部上品に掲載された赤箭^{せきせん}のことで、「赤箭 一名離母、一名鬼督郵。味辛温。生川穀。主殺鬼精物、蠱毒惡氣。久服益氣力、長陰、肥健、輕身増年。」とあり²⁾、「人を傷害する惡鬼の働きを殺消する作用があり、長く服用すると氣力体力が益し、陰の氣、生殖の力をつけ、体を肥らせ健康にし、身も輕やかになり、年齢を増すことができる」と記され、赤箭は地上部の名称とされています³⁾。

図2 症例1 経過図

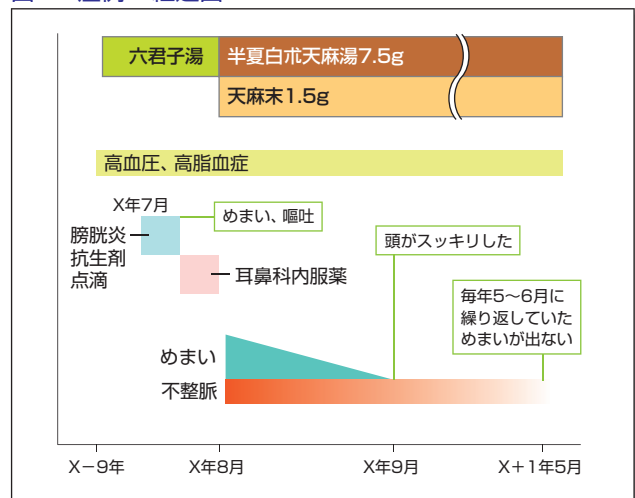
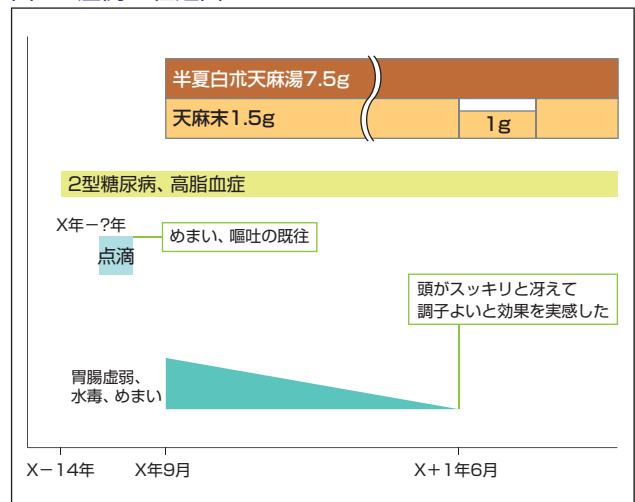


図3 症例2 経過図



李時珍(1518~1593)の本草綱目によれば、「天麻は肝経の気分の薬である。[素問]には、諸風の震えとめまいは、いずれも木に属すとある。眼黒頭旋は、風虚が内に起こったものであり、天麻でなければ治すことができない。天麻は定風草ともいうくらいで、風を治す神薬である。天麻を用いた薬を久しく服用すると、全身に紅丹を発することがあるが、これは風が去ったしるしである。」と強いめまいを治す神薬であると高く評価しています⁴⁾。陳士鐸(17世紀)の本草新編では「天麻は、よく昏眩を止め、風を療し湿を去り、筋骨の拘攣・麻痺を治し、血脈を通し、竅を開くが、それ以外は信じるに足りない。しかるに外邪が甚だ盛んで、経絡・血脈に閉じ塞がった場合、天麻を用いずどうして経を引き、気血を収め補う薬を、病を受けたところへ直かに入れられようか。」と評価しています⁴⁾。

香月牛山(1656~1740)は、牛山活套(1779年刊行)の中で「女性、とくに未婚の女性の頭痛のうち、およそ気鬱が原因で気分不快になる者には半夏白朮天麻湯を用いよ。とてもよく効く」、「痰厥(水毒で四肢厥冷)して気悩みし、えもいえず心持ちが悪いという者がある。半夏白朮天麻湯を用いるとよい」と述べ、原典にある「痰厥の頭痛」という証に、新たに抑うつ傾向や神経症傾向という証を加えています⁵⁾。

天麻の薬理作用については、抗痙攣作用、平滑筋収縮阻害作用が報告されています。向精神作用としては、記憶保持能の改善があり、脳血流を改善し、認知症モデル動物で β アミロイドによる神経細胞死を抑制した報告などがあります³⁾。

臨床的にも、不眠症40例に天麻末2g就寝前服用で、80%に有効で、寝つきを良くし、中途覚醒時の再睡眠を改善しました。認知症の20例に天麻末2g就寝前服用させ、17例で軽度改善しました。5歳小児のパニックに、抑肝散に天麻と芍薬を追加して改善した報告もあります³⁾。

天麻及び半夏白朮天麻湯には、平肝熄風してめまい、頭痛、麻痺、痙攣を改善する作用は従来通りですが、香月牛山が指摘しているように、気鬱して意欲が低下して、気分が優れない者に特に有効で、服用すれば日中は頭が冴えて、夜はぐっすり眠れるようになり、記憶力を改善し、天麻や人参、黄耆によって、長期に服用すれば気力体力が増して健康になり寿命も延びる処方であり、特に精神的にデリケートな思春期の起立性調節障害や、気鬱を伴う認知症などに積極的に用いてみて良い処方であろうと思われました。

【参考文献】

- 1) 佐竹元吉, 伊田喜光, 根本幸夫(監修): 漢方210処方生薬解説(昭和漢方生薬ハーブ研究会編), 122, じほう, 2001
- 2) 森立之 神農本草経: 早稲田大学古典籍総合データベース (http://archive.wul.waseda.ac.jp/kosho/ni01/ni01_00799/ni01_00799_0001/ni01_00799_0001.pdf)
- 3) 鳥居塚和生 漢方基礎講座 生薬の薬効・薬理シリーズ76 テンマ 漢方研究 (391), 274-277, 2004-07
- 4) テンマ 中薬大辞典 第3巻, 1870-1873, 小学館, 1985
- 5) 稲木一元 臨床医のための漢方薬概論, 596-602, 南山堂, 2014

粉末剤(顆粒・細粒)を一切使わないで、限られた固型エキス製剤のみで、漢方治療の有用性—どこまで有効か?!—

かげやま医院 院長(大阪府) 蔭山 充

医療用漢方エキス製剤は顆粒剤や細粒剤の粉末剤が主流だが、患者の強い希望により錠剤などの固型エキス製剤を処方することもある。しかし、品目数に限りがあることから、処方の選択に苦慮することもある。そこで、固型エキス製剤のみでの治療を試み、良好な結果を得てきた経験を紹介する。

Keywords 医療用漢方エキス製剤、錠剤

はじめに

もはや臨床医師の90%が漢方エキス剤の処方経験を持ち、とくに若手医師はほぼ毎日のように、何らかの漢方エキス薬を処方していると言われる。この漢方が広まる切っ掛けは処方を受ける患者側にあり、とりわけ女性が漢方薬を強く求めたからと言っても過言ではない。当初では漢方薬が臨床現場で絶対必要ではあるからという医師の意向で広まった訳では決していない?!と言えそうである。それともマスコミが国民を煽り、ブームを作ったかもしれぬ。

ところが困ったことであるが、一部の女性には「漢方薬を服用しさえすれば、すべての病気が治る」と信じている漢方オタクに近い人も少なからず存在する。しかし、もちろん現代医薬が必要な場合には必ず処方するのが当然と言える。

さらに、あれだけ漢方薬を好み信奉する女性にも、体調が向上するにつれて、十分な説明をして納得済みであったにもかかわらず、「煎じ薬をいちいち煎じるのは面倒や!粉末は飲めない。」と強く主張する女輩も多く、「顆粒、細粒も嫌い!」と拒否し、「でも漢方薬を欲しい!飲みたい!」と子供の如くごねまくる御人も、イラチ(短気)の多い関西では時折来院される。

しかし、世の中は良くしたもので、「捨てる神もあれば拾う神あり」で、こうした場面を想定したからかもしれないが、昭和の時代から医療用漢方エキス製剤にも錠剤などの固型剤が、数社から生産販売されている。しかし、残念ながら品目数が少なく非常に限られている。少ない品目であるのに、重複して販売されるのは惜しい。

これまで数少ない品目でいながら錠剤などでの治療

を希望される方を対象に、工夫して処方し比較的良好な結果を得てきた。いくつか症例を留めていて、今回、畏友に強く背中を押されて、ちょうど良い機会であるので発表することにした。漢方診療を始めて三十有余年になるが・・・、錠剤などだけの論文は初めての経験で、どこまで有用な漢方治療が可能か?の限界を試みた報告となる。次項にモデルとなる症例を簡潔に記述した。

症 例

【症例 1】 72歳主婦。主訴は手足のむくみで、当初から粉末は義歯に詰るので錠剤希望であった。‘五苓散錠’で浮腫傾向であるが尿量が増え身体も重いのが軽減し、雨降の前には必発した頭痛も消失したことは、NSAIDsも不要となり、本人は大きな驚きであった。

【症例 2】 75歳主婦。肩が冷えると風邪をひくから、ファーストチョイスと言える‘葛根加朮附湯(細粒)’を処方し良好な結果を得ていた。しかし、不味くてすぐに服用する気になれないと訴えるので‘葛根湯錠’(+‘アコニンサン錠’)に変更した。肩の冷えが改善するとともに、風邪も引かなくなった。

【症例 3】 44歳女性事務職。月経が止まらないことが主訴で来院した。早く月経を止血したいのでピルを内服し、その上イライラ・左下腹部圧痛・便秘に‘大柴胡湯錠’と‘桃核承気湯錠’を定期的に、浮腫が気になるときのみ‘五苓散錠’を頓用で対応した。快便となり心も穏かで、浮腫も軽減している。

【症例 4】 11歳男児。目をパチパチ瞬き、ウウウウウと声を出すため、小児科にて音声チックと診断された。抗

ドーパミン薬を多数処方されたが、効果ないと訴え来院した。腹部膨満と喉の閉塞感で‘大柴胡湯錠’と‘半夏厚朴湯錠’の併用で軽減してきた。

【症例 5】 20歳女子大生。元来ストレス性の肩こり感と便秘で苦しむ。胸脇苦満、腹部膨満が強いため、‘大柴胡湯錠’で通便すると、憂鬱感、イライラが軽減し、‘葛根湯錠’の頓服で肩こり感も消失した。

【症例 6】 15歳女子中学生。尋常性痤瘡で来院する。12歳頃から皮膚科にて化膿性と指摘され抗菌薬、ディフェリン®ゲルで改善せず、月経前には悪化し便秘も強くなるので、主として高温期には‘桃核承気湯錠’、低温期には‘桂枝茯苓丸錠’とし、ストレスも強いので‘大柴胡湯錠’を併用すると快便となり、皮疹も改善した。

【症例 7】 20歳女性。月経不順・月経痛と便秘で、他院にて“当帰芍薬散顆粒”と“大黃甘草湯顆粒”を服用し月経が規則的になり月経痛も軽くなった。錠剤を希望されて来院し、それぞれ‘当帰芍薬散錠’と‘大黃甘草湯錠’を処方し、良好に経過する。しかし、月経痛がまだ残るので、月経期には‘桂枝加芍薬湯錠’と‘安中散錠’に変更すると痛みはより軽くなった。

【症例 8】 18歳女子学生。数年前より花粉症(アレルギー性鼻炎・結膜炎)にて毎年2月位から5月位まで、くしゃみ、鼻水、鼻閉、目の痒みに悩まされる。耳鼻咽喉科にて抗アレルギー剤等を服用するが、口渇が強いため自己中止し他院にて“小青竜湯細粒”の処方を受けてかなり改善した。しかし、粉末が服用しづらい、何か良い方法がないかと来院する。そこでその場で‘小青竜湯錠’を服用させ、以降同薬を頓用している。

【症例 9】 78歳老女。膝関節痛と腰痛を主訴に、数年来内科・整形外科よりいろいろと投薬を受けた。“防己黄耆湯細粒”は飲みにくいので、あまり服用していないし、もちろん主訴も軽減しないと、錠剤を希望して来院した。‘防己黄耆湯錠’と‘薏苡仁湯錠’の併用にて、NSAIDsは不要となった。

【症例 10】 32歳OL。抑うつ傾向にて、精神科に通院中であるが、食欲がなく元気がない、不眠等の訴えで来院した。二種類の粉末が飲めないと訴えるので、思い余って‘加味帰脾湯錠’を用いたところ、食欲増進・良眠となり、

愁訴は軽減した。この有効性には驚いた。

【症例 11】 21歳女子大学生は中学性の頃からアトピー性皮膚炎で皮膚科で治療中であるが、根本治療(本治)を求めて来院する。前医処方を継続の上、“温清飲顆粒”を処方したが、顆粒が服用できないため、温清飲と同効とは言えないが、これを分解して‘四物湯錠’と‘黄連解毒湯錠’を併用する。即効性はないが、ステロイド外用薬の塗布量は徐々に減る傾向である。

【症例 12】 48歳主婦。不妊治療中で、何度もET、ART等試みているが妊娠成立とはならず、なかなか良質卵が採卵できない。粉薬は嫌いとして強く訴えたので、‘八味地黄丸錠’を定期に、低温期に‘四物湯錠’、高温期には‘当帰芍薬散錠’を服用しているが、結果は難儀している。

【症例 13】 45歳女性公務員。肥満で“防風通聖散”を求めて来院した。錠剤を希望し‘防風通聖散錠’に強度の便秘のため‘桃核承気湯錠’併用し快便となり、むくみ時には‘五苓散錠’を頓用し軽減する。体重は減少傾向である。

【症例 14】 43歳主婦。インフルエンザにて来院し、‘小柴胡湯錠’と‘葛根湯錠’に加えて抗インフルエンザ薬も処方した。しかし、漢方薬だけで解熱、関節痛も改善したため、自身は抗インフルエンザ薬を服用せず、子供のために置いておいた。近年こうした行為をする人が増えた。

【症例 15】 16歳女子高校生。空咳が、4日前より激しく続くと来院した。マイコプラズマ肺炎を疑い、抗菌剤と‘小柴胡湯錠’を処方し、咳の激しいときに‘五虎湯錠’を頓用し、激しい咳も軽減した。寒気時には‘葛根湯錠’を服用にて身体のだるさも消失し、7日後には治癒した。

【症例 16】 42歳主婦。近医でインフルエンザと診断され、ザナミビル水和物を処方された。しかし、授乳中であるので本人自身が服用を拒否したが受け入れられず処方されたので、漢方治療を求めて同日来院される。‘葛根湯錠’、‘小柴胡湯錠’で速やかに解熱、関節痛も消失し数日で治癒した。

【症例 17】 65歳男性。嘔吐・腹痛・下痢を訴えて他医にて急性胃腸炎と診断され抗菌薬等を服用したが、未だ軽快しないので来院した。吐き気で食欲がなく心窩部の詰り感を訴え腹鳴をまだ聴取する。錠剤を希望であったので‘半夏瀉心湯錠’を処方し心窩部の詰り感も消失し数日間止

痢した。

【症例 18】 48歳女性。顎の下の化膿性湿疹にて、他医で抗菌薬を投薬されるが一進一退のため、漢方薬でしかも錠剤を希望して来院した。便秘時に‘桃核承気湯錠’で通便させ“清上防風湯顆粒”を処方しようとしたが錠剤がないため‘十味敗毒湯錠’を代用したら湿疹が消失した。

考 察

前述したように産婦人科だけでなく多くの科で、漢方エキスを治療は相当広がっているが、とりわけ女性には根強い人気がある。だから、今や漢方外来と言え、『女性漢方』外来診療を指すと言っても過言ではないと思われる。

ところで、日本更年期医学会は2011年に「日本女性医学会」と名称を変えた。これは、その領域が従来の産科学婦人科学の限られた疾患だけでないことを意味する。まず更年期障害、思春期医学と広げることで、1986年に更年期医学会が誕生したと聞く。現在の日本女性医学会では女性内科・一般内科・老年医学を含め、プライマリケアも高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、機能性ディスペプシア・過敏性腸症候群・肝障害等の症例も取り扱うことになる。どこまでも貪欲に診療範囲を広げて、ありとあらゆる世代の女性を取り込むためと推察する。女性をトータルに診る医学において、女性漢方はより重要な治療手段として活用されるであろう。

ところで嬉しいことには、女性に多く用いる漢方薬は次のように比較的豊富に錠剤が揃う。たとえば桂枝茯苓丸錠、当帰芍薬散錠、桃核承気湯錠、四物湯錠、大黃甘草湯錠、白虎加人参湯錠、柴胡桂枝湯錠、防風通聖散錠、桂枝加芍薬附湯錠、防己黄耆湯錠、八味地黄丸錠、ヨクイニンエキス錠、アコニンサン錠等である¹⁻⁵⁾。つまり錠剤を広く処方できることは、女性漢方人口の底辺を広げることに繋がる。

まとめ

以上、患者本人の強い希望の下で、限られた品目で、どの程度の疾病、症状に取り組めるかを試みた結果を報告し

た。重ねて記すが、現代医薬が必要な場合は必ず処方した。

漢方治療を種類の少ない錠剤のみで行なうことは簡単ではないが、症例を振り返ると、錠剤だけでも「案外イケタな！意外に良かった。」というのが本音である。この報告で、錠剤などだけの今風の漢方ファンが増えることを希望する。しかし、本物の漢方診療の醍醐味は、湯液（煎薬）も含めて粉末剤（顆粒・細粒）なしでは味わえない！ことを付記しておく。

またより良い報告にするために、諸姉兄の御批評を仰ぎたい。

【参考文献】

- 1) ウチダの和漢薬一覧 2003年
- 2) OHSUGI KAMPO NOTE オースギ医療用漢方製剤 2004年
- 3) Kampo Medicine Handbook Kracie医療用漢方製剤 2009年
- 4) Kotaro Handy Reference 小太郎漢方エキス製剤使用の手引 平成26年改訂
- 5) SANWA医療用漢方製剤一覧表 1989年
- 6) 宇高一郎・中村泰之・蔭山充 『現代漢方生薬考① -六陳八新一-』 漢方研究 2004年1月 P6-8
- 7) 宇高一郎・中村泰之・蔭山充 『現代漢方生薬考② -牡蛎-』 漢方研究 2004年2月 P14-19
- 8) 宇高一郎・中村泰之・蔭山充 『現代漢方生薬考③ -「防己」- 白い恋人との出会い』 漢方研究 2004年5月 P14-19
- 9) 宇高一郎・中村泰之・蔭山充 『現代漢方生薬考④ -鬱金-』 漢方研究 2005年4月 P23-28
- 10) 宇高一郎・中村泰之・蔭山充 『現代漢方生薬考⑤ -当帰-』 漢方研究 2005年10月 P29-37

大学病院における 漢方診療の実際とこれから

聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 講師/大学病院 産科副部長 ^{すぐる}五十嵐 豪 先生

2002年 聖マリアンナ医科大学卒業、同大学病院 研修医(産婦人科)
2008年 聖マリアンナ医科大学 大学病院 診療助手
2009年 聖マリアンナ医科大学 大学院博士課程 修了
同 年 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 助教、
同大学医学部附属大学病院 産科医長
2013年 聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 講師/
同大学医学部附属大学病院 産科副部長



2013年に早発閉経患者さんの出産に世界で初めて成功し、「がん・生殖医療」という新たな分野でも世界初の先進医療を行っている聖マリアンナ医科大学病院 産婦人科には、各方面から熱い視線が送られている。産婦人科学講師としてご活躍の五十嵐豪先生は、周産期・生殖・女性医学にまたがる幅広い診療の中で漢方治療にも力を注いでおられる。「大学でやりたいことが山積しています」とおっしゃる五十嵐先生に、大学病院における漢方診療の実際とこれからの漢方の発展に向けての抱負を語っていただいた。

聖マリアンナ医科大学・病院の特徴

敬虔なカトリック信者である明石嘉聞先生によって1971年に創立した本学は、その名のとおり「キリスト教的人類愛に基づく生命の尊厳」を基調とした医師の養成を建学の精神に掲げています。つまり、医師として驕り高ぶることなく、苦しんでいるすべての人に手を差し伸べることを基本に医療を行うという理念が根底にあります。

教育面では、生命の尊厳を守ることができる良医の育成を目指し、大学病院を含めた附属4病院で多岐・多様な臨床実習ができることや、各種のシミュレーションキットを用いた手技・技術が体験できるなど、設備や体制が充実しています。

医療面においては、各附属病院が地域の中核病院として近隣の医療機関との連携を強力に推進し、地域の皆様に良質な医療を提供しています。

充実した産婦人科の四本柱

産婦人科には、「周産期」、「腫瘍」、「生殖医療」、「女性医学」という四本の柱がありますが、当科はそのいずれの柱も充実しています。

「周産期」に関しては、大学病院と横浜市西部病院に周産期の医療センターが併設されるというように、1大学で2つ

の周産期専門のセンターを有しています。「腫瘍」に関しては、子宮頸がん・子宮体がんや卵巣がんなどの婦人科がんの手術件数も、神奈川県内でも少ない方ではなく、他診療科とも連携して集学的治療や緩和医療も提供できる体制が整備されています。

「生殖医療」に関しては、石塚文平前教授が早発卵巣不全患者さんの治療に長年尽力されていましたが、数年前にスタンフォード大学との共同研究がスタートして新たな命が誕生しました。これは、患者さんの卵巣を摘出して組織を凍結保存し、特殊な技術による培養後に移植するという技術を用いています。さらに、鈴木直教授が『がん・生殖医療』という医療をわが国の中心となって推進され、その成果に期待が寄せられています。

「女性医学」に関しては、『アゼリア外来』を開設し、更年期女性を中心に女性のQOL向上を目指したトータルケアを行っています。この名称は、更年期という時期を上手く乗り切って、さらに花を開くという意味で、石塚前教授が命名されました。

当科の四本柱には垣根がなく、教室員は自由にしかも複数を選ぶことができます。実際に私も、腫瘍以外はすべてを担当していますし、まだ専門が決まっていない若い先生はどこでも学べる環境が整っていますので、意欲的な先生には非常に魅力的と言えます。

産後浮腫の必須処方－柴苓湯－

当科の診療において漢方薬は欠かせません。たとえばアゼリア外来では、産婦人科の三大処方である当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸を中心に20種類以上の処方が用いられています。

周産期では、患者さんからのご希望もあって風邪薬などを処方していますが、もう一つ欠かせない処方が柴苓湯です。柴苓湯は不育症の治療にも用いますが、妊娠期間中でも安心して使用できる、使い勝手が良い処方というイメージがあります。また、産後浮腫に処方すると、服用開始数日で尿量が増加して明らかな改善を実感します。分娩翌日から足がむくんで痛みがある方には必ず柴苓湯を処方しますが、退院前には浮腫も消褪しますし、ご希望があれば退院処方にも組み入れています。

月経前症候群に加味逍遙散が著効

現在私も約20種類の漢方処方を用いています。当院で使用する処方には限りがありますが、患者さんは女性に限られ、訴えもある程度は共通していますから、妊婦さんの処方、更年期女性の処方、さらに精神的な要素が加わった際の処方などの「引き出し」の中から処方を選択し、患者さんにもご満足いただいています(表)。

たとえば、30歳代で月経前にイライラが高じてご家族やお子さんにもあたるような月経前症候群の患者さんに加味逍遙散を処方したところ、約3ヵ月後には症状が改善し、しかも月経痛も改善したという症例を経験しました。

表 聖マリアンナ医科大学病院 産婦人科で用いられる主な漢方処方

妊婦の汎用処方	小青竜湯、大建中湯、当帰芍薬散、五苓散、柴苓湯、麦門冬湯、葛根湯(乳腺炎)
更年期患者の汎用処方	当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸、潤腸湯、抑肝散、補中益気湯、十全大補湯、釣藤散、牛車腎気丸、桂枝加竜骨牡蛎湯、柴胡加竜骨牡蛎湯
不妊治療の汎用処方	温経湯 (男性)八味地黄丸、補中益気湯



このような患者さんは西洋医学では治療困難例であり、漢方薬だからこそ効果が得られたのだと思います。

漢方を発展させるために

現在の医療においてはエビデンスが重要視され、それに基づいてガイドラインが策定されていますが、その反面でエビデンスが不十分な治療法や治療薬は否定的に見られる傾向にあります。残念ながら、その一つが漢方薬です。

もちろん、漢方薬も基礎・臨床の検討が積極的になされており、エビデンスがあることに間違いありません。しかし、「証」に従って処方を選択するために「エビデンスを作ることはできない」、という批判の声もあります。患者さんの状態の変化に応じて処方を選択することに漢方治療の面白さがありますが、西洋薬と同様のエビデンスがないとガイドラインにそぐわないと軽視されてしまうことが危惧されます。今までは経験によって漢方の考え方や技術が伝えられてきましたが、これからは個々の症例を蓄積し、エビデンスとしてまとめるための臨床研究と、それを裏付ける基礎試験も必要です。

また教育の面においても、産婦人科だけに限らず次の世代の先生に、正しく漢方が伝承されるよう努力を続けたいと思っています。大学の人間の一人として、漢方が発展するためにやりたいことが山積しています。

第66回日本東洋医学会学術総会スポンサードセミナー
第22回東洋医学シンポジウム

漢方エキス 製剤の 上手な使い方

— 困ったときのこの一手 —

日時

2015年6月13日(土)
9:00～11:00

会場

ANAクラウンプラザ ホテル富山
「鳳」(第6会場)

オーガナイザー

木村 容子 先生 東京女子医科大学東洋医学研究所

シンポジスト

奥中美恵子 先生 医療法人明和病院 耳鼻咽喉科

黒川 貴代 先生 医療法人社団康喜会辻仲病院 柏の葉

佐々木真美 先生 宮城・定禅寺フローレンスクリニック(消化器内科)

福永 智栄 先生 日本赤十字社姫路赤十字病院 緩和ケア内科

中原 恭子 先生 広島・医療法人社団女性クリニック ラポール

野本真由美 先生 新潟・医療法人社団素馨会野本真由美スキンケアクリニック

例年行なわれておりましたクラシエ薬品(株)主催サテライトシンポジウムは昨年を以って終了いたしました。

今年度より新たにスポンサードセミナーとして学会会期内で開催いたします。

開催日時が金曜日の午後から土曜日の午前へと変更されておりますので、どうぞご注意ください。

共催：第66回日本東洋医学会学術総会、クラシエ薬品株式会社

Kracie



Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

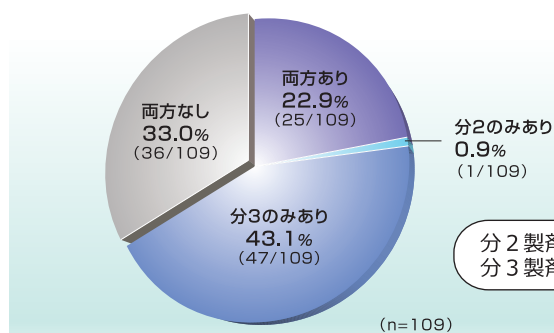
コンプライアンスを考えて—
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

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

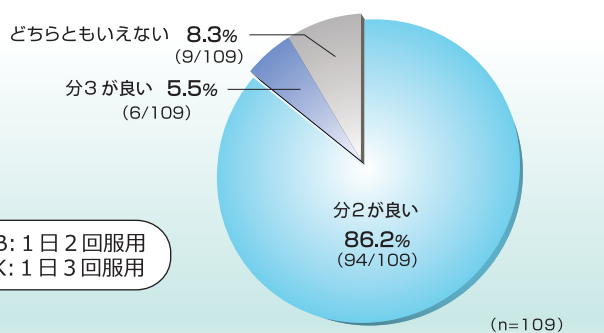
医学と薬学 66(1):117-122,2011

■ 飲み忘れについて

飲み忘れは分2製剤で少ない結果となりました。



■ 製剤に対する印象

ライフスタイルにあう漢方製剤として、
分2製剤のほうがより支持されました。

KB Stick

スリムな形で飲みやすい
スティックタイプの細粒剤

服薬コンプライアンスを高める1日2回服用タイプ



クラシエ 薬品株式会社 [資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

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

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

2011年8月作成