

No.
54

補中益気湯特集号

特別対談

慢性疲労症候群に 対する漢方治療

TOPICS 1

補中益気湯の 薬理作用と臨床応用

TOPICS 2

補気剤における白朮の重要性 —対薬の視点を中心に—

漢方臨床レポート

補中益気湯のアトピー性皮膚炎に対する有用性の検討
—ステロイド外用薬使用量の変化について—

過重労働により発症したうつ病患者に
対する補中益気湯の使用経験

発汗にて増悪するアトピー性皮膚炎に対する
補中益気湯の臨床効果

補中益気湯による
帯状疱疹関連痛(ZAP)に対する治療効果

補中益気湯特集号

- **特別対談 慢性疲労症候群に対する漢方治療** 3
 関西福祉科学大学 健康福祉学部 健康科学科 教授／大阪市立大学大学院 医学研究科 客員教授 倉恒 弘彦
 京都府立医科大学 特任教授／三谷ファミリークリニック 院長 三谷 和男
- **身近な疾患に対する漢方治療の実際
 日常診療でよく見かける
 「だるい・しんどい・疲れやすい」に補中益気湯** 8
 センブククリニック 院長 千福 貞博
- **学術講演会レポート アトピー性皮膚炎と免疫バランス** 10
 大阪市立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学 助教授 小林 裕美
 九州大学大学院 医学研究院 皮膚科学分野 教授 古江 増隆
- **漢方臨床レポート**
- 補中益気湯のアトピー性皮膚炎に対する有用性の検討
 –ステロイド外用薬使用量の変化について– 12
 志木駅前皮膚科 院長 竹村 司
- 過重労働により発症したうつ病患者に
 対する補中益気湯の使用経験 14
 北島クリニック 院長 北島 潤一郎
- 発汗にて増悪するアトピー性皮膚炎に対する
 補中益気湯の臨床効果 16
 大阪中央病院 皮膚形成外科 谷口 彰治 コスモメディカルクリニック 河平 一宏
 ながれだ皮膚科 流田 妙子
- 補中益気湯による帯状疱疹関連痛 (ZAP) に対する治療効果 18
 皮フ科西尾クリニック 院長 西尾 賢昭
- **TOPICS 1 補中益気湯の薬理作用と臨床応用** 20
 クラシエ薬品(株) 医薬学術グループ 川喜多 卓也
- **TOPICS 2 補気剤における白朮の重要性 –対薬の視点を中心に–** 22
 JA長野厚生連 佐久総合病院 内科／北相木村診療所 所長 松橋 和彦
- **補中益気湯の特徴** 25
- **当院における漢方診療の実際
 めまいの集団リハビリ治療と漢方の併用療法** 26
 横浜市立みなと赤十字病院 耳鼻咽喉科 部長 新井 基洋

慢性疲労症候群に対する 漢方治療

関西福祉科学大学 健康福祉学部
健康科学科 教授／
大阪市立大学大学院 医学研究科
客員教授

倉恒 弘彦 先生

京都府立医科大学 特任教授／
三谷ファミリークリニック 院長

三谷 和男 先生

半年以上持続する原因不明の強い全身疲労・倦怠感のために、健全な社会生活を送れなくなる「慢性疲労症候群」について、最近ようやくその実態が明らかにされつつある。今回は、この分野の基礎から臨床にわたるご研究が長く、大阪市立大学に開設されている世界的にもユニークな疲労クリニカルセンターの客員教授でもある倉恒弘彦先生をお迎えして、慢性疲労症候群の病態とその治療における漢方薬の役割についておうかがいした。

I 慢性疲労症候群研究のきっかけ

三谷 疲労は誰もが日常生活の中で感じるものであり、発熱や疼痛と同様に体の異常を知らせる必要なアラームの一つでもあると思います。この疲労が慢性的にかつ耐えがたいものになったものが慢性疲労症候群 (chronic fatigue syndrome: CFS) であると理解していますが、このようなCFSはいつ頃から注目されるようになったのでしょうか。

倉恒 歴史的には1984年に、ネバダ州のある小さな街で、それまで健康に暮らしていた200名もの人々が原因不明の強い全身倦怠感に襲われるという集団発生が初めて報告されました。それを受けて、アメリカ疾病対策センター (CDC) は、この原因不明の慢性疲労の原因が感染症である可能性を考え、解析対象症例を一定にするための診断基準を1989年に発表しています。

ちょうどその頃、私が勤務していた大阪大学の微生物病

研究所に膠原病の疑いである女性が入院されました。実は、その患者さんはCFSだったのですが、たまたま私が指導していた研修医がその患者さんの受け持ちになったのが、この病気との関わりをもつようになったきっかけです。

三谷 すると倉恒先生は、それ以来、今日まで30年以上もCFSの基礎から臨床に至る広範な研究を続けてこられているということですね。ところで、大阪市立大学ではCFSを始めとした疲労全般について科学的な研究施設として「疲労クリニカルセンター」を開設されているとのことですが、このセンターの目指すところについてご説明ください。

倉恒 大阪市立大学では、2005年5月から世界的にも珍しく国内施設では初めての「疲労クリニカルセンター」を開設し、「慢性疲労外来」の運用を始めています。これは、2004年度の文部科学省による21世紀COEプログラムに採択された大阪市立大学大学院医学研究科のプロジェクトである「疲労克服研究教育拠点の形成」の一環として開



三谷 和男 先生

1983年 鳥取大学 医学部 卒業
 1984年 大阪大学 医学部 医学研究科大学院 入学
 1986年 和歌山県立医科大学 神経病研究部 研究生
 1992年 木津川厚生会加賀屋病院 勤務
 1998年 同病院 院長
 2003年 京都府立医科大学 東洋医学講座 准教授
 2007年 三谷ファミリークリニック 開設
 2009年 京都府立医科大学 特任教授

設されました。ここでは私が臨床部門の責任者となって、さらに神経科学の専門家などの協力も得て、「疲労」を学術的に研究し診療することを目標に掲げています。具体的には、疲労病態を科学的に解明するための疲労動物モデルの作成や客観的な疲労評価法の確立、さらには広範な疲労患者さんの診療を行っています。



II CFSの病態と発症機序について

三谷 それでは早速ですが、CFSについて詳しく教えていただきたいと思います。まず、CFSとは具体的にどのような症状を呈するのでしょうか。

倉恒 CFSとは、健康に生活していた人が風邪などに罹患したことがきっかけとなり、それ以降、原因不明の強い全身疲労・倦怠感、微熱、頭痛、筋肉痛、精神・神経症状などが長期に続いて健全な社会生活が送れなくなるという病態です。日本でも1990年代の初め頃から注目されるようになりました。ごく普通の疲れは誰でも経験しますが、日常生活に支障をきたすほどの倦怠感が半年以上も続くことが大きな特徴です。このような病態に対し、日本疲労学会としても、プライマリ・ケアで利用しやすいように

表1 日本疲労学会の慢性疲労症候群診断指針(2008年2月)抜粋

6ヵ月以上持続する原因不明の全身倦怠感を訴える患者が、下記的前提Ⅰ、Ⅱ、Ⅲを満たした時、臨床症候からCFSと判断する。

前提Ⅰ

1. 疲労の原因となりうる器質的疾患・病態がないかどうかを判断する。
2. A) 下記疾患に関しては当該疾患が改善され、慢性疲労との因果関係が明確になるまで、CFSの診断を保留にして経過を十分観察する。
 - 1) 治療薬長期服用者(抗アレルギー剤、降圧薬、睡眠薬など)
 - 2) 肥満(BMI>40)
- B) 下記の疾患については併存疾患として取り扱う。
 - 1) 気分障害(双極性障害、精神病的うつ病を除く)、身体表現性障害、不安障害
3. 一般尿検査、一般生化学・血算、ECG、胸部単純X線を基本的検査として行い、器質的疾患を除外する。

前提Ⅱ

以上の検索によっても慢性疲労の原因が不明で、しかも下記の4項目を満たす。

- 1) この全身倦怠感は新しく発症したものであり、急激に始まった
- 2) 十分な休養を取っても回復しない
- 3) 現在行っている仕事や生活習慣のせいではない
- 4) 日常生活活動が発症前に比べて50%以下になっている。あるいは疲労感のため、月に数日は社会生活や仕事ができず休んでいる

前提Ⅲ

以下の自覚症状と他覚的所見10項目のうち5項目以上を認めるとき。

- 1) 労作後疲労感(労作後休んでも24時間以上続く)
 - 2) 筋肉痛
 - 3) 多発性関節痛 腫脹はない
 - 4) 頭痛
 - 5) 咽頭痛
 - 6) 睡眠障害(不眠、過眠、睡眠相遅延)
 - 7) 思考力・集中力低下
- 以下の他覚的所見は医師が、すくなくとも1ヵ月以上の間隔をにおいて2回認めること。
- 8) 微熱
 - 9) 頸部リンパ節腫脹(明らかに病的腫脹と考えられる場合)
 - 10) 筋力低下

2008年にCFS診断指針を発表しています(表1)。

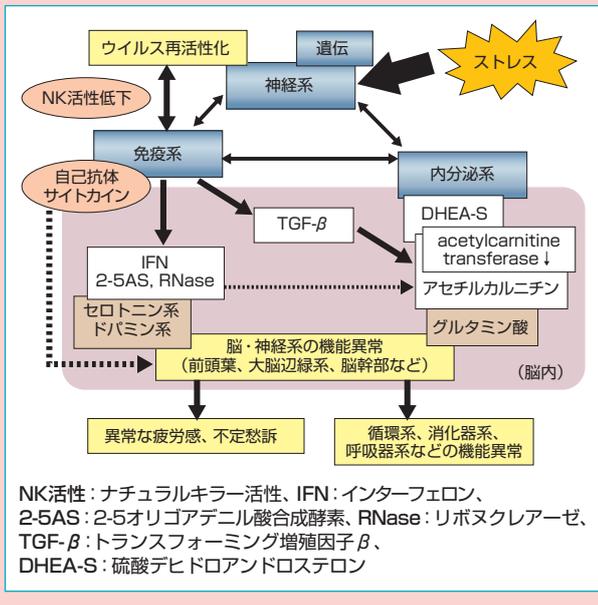
三谷 疲労の程度がひどいということですが、具体的にはどの程度の疲労を指すのでしょうか。また、自覚症状以外に他覚的な所見はないのでしょうか。

倉恒 疲労の程度は、たとえば全身の倦怠感で1ヵ月に数日は社会生活や仕事ができない、調子がよい日は軽作業ができるが1週間の半分以上は自宅で休んでいる、身の回りのある程度のことはできるがしばしば介護が必要、日中の半分以上は寝て過ごす、など人によってさまざまです。重症になると、常に介護が必要で終日寝て過ごすようになることもあります。また、自覚症状が主ですが、微熱やリンパ節の腫大を伴うこともあります。

三谷 疫学的な発症頻度を教えていただけますでしょうか。

倉恒 世界各国でも調査が行われていますが、日本では、私どもが1999年に厚生省疲労研究班として、愛知県内の15~65歳の男女4000名を対象に行った調査があります。それによりますと、約6割の人が疲労を感じており、さら

図1 慢性疲労症候群に陥るメカニズム(仮説)



倉恒 弘彦 先生

1987年 大阪大学大学院 医学系研究科博士課程 修了
 2001年 同大学大学院 医学研究科 講師
 2002年 同大学大学院 医学研究科 助教授
 2003年 関西福祉科学大学 健康福祉学部 健康科学科 教授
 同年 大阪市立大学 医学部疲労クリニックセンター
 客員教授併任
 2009年 東京大学大学院 農学生命科学研究科 特任教授併任

に約4割の人は半年以上続く慢性疲労を自覚しているという結果でした。さらに日常生活や社会生活に重篤な支障をきたしているCFS患者も労働可能年齢人口の0.3%存在することが明らかになりました。同様のことは、2004年に行われた文部科学省の疲労の疫学調査でも報告されており、人口1000人あたり2.6~2.7人がCFSに罹患している可能性が指摘されています。

三谷 慢性疲労による経済的損失も決して少なくないということですね。ところで、漢方的発想をしますと、慢性疲労症候群になりやすい体質のようなものがあるのではないかと考えますが、いかがでしょうか。

倉恒 当センターに通院中のCFS患者さんについて、性格・気質分析を行ったところ、CFS患者さんでは物事に対する固着性が強く、仕事をする場合にすべて自分で処理しないと気がすまない完璧主義の傾向が、健康人と比較して有意に高いという結果が得られています。

三谷 CFSの発症には、気質的なものもある程度関与するというのですが、発症機序についてはどの程度明らかにされているのでしょうか。

倉恒 多くの患者さんが風邪や下痢の症状を発現してから次第に具合が悪くなっていることから、発症のきっかけはウイルス感染であるという考え方もあります。たとえば、特発性発疹の原因であるHHV6はCFS患者でしばしば再活性化が見られますが、すると体内の異物を除去する免疫系が過剰に反応し、これに伴い炎症性物質が分泌されることによって疲労が起こるとい説があります。また、このようなウイルス感染にストレスが引き金になっている

という研究もあります。原因としてはこの他にも内分泌異常説、免疫異常説、代謝異常説、自律神経失調説などさまざまな考え方があります。

私たちも1991年より厚生省のCFS研究班として、CFSの病因・病態の解明を目指した研究を進めており、今ではCFS患者にみられる種々の異常は独立して存在しているのではなく、お互いに関連してカスケードを形成していることを明らかにしました。つまりCFSは、種々の環境要因(身体的・精神的ストレス)と遺伝的要因によって引き起こされた神経・内分泌・免疫系の変調に基づく病態であり、NK活性低下などの免疫力の低下に伴って潜伏感染していた種々のヘルペスウイルスの再活性化が惹起され、これを制御するための産生されたインターフェロンなどのサイトカインによる脳・神経系の機能障害を生じていると考えています(図1)。このようなことから、これまでは雲をつかむような存在であったCFSの原因や病態が次第に明らかになってきました。



CFSの治療原則

三谷 いずれにしてもCFSは、疲労という自覚症状がメインになるわけですが、バイオマーカーや画像診断に

なれている現代の医師にとっては、適切な診断がなかなか難しいのではないのでしょうか。

倉恒 ご指摘のとおりです。「慢性疲労外来」を始めて痛感するのは、つらい疲労を感じる患者さんは、通常、近くの開業医を受診しますが多くの場合、異常がないと診断されます。しかし、それでも疲労が改善しないため、ドクターショッピングを繰り返し、症状によっては耳鼻科・神経内科・整形外科を受診したり、さらには精神科と渡り歩くことが少なくないです。そのような患者さんが、困り果てて大阪市立大学の「慢性疲労外来」を受診されます。

三谷 まずは正しく診断されることが治療の第一歩ということですね。それでは、正しい診断がされた後のCFSの治療について、一般的にはどのような治療が行われているのでしょうか。

倉恒 症状や原因が多岐にわたるCFSは、通り一遍の治療法では対処できないことが多いです。またCFSは、ストレスとの結びつきが強い病気で、症状はもちろんですが、患者さんのおかれた社会的状況や精神的問題なども考慮する必要があります。つまり、CFSと診断された場合でも、疲労病態に対する内科的治療だけでよい場合と、併存する精神疾患のために精神科専門医の治療を並行して行う必要のある場合があります。

三谷 精神科専門医による治療が必要になるケースとは具体的にどのような場合でしょうか。

倉恒 その目安は、併存する精神疾患が、慢性疲労病態以前あるいは同時に発症している場合です。このようなCFSでは内科的治療だけでは根治が困難で、その予後も悪いことがこれまでの経験から明らかになっています。

三谷 それでは精神疾患の関与が比較的少ないと思われるCFS患者さんの内科的治療についてお願いします。

倉恒 内科的治療の基本は、補中益気湯とビタミンB₁₂さらにビタミンCの大量投与です(表2)。補中益気湯は言うまでもなく生体防御機能を回復させる作用が期待されます。ビタミンB₁₂は末梢神経障害の治療のみならず最近では睡眠障害の治療にも有効であることが確認されていま

す。またビタミンCの大量投与は活性酸素などによる組織障害を減少させることが確認されています。しかしビタミンCの大量投与は胃粘膜障害を引き起こす可能性もあるので注意が必要です。

三谷 補剤である補中益気湯がファーストチョイスになっていますが、どの程度の期間で効果を認めるのでしょうか。

倉恒 補中益気湯で徐々に免疫力を高め、自覚的に症状の緩和が実感できるまでには4~8週間程度の期間が必要です。速効的な効果は期待できませんが、CFSではあせらずゆっくり治療することが必要です。しかし、これらの投与でも効果が不十分な場合は、選択的セロトニン再吸収阻害薬(SSRI)を投与します。これは、うつ病の治療薬として使うのではなく、脳内のセロトニン代謝の異常が疲労病態に深く関わっていることが明らかにされているからです。さらに、疲労感や虚脱感だけでなく、筋肉痛や関節痛、頭痛などの「痛み」の訴えが強い時には非ステロイド系消炎鎮痛剤を、不眠症状が強い場合には睡眠導入剤を併用することもあります。

IV CFSに対する補中益気湯の臨床的有用性

三谷 補中益気湯は、補剤の代表的処方では脾胃の作用を高めます。つまり消化管に対する作用と交感神経系に対する緩和作用が期待されるわけですが、先生はCFSの治療に補中益気湯以外の補剤と呼ばれる漢方薬の使用経験はありますか。

倉恒 漢方薬についてはそれほど詳しくありませんが、補中益気湯は免疫機能などに対する基礎的なデータが一番充実していたため使用しました。補中益気湯以外の使用経験はありませんが、基本的には十全大補湯、人参養栄湯などの補剤についても同様の効果が期待できるのではないのでしょうか。

三谷 CFSに対する補中益気湯の臨床効果については、いくつか検討されておられるようですが、ご紹介ください。

倉恒 以前に、CFS患者さんを対象に補中益気湯を8~12週間投与し、投与前後のパフォーマンスステータス(PS)、自覚症状、NK活性を比較検討しました。その結果、PSの中等度改善以上が41.4%と通常のプラセボ効果の範囲とされる20%を大きく上回りました。また、自覚症状では、疲労・倦怠感、微熱、筋肉痛、集中力の低下、思考力の低下などの諸症状に明らかな改善効果を認めました(図2)。さらに免疫力の指標であるNK活性についても多くの例で

表2 慢性疲労症候群の内科的基本処方

補中益気湯	7.5g/日、分2、食前もしくは食後
アスコルビン酸	3000~4000mg/日、分3、食後を中心に
メチルコバラミン	1500 μ g/日、分3、食後
その他、対症的にフルスルチアミン、トコフェロールなどを併用する場合もある	

改善傾向を認めました。

CFS患者さんは、慢性的な疲労により睡眠覚醒リズムの障害が著しいため、服薬を毎食後(1日3回)行うことが難しいことから、1日2回服用タイプの補中益気湯を使用した臨床検討も行いました。難治で当センターを受診された精神疾患を合併しないPSが2以上のCFS患者さんを対象に、1日2回服用タイプの補中益気湯を12週間投与しました。その結果、41%の症例でPS評価が1段階以上の改善を認め(p<0.05)、疲労の程度の指標であるVAS値も低下傾向を示しました。さらに興味深いことは、16項目にもわたる臨床症状を投与前後で比較したところ、7項目で有意な改善を認めたことです(表3)。

三谷 補中益気湯は、すべてのCFS患者さんに有効というわけではありませんが、特効薬と呼べるような治療法がない現状では、まずは試みるべき治療法の1つであるということですね。

倉恒 そのとおりです。補中益気湯はCFSの基礎的な病態を改善させる作用が期待できるだけでなく、1日2回服用タイプの製剤では生活リズム障害や睡眠障害のために覚醒時間を十分に確保できないことが多いCFS患者さんにとってきわめて便利な製剤です。また、補中益気湯の投与で「まぶしくて目がくらむ」いわゆる羞明が有意に改善しました。羞明はウイルスの再活性化による軽い無菌性髄膜炎の発症の結果であろうと推測していますので、補中益気湯の投与で羞明が改善することは、興味深いことです。それ以外にも「物忘れをすることがある」がやはり有意に改善したことは患者さんのQOL改善にもつながるのではないのでしょうか。



疲労研究に関する今後の課題

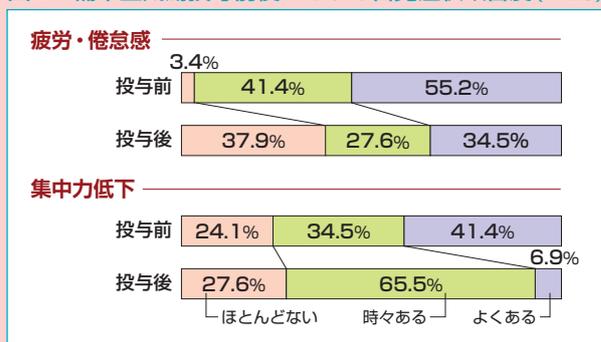
三谷 CFSの病態やその治療について詳しく教えていただきました。冒頭にも述べましたが疲労は生体に必要なアラームの一つですが、昨今、疲労がありながらそれを疲労とは感じないため、無理を重ね、過労死やメンタルヘルス障害をきたすケースも少なくないように思われます。ご専門の立場から、今後の疲労研究の課題についておうかがいします。

倉恒 ご指摘のような問題が現実には起こっています。疲労を疲労として感じないまま過すと、脳が疲労を認識する機能が次第に低下してきます。社会の構造が複雑化すればするほど、そのような危険性が高くなります。そのために疲労をより客観的に捉えることのできるツールの開発

が急がれ、われわれとしては、疲労の自己チェックリスト表の作成や、よりの確なバイオマーカーの開発などを急いでいます。

三谷 慢性疲労についても「未病」の段階できちんと対応できるようになればということですね。そのような目的のために漢方薬が役立つのであれば、漢方診療を行っている立場からもいろいろ議論をさせていただきたいと思えます。本日は興味深いお話をありがとうございました。

図2 補中益気湯投与前後における自覚症状改善度 (n=29)



倉恒弘彦 ほか: 臨床と研究 74:1837, 1997.

表3 補中益気湯投与前後における臨床症状の項目別改善度

項目	有症例数	2段階以上改善	1段階改善	不変	悪化	改善率*(%)	Wilcoxon signed-rank test
疲労・倦怠感	22	1	4	16	1	22.7	n.s.
微熱	17	0	5	10	2	29.4	n.s.
のどの痛み・腫れ	19	3	6	9	1	47.4	p<0.05
筋肉痛	18	1	9	6	2	55.6	p<0.05
労作後の疲労・倦怠感	22	3	2	15	2	22.7	n.s.
頭痛	21	1	8	12	0	42.9	p<0.05
関節痛	15	3	5	3	4	53.3	n.s.
過眠	20	3	2	9	6	25.0	n.s.
不眠	18	0	8	8	2	44.4	n.s.
まぶしくて目がくらむ	13	1	6	5	1	53.8	p<0.05
目の前の一部が見えなくなる	7	0	3	4	0	42.9	n.s.
物忘れをする	21	2	11	7	1	61.9	p<0.01
興奮する	11	2	0	7	2	18.2	n.s.
「ボーッ」とする	22	2	10	10	0	54.5	p<0.01
集中力が低下する	22	3	6	12	1	40.9	p<0.05
うつ状態になる	16	0	7	7	2	43.8	n.s.

以下の5段階のスコアで評価を行った。
 [0: 症状なし, 1: ほとんどない, 2: ときどきある, 3: よくある, 4: 非常によくある]
 * 1段階以上改善した症例数/有症例数

倉恒弘彦 ほか: Prog.Med. 30: 505-510, 2010.

日常診療でよく見かける 「だるい・しんどい・疲れやすい」に 補中益気湯

センブククリニック 院長 千福 貞博

Points

- 補中益気湯は、疲労倦怠感を訴える患者に広く使用できる。
- 補中益気湯は、うつに伴う倦怠感にも有効である。

はじめに

日常診療において疲労倦怠を訴える患者は少なくない。疲労倦怠は年齢、性別、体重、体格などによらず近年あらゆる患者層で見かけることが多くなった。疲労はストレスとも密接な関係があり、現代社会では放置できない病状の一つとなりつつある。治療は安静と栄養補給であるが、『疲労倦怠に効く医薬品』となると西洋医学的にはかなり限定されたものにならざるを得ない。

補中益気湯は医療用漢方製剤の中でも特に使用頻度の高い処方の一つで、中国の古典『脾胃論(1249、李杲)』に記載された名方である。エキス製剤は「元気がなく胃腸のはたらきが衰えて疲れやすいもの」の次の諸症:虚弱体質、疲労倦怠、病後の衰弱、食欲不振、ねあせ」という効能・効果を有している¹⁾。

そこで今回、日常診療でよく見かける疲労倦怠感を訴える患者を対象に本処方の有用性を検証したので報告する。

対象と方法

平成21年1月から同年12月までに当院外来を受診した患者のなかで疲労倦怠感を訴え、本調査に同意が得られた16例について検討した。年齢、性別、原疾患、合併症は問わず、治療薬剤も特に制限を設けなかった。調査薬剤はクラシエ補中益気湯エキス細粒(KB-41)を7.5g、1日2回に分割し食前または食間に投与した。

調査は以下の評価項目を原則として服用前と8週後に観

察したが、患者来院の都合により4週後もしくは12週後となったものも含まれている。

「疲労感」は、Visual analog scale (VAS)を用いて調査し、自覚症状(全身倦怠感(脱力感)、易疲労感、集中力低下、抑うつ傾向、日中の眠気、食欲不振、胃部膨満感、下痢・軟便、四肢冷感、寝汗)は問診表を用いて4段階で調査した。統計処理については、治療前後の「疲労感」をpaired T-testで、自覚症状をWilcoxon符号順位検定で検定した。

結果

患者の背景は、年齢32~76(平均47.7±15.0)歳、平均身長160.5±9.2cm、平均体重56.6±13.6kg、BMIは16.6~29.9(平均21.9±3.8)で18.5未満のやせが4例、25以上の肥満が4例であった。原疾患はうつ(疑いを含む)が9例と最も多く、次いで全身倦怠5例、神経痛、不明熱が各1例であった。併用薬剤ありは9例、なしは7例で、主なものは睡眠導入剤4例、抗不安薬3例、抗うつ薬(SSRI)2例、ビタミン剤2例、鎮痛薬(NSAIDs)1例(重複あり)であった。

「疲労感」は治療前後の測定が可能であった10例についてVAS実測値の変化を図1に示した。疲労感が大きく改善している症例が数例見られたほか悪化している症例もあり、平均値では62.2±13.8から59.5±18.0(mm)と減少を認めたものの統計学的な有意差は認められなかった。また自覚症状については全身倦怠感(脱力感)、易疲労感、抑うつ傾向、四肢冷感、寝汗について有意な改善が認められ

た(表1、図2)。補中益気湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

考察

今回、日常診療でよく見かける疲労倦怠感を訴える症例に補中益気湯を上乗せ処方して効果を検討した。患者の選択は特に意識したものではなかったが、結果としてうつもしくはうつ傾向を呈するものが多くなった。うつに対しては東洋医学的な観点からしばしば補中益気湯の名が挙がることもあり、疲労感を伴ううつ症状に有効との印象がある。

今回の検討でも、対象の半数を占めるうつ症状を有する患者において疲労倦怠の改善が認められた。抑うつ気分に対する効果も認められたことから(図2)原疾患にうつを有する患者でのSSRIとの併用は効果的であると思われる。

倉恒ら²⁾は、慢性疲労症候群に本剤を使用し、NK細胞活性が上昇の傾向を示したことを報告しており、自覚症状の改善が生活の質の向上につながったと考察している。今回の検討でもVASに有意な変化は見られなかったものの、全身倦怠感(脱力感)、易疲労感に改善が認められた。またこれらの症状に加えて四肢冷感にも改善が認められた(図2)。冷えは末梢の循環障害と考えられるが、東洋医学的には気虚の症候の一つと捉える考え方もあり、気を補う作用のある補中益気湯が改善に寄与したことは興味深い。

今回の検討では症例数が少なく、特にVAS測定については今後症例を増やして検討する必要があるが、補中益気湯は疲労倦怠に有効であり副作用も見られないことから、日常診療でよく見かける疲労倦怠感の改善に使いやすい薬剤の一つと思われる。

図1 疲労感に関するVAS値の変化

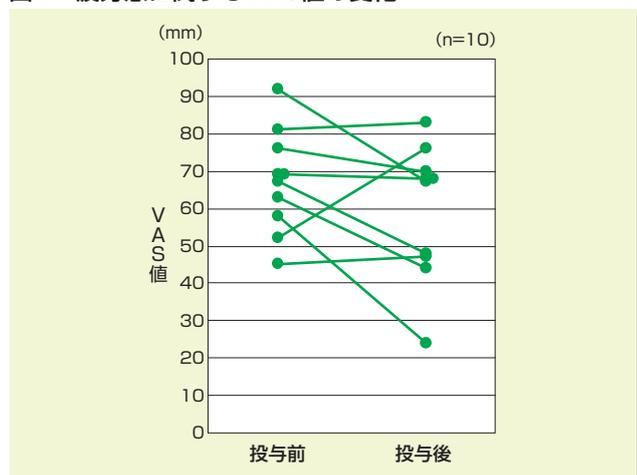
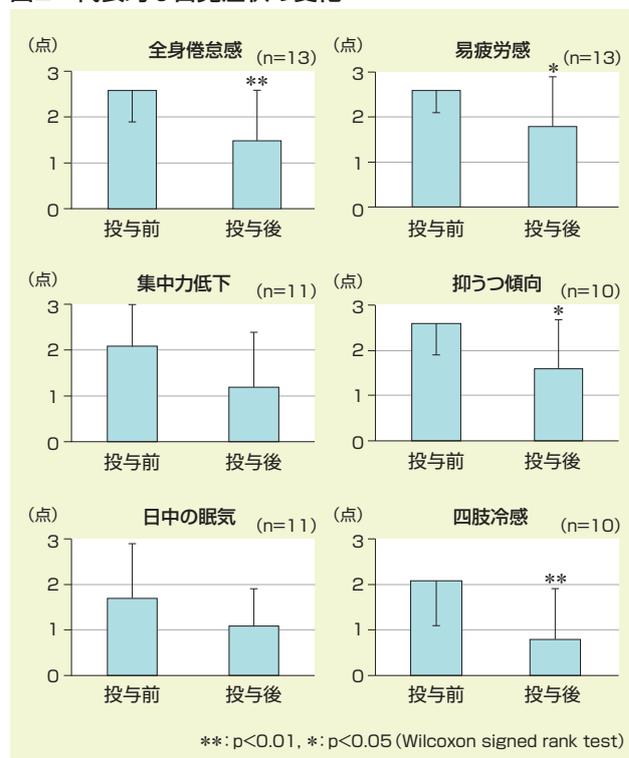


表1 自覚症状の変化

問診項目	症例数	投与前値	投与後値	Wilcoxon signed rank test
全身倦怠感(脱力感) 「体がだるい・しんどい」	13	2.6±0.7	1.5±1.1	p<0.01
易疲労感 「疲れやすい」	13	2.6±0.5	1.8±1.1	p<0.05
集中力低下 「根気が続かない」	11	2.1±0.9	1.2±1.2	n.s.
抑うつ傾向 「気分が優れない」	10	2.6±0.7	1.6±1.1	p<0.05
日中の眠気 「日中に眠くなる」	11	1.7±1.2	1.1±0.8	n.s.
食欲不振 「食欲がない」	9	1.1±0.6	0.9±1.1	n.s.
胃部膨満感 「胃がもたれる」	7	1.6±1.1	1.0±1.0	n.s.
下痢・軟便 「下痢気味である」	5	1.6±0.5	1.2±1.1	n.s.
四肢冷感 「手足が冷える・冷たい」	10	2.1±1.0	0.8±1.1	p<0.01
寝汗 「ねあせをかく」	8	1.8±0.9	0.9±0.8	p<0.05

図2 代表的な自覚症状の変化



参考文献

- 厚生省薬務局監修: 一般用漢方処方の手引き 235-236, 1975. 業葉時報社
- 倉恒弘彦 ほか: Prog.Med., 30(2), 505-510, 2010.

アトピー性皮膚炎と免疫バランス

アトピー性皮膚炎に対する漢方治療については特筆すべきRCTデータは存在しないとされていたが、第55回日本アレルギー学会秋季学術大会(平成17年10月)において、気虚を有するアトピー性皮膚炎患者に対する補中益気湯の効果を多施設二重盲検法で検討した結果が報告され話題となった。

一般、大阪市立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学教授 石井正光先生を座長とした学術講演会が東京にて開催され、同学助教授 小林裕美先生の特別講演に続き、九州大学大学院 医学研究院 皮膚科学分野教授 古江増隆先生から特別講演が行われた。そこで、当日の学術講演会の内容をレポートする。

なお、大阪でも同タイトルで学術講演会が開催され、2題目の特別講演は九州大学大学院 医学研究院 皮膚科学分野助教授 占部和敬先生により行われた。

アトピー性皮膚炎 治療力促進へのアプローチ

—補中益気湯の臨床応用を中心に—

小林先生は、多くのアトピー性皮膚炎の患者さんと接してきた中で、特に食の重要性を感じ、治療の一環として指導されている。今回は、食と漢方薬によるアプローチについて「補中益気湯」に焦点を絞った臨床データを紹介された。

大阪市立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学 助教授
小林 裕美 先生

アトピー性皮膚炎の概観

アトピー性皮膚炎(AD)の病態はアレルギー的側面と非アレルギー的側面とが複雑に絡み合っており、ベースには皮膚のバリア機能障害がある。悪化因子が各々異なるので個別の治療を基本とし、心身両面からのアプローチにより、生活全体を見直すことが大切である。

標準治療は、スキンケア、薬物療法、悪化因子の検索・除去が中心となり、それぞれの患者さんに対して治療の方針を正しく説明することも不安を取り除くために重要である。

現代の食生活における問題点

現代の食生活は高タンパク、高脂質、高甘味で、加工食品の増加、気候風土や季節に適した食内容から逸脱しているなど多くの問題を抱えている。リノール酸系油脂の過剰摂取は起炎物質の産生を促進し、甘味過剰は腸内細菌叢に影響を及ぼす一方で冷えを誘発する。

これらは非アレルギー的側面ではあるが皮膚に及ぼす影響は大きい。

食と漢方薬によるアプローチ

最近、標準治療だけでは寛解に至らない難治の患者さんが増えている。このようなケースでは様々な要因から治療

力が低下していると考えられるので、その回復を目的とした治療を行う。最も重視するのは食生活の改善で、和食中心の体を元気にするような食習慣を身につけるよう指導する。それでも効果不十分の場合には漢方薬の内服を行う。漢方薬にとって腸管の環境は非常に大切であり、食養生の必要性はここにもある。

漢方薬の使い分けは標治と本治という観点から行うが、体質の改善、すなわち本治という長期で見た場合、小児でも成人でもいわゆる虚証タイプに用いられる補中益気湯が適するケースが増加傾向にある。

補中益気湯を中心としたアトピー性皮膚炎の漢方治療

ADに対する補中益気湯の有用性については、演者らが1989年以来報告を重ねている。

2000年1月～12月に演者外来を受診し写真撮影にて経過観察し得たAD患者145例のうち、121例(83%)が何らかの漢方薬を併用しており、補中益気湯併用例は全体の56%であった。これら漢方薬併用例の臨床効果は著効31例、有効56例で、有効以上72%であった。

また、補中益気湯内服前後における血中サイトカイン値の変動について中等症以上のAD患者(14～38歳)10例で検討したところ、12週後のINF- γ 、好酸球数はともに健康人レベルにまで有意に低下した(p<0.05)。

補中益気湯併用を考慮するポイントとまとめ

補中益気湯の併用を考慮するポイントとしては、「目に力がない」「声が小さい」「疲れやすい」などで、小児の場合は「とびひになりやすい」「姿勢よく座れない」などがあげられる。効果が現れた後も健康増進のために、食養の継続、運動・姿勢、呼吸法など、トータルの治療法を行うことによって薬から脱却することができる。このような治療法はEvidence based Complementary and Alternative Medicine(オックスフォード大学出版, 2004)にも掲載され、世界的にも注目度が高まりつつある。

エビデンスに基づく 補中益気湯の有用性の検証 —アトピー性皮膚炎治療への提言—

古江先生は“長期にわたる症状の波の鎮静化”の検討のために必要な評価項目を明らかにすることを目的としたRCT (パイロット試験)の結果について、「気虚を有する難治性アトピー性皮膚炎患者に対するカネボウ補中益気湯エキス細粒の有効性と安全性の検討」と題して講演された。

九州大学大学院 医学研究院 皮膚科学分野 教授
古江 増隆 先生

アトピー性皮膚炎に対する漢方療法のEBM

漢方薬が、ある皮膚科疾患に対して有意差をもって有用であるか否かは、二重盲検試験でのデータがなければ世界中には発信できない。今回、気虚を有するアトピー性皮膚炎 (AD) 患者に対する補中益気湯の有効性と安全性について、実薬をまったく含まないプラセボを用いて多施設二重盲検法で検討したので結果を報告する。

本研究の目的は、AD患者に対する補中益気湯の一時的な症状の寛解効果を見ることではないので、標準治療に補中益気湯 (KB-41) あるいはプラセボを上乗せすることで比較検討を行った。

多施設二重盲検法による検討

対象は標準治療を4週間以上行っても寛解に至らない難治のAD患者で、補中益気湯の使用目標である気虚症状 (表) を呈し、試験開始後も同様の標準治療を継続予定の77例 (20~40歳) とし、KB-41群 (37例)、プラセボ群 (40例) とともに1日2回24週間の投与を行った。

評価項目は、「皮疹評価点数 (日本皮膚科学会重症度分類) の推移」「ステロイドおよびタクロリムス外用薬使用量の変化」「安全性の検討」とした。

表 補中益気湯の使用目標 (気虚判定表)

(基本的徴候を必須項目として、18点以上を選択基準とする)

項目	徴候	条件	配点
基本的徴候	疲れやすい、体がだるい 根気が続かない	いずれか1つ以上	10
易感染徴候	風邪をひきやすい		2
	風邪をひくとなおりにくい		2
	感染症 (ヘルペスなど) になりにくい 化膿しやすい		2
食欲不振	最近食べる量がすくなくなった		2
	おなかがすかない		2
	すぐにお腹がいっぱいになる 食べたいと思わない		2
消化器症状	下痢しやすい		2
その他	食後特に眠気がでる		2
合計			30

24週後の外用薬使用量増加を有意に抑制

皮疹の評価点数は、24週後のKB-41群で若干改善率が高い傾向はあるものの有意差は認められなかった。しかしながらステロイドおよびタクロリムス外用薬使用量 (点数) については、24週後のKB-41群でプラセボ群に比べて有意な増加抑制 ($p < 0.05$) が認められた (図)。

また、24週後に皮疹が消失 (0点) した著効例はKB-41群に多い傾向 ($p = 0.06$) を示し、一方、治療期間中に薬剤使用量 (点数) が50%以上増加した増悪例はKB-41群で有意に少なかった ($p < 0.05$)。

安全性については両群とも重篤な有害事象はなく、差は認められなかった。

補中益気湯併用治療の有用性

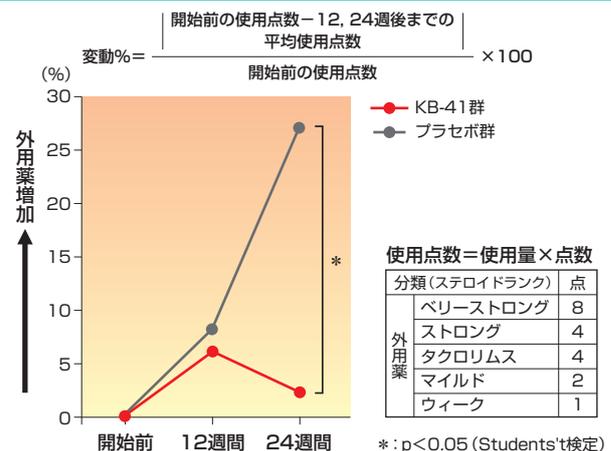
結論として、補中益気湯を標準治療に加えて24週間投与することにより、プラセボに比べて外用薬の使用量を有意に削減し、かつ皮疹の状態も改善傾向を示し、著効例が多く、増悪例が少ないこと、また、標準治療だけでは寛解が望めない難治症例では少なくとも3か月を超える長期の治療が必要であるが、長期投与での安全性も高かったことから、気虚を有する難治性ADに対する補中益気湯併用治療の有用性が示された。

アトピー性皮膚炎患者のQOL向上を目指して

AD治療の目標は「症状があっても軽微であり、日常生活に支障がなく、薬物療法もあまり必要としない」もしくは「軽微ないし軽度の症状は持続するも、急性に悪化することはまれで、悪化しても遷延することはない」とされており、寛解・増悪を繰り返す難治性ADの場合は、寛解期に早く到達し、いかに維持するかが重要である。

本試験の結果、補中益気湯の併用は上記の目標により早く到達させる可能性が示唆された。

図 スтероイドおよびタクロリムス外用薬使用量 (点数) の12, 24週後における変動率



補中益気湯のアトピー性皮膚炎に対する有用性の検討

—ステロイド外用薬使用量の変化について—

志木駅前皮膚科 院長 竹村 司

近年、補中益気湯の二重盲検比較試験成績が発表され、アトピー性皮膚炎に対する漢方製剤の用い方についてひとつの指針が示された。その主旨はガイドラインに従った標準治療においてステロイド外用薬等の使用量抑制につながるものであり、信頼性の高いエビデンスである。今回、この二重盲検比較試験成績の再現をめざし、かつガイドラインにもとづいた日常診療に何ら制限を加えることなく薬剤の有用性に関する検討を行った。

Keywords アトピー性皮膚炎、補中益気湯、外用薬、皮疹

はじめに

近年、体質虚弱なアトピー性皮膚炎患者を対象とした二重盲検比較試験での補中益気湯の有用性が報告された¹⁾。この報告では使用したステロイド外用薬もしくはタクロリムス含有軟膏(以下、ステロイド剤等)の使用量を点数化することでその使用量の低下を確認している。この方法はアトピー性皮膚炎に対し日常の標準治療を続けながら補中益気湯の臨床評価を客観的に評価する優れた方法と考え、今回、外用薬使用量の変化を主な指標として、患者の体質(証)に拠らない補中益気湯の臨床的有用性について検討した。

対象と方法

平成18年6月から平成19年5月までに埼玉県皮膚科治療学会関連施設*を訪れ、日本皮膚科学会の診断基準²⁾に合致したアトピー性皮膚炎で、ステロイド剤等により、標準的な治療が行われている12歳以上の外来患者のうち、開始前データのある24例を対象とした。

調査薬剤はクラシエ補中益気湯エキス細粒1日7.5gを12~24週間、経口服用した。また補中益気湯以外の漢方薬の使用は禁止し、その他の併用薬剤については特に規定しなかった。

観察および評価項目

患者背景、皮疹の程度、ステロイド剤等の処方量の推

移、安全性について観察し、全般改善度および安全性を含めた有用度について評価した。

皮疹の程度については、原則として調査開始前および4週間毎に、皮疹の要素別(1. 急性期の皮疹、2. 慢性期の皮疹)に、3つの身体部位(1. 頭・顔・頸、2. 軀幹、3. 四肢)でそれぞれ最も重要な部位を選び、0:なし、1:軽症、2:中等症、3:重症で判定し、皮疹点数の総計を算出した。

ステロイド剤等の使用量の変化については、Kobayashi H.らの方法に準じ、ステロイド外用薬のランク別に点数(表1)を付与し、点数と処方量の積から算出した処方点数で評価した¹⁾。なおタクロリムス水和物の作用強度はステロイド外用薬のストロングと同等と考え、ステロイド外用薬と同様に4点を付与して処方点数を算出した。

全般改善度については、皮疹改善度(皮疹点数の推移)、外用薬使用量の推移を総合し主治医が5段階(1:著明改善、2:改善、3:やや改善、4:不変、5:悪化)で評価した。有用度については、全般改善度に自覚症状やQOLを加味した有効性、安全性を総合的に判断して主治医が5段階(1:極めて有用、2:有用、3:やや有用、4:有用と思われない、5:好ましくない)で評価した。

統計解析は、paired t-testで検定し $p < 0.05$ を有意とした。

表1 外用薬のランク別点数

外用薬の種類	点数	外用薬の種類	点数
ストロングスト	16点	マイルド	2点
ベリーストロング	8点	ウィーク	1点
ストロング	4点	タクロリムス含有軟膏	4点

結果

投与開始前のステロイド剤等の使用量は平均22.31点/日であったのに対し、投与12週後、24週後でそれぞれ12.90、8.49点/日と有意に減少した(図1)。

投与開始前の皮疹点数は平均8.96点であったのに対し、投与12週後、24週後でそれぞれ5.21、2.96点と有意に減少した(図2)。

調査期間中、補中益気湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

標準治療に補中益気湯を併用することによりステロイド剤等の使用量を有意に減量するという結果を得た。二重盲検比較試験ではその増加を抑制するにとどまる成績であったが、これは今回の対象を難治性の患者に限定しな

図1 外用薬点数の推移

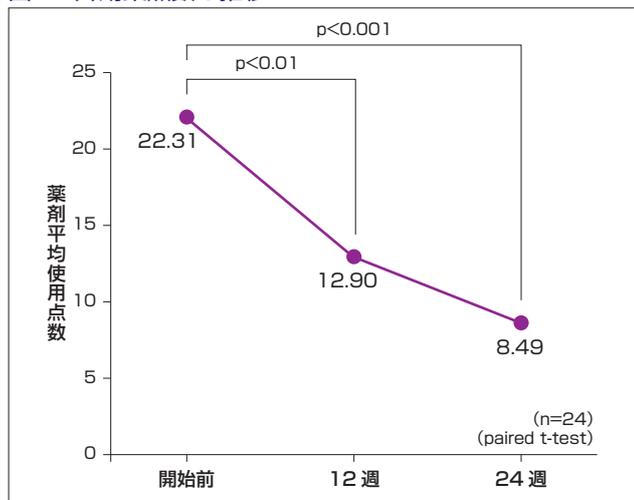
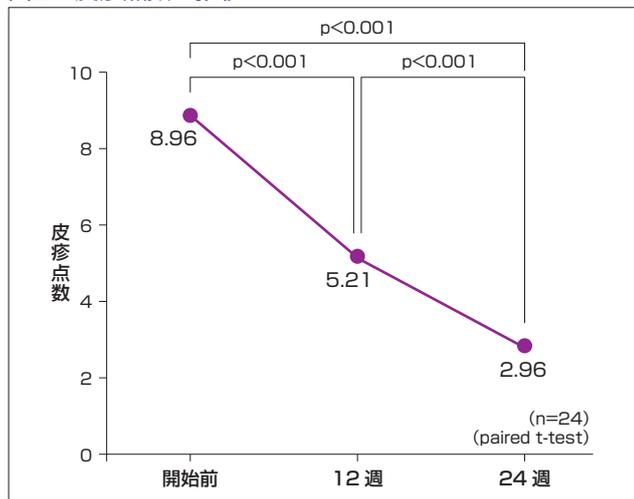


図2 皮疹点数の推移

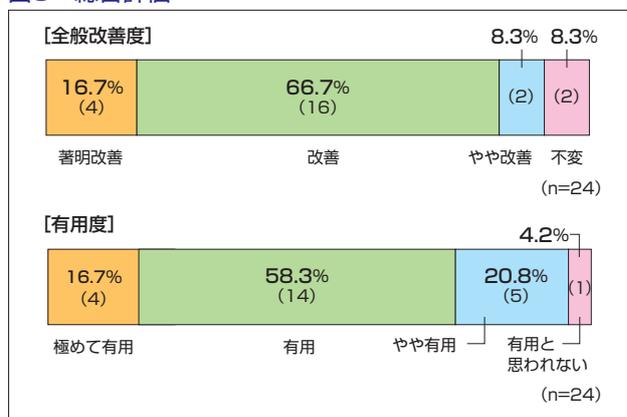


かったことに起因していると思われる。また皮疹の重症度も有意な改善が認められ、二重盲検比較試験成績が再現される結果となった。

考察

今回の検討において疲れやすいなどの気虚症状はあえて患者選択の基準に加えず、漢方医学を専門としない皮膚科臨床医が日常診療において補中益気湯を併用することへのトライアルとして本試験を実施した。その上で二重盲検比較試験同様の結果が得られたことは少数例での検討ではあるが意義深い。試験薬剤のアトピー性皮膚炎に対する作用機序はまだ十分には明らかにされていないが、補中益気湯は腸管上皮間リンパ球に作用してTh1/Th2バランスの異常を改善することによりアレルギー反応を抑制する作用が報告されている³⁾。補中益気湯はアトピー性皮膚炎の背景にある免疫異常を改善することによりステロイド剤等の減量、皮疹の改善に寄与したことが推定される。

図3 総合評価



参考文献

- 1) Kobayashi H, et al.: Evid Based Complement Alternat Med. 2008; doi : 10.1093/ecam/nen003.
- 2) 古江増隆 ほか: 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎治療ガイドライン 2004 改訂版: 日皮会誌 114 (2), 135-142, 2004.
- 3) 川喜多卓也 ほか: 補中益気湯の免疫薬理作用とその臨床: Prog. Med. 18 (4), 801-807, 1998.

*: 参加施設 (埼玉県皮膚科治療学会)

竹村 司^{a)}、田沼弘之^{b)}、八木 茂^{c)}、内ヶ崎周子^{d)}、矢島 純^{e)}、今泉俊資^{f)}、児島壯一^{g)}、寺木祐^{h)}、當間由子ⁱ⁾

a) 志木駅前皮膚科、b) 田沼皮膚科医院、c) 朝霞皮膚科診療所、d) いたう医院、e) 春日部ヒフ科医院、f) 今泉皮膚科医院、g) 宮原皮膚科、h) 埼玉医科大学附属総合医療センター皮膚科、i) 東松山市民病院皮膚科

過重労働により発症したうつ病患者に 対する補中益気湯の使用経験

北島クリニック 院長 北島 潤一郎

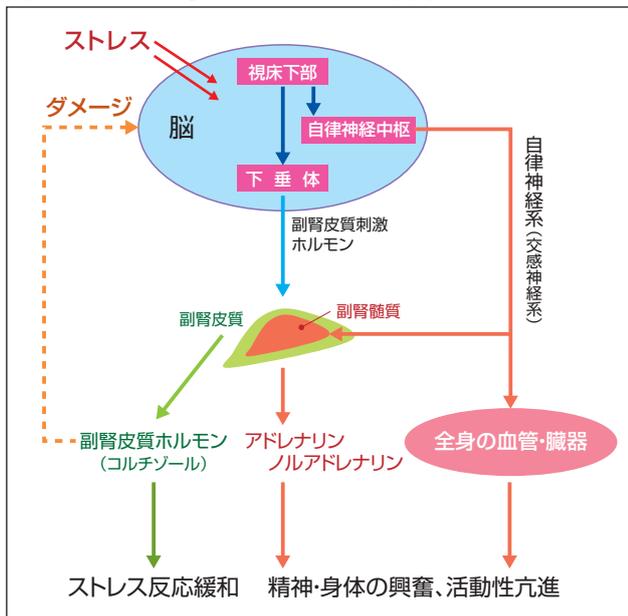
過重労働により発症したうつ病患者に対し、抗うつ薬と併用あるいは単独で補中益気湯投与を行い、発症後の食欲不振及び遷延していた倦怠感・易疲労性の改善に効果があった。うつ病の本質を疲労倦怠、衰弱ととらえ、補中益気湯を投与することは有益な治療法であるといえる。

Keywords 補中益気湯、うつ病、倦怠感、易疲労性、食欲不振

はじめに

近年、過重労働を背景に、過労うつ病あるいは疲弊うつ病ともいうべき病態が増えている。こうしたタイプのうつ病は、脳に基盤を有する心身症的な疾患であると理解することができる(図)。過重労働のストレスに対する反応として、① 交感神経系の興奮、② 「視床下部—下垂体—副腎皮質系」の活動亢進が起き、副腎皮質から分泌されるコルチゾールにより脳の神経細胞が損傷を受ける¹⁾。発症初期には交感神経系の興奮が不眠や不安焦燥感、情動不安定、食欲不振、頭痛といった症状をもたらす。病状が進行すると、神経細胞の損傷に起因する「抑うつ気分」「興味・喜びの喪失」および「倦怠感や易疲労性」といううつ病の主要症

図 ストレスに対してからだはどう反応するか



状が生じる。

治療としては、当初残っている交感神経系の興奮を抗うつ薬により速やかに鎮静し、休養が取れる状態に導入する。そののち栄養摂取や運動を通じて神経細胞の損傷からの回復を促進することが主要なポイントとなる。

こうした病態を補中益気湯の適応である疲労倦怠、病後の衰弱と同質のものとし、抗うつ薬と併用あるいは補中益気湯単独で治療を行い、改善をみた症例を経験したので、以下に紹介する。

症例

症例1：39歳、男性 会社員

【主訴】 寝付きが悪い、朝が起きられない、食欲がない、意欲が出ない

【経過】 会社員として勤務していたが、深夜までの残業が続き、上記症状により欠勤がちとなり仕事の能率が低下した。当院受診後に、休業を指示し療養に専念することとした。スルピリド50mg、パロキセチン10mg、クロキサゾラム1mgの投与に加え、食欲低下、倦怠感、易疲労性の改善を図る目的にて補中益気湯7.5g分2の投与を開始した。当初は終日臥床して過ごす状態であったが、治療開始後2ヵ月目から次第に食欲不振が改善。また、倦怠感、意欲低下が軽減し、30分程度のウォーキングを始めた。6ヵ月の休業ののち復職している。服薬は現在も継続している。

症例2：29歳、男性 専門職

【主訴】 頭痛、熟睡感がない、食欲がない、不安、憂うつ

【経過】 プロジェクトのリーダーとして23時ころまで

働き、週末も出勤して仕事をする状態が数ヶ月間続いたあと、仕事上のミスが多くなり、時間をかけても作業が終わらなくなった。食欲が低下し、3日間何も食べられない状態となったため、産業医の紹介にて当院受診、ただちに休業を指示した。スルピリド50mg、ミルタザピン15mg、クロキサゾラム1mgにて治療を開始、合わせて補中益気湯7.5g分2の投与を行った。服薬開始後2週間で食欲不振は改善したが、倦怠感、意欲低下が続き、当初2ヵ月間は臥床がちに過ごしていた。3ヵ月目から倦怠感や易疲労性の改善がみられ、1時間程度のウォーキングができるようになった。5ヵ月の休業ののち復職し、補中益気湯の投与は終了した。

症例3：30歳、女性 会社員

【主 訴】 頭痛、嘔気、めまい、動悸、早朝覚醒、体重減少、焦燥感、緊張、自信がない

【経 過】 大学院修了後、コンサルタントとして勤務していた。ピーク時には深夜まで働き、帰宅後も朝まで作業したり、土日も家で作業したりする状況であった。入社後数ヵ月で不明熱が出現、その後も断続的に体調不良が見られていた。インフルエンザ罹患後に倦怠感が残り、出勤すると動悸や息切れが起きるようになった。微熱、のどの痛みも続いたため内科を受診したが異常がなく、心療内科受診を勧められて当院受診。休業を指示するとともに治療を開始したが、嘔気や下痢といった消化器系の副作用のため抗うつ薬を服用できず、補中益気湯7.5g分3のみを用いることとした。治療開始後は過眠状態が続き、短時間外出するだけでもめまいや冷や汗が出る状態であった。治療開始後3ヵ月目から食欲が回復、6ヵ月目から運動を開始、9ヵ月の休業ののち復職している。服薬は現在も継続中である。

考 察

過重労働に起因するうつ病は、抗うつ薬に比較的良く反応し、当初みられる不眠や不安焦燥感は短期間で消失する。一方、倦怠感や易疲労性は治療開始後も数ヶ月残存し、社会復帰を妨げる要因となる。こうした症状は既存の抗うつ薬では改善しにくいいため、筆者は有酸素運動を促すことにより回復の促進を図っている²⁾。補中益気湯は、慢性疲

労症候群(CFS)に効果があることが知られており^{3, 4)}、運動療法と併用することで倦怠感や易疲労性の改善を促進することが期待される。また、薬物に対する過敏性が高く抗うつ薬の服用ができない患者に対して用いることにより、回復を導く手助けとなり得る。

また、うつ病の発症直後は食欲不振を呈することが多いため、スルピリドやミルタザピンなど食欲を促す抗うつ薬を用いるとともに、補中益気湯を併用することで食欲の改善を図り、うつ病の回復に必要な栄養摂取を確保することが可能となる。

さらに服用回数の面からいえば、1日2回服用タイプの補中益気湯は、社会復帰後、職場での服薬に抵抗を示す患者の服薬コンプライアンスを向上させるためにも有用である。

おわりに

うつ病治療において、抗うつ薬の占める役割が大きいことは言うまでもないが、それだけで全ての問題が解決するわけではない。回復段階に合わせ、十分な栄養摂取や適切な運動を行い、身体全体の回復を促す必要がある。漢方薬は不必要な鎮静をもたらすことがないため、適切な方剤を選択し併用することが治療の一助となる(表)。うつ病の本質的な症状というべき倦怠感と易疲労性に対し補中益気湯を用いることは、有益な併用療法であるといえる。

表 うつ病治療に併用される主な方剤

訴 え	主な方剤
めまい	苓桂朮甘湯、半夏白朮天麻湯
のどの違和感	半夏厚朴湯、柴朴湯
嘔気	五苓散、六君子湯
便秘	乙字湯
肥満を伴う便秘	防風通聖散
食欲不振、全身倦怠感	補中益気湯
情動不安定、易泣性	甘麦大棗湯

【参考文献】

- 1) 加藤忠史: うつ病の脳科学 幻冬舎新書 東京, 2009.
- 2) 北島潤一郎: うつ病はこころの骨折です 実業之日本社 東京, 2007.
- 3) 倉恒弘彦 ほか: 慢性疲労症候群における漢方製剤の検討—補中益気湯の効果について— 臨床と研究 74: p1837-1845, 1997.
- 4) 倉恒弘彦 ほか: 慢性疲労症候群患者に対する1日2回服用タイプの補中益気湯の治療効果 Prog Med 30 (2), p505-510, 2010.

発汗にて増悪するアトピー性皮膚炎に対する 補中益気湯の臨床効果

大阪中央病院 皮膚形成外科 (大阪府) 谷口 彰治
コスモメディカルクリニック (大阪府) 河平 一宏
ながれた皮膚科 (大阪府) 流田 妙子

一般的にアトピー性皮膚炎患者は発汗機能の低下がみられるが、夏季は不適切な発汗が増すため症状の悪化が問題となる。また慢性的なアトピー性皮膚炎は気虚による疲労感や胃腸機能の低下を伴うため、参耆剤である補中益気湯をステロイド薬など標準治療の補完として併用すれば、発汗抑制とかゆみ発生の軽減など症状が改善することが考えられる。そこで今回、発汗により増悪したアトピー性皮膚炎治療において補中益気湯が奏効した3例を紹介する。

Keywords アトピー性皮膚炎、補中益気湯、発汗

はじめに

夏季にかゆみが増強し、皮疹の悪化をきたすアトピー性皮膚炎をよく経験する。今回は、発汗で増悪したアトピー性皮膚炎に補中益気湯が有効であった3症例を報告する。

症例1 23歳、女性(ホテル料飲部門勤務)

【主 訴】 かゆみと皮疹

【現病歴】 2歳ころから身体に湿疹あり。近医で2歳ころまでアトピー性皮膚炎として治療を続けていた。その後、軽快増悪を繰り返していたが、2012年7月より顔頸部に湿疹が再燃した。接客業務に差し支えるため、治療目的で来院した。

【現 症】 体格中等度、下痢気味。顔頸部、四肢、体幹にびまん性紅斑、浮腫、紅色丘疹、落屑、びらん、苔癬化を認め、強い痒痒感を伴っている(図1)。顔頸部からの発汗が多い。皮疹スコアは、日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎重症度分類(最高点数60点)を用いて計測した結果、紅斑・急性期の丘疹5、湿潤・痂皮4、慢性期の丘疹・結節・苔癬化7、皮疹の面積7で合計23点。血清総IgE 5,200IU/mL、RAST法でダニ、ハウスダスト、スギ、ヒノキが強陽性。血清TARC 2,700pg/mL。多汗傾向。

【経 過】 ステロイド忌避のため、0.1%タクロリムス水和物軟膏外用およびオロパタジン塩酸塩10mg内服にて治療開始した。かゆみは軽減したが、発汗は持続し、特に人目につく頸部の皮疹を気にされるため、KB-41補中益気湯7.5gを併用した。4週間後から発汗によるかゆみが軽減し、下痢の頻度も改善した。12週間後の皮疹スコアは、紅斑・

急性期の丘疹3、湿潤・痂皮3、慢性期の丘疹・結節・苔癬化5、皮疹の面積7で合計18点と改善し、血清TARCも1,300pg/mLと低下した。

図1 症例1の初診時の頸部所見



症例2 34歳、男性(無職)

【主 訴】 両腕のかゆみと皮疹

【現病歴】 5年前から他院皮膚科にてアトピー性皮膚炎と診断され、エピナスチン塩酸塩20mg内服とプレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステル、白色ワセリンの外用にてコントロールされていた。2012年3月より花粉症にて、エバスタチン10mg内服およびフルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻治療を受けた。同年5月ごろより、両腕のかゆみと皮疹が増悪したため治療目的で来院した。

【現 症】 やせ型、食欲不振、睡眠障害、寝汗あり。全身の乾燥、落屑が目立つ。特に両上肢の湿潤性紅斑、紅色丘疹、搔破痕、苔癬化が強い(図2)。皮疹スコアは、紅斑・急性期の丘疹4、湿潤・痂皮4、慢性期の丘疹・結節・苔癬化6、

皮疹の面積8で合計22点。血清総IgE 10,200IU/mL、血清TARC 630pg/mL。

【経過】 上肢、肘窩部の外用剤をベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルに変更し、皮疹は軽快したが、食欲、腹力の改善が見込めないため、KB-41補中益気湯7.5gを開始した。12週間後に食欲が回復し、睡眠障害も認めない。また、ひどい寝汗は自覚せず、全身の皮膚は乾燥するも、掻痒は伴わない。皮疹スコアは、紅斑・急性期の丘疹0、湿潤・痂皮1、慢性期の丘疹・結節・苔癬化5、皮疹の面積8で合計14点と改善した。12週間後の血清TARC 540pg/mL。

図2 症例2の初診時の両前腕所見



症例3 5歳、男児(幼稚園児)

【主訴】 かゆみと皮疹

【現病歴】 1歳時より喘息およびアトピー性皮膚炎を発症し、掻痒性皮疹を繰り返していた。プリックテストにて、卵白、ダニ、ハウスダストが陽性であった。自己搔破により両肘窩、膝窩および臀部に出血、膿痂疹も時折認められた。アトピー性皮膚炎に対しては、ステロイド外用剤および保湿剤の混合軟膏を主に使用していた。転居のため当院へ転院してきた。

【現症】 身長115cm、体重15kg。体格は少しやせ気味。かゆみのため落ち着きがない。多汗傾向、ときに夜尿。全身の皮膚は乾燥性で熱感を有し、顔面、頸部、四肢の一部に紅斑、湿潤を認める。外用剤を0.03%タクロリムス水和物軟膏に変更し、オロパタジン塩酸塩5mgおよびEK-41補中益気湯2.5g内服にて治療を開始した。4週間後に湿潤を伴う紅斑は認めず、発汗過多によるかゆみも改善傾向である。

考察

アトピー性皮膚炎は代表的な皮膚疾患であるが、発汗で悪化することをよく経験する。一般的にアトピー性皮膚炎では発汗機能は低下し、不安度の強さと逆相関する¹⁾。発汗は、

アセチルコリンが神経終末から放出され、コリン作動性神経あるいは汗腺の主にムスカリン受容体に作用することにより促される。また皮膚のかゆみ感覚の研究では、温まるとかゆくなる理由が解明されつつある。環境温度、発汗、ストレスなどが相互に神経ペプチドに影響し、かゆみが増強していると考えられるが、これらのかゆみに対する薬物治療となると西洋医学では非力である。

補中益気湯は金元時代の李東垣が『脾胃論』(1249年推定)において記した処方であり、漢方薬の中では比較的新しい時代のものである。当時の中国は戦乱の世で、民衆は飢えと疲労で心身ともに疲弊し、多くの人が死亡した。そんな折に完成したのが補中益気湯で、脾胃気虚や気虚下陷に効果がある。慢性のアトピー性皮膚炎も、気虚による疲労感や胃腸機能の低下を伴っており、本薬剤の適応である。Kobayashiら²⁾は補完代替的アプローチとして、補中益気湯をステロイド薬などによるアトピー性皮膚炎標準治療と組み合わせることで、改善効果を有することを示している。

自験例では、いずれも皮疹の増悪に汗が関与していたと考えられる症例で、参耆剤である補中益気湯を試みた。いずれも日中の発汗あるいは寝汗が制御され、かゆみが軽減した。黄耆、白朮の利水消脹、固表止汗作用が奏効したと考えた。固表止汗とは皮膚の栄養状態を改善し、汗腺の機能を調整すると言の意味で、アトピー性皮膚炎の発汗機能の低下を助長することはないと考える。また白朮は、Th2サイトカインであるIL-5の産生抑制に働き、免疫調整作用において重要な役割を果たしている生薬である³⁾。アトピーのような免疫バランスを調整して虚弱体質を改善する目的の場合、白朮が配合された生薬を選択すべきと考える。

まとめ

アトピー性皮膚炎治療の一環として発汗制御の目的で、補中益気湯が奏効した症例を報告した。本疾患はアレルギー的な側面のみを制御する治療ではコントロールすることは困難であり、発汗、かゆみ対策も含めた非アレルギー的な側面からのアプローチも重要である。漢方治療をうまく導入し、生体本来の恒常性を回復させる包括的な治療戦略が望ましい。

【参考文献】

- 1) Kijima A, et al.: Abnormal axon reflex-mediated sweating correlates with high state of anxiety in atopic dermatitis, *Allergol Int*, 61 (3) : 469-473, 2012.
- 2) Kobayashi H, et al.: Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-to in the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution) Patients with Atopic Dermatitis: A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study, *Evid Based Complement Alternat Med*, 7 (3) : 367-373, 2010.
- 3) 山岡康利 ほか: 白朮 (Atractylodes rhizome) と蒼朮 (atractylodes lancea rhizome) の小腸上皮間リンパ球に対する作用の特徴に関する検討, *医学と生物学*, 152 (7) : 277-285, 2008.

補中益気湯による 帯状疱疹関連痛 (ZAP) に対する治療効果

皮膚科西尾クリニック (石川県) 院長 西尾 賢昭

帯状疱疹の合併症でもっとも問題になるのは帯状疱疹後神経痛である。当院では、帯状疱疹患者の治療には原則的には抗ウイルス剤による治療を実施した後に、帯状疱疹後神経痛への移行を防止する目的で補中益気湯の投与を行っている。今回、痛みのVAS評価が実施できた35例 (平均年齢66.1歳) の成績をまとめたところ、早期にVAS値の改善を認め、疼痛管理に有用であることが示唆された。

Keywords 帯状疱疹関連痛 (ZAP)、帯状疱疹後神経痛 (PHN)、補中益気湯

はじめに

帯状疱疹による痛みは、侵害受容痛である急性帯状疱疹痛と神経障害痛である帯状疱疹後神経痛 (post herpetic neuralgia : PHN) に分けられ治療はまったく異なる。しかし、後遺症であるPHNの発症を予防するためにはオーバーラップしている帯状疱疹関連痛 (zoster-associated pain : ZAP) を意識した治療が大切になる。帯状疱疹の発症には免疫低下が考えられ、PHNのリスクファクターともされている。補中益気湯は虚弱体質、疲労倦怠、病後の衰弱などに使用されて、免疫低下の改善が期待され、PHNにおいても有効性が示されている¹⁾。当院ではそのような観点から、帯状疱疹に対する抗ウイルス剤による治療後、補中益気湯による治療を早期から行い、疼痛管理に良好な成績を得ているので、その結果を紹介する。

対象と方法

対象はX年1月からX+7年1月までにZAPを訴え、当院を受診した患者である。原則的には、帯状疱疹に対する抗ウイルス剤による治療後にZAPを訴える患者である。

表1 VASの変化の改善度判定基準

		投与後のVAS値(安静時の痛み)										
		0~4	5~14	15~24	25~34	35~44	45~54	55~64	65~74	75~84	85~94	95~100
投与前のVAS値	25~34	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5
	35~44	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5	5
	45~54	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	55~64	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5	5
	65~74	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5
	75~84	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5	5
	85~94	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5
	95~100	1	1	1	1	2	2	3	4	4	5	5

1. 著明改善 2. 中等度改善 3. 軽度改善 4. 不変 5. 悪化
平賀一陽 ほか: 癌性疼痛における鎮痛薬投与前後の視覚アナログ尺度 (VAS) 値変化に基づく鎮痛効果の評価, PAIN RESEARCH, 14(1): 9-19, 1999 より改変

補中益気湯エキス細粒による治療を2週間以上行い、投与前および2週後の視覚的評価スケール (visual analog scale : VAS) による疼痛評価が可能であった35例を後ろ向きに調査した。2週以降も服薬と観察が可能であった症例は、最大8週までについて調査した。なお、他の疼痛治療薬は原則的には使用していない。疼痛の評価はVASにより実施し、VASの変化の改善度判定基準は表1に示す平賀と大橋の方法²⁾に従って、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の5段階で評価した。

結果

1. 患者背景

患者背景を表2に示したが、男性15例、女性20例、平均年齢66歳 (8割以上が60歳以上) の患者。疱疹後平均12.5日で補中益気湯の治療を開始した。抗ウイルス剤不明の4例はZAPを訴えて初めて来院した。疱疹後3ヵ月以上経過が確認されたのは1例のみであった。

2. 痛みのVASの改善度

補中益気湯の2週間投与により、7割以上の症例で痛み

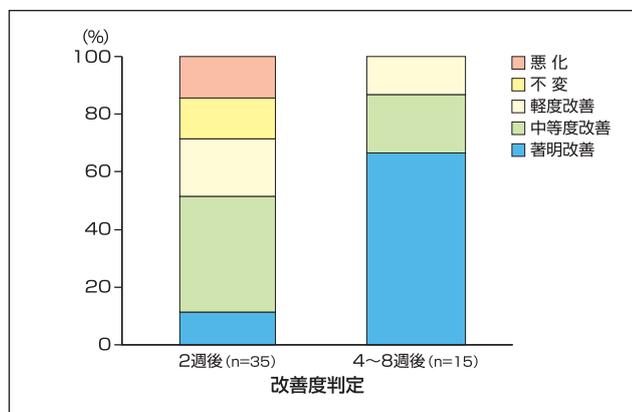
表2 患者背景

症例数	35例
性別	男性: 15例 女性: 20例
平均年齢	66.1±10.8
年齢分布	30~40代: 3例 50代: 3例 60代: 15例 70代: 10例 80代: 4例
使用の抗ウイルス剤	ファムシクロビル: 22例 バラシクロビル塩酸塩: 7例 アシクロビル: 1例 未使用: 1例 不明: 4例
補中益気湯開始時の带状疱疹発症後日数	12.5±4.4*日
治療開始時のVAS値	56.2±18.1

*不明の3例を除く32例の平均±標準偏差

のVASの低下改善を認めた(図1)。継続治療可能であった15例では全例でVAS値は低下して、大部分の症例で痛みの消失またはわずかに残存する程度まで改善がみられた。2週間時点では、不変または悪化と判定された10例中5例はその後来院しなかったかペインクリニックに紹介したが、残り5例については継続治療により全例で大幅な改善へと向かった。PHNの定義(3ヵ月経過)に合致する症例についても、8週間の治療で著明改善と判定された。なお、副作用の出現は認めなかった。

図1 補中益気湯投与後における痛みのVASの改善度



考察

带状疱疹の治療に積極的に抗ウイルス剤が使用されている現在では、PHNに移行する患者の割合は減少しているといわれている。しかし、抗ウイルス剤を使用した場合の調査でも、60歳以上の患者のPHNへの移行率は約3割と報告されている³⁾。抗ウイルス剤による治療後に補中益気湯による治療を実施することで、2週間後の段階でも急速に痛みのVAS値の改善をみた症例も多く、さらに治療を継続することで大多数の症例が疼痛の消失へと向かっていると認められた。2週間の治療で改善がみられなかった

症例でも4~8週間の治療で飛躍的に改善がみられているので、可能であれば少なくとも4週間以上の治療が望まれる。当院の調査は、日常臨床の範囲内での調査であり、自然経過との比較やPHN移行率の算出など不十分な点もあるが、補中益気湯の治療により、特に高齢者のPHNへの移行率は明らかに低下しているものと思われる。PHN移行への補中益気湯の予防効果を検討した報告でも、コントロール群に比較して補中益気湯群でVAS比率の有意な低下を認めている⁴⁾。加えて、PHNに移行後の1症例でも8週間の治療で著明改善が得られたことも、ZAPとしての観点から補中益気湯の有用性が示唆された。

補中益気湯は、黄耆、白朮、人參、当歸、大棗、柴胡、甘草、生姜、升麻、陳皮の10種の生薬から構成されており、免疫増強あるいは調整作用が明らかにされている⁵⁾。元来、胃腸の調子を整え、食欲を増し、元気をつけるところに名前の由来があり、栄養面の改善からも免疫増強が期待できる処方である。近年、陳皮や甘草の成分にはグレリン増加作用があることが示され⁶⁾、白朮、人參、陳皮には胃排出能の改善作用があり、特に白朮では有効成分も同定されている⁷⁾。食欲や胃腸運動の薬理からも作用機序が明らかにされている。加えて、神経障害性疼痛における脱髄による疼痛に対して、陳皮には脱髄を回復させる作用がある⁸⁾点も薬効と関連しているものと思われる。最後に、今回は一律に補中益気湯を投与したが、さらに改善率をあげるためには証を診て、八味地黄丸、桂枝加朮附湯、疎経活血湯等の漢方を試みる必要があると思われる。

まとめ

带状疱疹の抗ウイルス剤による治療後に、補中益気湯を投与することは、早期に疼痛を抑制して、PHNに対し有用な治療であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 谷口彰治 ほか: 带状疱疹後神経痛に対する補中益気湯の効果, 皮膚臨床 41: 601-603, 1999
- 2) Hiraga K, et al.: Efficacy Evaluation of Analgesic Agents used for Cancer Pain Management by Visual Analogue Scales. Pain Research 14 (1): 9-19, 1999.
- 3) 村川和重 ほか: 带状疱疹患者の疼痛の経過に及ぼすバラシクロビル塩酸塩(バルトレックス®)の効果, 臨床医薬 24 (4): 321-335, 2008
- 4) 谷口彰治 ほか: 带状疱疹後神経痛に対する補中益気湯の予防効果, Prog. Med, 22: 863-865, 2002
- 5) 川喜多卓也: 漢方薬の免疫薬理作用—慢性疾患の改善作用の主要機序として—, 日薬理誌, 132 (5): 276-279, 2008
- 6) Takeda H, et al.: Rikkunshito, an Herbal Medicine, Suppresses Cisplatin-Induced Anorexia in Rats Via 5-HT2 Receptor Antagonist, Gastroenterology, 134 (7): 2004-2013, 2008
- 7) 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下に対する六君子湯の作用, 日東医誌, 64 (3): 150-159, 2013
- 8) 阿相皓晃: 漢方とアンチエイジング 脳の老化・グリア細胞と漢方, アンチ・エイジング医学, 5 (1): 77-82, 2009

補中益気湯の薬理作用と臨床応用

クラシエ薬品(株) 医薬学術グループ 川喜多 卓也

はじめに

補中益気湯は代表的な補益剤としてよく知られた方剤である。西洋薬には同種のものがないため、食欲不振、疲労倦怠、病中病後の体力低下などの症状改善に用いられ、低下した消化吸収機能や免疫機能を賦活させ、生体防御機能など弱った身体機能の改善を図る薬剤として現代医療を補う重要な役割を果たしている。処方構成は、体全体の気を補う人参、体表面(皮膚、肺)を補う黄耆、脾胃(消化器系)を補う白朮の補気トリオを中心に血虚にも配慮して当帰を、さらに升提作用(気を上に持ち上げる)を有する柴胡、升麻が内臓下垂を改善する。理気健脾の陳皮と大棗、生姜が食欲改善し、甘草が全体をまとめる。

補中益気湯の臨床応用

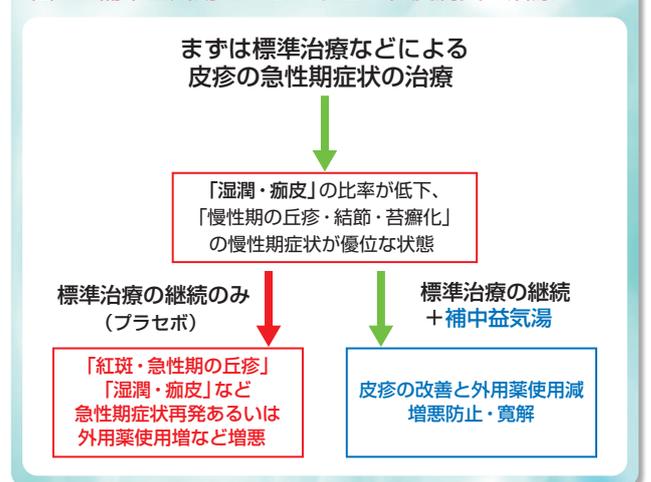
補中益気湯は臨床の場で応用され、時代とともに適応の幅を広げている。詳細は他書に譲るが疾患ごとに整理してみると、まずは食欲不振、同時に全身倦怠感や易疲労感を訴える場合が多い。配合の陳皮はグレリン増加作用を示し、六君子湯の食欲増進の有効生薬として有名である。神経症性、老年期うつ食欲不振にも有効とされている。補中益気湯や配合の白朮、陳皮は動物実験で抗うつ様作用が報告されている¹⁻³⁾。疲労には夏ばてから慢性疲労症候群まで様々な疲労に使われる。がん化学療法・放射線療法などにおける食欲不振、全身倦怠感などの不定愁訴改善あるいは骨髄抑制防止など感染症対策としても汎用される。術後の感染症予防を含む手術侵襲からの早期回復にも使用される。補中益気湯は本来感染症のために創製された経緯もあり、MRSA、ヘルペス、虚弱者の感冒・インフルエンザなどの感染症あるいは慢性閉塞性肺疾患(COPD)での栄養状態、易感染性の改善などさまざまに応用される。内臓下垂にも用いる。胃下垂や肛門括約筋の弛緩による脱肛、産婦人科の子宮脱、泌尿器科の骨盤底筋弛緩による腹圧性尿失禁もある。泌尿器科の男性不妊は特に報告が多い。あるいは男性更年期障害などにも用いる。他にアレルギー性鼻炎やアトピー性皮膚炎などアレルギー疾患へも

応用される。

アトピー性皮膚炎に対する臨床応用

補中益気湯のアトピー性皮膚炎に対する効果については、プラセボとの二重盲検無作為化比較試験の結果がある⁴⁻⁵⁾。しかし、十分に広く理解活用されていない面もあるので、解説したい。結果は、気虚を有する成人難治性の患者を対象として、ステロイド外用薬等を用いる標準治療に、補中益気湯による治療を24週間併用することで、皮疹の状態も改善傾向を示しつつ、有意なステロイド等の外用薬削減効果を認めたものである。なぜ24週間もの長期治療が必要なのか?追加解析の結果により明らかになっている。対象の難治患者は、標準治療だけでも数ヶ月であれば比較的よくコントロールされている。難治の理由は、治療が24週間のような長期になってくると急性期の皮疹症状の再発やその治療のためステロイド使用量の増加が必要な患者が増加してくる。補中益気湯の併用はそのような再発増悪と言うべき状態を防ぎ、ステロイド使用量を増加させずに皮疹の改善を進めることができている(図1)。また補中益気湯併用前にステロイド外用あるいは直接的皮疹改善

図1 補中益気湯によるアトピー性皮膚炎の治療



効果が期待できる他の漢方薬併用も可だが、急性期皮疹症状を治療した状態で補中益気湯の併用を開始することが、有効性を高めることも示唆されている。24週間継続しないと補中益気湯の効果が期待できないわけではないが、いつ増悪局面になるか分からない難治のアトピー性皮膚炎患者の治療には補中益気湯の継続治療が必要と思われる。補中益気湯の作用はステロイド外用薬などと異なり、直接的な皮疹の改善を図るのではなく、アトピー性皮膚炎の病態本体である免疫異常そのものを修正して、長期の増悪緩解の悪循環を断ち切り治癒に向かわせるものと推定される。

補中益気湯の免疫調節作用

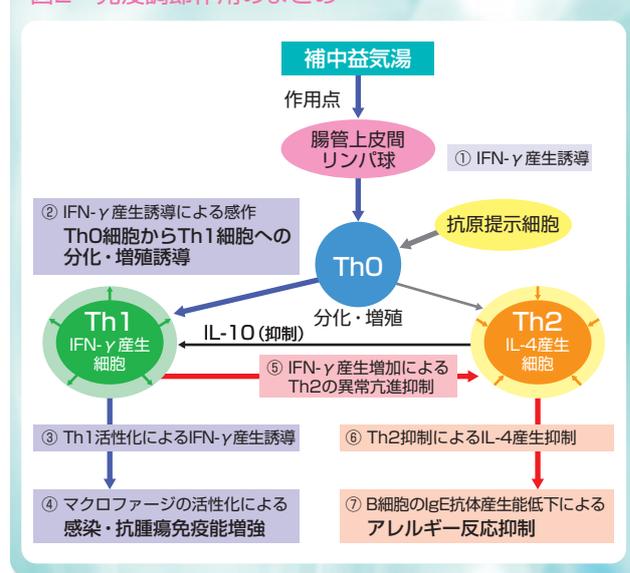
補中益気湯は感染症に対する免疫賦活作用とアレルギー疾患のような過剰免疫の制御の両様の作用を有する。免疫薬理学研究から、Th1/Th2バランスの調節作用があることが明らかになっている⁶⁾。免疫反応の誘導においてヘルパーT細胞が重要な役割を果たし、インターロイキン(IL)-2やインターフェロン(IFN)- γ を産生してマクロファージを活性化させ、感染防御に重要な細胞性免疫を誘導するTh1タイプと、IL-4やIL-5などを産生してイムノグロブリン(Ig)-Eを含む抗体産生によるアレルギー反応などの液性免疫を誘導するTh2タイプに分けられる。Th1/Th2のバランスは、天秤のように相互に調整し合うことで、免疫機構が維持されている。このバランスが崩れ、Th1が低下すると易感染状態となり、同時にTh2が亢進してアレルギー疾患が増悪する。補中益気湯はこのようなTh1/Th2バランス異常を調整する(図2)。経口投与された補中益気湯は、腸管免疫組織に作用して腸管上皮間リンパ球からのIFN- γ の産生を誘導して、マクロファージの活性化を介して細菌感染防御に働くと同時にTh1の分化誘導に作用する。Th1誘導はTh2抑制に働くためIgE及びIL-4産生が抑制される。他にストレスや幼弱による易感染性の改善や食物アレルギーを防ぐ経口免疫寛容の発達を促進する作用もある。補中益気湯の免疫薬理作用を概説したが、例えば抗うつ作用のような神経系から免疫系への影響

など臨床効果は総合的な作用として捉えるべきだろう。一方、紫外線による皮膚バリア機能障害に対する防御作用も有する⁷⁾。現在のアトピー性皮膚炎の病因論では免疫学的異常に加え皮膚バリア機能異常が注目されており、補中益気湯が皮膚バリア機能調節作用も合わせ持つことを示したものである。

おわりに

補中益気湯は、種々の慢性疾患における各種の症状の改善に用いられている。しかし、西洋薬との大きな相違点は、単なる症状の改善ではなく慢性化の根本原因である免疫系、神経系、内分泌系あるいは皮膚バリア機能のような生体の恒常性維持機能の異常を治療することである。西洋薬に無いタイプの薬剤であり、期待される効果の理解に戸惑う面もあると思うが、疲労感など目先の症状改善だけでなく、難治疾患の背景にある要因治療など、その特性を活かした、西洋医学的治療を補う臨床活用が広がることを期待したい。

図2 免疫調節作用のまとめ



【参考文献】

1) Tohda M, Migmalairak S: Evid based Complement Alternat Med 2013; Vol2013: Article ID 319073, 4pages.
 2) 小林義典, インドラ・バット・ダット: Aroma Res; 6: 356-61, 2005
 3) Ito A, Shin N, Tsuchida T, et al.: Molecules; 18: 10014-23, 2013
 4) Kobayashi H, Ishii M, Furue M, et al.: Evid based Complement Alternat Med; 7: 367-73, 2010

5) 小林裕美, 石井正光, 古江増隆: 西日皮膚; 74: 642-7, 2012
 6) 川喜多卓也: 日薬理誌; 132: 276-9, 2008
 7) Yanagihara S, Kobayashi H, Tamiya H, et al.: J Dermatol; 40: 201-6, 2013

補気剤における白朮の重要性

— 対薬の視点を中心に —

JA長野厚生連 佐久総合病院 内科／北相木村診療所 所長（長野県） 松橋 和彦

漢方エキス製剤は、たとえ同名方剤であっても、提供する薬品会社によってその使用する生薬量、エキス含有量、剤型などの内容が異なる。とくに構成する生薬の違いが問題となるケースもあり、注意を要する。それが佐薬、使薬といった補助的な生薬であれば問題はまだ小さいともいえるが、方剤の処方目標となる「証」や、治療方法である「治法」に大きくかかわる重要生薬の相違があれば、漢方を治療に用いる医療者として看過できないことになる。本稿では補益剤における白朮と蒼朮の相違にあらためて着目し、考察したい。

六君子湯や補中益気湯など、多くの補益剤に広く用いられる白朮は、「オケラ（和白朮）」「オオバナオケラ（唐白朮）」が基原植物である。これをまったくの別種である「ホソバオケラ」やその亜種が基原植物となる蒼朮で代替することはできない。

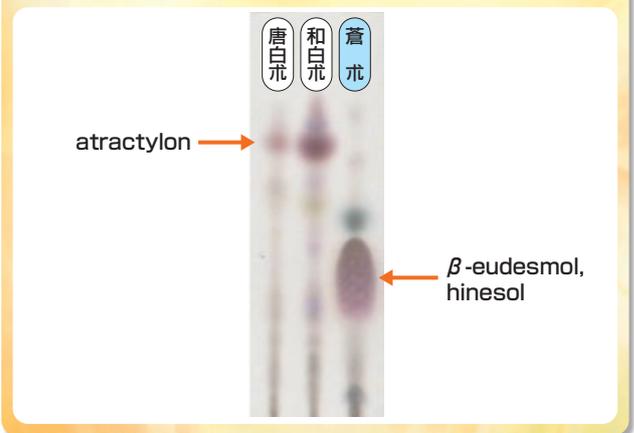
白朮と蒼朮が別のものであるという認識はすでに南北朝のころにあり、陶弘景は西暦500年ごろ『神農本草経集注』を著し、その形態や性状から「朮」を白朮と赤朮に分類していたが、これはそれぞれ現在の白朮と蒼朮にほかならない¹⁾。

同代にはまだ臨床上の区別には至らなかったが、宋代に至って白朮と蒼朮は別薬として認識されるようになり、宋代『和剂局方』の四君子湯、宋代『校注婦人良方』の六君子湯、金元代『脾胃論』の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。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在に至る。

現代薬理学的な分析においても、白朮は肝障害抑制作用²⁾をもつatractylon、抗炎症作用^{3, 4)}をもつatractylenolide I, II, III、eudesma-4(14), 7(11)-dien-8-oneを成分に含むが、蒼朮はこれらをほとんど含まず、代わりに鎮静、抗痙攣作用をもつ^{5~8)} β -eudesmol、hinesolを成分に含むことが示されている。これらの生薬学的相違については、『日本薬局方』にも基原植物上、含有成分上の相違と

して明記されている(図1)。また臨床的な差異についても、名取らによる報告がある⁹⁾。

図1 白朮・蒼朮TLC(薄層クロマトグラム)

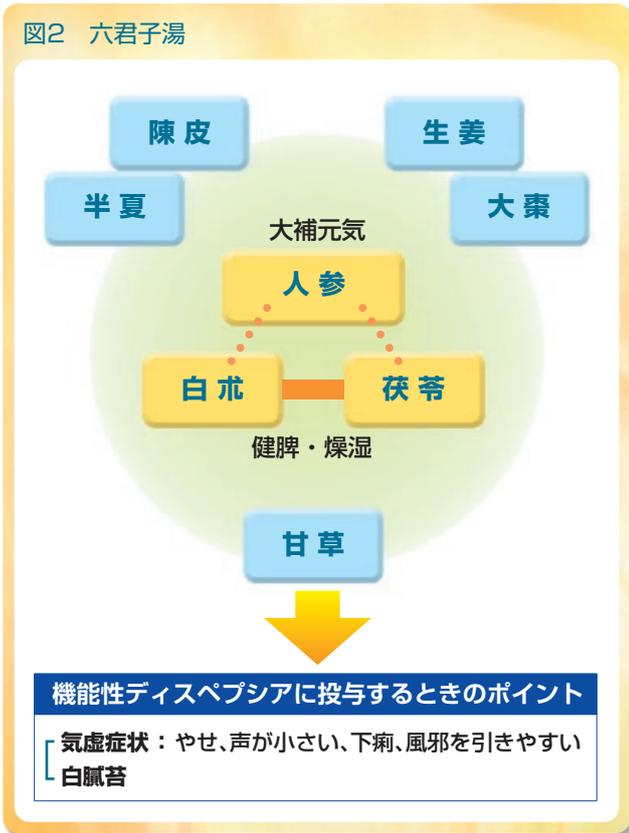


方剤中の白朮の重要性は「対薬」という視点からも説明できる。多くの場合、方剤における白朮は対薬の成分として配合されることが多い。対薬とは相補性のある2味の生薬単位のことである。ここでは六君子湯と補中益気湯を例にとって説明する。

六君子湯は脾胃の機能が弱った時に、それを補い高める作用をもった方剤だが、その主薬は人参である。

人参は「大補元気」といい臓腑の機能を強める生薬であり、六君子湯においてはこの人参が2味の生薬を従えている。つまり白朮と茯苓である。この2薬は、ともに人参と同じ補気一特に脾の気を補うので健脾という一的作用があるほか、さらに余分な津液(水)の停滞から生じた痰湿を除去する作用(燥湿作用)を兼ね備えている。気、血、津液(水)は、体内を流動しているからこそ正常で、これらが停滞すれば病理となる。脾胃の気はこの正常な流動の原動力であることから、これが衰えると気血水すべての流れが悪くなり、とくに脾胃においては津液が停滞して痰湿が生じやすいため、この痰湿を除去する燥湿の作用をもった「白朮・茯苓」の存在は重要となる(図2)。

図2 六君子湯



つまり白朮、茯苓にはともに①補気的作用と②燥湿の作用があるわけだが、この対薬は同じ作用をもった生薬を単に2つ重ねているわけではない。つまり白朮は補気作用が主であり、補気した結果として津液の流動を促して燥湿する。一方、茯苓は利水作用により湿邪を除く燥湿作用のほうが主である。茯苓は湿邪の停滞を調整し、「燥を好む」といわれる脾にとって良好な環境に引き戻すことで結果として補気健脾する。つまり、「補気→燥湿」の順で作用するのが白朮、反対に「燥湿→補気」の順で作用するのが茯苓で

図3 六君子湯の白朮が蒼朮で置換できない
伝統医学的理由

白朮は茯苓と対薬を構成することによって「気虚⇔痰湿」の悪循環を効率的に断ち切り、補気⇔燥湿の循環的治法をもたらす。発散性である蒼朮は同様の対薬構造を作りえない。

図4 白朮と茯苓の薬能

白朮	補気健脾 > 利水燥湿
茯苓	補気健脾 < 利水燥湿

ある。このように作用の順序だてが異なる2生薬の組み合わせを用いて、「補気⇔燥湿」の好循環をもたらそうとするのが「白朮・茯苓」の対薬といえる。

以上から「白朮・茯苓」の組み合わせは非常に合理的で、対薬の典型例であることが理解される。したがって茯苓の配合相手としての白朮は固定的であり、発散性の燥湿薬である蒼朮で置き換えることはできない(図3、図4)。

筆者は六君子湯を、たとえば機能性ディスぺプシア (functional dyspepsia : FD) のうち、気虚症状(やせ、声が小さい、下痢傾向、風邪をひきやすいなど)が明らかで、舌苔白膩といった痰湿所見があるときによく用いている。

また補中益気湯においては、白朮は黄耆と対薬を作ると考えるとうまく説明できる。脾胃の気が不足して気虚となると、気の統攝作用が衰えてくる。統攝とは気的作用の一種で、体内外において血液や汗、尿などがけじめなく漏れ出ないようにする機能である。

脾胃気虚においてはこの統攝作用の低下から、少々の運動でも発汗し、その後自分の汗で体を冷やしてしまう症状がよくみられる。こういった発汗のことを「自汗」という。気虚体質の者は寒がり傾向にあるため、一般に厚着をしている。じっとしているときにはよいものの、少し動くときに暑くなって汗をかき、動くのをやめるとまた急に寒くなるのである。このように体温調節が苦手なのが気虚の特徴的な症状のひとつである。この場合、気を補いつつ過剰な発汗を抑える作用をもつのが黄耆と白朮である(図5)。

図5 補中益気湯



黄耆は肌表の気を補い、腠理(おおむね汗腺に相当)の開閉を調整するといわれる。白朮は脾気を補うとともに過剰な発汗を抑える止汗作用をもつ。この「白朮・黄耆」の組み合わせにて脾気虚の者の自汗を抑制するのである。感冒予防として使用する玉屏風散には、同様の腠理調整作用を期待してやはり「白朮・黄耆」対薬が用いられている。このように補気することで汗を収斂する白朮を、逆にむしろ発散性をもつ蒼朮で置換できないのは自明である(図6)。

図6 補中益気湯の白朮が蒼朮で置換できない
伝統医学的理由

- ① 白朮は黄耆と対薬を構成することによって自汗を抑制する。蒼朮は発散性のため止汗作用をもたない。
- ② 気虚が一定以上進行しているものと考えられるため白朮の補気作用が必要であり、発散性により気をさらに耗散する蒼朮は適当でない。

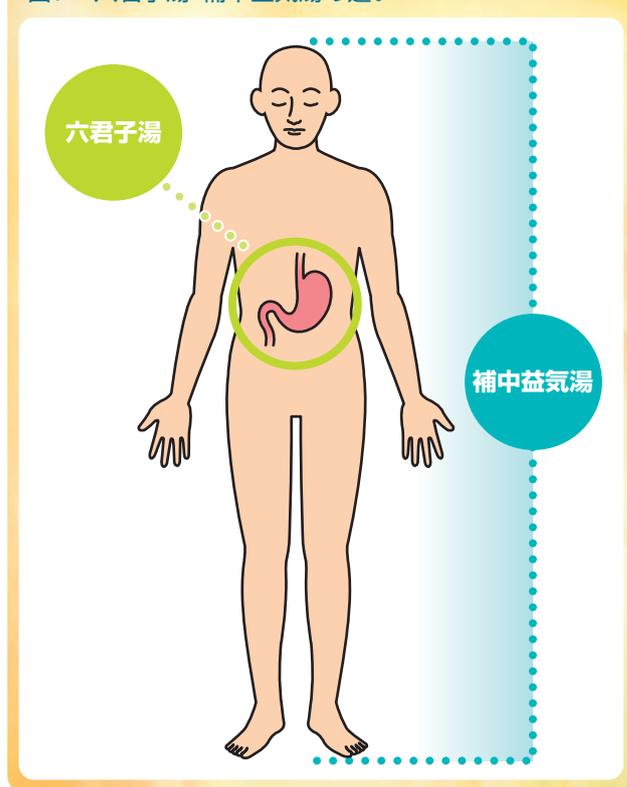
補中益気湯を用いる証においては、気虚が一定以上進行していると考えられるため、上記の自汗のほか、血虚や気陥の症状があらわれ、これらに対して当帰や柴胡、升麻の配合が必要となる。こうした顕著な気虚のある者に対して、蒼朮のような発散性の生薬を用いることは、かえって気を傷害する結果となり合理的でない。

補中益気湯の使用目標を六君子湯との比較でいえば、六君子湯が主に胃部を中心とした症状を目標とするのに対して、補中益気湯では全身症状を目標とすることである。①気陥②気不統血(気虚による出血)③気虚による発熱は古典的な使用目標であるが、これらはすべて脾気虚が進行して全身症状を呈したものである。これらのほか、食思不振や太れないなどの脾胃気虚の症状に、慢性下痢、立ちく

【参考文献】

1) 顔 正華 ほか: 中薬学第2版, 人民衛生出版社(中華人民共和国): 884-885, 1991.
 2) Kiso Y, et al.: Antihepatotoxic principles of *Atractylodes* rhizomes, *J Nat Prod*, 46(5): 651-4, 1983.
 3) Endo K, et al.: Antiinflammatory principles of *Atractylodes* rhizomes, *Chem Pharm Bull*, 27(12): 2954-2958, 1979.
 4) 長紹元 ほか: 生薬によるアジュバント関節炎の抑制 I, *生薬学雑誌*, 36(1): 78-81, 1982.
 5) Kimura M, et al.: Mechanism of the blocking action of beta-eudesmol on the nicotinic acetylcholine receptor channel in mouse skeletal muscles, *Neropharmacology*, 30(8): 835-841, 1991.
 6) Chiou LC, et al.: Antagonism by beta-eudesmol of neostigmine-induced neuromuscular failure in mouse diaphragms, *Eur J Pharmacol*, 216(2): 199-206, 1992.
 7) Nojima H, et al.: Blocking action of succinylcholine with beta-eudesmol on acetylcholine-activated channel activity at endplates of single muscle cells of adult mice, *Brain Res*, 575(2): 337-340, 1992.
 8) 岩本真承 ほか: ソウジュツ含有成分hinesolの抽出平滑筋に対する作用, *和漢医薬学会誌*, 6(3): 342-343, 1989.
 9) 名取通夫 ほか: 漢方における白じゆつと蒼じゆつの検討, *日本東洋医学雑誌*, 47(3): 419-424, 1996.

図7 六君子湯・補中益気湯の違い

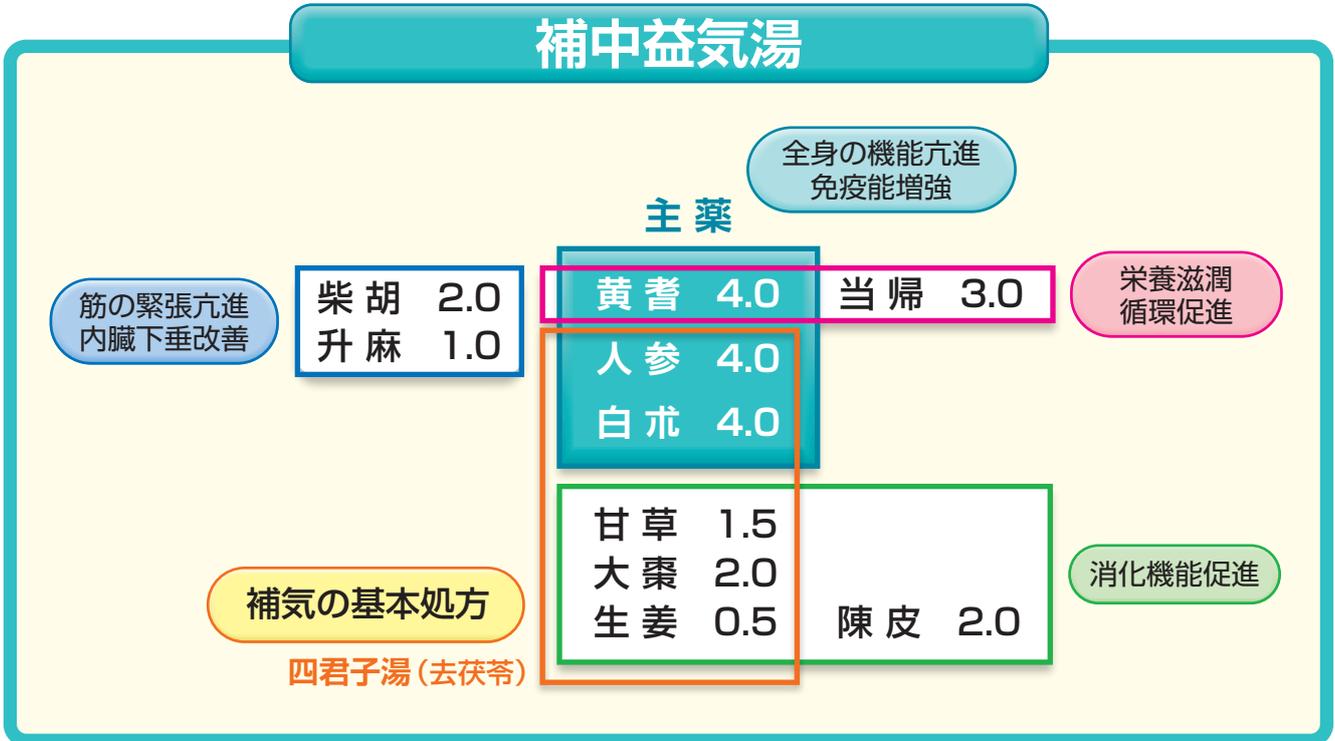


らみなど気の「下降」傾向の症状を伴ったものや、感冒予防やアレルギー性疾患など免疫力の調整にも用いる(図7)。

以上、補益剤における白朮の重要性について考察した。「朮」を構成成分に含む方剤においては、白朮と蒼朮の伝統医学的、現代医学的な相違に注意した上で、適切に用いるようにしたい。

補中益気湯の特徴

補中益気湯の方意



臨床応用

補中益気湯の投薬対象	疾患名・領域
体力低下の改善	外科領域全般、術前・術後 ¹⁾ 、産後、がん患者の体力低下、慢性疲労症候群 ²⁾ 、夏ばて(疲労倦怠) ³⁾ など
高齢化、化学療法などによる免疫機能低下の改善	各種がん疾患(制がん剤・放射線療法との併用) ^{4, 5)} 、老人や虚弱者の日和見感染 ⁶⁾
慢性疾患療養中の体質改善	慢性肝炎 ⁷⁾ ・慢性膀胱炎・慢性腎炎などの慢性消耗性疾患、貧血
その他	アトピー性皮膚炎 ⁸⁻¹⁰⁾ 、胃下垂 ¹¹⁾ ・子宮下垂 ¹²⁾ ・膀胱下垂 ¹³⁾ 、男性不妊 ¹⁴⁾ 、めまい ¹⁵⁾ 、外傷性頸部症候群 ¹⁶⁾ など

- 溝口正一 ほか: 白内障手術後の炎症に対する補中益気湯の効果, 医学と薬学, 70 (1): 67-70, 2013
- 倉恒弘彦 ほか: 慢性疲労症候群患者に対する1日2回服用タイプの補中益気湯の治療効果, Prog.Med., 30 (2): 505-510, 2010
- 田中純也: 夏ばて(疲労倦怠)に対する漢方薬の有用性, 医学と薬学, 70 (1): 71-78, 2013
- 阿部憲司: 癌術後化学療法時の副作用に対する補中益気湯の効果, Prog.Med., 9 (11): 2916-2922, 1989
- 大原 毅 ほか: 補中益気湯・人参養栄湯のテガフルとの併用療法に関する有用性の検討, 薬理と治療, 21 (11): 4423-4434, 1993
- 北原正和 ほか: 意識障害遷延例における補中益気湯のMRSA保菌予防効果, Biotherapy, 16 (3): 261-263, 2002
- 森近 茂: 肝細胞癌に移行した肝硬変患者の嘔気, 食欲不振が補中益気湯により著明に改善した1例, 新薬と臨床, 44 (10): 1780-1781, 1995
- 竹村 司 ほか: 補中益気湯のアトピー性皮膚炎に対する有用性の検討—ステロイド外用薬使用量の変化について—, Prog.Med., 29 (5): 1441-1445, 2009
- Kobayashi Hiromi, et al. Efficacy and safety of a traditional herbal medicine, hochu-ekki-to in the long-term management of kikyō (delicate constitution) patients with atopic dermatitis: A 6-month, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study, Evid Based Complement Alternat Med, 7: 367-373, 2010
- 小林裕美 ほか: 気虚を伴うアトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する補中益気湯の効果—皮疹要素別の検討—, 西日本皮膚科, 74 (6): 642-647, 2012
- 入江一彦 ほか: 胃下垂症に対する補中益気湯の臨床的效果について, 新薬と臨床, 41 (2): 423-432, 1992
- 大野 勉 ほか: 子宮脱・子宮下垂に対する補中益気湯の効果, 日東医誌, 47 (3): 451-455, 1996
- 齋田あけみ ほか: 子宮下垂症、膀胱下垂症に対するNumerical rating scale (主観的評価) およびBaden-Walker grading (客観的評価) を用いた補中益気湯の臨床的有用性, 日東医誌, 61 (1): 9-14, 2010
- 吉田英機 ほか: 乏精子症に対する補中益気湯の臨床的效果について, 泌尿紀要, 32 (2): 297-302, 1986
- 新井基洋 ほか: めまい集団リハビリテーションと補中益気湯の併用療法—抑うつ傾向がみられるめまい患者の治療—, 心身医学, 52 (3): 221-228, 2012
- 岡本仁志: 気虚を伴う外傷性頸部症候群の慢性痛に対する補中益気湯の有用性, 医学と薬学, 68 (5): 849-854, 2012

めまいの集団リハビリ治療と漢方の併用療法

横浜市立みなと赤十字病院 耳鼻咽喉科 部長 新井 基洋 先生



1989年 北里大学 医学部 卒業
同 年 北里大学 医学部 耳鼻咽喉科 入局
1990年 国立相模原病院 耳鼻咽喉科
1991年 北里大学 医学部 耳鼻咽喉科
1996年 横浜赤十字病院 耳鼻咽喉科
2004年 同病院 耳鼻咽喉科 部長
2005年 横浜市立みなと赤十字病院 耳鼻咽喉科 部長

横浜市立みなと赤十字病院は、横浜港内の新山下運河に面し、雄大な船のような外観を持つ新しい建築で、屋上ヘリポートや船着き場を備えた災害医療拠点病院でもある。今回は、同病院耳鼻咽喉科でめまいの集団リハビリテーション治療を実践しつつ漢方薬を導入しておられる新井基洋先生に、お話をうかがった。

みなと赤十字病院のプロフィール

当院は、368万人の人口を抱える横浜市のほぼ中央に位置する中核病院で、23の診療科と634の病床を備えています。横浜市が平成17年4月に開院し、日本赤十字社が運営する公設民営病院で、「赤十字精神のもと、患者中心の良質な医療を提供して、地域の健康増進に貢献する」という理念に基づき、横浜市の政策医療である急性期医療、小児・周産期医療、精神科救急医療、緩和ケア医療、アレルギー疾患医療などに重点的に取り組んでいます。中でも救急救命医療は24時間365日体制を取っており、救急車の受け入れ台数は全国でも有数です。

当院耳鼻咽喉科の特徴

当院の耳鼻咽喉科は、めまい、アレルギー性鼻炎、感染症、摂食嚥下障害・栄養障害等、幅広い領域で診療に当たっています。当院の診療の柱の一つであるアレルギーセンターの一翼を担う鼻アレルギー治療では、レーザー治療を中心に施行するほか、副鼻腔の内視鏡下手術にも力を入れています。とりわけめまい治療は当科の大きな特徴であり、わが国で唯一、集団リハビリテーション治療を行っています。

日本唯一のめまいの集団リハビリ治療

めまいはいわゆるcommon diseaseですが、その世界は奥深く、患者さんの苦しみも大きなものです。私は、当院の前身である横浜赤十字病院時代からめまい治療をライフワーク

として来ました。common diseaseということは、当然ながら患者数が非常に多いということでもあります。現在、入院だけでも年間約600名のめまい患者さんを診療しており、北海道から沖縄まで全国より患者さんが集まっています。

めまいは末梢性と中枢性に大別されます。耳鼻咽喉科での治療は前者に対するものですが、その鑑別にも私がめまいの専門医として当たります。当院に来院される患者さんは強烈なめまいを呈していることが多く、眼振が強く嘔気・嘔吐を訴えるため所見をとることが困難な症例も少なくありません。CTやMRI所見も診断に役立ちますが、最も重要なのはめまい専門医としての経験です。問診もただ漠然と行うのではなく、多くの経験に基づいためまいへの理解を持ち臨むことが、適切な診断に導きます。ところで皆さま、めまいのリハビリテーション(めまいリハ)をご存知でしょうか。

難治性のめまいの患者さんに対し、単に「安静にしてください」と言うと、症状が慢性化して、日常生活もままならず寝たきりになることもあります。当科のリハビリは、そのような状態を避けることをめざし、入院での集団治療を施行しているのです。これを、めまい集団リハビリテーション(以下集団リハ)といいます。

めまいリハには、小脳片葉を介し前庭神経核の左右差を是正する効果を認めますが、これを小脳の中樞代償といいます。めまい治療薬はありますが、耳の血流を改善したりめまいの発作を抑える働きはあっても、左右差を是正する治療薬はなく、めまいリハで小脳の中樞代償を促進させる以外はないのです。その主なプログラムは表1に示すとおりです。

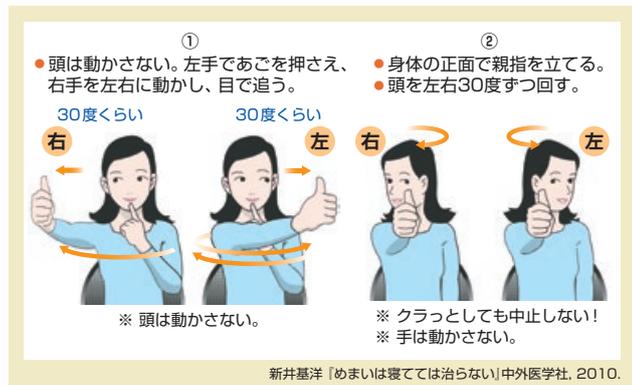
めまい患者さんは、車窓に流れる景色を見る際に目線を変えるだけでも悪心を感じる場合があります。そうした症

表 1

① 坐位でのレッスン1	目線を変えたときのふらつきを治す
② 坐位でのレッスン2	頭を動かしたときのふらつきを治す
③ 立位でのレッスン	立ったときのふらつきをなくす
④ 歩行のレッスン	歩行時のふらつきをなくす
⑤ ベッド上のレッスン	寝る、起きる、寝返りが打てるようになる

新井基洋『めまいは寝ては治らない』中外医学社, 2010.

図 当院で実施している具体的めまい治療



状の改善のためには目線を動かす訓練を行います(図の①)。また、名前を呼ばれても振り返ることができない、下を向いて顔を洗えない、靴のひもを結べない等の症状に対しては、頭部を動かし三半規管へ刺激を与え改善を図ります(図の②)。その他、立位、歩行、ベッド上等で様々な訓練を行います。集団リハは原則として1日4回各20分を4日間の入院で施行し、退院後も継続するよう指導します。良性発作性頭位めまい症(BPPV)患者さんの回復までの期間をみると、外来治療では平均約2ヵ月弱かかりますが、入院治療では平均1ヵ月余りと良好な成績を得ています。またこの方法は特別な機器を使う必要がないため、退院後にも自宅で行えます。

補中益気湯の大きな効果

めまい患者さんの約10%がうつ状態に陥っていることをご存知ですか。これは、精神科以外の身体疾患で一般的とされる割合です。そうした患者さんに対しては、SDS (Self-rating Depression Scale) 等でうつ状態と診断後、SSRIを投与し、精神的QOL向上を図ります。また、うつ状態の前段階には抑うつ傾向の患者さんも、40>SDSの正常群患者さんもいらっしゃいます。この3タイプの患者さんは、めまいに対する苛立ち(怒り)やめまいによる活気の低下、疲労等、情緒不安定にも悩んでいます。集団リハだけでは対処は困難です。

私自身の疲労時の服用における回復効果の経験から、患者さんの上記の情緒不安定の改善に補中益気湯を使用できないかと考えました。また情緒不安定を調べる検査としては、POMS (Profile Of Mood States) があります。そこで、めま



い患者さんに対し、クラシエ補中益気湯を表2下のごとく投与しPOMSを調べると、補中益気湯投与群では、苛立ち(怒り)、疲労、活気の改善を統計学的に有意に認めました(表2は、上が補中益気湯非投与群117例、下が投与群162例の投与前後結果)。一方、補中益気湯非投与群では、表2上のごとく苛立ち(怒り)、疲労、活気の改善が不十分と認めます。これは、補中益気湯の補気作用によるものと考えています。

補中益気湯エキス製剤は、1日2回朝夕服用を基本に年齢や体格等に合わせ用量を調整して処方し、体質に問題がないことを確認後、使用を続けます。患者さんには、補中益気湯で元気になることから継続を希望する方も多数いらっしゃいます。耳鼻咽喉科の領域でうつ、不安、情緒不安定への治療の必要性を伝えることは難しいですが、「めまいに伴う疲労を回復し元気になるための薬」の補中益気湯使用時には、患者さんの多くが自らめまい克服に前向きになる傾向を認めます。

医師の多くはめまい患者さんの不定愁訴治療に限界を感じています。治療の“引き出し”を増やすためには、漢方との出会いも有用だと思います。一薬剤としての漢方薬には漢方専門医でなくとも注目の価値が大いにあります。それを多くの先生に知っていただくことを願います。

表2 怒り(苛立ち)・疲労・活気の集団リハビリテーション前後での比較(POMS)

	症例数	苛立ち(怒り)	疲労	活気
**;p<0.01 *;p<0.05				
補中益気湯 非投与群				
SDS ≥ 50 うつ状態※	13	—	*	—
50 > SDS ≥ 40 抑うつ傾向	45	—	*	—
40 > SDS 正常	59	—	—	**
全体	117	—	**	**
補中益気湯 投与群				
SDS ≥ 50 うつ状態※	34	**	**	**
50 > SDS ≥ 40 抑うつ傾向	61	**	**	**
40 > SDS 正常	67	*	**	**
全体	162	**	**	**
※SSRI投与もあり				

新井基洋 めまい患者における補中益気湯の有効性
—めまい集団リハビリテーションとSSRI、補中益気湯の併用療法— 日本東洋医学会学術総会, 2010.