

No.
57

phil 漢方

特別対談

小児外科領域で 期待される 漢方治療

TOPICS 1

日々の外来でのもう一手

～一勤務医として漢方を使っていて～

TOPICS 2

抑肝散加陳皮半夏の痒みに 対する基礎的検討

漢方臨床レポート

- 過酸化ベンゾイルと十味敗毒湯の併用投与による効果の検討
- ステロイド外用薬を使用する皮膚疾患における十味敗毒湯の臨床応用
- 柴苓湯が有効であった囊腫性痤瘡の2例
- 十味敗毒湯による痤瘡治療のアドヒアランス向上の試み
- 抑肝散加陳皮半夏と皮膚疾患
- 白虎加人參湯と黃連解毒湯で加療した顔の赤みの3症例
- 女性が悩む「のぼせ」に対する漢方薬の使い分けの検討



■ 特別対談 小児外科領域で期待される漢方治療	3
久留米大学医学部外科学講座 小児外科部門 主任教授 八木 実 金沢大学附属病院漢方医学科 臨床教授 小川 恵子	
■ 漢方薬理・最前線 当帰芍薬散 [2]	9
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 紫河車(しかしゃ)	12
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 薏苡仁湯	14
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BREAK① めまい治療の手札が増える(クラシエ大阪漢方セミナー レポート) ～めまいリハビリのご紹介と漢方薬の選択について～	16
【座長】医療法人協仁会 小松病院 井野 千代徳 【演者】横浜市立みなと赤十字病院 耳鼻咽喉科 新井 基洋	
■ 漢方臨床レポート	
過酸化ベンゾイルと十味敗毒湯の併用投与による効果の検討	18
野本真由美スキンケアクリニック 野本 真由美	
ステロイド外用薬を使用する皮膚疾患における 十味敗毒湯の臨床応用	22
小笠原クリニック澄川診療所 皮膚科 竹中 ちひろ	
柴苓湯が有効であった囊腫性痤瘡の2例	24
明和病院 皮膚科 黒川 一郎	
十味敗毒湯による痤瘡治療のアドヒアランス向上の試み	26
星が丘瀬川皮膚科クリニック 瀬川 郁雄	
抑肝散加陳皮半夏と皮膚疾患	29
真田クリニック 板倉 英俊	
白虎加人參湯と黄連解毒湯で加療した顔の赤みの3症例	32
ラサ内科皮膚科クリニック 諸橋 弘子	
女性が悩む「のぼせ」に対する漢方薬の使い分けの検討	34
かもい女性総合クリニック 田中 純也	
■ 漢方BREAK② プラセンタは万能の臓器	37
吉祥寺中医クリニック 長瀬 眞彦	
■ Topics1 日々の外来でのもう一手 ～一勤務医として漢方を使っていて～	38
大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座皮膚科学教室 田中 まり	
■ Topics2 抑肝散加陳皮半夏の痒みに対する基礎的検討	40
中村皮膚科クリニック 中村 元一 クラシエ製薬(株) 漢方研究所 村山 千明、範本 文哲	
■ 当院における漢方診療の実際 総合病院における和漢診療科の現状と役割	42
医療法人社団顕鐘会 神戸百年記念病院 和漢診療科 堀江 延和	



金沢大学附属病院漢方医学科
臨床教授

小川 恵子 先生



久留米大学医学部外科学講座
小児外科部門 主任教授

八木 実 先生

小児外科領域で期待される 漢方治療

小児外科の診療対象は、出生時からおよそ15歳までと幅広く、しかもその間は精神的・肉体的に成長発達過程にあるため、それぞれの時期に適した患者個々の治療が求められる。近年では、小児外科領域における漢方の普及に伴い、多くの医師が漢方薬を使用しており、それとともに治療実績も数多く報告されている。

そこで今回は、長年、小児外科医として活躍され、日本小児外科学会の理事として、さらには日本小児外科漢方研究会の代表幹事として小児外科領域における漢方療法の普及に尽力されている八木実先生をお迎えし、「小児外科領域で期待される漢方治療」をテーマに小川恵子先生とご対談いただいた。



I 小児外科領域における漢方の 普及・啓発に尽力

小川 小児外科で扱う疾患は非常に多岐にわたると思います。実際にはどのような疾患を扱っておられるのですか。

八木 主に消化器疾患、呼吸器疾患や泌尿器疾患を扱うことが多いですが、小児外科の守備範囲は広く、頭部、心臓と運動器以外のすべての疾患が対象となります。

小川 小児外科の分野でも治療法や治療技術の進歩によって、予後は大きく改善していますね。

八木 日本小児外科学会がアンケート調査した結果によると、特に小児外科で主体となるような新生児や乳児の術後の予後が飛躍的に改善しているといえます。これは長期生存例の増加につながりますし、同時に消化器やその他の不定愁訴の増加にもつながります。ですから小児外科では特定の領域に限らず、術後の不定愁訴を含めて広く全身にわたっての

治療が必要となります。

小川 そこに漢方の出番があるわけですね。

八木 おっしゃるように、西洋医学的治療だけではすべての愁訴を改善することはできませんので、次なる治療法の“引き出し”として漢方の出番があります。実際に、小児外科では他の診療科に比べて漢方薬の使用頻度が高いと思いますし、私も漢方は術後の愁訴に対する有力な、そして魅力的な治療法と考えています。

小川 八木先生は小児外科領域における漢方の発展に長年尽力されていらっしゃると思いますが、その一つに小児外科の漢方研究会がありますね。

八木 小児外科領域における漢方の研究会に、1993年に発足した「日本小児外科漢方研究会」があります。発足当初は参加者が30名程度と小規模でしたが、2002年(第7回)からは日本小児外科学会総会のランチョンセミナー形式での開催となり、参加者も多い時には300名と拡大し、小児外科



小川 恵子 先生

1997年 名古屋大学医学部 卒業
 2004年 名古屋大学大学院 医学研究科 修了(医学博士)
 名古屋第二赤十字病院 小児外科
 2005年 あいち小児保健医療総合センター 医長
 2006年 あきば伝統医学クリニック
 2007年 千葉大学医学部附属病院 和漢診療科 医員
 2011年より現職(2015年 名称変更)

領域における漢方を広くご理解をいただけるようになりました。

さらに、小児外科領域における漢方がより普遍的に広まるべきと考え、私が会長をお引き受けした2009年(第14回)からは、日本小児外科学会が毎年秋に開催しているPSJM(Pediatric Surgery Joint Meeting)に加えていただきました。現在、私自身も本会の代表幹事として、小児外科領域における漢方の普及・啓発のお手伝いをしています。



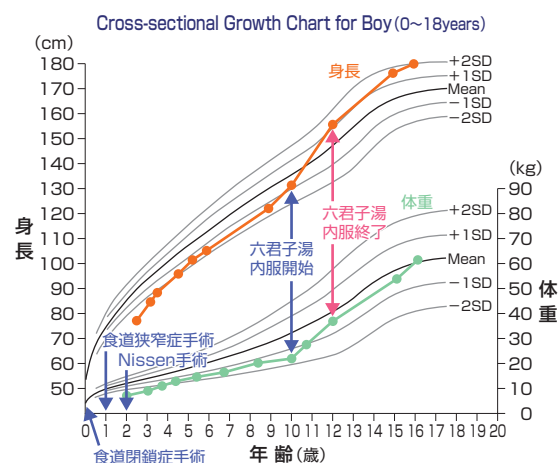
漢方薬の効果を客観的に評価

小川 八木先生と漢方とのかかわりについて教えてください。

八木 漢方には以前から興味はありましたが、本格的な勉強を始めたのは久留米大学に赴任してからで、漢方専門医を取得したのも5年前です。私は長年、外科医としての修練を積んできましたので、あくまでも治療の基本は手術療法です。しかし、手術は合併症もなくうまくいったにもかかわらず不定愁訴が残ることは日常でも経験します。また、術後に消化管運動が乱れていることを、私自身も西洋医学的な手法による研究で明らかにしていました。そのようなときに、「漢方治療があるじゃないか」と考えるようになったのです。

本格的に漢方薬を使用するきっかけとなった症例が、食道閉鎖症(C型)術後の12歳 男児です。術後遠隔期に食思不振と早期膨満感に加え、顕著な成長障害があったのですが、六君子湯を投与したところ思いのほか効果があり、身長や体重が劇的に改善しました(図1)。

図1 食道閉鎖症術後患児の治療過程



愁訴

食思不振、早期膨満感、成長障害

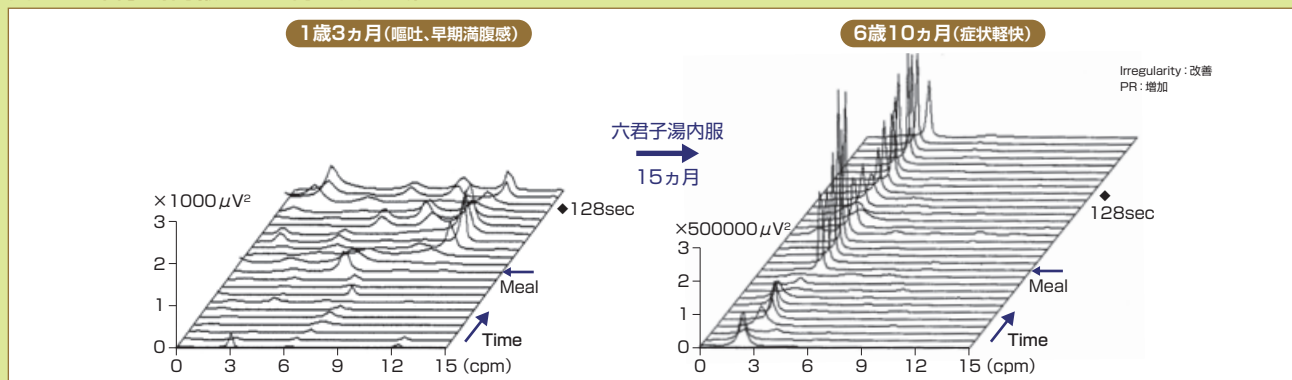
● 10歳時 六君子湯内服開始(身長: -1SD、体重: -1.5SD)

内服開始2週頃から食欲改善

● 12歳時 六君子湯内服終了(身長: +0.8SD、体重: -0.3SD)

● 17歳時(身長: +2SD、体重: mean)

図2 六君子湯内服による胃電図の変化



小川 先生は様々な手法を用いて漢方薬の効果を客観的に評価され、その結果を報告されていますね。

八木 たとえば食道閉鎖症の術後には、吻合部狭窄、胃食道逆流症、誤嚥や食道内内容物停滞などの嚥下障害、胃運動機能障害があります。そこで、術後遠隔期のお子さんの胃運動機能を、胃電図 (Electrogastrography) を用いて検討したところ、胃運動リズムの不整脈 (Dysrhythmia) が認められ、胃収縮力が有意に低下していることを明らかにしました¹⁾。その一例として、1歳3ヵ月ころより上腹部愁訴があり、胃電図を記録したところ不整脈あり、その後、5歳児に至るまで症状は継続していました。そこで、六君子湯を15ヵ月間投与したところ、胃電図の明らかな改善を認めました (図2)。

食道閉鎖症術後には図3に示す処方を用いています。半夏厚朴湯は喉頭食道運動機能を改善させ、誤嚥性肺炎のリスクを低下させるという報告があります^{2, 3)}。また実際に経験した症例ですが、胃食道逆流症があつて鏡視下に噴門形成をした12歳 女児で、術後に造設した胃瘻から経腸栄養剤を注入しても胃内に遺残が多く胃の停滞があるということで六君子湯を投与しました。しかし、胃電図の評価では効果が認められなかったため、茯苓飲合半夏厚朴湯を胃瘻から注入したところ、1週間後には胃のリズムの整脈化が得られ、スペクトルの平均加算でピークがほぼ一峰に収束するようになりました (図4)。このように、胃電図などの手法を用いることで、漢方薬の効果を客観的に評価しています。

小川 消化器内科の領域では、消化器不定愁訴に六君子湯が広く用いられていますが、小児外科領域でも使用頻度は高いですか。

八木 六君子湯は胃運動機能障害例に、患児の証をあまり考えずに使用することができます。たとえば小児消化器外科術後の上腹部不定愁訴例を対象に六君子湯の効果を検討したところ、六君子湯は胃電図のシグナルをより刺激し、さらにそれをコーディネートするというような効果が得られることが確認されました⁴⁾。

図3 食道閉鎖症術後の漢方治療

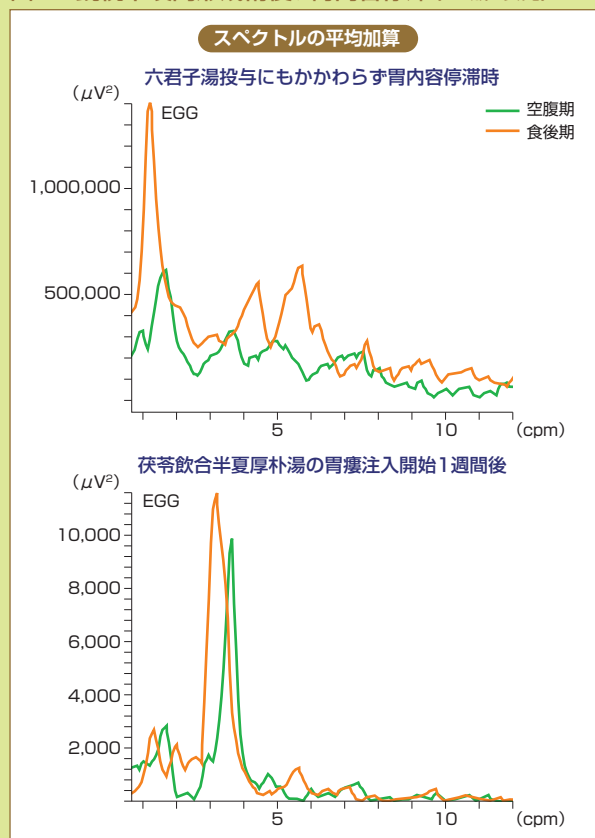
- ① 吻合部狭窄
茯苓飲合半夏厚朴湯
- ② 胃食道逆流症
六君子湯、茯苓飲合半夏厚朴湯、半夏厚朴湯、半夏瀉心湯
- ③ 嚥下障害 (誤嚥、食道内内容物停滞)
茯苓飲合半夏厚朴湯、半夏厚朴湯
- ④ 胃運動機能障害
六君子湯



八木 実 先生

1982年 新潟大学医学部 卒業、同外科学教室入局
1999年 新潟大学医学部 小児外科学講座 講師 (常勤)
2002年 新潟大学大学院医歯学総合研究科
小児外科学分野 助教授
2003年 文部科学省短期在外研究員
(オーストラリア王立アデレード病院消化器内科)
2005年 久留米大学医学部附属病院 小児外科 教授
2006年 久留米大学医学部外科学講座 小児外科部門 主任教授

図4 鏡視下噴門形成術後、胃内容物停滞 (12歳、女児)

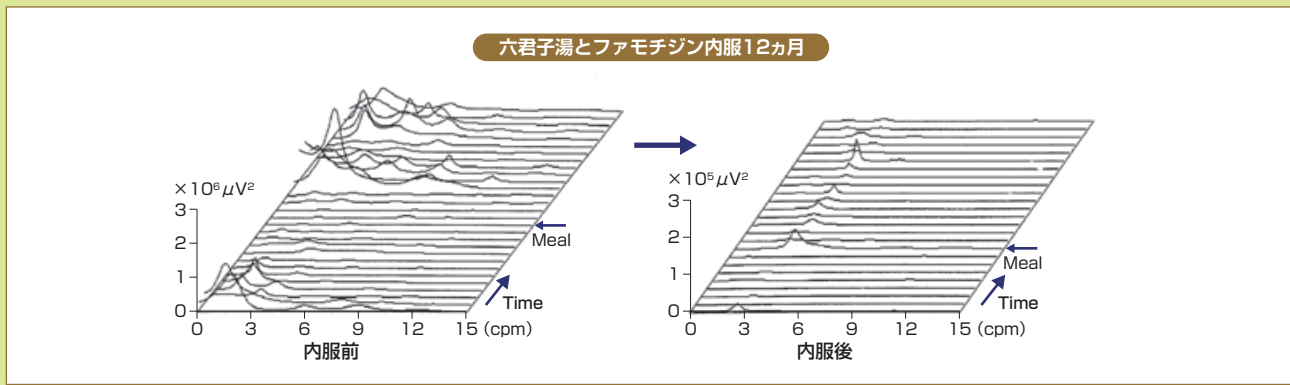


1) Yagi M, et al.: Electrogastrography after operative repair of esophageal atresia. *Pediatr Surg Int.* 12(5-6): 340-343. 1997

2) Iwasaki K, et al.: A traditional Chinese herbal medicine, banxia houpo tang, improves cough reflex of patients with aspiration pneumonia. *J Am Geriatr Soc.* 50(10): 1751-1752. 2002

3) Iwasaki K, et al.: A pilot study of banxia houpo tang, a traditional Chinese medicine, for reducing pneumonia risk in older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 55(12): 2035-2040. 2007

図5 六君子湯とファモチジン内服による胃電図の変化(4ヵ月、男児例)



また、六君子湯は胃食道逆流症にも用いますが、ファモチジンと併用することで胃運動のリズムの乱れが改善することを報告しています(図5)⁵⁾。

小川 排便機能についても、先生は客観的な評価法を用いて報告されていますね。

八木 排便機能の一般的な評価法には直腸肛門内圧検査がありますが、われわれは排便の愁訴がある方に浣腸等で前処置後、模擬便として37℃生理食塩水を肛門から注入してPC付の便器に排泄していただくというFecoflowmetryを用いて、大建中湯などの漢方薬の効果を評価しています。たとえば、鎖肛術後の遠隔期で酸化マグネシウムの内服にもかかわらず十分な排便がされず、下着汚染を伴う重度便秘例に大建中湯を平均4ヵ月間投与したところ、Fecoflowmetryのパラメータが有意に改善され、客観的に排便機能が改善されたことを報告しています⁶⁾。

便秘に有用な漢方方剤の多くに大黄が配合されています。大黄も適宜使用ならよいですが、便が左半結腸から数珠玉様になっているような場合は、大黄を多く含む製剤で腹痛をきたすことがあり、芍薬配合の桂枝加芍薬湯を中心に小建中湯や、さらに効果不十分の場合は桂枝加芍薬大黄湯などを組み合わせます。一方で、小腸にガスもなく、大腸に便が貯まっているような大人に近い便秘の場合は調胃承気湯や大黄甘草湯を適量に使用します。



小児の診療にも役立つ 成人例の診療

小川 小児科の対象年齢は一般に「0～16歳未満」ですが、小児外科ではその後も経過観察されるケースがあると思います。

八木 鎖肛やヒルシュスプルング病のような小児外科が得意とする疾患の場合、医師と患者さんとの人間関係が構築されていることもありますので、患者さんの希望が続く限りは小児外科医が経過を観察します。一方で、上部消化管疾患などは一般の消化器内科の先生に診ていただくことも可能ですし、胆道閉鎖症では肝移植を考慮する場合になった時は移植外科や消化器外科にお願いしています。

小川 先生は漢方外来で、成人患者さんも診療されていますね。

八木 私は、久留米大学病院での小児外科外来の他に、最近、新設された久留米大学医療センター内の「先進漢方治療センター」で、週1コマ漢方外来をお手伝いしています。受診される患者さんは、乳児から80歳代後半の高齢者までと幅広いですし、年齢層に応じた疾患特異性もあります。他の診療科の治療でなかなか改善しなかった患者さんを治療することで、今までとは違った方向性が見出されたというお声を聴くこともあり、漢方をやっていて良かったと思っています。

小川 いろいろな年代の患者さんに対する漢方診療が、小児外科のご診療に役立つことも多いのですか。

八木 高齢の患者さんは、腰痛、関節痛、冷え、発汗異常、全身倦怠感などの様々な症状を訴えられます。そのような患者さんと時間をかけてお話し、複雑に絡み合った糸ダルマをほぐしながら問題点を見つけることは、小児の術後の愁訴を見つけることにも役立っています。

漢方外来には年齢を問わず、呼吸器、消化器、軽度の神経疾患に悩む患者さんが多くいらっしゃいます。また、下部尿路疾患についても、小児であれば夜尿症、高齢者であれば典型的な小腹不仁を呈しながら加齢性変化と思われるような頻尿の方がいらっしゃいます。夜尿症には建中湯類を用いることで改善がみられることがありますが、それらに全

4) Yagi M, et al.: The herbal medicine Rikkunshi-to stimulates and coordinates the gastric myoelectric activity in post-operative dyspeptic children after gastrointestinal surgery. *Pediatr Surg*, 19(12): 760-765, 2004

5) 八木 実 はか: 【小児疾患と漢方】GERと漢方 EGG法による検討. *小児外科*; 37(3): 284-290, 2005

6) Takagi A, et al.: The herbal medicine daikenchuto ameliorates an impaired anorectal motor activity in postoperative pediatric patients with an anorectal malformation-a pilot study. *Int Surg*, 95(4): 350-355, 2010

7) 大田真彦: 起立性調節障害の診断基準と臨床. *小児科臨床*; 58(7): 19-26, 2005

く反応しない腎虚と思われるお子さんも少なからずいらっしゃいます。そのような場合は、六味丸など補腎の方剤を用いることで症状が軽減したという経験があります。



IV 起立性調節障害に対する漢方治療

小川 小児科で治療に難渋する疾患に起立性調節障害 (Orthostatic Dysregulation; OD) があります。

八木 典型的なODで漢方治療を希望して漢方外来を受診されるお子さんや、腹痛の精査で小児外科をコンサルトされるお子さんがいらっしゃいます。腹痛が強い場合は建中湯類や、黄耆や桂枝のアレルギーがある場合は四逆散を用いますし、頓用であれば芍薬甘草湯、さらに成人に近いくらいのお子さんには安中散を選択しています。

ODに対する漢方薬の効果を客観的に評価するために、胃電図を用いて検討したことがあります。腹痛を訴えているときに胃電図でモニターしながら芍薬甘草湯を頓用していただいたのですが、服用後5～6分で胃電図の整脈化が得られ、しかもその際には患者さんは痛みが消失していました。

小川 私も、腹痛が強い場合は芍薬甘草湯を頓用で用いますが、おっしゃるように速効性を実感します。

ODの診断基準には、「大症状」と「小症状」があります(図6)。大症状は比較的水滯の症状ですから、私は苓桂朮甘湯や五苓散などを主体に使用しますし、小症状で食欲不振や頭痛が強い場合には柴胡桂枝湯を使うことが多いです。また、脾虚傾向のお子さんが多いと思いますが、そのような場合は半夏白朮天麻湯や補中益気湯を選択します(図7)。

八木 大症状が優先の場合は、私も苓桂朮甘湯を主体としていますが、特に症状が重いときには苓桂朮甘湯を短期間に倍量投与したり、少量の桂枝末を加えたりすることで、改善効果が高まるという経験もあります。

小川 先生は天麻末をお使いになりますか。

八木 天麻末を単独に加えたことはありませんが、苓桂朮甘湯の単独投与では効果不十分の際に半夏白朮天麻湯を併用することで改善効果が得られたことがあります。ですから、天麻末を加えるという方法も良いと思います。ODのお子さんは脾胃が弱っていることもあるので、そのような時は補中益気湯などをベースにするなど、症例に応じて処方を選択します。



V 抑肝散加陳皮半夏の効果的な使用法

小川 抑肝散は、小児の夜泣きや神経症、不眠症に用いられる処方ですが、八木先生は抑肝散や抑肝散加陳皮半夏は

図6 改訂 起立性調節障害(OD)診断基準案(2005)(大田)⁷⁾

(以下の症状を起こしやすい)

大症状

- A 立ちくらみ
- B 起立持続時悪心
- C 湯船から上がるときの脳貧血
- D ちょっとした運動での動悸
- E 朝起き不良で午前中調子不調

小症状

- a 朝顔色不良
- b 朝食欲不振
- c 腹痛
- d 疲れやすい、だるい
- e 頭痛(拍動性、緊縮性)
- f 乗り物酔い
- g 寝付き不良

起立検査所見(10分起立)

- i 収縮期血圧21mmHg以上低下}参考所見
- ii 脈圧16mmHg以上狭小化}参考所見
- iii 脈拍数1分間21以上増加
- iv 起立負荷心電図陽性(典型的所見、ST低下-T波平坦ないし陰転)
- v 10分間起立不能の場合は起立試験陽性とする

iii) 脈拍数増加陽性は1小症状陽性として数える

判定

- 1 大症状3以上
 - 2 大症状2、小症状1以上
 - 3 大症状1、小症状3以上 他の疾患除外
- 起立負荷心電図所見陽性および10分間起立不能の場合はODの診断を強く支持する。
- 中学生以上のケースでは起立試験陰性の場合うつ状態を除外しなければならない。

(2004.11.3)

図7 起立性調節障害の漢方治療

- 大症状優先型
 - 苓桂朮甘湯、五苓散
- 小症状優先型
 - 柴胡桂枝湯
- どちらも同程度ある場合
 - 半夏白朮天麻湯、補中益気湯
- 腹痛が主体の場合
 - 建中湯類：小建中湯、黄耆建中湯
 - 柴胡桂枝湯(心腹卒中痛)
 - 冷えると痛む：安中散
 - 腹痛の強い場合は芍薬甘草湯の頓服

お使いですか。

八木 抑肝散や抑肝散加陳皮半夏は、近年では認知症の周辺症状の改善を目的に使用されていますが、もともとは母子同服を含めて小児の夜泣きに用いられる処方で、落ち着きがない、ADHD(Attention Deficit Hyperactivity Disorder)傾向のお子さんに抑肝散を処方することで症状が改善することがあります。さらに、脾胃が弱っている場合は、陳皮と半夏が配合された抑肝散加陳皮半夏がより有効であることも経験しています。

発達障害のある術後のお子さんで、リハビリもなかなか進まなかった症例に抑肝散加陳皮半夏を投与したところ、今までできなかった姿勢の保持や手を複雑に使う作業ができるようになり、周囲から驚きと喜びの声をお聞きしたことがあります。

また、西洋医学的な治療を望まないADHDのお子さんには、ベースに抑肝散加陳皮半夏を投与しつつ、さらに興奮性の場合に少量の黄連解毒湯を加えたり、黄連解毒湯に少量の芍薬甘草湯を加えたりすることで、効果が得られた症例を経験しています。

小川 陳皮と半夏を配合することで痰飲が除かれますので、わが国の気候を考慮するとより一層効果的な処方だと思います。

八木 消化器症状としての痰飲もありますし、呼吸器症状の痰飲もありますが、認知症を含めた神経症状の出現という表現型も一つの痰飲と考える、といった記載もありますので、広義の痰飲を解決するというのではないかと思います。



VI 小児に対する服薬指導について —錠剤の活用—

小川 小児に対する服薬指導は特に重要だと思います。

八木 小児に限りませんが、とにかくきちんと指示どおりに服用していただくことが重要です。方剤によっては独特の苦みや辛みなどで服用が困難な場合もありますが、そのような時はお子さんご自身が好む媒体を用いることも指導しています(図8)。飲みやすくするための工夫というのは、母子ともに治療に対する気合の入りが今一つのところで、親子の気合を引き上げるための手当てと考えるとよいと思います。

このように苦心しながら服用していただくことが多いのですが、その逆の経験もあります。大人でも強い苦みを感じる茵陳蒿湯をご飯にふりかけて食べる胆道閉鎖症術後の患児がいっぱいありました。患児自らがそのようなことをするという事は、身体が茵陳蒿湯を欲しているということなのだろうと思います。

小川 小児がんのような長期入院のお子さんでは、強力な薬剤を多種類服用しなければならないため、効果が比較的マイルドな漢方薬が後回しにされてなかなか服用していただけないという苦い経験があります。

八木 私も同様の経験があります。しかし、先ほどの茵陳蒿湯をふりかけにして服用するお子さんのように、本人が効くことを実感できれば確実に服用していただけます。また、慢性の気道炎症などには柴胡桂枝湯や荊芥連翹湯、そして成人では竜胆瀉肝湯を継続服用することで他剤では得られない慢性炎症改善効果が得られるのですが、実際には本当に症状

が悪化しないと方剤の味も悪いのでなかなか服用していただけません。

小川 漢方エキス製剤の顆粒や細粒が飲みにくい場合、錠剤を用いるとうまくいく場合があります。たとえば、大黃配合処方では大黃の強い苦みがありますから、用量の調節が可能な錠剤を使うことがあります。

八木 健康なお子さんだと5～6歳になると錠剤やカプセル剤を服用できるようになります。剤形の工夫は服薬コンプライアンスの向上にも必要だと思います。学童期以降では本人に納得させることも必要ですから、その点で剤形の工夫は重要だと思います。

また、胃瘻を造設したお子さんには胃瘻から漢方薬を注入することになります。漢方薬が容易に溶解しないために以前は電子レンジで温めることもしていましたが、電子レンジの高周波によって漢方薬の成分に変化があることが最近、報告されており、現在は乳鉢ですり潰してより粉末に近い状態にしてからお湯を加えて、できるだけ攪拌して沈殿しないうちに注入するようにしています。



VII これから漢方を勉強される先生へのメッセージ

小川 八木先生は漢方に対して正面から向き合っておられますが、「理論的なことはともかくも、漢方の良さだけを知りたい」とおっしゃる先生も少なくありません。

八木 これから漢方を勉強しようとお考えの先生には、まずは先生方の専門領域での研鑽をしっかりと積んでいただくことが重要です。その間に漢方薬を使用される場合は、エビデンスが中心でも、あるいは病名投与であっても構わないので、とにかく使ってみて成功体験を積み重ねていただきたいと思います。そして、その体験を後日、レビューして、さらなる改善を得ようと思った時に、あるいは治療の方向性を見直そうと思った時に、方剤の方意や証の取り方などを古典などから自らが調べ、あるいは漢方に造詣の深い先生のレクチャーを聴講することによって、新たな糸口が開けるといいますし、伝統的な考え方の理解につながり、さらにご自身の中で体系化されると思います。東西医学の融合と言われて久しいですが、東西医学の良いところを上手く使いながら、そして古典的なことも理解しながら、一つの考え方に固執するのではなく、間口を広げて取り入れていくことでさらに深みも増してくると思います。

小川 八木先生は消化器外科・小兒外科の確固たる基盤をお持ちですので、どのように漢方を日常の臨床に取り入れるか、いわば臨床医の勘があったと思いますし、漢方を身に付けることができたのだと思います。

本日は、ありがとうございました。

図8 服薬指導の方法

- 保護者の方に、服薬の必要性・方法を丁寧に確実に話す。
→飲ませる人のやる気次第！
- 3歳以上なら、本人にも同様。
- 服薬困難な場合の工夫
 - セリー・シャーベットにする。
 - ハチミツ(1歳以上)や単シロップを入れて甘くする。
 - 漢方エキス製剤を熱湯で溶かし、冷ましてからスポイトで喉のほうに入れてやる。
 - 少量の水で練って口腔粘膜の奥のほうに付け、好きな飲み物を飲ませる。
 - 苦い薬：ミルク、牛乳、アイスクリーム、チョコレートに混ぜる。
 - 桂枝湯系の薬：りんごジュースと相性が良い。

経産ラットでの卵巣摘出モデル

Chungら¹⁾は、経産ラットの卵巣を摘出したときの当帰芍薬散の作用を検討した。経産ラットの卵巣を摘出し、刻み生薬(白朮配合)から熱水抽出した当帰芍薬散エキス(ヒト常用量の約6~25倍量)を、摘出手術1週間後から1日1回14日間強制経口投与した。その後、全採血し、全身をバラホルムアルデヒドで灌流固定し、子宮を摘出した。正常群と比較して、卵巣摘出(OVX)群では子宮重量、組織切片化したときの子宮の断面積と子宮内腔面積、血漿中エストラジオール濃度とプロゲステロン濃度が有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群ではそれらはプロゲステロン濃度を除き有意に回復していた。子宮における血管内皮成長因子(VEGF)とアクアポリン(AQP)2発現量は、正常群と比較してOVX群では有意に減少していたが、それらは当帰芍薬散投与により有意に回復していた。以上のことから、当帰芍薬散は女性の更年期障害に対する治療薬として有用であることが推測された。

アジュバント関節炎モデル

金井ら²⁾は、アジュバント関節炎モデルラットにおける当帰芍薬散の作用を検討した。乾燥結核死菌体を流動パラフィンに混濁してラットの右後肢に皮内投与して、アジュバント関節炎を惹起させた。その6ヵ月後、尾部体表温をサーモグラフィーで測定したところ、アジュバント関節炎モデルラットでは正常ラットと比較して尾部体表温が有意に低下していた。そのラットに対して医療用当帰芍薬散エキス原末(以下、TSSと略す)(蒼朮配合、ヒト常用量の約6倍量)を強制経口投与したところ、30分後の尾部体表温の有意な上昇が認められた。水道水を投与したラットでは投与30分後の尾部体表温には変化は認められなかった。以上のことから、当帰芍薬散は炎症に伴う体表の冷えに対しても有用であることが示唆された。

卵巣摘出動物

武田ら³⁾はOVXラットにおける冷えに対する当帰芍薬散の作用について検討した。ラットの卵巣を摘出し、その3週間後にラットの尾の体表温をサーモグラフィーで測定した。偽手術群と比較して平均尾部体表温が低下していた卵巣摘出ラットに対して、TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約6倍量)を強制経口投与したところ、投与30分後の尾部体表温は、投与前と比較して有意に上昇していた。偽手術群に当帰芍薬散エキスを投与しても、尾部体表温に変化は認められなかった。このことから、当帰芍薬散には更年期障害に伴う体表部の冷えに対して有用であることが示唆された。

Toriiyukaら⁴⁾は、OVXマウスでの当帰芍薬散の作用について検討した。マウスの卵巣を摘出し、その後、生薬から調製した当帰芍薬散熱水抽出エキス(蒼朮配合、ヒト常用量の15~20倍量)を、飲水に混ぜて投与しながら飼育した。10日後に前頭大脳皮質、背側海馬、腹側海馬を採取し、コリンアセチルトランスフェ

ラーゼ(ChAT)活性を測定したところ、大脳皮質と背側海馬では、偽手術群と比較してOVX群ではそれぞれ有意に低下していたが、当帰芍薬散投与群でそれぞれ有意に回復していた。偽手術群と比較してOVX群では前頭大脳皮質と腹側海馬でのノルエピネフリン(NE)量は有意に減少し、背側海馬でのNE量は有意に増加していたが、当帰芍薬散投与群では背側海馬のNE量が有意に回復していた。20日後の前頭大脳皮質、背側海馬、腹側海馬では、当帰芍薬散投与群ではChAT活性には影響が認められなかったが、OVX群でみられた前頭大脳皮質と腹側海馬での有意なNE量の減少は当帰芍薬散の投与により有意に回復していた。20日後に採取した脾臓リンパ球の幼若化反応は、偽手術群と比較してOVX群で有意に低下していたが、当帰芍薬散投与群では有意に回復していた。卵巣摘出の7日後に受動的回避試験装置で電気刺激を与えて学習させ、その後、20日までの間に5回再生試行したときの時間を測定したところ、偽手術群と比較してOVX群で4回目、5回目で再生試行時間が有意に低下し、記憶の消失が認められたが、当帰芍薬散投与群ではそのような低下は認められなかった。以上のことから、当帰芍薬散は更年期障害に伴う精神神経系や免疫系に関連する諸症状の改善に有用であることが示唆された。

朴ら⁵⁾は、OVXマウスにおける神経機能の影響に対する当帰芍薬散の作用について検討した。マウスの卵巣を摘出し、手術当日からTSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約13倍量)を自由飲水により投与しながら10日間飼育し、その後、脳を採取した。大脳皮質と海馬におけるChAT活性と神経成長因子(NGF)量は、卵巣摘出により有意に減少していた。ChAT活性は、当帰芍薬散投与群ではどちらの組織においても有意に回復していたが、NGF量については有意な差は認められなかった。このことから、当帰芍薬散は卵巣機能の活性化や神経伝達物質の変化を介してコリン作動性神経系の機能を賦活させ、その結果、記憶学習能の改善を示すことが示唆された。

老化促進マウスと老齢動物

平松、小松ら⁶⁻⁸⁾は、老化促進マウスにおける脳内神経伝達物質に対する当帰芍薬散の影響について検討した。老化促進マウスに医療用当帰芍薬散エキス製剤(蒼朮配合、ヒト常用量と同用量)を自由飲水により投与しながら12週間飼育し、その後、大脳皮質、海馬および線条体を採取した。雄マウスでの当帰芍薬散投与群では、大脳皮質中のドパミン(DA)の代謝産物である3,4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)とホモバニリン酸(HVA)、グルタミン酸、グルタミン、海馬中のDOPAC、グルタミン酸、グルタミン、線条体中の5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA)、DOPAC、グルタミン酸、グルタミンが、それぞれ有意に減少していた。雌マウスでの当帰芍薬散投与群では、大脳皮質中のNE、DA、グルタミン、線条体の5-HIAA、HVA、3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニルグリコール(MHPG)、グルタミン酸、海馬でのグルタミン酸が、それぞれ有意に減少し、大脳皮質中でのセロトニン(5-HT)が増加していたが、大脳皮質、線条体および海馬中のGABA、グリシ

ン、アラニンと、海馬中のMHPGとHVAが、それぞれ有意に増加していた。また、正常マウスに医療用当帰芍薬散エキス製剤(蒼朮配合、ヒト常用量と同用量)を自由飲水により投与しながら12週間飼育し、その後、大脳皮質、海馬および線条体を採取した。雄マウスでの当帰芍薬散投与群では、大脳皮質中のMHPG、5-HIAA、線条体におけるMHPG、5-HIAA、5-HT、グルタミン、海馬におけるMHPG、5-HIAAが、それぞれ有意に減少していた一方で、海馬中のHVAと線条体中のグリシンが有意に増加していた。雌マウスでの当帰芍薬散投与群では、線条体中のDOPACが減少していたのに対して、大脳皮質中のグルタミン酸、タウリン、海馬中の5-HT、タウリン、グリシン、GABAがそれぞれ有意に増加していた。当帰芍薬散の作用は雌雄で異なること、脳の各部位で特異的であることが明らかとなった。

Kouら⁹⁾は、老齢マウスにおける当帰芍薬散の神経保護作用を検討した。マウスに当帰芍薬散(唐当帰、唐川芎、白朮を使用、配合比率は日本とは異なる)の熱水抽出エキスを日本におけるヒト常用量の約3または6倍量を3ヵ月間経口投与した(投与量の記載はあるものの、どのくらいの間隔でどのようにして経口投与したのか不明)。マウスを受動的回避試験装置で電気刺激を与えて学習させ、その24時間後に再生試行したときの時間を測定した。若齢マウスと比較して老齢マウスでは再生試行での時間が有意に短縮していたが、当帰芍薬散投与群では用量依存的な回復がみられ、低用量、高用量群ともに有意差が認められた。その後屠殺し、脳を摘出したところ、大脳皮質重量は若齢マウスと比較して老齢マウスでは有意に軽くなっていたのに対して、当帰芍薬散投与群では用量依存的な回復がみられ、低用量、高用量群ともに有意差が認められた。大脳皮質中のNE、DA量は、若齢マウスと比較して老齢マウスでは有意に低下し、5-HT量には低下傾向がみられたのに対して、当帰芍薬散投与群では用量依存的な回復がみられ、DAと5-HTにおいては低用量、高用量群ともに、NEにおいては高用量群のみで有意差が認められた。以上のことから、当帰芍薬散は高齢に伴う記憶力低下を改善する作用があることが示唆された。

Quら¹⁰⁾は老齢ラットでのメラトニン合成に対する当帰芍薬散の作用を検討した。ラットに当帰芍薬散(唐当帰、唐川芎、白朮を使用、配合比率は日本に近い)の熱水抽出エキス(日本におけるヒト常用量の約17倍量)を毎日午後11時に3週間強制経口投与した。その翌日の午前11時30分と午後11時30分に尾静脈から採血し、午後11時30分から12時の間に屠殺して松果体を採取した。日中に採取した血漿中のメラトニン濃度には、各群で差は認められなかったが、夜に採取した血漿では、若齢群と比較して老齢群では有意なメラトニン濃度の低下が認められ、それは当帰芍薬散投与群では有意に回復していた。松果体におけるN-アセチルトランスフェラーゼmRNA発現量とリン酸化CREB(cAMP応答配列結合タンパク)発現量は、老齢群のそれぞれと比較して当帰芍薬散投与群では有意に高い値を示した。このことから、当帰芍薬散は睡眠障害を改善させる作用があることが推測された。

アミロイドβタンパク投与による アルツハイマー病モデル

鍾ら¹¹⁾は、アルツハイマー病モデルラットに対する当帰芍薬散の作用を検討している。アミロイドβタンパク₁₋₄₂(Aβ₁₋₄₂)をラットの海馬の両側に注射し、その2日後から当帰芍薬散(唐当帰、唐川芎、白朮を使用、配合比は日本のものとは異なる)の熱水抽出エキス(もとの生薬として日本におけるヒト常用量の約2および4倍量)を21日間経口投与した。Morris水迷路試験による空間認知能力とステップダウン型受動的回避学習装置による記憶能力

は、Aβ₁₋₄₂を投与した群では正常群と比較して有意に低下していたが、当帰芍薬散を投与したラットでは有意な改善がみられた。その後、海馬からmRNAを採取して、サイトカイン類の発現量を評価したところ、Aβ₁₋₄₂を投与した群の海馬では腫瘍壊死因子(TNF)-α、インターロイキン(IL)-1β、IL-6のmRNA量が増加していたが、当帰芍薬散投与群では有意に回復していた。採取した海馬組織におけるNO代謝物の定量およびTUNEL染色を行ったところ、Aβ₁₋₄₂を投与した群では顕著なNO代謝物量の増加と神経細胞のアポトーシスが観察されたが、当帰芍薬散投与群ではそれぞれ有意に低下していた。以上のことから、当帰芍薬散は海馬における抗炎症作用と神経細胞のアポトーシス抑制作用により、アルツハイマー病を予防することが推測された。

コルヒチン誘発記憶障害モデル

Lu¹²⁾は、コルヒチンにより誘発した空間認知能力障害に対する当帰芍薬散の作用を検討した。ラットの海馬にコルヒチンを注入し、その後当帰芍薬散(唐当帰、唐川芎、白朮を使用、配合比率は日本とは異なる)の熱水抽出エキス(日本でのヒト常用量の約6または13倍量)を14日間連続経口投与した。ラットをステップスルー型受動的回避試験装置で電気刺激を与えて学習させ、その24時間後に再生試行したときの時間を測定した。その結果、正常群と比較してコルヒチン投与群では有意に再生試行時間が短縮したが、当帰芍薬散投与群では用量依存的に回復し、低用量、高用量群ともに有意差が認められた。その後、脳を摘出し、SOD活性を測定したところ、正常群と比較してコルヒチン投与群では有意に低下していたが、当帰芍薬散投与群では低用量、高用量群ともに有意に回復していた。以上のことから、当帰芍薬散には記憶障害改善作用があることが明らかになった。

スコポラミン誘発記憶障害モデル

Hatip-Al-Khatibら¹³⁾は、スコポラミンにより誘発した空間認知能力障害に対する当帰芍薬散の作用を検討した。ラットを8方向放射状迷路(RAM)を用いて14日間トレーニングして空間認知記憶試験に慣れさせた後、当帰芍薬散(蒼朮配合)の各構成生薬の熱水抽出エキスを経口投与し、その60分後にスコポラミンを腹腔内投与し、30分間のRAMを用いた試験を行った。スコポラミン投与による記憶力低下(正答率の低下と誤答率の増加)は、沢瀉熱水抽出エキス(ヒト常用量の約8倍量)、当帰(同約0.1倍量)、蒼朮(同約8倍量)の前投与により有意に回復していた。当帰エキスをさらに分画したところ、その活性はブタノール層に移行し、N-メチル-β-カルボリン-3-カルボキシアミドとアミン類が有効成分であることが示唆された。当帰芍薬散の記憶障害改善作用は、主に当帰が関与していることが推測された。

脳虚血モデル

Puら¹⁴⁾は、脳虚血モデルにおける記憶障害に対する当帰芍薬散の作用を検討した。ラットをRAMを用いてトレーニングして空間認知記憶試験に慣れさせた。その後、麻酔下で椎骨動脈を電気メスで結紮し、総頸動脈を両側とも露出させ、10分間閉塞、60分間開放、再び10分間閉塞して開放させる脳虚血手術を施した。その30分後、TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約1~4倍量)を経口投与し、1日1回7日間経口投与した。最終投与の1時間後にRAMを用いて試験したところ、脳虚血を施していない偽手術群と比較して脳虚血群では正答回数も誤答回数も有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群では用量依存的な正答回数の有意な増加

と誤答回数の有意な減少が認められた。その後ラットを屠殺し、海馬CA1領域の病理組織切片を作成して評価したところ、脳虚血を施していない偽手術群と比較して脳虚血群では無傷な細胞数があり有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群では用量依存的に有意に回復していた。脳虚血手術後3日目の海馬を摘出し、グルタミン酸受容体GluR2のmRNA発現量を評価したところ、偽手術群と比較して脳虚血群では有意な発現量の低下が認められたが、当帰芍薬散投与群ではそれは有意に回復していた。以上のことから、当帰芍薬散は脳虚血に伴う記憶障害に対して保護作用を示すことが推測された。

さらにHatip-Al-Khatibら¹⁵⁾は、同モデルに対する当帰芍薬散の作用機序を検討した。背側海馬にマイクロダイアリスプローブを設置したラットに、同様の脳虚血手術を施し、医療用当帰芍

薬散エキス(蒼朮配合、原末か顆粒剤かは不明、原末ならヒト常用量の約4倍量、顆粒剤なら約2倍量)を2回目の閉塞終了と同時に経口投与した。閉塞終了(当帰芍薬散投与)の60分前から120分後まで20分おきに背側海馬からのマイクロダイアリスサンプルを採取し、アセチルコリンの濃度を測定した。背側海馬のアセチルコリン濃度は、偽手術群と比較して脳虚血群においては80～120分後に有意に低下した。偽手術群に当帰芍薬散を投与すると、背側海馬のアセチルコリン濃度は40分～120分で有意に増加、背側海馬における血流は40分後と60～90分後の間で有意に増加した。脳虚血群に当帰芍薬散を投与しても、背側海馬のアセチルコリン濃度は変化しなかった。以上のことから、当帰芍薬散は海馬の血流を増加させることで、脳虚血に伴う記憶障害を保護する作用を示すものと推測された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった最少用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
経産動物	Chungら ¹⁾	Wistarラット(♀:経産) (250～300g, n = 4)	熱水抽出エキス(白朮) 1.0g/kg/日 連続経口投与(14日間)	卵巣摘出による子宮重量、子宮の断面積と内腔面積、血漿中エストラジオール濃度の減少を有意に回復 子宮におけるVEGF、AQP2発現量の減少を有意に回復
アジュバント関節炎モデル	金井ら ²⁾	SDラット(♀) (6週齢, n = 5)	TSS(蒼朮) 0.5g/kg 単回経口投与	炎症に伴う体表温低下を有意に回復
卵巣摘出モデル	武田ら ³⁾	Wistarラット(♀) (8週齢, n = 26)	TSS(蒼朮) 0.5g/kg 単回経口投与	尾部体表温の低下を有意に回復
	Toriizukaら ⁴⁾	C57BL/6マウス(♀) (7週齢, n = 5～6)	熱水抽出エキス(蒼朮) ヒトの15～20倍量 飲水投与(10, 20日間)	大脳皮質と海馬におけるChAT活性やNE量の低下を有意に回復 脾臓リンパ球幼若化反応の低下を有意に回復 受動的回避試験での再生潜時の短縮を有意に回復
	朴ら ⁵⁾	C57BL/6CrSlcマウス(♀) (6週齢, n = 5)	TSS(蒼朮) 1.0g/kg/日 飲水投与(10日間)	大脳皮質と海馬におけるChAT活性の低下を有意に回復 NGF量の低下には有意な変化なし
老化促進モデル	平松、小松ら ⁶⁻⁸⁾	SAMP8/ddyマウス(♂♀) (12週齢, n = 4～10)	顆粒剤(蒼朮) 4.0g/L(0.125g/kg/日) 飲水投与(12週間)	大脳皮質、海馬、線条体におけるモノアミンやその代謝産物、アミノ酸に対し、雌雄によって各部位に特異的に影響
老齢動物	Kouら ⁹⁾	ICRマウス(♀) (18ヵ月齢, n = 6, 12)	熱水抽出エキス(白朮) 0.25, 0.5g/kg/日 連続経口投与(3ヵ月間)	受動的回避試験の再生潜時の短縮を有意に回復 脳皮質重量の低下を有意に回復 大脳皮質中のNE、DA、5-HT濃度の低下を有意に改善
	Quら ¹⁰⁾	SDラット (20ヵ月齢, n = 10)	熱水抽出エキス(白朮) 生薬として6.0g/kg 連続経口投与(3週間)	夜間血漿中メラトニン濃度の低下を有意に回復 松果体のNAT遺伝子とリン酸化CREBの発現量を有意に増加
アルツハイマー病モデル	鍾ら ¹¹⁾	SDラット(♂) (280±20g, n = 3～10)	熱水抽出エキス(白朮) 生薬として0.75, 1.5g/kg/日 連続経口投与(21日間)	Aβ投与による空間認知と記憶能力の低下を有意に回復 海馬における炎症性サイトカインやNO代謝物の増加を有意に回復、アポトーシスを有意に抑制
コルヒチン誘発 記憶障害モデル	Lu ¹²⁾	SDラット(♂) (200～250g, n = 6)	熱水抽出エキス(白朮) 0.5, 1.0g/kg/日 連続経口投与(14日間)	受動回避試験での再生潜時の短縮を有意に回復 脳のSOD活性の低下を有意に回復
スコポラミン誘発 記憶障害モデル	Hatip-Al-Khatibら ¹³⁾	Wistarラット(♂) (8週齢, n = 8)	各構成生薬の 熱水抽出エキス(蒼朮) 単回経口投与	沢瀉と当帰、蒼朮の各エキスが記憶力低下を有意に回復
脳虚血モデル	Puら ¹⁴⁾	Wistarラット(♂) (250～300g)	TSS(蒼朮) 0.1, 0.3g/kg/日 連続経口投与(7日間)	RAMでの成績向上、海馬の細胞数減少とGluR2遺伝子の発現量低下を有意に回復
	Hatip-Al-Khatibら ¹⁵⁾	Wistarラット(♂) (220～230g, n = 5～7)	TSS(蒼朮、原末か顆粒剤か不明) 0.3g/kg 単回経口投与	背側海馬のアセチルコリン濃度の低下には影響はなかった。

【参考文献】

- 1) Chung MH, et al.: Estrogenic effects of a Kampo formula, Tokishakuyakusan, in parous ovariectomized rats. Biol Pharm Bull 31(6): 1145-1149, 2008
- 2) 金井成行 ほか: 実験的冷え症モデルラットに対する漢方薬の検討(第2報). 関西鍼灸短期大学年報 15: 45-47, 2000
- 3) 武田大輔 ほか: 実験的冷え症モデルラットに対する漢方薬の検討. 漢方と最新治療 9(3): 259-262, 2000
- 4) Toriizuka K, et al.: Effects of Kampo medicine, Toki-shakuyaku-san (Tang-Kuei-Shao-Yao-San), on choline acetyltransferase activity and norepinephrine contents in brain regions, and mitogenic activity of splenic lymphocytes in ovariectomized mice. J Ethnopharmacol 71(1-2): 133-143, 2000
- 5) 朴正福 ほか: 卵巣摘出マウス脳内のChAT活性、NGF及びNGF-mRNAの変動に対する当帰芍薬散及びエストラジオールの作用. 和漢医薬学雑誌 18(5): 210-216, 2001
- 6) 平松 緑 ほか: 老化促進モデルマウスの脳内神経伝達物質に及ぼす当帰芍薬散の影響の雌雄差について. 産婦人科漢方研究のあゆみ 14: 108-113, 1997
- 7) 小松真紀子 ほか: 老化促進モデルマウスとddyマウスの脳内神経伝達物質に及ぼす当帰芍薬散の雌雄への影響について. 産婦人科漢方研究のあゆみ 15: 52-56, 1998
- 8) Komatsu M, et al.: Different changes in concentrations of monoamines and their metabolites and amino acids in various brain regions by the herbal medicine/Toki-Shakuyaku-San between female and male senescence-accelerated mice (SAMP8). Neurochem Res 24(7): 825-831, 1999
- 9) Kou J, et al.: Neuroprotective effects of the aqueous extract of the Chinese medicine Danggui-Shaoyao-san on aged mice. J Ethnopharmacol 97(2): 313-318, 2005
- 10) Qu HG, et al.: Effects of the aqueous extract of the Chinese medicine Danggui-Shaoyao-San on rat pineal melatonin synthesis. Neuroendocrinol Lett 29(3): 366-372, 2008
- 11) 钟树志, 马世平, 洪宗元, 金晓梅: 基于抗炎作用的当归芍药散抗阿尔茨海默氏症的实验研究. 中国中药杂志 36(22): 3155-3160, 2011
- 12) Lu MC: Danggui shaoyao san improve colchicine-induced learning acquisition impairment in rats. Acta pharmacol Sin 22(12): 1149-1153, 2001
- 13) Hatip-Al-Khatib I, et al.: Determination of the effectiveness of components of the herbal medicine Toki-Shakuyaku-San and fractions of Angelica acutiloba in improving the scopolamine-induced impairment of rat's spatial cognition in eight-armed radial maze test. J Pharmacol Sci 96(1): 33-41, 2004
- 14) Pu F, et al.: Post-ischemic treatment with toki-shakuyaku-san (tang-gui-shao-yao-san) prevents the impairment of spatial memory induced by repeated cerebral ischemia in rats. Am J Chin Med 33(3): 475-489, 2005
- 15) Hatip-Al-Khatib I, et al.: Effect of Toki-shakuyaku-san on acetylcholine level and blood flow in dorsal hippocampus of intact and twice-repeated ischemic rats. Phytother Res: 21(3): 291-294, 2007

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



生薬^{しかしゃ}紫河車の出典の一つである「本草綱目」(1596)によれば、健康女性の胎盤とある。人胞、胞衣、胎衣、混沌衣、混元母、仏袈裟等の別名がついている。日本で紫河車の名が出ることは少なく、一般にはプラセンタ(Placenta)と呼ばれることが多い。日本ではウイルス感染等のリスクがあるため紫河車そのものは使用が禁じられており、加水分解物の注射剤が医薬品となっている。しかし中国の薬局方では、紫河車は中華人民共和国薬典一部に収載されており医薬品である。さらに紫河車を配合した「紫河車大造丸」も中国薬典一部の収載薬で、虚弱症、月経不順、流産、喘息、心臓病等の治療薬として内服する。

修治と調理法

新鮮な胎盤を米のとぎ汁でよく洗浄し、微細血管や血液を取り除く。洗浄後火で焙って乾燥させ粉末とする。これら修治の過程で有害なスピロヘータ(梅毒)やウイルス(HIV)、また細菌類が取り除かれると考えられている。なお、中国では家庭でも用いられることが少なくない。調理方法としては黄耆、党参、枸杞、大棗等の補剤を加えてとろ火で煮て、小児の発達障害等に適用すると言われている。また、虚弱体質で抵抗力低下、心臓病、気管支喘息、慢性気管支炎等の慢性病対策として、党参、五味子、山薬等を加えて上記同様調理する¹⁾。



北京近郷の安国市場より

紫河車の成分

胎盤であるので当然であるが、ホルモン類が含まれており、ステロイド系としてはエストラジオール、エストジオール、プロゲステロン、エストロン、アンドロステロン、デオキシコルチコステロン、コルチゾン等多様である。活性タンパクも多く、インターフェロン、マクログロブリン、性腺刺激ホルモン、プロラクチン、甲状腺刺激ホルモン等である。また、エリスロポエチン、リン脂質、多糖類等も含まれる²⁾。

紫河車(プラセンタ)の薬理

紫河車は漢方医薬大事典において壮陽強身薬に分類されているので¹⁾、心腎特に腎の陽気を強壯する(補腎陽)、すなわち生殖機能を活性化するとともに弱った体を回復させる働きが強い生薬と受け止められる。また、中薬大辞典²⁾によると以下のような作用が取り上げられている。

紫河車のγ-グロブリンによるインフルエンザや、ジフテリア等の感染症予防や症状の軽減化に適用することが出来るが、注射によらねばならないので日本で使用するのとは不可能であろう。

各種の抵抗性を獲得することが示されている。紫河車

エキスを塩酸により加水分解した分解物をラットに腹腔内投与すると、四塩化炭素による肝脂肪沈着を抑制した。紫河車エキスをマウスに皮下注射することにより水泳時間延長がみられ、抗疲労作用を認めている。

若いウサギに対して紫河車エキスを投与すると、脾臓、胸腺、子宮、乳腺、甲状腺、睪丸等が発達しホルモン様作用が見られる。

最近の研究から

紫河車にはアンチエイジング作用が認められているが、関連した臨床試験が行われているので紹介する。

韓国の65歳以上の健康なお年寄り39名を選び、プラセボ群(17名)と投与群(22名)に2分した。投与群には紫河車エキスを8週間皮下投与し、プラセボ群には生理食塩水を投与し、韓国健康状態指標(Korean health status measure)により健康状態をチェックした。その結果、紫河車エキス投与群では身体機能、性生活、一般健康認知がプラセボ群に比べ有意に高まることが明らかになった。この結果、紫河車エキスは高齢者の健康状態を上げる機能があると結論している³⁾。

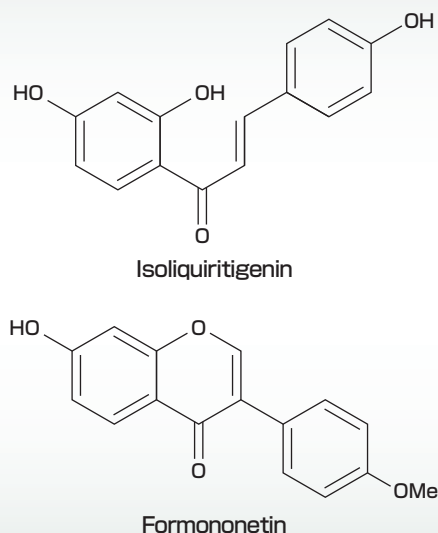
女性の更年期障害についての研究も行われている。閉経後症候群に悩まされる女性108名が選ばれた。ダブルブラインドにより紫河車エキス投与群、プラセボ群ともに4週間投与し、Kupperman Indexで更年期障害度を調査するとともに肝機能の調査も行った。この結果、紫河車エキス投与群ではKupperman Indexがプラセボ群に比べて明らかに低下した。一方、肝機能等には変化は認められなかった。以上から紫河車エキスは更年期障害に有効と言える⁴⁾。

紫河車エキスは男性の性機能減退からくる遺精、早漏、男性不妊、また、女性に対しても月経不順、子宮出血、流産を改善し不妊症に有効と言われているが¹⁾、これらはステロイドホルモン類や性腺刺激ホルモンが含まれることから推察できるであろう。

近年不妊症が大きな社会問題になっている。これは精子の量が1930年代に比べ1990年代ではほぼ半数になっていることが報じられていることから容易に類推される⁵⁾。現代は5組のカップル中1組のカップルが不妊に悩まされ、その内3分の2が男性不妊によると言われている。

このような現状に鑑み本学薬学部の田中宏光准教授、和田守正教授と我々は人工培地における人工授精率を高める生薬の探索研究を行った。その結果、甘草エキスが精子を活性化することを明らかにした^{6, 7)}。さらに研究を進めて、甘草エキスの主有効成分であるグリチルリチンではなく、下図に示すカルコンとイソフラボンであることを突き止めた^{8, 9)}。以上の結果から、紫河車と甘草の混合エキスは男性不妊に有効なことが容易に推測される。不妊症対策の福音となることを望んでいるところである。

図 活性成分の構造式



【参考文献】

- 1) 図説漢方医薬大事典-中国薬学大典, 第3巻, p166-169, 講談社, 1982
- 2) 中薬大辞典, 第2巻, p1019-1021, 小学館, 1985
- 3) M. Kong, SB. Park: Effect of human placental extract on health status in elderly Koreans, Evid. Based Complem. Alt. Med., Article ID 732915, 5: 2012
- 4) YK. Lee, HH. Chung, SB. Kang: Efficacy and safety of human placenta extract in alleviating climacteric symptoms, prospective randomized double-blind, placebo-controlled trial, J. Obstet Gynaecol Res., 35: 1096-1101, 2009
- 5) E. Carlsen, A. Giwercman, N. Keiding, NE. Skakkebaek: Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years, Br. Med. J., 305: 609-613, 1992
- 6) 特許第5578682号(2014年7月18日) 人工授精用培地及び同人工授精用培地を用いた人工授精方法
- 7) NH. Tung, Y. Shoyama, M. Wada, H. Tanaka: Improved In Vitro fertilization ability of mouse sperm caused by the addition of licorice extract to the preincubation medium, The Open Reproductive Science Journal, 6: 1-7, 2014
- 8) 特願2012-26496号(2012年2月9日) 人工授精用培地及び同人工授精用培地を用いた人工授精方法並びに妊娠促進剤
- 9) Biochem. Biophysic. Res. Commun., 印刷中

薏苡仁湯

奇効良方

組成	麻黄4, 当帰4, 朮4, 薏苡仁8~10, 桂皮3, 芍薬3, 甘草2
主治	寒湿痺・血脈不通
効能	祛風湿・活血止痛

プロフィール

薏苡仁湯は、これまで皇甫中の『明医指掌』(1556年成立、1622年訂補)巻七の痺証門の寒痺の項に記載されているものが最初と考えられてきた。しかしながら、近年の小山の論考により、この処方の出典は、『太医院経験奇効良方大全(奇効良方)』(1470年成立)であることが明らかになった¹⁾。日本では、江戸時代の文献にほとんど登場せず、多紀元簡の『観聚方要補』巻六の麻痺門に記載されているが、現在、これほど多く用いられるようになったのは、浅田宗伯の『勿誤藥室方函』で紹介されたことがきっかけとなったようである。ただし、原方には煎じる時に生姜を入れる指示があるが、宗伯はこの部分を省略しており、医療用漢方製剤もこれを踏襲している。

方解

本方は『金匱要略』の麻杏薏甘湯の加味方と考えることが出来る。主薬は薏苡仁・蒼朮で、薏苡仁は利水除痺し、蒼朮は祛風湿作用で薏苡仁を補助する。辛温行水の麻黄と温陽の桂皮で経脈を散寒温通し、当帰・芍薬で補血活血し、甘草で諸薬を調和する。

四診上の特徴

矢数は、「亜急性期と慢性期のものに用いることが多く、麻黄加朮湯、麻杏薏甘湯よりもやや重症で、これらの処方を用いても治らず、熱感・腫脹が去らず、慢性に移行せんとするものが目標である。外来を訪れる程度の亜急性のものによく効く。桂芍知母湯を用いる一步手前というところに用いて良いことがある。」と述べている²⁾。中村は本方の適応を以下のようにまとめている³⁾。

1. 関節炎

- A: 痛みは強くないが長期にわたり治癒しないもの
- B: 急性期は過ぎたがまだ熱感や腫脹などが残り亜急性期というべきもの
- C: 水が貯留し疼痛のある慢性期のものも適応するが、陳旧化して関節部は腫脹強直し上下の筋の萎縮してしまったものには用いられない

2. 身体痛

3. 下肢麻痺や脱力

4. 関節水腫、湿疹、水ぶくれの肥満型など漢方の水毒体質があり、まだ体力の衰えていないもの

副作用

甘草による偽アルドステロン症以外に麻黄による薬疹⁴⁾や間質性肺炎⁵⁾の報告がある。

臨床応用

本方は、『奇効良方』や『明医指掌』の記載を見ると、寒湿痺に用いるべく開発されたと思われる、現在でも、関節リウマチや種々の関節炎に用いられる機会が多い。

関節リウマチ(RA)

薏苡仁湯は関節リウマチ(RA)に使用されることが多い。

『漢方診療医典』には、「急性期の激しい症状が去って、亜急性期とも呼ぶべき時期のものに用いる。関節の炎症も激しいものではなく、疼痛、腫脹ともに軽度であるが、さっぱりしないものにより。」とある⁶⁾。1例報告は多いが、古いものでは臨床データが記載されていないため、自覚症状で有効と判断されたものが殆どである。

喜多らは、自覚症状のみならず検査成績もきれいに改善した61歳の女性例を報告している⁷⁾。小暮らは薏苡仁湯加味方で加療した9例を検討し、ランスバリー活動指数で2割以上改善したものを有効例とした。有効は9例中5例であり、有効群と無効群ではRAのStage、Classはほぼ同様で、両群とも変形が進行していた。両群間で口渴、自汗に差はなく、水滯と軽度の血虚も同程度にみられた。朝方の関節痛は両群でみられたが、有効群では夕方の疼痛を訴えており、本方が有効なRAでは夕方に関節痛が増悪することが特徴的であると述べている⁸⁾。

佐伯はRAの治療報告の中で、薏苡仁湯を11例に投与し、4例で有効であったと報告しているが、これは桂枝加朮附湯や麻杏薏甘湯より劣っていたと述べている⁹⁾。1992年に安田らは、アメリカリウマチ協会(現 アメリカリウマチ学会)の1958年の診断基準でdefinite RA、classical RAと診断された患者の中で、罹患部位の熱感、手足の痺れ、四肢の腫脹、四肢の疼痛を有していた12例に、西洋医学的治療に加えて薏苡仁湯を投与した。その結果、2ヵ月後には罹患部の熱感、浮腫感、手足のこわばり感と疼痛が改善し、ランスバリー活動指数が1ヵ月目に有意に低下し、3ヵ月目も持続したと述べている。検査成績ではCRPが2ヵ月目まで改善傾向を示したが3ヵ月目ではほぼ前値に戻った。全般改善度では、内服しづらいなどの理由で脱落した3例を除き9例中7例で改善したと判断した¹⁰⁾。

高口らは、4関節以上の疼痛、腫脹などがみられた中等症関節リウマチ6例に、薏苡仁湯を単独、もしくは他の漢方方剤を追加して、平均1年8ヵ月投与した。その結果、有効以上は6例中4例であったと報告している¹¹⁾。

変形性膝関節症

膝関節痛にも薏苡仁湯を使用する機会があり、防已や附子を加えることも行われている。田島らは、腰野の分類のGrade 0~2に相当し、西洋医学的保存治療で3ヵ月以上愁訴が改善しなかつ

た症例に対し、現行治療に薏苡仁湯を追加して6週間後の関節痛をVASと日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準(JOAスコア)で改善率を評価した。

対象は25例、平均年齢は68歳、女性は19例で罹病期間は平均4.3年であった。腰野の分類はGrade 0が5例、Grade 1が13例、Grade 2は7例であった。今までの治療はパップ剤使用が24例、NSAIDs使用が11例、関節内注射は7例であった。VASの改善率は無効(24%以下)5例、やや有効(25~49%)2例、有効(50~74%)12例、著効(75%以上)は6例で、有効以上の割合は72%であった。平均罹病期間は腰野の分類Grade 0が1.6年、Grade 1が5.1年、Grade 2は4.3年であった。また、VASの平均改善率はGrade 0が68%、Grade 1が57%、Grade 2は54%であった。Gradeが低いほど薏苡仁湯が効果的な傾向はみられたが有意差はなく、Gradeと罹病期間に相関は認められなかった。さらにJOAスコアは、薏苡仁湯開始前が55~95点(平均79点)であったが、6週後には70~100点(平均86点)に有意に改善した。定期的にパップ剤を使用していた24例中9例はパップ剤が不要となり、NSAIDsでは11例中5例で、関節内注射は7例中3例で西洋薬剤の使用を中止できた¹²⁾。また、菅原は4例の変形性膝関節症に対し薏苡仁湯を用いたところ、関節液穿刺を行った3例中2例は関節液量が減少したと述べている¹³⁾。

整形外科一般・その他

整形外科の疼痛疾患全般に対する報告も見られる。原因の判っているもののみならず、はっきりしない多発性の痛みに対して薏苡仁湯を単独、もしくは他の漢方薬、西洋医学的治療と併用することで良好な経過を得ている報告は多い^{14, 15)}。

中村らは、整形外科外来を受診し通院可能であった疼痛性疾患患者41例に対し薏苡仁湯加防己茯苓を投与した結果を報告している。対象疾患は頸椎症や各関節炎、打撲、捻挫などである。脈力腹力の強く充実した強実証と顔色不良、冷え、気力の低下傾向のある陰虚証を除外した症例を対象とし、本方単独投与群、西洋医学的治療との併用群、併用療法をしていたが効果不十分で本方に変更した群に分けて検討した。単独投与群は10例で著効4例、有効4例、無効2例であった。併用群では18例中著効2例、有効11例、やや有効1例、無効4例であった。変更群は13例で著効2例、有効5例、やや有効2例、無効4例であった。すなわち全体の約7割が有効以上であり、西洋薬と補完的に使用しても十分な効果を得ることができると述べている¹⁶⁾。

上肢の関節疾患では、肩関節と手根管症候群、バネ指などの報告がある。中村は拇指屈筋炎やバネ指に対し、本方単独や防己黄耆湯の併用で加療した症例を報告している。それによると、投与開始数日で効果を現すことがある¹⁷⁻²²⁾。また、松田も両手首に腱鞘炎を生じた例に薏苡仁湯加附子で加療した経験を述べている²³⁾。

澤井らは4例の乾癬性関節炎の関節痛に対し薏苡仁湯を使用した経験を報告している。それによると、西洋医学的治療を当初から全く使用していなかった1例とステロイドやNSAIDsを使用していた3例でいずれも著効を示し、西洋薬は減量あるいは中止が可能であったと述べている²⁴⁾。佐々木は、抗結核薬の副作用で運動器障害を生じた4例に本方を投与した。イソニアジドとリファンピシンが原因と推察され、手指の疼痛と動かしづらさを自覚したため、薏苡仁湯加附子に必要に応じて桂枝茯苓丸を併用した。

その結果、著効2例、有効1例、不変1例であったと報告している²⁵⁾。この他、線維筋痛症に用いることもある。

皮膚科疾患

わずかながら、皮膚疾患に本方を用いた報告もある。森島は50例の伝染性軟属腫の小児(平均4.1歳)に薏苡仁湯と五苓散を合方して投与し、その結果、20例が著効、17例が有効、10例がやや有効、3例が無効であったと述べている²⁶⁾。また福富らの報告でも同様の治療で66.7%で著効を得ている²⁷⁾。この他、結節性紅斑²⁸⁾、背部の湿疹²⁹⁾、青年性扁平性疣贅³⁰⁾などの報告もある。また、下腿灼熱感に用いた報告³¹⁾もある。

【参考文献】

- 1) 小山誠次: 薏苡仁湯の出典, 漢方の臨床, 60(11): 1805-1812, 2013
- 2) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説, 創元社, 大阪: 591-595, 1989
- 3) 中村謙介: 変形性膝関節症に薏苡仁湯, 漢方の臨床, 33(9): 588-590, 1986
- 4) 池田佳弘 ほか: 葛根湯および薏苡仁湯に含まれる麻黄による薬疹の1例, 皮膚の科学, 2(5): 477, 2003
- 5) 二井谷研二 ほか: 最近経験した薬剤性肺炎の5例, 日本気管支研究会雑誌, 20(3): 247, 1998
- 6) 大塚敬節 ほか: 漢方診療医典, 南山堂: 154, 1990
- 7) 喜多敏明 ほか: 薏苡仁湯が奏効した慢性関節リウマチの一例, CURRENT THERAPY, 9(8): 1636-1638, 1991
- 8) 小暮敏明 ほか: 薏苡仁湯加味が奏効した慢性関節リウマチ患者に関する一考察, 日東医誌, 51(1): 51-59, 2000
- 9) 佐伯清美: 慢性関節リウマチの漢方治療経験, 漢方診療, 3(1): 34-41, 1984
- 10) 安田正之 ほか: 漢方製剤の追加併用による慢性関節リウマチの治療リウマチ科, 7(4): 322-330, 1992
- 11) 高口真一郎 ほか: 薏苡仁湯による中等症関節リウマチの治療, 漢方診療, 7(3): 30-32, 1988
- 12) 田島康介 ほか: 変形性膝関節症に対する漢方薬「薏苡仁湯」の臨床効果, 漢方と最新治療, 16(1): 61-66, 2007
- 13) 菅原 齊: 変形性膝関節症による関節水腫に対する薏苡仁湯の使用経験, 漢方診療, 8(5): 27-30, 1989
- 14) 板澤正明: 薏苡仁湯と八味地黄丸の合方が著効を示した腰痛・多発関節痛の1例, 痛みと漢方, 17: 82-84, 2007
- 15) 緒方政則: 統合医学的治療が奏効した難治性疼痛2症例, 痛みと漢方, 22: 63-67, 2012
- 16) 中村謙介 ほか: 薏苡仁湯加味方治療経験, 日東医誌, 39(1): 41-47, 1988
- 17) 中村謙介: 漢方牛歩録213, 漢方の臨床, 51(7): 944-947, 2004
- 18) 中村謙介: 漢方牛歩録234, 漢方の臨床, 53(9): 1554-1557, 2006
- 19) 中村謙介: 漢方牛歩録275, 漢方の臨床, 58(3): 488-489, 2011
- 20) 中村謙介: 漢方牛歩録276, 漢方の臨床, 58(4): 696-697, 2011
- 21) 中村謙介: 漢方牛歩録277, 漢方の臨床, 58(5): 966-967, 2011
- 22) 中村謙介: 漢方牛歩録281, 漢方の臨床, 58(10): 2034-2035, 2011
- 23) 松田邦夫: 治験録(226), 活, 46(8): 121-122, 2004
- 24) 澤井孝之 ほか: 乾癬性関節炎の関節痛に対するヨクイニン湯の効果 日東医誌, 48(5): 633-635, 1998
- 25) 佐々木智康: 抗菌剤による運動器障害に対する薏苡仁湯の効果, 東洋医学, 28(4): 31-34, 2000
- 26) 森島 昭: 組織学的に観察した伝染性軟属腫に対する薏苡仁湯合五苓散の治療効果, 神奈川医学会雑誌, 20(2): 229-232, 1993
- 27) 福富 悌 ほか: 伝染性軟属腫に対する五苓散合薏苡仁湯治療の検討 漢方と最新治療, 9(3): 281-283, 2000
- 28) 松田邦夫: 治験録(89), 活, 32(11): 212-214, 1991
- 29) 小倉重成: 皮膚病三題, 漢方の臨床, 2(3): 175-176, 1955
- 30) 猪狩 俊 ほか: 薏苡仁湯が著効を示した青年性扁平性疣贅の1例, 漢方診療, 13(12): 6, 1994
- 31) 田島圭子 ほか: 難治性の下腿灼熱感に対して薏苡仁湯が著効を示した1症例, 麻酔, 57(8): 1021-1022, 2008

クラシエ大阪漢方セミナー レポート めまい治療の手札が増える ～めまいリハビリのご紹介と漢方薬の選択について～

【座 長】 医療法人協仁会 小松病院 副院長 井野 千代徳 先生

【演 者】 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



新井 基洋 先生



井野 千代徳 先生

去る7月23日、ホテルグランヴィア大阪において、クラシエ薬品株式会社主催の「クラシエ大阪漢方セミナー」が開催された。医療法人協仁会小松病院副院長の井野千代徳先生を座長に、横浜市立みなと赤十字病院耳鼻咽喉科部長の新井基洋先生が、「めまいリハビリと漢方薬の選択」をテーマに講演された。めまいリハビリの実演やクイズ形式を交えてのテンポの良い講演に会場也大いに沸き、フロアからの質問も多数寄せられた。講演中には急きょ補助席を準備するほどの盛況となり、めまい治療に対する関心の高さがうかがわれた。この熱気にあふれたセミナーをレポートする。

● めまいの原因と治療の現状

めまいに悩む患者は、全国に600万人いるといわれる。

めまいの原因となる疾患は多いが、中でもサッカーの澤穂希選手の罹患で有名になった「良性発作性頭位めまい症(benign paroxysmal positional vertigo: BPPV)」は患者数が最も多い。これは、耳石器の耳石が剥離し、三半規管に迷入・沈着することが原因である。その治療は、耳石を耳石器に戻すことであり、エブレ法、レンバート法などの頭位治療が第一選択で行われる。しかし、頭位治療に抵抗性のあるBPPVには「めまいリハビリテーション(以下、めまいリハ)」の出番である。

一方、末梢性めまいとは、何らかの疾患で生じる内耳障害による平衡機能の「左右差」であり、治療の基本はこの「左右差」の是正である。人体には本来、左右差を是正するために小脳の中核代償機能が備わっているが、その機能を強化する唯一の方法がめまいリハである。

めまいリハは各種めまい疾患の治療に有用性が確認されており、特に前庭神経炎、ハント症候群やめまいを伴う突発性難聴などに起因するめまい、ふらつきに効果を有する。

● めまいリハの歴史と現状

めまいリハは、1946年に英国で初めて実施された比較的历史がある治療法である。本邦では1989年に、日本平衡神経科学会(現 日本めまい平衡医学会)で平衡訓練の基準化が行なわれている。しかし今日なお、めまいリハは保険適用となっておらず、精通する指導医が少ないこと

もあり、実際には広く普及していないのが現状である。当院には全国から多数の患者が受診されるが、めまいリハは無償で行っている。

● めまいリハの実践

当院で行なっているめまいリハには7種類のパターンがある。例えば、「速い横」はテレビの字幕などを読むとめまいがする人、「ゆっくり横」は車窓を流れる景色を見ているとめまいがする人に、「ふり返る」は人に呼ばれて振り返るときや車庫入れのときなどにめまいがする人に効果がある(図1)。



図1 当院で実施しているめまいリハビリテーションの例



めまいリハはめまい感を一時的に誘発することもあり患者にとって辛く思うことも多く、中には治療の途中で「却ってめまいが悪化した」という患者もいる。しかし、辛いからといってめまいリハを途中で止めるのではなく、辛さを乗り越えなければめまいは治らないことを患者に理解させることが大切である。

そこで当院では、まず患者に入院(5日間)してもらい、集団によるめまいリハを行っている。集団による加療のメリットは、多くのめまい患者に出会うことで孤独感が消失することや、先行治療患者の平衡機能の改善を目の当たりにすることで本人も自主的にめまいリハに取り組むようになること、また周囲の励ましが支えになるなど数多い。実際に集団によるめまいリハにより、めまい症状のみならず治療前後の不安や抑うつ状態、QOLの有意な改善も認めた(図2、身体症状のみ提示、精神症状は図表割合)。

●めまい症状に対する半夏白朮天麻湯エキス細粒(KB-37)の改善効果

当院ではめまいリハに加えて薬物療法も行なっている。しかし、直近の数十年間でめまい治療に用いられる新薬は発売されておらず、めまいの薬物治療は手詰まり感がある。そのため少しでも治療の手札を増やせればと思い、数年前より漢方薬も治療に取り入れている。演者は漢方療法の専門的なトレーニングを受けていないため、い

治療前後の統計学的検討結果

検査項目	重心動揺		SF-8 ^{※1}	DHI ^{※2}		
	開眼状態	閉眼状態	PCS	Physical	Functional	Total
検定	N.S.	***	***	***	***	***

※1 SF健康調査票による。SF-8はSF-36の重要項目の抜粋で、簡潔な検査である。過去1ヵ月の患者の健康状態を8つの設問により精神面、肉体的面PCSにより検討する検査で、5段階または6段階で回答する。

※2 DHI (dizziness handicap inventory) : 患者がめまいにより日常生活に障害の程度を検討する検査。Physical, Emotional, Functionalの3つのカテゴリーにわけて自己評価し、その合計をTotalで表す。

***: $p < 0.001$ (paired t-test)

図2 身体症状改善度

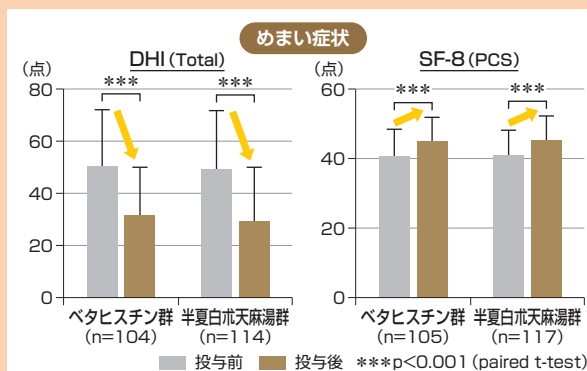


図3 半夏白朮天麻湯およびベタヒスチンメシル酸塩投与の比較

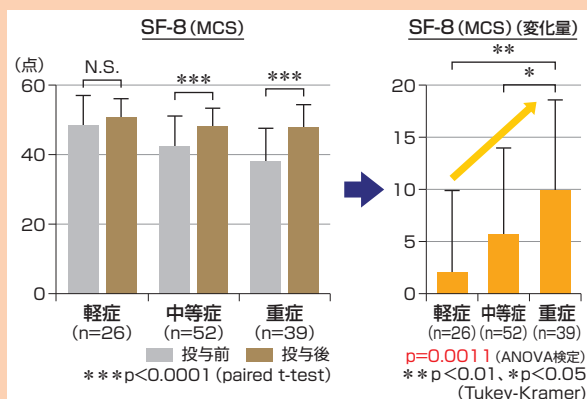


図4 消化器症状の重症度による層別解析(めまいに伴う精神症状の治療前後の変化)

ゆる“証”をみることなく、めまいの効能・効果を有する半夏白朮天麻湯(7.5g、分2、クラシエ薬品)をある時期の全症例(118例)に使用し、入院に続く外来通院4週間の治療前後でベタヒスチンメシル酸塩(105例)の治療成績と比較検討した。

その結果、半夏白朮天麻湯は重心動揺を含むめまい症状およびめまいに伴う精神症状のいずれもベタヒスチンメシル酸塩と同様に治療の前後で有意な改善を示した(図3、重心動揺と精神症状は図表割合)。

さらに半夏白朮天麻湯は胃腸虚弱な患者に向く薬剤であることから、前述の118例を対象に、治療前の消化器症状がめまい関連症状の改善に及ぼす影響を追加解析した。その結果、食欲不振などの消化器症状が強いほど、めまいに伴う精神症状のスコア変化量が有意に大きいという関係性が認められた(図4)。

●まとめ

めまいは、安静にしているだけで治癒するケースもあるが、治療にめまいリハを取り入れることで積極的な治療を行うことが可能な疾患でもある。集団によるリハビリテーションと教育、そして消化器症状のあるめまい患者には、半夏白朮天麻湯を併用するという選択も視野に入れて、明日からの診療に役立てていただきたい。



過酸化ベンゾイルと十味敗毒湯の併用投与による効果の検討

野本真由美 スキンケアクリニック (新潟県) 野本 真由美

過酸化ベンゾイル (BPO) は痤瘡に対して有用な薬剤であるが、使用時の皮膚への紅斑などの刺激症状が課題となっている。これに対して当院では、BPOに十味敗毒湯を併用投与することでBPOの刺激症状を軽減できる効果があると感じている。そこでBPOと十味敗毒湯の併用投与の有用性を評価する目的で、BPOを3週間外用した女性の尋常性痤瘡患者16例を調査対象とし、十味敗毒湯併用群11例とBPO単独群5例の二群に分け、顔の赤みスコアや治療満足度スコアの変化を調査した。その結果、十味敗毒湯併用群ではBPO外用後に顔の赤みスコアの有意な低下と、BPO単独群と比較して有意に高い治療満足度が認められた。以上から、十味敗毒湯はBPOでみられる皮膚の紅斑などの刺激症状を軽減しうる有用な薬剤であることが推察された。皮膚の刺激を感じやすい日本人に対しては、BPOと十味敗毒湯の併用療法を推奨したい。

Keywords 十味敗毒湯、尋常性痤瘡、抗酸化作用、過酸化ベンゾイル

待望の過酸化ベンゾイル製剤の国内導入

2015年春、日本でBPOを使用した痤瘡治療が開始された。欧米ではすでに50年以上前から使用されている治療薬であるが、先進国の中では唯一、日本で導入されておらず、長年認可を期待する声が高かった。BPOは強力な酸化剤であり、分解により生じた活性酸素が*P. acnes*に対して強い抗菌力を発揮する。この作用機序から、BPOに対する耐性菌を生じにくく、痤瘡の維持療法としても使用を継続しやすい¹⁾。その他にも角層剥離作用を有するため、毛穴漏斗部の貯留角化を改善する効果がある。一方で、その酸化作用により、外用初期に適用部位の皮膚剥脱、紅斑、刺激感等の副作用を生じやすく、治療の妨げとなることがある。欧米の論文ではBPOによる適用部位への副作用は数%程度と記載されているものが多いが、国内の12週間の治験データでは37.3%と高いのが現状である²⁾。このため、皮膚の刺激を感じやすい日本人の皮膚に適したBPOの使用方法を考えていく必要があると思われる。

当院でのBPOの使用上の工夫

BPOをうまく使いこなすには、外用初期に起こる皮膚の刺激症状をどうコントロールするかが大切である。BPOの外用は患部のみから開始して、皮膚の刺激が治まってから徐々に塗布面積を広げていくと使いやすい。さらに

もう一つ、当院では漢方薬の十味敗毒湯を内服することで、BPOによる皮膚への刺激症状を軽減することができると感じている。そこで、十味敗毒湯とBPOの併用療法の有用性を評価するために、以下の検討を後向き調査にて行った。

対象と方法

2015年4月に当院を受診し、尋常性痤瘡と診断されBPOを3週間外用した女性患者16例を調査対象とした。クラシエ十味敗毒湯エキス細粒6.0g/日をBPO外用開始前より服用していた患者11例がこの調査対象に含まれている。対象患者を十味敗毒湯併用群11例と、BPO単独群5例の二群に分け次の項目を調査した。炎症性皮疹数、非炎症性皮疹数、顔の赤みスコア[顔の皮膚画像解析装置(VISIA™ Evolution)により評価]はBPO外用前後で調査し、痤瘡の治療満足度はVisual Analogue Scale[VAS(治療前の状態を0、痤瘡が完治した状態を10として評価)]によりBPO外用後に調査し、両群間の有効性解析を行った。

結果は平均±標準偏差で示した。統計解析はStatcel3を用いてBPO外用前後の群内の皮疹数、赤みスコアの評価にはpaired *t*-testを用い、二群間の変化量の差についてはStudent's *t*-testを用いて検討した。危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

患者背景を表に示す。十味敗毒湯の内服およびトレチノインなどの外用併用薬はBPO外用開始3ヵ月前から変更していない。

顔の赤みスコアへの影響

顔の赤みスコアの推移を図1に示す。十味敗毒湯併用群では、顔の赤みスコアはBPO外用前 54 ± 18 からBPO外用後 42 ± 22 と有意な低下が認められた($p < 0.01$)。一方、BPO単独群では、BPO外用前 60 ± 35 からBPO外用後 64 ± 47 と外用前後で有意な変化は認められなかった。

表 患者背景

	十味敗毒湯併用群	BPO単独群
性別		
男性	0例	0例
女性	11例	5例
年齢		
10代	3例	1例
20代	5例	2例
30代	3例	1例
40代	0例	0例
50代	0例	1例
瘡瘡の主な発症部位(重複あり)		
顔面全体	4例	0例
フェイスライン*	1例	4例
顎	1例	0例
口周	3例	0例
頬	2例	0例
鼻	0例	1例
額	2例	1例
こめかみ	1例	0例
胸部	1例	0例
外用併用薬(重複あり)		
トレチノイン	6例	0例
ハイドロキノン	1例	0例
克林ダマイシン	1例	0例
併用薬なし	4例	5例

※下顎部から頸部とする

BPO外用前後の顔の赤みスコアの変化量を図2に示す。十味敗毒湯併用群はBPO単独群と比較して有意に赤みの減少が認められた($p < 0.05$)。

図1 顔の赤みスコアの推移

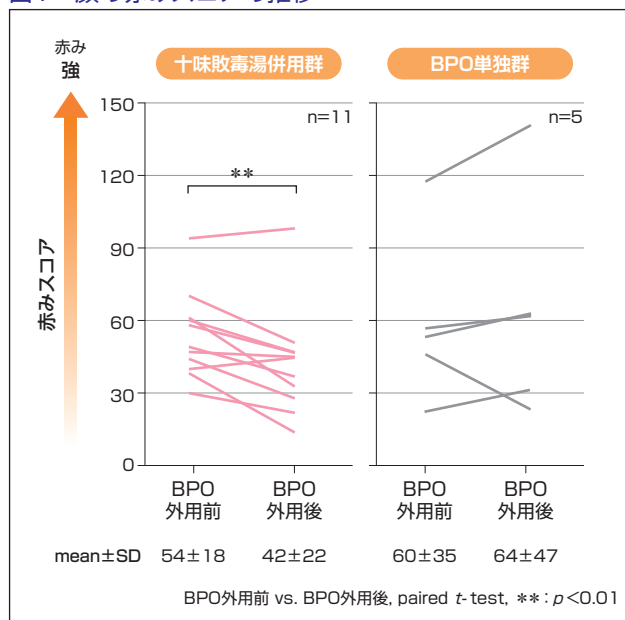
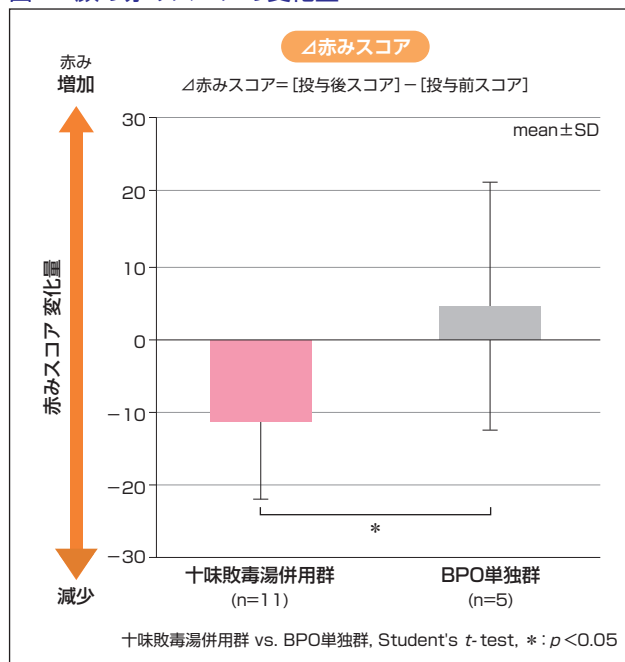


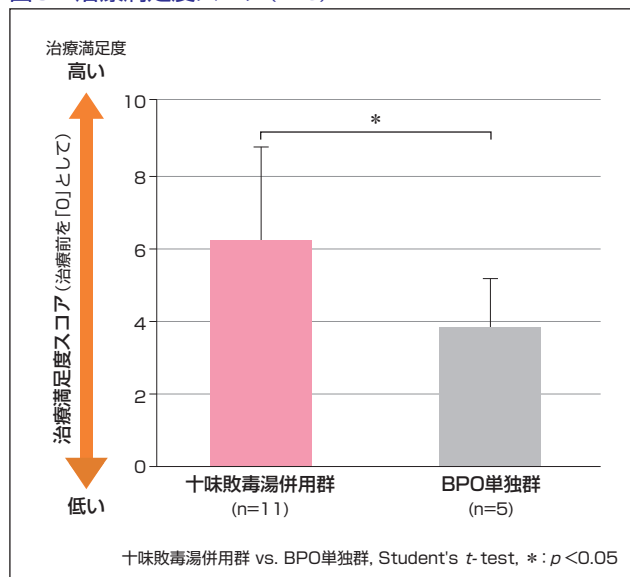
図2 顔の赤みスコアの変化量



治療満足度への影響

痤瘡治療に対する治療満足度スコアの結果を図3に示す。治療後、十味敗毒湯併用群ではBPO単独群と比較して有意($p < 0.05$)に高い治療満足度スコアが認められた。

図3 治療満足度スコア(VAS)



炎症性皮疹、非炎症性皮疹への影響

炎症性皮疹数については、十味敗毒湯併用群 ($n = 11$) では、外用前 10 ± 7 個から外用後 4 ± 7 個と有意な減少が認められ ($p < 0.01$)、BPO単独群 ($n = 5$) では、外用前 7 ± 3 個から外用後 3 ± 2 個と有意な減少が認められた ($p < 0.05$)。外用前後の変化量には両群間で有意な差は認められなかった。

非炎症性皮疹数については、十味敗毒湯併用群 ($n = 8$) では、外用前 6 ± 8 個から外用後 3 ± 3 個と有意な減少が認められ ($p < 0.05$)、BPO単独群 ($n = 3$) では、外用前 3 ± 1 個から外用後 3 ± 4 個と有意な変化は認められなかった。外用前後の変化量には両群間で有意な差は認められなかった。

症例 35歳 女性

高校生のときから痤瘡に悩んでいる。フェイスラインから首まで紅色丘疹を多数認める。月経前に悪化する。

【治療歴】 これまでにミノサイクリン、ロキシシロマイシン、桂枝茯苓丸、十味敗毒湯の内服、クリンダマイシン、アダパレン、トレチノインの外用、サリチル酸マクロゴールによるケミカルピーリングの治療を行ってきた。このうち十味敗毒湯のみX-1年8月から現在まで継続服用中。

上記治療により、月経前に悪化するフェイスラインから首の痤瘡は改善したが、顎のみまだ再発を繰り返す。

X年4月より顎の紅色丘疹の部位のみにBPO外用を開始。併用薬剤はクラシエ十味敗毒湯エキス細粒6.0g/日のみ。BPOの刺激は外用初期の数日のみ皮膚剥脱があったが、刺激感や紅斑などはない。(本人の希望で)3週後から目の周り、口唇を除く顔面全体に使用しているがトラブルはない(図4)。

図4 35歳女性 BPO外用、十味敗毒湯内服



考察

痤瘡治療にはアダパレン、抗菌薬、BPOなどの外用薬を主体に、抗菌薬や漢方薬などの内服薬を併用するケースが多い。初診時に外用薬のみを処方した場合、治療初期に出る刺激感等の影響で患者のアドヒアランスが低下し再受診に至らないこともある。これに対して初診時から外用薬

に内服薬を併用すると、内服薬の服薬を終えるタイミングで患者が薬をもらいに受診にくるため、内服薬の処方は痤瘡治療のアドヒアランス向上に寄与するという痤瘡治療の有識者の意見がある。しかし抗菌薬内服は面皰、軽症への投与は推奨されておらず、また耐性菌の問題もあるため長期の処方は難しい。そこで当院では、化膿性皮膚疾患のみならず皮膚炎等にも古来より用いられてきた漢方薬の十味敗毒湯に着目し、外用薬との併用療法を行っている。十味敗毒湯を併用する利点として、痤瘡の改善や患者のアドヒアランス向上の効果に加え、もう一つ、外用薬による副作用の軽減効果もあると考えている。

本調査より、十味敗毒湯併用群は顔の赤みスコアや治療満足度スコアがBPO単独群と比較して良好な結果が得られたことから、十味敗毒湯はBPOによる皮膚の紅斑などの刺激症状を軽減し、高い治療満足度が得られることが示唆された。これには十味敗毒湯の2つの作用が関与していると考えられる。一つは皮膚炎の改善作用³⁾により、BPOで生じた一時刺激性接触皮膚炎を抑制している可能性があること、もう一つは抗酸化作用⁴⁾により、白血球からの活性酸素放出を抑制することによるBPOの抗酸化作用を高めている可能性があることである。

本調査では痤瘡の皮疹数に対しても十味敗毒湯併用群では炎症性および非炎症性皮疹数に外用後有意な改善が認められた。十味敗毒湯の構成生薬にはエストロゲン様作用⁵⁾の他、5 α -リダクターゼ阻害作用⁶⁾、*P. acnes*に対する抗菌作用⁷⁾、リパーゼ阻害作用⁸⁾、Toll like receptor 2 (TLR2) 抑制作用⁹⁾など痤瘡に対する多様な作用が報告されていることから、痤瘡の改善に対してもBPOと相乗効果を示す可能性がある。今回の調査ではBPO単独群と比較して、3週間では治療効果に有意な差は認められなかった。しかし、炎症性疾患と腸内環境との密接な関連についての報告があるため¹⁰⁾、痤瘡が慢性炎症性疾患であることを考えると、腸内環境に影響を与える漢方薬¹¹⁾を長期的に服用することで、皮膚の状態を改善させる可能性がある。

以上より、十味敗毒湯はBPOでみられる皮膚の紅斑な

どの刺激症状を軽減するために有用な薬剤であることが推察された。BPOは既に世界中で使用されているが³⁾、“日本らしい” BPOの使い方として、日本で考案された漢方薬である十味敗毒湯との併用療法を提案したい。

【参考文献】

- 1) 川島 真 ほか: 尋常性痤瘡患者での過酸化ベンゾイルゲル長期投与時 (52週間) の安全性および有効性評価—非盲検、ランダム化、多施設共同第Ⅲ相臨床試験, 臨床医薬 30 (8): 669-689, 2014
- 2) 川島 真 ほか: 過酸化ベンゾイルゲルの尋常性痤瘡を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験, 臨床医薬 30 (8): 651-668, 2014
- 3) 羽白 誠 ほか: アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果—皮疹要素別の検討—, 皮膚の科学, 10 (1): 34-40, 2011
- 4) 中西孝文 ほか: 十味敗毒湯における抗酸化能の解析, 漢方と最新治療 20 (1): 89-91, 2011
- 5) 遠野弘美 ほか: 桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体 β 結合能の評価, 薬学雑誌, 130 (7): 989-997, 2010
- 6) 遠野弘美 ほか: 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の桜皮配合の意義, 別冊BIO Clinica 3 (2): 124-131, 2014
- 7) Higaki S, et al: Activity of Eleven Kampo Formulations and Eight Kampo Crude Drugs against *Propionibacterium acnes* Isolated from Acne Patients: Retrospective Evaluation in 1990 and 1995, J Dermatol, 23 (12): 871-875, 1996
- 8) 松垣修一 ほか: 十味敗毒湯ならびにミノサイクリンの*Propionibacterium acnes*に対する抗リパーゼ作用について, 日皮会誌, 103 (1): 33-37, 1993
- 9) 金子 篤 ほか: 尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の多標的作用, 新薬と臨床, 63 (9): 1436-1447, 2014
- 10) 大草敏史: 腸内細菌叢の消化管疾患への関与, モダンメディア, 60 (11): 325-331, 2014
- 11) 服部征雄: 漢方薬の薬効には腸内細菌が関与する, 腸内細菌学雑誌, 26: 159-169, 2012

ステロイド外用薬を使用する皮膚疾患における十味敗毒湯の臨床応用

小笠原クリニック澄川診療所 皮膚科(札幌市) 竹中 ちひろ

ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏を使用する皮膚疾患2例(アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎)に十味敗毒湯を併用し、良好な結果を得られた。これには十味敗毒湯の抗炎症作用や皮膚局所でのエストロゲン様作用が関係すると思われる。

Keywords アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、ステロイド外用薬、タクロリムス軟膏

はじめに

十味敗毒湯は江戸時代の医師・華岡青洲(1760~1835)により、癰疽、疔瘡と呼ばれた皮膚疾患のために考案された処方で、その著書「瘍科方笈」に収載される。処方の成り立ちは、『和剂局方』(1151)に収載される人參敗毒散が改良を加えられて『万病回春』(1587)収載の荊防敗毒散となり、これを青洲が加減してできた処方が十味敗毒湯である。荊芥、防風、羌活、柴胡、桔梗、川芎、茯苓、甘草、生姜、桜皮の10種の生薬で構成され、後に羌活を独活に変えた処方が現代に伝わっている。またこの後に、浅田宗伯(1814~1894)が桜皮を樺楸に改めた処方と同じく現代に伝わった。こうした経緯によって、医療用漢方製剤には桜皮の処方と樺楸の処方の両方が存在している。このうち、桜皮配合十味敗毒湯は尋常性痤瘡の治療に高い有用性が報告され¹⁾、よく知られている。

本方は『化膿性皮膚疾患』という適応があり、化膿のある皮膚疾患全般に処方ができる。今回は、ステロイド外用薬やタクロリムス軟膏を必要とする皮膚疾患に対し、「炎症」及び「女性ホルモンのアンバランスによる悪化」という2点に注目して十味敗毒湯を併用し、一定の効果を得た2症例を紹介する。

症例1 アトピー性皮膚炎

症例1 42歳 女性 アトピー性皮膚炎

【現病歴】 小児期からアトピー性皮膚炎があり、寛解・増悪を繰り返していた。顔面の発疹は生理前になると悪化する傾向があり、ステロイド薬やタクロリムス軟膏の外用を行っていた。治療の中断により、顔面のかゆみ、発疹が再

び悪化してきたため、X年12月に当院受診した。

【現 症】 額に紅斑、鱗屑を認めた。

図1 経過



【経過】 顔面の皮疹部分にデキサメタゾン軟膏の外用、十味敗毒湯の内服を開始した。

1ヵ月後には皮膚の症状は改善し、デキサメタゾン軟膏の塗布を終了しタクロリムス軟膏に変更した。2ヵ月後、タクロリムス軟膏の外用と十味敗毒湯の内服を終了した。

症例2 脂漏性皮膚炎

症例2 46歳 男性 脂漏性皮膚炎

【現病歴】 1年半前から頭部、顔面の発疹、かゆみがあり他院の治療で改善せず、X年4月 当院を受診した。

【現 症】 額、頬、頭部に紅斑、鱗屑を認めた。

【経過】 頭部にベタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステルローション、顔面にベタメタゾン吉草酸エステル軟膏の塗布と十味敗毒湯の内服を開始した。治療開始10日後には皮膚症状が軽減し、顔面はヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏外用に変更した。1ヵ月後には炎症はほぼなくなったため、ケトコナゾールクリームに変更し、十味敗毒湯の内服は継続した。6ヵ月後、症状が改善したため外用、内服とも終了し、寛解状態となった。

考 察

十味敗毒湯は抗炎症作用があるため、ステロイドなどの外用療法と併用することで炎症の改善が早く、また改善後、症状の寛解の期間が長くなる印象がある。

女性では生理前後に悪化するアトピー性皮膚炎などの湿疹病変、肌荒れは、エストロゲンが急激に減少することによる、エストロゲンとプロゲステロンのアンバランスによるもので、月経前症候群の症状のひとつと考えられる。十味敗毒湯の構成生薬として配合されている桜皮は皮膚線維芽細胞からのエストロゲン分泌亢進作用があることが報告されている²⁾。エストロゲンはテストステロンへの拮抗作用があり、この作用により痤瘡ではテストステロンによる皮脂分泌促進を抑制することでニキビが改善するのではないかと推察されている。

アトピー性皮膚炎とテストステロンの関係については、テストステロンの増加により皮膚炎が悪化したという実験の報告がある³⁾。アトピー性皮膚炎と女性ホルモンの関係についてはまだ不明な点も多いが、桜皮配合の製剤によ

る皮膚局所でのエストロゲン産生は、月経前症候群として悪化するアトピー性皮膚炎への治療の選択肢のひとつとして試みる価値があると思われた。

図2 経過



【参考文献】

- 1) 竹村 司 ほか: 尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯 (桜皮配合) の臨床効果と作用機序, 西日本皮膚科, 76 (2): 140-146, 2014
- 2) 遠野弘美 ほか: 桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体β結合能の評価, 薬学雑誌, 130 (7): 989-997, 2010
- 3) 平本恵一 ほか: アトピー性皮膚炎様症状におよぼすTestosterone投与の影響, J Environ Dermatol Cutan Allergol, 3 (4), 315, 2009

柴苓湯が有効であった囊腫性痤瘡の2例

明和病院 皮膚科(兵庫県) 黒川 一郎

難治性の囊腫性痤瘡に柴苓湯の投与を行い、著明な改善がみとめられた2例を報告する。41歳、男性。顔面に多発性の囊腫をみとめ、囊腫性痤瘡と診断、柴苓湯とロキシスロマイシンの内服を開始したところ、囊腫の数の減少、囊腫の直径の縮小がみられ、著明な改善がみとめられた。35歳、男性。顔面に囊腫、赤色結節、面皰が多発し、囊腫性痤瘡と診断、柴苓湯とミノサイクリンの内服の併用で著明な改善がみとめられた。以上の結果より柴苓湯の内服は難治性痤瘡の一型である囊腫性痤瘡の治療の選択肢の1つになり得ると考えられた。

Keywords 柴苓湯、囊腫性痤瘡

はじめに

囊腫性痤瘡は治療に難渋する痤瘡の一型であり、治療に難渋する疾患である¹⁾。囊腫に対して、ステロイドの局所注射などが行われるが、その効果は一定ではなく、注射部位の皮膚萎縮、毛細血管拡張などの副作用がみられることがある。今回、囊腫性痤瘡において、柴苓湯を投与して著効した2例を報告する。

症 例

症例1 41歳 男性

10年前より顔面に痤瘡が出現し、近医で加療されるも軽快せず、紹介受診。

【現 症】 顔面に紅斑、赤色結節、囊腫、瘢痕を多数みとめ(図1)、囊腫性痤瘡と診断した。

【経過および治療】 当初、ファロペネムナトリウム水和物200mg×3回/日を内服、アダパレン、克林ダマイシンリン酸エステルを外用するも変化はなく、メトロニダゾール250mg×2回/日、トラニラスト100mg×2回/日の内服に変更したが、著変はなかった。その後、柴苓湯4.05g×2回/日、ロキシスロマイシン150mg×2回/日の内服に変更したところ、囊腫数が著明に減少し、囊腫の直径も縮小、顔面の紅斑も消退し、著明な改善がみとめられた(図2)。なお、ice-pick scarは変化がみとめられなかった。また、副作用は特にみとめられなかった。

症例2 35歳 男性

1年前より顔面に痤瘡が出現し、薬物治療が行われていたが症状の改善がみられず、当科を紹介受診。

図1 症例1：治療前の臨床所見



多くの囊腫、紅斑がみとめられる。

図2 症例1：治療後の臨床所見



囊腫、紅斑はほぼ消退。ice-pick scarに変化はなかった。

【現 症】 顔面に多数の面皰、赤色結節、囊腫をみとめ(図3)、囊腫性痤瘡と診断した。ファロペネムナトリウム水和物200mg×3回/日の内服、クリンダマイシンリン酸エステル、アダパレンの外用をしていたが著変なく、その後、メトロニダゾール250mg×2回/日を内服するも変化がみとめられなかった。その後、柴苓湯4.05g×2回/日、ミノサイクリン100mg/日内服に変更したところ、2ヵ月後には囊腫は消退し、赤色結節、面皰も著明に減少した。なお、副作用はみとめられなかった(図4)。

図3 症例2：治療前の臨床所見



図4 症例2：治療後の臨床所見



考 察

囊腫性痤瘡は顔面に囊腫、結節を形成する難治性疾患であり、しばしば治療に難渋する。病態は不明であるが、マ

クロファージが関与した肉芽腫性炎症が関与していると考えられる¹⁾。

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤で痤瘡²⁾および痤瘡癍痕に対する有効性が報告されている³⁾。柴苓湯はステロイド様作用、線維芽細胞増殖抑制作用、活性酸素の抑制、細胞増殖の抑制、マクロファージの浸潤抑制、凝固系の活性化抑制、好中球浸潤の抑制、血管内皮細胞の活性化の抑制、炎症にともなう組織の線維化を抑制することなどが知られている⁴⁾。

囊腫性痤瘡の治療にはメトロニダゾールの内服が有効であるという報告がある⁵⁾。

柴苓湯の囊腫性痤瘡への作用機序は明らかではないが、マクロファージの浸潤抑制による肉芽腫形成への抑制、血管内皮細胞の活性化の抑制、活性酸素、凝固系の抑制、線維化の抑制などによって、囊腫形成の抑制、紅斑の消退などがもたらされたと考えられた。

柴苓湯の副作用として、間質性肺炎、偽アルドステロン症などがある⁶⁾。これらの副作用について十分に注意をしながら、治療に当たる必要がある。また、柴苓湯は多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)にも有効であることが報告されている⁷⁾。

囊腫性痤瘡と関連して、PAPA syndrome (pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne)や関節リウマチ、クローン病、潰瘍性大腸炎などの自己免疫疾患と合併することもある。これらの疾患に柴苓湯が有効との報告があり、免疫学的側面からTh1優位の疾患に対しての効果は興味深いところである。

柴苓湯は多様な薬理作用があることが知られているが、難治性の囊腫性痤瘡に有効な薬剤の1つと考えられた。

今後、このような症例の蓄積、作用機序の研究が必要と考えられる。

【参考文献】

- 1) 堀口裕治: 囊腫性痤瘡, 集簇性痤瘡, 劇症型痤瘡に対する治療, 変貌する痤瘡マネジメント, 皮膚科臨床アセット8: 238-242, 2011
- 2) 永峯由紀子: 痤瘡および肥厚性癍痕に対する柴苓湯の臨床効果, phil漢方, 22: 18-19, 2008
- 3) 許 郁江: 痤瘡癍痕に対する柴苓湯の臨床的検討, phil漢方, 48: 20-22, 2014
- 4) 牧野利明: 柴苓湯の抗炎症作用, 漢方医学, 38: 114-117, 2014
- 5) 尾口 基 ほか: Metronidazoleによる痤瘡の治療, 皮膚, 29: 995-1000, 1987
- 6) 前田 学: 柴苓湯(抗炎症・余分な水を取る), MB Derma, 211: 41-49, 2013
- 7) 酒井 淳 ほか: 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有用性に関する検討—特に排卵誘発について, 臨婦産, 54: 1330-1333, 2000

十味敗毒湯による痤瘡治療の アドヒアランス向上の試み

星が丘瀬川皮膚科クリニック(岩手県) 瀬川 郁雄

アダパレンは痤瘡治療を行う上で有効な薬剤であるが、効果発現までに時間を要し、副作用が多いことから、脱落する患者が多い。今回、十味敗毒湯を痤瘡治療の初診時から取り入れることで、アダパレン処方患者の脱落率、定着率を改善することができたので報告する。

Keywords 痤瘡、十味敗毒湯、アダパレン、アドヒアランス

はじめに

アダパレンの登場により、わが国における痤瘡治療は世界的な標準治療に一步近づいた。アダパレンは有効な薬剤であるが、一方で、皮膚の乾燥や紅斑などの副作用を有し、効果発現までに一定の時間を要すること¹⁾などから、治療途中で脱落する患者も多い。患者には予め十分に痤瘡とアダパレンの使用方法について説明を行う必要がある。当院ではアダパレンの発売当初より、図1のような患者説明用の資料、痤瘡の発症機序と経過を示した図表を作成し、痤瘡の原因、アダパレンの使用方法を説明している。しかし、多くの時間をかけて治療継続の必要性を説明しても、治療を自己中断し、暫くしてから再受診して薬が無効であったと訴える患者もいる。そこで今回、痤瘡治療のアドヒアランス向上を目的として、初診時からアダパレンを処方するという従来の治療方法から、初診時では十味敗毒湯を処方し、アダパレンは再診時から処方するという新規

の治療方法へと徐々に切り替えていき、患者の脱落率、定着率の推移を検討した。

対象と方法

平成20年11月～平成26年3月に当院を受診した尋常性痤瘡患者のうち、アクネ研究会の策定した痤瘡重症度判定基準の中等度以上の皮疹を有し、アダパレンを初めて処方した1,020例(男性264例、女性756例)を対象とした。当初は、初診時からアダパレンを処方する治療方法(表1)を行った。初診時に痤瘡の原因とアダパレンの使用方法等を説明すると時間を要するため、時間を短縮することおよび脱落例を減らすことを目的として初診時では十味敗毒湯を処方し、アダパレンは再診時から処方するという治療方法(表2)へと徐々に切り替えた。調査期間中の脱落率、定着率は以下の計算式で年度ごとに算出した。

図1 アダパレンの患者説明用の資料(当院作成)

アダパレンの使用方法

【アダパレンの効果】

アダパレンは、毛穴を詰まりにくくするだけでなく、反応し始めるのに2～3ヵ月、効果がはっきりするまで半年以上かかります。しかし、続けることで肌のきめが細くなり、ニキビの出来にくい皮膚になります。

【アダパレンの使用方法】

アダパレンは、夜のみ用います。洗顔後に、(化粧水を用い)、ニキビのある部位には外用抗菌薬をポチポチと塗布し、顔面のニキビの出来やすい部位にアダパレンを薄く塗ります。副作用の予防のためにその上から保湿剤を用いることもあります。

【アダパレンの副作用】

アダパレンを使い始めると、皮膚の赤み、ヒリヒリ感、乾燥感、痒み等の違和感が8割以上の患者さんにみられますが、徐々に落ち着きます。初めから広範囲に用いず額部などの目立たないことから試します。副作用が出た場合は一度休薬した後に使用を再開します。

脱落率と定着率の評価方法

脱落率：
$$\frac{\text{アダパレン処方後に全く来院しなかった患者数}}{\text{アダパレンを初めて処方した患者数}} \times 100$$

定着率：
$$\frac{\text{アダパレン処方後1年間に5回以上受診した患者数}}{\text{アダパレンを初めて処方した患者数}} \times 100$$

結果

脱落率の推移を図2に示す。アダパレンを初診時から処方する方法での脱落率は30.3%(43/142)であったが、十味敗毒湯を併用することにより、脱落率の低下が認められた。今回の検討では男女比が約1:3と女性の割合が多いものの、早期に脱落する症例は男性が多かった。

定着率の推移を図3に示す。アダパレンを初診時から処方する方法での定着率は35.9% (51/142)であったが、十味敗毒湯を併用することにより、定着率の向上が認められた。男性は脱落率が高いものの、定着率も高かった。

症例(改善例)

今回の対象患者のうち、治療後に痤瘡の改善が認められ、写真撮影に同意の得られた患者(17歳、男性)の所見を図4-7(次頁参照)に示す。

考察

尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯とアダパレンの併用療法を検討した報告²⁾は既に存在するが、十味敗毒湯がアダパレンのアドヒアランスに及ぼす影響を評価したものは見当たらない。今回、初診時に十味敗毒湯を処方することで、再診時からアダパレン治療を開始した後の脱落率、定着率に改善が認められた。アダパレンで患者が治療から脱

表1 アダパレンを初診時から処方した従来の治療方法

初診時
● 痤瘡の原因とアダパレンの使用法の説明(各5分、計10分間) 処方例: ①ディフェリン®軟膏15g(1日1回 夜 塗布) ②アクアチムクリーム®10g(1日2回 朝夜 塗布) ③ミノマイシン®(50mg)2錠(朝夕食後 内服)
再診時(2週間後)
● 0.5FTUの説明 ● 必要に応じて保湿剤の追加処方 処方例: ①②③do 処方

表2 十味敗毒湯を初診時から処方した新規の治療方法

初診時
● 痤瘡の原因の説明(5分間) 処方例: ①クラシエ十味敗毒湯エキス細粒6.0g(1日2回 朝夕食前 内服) ②アクアチムクリーム®10g(1日2回 朝夜 塗布)
再診時(2週間後)
● アダパレンの使用法の説明(5分間) 処方例: ①②do 処方 ③ディフェリン®軟膏15g(1日1回 夜 塗布)
再診時(6週間後)
● 0.5FTUの説明 ● 必要に応じて保湿剤の追加処方 処方例: ①②③do 処方

落する原因は、局所の刺激による様々な程度の副作用と効果発現に2~3ヵ月を要することにある。アダパレンを初診時から使用した場合は、抗菌薬の内服、外用を行っているにも拘らず、皮疹が悪化した症例すらある。アダパレンの使用法の説明の際に皮疹の悪化の可能性を患者に十分に説明したつもりでも、患者側にとっては治療満足度が低く脱落に繋がったと考えられる。

今回、初診時にアダパレンを処方せず、初めの2週間は十味敗毒湯の内服と抗菌薬の外用のみを用いた。その結果、痤瘡の炎症性皮疹の改善傾向を患者自身が実感することが多いこと、炎症性皮疹の改善によりアダパレンの刺激による副作用が軽減することが脱落率の低下に繋がったと考えられる。定着率は、治療に対する患者の満足度とも

図2 脱落率の推移

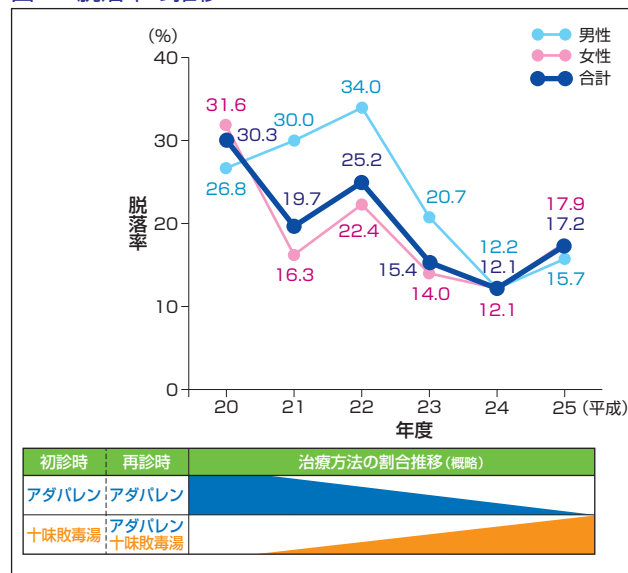
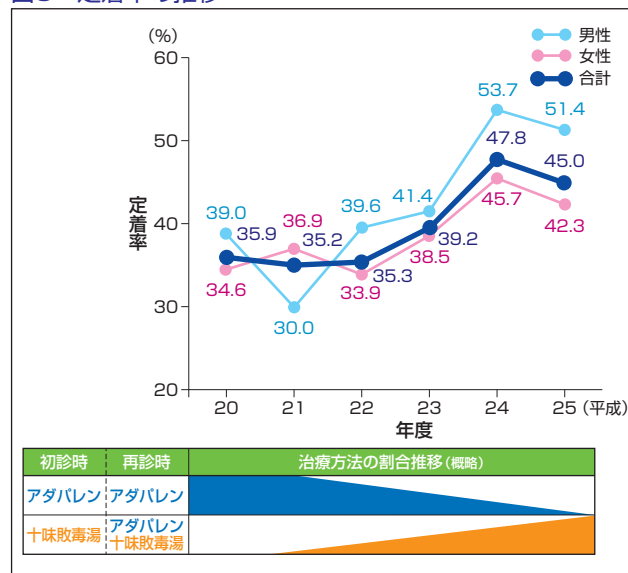


図3 定着率の推移



考えられる。十味敗毒湯と外用抗菌薬の併用だけでも、早期より痤瘡の改善効果を示すことが報告³⁾されており、アダパレンによる効果が明らかとならない治療開始2～3ヵ月までは十味敗毒湯の効果で痤瘡を抑制し、その後はアダパレンの効果により改善傾向が著明となり、定着率の向上に繋がったものと考えられる。アダパレンによる治療を行なうことは、患者にとっても様々な困難と戦う気持ちが必要となる。苦い漢方薬を我慢して内服することは、患者の痤瘡治療に対する強い心構えを持たせることに繋がり、定着率の向上に寄与しているのかもしれない。

まとめ

初診時からアダパレンを処方するという従来の治療方法を主に行っていた平成20年度の脱落率は30.3%、定着率は35.9%であった。その後、初診時では十味敗毒湯を処方し、アダパレンは再診時から処方するという新規の治療方法を取り入れ、徐々にその割合を増やしたところ、平成25年度には、脱落率17.2%、定着率45.0%とアドヒアランスの向上を認めた。以上より、痤瘡治療の初診時から十味敗毒湯を取り入れることは、アダパレンによる痤瘡治療のアドヒアランス向上のために有用であると考えている。

図4 初診時(X年11月1日)



顔面に膿疱を伴う強い炎症性皮疹を多数認める。十味敗毒湯とナジフロキサシンの外用を始める。

図5 再診時(X年11月15日)



膿疱の数が減り、皮疹もわずかに改善してきている。アダパレンを開始した。

図6 再診時(X年12月20日)



皮疹の平坦化がみられる。毛孔一貫性にアダパレンの刺激による紅斑を認めるものの、治療は継続できている。

図7 再診時(X+1年6月4日)



紅色丘疹はわずか、淡い紅斑が主体となる。

【参考文献】

- 1) 林 伸和: ニキビ患者のQOL向上のために～外用レチノイドへの期待～, 皮膚の科学, 8 (6) : 793-799, 2009
- 2) 乃木田 俊辰: 炎症性皮疹を伴う尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯内服とアダパレン0.1%外用の併用療法の検討, 医学と薬学, 67 (2) : 251-256, 2012
- 3) 竹村 司 ほか: 尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯(桜皮配合)の臨床効果と作用機序, 西日本皮膚科, 76 (2) : 140-146, 2014

抑肝散加陳皮半夏と皮膚疾患

真田クリニック（神奈川県） 板倉 英俊

軟膏の選択と同様に漢方薬も皮膚の状態に応じて治療薬を選択することから、漢方薬は皮膚科の診療において親和性が高いと考えられる。漢方薬は、皮膚の状態に応じて滋潤薬、燥湿薬、清熱薬、祛風薬や熄風薬を選択するが、特に中枢性のかゆみには抑肝散加陳皮半夏などの熄風薬が用いられる。そこで本稿では、慢性痒疹およびアトピー性皮膚炎の症例に抑肝散加陳皮半夏を使用したところ、かゆみなどの皮膚症状の改善に加え、かゆみに対する執着心の緩和や睡眠不足の改善も得られた症例を経験したので報告するとともに、抑肝散加陳皮半夏の皮膚科における使用法について考察した。

Keywords 抑肝散加陳皮半夏、かゆみ、皮疹の悪循環、執着心、睡眠

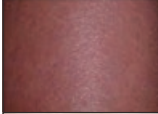
はじめに

皮膚科の診療に漢方薬は非常に親和性が高いと考えている。なぜなら、皮膚科の軟膏の選択と漢方薬の選択は、同様の思考パターンから導き出されるからである。例えば、皮膚を観察して触診し、乾燥・湿潤・炎症で熱が強いと皮膚の病態を判断する。そして、乾燥した肌に対しては保湿作用のあるワセリンなどを使用し、ジュクジュクした湿潤肌には亜鉛華軟膏で乾かす。もし熱が強く赤みもあるときは抗炎症作用のあるアズレンなどを使用し、かゆみには局所性止痒作用のある抗ヒスタミンの外用薬や中枢性止痒作用のある抗ヒスタミンの内服薬を選択する。現在広く使用されるステロイドは、湿潤と炎症がまじりあった皮膚の病態に使われる。漢方医学では、やはり皮膚をよく観察し、乾燥していれば滋潤薬、湿潤であれば燥湿薬、熱が

強ければ清熱薬、そして局所性のかゆみには祛風薬を使用し、中枢性のかゆみには熄風薬を使用する（図1）。祛風薬、熄風薬に含まれる「風」は、風邪（ふうじゃ）とも言い、身体に病態を引き起こす六淫の一つの風を指す。漢方医学では「痒自風来」と、かゆみは風によって引き起こされると考えてきた。この風には、外界から皮膚を刺激する外風と、体の中で発生する内風とに分けられる。この外風の治療法を祛風と呼び、内風の治療法を熄風と呼ぶ。熄風には、かゆみを抑えるだけでなく、イライラやけいれん、気血の上逆を抑える作用がある。熄風薬の「イライラ」のような精神への作用も、間接的に皮膚のかゆみを減らすことに貢献する。祛風薬の代表方剤には十味敗毒湯・消風散があり、熄風薬の代表方剤には抑肝散加陳皮半夏・加味逍遙散などがあげられる。

今回は、抑肝散加陳皮半夏の皮膚科での使用法について

図1 皮膚の病態と漢方治療

	皮膚の病態	皮膚科治療		漢方治療	代表方剤
	乾燥	潤す ワセリンなど		滋潤薬	当帰飲子 四物湯 六味丸
	湿潤	乾燥させる 亜鉛華軟膏など	乾燥させて炎症を除く ステロイド	燥湿薬	五苓散 胃苓湯 柴苓湯 猪苓湯
	熱が強い	抗炎症作用 アズレンなど		清熱薬	黄連解毒湯 溫清飲 白虎加人参湯
	かゆみ	局所性止痒薬		祛風薬	十味敗毒湯 消風散
		中枢性止痒薬		熄風薬	抑肝散加陳皮半夏 加味逍遙散

述べる。抑肝散の出典は「保嬰撮要」で、「抑肝散肝経の虚熱、搐を発し、或いは発熱して咬牙し、或いは驚悸して寒熱し、或いは木、土に乗じ、而して痰涎を嘔吐し、腹脹り食少なく。睡臥安からざるを治す」とある。「浅井家腹舌秘録」には、「左の臍の辺より、心下までも動悸盛んなるは、肝木の虚に痰火甚だしき症也。北山人、常に抑肝散に陳皮・半夏を加え、験を取るに数百人に及ぶ。」とある¹⁾。これより抑肝散加陳皮半夏は抑肝散に痰飲を合併し、その腹証として臍傍動悸を触れる者に良いと考えられる。

湿疹の治療では、湿疹の名の通り、体の余計な湿を治療しなければならない。抑肝散に陳皮・半夏を加え、水液代謝を強化された抑肝散加陳皮半夏は、より湿疹の治療に向いた方剤と言える。

では、抑肝散加陳皮半夏は臨床で具体的にどのように使われるか？

抑肝散加陳皮半夏は、かゆみのためによく眠れない、もしくはかゆみや皮疹そのものに執着があり、掻いてしまうことで二次性の湿疹を作り出して悪循環に陥るケースが適応となる。他人からみると「そんなに神経質に掻かなければ治るのに」というときに使うのである。

症例1 慢性痒疹

慢性痒疹は、強い痒痒を伴う孤立性の丘疹や小結節をいう。掻破などにより増悪し、難治性の結節を形成する。

症例は48歳の女性、主訴は慢性痒疹による全身のかゆみである。経過は、10年前からの全身のかゆみのために、他院皮膚科へ通院していた。慢性痒疹と診断され、抗アレルギー薬、ステロイド(クロベタゾールプロピオン酸エステル)の軟膏およびステロイドテープ剤を処方され、ときどきトリウムシノロンアセトニド注射を受けていたが効果がなく、かゆみのコントロールができないため、当院を受診した。

望診では、やせ型で、無数の痒疹が四肢に散在していた。追加して問診を聴取すると、ストレスが多く、かゆみのために不眠がちで、いつも四肢を掻きむしっているとのことであった。小学校二年生の双子の育児をしていて、育

児に対してもストレスをかかえていた。そして、やや便秘気味とのことであった。脈は弦細、舌はやや紅色、薄白苔、腹診では左の胸脇苦満を軽度に触れて、左臍傍部に動悸を認めた(図2)。

かゆみによるストレスと子育てによるストレスが重なりあって皮膚を掻いてしまい症状が改善しないと考え、抑肝散加陳皮半夏エキス細粒7.5g/2xを処方した。なお、軟膏はそのまま継続とした。2週間後の再診のときには、かゆみに対して許容度が増え(かゆみが「許せるようになった」)、夜に眠れるようになった。また、(予想していなかったことだが)便秘も軽減した。このため、抑肝散加陳皮半夏の処方を継続した。その後、ステロイド軟膏はステロイ

図2 症例1 48歳女性 四診

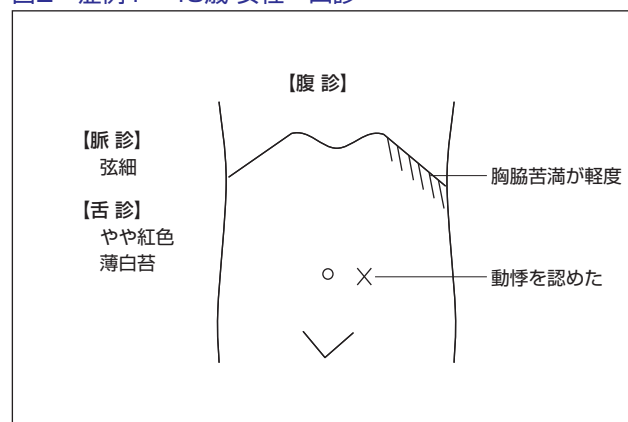
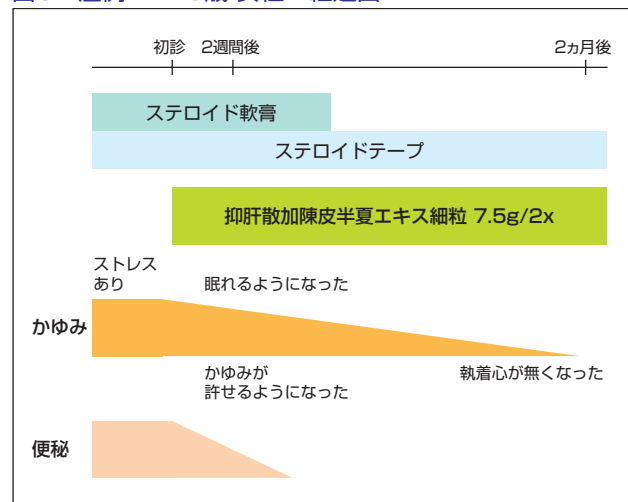


図3 症例1 48歳女性 経過図



ドテープ(フルドロキシコルチド)の貼付のみに変更し、2ヵ月後には腕に数個の痒疹が残存するものの、それ以外の皮疹はなくなり、落ち着いた生活になった。なお、漢方薬の服用をはじめから、ステロイド注射は一度も必要としなくなった。

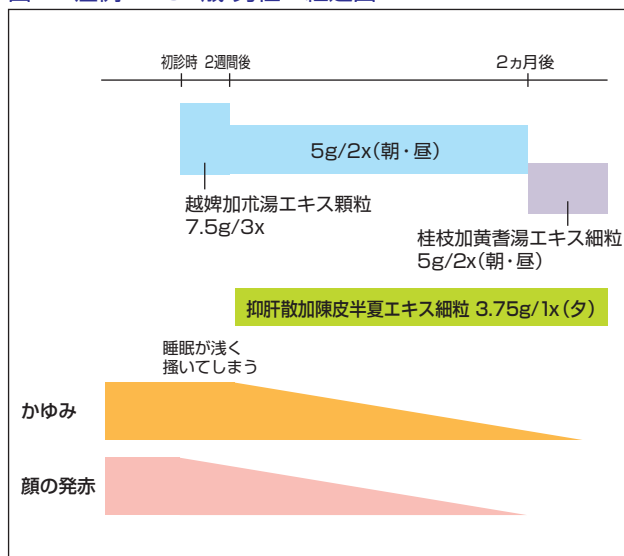
本例は、掻破つまり掻きむしることで、いつまでも治療がうまくいかず、かゆみに対して執着心が強かった症例である。抑肝散加陳皮半夏でその執着心を取ることで、治療がうまくいった症例であった(図3)。

なお、皮疹の赤みが鮮やかでかゆみが強いときは、抑肝散加陳皮半夏のみではコントロール出来ないときがある。そのようなときは、抑肝散加陳皮半夏に黄連解毒湯を併用することでしばしば効果を得る。

症例2 アトピー性皮膚炎

症例は31歳の男性。子供のときからのアトピー性皮膚炎があり、全身のかゆみのために当院を受診した。皮疹の状態は、首から上の発赤、特に髪が生え際・上眼瞼・下眼瞼、上肢の発赤が著明で、皮膚は全体的に褐色であった。今回は、花粉飛散の時期になってから症状が悪化した。舌はやや紅色、薄黄苔、やや胖大、脈は弦滑、やや数であった。花粉症の時期からの悪化とのことで、風水と考え、越婢加朮湯エキス顆粒7.5g/3xを処方したところ、やや顔の赤みは軽減するものの、かゆみのために睡眠が浅くなり掻いてしまうとのことであった。越婢加朮湯の麻黄も浅眠の原因ではないかと考え、処方を越婢加朮湯エキス顆粒5g/2x(朝・昼)と抑肝散加陳皮半夏エキス細粒3.75g/1x(夕)に変更した。その結果、発赤はかなり軽減し、2ヵ月間の内服で顔の発赤がほぼ消失したため、桂枝加黄耆湯エキス細粒5g/2x(朝・昼)、抑肝散加陳皮半夏エキス細粒3.75g/1x(夕)とした。現在も来院されているが、最低限のステロイドと保湿剤でほぼコントロールできている(図4)。夜間は、陰血を養う時間であり、陰血を養うことで肌は滋潤されて回復することができる。肌のゴールデンタイムといって、22時から深夜の2時にしっかり寝ることが大事というが、漢方の時間医学の考え方にも、非常に合致

図4 症例2 31歳 男性 経過図



していると思われる。実際、多くの夜更かしのアトピー性皮膚炎はなかなかよくならない。よい睡眠を得るために、生活指導も行いつつ、抑肝散加陳皮半夏で睡眠の質を高めて、皮膚の治る時間を確保することも、大変有効な方法と考えられた。

おわりに

抑肝散加陳皮半夏をうまく使うと、環境因子であるストレス、睡眠不足を改善し、掻破による皮疹の悪循環を軽減することができる。この処方だけで皮疹の治療が完成するわけではないが、漢方薬ならではの作用で、標準治療にプラスして治療の幅を広げることができる。

【参考文献】

- 1) 小山誠次: 古典に生きるエキス漢方方剤学, メディカルユーコン: 1111-1128, 2014

白虎加人參湯と黄連解毒湯で 加療した顔の赤みの3症例

ラサ内科皮膚科クリニック(新潟県) 諸橋 弘子

漢方医学では、皮膚の症状は全身状態の表れといわれ、顔の赤みやほてりを上焦の熱と捉えている。今回、女性の顔の赤みやほてりに対し、白虎加人參湯と黄連解毒湯の併用加療を試みたところ、標治にて比較的短期間での改善を認めた。短期間での治療効果を求めるために、単剤での治療よりも速やかな効果発現が期待できる白虎加人參湯と黄連解毒湯の併用が有用であると考ええる。

Keywords 顔の赤み・ほてり、白虎加人參湯、黄連解毒湯、錠剤

はじめに

美容に対する女性の関心は今昔変わらずに高く、しみやくすみに対する美白スキンケア市場はかなり拡大している。痤瘡などの皮疹も女性の悩みの一つではあるが、特に皮疹がない場合であっても、顔の赤みやほてりを訴えて来院する女性は少なくない。しかしながら、赤みやほてりに対して確立された治療法はなく、西洋医学的な対症療法では十分な効果が得られない症例も存在する。一方、漢方医学では顔の赤みやほてりを上焦の熱と捉えて、清熱作用のある漢方薬を使用することで改善する場合がある。

今回、顔の赤み・ほてりに対し、白虎加人參湯と黄連解毒湯を併用したところ、標治にて軽快した症例を経験したので報告する。

症例1 43歳 女性

【主 訴】 頬の赤みとほてり

【現病歴】 3年前より顔の発疹の治療でステロイド外用剤を半年間塗布していたが、その副作用により頬の赤みとほてりが治らない。

【診 断】 酒皰様皮膚炎

【経 過】 前医の処方(ミノサイクリン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、白虎加人參湯エキス顆粒、メトロニダゾール軟膏)は中止し、外用薬は処方せず、白虎加人參湯エキス錠12錠/日および黄連解毒湯エキス錠18錠/日のみを処方したところ、2ヵ月で改善が認められた(図1)。

症例2 34歳 女性

【主 訴】 顔の赤みとほてり

【現病歴】 2年前より顔の赤みと痤瘡で市販の外用薬を使用していた。痤瘡は改善してきたが、顔の赤みとほてりが困る。

【診 断】 尋常性痤瘡

【経 過】 市販の外用薬は中止し、白虎加人參湯エキス錠12錠/日、黄連解毒湯エキス錠18錠/日を処方し、3ヵ月で症状は消失した。

症例3 20歳 女性

【主 訴】 頬の赤みと痒みのある発疹

【現病歴】 10年前より、頬の赤みと痒みのある発疹が続く。

【診 断】 顔面湿疹

【経 過】 白虎加人參湯エキス錠12錠/日、黄連解毒湯エキス錠18錠/日、エピナスチン塩酸塩20mg 1錠/日、外用薬(ヘパリン類似物質)にて1ヵ月で完治した(図2)。

考 察

漢方医学では、「皮膚は内臓の鏡」といわれるように、皮膚の症状は全身の状態の表われと考え、顔の赤みやほてりについては上焦の熱と捉えることができる。急性症状を呈している場合は、標治として皮表の症状を目標に清熱などの対症療法が中心となるが、慢性症状の場合は標治のみで治癒に至らせることは困難で、五臓六腑・気血水のバランスを捉えて治療する本治が必要となる¹⁾。しかしながら、標治に比べ、本治の場合は効果が発現するまでに時間がかかってしまうことがある。皮膚科の場合、症状の程度が患者からもわかりやすいため、短期間で効果が認められないと他院へ行ってしまう患者も少なくない。皮膚科診療においては脱落例を減らすためにも、速やかな効果発現が期待できる治療法が必要となる。そこで、今回、女性の顔の赤みやほてりに対し、清熱作用を持った白虎加人參湯と黄連解毒湯の併用で加療を行なったところ、標治ではあるが

図1 症例1



図2 症例3



図3 白虎加人参湯の構成生薬⁸⁾

白虎加人参湯			
人 参 (1.5)	生津・補気		
白虎湯			
石 膏 (15)	清熱瀉火	解毒	
知 母 (5)			
粳 米 (8)	生津	健脾	
甘 草 (2)			

図4 黄連解毒湯の構成生薬⁹⁾

黄連解毒湯			
黄 連 (1.5)	清熱瀉火・解毒・涼血・化湿	利胆	
黄 芩 (3)			
黄 柏 (1.5)			
山梔子 (2)			

1～3ヵ月と比較的短期間での改善を認めた。

白虎加人参湯には石膏・知母、黄連解毒湯には黄連・黄芩・黄柏・山梔子といった清熱作用のある生薬が配合されており(図3、4)、それぞれ赤みやほてりが現れるアトピー性皮膚炎^{2, 3)}や酒皰様皮膚炎^{4, 5)}などに使用される。

今回のような難治の症例に対しては、単剤での治療よりも、清熱作用を増強し、速やかな効果発現が期待できる白虎加人参湯と黄連解毒湯の併用は有用であった。なお、清熱作用を強力にしたことで懸念される冷えの悪化や下痢などの胃腸障害、さらには肝臓や腎臓における大きな副作用は今のところ経験していない。

顔の赤みやほてりに対しては、三物黄芩湯や升麻葛根湯、治頭瘡一方なども使われることがあるが、今回のような症例にはファーストチョイスとなりにくい上に、こ

れらには錠剤がない。漢方薬には独特の味や匂いがあるため、顆粒剤などでは服用の拒否や継続服用が困難な場合がある。実際、漢方薬を服用している患者のうち約3割は「味がまずい」や「粉っぽくてむせてしまう」などを理由として顆粒剤が飲みにくいと回答し⁶⁾、また味や匂いなどを理由として漢方薬が飲みにくいと訴える患者では錠剤を希望しているとの報告もある⁷⁾。一方、白虎加人参湯と黄連解毒湯には錠剤が存在する。特に黄連解毒湯は苦味が強く、飲みにくさを訴えるケースが多い。そこで、今回、味や匂い、粉っぽさを感じにくい錠剤を使用したところ、1～3ヵ月間の継続服用が可能であった。また、2剤を併用することで1回の服用数が多くなることから、服薬コンプライアンスの低下が心配されるが、治したいと強く願う患者にとっては服薬困難な量ではなかった。

以上のことから、白虎加人参湯と黄連解毒湯の錠剤の併用は顔の赤みやほてりに対して有用であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 二宮文乃: 図解・症例 皮膚疾患の漢方治療, 源草社: 11-83, 2008
- 2) 夏秋 優: 白虎加人参湯のアトピー性皮膚炎患者に対する臨床効果の検討, 日東医誌, 59 (3): 483-489, 2008
- 3) 豊田雅彦 ほか: 2.アトピー性皮膚炎に対する黄連解毒湯の臨床効果: 随証投与の有用性を含めて, 漢方と免疫・アレルギー, 18: 77-86, 2005
- 4) 橋本喜夫: 酒皰及び酒皰様皮膚炎に対する漢方薬の有用性—特に白虎加人参湯の有用性—, 漢方医学, 34 (4): 45-50, 2010
- 5) 手塚匡哉: 酒皰様皮膚炎に対するクラリスロマイシンと黄連解毒湯の併用療法の検討, 新薬と臨床, 56 (7): 164-171, 2007
- 6) 五十嵐信智 ほか: 漢方専門外来受診患者における漢方薬服用に関する実態調査—漢方薬に対する患者の認識とコンプライアンス—, 日東医誌, 60 (4): 435-442, 2009
- 7) 吉岡史郎 ほか: 漢方薬の服薬に関する薬剤師の関与, 臨床と研究, 81 (6): 111-112, 2004
- 8) 安井廣迪: 臨床応用漢方処方ガイド, コーリン: 38-39, 2015
- 9) 安井廣迪: 臨床応用漢方処方ガイド, コーリン: 42-43, 2015

女性が悩む「のぼせ」に対する漢方薬の使い分けの検討

かもい女性総合クリニック(神奈川県) 田中 純也

ストレス社会といわれる現代では自律神経のバランスを崩しやすく、強いのぼせ症状を訴える患者をしばしば経験する。婦人科における「のぼせ」は更年期に多くみられる症状だが、最近では30～40歳代の女性がのぼせに悩み来院する。今回、のぼせを主訴とした女性患者31例(26～54歳)を対象に、のぼせとその随伴症状に着目した漢方薬の選択治療を検討した。選択基準は、「のぼせが非常に強く・便秘がある場合は三黄瀉心湯」、「のぼせが強～中程度の場合は黄連解毒湯」、「のぼせは中～弱程度・疲労倦怠や不眠のある場合は加味帰脾湯」とした。原則2週間以上の服薬とし、のぼせを6段階で評価した。その結果、のぼせは投与2週間後から有意な改善を示した。ストレス社会の現代では、のぼせは幅広い世代にみられる症状であり、患者を取り巻く環境にも考慮した治療が重要と考える。のぼせの程度を主軸に、便秘、疲労倦怠や不眠の随伴症状に着目した漢方薬の選択治療は、幅広い世代の「のぼせ」に有用であると示唆され、中でも疲労倦怠や不眠の多い30～40歳代前半(更年期の前段階)には、加味帰脾湯が有用ではないかと考える。

Keywords のぼせ、方剤鑑別、便秘、不眠、加味帰脾湯

緒言

ストレス社会といわれる現代では自律神経のバランスを崩しやすく、強いのぼせ症状を訴える患者をしばしば経験する。婦人科における「のぼせ」は更年期の女性に多くみられる症状であるが、最近30～40歳代の女性も「のぼせ」に悩み来院してくるようになってきた。「のぼせ」はエストロゲンの低下に起因する症状のひとつであり、西洋医学ではホルモン補充療法(HRT)が治療のひとつに挙げられる。しかし、女性にとって「更年期」を連想させるHRTは、治療提案時に気分を落ち込ませることが多く、どの世代の女性においても少なからず抵抗感を抱くように思われる。そこで当院では、可能な限りHRTの前段階に、まずは漢方治療を提案している。漢方治療で効果が不十分な場合に次の段階としてHRTを提案すると患者はHRTを受け入れやすいようである。

婦人科領域ではのぼせに対する代表の漢方薬に桂枝茯苓丸や加味逍遙散が挙げられる¹⁾。しかし、これらの方剤では苦慮する強いのぼせや、疲労による衰弱や不眠などの症状を随伴する患者が多くみられるようになった。そこで、のぼせの性質(実熱or虚熱)を基に、漢方薬の方剤鑑別を行い、その有用性を検討した。

対象と方法

2013年7月～10月の間にのぼせを主訴に来院した女性患者31例(平均年齢 42.6 ± 7.5 歳、26～54歳)を対象とした。除外症例は甲状腺機能亢進症、多血症、主治医が不適当と判断した患者とした。また、調査開始後、新たな併用薬剤の追加は禁止とした。漢方薬の選択基準は、①のぼせが非常に強く・便秘がある場合は三黄瀉心湯、②のぼせが

表 患者背景

	全 体		三黄瀉心湯	黄連解毒湯	加味帰脾湯
症例数	31例		7例	13例	11例
年齢	42.6±7.5歳(26～54)		42.1±9.0歳(26～54)	45.5±5.4歳(36～53)	39.5±7.9歳(30～54)
年齢分布※	25～34歳	6例(19.4%)	1例(14.3%)	0例 (0%)	5例(45.5%)
	35～44歳	11例(35.5%)	3例(42.9%)	5例(38.5%)	3例(27.3%)
	45～55歳	14例(45.2%)	3例(42.9%)	8例(61.5%)	3例(27.3%)
BMI	21.7±3.1		22.7±4.2	21.3±3.0	21.6±2.7
併用薬	なし 18例 あり 13例		なし 4例 あり 3例 抗ウイルス化学療法剤 1例、 対血管薬剤 1例、抗プラスミン 剤 1例、精神安定剤 1例(重 複例有)	なし 11例 あり 2例 ドパミン作動薬 1例、LH-RH 誘導体 1例	なし 3例 あり 8例 入眠剤 4例、ドパミン作動薬 1例、精神安定剤 1例、造血剤 1例、過活動膀胱治療剤 1例、 制酸・緩下剤 1例(重複例有)

平均±S.D., ※: %表示は、全体及び各方剤内での該当人数の割合を示す。

強～中程度の場合は黄連解毒湯、③のぼせは中～弱程度・疲労倦怠や不眠のある場合は加味帰脾湯とした。服薬は原則2週間以上とした。但し、三黄瀉心湯はその限りではないこととした。のぼせ及び便秘に関して投与前後で評価した。評価方法は、最も強い症状を「5」、症状がない場合を「0」とし、程度を6段階で判定した。また、日本産婦人科学会では、「更年期とは生殖期と老年期の間の移行期で閉経の前後5年間として、わが国の平均年齢は50.5歳とする」との定義から²⁾、45歳未満と45歳以上に群分けし、年齢層別によるのぼせの改善を検討した。

データは平均±標準偏差(S.D.)で示した。統計解析はWilcoxon signed-ranks test及びFriedman検定にて、危険率 $p<0.05$ の場合を統計学的有意とした。

結果

患者背景及び年齢の分布を表に示す。

1. のぼせの改善

のぼせの症状スコアは、漢方治療(全体)では投与前 $3.1 \pm 1.4 \rightarrow$ 投与2週後 2.0 ± 1.1 、4週後 1.7 ± 1.0 と有意に改善し、各方剤群の検討でも投与2週後及び4週後で有意に改善した(図1)。年齢層別の検討では、45歳未満、45歳以上の両群ともに投与2週後よりスコアの有意な改善が認められた(図2)。

2. 便秘の改善

便秘は、漢方治療(全体)及び黄連解毒湯は投与2週後から、三黄瀉心湯及び加味帰脾湯は投与4週後で症状が有意に改善した(図3)。

3. 安全性

漢方薬によると思われる副作用はみられなかった。

考察

近年、幅広い世代の女性が「のぼせ」を訴える傾向にあり、中でも30～40歳代前半の患者が更年期を懸念して来院する。このような患者は、エストロゲンの低下が軽度みられるものの、月経不順はあまりみられず、更年期の前段階と考えられるような状態である。患者の多くは非常に疲れた様子で、「しっかり眠りたい」という訴えをよく耳にする。30～40歳代女性の多くは育児や仕事でストレスが多く、イライラや怒りなどの熱盛(強いのぼせ)の症候があると同時に、疲弊しており、疲労倦怠感や不眠などの「気虚」の存在が示唆される。また、更年期の女性にも同様に仕事

図1 のぼせの改善

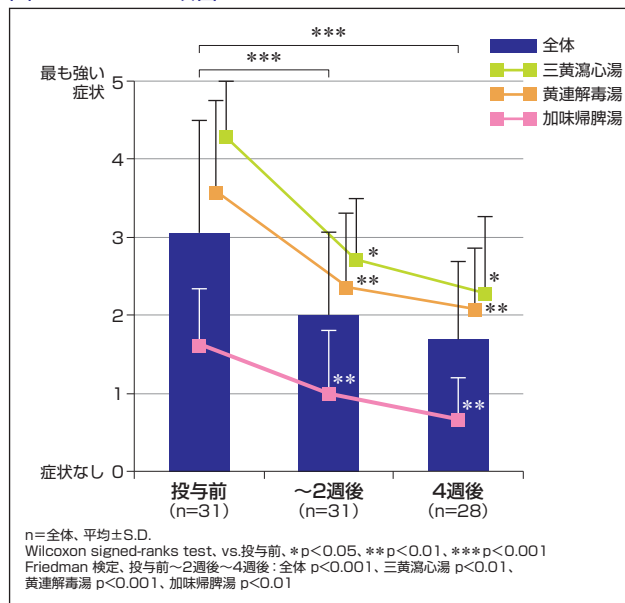


図2 のぼせの年齢層別による検討

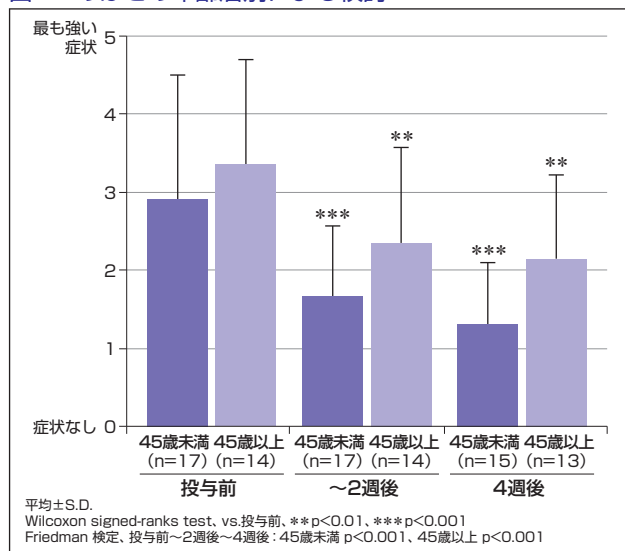


図3 便秘の改善

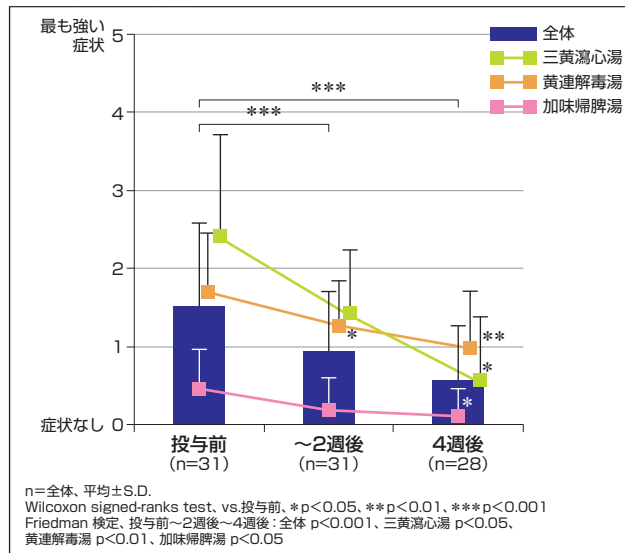


図4 方剤の構成生薬

清熱瀉火 ↑ ↓ 補気健脾	熱盛のぼせ+便秘 三黄瀉心湯	○	○		○												
	熱盛のぼせ 黄連解毒湯	○	○	○		○											
	冷えのぼせ 桂枝茯苓丸						○		○	茯苓		芍薬	桂皮				
	冷えのぼせ、イライラ・神経症傾向 加味逍遙散					○	○	○		○		当帰芍薬	生姜薄荷				
	消化吸収を助け、栄養を補給。 精神的ストレス、不眠 加味帰脾湯					○		○		○	黄耆 人參 大棗	当帰 竜眼肉 酸棗仁 遠志	生姜 木香				

※主な薬能のみ記した。

や家族の世話などストレスを感じることが多く、イライラや怒りなどを伴う強い「のぼせ」(熱盛)とともに、疲労倦怠などの「気虚」の存在が感じられる。岡は、更年期女性の治療では駆瘀血剤の鑑別に注意が向きがちになるが、同時に気虚の存在を見逃さないことが重要であるとし、イライラやのぼせなど苦痛な症状は執拗に訴えるが、普段簡単にできていたことが、頑張らないとできなくなっている(気虚)、本人も意識していないことがあると報告している³⁾。

のぼせは気の上衝が原因といわれ、「気逆」の症候と考えられている。気逆を治す生薬の代表に桂皮と黄連がある。桂皮は温薬であり、冷えを温める作用をもつことから、桂皮含有方剤は瘀血に気逆を伴う「冷えのぼせ」タイプに用いられ、黄連は寒薬であり熱を冷ます作用をもつことから、黄連含有方剤はhot flushに用いられることが多い⁴⁾。今回の対象患者は強い「のぼせ」や気虚症状が顕著であり、のぼせの原因にストレスの関与を推察した。ストレスは「肝」の疏泄を障害し、気逆(のぼせ)や、肝鬱(イライラ)などの熱盛の症候をひき起こす。この状態が続くと、脾虚(食欲不振、疲労倦怠)、心血虚(不眠)をまねき、熱(虚熱)が起きると考えた⁵⁾。そこで、のぼせを「実熱」と「虚熱」の性質で捉え、①「強い「のぼせ」」の場合は、黄連含有方剤(三黄瀉心湯、黄連解毒湯)で、短期間に熱を取り除き、②「のぼせが中～弱」の場合は、疲労、不眠といった気虚の症状に着目し、補気・理気の生薬が加味された加味帰脾湯を投与した。なお、三黄瀉心湯と黄連解毒湯の選択はのぼせ及び便秘の程度を指標とした。関連方剤の構成生薬を図4に示す。

今回の研究では、いずれの方剤でものぼせに対する有意な改善が認められ、さらに、年齢層別による検討でも、両群で有意な改善がみられたことから、のぼせの程度を主軸

とし、随伴症状(便秘、疲労倦怠、不眠)で使い分ける漢方薬の方剤選択は、幅広い年代に応用できる有用な治療法であると考えられた。中でも、更年期前段階ののぼせ患者では、エストロゲンの低下は軽度であるが疲労倦怠や不眠の気虚症状を伴うことが多く、のぼせの原因にストレスの関与が大きいと推察されることから、抗ストレス作用のある人參、大棗、生姜³⁾、及び補気の生薬を多く含む加味帰脾湯が有用だと考える。

まとめ

ストレス社会の現代では、のぼせは幅広い世代にみられる症状となってきた。のぼせの要因には様々な患者背景が存在することから、患者を取り巻く環境にも考慮して治療することが重要と考える。のぼせ治療にはその性質によった漢方薬の選択が重要であると示唆し、3剤の選択治療を検討した。その結果、のぼせの程度を主軸に、便秘、疲労倦怠感や不眠の随伴症状に着目した選択治療は、幅広い世代の「のぼせ」に対して有用であった。中でも、30～40歳代前半の更年期の前段階の患者は、疲労倦怠、不眠(気虚症状)を伴うことが多く、加味帰脾湯が有用ではないかと考える。

【参考文献】

- 1) 西村 甲: 冷え・のぼせ, 診断と治療, 97 (8): 1610-1614, 2009
- 2) 日本産科婦人科学会 編: 産科婦人科用語集・用語解説集3 金原出版株式会社 改訂第2版: pp.161, 2008
- 3) 岡 孝和: 女性医療と漢方医療 2.女性の全般的診療に役立つ漢方臨床 14.ストレスと漢方, 産婦人科治療, 92 (増): 610-612, 2006
- 4) 喜多敏明: プライマリケア漢方, 日本医事新報社: 233-238, 2007
- 5) 平馬直樹ら: 中医学の基礎, 東洋学術出版社: pp.73-81, 1995

プラセンタは 万能の臓器

吉祥寺中医クリニック(東京都) 長瀬 眞彦

プラセンタ(Placenta/英語)とは哺乳動物の「胎盤」のことである。人間の場合、胎盤の働きによって直径約0.1mmの受精卵が10ヵ月程度で約3~4kgの胎児へと成長する。発育に必要な各種臓器の機能がまだ十分に備わっていない胎児では、胎盤がさまざまな臓器の機能を代用する。胎盤は「万能の臓器」なのである。

プラセンタは古くから生薬としても用いられ、「本草綱目」(李時珍、1596年)にはヒト由来の生薬の項目に「人胞(じんぼう)」の名で収載されている。別名として、胞衣(ほうい)、胎衣(たいい)、紫河車(しかしゃ)、混沌衣(こんとんい)、仏袈裟(ぶつげさ)、仙人衣(せんじんい)の記載もあるが、その中でも「紫河車」が一般的となり現在に至る。紫河車は、気血水のすべてを補う非常に優れた補正の作用をもつ。陰陽のバランスを調整する作用があり、弱った機能や組織の修復、不足した成分を体自身が作るように組織を刺激するなどして、自然治癒力を高めることが期待されている。効用は、「温腎補精」「益気養血」「安心」であり、なかでも安神作用に優れているといわれている(表1)。

豊富な栄養素が含まれるプラセンタには、細胞

表2 プラセンタの薬理作用

- | | |
|-------------|------------|
| ● 自律神経調整作用 | ● 抗炎症作用 |
| ● 内分泌調整作用 | ● 強肝・解毒作用 |
| ● 免疫賦活・調節作用 | ● 活性酸素除去作用 |
| ● 基礎代謝向上作用 | ● 血行促進作用 等 |

参)更年期障害、疼痛、美容などにプラセンタ療法、ハート出版、長瀬 眞彦著

増殖因子の産生を誘導する可能性が示唆されている。そのため、最近では、肝機能の改善や更年期障害、乳汁分泌不全以外にも広く活用されている(表2)。例えば皮膚科領域では、肌トラブルの一つであるシミに対して、プラセンタのもつ活性酸素除去作用¹⁾、抗炎症作用²⁾、そして新陳代謝を高める血行促進作用等によりメラニンの産生が抑制され¹⁾、シミの予防や改善が報告されている^{3, 4)}。また活性酸素除去作用に加えて、線維芽細胞の増殖促進作用⁵⁾が示唆されており、コラーゲン合成の促進⁵⁾など真皮の構成物質を内側からつくりだすことから、保湿能の改善やシワ増加予防の傾向も報告されている^{3, 4)}。

アンチエイジングや美容などの目的でプラセンタの効果を期待する場合には、毎日服用を続けることで効果が現われやすくなるようであり、品質が保証されたサプリメントや健康食品などを活用するのの一考である。

プラセンタには多くの可能性が秘められている。プラセンタを安全かつ有効に活用するために、臨床報告の蓄積が切望される。

表1 プラセンタの生薬としての特性

四気	温	じっくり温めるのにすぐれ、冷えからくる症状を改善に向かわせるように作用
五味	甘	正気を補い、免疫力を高めるように作用
	鹹	ものを和らげる。腫瘍のような塊を溶かす作用
効用	温腎補精	腎を温め、精を補うことから、腎臓病、腰痛、老化、冷え症、月経関連症状、不妊等の改善につながる
	益気養血	気・血をともに補うことから、活力の増大につながる
	安心	「心」を安定させることから(安神作用)、精神不安や更年期障害、不眠、自律神経失調症等の改善につながる

参)プラセンタ療法と中医学の調整作用、ハート出版、長瀬 眞彦著

【参考文献】

- 1) 山崎正博 ほか: プラセンタエキスの持つ抗酸化酵素遺伝子の発現誘導能, *Fragrance journal* 42(12): 20-25, 2014
- 2) 伊東泰美 ほか: プラセンタエキス中の活性成分の検討ー炎症に対するプラセンタエキスの効果ー, *日本化粧品技術者会誌*, 27(3): 506-513, 1993
- 3) 佐藤三佳子: プラプラセンタエキス摂取による色素沈着予防作用, *機能性食品と薬理栄養*, 6(3): 199-203, 2010
- 4) 坪井 誠: プラセンタ経口摂取による肌状態改善効果, *Food style* 21, 13(6): 73-75, 2009
- 5) 里 史明 ほか: プラセンタエキスの皮膚線維芽細胞に与える効果, *薬理と治療*, 42(10): 735-738, 2014

日々の外来でのもう一手 ～一勤務医として漢方を使っている～

大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻 情報統合医学講座皮膚科学教室 田中 まり

編集部注: 本稿は2015年6月25日に開催された、クラシエ大阪漢方セミナーでの講演を基に、新たに田中まり先生に内容を書き下ろしていただいたものです。

はじめに

私は一皮膚科医です。漢方の専門医ではなく、門下に入ってご指導いただく機会もありませんでした。勉強会や本で学び、手探りで漢方を使い続けてきた立場から、漢方に興味はあるけれどどう使ってみたらいいのか、そう感じている先生方に、何かお伝えできればと思います。

使ってみたい。でも漢方は概念が分かりにくいし、本当に効くのか、生薬が沢山入っていて理解しにくいし…ハードルを感じます。

漢方の概念の柱に「気血水」がありますが、寺澤先生の著書¹⁾では分かりやすい表現で説明してあります(図1)。これらが、多い/少ない/巡らないと何らかの不具合が起きてきます。

大雑把でお叱りを受けるかもしれませんが、漢方での治療は、過不足や滞りのないバランスがとれているのを良い状態、病気はここからずれてしまった良くない状態で、これを真ん中の良い状態に戻してあげることだとイメージすると分かりやすいです。西洋医学でも、電解質や体温・脈拍等、ホメオスタシスでちょうど良い状態があるのと同じです。治療で方向を大きく間違えないように、寒熱・虚実、まずこの二軸は意識しておくと思いいます。

● **本当に効くのか**: ほとんどの西洋薬はEBM: evidence based medicineですが、漢方薬は違う意味のEBM: experience(経験) based medicineです。古くから使われ、長年の淘汰により残った効くものが、現在の方剤です。

● **生薬がたくさん入っていて理解しにくい**: 今の各方剤

は、従って生薬のいわば黄金比の組み合わせです。まずは1つの方剤として捉えた上で、生薬構成を見ていくとそれがどう効くのかさらに理解が深まると思います。

I. 使いやすい漢方薬を1つ、自分の頭の薬箱に

皮膚科医にまずお薦めする方剤として、**十味敗毒湯**があります。これは、華岡青洲が荊防敗毒散をもとに創った、皮疹・化膿性疾患に対する方剤で、炎症・化膿傾向を持つ皮疹の初期に幅広く使える良さがあります。

▶ **尋常性痤瘡**: 日本皮膚科学会の尋常性痤瘡治療ガイドライン²⁾で、痤瘡(炎症性皮疹)に対して、十味敗毒湯は推奨度C1で推奨されています。また、従来治療で難治な尋常性痤瘡に対し、桜皮配合十味敗毒湯の短期間高用量投与の有効性が報告されています³⁾。

▶ **アトピー性皮膚炎**: 標準治療で加療中のアトピー性皮膚炎患者に十味敗毒湯を追加して治療した研究⁴⁾では、皮疹点数が有意に改善し、なかでも湿潤・痂皮で最も改善がみられました。

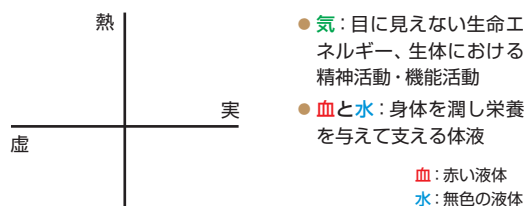
▶ **脂漏性皮膚炎**: 山本巖先生が、年齢・性別・脈診・腹診を問わず成人の脂漏性皮膚炎に対しその有効性を述べておられます⁵⁾。

▶ **酒皸**: 酒皸のびまん性紅斑に対する有効性が報告されており⁶⁾、試みる価値があります。

湿疹の治療中、ステロイド外用で毛包炎を併発して治療に難渋することが時々あります。**症例1**は、抗生物質外用で湿疹が悪化し、授乳中で抗生物質内服も難しかったため、十味敗毒湯を開始したところ内服4週間で湿疹丘疹も毛包炎も改善がみられました。このように、湿疹と感染の併発に十味敗毒湯は両者に有効で使いやすい方剤です。

もう一つお薦めする方剤は、**抑肝散加陳皮半夏**です。この方剤は、イライラする/眠れないような強い痒みに効果があり、抗アレルギー薬が増量困難な場合にも追加できる利点があります。イライラや易興奮性などの精神神経症状を抑える抑肝散は、赤ちゃんの疳の虫や、最近では認知症の攻撃性や妄想など周辺症状への有効性で知られています。それに陳皮と半夏が加わることで、消化器症状を伴

図1 漢方の概念「寒熱・虚実」、「気・血・水」



絵で見る和漢診療学(寺澤 捷年)より引用

う場合や胃腸虚弱な方により適した処方となります。

抗アレルギー薬やステロイド外用で痒痒が改善しない患者さんに対し、抑肝散加陳皮半夏を併用投与した研究⁷⁾では、皮膚の痒痒・夜間の痒痒・睡眠障害に対し有意な改善が認められました。

Ⅱ. 漢方を使うとよい疾患 ～問診と舌診は強い味方～

この病気の患者さんが来たら、もう一手としていくつかの漢方を使える。そうなれば、患者さんの治療効果が上がり、処方の機会も増え、勉強の機会も増えます。

私が漢方を処方する機会の多い疾患の一つは、酒皰です。皮膚科の先生方はよくご存知ですが、紅斑・毛細血管拡張・潮紅・ほてり・丘疹・膿疱などを症状とし、治療に難渋すること多い疾患です。紅斑・丘疹が主であれば、先の十味敗毒湯も良い手ですが、血管拡張、ほてりや熱感などには他の方剤がよいかもしれません。

そこで役立つのが、問診と舌診です。通常の皮膚科外来で腹診の時間はなかなかとれません。問診や舌診は短時間でその人のおおまかな状態が判断できて有用です。問診では、冷え・月経・便秘などについて尋ねます。さらに舌診で、白っぽく胖大・歯痕があれば当帰芍薬散を使ってみようかな、紅色で舌苔が黄色いなら清熱の黄連解毒湯にしようかな、紫色で舌下静脈の怒張があれば駆瘀血剤の桂枝茯苓丸がよいかな、などと考えることができます。

症例2は、1年前より顔面に紅斑があり生検で酒皰と診断。ほてり感と舌下静脈怒張があり愁訴が多いため、加味逍遙散を処方するも効果がありませんでした。もう一度問診をとり直すと強い便秘があり、下腹部の抵抗圧痛も認められたため、桃核承気湯に変更したところ、酒皰だけでな

く便秘も解消し頭がすっきりしたと大変喜ばれました。

Ⅲ. 副作用に気をつけて

「漢方薬は副作用がほとんど無いでしょう?」。患者さんによく勘違いされる点です。漢方薬にも副作用はあります。代表的なものとして、偽アルドステロン症・肝機能障害・間質性肺炎・腸間膜静脈硬化症などが挙げられます。

偽アルドステロン症が甘草で生じることは有名です。甘草はほとんどの方剤に入っていますので、むくみ・脱力感・筋肉痛・こばりなどが出ないか注意し、出たら中止するように、患者さんへの説明が大事です。また、比較的頻度が高いのが肝機能障害です。肝機能障害を起こしやすい生薬の代表は黄芩ですが、それ以外でも起きますので、定期的な血液検査を薦めます。間質性肺炎は、特に黄芩・柴胡・半夏を含む方剤で起こりやすく、問診で息切れや空咳・呼吸苦の有無などを聞き取り、早めの発見が大切です。また、山梔子を含む方剤を5年以上長期服用した症例で腸間膜静脈硬化症が報告されています。腹部症状や便潜血に留意し、必要に応じて大腸内視鏡等の検査を行うことが重要です。

最後に

日常診療で、抗アレルギー薬、ステロイド薬、抗生物質等で治る患者さんはそれでいいのですが、なかなか治らないうと、患者さんも私も「うーん」と困ってしまいます。私が漢方を使い始めたのも、そんな時どうにかならないかなあと思ったのが始まりです。漢方薬/西洋薬の垣根をとって、「もう一手」治療が増えれば患者さんの役に立つ、と考えれば漢方へのハードルが下がり、漢方での治療が楽しくなるのではないのでしょうか。

症例1 27歳、女性



授乳中。元来アトピー性皮膚炎があり、冬季乾燥で悪化、ステロイド外用中に毛包炎が多発。十味敗毒湯内服で湿疹丘疹も毛包炎も改善。

内服前

内服4週間後

症例2 64歳、女性



初診の1年前より顔面紅斑、ステロイドで改善せず、ダラシンTゲル®で増悪。生検で酒皰と診断。加味逍遙散で効果なく、桃核承気湯で酒皰も便秘も改善。

初診時

終診時

【参考文献】

- 1) 寺澤捷年: 気血水の3要素で維持される生体、絵で見る和漢診療学。第1版、20-21、医学書院、1999
- 2) 林 伸和 ほか: 尋常性座瘡治療ガイドライン。日本皮膚科学会雑誌 118(10): 1893-1923, 2008
- 3) 野本真由美: 難治な尋常性座瘡に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果 - 短期間高用量投与について - 西日本皮膚科 77(3): 265-269, 2015
- 4) 羽白 誠 ほか: アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果 - 皮疹要素別の検討 - 皮膚の科学 10(1): 34-40, 2011
- 5) 山本 蔵: 皮膚科臨床講座6 湿疹・皮膚炎群 I 脂漏性皮膚炎, THE KAMPO, 4(2): 50-63, 1986
- 6) 中西孝文: 酒皰のびまん性紅斑に対する「オウヒを用いた十味敗毒湯」の治療効果, Prog Med, 31(2): 381-388, 2011
- 7) 中村元一: 難治性の皮膚痒痒症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果 - 睡眠障害と痒痒の関連性に着目して - 医学と薬学 69(1): 131-135, 2013

抑肝散加陳皮半夏の痒みに対する基礎的検討

中村 元一¹⁾、村山 千明²⁾、範本 文哲²⁾

1) 中村皮膚科クリニック(新潟県) 2) クラシエ製薬(株)漢方研究所

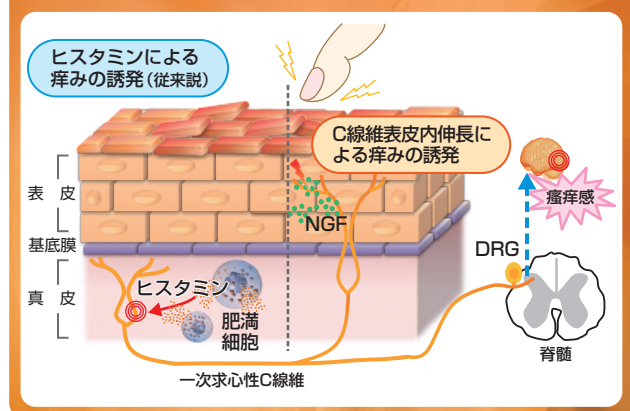
はじめに

アトピー性皮膚炎をはじめとする多くの皮膚疾患において痒みは非常に重要な愁訴であり搔破が皮膚病変を悪化させる。皮膚疾患の治療において痒みを止めることは臨床上重要である。痒みは、表皮・真皮境界部に分布する一次求心性ニューロンであるC線維の自由神経終末が、肥満細胞から放出されるヒスタミンをはじめとするメディエーターによって刺激されることにより脊髄→脊髄視床路→視床を経由して大脳皮質に伝達されて認識される。(図1) (一次求心性ニューロンの細胞体は脊髄の後根神経節(DRG)に存在する。)

皮膚科領域の痒みにおいては抗ヒスタミン薬が使用されるが、本剤が奏効しにくい難治性の痒みも存在し、睡眠障害などを引き起し、臨床上苦慮することが多い。神経症や不眠症に対し効能・効果を有する抑肝散加陳皮半夏(YKH)が、アトピー性皮膚炎患者の痒みおよび精神症状の改善に有効であることが報告されている^{1, 2)}。我々も、ステロイド外用薬や抗アレルギー薬などの西洋薬では改善が認められない患者の痒みに対し、YKHを使用することで良好な治療効果を得たことを報告している³⁾。

健常人では、C線維は表皮・真皮境界部に神経終末ネットワークを形成して分布している。しかし、アトピー性皮膚炎、乾皮症、尋常性乾癬などの患者では、多数のC線維が表皮の角層直下まで侵入していることが示されており、神経成長因子(NGF)が関与していることが報告されている⁴⁾。

図1 痒みのメカニズム



そこで今回我々は、YKHのDRGニューロンの突起伸長に対する抑制活性(NGF誘発培養ラット) (*in vitro*) および皮膚痒痒動物モデルを用いた抑制作用(*in vivo*)を検討した。

実験方法と結果

SD系5~8週齢のラットから採取したDRGニューロンを播種し、培養24時間後に10ng/mLのNGFを含む各種濃度に調製した処方・生薬エキスまたは生薬成分を添加処理し、48時間培養した。

(培養終了後にC線維のニューロンマーカーであるperipherinを用いて蛍光免疫染色を行った。)

蛍光顕微鏡下で染色画像を取得し、画像解析ソフト(Neuron J)を用いてDRGニューロン突起の長さを測定した。

(同様の培養条件下で細胞生存率をMTT法により測定した。) 培養DRGニューロンにNGFを添加処理することによってDRGニューロンの突起伸長が顕著に増加した(図2-①)。YKHエキス(1.0, 10, 100 μ g/mL)は濃度依存的にNGF誘発培養ラットDRGニューロンの突起伸長に対し抑制を示した(図2-②)。

(いずれの濃度においても細胞生存率への影響は認められなかった(図2-③)。)

(NGF無添加での培養ラットDRGニューロン突起伸長に対するYKHエキスの抑制作用は統計的に認められなかった⁵⁾。)

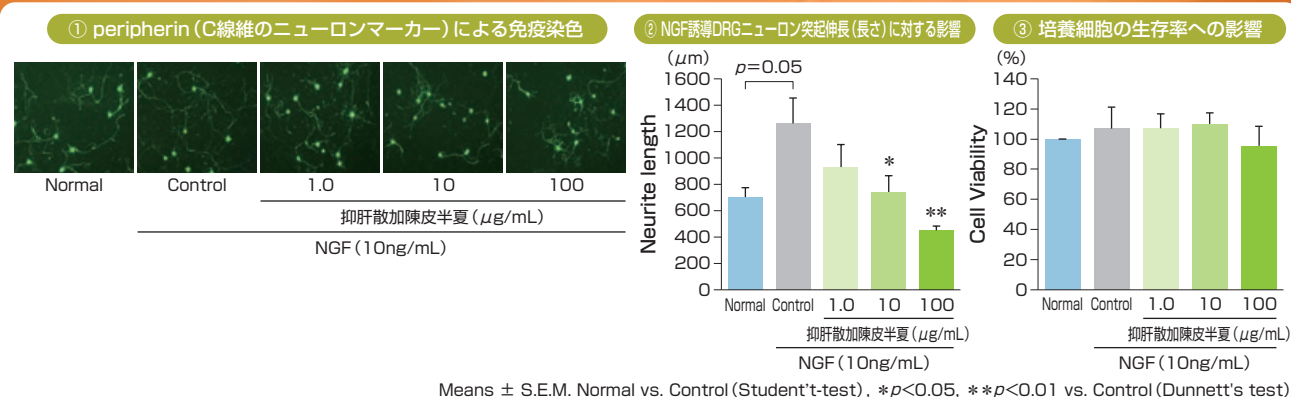
次に、YKHの構成生薬(当帰、川芎、茯苓、柴胡、釣藤鈎、白朮、甘草、陳皮、半夏)の抑制活性を検討した。柴胡および釣藤鈎が最も強い抑制活性を示した。それぞれの生薬に含まれる主成分(saikosaponin a, dおよびhirsutine、rhynchophylline)にも抑制活性が認められた。

(いずれの培養においてもこれらの生薬または主成分による細胞生存率への影響は認められなかった。)

考察とまとめ

YKHエキスは、NGF無添加の培養ラットDRGニューロンの突起伸長に抑制活性を示さなかったが、NGFにより誘発した神経突起伸長に対して濃度依存的に抑制活性を

図2 NGF誘導によるDRGニューロン突起伸長に対する抑肝散加陳皮半夏の抑制活性

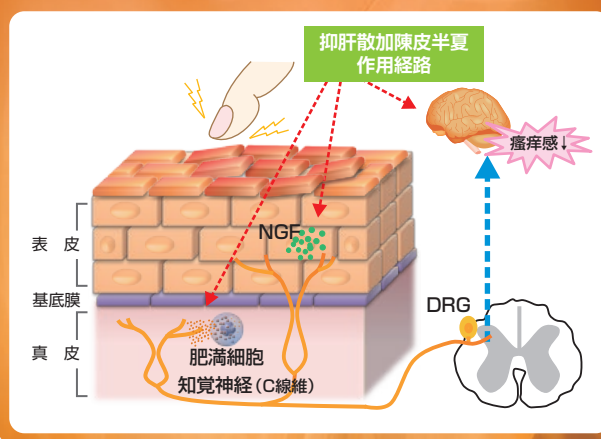


示した。現在のところ、YKHは実験動物の搔破行動を抑制するとともに表皮内への神経侵入数も減少させるとの結果が得られている(投稿準備中)。YKHはC線維の表皮内への伸長を抑制することによって抗瘙痒作用を示すことが示唆された。

構成生薬の中で強い抑制活性が認められた柴胡および釣藤鈎の主成分(saikosaponin a, dおよびhirsutine、rhynchophylline)を用いて検討を行った。抑制活性はそれぞれの主成分に由来することが明らかとなった。YKHのDRGニューロン突起伸長抑制活性は、主に柴胡および釣藤鈎に由来するものであることが示唆された。最近の研究において、saikosaponin aおよび釣藤鈎は、それぞれのpicryl chloride誘発接触皮膚炎モデルおよび2, 4-dinitrofluorobenzene誘導性アトピー性皮膚炎様モデルにおける抗炎症作用が報告されている^{6, 7)}。

これらの生薬または化合物がNGFによって誘発された神経突起伸長を抑制するのは今後検討すべき課題である。NGFは細胞膜上にあるTrkA受容体に結合し、細胞内シグナル伝達経路のリン酸化を経て神経細胞の分化誘導、生存維持、さらにシナプスの形成に働いている。実際にわれわれも、TrkAのリン酸化阻害剤であるK252a(土壤菌Nocardia sp.から単離されたアルカロイド)によるNGF誘発ラットDRGニューロンの突起伸長に対する抑制活性を確認している。このことから、上述した抑制活性のある生薬または化合物は神経細胞内シグナル伝達経路の

図3 末梢および中枢神経系の両方に働く複数の薬理学的作用による抑肝散加陳皮半夏の抗瘙痒に関する推定作用機序

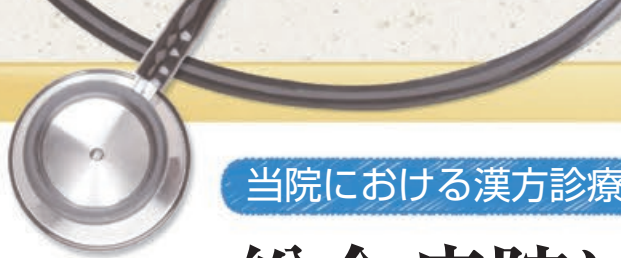


リン酸化を阻害する可能性が考えられる。

近年、痒みの認識機構および搔破行動の誘発には皮膚局部の感覚に加え、認知および感情的側面が影響する可能性が注目されている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)のような抗不安薬、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬および三環系抗うつ薬には有効な鎮痒作用があると報告されている⁸⁾。YKHはSSRIのフルオキセチンと同様の抗不安作用を示している⁹⁾。YKHの止痒作用は、末梢および中枢神経系の両方に働くことが示唆される(図3)。難治な瘙痒性皮膚疾患に対してYKHは有効な薬剤の一つであると考えられる。

【参考文献】

- 1) 黄 昌弘 ほか: アトピー性皮膚炎患者の痒みおよび精神症状の改善に着目した抑肝散加陳皮半夏の効果, 皮膚の科学, 8(2): 244-248, 2009.
- 2) 弓立達夫: アトピー性皮膚炎患者における抑肝散加陳皮半夏の効果 - イライラ感や不眠など精神神経症状の改善に着目して -, 皮膚の科学, 9増刊(15): 48-53, 2010
- 3) 中村元一: 難治性の皮膚瘙痒症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果 - 睡眠障害と瘙痒の関連性に着目して -, 医学と薬学, 69(1): 131-135, 2013
- 4) Tominaga M, et al.: Sensitization of Itch Signaling: Itch Sensitization-Nerve Growth Factor, Semaphorins., In: Carstens E, Akiyama T, editors. Itch: Mechanisms and Treatment. Chapter 17, Boca Raton (FL): CRC Press, 2014
- 5) Murayama C, et al.: Inhibitory Activity of Yokukansankachimpinange Against Nerve Growth Factor-Induced Neurite Growth in Cultured Rat Dorsal Root Ganglion Neurons, Molecules, 20(8): 14959-14969, 2015
- 6) Zhang L, et al.: Role of four major components in the effect of Si-Ni-San, a traditional Chinese prescription, against contact sensitivity in mice. J Pharm Pharmacol, 58: 1257-1264, 2006
- 7) Kim DY, et al.: Oral administration of Uncariae rhynchophylla inhibits the development of DNFB-induced atopic dermatitis-like skin lesions via IFN-gamma down-regulation in Nc/Nga mice, J Ethnopharmacol 122(3): 567-572, 2009
- 8) Tey H.L., et al.: Psychosomatic factors in pruritus. Clin Dermatol, 31(1): 31-40, 2013
- 9) Ito A, et al.: Antianxiety-like effects of chimpi (dried citrus peels) in the elevated open-platform test. Molecules 18(8): 10014-10023, 2013

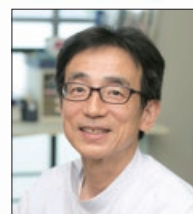


当院における漢方診療の実際

総合病院における 和漢診療科の現状と役割

医療法人社団顕鐘会 神戸百年記念病院 和漢診療科 医長 堀江 延和 先生

1987年 岩手医科大学医学部 卒業後、和歌山県立医科大学医学部 小児科に入局
1992年 那智勝浦町立温泉病院 小児科 医長
2003年 富山医科薬科大学(現、富山大学) 和漢診療学講座
2004年 紀南総合病院 小児科 副部長
2005年 麻生飯塚病院 漢方診療科
2008年 神戸百年記念病院 和漢診療科



開院100周年を機に名称も改められた神戸百年記念病院は、神戸市兵庫区の地で長年地域医療に貢献している歴史ある病院である。同院における漢方診療は、その歴史が古いだけでなく、現在では煎薬も処方できる体制が整えられている。「これからの医療において漢方診療のニーズはますます高い」とおっしゃる和漢診療科 医長の堀江延和先生に、総合病院における和漢診療科の現状と役割について伺いました。

長年にわたり地域医療に貢献する当院の和漢診療科

当院の前身は、1907年に開業した鐘淵紡績(後のカネボウ)の「兵庫工場附属病院」です。開院当時は従業員のための施設でしたが、1923年には近隣住民も診療するようになりました。しかも生活困窮者には無料で診療していたようです。

1945年には戦災で工場の大半は消失してしまい、工場は大阪に移転したのですが、被災を免れた病院は引き続き当地で診療を続けました。そして開院100周年を迎えた2007年には「神戸百年記念病院」と名称を改め、『地域になくてはならない病院になる』を基本理念に地域医療に貢献しています。

当院における漢方診療の歴史は、1982年に開設された「漢方診療科」に遡ります。当時は森雄材先生、伊藤良先生、桑木崇秀先生という漢方界では著名な先生方が交代で診療されていました。

そして1994年には、当院の特徴作りの一つに漢方診療の強化が掲げられました。上羽康之院長(現、理事長)が中心となって漢方室が設置され、富山医科薬科大学(現、富山大学)和漢診療学講座の指導の下に本格的な取り組みが始まり、翌年には鎌田晃彰先生が常勤医として着任されました。しかも薬局には漢方調剤室が併設され、病棟でも煎薬を提供できるという、全国でも稀有な体制が確立しまし

た。現在は、私が診療を担当していますが、患者さんは関西圏に限らず、広域から受診されています。

当科における漢方診療の現状

診療においては当然ながら、脈診、舌診、腹診やさまざまな訴えから患者さんの情報を入手しますが、患者さんにとっては丁寧に診察してもらっている印象があるようです。また、漢方薬の処方だけでなく生活指導や食事指導も丁寧に行っていますので、患者さんは私に家庭医としての側面を感じておられるようです。

当科で扱う疾患・領域は多岐にわたりますし、年齢層も非常に幅広いです(図1、2)。当科を受診される患者さんの中には、西洋医学的な治療を受けたくないから漢方治療を希望されるという方もいらっしゃいます。しかし、疾患やその時の状態によっては西洋医学的な治療を優先すべき場合があります。その際には、患者さんにきちんと説明をして納得いただいてから専門の診療科で西洋医学的な治療を受けていただき、当科では患者さんのADLやQOLを低下させないように必要に応じて漢方治療や食事指導を補助的に行います。

一方で、院内からの紹介患者さんもいらっしゃいます。たとえば当院の整形外科は脊椎疾患の治療に実績がありますが、整形外科的な治療で大きな痛みは取れたけれど、

わずかにしびれが残るような場合などです。

このように、洋の東西を問わずに今できる最高の医療を提供したいと考えています。

漢方の良さを広くアピール

私は長年、和歌山県の臨床病院に小児科医として勤務していましたが、当時から漢方にも興味がありましたので勉強会にも積極的に参加していました。ある勉強会で、「小児の嘔吐下痢症に五苓散の注腸が効果的」と広瀬滋之先生から教えていただき、私も早速実践したところ非常に有効であり、漢方薬の効果を実感しました。それからはさらに漢方にのめり込むように勉強を続け、富山医科薬科大学和漢診療学講座への短期留学、麻生飯塚病院漢方診療科での勤務を経て、当院に赴任しました。

現在は、日々の漢方診療に加え、漢方薬の良さを西洋医学がご専門の先生へ広くアピールすることも必要と考えて、臨床研究の成果を専門分野の学会で発表しています。昨年、過活動膀胱に対するクラシエ猪苓湯エキス細粒の効果について研究結果を発表しました。猪苓湯は患者さんの症状およびQOLの低下に対して有用であることが明らかとなりました。漢方薬は副作用も少ないので、漢方をご

図1 当院の疾患・領域別患者数(2014年度)

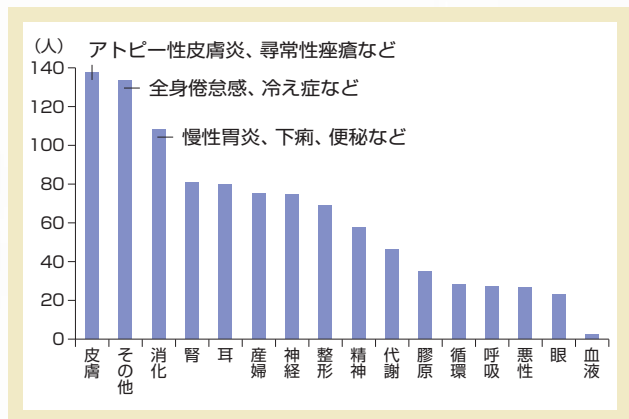
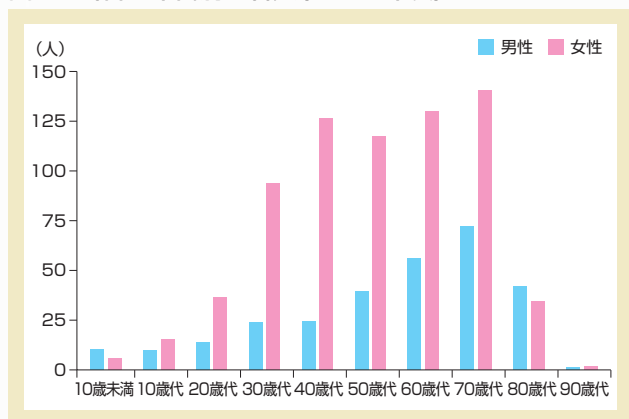


図2 当科の年代別患者数(2014年度)



存じない先生でも試してみてよい治療法だと思います。さらに、この成果が患者さんの満足度の向上につながれば良いと思っています。

漢方薬の飲みやすさ -八味地黄丸の丸薬-

患者さんに漢方薬をきちんと服用していただくために、患者さんのさまざまなご要望にできるだけお応えできるよう、当科では種々の剤形を選択できる体制を整えています。

たとえば、八味地黄丸は細粒剤や顆粒剤の粉薬や錠剤だけでなく、丸薬も処方できます。特に丸薬は、本来の生薬の良さをそのまま生かせるというメリットがあり、粉薬に比較して効果が高いという印象があります。

丸薬のもう一つの利点は、飲みやすさです。粉薬だと地黄の独特な味のために飲みにくい、錠剤は粒が大きくて飲みにくいとおっしゃる患者さんには好評です。

このように八味地黄丸をしっかりとお効かせたい、継続してきちんと服用していただきたい患者さんには丸薬を選択しています。

これからの医療における漢方診療の役割

患者さんの訴えは多様化していますので、幅広く患者さんの全身を診る漢方診療は、これからの医療にますます貢献できると思いますし、もし何らかの疾患があれば、専門の診療科をご紹介します。

緩和的な医療における役割も大きいと思います。たとえば、がん末期の患者さんをご自宅でどのように看取るかはこれからの課題ですが、まずは患者さんご自身の口から食べられ、少しでも体が楽になることが大事であり、そこに漢方の出番は確実にあると思います。

これからの医療において、漢方のニーズはますます増えると思っていますし、漢方のさらなる発展に少しでも貢献したいと思っています。

クラシエ薬品 医療関係者向けウェブサイト

漢・方・優・美

「漢・方・優・美」は Kracie が運営する医療用医薬品のウェブサイトです

▶ <http://www.kampoyubi.jp/>

このサイトでは医療用漢方製剤を中心に、製品の基本情報をまとめた「製品情報」「臨床研究報告」「勉強会・研究会のお知らせ」等のコンテンツをご用意しております。また、会員専用コンテンツでは「漢方処方解説」等、より詳しい内容をご覧いただくことができます。

クラシエ薬品は先生方の日常診療のお役に立てていただけるよう、今後も「漢方」に関する様々な情報をこの「漢方優美」を通じて発信いたします。

医療用医薬品
製品情報

臨床研究報告

勉強会・研究会
のお知らせ患者さん向け
小冊子

臨床医インタビュー

<http://www.kampoyubi.jp/>

クラシエ 漢方優美

検索

クラシエ 薬品株式会社
東京都港区海岸 3-20-20